(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-521094
(P2023-521094A)
(43)公表日　令和5年5月23日(2023.5.23)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ	*15/113 (2010.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/113	１４０Ｚ	４Ｂ０６５
Ｃ１２Ｎ	*5/10 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/10		４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*48/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	48/00		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*31/713 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/713		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全396頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-561136(P2022-561136)
(86)(22)出願日　令和3年4月6日(2021.4.6)
(85)翻訳文提出日　令和4年12月5日(2022.12.5)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/025956
(87)国際公開番号　WO2021/207189
(87)国際公開日　令和3年10月14日(2021.10.14)
(31)優先権主張番号　63/006,328
(32)優先日　令和2年4月7日(2020.4.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/161,313
(32)優先日　令和3年3月15日(2021.3.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　505369158
アルナイラム ファーマシューティカルズ， インコーポレイテッド
ＡＬＮＹＬＡＭ ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬＳ， ＩＮＣ．
アメリカ合衆国０２１４２マサチューセッツ州ケンブリッジ、ウエスト・ケンドール・ストリート６７５、ヘンリ・エイ・ターミア・スクエア
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100122301
弁理士　冨田 憲史
(74)代理人　100157956
弁理士　稲井 史生
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＳＣＮ９Ａ発現をサイレンシングするための組成物および方法

(57)【要約】
本開示は、ＳＣＮ９Ａを標的化する二本鎖リボ核酸（ｄｓＲＮＡ）組成物およびＳＣＮ９Ａの発現を変更する（例えば、阻害する）ためにこのようなｄｓＲＮＡ 組成物を使用する方法に関する。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ナトリウムチャネル電位依存性ＩＸ型アルファサブユニット（ＳＣＮ９Ａ）の発現を阻害するための二本鎖リボ核酸（ｄｓＲＮＡ）剤であって、ｄｓＲＮＡ剤は、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、アンチセンス鎖は、表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ　６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８、および２０のいずれか１つに列挙されたアンチセンス配列の１つからの、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１５の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含み、センス鎖は、アンチセンス配列に対応する表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８、および２０のいずれか１つに列挙されたセンス配列からの、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１５の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む、二本鎖リボ核酸（ｄｓＲＮＡ）剤。
【請求項２】
センス鎖の部分が、配列番号４００１のヌクレオチド５８１～６０１、７６０～７８０または８４９８～８５１８内の部分である、請求項１に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項３】
センス鎖の部分が、ＡＤ－１２５１２８４（UGUCGAGUACACUUUUACUGA（配列番号４８２７））、ＡＤ－９６１３３４（CAACACAATUTCUUCUUAGCA（配列番号５０２６））、またはＡＤ－１２５１３２５（AAAACAAUCUUCCGUUUCAAA（配列番号４８２２））から選択される二重鎖に由来するセンス鎖内の部分である、請求項１または２に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項４】
センス鎖の部分が、ＡＤ－１２５１２８４（UGUCGAGUACACUUUUACUGA（配列番号４８２７））、ＡＤ－９６１３３４（CAACACAATUTCUUCUUAGCA（配列番号５０２６））、またはＡＤ－１２５１３２５（AAAACAAUCUUCCGUUUCAAA（配列番号４８２２））のセンス鎖から選択されるセンス鎖である、請求項１から３のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項５】
アンチセンス鎖の部分が、ＡＤ－１２５１２８４（UCAGTAAAAGUGUACTCGACAUU（配列番号５０９３））、ＡＤ－９６１３３４（UGCUAAGAAGAAATUGUGUUGUU（配列番号５２９２））、またはＡＤ－１２５１３２５（UUUGAAACGGAAGAUUGUUUUCC（配列番号５０８８））から選択される二重鎖に由来するアンチセンス鎖内の部分である、請求項１から４のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ。
【請求項６】
アンチセンス鎖の部分が、ＡＤ－１２５１２８４（UCAGTAAAAGUGUACTCGACAUU（配列番号５０９３））、ＡＤ－９６１３３４（UGCUAAGAAGAAATUGUGUUGUU（配列番号５２９２））、またはＡＤ－１２５１３２５（UUUGAAACGGAAGAUUGUUUUCC（配列番号５０８８））のアンチセンス鎖から選択されるアンチセンス鎖である、請求項１から５のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ。
【請求項７】
センス鎖およびアンチセンス鎖が、ＡＤ－１２５１２８４（配列番号４８２７および５０９３）、ＡＤ－９６１３３４（配列番号５０２６および５２９２）、またはＡＤ－１２５１３２５（配列番号４８２２および５０８８）から選択される二重鎖の対形成されたセンス鎖およびアンチセンス鎖のヌクレオチド配列を含む、請求項１から６のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ。
【請求項８】
アンチセンス鎖が、表１６に列挙されるアンチセンス配列のヌクレオチド配列を含み、センス鎖が、アンチセンス配列に対応する、表１６に列挙されるセンス配列のヌクレオチド配列を含む、請求項１から７のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤。

【請求項９】
ＡＤ－１２５１２８４、ＡＤ－９６１３３４、ＡＤ－１２５１３２５、ＡＤ－１３３１３５２、ＡＤ－１２０９３４４またはＡＤ－１３３１３５０である、請求項１から８のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項１０】
センス鎖およびアンチセンス鎖の少なくとも一方が、１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、請求項１から９のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項１１】
親油性部分が、リンカーまたは担体を介してコンジュゲートされている、請求項１０に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項１２】
１つまたは複数の親油性部分が、少なくとも１つの鎖上の１つまたは複数の内部位置にコンジュゲートされている、請求項１０または１１に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項１３】
１つまたは複数の親油性部分が、リンカーまたは担体を介して少なくとも１つの鎖上の１つまたは複数の内部位置にコンジュゲートされている、請求項１２に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項１４】
親油性部分が、脂肪族、脂環式または多脂環式化合物である、請求項１０から１３のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項１５】
親油性部分が、飽和または不飽和Ｃ１６炭化水素鎖を含有する、請求項１４に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項１６】
親油性部分、内部位置または二本鎖領域における１つまたは複数のヌクレオチドに置き換わる担体を介してコンジュゲートされている、請求項１０から１５のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項１７】
親油性部分が、エーテル、チオエーテル、尿素、カーボネート、アミン、アミド、マレイミド－チオエーテル、ジスルフィド、ホスホジエステル、スルホアミド連結、クリック反応の生成物、またはカルバメートを含有するリンカーを介して二本鎖ｉＲＮＡ剤にコンジュゲートされている、請求項１０から１５のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項１８】
親油性部分が、核酸塩基、糖部分、またはヌクレオシド間連結にコンジュゲートされている、請求項１０から１６のいずれか一項に記載の二本鎖ｉＲＮＡ剤。
【請求項１９】
少なくとも１つの修飾されたヌクレオチドを含む、前記の請求項のいずれかに記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項２０】
センス鎖ヌクレオチドの５つ以下およびアンチセンス鎖のヌクレオチドの５つ以下が、未修飾ヌクレオチドである、請求項１９に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項２１】
センス鎖のヌクレオチドの全ておよびアンチセンス鎖のヌクレオチドの全てが、修飾を含む、請求項１９に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項２２】
修飾ヌクレオチドのうちの少なくとも１つが、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、ロックドヌクレオチド、アンロックドヌクレオチド、立体配座制限ヌクレオチド、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、ホスホロアミデート、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、ホスホロチオエート基を含むヌクレオチド、メチルホスホネート基を含むヌクレオチド、５’－ホスフェートを含むヌクレオチド、５’－ホスフェート模倣物を含むヌクレオチド、グリコール修飾ヌクレオチドおよび２－Ｏ－（Ｎ－メチルアセトアミド）修飾ヌクレオチドおよびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項１９から２１のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤。

【請求項２３】

少なくとも１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、前記の請求項のいずれかに記載のｄｓＲＮＡ剤。

【請求項２４】

二本鎖領域が、１５～３０ヌクレオチド対の長さである、前記の請求項のいずれかに記載のｄｓＲＮＡ剤。

【請求項２５】

二本鎖領域が、１７～２３ヌクレオチド対の長さである、請求項２４に記載のｄｓＲＮＡ剤。

【請求項２６】

各鎖が、１９～３０ヌクレオチドを有する、前記の請求項のいずれかに記載のｄｓＲＮＡ剤。

【請求項２７】

少なくとも１つのホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結を含む、前記の請求項のいずれかに記載のｄｓＲＮＡ剤。

【請求項２８】

標的化リガンド、例えば、ＣＮＳ組織を標的化するリガンドをさらに含む、請求項１０から２７のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤。

【請求項２９】

標的化リガンドが、ＣＮＳ組織を標的化するリガンドである、請求項２８に記載のｄｓＲＮＡ剤。

【請求項３０】

ＣＮＳ組織が、脳組織または脊髄組織である、請求項２９に記載のｄｓＲＮＡ剤。

【請求項３１】

アンチセンス鎖の５’末端にホスフェートまたはホスフェートミミックをさらに含む、前記の請求項のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤。

【請求項３２】

ホスフェートミミックが、５’－ビニルホスホネート（ＶＰ）である、請求項３１に記載のｄｓＲＮＡ剤。

【請求項３３】

（ｉ）センス鎖が、配列番号４０２９の配列および全ての修飾を含み、アンチセンス鎖が、配列番号４２９５の配列および全ての修飾を含む、

（ｉｉ）センス鎖が、配列番号４２２８の配列および全ての修飾を含み、アンチセンス鎖が、配列番号４４９４の配列および全ての修飾を含む、

（ｉｉｉ）センス鎖が、配列番号５３３９の配列および全ての修飾を含み、アンチセンス鎖が、配列番号５３５５の配列および全ての修飾を含む、

（ｉｖ）センス鎖が、配列番号５８００の配列および全ての修飾を含み、アンチセンス鎖が、配列番号５８０１の配列および全ての修飾を含む、

（ｖ）センス鎖が、配列番号５５２６の配列および全ての修飾を含み、アンチセンス鎖が、配列番号５６８１の配列および全ての修飾を含む、または

（ｖｉ）センス鎖が、配列番号５５４２の配列および全ての修飾を含み、アンチセンス

鎖が、配列番号５６９７の配列および全ての修飾を含む、
前記の請求項のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ。
【請求項３４】
請求項１から３３のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤を含有する細胞。
【請求項３５】
ＳＣＮ９Ａの発現を阻害するための医薬組成物であって、請求項１から３３のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤を含む医薬組成物。
【請求項３６】
細胞においてＳＣＮ９Ａの発現を阻害する方法であって、
（ａ）細胞を、請求項１から３３のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤または請求項３５に記載の医薬組成物と接触させること、および
（ｂ）工程（ａ）において生成された細胞を、ＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡ、ＳＣＮ９Ａタンパク質またはＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡおよびタンパク質の両方のレベルを低減するのに十分な時間維持し、それによって、細胞においてＳＣＮ９Ａの発現を阻害すること
を含む方法。
【請求項３７】
細胞が対象内にある、請求項３６に記載の方法。
【請求項３８】
対象がヒトである、請求項３７に記載の方法。
【請求項３９】
対象が、ＳＣＮ９Ａ関連障害、例えば疼痛、例えば慢性疼痛、例えば炎症性疼痛、神経障害性疼痛、疼痛過敏、疼痛感受性低下、原発性肢端紅痛症（ＰＥ）、発作性激痛症（ＰＥＰＤ）、小径線維ニューロパチー（ＳＦＮ）、三叉神経痛（ＴＮ）、ならびに例えば、がん、関節炎、糖尿病、外傷およびウイルス感染と関連する疼痛と診断されている、請求項３８に記載の方法。
【請求項４０】
ＳＣＮ９Ａ関連障害を有する、またはＳＣＮ９Ａ関連障害を有すると診断された対象を処置する方法であって、対象に請求項１から３３のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤または請求項３５に記載の医薬組成物の治療上有効量を投与し、それによって、障害を処置することを含む方法。
【請求項４１】
ＳＣＮ９Ａ関連障害が疼痛、例えば、慢性疼痛である、請求項４０に記載の方法。
【請求項４２】
ＳＣＮ９Ａ関連障害が慢性疼痛である、請求項４０に記載の方法。
【請求項４３】
慢性疼痛が、疼痛過敏、疼痛感受性低下、無痛覚、原発性肢端紅痛症（ＰＥ）、発作性激痛症（ＰＥＰＤ）、小径線維ニューロパチー（ＳＦＮ）、三叉神経痛（ＴＮ）、またはがん、関節炎、糖尿病、外傷もしくはウイルス感染と関連する疼痛からなる群の障害のうち１つまたは複数に関連している、請求項４１または４２に記載の方法。
【請求項４４】
処置が、障害の少なくとも１つの兆候または症状の改善を含む、請求項４０から４３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４５】
処置が、（ａ）疼痛を低減すること、または（ｂ）ＳＣＮ９Ａの発現もしくは活性を阻害もしくは低減することを含む、請求項４０から４４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４６】
ｄｓＲＮＡ剤が、対象に頭蓋内または髄腔内投与される、請求項３７から４５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４７】
ｄｓＲＮＡ剤が、対象に髄腔内、脳室内、または脳内投与される、請求項４４に記載の

方法。
【請求項４８】
対象に、ＳＣＮ９Ａ関連障害の処置または予防にとって好適な追加の薬剤または療法［例えば、非ステロイド系抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）、アセトアミノフェン、オピオイド、またはコルチコステロイド、鍼、治療的マッサージ、後根神経節刺激、脊髄刺激、または局所鎮痛剤］を投与することをさらに含む、請求項３７から４７のいずれか一項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本願は、２０２０年４月７日に出願された米国特許仮出願第６３／００６，３２８号、および２０２１年３月１５日に出願された米国特許仮出願第６３／１６１，３１３号に対する優先権の利益を主張するものである。前記出願の内容全体は、参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
配列リスト
本願は、ＡＳＣＩＩフォーマットにおいて電子的に提出された配列リストを含んでおり、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。２０２１年４月２日に作成されたＡＳＣＩＩコピーは、Ａ２０３８－７２３５ＷＯ＿ＳＬ．ｔｘｔと命名され、１，５１４，５６８バイトのサイズである。
【０００３】
開示の分野
本開示は、ＳＣＮ９Ａ遺伝子の発現の特異的阻害に関する。
【背景技術】
【０００４】
疼痛、例えば、慢性疼痛はよく見られる症状であり、能力障害の主な原因となっている。慢性疼痛は、炎症性疼痛もしくは神経障害性疼痛に起因し得、または疾患もしくは障害、例えば、がん、関節炎、糖尿病、外傷および／もしくはウイルス感染と関連し得る。疼痛に対する過敏または感受性低下も、これらに限定されるものではないが、無痛覚、原発性肢端紅痛症（ＰＥ）、および発作性激痛症（ＰＥＰＤ）を含む疼痛関連障害に起因し得る。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００５】
疼痛に対する現在の療法はその標的に対して非選択的であり、中枢神経系（ＣＮＳ）を巻き込む望ましくない的外れの効果をもたらす。疼痛、例えば、慢性疼痛および疼痛関連障害の新規処置が必要である。
【課題を解決するための手段】
【０００６】
本開示は、ＳＣＮ９Ａの発現をモジュレートするための方法およびｉＲＮＡ組成物を記載する。ある特定の実施形態では、ＳＣＮ９Ａの発現は、ＳＣＮ９Ａ特異的ｉＲＮＡを使用して低減または阻害される。このような阻害は、ＳＣＮ９Ａ発現と関連する障害、例えば疼痛、例えば、急性疼痛または慢性疼痛（例えば、炎症性疼痛、神経障害性疼痛、疼痛過敏、疼痛感受性低下、無痛覚、原発性肢端紅痛症（ＰＥ）、発作性激痛症（ＰＥＰＤ）、小径線維ニューロパチー（ＳＦＮ）、三叉神経痛（ＴＮ）、ならびに例えば、がん、関節炎、糖尿病、外傷およびウイルス感染と関連する疼痛）の処置において有用であり得る。
【０００７】
したがって、細胞において、または対象において（例えば、哺乳動物、例えば、ヒト対

象において）ＳＣＮ９ＡのＲＮＡ転写物のＲＮＡ誘導サイレンシング複合体（ＲＩＳＣ）媒介性切断を達成する組成物および方法が本明細書において記載される。また、ＳＣＮ９Ａ発現と関連する障害、例えば疼痛（例えば、急性疼痛または慢性疼痛、例えば、炎症性疼痛、神経障害性疼痛、疼痛過敏、疼痛感受性低下、無痛覚、原発性肢端紅痛症（ＰＥ）、発作性激痛症（ＰＥＰＤ）、小径線維ニューロパチー（ＳＦＮ）、三叉神経痛（ＴＮ）、ならびに例えば、がん、関節炎、糖尿病、外傷およびウイルス感染と関連する疼痛）を処置するための組成物および方法も記載される。

【０００８】

本明細書において特徴とされる組成物中に含まれるｉＲＮＡ（例えば、ｄｓＲＮＡ）は、領域、例えば、ＳＣＮ９Ａ（例えば、ヒトＳＣＮ９Ａ）のｍＲＮＡ転写物の少なくとも一部に対して実質的に相補的である、３０ヌクレオチドまたはそれ以下、一般に、１９～２４ヌクレオチド長である領域を有するＲＮＡ鎖（アンチセンス鎖）（本明細書において「ＳＣＮ９Ａ特異的ｉＲＮＡ」とも呼ばれる）を含む。一部の実施形態では、ＳＣＮ９ＡｍＲＮＡ転写物は、ヒトＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡ転写物、例えば、本明細書における配列番号１である。

【０００９】

一部の実施形態では、本明細書において記載されるｉＲＮＡ（例えば、ｄｓＲＮＡ）は、ヒトＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡの領域に対して実質的に相補的である領域を有するアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態では、ヒトＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡは、配列ＮＭ＿００２９７７．３（配列番号１）またはＮＭ＿００１３６５５３６．１（配列番号４００１）を有する。一部の実施形態では、ヒトＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡは、配列ＮＭ＿００２９７７．３（配列番号１）を有する。ＮＭ＿００２９７７．３の配列はまた、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。配列番号１の逆相補体は、本明細書において配列番号２として提供される。一部の実施形態では、ヒトＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡは、配列ＮＭ＿００１３６５５３６．１（配列番号４００１）を有する。ＮＭ＿００１３６５５３６．１の配列はまた、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。配列番号４００１の逆相補体は、本明細書において配列番号４００２として提供される。

【００１０】

一部の態様では、本開示は、ナトリウムチャネル電位依存性ＩＸ型アルファサブユニット（ＳＣＮ９Ａ）の発現を阻害するための二本鎖リボ核酸（ｄｓＲＮＡ）剤を提供し、ｄｓＲＮＡ剤は、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、センス鎖は、ヒトＳＣＮ９Ａのコーディング鎖の一部分の、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１５の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含み、アンチセンス鎖は、ヒトＳＣＮ９Ａの非コーディング鎖の対応する部分の、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１５の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含み、その結果、センス鎖は、アンチセンス鎖中の少なくとも１５の連続するヌクレオチドと相補的である。

【００１１】

一部の態様では、本開示は、ＳＣＮ９Ａの発現を阻害するための二本鎖リボ核酸（ｄｓＲＮＡ）剤を提供し、ｄｓＲＮＡ剤は、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、アンチセンス鎖は、配列番号２のヌクレオチド配列の一部分の、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１５の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含み、その結果、センス鎖は、アンチセンス鎖中の少なくとも１５の連続するヌクレオチドと相補的である。

【００１２】

一部の態様では、本開示は、そうでなければ同様の未処置細胞または組織と比較して、低減されたレベルのＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡまたはあるレベルのＳＣＮ９Ａタンパク質を含むヒト細胞または組織を提供し、適宜、細胞または組織は、遺伝子操作されてもよく（例えば、細胞または組織は、１以上の天然に存在する突然変異を含む、例えば、ＳＣＮ９Ａ）、適宜、レベルは、少なくとも１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４

０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％または９５％低減されてもよい。一部の実施形態では、ヒト細胞または組織は、ヒト末梢感覚ニューロン（例えば、後根神経節、または侵害受容ニューロン、例えば、Ａデルタ線維もしくはＣ型線維における末梢感覚ニューロン）である。

【００１３】

本開示はまた、一部の態様では、本明細書において記載されるｄｓＲＮＡ剤を含有する細胞も提供する。

【００１４】

一部の態様では、本開示はまた、本明細書において記載されるｄｓＲＮＡ剤を含む、ＳＣＮ９Ａをコードする遺伝子の発現を阻害する医薬組成物を提供する。本開示はまた、一部の態様では、細胞においてＳＣＮ９Ａの発現を阻害する方法を提供し、方法は：

（ａ）細胞を、本明細書において記載されるｄｓＲＮＡ剤または本明細書において記載される医薬組成物と接触させること、および

（ｂ）工程（ａ）において生成された細胞を、ＳＣＮ９ＡのｍＲＮＡ転写物の分解を得るのに十分な時間維持し、それによって、細胞においてＳＣＮ９Ａの発現を阻害することを含む。

【００１５】

本開示はまた、一部の態様では、細胞においてＳＣＮ９Ａの発現を阻害する方法を提供し、方法は：

（ａ）細胞を、本明細書において記載されるｄｓＲＮＡ剤または本明細書において記載される医薬組成物と接触させること、および

（ｂ）工程（ａ）において生成された細胞を、ＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡ、ＳＣＮ９Ａタンパク質またはＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡおよびタンパク質の両方のレベルを低減するのに十分な時間維持し、それによって、細胞においてＳＣＮ９Ａの発現を阻害すること

を含む。

【００１６】

本開示はまた、一部の態様では、中枢神経系（ＣＮＳ）の細胞または組織においてＳＣＮ９Ａの発現を阻害する方法を提供し、方法は：

を含む。

（ａ）細胞または組織を、ＳＣＮ９Ａに結合するｄｓＲＮＡ剤と接触させること、および

（ｂ）工程（ａ）において生成された細胞または組織を、ＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡ、ＳＣＮ９Ａ　タンパク質またはＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡおよびタンパク質の両方のレベルを低減するのに十分な時間維持し、それによって、細胞または組織においてＳＣＮ９Ａの発現を阻害すること

を含む。

【００１７】

本開示はまた、一部の態様では、ＳＣＮ９Ａ関連障害と診断された対象を処置する方法であって、対象に本明細書において記載されるｄｓＲＮＡ剤または本明細書において記載される医薬組成物の治療上有効量を投与することを含み、それによって、障害を処置する方法を提供する。

【００１８】

本明細書における態様、例えば、上記の組成物および方法のいずれかでは、本明細書における（例えば、以下の）実施形態のいずれかが提供され得る。

【００１９】

一部の実施形態では、ヒトＳＣＮ９Ａのコーディング鎖は、配列番号１の配列を有する。一部の実施形態では、ヒトＳＣＮ９Ａの非コーディング鎖は、配列番号２の配列を有する。一部の実施形態では、ヒトＳＣＮ９Ａのコーディング鎖は、配列番号４００１の配列を有する。一部の実施形態では、ヒトＳＣＮ９Ａの非コーディング鎖は、配列番号４００２の配列を有する。

【００２０】
一部の実施形態では、センス鎖は、配列番号１のヌクレオチド配列の対応する部分の、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１５の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、センス鎖は、配列番号４００１のヌクレオチド配列の対応する部分の、０または１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１５の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む。
【００２１】
一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖は、配列番号２のヌクレオチド配列の一部分の、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１７の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含み、その結果、センス鎖は、アンチセンス鎖中の少なくとも１７の連続するヌクレオチドと相補的である。一部の実施形態では、センス鎖は、配列番号１のヌクレオチド配列の対応する部分の、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１７の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む。
【００２２】
一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖は、配列番号４００２のヌクレオチド配列の一部分の、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１７の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含み、その結果、センス鎖は、アンチセンス鎖中の少なくとも１７の連続するヌクレオチドと相補的である。一部の実施形態では、センス鎖は、配列番号４００１のヌクレオチド配列の対応する部分の、０または１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１７の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む。
【００２３】
一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖は、配列番号２のヌクレオチド配列の一部分の、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１９の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含み、その結果、センス鎖は、アンチセンス鎖中の少なくとも１９の連続するヌクレオチドと相補的である。一部の実施形態では、センス鎖は、配列番号１のヌクレオチド配列の対応する部分の、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１９の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む。
【００２４】
一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖は、配列番号４００２のヌクレオチド配列の一部分の、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１９の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含み、その結果、センス鎖は、アンチセンス鎖中の少なくとも１９の連続するヌクレオチドと相補的である。一部の実施形態では、センス鎖は、配列番号４００１のヌクレオチド配列の対応する部分の、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１９の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む。
【００２５】
一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖は、配列番号２のヌクレオチド配列の一部分の、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも２１の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含み、その結果、センス鎖は、アンチセンス鎖中の少なくとも２１の連続するヌクレオチドと相補的である。一部の実施形態では、センス鎖は、配列番号１のヌクレオチド配列の対応する部分の０または１、２または３つのミスマッチを有する少なくとも２１の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む。
【００２６】
一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖は、配列番号４００２のヌクレオチド配列の一部分の、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも２１の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を

含み、その結果、センス鎖は、アンチセンス鎖中の少なくとも２１の連続するヌクレオチドと相補的である。一部の実施形態では、センス鎖は、配列番号４００１のヌクレオチド配列の対応する部分の、０または１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも２１の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む。

【００２７】

一部の実施形態では、センス鎖の部分は、配列番号４００１のヌクレオチド５８１～６０１、７６０～７８０または８４９８～８５１８内の部分である。一部の実施形態では、センス鎖の部分は、配列番号４８２７、５０２６または４８２２に対応する部分である。

【００２８】

一部の実施形態では、センス鎖の部分は、表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８および２０のいずれか１つにおけるセンス鎖内の部分である。

【００２９】

一部の実施形態では、アンチセンス鎖の部分は、表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８および２０のいずれか１つにおけるアンチセンス鎖内の部分である。

【００３０】

一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８および２０のいずれか１つにおいて列挙されるアンチセンス配列のうち１つに由来する０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１５の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、センス鎖は、アンチセンス配列に対応する、表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８および２０のいずれか１つにおいて列挙されるセンス配列に由来する、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１５の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む。

【００３１】

一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８および２０のいずれか１つにおいて列挙されるアンチセンス配列のうち１つに由来する、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１７の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、センス鎖は、アンチセンス配列に対応する、表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８および２０のいずれか１つにおいて列挙されるセンス配列に由来する、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１７の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む。

【００３２】

一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８および２０のいずれか１つにおいて列挙されるアンチセンス配列のうち１つに由来する、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１９の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、センス鎖は、アンチセンス配列に対応する、表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８および２０のいずれか１つにおいて列挙されるセンス配列に由来する、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１９の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む。

【００３３】

一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８および２０のいずれか１つにおいて列挙されるアンチセンス配列のうち１つに由来する、０、１、２ま

たは３つのミスマッチを有する、少なくとも２１の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、センス鎖は、アンチセンス配列に対応する、表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８および２０のいずれか１つにおいて列挙されるセンス配列に由来する、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも２１の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む。

【００３４】

一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤のセンス鎖は、少なくとも２３ヌクレオチド長、例えば、２３～３０ヌクレオチド長である。

【００３５】

一部の実施形態では、センス鎖の部分は、ＡＤ－１２５１２８４（UGUCGAGUACACUUUUACUGA（配列番号４８２７））、ＡＤ－９６１３３４（CAACACAATUTCUUCUUAGCA（配列番号５０２６））、またはＡＤ－１２５１３２５（AAAACAAUCUUCCGUUUCAAA（配列番号４８２２））から選択される二重鎖に由来するセンス鎖内の部分である。一部の実施形態では、部分は、表５Ａ、１３Ａ、１４Ａ、１５Ａおよび１６において提供される対応する化学的に修飾された配列の部分である。

【００３６】

一部の実施形態では、センス鎖の部分は、ＡＤ－１２５１２８４（UGUCGAGUACACUUUUACUGA（配列番号４８２７））、ＡＤ－９６１３３４（CAACACAATUTCUUCUUAGCA（配列番号５０２６））、またはＡＤ－１２５１３２５（AAAACAAUCUUCCGUUUCAAA（配列番号４８２２））のセンス鎖から選択されるセンス鎖である。一部の実施形態では、部分は、表５Ａ、１３Ａ、１４Ａ、１５Ａおよび１６において提供される対応する化学的に修飾された配列の部分である。

【００３７】

一部の実施形態では、アンチセンス鎖の部分は、ＡＤ－１２５１２８４（ＵＣＡＧＴＡＡＡＧＵＧＵＡＣＴＣＧＡＣＡＵＵ（配列番号５０９３））、ＡＤ－９６１３３４（ＵＧＣＵＡＡＧＡＡＧＡＡＡＴＵＧＵＧＵＵＧＵＵ（配列番号５２９２））、またはＡＤ－１２５１３２５（ＵＵＵＧＡＡＡＣＧＧＡＡＧＡＵＵＧＵＵＵＵＣＣ（配列番号５０８８））から選択される二重鎖に由来するアンチセンス鎖内の部分である。一部の実施形態では、部分は、表５Ａ、１３Ａ、１４Ａ、１５Ａおよび１６において提供される対応する化学的に修飾された配列の部分である。

【００３８】

一部の実施形態では、アンチセンス鎖の部分は、ＡＤ－１２５１２８４（UCAGTAAAAGUGUACTCGACAUU（配列番号５０９３））、ＡＤ－９６１３３４（UGCUAAGAAGAAATUGUGUUGUU（配列番号５２９２））、またはＡＤ－１２５１３２５（UUUGAAACGGAAGAUUGUUUUCC（配列番号５０８８））のアンチセンス鎖から選択されるアンチセンス鎖である。一部の実施形態では、部分は、表５Ａ、１３Ａ、１４Ａ、１５Ａおよび１６において提供される対応する化学的に修飾された配列の部分である。

【００３９】

一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤のセンス鎖およびアンチセンス鎖は、ＡＤ－１２５１２８４（配列番号４８２７および５０９３）、ＡＤ－９６１３３４（配列番号５０２６および５２９２）、またはＡＤ－１２５１３２５（配列番号４８２２および５０８８）から選択される二重鎖の対形成されたセンス鎖およびアンチセンス鎖のヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、センス鎖およびアンチセンス鎖は、表５Ａ、１３Ａ、１４Ａ、１５Ａおよび１６において提供される対応する化学的に修飾されたセンス配列およびアンチセンス配列を含む。

【００４０】

一部の実施形態では、センス鎖およびアンチセンス鎖の少なくとも一方は、１つまたは複数の親油性部分にコンジュゲートされる。一部の実施形態では、親油性部分は、ｄｓＲＮＡ剤の二本鎖領域において１つまたは複数の位置にコンジュゲートされる。一部の実施

形態では、親油性部分は、リンカーまたは担体を介してコンジュゲートされる。一部の実施形態では、ｌｏｇＫｏｗによって測定された親油性部分の親油性は、０を超える。一部の実施形態では、一部の実施形態では、二本鎖ＲＮＡｉ剤の血漿タンパク質結合アッセイにおける未結合フラクションによって測定された二本鎖ＲＮＡｉ剤の疎水性は、０．２を超える。一部の実施形態では、血漿タンパク質結合アッセイは、ヒト血清アルブミンタンパク質を使用する電気泳動移動度シフトアッセイである。

【００４１】

一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤は、少なくとも１つの修飾されたヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、センス鎖ヌクレオチドの５つ以下およびアンチセンス鎖のヌクレオチドの５つ以下は、未修飾ヌクレオチドである。一部の実施形態では、センス鎖のヌクレオチドの全ておよびアンチセンス鎖のヌクレオチドの全ては、修飾を含む。

【００４２】

一部の実施形態では、修飾ヌクレオチドのうちの少なくとも１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、ロックドヌクレオチド、アンロックドヌクレオチド、立体配座制限ヌクレオチド、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、ホスホロアミデート、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、ホスホロチオエート基を含むヌクレオチド、メチルホスホネート基を含むヌクレオチド、５’－ホスフェートを含むヌクレオチド、５’－ホスフェート模倣物を含むヌクレオチド、グリコール修飾ヌクレオチドおよび２－Ｏ－（Ｎ－メチルアセトアミド）修飾ヌクレオチドおよびそれらの組合せからなる群から選択される。一部の実施形態では、センス鎖ヌクレオチドの５つ以下およびアンチセンス鎖のヌクレオチドの５つ以下は、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、アンロックド核酸（ＵＮＡ）またはグリセロール核酸（ＧＮＡ）以外の修飾を含む。

【００４３】

一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡは、センス鎖の連続するヌクレオチドのうち２つの間またはアンチセンス鎖の連続するヌクレオチドのうち２つの間に非ヌクレオチドスペーサーを含む（非ヌクレオチドスペーサーは、Ｃ３－Ｃ６アルキルを含んでもよい）。

【００４４】

一部の実施形態では、各鎖は、３０以下のヌクレオチド長である。一部の実施形態では、少なくとも１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。一部の実施形態では、少なくとも１つの鎖は、少なくとも２ヌクレオチドの３’オーバーハングを含む。一部の実施形態では、少なくとも１つの鎖は、２ヌクレオチドの３’オーバーハングを含む。

【００４５】

一部の実施形態では、二本鎖領域は、１５～３０ヌクレオチド対の長さである。一部の実施形態では、二本鎖領域は、１７～２３ヌクレオチド対の長さである。一部の実施形態では、二本鎖領域は、１７～２５ヌクレオチド対の長さである。一部の実施形態では、二本鎖領域は、２３～２７ヌクレオチド対の長さである。一部の実施形態では、二本鎖領域は、１９～２１ヌクレオチド対の長さである。一部の実施形態では、二本鎖領域は、２１～２３ヌクレオチド対の長さである。一部の実施形態では、各鎖は、１９～３０ヌクレオチドを有する。一部の実施形態では、各鎖は、１９～２３ヌクレオチドを有する。一部の実施形態では、各鎖は、２１～２３ヌクレオチドを有する。

【００４６】

一部の実施形態では、薬剤は、少なくとも１つのホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、ホスホロチオエートまたはメ

チルホスホネートヌクレオチド間連結は、１つの鎖の３’末端においてである。一部の実施形態では、鎖は、アンチセンス鎖である。一部の実施形態では、鎖は、センス鎖である。

【００４７】

一部の実施形態では、ホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結は、１つの鎖の５’末端においてである。一部の実施形態では、鎖はアンチセンス鎖である。一部の実施形態では、鎖はセンス鎖である。

【００４８】

一部の実施形態では、１つの鎖の５’および３’末端の各々は、ホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、鎖はアンチセンス鎖である。

【００４９】

一部の実施形態では、二重鎖のアンチセンス鎖の５’端の１つの位置の塩基対は、ＡＵ塩基対である。

【００５０】

一部の実施形態では、センス鎖は、合計２１のヌクレオチドを有し、アンチセンス鎖は、合計２３のヌクレオチドを有する。

【００５１】

一部の実施形態では、１つまたは複数の親油性部分は、少なくとも１つの鎖上の１つまたは複数の内部位置にコンジュゲートされる。一部の実施形態では、１つまたは複数の親油性部分は、リンカーまたは担体を介して少なくとも１つの鎖における１つまたは複数の内部位置にコンジュゲートされる。

【００５２】

一部の実施形態では、内部位置は、少なくとも１つの鎖の各端からの末端の２つの位置を除く全ての位置を含む。一部の実施形態では、内部位置は、少なくとも１つの鎖の各端からの末端の３つの位置を除く全ての位置を含む。一部の実施形態では、内部位置は、センス鎖の切断部位領域を除く。一部の実施形態では、内部位置は、センス鎖の５’端から数えて位置９～１２を除く全ての位置を含む。一部の実施形態では、内部位置は、センス鎖の３’端から数えて位置１１～１３を除く全ての位置を含む。一部の実施形態では、内部位置は、アンチセンス鎖の切断部位領域を除く。一部の実施形態では、内部位置は、アンチセンス鎖の５’端から数えて位置１２～１４を除く全ての位置を含む。一部の実施形態では、内部位置は、センス鎖の３’端から数えて位置１１～１３とアンチセンス鎖の５’端から数えて位置１２～１４とを除く全ての位置を含む。

【００５３】

一部の実施形態では、１つまたは複数の親油性部分は、各鎖の５’端から数えて、センス鎖における位置４～８および１３～１８ならびにアンチセンス鎖における位置６～１０および１５～１８からなる群から選択される内部位置の１つまたは複数にコンジュゲートされる。一部の実施形態では、１つまたは複数の親油性部分は、各鎖の５’端から数えて、センス鎖における位置５、６、７、１５、および１７ならびにアンチセンス鎖における位置１５および１７からなる群から選択される内部位置の１つまたは複数にコンジュゲートされる。

【００５４】

一部の実施形態では、二本鎖領域における位置は、センス鎖の切断部位領域を除く。

【００５５】

一部の実施形態では、センス鎖は、２１ヌクレオチド長であり、アンチセンス鎖は、２３ヌクレオチド長であり、親油性部分は、センス鎖の位置２１、位置２０、位置１５、位置１、位置７、位置６、もしくは位置２またはアンチセンス鎖の位置１６にコンジュゲートされる。一部の実施形態では、親油性部分は、センス鎖の位置２１、位置２０、位置１５、位置１または位置７にコンジュゲートされる。一部の実施形態では、親油性部分は、センス鎖の位置２１、位置２０または位置１５にコンジュゲートされる。一部の実施形態

では、親油性部分は、センス鎖の位置２０または位置１５にコンジュゲートされる。一部の実施形態では、親油性部分は、アンチセンス鎖の位置１６にコンジュゲートされる。一部の実施形態では、親油性部分は、センス鎖の５’端から数えて位置６にコンジュゲートされる。

【００５６】

一部の実施形態では、親油性部分は、脂肪族化合物、脂環式化合物、または多脂環式化合物である。一部の実施形態では、親油性部分は、脂質、コレステロール、レチノイン酸、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サノール、ヘキサデシルグリセロール、ボルネオール、メンソール、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、Ｏ３－（オレオイル）リトコール酸、Ｏ３－（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からなる群から選択される。一部の実施形態では、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適宜の官能基とを含有する。一部の実施形態では、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。一部の実施形態では、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。

【００５７】

一部の実施形態では、親油性部分は、内部位置または二本鎖領域における１つまたは複数のヌクレオチドに置き換わる担体を介してコンジュゲートされる。一部の実施形態では、担体は、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、［１，３］ジオキソラニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、キノキサリニル、ピリダジノニル、テトラヒドロフラニル、およびデカリニルからなる群から選択される環状基であるか；またはセリノール骨格もしくはジエタノールアミン骨格に基づく非環状部分である。

【００５８】

一部の実施形態では、親油性部分は、エーテル、チオエーテル、尿素、カーボネート、アミン、アミド、マレイミド－チオエーテル、ジスルフィド、ホスホジエステル、スルホアミド連結、クリック反応の生成物、またはカルバメートを含有するリンカーを介して二本鎖ｉＲＮＡ剤にコンジュゲートされる。

【００５９】

一部の実施形態では、親油性部分は、核酸塩基、糖部分、またはヌクレオシド間連結にコンジュゲートされる。

【００６０】

一部の実施形態では、親油性部分または標的化リガンドは、ＤＮＡ、ＲＮＡ、ジスルフィド、アミド、およびガラクトサミン、グルコサミン、グルコース、ガラクトース、マンノースの官能化された単糖またはオリゴ糖、ならびにそれらの組合せからなる群から選択される生物切断性リンカーを介してコンジュゲートされる。

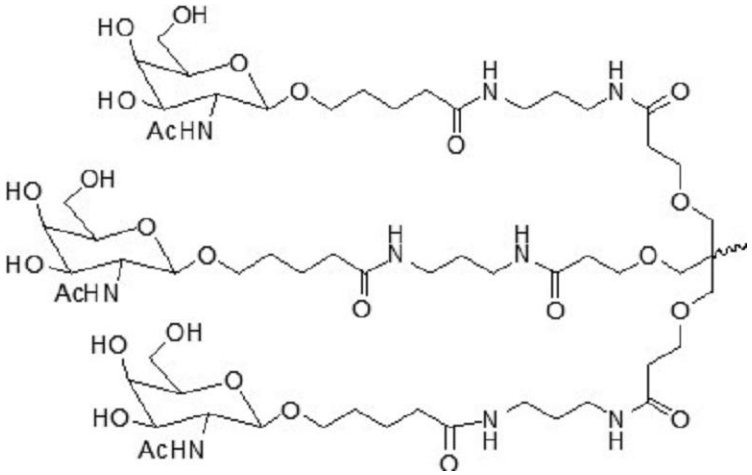
【００６１】

一部の実施形態では、センス鎖の３’端は、アミンを有する環状基であるエンドキャップを介して保護され、環状基は、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、［１，３］ジオキソラニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、キノキサリニル、ピリダジノニル、テトラヒドロフラニル、およびデカリニルからなる群から選択される。

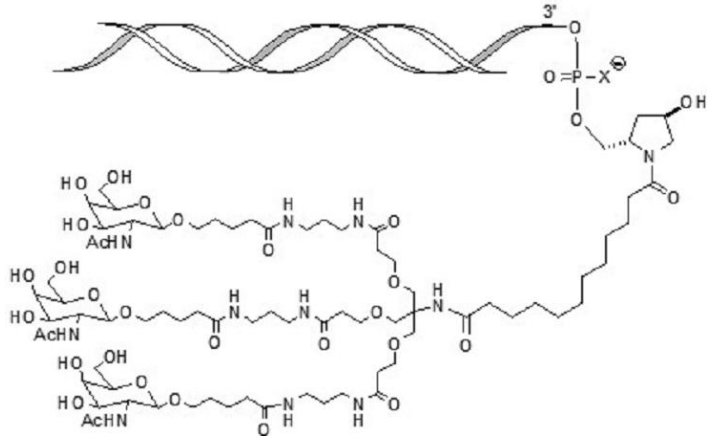
【００６２】

一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤は、標的化リガンド、例えば、ＣＮＳ組織または肝組織を標的化するリガンドをさらに含む。一部の実施形態では、ＣＮＳ組織は、脳組織または脊髄組織、例えば、後根神経節である。

【００６３】
一部の実施形態では、リガンドは、センス鎖にコンジュゲートされる。一部の実施形態では、リガンドは、センス鎖の３’末端または５’末端にコンジュゲートされる。一部の実施形態では、リガンドは、センス鎖の３’末端にコンジュゲートされる。
【００６４】
一部の実施形態では、リガンドは、Ｎ－アセチルガラクトサミン（ＧａｌＮＡｃ）を含む。一部の実施形態では、標的化リガンドは、１つもしくは複数のＧａｌＮＡｃコンジュゲートまたは１つもしくは複数のＧａｌＮＡｃ誘導体を含む。一部の実施形態では、リガンドは、一価リンカーまたは二価、三価または四価分岐リンカーによって付着された、１つもしくは複数のＧａｌＮＡｃコンジュゲートまたは１つもしくは複数のＧａｌＮＡｃ誘導体である。一部の実施形態では、リガンドは、
【００６５】
【化１】



である。一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤は、以下の模式図において示されるようにリガンドにコンジュゲートされる
【００６６】
【化２】



［式中、Ｘは、ＯまたはＳである］。一部の実施形態では、ＸはＯである。
【００６７】
一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤は、Ｓｐ立体配置において連結リン原子を有する、アンチセンス鎖の３’端における第１のヌクレオチド間連結において生じる末端キラル修飾、Ｒｐ立体配置において連結リン原子を有する、アンチセンス鎖の５’端における第１のヌクレオチド間連結において生じる末端キラル修飾、およびＲｐ立体配置またはＳｐ立体配置のどちらかにおいて連結リン原子を有する、センス鎖の５’端における第１のヌクレオチド間連結において生じる末端キラル修飾をさらに含む。

【００６８】
一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤は、Ｓｐ立体配置において連結リン原子を有する、アンチセンス鎖の３’端における第１および第２のヌクレオチド間連結において生じる末端キラル修飾、Ｒｐ立体配置において連結リン原子を有する、アンチセンス鎖の５’端における第１のヌクレオチド間連結において生じる末端キラル修飾、およびＲｐまたはＳｐ立体配置のどちらかにおいて連結リン原子を有する、センス鎖の５’端における第１のヌクレオチド間連結において生じる末端キラル修飾をさらに含む。
【００６９】
一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤は、Ｓｐ立体配置において連結リン原子を有する、アンチセンス鎖の３’端における第１、第２、および第３のヌクレオチド間連結において生じる末端キラル修飾、Ｒｐ立体配置において連結リン原子を有する、アンチセンス鎖の５’端における第１のヌクレオチド間連結において生じる末端キラル修飾、およびＲｐまたはＳｐ立体配置のどちらかにおいて連結リン原子を有する、センス鎖の５’端における第１のヌクレオチド間連結において生じる末端キラル修飾をさらに含む。
【００７０】
一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤は、Ｓｐ立体配置において連結リン原子を有する、アンチセンス鎖の３’端における第１および第２のヌクレオチド間連結において生じる末端キラル修飾、Ｒｐ立体配置において連結リン原子を有する、アンチセンス鎖の３’端における第３のヌクレオチド間連結において生じる末端キラル修飾、Ｒｐ立体配置において連結リン原子を有する、アンチセンス鎖の５’端における第１のヌクレオチド間連結において生じる末端キラル修飾、およびＲｐまたはＳｐ立体配置のどちらかにおいて連結リン原子を有する、センス鎖の５’端における第１のヌクレオチド間連結において生じる末端キラル修飾をさらに含む。
【００７１】
一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤は、Ｓｐ立体配置において連結リン原子を有する、アンチセンス鎖の３’端における第１および第２のヌクレオチド間連結において生じる末端キラル修飾、Ｒｐ立体配置において連結リン原子を有する、アンチセンス鎖の５’端における第１および第２のヌクレオチド間連結において生じる末端キラル修飾、およびＲｐまたはＳｐ立体配置のどちらかにおいて連結リン原子を有する、センス鎖の５’端における第１のヌクレオチド間連結において生じる末端キラル修飾をさらに含む。
【００７２】
一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤は、アンチセンス鎖の５’端におけるホスフェートまたはホスフェート模倣物をさらに含む。一部の実施形態では、ホスフェート模倣物は、５’－ビニルホスホネート（ＶＰ）である。
【００７３】
一部の実施形態では、本明細書において記載される細胞、例えば、ヒト細胞は、ヒト細胞を、本明細書において記載されるｄｓＲＮＡ剤と接触させることを含むプロセスによって生成された。
【００７４】
一部の実施形態では、本明細書において記載される医薬組成物は、ｄｓＲＮＡ剤と脂質製剤とを含む。
【００７５】
一部の実施形態（例えば、本明細書において記載される方法の実施形態）では、細胞は、対象内である。一部の実施形態では、対象は、ヒトである。一部の実施形態では、ＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡのレベルは、少なくとも５０％阻害される。一部の実施形態では、ＳＣＮ９Ａタンパク質のレベルは、少なくとも５０％阻害される。一部の実施形態では、ＳＣＮ９Ａの発現は、少なくとも５０％阻害される。一部の実施形態では、ＳＣＮ９Ａの発現を阻害することは、対象由来の生物学的試料（例えば、脳脊髄液（ＣＳＦ）試料、またはＣＮＳ生検試料）におけるＳＣＮ９Ａタンパク質レベルを少なくとも３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％または９５％低下させる。一部の実施形態では、

ＳＣＮ９Ａの発現遺伝子を阻害することは、対象由来の生物学的試料（例えば、脳脊髄液（ＣＳＦ）試料、またはＣＮＳ生検試料）におけるＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡレベルを少なくとも３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％または９５％低下させる。

【００７６】

一部の実施形態では、対象はＳＣＮ９Ａ関連障害を有する、またはＳＣＮ９Ａ関連障害を有すると診断されている。一部の実施形態では、対象は、ＳＣＮ９Ａ関連障害の少なくとも１つの診断基準を満たす。一部の実施形態では、ＳＣＮ９Ａ関連障害は、疼痛、例えば慢性疼痛、例えば、炎症性疼痛、神経障害性疼痛、疼痛過敏、疼痛感受性低下、無痛覚、原発性肢端紅痛症（ＰＥ）、発作性激痛症（ＰＥＰＤ）、小径線維ニューロパチー（ＳＦＮ）、三叉神経痛（ＴＮ）、ならびに例えば、がん、関節炎、糖尿病、外傷およびウイルス感染と関連する疼痛である。

【００７７】

一部の実施形態では、神経細胞または組織は、末梢感覚ニューロン、例えば、後根神経節の末梢感覚ニューロン、または侵害受容ニューロン、例えば、Ａデルタ線維またはＣ型線維である。

【００７８】

一部の実施形態では、ＳＣＮ９Ａ関連障害は、疼痛、例えば、慢性疼痛である。一部の実施形態では、慢性疼痛は、疼痛過敏、疼痛感受性低下、無痛覚、原発性肢端紅痛症（ＰＥ）、発作性激痛症（ＰＥＰＤ）、小径線維ニューロパチー（ＳＦＮ）、三叉神経痛（ＴＮ）、および例えば、がん、関節炎、糖尿病、外傷またはウイルス感染と関連する疼痛に起因するか、または関連している。

【００７９】

一部の実施形態では、処置は、障害の少なくとも１つの兆候または症状の改善を含む。一部の実施形態では、少なくとも１つの兆候または症状は、疼痛感受性、疼痛閾値、疼痛レベル、疼痛能力障害レベル、ＳＣＮ９Ａ（例えば、ＳＣＮ９Ａ遺伝子、ＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡ、またはＳＣＮ９Ａタンパク質）の存在、レベル、または活性のうち１つまたは複数の尺度を含む。

【００８０】

一部の実施形態では、参照レベルよりも高いＳＣＮ９Ａのレベルは、対象が疼痛、例えば慢性疼痛、または疼痛関連障害を有することを示す。一部の実施形態では、処置は、障害の進行の防止を含む。一部の実施形態では、処置は、（ａ）疼痛を低減すること、または（ｂ）ＳＣＮ９Ａの発現もしくは活性を阻害もしくは低減することのうち１つまたは複数を含む。

【００８１】

一部の実施形態では、処置は、後根神経節においてＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡのベースラインからの少なくとも３０％の平均低減をもたらす。一部の実施形態では、処置は、後根神経節においてＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡのベースラインからの少なくとも６０％の平均低減をもたらす。一部の実施形態では、処置は、後根神経節においてＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡのベースラインからの少なくとも９０％の平均低減をもたらす。

【００８２】

一部の実施形態では、処置後、対象は、脳脊髄液（ＣＳＦ）またはＣＮＳ組織、例えば、後根神経節におけるＳＣＮ９Ａタンパク質によって評価した場合、ｄｓＲＮＡの単回用量後少なくとも８週間の期間のノックダウンを経験する。一部の実施形態では、処置は、脳脊髄液（ＣＳＦ）またはＣＮＳ組織、例えば、後根神経節におけるＳＣＮ９Ａタンパク質によって評価した場合、ｄｓＲＮＡの単回用量後少なくとも１２週間の期間のノックダウンをもたらす。一部の実施形態では、処置は、脳脊髄液（ＣＳＦ）またはＣＮＳ組織、例えば、後根神経節におけるＳＣＮ９Ａタンパク質によって評価した場合、ｄｓＲＮＡの単回用量後少なくとも１６週間の期間のノックダウンをもたらす。

【００８３】

一部の実施形態では、対象はヒトである。

【００８４】

一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤は、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。

【００８５】

一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤は、対象に頭蓋内または髄腔内投与される。

【００８６】

一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤は、対象に髄腔内、脳室内、または脳内投与される。

【００８７】

一部の実施形態では、本明細書において記載される方法は、対象におけるＳＣＮ９Ａ（例えば、ＳＣＮ９Ａ遺伝子、ＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡまたはＳＣＮ９Ａタンパク質）のレベルを測定することをさらに含む。一部の実施形態では、対象におけるＳＣＮ９Ａのレベルを測定することは、対象から得た生物学的試料（例えば、脳脊髄液（ＣＳＦ）試料またはＣＮＳ生検試料）におけるＳＣＮ９Ａタンパク質のレベルを測定することを含む。一部の実施形態では、本明細書において記載される方法は、血液検査、画像検査、またはＣＮＳ生検、もしくは水性脳脊髄液生検を実施することをさらに含む。

【００８８】

一部の実施形態では、対象におけるＳＣＮ９Ａ（例えば、ＳＣＮ９Ａ遺伝子、ＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡまたはＳＣＮ９Ａタンパク質）のレベルをさらに測定する本明細書において記載される方法は、ｄｓＲＮＡ剤または医薬組成物を用いる処置の前に実施される。一部の実施形態では、対象が参照レベルよりも高いＳＣＮ９Ａのレベルを有すると決定されると、ｄｓＲＮＡ剤または医薬組成物が対象に投与される。一部の実施形態では、対象におけるＳＣＮ９Ａのレベルを測定することは、ｄｓＲＮＡ剤または医薬組成物を用いる処置後に実施される。

【００８９】

一部の実施形態では、本明細書において記載される方法は、ＳＣＮ９Ａ関連障害の処置または予防にとって好適な療法を用いて対象を処置することをさらに含み、例えば、療法は、非ステロイド系抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）、アセトアミノフェン、オピオイド、またはコルチコステロイド、鍼、治療的マッサージ、後根神経節刺激、脊髄刺激、または局所鎮痛剤を含む。一部の実施形態では、本明細書において記載される方法は、対象にＳＣＮ９Ａ関連障害の処置または予防にとって好適な追加の薬剤を投与することをさらに含む。一部の実施形態では、追加の薬剤は、ステロイドまたは非ステロイド系抗炎症薬を含む。

【００９０】

本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、特許および他の参考文献は、それらの全体が参照により組み込まれる。

【００９１】

本開示の種々の実施形態の詳細は、以下の説明において示されている。本開示の他の特徴、目的および利点は、記載および図面から、および特許請求の範囲から明らかとなろう。

【００９２】

本特許または出願ファイルは、カラーで作成された少なくとも１つの図面を含む。カラー図面を含む本特許または特許出願公開のコピーは、請求に応じておよび必要な料金を支払えば特許局によって提供されるであろう。

【図面の簡単な説明】

【００９３】

【図１－１】図１Ａは、ＡＤ－７９５３０５、ＡＤ－１２５１２４９、ＡＤ－１２５１２５１、ＡＤ－１０１０６６３、ＡＤ－１２５１３０１、ＡＤ－９６１１７９を含む例示的ＳＣＮ９Ａ　ｓｉＲＮＡの配列および化学を表す図である。図１Ｂは、ＡＤ－１２５１３１７、ＡＤ－１２５１３１８、ＡＤ－１２５１３２３、ＡＤ－１２５１３２５、ＡＤ－７

９５６３４、ＡＤ－１２５１３６３を含む例示的ＳＣＮ９Ａ　ｓｉＲＮＡの配列および化学を表す図である。図１Ｃは、ＡＤ－１２５１３６４、ＡＤ－１２５１３７３、ＡＤ－１２５１３８５、ＡＤ－１２５１３９１、およびＡＤ－７９５９１３を含む例示的ＳＣＮ９Ａ　ｓｉＲＮＡの配列および化学を表す。各ｓｉＲＮＡについては、「Ｆ」は「２'-フルオロ」修飾であり、ＯＭｅはメトキシ基であり、ＧＮＡはグリコール核酸を指し、「（Ａ２ｐ）」はアデノシン２'-ホスフェートを指し、「（Ｃ２ｐ）」はシトシン２'-ホスフェートを指し、「（Ｇ２ｐ）」はグアノシン２'-ホスフェートを指し、「ＤＮＡ」はＤＮＡ塩基を指し、２－Ｃ１６は標的化リガンドを指し、ＰＳはホスホロチオエート連結を指す。図１Ａ～１Ｃは、現れる順に、それぞれ配列番号５９９６～６０２９を開示する。

【図１－２】同上。

【図１－３】同上。

【図２】図２は、Ｘ軸に示された例示的二重鎖（左から右へ：ＰＢＳ、ＡＤ－７９５３０５（親）、ＡＤ－１２５１２４９、ＡＤ－１２５１２５１、ＡＤ－１０１０６６３（親）、ＡＤ－１２５１３０１、ＡＤ－９６１１７９（親）、ＡＤ－１２５１３１７、ＡＤ－１２５１３１８、ＡＤ－１２５１３２３、ＡＤ－１２５１３２５、ＡＤ－７９５６３４（親）、ＡＤ－１２５１３６３、ＡＤ－１２５１３６４、ＡＤ－１２５１３７３、ＡＤ－１２５１３８５、およびＡＤ－１２５１３９１）を用いる処置後１４日目のマウスにおける、ＰＢＳと比べて残存するＳＣＮ９Ａメッセージのパーセントを表すグラフである。

【図３－１】図３Ａは、ＡＤ－８０２４７１、ＡＤ－１２５１４９２、ＡＤ－９６１３３４、ＡＤ－１２５１２７９、およびＡＤ－１２５１２８４を含む例示的ＳＣＮ９Ａ　ｓｉＲＮＡの配列および化学を表す。図３Ｂは、ＡＤ－１２５１３３４、ＡＤ－１２５１３７７、ＡＤ－１２５１３９８、ＡＤ－１２５１３９９、ＡＤ－９６１１８８、およびＡＤ－１２５１２７４を含む例示的ＳＣＮ９Ａ　ｓｉＲＮＡの配列および化学を表す。図３Ａ～３Ｂは、現れる順に、それぞれ配列番号６０３０～６０５１を開示する。図３Ｃは、ＡＤ－７９６８２５、ＡＤ－１２５１４１１、ＡＤ－１２５１４１９、ＡＤ－７９７５６４、ＡＤ－１２５１４２８、およびＡＤ－１２５１４３４を含む例示的ＳＣＮ９Ａ　ｓｉＲＮＡの配列および化学を表す。図３Ｄは、ＡＤ－１０１０６６１、ＡＤ－７９５３６６、ＡＤ－７９５６３４、およびＡＤ－７９５９１３を含む例示的ＳＣＮ９Ａ　ｓｉＲＮＡの配列および化学を表す。各ｓｉＲＮＡについて、「Ｆ」は「２'-フルオロ」修飾であり、ＯＭｅはメトキシ基であり、ＧＮＡはグリコール核酸を指し、「（Ａ２ｐ）」アデノシン２'-ホスフェートを指し、「（Ｃ２ｐ）」はシトシン２'-ホスフェートを指し、「（Ｕ２ｐ）」はウラシル２'-ホスフェートを指し、「（Ｇ２ｐ）」はグアノシン２'-ホスフェートを指し、「ＤＮＡ」はＤＮＡ塩基を指し、２－Ｃ１６は標的化リガンドを指し、およびＰＳはホスホロチオエート連結を指す。図３Ｃ～３Ｄは、現れる順に、それぞれ配列番号６０５２～６０７１を開示する。

【図３－２】同上。

【図３－３】同上。

【図３－４】同上。

【図４－１】図４Ａ～４Ｃは、スクリーニング１および２（ＯＲＦ－１、ＯＲＦ－２、および３'ＵＴＲを標的化する）で試験されたものによって分類された二重鎖のセンス鎖の標的ｍＲＮＡ（ＮＭ＿００１３６５５３６．１）における開始位置と対比した、残存するＳＣＮ９Ａメッセージのパーセントを表す一連のグラフを示す。図４Ａは、０．１ｎＭの最終濃度で試験された二重鎖を含む残存するＳＣＮ９Ａメッセージのパーセントを表す。図４Ｂは、１ｎＭの最終濃度で試験された二重鎖を含む残存するＳＣＮ９Ａメッセージのパーセントを表す。図４Ｃは、１０ｎＭの最終濃度で試験された二重鎖を含む残存するＳＣＮ９Ａメッセージのパーセントを表す。図４Ａ～４Ｃでは、スクリーニング１は、以下の二重鎖：ＡＤ－１０１０６６３．３、ＡＤ－１２５１３０１．１、ＡＤ－１２５１２４９．１、ＡＤ－１２５１２５１．１、ＡＤ－７９５３０５．３、ＡＤ－１２５１３６３．１、ＡＤ－１２５１３６４．１、ＡＤ－１２５１３７３．１、ＡＤ－７９５６３４．４、ＡＤ－１２５１３８５．１、ＡＤ－１２５１３９１．１、ＡＤ－１２５１３１７．１、Ａ

Ｄ－１２５１３１８．１、ＡＤ－１２５１３２３．１、ＡＤ－１２５１３２５．１、およびＡＤ－９６１１７９．３を含み、スクリーニング２は、以下の二重鎖：ＡＤ－１２５１４９２．１、ＡＤ－１２５１２７９．１、ＡＤ－９６１３３４．３、ＡＤ－１２５１２８４．１、ＡＤ－１２５１３３４．１、ＡＤ－１２５１３７７．１、ＡＤ－１２５１３９８．１、ＡＤ－１２５１３９９．１、ＡＤ－１２５１２７４．２、ＡＤ－９６１１８８．３、ＡＤ－１２５１４１１．１、ＡＤ－１２５１４１９．１、ＡＤ－７９６８２５．３、ＡＤ－１２５１４２８．１、ＡＤ－７９７５６４．４、およびＡＤ－１２５１４３４．１を含んだ。

【図４－２】同上。

【図４－３】同上。

【図５】図５は、Ｘ軸に示された例示的二重鎖（左から右へ：ＰＢＳ、ＡＤ－１２５１４９２．２＊、ＡＤ－９６１３３４．２（親）、ＡＤ－１２５１２７９．２、ＰＢＳ、ＡＤ－１２５１２８４．２＊、ＡＤ－１２５１３３４．２＊、ＡＤ－１２５１３７７．２＊、ＡＤ－１２５１３９８．２＊、ＡＤ－１２５１３９９．２＊、ＡＤ－９６１１８８．２（親）、ＡＤ－１２５１２７４．２、ＰＢＳ、ＡＤ－７９６８２５．２（親）、ＡＤ－１２５１４１１．２、ＡＤ－１２５１４１９．２、ＡＤ－７９７５６４．３（親）、ＡＤ－１２５１４２８．２、およびＡＤ－１２５１４３４．２を用いる処置後１４日目のマウスにおける、ＰＢＳと比べた残存するＳＣＮ９Ａメッセージのパーセントを表すグラフである。グラフは、３’ＵＴＲ２（ＡＤ－１２５１４９２．２＊、ＡＤ－９６１３３４．２（親）、ＡＤ－１２５１２７９．２）、ＯＲＦ１（ＡＤ－１２５１２８４．２＊、ＡＤ－１２５１３３４．２＊、ＡＤ－１２５１３７７．２＊、ＡＤ－１２５１３９８．２＊、ＡＤ－１２５１３９９．２＊、ＡＤ－９６１１８８．２（親）、ＡＤ－１２５１２７４．２）、およびＯＲＦ２（ＡＤ－７９６８２５．２（親）、ＡＤ－１２５１４１１．２、ＡＤ－１２５１４１９．２、ＡＤ－７９７５６４．３（親）、ＡＤ－１２５１４２８．２、ＡＤ－１２５１４３４．２）を標的にするそれらの二重鎖に関する小区分に分けられている。

【図６－１】図６Ａは、ＡＤ－１２５１２８４、ＡＤ－９６１３３４、およびＡＤ－１２５１３２５を含む例示的ＳＣＮ９Ａ　ｓｉＲＮＡの配列および化学を表す。図６Ａは、現れる順に、それぞれ配列番号６０７２～６０７７を開示する。図６Ｂは、例示的ＳＣＮ９Ａ二重鎖ＡＤ－１３３１３５２、ＡＤ－１２０９３４４、およびＡＤ－１３３１３５０の配列およびＣＮＳ化学を表す。図６Ｂは、現れる順に、それぞれ配列番号６０７８～６０８３を開示する。

【図６－２】同上。

【発明を実施するための形態】

【００９４】

ｉＲＮＡは、ＲＮＡ干渉（ＲＮＡｉ）として知られるプロセスを介したｍＲＮＡの配列特異的分解を指示する。ＳＣＮ９Ａの発現をモジュレートする（例えば、阻害する）ためのｉＲＮＡおよびそれらを使用する方法が本明細書において記載される。また、ＳＣＮ９Ａ発現と関連する障害、例えば疼痛、例えば、急性疼痛または慢性疼痛（例えば、炎症性（侵害受容性）、神経障害性疼痛、疼痛過敏、疼痛感受性低下、無痛覚、原発性肢端紅痛症（ＰＥ）、発作性激痛症（ＰＥＰＤ）、小径線維ニューロパチー（ＳＦＮ）、三叉神経痛（ＴＮ）、ならびに例えば、がん、関節炎、糖尿病、外傷およびウイルス感染と関連する疼痛）の処置のための組成物および方法も提供される。

【００９５】

ヒトＳＣＮ９Ａは、およそ２２６ｋＤａのタンパク質であり、興奮性膜の電位依存性ナトリウムイオン透過性を仲介し、侵害受容シグナル伝達においても役割を果たす電位依存性ナトリウムチャネル（Ｎａｖ１．７チャネル）である。これらのチャネルは、疼痛の知覚に関与する後根神経節の末梢感覚ニューロンで優先的に発現される。ＳＣＮ９Ａ遺伝子の突然変異は、疼痛過敏または感受性低下の素因と関連している。例えば、ＳＣＮ９Ａ遺伝子の機能獲得型突然変異は、原発性肢端紅痛症（ＰＥ）および発作性激痛症（ＰＥＰＤ）などの遺伝性疼痛症候群の病因的基盤である可能性がある。さらに、ＳＣＮ９Ａ遺伝子

の機能喪失型突然変異は、そうでなければ健康な個体がいかなる形態の疼痛も感じることが完全にできなくなる。理論によって制限されることを意図するわけではないが、ＳＣＮ９Ａ発現レベルの増加は疼痛感受性を増強し得るのに対し、ＳＣＮ９Ａ発現レベルの減少は疼痛感受性を低減し得、後根神経節の末梢感覚ニューロンにおけるＳＣＮ９Ａ発現およびＮａｖ１．７チャネルレベルをモジュレートすることは有効な疼痛処置を提供し得る。

【００９６】

以下の説明は、ＳＣＮ９Ａの発現をモジュレートする（例えば、阻害する）ためのｉＲＮＡを含有する組成物を作製および使用する方法ならびにＳＣＮ９Ａの発現と関連する障害を処置するための組成物および方法を開示する。

【００９７】

一部の態様では、ＳＣＮ９Ａ　ｉＲＮＡと、薬学的に許容される担体とを含有する医薬組成物、ＳＣＮ９Ａの発現を阻害するために組成物を使用する方法およびＳＣＮ９Ａの発現と関連する障害（例えば、疼痛、例えば、慢性疼痛および／または疼痛関連障害）を処置するために医薬組成物を使用する方法が、本明細書において特徴とされる。

【００９８】

Ｉ．定義

便宜上、本明細書、実施例および添付の特許請求の範囲において使用されるある特定の用語および語句の意味は、以下に提供される。本明細書の他の部分における用語の使用とこの節において提供されるその定義の間に明らかな矛盾がある場合には、この節における定義が優先されるものとする。

【００９９】

用語「約」は、数または数的範囲に言及する場合、言及される数または数的範囲は、実験的可変性内の（または総計的実験誤差内の）近似であり、従って、数または数的範囲は、例えば、記載された数または数的範囲の１％から１５％の間で変わる場合があることを意味する。

【０１００】

ある数または一連の数の前の用語「またはそれより多い」および「少なくとも」は、文脈から明白な場合、用語「少なくとも」に隣接する数、および論理的に含まれ得るその後の全ての数または整数を含むと理解される。例えば、核酸分子におけるヌクレオチドの数は、整数でなければならない。例えば、「２０ヌクレオチド核酸分子の少なくとも１７ヌクレオチド」は、１７、１８、１９、または２０ヌクレオチドが、示された特性を有することを意味する。「少なくとも」が、一連の数または範囲の前に存在する場合、「少なくとも」は、一連における数および範囲のそれぞれを修飾することができることは理解されよう。

【０１０１】

本明細書において使用される場合、「またはそれより少ない」および「以下」は、当該語句に隣接する値および、文脈から論理的である場合、ゼロまでの論理的により小さい値または整数を含むとして理解される。例えば、「２以下のヌクレオチド」の標的部位に対してミスマッチを有する二重鎖は、２、１または０のミスマッチを有する。「以下」が、一連の数または範囲の前に存在する場合、「以下」は、一連における数または範囲のそれぞれを修飾することができることは理解されよう。

【０１０２】

本明細書において使用される場合、「未満」は、当該語句に隣接する値を含まず、文脈から論理的である場合、ゼロまでの論理的により小さい値または整数を含むとして理解される。例えば、「３未満のヌクレオチド」の標的部位に対してミスマッチを有する二重鎖は、２、１または０のミスマッチを有する。「未満」が一連の数または範囲の前に存在する場合、「未満」は、一連または範囲の中のそれぞれの数を修飾し得ることが理解される。

【０１０３】

本明細書において使用される場合、「～を超える」は、当該語句に隣接する値を含まず

、文脈から論理的である場合、無限大までの論理的により大きい値または整数を含むとして理解される。例えば、「３を超えるヌクレオチド」の標的部位に対してミスマッチを有する二重鎖は、４、５、６、またはそれより多いミスマッチを有する。「～を超える」が一連の数または範囲の前に存在する場合、「～を超える」は、一連または範囲の中のそれぞれの数を修飾し得ることが理解される。

【０１０４】

本明細書において使用される場合、「最大１０」におけるような「最大」は、最大１０および１０を含む、すなわち、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０と理解される。

【０１０５】

本明細書において提供される範囲は、全ての個々の整数値およびその範囲内の全ての部分範囲を含むと理解される。

【０１０６】

用語「活性化する」、「増強する」、「の発現を上方制御する」、「の発現を増大する」などは、それらがＳＣＮ９Ａ遺伝子を指す限り、本明細書において、ＳＣＮ９Ａ遺伝子が転写され、第１の細胞または細胞の群と実質的に同一であるが、そのように処置されていない第２の細胞または細胞の群（対照細胞）と比較してＳＣＮ９Ａ遺伝子の発現が増大するように処置されている第１の細胞または細胞の群から単離され得る、または検出され得るＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡの量の増大によって示されるような、ＳＣＮ９Ａ遺伝子の発現の少なくとも部分的な活性化を指す。

【０１０７】

一部の実施形態では、ＳＣＮ９Ａ遺伝子の発現は、本明細書において記載されるようなｉＲＮＡの投与によって少なくとも約１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％または５０％活性化される。一部の実施形態では、ＳＣＮ９Ａ遺伝子は、本開示において特徴とされるｉＲＮＡの投与によって少なくとも約６０％、７０％または８０％活性化される。一部の実施形態では、ＳＣＮ９Ａ遺伝子の発現は、本明細書において記載されるようなｉＲＮＡの投与によって少なくとも約８５％、９０％または９５％またはそれより多く活性化される。一部の実施形態では、ＳＣＮ９Ａ遺伝子発現は、未処置細胞における発現と比較して、本明細書において記載されるようなｉＲＮＡを用いて処置された細胞において少なくとも１倍、少なくとも２倍、少なくとも５倍、少なくとも１０倍、少なくとも５０倍、少なくとも１００倍、少なくとも５００倍、少なくとも１０００倍またはそれより大きく増大する。小さいｄｓＲＮＡによる発現の活性化は、例えば、Ｌｉ ｅｔ ａｌ., ２００６ Ｐｒｏｃ. Ｎａｔｌ. Ａｃａｄ. Ｓｃｉ. Ｕ.Ｓ.Ａ. １０３:１７３３７-４２においてならびにＵＳ２００７／０１１１９６３およびＵＳ２００５／２２６８４８において記載されており、それらの各々は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１０８】

用語「サイレンシングする」、「の発現を阻害する」、「の発現を下方制御する」、「の発現を抑制する」などは、それらがＳＣＮ９Ａ遺伝子を指す限り、本明細書において、例えば、ＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡ発現、ＳＣＮ９Ａタンパク質発現またはＳＣＮ９Ａ発現と機能的に関連付けられた別のパラメータに基づいて評価されるようなＳＣＮ９Ａの発現の少なくとも部分的な抑制を指す。例えば、ＳＣＮ９Ａ発現の阻害は、ＳＣＮ９Ａが転写され、ＳＣＮ９Ａの発現が対照と比較して阻害されるように処置されている第１の細胞または細胞の群において単離され得る、または検出され得るＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡの量の低減によって示される場合がある。対照は、第２の細胞または細胞の群がそのように処置されていない点を除いて第１の細胞または細胞の群と実質的に同一の第２の細胞または細胞の群（対照細胞）であり得る。阻害の程度は、普通、対照レベルのパーセンテージ、例えば、

【０１０９】

【数１】

$$\frac{(\text{対照細胞におけるmRNA}) - (\text{処置された細胞におけるmRNA})}{(\text{対照細胞におけるmRNA})} \times 100\%$$

として表される。

【０１１０】

あるいは、阻害の程度は、ＳＣＮ９Ａ発現と機能的に関連付けられているパラメータ、例えば、ＳＣＮ９Ａ遺伝子によってコードされるタンパク質の量の低減の点で示すことができる。ＳＣＮ９Ａ発現と機能的に関連付けられているパラメータの低減は、対照レベルのパーセンテージとして同様に表すことができる。原理上は、ＳＣＮ９Ａサイレンシングは、任意の適当なアッセイによって、構成的またはゲノムエンジニアリングによってＳＣＮ９Ａを発現する任意の細胞において決定できる。

【０１１１】

例えば、ある特定の例では、ＳＣＮ９Ａの発現は、本明細書において開示されるｉＲＮＡの投与によって少なくとも約１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％または５０％抑制される。一部の実施形態では、ＳＣＮ９Ａは、本明細書において開示されるｉＲＮＡの投与によって少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％または８０％抑制される。一部の実施形態では、ＳＣＮ９Ａは、本明細書において記載されるようなｉＲＮＡの投与によって少なくとも約８５％、９０％、９５％、９８％、９９％またはそれより多く抑制される。

【０１１２】

用語「アンチセンス鎖」または「ガイド鎖」とは、標的配列と実質的に相補的である領域を含むｉＲＮＡ、例えば、ｄｓＲＮＡの鎖を指す。

【０１１３】

本明細書において使用される場合、用語「相補性の領域」とは、配列、例えば、本明細書において定義されるような標的配列に対して実質的に相補的であるアンチセンス鎖上の領域を指す。相補性の領域が、標的配列に対して十分に相補的ではない場合ある、ミスマッチは、分子の内部または末端領域中であり得る。一部の実施形態では、相補性の領域は、０、１または２つのミスマッチを含む。

【０１１４】

用語「センス鎖」または「パッセンジャー鎖」とは、本明細書において使用される場合、用語が本明細書において定義されるようなアンチセンス鎖の領域に対して実質的に相補的である領域を含むｉＲＮＡの鎖を指す。

【０１１５】

用語「ブラント（ｂｌｕｎｔ）」または「ブラントエンド（ｂｌｕｎｔ　ｅｎｄｅｄ）」は、ｄｓＲＮＡに関して本明細書において使用される場合、ｄｓＲＮＡの所定の末端において無対ヌクレオチドまたはヌクレオチドアナログが存在しない、すなわち、ヌクレオチドオーバーハングが存在しないことを意味する。ｄｓＲＮＡの片端または両端は、ブラントであり得る。ｄｓＲＮＡの両端がブラントである場合、ｄｓＲＮＡは、ブラントエンドであると言われる。明瞭化のため、「ブラントエンド」ｄｓＲＮＡは、両端がブラントであるｄｓＲＮＡ、すなわち、分子のどちらの末端にもヌクレオチドオーバーハングが存在しないｄｓＲＮＡである。ほとんどの場合、そのような分子は、その長さ全体にわたって二本鎖であろう。

【０１１６】

本明細書において使用される場合、特に明記されない限り、用語「相補的」は、当業者によって理解されるように、第２のヌクレオチド配列との関連において第１のヌクレオチ

ド配列を説明するために使用される場合、ある特定の条件下において、第２のヌクレオチド配列を含むオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドとハイブリダイズして二重鎖を形成する第１のヌクレオチド配列を含むオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドの能力を意味する。このような条件は、例えば、「ストリンジェントな条件」であってもよく、ストリンジェントな条件として、以下を挙げることができる：４００ｍＭ　ＮａＣｌ、４０ｍＭ　ＰＩＰＥＳ　ｐＨ６．４、１ｍＭ　ＥＤＴＡ、１２～１６時間、５０℃または７０℃と、それに続く洗浄。生物の内側で遭遇する可能性があるような生理学的に関連する条件などの他の条件が適用される場合がある。当業者ならば、ハイブリダイズしたヌクレオチドの最終的な適用に従って２つの配列の相補性の試験にとって最も適切な条件のセットを決定できるであろう。

【０１１７】

ｉＲＮＡ内、例えば、本明細書において記載されるようなｄｓＲＮＡ内の相補的配列は、一方または両方のヌクレオチド配列の全長にわたっての、第１のヌクレオチド配列を含むオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドの第２のヌクレオチド配列を含むオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドに対する塩基対合を含む。そのような配列は、本明細書において、お互いに関して「完全に相補的」であると呼ぶことができる。しかしながら、本明細書において、第１の配列が、第２の配列に対して「実質的に相補的」であると見なされる場合、２つの配列は、完全に相補的であり得るか、またはそれらは、３０までの塩基対の二重鎖の場合、それらの最終的な用途、例えば、ＲＩＳＣ経路による遺伝子発現の阻害に最も適した条件下においてハイブリダイズする能力を維持しつつ、ハイブリダイゼーションの際に１つまたは複数、しかし、概して、５、４、３、または２以下のミスマッチの塩基対を形成し得る。しかしながら、２つのオリゴヌクレオチドが、ハイブリダイゼーションの際に１つまたは複数の一本鎖オーバーハングを形成するように設計される場合、そのようなオーバーハングは、相補性の判定に関して、ミスマッチとは見なされない。例えば、２１ヌクレオチド長の１つのオリゴヌクレオチドと２３ヌクレオチド長の別のオリゴヌクレオチドとを含むｄｓＲＮＡであって、より長いオリゴヌクレオチドが、より短いオリゴヌクレオチドに対して完全に相補的である２１ヌクレオチドの配列を含むようなｄｓＲＮＡは、依然として、本明細書において記載される目的に対して、「完全に相補的」と見なすことができる。

【０１１８】

相補的配列はまた、本明細書において使用される場合、ハイブリダイズするそれらの能力に関する上記の要件が満たされる限り、非ワトソン・クリック塩基対および／または非天然の修飾ヌクレオチドから形成された塩基対も含み得るか、またはそれらから完全に形成され得る。そのような非ワトソン・クリック塩基対としては、これらに限定されるわけではないが、Ｇ：ＵＷｏｂｂｌｅまたはＨｏｏｇｓｔｅｅｎ塩基対合が挙げられる。

【０１１９】

用語「相補的」、「完全に相補的」、および「実質的に相補的」は、本明細書において、それらを使用する文脈から理解されるように、２つのオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチド間、例えばｄｓＲＮＡのセンス鎖とアンチセンス鎖との間、またはｉＲＮＡ剤のアンチセンス鎖と標的配列との間の塩基マッチングに関連して使用され得る。

【０１２０】

本明細書において使用される場合、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）「の少なくとも一部に対して実質的に相補的」であるポリヌクレオチドは、目的のｍＲＮＡ（例えば、ＳＣＮ９Ａタンパク質をコードするｍＲＮＡ）の連続部分に対して実質的に相補的であるポリヌクレオチドを指す。例えば、ポリヌクレオチドは、配列が、ＳＣＮ９ＡをコードするｍＲＮＡの割り込みされていない部分に対して実質的に相補的である場合、ＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡの少なくとも一部に対して相補的である。用語「相補性」とは、第１の核酸と第２の核酸の核酸塩基の間で対形成する能力を指す。

【０１２１】

本明細書において使用される場合、用語「相補性の領域」とは、本明細書において定義

されるような、もう一方の配列に対して実質的に相補的である一方のヌクレオチド配列剤の領域、例えば、ｄｓＲＮＡのセンス配列の領域および対応するアンチセンス配列　またはｉＲＮＡのアンチセンス鎖および標的配列、例えば、ＳＣＮ９Ａヌクレオチド配列を指す。相補性の領域が、標的配列に対して完全には相補的でない場合、そのミスマッチは、ｉＲＮＡのアンチセンス鎖の内部領域または末端領域においてであり得る。一般に、最も許容できるミスマッチは、末端領域、例えば、ｉＲＮＡ剤の５’末端または３’末端の５、４、３、または２ヌクレオチド以内においてである。

【０１２２】

「接触させること」は、本明細書において使用される場合、細胞を直接接触させることならびに細胞を間接的に接触させることを含む。例えば、ｉＲＮＡを含む組成物が、対象に（例えば、髄腔内、頭蓋内、脳内、または脳室内に）投与される場合に、対象内の細胞を接触させることができる。

【０１２３】

「細胞中に導入すること」とは、ｉＲＮＡに言及する場合、細胞中への取り込みまたは吸収を促進または達成することを意味する。ｉＲＮＡの吸収または取り込みは、自発的拡散性のもしくは活性な細胞プロセスによって、または助剤もしくはデバイスによって生じ得る。この用語の意味は、インビトロでの細胞に制限されない、ｉＲＮＡはまた、生きている生物の一部である「細胞中に導入される」場合もある。このような例では、細胞中に導入することは、生物へのデリバリーを含む。例えば、インビボデリバリーのために、ｉＲＮＡを組織部位中に注射できる、または全身投与できる。インビボデリバリーはまた、β－グルカンデリバリーシステム、例えば、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第５，０３２，４０１号および同５，６０７，６７７号および米国特許公開第２００５／０２８１７８１号に記載されるものによってであり得る。細胞へのインビトロ導入は、当技術分野で公知の方法、例えば、エレクトロポレーションおよびリポフェクションを含む。さらなるアプローチが、本明細書において以下に記載される、または当技術分野で公知である。

【０１２４】

本明細書において使用される場合、「ＳＣＮ９Ａ発現と関連する障害」、「ＳＣＮ９Ａ発現と関連する疾患」、「ＳＣＮ９Ａ発現と関連する病的プロセス」、「ＳＣＮ９Ａ関連障害」、「ＳＣＮ９Ａ関連疾患」などは、ＳＣＮ９Ａ発現が変更されている（例えば、参照レベル、例えば、非疾患対象に特徴的なレベルに対して減少または増大している）任意の状態、障害または疾患を含む。一部の実施形態では、ＳＣＮ９Ａ発現は、減少される。一部の実施形態では、ＳＣＮ９Ａ発現は、増大する。一部の実施形態では、ＳＣＮ９Ａ発現の減少または増大は、対象由来の組織試料において（例えば、脳脊髄液（ＣＳＦ）試料またはＣＮＳ生検試料において）検出可能である。減少または増大は、障害の発生前の同一個体において観察されたレベルに対して、または障害を有さない他の個体（複数可）に対して評価することができる。減少または増大は、特定の臓器、組織、または身体の領域（例えば、脳または脊椎）に限定される場合がある。ＳＣＮ９Ａ－Ａ関連障害には、それだけには限らないが、疼痛、例えば、慢性疼痛または疼痛関連障害が含まれる。

【０１２５】

本明細書において定義される「疼痛」には、急性疼痛および慢性疼痛が含まれる。慢性疼痛には、それだけには限らないが、がん、関節炎、糖尿病、外傷およびウイルス感染を含む障害と関連する炎症性（侵害受容性）および神経障害性疼痛が含まれる。また、それだけには限らないが、原発性肢端紅痛症（ＰＥ）および発作性激痛症（ＰＥＰＤ）を含む遺伝性疼痛症候群による疼痛も含まれる。

【０１２６】

用語「二本鎖ＲＮＡ」、「ｄｓＲＮＡ」または「ｓｉＲＮＡ」とは、本明細書において使用される場合、標的ＲＮＡに関して「センス」および「アンチセンス」配向を有すると呼ばれる２本の逆平行の実質的に相補的な核酸鎖を含むハイブリダイズした二重鎖領域を有する、ＲＮＡ分子または分子の複合体を含むｉＲＮＡを指す。二重鎖領域は、例えば、

ＲＩＳＣ経路による、所望の標的ＲＮＡの特異的分解を可能にするが、通常、９～３６塩基対の長さ、例えば、１５～３０塩基対の長さの範囲となる任意の長さのものであり得る。９から３６塩基対の間の二重鎖を考慮して、二重鎖は、この範囲中の任意の長さのもの、例えば、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５または３６およびそれだけには限らないが、１５～３０塩基対、１５～２６塩基対、１５～２３塩基対、１５～２２塩基対、１５～２１塩基対、１５～２０塩基対、１５～１９塩基対、１５～１８塩基対、１５～１７塩基対、１８～３０塩基対、１８～２６塩基対、１８～２３塩基対、１８～２２塩基対、１８～２１塩基対、１８～２０塩基対、１９～３０塩基対、１９～２６塩基対、１９～２３塩基対、１９～２２塩基対、１９～２１塩基対、１９～２０塩基対、２０～３０塩基対、２０～２６塩基対、２０～２５塩基対、２０～２４塩基対、２０～２３塩基対、２０～２２塩基対、２０～２１塩基対、２１～３０塩基対、２１～２６塩基対、２１～２５塩基対、２１～２４塩基対、２１～２３塩基対または２１～２２塩基対を含む間のその任意の部分範囲であり得る。Ｄｉｃｅｒおよび同様の酵素によるプロセシングによって細胞において生成されるｄｓＲＮＡは、一般に、１９～２２塩基対の長さの範囲にある。ｄｓＤＮＡの二重鎖領域の一方の鎖は、標的ＲＮＡの実質的に相補的である領域である配列を含む。二重鎖構造を形成する２つの鎖は、少なくとも１つの自己相補的領域を有する単一のＲＮＡ分子に由来する場合も、２つまたはそれより多い別個のＲＮＡ分子から形成される場合もある。二重鎖領域が単一分子の２つの鎖から形成される場合には、分子は、二重鎖構造を形成する一方の鎖の３’末端と、それぞれのもう一方の鎖の５’末端の間に一本鎖の鎖のヌクレオチドによってわけられた二重鎖領域（本明細書において「ヘアピンループ」と呼ばれる）を有することができる。ヘアピンループは、少なくとも１つの無対のヌクレオチドを含むことができ、一部の実施形態では、ヘアピンループは、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも２０、少なくとも２３またはそれより多い無対のヌクレオチドを含むことができる。ｄｓＲＮＡの２つの実質的に相補的な鎖が、別個のＲＮＡ分子によって含まれる場合には、それらの分子は、必ずしも必要ではないが共有結合によって接続され得る。一部の実施形態では、２つの鎖は、ヘアピンループ以外の手段によって共有結合によって接続され、接続構造はリンカーである。

【０１２７】

一部の実施形態では、ｉＲＮＡ剤は、標的ｍＲＮＡを阻害するために細胞または生物中に導入される「一本鎖ｓｉＲＮＡ」であり得る。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、ＲＩＳＣエンドヌクレアーゼであるアルゴノート２に結合でき、これは、次いで、標的ｍＲＮＡを切断する。一本鎖ｓｉＲＮＡは、概して、１５～３０ヌクレオチドであり、化学的に修飾されてもよい。一本鎖ｓｉＲＮＡの設計および試験は、米国特許第８，１０１，３４８号およびLima et al., (2012) Cell 150:883-894に記載されており、そのそれぞれの内容全体は、参照により本明細書に組み込まれる。本明細書において記載されるアンチセンスヌクレオチド配列（例えば、表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８または２０において提供される配列）はいずれも、本明細書において記載されるような一本鎖ｓｉＲＮＡとして、および例えば、本明細書において記載されるように、例えば、Lima et al., (2012) Cell 150:883-894に記載される方法によって化学的に修飾されてもよい一本鎖ｓｉＲＮＡとして使用され得る。

【０１２８】

一部の実施形態では、ＲＮＡ干渉剤は、標的ＲＮＡの切断を指示する、標的ＲＮＡ配列と相互作用する一本鎖ＲＮＡを含む。理論によって制限されることを意図するわけではないが、細胞中に導入される長い二本鎖ＲＮＡは、Ｄｉｃｅｒとして知られるＩＩＩ型エンドヌクレアーゼによってｓｉＲＮＡに分解される（Sharp et al., Genes Dev. 2001, 15:485）。Ｄｉｃｅｒ、リボヌクレアーゼ－ＩＩＩ様酵素は、ｄｓＲＮＡを特徴的な２

塩基の３’オーバーハングを有する１９～２３塩基対の短い干渉ＲＮＡにプロセシングする［Bernstein, et al., (2001) Nature 409:363］。ｓｉＲＮＡは、次いで、ＲＮＡ誘導サイレンシング複合体（ＲＩＳＣ）中に組み込まれ、そこで、１つまたは複数のヘリカーゼが、ｓｉＲＮＡ二重鎖を解き、相補的アンチセンス鎖が標的認識を誘導することを可能にする［Nykanen, et al., (2001) Cell 107:309］。適切な標的ｍＲＮＡへの結合の際に、ＲＩＳＣ内の１つまたは複数のエンドヌクレアーゼは、サイレンシングを誘導するために、標的を切断する［Elbashir, et al., (2001) Genes Dev. 15:188］。したがって、一部の実施形態では、本開示は、ＲＩＳＣ複合体の形成を促進して、標的遺伝子のサイレンシングを行う一本鎖ＲＮＡに関する。

【０１２９】

「Ｇ」、「Ｃ」、「Ａ」、「Ｔ」、および「Ｕ」はそれぞれ、一般的に、それぞれ塩基としての、グアニン、シトシン、アデニン、チミジン、およびウラシルを含むヌクレオチドを表す。しかしながら、用語「デオキシリボヌクレオチド」、「リボヌクレオチド」または「ヌクレオチド」は、以下においてより詳述されるような修飾ヌクレオチド、または代理の置換部分を指す場合もあるということは理解されよう。当業者は、グアニン、シトシン、アデニン、およびウラシルが、そのような置換部分を有するヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドの塩基対合特性を実質的に変更することなく、他の部分で置き換えることができることを十分に意識している。例えば、これらに限定されるものではないが、その塩基としてイノシンを含むヌクレオチドは、アデニン、シトシン、またはウラシルを含むヌクレオチドと塩基対を形成し得る。したがって、ウラシル、グアニン、またはアデニンを含むヌクレオチドは、本開示において特徴とされるｄｓＲＮＡのヌクレオチド配列において、例えばイノシンを含むヌクレオチドで置換し得る。別の例において、オリゴヌクレオチドのいずれかにおけるアデニンおよびシトシンは、標的ｍＲＮＡとＧ－ＵＷｏｂｂｌｅ塩基対合を形成するために、それぞれ、グアニンおよびウラシルで置換することができる。そのような置換部分を含む配列は、本開示において特徴とされる組成物および方法にとって好適である。

【０１３０】

本明細書において使用される場合、用語「ｉＲＮＡ」、「ＲＮＡｉ」、「ｉＲＮＡ剤」または「ＲＮＡｉ剤」または「ＲＮＡｉ分子は、本明細書において用語が定義されるＲＮＡを含有し、例えば、ＲＮＡ誘導サイレンシング複合体（ＲＩＳＣ）経路を介して、ＲＮＡ転写物の標的化された切断を媒介する薬剤を指す。一部の実施形態では、本明細書において記載されるようなｉＲＮＡは、例えば、細胞または哺乳動物においてＳＣＮ９Ａ発現の阻害を達成する。ＳＣＮ９Ａ発現の阻害は、ＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡのレベルの低減またはＳＣＮ９Ａタンパク質のレベルの低減に基づいて評価できる。

【０１３１】

用語「リンカー」または「連結基」とは、化合物の２つの部分を接続する、例えば、化合物の２つの部分を共有結合によって付着させる有機部分を意味する。

【０１３２】

用語「親油性」または「親油性部分」は、脂質に対して親和性を有する任意の化合物または化学部分を広く意味する。親油性部分の親油性を特徴付ける方法の１つは、オクタノール－水分配係数ｌｏｇＫｏｗによってであり、この場合、Ｋｏｗは、平衡状態の２相系における水相の化学物質の濃度に対するオクタノール相の化学物質の濃度の比である。オクタノール－水分配係数は、物質における実験室測定された特性である。しかしながら、それは、第１原理または経験的方法を使用して算出される化学物質の構造成分に起因する係数を使用することによっても予想され得る［例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Tetko et al., J. Chem. Inf. Comput. Sci. 41:1407-21 (2001)を参照されたい］。それは、水よりもむしろ非水性または油性環境を好む物質の傾向の熱力学的尺度（すなわち、親水性／親油性のバランス）を提供する。原則として、化学物質は、ｌｏｇＫｏｗが０を超える場合、親油性の性質である。典型的には、親油性部分は、１を超える、１．５を超える、２を超える、３を超える、４を超える、５を超える、また

は１０を超えるｌｏｇＫｏｗを有する。例えば、６－アミノヘキサノールのｌｏｇＫｏｗは、およそ０．７であることが予想される。同じ方法を使用することにより、コレステリルＮ－（ヘキサン－６－オール）カルバメートのｌｏｇＫｏｗは、１０．７であることが予想される。

【０１３３】

分子の親油性は、分子が有する官能基に関して変更することができる。例えば、親油性部分の末端にヒドロキシル基またはアミン基を加えることにより、親油性部分の分配係数（例えば、ｌｏｇＫｏｗ）値を増加または減少させることができる。

【０１３４】

あるいは、１つまたは複数の親油性部分にコンジュゲートされた二本鎖ＲＮＡｉ剤の疎水性は、そのタンパク質結合特性によって測定することができる。例えば、ある特定の実施形態では、二本鎖ＲＮＡｉ剤の血漿タンパク質結合アッセイの非結合フラクションは、二本鎖ＲＮＡｉ剤のサイレンシング活性に正に相関し得る、二本鎖ＲＮＡｉ剤の相対的疎水性に正に相関することを判定することができる。

【０１３５】

一部の実施形態では、判定される血漿タンパク質結合アッセイは、ヒト血清アルブミンタンパク質を使用する電気泳動移動度シフトアッセイ（ＥＭＳＡ）である。この結合アッセイの例示的プロトコールは、例えば、ＰＣＴ／ＵＳ２０１９／０３１１７０において詳細に説明される。結合アッセイにおける非結合ｓｉＲＮＡのフラクションによって測定される二本鎖ＲＮＡｉ剤の疎水性は、増強されたｓｉＲＮＡのｉｎ　ｖｉｖｏデリバリーの場合、０．１５を超える、０．２を超える、０．２５を超える、０．３を超える、０．３５を超える、０．４を超える、０．４５を超える、または０．５を超える。

【０１３６】

したがって、親油性部分を二本鎖ＲＮＡｉ剤の内部位置にコンジュゲートすることにより、ｓｉＲＮＡにおける増強されたｉｎ　ｖｉｖｏデリバリーに対する最適の疎水性が提供される。

【０１３７】

用語「脂質ナノ粒子」または「ＬＮＰ」は、薬学的に活性な分子、例えば、核酸分子、例えば、ＲＮＡｉ剤またはＲＮＡｉ剤の転写元のプラスミドを封入する脂質層を含むベシクルである。ＬＮＰは、例えば、米国特許第６，８５８，２２５号、同第６，８１５，４３２、８，１５８，６０１号、および同第８，０５８，０６９号に記載されており、その内容全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１３８】

本明細書において使用される場合、用語「の発現をモジュレートする」とは、対照細胞における対応する遺伝子の発現と比較した、本明細書において記載されるようなｉＲＮＡ組成物を用いて処置された細胞における遺伝子（例えば、ＳＣＮ９Ａ遺伝子）発現の少なくとも部分的な「阻害」または部分的な「活性化」を指す。対照細胞には、未処置細胞または非標的化対照ｉＲＮＡを用いて処置された細胞が含まれる。

【０１３９】

当業者ならば、用語「ＲＮＡ分子」または「リボ核酸分子」が、天然に発現されるまたは見出されるようなＲＮＡ分子だけでなく、本明細書において記載されるような、または当技術分野で公知であるような１つまたは複数のリボヌクレオチド／リボヌクレオシド類似体または誘導体を含むＲＮＡの類似体および誘導体も包含することは認識するであろう。厳密に言えば、「リボヌクレオシド」は、ヌクレオシド塩基およびリボース糖を含み、「リボヌクレオチド」は、１、２もしくは３つのリン酸部分もしくはその類似体（例えば、ホスホロチオエート）を有するリボヌクレオシドである。しかしながら、用語「リボヌクレオシド」および「リボヌクレオチド」は、本明細書において使用される場合、同等であると考えることができる。ＲＮＡは、例えば、本明細書において以下に記載されるように、核酸塩基構造において、リボース構造において、またはリボース－リン酸骨格構造において修飾され得る。しかしながら、リボヌクレオシド類似体または誘導体を含む分子は

、二重鎖を形成する能力を保持しなくてはならない。限定されない例として、ＲＮＡ分子はまた、それだけには限らないが、２’－Ｏ－メチル修飾ヌクレオシド、５’ホスホロチオエート基を含むヌクレオシド、コレステリル誘導体に連結された末端ヌクレオシドまたはドデカン酸ビスデシルアミド基、ロックドヌクレオシド、脱塩基ヌクレオシド、非環式ヌクレオシド、グリコールヌクレオチド、２’－デオキシ－２’－フルオロ修飾ヌクレオシド、２’－アミノ修飾ヌクレオシド、２’－アルキル修飾ヌクレオシド、モルホリノヌクレオシド、ホスホロアミデートまたは非天然塩基を含むヌクレオシドまたはそれらの任意の組合せを含む少なくとも１つの修飾リボヌクレオシドも含むことができる。あるいは、組合せで、ＲＮＡ分子は、少なくとも２つの修飾リボヌクレオシド、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１５、少なくとも２０またはそれより多くまでの全長のｄｓＲＮＡ分子を含み得る。修飾は、ＲＮＡ分子中のこのような複数の修飾リボヌクレオシドの各々について必ずしも同一ではない。一部の実施形態では、本明細書において記載される方法および組成物において使用するために考慮される修飾ＲＮＡは、必要な二重鎖構造を形成する能力を有する、および例えば、ＲＩＳＣ経路による標的ＲＮＡの特異的分解を可能にする、または媒介するペプチド核酸（ＰＮＡ）である。明確にするために、用語「ｉＲＮＡ」は、天然に存在する二本鎖ＤＮＡ分子または１００％デオキシヌクレオシド含有ＤＮＡ分子を包含しないということは理解される。

【０１４０】

一部の態様では、修飾リボヌクレオシドは、デオキシリボヌクレオシドを含む。このような例では、ｉＲＮＡ剤は、例えば、デオキシヌクレオシドオーバーハング（複数可）を含む１つもしくは複数のデオキシヌクレオシドまたはｄｓＲＮＡの二本鎖部分内の１つもしくは複数のデオキシヌクレオシドを含むことができる。ある特定の実施形態では、ＲＮＡ分子は、例えば、一方または両方の鎖中に、少なくとも５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５％またはそれより高い（ただし、１００％ではない）デオキシリボヌクレオシドのデオキシリボヌクレオシドのパーセンテージを含む。

【０１４１】

本明細書において使用される場合、用語「ヌクレオチドオーバーハング」とは、ｉＲＮＡ、例えばｄｓＲＮＡの二重鎖構造から突出する少なくとも１つの無対のヌクレオチドを指す。例えば、ｄｓＲＮＡの一方の鎖の３’端が、他方の鎖の５’端を越えて延びる場合、その逆の場合も同様に、ヌクレオチドオーバーハングが存在する。ｄｓＲＮＡは、少なくとも１つのヌクレオチドのオーバーハングを含むことができ；あるいは、オーバーハングは、少なくとも２つのヌクレオチド、少なくとも３つのヌクレオチド、少なくとも４つのヌクレオチド、または少なくとも５つのヌクレオチド、またはそれ以上を含むことができる。ヌクレオチドオーバーハングは、デオキシヌクレオチド／ヌクレオシドを含むヌクレオチド／ヌクレオシド類似体を含むことができる、またはそれらからなり得る。オーバーハング（複数可）は、センス鎖、アンチセンス鎖、またはそれらの任意の組合せの上にあり得る。その上、オーバーハングのヌクレオチド（複数可）は、ｄｓＲＮＡのアンチセンス鎖またはセンス鎖のどちらかの５’端、３’端、またはその両方に存在し得る。

【０１４２】

一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡのアンチセンス鎖は、３’端および／または５’端に１～１０ヌクレオチドオーバーハングを有する。一実施形態では、ｄｓＲＮＡのセンス鎖は、３’端および／または５’端に１～１０ヌクレオチドオーバーハングを有する。一部の実施形態では、オーバーハングにおけるヌクレオチドの１つまたは複数は、ヌクレオシドチオホスフェートで置き換えられる。

【０１４３】

本明細書において使用される場合、「医薬組成物」は、薬理学的有効量の治療薬（例えば、ｉＲＮＡ）と、薬学的に許容される担体とを含む。本明細書において使用される場合、「薬理学的有効量」、「治療上有効量」または簡単に「有効量」とは、意図される薬理

学的、治療的または予防的結果をもたらすのに有効な薬剤（例えば、ｉＲＮＡ）の量を指す。例えば、ＳＣＮ９Ａ発現と関連する障害（例えば、疼痛、例えば、慢性疼痛または疼痛関連障害）を処置する方法において、有効量は、障害と関連する１つまたは複数の症状を低減するのに有効な量（例えば、（ａ）疼痛を阻害する、または（ｂ）ＳＣＮ９Ａの発現もしくは活性を阻害もしくは低減するのに有効な量）または障害と関連する状態を発生するリスクを低減するのに有効な量を含む。例えば、疾病または障害と関連している測定可能なパラメータの少なくとも１０％の低減がある場合に、所与の臨床処置が有効と考えられる場合、疾患または障害の処置のための薬物の治療上有効量とは、そのパラメータにおいて少なくとも１０％の低減を得るために必要な量である。例えば、ＳＣＮ９Ａを標的化するｉＲＮＡの治療上有効量は、ＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡのレベルまたはＳＣＮ９Ａタンパク質のレベルを、任意の測定可能な量だけ、例えば、少なくとも１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％または９５％低減できる。

【０１４４】

用語「薬学的に許容される担体」とは、治療薬の投与のための担体を指す。このような担体には、それだけには限らないが、生理食塩水、緩衝生理食塩水、デキストロース、水、グリセロール、エタノールおよびそれらの組合せが含まれる。この用語は、細胞培養培地を具体的に排除する。経口投与される薬物のためには、薬学的に許容される担体として、それだけには限らないが、薬学的に許容される賦形剤、例えば、不活性希釈剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、甘味剤、香味剤、着色剤および保存料が挙げられる。適した不活性希釈剤として、炭酸ナトリウムおよびカルシウム、リン酸ナトリウムおよびカルシウムおよびラクトースが挙げられ、コーンスターチおよびアルギン酸は適した崩壊剤である。結合剤として、デンプンおよびゼラチンを挙げることができ、滑沢剤は、存在する場合には、一般に、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクとなる。必要に応じて、錠剤をモノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの材料でコーティングして、消化管における吸収を遅延できる。薬物製剤中に含まれる薬剤は、本明細書において以下にさらに記載される。

【０１４５】

本明細書において使用される場合、用語「ＳＮＡＬＰ」とは、安定な核酸－脂質粒子を指す。ＳＮＡＬＰは、核酸、例えば、ｉＲＮＡまたはｉＲＮＡの転写元のプラスミドを含む還元水性内部をコーティングする脂質のベシクルを表す。ＳＮＡＬＰは、例えば、米国特許出願公開番号第２００６／０２４００９３号、同２００７／０１３５３７２号に、および国際出願番号ＷＯ２００９／０８２８１７に記載されている。これらの出願は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。一部の実施形態では、ＳＮＡＬＰは、ＳＰＬＰである。本明細書において使用される場合、用語「ＳＰＬＰ」とは、脂質ベシクル内に封入されたプラスミドＤＮＡを含む核酸－脂質粒子を指す。

【０１４６】

本明細書において使用される場合、用語「配列を含む鎖」は、標準的ヌクレオチド用語体系を使用して言及される配列によって説明されるヌクレオチドの鎖を含むオリゴヌクレオチドを意味する。

【０１４７】

本明細書において使用される場合、本明細書において記載される方法に従って処置されるべき「対象」は、ヒトまたは非ヒト動物、例えば、哺乳動物を含む。哺乳動物は、例えば、げっ歯類（例えば、ラットまたはマウス）または霊長類（例えば、サル）であり得る。一部の実施形態では、対象はヒトである。

【０１４８】

「それを必要とする対象」は、ＳＣＮ９Ａ発現、例えば、過剰発現と関連する障害（例えば、疼痛、例えば、慢性疼痛または疼痛関連障害）を有する、それを有すると疑われるまたはそれを発生するリスクにある対象を含む。一部の実施形態では、対象は、ＳＣＮ９Ａ発現または過剰発現と関連する障害を有する、またはそれを有すると疑われる。一部の

実施形態では、対象は、ＳＣＮ９Ａ発現または過剰発現と関連する障害を発生するリスクにある。

【０１４９】

本明細書において使用される場合、「標的配列」とは、一次転写産物のＲＮＡプロセシングの産物であるｍＲＮＡを含む、遺伝子、例えば、ＳＣＮ９Ａの転写の際に形成されるｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列の連続する一部分を指す。配列の標的部分は、少なくとも、その部分でのまたはその付近でのｉＲＮＡによって指示される切断の基質として働くに十分なほど長いであろう。例えば、標的配列は、一般に、９～３６ヌクレオチド長、例えば、１５～３０ヌクレオチド長となり、その間の全ての部分範囲を含む。限定されない例として、標的配列は、１５～３０ヌクレオチド、１５～２６ヌクレオチド、１５～２３ヌクレオチド、１５～２２ヌクレオチド、１５～２１ヌクレオチド、１５～２０ヌクレオチド、１５～１９ヌクレオチド、１５～１８ヌクレオチド、１５～１７ヌクレオチド、１８～３０ヌクレオチド、１８～２６ヌクレオチド、１８～２３ヌクレオチド、１８～２２ヌクレオチド、１８～２１ヌクレオチド、１８～２０ヌクレオチド、１９～３０ヌクレオチド、１９～２６ヌクレオチド、１９～２３ヌクレオチド、１９～２２ヌクレオチド、１９～２１ヌクレオチド、１９～２０ヌクレオチド、２０～３０ヌクレオチド、２０～２６ヌクレオチド、２０～２５ヌクレオチド、２０～２４ヌクレオチド、２０～２３ヌクレオチド、２０～２２ヌクレオチド、２０～２１ヌクレオチド、２１～３０ヌクレオチド、２１～２６ヌクレオチド、２１～２５ヌクレオチド、２１～２４ヌクレオチド、２１～２３ヌクレオチドまたは２１～２２ヌクレオチドであり得る。

【０１５０】

本明細書において使用される場合、語句「治療上有効量」および「予防上有効量」などは、ＳＣＮ９Ａ発現と関連する任意の障害または病的プロセス（例えば、疼痛、例えば、慢性疼痛または疼痛関連障害）の処置、予防または管理において治療的利益を提供する量を指す。治療上有効である具体的な量は、例えば、障害または病的プロセスの種類、患者の病歴および年齢、障害または病的プロセスのステージおよび他の療法の投与などの当技術分野で公知の因子に応じて変わる。

【０１５１】

本開示との関連で、用語「処置する」、「処置」などは、ＳＣＮ９Ａ発現と関連する障害と関連する少なくとも１つの症状を防止、遅延、軽減もしくは緩和すること、またはこのような障害の進行もしくは予測される進行を減速もしくは逆転させることを意味する。例えば、本明細書において特徴とされる方法は、疼痛、例えば、慢性疼痛または疼痛関連障害を処置するために使用される場合、本明細書において記載されるような疼痛、例えば慢性疼痛の１つもしくは複数の症状を低減もしくは防止する、または関連状態のリスクもしくは重症度を低減するのに役立ち得る。したがって、文脈がそうでないことを明確に示していない限り、用語「処置する」、「処置」などは、ＳＣＮ９Ａ発現と関連する障害および／または障害の症状の予防、例えば、防止を包含するものとする。処置はまた、処置の不在下で予測される生存と比較して、生存を延長することを意味する場合もある。

【０１５２】

疾患マーカーまたは症状との関連で「より低い」とは、任意の減少、例えば、このようなレベルの統計的または臨床的に有意な減少を意味する。減少は、例えば、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％または少なくとも９０％であり得る。減少は、このような障害を有さない個体の正常の範囲内と認容されるレベルまで下げることができる。

【０１５３】

本明細書において使用される場合、「ＳＣＮ９Ａ」とは、「ナトリウムチャネル電位依存性ＩＸ型アルファサブユニット」遺伝子（「ＳＣＮ９Ａ遺伝子」）、対応するｍＲＮＡ（「ＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡ」）、または対応するタンパク質（「ＳＣＮ９Ａタンパク質」）を指す。ヒトＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡ転写物の配列は、配列番号１または配列番号４００

１に見出すことができる。
本明細書において提示される二重鎖の列挙された位置と、列挙された配列に対する二重鎖のアラインメントの間に矛盾がある場合には、列挙された配列に対する二重鎖のアラインメントが支配する。
【０１５４】
ＩＩ．ｉＲＮＡ剤
ＳＣＮ９Ａの発現をモジュレートする（例えば、阻害する）ｉＲＮＡ剤が、本明細書において記載される。
【０１５５】
一部の実施形態では、ｉＲＮＡ剤は、細胞または哺乳動物におけるＳＣＮ９Ａの発現を活性化する。
【０１５６】
一部の実施形態では、ｉＲＮＡ剤は、細胞において、または対象において（例えば、哺乳動物において、例えば、ヒトにおいて）ＳＣＮ９Ａの発現を阻害するための二本鎖リボ核酸（ｄｓＲＮＡ）分子を含み、ｄｓＲＮＡは、ＳＣＮ９Ａの発現において形成されるｍＲＮＡの少なくとも一部に対して相補的である相補性の領域を有するアンチセンス鎖を含み、相補性の領域は、３０ヌクレオチド長またはそれ以下、一般に、１９～２４ヌクレオチド長であり、ｄｓＲＮＡは、ＳＣＮ９Ａを発現する細胞と接触すると、ＳＣＮ９Ａの発現を例えば、少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％または５０％阻害する。
【０１５７】
ＳＣＮ９Ａの発現のモジュレーション（例えば、阻害）は、例えば、ＰＣＲまたは分岐ＤＮＡ（ｂＤＮＡ）ベースの方法によって、またはタンパク質－ベースの方法によって、例えば、ウエスタンブロットによってアッセイできる。細胞培養物における、例えば、ＣＯＳ細胞、ＡＲＰＥ－１９細胞、ｈＴＥＲＴ　ＲＰＥ－１細胞、ＨｅＬａ細胞、一次肝細胞、ＨｅｐＧ２細胞、一次培養細胞における、または対象から得た生物学的試料におけるＳＣＮ９Ａの発現は、ｂＤＮＡまたはＴａｑＭａｎアッセイなどによってＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡレベルを測定することによって、または例えば、ウエスタンブロッティングまたはフローサイトメトリー技術を使用する免疫蛍光などによってタンパク質レベルを測定することによってアッセイできる。
【０１５８】
ｄｓＲＮＡは、通常、ｄｓＲＮＡが使用される条件下でハイブリダイズして、二重鎖構造を形成するのに十分に相補的である２つのＲＮＡ鎖を含む。ｄｓＲＮＡの一方の鎖（アンチセンス鎖）は、実質的に相補的で、ＳＣＮ９Ａの発現の際に形成されたｍＲＮＡの配列から得られる標的配列に対して概して完全に相補的である、相補性の領域を通常含む。ことができる。他方の鎖（センス鎖）は、アンチセンス鎖に対して相補的な領域を通常含み、それにより、２つの鎖は、好適な条件下で組み合わされた場合、ハイブリダイズして二重鎖構造を形成する。一般に、二重鎖構造は、１５から３０の間（両端を含む）、より一般には、１８から２５の間（両端を含む）、いっそうより一般には、１９から２４の間（両端を含む）および最も一般には、１９から２１塩基対長の間（両端を含む）である。同様に、標的配列に対する相補性の領域は、１５から３０の間（両端を含む）、より一般には、１８から２５の間（両端を含む）、いっそうより一般には、１９から２４の間（両端を含む）、最も一般には１９から２１ヌクレオチド長の間（両端を含む）である。
【０１５９】
一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡは、１５から２０ヌクレオチド長の間（両端を含む）であり、他の実施形態では、ｄｓＲＮＡは、２５から３０ヌクレオチド長の間（両端を含む）である。当業者ならば認識するように、切断のために標的化されるＲＮＡの標的化される領域は、より大きなＲＮＡ分子、しばしば、ｍＲＮＡ分子の一部であることが最も多いであろう。関連する場合には、ｍＲＮＡ標的の「一部」は、ＲＮＡｉによって指示される切断（すなわち、ＲＩＳＣ経路を介した切断）の基質であるのに十分な長さのｍＲＮＡ標的の連続する配列である。９塩基対という短い二重鎖を有するｄｓＲＮＡは、一部の状

況下では、ＲＮＡｉによって指示されるＲＮＡ切断を媒介することができる。標的は、少なくとも１５ヌクレオチド長、例えば、１５～３０ヌクレオチド長となることが最も多い。

【０１６０】

当業者ならば、二重鎖領域は、ｄｓＲＮＡの主な機能的部分、例えば、９～３６、例えば、１５～３０塩基対の二重鎖領域であるということは認識するであろう。したがって、一部の実施形態では、切断のための所望のＲＮＡを標的化する例えば、１５～３０塩基対の機能的二重鎖までプロセシングされる程度まで、３０を超える塩基対の二重鎖領域を有するＲＮＡ分子またはＲＮＡ分子の複合体は、ｄｓＲＮＡである。したがって、当業者ならば、一部の実施形態では、次いで、ｍｉＲＮＡはｄｓＲＮＡであるということは認識するであろう。一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡは、天然に存在するｍｉＲＮＡではない。一部の実施形態では、ＳＣＮ９Ａ発現を標的化するのに有用なｉＲＮＡ剤は、より大きなｄｓＲＮＡの切断によって標的細胞において生成されない。

【０１６１】

本明細書において記載されるようなｄｓＲＮＡは、１つまたは複数の一本鎖ヌクレオチドオーバーハングをさらに含み得る。ｄｓＲＮＡは、以下にされに論じられるような当技術分野で公知の標準方法によって、例えば、自動化ＤＮＡシンセサイザーの使用によって合成できる、例えば、Ｂｉｏｓｅａｒｃｈ、Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ、Ｉｎｃ．から市販されている。

【０１６２】

一部の実施形態では、ＳＣＮ９ＡはヒトＳＣＮ９Ａである。

【０１６３】

具体的な実施形態では、ｄｓＲＮＡは、表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８または２０において提供されるセンス配列から選択されるセンス配列を含むまたはからなるセンス鎖および表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８または２０において提供されるアンチセンス配列から選択されるアンチセンス配列を含むまたはからなるアンチセンス鎖を含む。

【０１６４】

一部の態様では、ｄｓＲＮＡは、少なくともセンスおよびアンチセンスヌクレオチド配列を含み、センス鎖は、表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８または２０において提供される配列から選択され、対応するアンチセンス鎖は、表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８または２０において提供される配列から選択される。

【０１６５】

これらの態様では、２つの配列のうち一方は、２つの配列のうち他方と相補的であり、配列のうち一方は、ＳＣＮ９Ａの発現によって生成されたｍＲＮＡの配列と実質的に相補的である。そのようなものとして、ｄｓＲＮＡは、２つのオリゴヌクレオチドを含み、１つのオリゴヌクレオチドは、センス鎖として記載され、第２のオリゴヌクレオチドは、対応するアンチセンス鎖として記載される。本明細書の他の箇所で説明され、当技術分野で公知であるように、ｄｓＲＮＡの相補配列は、別々のオリゴヌクレオチド上において相対するように、単一の核酸分子の自己相補領域として含ませることもできる。

【０１６６】

２０と２３の間、具体的には２１塩基対の二重鎖構造を有するｄｓＲＮＡは、ＲＮＡ干渉の誘導において特に有効と認められているということは、当業者はよく承知している（Ｅｌｂａｓｈｉｒ ｅｔ ａｌ., ＥＭＢＯ ２００１, ２０:６８７７-６８８８）。しかしながら、他のものは、より短いまたはより長いＲＮＡ二重鎖構造が同様に有効である場合もあるということを見出した。

【０１６７】

上記の実施形態では、表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８および２０において提供されるオリゴヌクレオチド配列の性質のために、本明細書において記載されるｄｓＲＮＡは、最小で１９ヌクレオチドの長さの少なくとも１つの鎖を含み得る。片端または両端の少数のみのヌクレオチドを差し引いた表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８および２０の配列のうち１つを有するより短い二重鎖は、上記のｄｓＲＮＡと比較して同様に有効であろうということは合理的に予測できる。

【０１６８】

一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡは、表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８または２０の配列のうち１つに由来する少なくとも１５、１６、１７、１８、１９、２０またはそれより多い連続するヌクレオチドの部分配列を有する。

【０１６９】

一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡは、表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８または２０において提供されるアンチセンス配列の少なくとも１５、１６、１７、１８または１９の連続するヌクレオチドを含むアンチセンス配列および表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８または２０において提供される対応するセンス配列の少なくとも１５、１６、１７、１８または１９の連続するヌクレオチドを含むセンス配列を有する。

【０１７０】

一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡは、表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８または２０において提供されるアンチセンス配列の少なくとも１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２または２３の連続するヌクレオチドを含むアンチセンス配列および表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８または２０において提供される対応するセンス配列の少なくとも１５、１６、１７、１８、１９、２０または２１の連続するヌクレオチドを含むセンス配列を含む。

【０１７１】

一部のこのような実施形態では、ｄｓＲＮＡは、表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８または２０において提供される配列の一部分のみを含むが、表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８または２０において提供される全長配列を含むｄｓＲＮＡのように、ＳＣＮ９Ａ発現のレベルの阻害において同等に有効である。一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡは、本明細書において開示される全配列を含むｄｓＲＮＡと比較して、５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５または５０％以下の阻害だけ、ＳＣＮ９Ａの発現のレベルのその阻害において異なる。

【０１７２】

一部の実施形態では、表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８または２０のｉＲＮＡは、細胞においてＳＣＮ９Ａタンパク質またはＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡレベルを低下させる。一部の実施形態では、細胞は、げっ歯類細胞（例えば、ラット細胞）または霊長類細胞（例えば、カニクイザル細胞またはヒト細胞）である。一部の実施形態では、ＳＣＮ９Ａタンパク質またはＶＥＧＦ－Ｆ　ｍＲＮＡレベルは、少なくとも３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％または９５％低減する。一部の実施形態では、ヒト細胞においてＳＣＮ９Ａを阻害する表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８または２０のｉＲＮＡは、ヒトＳＣ

Ｎ９Ａの対応する部分に対して５、４、３、２または１未満のミスマッチを有する。一部の実施形態では、ヒト細胞においてＳＣＮ９Ａを阻害する表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８および２０のｉＲＮＡは、ヒトＳＣＮ９Ａの対応する部分に対してミスマッチを有さない。

【０１７３】

ヒト配列に基づいて設計されたｉＲＮＡは、例えば、例えば治療目的のためのヒト細胞におけるＳＣＮ９Ａの阻害に、または例えばげっ歯類モデルにおいてＳＣＮ９Ａを特徴づける研究のためのげっ歯類細胞におけるＳＣＮ９Ａの阻害に有用性を有し得る。

【０１７４】

一部の実施形態では、本明細書において記載されるｉＲＮＡは、配列番号２のヌクレオチド配列の一部分の、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１５の連続するヌクレオチドを含むアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態では、本明細書において記載されるｉＲＮＡは、配列番号１のヌクレオチド配列の対応する部分の、０または１、２または３つのミスマッチを有する少なくとも１５の連続するヌクレオチドを含むセンス鎖を含む。

【０１７５】

ヒトＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡは、本明細書において提供される配列番号１の配列を有し得る。ヒト（Ｈｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓ）ナトリウムチャネル電位依存性ＩＸ型アルファサブユニット（ＳＣＮ９Ａ）、転写物変異体１、ｍＲＮＡ

CGGGGCUGCUACCUCCACGGGCGCGCCCUGGCAGGAGGGGCGCAGUCUGCUUGCA
GGCGGUCGCCAGCGCUCCAGCGGCGGCUGUCGGCUUUCCAAUUCCGCCAGCUCGG
CUGAGGCUGGGCUAGCCUGGGUGCCAGUGGCUGCUAGCGGCAGGCGUCCCCUGAG
CAACAGGAGCCCAGAGAAAAAGAAGCAGCCCUGAGAGAGCGCCGGGGAAGGAGAG
GCCCGCGCCCUCUCCUGGAGCCAGAUUCUGCAGGUGCACUGGGUGGGGAUGAUCG
GCGGGCUAGGUUGCAAGCCUCUUAUGUGAGGAGCUGAAGAGGAAUUAAAAUAUAC
AGGAUGAAAAGAUGGCAAUGUUGCCUCCCCCAGGACCUCAGAGCUUUGUCCAUUU
CACAAAACAGUCUCUUGCCCUCAUUGAACAACGCAUUGCUGAAAGAAAAUCAAAG
GAACCCAAAGAAGAAAAGAAAGAUGAUGAUGAAGAAGCCCCAAAGCCAAGCAGUG
ACUUGGAAGCUGGCAAACAGCUGCCCUUCAUCUAUGGGGACAUUCCUCCCGGCAU
GGUGUCAGAGCCCCUGGAGGACUUGGACCCCUACUAUGCAGACAAAAAGACUUUC
AUAGUAUUGAACAAAGGGAAAACAAUCUUCCGUUUCAAUGCCACACCUGCUUUAU
AUAUGCUUUCUCCUUUCAGUCCUCUAAGAAGAAUAUCUAUUAAGAUUUUAGUAC
ACUCCUUAUUCAGCAUGCUCAUCAUGUGCACUAUUCUGACAAACUGCAUAUUUAU
GACCAUGAAUAACCCACCGGACUGGACCAAAAAUGUCGAGUACACUUUUACUGGA
AUAUAUACUUUUGAAUCACUUGUAAAAAUCCUUGCAAGAGGCUUCUGUGUAGGA
GAAUUCACUUUUCUUCGUGACCCGUGGAACUGGCUGGAUUUUGUCGUCAUUGUU
UUUGCGUAUUUAACAGAAUUUGUAAACCUAGGCAAUGUUUCAGCUCUUCGAACU
UUCAGAGUAUUGAGAGCUUUGAAAACUAUUUCUGUAAUCCCAGGCCUGAAGACAA
UUGUAGGGGCUUUGAUCCAGUCAGUGAAGAAGCUUUCUGAUGUCAUGAUCCUGAC
UGUGUUCUGUCUGAGUGUGUUUGCACUAAUUGGACUACAGCUGUUCAUGGGAAA
CCUGAAGCAUAAAUGUUUUCGAAAUUCACUUGAAAAUAAUGAAACAUUAGAAAGC
AUAAUGAAUACCCUAGAGAGUGAAGAAGACUUUAGAAAAUAUUUUUAUUACUUG
GAAGGAUCCAAAGAUGCUCUCCUUUGUGGUUUCAGCACAGAUUCAGGUCAGUGUC
CAGAGGGGUACACCUGUGUGAAAAUUGGCAGAAACCCUGAUUAUGGCUACACGAG
CUUUGACACUUUCAGCUGGGCCUUCUUAGCCUUGUUUAGGCUAAUGACCCAAGAU
UACUGGGAAAACCUUUACCAACAGACGCUGCGUGCUGCUGGCAAAACCUACAUGA
UCUUCUUUGUCGUAGUGAUUUUCCUGGGCUCCUUUUAUCUAAUAAACUUGAUCC
UGGCUGUGGUUGCCAUGGCAUAUGAAGAACAGAACCAGGCAAACAUUGAAGAAGC
UAAACAGAAAGAAUUAGAAUUUCAACAGAUGUUAGACCGUCUUAAAAAAGAGCAA

GAAGAAGCUGAGGCAAUUGCAGCGGCAGCGGCUGAAUAUACAAGUAUUAGGAGAA
GCAGAAUUAUGGGCCUCUCAGAGAGUUCUUCUGAAACAUCCAAACUGAGCUCUAA
AAGUGCUAAAGAAAGAAGAAACAGAAGAAAGAAAAAGAAUCAAAAGAAGCUCUCC
AGUGGAGAGGAAAAGGGAGAUGCUGAGAAAUUGUCGAAAUCAGAAUCAGAGGACA
GCAUCAGAAGAAAAAGUUUCCACCUUGGUGUCGAAGGGCAUAGGCGAGCACAUGA
AAAGAGGUUGUCUACCCCCAAUCAGUCACCACUCAGCAUUCGUGGCUCCUUGUUU
UCUGCAAGGCGAAGCAGCAGAACAAGUCUUUUUAGUUUCAAAGGCAGAGGAAGAG
AUAUAGGAUCUGAGACUGAAUUUGCCGAUGAUGAGCACAGCAUUUUUGGAGACAA
UGAGAGCAGAAGGGGCUCACUGUUUGUGCCCCACAGACCCCAGGAGCGACGCAGC
AGUAACAUCAGCCAAGCCAGUAGGUCCCCACCAAUGCUGCCGGUGAACGGGAAAA
UGCACAGUGCUGUGGACUGCAACGGUGUGGUCUCCCUGGUUGAUGGACGCUCAGC
CCUCAUGCUCCCCAAUGGACAGCUUCUGCCAGAGGGCACGACCAAUCAAAUACAC
AAGAAAAGGCGUUGUAGUUCCUAUCUCCUUUCAGAGGAUAUGCUGAAUGAUCCCA
ACCUCAGACAGAGAGCAAUGAGUAGAGCAAGCAUAUUAACAAACACUGUGGAAGA
ACUUGAAGAGUCCAGACAAAAAAUGUCCACCUUGGUGGUACAGAUUUGCACACAAA
UUCUUGAUCUGGAAUUGCUCUCCAUAUUGGAUAAAAUUCAAAAAGUGUAUCUAU
UUUAUUGUAAUGGAUCCUUUUGUAGAUCUUGCAAUUACCAUUUGCAUAGUUUUA
AACACAUUAUUUAUGGCUAUGGAACACCACCCAAUGACUGAGGAAUUCAAAAAUG
UACUUGCUAUAGGAAAUUUGGUCUUUACUGGAAUCUUUGCAGCUGAAAUGGUAU
UAAAACUGAUUGCCAUGGAUCCAUAUGAGUAUUUCCAAGUAGGCUGGAAUAUUU
UUGACAGCCUUAUUGUGACUUUAAGUUUAGUGGAGCUCUUUCUAGCAGAUGUGG
AAGGAUUGUCAGUUCUGCGAUCAUUCAGACUGCUCCGAGUCUUCAAGUUGGCAAA
AUCCUGGCCAACAUUGAACAUGCUGAUUAAGAUCAUUGGUAACUCAGUAGGGGCU
CUAGGUAACCUCACCUUAGUGUUGGCCAUCAUCGUCUUCAUUUUUGCUGUGGUCG
GCAUGCAGCUCUUUGGUAAGAGCUACAAAGAAUGUGUCUGCAAGAUCAAUGAUGA
CUGUACGCUCCCACGGUGGCACAUGAACGACUUCUUCCACUCCUUCCUGAUUGUG
UUCCGCGUGCUGUGUGGAGAGUGGAUAGAGACCAUGUGGGACUGUAUGGAGGUCG
CUGGUCAAGCUAUGUGCCUUAUUGUUUACAUGAUGGUCAUGGUCAUUGGAAACC
UGGUGGUCCUAAACCUAUUUCUGGCCUUAUUAUUGAGCUCAUUUAGUUCAGACA
AUCUUACAGCAAUUGAAGAAGACCCUGAUGCAAACAACCUCCAGAUUGCAGUGAC
UAGAAUUAAAAAGGGAAUAAAUUAUGUGAAACAAACCUUACGUGAAUUUAUUCU
AAAAGCAUUUUCCAAAAAGCCAAAGAUUUCCAGGGAGAUAAGACAAGCAGAAGAU
CUGAAUACUAAGAAGGAAAACUAUAUUUCUAACCAUACACUUGCUGAAAUGAGCA
AAGGUCACAAUUUCCUCAAGGAAAAAGAUAAAAUCAGUGGUUUUGGAAGCAGCGU
GGACAAACACUUGAUGGAAGACAGUGAUGGUCAAUCAUUUAUUCACAAUCCCAGC
CUCACAGUGACAGUGCCAAUUGCACCUGGGGAAUCCGAUUUGGAAAAUAUGAAUG
CUGAGGAACUUAGCAGUGAUUCGGAUAGUGAAUACAGCAAAGUGAGAUUAAACCG
GUCAAGCUCCUCAGAGUGCAGCACAGUUGAUAACCCUUUGCCUGGAGAAGGAGAA
GAAGCAGAGGCUGAACCUAUGAAUUCCGAUGAGCCAGAGGCCUGUUUCACAGAUG
GUUGUGUACGGAGGUUCUCAUGCUGCCAAGUUAACAUAGAGUCAGGGAAAGGAAA
AAUCUGGUGGAACAUCAGGAAAACCUGCUACAAGAUUGUUGAACACAGUUGGUUU
GAAAGCUUCAUUGUCCUCAUGAUCCUGCUCAGCAGUGGUGCCCUGGCUUUUGAAG
AUAUUUAUAUUGAAAGGAAAAAGACCAUUAAGAUUAUCCUGGAGUAUGCAGACAA
GAUCUUCACUUACAUCUUCAUUCUGGAAAUGCUUCUAAAAUGGAUAGCAUAUGG
UUAUAAAACAUAUUUCACCAAUGCCUGGUGUUGGCUGGAUUUCCUAAUUGUUGA
UGUUUCUUUGGUUACUUUAGUGGCAAACACUCUUGGCUACUCAGAUCUUGGCCCC
AUUAAAUCCCUUCGGACACUGAGAGCUUUAAGACCUCUAAGAGCCUUAUCUAGAU
UUGAAGGAAUGAGGGUCGUUGUGAAUGCACUCAUAGGAGCAAUUCCUUCCAUCAU
GAAUGUGCUACUUGUGUGUCUUAUAUUCUGGCUGAUAUUCAGCAUCAUGGGAGU
AAAUUUGUUUGCUGGCAAGUUCUAUGAGUGUAUUAACACCACAGAUGGGUCACGG

UUUCCUGCAAGUCAAGUUCCAAAUCGUUCCGAAUGUUUUGCCCUUAUGAAUGUU
AGUCAAAAUGUGCGAUGGAAAAACCUGAAAGUGAACUUUGAUAAUGUCGGACUUG
GUUACCUAUCUCUGCUUCAAGUUGCAACUUUUAAGGGAUGGACGAUUAUUAUGU
AUGCAGCAGUGGAUUCUGUUAAUGUAGACAAGCAGCCCAAAUAUGAAUAUAGCCU
CUACAUGUAUAUUUAUUUUGUCGUCUUUAUCAUCUUUGGGUCAUUCUUCACUUU
GAACUUGUUCAUUGGUGUCAUCAUAGAUAAUUUCAACCAACAGAAAAAGAAGCUU
GGAGGUCAAGACAUCUUUAUGACAGAAGAACAGAAGAAAUACUAUAAUGCAAUGA
AAAAGCUGGGGUCCAAGAAGCCACAAAAGCCAAUUCCUCGACCAGGGAACAAAAU
CCAAGGAUGUAUAUUUGACCUAGUGACAAAUCAAGCCUUUGAUAUUAGUAUCAUG
GUUCUUAUCUGUCUCAACAUGGUAACCAUGAUGGUAGAAAAGGAGGGUCAAAGUC
AACAUAUGACUGAAGUUUUAUAUUGGAUAAAUGUGGUUUUUAUAAUCCUUUUCA
CUGGAGAAUGUGUGCUAAAACUGAUCUCCCUCAGACACUACUACUUCACUGUAGG
AUGGAAUAUUUUUGAUUUUGUGGUUGUGAUUAUCUCCAUUGUAGGUAUGUUUCU
AGCUGAUUUGAUUGAAACGUAUUUUGUGUCCCCUACCCUGUUCCGAGUGAUCCGU
CUUGCCAGGAUUGGCCGAAUCCUACGUCUAGUCAAAGGAGCAAAGGGGAUCCGCA
CGCUGCUCUUUGCUUUGAUGAUGUCCCUUCCUGCGUUGUUUAACAUCGGCCUCCU
GCUCUUCCUGGUCAUGUUCAUCUACGCCAUCUUUGGAAUGUCCAACUUUGCCUAU
GUUAAAAAGGAAGAUGGAAUUAAUGACAUGUUCAAUUUUGAGACCUUUGGCAACA
GUAUGAUUUGCCUGUUCCAAAUUACAACCUCUGCUGGCUGGGAUGGAUUGCUAGC
ACCUAUUCUUAACAGUAAGCCACCCGACUGUGACCCAAAAAAAGUUCAUCCUGGA
AGUUCAGUUGAAGGAGACUGUGGUAACCCAUCUGUUGGAAUAUUCUACUUUGUU
AGUUAUAUCAUCAUAUCCUUCCUGGUUGUGGUGAACAUGUACAUUGCAGUCAUA
CUGGAGAAUUUUAGUGUUGCCACUGAAGAAAGUACUGAACCUCUGAGUGAGGAUG
ACUUUGAGAUGUUCUAUGAGGUUUGGGAGAAGUUUGAUCCCGAUGCGACCCAGUU
UAUAGAGUUCUCUAAACUCUCUGAUUUUGCAGCUGCCCUGGAUCCUCCUCUUCUC
AUAGCAAAACCCAACAAAGUCCAGCUCAUUGCCAUGGAUCUGCCCAUGGUUAGUG
GUGACCGGAUCCAUUGUCUUGACAUCUUAUUUGCUUUUACAAAGCGUGUUUUGG
GUGAGAGUGGGGAGAUGGAUUCUCUUCGUUCACAGAUGGAAGAAAGGUUCAUGUC
UGCAAAUCCUUCCAAAGUGUCCUAUGAACCCAUCACAACCACACUAAAACGGAAA
CAAGAGGAUGUGUCUGCUACUGUCAUUCAGCGUGCUUAUAGACGUUACCGCUUAA
GGCAAAAUGUCAAAAAUAUAUCAAGUAUAUACAUAAAAGAUGGAGACAGAGAUGA
UGAUUUACUCAAUAAAAAAGAUAUGGCUUUUGAUAAUGUUAAUGAGAACUCAAG
UCCAGAAAAAACAGAUGCCACUUCAUCCACCACCUCUCCACCUUCAUAUGAUAAC
AAAGCCAGACAAAGAGAAAUAUGAACAAGACAGAACAGAAAAGGAAGACAAAGGG
AAAGACAGCAAGGAAAGCAAAAAAUAGAGCUUCAUUUUUGAUAUAUUGUUUACAG
CCUGUGAAAGUGAUUUAUUUGUGUUAAUAAAACUCUUUUGAGGAAGUCUAUGCC
AAAAUCCUUUUUAUCAAAAUAUUCUCGAAGGCAGUGCAGUCACUAACUCUGAUUU
CCUAAGAAAGGUGGGCAGCAUUAGCAGAUGGUUAUUUUUGCACUGAUGAUUCUU
UAAGAAUCGUAAGAGAACUCUGUAGGAAUUAUUGAUUAUAGCAUACAAAAGUGA
UUCAGUUUUUUGGUUUUUAAUAAAUCAGAAGACCAUGUAGAAAACUUUUACAUC
UGCCUUGUCAUCUUUUCACAGGAUUGUAAUUAGUCUUGUUUCCCAUGUAAAUAA
ACAACACACGCAUACAGAAAAAUCUAUUAUUUAUCUAUUAUUUGGAAAUCAACAA
AAGUAUUUGCCUUGGCUUUGCAAUGAAAUGCUUGAUAGAAGUAAUGGACAUUAG
UUAUGAAUGUUUAGUUAAAAUGCAUUAUUAGGGAGCUUGACUUUUUAUCAAUGU
ACAGAGGUUAUUCUAUAUUUUGAGGUGCUUAAAUUUAUUCUACAUUGCAUCAGA
ACCAAUUUAUAUGUGCCUAUAAAAUGCCAUGGGAUUAAAAAUAUAUGUAGGCUA
UUCAUUUCUACAAAUGUUUUUCAUUCAUCUUGACUCACAUGCCAACAAGGAUAAG
ACUUACCUUUAGAGUAUUGUGUUUCAUAGCCUUUCUUCUUUCAUAUCCCUUUUU
GUUCAUAGAAUAACCACAGAACUUGAAAAAUUAUUCUAAGUACAUAUUACACUCC
UCAAAAAAAACAAAGAUAACUGAGAAAAAAGUUAUUGACAGAAGUUCUAUUUGCU

AUUAUUUACAUAGCCUAACAUUUGACUGUGCUGCCCAAAAUACUGAUAAUAGUCU
CUUAAACUCUUUUGUCAAAUUUUCCUGCUUUCUUAUGCAGUAUUGUUUAGUCAU
CCUUUCGCUGUAAGCAAAGUUGAUGAAAUCCUUCCUGAUAUGCAGUUAGUUGUU
UGACCACGGUACAUACUUGAGCAGAUAAUAACUUGGGCACAGUAUUUAUUGCAUC
ACUUGUAUACAAUCCCGUGUUUGGCAAGCUUUCAAAUCAUGUAAUAUGACAGACU
UUACACAGAUAUGUGUUUAGUAUGAAUAAAAAAGCAUUGAAAUAGGGAUUCUUG
CCAACUUGCUCUCUUGCCACCAACUUACUUUCCUAAAUUAUGGAAGUAAUCUUUU
UUGGAUAUACUUCAAUGUAUACAAUGAGGAAGAUGUCACCUUCUCCUUAAAAUU
CUAUGAUGUGAAAUAUAUUUUGCCUCAAUCAACACAGUACCAUGGGCUUCUAAUU
UAUCAAGCACAUAUUCAUUUUGCAUUAGCUGUAGACAUCUAGUUUUUUGAAAAC
ACCUAUUAAUAGUAAUUUGAAAAGAAAUAACCAUAAUGCUUUUUUUCGUGAGUU
UAUUUCAGGAAUAUGAGAUCUUUCUUCUAUAAAGUUAUUCAUGCACAGGCAAAA
AUUGAGCUACACAGGUAGAAUGUAGUUUUACUUAGAAGAUUUUUGUGGGAGGUU
UUGAAGCAAAUAUAUAAAACAACUUUCACUAAUUUGCUUUCCAUAUUUAAAAAA
UAAUAAAUUACAUUUAUAUAAUAAAUGUUUAAAGCACAUAUUUUUUGUUGUUCU
GGCAAUUUAAAAAGAAAGAGGAUUUAAACGUACCUAUAGAAACAAAGAUUUAUGG
UUAAAGAAUGAGAUCAGAAGUCUAGAAUGUUUUUAAAUUGUGAUAUAUUUUACA
ACAUCCGUUAUUACUUUGAGACAUUUGUCCUAAUCUACGUAUAAAACUCAAUCUA
GGGCUAAAGAUUCUUUAUACCAUCUUAGGUUCAUUCAUCUUAGGCUAUUUGAAC
CACUUUUUAAUUUAAUAUGAAAGACACCAUGCAGUGUUUUCCGAGACUACAUAGA
UCAUUUUAUCACAUACCUACCAAGCCUGUUGGAAAUAGGUUUUGAUAAUUUAAG
UAGGGACCUAUACAAAAUAUAUUACAUUUAUCAGAUUUUUAAAUACAUUCAAUU
AAGAAUUUAACAUCACCUUAAAUUUGAAUUCAAUCUACCGUUAUUUCAAACUCAC
AAAUAUAACUGCAUUAUGAAUACUUACAUAAUGUAGUAAGACAAGAUGUUUGAC
AGGUUCGUGUGUAAUUUUCUAUUAAUGUUUUUACAUUGCCUUGUUUUUAUGUAA
AAUAAAAAAUAUGGGCAACUGGUUUGUUAACAACACAAUUUCUUCUUAGCAUUU
CAAAAAUAUAUAUAAAGUUGUUCUUUUUCCUAUUUCAUGAACUAUGUUUUUUUU
UAAAAUAACAUGGUUAAGUUUUAUAUAUAUUUACGUUUGUUUCAGGAAUGUCUA
CUUGUGACUUUUUAUCAAUUAAAAAUAAUAUUUGGAAGAAAGAGCUUAUUAAGU
AUAAGCUUGAAGUAAAAUUAGACCUCUCUUUCCAUGUAGAUUACUGUUUGUACU
GAUGGUUUCACCCUUCAGAAGGCACUGUCAUAUUAAUAUUUAAAUUUUAUAAUC
GCUGAACUUAUUACACCCAACAAUACAGAAAGGCAGUUACACUGAAGAACUUAAC
UUAGAAUAAAAUGGAAGCAAACAGGUUUUCUAAAAACUUUUUUAAGUGACCAGG
UCUCGCUCUGUCACCCAGGCUAGAGUGCAAUGGCAUGAUCAUAGCUCUCUGCAGC
CUCAACUCUGGGCUCAAGCAACCCUCCUGCCUCAGCCUCCCAAGUAGCUAAGACU
ACAGGUACAUGCCACCAUGCCUGGCUAAUAUUUAAAUUUUUGUAGAUAAGGGGUC
UUGCUAUGUUGCCCAGGCUAGUCUCAAACUCCUGGCUUCAAGUGUUCCUACUGUC
AUGACCUGCCAACAUGCUGGGGUUACAGGCAUGAGCCACCAUGCCCCAAACAGGU
UUGAACACAAAUCUUUCGGAUGAAAAUUAGAGAACCUAAUUUUAGCUUUUUGAU
AGUUACCUAGUUUGCAAAAGAUUUGGGUGACUUGUGAGCUGUUUUUAAAUGCUG
AUUGUUGAACAUCACAACCCAAAAUACUUAGCAUGAUUUUAUAGAGUUUUGAUA
GCUUUAUUAAAAAGAGUGAAAAUAAAAUGCAUAUGUAAAUAAAGCAGUUCUAAA
UAGCUAUUUCAGAGAAAUGUUAAUAGAAGUGCUGAAAGAAGGGCCAACUAAAUUA
GGAUGGCCAGGGAAUUGGCCUGGGUUUAGGACCUAUGUAUGAAGGCCACCAAUUU
UUUAAAAAUAUCUGUGGUUUAUUAUGUUAUUAUCUUCUUGAGGAAAACAAUCAA
GAAUUGCUUCAUGAAAAUAAAUAAAUAGCCAUGAAUAUCAUAAAGCUGUUUACAU
AGGAUUCUUUACAAAUUUCAUAGAUCUAUGAAUGCUCAAAAUGUUUGAGUUUGC
CAUAAAUUAUAUUGUAGUUAUAUUGUAGUUAUACUUGAGACUGACACAUUGUAA
UAUAAUCUAAGAAUAAAAGUUAUACAAAAUAAAAAAAAAAAAAA（配列番号１）

配列番号１の逆相補体は、本明細書において配列番号２として提供される：

UUUUUUUUUUUUUAUUUUGUAUAACUUUUAUUCUUAGAUUAUAUUACAAUGUG
CAGUCUCAAGUAUAACUACAAUAUAACUACAAUAUAAUUUAUGGCAAACUCAAAC
AUUUUGAGCAUUCAUAGAUCUAUGAAAUUUGUAAAGAAUCCUAUGUAAACAGCU
UUAUGAUAUUCAUGGCUAUUUAUUUAUUUUCAUGAAGCAAUUCUUGAUUGUUUU
CCUCAAGAAGAUAAUAACAUAAUAAACCACAGAUAUUUUUAAAAAAUUGGUGGCC
UUCAUACAUAGGUCCUAAACCCAGGCCAAUUCCCUGGCCAUCCUAAUUUAGUUGG
CCCUUCUUUCAGCACUUCUAUUAACAUUUCUCUGAAAUAGCUAUUUAGAACUGC
UUUAUUUACAUAUGCAUUUUAUUUUCACUCUUUUUAAUAAAGCUAUCAAAACUC
UAUAAAAUCAUGCUAAGUAUUUUGGGUUGUGAUGUUCAACAAUCAGCAUUUAAA
AACAGCUCACAAGUCACCCAAAUCUUUUGCAAACUAGGUAACUAUCAAAAAGCUA
AAAUUAGGUUCUCUAAUUUUCAUCCGAAAGAUUUGUGUUCAAACCUGUUUGGGG
CAUGGUGGCUCAUGCCUGUAACCCCAGCAUGUUGGCAGGUCAUGACAGUAGGAAC
ACUUGAAGCCAGGAGUUUGAGACUAGCCUGGGCAACAUAGCAAGACCCCUUAUCU
ACAAAAAUUUAAAUAUUAGCCAGGCAUGGUGGCAUGUACCUGUAGUCUUAGCUAC
UUGGGAGGCUGAGGCAGGAGGGUUGCUUGAGCCCAGAGUUGAGGCUGCAGAGAGC
UAUGAUCAUGCCAUUGCACUCUAGCCUGGGUGACAGAGCGAGACCUGGUCACUUA
AAAAAGUUUUUAGAAAACCUGUUUGCUUCCAUUUUAUUCUAAGUUAAGUUCUUC
AGUGUAACUGCCUUUCUGUAUUGUUGGGUGUAAUAAGUUCAGCGAUUAUAAAAU
UUAAAUAUUAAUAUGACAGUGCCUUCUGAAGGGUGAAACCAUCAGUACAAACAGU
AAUCUACAUGGAAAGAGAGGUCUAAUUUUACUUCAAGCUUAUACUUAAUAAGCUC
UUUCUUCCAAAUAUUAUUUUUAAUUGAUAAAAAGUCACAAGUAGACAUUCCUGA
AACAAACGUAAAUAUAUAUAAAACUUAACCAUGUUAUUUUAAAAAAAAAACAUAGU
UCAUGAAAUAGGAAAAAGAACAACUUUAUAUAUAUUUUUGAAAUGCUAAGAAGA
AAUUGUGUUGUUAACAAACCAGUUGCCCAUAUUUUUUAUUUUACAUAAAAACAA
GGCAAUGUAAAAACAUUAAUAGAAAAUUACACACGAACCUGUCAAACAUCUUGUC
UUACUACAUUAUGUAAGUAUUCAUAAUGCAGUUAUAUUUGUGAGUUUGAAAUAA
CGGUAGAUUGAAUUCAAAUUUAAGGUGAUGUUAAAUUCUUAAUUGAAUGUAUUU
AAAAAUCUGAUAAAUGUAAUAUAUUUUGUAUAGGUCCCUACUUAAAUUAUCAAA
ACCUAUUUCCAACAGGCUUGGUAGGUAUGUGAUAAAAUGAUCUAUGUAGUCUCGG
AAAACACUGCAUGGUGUCUUUCAUAUUAAAUUAAAAAGUGGUUCAAAUAGCCUAA
GAUGAAUGAACCUAAGAUGGUAUAAAGAAUCUUUAGCCCUAGAUUGAGUUUUAU
ACGUAGAUUAGGACAAAUGUCUCAAAGUAAUAACGGAUGUUGUAAAAUAUAUCAC
AAUUUAAAAACAUUCUAGACUUCUGAUCUCAUUCUUUAACCAUAAAUCUUUGUU
UCUAUAGGUACGUUUAAAUCCUCUUUCUUUUUAAAUUGCCAGAACAACAAAAAA
UAUGUGCUUUAAACAUUUAUUAUAUAAAUGUAAUUUAUUAUUUUUUAAAUAUGG
AAAGCAAAUUAGUGAAAGUUGUUUUAUAUAUUUGCUUCAAAACCUCCCACAAAAA
UCUUCUAAGUAAAACUACAUUCUACCUGUGUAGCUCAAUUUUUGCCUGUGCAUG
AAUAACUUUAUAGAAGAAAGAUCUCAUAUUCCUGAAAUAAACUCACGAAAAAAAG
CAUUAUGGUUAUUUCUUUUCAAAUUACUAUUAAUAGGUGUUUUCAAAAAACUAG
AUGUCUACAGCUAAUGCAAAAUGAAUAUGUGCUUGAUAAAUUAGAAGCCCAUGGU
ACUGUGUUGAUUGAGGCAAAAUAUAUUUCACAUCAUAGAAUUUUAAGGAGAAGG
UGACAUCUUCCUCAUUGUAUACAUUGAAGUAUAUCCAAAAAAGAUUACUUCCAUA
AUUUAGGAAAGUAAGUUGGUGGCAAGAGAGCAAGUUGGCAAGAAUCCCUAUUUCA
AUGCUUUUUUAUUCAUACUAAACACAUAUCUGUGUAAAGUCUGUCAUAUUACAU
GAUUUGAAAGCUUGCCAAACACGGGAUUGUAUACAAGUGAUGCAAUAAAUACUGU
GCCCAAGUUAUUAUCUGCUCAAGUAUGUACCGUGGUCAAACAACUAACUGCAUAU
CAGGAAGGAUUUCAUCAACUUUGCUUACAGCGAAAGGAUGACUAAACAAUACUGC
AUAAGAAAGCAGGAAAAUUUGACAAAAGAGUUUAAGAGACUAUUAUCAGUAUUU
UGGGCAGCACAGUCAAAUGUUAGGCUAUGUAAAUAAUAGCAAAUAGAACUUCUGU
CAAUAACUUUUUUCUCAGUUAUCUUUGUUUUUUUUGAGGAGUGUAAUAUGUACU

UAGAAUAAUUUUUCAAGUUCUGUGGUUAUUCUAUGAACAAAAAGGGAUAUGAAA
GAAGAAAGGCUAUGAAACACAAUACUCUAAAGGUAAGUCUUAUCCUUGUUGGCAU
GUGAGUCAAGAUGAAUGAAAAACAUUUGUAGAAAUGAAUAGCCUACAUAUAUUU
UUAAUCCCAUGGCAUUUUAUAGGCACAUAUAAAUUGGUUCUGAUGCAAUGUAGA
AUAAAUUUAAGCACCUCAAAAUAUAGAAUAACCUCUGUACAUUGAUAAAAAGUCA
AGCUCCCUAAUAAUGCAUUUUAACUAAACAUUCAUAACUAAUGUCCAUUACUUCU
AUCAAGCAUUUCAUUGCAAAGCCAAGGCAAAUACUUUUGUUGAUUUCCAAAUAAU
AGAUAAAUAAUAGAUUUUUCUGUAUGCGUGUGUUGUUUAUUUACAUGGGAAACA
AGACUAAUUACAAUCCUGUGAAAAGAUGACAAGGCAGAUGUAAAAGUUUUCUACA
UGGUCUUCUGAUUUAUUAAAAACCAAAAAACUGAAUCACUUUUGUAUGCUAUAA
UCAAUAAUUCCUACAGAGUUCUCUUACGAUUCUUAAAGAAUCAUCAGUGCAAAAA
UAACCAUCUGCUAAUGCUGCCCACCUUUCUUAGGAAAUCAGAGUUAGUGACUGCA
CUGCCUUCGAGAAUAUUUUGAUAAAAAGGAUUUUGGCAUAGACUUCCUCAAAAGA
GUUUUAUUAACACAAAUAAAUCACUUUCACAGGCUGUAAACAAUAUAUCAAAAAU
GAAGCUCUAUUUUUUGCUUUCCUUGCUGUCUUUCCCUUUGUCUUCCUUUUCUGU
UCUGUCUUGUUCAUAUUUCUCUUUGUCUGGCUUUGUUACACUAUCAUAUGAAGG
UGGAGAGGUGGUGGAUGAAGUGGCAUCUGUUUUUUCUGGACUUGAGUUCUCAUU
AACAUUAUCAAAAGCCAUAUCUUUUUUAUUGAGUAAAUCAUCAUCUCUGUCUCC
AUCUUUUAUGUAUAUACUUGAUAUAUUUUUGACAUUUUGCCUUAAGCGGUAACG
UCUAUAAGCACGCUGAAUGACAGUAGCAGACACAUCCUCUUGUUUCCGUUUUAGU
GUGGUUGUGAUGGGUUCAUAGGACACUUUGGAAGGAUUUGCAGACAUGAACCUU
UCUUCCAUCUGUGAACGAAGAGAAUCCAUCUCCCCACUCUCACCCAAAACACGCU
UUGUAAAAGCAAAUAAGAUGUCAAGACAAUGGAUCCGGUCACCACUAACCAUGGG
CAGAUCCAUGGCAAUGAGCUGGACUUUGUUGGGUUUUGCUAUGAGAAGAGGAGGA
UCCAGGGCAGCUGCAAAAUCAGAGAGUUUAGAGAACUCUAUAAACUGGGUCGCAU
CGGGAUCAAACUUCUCCCAAACCUCAUAGAACAUCUCAAAGUCAUCCUCACUCAG
AGGUUCAGUACUUUCUUCAGUGGCAACACUAAAAUUCUCCAGUAUGACUGCAAUG
UACAUGUUCACCACAACCAGGAAGGAUAUGAUGAUAUAACUAACAAAGUAGAAUA
UUCCAACAGAUGGGUUACCACAGUCUCCUUCAACUGAACUUCCAGGAUGAACUUU
UUUUGGGUCACAGUCGGGUGGCUUACUGUUAAGAAUAGGUGCUAGCAAUCCAUCC
CAGCCAGCAGAGGUUGUAAUUUGGAACAGGCAAAUCAUACUGUUGCCAAAGGUCU
CAAAAUUGAACAUGUCAUUAAUUCCAUCUUCCUUUUUAACAUAGGCAAAGUUGG
ACAUUCCAAAGAUGGCGUAGAUGAACAUGACCAGGAAGAGCAGGAGGCCGAUGUU
AAACAACGCAGGAAGGGACAUCAUCAAAGCAAAGAGCAGCGUGCGGAUCCCCUUU
GCUCCUUUGACUAGACGUAGGAUUCGGCCAAUCCUGGCAAGACGGAUCACUCGGA
ACAGGGUAGGGGACACAAAAUACGUUUCAAUCAAAUCAGCUAGAAACAUACCUAC
AAUGGAGAUAAUCACAACCACAAAAUCAAAAAUAUUCCAUCCUACAGUGAAGUAG
UAGUGUCUGAGGGAGAUCAGUUUUAGCACACAUUCUCCAGUGAAAAGGAUUAUAA
AAACCACAUUUAUCCAAUAUAAAACUUCAGUCAUAUGUUGACUUUGACCCUCCUU
UUCUACCAUCAUGGUUACCAUGUUGAGACAGAUAAGAACCAUGAUACUAAUAUCA
AAGGCUUGAUUUGUCACUAGGUCAAAUAUACAUCCUUGGAUUUUGUUCCCUGGU
CGAGGAAUUGGCUUUUGUGGCUUCUUGGACCCCAGCUUUUUCAUUGCAUUAUAG
UAUUUCUUCUGUUCUUCUGUCAUAAAGAUGUCUUGACCUCCAAGCUUCUUUUUC
UGUUGGUUGAAAUUAUCUAUGAUGACACCAAUGAACAAGUUCAAAGUGAAGAAUG
ACCCAAAGAUGAUAAAGACGACAAAAUAAAUAUACAUGUAGAGGCUAUAUUCAUA
UUUGGGCUGCUUGUCUACAUUAACAGAAUCCACUGCUGCAUACAUAAUAAUCGUC
CAUCCCUUAAAAGUUGCAACUUGAAGCAGAGAUAGGUAACCAAGUCCGACAUUAU
CAAAGUUCACUUUCAGGUUUUUCCAUCGCACAUUUUGACUAACAUUCAUAAGGGC
AAAACAUUCGGAACGAUUUGGAACUUGACUUGCAGGAAACCGUGACCCAUCUGUG
GUGUUAAUACACUCAUAGAACUUGCCAGCAAACAAAUUUACUCCCAUGAUGCUGA

AUAUCAGCCAGAAUAUAAGACACACAAGUAGCACAUUCAUGAUGGAAGGAAUUGC
UCCUAUGAGUGCAUUCACAACGACCCUCAUUCCUUCAAAUCUAGAUAAGGCUCUU
AGAGGUCUUAAAGCUCUCAGUGUCCGAAGGGAUUUAAUGGGGCCAAGAUCUGAGU
AGCCAAGAGUGUUUGCCACUAAAGUAACCAAAGAAACAUCAACAAUUAGGAAAUC
CAGCCAACACCAGGCAUUGGUGAAAUAUGUUUUAUAACCAUAUGCUAUCCAUUUU
AGAAGCAUUUCCAGAAUGAAGAUGUAAGUGAAGAUCUUGUCUGCAUACUCCAGGA
UAAUCUUAAUGGUCUUUUUCCUUUCAAUAUAAAUAUCUUCAAAAGCCAGGGCACC
ACUGCUGAGCAGGAUCAUGAGGACAAUGAAGCUUUCAAACCAACUGUGUUCAACA
AUCUUGUAGCAGGUUUUCCUGAUGUUCCACCAGAUUUUUCCUUUCCCUGACUCU
AUGUUAACUUGGCAGCAUGAGAACCUCCGUACACAACCAUCUGUGAAACAGGCCU
CUGGCUCAUCGGAAUUCAUAGGUUCAGCCUCUGCUUCUUCUCCUUCUCCAGGCAA
AGGGUUAUCAACUGUGCUGCACUCUGAGGAGCUUGACCGGUUUAAUCUCACUUUG
CUGUAUUCACUAUCCGAAUCACUGCUAAGUUCCUCAGCAUUCAUAUUUUCCAAAU
CGGAUUCCCCAGGUGCAAUUGGCACUGUCACUGUGAGGCUGGGAUUGUGAAUAAA
UGAUUGACCAUCACUGUCUUCCAUCAAGUGUUUGUCCACGCUGCUUCCAAAACCA
CUGAUUUUAUCUUUUUCCUUGAGGAAAUUGUGACCUUUGCUCAUUUCAGCAAGU
GUAUGGUUAGAAAUAUAGUUUUCCUUCUUAGUAUUCAGAUCUUCUGCUUGUCUU
AUCUCCCUGGAAAUCUUUGGCUUUUUGGAAAAUGCUUUUAGAAUAAAUUCACGU
AAGGUUUGUUUCACAUAAUUUAUUCCCUUUUUAAUUCUAGUCACUGCAAUCUGG
AGGUUGUUUGCAUCAGGGUCUUCUUCAAUUGCUGUAAGAUUGUCUGAACUAAAU
GAGCUCAAUAAUAAGGCCAGAAAUAGGUUUAGGACCACCAGGUUUCCAAUGACCA
UGACCAUCAUGUAAACAAUAAGGCACAUAGCUUGACCAGCGACCUCCAUACAGUC
CCACAUGGUCUCUAUCCACUCUCCACACAGCACGCGGAACACAAUCAGGAAGGAG
UGGAAGAAGUCGUUCAUGUGCCACCGUGGGAGCGUACAGUCAUCAUUGAUCUUGC
AGACACAUUCUUUGUAGCUCUUACCAAAGAGCUGCAUGCCGACCACAGCAAAAAU
GAAGACGAUGAUGGCCAACACUAAGGUGAGGUUACCUAGAGCCCCUACUGAGUUA
CCAAUGAUCUUAAUCAGCAUGUUCAAUGUUGGCCAGGAUUUUGCCAACUUGAAGA
CUCGGAGCAGUCUGAAUGAUCGCAGAACUGACAAUCCUUCCACAUCUGCUAGAAA
GAGCUCCACUAAACUUAAAGUCACAAUAAGGCUGUCAAAAAUAUUCCAGCCUACU
UGGAAAUACUCAUAUGGAUCCAUGGCAAUCAGUUUUAAUACCAUUUCAGCUGCAA
AGAUUCCAGUAAAGACCAAAUUUCCUAUAGCAAGUACAUUUUUGAAUUCCUCAGU
CAUUGGGUGGUGUUCCAUAGCCAUAAAUAAUGUGUUUAAAACUAUGCAAAUGGU
AAUUGCAAGAUCUACAAAAGGAUCCAUUACAAUAAAAUAGAUACACUUUUUGAAU
UUUAUCCAAUAUGGAGAGCAAUUCCAGAUCAAGAAUUUGUGUGCAAAUCUGUACC
ACCAAGGUGGACAUUUUUGUCUGGACUCUUCAAGUUCUUCCACAGUGUUUGUUA
AUAUGCUUGCUCUACUCAUUGCUCUCUGUCUGAGGUUGGGAUCAUUCAGCAUAU
CCUCUGAAAGGAGAUAGGAACUACAACGCCUUUUCUUGUGUAUUUGAUUGGUCG
UGCCCUCUGGCAGAAGCUGUCCAUUGGGGAGCAUGAGGGCUGAGCGUCCAUCAAC
CAGGGAGACCACACCGUUGCAGUCCACAGCACUGUGCAUUUUCCCGUUCACCGGC
AGCAUUGGUGGGGACCUACUGGCUUGGCUGAUGUUACUGCUGCGUCGCUCCUGGG
GUCUGUGGGGCACAAACAGUGAGCCCCUUCUGCUCUCAUUGUCUCCAAAAAUGCU
GUGCUCAUCAUCGGCAAAUUCAGUCUCAGAUCCUAUAUCUCUUCCUCUGCCUUUG
AAACUAAAAAGACUUGUUCUGCUGCUUCGCCUUGCAGAAAACAAGGAGCCACGAA
UGCUGAGUGGUGACUGAUUGGGGGUAGACAACCUCUUUUCAUGUGCUCGCCUAUG
CCCUUCGACACCAAGGUGGAAACUUUUUCUUCUGAUGCUGUCCUCUGAUUCUGAU
UUCGACAAUUUCUCAGCAUCUCCCUUUUCCUCUCCACUGGAGAGCUUCUUUUGAU
UCUUUUUCUUUCUUCUGUUUCUUCUUUCUUUAGCACUUUUAGAGCUCAGUUUGG
AUGUUUCAGAAGAACUCUCUGAGAGGCCCAUAAUUCUGCUUCUCCUAAUACUUGU
AUAUUCAGCCGCUGCCGCUGCAAUUGCCUCAGCUUCUUCUUGCUCUUUUUUAAGA
CGGUCUAACAUCUGUUGAAAUUCUAAUUCUUUCUGUUUAGCUUCUUCAAUGUUU

GCCUGGUUCUGUUCUUCAUAUGCCAUGGCAACCACAGCCAGGAUCAAGUUUAUUA
GAUAAAAGGAGCCCAGGAAAAUCACUACGACAAAGAAGAUCAUGUAGGUUUUGCC
AGCAGCACGCAGCGUCUGUUGGUAAAGGUUUUCCCAGUAAUCUUGGGUCAUUAGC
CUAAACAAGGCUAAGAAGGCCCAGCUGAAAGUGUCAAAGCUCGUGUAGCCAUAAU
CAGGGUUUCUGCCAAUUUUCACACAGGUGUACCCCUCUGGACACUGACCUGAAUC
UGUGCUGAAACCACAAAGGAGAGCAUCUUUGGAUCCUUCCAAGUAAUAAAAAUAU
UUUCUAAAGUCUUCUUCACUCUCUAGGGUAUUCAUUAUGCUUUCUAAUGUUUCA
UUAUUUUCAAGUGAAUUUCGAAAACAUUUAUGCUUCAGGUUUCCCAUGAACAGC
UGUAGUCCAAUUAGUGCAAACACACUCAGACAGAACACAGUCAGGAUCAUGACAU
CAGAAAGCUUCUUCACUGACUGGAUCAAAGCCCCUACAAUUGUCUUCAGGCCUGG
GAUUACAGAAAUAGUUUUCAAAGCUCUCAAUACUCUGAAAGUUCGAAGAGCUGAA
ACAUUGCCUAGGUUUACAAAUUCUGUUAAAUACGCAAAAACAAUGACGACAAAAU
CCAGCCAGUUCCACGGGUCACGAAGAAAAGUGAAUUCUCCUACACAGAAGCCUCU
UGCAAGGAUUUUUACAAGUGAUUCAAAAGUAUAUAUUCCAGUAAAAGUGUACUC
GACAUUUUUGGUCCAGUCCGGUGGGUUAUUCAUGGUCAUAAAUAUGCAGUUUGU
CAGAAUAGUGCACAUGAUGAGCAUGCUGAAUAAGGAGUGUACUAAAAUCUUAAUA
GAUAUUCUUCUUAGAGGACUGAAAGGAGAAAGCAUAUAUAAAGCAGGUGUGGCAU
UGAAACGGAAGAUUGUUUUCCCUUUGUUCAAUACUAUGAAAGUCUUUUUGUCUG
CAUAGUAGGGGUCCAAGUCCUCCAGGGGCUCUGACACCAUGCCGGGAGGAAUGUC
CCCAUAGAUGAAGGGCAGCUGUUUGCCAGCUUCCAAGUCACUGCUUGGCUUUGGG
GCUUCUUCAUCAUCAUCUUUCUUUUCUUCUUUGGGUUCCUUUGAUUUUCUUUCA
GCAAUGCGUUGUUCAAUGAGGGCAAGAGACUGUUUUGUGAAAUGGACAAAGCUCU
GAGGUCCUGGGGGAGGCAACAUUGCCAUCUUUUCAUCCUGUAUAUUUUAAUUCCU
CUUCAGCUCCUCACAUAAGAGGCUUGCAACCUAGCCCGCCGAUCAUCCCCACCCA
GUGCACCUGCAGAAUCUGGCUCCAGGAGAGGGCGCGGGCCUCUCCUUCCCCGGCG
CUCUCUCAGGGCUGCUUCUUUUUCUCUGGGCUCCUGUUGCUCAGGGGACGCCUGC
CGCUAGCAGCCACUGGCACCCAGGCUAGCCCAGCCUCAGCCGAGCUGGCGGAAUU
GGAAAGCCGACAGCCGCCGCUGGAGCGCUGGCGACCGCCUGCAAGCAGACUGCGCC
CCUCCUGCCAGGGCGCGCCCGUGGAGGUAGCAGCCCCG（配列番号２）

ヒトＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡは、本明細書において提供される配列番号４００１の配列を有し得る。ヒト（Ｈｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓ）ナトリウムチャネル電位依存性ＩＸ型アルファサブユニット（ＳＣＮ９Ａ）、転写物変異体２、ｍＲＮＡ

AGTCTGCTTGCAGGCGGTCGCCAGCGCTCCAGCGGCGGCTGTCGGCTTTCCAATTC
CGCCAGCTCGGCTGAGGCTGGGCTAGCCTGGGTGCCAGTGGCTGCTAGCGGCAGGC
GTCCCCTGAGCAACAGGAGCCCAGAGAAAAAGAAGCAGCCCTGAGAGAGCGCCGGG
GAAGGAGAGGCCCGCGCCCTCTCCTGGAGCCAGATTCTGCAGGTGCACTGGGTGGG
GATGATCGGCGGGCTAGGTTGCAAGCCTCTTATGTGAGGAGCTGAAGAGGAATTAA
AATATACAGGATGAAAAGATGGCAATGTTGCCTCCCCCAGGACCTCAGAGCTTTGT
CCATTTCACAAAACAGTCTCTTGCCCTCATTGAACAACGCATTGCTGAAAGAAAAT
CAAAGGAACCCAAAGAAGAAAAGAAAGATGATGATGAAGAAGCCCCAAAGCCAAGC
AGTGACTTGGAAGCTGGCAAACAGCTGCCCTTCATCTATGGGGACATTCCTCCCGG
CATGGTGTCAGAGCCCCTGGAGGACTTGGACCCCTACTATGCAGACAAAAAGACTT
TCATAGTATTGAACAAAGGGAAAACAATCTTCCGTTTCAATGCCACACCTGCTTTA
TATATGCTTTCTCCTTTCAGTCCTCTAAGAAGAATATCTATTAAGATTTTAGTACAC
TCCTTATTCAGCATGCTCATCATGTGCACTATTCTGACAAACTGCATATTTATGACC
ATGAATAACCCACCGGACTGGACCAAAAATGTCGAGTACACTTTTACTGGAATATA
TACTTTTGAATCACTTGTAAAAATCCTTGCAAGAGGCTTCTGTGTAGGAGAATTCA
CTTTTCTTCGTGACCCGTGGAACTGGCTGGATTTTGTCGTCATTGTTTTTGCGTATT
TAACAGAATTTGTAAACCTAGGCAATGTTTCAGCTCTTCGAACTTTCAGAGTATTG
AGAGCTTTGAAAACTATTTCTGTAATCCCAGGCCTGAAGACAATTGTAGGGGCTTT

GATCCAGTCAGTGAAGAAGCTTTCTGATGTCATGATCCTGACTGTGTTCTGTCTGA
GTGTGTTTGCACTAATTGGACTACAGCTGTTCATGGGAAACCTGAAGCATAAATGT
TTTCGAAATTCACTTGAAAATAATGAAACATTAGAAAGCATAATGAATACCCTAGA
GAGTGAAGAAGACTTTAGAAAATATTTTTATTACTTGGAAGGATCCAAAGATGCTC
TCCTTTGTGGTTTCAGCACAGATTCAGGTCAGTGTCCAGAGGGGTACACCTGTGTG
AAAATTGGCAGAAACCCTGATTATGGCTACACGAGCTTTGACACTTTCAGCTGGGC
CTTCTTAGCCTTGTTTAGGCTAATGACCCAAGATTACTGGGAAAACCTTTACCAAC
AGACGCTGCGTGCTGCTGGCAAAACCTACATGATCTTCTTTGTCGTAGTGATTTTC
CTGGGCTCCTTTTATCTAATAAACTTGATCCTGGCTGTGGTTGCCATGGCATATGA
AGAACAGAACCAGGCAAACATTGAAGAAGCTAAACAGAAAGAATTAGAATTTCAAC
AGATGTTAGACCGTCTTAAAAAAGAGCAAGAAGAAGCTGAGGCAATTGCAGCGGCA
GCGGCTGAATATACAAGTATTAGGAGAAGCAGAATTATGGGCCTCTCAGAGAGTTC
TTCTGAAACATCCAAACTGAGCTCTAAAAGTGCTAAAGAAAGAAGAAACAGAAGAA
AGAAAAAGAATCAAAAGAAGCTCTCCAGTGGAGAGGAAAAGGGAGATGCTGAGAAA
TTGTCGAAATCAGAATCAGAGGACAGCATCAGAAGAAAAAGTTTCCACCTTGGTGT
CGAAGGGCATAGGCGAGCACATGAAAAGAGGTTGTCTACCCCCAATCAGTCACCAC
TCAGCATTCGTGGCTCCTTGTTTTCTGCAAGGCGAAGCAGCAGAACAAGTCTTTTT
AGTTTCAAAGGCAGAGGAAGAGATATAGGATCTGAGACTGAATTTGCCGATGATGA
GCACAGCATTTTTGGAGACAATGAGAGCAGAAGGGGCTCACTGTTTGTGCCCCACA
GACCCCAGGAGCGACGCAGCAGTAACATCAGCCAAGCCAGTAGGTCCCCACCAATG
CTGCCGGTGAACGGGAAAATGCACAGTGCTGTGGACTGCAACGGTGTGGTCTCCCT
GGTTGATGGACGCTCAGCCCTCATGCTCCCCAATGGACAGCTTCTGCCAGAGGTGA
TAATAGATAAGGCAACTTCTGATGACAGCGGCACGACCAATCAAATACACAAGAAA
AGGCGTTGTAGTTCCTATCTCCTTTCAGAGGATATGCTGAATGATCCCAACCTCAG
ACAGAGAGCAATGAGTAGAGCAAGCATATTAACAAACACTGTGGAAGAACTTGAAG
AGTCCAGACAAAAATGTCCACCTTGGTGGTACAGATTTGCACACAAATTCTTGATC
TGGAATTGCTCTCCATATTGGATAAAATTCAAAAAGTGTATCTATTTTATTGTAAT
GGATCCTTTTGTAGATCTTGCAATTACCATTTGCATAGTTTTAAACACATTATTTAT
GGCTATGGAACACCACCCAATGACTGAGGAATTCAAAAATGTACTTGCTATAGGAA
ATTTGGTCTTTACTGGAATCTTTGCAGCTGAAATGGTATTAAAACTGATTGCCATG
GATCCATATGAGTATTTCCAAGTAGGCTGGAATATTTTTGACAGCCTTATTGTGAC
TTTAAGTTTAGTGGAGCTCTTTCTAGCAGATGTGGAAGGATTGTCAGTTCTGCGAT
CATTCAGACTGCTCCGAGTCTTCAAGTTGGCAAAATCCTGGCCAACATTGAACATG
CTGATTAAGATCATTGGTAACTCAGTAGGGGCTCTAGGTAACCTCACCTTAGTGTT
GGCCATCATCGTCTTCATTTTTGCTGTGGTCGGCATGCAGCTCTTTGGTAAGAGCTA
CAAAGAATGTGTCTGCAAGATCAATGATGACTGTACGCTCCCACGGTGGCACATGA
ACGACTTCTTCCACTCCTTCCTGATTGTGTTCCGCGTGCTGTGTGGAGAGTGGATA
GAGACCATGTGGGACTGTATGGAGGTCGCTGGTCAAGCTATGTGCCTTATTGTTTA
CATGATGGTCATGGTCATTGGAAACCTGGTGGTCCTAAACCTATTTCTGGCCTTAT
TATTGAGCTCATTTAGTTCAGACAATCTTACAGCAATTGAAGAAGACCCTGATGCA
AACAACCTCCAGATTGCAGTGACTAGAATTAAAAAGGGAATAAATTATGTGAAACA
AACCTTACGTGAATTTATTCTAAAAGCATTTTCCAAAAAGCCAAAGATTTCCAGGG
AGATAAGACAAGCAGAAGATCTGAATACTAAGAAGGAAAACTATATTTCTAACCAT
ACACTTGCTGAAATGAGCAAAGGTCACAATTTCCTCAAGGAAAAAGATAAAATCAG
TGGTTTTGGAAGCAGCGTGGACAAACACTTGATGGAAGACAGTGATGGTCAATCAT
TTATTCACAATCCCAGCCTCACAGTGACAGTGCCAATTGCACCTGGGGAATCCGAT
TTGGAAAATATGAATGCTGAGGAACTTAGCAGTGATTCGGATAGTGAATACAGCAA
AGTGAGATTAAACCGGTCAAGCTCCTCAGAGTGCAGCACAGTTGATAACCCTTTGC
CTGGAGAAGGAGAAGAAGCAGAGGCTGAACCTATGAATTCCGATGAGCCAGAGGCC
TGTTTCACAGATGGTTGTGTATGGAGGTTCTCATGCTGCCAAGTTAACATAGAGTC

AGGGAAAGGAAAAATCTGGTGGAACATCAGGAAAACCTGCTACAAGATTGTTGAAC
ACAGTTGGTTTGAAAGCTTCATTGTCCTCATGATCCTGCTCAGCAGTGGTGCCCTG
GCTTTTGAAGATATTTATATTGAAAGGAAAAAGACCATTAAGATTATCCTGGAGTA
TGCAGACAAGATCTTCACTTACATCTTCATTCTGGAAATGCTTCTAAAATGGATAG
CATATGGTTATAAAACATATTTCACCAATGCCTGGTGTTGGCTGGATTTCCTAATT
GTTGATGTTTCTTTGGTTACTTTAGTGGCAAACACTCTTGGCTACTCAGATCTTGGC
CCCATTAAATCCCTTCGGACACTGAGAGCTTTAAGACCTCTAAGAGCCTTATCTAG
ATTTGAAGGAATGAGGGTCGTTGTGAATGCACTCATAGGAGCAATTCCTTCCATCA
TGAATGTGCTACTTGTGTGTCTTATATTCTGGCTGATATTCAGCATCATGGGAGTA
AATTTGTTTGCTGGCAAGTTCTATGAGTGTATTAACACCACAGATGGGTCACGGTT
TCCTGCAAGTCAAGTTCCAAATCGTTCCGAATGTTTTGCCCTTATGAATGTTAGTCA
AAATGTGCGATGGAAAAACCTGAAAGTGAACTTTGATAATGTCGGACTTGGTTACC
TATCTCTGCTTCAAGTTGCAACTTTTAAGGGATGGACGATTATTATGTATGCAGCA
GTGGATTCTGTTAATGTAGACAAGCAGCCCAAATATGAATATAGCCTCTACATGTA
TATTTATTTTGTCGTCTTTATCATCTTTGGGTCATTCTTCACTTTGAACTTGTTCAT
TGGTGTCATCATAGATAATTTCAACCAACAGAAAAAGAAGCTTGGAGGTCAAGACA
TCTTTATGACAGAAGAACAGAAGAAATACTATAATGCAATGAAAAAGCTGGGGTCC
AAGAAGCCACAAAAGCCAATTCCTCGACCAGGGAACAAAATCCAAGGATGTATATT
TGACCTAGTGACAAATCAAGCCTTTGATATTAGTATCATGGTTCTTATCTGTCTCA
ACATGGTAACCATGATGGTAGAAAAGGAGGGTCAAAGTCAACATATGACTGAAGTT
TTATATTGGATAAATGTGGTTTTTATAATCCTTTTCACTGGAGAATGTGTGCTAAA
ACTGATCTCCCTCAGACACTACTACTTCACTGTAGGATGGAATATTTTTGATTTTGT
GGTTGTGATTATCTCCATTGTAGGTATGTTTCTAGCTGATTTGATTGAAACGTATTT
TGTGTCCCCTACCCTGTTCCGAGTGATCCGTCTTGCCAGGATTGGCCGAATCCTAC
GTCTAGTCAAAGGAGCAAAGGGGATCCGCACGCTGCTCTTTGCTTTGATGATGTCC
CTTCCTGCGTTGTTTAACATCGGCCTCCTGCTCTTCCTGGTCATGTTCATCTACGCC
ATCTTTGGAATGTCCAACTTTGCCTATGTTAAAAAGGAAGATGGAATTAATGACAT
GTTCAATTTTGAGACCTTTGGCAACAGTATGATTTGCCTGTTCCAAATTACAACCTC
TGCTGGCTGGGATGGATTGCTAGCACCTATTCTTAACAGTAAGCCACCCGACTGTG
ACCCAAAAAAAAGTTCATCCTGGAAGTTCAGTTGAAGGAGACTGTGGTAACCCATCT
GTTGGAATATTCTACTTTGTTAGTTATATCATCATATCCTTCCTGGTTGTGGTGAAC
ATGTACATTGCAGTCATACTGGAGAATTTTAGTGTTGCCACTGAAGAAAGTACTGA
ACCTCTGAGTGAGGATGACTTTGAGATGTTCTATGAGGTTTGGGAGAAGTTTGATC
CCGATGCGACCCAGTTTATAGAGTTCTCTAAACTCTCTGATTTTGCAGCTGCCCTGG
ATCCTCCTCTTCTCATAGCAAAACCCAACAAAGTCCAGCTCATTGCCATGGATCTG
CCCATGGTTAGTGGTGACCGGATCCATTGTCTTGACATCTTATTTGCTTTTACAAAG
CGTGTTTTGGGTGAGAGTGGGGAGATGGATTCTCTTCGTTCACAGATGGAAGAAAG
GTTCATGTCTGCAAATCCTTCCAAAGTGTCCTATGAACCCATCACAACCACACTAA
AACGGAAACAAGAGGATGTGTCTGCTACTGTCATTCAGCGTGCTTATAGACGTTAC
CGCTTAAGGCAAAATGTCAAAAATATATCAAGTATATACATAAAAGATGGAGACAG
AGATGATGATTTACTCAATAAAAAAGATATGGCTTTTGATAATGTTAATGAGAACT
CAAGTCCAGAAAAAACAGATGCCACTTCATCCACCACCTCTCCACCTTCATATGAT
AGTGTAACAAAGCCAGACAAAGAGAAATATGAACAAGACAGAACAGAAAAGGAAGA
CAAAGGGAAAGACAGCAAGGAAAGCAAAAAATAGAGCTTCATTTTTGATATATTGT
TTACAGCCTGTGAAAGTGATTTATTTGTGTTAATAAAACTCTTTTGAGGAAGTCTA
TGCCAAAATCCTTTTTATCAAAATATTCTCGAAGGCAGTGCAGTCACTAACTCTGA
TTTCCTAAGAAAGGTGGGCAGCATTAGCAGATGGTTATTTTTGCACTGATGATTCT
TTAAGAATCGTAAGAGAACTCTGTAGGAATTATTGATTATAGCATACAAAAGTGAT
TCAGTTTTTTGGTTTTTAATAAATCAGAAGACCATGTAGAAAACTTTTACATCTGC
CTTGTCATCTTTTCACAGGATTGTAATTAGTCTTGTTTCCCATGTAAATAAACAACA

CACGCATACAGAAAAATCTATTATTTATCTATTATTTGGAAATCAACAAAAGTATT
TGCCTTGGCTTTGCAATGAAATGCTTGATAGAAGTAATGGACATTAGTTATGAATG
TTTAGTTAAAATGCATTATTAGGGAGCTTGACTTTTTATCAATGTACAGAGGTTAT
TCTATATTTTGAGGTGCTTAAATTTATTCTACATTGCATCAGAACCAATTTATATGT
GCCTATAAAATGCCATGGGATTAAAAATATATGTAGGCTATTCATTTCTACAAATG
TTTTTCATTCATCTTGACTCACATGCCAACAAGGATAAGACTTACCTTTAGAGTATT
GTGTTTCATAGCCTTTCTTCTTTCATATCCCTTTTTGTTCATAGAATAACCACAGAA
CTTGAAAAATTATTCTAAGTACATATTACACTCCTCAAAAAAAACAAAGATAACTG
AGAAAAAAGTTATTGACAGAAGTTCTATTTGCTATTATTTACATAGCCTAACATTT
GACTGTGCTGCCCAAAATACTGATAATAGTCTCTTAAACTCTTTTGTCAAATTTTCC
TGCTTTCTTATGCAGTATTGTTTAGTCATCCTTTCGCTGTAAGCAAAGTTGATGAAA
TCCTTCCTGATATGCAGTTAGTTGTTTGACCACGGTACATACTTGAGCAGATAATA
ACTTGGGCACAGTATTTATTGCATCACTTGTATACAATCCCGTGTTTGGCAAGCTTT
CAAATCATGTAATATGACAGACTTTACACAGATATGTGTTTAGTATGAATAAAAAA
GCATTGAAATAGGGATTCTTGCCAACTTGCTCTCTTGCCACCAACTTACTTTCCTAA
ATTATGGAAGTAATCTTTTTTGGATATACTTCAATGTATACAATGAGGAAGATGTC
ACCTTCTCCTTAAAATTCTATGATGTGAAATATATTTTGCCTCAATCAACACAGTAC
CATGGGCTTCTAATTTATCAAGCACATATTCATTTTGCATTAGCTGTAGACATCTA
GTTTTTTGAAAACACCTATTAATAGTAATTTGAAAAGAAATAACCATAATGCTTTT
TTTCGTGAGTTTATTTCAGGAATATGAGATCTTTCTTCTATAAAGTTATTCATGCAC
AGGCAAAAATTGAGCTACACAGGTAGAATGTAGTTTTACTTAGAAGATTTTTGTGG
GAGGTTTTGAAGCAAATATATAAAACAACTTTCACTAATTTGCTTTCCATATTTAA
AAAATAATAAATTACATTTATATAATAAATGTTTAAAGCACATATTTTTTGTTGTT
CTGGCAATTTAAAAAGAAAGAGGATTTAAACGTACCTATAGAAACAAAGATTTATG
GTTAAAGAATGAGATCAGAAGTCTAGAATGTTTTTAAATTGTGATATATTTTACAA
CATCCGTTATTACTTTGAGACATTTGTCCTAATCTACGTATAAAACTCAATCTAGG
GCTAAAGATTCTTTATACCATCTTAGGTTCATTCATCTTAGGCTATTTGAACCACTT
TTTAATTTAATATGAAAGACACCATGCAGTGTTTTCCGAGACTACATAGATCATTT
TATCACATACCTACCAAGCCTGTTGGAAATAGGTTTTGATAATTTAAGTAGGGACC
TATACAAAATATATTACATTTATCAGATTTTTAAATACATTCAATTAAGAATTTAA
CATCACCTTAAATTTGAATTCAATCTACCGTTATTTCAAACTCACAAATATAACTG
CATTATGAATACTTACATAATGTAGTAAGACAAGATGTTTGACAGGTTCGTGTGTA
ATTTTCTATTAATGTTTTTACATTGCCTTGTTTTTATGTAAAATAAAAAATATGGGC
AACTGGTTTGTTAACAACACAATTTCTTCTTAGCATTTCAAAAATATATATAAAGT
TGTTCTTTTTCCTATTTCATGAACTATGTTTTTTTTTAAAATAACATGGTTAAGTTT
TATATATATTTACGTTTGTTTCAGGAATGTCTACTTGTGACTTTTTATCAATTAAAA
ATAATATTTGGAAGAAAGAGCTTATTAAGTATAAGCTTGAAGTAAAATTAGACCTC
TCTTTCCATGTAGATTACTGTTTGTACTGATGGTTTCACCCTTCAGAAGGCACTGTC
ATATTAATATTTAAATTTTATAATCGCTGAACTTATTACACCCAACAATACAGAAA
GGCAGTTACACTGAAGAACTTAACTTAGAATAAAATGGAAGCAAACAGGTTTTCTA
AAAACTTTTTTAAGTGACCAGGTCTCGCTCTGTCACCCAGGCTAGAGTGCAATGGC
ATGATCATAGCTCTCTGCAGCCTCAACTCTGGGCTCAAGCAACCCTCCTGCCTCAG
CCTCCCAAGTAGCTAAGACTACAGGTACATGCCACCATGCCTGGCTAATATTTAAA
TTTTTGTAGATAAGGGGTCTTGCTATGTTGCCCAGGCTAGTCTCAAACTCCTGGCTT
CAAGTGTTCCTACTGTCATGACCTGCCAACATGCTGGGGTTACAGGCATGAGCCAC
CATGCCCCAAACAGGTTTGAACACAAATCTTTCGGATGAAAATTAGAGAACCTAAT
TTTAGCTTTTTGATAGTTACCTAGTTTGCAAAAGATTTGGGTGACTTGTGAGCTGTT
TTTAAATGCTGATTGTTGAACATCACAACCCAAAATACTTAGCATGATTTTATAGA
GTTTTGATAGCTTTATTAAAAAGAGTGAAAATAAAATGCATATGTAAATAAAGCAG
TTCTAAATAGCTATTTCAGAGAAATGTTAATAGAAGTGCTGAAAGAAGGGCCAACT

AAATTAGGATGGCCAGGGAATTGGCCTGGGTTTAGGACCTATGTATGAAGGCCACC
AATTTTTTAAAAATATCTGTGGTTTATTATGTTATTATCTTCTTGAGGAAAACAATC
AAGAATTGCTTCATGAAAATAAATAAATAGCCATGAATATCATAAAGCTGTTTACA
TAGGATTCTTTACAAATTTCATAGATCTATGAATGCTCAAAATGTTTGAGTTTGCC
ATAAATTATATTGTAGTTATATTGTAGTTATACTTGAGACTGACACATTGTAATAT
AATCTAAGAATAAAAGTTATACAAAATAAAA（配列番号４００１）

配列番号４００１の逆相補体は、本明細書において配列番号４００２として提供される：

TTTTATTTTGTATAACTTTTATTCTTAGATTATATTACAATGTGTCAGTCTCAAGTA
TAACTACAATATAACTACAATATAATTTATGGCAAACTCAAACATTTTGAGCATTC
ATAGATCTATGAAATTTGTAAAGAATCCTATGTAAACAGCTTTATGATATTCATGG
CTATTTATTTATTTTCATGAAGCAATTCTTGATTGTTTTCCTCAAGAAGATAATAAC
ATAATAAACCACAGATATTTTTAAAAAATTGGTGGCCTTCATACATAGGTCCTAAA
CCCAGGCCAATTCCCTGGCCATCCTAATTTAGTTGGCCCTTCTTTCAGCACTTCTAT
TAACATTTCTCTGAAATAGCTATTTAGAACTGCTTTATTTACATATGCATTTTATTT
TCACTCTTTTTAATAAAGCTATCAAAACTCTATAAAATCATGCTAAGTATTTTGGG
TTGTGATGTTCAACAATCAGCATTTAAAAACAGCTCACAAGTCACCCAAATCTTTT
GCAAACTAGGTAACTATCAAAAAGCTAAAATTAGGTTCTCTAATTTTCATCCGAAA
GATTTGTGTTCAAACCTGTTTGGGGCATGGTGGCTCATGCCTGTAACCCCAGCATG
TTGGCAGGTCATGACAGTAGGAACACTTGAAGCCAGGAGTTTGAGACTAGCCTGGG
CAACATAGCAAGACCCCTTATCTACAAAAATTTAAATATTAGCCAGGCATGGTGGC
ATGTACCTGTAGTCTTAGCTACTTGGGAGGCTGAGGCAGGAGGGTTGCTTGAGCCC
AGAGTTGAGGCTGCAGAGAGCTATGATCATGCCATTGCACTCTAGCCTGGGTGACA
GAGCGAGACCTGGTCACTTAAAAAAGTTTTTAGAAAACCTGTTTGCTTCCATTTTA
TTCTAAGTTAAGTTCTTCAGTGTAACTGCCTTTCTGTATTGTTGGGTGTAATAAGTT
CAGCGATTATAAAATTTAAATATTAATATGACAGTGCCTTCTGAAGGGTGAAACCA
TCAGTACAAACAGTAATCTACATGGAAAGAGAGGTCTAATTTTACTTCAAGCTTAT
ACTTAATAAGCTCTTTCTTCCAAATATTATTTTTAATTGATAAAAAGTCACAAGTA
GACATTCCTGAAACAAACGTAAATATATATAAAACTTAACCATGTTATTTTAAAAA
AAAACATAGTTCATGAAATAGGAAAAAGAACAACTTTATATATATTTTTGAAATGC
TAAGAAGAAATTGTGTTGTTAACAAACCAGTTGCCCATATTTTTTATTTTACATAA
AAACAAGGCAATGTAAAAACATTAATAGAAAATTACACACGAACCTGTCAAACATC
TTGTCTTACTACATTATGTAAGTATTCATAATGCAGTTATATTTGTGAGTTTGAAAT
AACGGTAGATTGAATTCAAATTTAAGGTGATGTTAAATTCTTAATTGAATGTATTT
AAAAATCTGATAAATGTAATATATTTTGTATAGGTCCCTACTTAAATTATCAAAAC
CTATTTCCAACAGGCTTGGTAGGTATGTGATAAAATGATCTATGTAGTCTCGGAAA
ACACTGCATGGTGTCTTTCATATTAAATTAAAAAGTGGTTCAAATAGCCTAAGATG
AATGAACCTAAGATGGTATAAAGAATCTTTAGCCCTAGATTGAGTTTTATACGTAG
ATTAGGACAAATGTCTCAAAGTAATAACGGATGTTGTAAAATATATCACAATTTAA
AAACATTCTAGACTTCTGATCTCATTCTTTAACCATAAATCTTTGTTTCTATAGGTA
CGTTTAAATCCTCTTTCTTTTTAAATTGCCAGAACAACAAAAAATATGTGCTTTAA
ACATTTATTATATAAATGTAATTTATTATTTTTTAAATATGGAAAGCAAATTAGTG
AAAGTTGTTTTATATATTTGCTTCAAAACCTCCCACAAAAATCTTCTAAGTAAAAC
TACATTCTACCTGTGTAGCTCAATTTTTGCCTGTGCATGAATAACTTTATAGAAGA
AAGATCTCATATTCCTGAAATAAACTCACGAAAAAAAGCATTATGGTTATTTCTTT
TCAAATTACTATTAATAGGTGTTTTCAAAAAACTAGATGTCTACAGCTAATGCAAA
ATGAATATGTGCTTGATAAATTAGAAGCCCATGGTACTGTGTTGATTGAGGCAAAA
TATATTTCACATCATAGAATTTTAAGGAGAAGGTGACATCTTCCTCATTGTATACA
TTGAAGTATATCCAAAAAAGATTACTTCCATAATTTAGGAAAGTAAGTTGGTGGCA
AGAGAGCAAGTTGGCAAGAATCCCTATTTCAATGCTTTTTTATTCATACTAAACAC

ATATCTGTGTAAAGTCTGTCATATTACATGATTTGAAAGCTTGCCAAACACGGGAT
TGTATACAAGTGATGCAATAAATACTGTGCCCAAGTTATTATCTGCTCAAGTATGT
ACCGTGGTCAAACAACTAACTGCATATCAGGAAGGATTTCATCAACTTTGCTTACA
GCGAAAGGATGACTAAACAATACTGCATAAGAAAGCAGGAAAATTTGACAAAAGAG
TTTAAGAGACTATTATCAGTATTTTGGGCAGCACAGTCAAATGTTAGGCTATGTAA
ATAATAGCAAATAGAACTTCTGTCAATAACTTTTTTCTCAGTTATCTTTGTTTTTTT
TGAGGAGTGTAATATGTACTTAGAATAATTTTTCAAGTTCTGTGGTTATTCTATGA
ACAAAAAGGGATATGAAAGAAGAAAGGCTATGAAACACAATACTCTAAAGGTAAGT
CTTATCCTTGTTGGCATGTGAGTCAAGATGAATGAAAAACATTTGTAGAAATGAAT
AGCCTACATATATTTTTAATCCCATGGCATTTTATAGGCACATATAAATTGGTTCTG
ATGCAATGTAGAATAAATTTAAGCACCTCAAAATATAGAATAACCTCTGTACATTG
ATAAAAAGTCAAGCTCCCTAATAATGCATTTTAACTAAACATTCATAACTAATGTC
CATTACTTCTATCAAGCATTTCATTGCAAAGCCAAGGCAAATACTTTTGTTGATTTC
CAAATAATAGATAAATAATAGATTTTTCTGTATGCGTGTTGTTTATTTACATGG
GAAACAAGACTAATTACAATCCTGTGAAAAGATGACAAGGCAGATGTAAAAGTTTT
CTACATGGTCTTCTGATTTATTAAAAACCAAAAAACTGAATCACTTTTGTATGCTA
TAATCAATAATTCCTACAGAGTTCTCTTACGATTCTTAAAGAATCATCAGTGCAAA
AATAACCATCTGCTAATGCTGCCCACCTTTCTTAGGAAATCAGAGTTAGTGACTGC
ACTGCCTTCGAGAATATTTTGATAAAAAGGATTTTGGCATAGACTTCCTCAAAAGA
GTTTTATTAACACAAATAAATCACTTTCACAGGCTGTAAACAATATATCAAAAATG
AAGCTCTATTTTTTGCTTTCCTTGCTGTCTTTCCCTTTGTCTTCCTTTTCTGTTCTG
TCTTGTTCATATTTCTCTTTGTCTGGCTTTGTTACACTATCATATGAAGGTGGAGAG
GTGGTGGATGAAGTGGCATCTGTTTTTTCTGGACTTGAGTTCTCATTAACATTATC
AAAAGCCATATCTTTTTTATTGAGTAAATCATCATCTCTGTCTCCATCTTTTATGTA
TATACTTGATATATTTTTGACATTTTGCCTTAAGCGGTAACGTCTATAAGCACGCTG
AATGACAGTAGCAGACACATCCTCTTGTTTCCGTTTTAGTGTGGTTGTGATGGGTT
CATAGGACACTTTGGAAGGATTTGCAGACATGAACCTTTCTTCCATCTGTGAACGA
AGAGAATCCATCTCCCCACTCTCACCCAAAACACGCTTTGTAAAAGCAAATAAGAT
GTCAAGACAATGGATCCGGTCACCACTAACCATGGGCAGATCCATGGCAATGAGCT
GGACTTTGTTGGGTTTTGCTATGAGAAGAGGAGGATCCAGGGCAGCTGCAAAATCA
GAGAGTTTAGAGAACTCTATAAACTGGGTCGCATCGGGATCAAACTTCTCCCAAAC
CTCATAGAACATCTCAAAGTCATCCTCACTCAGAGGTTCAGTACTTTCTTCAGTGG
CAACACTAAAATTCTCCAGTATGACTGCAATGTACATGTTCACCACAACCAGGAAG
GATATGATGATATAACTAACAAAGTAGAATATTCCAACAGATGGGTTACCACAGTC
TCCTTCAACTGAACTTCCAGGATGAACTTTTTTTGGGTCACAGTCGGGTGGCTTACT
GTTAAGAATAGGTGCTAGCAATCCATCCCAGCCAGCAGAGGTTGTAATTTGGAACA
GGCAAATCATACTGTTGCCAAAGGTCTCAAAATTGAACATGTCATTAATTCCATCT
TCCTTTTTAACATAGGCAAAGTTGGACATTCCAAAGATGGCGTAGATGAACATGAC
CAGGAAGAGCAGGAGGCCGATGTTAAACAACGCAGGAAGGGACATCATCAAAGCAA
AGAGCAGCGTGCGGATCCCCTTTGCTCCTTTGACTAGACGTAGGATTCGGCCAATC
CTGGCAAGACGGATCACTCGGAACAGGGTAGGGGACACAAAATACGTTTCAATCAA
ATCAGCTAGAAACATACCTACAATGGAGATAATCACAACCACAAAATCAAAAATAT
TCCATCCTACAGTGAAGTAGTAGTGTCTGAGGGAGATCAGTTTTAGCACACATTCT
CCAGTGAAAAGGATTATAAAAACCACATTTATCCAATATAAAACTTCAGTCATATG
TTGACTTTGACCCTCCTTTTCTACCATCATGGTTACCATGTTGAGACAGATAAGAA
CCATGATACTAATATCAAAGGCTTGATTTGTCACTAGGTCAAATATACATCCTTGG
ATTTTGTTCCCTGGTCGAGGAATTGGCTTTTGTGGCTTCTTGGACCCCAGCTTTTTC
ATTGCATTATAGTATTTCTTCTGTTCTTCTGTCATAAAGATGTCTTGACCTCCAAGC
TTCTTTTTCTGTTGGTTGAAATTATCTATGATGACACCAATGAACAAGTTCAAAGT
GAAGAATGACCCAAAGATGATAAAGACGACAAAATAAATATACATGTAGAGGCTAT

ATTCATATTTGGGCTGCTTGTCTACATTAACAGAATCCACTGCTGCATACATAATA
ATCGTCCATCCCTTAAAAGTTGCAACTTGAAGCAGAGATAGGTAACCAAGTCCGAC
ATTATCAAAGTTCACTTTCAGGTTTTTCCATCGCACATTTTGACTAACATTCATAAG
GGCAAAACATTCGGAACGATTTGGAACTTGACTTGCAGGAAACCGTGACCCATCTG
TGGTGTTAATACACTCATAGAACTTGCCAGCAAACAAATTTACTCCCATGATGCTG
AATATCAGCCAGAATATAAGACACACAAGTAGCACATTCATGATGGAAGGAATTGC
TCCTATGAGTGCATTCACAACGACCCTCATTCCTTCAAATCTAGATAAGGCTCTTA
GAGGTCTTAAAGCTCTCAGTGTCCGAAGGGATTTAATGGGGCCAAGATCTGAGTAG
CCAAGAGTGTTTGCCACTAAAGTAACCAAAGAAACATCAACAATTAGGAAATCCAG
CCAACACCAGGCATTGGTGAAATATGTTTTATAACCATATGCTATCCATTTTAGAA
GCATTTCCAGAATGAAGATGTAAGTGAAGATCTTGTCTGCATACTCCAGGATAATC
TTAATGGTCTTTTTCCTTTCAATATAAATATCTTCAAAAGCCAGGGCACCACTGCTG
AGCAGGATCATGAGGACAATGAAGCTTTCAAACCAACTGTGTTCAACAATCTTGTA
GCAGGTTTTCCTGATGTTCCACCAGATTTTTCCTTTCCCTGACTCTATGTTAACTTG
GCAGCATGAGAACCTCCATACACAACCATCTGTGAAACAGGCCTCTGGCTCATCGG
AATTCATAGGTTCAGCCTCTGCTTCTTCTCCTTCTCCAGGCAAAGGGTTATCAACTG
TGCTGCACTCTGAGGAGCTTGACCGGTTTAATCTCACTTTGCTGTATTCACTATCCG
AATCACTGCTAAGTTCCTCAGCATTCATATTTTCCAAATCGGATTCCCCAGGTGCA
ATTGGCACTGTCACTGTGAGGCTGGGATTGTGAATAAATGATTGACCATCACTGTC
TTCCATCAAGTGTTTGTCCACGCTGCTTCCAAAACCACTGATTTTATCTTTTTCCTT
GAGGAAATTGTGACCTTTGCTCATTTCAGCAAGTGTATGGTTAGAAATATAGTTTT
CCTTCTTAGTATTCAGATCTTCTGCTTGTCTTATCTCCCTGGAAATCTTTGGCTTTT
TGGAAAATGCTTTTAGAATAAATTCACGTAAGGTTTGTTTCACATAATTTATTCCC
TTTTTAATTCTAGTCACTGCAATCTGGAGGTTGTTTGCATCAGGGTCTTCTTCAATT
GCTGTAAGATTGTCTGAACTAAATGAGCTCAATAATAAGGCCAGAAATAGGTTTAG
GACCACCAGGTTTCCAATGACCATGACCATCATGTAAACAATAAGGCACATAGCTT
GACCAGCGACCTCCATACAGTCCCACATGGTCTCTATCCACTCTCCACACAGCACG
CGGAACACAATCAGGAAGGAGTGGAAGAAGTCGTTCATGTGCCACCGTGGGAGCGT
ACAGTCATCATTGATCTTGCAGACACATTCTTTGTAGCTCTTACCAAAGAGCTGCA
TGCCGACCACAGCAAAAATGAAGACGATGATGGCCAACACTAAGGTGAGGTTACCT
AGAGCCCCTACTGAGTTACCAATGATCTTAATCAGCATGTTCAATGTTGGCCAGGA
TTTTGCCAACTTGAAGACTCGGAGCAGTCTGAATGATCGCAGAACTGACAATCCTT
CCACATCTGCTAGAAAGAGCTCCACTAAACTTAAAGTCACAATAAGGCTGTCAAAA
ATATTCCAGCCTACTTGGAAATACTCATATGGATCCATGGCAATCAGTTTTAATAC
CATTTCAGCTGCAAAGATTCCAGTAAAGACCAAATTTCCTATAGCAAGTACATTTT
TGAATTCCTCAGTCATTGGGTGGTGTTCCATAGCCATAAATAATGTGTTTAAAACT
ATGCAAATGGTAATTGCAAGATCTACAAAAGGATCCATTACAATAAAATAGATACA
CTTTTTGAATTTTATCCAATATGGAGAGCAATTCCAGATCAAGAATTTGTGTGCAA
ATCTGTACCACCAAGGTGGACATTTTTGTCTGGACTCTTCAAGTTCTTCCACAGTGT
TTGTTAATATGCTTGCTCTACTCATTGCTCTCTGTCTGAGGTTGGGATCATTCAGCA
TATCCTCTGAAAGGAGATAGGAACTACAACGCCTTTTCTTGTGTATTTGATTGGTC
GTGCCGCTGTCATCAGAAGTTGCCTTATCTATTATCACCTCTGGCAGAAGCTGTCC
ATTGGGGAGCATGAGGGCTGAGCGTCCATCAACCAGGGAGACCACACCGTTGCAGT
CCACAGCACTGTGCATTTTCCCGTTCACCGGCAGCATTGGTGGGGACCTACTGGCT
TGGCTGATGTTACTGCTGCGTCGCTCCTGGGGTCTGTGGGGCACAAACAGTGAGCC
CCTTCTGCTCTCATTGTCTCCAAAAATGCTGTGCTCATCATCGGCAAATTCAGTCTC
AGATCCTATATCTCTTCCTCTGCCTTTGAAACTAAAAAGACTTGTTCTGCTGCTTCG
CCTTGCAGAAAACAAGGAGCCACGAATGCTGAGTGGTGACTGATTGGGGGTAGACA
ACCTCTTTTCATGTGCTCGCCTATGCCCTTCGACACCAAGGTGGAAACTTTTTCTTC
TGATGCTGTCCTCTGATTCTGATTTCGACAATTTCTCAGCATCTCCCTTTTCCTCTC

CACTGGAGAGCTTCTTTTGATTCTTTTTCTTTCTTCTGTTTCTTCTTTCTTTAGCAC
TTTTAGAGCTCAGTTTGGATGTTTCAGAAGAACTCTCTGAGAGGCCCATAATTCTG
CTTCTCCTAATACTTGTATATTCAGCCGCTGCCGCTGCAATTGCCTCAGCTTCTTCT
TGCTCTTTTTTAAGACGGTCTAACATCTGTTGAAATTCTAATTCTTTCTGTTTAGCT
TCTTCAATGTTTGCCTGGTTCTGTTCTTCATATGCCATGGCAACCACAGCCAGGATC
AAGTTTATTAGATAAAAGGAGCCCAGGAAAATCACTACGACAAAGAAGATCATGTA
GGTTTTGCCAGCAGCACGCAGCGTCTGTTGGTAAAGGTTTTCCCAGTAATCTTGGG
TCATTAGCCTAAACAAGGCTAAGAAGGCCCAGCTGAAAGTGTCAAAGCTCGTGTAG
CCATAATCAGGGTTTCTGCCAATTTTCACACAGGTGTACCCCTCTGGACACTGACC
TGAATCTGTGCTGAAACCACAAAGGAGAGCATCTTTGGATCCTTCCAAGTAATAAA
AATATTTTCTAAAGTCTTCTTCACTCTCTAGGGTATTCATTATGCTTTCTAATGTTT
CATTATTTTCAAGTGAATTTCGAAAACATTTATGCTTCAGGTTTCCCATGAACAGC
TGTAGTCCAATTAGTGCAAACACACTCAGACAGAACACAGTCAGGATCATGACATC
AGAAAGCTTCTTCACTGACTGGATCAAAGCCCCTACAATTGTCTTCAGGCCTGGGA
TTACAGAAATAGTTTTCAAAGCTCTCAATACTCTGAAAGTTCGAAGAGCTGAAACA
TTGCCTAGGTTTACAAATTCTGTTAAATACGCAAAAACAATGACGACAAAATCCAG
CCAGTTCCACGGGTCACGAAGAAAAGTGAATTCTCCTACACAGAAGCCTCTTGCAA
GGATTTTTACAAGTGATTCAAAAGTATATATTCCAGTAAAAGTGTACTCGACATTT
TTGGTCCAGTCCGGTGGGTTATTCATGGTCATAAATATGCAGTTTGTCAGAATAGT
GCACATGATGAGCATGCTGAATAAGGAGTGTACTAAAATCTTAATAGATATTCTTC
TTAGAGGACTGAAAGGAGAAAGCATATATAAAGCAGGTGTGGCATTGAAACGGAAG
ATTGTTTTCCCTTTGTTCAATACTATGAAAGTCTTTTTGTCTGCATAGTAGGGGTCC
AAGTCCTCCAGGGGCTCTGACACCATGCCGGGAGGAATGTCCCCATAGATGAAGGG
CAGCTGTTTGCCAGCTTCCAAGTCACTGCTTGGCTTTGGGGCTTCTTCATCATCATC
TTTCTTTTCTTCTTTGGGTTCCTTTGATTTTCTTTCAGCAATGCGTTGTTCAATGAG
GGCAAGAGACTGTTTTGTGAAATGGACAAAGCTCTGAGGTCCTGGGGGAGGCAACA
TTGCCATCTTTTCATCCTGTATATTTTAATTCCTCTTCAGCTCCTCACATAAGAGGC
TTGCAACCTAGCCCGCCGATCATCCCCACCCAGTGCACCTGCAGAATCTGGCTCCA
GGAGAGGGCGCGGGCCTCTCCTTCCCCGGCGCTCTCTCAGGGCTGCTTCTTTTTCTC
TGGGCTCCTGTTGCTCAGGGGACGCCTGCCGCTAGCAGCCACTGGCACCCAGGCTA
GCCCAGCCTCAGCCGAGCTGGCGGAATTGGAAAGCCGACAGCCGCCGCTGGAGCGC
TGGCGACCGCCTGCAAGCAGACT（配列番号４００２）

【０１７６】

一部の実施形態では、本明細書において記載されるｉＲＮＡは、表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８および２０において提供される配列のうち１つに由来する少なくとも１５の連続するヌクレオチドを含み、ＳＣＮ９Ａ中の選択された配列に連続する領域から取られる追加のヌクレオチド配列にカップリングされてもよい。

【０１７７】

標的配列は、一般に、１５～３０ヌクレオチド長であるが、任意の所与の標的ＲＮＡの切断を指示するために、この範囲中の特定の配列の適合性において幅広い変動がある。本明細書において記載される種々のソフトウェアパッケージおよびガイドラインは、任意の所与の遺伝子標的の最適標的配列の同定のためのガイダンスを提供するが、標的配列として働くことができるサイズ範囲の配列を同定するために、所与の大きさ（限定されない例として、２１ヌクレオチド）の「ウィンドウ」または「マスク」が標的ＲＮＡ配列上に文字通りまたは比喩的に（例えば、インシリコを含む）配置される、経験的なアプローチもとることができる。最初の標的配列位置の１ヌクレオチド上流または下流に配列「ウィンドウ」を漸進的に移動させることによって、選択された任意の所与の標的サイズについてあり得る配列の完全なセットが同定されるまで、次の可能性ある標的配列を同定することができる。このプロセスは、最適に実行する配列を同定するための体系的な合成および同

定された配列の試験（本明細書において記載されるまたは当技術分野で公知のアッセイを使用する）と相まって、ｉＲＮＡ剤を用いて標的化される場合に、標的遺伝子発現の最良の阻害を媒介するＲＮＡ配列を同定できる。したがって、阻害効率のさらなる最適化は、所与の配列の１ヌクレオチド上流または下流に漸進的に「ウィンドウのウォーキングを行うこと」によって達成して、同等またはより良い阻害特徴を有する配列を同定できると企図される。

【０１７８】

さらに、例えば、表２Ａ、４Ａ、５Ａ、６Ａ、１３Ａ、１４Ａ、１５Ａ、１６、１８および２０において同定される任意の配列について、さらなる最適化を、ヌクレオチドを体系的に付加または除去して、より長いまたはより短い配列を生成するならびにそれらおよびその点から標的ＲＮＡを上または下により長いまたはより短いサイズのウィンドウのウォーキングを行うことによって生成した配列を試験することによって達成できると企図される。やはり、新規候補標的を生成するためのこのアプローチを、当技術分野で公知のようなまたは本明細書において記載されるような阻害アッセイにおいてそれらの標的配列に基づくｉＲＮＡの有効性について試験することと合わせることは、阻害の効率のさらなる改善につながり得る。さらにいっそう、このような最適化された配列は、例えば、本明細書において記載されるようなまたは当技術分野で公知のような修飾ヌクレオチドの導入、オーバーハングにおける付加もしくは変更、または発現阻害剤として分子をさらに最適化する（例えば、血清安定性または循環半減期を増大する、熱安定性を増大する、膜貫通デリバリーを増強する、特定の位置または細胞種へ標的化する、サイレンシング経路酵素との相互作用を増大する、エンドソームからの放出を増大するなど）ための当技術分野で公知のおよび／または本明細書において論じられるような他の修飾によって調整できる。

【０１７９】

一部の実施形態では、本開示は、未修飾の、またはコンジュゲートされていない、例えば、表２Ｂ、４Ｂ、５Ｂ、６Ｂ、１３Ｂ、１４Ｂ、および１５Ｂのｉ ＲＮＡを提供する。一部の実施形態では、本開示のＲＮＡｉ剤は、表２Ａ、４Ａ、５Ａ、６Ａ、１３Ａ、１４Ａ、１５Ａ、１６、１８または２０のいずれかにおいて提供されるようなヌクレオチド配列を有するが、表に示される１つまたは複数のリガンドまたは部分を欠く。リガンドまたは部分（例えば、親油性リガンドまたは部分）を、本願において提供される位置のいずれかに含めることができる。

【０１８０】

本明細書において記載されるようなｉＲＮＡは、標的配列に対する１つまたは複数のミスマッチを含有し得る。一部の実施形態では、本明細書において記載されるようなｉＲＮＡは、３以下のミスマッチを含有する。一部の実施形態では、ｉＲＮＡのアンチセンス鎖が標的配列に対するミスマッチを含有する場合は、ミスマッチの領域は、相補性の領域の中心に位置しない。一部の実施形態では、ｉＲＮＡのアンチセンス鎖が、標的配列に対するミスマッチを含有する含有する場合は、ＳＣＮ９Ａの領域と相補的である２３ヌクレオチドのｉＲＮＡ剤　ＲＮＡ鎖について、ミスマッチは、例えば、相補性の領域の５’または３’末端から最後の５ヌクレオチド内であるように制限され、ＲＮＡ鎖は、一般に、中心の１３ヌクレオチド内にはミスマッチを全く含有しない。本明細書において記載される方法または当技術分野で公知の方法は、標的配列に対してミスマッチを含有するｉＲＮＡが、ＳＣＮ９Ａの発現の阻害において有効であるか否かを決定するために使用できる。ＳＣＮ９Ａの発現の阻害におけるミスマッチを有するｉＲＮＡの有効性の考慮は、特に、ＳＣＮ９Ａ遺伝子中の相補性の特定の領域が集団内に多型配列変動を有すると知られている場合には重要である。

【０１８１】

一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡの少なくとも１つの末端は、１～４、一般に、１または２ヌクレオチドの一本鎖ヌクレオチドオーバーハングを有する。一部の実施形態では、少なくとも１つのヌクレオチドオーバーハングを有するｄｓＲＮＡは、そのブラントエンド対応物に対して優れた阻害特性を有する。一部の実施形態では、ｉＲＮＡ（例えば、ｄ

ｓＲＮＡ）のＲＮＡは、安定性または他の有益な特徴を増強するために化学的に修飾されている。本開示において特徴とされる核酸は、当技術分野で十分に確立された方法、例えば、参照により本明細書に組み込まれる"Current protocols in nucleic acid chemistry," Beaucage, S.L. et al. (Edrs.), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USAに記載されたものによって合成および／または修飾され得る。修飾には、例えば、（ａ）末端修飾、例えば、５’末端修飾（リン酸化、コンジュゲーション、逆連結など）３’末端修飾（コンジュゲーション、ＤＮＡヌクレオチド、逆連結など）、（ｂ）塩基修飾、例えば、安定化塩基、不安定化塩基もしくは拡大されたレパートリーのパートナーと塩基対形成する塩基との置き換え、塩基の除去（脱塩基ヌクレオチド）またはコンジュゲートされた塩基、（ｃ）糖修飾（例えば、２’位置または４’位置での、または非環式糖を有する）もしくは糖の置き換え、ならびにホスホジエステル結合の修飾もしくは置き換えを含む骨格修飾が含まれる。本開示において有用なＲＮＡ化合物の具体例として、それだけには限らないが、修飾された骨格を含有する、または天然ヌクレオシド間連結を含有しないＲＮＡが挙げられる。修飾された骨格を有するＲＮＡとして、中でも、骨格中にリン原子を有さないものが挙げられる。本明細書の目的上、時には、当技術分野で言及されるように、そのヌクレオシド間骨格中にリン原子を有さない修飾されたＲＮＡもまた、オリゴヌクレオシドであると考えることができる。特定の実施形態では、修飾されたＲＮＡは、そのヌクレオシド間骨格中にリン原子を有する。

【０１８２】

修飾されたＲＮＡ骨格として、例えば、ホスホロチオエート、キラルホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、ホスホトリエステル、アミノアルキルホスホトリエステル、メチルホスホネートならびに３’－アルキレンホスホネートおよびキラルホスホネートを含む他のアルキルホスホネート、ホスフィネート、３’－アミノホスホルアミダートおよびアミノアルキルホスホロアミデートを含むホスホロアミデート、チオノホスホロアミデート、チオノアルキルホスホネート、チオノアルキルホスホトリエステルおよび通常の３’－５’連結を有するボラノホスフェート、２’－５’連結されたこれらの類似体およびヌクレオシド単位の隣接する対が、３’－５’から５’－３’または２’－５’から５’－２’に連結される逆極性を有するものが挙げられる。種々の塩、混合塩および遊離酸形態も含まれる。

【０１８３】

上記のリン含有連結の調製を教示する代表的な米国特許として、それだけには限らないが、米国特許第３，６８７，８０８号、４，４６９，８６３；４，４７６，３０１；５，０２３，２４３；５，１７７，１９５；５，１８８，８９７；５，２６４，４２３；５，２７６，０１９；５，２７８，３０２；５，２８６，７１７；５，３２１，１３１；５，３９９，６７６；５，４０５，９３９；５，４５３，４９６；５，４５５，２３３；５，４６６，６７７；５，４７６，９２５；５，５１９，１２６；５，５３６，８２１；５，５４１，３１６；５，５５０，１１１；５，５６３，２５３；５，５７１，７９９；５，５８７，３６１；５，６２５，０５０；６，０２８，１８８；６，１２４，４４５；６，１６０，１０９；６，１６９，１７０；６，１７２，２０９；６，２３９，２６５；６，２７７，６０３；６，３２６，１９９；６，３４６，６１４；６，４４４，４２３；６，５３１，５９０；６，５３４，６３９；６，６０８，０３５；６，６８３，１６７；６，８５８，７１５；６，８６７，２９４；６，８７８，８０５；７，０１５，３１５；７，０４１，８１６；７，２７３，９３３；７，３２１，０２９；および米国再発行特許第ＲＥ３９４６４号が挙げられ、それらの各々は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１８４】

中にリン原子を含まない修飾されたＲＮＡ骨格は、短鎖アルキルもしくはシクロアルキルヌクレオシド間連結、混合ヘテロ原子およびアルキルもしくはシクロアルキルヌクレオシド間連結または１つもしくは複数の短鎖ヘテロ原子もしくは複素環式ヌクレオシド間連結によって形成される骨格を有する。これらとして、モルホリノ連結（幾分かはヌクレオシドの糖部分から形成される）、シロキサン骨格、スルフィド、スルホキシドおよびスル

ホン骨格、ホルムアセチルおよびチオホルムアセチル骨格、メチレンホルムアセチルおよびチオホルムアセチル骨格、アルケン含有骨格、スルファメート骨格、メチレンイミノおよびメチレンヒドラジノ骨格、スルホネートおよびスルホンアミド骨格、アミド骨格を有するものならびに混合Ｎ、Ｏ、ＳおよびＣＨ$_2$構成成分部分を有する他のものが挙げられる。

【０１８５】

上記のオリゴヌクレオシドの調製を教示する代表的な米国特許として、それだけには限らないが、米国特許第５，０３４，５０６号、同５，１６６，３１５号、同５，１８５，４４４号、同５，２１４，１３４号、同５，２１６，１４１号、同５，２３５，０３３号、同５，６４，５６２号、同５，２６４，５６４号、同５，４０５，９３８号、同５，４３４，２５７号、同５，４６６，６７７号、同５，４７０，９６７号、同５，４８９，６７７号、同５，５４１，３０７号、同５，５６１，２２５号、同５，５９６，０８６号、同５，６０２，２４０号、同５，６０８，０４６号、同５，６１０，２８９号、同５，６１８，７０４号、同５，６２３，０７０号、同５，６６３，３１２号、同５，６３３，３６０号、同５，６７７，４３７号および同５，６７７，４３９号が挙げられ、それらの各々は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１８６】

ｉＲＮＡにおける使用のために適した、または企図される他のＲＮＡミメティクスでは、ヌクレオチド単位の、糖およびヌクレオシド間連結、すなわち、骨格の両方が、新規基で置き換えられている。塩基単位は、適切な核酸標的化合物とのハイブリダイゼーションのために維持される。１つのこのようなオリゴマー化合物、優れたハイブリダイゼーション特性を有するとわかっているＲＮＡミメティックは、ペプチド核酸（ＰＮＡ）と呼ばれる。ＰＮＡ化合物では、ＲＮＡの糖骨格は、アミド含有骨格、特に、アミノエチルグリシン骨格と置き換えられている。核酸塩基は、保持され、直接的または間接的に骨格のアミド部分のアザ窒素原子に結合される。ＰＮＡ化合物の調製を教示する代表的な米国特許として、それだけには限らないが、米国特許第５，５３９，０８２号、同５，７１４，３３１号および同５，７１９，２６２号が挙げられ、それらの各々は、参照により本明細書に組み込まれる。ＰＮＡ化合物のさらなる教示は、例えば、Nielsen et al., Science, 1991, 254, 1497-1500に見出すことができる。

【０１８７】

本開示において特徴とされるいくつかの実施形態には、ホスホロチオエート骨格を有するＲＮＡおよびヘテロ原子骨格、特に、上記で参照された米国特許第５，４８９，６７７号の－－ＣＨ$_2$－－ＮＨ－－ＣＨ$_2$－、－－ＣＨ$_2$－－Ｎ（ＣＨ$_3$）－－Ｏ－－ＣＨ$_2$－－［メチレン（メチルイミノ）またはＭＭＩ骨格として知られる］、－－ＣＨ$_2$－－Ｏ－－Ｎ（ＣＨ$_3$）－－ＣＨ$_2$－－、－－ＣＨ$_2$－－Ｎ（ＣＨ$_3$）－－Ｎ（ＣＨ$_3$）－－ＣＨ$_2$－－および－－Ｎ（ＣＨ$_3$）－－ＣＨ$_2$－－ＣＨ$_2$－－および上記で参照された米国特許第５，６０２，２４０号のアミド骨格を有するオリゴヌクレオシドが含まれる。一部の実施形態では、本明細書において特徴とされるＲＮＡは、上記で参照された米国特許第５，０３４，５０６号のモルホリノ骨格構造を有する。天然のホスホジエステル骨格は、Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－ＯＣＨ$_2$－として表すことができる。

【０１８８】

修飾されたＲＮＡはまた、１つまたは複数の置換された糖部分を含有し得る。本明細書において特徴とされるｉＲＮＡ、例えば、ｄｓＲＮＡは、２’位置に以下：ＯＨ；Ｆ；Ｏ－、Ｓ－もしくはＮ－アルキル；Ｏ－、Ｓ－もしくはＮ－アルケニル；Ｏ－、Ｓ－もしくはＮ－アルキニルまたはＯ－アルキル－Ｏ－アルキルのうち１つを含む場合があり、アルキル、アルケニルおよびアルキニルは、置換または非置換Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキルまたはＣ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニルおよびアルキニルであり得る。例示的な適した修飾として、Ｏ［（ＣＨ$_2$）$_n$Ｏ］$_m$ＣＨ$_3$、Ｏ（ＣＨ$_2$）．$_n$ＯＣＨ$_3$、Ｏ（ＣＨ$_2$）$_n$ＮＨ$_2$、Ｏ（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＨ$_3$、Ｏ（ＣＨ$_2$）$_n$ＯＮＨ$_2$およびＯ（ＣＨ$_2$）$_n$ＯＮ［（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＨ$_3$）］$_2$が挙げられ、式中、ｎおよびｍは、１～約１０である。他の実施形態では、ｄｓＲＮＡ

は、２’位置に以下：C_1～Ｃ１０低級アルキル、置換低級アルキル、アルカリル、アラルキル、Ｏ－アルカリルまたはＯ－アラルキル、ＳＨ、ＳＣＨ$_3$、ＯＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、ＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_3$、ＳＯＣＨ$_3$、ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、ＯＮＯ$_2$、ＮＯ$_2$、Ｎ$_3$、ＮＨ$_2$、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルカリル、アミノアルキルアミノ、ポリアルキルアミノ、置換シリル、ＲＮＡ切断基、レポーター基、干渉物質、ｉＲＮＡの薬物動態特性を改善するための基またはｉＲＮＡの薬動力学特性を改善するための基および同様の特性を有する他の置換基のうち１つを含む。一部の実施形態では、修飾は、２’－メトキシエトキシ（２’－Ｏ－（２－メトキシエチル）または２’－ＭＯＥとしても知られる２’－Ｏ－－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$）（Martin et al., Helv. Chim. Acta, 1995, 78:486-504）、すなわち、アルコキシ－アルコキシ基を含む。別の例示的修飾として、２’－ジメチルアミノオキシエトキシ、すなわち、２’－ＤＭＡＯＥとしても知られるＯ（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＮ（ＣＨ$_3$）$_2$基および２’－ジメチルアミノエトキシエトキシ（２’－Ｏ－ジメチルアミノエトキシエチルまたは２’－ＤＭＡＥＯＥとしても当技術分野で公知の）、すなわち、２’－Ｏ－－ＣＨ$_2$－－Ｏ－－ＣＨ$_2$－－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$がある。

【０１８９】

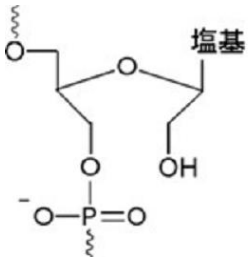
他の実施形態では、ｉＲＮＡ剤は、１つまたは複数の（例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０またはそれより多い）非環式ヌクレオチド（またはヌクレオシド）を含む。ある特定の実施形態では、センス鎖またはアンチセンス鎖、またはセンス鎖およびアンチセンス鎖の両方が、鎖あたり５未満の非環式ヌクレオチド（鎖あたり例えば、４、３、２または１つの非環式ヌクレオチド）を含む。１つまたは複数の非環式ヌクレオチドは、例えば、ｉＲＮＡ剤の、センスまたはアンチセンス鎖、または両鎖の二本鎖領域において、センスまたはアンチセンス鎖、または両鎖の５’末端、３’末端、５’および３’末端の両方で見出すことができる。一部の実施形態では、１つまたは複数の非環式ヌクレオチドは、センスまたはアンチセンス鎖、または両方の位置１～８に存在する。一部の実施形態では、１つまたは複数の非環式ヌクレオチドは、アンチセンス鎖の５’末端から位置４～１０（例えば、位置６～８）でアンチセンス鎖において見出される。一部の実施形態では、１つまたは複数の非環式ヌクレオチドは、ｉＲＮＡ剤の一方または両方の３’末端オーバーハングで見出される。

【０１９０】

用語「非環式ヌクレオチド」または「非環式ヌクレオシド」とは、本明細書において使用される場合、非環式糖、例えば、非環式リボースを有する任意のヌクレオチドまたはヌクレオシドを指す。例示的非環式ヌクレオチドまたはヌクレオシドとして、核酸塩基、例えば、天然に存在する、または修飾された核酸塩基（例えば、本明細書において記載されるような核酸塩基）が挙げられる。ある特定の実施形態では、リボース炭素のうちいずれか（Ｃ１、Ｃ２、Ｃ３、Ｃ４またはＣ５）の間の結合は、独立に、または組み合わせて、ヌクレオチドに存在しない。一部の実施形態では、リボース環のＣ２－Ｃ３炭素間の結合が存在しない、例えば、非環式２’－３’－セコ－ヌクレオチドモノマー。他の実施形態では、Ｃ１－Ｃ２、Ｃ３－Ｃ４またはＣ４－Ｃ５の間の結合は、存在しない（例えば、１’－２’、３’－４’または４’－５’－セコヌクレオチドモノマー）。例示的非環式ヌクレオチドは、その全体が本明細書に組み込まれるＵＳ８，３１４，２２７に開示されている。例えば、非環式ヌクレオチドは、ＵＳ８，３１４，２２７の図１～２中のモノマーＤ～Ｊのいずれかを含み得る。一部の実施形態では、非環式ヌクレオチドは、以下のモノマー：

【０１９１】

【化３】



［式中、塩基は、核酸塩基、例えば、天然に存在する、または修飾された核酸塩基（例えば、本明細書において記載されるような核酸塩基）である］
を含む。

【０１９２】

ある特定の実施形態では、非環式ヌクレオチドは、例えば、非環式ヌクレオチドを、別の部分、例えば、中でも、リガンド（例えば、ＧａｌＮＡｃ、コレステロールリガンド）、アルキル、ポリアミン、糖、ポリペプチドにカップリングすることによって修飾または誘導体化することができる。

【０１９３】

他の実施形態では、ｉＲＮＡ剤は、１つまたは複数の非環式ヌクレオチドおよび１つまたは複数のＬＮＡ（例えば、本明細書において記載されるようなＬＮＡ）を含む。例えば、１つもしくは複数の非環式ヌクレオチドおよび／または１つもしくは複数のＬＮＡは、センス鎖、アンチセンス鎖、または両方中に存在し得る。一方の鎖中の非環式ヌクレオチドの数は、反対の鎖中のＬＮＡの数と同一である場合も異なっている場合もある。ある特定の実施形態では、センス鎖および／またはアンチセンス鎖は、二本鎖領域または３’オーバーハング中に位置する５未満のＬＮＡ（例えば、４、３、２または１つのＬＮＡ）を含む。他の実施形態では、１つまたは２つのＬＮＡは、センス鎖の二本鎖領域または３’オーバーハング中に位置する。あるいは、または組み合わせて、センス鎖および／またはアンチセンス鎖は、二本鎖領域または３’オーバーハング中に５未満の非環式ヌクレオチド（例えば、４、３、２または１つの非環式ヌクレオチド）を含む。一部の実施形態では、ｉＲＮＡ剤のセンス鎖は、センス鎖の３’オーバーハング中に１つまたは２つのＬＮＡを、ｉＲＮＡ剤のアンチセンス鎖の二本鎖領域（例えば、アンチセンス鎖の５’末端から位置４～１０（例えば、位置６～８））中に１つまたは２つの非環式ヌクレオチドを含む。

【０１９４】

他の実施形態では、ｉＲＮＡ剤中に１つまたは複数の非環式ヌクレオチド（単独で、または１つもしくは複数のＬＮＡに加えて）を含むことは、以下：（ｉ）オフターゲット効果の低減、（ｉｉ）ＲＮＡｉにおけるパッセンジャー鎖関与の低減、（ｉｉｉ）その標的ｍＲＮＡに対するガイド鎖の特異性の増大、（ｉｖ）ｍｉｃｒｏＲＮＡオフターゲット効果の低減、（ｖ）安定性の増大または（ｖｉ）ｉＲＮＡ分子の分解に対する抵抗性の増大のうち１つまたは複数（または全て）をもたらす。

【０１９５】

他の修飾として、２’－メトキシ（２’－ＯＣＨ３）、２’－５アミノプロポキシ（２’－ＯＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＮＨ２）および２’－フルオロ（２’－Ｆ）が挙げられる。同様の修飾はまた、ｉＲＮＡのＲＮＡ上の他の位置、特に、３’末端ヌクレオチド上または２’－５’連結ｄｓＲＮＡ中の糖の３’位置および５’末端ヌクレオチドの５’位置でも行い得る。ｉＲＮＡはまた、糖ミメティック、例えば、ペントフラノシル糖の代わりにシクロブチル部分を有し得る。このような修飾糖構造の調製を教示する代表的な米国特許として、それだけには限らないが、米国特許第４，９８１，９５７号、同５，１１８，８００号、同５，３１９，０８０号、同５，３５９，０４４号、同５，３９３，８７８号、同５，４４６，１３７号、同５，４６６，７８６号、同５，５１４，７８５号、同５，５１９，１３４号

、同５，５６７，８１１号、同５，５７６，４２７号、同５，５９１，７２２号、同５，５９７，９０９号、同５，６１０，３００号、同５，６２７，０５３号、同５，６３９，８７３号、同５，６４６，２６５号、同５，６５８，８７３号、同５，６７０，６３３号および同５，７００，９２０号が挙げられ、これらのうちある特定のものは、本出願と共通に所有され、これらの各々は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１９６】

ｉＲＮＡはまた、核酸塩基（当技術分野で簡単に「塩基」と呼ばれることも多い）修飾または置換も含み得る。本明細書で使用される場合、「未修飾の」または「天然の」核酸塩基には、プリン塩基アデニン（Ａ）およびグアニン（Ｇ）、ピリミジン塩基チミン（Ｔ）、シトシン（Ｃ）およびウラシル（Ｕ）が含まれる。修飾された核酸塩基には、他の合成および天然核酸塩基、例えば、５－メチルシトシン（５－ｍｅ－Ｃ）、５－ヒドロキシメチルシトシン、キサンチン、ヒポキサンチン、２－アミノアデニン、アデニンおよびグアニンの６－メチルおよび他のアルキル誘導体、アデニンおよびグアニンの２－プロピルおよび他のアルキル誘導体、２－チオウラシル、２－チオチミンおよび２－チオシトシン、５－ハロウラシルおよびシトシン、５－プロピニルウラシルおよびシトシン、６－アゾウラシル、シトシンおよびチミン、５－ウラシル（シュードウラシル）、４－チオウラシル、８－ハロ、８－アミノ、８－チオール、８－チオアルキル、８－ヒドロキシルおよび（ａｎａｌ）他の８－置換アデニンおよびグアニン、５－ハロ、特に、５－ブロモ、５－トリフルオロメチルおよび他の５－置換ウラシルおよびシトシン、７－メチルグアニンおよび７－メチルアデニン、８－アザグアニンおよび８－アザアデニン、７－デアザグアニンおよび７－デアザアデニン（ｄａａｚａａｄｅｎｉｎｅ）ならびに３－デアザグアニンおよび３－デアザアデニンが含まれる。

【０１９７】

さらなる修飾核酸塩基には、米国特許第３，６８７，８０８号に開示されるもの、Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008において開示されるもの、The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, pages 858-859, Kroschwitz, J. L, ed. John Wiley & Sons, 1990において開示されるもの、Englisch et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613によって開示されるものおよびSanghvi, Y S., Chapter 15, dsRNA Research and Applications, pages 289-302, Crooke, S. T. and Lebleu, B., Ed., CRC Press, 1993によって開示されるものが含まれる。これらの修飾核酸塩基のうちある特定のものは、本開示において特徴とされるオリゴマー化合物の結合親和性を増大するために特に有用である。これらには、５－置換ピリミジン、６－アザピリミジンならびに２－アミノプロピルアデニン、５－プロピニルウラシルおよび５－プロピニルシトシンを含むＮ－２、Ｎ－６および０－６置換プリンが含まれる。５－メチルシトシン置換は、核酸二重鎖安定性を０．６～１．２℃だけ増大するとわかっており（Sanghvi, Y. S., Crooke, S. T. and Lebleu, B., Eds., dsRNA Research and Applications, CRC Press, Boca Raton, 1993, pp. 276-278）、さらにより詳しくは、２’－Ｏ－メトキシエチル糖修飾と組み合わせた場合に例示的塩基置換である。

【０１９８】

上記の修飾核酸塩基ならびに他の修飾核酸塩基のある特定のものの調製を教示する代表的な米国特許として、それだけには限らないが、各々参照により本明細書に組み込まれる米国特許第３，６８７，８０８号ならびに米国特許第４，８４５，２０５号、同５，１３０，３０２号、同５，１３４，０６６号、同５，１７５，２７３号、同５，３６７，０６６号、同５，４３２，２７２号、同５，４５７，１８７号、同５，４５９，２５５号、同５，４８４，９０８号、同５，５０２，１７７号、同５，５２５，７１１号、同５，５５２，５４０号、同５，５８７，４６９号、同５，５９４，１２１号、同５，５９６，０９１号、同５，６１４，６１７号、同５，６８１，９４１号、同６，０１５，８８６号、同６，１４７，２００号、同６，１６６，１９７号、同６，２２２，０２５号、同６，２３

５，８８７号、同６，３８０，３６８号、同６，５２８，６４０号、同６，６３９，０６２号、同６，６１７，４３８号、同７，０４５，６１０号、同７，４２７，６７２号および同７，４９５，０８８号ならびに同様に参照により本明細書に組み込まれる米国特許第５，７５０，６９２号が挙げられる。

【０１９９】

ｉＲＮＡのＲＮＡはまた、１つまたは複数の（例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０またはそれより多い）二環式糖部分を含むように修飾できる。「二環式糖」は、２つの原子を架橋することによって修飾されたフラノシル環である。「二環式ヌクレオシド」（「ＢＮＡ」）は、糖環の２つの炭素原子を接続し、それによって二環式環構造を形成する架橋を含む糖部分を有するヌクレオシドである。ある特定の実施形態では、架橋は、糖環の４’－炭素と２’－炭素を接続する。したがって、一部の実施形態では、本開示の薬剤は、１つまたは複数のロックド核酸（ＬＮＡ）（本明細書では「ロックドヌクレオチド」とも呼ばれる）を含み得る。一部の実施形態では、ロックド核酸は、リボース部分が、例えば、２’および４’炭素を接続する追加の橋を含む、修飾リボース部分を有するヌクレオチドである。この構造は、リボースを３’－エンド構造立体配座に効率的に「ロックする」。ｓｉＲＮＡへのロックド核酸の付加は、血清におけるｓｉＲＮＡ安定性を増大し、オフターゲット効果を低減するとわかっている［Elmen, J. et al., (2005) Nucleic Acids Research 33(1):439-447、Mook, OR. et al., (2007) Mol Canc Ther 6(3):833-843、Grunweller, A. et al., (2003) Nucleic Acids Research 31(12):3185-3193］。

【０２００】

本開示のポリヌクレオチドにおいて使用するための二環式ヌクレオシドの例として、制限するものではないが、４’と２’リボシル環原子の間の架橋を含むヌクレオシドが挙げられる。ある特定の実施形態では、本開示のアンチセンスポリヌクレオチド剤として、４’から２’への架橋を含む１つまたは複数の二環式ヌクレオシドが挙げられる。このような４’から２’へ架橋された二環式ヌクレオシドの例として、それだけには限らないが、４’－（ＣＨ２）－Ｏ－２’（ＬＮＡ）、４’－（ＣＨ２）－Ｓ－２’、４’－（ＣＨ２）２－Ｏ－２’（ＥＮＡ）、４’－ＣＨ（ＣＨ３）－Ｏ－２’（「拘束エチル」または「ｃＥｔ」とも呼ばれる）および４’－ＣＨ（ＣＨ２ＯＣＨ３）－Ｏ－２’（およびその類似体、例えば、米国特許第７，３９９，８４５号を参照されたい）、４’－Ｃ（ＣＨ３）（ＣＨ３）－Ｏ－２’（およびその類似体、例えば、米国特許第８，２７８，２８３号を参照されたい）、４’－ＣＨ２－Ｎ（ＯＣＨ３）－２’（およびその類似体、例えば、米国特許第８，２７８，４２５号を参照されたい）、４’－ＣＨ２－Ｏ－Ｎ（ＣＨ３）－２’（例えば、米国特許公開第２００４／０１７１５７０号を参照されたい）、４’－ＣＨ２－Ｎ（Ｒ）－Ｏ－２’（式中、Ｒは、Ｈ、Ｃ１～Ｃ１２アルキルまたは保護基である）（例えば、米国特許第７，４２７，６７２号を参照されたい）、４’－ＣＨ２－Ｃ（Ｈ）（ＣＨ３）－２’（例えば、Chattopadhyaya et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134を参照されたい）および４’－ＣＨ２－Ｃ（－ＣＨ２）－２’（およびその類似体、例えば、米国特許第８，２７８，４２６号を参照されたい）が挙げられる。前記のものの各々の内容は、本明細書において提供される方法のために参照によって本明細書に組み込まれる。ロックド核酸の調製を教示する代表的な米国特許として、それだけには限らないが、以下：米国特許第６，２６８，４９０号、同６，６７０，４６１号、同６，７９４，４９９号、同６，９９８，４８４号、同７，０５３，２０７号、同７，０８４，１２５号、同７，３９９，８４５号および同８，３１４，２２７号が挙げられ、これらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。例示的ＬＮＡとして、それだけには限らないが、２’、４’－Ｃメチレンビシクロヌクレオチドが挙げられる（例えば、Wengel et al.、国際ＰＣＴ　５公開番号ＷＯ００／６６６０４およびＷＯ９９／１４２２６）。

【０２０１】

例えば、α－Ｌ－リボフラノースおよびβ－Ｄ－リボフラノースを含む１つまたは複数の立体化学的糖立体配置を有する前記の二環式ヌクレオシドのいずれも、調製できる（Ｗ

Ｏ９９／１４２２６を参照されたい）。
【０２０２】
本開示のＲＮＡｉ剤をまた、１または複数の拘束エチルヌクレオチドを含むように修飾できる。本明細書で使用される場合、「拘束エチルヌクレオチド」または「ｃＥｔ」は、４’－ＣＨ（ＣＨ３）－０～２’架橋を含む二環式糖部分を含むロックド核酸である。一部の実施形態では、拘束エチルヌクレオチドは、Ｓ立体配座にあり、本明細書において「Ｓ－ｃＥｔ」と呼ばれる。
【０２０３】
本開示のＲＮＡｉ剤はまた、１つまたは複数の「立体配座制限ヌクレオチド」（「ＣＲＮ」）を含み得る。ＣＲＮは、リボースのＣ２’とＣ４’炭素を、またはリボースのＣ３と－Ｃ５’炭素を接続するリンカーを有するヌクレオチド類似体である。ＣＲＮは、リボース環を安定な立体配座にロックし、ｍＲＮＡに対するハイブリダイゼーション親和性を増大する。リンカーは、酸素を安定性および親和性のために最適な位置に配置するのに十分な長さのものであり、その結果、リボース環パッカリングを少なくなる。
【０２０４】
上記のＣＲＮのある特定のものの調製を教示する代表的な刊行物として、それだけには限らないが、ＵＳ２０１３／０１９０３８３およびＷＯ２０１３／０３６８６８が挙げられ、それらの各々の内容は、本明細書において提供される方法のために参照により本明細書に組み込まれる。
【０２０５】
一部の実施形態では、本開示のＲＮＡｉ剤は、ＵＮＡ（アンロックド核酸）ヌクレオチドである１つまたは複数のモノマーを含む。ＵＮＡは、アンロックド非環式核酸であり、糖の結合のいずれも除去されており、アンロックド「糖」残基を形成する。一例では、ＵＮＡはまた、Ｃ１’－Ｃ４’の間の結合（すなわち、Ｃ１’とＣ４’炭素の間の共有結合の炭素－酸素－炭素結合）が除去されているモノマーも包含する。別の例では、糖のＣ２’－Ｃ３’結合（すなわち、Ｃ２’とＣ３’炭素の間の共有結合の炭素－炭素結合）が除去されている［Nuc. Acids Symp. Series, 52, 133-134 (2008)およびFluiter et al., Mol. Biosyst., 2009, 10, 1039を参照されたい］。
【０２０６】
ＵＮＡの調製を教示する代表的な米国の刊行物として、それだけには限らないが、ＵＳ８，３１４，２２７および米国特許公開第２０１３／００９６２８９号、同２０１３／００１１９２２号および同２０１１／０３１３０２０号が挙げられ、それらの各々の内容は、本明細書において提供される方法のために参照により本明細書に組み込まれる。
【０２０７】
他の実施形態では、ｉＲＮＡ剤は、１つまたは複数の（例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０またはそれより多い）Ｇクランプヌクレオチドを含む。Ｇクランプヌクレオチドは、修飾が、二重鎖内で相補的グアニンのワトソン－クリックおよびフーグスティーン面の両方に水素結合する能力を付与する修飾シトシン類似体である、例えば、Lin and Matteucci, 1998, J. Am. Chem. Soc., 120, 8531-8532を参照されたい。オリゴヌクレオチド内の単一のＧクランプ類似体置換は、実質的に増強されたヘリックス熱安定性および相補的オリゴヌクレオチドとハイブリダイズされた場合にミスマッチ識別をもたらすことができる。ｉＲＮＡ分子中にこのようなヌクレオチドを含めることによって、核酸標的、相補的配列または鋳型鎖に対する親和性および特異性の増強をもたらすことができる。
【０２０８】
ＲＮＡ分子の末端への潜在的に安定化する修飾として、Ｎ－（アセチルアミノカプロイル）－４－ヒドロキシプロリノール（Ｈｙｐ－Ｃ６－ＮＨＡｃ）、Ｎ－（カプロイル－４－ヒドロキシプロリノール（Ｈｙｐ－Ｃ６）、Ｎ－（アセチル－４－ヒドロキシプロリノール（Ｈｙｐ－ＮＨＡｃ）、チミジン－２’－Ｏ－デオキシチミジン（エーテル）、Ｎ－（アミノカプロイル）－４－ヒドロキシプロリノール（Ｈｙｐ－Ｃ６－アミノ）、２－ド

コサノイル－ウリジン－３”－ホスフェート、逆塩基ｄＴ（ｉｄＴ）および他のものを挙げることができる。この修飾の開示内容は、ＰＣＴ公開番号ＷＯ２０１１／００５８６１に見出すことができる。

【０２０９】

本開示のＲＮＡｉ剤の他の修飾として、５’ホスフェートまたは５’ホスフェートミミック、例えば、ＲＮＡｉ剤のアンチセンス鎖上の５’末端ホスフェートまたはホスフェートミミックが挙げられる。適したホスフェートミミックは、例えば、その内容が参照により本明細書に組み込まれるＵＳ２０１２／０１５７５１１に本明細書において提供される方法のために開示されている。

【０２１０】

ｉＲＮＡモチーフ

本開示のある特定の態様では、本開示の二本鎖ＲＮＡｉ剤は、例えば、その内容が参照により本明細書に組み込まれるＷＯ２０１３／０７５０３５において本明細書において提供される方法のために開示されるような化学修飾を有する薬剤を含む。本明細書に、およびＷＯ２０１３／０７５０３５において示されるように、３連続ヌクレオチド上の３つの同一修飾の１つまたは複数のモチーフを、切断部位でまたはその付近でＲＮＡｉ剤のセンス鎖またはアンチセンス鎖中に導入することによって優れた結果を得ることができる。一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤のセンス鎖およびアンチセンス鎖は、そうでなければ完全に修飾され得る。これらのモチーフの導入は、存在する場合にはセンスまたはアンチセンス鎖の修飾パターンを妨げる。ＲＮＡｉ剤を、親油性部分またはリガンド、例えば、センス鎖上の例えば、Ｃ１６部分またはリガンドとコンジュゲートしてもよい。ＲＮＡｉ剤を、例えば、アンチセンス鎖の１つまたは複数の残基で（Ｓ）－グリコール核酸（ＧＮＡ）修飾で修飾してもよい。得られたＲＮＡｉ剤は、優れた遺伝子サイレンシング活性を示す。

【０２１１】

一部の実施形態では、センス鎖配列は、式（Ｉ）：

５’ n_p－N_a－（Ｘ　Ｘ　Ｘ）$_i$－N_b－Ｙ　Ｙ　Ｙ　－N_b－（Ｚ　Ｚ　Ｚ）$_j$－N_a－n_q　３’　　（Ｉ）

［式中、

ｉおよびｊは各々独立に、０または１であり、

ｐおよびｑは各々独立に、０～６であり、

各N_aは独立に、０～２５の修飾されたヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表し、各配列は、少なくとも２つの異なって修飾されたヌクレオチドを含み、

各N_bは独立に、０～１０の修飾されたヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表し、

各n_pおよびn_qは独立に、オーバーハングヌクレオチドを表し、

Ｎｂおよびｙは、同一修飾を有さず、ならびに

ＸＸＸ、ＹＹＹおよびＺＺＺは各々独立に、３連続ヌクレオチド上の３つの同一の修飾の１つのモチーフを表す］

によって表すことができる。一部の実施形態では、ＹＹＹは、全て２’－Ｆ修飾されたヌクレオチドである。

【０２１２】

一部の実施形態では、N_aおよび／またはN_bは、交互パターンの修飾を含む。

【０２１３】

一部の実施形態では、ＹＹＹモチーフは、センス鎖の切断部位にまたはその付近に生じる。例えば、ＲＮＡｉ剤が１７～２３ヌクレオチド長の二重鎖領域を有する場合には、ＹＹＹモチーフは、センス鎖の切断部位にまたはその近傍に生じ得る（例えば、位置６、７、８、７、８、９、８、９、１０、９、１０、１１、１０、１１、１２または１１、１２、１３に生じ得る）、数は５’端から最初のヌクレオチドから開始する、または適宜、数は５’端から二重鎖領域内の最初の対形成されたヌクレオチドで開始してもよい。

【０２１４】
一部の実施形態では、ｉは１であり、ｊは０である、またはｉは０であり、ｊは１である、またはｉおよびｊは両方とも１である。したがって、センス鎖は、以下の式：
５’　η_p－Ｎ$_a$－ＹＹＹ－Ｎ$_b$－ＺＺＺ－Ｎ$_a$－ｎ$_q$　３’　　（Ｉｂ）、
５’　η_p－Ｎ$_a$－ＸＸＸ－Ｎ$_b$－ＹＹＹ－Ｎ$_a$－ｎ$_q$　３’　　（Ｉｃ）、または
５’　η_p－Ｎ$_a$－ＸＸＸ－Ｎ$_b$－ＹＹＹ－Ｎ$_b$－ＺＺＺ－Ｎ$_a$－ｎ$_q$　３’　　（Ｉｄ）
によって表すことができる。
【０２１５】
センス鎖が式（Ｉｂ）によって表される場合は、Ｎ$_b$は、０～１０、０～７、０～５、０～４、０～２または０の修飾されたヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表す。
【０２１６】
各Ｎ$_a$は独立に、２～２０、２～１５または２～１０の修飾されたヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表すことができる。
【０２１７】
センス鎖が式（Ｉｃ）として表される場合は、Ｎ$_b$は、０～１０、０～７、０～５、０～４、０～２または０の修飾されたヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表す。各Ｎ$_a$は、独立に、２～２０、２～１５または２～１０の修飾されたヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表す場合もある。
【０２１８】
センス鎖が、式（Ｉｄ）として表される場合には、各Ｎ$_b$は独立に、０～１０、０～７、０～５、０～４、０～２または０の修飾されたヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表す。一部の実施形態では、Ｎ$_b$は、０、１、２、３、４、５または６である。各Ｎ$_a$は独立に、２～２０、２～１５または２～１０の修飾されたヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表す場合もある。
【０２１９】
Ｘ、ＹおよびＺの各々は、互いに同一である場合も、異なっている場合もある。
【０２２０】
他の実施形態では、ｉは０であり、ｊは０であり、センス鎖は、次式：
５’　η_p－Ｎ$_a$－ＹＹＹ－Ｎ$_a$－ｎ$_q$　３’　（Ｉａ）
によって表すことができる。
【０２２１】
センス鎖が、式（Ｉａ）によって表される場合には、各Ｎ$_a$は独立に、２～２０、２～１５または２～１０の修飾されたヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を含み得る。
【０２２２】
一部の実施形態では、ＲＮＡｉのアンチセンス鎖配列は、式（ＩＩ）：
５’　$\eta_{q'}$－Ｎ$_a$’－（Ｚ’Ｚ’Ｚ$_k$’）Ｎ$_b$’－Ｙ’Ｙ’Ｙ’$_b$－’Ｎ－（Ｘ’Ｘ’Ｘ$_l$’）Ｎ’$_a$－ｎ$_p$’　３’　　（ＩＩ）
［式中、
ｋおよびｌは各々独立に、０または１であり、
ｐ’およびｑ’は各々独立に、０～６であり、
各Ｎ$_a$’は独立に、０～２５の修飾されたヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表し、各配列は、少なくとも２つの異なって修飾されたヌクレオチドを含み、
各Ｎ$_b$’独立に、０～１０の修飾されたヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表し、
各ｎ$_p$’および$\eta_{q'}$は独立に、オーバーハングヌクレオチドを表し、
Ｎ$_b$’およびＹ’は、同一修飾を有さず、
Ｘ’Ｘ’Ｘ’、Ｙ’Ｙ’Ｙ’およびＺ’Ｚ’Ｚ’は各々独立に、３連続ヌクレオチド上の３つの同一の修飾の１つを表す］

によって表すことができる。

【０２２３】

一部の実施形態では、Ｎａ’および／またはＮｂ’は、交互パターンの修飾を含む。

【０２２４】

Ｙ’Ｙ’Ｙ’モチーフは、センス鎖の切断部位にまたはその付近に生じる。例えば、ＲＮＡｉ剤が、１７～２３ヌクレオチド長の二重鎖領域を有する場合には、Ｙ’Ｙ’Ｙ’モチーフは、アンチセンス鎖の位置９、１０、１１、位置１０、１１、１２、位置１１、１２、１３、位置１２、１３、１４または位置１３、１４、１５で生じる場合があり、数は５’端から最初のヌクレオチドから開始する、または適宜、数は５’端から二重鎖領域内の最初の対形成されたヌクレオチドで開始してもよい。一部の実施形態では、Ｙ’Ｙ’Ｙ’モチーフは、位置１１、１２、１３で生じる。

【０２２５】

一部の実施形態では、Ｙ’Ｙ’Ｙ’モチーフは、全て２’－ＯＭｅ修飾されたヌクレオチドである。

【０２２６】

一実施形態では、ｋは１であり、ｌは０であるか、またはｋは０であり、ｌは１であるか、または５ｋおよびｌは両方とも１である。

【０２２７】

したがって、アンチセンス鎖は、次式：

５’ n_q’－Ｎａ’－Ｚ’Ｚ’Ｚ’$_b$－’Ｎ－Ｙ’Ｙ’Ｙ’$_a$－’Ｎ－n_p’３’　　（ＩＩｂ）、

５’ n_q’－Ｎａ’－Ｙ’Ｙ’Ｙ’$_b$－’Ｎ－Ｘ’Ｘ’Ｘ’$_p$－n3’　　（ＩＩｃ）、または

５’ n_q’－Ｎａ’－　Ｚ’Ｚ’Ｚ’$_b$－’Ｎ－Ｙ’Ｙ’Ｙ’$_b$－’Ｎ－　Ｘ’Ｘ’Ｘ’$_a$－’Ｎ－n_p’３’　　（ＩＩｄ）

によって表すことができる。

【０２２８】

アンチセンス鎖が式（ＩＩｂ）によって表される場合には、Ｎｂ’は、０～１０、０～７、０～５、０～４、０～２または０の修飾されたヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表す。各Ｎａ’は独立に、２～２０、２～１５または２～１０の修飾されたヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表す。

【０２２９】

アンチセンス鎖が式（ＩＩｄ）として表される場合には、各Ｎｂ’は独立に、０～１０、０～７、０～５、０～４、０～２または０の修飾されたヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表す。各Ｎａ’は独立に、２～２０、２～１５または２～１０の修飾されたヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表す。一部の実施形態では、Ｎｂは、０、１、２、３、４、５または６である。

【０２３０】

他の実施形態では、ｋは０であり、ｌは０であり、アンチセンス鎖は、次式：

５’ n_p’－Ｎａ’－Ｙ’Ｙ’Ｙ’－ａ－Ｎ－n_q’３’　（Ｉａ）

によって表すことができる。

【０２３１】

アンチセンス鎖が、式（ＩＩａ）として表される場合には、各Ｎａ’は独立に、２～２０、２～１５または２～１０の修飾されたヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表す。

【０２３２】

Ｘ’、Ｙ’およびＺ’の各々は、互いに同一である場合も、異なっている場合もある。

【０２３３】

センス鎖およびアンチセンス鎖の各ヌクレオチドは、ＬＮＡ、ＨＮＡ、ＣｅＮＡ、ＧＮＡ、２’－メトキシエチル、２’－Ｏ－メチル、２’－Ｏ－アリル、２’－Ｃ－アリル、２’－ヒドロキシルまたは２’－フルオロで独立に修飾され得る。例えば、センス鎖およびアンチセンス鎖の各ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルまたは２’－フルオロで独立に修飾され

る。各Ｘ、Ｙ、Ｚ、Ｘ’、Ｙ’およびＺ’は、特に、２’－Ｏ－メチル修飾または２’－フルオロ修飾を表す場合がある。

【０２３４】

一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤のセンス鎖は、二重鎖領域が２１ｎｔである場合に、鎖の位置９、１０および１１で生じるＹＹＹモチーフを含有し得る、数は５’端から最初のヌクレオチドから開始する、または適宜、数は５’端から二重鎖領域内の最初の対形成されたヌクレオチドで開始してもよく、Ｙは、２’－Ｆ修飾を表す。センス鎖は、二重鎖領域の対向端にウイング修飾としてＸＸＸモチーフまたはＺＺＺモチーフをさらに含有する場合があり、ＸＸＸおよびＺＺＺは各々独立に、２’－ＯＭｅ修飾または２’－Ｆ修飾を表す。

【０２３５】

一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、鎖の位置１１、１２、１３で生じるＹ’Ｙ’Ｙ’モチーフを含有し得る、数は５’端から最初のヌクレオチドから開始する、または適宜、数は５’端から二重鎖領域内の最初の対形成されたヌクレオチドで開始してもよく、Ｙ’は、２’－Ｏ－メチル修飾を表す。アンチセンス鎖は、二重鎖領域の対向端にウイング修飾としてＸ’Ｘ’Ｘ’モチーフまたはＺ’Ｚ’Ｚ’モチーフをさらに含有する場合があり、Ｘ’Ｘ’Ｘ’およびＺ’Ｚ’Ｚ’は各々独立に、２’－ＯＭｅ修飾または２’－Ｆ修飾を表す。

【０２３６】

上記の式（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）および（Ｉｄ）のいずれか１つによって表されるセンス鎖は、それぞれ式（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）および（ＩＩｄ）のいずれか１つによって表されるアンチセンス鎖と二重鎖を形成する。

【０２３７】

したがって、本開示の方法において使用するためのある特定のＲＮＡｉ剤は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含むことができ、各鎖は１４～３０ヌクレオチドを有し、ＲＮＡｉ二重鎖は、式（ＩＩＩ）によって表される：

センス：５’ n_p －N_a－（Ｘ Ｘ Ｘ）$_i$ －N_b－ Ｙ Ｙ Ｙ －N_b －（Ｚ Ｚ Ｚ）$_j$－N_a－n_q ３’

アンチセンス：３’ n_p’－N_a’－（Ｘ’Ｘ’Ｘ’）$_k$－N_b’－Ｙ’Ｙ’Ｙ’－N_b’－（Ｚ’Ｚ’Ｚ’）$_l$－N_a’－n_q’ ５’

（ＩＩＩ）

［式中、

ｉ、ｊ、ｋおよびｌは各々独立に、０または１であり、

ｐ、ｐ’、ｑおよびｑ’は各々独立に、０～６であり、

各N_aおよびN_a’は独立に、０～２５の修飾されたヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表し、各配列は、少なくとも２つの異なって修飾されたヌクレオチドを含み、

各N_bおよびN_b’は独立に、０～１０の修飾されたヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表し、

各n_p’、n_p、n_q’およびn_qは、それらの各々は存在する場合も存在しない場合もあるが、オーバーハングヌクレオチドを独立に表し、

ＸＸＸ、ＹＹＹ、ＺＺＺ、Ｘ’Ｘ’Ｘ’、Ｙ’Ｙ’Ｙ’およびＺ’Ｚ’Ｚ’は各々独立に、３連続ヌクレオチド上の３つの同一の修飾の１つのモチーフを表す］

によって表される。

【０２３８】

一部の実施形態では、ｉは０であり、ｊは０であるか、またはｉは１であり、ｊは０であるか、またはｉは０であり、ｊは１であるか、またはｉおよびｊは両方とも０であるか、またはｉおよびｊは両方とも１である。一部の実施形態では、ｋは０であり、ｌは０であるか、またはｋは１であり、ｌは０であり、ｋは０であり、ｌは１であるか、またはｋおよびｌは両方とも０であるか、またはｋおよびｌは両方とも１である。

【０２３９】

ＲＮＡｉ二重鎖を形成するセンス鎖およびアンチセンス鎖の例示的組合せは、以下の式：

５’ np － Na －Ｙ Ｙ Ｙ －Na－nq ３’
３’ np’－Na’－Ｙ’Ｙ’Ｙ’ na’nq’ ５’
（ＩＩＩａ）
５’ np －Na －Ｙ Ｙ Ｙ －Nb －Ｚ Ｚ Ｚ －Na－nq ３’
３’ np’－Na’－Ｙ’Ｙ’Ｙ’ nb’－Ｚ’Ｚ’Ｚ’ na’nq’５’
（ＩＩＩｂ）
５’ np－Na－ Ｘ Ｘ Ｘ －Nb －Ｙ Ｙ Ｙ － Na－nq ３’
３’ np’－Na’－Ｘ’Ｘ’Ｘ’ nb’－Ｙ’Ｙ’Ｙ’ na’－nq’ ５’
（ＩＩＩｃ）
５’ np －Na －Ｘ Ｘ Ｘ －Nb－Ｙ Ｙ Ｙ －Nb－ Ｚ Ｚ Ｚ －Na－nq ３’
３’ np’－Na’－Ｘ’Ｘ’Ｘ’ nb’－Ｙ’Ｙ’Ｙ’ nb’－Ｚ’Ｚ’Ｚ’ na’－nq’ ５’
（ＩＩＩｄ）

を含む。

【０２４０】

ＲＮＡｉ剤が式（ＩＩＩａ）によって表される場合には、各Ｎaは独立に、２～２０、２～１５または２～１０の修飾されたヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表す。

【０２４１】

ＲＮＡｉ剤が式（ＩＩＩｂ）によって表される場合には、各Ｎbは独立に、１～１０、１～７、１～５または１～４の修飾されたヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表す。各Ｎaは独立に、２～２０、２～１５、または２～１０の修飾されたヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表す。

【０２４２】

ＲＮＡｉ剤が式（ＩＩＩｃ）として表される場合には、各Ｎb、Ｎb’は独立に、０～１０、０～７、０～５、０～４、０～２または０の修飾されたヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表す。各Ｎaは独立に、２～２０、２～１５または２～１０の修飾されたヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表す。

【０２４３】

ＲＮＡｉ剤が式（ＩＩＩｄ）として表される場合には、各Ｎb、Ｎb’は独立に、０～１０、０～７、０～５、０～４、０～２または０の修飾されたヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表す。各Ｎa、Ｎa’は独立に、２～２０、２～１５または２～１０の修飾されたヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表す。Ｎa、Ｎa’、NbおよびＮb’の各々は独立に、交互パターンの修飾を含む。

【０２４４】

式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、（ＩＩＩｃ）および（ＩＩＩｄ）中のＸ、ＹおよびＺの各々は、互いに同一である場合も、異なっている場合もある。

【０２４５】

ＲＮＡｉ剤が式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、（ＩＩＩｃ）および（ＩＩＩｄ）によって表される場合には、Ｙヌクレオチドの少なくとも１つは、Ｙ’ヌクレオチドのうち１つと塩基対を形成することができる。あるいは、Ｙヌクレオチドの少なくとも２つが、対応するＹ’ヌクレオチドと塩基対を形成する、またはＹヌクレオチドの３つ全てが、対応するＹ’ヌクレオチドと塩基対を全て形成する。

【０２４６】

ＲＮＡｉ剤が、式（ＩＩＩｂ）または（ＩＩＩｄ）によって表される場合には、Ｚヌクレオチドの少なくとも１つは、Ｚ’ヌクレオチドのうち１つと塩基対を形成することができる。あるいは、Ｚヌクレオチドの少なくとも２つが、対応するＺ’ヌクレオチドと塩基対を形成する、またはＺヌクレオチドの３つ全てが、対応するＺ’ヌクレオチドと塩基対を全て形成する。

【０２４７】
ＲＮＡｉ剤が、式（ＩＩＩｃ）または（ＩＩＩｄ）によって表される場合には、Ｘヌクレオチドの少なくとも１つは、Ｘ’ヌクレオチドのうち１つと塩基対を形成することができる。あるいは、Ｘヌクレオチドの少なくとも２つが、対応するＸ’ヌクレオチドと塩基対を形成する、またはＸヌクレオチドの３つ全てが、対応するＸ’ヌクレオチドと塩基対を全て形成する。
【０２４８】
一部の実施形態では、Ｙヌクレオチド上の修飾は、Ｙ’ヌクレオチド上の修飾とは異なり、Ｚヌクレオチド上の修飾は、Ｚ’ヌクレオチド上の修飾とは異なり、および／またはＸヌクレオチド上の修飾は、Ｘ’ヌクレオチド上の修飾とは異なる。
【０２４９】
一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤が式（ＩＩＩｄ）によって表される場合には、Ｎａ修飾は、２’－Ｏ－メチルまたは２’－フルオロ修飾である。一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤が式（ＩＩＩｄ）によって表される場合には、Ｎａ修飾は、２’－Ｏ－メチルまたは２’－フルオロ修飾であり、ｎｐ’＞０であり、少なくとも１つのｎｐ’は、ホスホロチオエート連結によって隣接するヌクレオチドに連結される。一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤が式（ＩＩＩｄ）によって表される場合には、Ｎａ修飾は、２’－Ｏ－メチルまたは２’－フルオロ修飾であり、ｎｐ’＞０であり、少なくとも１つのｎｐ’は、ホスホロチオエート連結によって隣接するヌクレオチドに連結され、センス鎖は、二価または三価分岐リンカーを介して付着された、１つまたは複数の部分またはリガンド（例えば、１つまたは複数の親油性部分、適宜、１つもしくは複数のＣ１６部分または１つもしくは複数のＧａｌＮＡｃ部分）にコンジュゲートされる。一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤が式（ＩＩＩｄ）によって表される場合には、Ｎａ修飾は、２’－Ｏ－メチルまたは２’－フルオロ修飾であり、ｎｐ’＞０であり、少なくとも１つのｎｐ’は、ホスホロチオエート連結によって隣接するヌクレオチドに連結され、センス鎖は、少なくとも１つのホスホロチオエート連結を含み、センス鎖は、二価または三価分岐リンカーを介して付着された、１つまたは複数の部分またはリガンド（例えば、１つまたは複数の親油性部分、適宜、１つもしくは複数のＣ１６部分または１つもしくは複数のＧａｌＮＡｃ部分）にコンジュゲートされる。
【０２５０】
一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤が式（ＩＩＩａ）によって表される場合には、Ｎａ修飾は、２’－Ｏ－メチルまたは２’－フルオロ修飾であり、ｎｐ’＞０であり、少なくとも１つのｎｐ’は、ホスホロチオエート連結によって隣接するヌクレオチドに連結され、センス鎖は、少なくとも１つのホスホロチオエート連結を含み、センス鎖は、少なくとも１つのホスホロチオエート連結を含み、センス鎖は、二価または三価分岐リンカーを介して付着された、１つまたは複数の部分またはリガンド（例えば、１つまたは複数の親油性部分、適宜、１つまたは複数のＣ１６部分）にコンジュゲートされる。
【０２５１】
一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤は、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、（ＩＩＩｃ）および（ＩＩＩｄ）によって表される少なくとも２つの二重鎖を含有する多量体であり、二重鎖は、リンカーによって接続される。リンカーは、切断可能である場合も、切断可能でない場合もある。多量体は、リガンドをさらに含んでもよい。二重鎖の各々は、同一の遺伝子を標的化する場合も、２つの異なる遺伝子を標的化する場合もあり、または二重鎖の各々は、２つの異なる標的部位の同一遺伝子を標的化する場合もある。
【０２５２】
一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤は、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、（ＩＩＩｃ）および（ＩＩＩｄ）によって表される、３、４、５、６またはそれより多い二重鎖を含有する多量体であり、二重鎖は、リンカーによって接続される。リンカーは、切断可能である場合も、切断可能でない場合もある。多量体は、リガンドをさらに含んでもよい。二重鎖の各々は、同一の遺伝子を標的化する場合も、２つの異なる遺伝子を標的化する場合もあり、または二重鎖の各々は、２つの異なる標的部位の同一遺伝子を標的化す

る場合もある。
【０２５３】
一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、（ＩＩＩｃ）および（ＩＩＩｄ）によって表される２つのＲＮＡｉ剤は、５’端で互いに連結され、３’端の一方または両方は、リガンドにコンジュゲートされてもよい。薬剤の各々は、同一の遺伝子を標的化する場合も、２つの異なる遺伝子を標的化する場合もあり、または薬剤の各々は、２つの異なる標的部位の同一遺伝子を標的化する場合もある。
【０２５４】
種々の刊行物には、本開示の方法において使用され得る多量体ＲＮＡｉ剤が記載されている。このような刊行物として、ＷＯ２００７／０９１２６９、ＷＯ２０１０／１４１５１１、ＷＯ２００７／１１７６８６、ＷＯ２００９／０１４８８７およびＷＯ２０１１／０３１５２０ならびにＵＳ７８５８７６９が挙げられ、これらの各々の内容は、本明細書において提供される方法のために参照により本明細書に組み込まれる。ある特定の実施形態では、本開示のＲＮＡｉ剤は、ＧａｌＮＡｃリガンドを含み得る。
【０２５５】
以下により詳細に記載されるように、１つまたは複数の炭水化物部分の、ＲＮＡｉ剤へのコンジュゲーションを含有するＲＮＡｉ剤は、ＲＮＡｉ剤の１つまたは複数の特性を最適化できる。多くの場合、炭水化物部分を、ＲＮＡｉ剤の修飾されたサブユニットに付着させる。例えば、ｄｓＲＮＡ剤の１つまたは複数のリボヌクレオチドサブユニットのリボース糖を別の部分、例えば、炭水化物リガンドが付着される非炭水化物（好ましくは、環式）担体と置き換えることができる。サブユニットのリボース糖がそのように置き換えられているリボヌクレオチドサブユニットは、本明細書において、リボース置き換え修飾サブユニット（ＲＲＭＳ）と呼ばれる。環式担体は、炭素環系であり得る、すなわち、全ての環原子は、炭素原子であるか、または複素環式環構造、すなわち、１つまたは複数の環原子は、ヘテロ原子、例えば、窒素、酸素、硫黄であり得る。環式担体は、単環式環構造であり得る、または２つ以上の環、例えば、縮合環を含有し得る。環式担体は、完全飽和環構造であり得る、または１つもしくは複数の二重結合を含有し得る。
【０２５６】
リガンドを、担体を介してポリヌクレオチドに付着させることができる。担体は、（ｉ）少なくとも１つの「骨格付着点」、または２つの「骨格付着点」ならびに（ｉｉ）少なくとも１つの「繋留付着点」を含む。「骨格付着点」とは、本明細書で使用される場合、官能基、例えば、ヒドロキシル基、または、一般的に、骨格、例えば、リボ核酸のリン酸または修飾されたリン酸、例えば、硫黄含有骨格への担体の組み込みのために利用可能な、およびそれに適している結合を指す。「繋留付着点」（ＴＡＰ）とは、一部の実施形態では、選択された部分を接続する環式担体の構成物環原子、例えば、炭素原子またはヘテロ原子（骨格付着点を提供する原子とは別個）を指す。部分は、例えば、炭水化物、例えば、単糖、二糖、三糖、四糖、オリゴ糖および多糖であり得る。選択された部分は、介在するテザーによって環式担体に接続されてもよい。したがって、環式担体は、官能基、例えば、アミノ基を含む、または一般的に、構成物環への、別の化学実体、例えば、リガンドの組み込みもしくは繋留に適している結合を提供することが多いであろう。
【０２５７】
ＲＮＡｉ剤は、担体を介してリガンドにコンジュゲートされる場合があり、担体は、環式基または非環式基であり得る。一部の実施形態では、環式基は、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、［１，３］ジオキソラン、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、キノキサリニル、ピリダジノニル、テトラヒドロフリルおよびデカリンから選択される。一部の実施形態では、非環式群は、セリノール骨格またはジエタノールアミン骨格から選択される。
【０２５８】
ある特定の具体的実施形態では、本開示の方法において使用するためのＲＮＡｉ剤は、

表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８および２０のいずれか１つにおいて列挙される薬剤の群から選択される薬剤である。これらの薬剤は、リガンドをさらに含み得る。リガンドを、３’末端、５’末端または両端でセンス鎖、アンチセンス鎖または両鎖に付着できる。例えば、リガンドをセンス鎖に、特に、センス鎖の３’末端にコンジュゲートできる。

【０２５９】

ｉＲＮＡコンジュゲート

本明細書において開示されるｉＲＮＡ剤は、コンジュゲートの形態である場合がある。コンジュゲートは、ｉＲＮＡ分子中の任意の適した位置に、例えば、センスまたはアンチセンス鎖の３’末端または５’末端に付着できる。コンジュゲートは、リンカーを介して付着されてもよい。

【０２６０】

一部の実施形態では、本明細書において記載されるｉＲＮＡ剤は、１つまたは複数のリガンド、部分またはコンジュゲートに化学的に連結され、これは、例えば、ｉＲＮＡの活性、細胞分布または細胞取り込みに影響を及ぼす（例えば、増強する）ことによって機能性を付与し得る。このような部分として、それだけには限らないが、コレステロール部分などの脂質部分（Letsinger et al., Proc. Natl. Acid. Sci. USA, 1989, 86: 6553-6556)、コール酸（Manoharan et al., Biorg. Med. Chem. Let., 1994, 4:1053-1060）、チオエーテル、例えば、ベリル－Ｓ－トリチルチオール（Manoharan et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, 660:306-309; Manoharan et al., Biorg. Med. Chem. Let., 1993, 3:2765-2770）、チオコレステロール（Oberhauser et al., Nucl. Acids Res., 1992, 20:533-538）、脂肪鎖、例えば、ドデカンジオールまたはウンデシル残基（Saison-Behmoaras et al., EMBO J, 1991, 10:1111-1118、Kabanov et al., FEBS Lett., 1990, 259:327-330、Svinarchuk et al., Biochimie, 1993, 75:49-54）、リン脂質、例えば、ジ－ヘキサデシル－ｒａｃ－グリセロールまたはトリエチル－アンモニウム１，２－ジ－Ｏ－ヘキサデシル－ｒａｃ－グリセロ－３－ホスホネート（Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651-3654、Shea et al., Nucl. Acids Res., 1990, 18:3777-3783）、ポリアミンまたはポリエチレングリコール鎖（Manoharan et al., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14:969-973）またはアダマンタン酢酸（Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651-3654）、パルミチル部分（Mishra et al., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264:229-237）またはオクタデシルアミンまたはヘキシルアミノ－カルボニルオキシコレステロール部分（Crooke et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277:923-937）が挙げられる。

【０２６１】

一部の実施形態では、リガンドは、それが組み込まれるｉＲＮＡ剤の分布、標的化または寿命を変更する。一部の実施形態では、リガンドは、例えば、このようなリガンドが存在しない種と比較されるように、選択された標的、例えば、分子、細胞または細胞種、コンパートメント、例えば、細胞のまたは臓器のコンパートメント、組織、器官または身体の領域に対する親和性の増強を提供する。通常のリガンドは、二本鎖核酸において二重鎖対形成に関与しない。

【０２６２】

リガンドとして、天然に存在する物質、例えば、タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミン（ＨＳＡ）、低密度リポタンパク質（ＬＤＬ）またはグロブリン）、炭水化物（例えば、デキストラン、プルラン、キチン、キトサン、イヌリン、シクロデキストリンまたはヒアルロン酸）または脂質を挙げることができる。リガンドはまた、組換えまたは合成分子、例えば、合成ポリマー、例えば、合成ポリアミノ酸であり得る。ポリアミノ酸の例として、ポリリジン（ＰＬＬ）、ポリＬ－アスパラギン酸、ポリＬ－グルタミン酸であるポリアミノ酸、スチレン－無水マレイン酸共重合体、ポリ（Ｌ－ラクチド－ｃｏ－グリコリド（ｇｌｙｃｏｌｉｅｄ））共重合体、ジビニルエーテル－無水マレイン酸共重合体、Ｎ

－（２－ヒドロキシプロピル）メタクリルアミド共重合体（ＨＭＰＡ）、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、ポリウレタン、ポリ（２－エチルアクリル酸（ｅｔｈｙｌａｃｒｙｌｌｉｃ　ａｃｉｄ））、Ｎ－イソプロピルアクリルアミドポリマーまたはポリホスファジンが挙げられる。ポリアミンの例として、ポリエチレンイミン、ポリリジン（ＰＬＬ）、スペルミン、スペルミジン、ポリアミン、シュードペプチド－ポリアミン、ペプチドミメティックポリアミン、デンドリマーポリアミン、アルギニン、アミジン、プロタミン、カチオン性脂質、カチオン性ポルフィリン、ポリアミンの第四級塩またはαヘリックスペプチドが挙げられる。

【０２６３】

リガンドにはまた、標的化基、例えば、細胞または組織標的化剤、例えば、レクチン、糖タンパク質、脂質またはタンパク質、例えば、特定の細胞種、例えば、腎臓細胞に結合する抗体が含まれ得る。標的化基は、甲状腺刺激ホルモン、メラニン細胞刺激ホルモン、レクチン、糖タンパク質、界面活性剤プロテインＡ、ムチン炭水化物、多価ラクトース、多価ガラクトース、Ｎ－アセチル－ガラクトサミン、Ｎ－アセチル－グルコサミン多価マンノース、多価フコース、グリコシル化ポリアミノ酸、多価ガラクトース、トランスフェリン、ビスホスホネート、ポリグルタミン酸、ポリアスパラギン酸、脂質、コレステロール、ステロイド、胆汁酸、葉酸、ビタミンＢ１２、ビオチンまたはＲＧＤペプチドまたはＲＧＤペプチドミメティックであり得る。

【０２６４】

リガンドの他の例として、色素、インターカレート剤（例えば、アクリジン）、架橋剤（例えば、プソラレン、マイトマイシンＣ）、ポルフィリン（ＴＰＰＣ４、テキサフィリン、サッフィリン（Ｓａｐｐｈｙｒｉｎ））、多環式芳香族炭化水素（例えば、フェナジン、ジヒドロフェナジン）、人工エンドヌクレアーゼ（例えば、ＥＤＴＡ）、親油性分子、例えば、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、Ｏ３－（オレオイル）リトコール酸、Ｏ３－（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）およびペプチドコンジュゲート（例えば、アンテナペディアペプチド、Ｔａｔペプチド）、アルキル化剤、リン酸、アミノ、メルカプト、ＰＥＧ（例えば、ＰＥＧ－４０Ｋ）、ＭＰＥＧ、［ＭＰＥＧ］$_2$、ポリアミノ、アルキル、置換アルキル、放射標識マーカー、酵素、ハプテン（例えば、ビオチン）、輸送／吸収促進物質（例えば、アスピリン、ビタミンＥ、葉酸）、合成リボヌクレアーゼ（例えば、イミダゾール、ビスイミダゾール、ヒスタミン、イミダゾールクラスター、アクリジン－イミダゾールコンジュゲート、テトラアザ大環状分子のＥｕ３＋複合体）、ジニトロフェニル、ＨＲＰまたはＡＰが挙げられる。

【０２６５】

リガンドは、タンパク質、例えば、糖タンパク質またはペプチド、例えば、共リガンドに対して特異的親和性を有する分子または抗体、例えば、ニューロンなどの特定の細胞種に結合する抗体であり得る。リガンドにはまた、ホルモンおよびホルモン受容体が含まれ得る。それらにはまた、非ペプチド種、例えば、脂質、レクチン、炭水化物、ビタミン、補助因子、多価ラクトース、多価ガラクトース、Ｎ－アセチル－ガラクトサミン、Ｎ－アセチル－グルコサミン多価マンノースまたは多価フコースが含まれ得る。リガンドは、例えば、リポ多糖、ｐ３８　ＭＡＰキナーゼのアクチベーターまたはＮＦ－κＢのアクチベーターであり得る。

【０２６６】

リガンドは、例えば、細胞の細胞骨格を破壊することによって、例えば、細胞の微小管、微小線維および／または中間径線維を破壊することによってｉＲＮＡ剤の細胞への取り込みを増大し得る物質、例えば、薬物であり得る。薬物は、例えば、タキソン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、サイトカラシン、ノコダゾール、ジャスプラキノリド、ラトルンクリンＡ、ファロイジン、スウィンホリドＡ、インダノシンまたはミオセルビンであり

得る。

【０２６７】

一部の実施形態では、本明細書において記載されるようなｉＲＮＡに付着されるリガンドは、薬物動態モジュレーター（ＰＫモジュレーター）として作用する。ＰＫモジュレーターには、親油性物質、胆汁酸、ステロイド、リン脂質類似体、ペプチド、タンパク質結合剤、ＰＥＧ、ビタミンなどが含まれる。例示的ＰＫモジュレーターとして、それだけには限らないが、コレステロール、脂肪酸、コール酸、リトコール酸、ジアルキルグリセリド、ジアシルグリセリド、リン脂質、スフィンゴ脂質、ナプロキセン、イブプロフェン、ビタミンＥ、ビオチンなどが挙げられる。いくつかのホスホロチオエート連結を含むオリゴヌクレオチドはまた、血清タンパク質に結合すると知られており、従って、短いオリゴヌクレオチド、例えば、骨格中に複数のホスホロチオエート連結を含む約５塩基、１０塩基、１５塩基または２０塩基のオリゴヌクレオチドはまた、リガンドとして（例えば、ＰＫモジュレーティングリガンドとして）本開示に適している。さらに、血清構成成分（例えば、血清タンパク質）に結合するアプタマーも、本明細書において記載される実施形態においてＰＫモジュレーティングリガンドとして使用するのに適している。

【０２６８】

本開示のリガンドがコンジュゲートされたオリゴヌクレオチドは、ペンダント反応性官能性を有する、例えば、オリゴヌクレオチド上への連結分子の付着に由来する（以下に記載される）オリゴヌクレオチドの使用によって合成できる。この反応性オリゴヌクレオチドを、市販のリガンド、種々の保護基のいずれかを有する合成されているリガンドまたはそれに付着された連結部分を有するリガンドと直接反応させることができる。

【０２６９】

本開示のコンジュゲートにおいて使用されるオリゴヌクレオチドは、固相合成の公知の技術によって好都合に、日常的に作製できる。このような合成のための機器は、例えば、Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ（登録商標）（カリフォルニア州、フォスターシティ）を含むいくつかのベンダーによって販売されている。当技術分野で公知のこのような合成のための任意の他の手段をさらに、または代わりに使用してもよい。他のオリゴヌクレオチド、例えば、ホスホロチオエートおよびアルキル化誘導体を調製するために同様の技術を使用することも公知である。

【０２７０】

本開示のリガンドがコンジュゲートされたオリゴヌクレオチドおよび配列特異的な連結されたヌクレオシドを有するリガンド分子では、オリゴヌクレオチドおよびオリゴヌクレオシドを、標準ヌクレオチドもしくはヌクレオシド前駆体または連結部分をすでに有するヌクレオチドもしくはヌクレオシドコンジュゲート前駆体、リガンド分子をすでに有するリガンド－ヌクレオチドもしくはヌクレオシドコンジュゲート前駆体またはビルディングブロックを有する非ヌクレオシドリガンドを利用して適したＤＮＡシンセサイザーで組み立てることができる。

【０２７１】

連結部分をすでに有するヌクレオチド－コンジュゲート前駆体を使用する場合には、配列特異的な連結されたヌクレオシドの合成が通常完了され、次いで、リガンド分子が連結部分と反応されて、リガンドがコンジュゲートされたオリゴヌクレオチドが形成される。一部の実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドまたは連結されたヌクレオシドは、市販されており、オリゴヌクレオチド合成において日常的に使用される標準ホスホラミダイトおよび非標準ホスホラミダイトに加えて、リガンド－ヌクレオシドコンジュゲートに由来するホスホラミダイトを使用して自動化シンセサイザーによって合成される。

【０２７２】

Ａ．親油性部分

ある特定の実施形態では、親油性部分は、脂環式などの脂肪族、環式、または多脂環式などの多環式化合物、例えば、ステロイド（例えば、ステロール）または直鎖もしくは分岐脂肪族炭化水素である。親油性部分は、一般に、環式であっても、非環式であってもよ

い炭化水素鎖を含み得る。炭化水素鎖は、種々の置換基または１つもしくは複数のヘテロ原子、例えば、酸素もしくは窒素原子を含み得る。このような親油性脂肪族部分には、制限するものではないが、飽和または不飽和Ｃ４～Ｃ３０炭化水素（例えば、Ｃ６～Ｃ１８炭化水素）、飽和または不飽和脂肪酸、ワックス（例えば、脂肪酸および脂肪ジアミドの一価アルコールエステル）、テルペン（例えば、Ｃ１０テルペン、Ｃ１５セスキテルペン、Ｃ２０ジテルペン、Ｃ３０トリテルペンおよびＣ４０テトラテルペン）および他の多脂環式炭化水素が含まれる。例えば、親油性部分は、Ｃ４～Ｃ３０炭化水素鎖（例えば、Ｃ４～Ｃ３０アルキルまたはアルケニル）を含有し得る。一部の実施形態では、親油性部分は、飽和または不飽和Ｃ６～Ｃ１８炭化水素鎖（例えば、直鎖Ｃ６～Ｃ１８アルキルまたはアルケニル）を含有する。一部の実施形態では、親油性部分は、飽和または不飽和Ｃ１６炭化水素鎖（例えば、直鎖Ｃ１６アルキルまたはアルケニル）を含有する。

【０２７３】

親油性部分は、親油性部分中にすでに存在する、またはＲＮＡｉ剤中に導入された官能基、例えば、ヒドロキシ基（例えば、－ＣＯ－ＣＨ２－ＯＨ）を介して、当技術分野で公知の任意の方法によってＲＮＡｉ剤に付着させることができる。親油性部分中にすでに存在する、またはＲＮＡｉ剤中に導入された官能基として、それだけには限らないが、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、およびアルキンが挙げられる。

【０２７４】

ＲＮＡｉ剤および親油性部分のコンジュゲーションは、例えば、ヒドロキシと、アルキル基Ｒ－、アルカノイル基ＲＣＯ－または置換カルバモイル基ＲＮＨＣＯ－の間のエーテルまたはカルボキシもしくはカルバモイルエステル結合の形成によって生じ得る。アルキル基Ｒは、環式（例えば、シクロヘキシル）または非環式（例えば、直鎖または分岐および飽和または不飽和）であり得る。アルキル基Ｒは、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシルまたはオクタデシル基などであり得る。

【０２７５】

一部の実施形態では、親油性部分は、エーテル、チオエーテル、尿素、カーボネート、アミン、アミド、マレイミド－チオエーテル、ジスルフィド、ホスホジエステル、スルホンアミド連結、クリック反応の生成物（例えば、アジド－アルキン環化付加に由来するトリアゾール）、またはカルバメートを含有するリンカーであるリンカーを介して二本鎖ＲＮＡｉ剤にコンジュゲートされる。

【０２７６】

他の実施形態では、親油性部分は、ステロイド、例えば、ステロールである。ステロイドは、ペルヒドロ－１，２－シクロペンタノフェナントレン環構造を含有する多環式化合物である。ステロイドには、制限するものではないが、胆汁酸（例えば、コール酸、デオキシコール酸およびデヒドロコール酸）、コルチゾン、ジゴキシゲニン、テストステロン、コレステロールおよびカチオン性ステロイド、例えば、コルチゾンが含まれる。「コレステロール誘導体」とは、例えば、置換、置換基の付加または除去によるコレステロールに由来する化合物を指す。

【０２７７】

他の実施形態では、親油性部分は、芳香族部分である。この関連で、用語「芳香族」とは、広く、単環－および多環芳香族炭化水素を指す。芳香族基として、制限するものではないが、適宜置換されてもよい１～３つの芳香環を含むＣ６～Ｃ１４アリール部分；いずれも独立に適宜置換されてもよい、または非置換であってもよいアルキル基に共有結合によって連結されたアリール基を含む、「アラルキル」または「アリールアルキル」基；および「ヘテロアリール」基が挙げられる。本明細書において使用される場合、用語「ヘテロアリール」とは、５～１４個の環原子、例えば、５、６、９または１０個の環原子を有する；環式アレイにおいて共有される６、１０または１４個のπ電子を有する、および炭素原子に加えて、窒素（Ｎ）、酸素（Ｏ）および硫黄（Ｓ）からなる群から選択される１

～約３個のヘテロ原子を有する基を指す。

【０２７８】

本明細書において使用されるように、「置換」アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたは複素環式基は、１～約４の、１～約３の、または１もしくは２の非水素置換基を有するものである。適した置換基として、制限するものではないが、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロアルキル、アルキル、アルカリール、アリール、アラルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アシルアミノ、アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、カルボキシ、ヒドロキシアルキル、アルカンスルホニル、アレンスルホニル、アルカンスルホンアミド、アレンスルホンアミド、アラルキルスルホンアミド、アルキルカルボニル、アシルオキシ、シアノおよびウレイド基が挙げられる。

【０２７９】

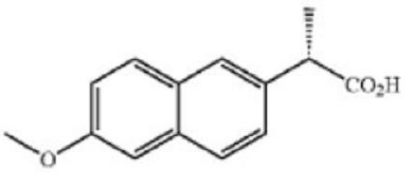
一部の実施形態では、親油性部分は、アラルキル基、例えば、２－アリールプロパノイル部分である。アラルキル基の構造的特徴は、インビボで親油性部分が少なくとも１つのタンパク質に結合するように選択される。ある特定の実施形態では、アラルキル基の構造的特徴は、親油性部分が血清性、血管性または細胞性タンパク質に結合するように選択される。ある特定の実施形態では、アラルキル基の構造的特徴は、アルブミン、免疫グロブリン、リポタンパク質、α－２－マクログロブリン（ｍａｃｒｏｇｌｕｂｕｌｉｎ）またはα－１－糖タンパク質への結合を促進する。

【０２８０】

ある特定の実施形態では、リガンドは、ナプロキセンまたはナプロキセンの構造的誘導体である。ナプロキセンの合成のための手順は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第３，９０４，６８２号および米国特許第４，００９，１９７号に見出すことができる。ナプロキセンは、化学名（Ｓ）－６－メトキシ－α－メチル－２－ナフタレン酢酸を有し、構造は以下である。

【０２８１】

【化４】

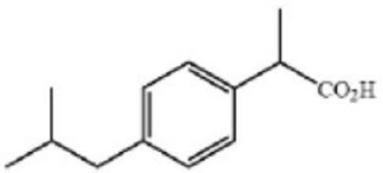


【０２８２】

ある特定の実施形態では、リガンドは、イブプロフェンまたはイブプロフェンの構造的誘導体である。イブプロフェンの合成のための手順は、本明細書において提供される方法のために参照により本明細書に組み込まれるＵＳ３，２２８，８３１に見出すことができる。イブプロフェンの構造は以下である。

【０２８３】

【化５】



【０２８４】

さらなる例示的アラルキル基は、本明細書において提供される方法のために参照により本明細書に組み込まれるＵＳ７，６２６，０１４に例示されている。

【０２８５】

他の実施形態では、適した親油性部分として、脂質、コレステロール、レチノイン酸、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サノール（ｇｅｒａｎｙｌｏｘｙｈｅｘｙａｎｏｌ）、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、Ｏ３－（オレオイル）リトコール酸、Ｏ３－（オレオイル）コレン酸、イブプロフェン、ナプロキセン、ジメトキシトリチルまたはフェノキサジンが挙げられる。

【０２８６】

ある特定の実施形態では、特に、親油性部分が低い親油性または疎水性を有する場合に、二本鎖ＲＮＡｉ剤中に１つより多い親油性部分を組み込むことができる。一部の実施形態では、二本鎖ＲＮＡｉ剤の同一鎖中に２つ以上の親油性部分が組み込まれる。一部の実施形態では、二本鎖ＲＮＡｉ剤の各鎖は、組み込まれた１つまたは複数の親油性部分を有する。一部の実施形態では、二本鎖ＲＮＡｉ剤の同一位置（すなわち、同一核酸塩基、同一糖部分または同一ヌクレオシド間連結）中に２つ以上の親油性部分が組み込まれる。これは、例えば、２つ以上の親油性部分を担体を介してコンジュゲートすること、または２つ以上の親油性部分を分岐リンカーを介してコンジュゲートすること、または２つ以上の親油性部分を、親油性部分を連続的に連結する１つもしくは複数のリンカーを用いてコンジュゲートすることによって達成できる。

【０２８７】

親油性部分は、ＲＮＡｉ剤のリボ糖への直接付着によってＲＮＡｉ剤にコンジュゲートできる。あるいは、親油性部分は、リンカーまたは担体を介して二本鎖ＲＮＡｉ剤にコンジュゲートできる。

【０２８８】

ある特定の実施形態では、親油性部分は、１つまたは複数のリンカー（テザー）を介してＲＮＡｉ剤にコンジュゲートできる。

【０２８９】

一部の実施形態では、親油性部分は、エーテル、チオエーテル、尿素、カーボネート、アミン、アミド、マレイミド－チオエーテル、ジスルフィド、ホスホジエステル、スルホンアミド連結、クリック反応の生成物（例えば、アジド－アルキン環化付加に由来するトリアゾール）、またはカルバメートを含有するリンカーであるリンカーを介して二本鎖ＲＮＡｉ剤にコンジュゲートされる。

【０２９０】

Ｂ．脂質コンジュゲート

一部の実施形態では、リガンドは、脂質または脂質ベースの分子である。このような脂質または脂質ベースの分子は、通常、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン（ＨＳＡ）に結合できる。ＨＳＡ結合性リガンドによって、標的組織へのコンジュゲートの血管性分布が可能となる。例えば、標的組織は中枢神経系（ＣＮＳ）、例えば、脳および／または脊椎、例えば、後根神経節であってもよい。ＨＳＡに結合できる他の分子も、リガンドとして使用できる。例えば、ネプロキシン（ｎｅｐｒｏｘｉｎ）またはアスピリンを使用できる。脂質または脂質ベースのリガンドは、（ａ）コンジュゲートの分解に対する抵抗性を増大できる、（ｂ）標的細胞または細胞膜中への標的化または輸送を増大できる、および／または（ｃ）血清タンパク質、例えば、ＨＳＡへの結合を調整するために使用できる。

【０２９１】

脂質ベースのリガンドは、標的組織へのコンジュゲートの結合をモジュレートする、例えば、管理する（例えば、阻害する）ために使用できる。例えば、より強力にＨＳＡに結合する脂質または脂質ベースのリガンドは、腎臓へ標的化される可能性が低く、したがって、身体から排除される可能性が低くなる。あまり強力にＨＳＡに結合しない脂質または脂質ベースのリガンドは、コンジュゲートを腎臓に標的化するために使用できる。

【０２９２】

一部の実施形態では、脂質ベースのリガンドは、ＨＳＡに結合する。例えば、リガンドは、十分な親和性でＨＳＡに結合でき、その結果、非腎臓組織へのコンジュゲートの分布が増強される。しかし、親和性は、通常、ＨＳＡ－リガンド結合を元に戻すことができないほど強力ではない。

【０２９３】

一部の実施形態では、脂質ベースのリガンドは、ＨＳＡに弱く結合するか、全く結合せず、その結果、腎臓へのコンジュゲートの分布が増強される。脂質ベースのリガンドの代わりに、またはそれに加えて、腎臓細胞を標的化する他の部分も使用できる。

【０２９４】

他の態様では、リガンドは、標的細胞、例えば、増殖している細胞によって取り込まれる部分、例えば、ビタミンである。これらは、例えば、悪性または非悪性種、例えば、がん細胞の望まれない細胞増殖を特徴とする障害の処置にとって特に有用である。例示的ビタミンとして、ビタミンＡ、ＥおよびＫが挙げられる。他の例示的ビタミンとして、Ｂビタミン、例えば、葉酸、Ｂ１２、リボフラビン、ビオチン、ピリドキサールまたはがん細胞によって取り込まれる他のビタミンもしくは栄養素が挙げられる。また、ＨＳＡおよび低密度リポタンパク質（ＬＤＬ）も含まれる。

【０２９５】

細胞透過剤

他の態様では、リガンドは、細胞透過剤、例えば、ヘリックス細胞透過剤である。一部の実施形態では、これらの細胞透過剤は、両親媒性である。例示的細胞透過剤として、ペプチド、例えば、ｔａｔまたはアンテナペディア（ａｎｔｅｎｎｏｐｅｄｉａ）がある。薬剤がペプチドである場合は、修飾される場合があり、ペプチジルミメティック、逆転異性体、非ペプチドまたはシュードペプチド連結およびＤ－アミノ酸の使用を含む。ヘリックス剤は、通常、α－ヘリックス剤であり、親油性および疎油性相を有し得る。

【０２９６】

リガンドは、ペプチドまたはペプチドミメティックであり得る。ペプチドミメティック（本明細書においてオリゴペプチドミメティックとも呼ばれる）は、天然ペプチドと類似する規定の三次元構造にフォールディング可能な分子である。ペプチドおよびペプチドミメティックのｉＲＮＡ剤への付着は、細胞認識および吸収を増強することなどによって、ｉＲＮＡの薬物動態分布に影響を及ぼし得る。ペプチドまたはペプチドミメティック部分は、約５～５０アミノ酸長、例えば、約５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５または５０アミノ酸長であり得る。

【０２９７】

ペプチドまたはペプチドミメティックは、例えば、細胞透過ペプチド、カチオン性ペプチド、両親媒性ペプチドまたは疎水性ペプチド（例えば、主にＴｙｒ、ＴｒｐまたはＰｈｅからなる）であり得る。ペプチド部分は、デンドリマーペプチド、拘束ペプチドまたは架橋ペプチドであり得る。別の代替法では、ペプチド部分は、疎水性膜移行配列（ＭＴＳ）を含み得る。例示的疎水性ＭＴＳ含有ペプチドとして、アミノ酸配列ＡＡＶＡＬＬＰＡＶＬＬＡＬＬＡＰ（配列番号３６９９）を有するＲＦＧＦがある。ＲＦＧＦ類似体（例えば、アミノ酸配列ＡＡＬＬＰＶＬＬＡＡＰ（配列番号３７００））含有疎水性ＭＴＳも、標的化部分であり得る。ペプチド部分は、細胞膜を横切ってペプチド、オリゴヌクレオチドおよびタンパク質を含む大きな極性分子を運ぶことができる、「送達」ペプチドであり得る。例えば、ＨＩＶ　Ｔａｔタンパク質に由来する配列（ＧＲＫＫＲＲＱＲＲＲＰＰＱ（配列番号３７０１））およびショウジョウバエアンテナペディアタンパク質に由来する配列（ＲＱＩＫＩＷＦＱＮＲＲＭＫＷＫＫ（配列番号３７０２））は、デリバリーペプチドとして機能化可能であると見出されている。ペプチドまたはペプチドミメティックは、ファージディスプレイライブラリーまたは１－ビーズ－１－化合物（ＯＢＯＣ）コンビナトリアルライブラリー（Lam et al., Nature, 354:82-84, 1991）から同定されるペプチドなどの、ＤＮＡのランダム配列によってコードされ得る。通常、組み込まれたモノマー単位を介してｄｓＲＮＡ剤に繋留されるペプチドまたはペプチドミメティックとし

て、細胞標的化ペプチド、例えば、アルギニン－グリシン－アスパラギン酸（ＲＧＤ）－ペプチドまたはＲＧＤミミックがある。ペプチド部分は、約５アミノ酸～約４０アミノ酸長の範囲であり得る。ペプチド部分は、例えば、安定性または直接的な立体配座特性を増大する構造修飾を有し得る。以下に記載される構造修飾のいずれも利用できる。

【０２９８】

本開示の組成物および方法において使用するためのＲＧＤペプチドは、線状である場合も、環状である場合もあり、特定の組織（複数可）への標的化を促進するように修飾される、例えば、グリコシル化またはメチル化される場合もある。ＲＧＤ含有ペプチドおよびペプチドミメティックは、Ｄ－アミノ酸ならびに合成ＲＧＤミミックを含み得る。ＲＧＤに加えて、インテグリンリガンドを標的化する他の部分を使用できる。一部の実施形態では、このリガンドのコンジュゲートは、ＰＥＣＡＭ－１またはＶＥＧＦを標的化する。

【０２９９】

ＲＧＤペプチド部分を、特定の細胞種、例えば、腫瘍細胞、例えば、内皮腫瘍細胞または乳がん腫瘍細胞を標的化するために使用できる（Zitzmann et al., Cancer Res., 62:5139-43, 2002）。ＲＧＤペプチドは、ｄｓＲＮＡ剤の肺、腎臓、脾臓または肝臓を含むさまざまな他の組織の腫瘍への標的化を促進できる（Aoki et al., Cancer Gene Therapy 8:783-787, 2001）。通常、ＲＧＤペプチドは、ｉＲＮＡ剤の腎臓への標的化を促進する。ＲＧＤペプチドは、線状である場合も、環状である場合もあり、特定の組織（複数可）への標的化を促進するように修飾される、例えば、グリコシル化またはメチル化される場合もある。例えば、グリコシル化ＲＧＤペプチドは、ｉＲＮＡ剤を、$\alpha_v\beta_3$を発現する腫瘍細胞へデリバリーできる（Haubner et al., Jour. Nucl. Med., 42:326-336, 2001）。

【０３００】

「細胞透過ペプチド」は、細胞、例えば、微生物細胞、例えば、細菌もしくは真菌細胞または哺乳動物細胞、例えば、ヒト細胞に透過可能である。微生物細胞透過性ペプチドは、例えば、α－ヘリックス線状ペプチド（例えば、ＬＬ－３７またはセロピンＰ１）、ジスルフィド結合含有ペプチド（例えば、α－デフェンシン、β－デフェンシンまたはバクテネシン）または１つもしくは２つの優性アミノ酸のみを含有するペプチド（例えば、ＰＲ－３９またはインドリシジン）であり得る。細胞透過ペプチドはまた、核局在性シグナル（ＮＬＳ）を含み得る。例えば、細胞透過ペプチドは、例えば、ＨＩＶ－１　ｇｐ４１とＳＶ４０ラージＴ抗原のＮＬＳの融合ペプチドドメインに由来するＭＰＧなどの二分両親媒性ペプチドであり得る（Simeoni et al., Nucl. Acids Res. 31:2717-2724, 2003）。

【０３０１】

炭水化物コンジュゲートおよびリガンド

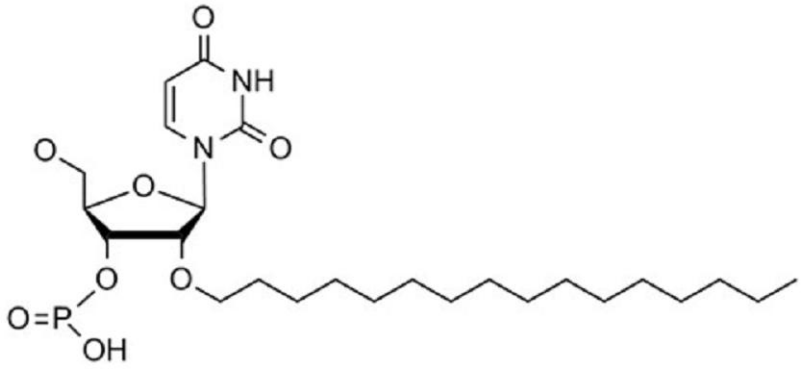
本開示の組成物および方法の一部の実施形態では、ｉＲＮＡオリゴヌクレオチドは、炭水化物をさらに含む。炭水化物がコンジュゲートされたｉＲＮＡは、本明細書において記載されるような、核酸ならびにインビボ治療的使用に適した組成物のインビボ送達にとって有利である。本明細書で使用される場合、「炭水化物」とは、各炭素原子に結合された酸素、窒素もしくは硫黄原子とともに少なくとも６個の炭素原子（線状、分岐または環状であり得る）を有する１つもしくは複数の単糖単位で構成されている炭水化物自体またはその一部として、各炭素原子に結合された酸素、窒素もしくは硫黄原子とともに各々少なくとも６個の炭素原子（線状、分岐または環状であり得る）を有する１または複数の単糖単位で構成されている炭水化物部分を有する化合物のいずれかである化合物を指す。代表的な炭水化物として、糖（単糖、二糖、三糖および約４、５、６、７、８または９つの単糖単位を含有するオリゴ糖）ならびに多糖、例えば、デンプン、グリコーゲン、セルロースおよび多糖ゴムが挙げられる。特定の単糖として、Ｃ５以上（例えば、Ｃ５、Ｃ６、Ｃ７またはＣ８）の糖が挙げられ、二糖および三糖として、２つまたは３つの単糖単位（例えば、Ｃ５、Ｃ６、Ｃ７またはＣ８）を有する糖が挙げられる。

【０３０２】

ある特定の実施形態では、本開示の組成物および方法は、Ｃ１６リガンドを含む。例示的実施形態では、本開示のＣ１６リガンドは、以下の構造を有し（ウラシル塩基について本明細書において以下に例示されるが、２’リボ付着が保たれる限り、任意の塩基（Ｃ、Ｇ、Ａなど）を提示する、または本明細書において提示されるような任意の他の修飾を有するヌクレオチドについてＣ１６リガンドの付着が企図される）、そのように修飾されている残基内のリボの２’位置に付着される：

【０３０３】

【化６】



化学式：$C_{25}H_{43}N_2O_8P$
正確な質量：５３０．２７５７
分子量：５３０．５９１３

【０３０４】

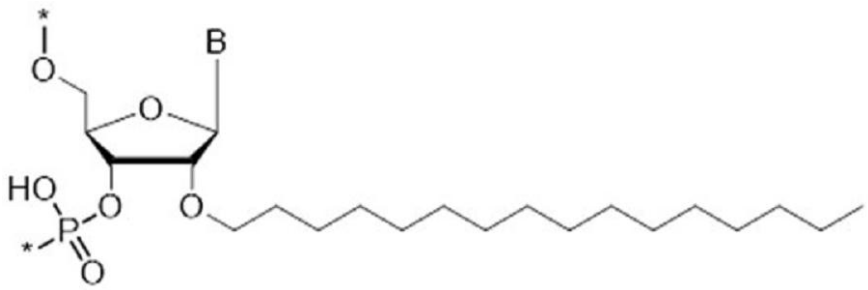
上記で示されるように、Ｃ１６リガンド修飾された残基は、修飾されている例示的残基（本明細書ではウラシル）の２’－リボ位置で直鎖アルキルを示す。

【０３０５】

例示的実施形態では、本開示のＣ１６リガンドは、以下の構造によるリボヌクレオチド残基：２’リボ付着が保たれる限り、本明細書において提示されるような任意の他の修飾を有する）にコンジュゲートすることができ、そのように修飾されている残基内のリボの２’位に付着される：

【０３０６】

【化７】

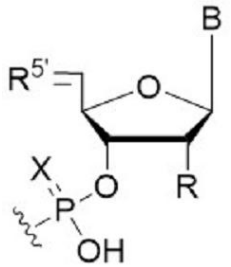


［式中、＊は、隣接するヌクレオチドへの結合を意味し、Ｂは、核酸塩基または核酸塩基類似体であり、例えば、ここで、Ｂは、アデニン、グアニン、シトシン、チミンまたはウラシルである］。

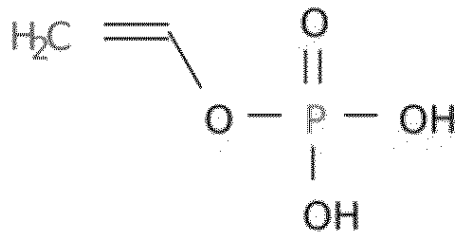
【０３０７】

一部の実施形態では、本開示のＲＮＡｉ剤の炭水化物コンジュゲートは、上記のような１つまたは複数の追加のリガンド、例えば、それだけには限らないが、ＰＫモジュレータ

ーまたは細胞透過ペプチドをさらに含む。
【０３０８】
本開示において使用するのに適したさらなる炭水化物コンジュゲート（およびリンカー）として、参照により本明細書に組み込まれるＷＯ２０１４／１７９６２０およびＷＯ２０１４／１７９６２７に記載されるものが挙げられる。
【０３０９】
ある特定の実施形態では、本開示の組成物および方法は、本明細書において記載されるようなＲＮＡｉ剤の５’－ビニルホスホネート（ＶＰ）修飾を含む。例示的実施形態では、本開示の５’－ビニルホスホネート修飾ヌクレオチドは、式：
【０３１０】
【化８】



［式中、Ｘは、ＯまたはＳであり；
Ｒは、水素、ヒドロキシ、メトキシ、フルオロ、またはＣ１～２０アルコキシ（例えば、メトキシまたはｎ－ヘキサデシルオキシ）であり；
Ｒ５’は、＝Ｃ（Ｈ）－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$であり、Ｃ５’炭素とＲ５’の間の二重結合は、ＥまたはＺ配置（例えば、Ｅ配置）にあり；およびＢは、核酸塩基または修飾核酸塩基であり、ここで、Ｂは、アデニン、グアニン、シトシン、チミン、またはウラシルであってもよい］
の構造を有する。本開示のビニルホスホネートは、本開示のｄｓＲＮＡのアンチセンスまたはセンス鎖のいずれかに付着させることができる。ある特定の実施形態では、本開示のビニルホスホネートを、適宜、ｄｓＲＮＡのアンチセンス鎖の５’端でｄｓＲＮＡのアンチセンス鎖に付着させる。
【０３１１】
本開示の組成物および方法のためにビニルホスフェート修飾も企図される。例示的ビニルホスホネート構造は：
【０３１２】
【化９】



（例えば、Ｒ５’が＝Ｃ（Ｈ）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$であり、Ｃ５’炭素とＲ５’の間の二重結合がＥまたはＺ配置（例えば、Ｅ配置）である前述の構造を含む）である。
【０３１３】
一部の実施形態では、炭水化物コンジュゲートは、単糖を含む。一部の実施形態では、単糖は、Ｎ－アセチルガラクトサミン（ＧａｌＮＡｃ）である。１つまたは複数のＮ－アセチルガラクトサミン（ＧａｌＮＡｃ）誘導体を含むＧａｌＮＡｃコンジュゲートは、例えば、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第８，１０６，０２２

号に記載されている。一部の実施形態では、ＧａｌＮＡｃコンジュゲートは、ｉＲＮＡを特定の細胞に標的化するリガンドとして働く。一部の実施形態では、ＧａｌＮＡｃコンジュゲートは、例えば、肝臓細胞（例えば、肝細胞）のアシアロ糖タンパク質受容体のリガンドとして働くことによってｉＲＮＡを肝臓細胞に標的化する。

【０３１４】

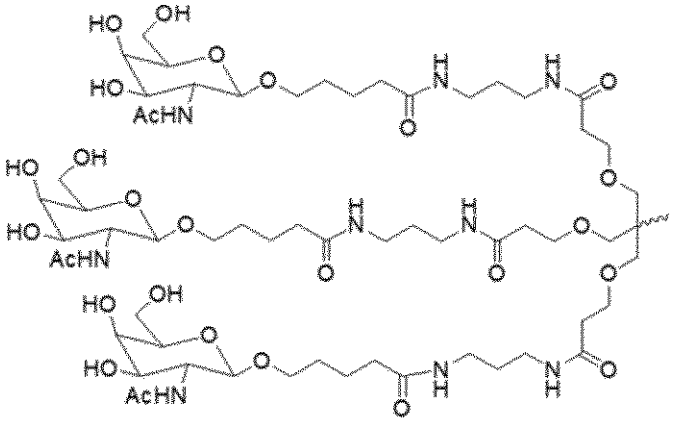
一部の実施形態では、炭水化物コンジュゲートは、１つまたは複数のＧａｌＮＡｃ誘導体を含む。ＧａｌＮＡｃ誘導体は、リンカー、例えば、二価または三価分岐リンカーを介して付着させることができる。一部の実施形態では、ＧａｌＮＡｃコンジュゲートは、センス鎖の３’端にコンジュゲートされる。一部の実施形態では、ＧａｌＮＡｃコンジュゲートは、リンカー、例えば、本明細書において記載されるようなリンカーを介してｉＲＮＡ剤に（例えば、センス鎖の３’端に）コンジュゲートされる。

【０３１５】

一部の実施形態では、ＧａｌＮＡｃコンジュゲートは、以下である。

【０３１６】

【化１０】

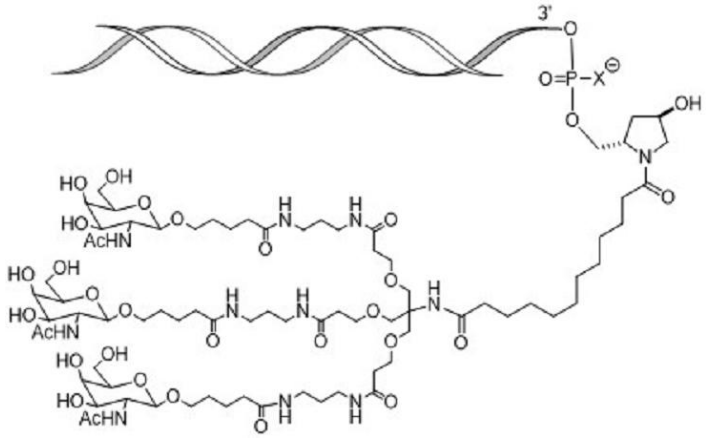


式ＩＩ

【０３１７】

一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤は、ＸがＯまたはＳである以下の模式図：

【化１１】



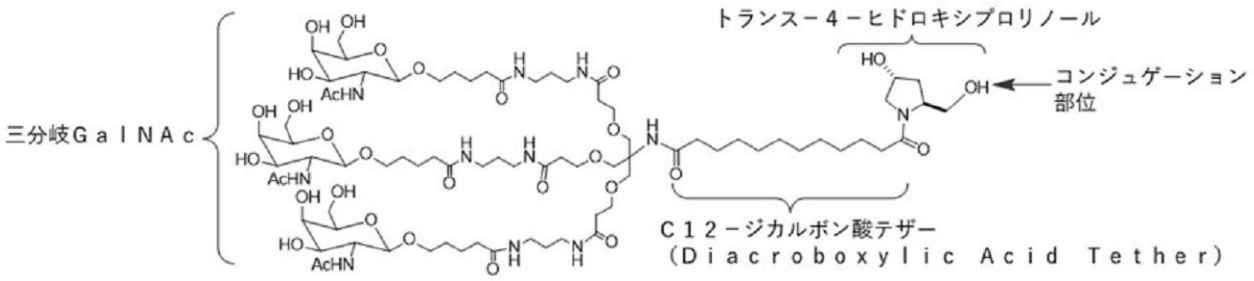
において示されるようにリンカーを介して炭水化物コンジュゲートに付着される。

【０３１８】

一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤は、表１において定義されるＬ９６に、以下に示されるようにコンジュゲートされる：

【０３１９】

【化１２】

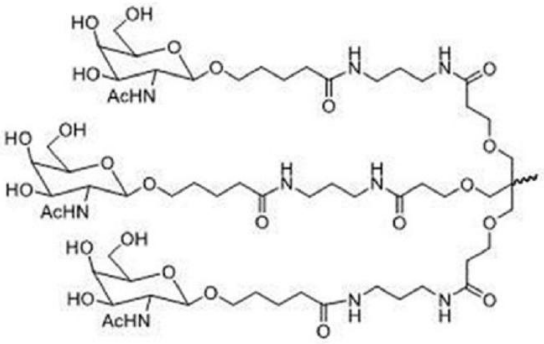


【０３２０】

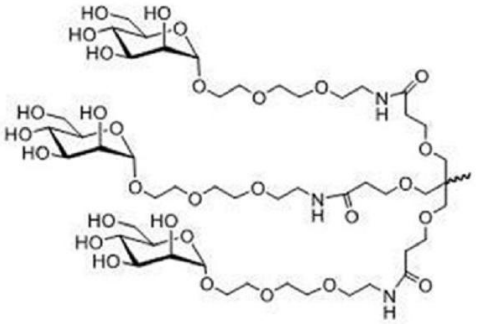
一部の実施形態では、本開示の組成物および方法において使用するための炭水化物コンジュゲートは、以下からなる群から選択される：

【０３２１】

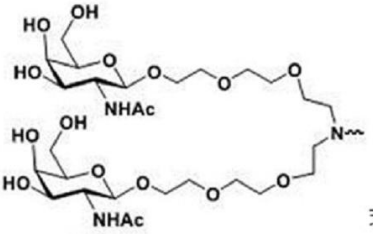
【化１３－１】



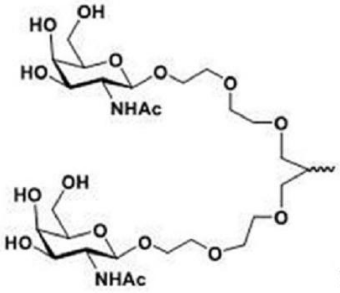
式ＩＩ、



式ＩＩＩ、

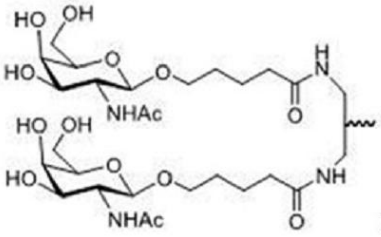


式ＩＶ、

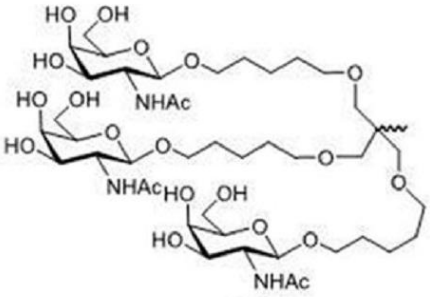


式Ｖ、

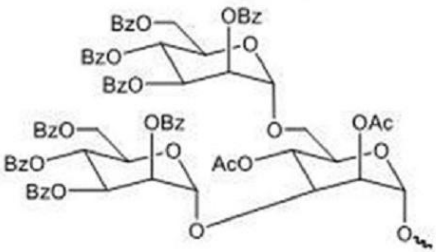
【化１３－２】



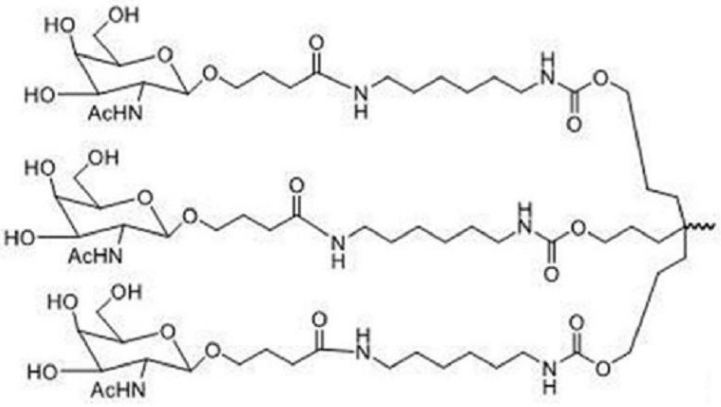
式ＶＩ、



式ＶＩＩ、

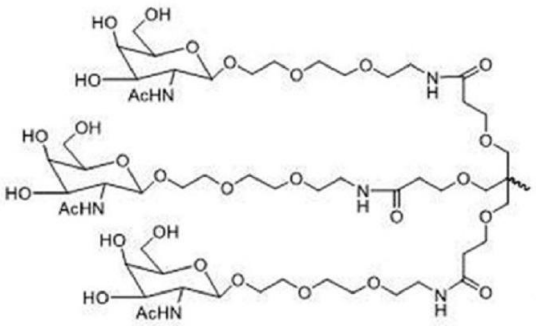


式ＶＩＩＩ、

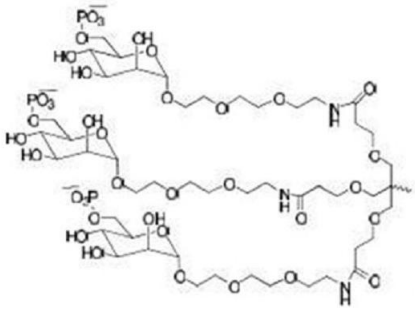


式ＩＸ、

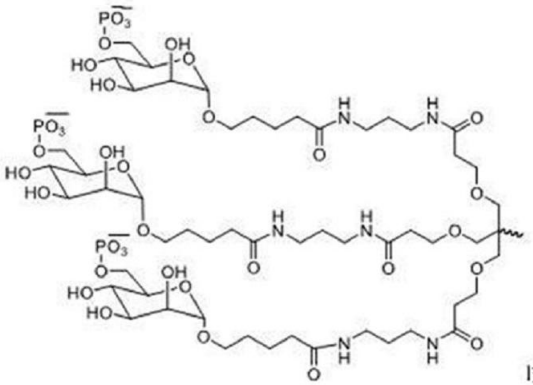
【化１３－３】



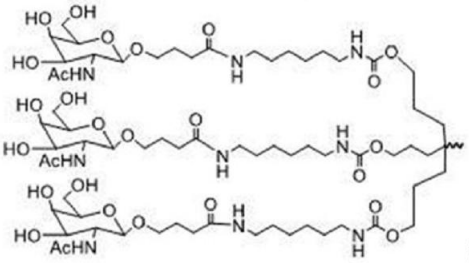
式X、



式XI、

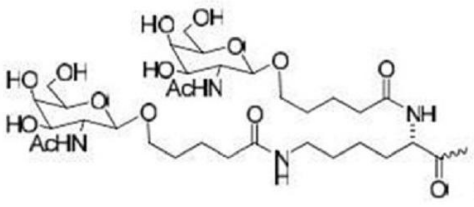


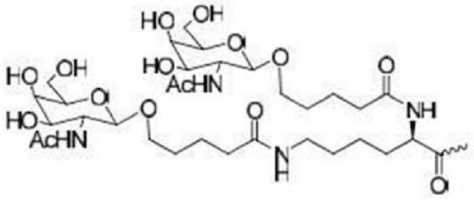
I式XII、

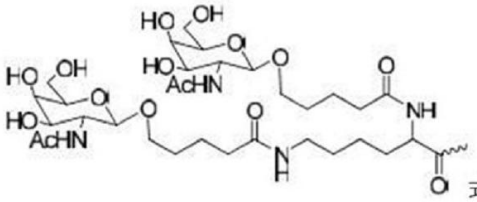


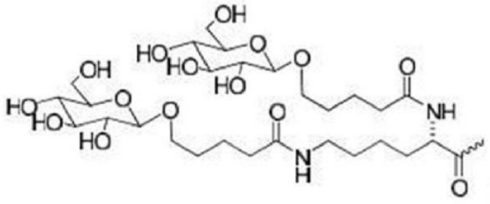
式XIII、

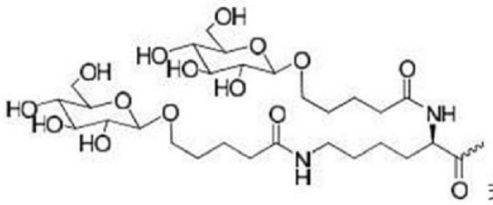
【化１３－４】

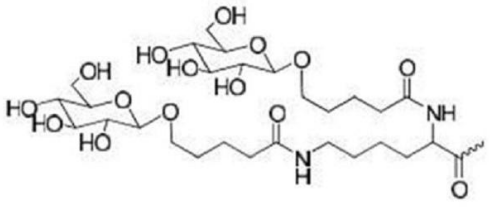

式ＸＩＶ、


式ＸＶ、

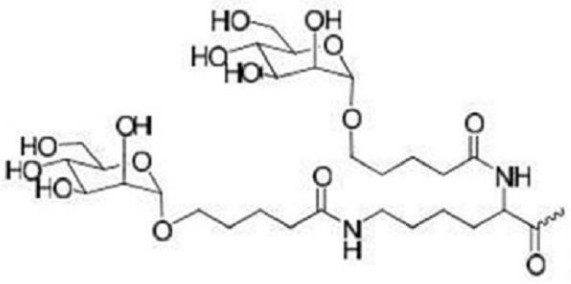

式ＸＶＩ、


式ＸＶＩＩ、

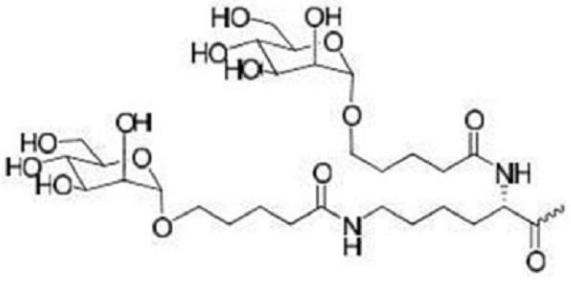

式ＸＶＩＩＩ、


式ＸＩＸ、

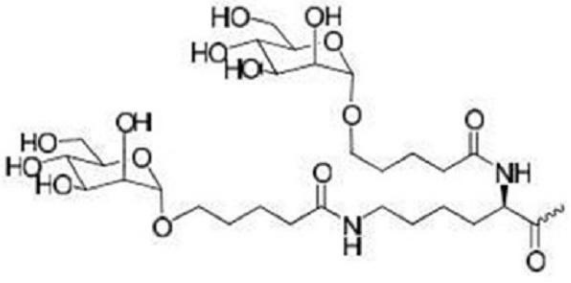
【化１３－５】



式ＸＸ、



式ＸＸＩ、



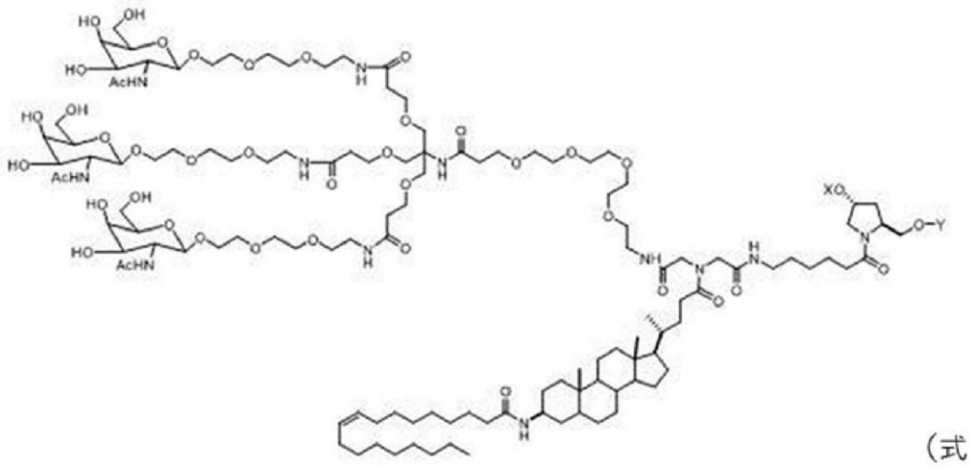
式ＸＸＩＩ、

【０３２２】

本明細書において記載される実施形態において使用するための別の代表的な炭水化物コンジュゲートとして、それだけには限らないが、以下が挙げられる

【０３２３】

【化１４】



（式ＸＸＩＩＩ）、

式中、ＸまたはＹの一方は、オリゴヌクレオチドであり、もう一方は、水素である。

【０３２４】

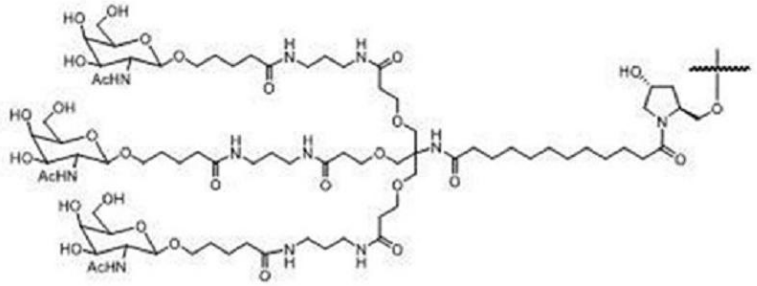
一部の実施形態では、炭水化物コンジュゲートは、上記のような１つまたは複数の追加のリガンド、例えば、それだけには限らないが、ＰＫモジュレーターまたは細胞透過ペプチドをさらに含む。

【０３２５】

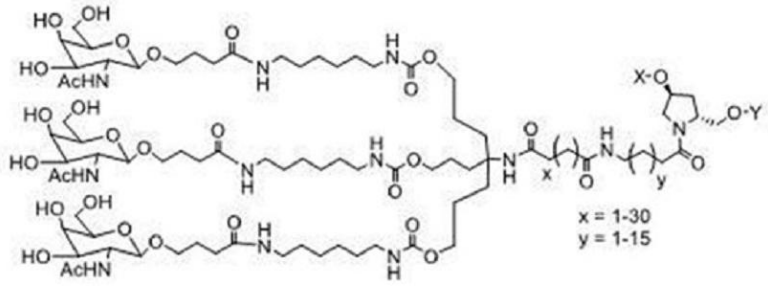
一部の実施形態では、本開示のｉＲＮＡは、リンカーを介して炭水化物にコンジュゲートされる。本開示の組成物および方法のリンカーを有するｉＲＮＡ炭水化物コンジュゲートの限定されない例として、それだけには限らないが、ＸまたはＹの一方がオリゴヌクレオチドであり、もう一方が水素である場合に、以下が挙げられる。

【０３２６】

【化１５－１】

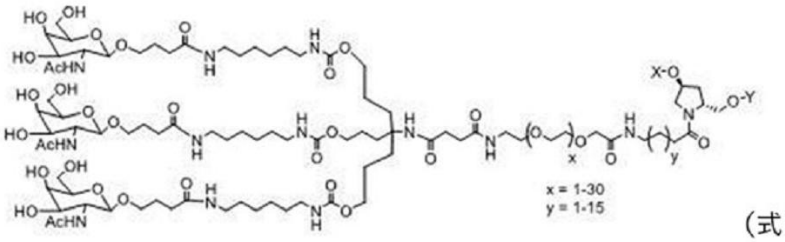


（式ＸＸＩＶ）、

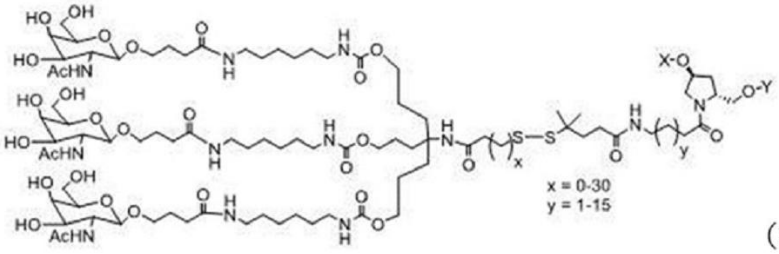


（式ＸＸＶ）、

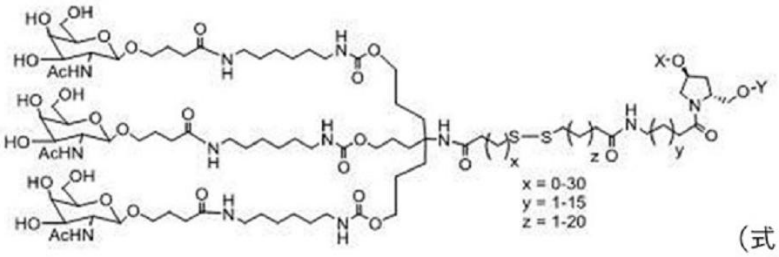
【化１５－２】



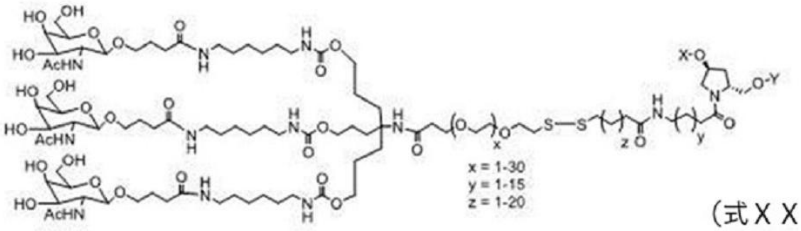
（式ＸＸＶＩ）、



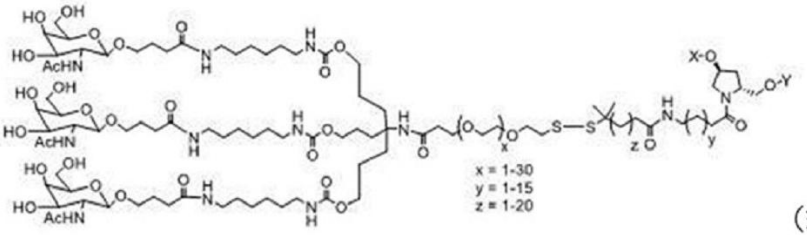
（式ＸＸＶＩＩ）、



（式ＸＸＶＩＩＩ）、



（式ＸＸＩＸ）、および



（式ＸＸＸ）、

【０３２７】

Ｅ．熱的不安定化修飾

ある特定の実施形態では、アンチセンス鎖のシード領域（すなわち、アンチセンス鎖の５’端の位置２～９）中に熱的不安定化修飾を組み込んで、オフターゲット遺伝子サイレンシングを低減または阻害することによって、ｄｓＲＮＡ分子をＲＮＡ干渉のために最適化できる。アンチセンス鎖の５’端から数えて最初の９ヌクレオチド位置内に二重鎖の少なくとも１つの熱的不安定化修飾を含むアンチセンス鎖を有するｄｓＲＮＡが、オフターゲット遺伝子サイレンシング活性を低減したことが発見されている。したがって、一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の５’領域の最初の９ヌクレオチド位

置内に少なくとも１つの（例えば、１、２、３、４、５またはそれより多い）二重鎖の熱的不安定化修飾を含む。一部の実施形態では、１つまたは複数の二重鎖の熱的不安定化修飾は、アンチセンス鎖の５’端から位置２～９、または位置４～８中に位置する。一部のさらなる実施形態では、二重鎖の熱的不安定化修飾（複数可）は、アンチセンス鎖の５’端から位置６、７または８に位置する。さらに一部のさらなる実施形態では、二重鎖の熱的不安定化修飾は、アンチセンス鎖の５’端から位置７に位置する。「熱的不安定化修飾（複数可）」という用語は、より低い全体の融解温度（Ｔｍ）を有するｄｓＲＮＡをもたらすであろう修飾（複数可）を含む（例えば、このような修飾（複数可）を有さないｄｓＲＮＡのＴｍよりも１、２、３または４度低い。一部の実施形態では、二重鎖の熱的不安定化修飾は、アンチセンス鎖の５’端から位置２、３、４、５または９に位置する。

【０３２８】

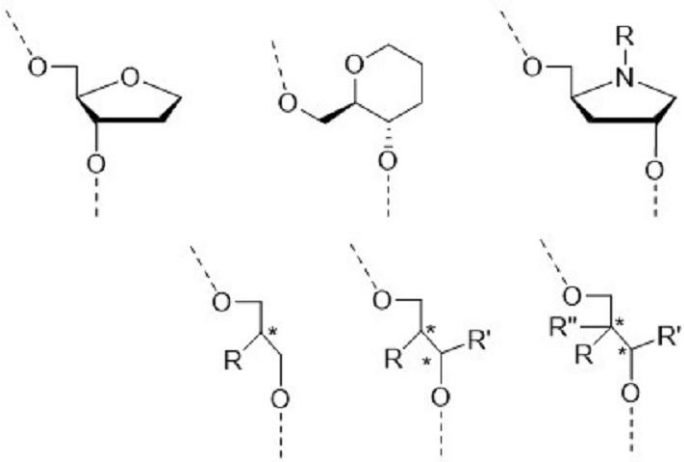
熱的不安定化修飾として、それだけには限らないが、脱塩基修飾、対向する鎖における対向するヌクレオチドとのミスマッチ、および糖修飾、例えば、２’－デオキシ修飾または非環式ヌクレオチド、例えば、アンロックド核酸（ＵＮＡ）またはグリコール核酸（ＧＮＡ）を挙げることができる。

【０３２９】

例示される脱塩基修飾として、それだけには限らないが、以下：

【０３３０】

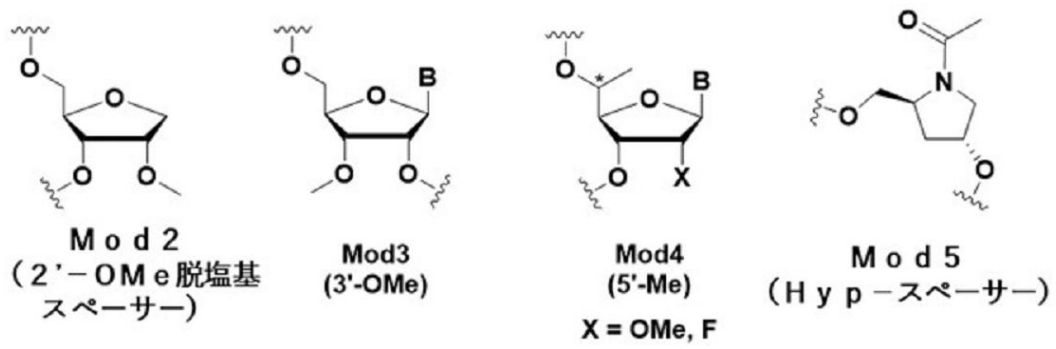
【化１６】



［式中、Ｒ＝Ｈ、Ｍｅ、ＥｔまたはＯＭｅ；Ｒ’＝Ｈ、Ｍｅ、ＥｔまたはＯＭｅ；Ｒ”＝Ｈ、Ｍｅ、ＥｔまたはＯＭｅ］

【０３３１】

【化１７】



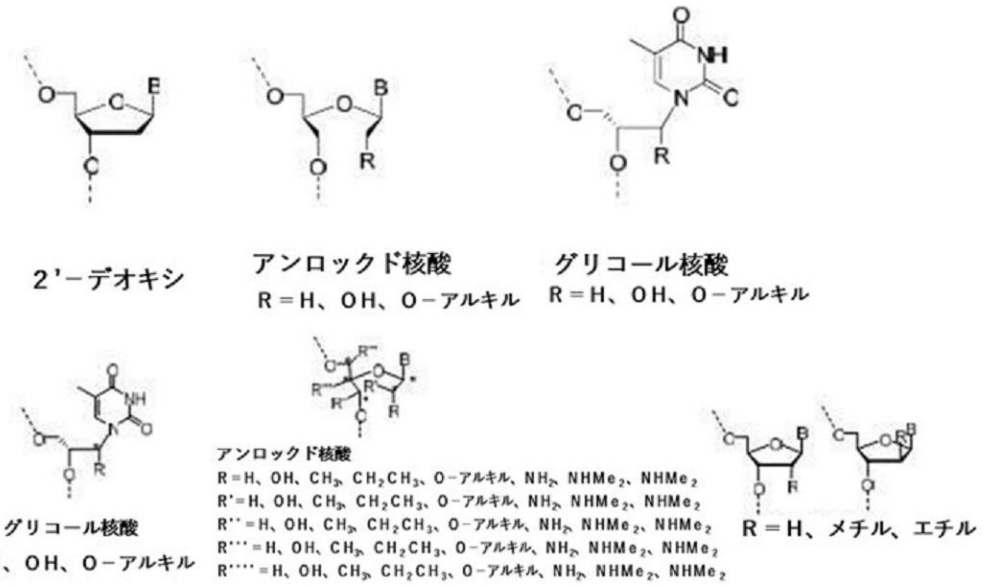
［式中、Ｂは、修飾されたまたは未修飾の核酸塩基である］

が挙げられる。

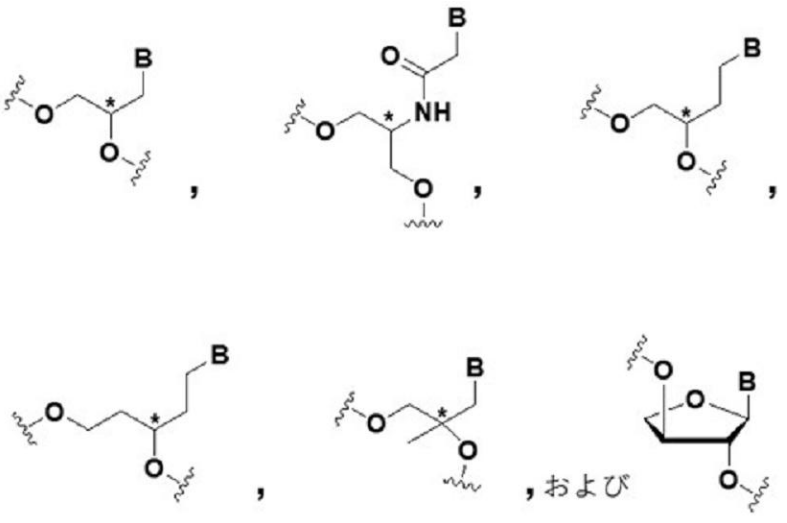
【０３３２】

例示される糖修飾として、それだけには限らないが、以下：

【０３３３】
【化１８】



［式中、Ｂは、修飾されたまたは未修飾の核酸塩基である］
が挙げられる。
【０３３４】
一部の実施形態では、二重鎖の熱的不安定化修飾は、以下：
【化１９】

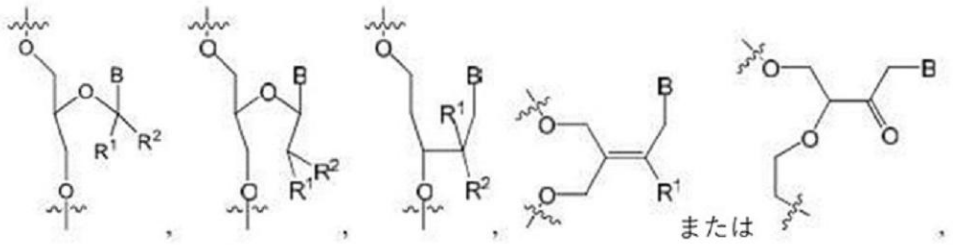


［式中、Ｂは、修飾されたまたは未修飾の核酸塩基であり、各構造上のアスタリスクは、Ｒ、Ｓまたはラセミのいずれかを表す］
からなる群から選択される。
【０３３５】
「非環式ヌクレオチド」という用語は、例えば、リボース炭素間の結合のいずれか（例えば、Ｃ１’－Ｃ２’、Ｃ２’－Ｃ３’、Ｃ３’－Ｃ４’、Ｃ４’－Ｏ４’またはＣ１’－Ｏ４’）

存在しないか、またはリボース炭素もしくは酸素のうち少なくとも１つ（例えば、Ｃ１’、Ｃ２’、Ｃ３’、Ｃ４’またはＯ４’）が独立に、もしくは組み合わせてヌクレオチドに存在しない、非環式リボース糖を有する任意のヌクレオチドを指す。一部の実施形態では、非環式ヌクレオチドは、

【０３３６】

【化２０】



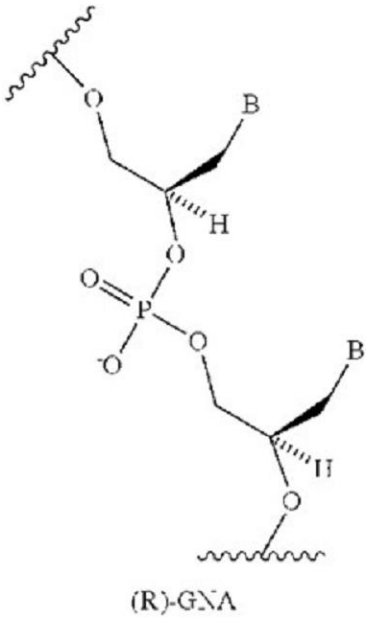
［式中、Ｂは、修飾されたまたは未修飾の核酸塩基であり、R^1およびR^2は独立に、Ｈ、ハロゲン、OR_3またはアルキルであり；ならびにR_3は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたは糖である］。「ＵＮＡ」という用語は、糖の結合のいずれかが除去されており、アンロックド「糖」残基を形成するアンロックド非環式核酸を指す。一例では、ＵＮＡはまた、Ｃ１’－Ｃ４’間の結合が除去されているモノマーを包含する（すなわち、Ｃ１’とＣ４’炭素の間の共有結合の炭素－酸素－炭素結合）。別の例では、糖のＣ２’－Ｃ３’結合（すなわち、Ｃ２’とＣ３’炭素の間の共有結合の炭素－炭素結合）が除去される［参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Mikhailov et. al., Tetrahedron Letters, 26 (17): 2059 (1985)およびFluiter et al., Mol. Biosyst., 10: 1039 (2009)を参照されたい］。非環式誘導体は、ワトソン－クリック対形成に影響を及ぼすことなく、より大きな骨格柔軟性を提供する。非環式ヌクレオチドは、２’－５’または３’－５’連結を介して連結され得る。

【０３３７】

「ＧＮＡ」という用語は、ＤＮＡまたはＲＮＡと類似のポリマーであるが、ホスホジエステル結合によって連結された反復するグリセロール単位から構成される点でその「骨格」の組成が異なっているグリコール核酸を指す：

【０３３８】

【化２１】



(R)-GNA

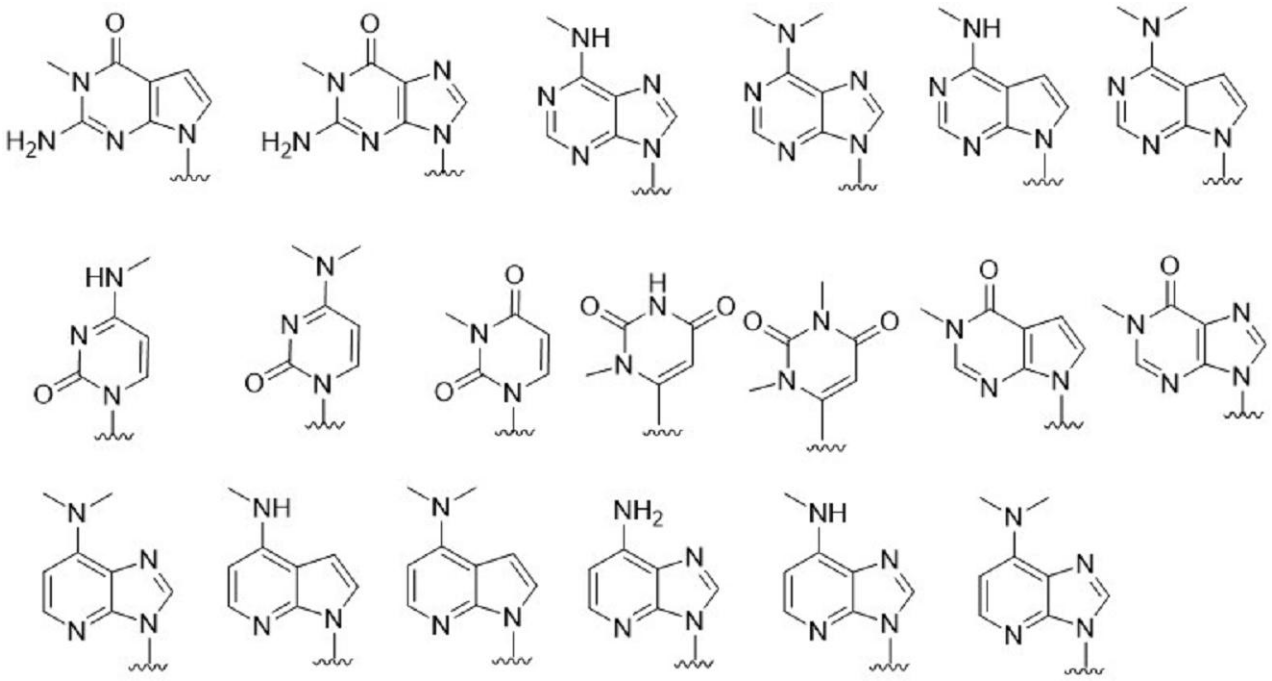
【０３３９】

二重鎖の熱的不安定化修飾は、熱的不安定化ヌクレオチドと、ｄｓＲＮＡ二本鎖内の対向鎖中の対向するヌクレオチドの間のミスマッチ（すなわち、非相補的塩基対）であり得る。例示的ミスマッチ塩基対として、Ｇ：Ｇ、Ｇ：Ａ、Ｇ：Ｕ、Ｇ：Ｔ、Ａ：Ａ、Ａ：Ｃ、Ｃ：Ｃ、Ｃ：Ｕ、Ｃ：Ｔ、Ｕ：Ｕ、Ｔ：Ｔ、Ｕ：Ｔまたはそれらの組合せが挙げられる。当技術分野で公知の他のミスマッチ塩基対形成も本発明に適している。ミスマッチは、天然に存在するヌクレオチドまたは修飾されたヌクレオチドのいずれかであるヌクレオチドの間に生じ得る、すなわち、ミスマッチ塩基対形成は、ヌクレオチドのリボース糖上の修飾とは独立してそれぞれのヌクレオチドに由来する核酸塩基間で生じ得る。ある特定の実施形態では、ｄｓＲＮＡ分子は、２’－デオキシ核酸塩基である、ミスマッチ対形成中の少なくとも１つの核酸塩基を含有する、例えば、２’－デオキシ核酸塩基は、センス鎖中にある。

【０３４０】

一部の実施形態では、アンチセンス鎖のシード領域中の二重鎖の熱的不安定化修飾は、標的ｍＲＮＡ上の相補的塩基とのＷ－Ｃ　Ｈ結合が損なわれたヌクレオチド、例えば：

【化２２】



を含む。

【０３４１】

脱塩基ヌクレオチド、非環式ヌクレオチド修飾（ＵＮＡおよびＧＮＡを含む）およびミスマッチ修飾のより多くの例は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるＷＯ２０１１／１３３８７６に詳細に記載されている。

【０３４２】

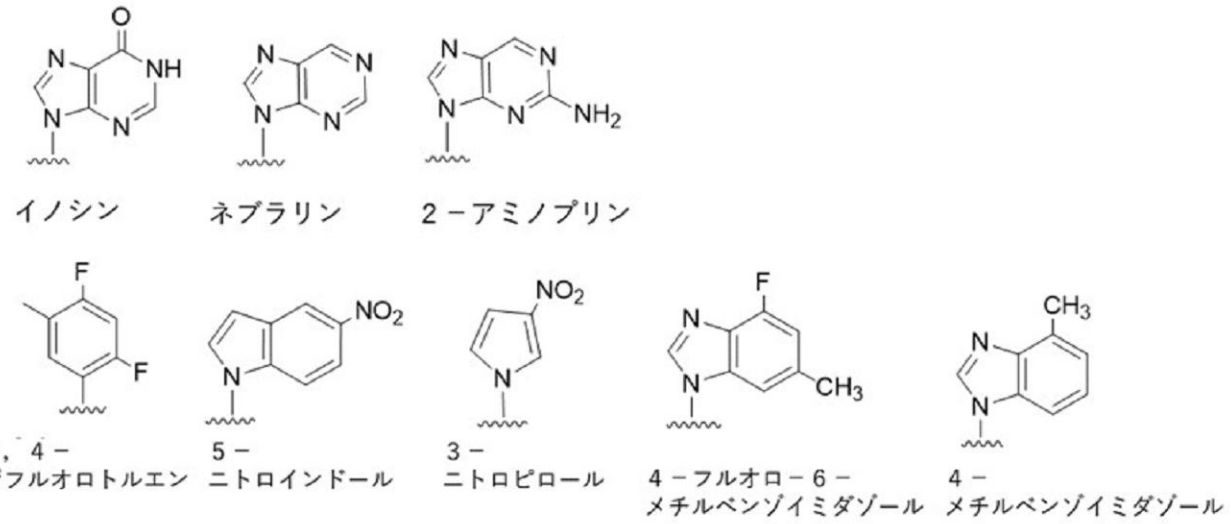
熱的不安定化修飾はまた、対向する塩基と水素結合を形成する能力が低減または消失したユニバーサル塩基およびリン酸修飾を含み得る。

【０３４３】

一部の実施形態では、二重鎖の熱的不安定化修飾には、非正準塩基を有するヌクレオチド、例えば、それだけには限らないが、対向鎖中の塩基と水素結合を形成する能力が損なわれた、または完全に消失した核酸塩基修飾が含まれる。これらの核酸塩基修飾は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるＷＯ２０１０／００１１８９５に記載されるように、ｄｓＲＮＡ二重鎖の中心領域の不安定化について評価されている。例示的核酸塩基修飾として、以下：

【０３４４】

【化２３】



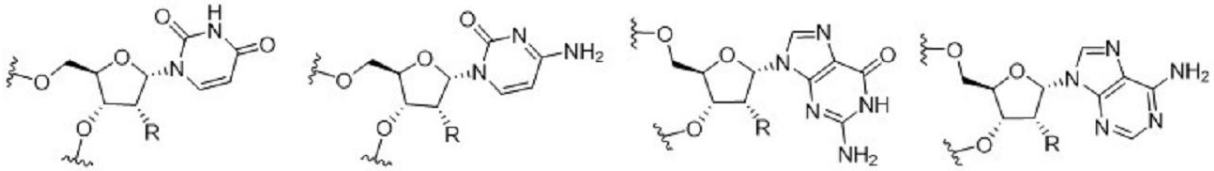
がある。

【０３４５】

一部の実施形態では、アンチセンス鎖のシード領域における二重鎖の熱的不安定化修飾には、標的ｍＲＮＡ上の塩基と相補的である１つまたは複数のα－ヌクレオチド、例えば、以下：

【０３４６】

【化２４】



［式中、Ｒは、Ｈ、ＯＨ、ＯＣＨ$_3$、Ｆ、ＮＨ$_2$、ＮＨＭｅ、ＮＭｅ$_2$またはＯ－アルキルである］

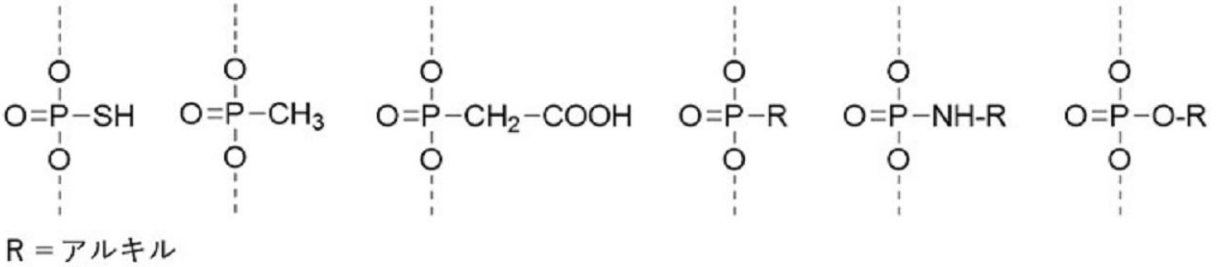
が含まれる。

【０３４７】

天然のホスホジエステル結合と比較して、ｄｓＲＮＡ二重鎖の熱的安定性を低下させると知られている例示的リン酸修飾として：

【０３４８】

【化２５】



がある。

【０３４９】

Ｒ基のアルキルは、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルであり得る。Ｒ基の具体的なアルキルとして、それだけには限らないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル

およびヘキシルが挙げられる。

【０３５０】

当業者は認識するであろうが、核酸塩基の機能的役割が本開示のＲＮＡｉ剤の特異性を定義していることを考慮して、核酸塩基修飾は、例えば、オフターゲット効果に対してオンターゲット効果を増強する目的のために、例えば、本開示のＲＮＡｉ剤中に不安定化修飾を導入するために、本明細書において記載されるような種々の方法で実施できるが、利用可能な、一般に、本開示のＲＮＡｉ剤上に存在する修飾の範囲は、非核酸塩基修飾、例えば、ポリリボヌクレオチドの糖基またはリン酸骨格への修飾についてより大きいものとなる傾向がある。このような修飾は、本開示の他の節においてより詳細に記載されており、上記または本明細書において他の場所で記載されるような、天然の核酸塩基または修飾された核酸塩基のいずれかを有する本開示のＲＮＡｉ剤のために明確に企図される。

【０３５１】

熱的不安定化修飾を含むアンチセンス鎖に加えて、ｄｓＲＮＡはまた、１または複数の安定化修飾を含み得る。例えば、ｄｓＲＮＡは、少なくとも２つの（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０またはそれより多い）安定化修飾を含み得る。制限するものではないが、安定化修飾は全て、一方の鎖中に存在する場合がある。一部の実施形態では、センスおよびアンチセンス鎖両方が、少なくとも２つの安定化修飾を含む。安定化修飾は、センス鎖またはアンチセンス鎖の任意のヌクレオチドで生じ得る。例えば、安定化修飾は、センス鎖もしくはアンチセンス鎖上のどのヌクレオチドでも生じる場合があり、各安定化修飾は、センス鎖もしくはアンチセンス鎖上で交互パターンで生じる場合があり、またはセンス鎖もしくはアンチセンス鎖は、両方とも交互パターンで安定化修飾を含む。センス鎖上の安定化修飾の交互パターンは、アンチセンス鎖と同一である場合も異なっている場合もあり、センス鎖上の安定化修飾の交互パターンは、アンチセンス鎖上の安定化修飾の交互パターンと比較してシフトを有する場合がある。

【０３５２】

一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、少なくとも２つ（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０またはそれより多い）の安定化修飾を含む。制限するものではないが、アンチセンス鎖中の安定化修飾は、任意の位置に存在し得る。

【０３５３】

一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、５’端から位置２、６、８、９、１４および１６に安定化修飾を含む。一部の他の実施形態では、アンチセンス鎖は、５’端から位置２、６、１４および１６に安定化修飾を含む。さらに一部の他の実施形態では、アンチセンス鎖は、５’端から位置２、１４および１６に安定化修飾を含む。

【０３５４】

一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、不安定化修飾に隣接する少なくとも１つの安定化修飾を含む。例えば、安定化修飾は、不安定化修飾の５’端または３’端の、すなわち、不安定化修飾の位置から位置－１または＋１のヌクレオチドであり得る。一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、不安定化修飾の５’端および３’端の各々、すなわち、不安定化修飾の位置から位置－１および＋１に安定化修飾を含む。

【０３５５】

一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、不安定化修飾の３’端に、すなわち、不安定化修飾の位置から位置＋１および＋２に少なくとも２つの安定化修飾を含む。

【０３５６】

一部の実施形態では、センス鎖は、少なくとも２つ（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０またはそれより多い）の安定化修飾を含む。制限するものではないが、センス鎖中の安定化修飾は、任意の位置に存在し得る。一部の実施形態では、センス鎖は、５’端から位置７、１０および１１に安定化修飾を含む。一部の他の実施形態では、センス鎖は、５’端から位置７、９、１０および１１に安定化修飾を含む。一部の実施形態では、センス鎖は、アンチセンス鎖の５’端から数えてアンチセンス鎖の位置１１、１２および１５に対して対向するまたは相補的な位置に安定化修飾を含む。一部の他の実施形態

では、センス鎖は、アンチセンス鎖の５’端から数えてアンチセンス鎖の位置１１、１２、１３および１５に対して対向するまたは相補的な位置に安定化修飾を含む。一部の実施形態では、センス鎖は、２、３または４つの安定化修飾のブロックを含む。

【０３５７】

一部の実施形態では、センス鎖は、アンチセンス鎖中の二重鎖の熱的不安定化修飾に対抗するまたは相補的な位置に安定化修飾を含まない。

【０３５８】

例示的な熱的安定化修飾として、それだけには限らないが、２’－フルオロ修飾が挙げられる。他の熱的安定化修飾として、それだけには限らないが、ＬＮＡが挙げられる。

【０３５９】

一部の実施形態では、本開示のｄｓＲＮＡは、少なくとも４つの（例えば、４、５、６、７、８、９、１０またはそれより多い）２’－フルオロヌクレオチドを含む。制限するものではないが、２’－フルオロヌクレオチドは全て、一方の鎖中に存在する場合がある。一部の実施形態では、センスおよびアンチセンス鎖両方が、少なくとも２つの２’－フルオロヌクレオチドを含む。２’－フルオロ修飾は、センス鎖またはアンチセンス鎖の任意のヌクレオチドで生じ得る。例えば、２’－フルオロ修飾は、センス鎖もしくはアンチセンス鎖上のどのヌクレオチドでも生じる場合があり、各２’－フルオロ修飾は、センス鎖もしくはアンチセンス鎖上で交互パターンで生じる場合があり、またはセンス鎖もしくはアンチセンス鎖は、両方とも交互パターンで２’－フルオロ修飾を含む。センス鎖上の２’－フルオロ修飾の交互パターンは、アンチセンス鎖と同一である場合も異なっている場合もあり、センス鎖上の２’－フルオロ修飾の交互パターンは、アンチセンス鎖上の２’－フルオロ修飾の交互パターンと比較してシフトを有する場合がある。

【０３６０】

一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、少なくとも２つ（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０またはそれより多い）の２’－フルオロヌクレオチドを含む。制限するものではないが、アンチセンス鎖中の２’－フルオロ修飾は、任意の位置に存在し得る。一部の実施形態では、アンチセンスは、５’端から位置２、６、８、９、１４および１６に２’－フルオロヌクレオチドを含む。一部の他の実施形態では、アンチセンスは、５’端から位置２、６、１４および１６に２’－フルオロヌクレオチドを含む。さらに一部の他の実施形態では、アンチセンスは、５’端から位置２、１４および１６に２’－フルオロヌクレオチドを含む。

【０３６１】

一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、不安定化修飾に隣接する少なくとも１つの２’－フルオロヌクレオチドを含む。例えば、２’－フルオロヌクレオチドは、不安定化修飾の５’端または３’端の、すなわち、不安定化修飾の位置から位置－１または＋１のヌクレオチドであり得る。一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、不安定化修飾の５’端および３’端の各々、すなわち、不安定化修飾の位置から位置－１および＋１に２’－フルオロヌクレオチドを含む。

【０３６２】

一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、不安定化修飾の３’端に、すなわち、不安定化修飾の位置から位置＋１および＋２に少なくとも２つの２’－フルオロヌクレオチドを含む。

【０３６３】

一部の実施形態では、センス鎖は、少なくとも２つ（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０またはそれより多い）の２’－フルオロヌクレオチドを含む。制限するものではないが、センス中の２’－フルオロ修飾は、任意の位置に存在し得る。一部の実施形態では、アンチセンスは、５’端から位置７、１０および１１に２’－フルオロヌクレオチドを含む。一部の他の実施形態では、センス鎖は、５’端から位置７、９、１０および１１に２’－フルオロヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、センス鎖は、アンチセンス鎖の５’端から数えてアンチセンス鎖の位置１１、１２および１５に対して対向する

または相補的な位置に２’－フルオロヌクレオチドを含む。一部の他の実施形態では、センス鎖は、アンチセンス鎖の５’端から数えてアンチセンス鎖の位置１１、１２、１３および１５に対して対向するまたは相補的な位置に２’－フルオロヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、センス鎖は、２、３または４つの２’－フルオロヌクレオチドのブロックを含む。

【０３６４】

一部の実施形態では、センス鎖は、アンチセンス鎖中の二重鎖の熱的不安定化修飾に対抗するまたは相補的な位置に２’－フルオロヌクレオチドを含まない。

【０３６５】

一部の実施形態では、本開示のｄｓＲＮＡ分子は、２１ヌクレオチド（ｎｔ）のセンス鎖および２３ヌクレオチド（ｎｔ）のアンチセンスを含み、アンチセンス鎖は、少なくとも１つの熱的不安定化ヌクレオチドを含有し、少なくとも１つの熱的不安定化ヌクレオチドは、アンチセンス鎖のシード領域中に（すなわち、アンチセンス鎖の５’端の位置２～９に）生じ、ｄｓＲＮＡの一方の末端は平滑であり、もう一方の末端は２ｎｔのオーバーハングを含み、ｄｓＲＮＡは、以下の特徴のうち少なくとも１つ（例えば、１、２、３、４、５、６または７つ全て）をさらに有してもよい：（ｉ）アンチセンスは、２、３、４、５または６つの２’－フルオロ修飾を含む、（ｉｉ）アンチセンスは、１、２、３、４または５つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結を含む、（ｉｉｉ）センス鎖は、リガンドとコンジュゲートされる、（ｉｖ）センス鎖は、２、３、４または５つの２’－フルオロ修飾を含む、（ｖ）センス鎖は、１、２、３、４または５つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結を含む、（ｖｉ）ｄｓＲＮＡは、少なくとも４つの２’－フルオロ修飾を含む、および（ｖｉｉ）ｄｓＲＮＡは、アンチセンス鎖の５’端に平滑末端を含む。一部の実施形態では、２ｎｔのオーバーハングは、アンチセンスの３’端にある。

【０３６６】

一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ分子のセンス鎖およびアンチセンス鎖中のどのヌクレオチドも修飾され得る。各ヌクレオチドは、非連結性リン酸酸素の、または連結性リン酸酸素の１つもしくは複数の一方または両方の１つまたは複数の変更、リボース糖の構成成分の、例えば、リボース糖上の２’ヒドロキシルの変更、リン酸部分の「デホスホ」リンカーとの大規模な置き換え、天然に存在する塩基の修飾または置き換え、およびリボース－リン酸骨格の置き換えまたは修飾を含み得る同一または異なる修飾で修飾され得る。

【０３６７】

核酸はサブユニットのポリマーであるので、修飾の多くは、核酸内で反復される位置で生じる、例えば、塩基またはリン酸部分またはリン酸部分の非連結性Ｏの修飾。一部の場合には、修飾は、核酸中の対象位置の全てで生じるが、多くの場合、生じない。例として、修飾は、３’または５’末端位置でのみ生じる場合があり、末端領域においてのみ、例えば、鎖の末端ヌクレオチド上の位置で、または最後の２、３、４、５もしくは１０ヌクレオチドにおいて生じる場合がある。修飾は、二本鎖領域、一本鎖領域または両方において生じる場合がある。修飾は、ＲＮＡの二本鎖領域においてのみ生じる場合があり、またはＲＮＡの一本鎖領域においてのみ生じる場合がある。例えば、非連結性Ｏ位置でのホスホロチオエート修飾は、一方または両方の末端でのみ生じる場合があり、末端領域においてのみ、例えば、鎖の末端ヌクレオチド上の位置で、または最後の２、３、４、５もしくは１０ヌクレオチドにおいて生じる場合があり、または二本鎖および一本鎖領域において、特に、末端で生じる場合がある。５’端または両端がリン酸化され得る。

【０３６８】

例えば、安定性を増強すること、オーバーハング中に特定の塩基を含めること、または一本鎖オーバーハング中、例えば、５’もしくは３’オーバーハング中、または両方中に修飾されたヌクレオチドもしくはヌクレオチド代替物を含めることが可能であり得る。例えば、オーバーハング中にプリンヌクレオチドを含めることが望ましいものであり得る。一部の実施形態では、３’または５’オーバーハング中の塩基の全てまたは一部が、例えば、本明細書において記載される修飾で修飾され得る。修飾は、例えば、当技術分野で公知で

ある修飾でのリボース糖の２’位置での修飾の使用、例えば、核酸塩基のリボ糖の代わりに修飾された、デオキシリボヌクレオチド、２’－デオキシ－２’－フルオロ（２’－Ｆ）または２’－Ｏ－メチルの使用、およびリン酸基における修飾、例えば、ホスホロチオエート修飾を含み得る。オーバーハングは、標的配列と相同である必要はない。

【０３６９】

一部の実施形態では、センス鎖およびアンチセンス鎖の各残基は、ＬＮＡ、ＨＮＡ、ＣｅＮＡ、２’－メトキシエチル、２’－Ｏ－メチル、２’－Ｏ－アリル、２’－Ｃ－アリル、２’－デオキシまたは２’－フルオロで独立に修飾される。鎖は、２以上の修飾を含有し得る。一部の実施形態では、センス鎖およびアンチセンス鎖の各残基は、２’－Ｏ－メチルまたは２’－フルオロで独立に修飾される。やはり、これらの修飾は、アンチセンス鎖中に存在する二重鎖の少なくとも１つの熱的不安定化修飾に追加されるということは理解されるべきである。

【０３７０】

少なくとも２つの異なる修飾は通常、センス鎖およびアンチセンス鎖上に存在する。それらの２つの修飾は、２’－デオキシ、２’－Ｏ－メチルまたは２’－フルオロ修飾、非環式ヌクレオチドなどであり得る。一部の実施形態では、センス鎖およびアンチセンス鎖は各々、２’－Ｏ－メチルまたは２’－デオキシから選択される２つの異なって修飾されたヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、センス鎖およびアンチセンス鎖の各残基は、２’－Ｏ－メチルヌクレオチド、２’－デオキシヌクレオチド、２’－デオキシ－２’－フルオロヌクレオチド、２’－Ｏ－Ｎ－メチルアセトアミド（２’－Ｏ－ＮＭＡ）ヌクレオチド、２’－Ｏ－ジメチルアミノエトキシエチル（２’－Ｏ－ＤＭＡＥＯＥ）ヌクレオチド、２’－Ｏ－アミノプロピル（２’－Ｏ－ＡＰ）ヌクレオチドまたは２’－アラ－Ｆヌクレオチドで独立に修飾される。やはり、これらの修飾は、アンチセンス鎖中に存在する二重鎖の少なくとも１つの熱的不安定化修飾に追加されるということは理解されるべきである。

【０３７１】

一部の実施形態では、本開示のｄｓＲＮＡ分子は、特に、Ｂ１、Ｂ２、Ｂ３、Ｂ１’、Ｂ２’、Ｂ３’、Ｂ４’領域における交互パターンの修飾を含む。「交互モチーフ」または「交互パターン」という用語は、本明細書で使用される場合、１つまたは複数の修飾を有するモチーフを指し、各修飾は、１つの鎖の交互ヌクレオチドで生じる。交互ヌクレオチドとは、１つおきのヌクレオチド毎に１つまたは３ヌクレオチド毎に１つまたは同様のパターンを指す場合がある。例えば、Ａ、ＢおよびＣが各々、ヌクレオチドへの修飾の１つのタイプを表す場合には、交互モチーフは、「ＡＢＡＢＡＢＡＢＡＢ…」、「ＡＡＢＢＡＡＢＢＡＡＢＢ…」、「ＡＡＢＡＡＢＡＡＢＡＡＢ…」、「ＡＡＡＢＡＡＡＢＡＡＡＢ…」、「ＡＡＢＢＢＡＡＡＢＢＢ…」または「ＡＢＣＡＢＣＡＢＣＡＢＣ…」などであり得る。

【０３７２】

交互モチーフ中に含有される修飾のタイプは、同一である場合も、異なっている場合もある。例えば、Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄが各々、ヌクレオチド上の修飾の１つのタイプを表す場合には、交互ターン、すなわち、１つおきのヌクレオチド上の修飾は、同一である場合があるが、センス鎖またはアンチセンス鎖の各々は、「ＡＢＡＢＡＢ…」、「ＡＣＡＣＡＣ…」、「ＢＤＢＤＢＤ…」または「ＣＤＣＤＣＤ…」などといった交互モチーフ内の修飾のいくつかの可能性から選択され得る。

【０３７３】

一部の実施形態では、本開示のｄｓＲＮＡ分子は、アンチセンス鎖上の交互モチーフの修飾パターンに対してシフトされているセンス鎖上の交互モチーフの修飾パターンを含む。シフトは、センス鎖のヌクレオチドの修飾された基が、アンチセンス鎖のヌクレオチドの異なって修飾された基に対応するようなものであり得る、逆もまた同様。例えば、センス鎖は、ｄｓＲＮＡ二本鎖中のアンチセンス鎖と対形成される場合には、センス鎖中の交互モチーフは、鎖の５’－３’から「ＡＢＡＢＡＢ」で開始する場合があり、アンチセンス鎖中の交互モチーフは、二重鎖領域内の鎖の３’－５’から「ＢＡＢＡＢＡ」で開始する場

合がある。別の例として、センス鎖中の交互モチーフは、鎖の５’－３’から「ＡＡＢＢＡＡＢＢ」で開始する場合があり、アンチセンス鎖中の交互モチーフは、二重鎖領域内の鎖の３’－５’に「ＢＢＡＡＢＢＡＡ」で開始する場合があり、その結果、センス鎖とアンチセンス鎖の間で修飾パターンの完全なまたは部分的なシフトがある。

【０３７４】

本開示のｄｓＲＮＡ分子は、少なくとも１つのホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結をさらに含み得る。ホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結修飾は、鎖の任意の位置においてセンス鎖またはアンチセンス鎖または両方の任意のヌクレオチドで生じ得る。例えば、ヌクレオチド間連結修飾は、センス鎖もしくはアンチセンス鎖上のどのヌクレオチドでも生じる可能性があり、各ヌクレオチド間連結修飾は、センス鎖もしくはアンチセンス鎖上で交互パターンで生じ得る、またはセンス鎖もしくはアンチセンス鎖は、交互パターンで両方のヌクレオチド間連結修飾を含む。センス鎖上のヌクレオチド間連結修飾の交互パターンは、アンチセンス鎖と同一である場合も、異なっている場合もあり、センス鎖上のヌクレオチド間連結修飾の交互パターンは、アンチセンス鎖上のヌクレオチド間連結修飾の交互パターンに対してシフトを有する場合がある。

【０３７５】

一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ分子は、オーバーハング領域中にホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結修飾を含む。例えば、オーバーハング領域は、２つのヌクレオチドの間にホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結を有する２つのヌクレオチドを含む。ヌクレオチド間連結修飾はまた、オーバーハングヌクレオチドを二重鎖領域内の末端の対形成されるヌクレオチドと連結するように行われ得る。例えば、少なくとも２、３、４または全てのオーバーハングヌクレオチドを、ホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結によって連結でき、オーバーハングヌクレオチドを、オーバーハングヌクレオチドと隣接する対形成されるヌクレオチドと連結するさらなるホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結があってもよい。例えば、３ヌクレオチドのうち２つがオーバーハングヌクレオチドであり、３番目は、オーバーハングヌクレオチドに隣接する対形成されるヌクレオチドである、末端の３ヌクレオチドの間に少なくとも２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結があり得る。一部の実施形態では、これらの末端の３ヌクレオチドは、アンチセンス鎖の３’端であり得る。

【０３７６】

一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ分子のセンス鎖は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５または１６のリン酸ヌクレオチド間連結によってわけられる、２～１０のホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結の１～１０のブロックを含み、ホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結の１つは、オリゴヌクレオチド配列中の任意の位置に配置され、前記センス鎖は、ホスホロチオエート、メチルホスホネートおよびリン酸ヌクレオチド間連結の任意の組合せを含むアンチセンス鎖と、またはホスホロチオエートもしくはメチルホスホネートもしくはリン酸連結のいずれかを含むアンチセンス鎖と対形成される。

【０３７７】

一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ分子のアンチセンス鎖は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７または１８のリン酸ヌクレオチド間連結によってわけられる、２つのホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結の２つのブロックを含み、ホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結のうち１つは、オリゴヌクレオチド配列中の任意の位置に配置され、前記アンチセンス鎖は、ホスホロチオエート、メチルホスホネートおよびリン酸ヌクレオチド間連結の任意の組合せを含むセンス鎖と、ホスホロチオエートもしくはメチルホスホネートもしくはリン酸連結のいずれかを含むアンチセンス鎖と対形成される。

【０３７８】

一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ分子のアンチセンス鎖は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５または１６のリン酸ヌクレオチド間連結によってわけられる、３つのホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結の２つのブロックを含み、ホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結のうち１つは、オリゴヌクレオチド配列中の任意の位置に配置され、前記アンチセンス鎖は、ホスホロチオエート、メチルホスホネートおよびリン酸ヌクレオチド間連結の任意の組合せを含むセンス鎖と、またはホスホロチオエートもしくはメチルホスホネートもしくはリン酸連結のいずれかを含むアンチセンス鎖と対形成される。

【０３７９】

一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ分子のアンチセンス鎖は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３または１４のリン酸ヌクレオチド間連結によってわけられる、４つのホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結の２つのブロックを含み、ホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結のうち１つは、オリゴヌクレオチド配列中の任意の位置に配置され、前記アンチセンス鎖は、ホスホロチオエート、メチルホスホネートおよびリン酸ヌクレオチド間連結の任意の組合せを含むセンス鎖と、またはホスホロチオエートもしくはメチルホスホネートもしくはリン酸連結のいずれかを含むアンチセンス鎖と対形成される。

【０３８０】

一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ分子のアンチセンス鎖は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１または１２のリン酸ヌクレオチド間連結によってわけられる、５つのホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結の２つのブロックを含み、ホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結のうち１つは、オリゴヌクレオチド配列中の任意の位置に配置され、前記アンチセンス鎖は、ホスホロチオエート、メチルホスホネートおよびリン酸ヌクレオチド間連結の任意の組合せを含むセンス鎖と、またはホスホロチオエートもしくはメチルホスホネートもしくはリン酸連結のいずれかを含むアンチセンス鎖と対形成される。

【０３８１】

一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ分子のアンチセンス鎖は、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０のリン酸ヌクレオチド間連結によってわけられる、６つのホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結の２つのブロックを含み、ホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結のうち１つは、オリゴヌクレオチド配列中の任意の位置に配置され、前記アンチセンス鎖は、ホスホロチオエート、メチルホスホネートおよびリン酸ヌクレオチド間連結の任意の組合せを含むセンス鎖と、またはホスホロチオエートもしくはメチルホスホネートもしくはリン酸連結のいずれかを含むアンチセンス鎖と対形成される。

【０３８２】

一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ分子のアンチセンス鎖は、１、２、３、４、５、６、７または８つのリン酸ヌクレオチド間連結によってわけられる、７つのホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結の２つのブロックを含み、ホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結のうち１つは、オリゴヌクレオチド配列中の任意の位置に配置され、前記アンチセンス鎖は、ホスホロチオエート、メチルホスホネートおよびリン酸ヌクレオチド間連結の任意の組合せを含むセンス鎖と、またはホスホロチオエートもしくはメチルホスホネートもしくはリン酸連結のいずれかを含むアンチセンス鎖と対形成される。

【０３８３】

一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ分子のアンチセンス鎖は、１、２、３、４、５または６つのリン酸ヌクレオチド間連結によってわけられる、８つのホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結の２つのブロックを含み、ホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結のうち１つは、オリゴヌクレオチド配列中の任意の位置に配置され、前記アンチセンス鎖は、ホスホロチオエート、メチルホスホネー

トおよびリン酸ヌクレオチド間連結の任意の組合せを含むセンス鎖と、またはホスホロチオエートもしくはメチルホスホネートもしくはリン酸連結のいずれかを含むアンチセンス鎖と対形成される。

【０３８４】

一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ分子のアンチセンス鎖は、１、２、３または４つのリン酸ヌクレオチド間連結によってわけられる、９つのホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結の２つのブロックを含み、ホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結のうち１つは、オリゴヌクレオチド配列中の任意の位置に配置され、前記アンチセンス鎖は、ホスホロチオエート、メチルホスホネートおよびリン酸ヌクレオチド間連結の任意の組合せを含むセンス鎖と、またはホスホロチオエートもしくはメチルホスホネートもしくはリン酸連結のいずれかを含むアンチセンス鎖と対形成される。

【０３８５】

一部の実施形態では、本開示のｄｓＲＮＡ分子は、センスまたはアンチセンス鎖の位置１～１０の末端位置内に１つまたは複数のホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結修飾をさらに含む。例えば、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９または１０ヌクレオチドが、センスまたはアンチセンス鎖の一方の末端または両端でホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結によって連結され得る。

【０３８６】

一部の実施形態では、本開示のｄｓＲＮＡ分子は、センスまたはアンチセンス鎖の各々の二重鎖の内部領域の位置１～１０内に１つまたは複数のホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結修飾をさらに含む。例えば、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９または１０ヌクレオチドが、センス鎖の５’端から数えて二重鎖領域の位置８～１６でホスホロチオエートメチルホスホネートヌクレオチド間連結によって連結され得る。ｄｓＲＮＡ分子は、位置１～１０の末端位置内に１つまたは複数のホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結修飾をさらに含んでもよい。

【０３８７】

一部の実施形態では、本開示のｄｓＲＮＡ分子は、センス鎖の位置１～５内に１～５つのホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結修飾および位置１８～２３内に１～５つのホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結修飾（５’端から数えて）ならびにアンチセンス鎖の位置１および２に１～５つのホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結修飾および位置１８～２３内に１～５つ（５’端から数えて）をさらに含む。

【０３８８】

一部の実施形態では、本開示のｄｓＲＮＡ分子は、センス鎖の位置１～５内に１つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾および位置１８～２３内に１つのホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結修飾（５’端から数えて）ならびにアンチセンス鎖の位置１および２に１つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾および位置１８～２３内に２つのホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結修飾（５’端から数えて）をさらに含む。

【０３８９】

一部の実施形態では、本開示のｄｓＲＮＡ分子は、センス鎖の位置１～５内に２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾および位置１８～２３内に１つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾（５’端から数えて）ならびにアンチセンス鎖の位置１および２に１つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾および位置１８～２３内に２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾（５’端から数えて）をさらに含む。

【０３９０】

一部の実施形態では、本開示のｄｓＲＮＡ分子は、センス鎖の位置１～５内に２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾および位置１８～２３内に２つのホスホロチオ

エートヌクレオチド間連結修飾（５’端から数えて）ならびにアンチセンス鎖の位置１および２に１つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾および位置１８～２３内に２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾（５’端から数えて）をさらに含む。

【０３９１】

一部の実施形態では、本開示のｄｓＲＮＡ分子は、センス鎖の位置１～５内に２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾および位置１８～２３内に２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾（５’端から数えて）ならびにアンチセンス鎖の位置１および２に１つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾および位置１８～２３内に１つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾（５’端から数えて）をさらに含む。

【０３９２】

一部の実施形態では、本開示のｄｓＲＮＡ分子は、センス鎖の位置１～５内に１つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾および位置１８～２３内に１つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾（５’端から数えて）ならびにアンチセンス鎖の位置１および２に２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾および位置１８～２３内に２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾（５’端から数えて）をさらに含む。

【０３９３】

一部の実施形態では、本開示のｄｓＲＮＡ分子は、センス鎖の位置１～５内に１つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾および位置１８～２３内に１つ（５’端から数えて）ならびにアンチセンス鎖の位置１および２に２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾および位置１８～２３内に１つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾（５’端から数えて）をさらに含む。

【０３９４】

一部の実施形態では、本開示のｄｓＲＮＡ分子は、センス鎖の位置１～５内に１つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾（５’端から数えて）ならびにアンチセンス鎖の位置１および２に２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾および位置１８～２３内に１つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾（５’端から数えて）をさらに含む。

【０３９５】

一部の実施形態では、本開示のｄｓＲＮＡ分子は、センス鎖の位置１～５内に２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾（５’端から数えて）ならびにアンチセンス鎖の位置１および２に１つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾および位置１８～２３内に２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾（５’端から数えて）をさらに含む。

【０３９６】

一部の実施形態では、本開示のｄｓＲＮＡ分子は、センス鎖の位置１～５内に２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾および位置１８～２３内に１つ（５’端から数えて）ならびにアンチセンス鎖の位置１および２に２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾および位置１８～２３内に１つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾（５’端から数えて）をさらに含む。

【０３９７】

一部の実施形態では、本開示のｄｓＲＮＡ分子は、センス鎖の位置１～５内に２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾および位置１８～２３内に１つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾（５’端から数えて）ならびにアンチセンス鎖の位置１および２に２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾および位置１８～２３内に２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾（５’端から数えて）をさらに含む。

【０３９８】

一部の実施形態では、本開示のｄｓＲＮＡ分子は、センス鎖の位置１～５内に２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾および位置１８～２３内に１つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾（５’端から数えて）ならびにアンチセンス鎖の位置１および２に１つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾および位置１８～２３内に２

つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾（５’端から数えて）をさらに含む。
【０３９９】
一部の実施形態では、本開示のｄｓＲＮＡ分子は、センス鎖の位置１および２に２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾および位置２０および２１に２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾（５’端から数えて）ならびにアンチセンス鎖の位置１に１つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾および位置２１に１つ（５’端から数えて）をさらに含む。
【０４００】
一部の実施形態では、本開示のｄｓＲＮＡ分子は、センス鎖の位置１に１つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾および位置２１に１つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾（５’端から数えて）ならびにアンチセンス鎖の位置１および２に２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾および位置２０および２１に２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾（５’端から数えて）をさらに含む。
【０４０１】
一部の実施形態では、本開示のｄｓＲＮＡ分子は、センス鎖の位置１および２に２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾および位置２１および２２に２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾（５’端から数えて）ならびにアンチセンス鎖の位置１に１つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾および位置２１に１つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾（５’端から数えて）をさらに含む。
【０４０２】
一部の実施形態では、本開示のｄｓＲＮＡ分子は、センス鎖の位置１に１つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾および位置２１に１つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾（５’端から数えて）ならびにアンチセンス鎖の位置１および２に２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾および位置２１および２２に２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾（５’端から数えて）をさらに含む。
【０４０３】
一部の実施形態では、本開示のｄｓＲＮＡ分子は、センス鎖の位置１および２に２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾および位置２２および２３に２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾（５’端から数えて）ならびにアンチセンス鎖の位置１に１つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾および位置２１に１つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾（５’端から数えて）をさらに含む。
【０４０４】
一部の実施形態では、本開示のｄｓＲＮＡ分子は、センス鎖の位置１に１つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾および位置２１に１つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾（５’端から数えて）ならびにアンチセンス鎖の位置１および２に２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾および位置２３および２３に２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結修飾（５’端から数えて）をさらに含む。
【０４０５】
一部の実施形態では、本開示の化合物は、骨格キラル中心のパターンを含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の一般的なパターンは、Ｓｐ立体配置において少なくとも５つのヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の一般的なパターンは、Ｓｐ立体配置において少なくとも６つのヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の一般的なパターンは、Ｓｐ立体配置において少なくとも７つのヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の一般的なパターンは、Ｓｐ立体配置において少なくとも８つのヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の一般的なパターンは、Ｓｐ立体配置において少なくとも９つのヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の一般的なパターンは、Ｓｐ立体配置において少なくとも１０のヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の一般的なパターンは、Ｓｐ立体配置において少なくとも１１のヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の一般的なパターンは、Ｓｐ立

体配置において少なくとも１２のヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の一般的なパターンは、Ｓｐ立体配置において少なくとも１３のヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の一般的なパターンは、Ｓｐ立体配置において少なくとも１４のヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の一般的なパターンは、Ｓｐ立体配置において少なくとも１５のヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の一般的なパターンは、Ｓｐ立体配置において少なくとも１６のヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の一般的なパターンは、Ｓｐ立体配置において少なくとも１７のヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の一般的なパターンは、Ｓｐ立体配置において少なくとも１８のヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の一般的なパターンは、Ｓｐ立体配置において少なくとも１９のヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の一般的なパターンは、Ｒｐ立体配置において８つ以下のヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の一般的なパターンは、Ｒｐ立体配置において７つ以下のヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の一般的なパターンは、Ｒｐ立体配置において６つ以下のヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の一般的なパターンは、Ｒｐ立体配置において５つ以下のヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の一般的なパターンは、Ｒｐ立体配置において４つ以下のヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の一般的なパターンは、Ｒｐ立体配置において３つ以下のヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の一般的なパターンは、Ｒｐ立体配置において２つ以下のヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の一般的なパターンは、Ｒｐ立体配置において１つ以下のヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の一般的なパターンは、８つ以下のキラルではないヌクレオチド間連結を含む（限定されない例として、ホスホジエステル）。一部の実施形態では、骨格キラル中心の一般的なパターンは、７つ以下のキラルではないヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の一般的なパターンは、６つ以下のキラルではないヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の一般的なパターンは、５つ以下のキラルではないヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の一般的なパターンは、４つ以下のキラルではないヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の一般的なパターンは、３つ以下のキラルではないヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の一般的なパターンは、２つ以下のキラルではないヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の一般的なパターンは、１つ以下のキラルではないヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の一般的なパターンは、Ｓｐ立体配置において少なくとも１０のヌクレオチド間連結および８つ以下のキラルではないヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の一般的なパターンは、Ｓｐ立体配置において少なくとも１１のヌクレオチド間連結および７つ以下のキラルではないヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の一般的なパターンは、Ｓｐ立体配置において少なくとも１２のヌクレオチド間連結および６つ以下のキラルではないヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の一般的なパターンは、Ｓｐ立体配置において少なくとも１３のヌクレオチド間連結および６つ以下のキラルではないヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の一般的なパターンは、Ｓｐ立体配置において少なくとも１４のヌクレオチド間連結および５つ以下のキラルではないヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の一般的なパターンは、Ｓｐ立体配置において少なくとも１５のヌクレオチド間連結および４つ以下のキラルではないヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態では、Ｓｐ立体配置におけるヌクレオチド間連結は、連続であってもよく、連続でなくてもよい。一部の実施形態では、Ｒｐ立体配置におけるヌクレオチド間連結は、連続であってもよく、連続でなくてもよい。一部の実施形態では、キラルではないヌクレオチド間連結は、連続であってもよく、連続でなくてもよい。

【０４０６】
一部の実施形態では、本開示の化合物は、立体化学ブロックであるブロックを含む。一部の実施形態では、ブロックは、ブロックの各ヌクレオチド間連結がＲｐである点でＲｐブロックである。一部の実施形態では、５’－ブロックは、Ｒｐブロックである。一部の実施形態では、３’－ブロックは、Ｒｐブロックである。一部の実施形態では、ブロックは、ブロックの各ヌクレオチド間連結がＳｐである点でＳｐブロックである。一部の実施形態では、５’－ブロックは、Ｓｐブロックである。一部の実施形態では、３’－ブロックは、Ｓｐブロックである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲｐおよびＳｐブロックの両方を含む。一部の実施形態では、提供されたオリゴヌクレオチドは、１つまたは複数のＲｐを含むが、Ｓｐブロックを含まない。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つまたは複数のＳｐを含むが、Ｒｐブロックを含まない。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つまたは複数の、各ヌクレオチド間連結が天然リン酸連結であるＰＯブロックを含む。

【０４０７】
一部の実施形態では、本開示の化合物は、各糖部分が２’－Ｆ修飾を含むＳｐブロックである５’－ブロックを含む。一部の実施形態では、５’－ブロックは、ヌクレオチド間連結の各々が、修飾されたヌクレオチド間連結であり、各糖部分が、２’－Ｆ修飾を含むＳｐブロックである。一部の実施形態では、５’－ブロックは、ヌクレオチド間連結の各々が、ホスホロチオエート連結であり、各糖部分が、２’－Ｆ修飾を含むＳｐブロックである。一部の実施形態では、５’－ブロックは、４以上のヌクレオシド単位を含む。一部の実施形態では、５’－ブロックは、５以上のヌクレオシド単位を含む。一部の実施形態では、５’－ブロックは、６以上のヌクレオシド単位を含む。一部の実施形態では、５’－ブロックは、７以上のヌクレオシド単位を含む。一部の実施形態では、３’－ブロックは、各糖部分が、２’－Ｆ修飾を含むＳｐブロックである。一部の実施形態では、３’－ブロックは、ヌクレオチド間連結の各々が、修飾されたヌクレオチド間連結であり、各糖部分が、２’－Ｆ修飾を含むＳｐブロックである。一部の実施形態では、３’－ブロックは、ヌクレオチド間連結の各々が、ホスホロチオエート連結であり、各糖部分が２’－Ｆ修飾を含むＳｐブロックである。一部の実施形態では、３’－ブロックは、４以上のヌクレオシド単位を含む。一部の実施形態では、３’－ブロックは、５以上のヌクレオシド単位を含む。一部の実施形態では、３’－ブロックは、６以上のヌクレオシド単位を含む。一部の実施形態では、３’－ブロックは、７以上のヌクレオシド単位を含む。

【０４０８】
一部の実施形態では、本開示の化合物は、領域中にあるタイプのヌクレオシドを含み、またはオリゴヌクレオチドに、特定のタイプのヌクレオチド間連結、例えば、天然のリン酸連結、修飾されたヌクレオチド間連結、Ｒｐキラルヌクレオチド間連結、Ｓｐキラルヌクレオチド間連結などが続く。一部の実施形態では、Ａに、Ｓｐが続く。一部の実施形態では、Ａに、Ｒｐが続く。一部の実施形態では、Ａに、天然のリン酸連結（ＰＯ）が続く。一部の実施形態では、Ｕに、Ｓｐが続く。一部の実施形態では、Ｕに、Ｒｐが続く。一部の実施形態では、Ｕに、天然のリン酸連結（ＰＯ）が続く。一部の実施形態では、Ｃに、Ｓｐが続く。一部の実施形態では、Ｃに、Ｒｐが続く。一部の実施形態では、Ｃに、天然のリン酸連結（ＰＯ）が続く。一部の実施形態では、Ｇに、Ｓｐが続く。一部の実施形態では、Ｇに、Ｒｐが続く。一部の実施形態では、Ｇに、天然のリン酸連結（ＰＯ）が続く。一部の実施形態では、ＣおよびＵに、Ｓｐが続く。一部の実施形態では、ＣおよびＵに、Ｒｐが続く。一部の実施形態では、ＣおよびＵに、天然のリン酸連結（ＰＯ）が続く。一部の実施形態では、ＡおよびＧに、Ｓｐが続く。一部の実施形態では、ＡおよびＧに、Ｒｐが続く。

【０４０９】
一部の実施形態では、本開示のｄｓＲＮＡ分子は、標的との、二本鎖内のミスマッチ（複数可）またはそれらの組合せを含む。ミスマッチは、オーバーハング領域または二重鎖領域中に生じ得る。塩基対は、解離または融解を促進するその傾向に基づいてランク付け

できる（例えば、特定の対形成の会合または解離の自由エネルギーで、最も簡単なアプローチは、個々の対に基づいて対を調べることであるが、次の隣接分析または同様の分析も使用できる）。解離の促進の点では：Ａ：ＵはＧ：Ｃを上回って好ましく、Ｇ：ＵはＧ：Ｃを上回って好ましく、Ｉ：ＣはＧ：Ｃを上回って好ましい（Ｉ＝イノシン）。ミスマッチ、例えば、非正準対形成または正準対形成以外のもの（本明細書において別の場所で記載されるような）は、正準（Ａ：Ｔ、Ａ：Ｕ、Ｇ：Ｃ）対形成を上回って好ましく、ユニバーサル塩基を含む対形成は正準対形成を上回って好ましい。

【０４１０】

一部の実施形態では、本開示のｄｓＲＮＡ分子は、二本鎖の５’端でのアンチセンス鎖の解離を促進するために、Ａ：Ｕ、Ｇ：Ｕ、Ｉ：ＣおよびミスマッチＡ対、例えば、非正準対形成または正準対形成以外のものまたはユニバーサル塩基を含む対形成の群から独立に選択され得る、アンチセンス鎖の５’端から二重鎖領域内の最初の１、２、３、４または５つの塩基対のうち少なくとも１つを含む。

【０４１１】

一部の実施形態では、アンチセンス鎖中の５’端から二重鎖領域内の１位置のヌクレオチドは、Ａ、ｄＡ、ｄＵ、ＵおよびｄＴからなる群から選択される。あるいは、アンチセンス鎖の５’端から二重鎖領域内の最初の１、２または３つの塩基対のうち少なくとも１つは、ＡＵ塩基対である。例えば、アンチセンス鎖の５’端から二重鎖領域内の最初の塩基対は、ＡＵ塩基対である。

【０４１２】

一本鎖または二本鎖オリゴヌクレオチドの任意の位置で、ジヌクレオチドのホスホジエステル（ＰＯ）、ホスホロチオエート（ＰＳ）またはホスホロジチオエート（ＰＳ２）連結の３’端に、４’－修飾されたまたは５’－修飾されたヌクレオチドを導入することは、ヌクレオチド間連結に対して立体的効果を発揮し、ひいては、それをヌクレアーゼから保護し、安定化できるということが見出された。

【０４１３】

一部の実施形態では、５’－修飾されたヌクレオシドが、一本鎖または二本鎖ｓｉＲＮＡの任意の位置でジヌクレオチドの３’端に導入される。例えば、５’－アルキル化ヌクレオシドを、一本鎖または二本鎖ｓｉＲＮＡの任意の位置でジヌクレオチドの３’端に導入できる。リボース糖の５’位置のアルキル基は、ラセミ体またはキラル的に純粋なＲもしくはＳ異性体であり得る。例示的な５’－アルキル化ヌクレオシドとして、５’－メチルヌクレオシドがある。５’－メチルは、ラセミ体またはキラル的に純粋なＲもしくはＳ異性体のいずれかであり得る。

【０４１４】

一部の実施形態では、４’－修飾されたヌクレオシドが、一本鎖または二本鎖ｓｉＲＮＡの任意の位置でジヌクレオチドの３’端に導入される。例えば、４’－アルキル化ヌクレオシドを、一本鎖または二本鎖ｓｉＲＮＡの任意の位置でジヌクレオチドの３’端に導入できる。リボース糖の５’位置のアルキル基は、ラセミ体またはキラル的に純粋なＲもしくはＳ異性体であり得る。例示的な４’－アルキル化ヌクレオシドとして、４’－メチルヌクレオシドがある。４’－メチルは、ラセミ体またはキラル的に純粋なＲもしくはＳ異性体のいずれかであり得る。あるいは、４’－Ｏ－アルキル化ヌクレオシドを、一本鎖または二本鎖ｓｉＲＮＡの任意の位置でジヌクレオチドの３’端に導入できる。リボース糖の４’－Ｏ－アルキルは、ラセミ体またはキラル的に純粋なＲもしくはＳ異性体であり得る。例示的４’－Ｏ－アルキル化ヌクレオシドとして、４’－Ｏ－メチルヌクレオシドがある。４’－Ｏ－メチルは、ラセミ体またはキラル的に純粋なＲもしくはＳ異性体のいずれかであり得る。

【０４１５】

一部の実施形態では、５’－アルキル化ヌクレオシドが、ｄｓＲＮＡのセンス鎖またはアンチセンス鎖の任意の位置で導入され、このような修飾は、ｄｓＲＮＡの効力を維持または改良する。５’－アルキルは、ラセミ体またはキラル的に純粋なＲもしくはＳ異性体

のいずれかであり得る。例示的５’－アルキル化ヌクレオシドとして、５’－メチルヌクレオシドがある。５’－メチルは、ラセミ体またはキラル的に純粋なＲもしくはＳ異性体のいずれかであり得る。

【０４１６】

一部の実施形態では、４’－アルキル化ヌクレオシドが、ｄｓＲＮＡのセンス鎖またはアンチセンス鎖の任意の位置で導入され、このような修飾は、ｄｓＲＮＡの効力を維持または改良する。４’－アルキルは、ラセミ体またはキラル的に純粋なＲもしくはＳ異性体のいずれかであり得る。例示的４’－アルキル化ヌクレオシドとして、４’－メチルヌクレオシドがある。４’－メチルは、ラセミ体またはキラル的に純粋なＲもしくはＳ異性体のいずれかであり得る。

【０４１７】

一部の実施形態では、４’－Ｏ－アルキル化ヌクレオシドは、ｄｓＲＮＡのセンス鎖またはアンチセンス鎖の任意の位置で導入され、このような修飾は、ｄｓＲＮＡの効力を維持または改良する。５’－アルキルは、ラセミ体またはキラル的に純粋なＲもしくはＳ異性体のいずれかであり得る。例示的４’－Ｏ－アルキル化ヌクレオシドとして、４’－Ｏ－メチルヌクレオシドがある。４’－Ｏ－メチルは、ラセミ体またはキラル的に純粋なＲもしくはＳ異性体のいずれかであり得る。

【０４１８】

一部の実施形態では、本開示のｄｓＲＮＡ分子は、２’－５’連結（２’－Ｈ、２’－ＯＨおよび２’－ＯＭｅを有し、Ｐ＝ＯまたはＰ＝Ｓである）を含み得る。例えば、２’－５’連結修飾を、ヌクレアーゼ耐性を促進するために、もしくはセンスのアンチセンス鎖への結合を阻害するために使用できる、またはＲＩＳＣによるセンス鎖活性化を避けるためにセンス鎖の５’端で使用できる。

【０４１９】

他の実施形態では、本開示のｄｓＲＮＡ分子は、Ｌ糖（例えば、２’－Ｈ、２’－ＯＨおよび２’－ＯＭｅを有するＬリボース、Ｌ－アラビノース）を含み得る。例えば、これらのＬ糖修飾を、ヌクレアーゼ耐性を促進するために、もしくはセンスのアンチセンス鎖への結合を阻害するために使用できる、またはＲＩＳＣによるセンス鎖活性化を避けるためにセンス鎖の５’端で使用できる。

【０４２０】

種々の刊行物に多量体ｓｉＲＮＡが記載されており、これらは全て、本開示のｄｓＲＮＡとともに使用できる。このような刊行物には、その全体が本明細書に組み込まれるＷＯ２００７／０９１２６９、ＵＳ７８５８７６９、ＷＯ２０１０／１４１５１１、ＷＯ２００７／１１７６８６、ＷＯ２００９／０１４８８７およびＷＯ２０１１／０３１５２０が含まれる。

【０４２１】

一部の実施形態では、本開示のｄｓＲＮＡ分子は、５’リン酸化されているか、または５’プライム末端にホスホリル類似体を含む。５’リン酸修飾は、ＲＩＳＣ媒介性遺伝子サイレンシングと適合するものを含む。適した修飾として、５’－モノホスフェート（（ＨＯ）$_2$（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’）、５’－ジホスフェート（（ＨＯ）$_2$（Ｏ）Ｐ－Ｏ－Ｐ（ＨＯ）（Ｏ）－Ｏ－５’）、５’－トリホスフェート（（ＨＯ）$_2$（Ｏ）Ｐ－Ｏ－（ＨＯ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－Ｐ（ＨＯ）（Ｏ）－Ｏ－５’）、５’－グアノシンキャップ（７－メチル化されたものまたはメチル化されていないもの）（７ｍ－Ｇ－Ｏ－５’－（ＨＯ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－（ＨＯ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－Ｐ（ＨＯ）（Ｏ）－Ｏ－５’）、５’－アデノシンキャップ（Ａｐｐｐ）および任意の修飾または未修飾のヌクレオチドキャップ構造（Ｎ－Ｏ－５’－（ＨＯ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－（ＨＯ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－Ｐ（ＨＯ）（Ｏ）－Ｏ－５’）、５’－モノチオリン酸（ホスホロチオエート、（ＨＯ）$_2$（Ｓ）Ｐ－Ｏ－５’）、５’－モノジチオリン酸（ホスホロジチオエート、（ＨＯ）（ＨＳ）（Ｓ）Ｐ－Ｏ－５’）、５’－ホスホロチオレート（（ＨＯ）２（Ｏ）Ｐ－Ｓ－５’）、酸素／硫黄置換されたーリン酸、二リン酸および三リン酸の任意のさらなる組合せ（例えば、５’－アルファ－チオ三リン酸、５’－

ガンマ－チオ三リン酸など）、５’－ホスホロアミダイト（（ＨＯ)$_2$（Ｏ）Ｐ－ＮＨ－５’、（ＨＯ）（ＮＨ$_2$）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’）、５’－アルキルホスホネート（Ｒ＝アルキル＝メチル、エチル、イソプロピル、プロピルなど、例えば、ＲＰ（ＯＨ）（Ｏ）－Ｏ－５’－、５’－アルケニルホスホネート（すなわち、ビニル、置換ビニル）、（ＯＨ)$_2$（Ｏ）Ｐ－５’－ＣＨ２－）、５’－アルキルエーテルホスホネート（Ｒ＝アルキルエーテル＝メトキシメチル（ＭｅＯＣＨ２－）、エトキシメチルなど、例えば、ＲＰ（ＯＨ）（Ｏ）－Ｏ－５’－）が挙げられる。一例では、修飾は、ｄｓＲＮＡ分子のアンチセンス鎖中に配置できる。

【０４２２】

リンカー

一部の実施形態では、本明細書において記載されるコンジュゲートまたはリガンドを、切断可能である場合も、切断可能でない場合もある種々のリンカーを用いてｉＲＮＡオリゴヌクレオチドに付着させることができる。

【０４２３】

リンカーは、通常、直接結合または酸素もしくは硫黄などの原子、ＮＲ８、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）ＮＨ、ＳＯ、ＳＯ$_2$、ＳＯ$_2$ＮＨなどの単位またはそれだけには限らないが、１つもしくは複数のメチレンがＯ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、ＳＯ$_2$、Ｎ（Ｒ８）、Ｃ（Ｏ）によって中断または終結され得る、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキルアリールアルキル、アルキルアリールアルケニル、アルキルアリールアルキニル、アルケニルアリールアルキル、アルケニルアリールアルケニル、アルケニルアリールアルキニル、アルキニルアリールアルキル、アルキニルアリールアルケニル、アルキニルアリールアルキニル、アルキルヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリールアルケニル、アルキルヘテロアリールアルキニル、アルケニルヘテロアリールアルキル、アルケニルヘテロアリールアルケニル、アルケニルヘテロアリールアルキニル、アルキニルヘテロアリールアルキル、アルキニルヘテロアリールアルケニル、アルキニルヘテロアリールアルキニル、アルキルヘテロシクリルアルキル、アルキルヘテロシクリルアルケニル、アルキルヘテロシクリルアルキニル（ａｌｋｙｌｈｅｒｅｒｏｃｙｃｌｙｌａｌｋｙｎｙｌ）、アルケニルヘテロシクリルアルキル、アルケニルヘテロシクリルアルケニル、アルケニルヘテロシクリルアルキニル、アルキニルヘテロシクリルアルキル、アルキニルヘテロシクリルアルケニル、アルキニルヘテロシクリルアルキニル、アルキルアリール、アルケニルアリール、アルキニルアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルヘテロアリール、アルキニルヘテロアリール（ａｌｋｙｎｙｌｈｅｒｅｒｏａｒｙｌ）、Ｒ８が、水素、アシル、脂肪族もしくは置換脂肪族である、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換複素環式などの原子の鎖を含む。一部の実施形態では、リンカーは、約１～２４個原子、２～２４、３～２４、４～２４、５～２４、６～２４、６～１８、７～１８、８～１８個の原子、７～１７、８～１７、６～１６、７～１６または８～１６個の原子である。

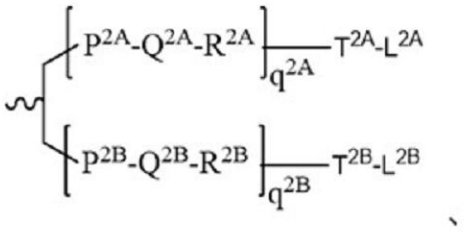
【０４２４】

一部の実施形態では、本開示のｄｓＲＮＡは、式（ＸＸＸＩ）～（ＸＸＸＩＶ）のいずれかにおいて示される構造の群から選択される二価または三価分岐リンカーにコンジュゲートされる：

【０４２５】

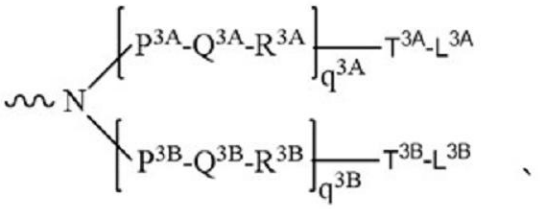
【化２６】

式ＸＸＸＩ

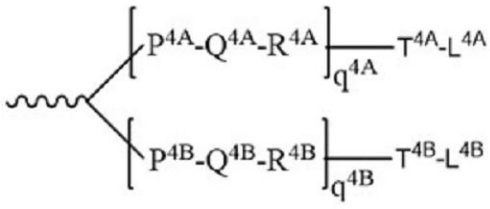


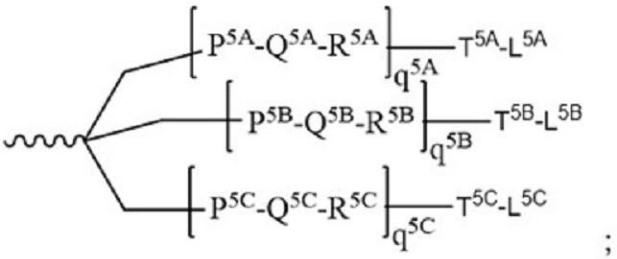
、

式ＸＸＸＩＩ



、





;

式ＸＸＸＩＩＩ

式ＸＸＸＩＶ

［式中、

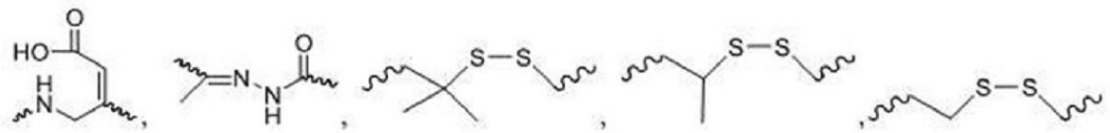
ｑ２Ａ、ｑ２Ｂ、ｑ３Ａ、ｑ３Ｂ、ｑ４Ａ、ｑ４Ｂ、ｑ５Ａ、ｑ５Ｂおよびｑ５Ｃは、各出現について独立に、０～２０を表し、反復単位は、同一である場合も、異なる場合もあり、

Ｐ^{2A}、Ｐ^{2B}、Ｐ^{3A}、Ｐ^{3B}、Ｐ^{4A}、Ｐ^{4B}、Ｐ^{5A}、Ｐ^{5B}、Ｐ^{5C}、Ｔ^{2A}、Ｔ^{2B}、Ｔ^{3A}、Ｔ^{3B}、Ｔ^{4A}、Ｔ^{4B}、Ｔ^{4A}、Ｔ^{5B}、Ｔ^{5C}は、各出現について各々独立に、存在しない、ＣＯ、ＮＨ、Ｏ、Ｓ、ＯＣ（Ｏ）、ＮＨＣ（Ｏ）、ＣＨ$_2$、ＣＨ$_2$ＮＨまたはＣＨ$_2$Ｏであり、

Ｑ^{2A}、Ｑ^{2B}、Ｑ^{3A}、Ｑ^{3B}、Ｑ^{4A}、Ｑ^{4B}、Ｑ^{5A}、Ｑ^{5B}、Ｑ^{5C}は、各出現について独立に、存在しない、アルキレン、置換アルキレンであり、１つまたは複数のメチレンは、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、ＳＯ$_2$、Ｎ（Ｒ^{N}）、Ｃ（Ｒ’）＝Ｃ（Ｒ’’）、Ｃ≡Ｃまたは Ｃ（Ｏ）のうち１つまたは複数によって中断または終結され得る、

Ｒ^{2A}、Ｒ^{2B}、Ｒ^{3A}、Ｒ^{3B}、Ｒ^{4A}、Ｒ^{4B}、Ｒ^{5A}、Ｒ^{5B}、Ｒ^{5C}は、各出現について各々独立に、存在しない、ＮＨ、Ｏ、Ｓ、ＣＨ$_2$、Ｃ（Ｏ）Ｏ、Ｃ（Ｏ）ＮＨ、ＮＨＣＨ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）、－Ｃ（Ｏ）－ＣＨ（Ｒ^{a}）－ＮＨ－、ＣＯ、ＣＨ＝Ｎ－Ｏ、

【化２７】



またはヘテロシクリルであり、

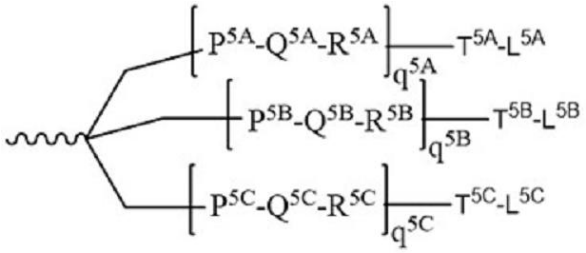
Ｌ^{2A}、Ｌ^{2B}、Ｌ^{3A}、Ｌ^{3B}、Ｌ^{4A}、Ｌ^{4B}、Ｌ^{5A}、Ｌ^{5B}およびＬ^{5C}は、リガ

ンド、すなわち、各出現について各々独立に、単糖（例えば、ＧａｌＮＡｃ）、二糖、三糖、四糖、オリゴ糖または多糖を表し、Ｒ^{a}は、Ｈまたはアミノ酸側鎖である］。

【０４２６】

式（ＸＸＸＶ）のもの：

【化２８】



などの三価コンジュゲート性ＧａｌＮＡｃ誘導体は、標的遺伝子の発現を阻害するためにＲＮＡｉ剤とともに使用するために特に有用である。

［式中、Ｌ^{5A}、Ｌ^{5B}およびＬ^{5C}は、単糖、例えば、ＧａｌＮＡｃ誘導体を表す］

【０４２７】

ＧａｌＮＡｃ誘導体をコンジュゲートする適した二価および三価分岐リンカー基の例として、それだけには限らないが、式ＩＩ、ＶＩＩ、ＸＩ、ＸおよびＸＩＩＩのような上記で列挙された構造が挙げられる。

【０４２８】

切断可能な連結基とは、細胞の外側で十分に安定であるが、標的細胞中に入ると、切断されて、リンカーが一緒に保持している２つの部分を放出するものである。一部の実施形態では、切断可能な連結基は、対象の血液において、または第２の参照条件下（血液または血清において見出される条件を模倣または表すように選択され得る）よりも、標的細胞において、または第１の参照条件下（例えば、細胞内条件を模倣または表すように選択され得る）で、少なくとも約１０倍、２０倍、３０倍、４０倍、５０倍、６０倍、７０倍、８０倍、９０倍またはそれより多く、または少なくとも約１００倍速く切断される。

【０４２９】

切断可能な連結基は、切断剤、例えば、ｐＨ、酸化還元電位または分解性分子の存在の影響を受けやすい。一般に、切断剤は、血清または血液においてよりも細胞の内側で、より一般的であるか、またはより高いレベルもしくは活性で見出される。このような分解剤の例として、特定の基質のために選択される、または基質特異性を有さない酸化還元剤が挙げられ、例えば、酸化酵素もしくは還元酵素または還元によって酸化還元切断可能な連結基を分解できる、細胞中に存在する、メルカプタンなどの還元剤、エステラーゼ、エンドソームまたは酸性環境を作出できる薬剤、例えば、５以下のｐＨをもたらすもの、一般酸、ペプチダーゼ（基質特異的であり得る）およびホスファターゼとして作用することによって酸切断可能な連結基を加水分解もしくは分解できる酵素を含む。

【０４３０】

切断可能な連結基、例えば、ジスルフィド結合は、ｐＨの影響を受けやすい場合がある。ヒト血清のｐＨは７．４であるが、平均細胞内ｐＨはわずかに低く、約７．１～７．３の範囲である。エンドソームは、５．５～６．０の範囲のより酸性のｐＨを有し、リソソームは、およそ５．０のさらにより酸性のｐＨを有する。いくつかのリンカーは、適したｐＨで切断され、それによって、細胞の内側でリガンドからカチオン性脂質を細胞の所望のコンパートメント中に放出する切断可能な連結基を有するであろう。

【０４３１】

リンカーは、特定の酵素によって切断可能である切断可能な連結基を含み得る。リンカー中に組み込まれる切断可能な連結基の種類は、標的化されるべき細胞に応じて変わり得る。

【０４３２】
一般に、候補の切断可能な連結基の適合性は、分解剤（または条件）の、候補連結基を切断する能力を試験することによって評価できる。また、血液中で、または他の非標的組織と接触する場合に、切断に抵抗する能力について候補の切断可能な連結基を試験することも望ましいであろう。したがって、第１および第２の条件の間の切断に対する相対的感受性を決定でき、第１のものは、標的細胞において切断を示すように選択され、第２のものは、他の組織または生物学的流体、例えば、血液もしくは血清において切断を示すように選択される。評価は、無細胞系において、細胞において、細胞培養物において、臓器においてまたは組織培養物において、または動物全体において実施できる。細胞不含または培養条件において最初の評価を行うことおよび動物全体におけるさらなる評価によって確認することは、有用であり得る。一部の実施形態では、有用な候補化合物は、血液もしくは血清（または細胞外条件を模倣するように選択されたインビトロ条件下で）と比較して、細胞において（または細胞内条件を模倣するように選択されたインビトロ条件下で）少なくとも約２、４、１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０または約１００倍速く切断される。
【０４３３】
酸化還元切断可能な連結基
一部の実施形態では、切断可能な連結基は、還元または酸化の際に切断される酸化還元切断可能な連結基である。還元的に切断可能な連結基の例として、ジスルフィド連結基（－Ｓ－Ｓ－）がある。候補の切断可能な連結基が適した「還元的に切断可能な連結基」であるか、または、例えば、特定のｉＲＮＡ部分および特定の標的化剤とともに使用するのに適しているか否かを決定するために、本明細書において記載される方法に目を向けることができる。例えば、細胞、例えば、標的細胞において観察されるであろう切断の速度を模倣する、当技術分野で公知の試薬を使用してジチオトレイトール（ＤＴＴ）または他の還元剤とともにインキュベートすることによって、候補を評価できる。候補はまた、血液または血清条件を模倣するように選択された条件下で評価できる。あるものでは、候補化合物は、血液において最大で約１０％切断される。他の実施形態では、有用な候補化合物は、血液（または細胞外条件を模倣するように選択されたインビトロ条件下）と比較して、細胞において（または細胞内条件を模倣するように選択されたインビトロ条件下で）少なくとも約２、４、１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０または約１００倍速く分解される。候補化合物の切断の速度は、細胞外媒体を模倣するように選択された条件と比較して、細胞内媒体を模倣するように選択された条件下で標準酵素動態学アッセイを使用して決定できる。
【０４３４】
リン酸ベースの切断可能な連結基
一部の実施形態では、切断可能なリンカーは、リン酸ベースの切断可能な連結基を含む。リン酸ベースの切断可能な連結基は、リン酸基を分解または加水分解する薬剤によって切断される。細胞中のリン酸基を切断する薬剤の例として、細胞中のホスファターゼなどの酵素がある。リン酸ベースの連結基の例は、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲｋ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＯＲｋ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＳＲｋ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲｋ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲｋ）－Ｓ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲｋ）－Ｓ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＯＲｋ）－Ｓ－、－Ｓ－Ｐ（Ｓ）（ＯＲｋ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（Ｒｋ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（Ｒｋ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（Ｒｋ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｓ）（Ｒｋ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（Ｒｋ）－Ｓ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（　Ｒｋ）－Ｓ－［式中、Ｒｋは、各出現について各々独立に、Ｃ１～Ｃ２０アルキル、Ｃ１～Ｃ２０ハロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、またはＣ７～Ｃ１２アラルキルであってもよい］である。一部の実施形態では、リン酸ベースの連結基として、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＯＨ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＳＨ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｓ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｓ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＯＨ）－Ｓ－、－Ｓ－Ｐ（Ｓ）（ＯＨ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（Ｈ）－Ｏ－、－

Ｏ－Ｐ（Ｓ）（Ｈ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（Ｈ）－Ｏ、－Ｓ－Ｐ（Ｓ）（Ｈ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（Ｈ）－Ｓ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（Ｈ）－Ｓ－がある。一部の実施形態では、リン酸ベースの連結基は、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－である。これらの候補は、上記のものと類似の方法を使用して評価できる。

【０４３５】

酸切断可能な連結基

一部の実施形態では、切断可能なリンカーは、酸切断可能な連結基を含む。酸切断可能な連結基は、酸性条件下で切断される連結基である。一部の実施形態では、酸切断可能な連結基は、約６．５以下の（例えば、約６．０、５．７５、５．５、５．２５、５．０またはそれより低い）ｐＨを有する酸性環境において、または一般酸として作用できる酵素などの薬剤によって切断される。細胞では、特定の低ｐＨオルガネラ、例えば、エンドソームおよびリソソームは、酸切断可能な連結基のための切断環境を提供できる。酸切断可能な連結基の例として、それだけには限らないが、ヒドラゾン、エステルおよびアミノ酸のエステルが挙げられる。酸切断可能な基は、一般式－Ｃ＝ＮＮ－、Ｃ（Ｏ）Ｏまたは－ＯＣ（Ｏ）を有し得る。一部の実施形態では、エステルの酸素と結合している炭素（アルコキシ基）が、アリール基、置換アルキル基または第三級アルキル基、例えば、ジメチルペンチルもしくはｔ－ブチルである。これらの候補は、上記のものと類似の方法を使用して評価できる。

【０４３６】

エステルベースの切断可能な連結基

一部の実施形態では、切断可能なリンカーは、エステルベースの切断可能な連結基を含む。エステルベースの切断可能な連結基は、細胞中のエステラーゼおよびアミダーゼなどの酵素によって切断される。エステルベースの切断可能な連結基の例として、それだけには限らないが、アルキレン、アルケニレンおよびアルキニレン基のエステルが挙げられる。エステル切断可能な連結基は、一般式－Ｃ（Ｏ）Ｏ－または－ＯＣ（Ｏ）－を有する。これらの候補は、上記のものと類似の方法を使用して評価できる。

【０４３７】

ペプチドベースの切断可能な連結基

一部の実施形態では、切断可能なリンカーは、ペプチドベースの切断可能な連結基を含む。ペプチドベースの切断可能な連結基は、細胞中のペプチダーゼおよびプロテアーゼなどの酵素によって切断される。ペプチドベースの切断可能な連結基は、アミノ酸の間で形成され、オリゴペプチド（例えば、ジペプチド、トリペプチドなど）およびポリペプチドをもたらすペプチド結合である。ペプチドベースの切断可能な基は、アミド基（－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－）を含まない。アミド基は、任意のアルキレン、アルケニレンまたはアルキネレンの間で形成され得る。ペプチド結合は、アミノ酸の間で形成され、ペプチドおよびタンパク質をもたらすアミド結合の特別なタイプである。ペプチドベースの切断基は、一般に、アミノ酸の間で形成され、ペプチドおよびタンパク質をもたらす、ペプチド結合（すなわち、アミド結合）に限定され、アミド官能基全体を含まない。ペプチドベースの切断可能な連結基は、一般式－ＮＨＣＨＲＡＣ（Ｏ）ＮＨＣＨＲＢＣ（Ｏ）－（式中、ＲＡおよびＲＢは、２つの隣接するアミノ酸のＲ基である）を有する。これらの候補は、上記のものと類似の方法を使用して評価できる。

【０４３８】

ＲＮＡコンジュゲートの調製を教示する代表的な米国特許として、それだけには限らないが、米国特許第４，８２８，９７９号、同４，９４８，８８２号、同５，２１８，１０５号、同５，５２５，４６５号、同５，５４１，３１３号、同５，５４５，７３０号、同５，５５２，５３８号、同５，５７８，７１７号、同５，５８０，７３１号、同５，５９１，５８４号、同５，１０９，１２４号、同５，１１８，８０２号、同５，１３８，０４５号、同５，４１４，０７７号、同５，４８６，６０３号、同５，５１２，４３９号、同５，５７８，７１８号、同５，６０８，０４６号、同４，５８７，０４４号、同４，６０５，７３５号、同４，６６７，０２５号、同４，７６２，７７９号、同４，７８９，７３

７号、同４，８２４，９４１号、同４，８３５，２６３号、同４，８７６，３３５号、同４，９０４，５８２号、同４，９５８，０１３号、同５，０８２，８３０号、同５，１１２，９６３号、同５，２１４，１３６号、同５，０８２，８３０号、同５，１１２，９６３号、同５，２１４，１３６号、同５，２４５，０２２号、同５，２５４，４６９号、同５，２５８，５０６号、同５，２６２，５３６号、同５，２７２，２５０号、同５，２９２，８７３号、同５，３１７，０９８号、同５，３７１，２４１号、同５，３９１，７２３号、同５，４１６，２０３号、同５，４５１，４６３号、同５，５１０，４７５号、同５，５１２，６６７号、同５，５１４，７８５号、同５，５６５，５５２号、同５，５６７，８１０号、同５，５７４，１４２号、同５，５８５，４８１号、同５，５８７，３７１号、同５，５９５，７２６号、同５，５９７，６９６号、同５，５９９，９２３号、同５，５９９，９２８号および同５，６８８，９４１号、同６，２９４，６６４号、同６，３２０，０１７号、同６，５７６，７５２号、同６，７８３，９３１号、同６，９００，２９７号、同７，０３７，６４６号、同８，１０６，０２２号が挙げられ、それらの各々の内容全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０４３９】

所与の化合物において全ての位置について均一に修飾される必要はなく、実際、前記修飾のうち２つ以上を単一化合物中に、またはさらにｉＲＮＡ内の単一ヌクレオシドに組み込むことができる。本開示はまた、キメラ化合物であるｉＲＮＡ化合物を含む。

【０４４０】

本開示との関連で「キメラ」ｉＲＮＡ化合物または「キメラ」とは、各々、少なくとも１つのモノマー単位、すなわち、ｄｓＲＮＡ化合物の場合にはヌクレオチドで構成されている、２つ以上の化学的に別個の領域を含有する、ｉＲＮＡ化合物例えば、ｄｓＲＮＡである。これらのｉＲＮＡは通常、ｉＲＮＡに、ヌクレアーゼ分解に対する耐性の増大、細胞取り込みの増大および／または標的核酸に対する結合親和性の増大を付与するようにＲＮＡが修飾される少なくとも１つの領域を含有する。ｉＲＮＡのさらなる領域は、ＲＮＡ：ＤＮＡまたはＲＮＡ：ＲＮＡハイブリッドを切断可能な酵素の基質として働き得る。例として、ＲＮアーゼＨは、ＲＮＡ：ＤＮＡ二本鎖のＲＮＡ鎖を切断する細胞性エンドヌクレアーゼである。したがって、ＲＮアーゼＨの活性化は、ＲＮＡ標的の切断をもたらし、それによって、遺伝子発現のｉＲＮＡ阻害の効率を大きく増強する。結果的に、同一標的領域にハイブリダイズするホスホロチオエートデオキシｄｓＲＮＡと比較して、キメラｄｓＲＮＡが使用される場合により短いｉＲＮＡで比較できる結果を得ることができることが多い。ＲＮＡ標的の切断は、ゲル電気泳動、必要に応じて、当技術分野で公知の関連する核酸ハイブリダイゼーション技術によって日常的に検出できる。

【０４４１】

ある特定の例では、ｉＲＮＡのＲＮＡは、非リガンド基によって修飾できる。ｉＲＮＡの活性、細胞分布または細胞取り込みを増強するために、いくつかの非リガンド分子がｉＲＮＡにコンジュゲートされており、このようなコンジュゲーションを実施するための手順は、科学文献において利用可能である。このような非リガンド部分には、コレステロールなどの脂質部分［Kubo, T. et al., Biochem. Biophys. Res. Comm., 2007, 365(1):54-61、Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86:6553］、コール酸（Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4:1053）、チオエーテル、例えば、ヘキシル－Ｓ－トリチルチオール（Manoharan et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, 660:306、Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Let., 1993, 3:2765）、チオコレステロール（Oberhauser et al., Nucl. Acids Res., 1992, 20:533）、脂肪鎖、例えば、ドデカンジオールもしくはウンデシル残基（Saison-Behmoaras et al., EMBO J., 1991, 10:111、Kabanov et al., FEBS Lett., 1990, 259:327; Svinarchuk et al., Biochimie, 1993, 75:49）、リン脂質、例えば、ジ－ヘキサデシル－ｒａｃ－グリセロールもしくはトリエチルアンモニウム１，２－ジ－Ｏ－ヘキサデシル－ｒａｃ－グリセロ－３－Ｈ－ホスホネート（Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651、Shea et al., Nucl. Aci

ds Res., 1990, 18:3777）、ポリアミンもしくはポリエチレングリコール鎖（Manoharan et al., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14:969）またはアダマンタン酢酸（Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651）、パルミチル部分（Mishra et al., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264:229）またはオクタデシルアミンもしくはヘキシルアミノ－カルボニル－オキシコレステロール部分（Crooke et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277:923）が含まれていた。このようなＲＮＡコンジュゲートの調製を教示する代表的な米国特許は、上記で列挙されている。通常のコンジュゲーションプロトコールは、配列の１つまたは複数の位置にアミノリンカーを有するＲＮＡの合成を含む。次いで、適切なカップリングまたは活性化試薬を使用して、アミノ基が、コンジュゲートされている分子と反応する。コンジュゲーション反応は、ＲＮＡがまだ固体支持体に結合している状態で、または溶液相でＲＮＡが切断された後に実施し得る。ＨＰＬＣによるＲＮＡコンジュゲートの精製によって、通常、純粋なコンジュゲートが得られる。

【０４４２】

ｉＲＮＡのデリバリー

それを必要とする対象へのｉＲＮＡのデリバリーは、いくつかの異なる方法において達成することができる。ｉｎ　ｖｉｖｏデリバリーは、ｉＲＮＡ、例えば、ｄｓＲＮＡを含む組成物を対象に投与することによって直接的に実施することができる。あるいは、デリバリーは、ｉＲＮＡをコードしその発現を誘導する１つまたは複数のベクターを投与することによって間接的に実施することができる。これらの代替策は、下記においてさらに説明される。

【０４４３】

直接デリバリー

概して、核酸分子をデリバリーする任意の方法（は、ｉＲＮＡの使用に適合させることができる［例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Akhtar S. and Julian RL., (1992) Trends Cell. Biol. 2(5):139-144およびＷＯ９４／０２５９５を参照されたい］。しかしながら、インビボでｉＲＮＡ分子を成功裏にデリバリーするために考慮することが重要である以下の３つの要因がある：（１）デリバリーされた分子の生物学的安定性、（２）非特異的効果の防止および（３）標的組織におけるデリバリーされた分子の蓄積。ｉＲＮＡの非特異的効果は、局所投与、例えば、組織への直接注入もしくは移植（限定されない例として、脊椎）または調製物の局所投与によって最小限に抑えることができる。処置部位への局所投与は、薬剤の局所濃度を最大化し、薬剤によって害され得るかまたは薬剤を分解し得る全身組織への薬剤の曝露を制限し、投与されるｉＲＮＡ分子のより少ない合計用量を可能にする。いくつかの研究は、ｉＲＮＡが局所的に投与された場合での遺伝子産物のノックダウンの成功を示している。例えば、カニクイザルでの硝子体注入によるＶＥＧＦ　ｄｓＲＮＡの眼内デリバリー［Tolentino, MJ. et al., (2004) Retina 24:132-138］およびマウスでの網膜下注入［Reich, SJ. et al. (2003) Mol. Vis. 9:210-216］は、両方とも、加齢黄斑変性症の実験モデルにおいて、新生血管形成を予防することが示された。加えて、マウスへのｄｓＲＮＡの直接的腫瘍内注入は、腫瘍体積を減少させ［Pille, J. et al. (2005) Mol. Ther. 11:267-274］、ならびに腫瘍を有するマウスの生存を長引かせることができる［Kim, WJ. et al., (2006) Mol. Ther. 14:343-350; Li, S. et al., (2007) Mol. Ther. 15:515-523］。ＲＮＡ干渉は、直接注入によるＣＮＳへの［Dorn, G. et al., (2004) Nucleic Acids 32:e49; Tan, PH. et al. (2005) Gene Ther. 12:59-66; Makimura, H. et al. (2002) BMC Neurosci. 3:18; Shishkina, GT., et al. (2004) Neuroscience 129:521-528; Thakker, ER., et al. (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 101:17270-17275; Akaneya,Y., et al. (2005) J. Neurophysiol. 93 :594-602］、および鼻腔内投与による肺への［Howard, KA. et al., (2006) Mol. Ther. 14:476-484; Zhang, X. et al., (2004) J. Biol. Chem. 279:10677-10684; Bitko, V. et al., (2005) Nat. Med. 11:50-55］、局所デリバリーによ

る成功も示している。疾患の処置のためにｉＲＮＡを全身投与する場合、ＲＮＡを修飾することができ、またはその代わりに、薬物デリバリーシステムを使用してデリバリーすることができ；両方の方法は、ｉｎ　ｖｉｖｏでのエンドヌクレアーゼおよびエクソヌクレアーゼによるｄｓＲＮＡの急速な分解を防ぐように機能する。

【０４４４】

ＲＮＡまたは医薬担体の修飾も、標的組織へのｉＲＮＡ組成物の標的化を可能にすることができ、望ましくないオフターゲット効果を避けることができる。ｉＲＮＡ分子は、他の基、例えば、本明細書において記載されるような脂質または炭水化物基への化学的コンジュゲーションによって修飾することができる。このようなコンジュゲートは、ｉＲＮＡを特定の細胞、例えば、肝臓細胞、例えば、肝細胞へ標的化するために使用できる。例えば、ＧａｌＮＡｃコンジュゲートまたは脂質（例えば、ＬＮＰ）製剤は、ｉＲＮＡを特定の細胞、例えば、肝臓細胞、例えば、肝細胞へ標的化するために使用できる。

【０４４５】

ｉＲＮＡ分子はまた、細胞取り込みを増強し、分解を防ぐように、コレステロールなどの親油性基への化学的コンジュゲーションによって修飾できる。例えば、親油性コレステロール部分にコンジュゲートさせたＡｐｏＢへと誘導されたｉＲＮＡを、マウスに全身的に注入したところ、結果として、肝臓および空腸の両方においてａｐｏＢ　ｍＲＮＡのノックダウンを生じた［Soutschek, J. et al., (2004) Nature 432:173-178］。アプタマーへのｉＲＮＡのコンジュゲーションは、前立腺がんのマウスモデルにおいて腫瘍の成長を阻害し、腫瘍縮小を媒介することが分かっている［McNamara, JO. et al., (2006) Nat. Biotechnol. 24:1005-1015］。代替の実施形態では、ｉＲＮＡは、薬物デリバリーシステム、例えば、ナノ粒子、デンドリマー、ポリマー、リポソーム、またはカチオン性デリバリーシステムなどを使用してデリバリーすることができる。正に帯電したカチオン性デリバリーシステムは、ｉＲＮＡ分子（負に帯電した）の結合を促進し、負に帯電した細胞膜での相互作用も高め、それにより、細胞によるｉＲＮＡの効率的な取り込みを可能にする。カチオン性脂質、デンドリマー、またはポリマーは、ｉＲＮＡに結合することができるか、またはｉＲＮＡを封入するベシクルまたはミセルを形成するように誘導することができる［例えば、Kim SH. et al., (2008) Journal of Controlled Release 129(2):107-116を参照されたい］。ベシクルまたはミセルの形成はさらに、全身投与したときのｉＲＮＡの分解を防ぐ。カチオン性ｉＲＮＡ複合体を作製および投与する方法は、十分に当業者の能力の範囲内である［例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Sorensen, DR., et al. (2003) J. Mol. Biol 327:761-766; Verma, UN. et al., (2003) Clin. Cancer Res. 9:1291-1300; Arnold, AS et al. (2007) J. Hypertens. 25:197-205を参照されたい］。ｉＲＮＡの全身デリバリーにとって有用な薬物デリバリーシステムのいくつかの非限定的な例としては、ＤＯＴＡＰ［Sorensen, DR., et al (2003), supra; Verma, UN. et al., (2003), supra］、オリゴフェクタミン（Ｏｌｉｇｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ）、「固体核酸脂質粒子」［Zimmermann, TS. et al., (2006) Nature 441:111-114］、カルジオリピン［Chien, PY. et al., (2005) Cancer Gene Ther. 12:321-328; Pal, A. et al., (2005) Int J. Oncol. 26:1087-1091］、ポリエチレンミン［Bonnet ME. et al., (2008) Pharm. Res. Aug 16 Epub ahead of print; Aigner, A. (2006) J. Biomed. Biotechnol. 71659］、Ａｒｇ－Ｇｌｙ－Ａｓｐ（ＲＧＤ）ペプチド［Liu, S. (2006) Mol. Pharm. 3:472-487］、およびポリアミドアミン［Tomalia, DA. et al., (2007) Biochem. Soc. Trans. 35:61-67; Yoo, H. et al., (1999) Pharm. Res. 16:1799-1804］が挙げられる。一部の実施形態では、ｉＲＮＡは、全身投与のためにシクロデキストリンと複合体を形成する。投与の方法およびｉＲＮＡとシクロデキストリンとによる医薬組成物は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第７，４２７，６０５号に見出すことができる。

【０４４６】

ベクターによってコードされるｉＲＮＡ

一部の実施形態では、ＳＣＮ９Ａを標的化するｉＲＮＡは、ＤＮＡまたはＲＮＡベクターに挿入された転写物ユニットから発現され得る［例えば、Couture, A, et al., TIG. (1996), 12:5-10；Skillern, A., et al.,国際ＰＣＴ公開番号ＷＯ００／２２１１３、Conrad、国際ＰＣＴ公開番号ＷＯ　００／２２１１４、およびConrad、米国特許第６，０５４，２９９号を参照されたい］。発現は、使用される特定のコンストラクトならびに標的組織または細胞タイプに応じて、一過性である（数時間から数週間ほど）場合も、継続される（数週間～数ヶ月またはそれ以上）場合もある。これらの導入遺伝子は、直鎖状コンストラクト、環状プラスミド、またはウイルスベクターとして導入することができ、それらは、統合ベクターまたは非統合ベクターであり得る。導入遺伝子は、染色体外プラスミドとして受け継がれることを可能にするように構築することもできる［Gassmann, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1995)92:1292］。

【０４４７】

ｉＲＮＡの個々の鎖（単数または複数）は、発現ベクター上のプロモーターから転写させることができる。２つの別々の鎖が、例えば、ｄｓＲＮＡを産生するように発現される場合、２つの別々の発現ベクターを、標的細胞中に共導入することができる（例えば、トランスフェクションまたは感染によって）。あるいは、ｄｓＲＮＡのそれぞれ個別の鎖を、両方が同じ発現プラスミド上に位置されたプロモーターによって転写させることができる。一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡは、ｄｓＲＮＡがステムおよびループ構造を有するようにリンカーポリヌクレオチド配列によって連結された逆方向反復ポリヌクレオチドとして発現される。

【０４４８】

ｉＲＮＡ発現ベクターは、通常、ＤＮＡプラスミドまたはウイルスベクターである。真核細胞に対して、例えば、脊椎動物細胞に対して適合性の発現ベクターを使用して、本明細書において記載されるｉＲＮＡの発現のための組換えコンストラクトを生成することができる。真核細胞発現ベクターは、当技術分野で公知であり、いくつかの商業的供給源から入手可能である。通常、このようなベクターは、所望の核酸セグメントの挿入のために好都合な制限部位を含有する。ｉＲＮＡ発現ベクターのデリバリーは、例えば、静脈内または筋肉内投与によって、患者から外植された標的細胞への投与とその後の患者への再導入によって、または所望の標的細胞への導入を可能にする任意の他の手段によって、全身性であり得る。

【０４４９】

ｉＲＮＡ発現プラスミドは、カチオン性脂質担体（例えば、オリゴフェクタミン（Ｏｌｉｇｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ）、または非カチオン性の脂質ベースの担体（例えば、Ｔｒａｎｓｉｔ－ＴＫＯ（商標））との複合体として標的細胞中にトランスフェクトできる。１週間またはそれより長い期間にわたる、標的ＲＮＡの異なる領域を標的化するｉＲＮＡ媒介性ノックダウンのための複数の脂質トランスフェクションも、本開示によって企図される。宿主細胞へのベクターの導入の成功は、種々の既知方法を使用してモニタリングできる。例えば、一過性トランスフェクションは、蛍光マーカー、例えば、緑色蛍光タンパク質（ＧＦＰ）などのレポーターを用いて信号を送ることができる。エキソビボでの細胞の安定なトランスフェクションは、トランスフェクトされた細胞に特定の環境要因（例えば、抗生物質および薬物）に対する耐性、例えば、ハイグロマイシンＢ耐性を提供するマーカーを使用して確実にすることができる。

【０４５０】

本明細書において記載される方法および組成物と共に用いることができるウイルスベクターシステムとしては、これらに限定されるわけではないが、（ａ）アデノウィルスベクター；（ｂ）レトロウイルスベクター、例えば、これらに限定されるわけではないが、レンチウイルスベクター、モロニーマウス白血病ウイルスなど；（ｃ）アデノ随伴ウイルスベクター；（ｄ）単純ヘルペスウイルスベクター；（ｅ）ＳＶ４０ベクター；（ｆ）ポリオーマウイルスベクター；（ｇ）パピローマウイルスベクター；（ｈ）ピコルナウイルスベクター；（ｉ）水泡ウイルスベクター、例えば、オルソポックス、例えば、ワクチンウ

イルスベクターまたはトリポックス、例えば、カナリアポックスまたは鶏痘；ならびに（ｊ）ヘルパー依存性またはガットレス（ｇｕｔｌｅｓｓ）アデノウイルスが挙げられる。複製欠損ウイルスも有利であり得る。異なるベクターは、細胞のゲノムの中に組み込まれるかまたは組み込まれないであろう。コンストラクトは、所望の場合、トランスフェクションのためのウイルス配列を含むことができる。あるいは、コンストラクトは、エピソーム複製が可能なベクター、例えば、ＥＰＶおよびＥＢＶベクター中に組み込むことができる。ｉＲＮＡの組換え発現のためのコンストラクトは、概して、標的細胞におけるｉＲＮＡの発現を確実にするために、調節エレメント、例えば、プロモーター、エンハンサーなどを必要とするであろう。ベクターおよびコンストラクトについて考慮する他の態様は、以下にさらに記載される。

【０４５１】

ｉＲＮＡのデリバリーにとって有用なベクターは、所望の標的細胞または組織におけるｉＲＮＡの発現にとって十分である調節エレメント（プロモーター、エンハンサーなど）を含むであろう。調節エレメントは、構成的または調節された／誘導可能な発現のいずれかを提供するように選択できる。

【０４５２】

ｉＲＮＡの発現は、例えば、ある特定の生理学的レギュレーター、例えば、循環グルコースレベルまたはホルモンに対して感受性である誘導可能な調節配列を使用することによって正確に調節できる（Docherty et al., 1994, FASEB J. 8:20-24）。細胞における、または哺乳動物におけるｄｓＲＮＡ発現の管理に適したこのような誘導可能な発現システムには、例えば、エクジソンによる、エストロゲン、プロゲステロン、テトラサイクリン、二量体化の化学的インデューサーおよびイソプロピル－β－Ｄ１－チオガラクトピラノシド（ＩＰＴＧ）による調節が含まれる。当業者ならば、ｉＲＮＡ導入遺伝子の意図される使用に基づいて適切な調節／プロモーター配列を選択できるであろう。

【０４５３】

具体的な実施形態では、ｉＲＮＡをコードする核酸配列を含有するウイルスベクターを使用できる。例えば、レトロウイルスベクターを使用できる［Miller et al., Meth. Enzymol. 217:581-599 (1993)を参照されたい］。これらのレトロウイルスベクターは、ウイルスゲノムの正しいパッケージングおよび宿主細胞ＤＮＡ中への組込みに必要な成分を含有する。ｉＲＮＡをコードする核酸配列は、１つまたは複数のベクター中にクローニングされ、これが、患者への核酸のデリバリーを容易にする。レトロウイルスベクターに関するさらなる詳細については、例えば、幹細胞を化学療法に対してより耐性にするためにｍｄｒ１遺伝子を造血幹細胞へデリバリーするためにレトロウイルスベクターの使用を記載するBoesen et al., Biotherapy 6:291-302 (1994)に見出すことができる。遺伝子療法におけるレトロウイルスベクターの使用を例示する他の参考文献として以下がある：Clowes et al., J. Clin. Invest. 93:644-651 (1994)；Kiem et al., Blood 83:1467-1473 (1994)；Salmons and Gunzberg, Human Gene Therapy 4:129-141 (1993)；およびGrossman and Wilson, Curr. Opin. in Genetics and Devel. 3:110-114 (1993)。使用するために企図されるレンチウイルスベクターはとして、例えば、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第６，１４３，５２０号、同５，６６５，５５７号および同５，９８１，２７６号に記載されるＨＩＶベースのベクターが挙げられる。

【０４５４】

アデノウイルスはまた、ｉＲＮＡのデリバリーにおいて使用するために企図される。アデノウイルスは、例えば、呼吸上皮に遺伝子をデリバリーするための特に魅力的なビヒクルである。アデノウイルスは、呼吸上皮に自然に感染し、そこで軽度疾患を引き起こす。アデノウイルスベースのデリバリーシステムの他の標的として、肝臓、中枢神経系、内皮細胞および筋肉がある。アデノウイルスは、非分裂細胞に感染可能であるという利点を有する。Kozarsky and Wilson, Current Opinion in Genetics and Development 3:499-503 (1993)には、アデノウイルスベースの遺伝子療法の概要が示されている

。Bout et al., Human Gene Therapy 5:3-10 (1994)は、アカゲザルの呼吸上皮への遺伝子を導入するためのアデノウイルスベクターの使用を実証した。遺伝子療法におけるアデノウイルスの使用の他の例は、Rosenfeld et al., Science 252:431-434 (1991);Rosenfeld et al., Cell 68:143-155 (1992)；Mastrangeli et al., J. Clin. Invest. 91:225-234 (1993)；ＰＣＴ公開ＷＯ９４／１２６４９；およびWang, et al., Gene Therapy 2:775-783 (1995)に見出すことができる。本開示において特徴とされるｉＲＮＡを発現するのに適したＡＶベクター、組換えＡＶベクターを構築する方法および標的細胞中にベクターをデリバリーする方法は、Xia H et al. (2002), Nat. Biotech. 20: 1006-1010に記載されている。

【０４５５】

アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクターの使用も企図される［Walsh et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 204:289-300 (1993)；米国特許第５，４３６，１４６号］。一部の実施形態では、ｉＲＮＡは、例えば、Ｕ６もしくはＨ１　ＲＮＡプロモーターまたはサイトメガロウイルス（ＣＭＶ）プロモーターのいずれかを有する組換えＡＡＶベクターから、２つの別個の相補的な一本鎖ＲＮＡ分子として発現させることができる。本開示において特徴とされるｄｓＲＮＡを発現させるための適したＡＡＶベクター、組換えＡＶベクターを構築する方法標的細胞中にベクターをデリバリーする方法は、Samulski R et al. (1987), J. Virol. 61: 3096-3101；Fisher K J et al. (1996), J. Virol., 70: 520-532；Samulski R et al. (1989), J. Virol. 63: 3822-3826；米国特許第５，２５２，４７９号；米国特許第５，１３９，９４１号；国際特許出願番号ＷＯ９４／１３７８８；および国際特許出願番号ＷＯ９３／２４６４１に記載されており、それらの全開示内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０４５６】

別の通常のウイルスベクターとして、ポックスウイルス、例えば、ワクシニアウイルス、例えば、弱毒化ワクシニア、例えば、修飾ウイルスアンカラ（ＭＶＡ）またはＮＹＶＡＣおよびトリポックス、例えば、鶏痘またはカナリアポックスがある。

【０４５７】

ウイルスベクターの向性は、ベクターを他のウイルスに由来するエンベロープタンパク質もしくは他の表面抗原を用いてシュードタイピングすることよって、または必要に応じて異なるウイルスカプシドタンパク質を置換することによって修飾できる。例えば、レンチウイルスベクターは、水泡性口内炎ウイルス（ＶＳＶ）、狂犬病、エボラ、モコラなどに由来する表面タンパク質を用いてシュードタイピングすることができる。ＡＡＶベクターは、異なるカプシドタンパク質血清型を発現するように操作することによって、異なる細胞を標的化するように作製することができる；例えば、その全開示内容が参照により本明細書に組み込まれるRabinowitz J E et al. (2002), J Virol 76:791-801を参照されたい。

【０４５８】

ベクターの医薬品は、許容される希釈剤中にベクターを含み得る、または遺伝子デリバリー媒体が埋め込まれている遅延放出マトリックスを含み得るあるいは、組換え細胞、例えば、レトロウイルスベクターから、完全な遺伝子デリバリーベクターが無傷で生成され得る場合には、医薬品は、遺伝子デリバリーシステムを生成する１種または複数の細胞を含み得る。

【０４５９】

ＩＩＩ．ｉＲＮＡを含有する医薬組成物

一部の実施形態では、本開示は、本明細書において記載されるようなｉＲＮＡと、薬学的に許容される担体とを含有する医薬組成物を提供する。ｉＲＮＡを含有する医薬組成物は、ＳＣＮ９Ａの発現または活性と関連する疾患または障害（例えば、疼痛、例えば、慢性疼痛または疼痛関連障害）を処置するのに有用である。このような医薬組成物は、デリバリーの様式に基づいて製剤化される。一部の実施形態では、組成物は、例えば、ＣＮＳデリバリー（例えば連続ポンプ注入による脳または脊椎への注入によってもよい、例えば

、髄腔内、頭蓋内、脳内、脳室内、硬膜外、または神経節内注射経路）による局所デリバリーのために製剤化することができる。別の例では、組成物は、例えば、静脈内（ＩＶ）デリバリー、筋肉内（ＩＭ）、または皮下デリバリー（ｓｕｂＱ）による、非経口デリバリーを介した全身投与のために製剤化することができる。一部の実施形態では、本明細書において提供される組成物（例えば、ＧａｌＮＡｃコンジュゲートまたはＬＮＰ製剤を含む組成物）は、静脈内デリバリーのために製剤化される。

【０４６０】

本明細書において特徴とされる医薬組成物は、ＳＣＮ９Ａの発現を阻害するのに十分な投与量で投与される。一般に、ｉＲＮＡの適した用量は、１日にレシピエントの体重１キログラムあたり０．０１～２００．０ミリグラムの範囲、一般的には１日に体重１キログラムあたり１～５０ｍｇの範囲となる。例えば、ｄｓＲＮＡは、単回投与あたり０．０５ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、１．５ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ、または５０ｍｇ／ｋｇで投与することができる。

【０４６１】

一部の実施形態では、反復投与レジメンは、定期的な、例えば、月１回から６ヶ月に１回のＲＮＡｉ剤の治療量の投与を含み得る。ある特定の実施形態では、ＲＮＡｉ剤は、約４半期に１回（すなわち、約３ヶ月に１回）から約１年に２回投与される。

【０４６２】

初回の処置レジメン（例えば、負荷用量）後、処置は頻度を下げて投与されてもよい。

【０４６３】

他の実施形態では、医薬組成物は、１日１回投与され得る、またはｉＲＮＡは、１日を通じて適当な間隔で、２、３またはそれより多い部分用量として、またはさらに連蔵注入または徐放性製剤によるデリバリーを使用して投与され得る。その場合には、各部分用量中に含有されるｉＲＮＡは、総１日投与量を達成するために相応に少ないものでなくてはならない。投与量単位はまた、例えば、数日の期間にわたるｉＲＮＡの徐放を提供する従来の徐放性製剤を使用する数日にわたるデリバリーのために配合できる。徐放性製剤は、当技術分野では公知であり、本開示の薬剤とともに使用できるなど、特定の部位での薬剤のデリバリーにとって特に有用である。この実施形態では、投与量単位は、１日用量の対応する倍数を含有する。

【０４６４】

ＳＣＮ９Ａレベルに対する単回用量の効果は、長く持続する場合があり、その結果、その後の用量が３、４もしくは５日以下の間隔で、または１、２、３、４、１２、２４もしくは３６週間以下の間隔で投与される。

【０４６５】

当業者ならば、それだけには限らないが、疾患または障害の重症度、以前の処置、対象の全身の健康および／または年齢ならびに存在する他の疾患を含むある特定の要因が、対象を有効に処置するために必要な投与量およびタイミングに影響を及ぼす場合があるということは理解するであろう。その上、治療有効量の組成物による対象の処置は、単一の処置または一連の処置を含み得る。本開示によって包含される個々のｉＲＮＡの有効投与量およびインビボ半減期の推定は、従来方法論を使用して、適した動物モデルを使用するインビボ試験に基づいて行うことができる。

【０４６６】

適した動物モデル、例えば、マウスまたはカニクイザル、例えば、ヒトＳＣＮ９Ａを発現する導入遺伝子を含有する動物を使用して、ＳＣＮ９Ａ　ｓｉＲＮＡの治療上有効用量および／または有効投与計画投与を決定できる。

【０４６７】

一部の実施形態では、本明細書において記載されるｉＲＮＡ化合物は、特定の組織、例えばＣＮＳ（例えば、脳または脊椎組織、例えば、大脳皮質、小脳、後根神経節、黒質、小脳歯状核、淡蒼球、線条体、脳幹、視床、視床下、赤核、および橋核、脳神経核ならび

に前角；ならびに脊髄のクラーク柱、頚椎、腰椎、または胸髄であってもよい）を標的化するようにデリバリーされてもよい。

【０４６８】

本開示はまた、本明細書において特徴とされるｉＲＮＡ化合物を含む医薬組成物および製剤を含む。本開示の医薬組成物は、局所処置または全身処置のどちらが所望されるか、ならびに処置されるエリアに応じて、いくつかの方法において投与され得る。投与は、局所（ｌｏｃａｌ）（例えば、髄腔内、脳室内、頭蓋内、硬膜外、または神経節内注射による）、局所（ｔｏｐｉｃａｌ）（例えば、口腔内および舌下投与）、経口、硝子体内、経皮、気道（エアロゾール）、経鼻、直腸、または非経口であり得る。非経口投与には、静脈内、動脈内、皮下、腹膜内または筋肉内注射または注入、皮下、例えば、移植されたデバイスによるもの、または頭蓋内、例えば、実質内、くも膜下腔内または脳室内投与によるものが含まれる。

【０４６９】

一部の実施形態では、投与はボーラス注射による。一部の実施形態では、投与はデポ注射による。デポ注射は、ＲＮＡｉ剤を長期間にわたって継続的に放出することができる。従って、デポ注射は、所望の効果、例えば、ＳＣＮ９Ａの所望の阻害、または治療効果もしくは予防効果を得るのに必要な投与頻度を低減し得る。

一部の実施形態では、投与はポンプによる。ポンプは、外付けポンプまたは外科用埋め込み型ポンプであってもよい。他の実施形態では、ポンプは注入ポンプである。注入ポンプは、頭蓋内、静脈内、または硬膜外注入に使用され得る。ある特定の実施形態では、ポンプは、ＲＮＡｉ剤をＣＮＳにデリバリーする外科用埋め込み型ポンプである。

【０４７０】

局所投与のための医薬組成物および製剤は、経皮パッチ、軟膏剤、ローション剤、クリーム剤、ゲル剤、滴剤、坐剤、噴霧剤、液剤、および散剤を含み得る。従来の医薬担体、水性、粉末状、または油性基剤、増粘剤などが、必要である場合がある、または望ましい場合がある。コーティングされたコンドーム、手袋なども有用であり得る。適した局所用製剤としては、本開示において特徴とされるｉＲＮＡが、局所デリバリー剤、例えば、脂質、リポソーム、脂肪酸、脂肪酸エステル、ステロイド、キレート化剤、および界面活性物質との混合物であるものが挙げられる。好適な脂質およびリポソームとしては、中性（例えば、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミンＤＯＰＥ、ジミリストイルホスファチジルコリンＤＭＰＣ、ジステアロイルホスファチジルコリン）、陰性（例えば、ジミリストイルホスファチジルグリセロールＤＭＰＧ）、およびカチオン性（例えば、ジオレオイルテトラメチルアミノプロピルＤＯＴＡＰおよびジオレオイルホスファチジルエタノールアミンＤＯＴＭＡ）が挙げられる。本開示において特徴とされるｉＲＮＡは、リポソーム内においてカプセル化し得、またはリポソーム、特にカチオン性リポソームに対して複合体を形成し得る。あるいは、ｉＲＮＡは、脂質、特にカチオン性脂質に対して複合体化し得る。好適な脂肪酸およびエステルとしては、これらに限定されるわけではないが、アラキドン酸、オレイン酸、エイコサン酸、ラウリン酸、カプリル酸、カプリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、リノール酸、リノレン酸、ジカプロエート、トリカプロエート、モノオレイン、ジラウリン、グリセリル１－モノカプロエート、１－ドデシルアザシクロヘプタン－２－オン、アシルカルニチン、アシルコリン、またはＣ$_{1}$～$_{20}$アルキルエステル（例えば、イソプロピルミリステートＩＰＭ）、モノグリセライド、ディグリセライド、またはそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。局所用製剤は、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第６，７４７，０１４号において詳細に説明されている。

【０４７１】

リポソーム製剤

薬物の製剤化のために研究および使用されてきたマイクロエマルジョン以外に、多数の組織化された界面活性剤構造がある。これらとして、単層、ミセル、二層およびベシクルが挙げられる。リポソームなどのベシクルは、薬物デリバリーの観点から、それらが提供

するその特異性および作用の持続期間のために高い関心を集めてきた。本開示において使用されるように、用語「リポソーム」とは、球状の二層（単数または複数）に配置された両親媒性脂質から構成されるベシクルを意味する。

【０４７２】

リポソームは、親油性材料および水性内部から形成される膜を有する単層または多重層ベシクルである。水性部分は、デリバリーされるべき組成物を含有する。カチオン性リポソームは、細胞壁に融合可能であるという利点を有する。非カチオン性リポソームは、細胞壁と効率的に融合可能ではないが、インビボでマクロファージによって取り込まれる。

【０４７３】

無傷の哺乳動物皮膚を通過するために、脂質ベシクルは、適した経皮勾配の影響下で各々５０ｎｍ未満の直径を有する一連の微細孔を通り抜けなければならない。したがって、高度に変形可能な、このような微細孔を通り抜けることが可能なリポソームを使用することが望ましい。

【０４７４】

リポソームのさらなる利点として、以下が挙げられる；天然のリン脂質から得られるリポソームは生体適合性および生分解性である；リポソームは、様々な水および脂質溶解性薬物を取り込むことができる；リポソームは、それらの内部コンパートメント内の被包された薬物を、代謝および分解から保護することができる［Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245中のRosoff］。リポソーム製剤の調製における重要な考慮すべき事柄は、脂質表面の電荷、ベシクルのサイズ、およびリポソームの水の量である。

【０４７５】

リポソームは、作用部位への活性成分の移送およびデリバリーにとって有用である。リポソーム膜は、生体膜と構造的に似ているため、リポソームが組織に適用されると、リポソームは細胞膜と併合し始め、リポソームと細胞の併合が進行するにつれ、リポソーム内容物は細胞内へと流れ込み、そこで、活性薬剤が作用できる。

【０４７６】

リポソーム製剤は、多くの薬物のデリバリー様式として広範な研究の焦点となってきた。局所投与のためには、リポソームが他の製剤を上回る利点を示すという証拠が増えている。このような利点として、投与された薬物の高い全身吸収と関連する副作用の低減、所望の標的での投与された薬物の蓄積の増大および親水性および疎水性両方の広範な薬物を皮膚中に投与する能力が挙げられる。

【０４７７】

いくつかの報告によって、高分子量ＤＮＡを含む薬剤を皮膚中にデリバリーするリポソームの能力が詳述されている。鎮痛薬、抗体、ホルモンおよび高分子量ＤＮＡを含む化合物は、皮膚に投与されてきた。適用の大部分は、結果として表皮上部の標的化した。

【０４７８】

リポソームは、２つの広いクラスに分類される。カチオン性リポソームは、正に帯電したリポソームであり、負に帯電したＤＮＡ分子と相互作用して、安定な複合体を形成する。正に帯電したＤＮＡ／リポソーム複合体は、負に帯電した細胞表面に結合し、エンドソームに内在化される。エンドソーム内の酸性ｐＨにより、リポソームは破裂して、その内容物を細胞質中へと放出する［Wang et al. (1987) Biochem. Biophys. Res. Commun., 1987, 147:980-985］。

【０４７９】

リポソームは、ｐＨ感応性（ｐＨ－ｓｅｎｓｉｔｉｖｅ）であるかまたは負に帯電しており、それとの複合体ではなくＤＮＡを捕捉する。ＤＮＡおよび脂質の両方が、同じように荷電されるため、複合体形成ではなく反発が生じる。それにもかかわらず、いくらかのＤＮＡは、これらのリポソームの水性内部へと捕捉される。チミジンキナーゼ遺伝子をコードするＤＮＡを培養中の細胞単層にデリバリーするために、ｐＨ感応性リポソームが使

用されている。外因性遺伝子の発現が、標的遺伝子において検出された［Zhou et al. Journal of Controlled Release, 1992, 19:269-274］。

【０４８０】

リポソーム組成物の主要なタイプの１つは、天然由来のホスファチジルコリン以外のリン脂質を含む。中性リポソーム組成物は、例えば、ジミリストイルホスファチジルコリン（ＤＭＰＣ）またはジパルミトイルホスファチジルコリン（ＤＰＰＣ）から形成することができる。アニオン性リポソーム組成物は、概して、ジミリストイルホスファチジルグリセロールから形成され、その一方で、アニオン性融合リポソームは、主に、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＯＰＥ）から形成される。別のタイプのリポソーム組成物は、ホスファチジルコリン（ＰＣ）、例えば、大豆ＰＣおよび卵ＰＣなど、から形成される。別のタイプは、リン脂質および／またはホスファチジルコリンおよび／またはコレステロールの混合物から形成される。

【０４８１】

いくつかの研究が、リポソーム薬物製剤の皮膚への局所デリバリーを評価してきた。モルモット皮膚へのインターフェロンを含有するリポソームの適用は、皮膚ヘルペススコアの低減をもたらし、他の手段（例えば、溶液として、またはエマルジョンとして）によるインターフェロンのデリバリーは無効であった（Weiner et al., Journal of Drug Targeting, 1992, 2, 405-410）。さらに、追加の研究によって、水性システムを使用するインターフェロンの投与に対して、リポソーム製剤の一部として投与されたインターフェロンの有効性が試験され、リポソーム製剤は水性投与よりも優れていたと結論付けられた（du Plessis et al., Antiviral Research, 1992, 18, 259-265）。

【０４８２】

非イオン性リポソーム系、特に、非イオン性界面活性剤とコレステロールを含む系、も、皮膚への薬物のデリバリーにおけるそれらの有用性を判定するためにも調べられている。ノバソーム（Ｎｏｖａｓｏｍｅ）（商標）　Ｉ（ジラウリン酸グリセリル／コレステロール／ポリオキシエチレン－１０－ステアリルエーテル）およびノバソーム（商標）　ＩＩ（ジステアリン酸グリセリル／コレステロール／ポリオキシエチレン－１０－ステアリルエーテル）を含む非イオン性リポソーム製剤が、マウスの皮膚の真皮中にシクロスポリン－Ａをデリバリーするために使用された。結果は、そのような非イオン性リポソーム系が、皮膚の異なる層中へのシクロスポリン－Ａの蓄積を促進することにおいて有効であることを示した［Hu et al., S.T.P.Pharma. Sci., 1994, 4, 6, 466］。

【０４８３】

リポソームは、「立体的に安定化された」リポソームも含み、当該用語は、本明細書において使用される場合、リポソームに組み込まれた場合に、結果としてそのような特化された脂質を欠くリポソームと比較して増強された循環寿命を生じるような１つまたは複数の特化された脂質を含むリポソームを意味する。立体的に安定化されたリポソームの例は、リポソームのベシクル形成脂質部分の一部が、（Ａ）１つまたは複数の糖脂質、例えば、モノシアロガングリオシドG_{M1}を含むもの、または（Ｂ）：１つまたは複数の親水性ポリマー、例えば、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）部分などによって誘導体化されるものである。いかなる特定の理論にも束縛されることを望まないが、少なくとも、ガングリオシド、スフィンゴミエリン、またはＰＥＧ誘導体化脂質を含む立体的に安定化されたリポソームの場合、これらの立体的に安定化されたリポソームの増強された循環半減期は、細網内皮系（ＲＥＳ）の細胞内への減少した取り込みに由来すると、当技術分野において考えられる［Allen et al., FEBS Letters, 1987, 223:42; Wu et al., Cancer Research, 1993, 53, 3765］。

【０４８４】

１つまたは複数の糖脂質を含む様々なリポソームが、当技術分野で公知である。Ｐａｐａｈａｄｊｏｐｏｕｌｏｓら［Ann. N.Y. Acad. Sci., 1987, 507, 64］は、リポソームの血液半減期を改善する、モノシアロガングリオシドＧＭ１、硫酸ガラクトセレブロシドサルフェート、およびホスファチジルイノシトールの能力について報告している。こ

れらの知見は、Ｇａｂｉｚｏｎら［Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1988, 85, 6949］によって解説されている。米国特許第４，８３７，０２８号およびＷＯ８８／０４９２４（両方ともＡｌｌｅｎらによる）では、（１）スフィンゴミエリン、および（２）ガングリオシドＧＭ１またはガラクトセレブロシド硫酸エステルを含むリポソームが開示されている。米国特許第５，５４３，１５２号（Ｗｅｂｂら）では、スフィンゴミエリンを含むリポソームについて開示されている。１，２－ｓｎ－ジミリストイルホスファチジルコリンを含むリポソームが、ＷＯ９７／１３４９９（Ｌｉｍら）において開示されている。

【０４８５】

１つまたは複数の親水性ポリマーを用いて誘導体化された脂質を含む多数のリポソームおよびその調製方法は、当技術分野で公知である。Sunamoto et al. (Bull. Chem. Soc. Jpn.,1980, 53, 2778)には、非イオン性界面活性剤である２Ｃ$_{1215G}$を含み、ＰＥＧ部分を含有するリポソームが記載された。Illum et al. (FEBS Lett., 1984, 167, 79)には、高分子グリコールでのポリスチレン粒子の親水性コーティングは、有意に増強された血液半減期をもたらすと注記された。Ｓｅａｒｓ（米国特許第４，４２６，３３０号および同４，５３４，８９９号）によって、ポリアルキレングリコオール（例えば、ＰＥＧ）のカルボキシル基の付着によって修飾された合成リン脂質が記載されている。Klibanov et al. (FEBS Lett., 1990, 268, 235)には、ＰＥＧまたはＰＥＧステアレートを用いて誘導体化されたホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）を含むリポソームが、血液循環半減期の有意な増大を有することを実証する実験が記載された。Blume et al. (Biochimica et Biophysica Acta, 1990, 1029, 91)は、このような観察結果を、他のＰＥＧ誘導体化リン脂質、例えば、ジステロイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＳＰＥ）およびＰＥＧの組合せから形成されたＤＳＰＥ－ＰＥＧに拡張した。その外表面に共有結合されたＰＥＧ部分を有するリポソームが、Fisherの欧州特許番号ＥＰ０４４５１３１Ｂ１およびＷＯ９０／０４３８４に記載されている。１～２０モルパーセントのＰＥＧで誘導体化されたＰＥを含有するリポソーム組成物およびその使用方法は、Woodle et al.（米国特許第５，０１３，５５６号および同５，３５６，６３３号）およびMartin et al.（米国特許第５，２１３，８０４号および欧州特許番号ＥＰ０４９６８１３Ｂ１）によって記載されている。いくつかの他の脂質－ポリマーコンジュゲートを含むリポソームは、ＷＯ９１／０５５４５および米国特許第５，２２５，２１２号（両方ともMartin et al.の）において、およびＷＯ９４／２００７３（Zalipsky et al.）において開示されている。ＰＥＧ修飾されたセラミド脂質を含むリポソームは、ＷＯ９６／１０３９１（Choi et al）に記載されている。米国特許第５，５４０，９３５号（Miyazaki et al.）および米国特許第５，５５６，９４８号（Tagawa et al.）には、その表面上で機能的部分でさらに誘導体化され得るＰＥＧ含有リポソームが記載されている。

【０４８６】

核酸を含むいくつかのリポソームは、当技術分野で公知である。Thierry et al.のＷＯ９６／４００６２には、高分子量核酸をリポソーム中に被包する方法が開示されている。Tagawa et al.の米国特許第５，２６４，２２１号には、タンパク質が結合したリポソームが開示され、このようなリポソームの内容物はｄｓＲＮＡを含み得ると断定されている。Rahman et al.の米国特許第５，６６５，７１０号には、リポソーム中にオリゴデオキシヌクレオチドを被包するある特定の方法が記載されている。Love et al.のＷＯ９７／０４７８７には、ｒａｆ遺伝子に標的化されるｄｓＲＮＡを含むリポソームが開示されている。

【０４８７】

トランスファーソームは、別のタイプのリポソームであり、薬物デリバリーシステムの魅力的な候補である、非常に変形可能な脂質集合体である。トランスファーソームは、非常に変形可能であるため、脂質滴より小さい孔を通って容易に浸透することができる、脂質滴として説明し得る。トランスファーソームは、それらが使用される環境に適応し、例

えば、それらは、自己最適性（皮膚における孔の形状に適応性のある）であり、自己修復性であり、断片化することなく頻繁にそれらの標的に達し、多くの場合、自動装填性である。トランスファーソームを作製するために、表面エッジ活性化剤、通常は界面活性剤を標準的リポソーム組成物に加えることができる。トランスファーソームは、皮膚に血清アルブミンをデリバリーするために使用されてきた。血清アルブミンのトランスファーソーム媒介デリバリーは、血清アルブミンを含有する溶液の皮下注入と同じくらい有効であることが分かっている。

【０４８８】

界面活性剤は、エマルション（マイクロエマルションを含む）およびリポソームのような製剤においてにおいて、広い応用を見い出す。天然および合成の、多くの異なるタイプの界面活性剤の特性を分類および格付けする最も一般的な方法は、親水性／親油性バランス（ＨＬＢ）の使用による方法である。親水性基（「ヘッド」としても知られる）の性質は、製剤に使用される様々な界面活性剤をカテゴライズするための最も有用な手段を提供する（Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285）。

【０４８９】

界面活性剤分子がイオン化されない場合、それらは、非イオン性界面活性剤として分類される。非イオン性界面活性剤は、医薬品および化粧製品において広い応用を見い出し、広い範囲のｐＨ値において使用可能である。概して、それらのＨＬＢ値は、それらの構造に応じて２から約１８の範囲である。非イオン性界面活性剤としては、非イオン性エステル、例えば、エチレングリコールエステル、プロピレングリコールエステル、グリセリルエステル、ポリグリセリルエステル、ソルビタンエステル、スクロースエステル、およびエトキシル化エステルなどが挙げられる。非イオン性アルカノールアミドおよびエーテル、例えば、脂肪族アルコールエトキシレート、プロポキシル化アルコール、およびエトキシル化／プロポキシル化ブロックポリマーなど、も、このクラスに含まれる。ポリオキシエチレン界面活性剤は、非イオン性界面活性剤のクラスの最も一般的なメンバーである。

【０４９０】

水に溶解または分散されたときに、界面活性剤分子が負電荷を保持する場合、界面活性剤は、アニオン性として分類される。アニオン性界面活性剤としては、カルボキシレート、例えば、石鹸など、アシルラクチレート、アミノ酸のアシルアミド、硫酸のエステル、例えば、アルキル硫酸エステルおよびエトキシ化アルキル硫酸エステルなど、スルホネート、例えば、アキルベンゼンスルホネート、など、アシルイセチオネート、アシルタウレート、ならびにスルホスクシネートおよびホスフェートが挙げられる。アニオン性界面活性剤のクラスの最も一般的なメンバーは、アルキル硫酸エステルおよび石鹸である。

【０４９１】

水に溶解または分散されたときに、界面活性剤分子が正電荷を保持する場合、界面活性剤は、カチオン性として分類される。カチオン性界面活性剤としては、第四級アンモニウム塩およびエトキシ化アミンが挙げられる。第四級アンモニウム塩は、このクラスの最も使用されるメンバーである。

【０４９２】

界面活性剤分子が、正電荷または負電荷のどちらかを保持する能力を有する場合、界面活性剤は、両性として分類される。両性界面活性剤としては、アクリル酸誘導体、置換アルキルアミド、Ｎ－アルキルベタインおよびホスファチドが挙げられる。

【０４９３】

薬品、製剤、およびエマルションにおける界面活性剤の使用は、概説されている（Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285）。

【０４９４】

核酸脂質粒子

一部の実施形態では、本開示において特徴とされるＳＣＮ９Ａ　ｄｓＲＮＡは、ＳＰＬ

Ｐ、ｐＳＰＬＰ、ＳＮＡＬＰまたは他の核酸－脂質粒子を形成するために脂質製剤中に十分に被包される。ＳＮＡＬＰおよびＳＰＬＰは、典型的には、カチオン性脂質、非カチオン性脂質、および粒子の凝集を防ぐ脂質（例えば、ＰＥＧ－脂質コンジュゲート）を含む。ＳＮＡＬＰおよびＳＰＬＰは、静脈内注射（ｉ．ｖ．）後に、延長された循環寿命を示し、遠位部位（例えば、投与部位から物理的に分離された部位）において蓄積するため、全身投与にとって非常に有用である。ＳＰＬＰは、「ｐＳＰＬＰ」を含み、それは、ＰＣＴ公開番号ＷＯ００／０３６８３において詳しく説明されるようなカプセル化された縮合剤－核酸複合体を含む。本開示の粒子は、典型的には、約５０ｎｍから約１５０ｎｍ、より典型的には約６０ｎｍから約１３０ｎｍ、より典型的には約７０ｎｍから約１１０ｎｍ、最も典型的には約７０ｎｍから約９０ｎｍの平均直径を有し、実質的に非毒性である。加えて、核酸は、本開示の核酸－脂質粒子中に存在する場合、水溶液中において、ヌクレアーゼによる分解に対して抵抗性を有する。核酸－脂質粒子およびその調製方法は、例えば、米国特許第５，９７６，５６７号；同第５，９８１，５０１号；同第６，５３４，４８４号；同第６，５８６，４１０号；同第６，８１５，４３２号；ＰＣＴ公開番号ＷＯ９６／４０９６４において開示されている。

【０４９５】

一部の実施形態では、脂質と薬物の比率（質量／質量比）（例えば、脂質とｄｓＲＮＡの比率）は、約１：１から約５０：１、約１：１から約２５：１、約３：１から約１５：１、約４：１から約１０：１、約５：１から約９：１、または約６：１から約９：１の範囲であるだろう。

【０４９６】

カチオン性脂質は、例えば、Ｎ，Ｎ－ジオレイル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムクロライド（ＤＯＤＡＣ）、Ｎ，Ｎ－ジステアリル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムブロミド（ＤＤＡＢ）、Ｎ－（Ｉ－（２，３－ジオレオイルオキシ）プロピル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルアンモニウムクロライド（ＤＯＴＡＰ）、Ｎ－（Ｉ－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルアンモニウムクロライド（ＤＯＴＭＡ）、Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，３－ジオレイルオキシ）プロピルアミン（ＤＯＤＭＡ）、１，２－ジレノレイルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎＤＭＡ）、ｌ，２－ジリノレニルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｅｎＤＭＡ）、１，２－ジレノレイルカルバモイルオキシ－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎ－Ｃ－ＤＡＰ）、１，２－ジリノレイオキシ－３－（ジメチルアミノ）アセトキシプロパン（ＤＬｉｎ－ＤＡＣ）、１，２－ジリノレイオキシ－３－モルホリノプロパン（ＤＬｉｎ－ＭＡ）、１，２－ジリノレオイル－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎＤＡＰ）、１，２－ジレノレイルチオ－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎ－Ｓ－ＤＭＡ）、１－リノレオイル－２－リノレイルオキシ－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎ－２－ＤＭＡＰ）、１，２－ジレノレイルオキシ－３－トリメチルアミノプロパン塩化物塩（ＤＬｉｎ－ＴＭＡ．Ｃｌ）、１，２－ジリノレオイル－３－トリメチルアミノプロパン塩化物塩（ＤＬｉｎ－ＴＡＰ．Ｃｌ）、１，２－ジレノレイルオキシ－３－（Ｎ－メチルピペラジノ）プロパン（ＤＬｉｎ－ＭＰＺ）または３－（Ｎ，Ｎ－ジレノレイルアミノ）－１，２－プロパンジオール（ＤＬｉｎＡＰ）、３－（Ｎ，Ｎ－ジオレイルアミノ）－１，２－プロパンジオ（ＤＯＡＰ）、１，２－ジレノレイルオキソ－３－（２－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エトキシプロパン（ＤＬｉｎ－ＥＧ－ＤＭＡ）、１，２－ジリノレニルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎＤＭＡ）、２，２－ジレノレイル－４－ジメチルアミノメチル－［１，３］－ジオキソラン（ＤＬｉｎ－Ｋ－ＤＭＡ）またはそれらの類似体、（３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，２－ジ（（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエニル）テトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－アミン（ＡＬＮ１００）、（６Ｚ，９Ｚ，２８Ｚ，３１Ｚ）－ヘプタトリアコンタ－６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イル４－（ジメチルアミノ）ブタノエート（ＭＣ３）、１，１’－（２－（４－（２－（（２－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）

エチルアザンジイル）ジドデカン－２－オール（Ｔｅｃｈ　Ｇ１）またはそれらの混合物であり得る。カチオン性脂質は、粒子中に存在する総脂質の約２０ｍｏｌ％～約５０ｍｏｌ％または約４０ｍｏｌ％を構成し得る。

【０４９７】

一部の実施形態では、化合物２，２－ジレノレイル－４－ジメチルアミノエチル－［１，３］－ジオキソランを使用して、脂質－ｓｉＲＮＡナノ粒子を調製できる。２，２－ジレノレイル－４－ジメチルアミノエチル－［１，３］－ジオキソランの合成は、２００８年１０月２３日に出願された米国仮特許出願番号６１／１０７，９９８に記載されており、参照により本明細書に組み込まれる。

【０４９８】

一部の実施形態では、脂質－ｓｉＲＮＡ粒子は、４０％の２，２－ジレノレイル－４－ジメチルアミノエチル－［１，３］－ジオキソラン、１０％のＤＳＰＣ、４０％のコレステロール、１０％のＰＥＧ－Ｃ－ＤＯＭＧ（モルパーセント）を含み、６３．０±２０ｎｍ粒子サイズおよび０．０２７のｓｉＲＮＡ／脂質比を有する。

【０４９９】

非カチオン性脂質は、アニオン性脂質または中性脂質である場合があり、それだけには限らないが、ジステロイルホスファチジルコリン（ＤＳＰＣ）、ジオレオイルホスファチジルコリン（ＤＯＰＣ）、ジパルミトイルホスファチジルコリン（ＤＰＰＣ）、ジオレオイルホスファチジルグリセロール（ＤＯＰＧ）、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール（ＤＰＰＧ）、ジオレオイル－ホスファチジルエタノールアミン（ＤＯＰＥ）、パルミトイルオレオイルホスファチジルコリン（ＰＯＰＣ）、パルミトイルオレオイルホスファチジルエタノールアミン（ＰＯＰＥ）、ジオレオイル－ホスファチジルエタノールアミン４－（Ｎ－マレイミドメチル）－シクロヘキサン－ｌ－カルボキシレート（ＤＯＰＥ－ｍａｌ）、ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＰＰＥ）、ジミリストイルホスホエタノールアミン（ＤＭＰＥ）、ジステロイル－ホスファチジル－エタノールアミン（ＤＳＰＥ）、１６－Ｏ－モノメチルＰＥ、１６－Ｏ－ジメチルＰＥ、１８－１－トランスＰＥ、１－ステアロイル－２－オレオイル－ホスファチジエタノールアミン（ＳＯＰＥ）、コレステロールまたはそれらの混合物が含まれる。非カチオン性脂質は、粒子中に存在する総脂質の、約５ｍｏｌ％～約９０ｍｏｌ％、約１０ｍｏｌ％またはコレステロールが含まれる場合には約５８ｍｏｌ％であり得る。

【０５００】

粒子の凝集を阻害するコンジュゲートされた脂質は、例えば、制限するものではないが、ＰＥＧ－ジアシルグリセロール（ＤＡＧ）、ＰＥＧ－ジアルキルオキシプロピル（ＤＡＡ）、ＰＥＧ－リン脂質、ＰＥＧ－セラミド（Ｃｅｒ）またはそれらの混合物を含むポリエチレングリコール（ＰＥＧ）－脂質であり得る。ＰＥＧ－ＤＡＡコンジュゲートは、例えば、ＰＥＧ－ジラウリルオキシプロピル（$Ｃｉ_{2}$）、ＰＥＧ－ジミリスチルオキシプロピル（$Ｃｉ_{4}$）、ＰＥＧ－ジパルミチルオキシプロピル（$Ｃｉ_{6}$）またはＰＥＧ－ジステアリルオキシプロピル（$Ｃ］_{8}$）であり得る。粒子の凝集を防ぐコンジュゲートされた脂質は、粒子中に存在する総脂質の、０ｍｏｌ％～約２０ｍｏｌ％または約２ｍｏｌ％であり得る。

【０５０１】

一部の実施形態では、核酸－脂質粒子は、例えば、粒子中に存在する総脂質の、約１０ｍｏｌ％～約６０ｍｏｌ％または約４８ｍｏｌ％のコレステロールをさらに含む。

【０５０２】

一部の実施形態では、ｉＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）中に製剤化される。

【０５０３】

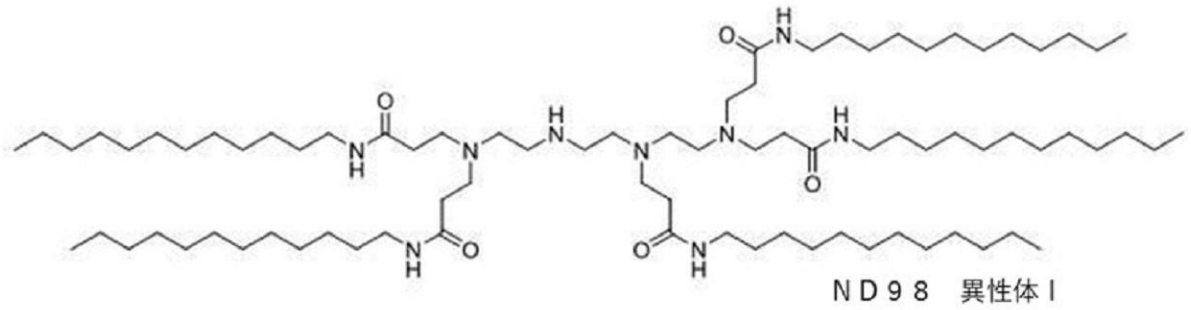
ＬＮＰ０１

一部の実施形態では、リピドイドＮＤ９８・４ＨＣｌ（ＭＷ　１４８７）（参照により本明細書に組み込まれる２００８年３月２６日に出願された米国特許出願第１２／０５６，２３０号を参照されたい）、コレステロール（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）およびＰ

ＥＧ－セラミドＣ１６（Ａｖａｎｔｉ　Ｐｏｌａｒ　Ｌｉｐｉｄｓ）を使用して、脂質－ｄｓＲＮＡナノ粒子（例えば、ＬＮＰ０１粒子）を調製できる。エタノール中の各々の保存溶液は、以下のとおりに調製できる：ＮＤ９８、１３３ｍｇ／ｍｌ；コレステロール、２５ｍｇ／ｍｌ、ＰＥＧ－セラミドＣ１６、１００ｍｇ／ｍｌ。次いで、ＮＤ９８、コレステロールおよびＰＥＧ－セラミドＣ１６保存溶液を、例えば、４２：４８：１０モル比で組み合わせることができる。組み合わされた脂質溶液を、最終エタノール濃度が、約３５～４５％であり、最終酢酸ナトリウム濃度が、約１００～３００ｍＭであるように、水性ｄｓＲＮＡ（例えば、酢酸ナトリウムｐＨ５中）と混合できる。脂質－ｄｓＲＮＡナノ粒子は、通常、混合すると自発的に形成される。所望の粒径分布に応じて、得られたナノ粒子混合物を、例えば、サーモバレル押し出し機（ｔｈｅｒｍｏｂａｒｒｅｌ　ｅｘｔｒｕｄｅｒ）、例えば、Ｌｉｐｅｘ　Ｅｘｔｒｕｄｅｒ（Ｎｏｒｔｈｅｒｎ　Ｌｉｐｉｄｓ、Ｉｎｃ）を使用して、ポリカーボネート膜（例えば、１００ｎｍカットオフ）を通して押し出すことができる。一部の場合には、押し出し工程は省くことができる。エタノール除去および同時のバッファー交換は、例えば、透析または接線流濾過によって達成できる。バッファーは、例えば、約ｐＨ７、例えば、約ｐＨ６．９、約ｐＨ７．０、約ｐＨ７．１、約ｐＨ７．２、約ｐＨ７．３または約ｐＨ７．４のリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）と交換できる。

【０５０４】

【化２９】



式Ｉ

【０５０５】

ＬＮＰ０１製剤は、例えば、国際出願公開番号ＷＯ２００８／０４２９７３に記載されており、これは参照により本明細書に組み込まれる。

【０５０６】

さらなる例示的脂質－ｄｓＲＮＡ製剤は、以下の表に提供される。

【０５０７】

【表１－１】

表7: 例示的脂質製剤

	カチオン性脂質	カチオン性脂質/非カチオン性脂質/コレステロール/PEG-脂質コンジュゲート 脂質:siRNA比
SNALP	1,2-ジリノレニルオキシ-N,N-ジメチルアミノプロパン (DLinDMA)	DLinDMA/DPPC/コレステロール/PEG-cDMA (57.1/7.1/34.4/1.4) 脂質:siRNA約7:1
S-XTC	2,2-ジリノレイル-4-ジメチルアミノエチル-[1,3]-ジオキソラン (XTC)	XTC/DPPC/コレステロール/PEG-cDMA 57.1/7.1/34.4/1.4 脂質:siRNA約7:1
LNP05	2,2-ジリノレイル-4-ジメチルアミノエチル-[1,3]-ジオキソラン (XTC)	XTC/DSPC/コレステロール/PEG-DMG 57.5/7.5/31.5/3.5 脂質:siRNA約6:1
LNP06	2,2-ジリノレイル-4-ジメチルアミノエチル-[1,3]-ジオキソラン (XTC)	XTC/DSPC/コレステロール/PEG-DMG 57.5/7.5/31.5/3.5 脂質:siRNA約11:1
LNP07	2,2-ジリノレイル-4-ジメチルアミノエチル-[1,3]-ジオキソラン (XTC)	XTC/DSPC/コレステロール/PEG-DMG 60/7.5/31/1.5, 脂質:siRNA約6:1
LNP08	2,2-ジリノレイル-4-ジメチルアミノエチル-[1,3]-ジオキソラン (XTC)	XTC/DSPC/コレステロール/PEG-DMG 60/7.5/31/1.5, 脂質:siRNA約11:1
LNP09	2,2-ジリノレイル-4-ジメチルアミノエチル-[1,3]-ジオキソラン (XTC)	XTC/DSPC/コレステロール/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質:siRNA 10:1
LNP10	(3aR,5s,6aS)-N,N-ジメチル-2,2-ジ((9Z,12Z)-オクタデカ-9,12-ジエニル)テトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール-5-アミン (ALN100)	ALN100/DSPC/コレステロール/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質:siRNA 10:1
LNP11	(6Z,9Z,28Z,31Z)-ヘプタトリアコンタ-6,9,28,31-テトラエン-19-イル4-(ジメチルアミノ)ブタノエート (MC3)	MC-3/DSPC/コレステロール/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質:siRNA 10:1

【表１－２】

LNP12	1,1'-(2-(4-(2-((2-(bis(2-ヒドロキシドデシル)アミノ)エチル)(2-ヒドロキシドデシル)アミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチルアザンジイル)ジドデカン-2-オール (C12-200)	C12-200/DSPC/コレステロール/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質:siRNA 10:1
LNP13	XTC	XTC/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質:siRNA : 33:1
LNP14	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 40/15/40/5 脂質:siRNA : 11:1
LNP15	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DSG/GalNAc-PEG-DSG 50/10/35/4.5/0.5 脂質:siRNA : 11:1
LNP16	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質:siRNA : 7:1
LNP17	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 脂質:siRNA : 10:1
LNP18	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質:siRNA : 12:1
LNP19	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/35/5 脂質:siRNA : 8:1
LNP20	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DPG 50/10/38.5/1.5 脂質:siRNA : 10:1
LNP21	C12-200	C12-200/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 脂質:siRNA : 7:1

【表１－３】

LNP22	XTC	XTC/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 脂質:siRNA: 10:1

DSPC:ジステアロイルホスファチジルコリン
DPPC:ジパルミトイルホスファチジルコリン
PEG-DMG:PEG-ジジミリストイルグリセロール(C14-PEG、またはPEG-C14)(PEGは2000の平均分子量を有する)
PEG-DSG:PEG-ジステリルグリセロール(C18-PEG、またはPEG-C18)(PEGは2000の平均分子量を有する)
PEG-cDMA:PEG-カルバモイル-1,2-ジミリスチルオキシプロピルアミン(PEGは2000の平均分子量を有する)

【０５０８】
ＳＮＡＬＰ（ｌ，２－ジリノレニルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎＤＭＡ））を含む製剤は、２００９年４月１５日に出願された国際公開番号ＷＯ２００９／１２７０６０に記載されており、これは参照により本明細書に組み込まれる。
【０５０９】
ＸＴＣを含む製剤は、例えば、２００９年１月２９日に出願された米国仮特許出願番号第６１／１４８，３６６号、２００９年３月２日に出願された米国仮特許出願番号第６１／１５６，８５１号、２００９年６月１０日に出願された米国仮特許出願番号第６１／１８５，７１２号、２００９年７月２４日に出願された米国仮特許出願番号第６１／２２８，３７３号、２００９年９月３日に出願された米国仮特許出願番号第６１／２３９，６８６号および２０１０年１月２９日に出願された国際出願番号ＰＣＴ／ＵＳ２０１０／０２６１４に記載されており、これらは、参照により本明細書に組み込まれる。
【０５１０】
ＭＣ３を含む製剤は、例えば、２００９年９月２２日に出願された米国仮特許出願番号第６１／２４４，８３４号、２００９年６月１０日に出願された米国仮特許出願番号第６１／１８５，８００号および２０１０年６月１０日に出願された国際出願番号ＰＣＴ／ＵＳ１０／２８２２４に記載されており、これらは、参照により本明細書に組み込まれる。
【０５１１】
ＡＬＮＹ－１００を含む製剤は、例えば、２００９年１１月１０日に出願された国際特許出願番号ＰＣＴ／ＵＳ０９／６３９３３に記載されており、これは、参照により本明細書に組み込まれる。
【０５１２】
Ｃ１２－２００を含む製剤は、２００９年５月５日に出願された米国仮特許出願番号第６１／１７５，７７０号および２０１０年５月５日に出願された国際出願番号ＰＣＴ／ＵＳ１０／３３７７７に記載されており、これらは、参照により本明細書に組み込まれる。
【０５１３】
カチオン性脂質の合成
本開示において特徴とされる核酸－脂質粒子において使用される化合物、例えば、カチオン性脂質などのいずれかは、公知の有機合成技術によって調製できる。全ての置換は、別に断りのない限り、以下に定義される通りである。
【０５１４】
「アルキル」とは、１～２４個の炭素原子を含有する、直鎖または分岐、非環式または環式、飽和脂肪族炭化水素を意味する。代表的な飽和直鎖アルキルとして、メチル、エチ

ル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシルなどが挙げられ、一方で、飽和分岐アルキルとして、イソプロピル、ｓ－ブチル、イソブチル、ｔ－ブチル、イソペンチルなどが挙げられる。代表的な飽和環式アルキルとして、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられ、一方で、不飽和環式アルキルとして、シクロペンテニルおよびシクロヘキセニルなどが挙げられる。

【０５１５】

「アルケニル」とは、隣接する炭素原子の間に少なくとも１つの二重結合を含有する、上記で定義されるようなアルキルを意味する。アルケニルは、シスおよびトランス異性体の両方を含む。代表的な直鎖および分岐アルケニルとして、エチレニル、プロピレニル、１－ブテニル、２－ブテニル、イソブチレニル、１－ペンテニル、２－ペンテニル、３－メチル－１－ブテニル、２－メチル－２－ブテニル、２，３－ジメチル－２－ブテニルなどが挙げられる。

【０５１６】

「アルキニル」とは、隣接する炭素の間に少なくとも１つの三重結合をさらに含有する、上記で定義されるような任意のアルキルまたはアルケニルを意味する。代表的な直鎖および分岐アルキニルとして、アセチレニル、プロピニル、１－ブチニル、２－ブチニル、１－ペンチニル、２－ペンチニル、３－メチル－１ブチニルなどが挙げられる。

【０５１７】

「アシル」とは、以下で定義されるような、結合点の炭素がオキソ基で置換されている、任意のアルキル、アルケニルまたはアルキニルを意味する。例えば、－Ｃ（＝Ｏ）アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）アルケニルおよび－Ｃ（＝Ｏ）アルキニルは、アシル基である。

【０５１８】

「複素環」とは、飽和、不飽和または芳香族のいずれかであり、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される１または２個のヘテロ原子を含有する５～７員の単環式または７～１０員の二環式複素環式環を意味し、ここで、窒素および硫黄ヘテロ原子は酸化されてもよく、窒素ヘテロ原子は、四級化されてもよく、上記のヘテロ原子のいずれかが、ベンゼン環に融合されている二環式環を含む。複素環は、任意のヘテロ原子または炭素原子を介して結合され得る。複素環は、以下で定義されるようなヘテロアリールを含む。複素環には、モルホリニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペリジニル、ヒダントイニル、バレロラクタミル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロプリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニルなどが含まれる。

【０５１９】

用語「適宜置換されてもよいアルキル」、「適宜置換されてもよいアルケニル」、「適宜置換されてもよいアルキニル」、「適宜置換されてもよいアシル」および「適宜置換されてもよい複素環」とは、置換される場合に、少なくとも１個の水素原子が置換基で置き換えられることを意味する。オキソ置換基（＝Ｏ）の場合には、２個の水素原子が置き換えられる。この関連で、置換基として、オキソ、ハロゲン、複素環、－ＣＮ、－ＯＲ^{x}、－ＮＲ^{x}Ｒ^{y}、－ＮＲ^{x}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{y}、－ＮＲ^{x}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{y}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{x}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{x}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{x}Ｒ^{y}、－ＳＯ$_{n}$Ｒ^{x}および－ＳＯ$_{n}$ＮＲ^{x}Ｒ^{y}が挙げられ、ここでｎは、０、１または２であり、Ｒ^{x}およびＲ^{y}は、同一であるかまたは異なっており、独立に水素、アルキルまたは複素環であり、前記アルキルおよび複素環置換基の各々は、オキソ、ハロゲン、－ＯＨ、－ＣＮ、アルキル、－ＯＲ^{x}、複素環、－ＮＲ^{x}Ｒ^{y}、－ＮＲ^{x}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{y}、－ＮＲ^{x}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{y}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{x}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{x}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{x}Ｒ^{y}、－ＳＯ$_{n}$Ｒ^{x}および－ＳＯ$_{n}$ＮＲ^{x}Ｒ^{y}のうち１つまたは複数でさらに置換され得る。

【０５２０】

「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを意味する。

【０５２１】

一部の実施形態では、本開示において特徴とされる方法は、保護基の使用を必要とする場合がある。保護基方法論は、当業者に公知である（例えば、PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, Green, T.W. et al., Wiley-Interscience, New York City, 1999を参照されたい）。手短には、本開示の文脈内で保護基とは、官能基の不要の反応性を低減するか、または排除する任意の基である。保護基を官能基に付加して、ある特定の反応の間その反応性をマスクし、次いで、除去して元の官能基を明らかにすることができる。一部の実施形態では、「アルコール保護基」が使用される。「アルコール保護基」は、アルコール官能基の不要の反応性を低減するか、または排除する任意の基である。保護基は、当技術分野で公知の技術を使用して付加および除去できる。

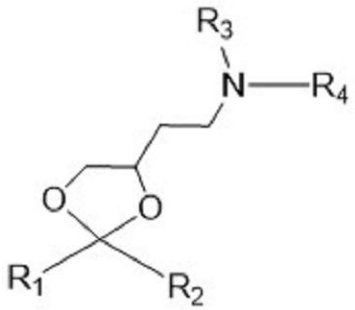
【０５２２】

式Ａの合成

一部の実施形態では、本開示において特徴とされる核酸－脂質粒子は、式Ａのカチオン性脂質を使用して製剤化される：

【０５２３】

【化３０】

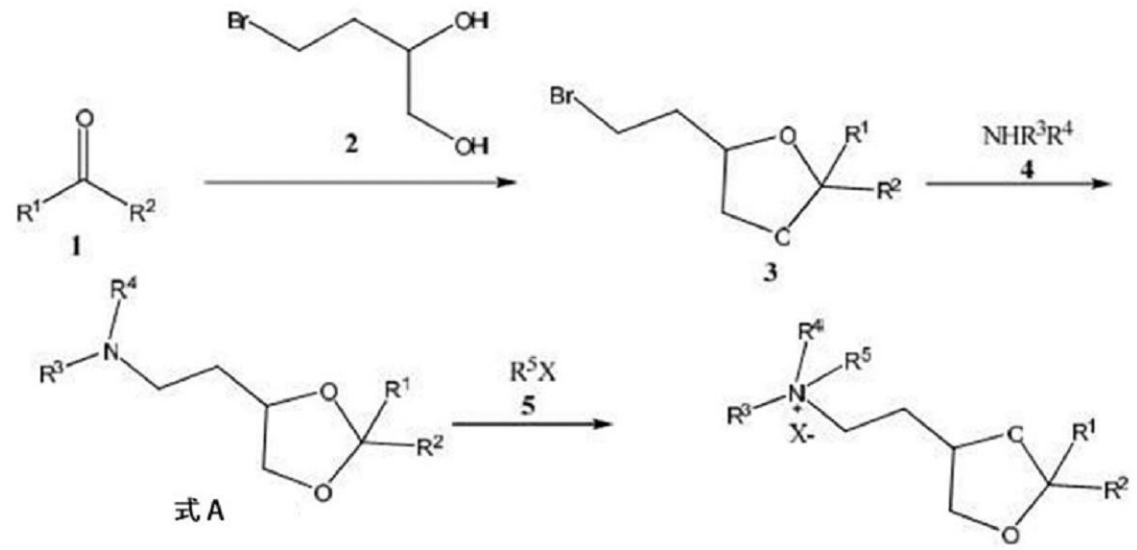


［式中、Ｒ１およびＲ２は独立に、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、各々は、適宜置換されてもよく、Ｒ３およびＲ４は独立に低級アルキルであるか、またはＲ３およびＲ４は一緒になって、適宜置換されてもよい複素環式環を形成する場合もある。一部の実施形態では、カチオン性脂質は、ＸＴＣ（２，２－ジレノレイル－４－ジメチルアミノエチル－［１，３］－ジオキソラン）である。一般に、上記の式Ａの脂質は、以下の反応スキーム１または２によって作製でき、全ての置換基は、特に断りのない限り上記で定義のとおりである。

【０５２４】

【化３１】

スキーム１



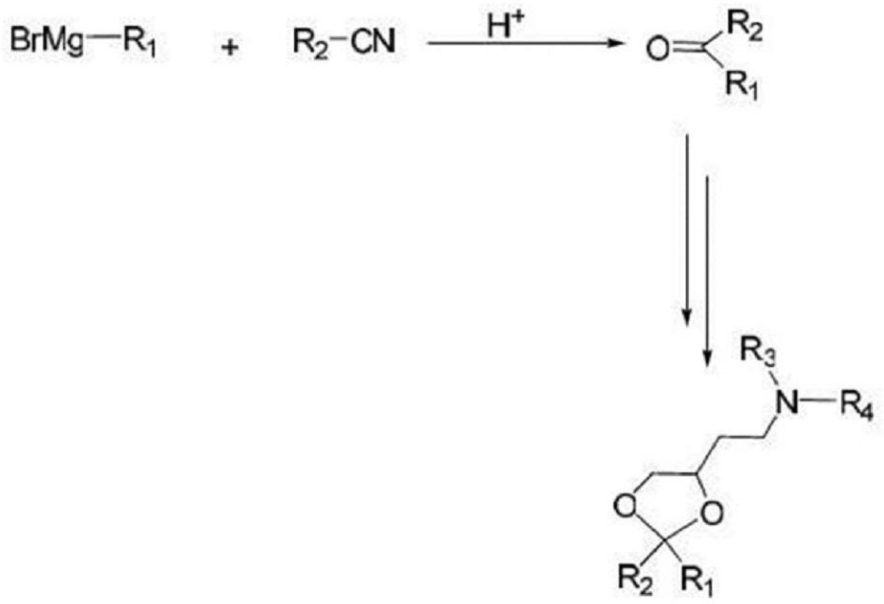
【０５２５】

Ｒ１およびＲ２が独立に、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、各々は、適宜置換されてもよく、Ｒ３およびＲ４は独立に低級アルキルであるか、またはＲ３およびＲ４は一緒になって、適宜置換されてもよい複素環式環を形成する場合もある脂質Ａは、スキーム１に従って調製できる。ケトン１およびブロミド２は、当業者に公知の方法に従って購入または調製できる。１および２の反応は、ケタール３をもたらす。アミン４を用いるケタール３の処置は、式Ａの脂質をもたらす。式Ａの脂質は、Ｘがハロゲン、ヒドロキシド、ホスフェート、スルフェートなどから選択されるアニオン対イオンである式５の有機塩基を用いて、対応するアンモニウム塩に変換できる。

【０５２６】

【化３２】

スキーム２



【０５２７】

あるいは、ケトン１出発材料は、スキーム２に従って調製できる。グリニャール試薬６およびシアン化物７は、購入できる、または当業者のものに公知の方法に従って調製できる。反応６と７の反応によって、ケトン１が得られる。ケトン１の、対応する式Ａの脂質への変換は、スキーム１に記載されるとおりである。

【０５２８】

ＭＣ３の合成

ＤＬｉｎ－Ｍ－Ｃ３－ＤＭＡ（すなわち、（６Ｚ，９Ｚ，２８Ｚ，３１Ｚ）－ヘプタトリアコンター６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イル４－（ジメチルアミノ）ブタノエート）の調製は、以下のとおりとした。ジクロロメタン（５ｍＬ）中の（６Ｚ，９Ｚ，２８Ｚ，３１Ｚ）－ヘプタトリアコンター６，９，２８，３１－テトラエン－１９－オール（０．５３ｇ）、４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ酪酸ハイドロクロライド（０．５１ｇ）、４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン（０．６１ｇ）および１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドハイドロクロライド（０．５３ｇ）の溶液を、室温で一晩撹拌した。希塩酸と、続いて。希重炭酸ナトリウム水溶液で溶液を洗浄した。有機画分を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーターで溶媒を除去した。残渣を１～５％のメタノール／ジクロロメタン溶出勾配を使用してシリカゲルカラム（２０ｇ）に通した。精製された生成物を含有する画分を合わせ、溶媒を除去し、無色のオイル（０．５４ｇ）を得た。

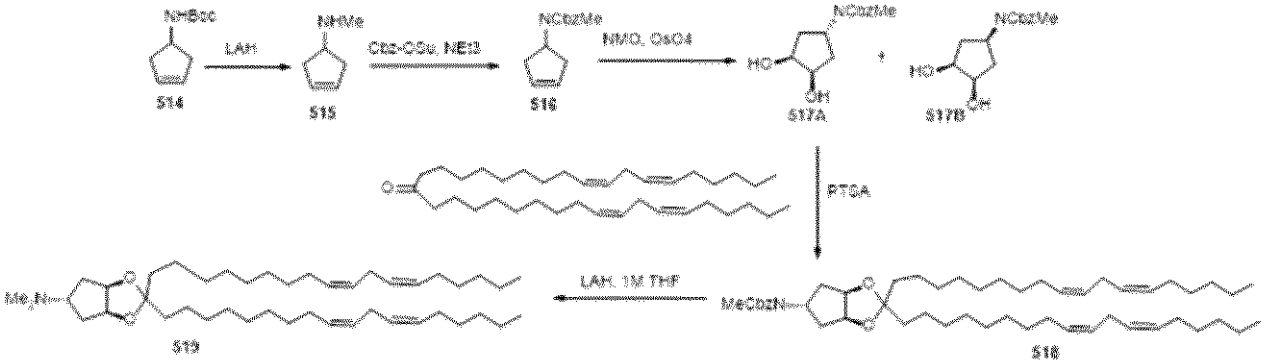
【０５２９】

ＡＬＮＹ－１００の合成

ケタール５１９［ＡＬＮＹ－１００］の合成を、以下のスキーム３を使用して実施した：

【０５３０】

【化３３】



【０５３１】

５１５の合成：

２ネックのＲＢＦ（１Ｌ）中の２００ｍｌの無水ＴＨＦ中のＬｉＡｌＨ４（３．７４ｇ、０．０９８５２ｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、７０ｍＬのＴＨＦ中の５１４（１０ｇ、０．０４９２６ｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下０℃でゆっくりと添加した。完全に添加した後、反応混合物を室温に加温し、次いで、還流に４時間加熱した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応の完了後（ＴＬＣによる）、混合物を０℃に冷却し、飽和Ｎａ２ＳＯ４溶液を注意深く添加してクエンチした。反応混合物を室温で４時間撹拌し、濾別した。残渣をＴＨＦで十分に洗浄した。濾液および洗浄液を混合し、４００ｍＬのジオキサンおよび２６ｍＬの濃ＨＣｌを用いて希釈し、室温で２０分間撹拌した。真空下で揮発分をストリッピングして、５１５の塩酸塩を白色固体として仕上げた。収量：７．１２ｇ。1H-NMR (DMSO, 400MHz): δ= 9.34 (広幅, 2H), 5.68 (s, 2H), 3.74 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 5H).

【０５３２】

５１６の合成：

２５０ｍＬの２ネックのＲＢＦ中の１００ｍＬの無水ＤＣＭ中の化合物５１５の撹拌溶液に、ＮＥｔ３（３７．２ｍＬ、０．２６６９ｍｏｌ）を添加し、窒素雰囲気下で０℃に冷却した。５０ｍＬの無水ＤＣＭ中のＮ－（ベンジルオキシ－カルボニルオキシ）－スクシンイミド（２０ｇ、０．０８００７ｍｏｌ）をゆっくりと添加した後、反応混合物を室温に加温させた。反応が完了した後（ＴＬＣによって、２～３時間）、１Ｎ　ＨＣｌ溶液（１×１００ｍＬ）および飽和ＮａＨＣＯ３溶液（１×５０ｍＬ）を用いて混合物を連続的に洗浄した。次いで、有機層を無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、溶媒を蒸発させて、粗材料を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、５１６を粘着性塊として得た。収量：１１ｇ（８９％）。1H-NMR (CDCl3, 400MHz): δ = 7.36-7.27(m, 5H), 5.69 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.96 (br., 1H) 2.74 (s, 3H), 2.60(m, 2H), 2.30-2.25(m, 2H). LC-MS [M+H] -232.3 (96.94%).

【０５３３】

５１７Ａおよび５１７Ｂの合成：

１ネックの５００ｍＬ　ＲＢＦ中の２２０ｍＬのアセトンおよび水（１０：１）の溶液に、シクロペンテン５１６（５ｇ、０．０２１６４ｍｏｌ）を溶解し、それに、室温で、Ｎ－メチルモルホリン－Ｎ－オキシド（７．６ｇ、０．０６４９２ｍｏｌ）と、続いて、ｔ－ブタノール中のＯｓＯ４（０．２７５ｇ、０．００１０８ｍｏｌ）の７．６％溶液４．２ｍＬを添加した。反応が完了した後（約３時間）、固体Ｎａ２ＳＯ３を添加して混合物をクエンチし、得られた混合物を室温で１．５時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（３００ｍＬ）で希釈し、水（２×１００ｍＬ）と、続いて、飽和ＮａＨＣＯ３（１×５０ｍＬ）溶液、水（１×３０ｍＬ）を用いて、および最後にブライン（１×５０ｍＬ）を用いて洗浄した。有機相を無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、真空で溶媒を除去した。粗材料のシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製によってジアステレオマーの混合物を得、これを

分取ＨＰＬＣによって分離した。収量：－６ｇ粗物質。
５１７Ａ－ピーク－１（白色固体）、５．１３ｇ（９６％）。1H-NMR (DMSO, 400MHz): δ= 7.39-7.31(m, 5H), 5.04(s, 2H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.48-4.47 (d, 2H), 3.94-3.93(m, 2H), 2.71(s, 3H), 1.72- 1.67(m, 4H). LC-MS - [M+H]-266.3, [M+NH4 +]-283.5 存在, HPLC-97.86%.
Ｘ線によって立体化学的に確認された。
【０５３４】
５１８の合成：
化合物５０５の合成について記載されたものと類似の手順を使用して、化合物５１８（１．２ｇ、４１％）を無色のオイルとして得た。1H-NMR (CDCl3, 400MHz): δ= 7.35-7.33(m, 4H), 7.30-7.27(m, 1H), 5.37-5.27(m, 8H), 5.12(s, 2H), 4.75(m,1H), 4.58-4.57(m,2H), 2.78-2.74(m,7H), 2.06-2.00(m,8H), 1.96-1.91(m, 2H), 1.62(m, 4H), 1.48(m, 2H), 1.37-1.25(br m, 36H), 0.87(m, 6H). HPLC-98.65%.
【０５３５】
化合物５１９の合成のための一般的な手順：
ヘキサン（１５ｍＬ）中の化合物５１８（１当量）の溶液に、ＴＨＦ（１Ｍ、２当量）中のＬＡＨの氷冷溶液を滴加様式で添加した。完全に添加した後、混合物を４０℃に０．５時間かけて加熱し、次いで、氷浴上で再度冷却した。混合物を飽和Ｎａ２ＳＯ４水溶液を用いて注意深く加水分解し、セライトを通して濾過し、オイルに還元した。カラムクロマトグラフィーによって、純粋な５１９（１．３ｇ、６８％）が提供され、これは、無色のオイルとして得られた。13C NMR = 130.2, 130.1 (x2), 127.9 (x3), 112.3, 79.3, 64.4, 44.7, 38.3, 35.4, 31.5, 29.9 (x2), 29.7, 29.6 (x2), 29.5 (x3), 29.3 (x2), 27.2 (x3), 25.6, 24.5, 23.3, 226, 14.1; electrospray MS (+ve): C44H80NO2 (M + H)+の分子量 計算値654.6, 実測値654.6.
【０５３６】
標準法または押し出しのない方法のいずれかによって調製された製剤は、同様の方法で特性決定できる。例えば、製剤は、通常、目視検査によって特性決定される。凝集物または沈殿物のない白色を帯びた半透明の溶液でなければならない。脂質－ナノ粒子の粒子サイズおよび粒径分布は、例えば、Ｍａｌｖｅｒｎ Ｚｅｔａｓｉｚｅｒ Ｎａｎｏ ＺＳ（Ｍａｌｖｅｒｎ、ＵＳＡ）を使用して光散乱によって測定できる。粒子は、約２０～３００ｎｍ、例えば、４０～１００ｎｍのサイズでなければならない。粒径分布は、単様式でなくてはならない。製剤中の総ｄｓＲＮＡ濃度ならびに捕捉された画分は、色素排除アッセイを使用して推定される。製剤化ｄｓＲＮＡの試料は、製剤破壊性界面活性剤、例えば、０．５％ Ｔｒｉｔｏｎ－Ｘ１００の存在下または非存在下で、ＲＮＡ結合性色素、例えば、Ｒｉｂｏｇｒｅｅｎ（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｒｏｂｅｓ）とともにインキュベートできる。製剤中の総ｄｓＲＮＡは、標準曲線に対する、界面活性剤を含有する試料からのシグナルによって決定できる。捕捉された画分は、総ｄｓＲＮＡ含量から「遊離」ｄｓＲＮＡ含量（界面活性剤の不在下でのシグナルによって測定されるような）を差し引くことによって決定される。捕捉されたｄｓＲＮＡのパーセントは、通常、＞８５％である。ＳＮＡＬＰ製剤については、粒子サイズは、少なくとも３０ｎｍ、少なくとも４０ｎｍ、少なくとも５０ｎｍ、少なくとも６０ｎｍ、少なくとも７０ｎｍ、少なくとも８０ｎｍ、少なくとも９０ｎｍ、少なくとも１００ｎｍ、少なくとも１１０ｎｍ、少なくとも１２０ｎｍである。適した範囲は、通常、約少なくとも５０ｎｍ～約少なくとも１１０ｎｍ、約少なくとも６０ｎｍ～約少なくとも１００ｎｍまたは約少なくとも８０ｎｍ～約少なくとも９０ｎｍである。
【０５３７】
経口投与用の組成物および製剤としては、粉末剤または粒剤、マイクロ粒子、ナノ粒子、水または非水性媒体における懸濁剤または溶液剤、カプセル剤、ゲルカプセル剤、サッシェ、錠剤またはミニ錠剤が挙げられる。増粘剤、矯臭剤、希釈剤、乳化剤、分散助剤、

または結合剤は、望ましくあり得る。一部の実施形態では、経口製剤は、本開示において特徴とされるｄｓＲＮＡが、１つまたは複数の浸透促進剤、界面活性剤、およびキレート化剤と併せて投与される、製剤である。好適な界面活性剤としては、脂肪酸および／またはエステルまたはそれらの塩、胆汁酸および／またはそれらの塩が挙げられる。好適な胆汁酸／塩としては、ケノデオキシコール酸（ＣＤＣＡ）およびウルソデオキシケノデオキシコール酸（ＵＤＣＡ）、コール酸、デヒドロコール酸、デオキシコール酸、グルコール酸（ｇｌｕｃｈｏｌｉｃ　ａｃｉｄ）、グリコール酸（ｇｌｙｃｈｏｌｉｃ　ａｃｉｄ）、グリコデオキシコール酸、タウロコール酸、タウロデオキシコール酸、タウロ－２４，２５－ジヒドロ－フシジン酸ナトリウムおよびグリコジヒドロフシジン酸ナトリウムが挙げられる。好適な脂肪酸としては、アラキドン酸、ウンデカン酸、オレイン酸、ラウリン酸、カプリル酸、カプリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸リノール酸、リノレン酸、ジカプロエート、トリカプロエート、モノオレイン、ジラウリン、グリセリル１－モノカプロエート、１－ドデシルアザシクロヘプタナ－２－オン、アシルカルニチン、アシルコリン、またはモノグリセライド、ジグリセリド、またはその薬学的に許容される塩（例えば、ナトリウム）が挙げられる。一部の実施形態では、浸透促進剤の組合せ、例えば、胆汁酸／塩と組み合わされた脂肪酸／塩などが使用される。例示的組合せの１つは、ラウリン酸、カプリン酸、およびＵＤＣＡのナトリウム塩である。さらに、浸透促進剤としては、ポリオキシエチレン－９－ラウリルエーテル、ポリオキシエチレン－２０－セチルエーテルが挙げられる。本開示において特徴とされるｄｓＲＮＡは、噴霧された乾燥粒子などの粒状において、経口によりデリバリーし得、またはマイクロ粒子またはナノ粒子を形成するために複合体化し得る。ｄｓＲＮＡ複合剤としては、ポリ－アミノ酸；ポリイミン；ポリアクリレート；ポリアルキルアクリレート、ポリアルキルアクリレート、ポリアルキルシアノアクリレート；カチオン化されたゼラチン、アルブミン、デンプン、アクリレート、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、およびデンプン；ポリアルキルシアノアクリレート；ＤＥＡＥ誘導体化ポリイミン、プルラン（ｐｏｌｌｕｌａｎ）、セルロース、およびデンプンが挙げられる。好適な複合剤としては、キトサン、Ｎ－トリメチルキトサン、ポリーＬリジン、ポリヒスチジン、ポリオルニチン、ポリスペルミン、プロタミン、ポリビニルピリジン、ポリチオジエチルアミノメチルエチレンＰ（ＴＤＡＥ）、ポリアミノスチレン（例えば、ｐ－アミノ）、ポリ（メチルシアノアクリレート）、ポリ（エチルシアノアクリレート）、ポリ（ブチルシアノアクリレート）、ポリ（イソブチルシアノアクリレート）、ポリ（イソヘキシルシアノアクリレート）、ＤＥＡＥ－メタクリレート、ＤＥＡＥ－ヘキシルアクリレート、ＤＥＡＥ－アクリルアミド、ＤＥＡＥ－アルブミン、およびＤＥＡＥデキストラン、ポリメチルアクリレート、ポリヘキシルアクリレート、ポリ（Ｄ，Ｌ－乳酸）、ポリ（ＤＬ－乳酸－コ－グリコール酸（ＰＬＧＡ）、アルギネート、およびポリエチレングリコール（ＰＥＧ）が挙げられる。ｄｓＲＮＡのための経口製剤およびその調製は、米国特許第６，８８７，９０６号、米国特許出願公開第２００３００２７７８０号、および米国特許第６，７４７，０１４号において詳細に説明されており、それぞれ参照により本明細書に組み込まれる。

【０５３８】

非経口、実質内（脳中へ）、くも膜下腔内、硝子体内、脳室内または肝内投与のための組成物および製剤として、バッファー、希釈剤および他の適した添加物、例えば、それだけには限らないが、浸透促進剤、担体化合物および他の薬学的に許容される担体または賦形剤を含む場合もある滅菌水溶液を挙げることができる。

【０５３９】

本開示の医薬組成物は、溶液、エマルション、およびリポソームを含有する製剤を含む。これらの組成物は、これらに限定されるわけではないが、予め形成された液体、自己乳化性固体、および自己乳化性半固体を含む様々な成分から生成し得る。

【０５４０】

好都合には単位投与形で提示できる、本開示において特徴とされる医薬製剤は、医薬品産業において公知の従来技術に従って調製できる。そのような技術は、活性成分を医薬担

体または賦形剤と混合する工程を含む。概して、製剤は、活性成分を液体担体または微粉化された固体担体またはその両方と均一にかつ密接に混合し、次いで、必要であれば、生成物を成形することによって調製される。

【０５４１】

本開示において特徴とされる組成物は、例えば、これらに限定されるわけではないが、錠剤、カプセル剤、ゲルカプセル剤、液体シロップ、軟質ゲル、坐剤、および浣腸剤などの多くの可能な剤形のいずれかへと製剤化し得る。組成物は、水性媒質、非水性媒質、または混合媒質における懸濁液としても製剤化し得る。水懸濁液は、懸濁液の粘度を増加させる物質、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、および／またはデキストランなどをさらに含有し得る。懸濁液は、安定化剤も含有し得る。

【０５４２】

Ｃ．さらなる製剤

エマルション

本開示の組成物は、エマルションとして調製および製剤化し得る。エマルションは、典型的には、一方の液体が通常は直径０．１μｍを超える液滴の形態において別の液体に分散された不均質系である［例えば、Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199; Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volume 1, p. 245; Block in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 2, p. 335; Higuchi et al., in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 301を参照されたい］。エマルションは、多くの場合、お互いに十分に混合され分散された２つの不混和性液相を含む二相系である。一般的に、エマルションは、油中水（ｗ／ｏ）種または水中油（ｏ／ｗ）種のどちらかであり得る。水相が、微細化されて微細な液滴として大量の油相中に分散されている場合、結果として得られる組成物は、油中水（ｗ／ｏ）エマルションと呼ばれる。あるいは、油相が、微細化されて微細な液滴として大量の水相中に分散されている場合、結果として得られる組成物は、水中油（ｏ／ｗ）エマルションと呼ばれる。エマルションは、分散相および、水相中また油相中のどちらかの溶液としてまたはそれ自体別々の相として存在し得る活性薬物に加えて、追加の成分を含有し得る。乳化剤、安定化剤、染料、および抗酸化剤などの医薬品賦形剤も、必要であれば、エマルション中に存在し得る。医薬エマルションは、例えば、油中水中油（ｏ／ｗ／ｏ）および水中油中水（ｗ／ｏ／ｗ）エマルションの場合など、３相以上で構成される多相エマルションであり得る。そのような複合製剤は、多くの場合、単純な二相エマルションでは提供することができないある特定の利点を提供する。ｏ／ｗエマルションの個々の油滴が小さい水滴を封入する多相エマルションは、ｗ／ｏ／ｗエマルションを構成する。同様に、連続油相中において安定化された水の小滴中に封入された油滴の系は、ｏ／ｗ／ｏエマルションを提供する。

【０５４３】

エマルションは、熱力学的安定性がほとんどないかまたは全くないことによって特徴付けられる。多くの場合、エマルションの分散相または不連続相は、外部相または連続相中によく分散されており、乳化剤または製剤の粘度によってこの形態に維持される。エマルション様式の軟膏基剤およびクリーム剤の場合と同様に、エマルションの相のいずれかは、半固体または固体であり得る。エマルションを安定化するその他の手段は、乳化剤の使用を伴い、それらは、エマルションのいずれかの相に組み込まれ得る。乳化剤は、以下の４つのカテゴリ：合成界面活性剤、天然乳化剤、吸収基剤、および微細分散固体に大きく分類し得る［例えば、Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delive

ry Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199を参照されたい］。

【０５４４】

表面活性剤としても知られる合成界面活性剤は、エマルションの製剤化において広い適用可能性を見出しており、文献において概説されている［例えば、Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 285; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, volume 1, p. 199を参照されたい］。界面活性剤は、典型的には両親媒性であり、親水性部分および疎水性部分を含む。界面活性剤の疎水性性質に対する親水性性質の比は、親水性／親油性バランス（ＨＬＢ）と命名されており、製剤の調製において界面活性剤を分類および選択する際の有益なツールである。界面活性剤は、親水性基の性質に基づいて以下の異なるクラス：非イオン性、アニオン性、カチオン性、および両性に分類し得る［例えば、Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 285を参照されたい］。

【０５４５】

エマルション製剤において使用される天然の乳化剤としては、ラノリン、蜜蝋、ホスファチド、レシチン、およびアカシアが挙げられる。脱水ラノリンおよび親水性ワセリンなどの吸収基剤は、親水特性を有し、そのため、それらは、水を吸い上げてｗ／ｏエマルションを形成し、それでもなお、それらの半固体の稠度を維持することができる。微粒子固体も、とりわけ界面活性剤との組合せにおいて、および粘性調製物において、良好な乳化剤として使用されている。これらは、極性無機固体、例えば、重金属水酸化物など、膨潤クレー、例えば、ベントナイト、アタパルジャイト、ヘクトライト、カオリン、モンモリロナイト、コロイド状ケイ酸アルミニウムおよびコロイド状ケイ酸アルミニウムマグネシウムなど、顔料、および非極性固体、例えば、炭素またはトリステアリン酸グリセリンなどを含む。

【０５４６】

非常に多様な非乳化材料も、エマルション製剤に含まれ、エマルションの特性に貢献する。そのようなものとしては、脂肪、油、ワックス、脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪エステル、湿潤剤、親水性コロイド、保存料、および抗酸化剤が挙げられる［Block, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 335; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199］。

【０５４７】

親水性コロイドまたはハイドロコロイドとしては、天然ゴムおよび合成ポリマー、例えば、多糖（例えば、アカシア、寒天、アルギン酸、カラゲナン、グアーゴム、カラヤゴム、およびトラガカント）、セルロース誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースおよびカルボキシプロピルセルロース）、および合成ポリマー（例えば、カルボマー、セルロースエーテル、およびカルボキシビニルポリマー）などが挙げられる。これらは、水に分散または膨潤して、コロイド状溶液を形成し、それは、分散相液滴の周囲に強力な界面フィルムを形成すること、および外部相の粘度を増加することによって、エマルションを安

定化する。

【０５４８】

エマルションは、多くの場合、微生物の増殖を容易に支援し得る多くの成分、例えば、炭水化物、タンパク質、ステロール、およびホスファチドなどを含有するため、これらの製剤は、多くの場合、保存料が組み込まれている。エマルション製剤に含まれる一般的に使用される保存料としては、メチルパラベン、プロピルパラベン、４級アンモニウム塩、塩化ベンザルコニウム、ｐ－ヒドロキシ安息香酸のエステル、およびホウ酸が挙げられる。製剤の劣化を防ぐために、抗酸化剤も、一般的に、エマルション製剤に加えられる。使用される抗酸化剤は、フリーラジカル捕捉剤、例えば、トコフェロール、没食子酸アルキル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエンなど、または還元剤、例えば、アスコルビン酸およびメタ重亜硫酸ナトリウムなど、ならびに酸化防止相乗剤、例えば、クエン酸、酒石酸、およびレシチンなどであり得る。

【０５４９】

皮膚、経口、および非経口経路によるエマルション製剤の適用ならびにそれらの製造方法は、文献において概説されている［例えば、Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199を参照されたい］。経口デリバリー用のエマルション製剤は、製剤の容易さ、ならびに吸収およびバイオアベイラビリティの見地からの有効性により、非常に広く使用されている［例えば、Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199を参照されたい］。鉱油系緩下剤、脂溶性ビタミン、および高脂肪栄養製剤は、ｏ／ｗエマルションとして一般的に経口投与されている材料の１つである。

【０５５０】

本開示の一部の実施形態では、ｉＲＮＡおよび核酸の組成物は、マイクロエマルションとして製剤化される。マイクロエマルションは、単一の光学的に等方性で熱力学的に安定な液体溶液である、水、油、および両親媒性物質の系として定義し得る［例えば、Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245を参照されたい］。典型的には、マイクロエマルションは、油を界面活性剤水溶液に分散させ、次いで、十分な量の第４の成分、概して中鎖長のアルコールを加えて透明な系を形成することによって調製される系である。したがって、マイクロエマルションは、表面活性分子の界面フィルムによって安定化される、２つの不混和性液体の熱力学的に安定で等方的に澄明な分散液として説明されている（Leung and Shah, in: Controlled Release of Drugs: Polymers and Aggregate Systems, Rosoff, M., Ed., 1989, VCH Publishers, New York, pages 185-215）。マイクロエマルションは、一般的に、油、水、界面活性剤、補助界面活性剤、および電解質を含む３つから５つの成分を組み合わせることによって調製される。マイクロエマルションが油中水（ｗ／ｏ）タイプまたは水中油（ｏ／ｗ）タイプのどちらであるかは、使用される油および界面活性剤の特性、ならびに界面活性剤分子の極性ヘッドおよび炭化水素テールの構造および幾何学的パッキングに依存する（Schott, in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 271）。

【０５５１】
状態図を利用する現象論的アプローチが、広く研究されており、それは、マイクロエマルションをどのようにして製剤化するかの包括的な知識を当業者にもたらした［例えば、Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245; Block, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 335を参照されたい］。従来のエマルションと比較して、マイクロエマルションは、水不溶性薬物を、自然発生的に形成された熱力学的に安定な液滴の製剤に可溶化するという利点を提供する。

【０５５２】
マイクロエマルションの調製において使用される界面活性剤としては、これらに限定されるわけではないが、単独での、または補助界面活性剤と組み合わせた、イオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、Ｂｒｉｊ９６、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、ポリグリセロール脂肪酸エステル、テトラグリセロールモノラウレート（ＭＬ３１０）、テトラグリセロールモノオレエート（ＭＯ３１０）、ヘキサグリセロールモノオレエート（ＰＯ３１０）、ヘキサグリセロールペンタオレエート（ＰＯ５００）、デカグリセロールモノカプロエート（ＭＣＡ７５０）、デカグリセロールモノオレエート（ＭＯ７５０）、デカグリセロールセスキオレエート（ＳＯ７５０）、デカグリセロールデカオレエート（ＤＡＯ７５０）が挙げられる。補助界面活性剤は、通常はエタノール、１－プロパノール、および１－ブタノールなどの短鎖アルコールであり、界面活性剤フィルムに浸透し、その結果、界面活性剤分子の間に生じるボイドスペースにより、乱れたフィルムを作り出すことによって、界面の流動性を増加させる役割を果たす。しかしながら、マイクロエマルションは、補助界面活性剤を用いずに調製し得、アルコール不含自己乳化性マイクロエマルション系は、当技術分野で公知である。水相は、典型的には、これらに限定されるわけではないが、水、薬物の水溶液、グリセロール、ＰＥＧ３００、ＰＥＧ４００、ポリグリセロール、プロピレングリコール、およびエチレングリコールの誘導体であり得る。油相は、これらに限定されるわけではないが、Ｃａｐｔｅｘ　３００、Ｃａｐｔｅｘ　３５５、Ｃａｐｍｕｌ　ＭＣＭ、脂肪酸エステル、中鎖（Ｃ８～Ｃ１２）モノ、ジ、およびトリグリセリド、ポリオキシエチル化グリセリル脂肪酸エステル、脂肪アルコール、ポリグリコール化グリセリド、飽和ポリグリコール化Ｃ８～Ｃ１０グリセリド、植物油、およびシリコーン油などの材料を含み得る。

【０５５３】
マイクロエマルションは、薬物可溶化および薬物の吸収増強の見地から、特に興味深い。脂質系マイクロエマルション（ｏ／ｗおよびｗ／ｏの両方）は、ペプチドなどの薬物の経口バイオアベイラビリティを増強すると提唱されている（例えば、米国特許第６，１９１，１０５号；同第７，０６３，８６０号；同第７，０７０，８０２号；同第７，１５７，０９９号；Constantinides et al., Pharmaceutical Research, 1994, 11, 1385-1390; Ritschel, Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 1993, 13, 205を参照されたい）。マイクロエマルションは、薬物の可溶化の向上、酵素加水分解からの薬物の保護、界面活性剤によって誘導される膜流動性および浸透性の変化に起因する、薬物吸収における可能な増強、調製の容易さ、固体剤形よりも経口投与の容易さ、臨床効力の向上、および毒性の減少の利点を提供する（例えば、米国特許第６，１９１，１０５号；同第７，０６３，８６０号；同第７，０７０，８０２号；同第７，１５７，０９９号；Constantinides et al., Pharmaceutical Research, 1994, 11, 1385; Ho et al., J. Pharm. Sci., 1996, 85, 138-143を参照されたい）。多くの場合、マイクロエマルションは、それらの成分が周囲温度において一緒にされたとき、自然発生的に形成され得る。これは、易熱分解性の薬物であるペプチドまたはｉＲＮＡを製剤化する場合に、特

に有利であり得る。さらに、マイクロエマルションは、美容および医薬的適用の両方における、活性成分の経皮デリバリーにとっても効果的であった。本開示のマイクロエマルション組成物および製剤は、胃腸管からのｉＲＮＡおよび核酸の全身吸収の増加、ならびにｉＲＮＡおよび核酸の局所細胞取り込みの向上を促進するであろうことが予想される。

【０５５４】

本開示のマイクロエマルションは、製剤の性質を向上させるため、および本開示のｉＲＮＡおよび核酸の吸収を高めるために、追加の成分および添加剤、例えば、ソルビタンモノステアレート（Ｇｒｉｌｌ　３）、ラブラソール（Ｌａｂｒａｓｏｌ）、および浸透促進剤など、も含有し得る。本開示のマイクロエマルションにおいて使用される浸透促進剤は、５つのカテゴリ：界面活性剤、脂肪酸、胆汁酸塩、キレート化剤、および非キレート化非界面活性剤のうちの１つに属するとして分類し得る（Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p. 92）。これらのクラスのそれぞれは、上記において説明されている。

【０５５５】

浸透促進剤

一部の実施形態では、本開示は、動物の皮膚への、核酸、特にｉＲＮＡの効率的なデリバリーを実施するために、様々な浸透促進剤を採用する。ほとんどの薬物は、イオン化状態および非イオン化状態の両方において存在する。しかしながら、通常、脂溶性または親油性薬物のみが、細胞膜を容易に横断する。横断される膜が、浸透促進剤で処置されている場合、非親油性薬物も、細胞膜を横断し得るができることが分かっている。非親油性薬物が細胞膜を横断して拡散するのを支援することに加えて、浸透促進剤も、親油性薬物の透過性を高める。

【０５５６】

浸透促進剤は、５つの広いカテゴリ、すなわち、界面活性剤、脂肪酸、胆汁酸塩、キレート化剤、および非キレート化非界面活性剤のうちの１つに属するとして分類し得る（例えば、Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92を参照されたい）。浸透促進剤の上記において言及されたクラスのそれぞれについては、以下においてより詳細に説明される。

【０５５７】

界面活性剤：本開示と関連して、界面活性剤（または「表面活性剤」）は、水溶液中に溶解された場合に、溶液の表面張力または水溶液と別の液体の間の界面張力を低減し、結果として、粘膜によるｉＲＮＡの吸収が増強される化学的実体である。胆汁塩および脂肪酸に加えて、これらの浸透促進剤としては、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレン－９－ラウリルエーテル、およびポリオキシエチレン－２０－セチルエーテルが挙げられる（例えば、Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92); and perfluorochemical emulsions, such as FC-43. Takahashi et al., J. Pharm. Pharmacol., 1988, 40, 252を参照されたい）。

【０５５８】

脂肪酸：浸透促進剤としての役割を果たす様々な脂肪酸およびその誘導体としては、例えば、オレイン酸、ラウリン酸、カプリン酸（ｎ－デカン酸）、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、リノール酸、リノレン酸、ジカプロエート、トリカプロエート、モノオレイン（１－モノオレオイル－ｒａｃ－グリセロール）、ジラウリン、カプリル酸、アラキドン酸、グリセロール１－モノカプロエート、１－ドデシルアザシクロヘプタン－２－オン、アシルカルニチン、アシルコリン、それらのＣ１～２０アルキルエステル（例えば、メチル、イソプロピル、およびｔ－ブチル）、ならびにそれらのモノ－およびジ－グリセリド（すなわち、オレエート、ラウレート、カプロエート、ミリステート、パルミテート、ステアレート、リノレエートなど）が挙げられる（例えば、Touitou, E., et a

l. Enhancement in Drug Delivery, CRC Press, Danvers, MA, 2006; Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33; El Hariri et al., J. Pharm. Pharmacol., 1992, 44, 651-654を参照されたい）。

【０５５９】

胆汁酸塩：胆汁の生理的役割としては、脂質および脂溶性ビタミンの分散および吸収の促進が挙げられる（例えば、Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Brunton, Chapter 38 in: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed., Hardman et al. Eds., McGraw-Hill, New York, 1996, pp. 934-935を参照されたい）。様々な天然の胆汁塩、およびそれらの合成誘導体が、浸透促進剤としての役割を果たす。したがって、用語「胆汁塩」は、胆汁の天然に存在する成分の全て、ならびにそれらの合成誘導体の全てを包含する。好適な胆汁塩としては、例えば、コール酸（またはその薬学的に許容されるナトリウム塩、コール酸ナトリウム）、デヒドロコール酸（デヒドロコール酸ナトリウム）、デオキシコール酸（デオキシコール酸ナトリウム）、グルコール酸（グルコール酸ナトリウム）、グリコール酸（グリココール酸ナトリウム）、グリコデオキシコール酸（グリコデオキシコール酸ナトリウム）、タウロコール酸（タウロコール酸ナトリウム）、タウロデオキシコール酸（タウロデオキシコール酸ナトリウム）、ケノデオキシコール酸（ケノデオキシコール酸ナトリウム）、ウルソデオキシコール酸（ＵＤＣＡ）、タウロ－２４，２５－ジヒドロ－フシジン酸ナトリウム（ＳＴＤＨＦ）、グリコジヒドロフシジン酸ナトリウム、およびポリオキシエチレン－９－ラウリルエーテル（ＰＯＥ）が挙げられる（例えば、Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92; Swinyard, Chapter 39 In: Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990, pages 782-783; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33; Yamamoto et al., J. Pharm. Exp. Ther., 1992, 263, 25; Yamashita et al., J. Pharm. Sci., 1990, 79, 579-583を参照されたい）。

【０５６０】

キレート化剤：キレート化剤は、本開示に関連して使用される場合、金属イオンとの複合体を形成することによって溶液から金属イオンを除去し、結果として、粘膜を通るｉＲＮＡの吸収を高める化合物として定義することができる。本開示における浸透促進剤としての使用に関して、ほとんどの特徴的なＤＮＡヌクレアーゼは、触媒作用のために二価金属イオンを必要とし、結果として、キレート化剤によって阻害されるため、キレート化剤は、ＤＮａｓｅ阻害剤としても機能するさらなる利点を有する（Jarrett, J. Chromatogr., 1993, 618, 315-339Jarrett, J. Chromatogr., 1993, 618, 315-339）。好適なキレート化剤としては、これらに限定されるわけではないが、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム（ＥＤＴＡ）、クエン酸、サリチレート（例えば、サリチル酸ナトリウム、５－メトキシサリチレート、およびホモバニレート（ｈｏｍｏｖａｎｉｌａｔｅ））、コラーゲンのＮ－アシル誘導体、ラウレス－９、およびβ－ジケトンのＮ－アミノアシル誘導体（エナミン）が挙げられる（例えば、Katdare, A. et al., Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery, CRC Press, Danvers, MA, 2006; Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33; Buur et al., J. Control Rel., 1990, 14, 43-51を参照されたい）。

【０５６１】

非キレート化比界面活性剤：本明細書において使用される場合、非キレート化非界面活

性剤である浸透促進化合物は、キレート化剤または界面活性剤としてはわずかな活性しか示さないが、それにもかかわらず消化器粘膜を通してのｉＲＮＡの吸収を高める化合物として定義することができる（例えば、Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33を参照されたい）。このクラスの浸透促進剤としては、例えば、不飽和環状尿素、１－アルキル－および１－アルケニルアザシクロ－アルカノン誘導体（Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92）；ならびに非ステロイド性抗炎症剤、例えば、ジクロフェナクナトリウム、インドメタシン、およびフェニルブタゾンなどが挙げられる（Yamashita et al., J. Pharm. Pharmacol., 1987, 39, 621-626）。

【０５６２】

細胞レベルでのｉＲＮＡの取り込みを増強する薬剤も、本開示の医薬組成物および他の組成物に加え得る。例えば、カチオン性脂質、例えば、リポフェクチンなど（Junichi et al, U.S. Pat. No. 5,705,188）、カチオン性グリセロール誘導体、およびポリカチオン性分子、例えば、ポリリジンなど（Lollo et al.、ＰＣＴ出願ＷＯ９７／３０７３１）も、ｄｓＲＮＡの細胞取り込みを増強することが知られている。市販のトランスフェクション試薬の例として、例えば、中でも、リポフェクタミン（商標）（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ；カリフォルニア州、カールスバッド）、リポフェクタミン２０００（商標）（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ；カリフォルニア州、カールスバッド）、２９３ｆｅｃｔｉｎ（商標）（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ；カリフォルニア州、カールスバッド）、Ｃｅｌｌｆｅｃｔｉｎ（商標）（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ；カリフォルニア州、カールスバッド）、ＤＭＲＩＥ－Ｃ（商標）（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ；カリフォルニア州、カールスバッド）、ＦｒｅｅＳｔｙｌｅ（商標）ＭＡＸ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ；カリフォルニア州、カールスバッド）、リポフェクタミン（商標）２０００ＣＤ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ；カリフォルニア州、カールスバッド）、リポフェクタミン（商標）（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ；カリフォルニア州、カールスバッド）、ＲＮＡｉＭＡＸ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ；カリフォルニア州、カールスバッド）、オリゴフェクタミン（Ｏｌｉｇｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ）（商標）（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ；カリフォルニア州、カールスバッド）、Ｏｐｔｉｆｅｃｔ（商標）（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ；カリフォルニア州、カールスバッド）、Ｘ－ｔｒｅｍｅＧＥＮＥ　Ｑ２トランスフェクション試薬（Ｒｏｃｈｅ；スイス、グレンツァッハ通り）、ＤＯＴＡＰリポソームトランスフェクション試薬（スイス、グレンツァッハ通り）、ＤＯＳＰＥＲリポソームトランスフェクション試薬（スイス、グレンツァッハ通り）またはＦｕｇｅｎｅ（スイス、グレンツァッハ通り）、Ｔｒａｎｓｆｅｃｔａｍ（登録商標）試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ；ウィスコンシン州、マディソン）、ＴｒａｎｓＦａｓｔ（商標）トランスフェクション試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ；ウィスコンシン州、マディソン）、Ｔｆｘ（商標）－２０試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ；ウィスコンシン州、マディソン）、Ｔｆｘ（商標）－５０試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ；ウィスコンシン州、マディソン）、ＤｒｅａｍＦｅｃｔ（商標）（ＯＺ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ；フランス、マルセイユ）、ＥｃｏＴｒａｎｓｆｅｃｔ（ＯＺ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ；フランス、マルセイユ）、ＴｒａｎｓＰａｓｓａＤ１トランスフェクション試薬（Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌａｎｄ　Ｂｉｏｌａｂｓ；米国、マサチューセッツ州、イプスウィッチ）、ＬｙｏＶｅｃ（商標）／ＬｉｐｏＧｅｎ（商標）（Ｉｎｖｉｖｏｇｅｎ；米国、カリフォルニア州、サンディエゴ）、ＰｅｒＦｅｃｔｉｎトランスフェクション試薬（Ｇｅｎｌａｎｔｉｓ；米国、カリフォルニア州、サンディエゴ）、ＮｅｕｒｏＰＯＲＴＥＲトランスフェクション試薬（Ｇｅｎｌａｎｔｉｓ；米国、カリフォルニア州、サンディエゴ）、ＧｅｎｅＰＯＲＴＥＲトランスフェクション試薬（Ｇｅｎｌａｎｔｉｓ；米国、カリフォルニア州、サンディエゴ）、ＧｅｎｅＰＯＲＴＥＲ２トランスフェクション試薬（Ｇｅｎｌａｎｔｉｓ；米国、カリフォルニア州、サンディエゴ）、Ｃｙｔｏｆｅｃｔｉｎトランスフェクション試薬（Ｇｅｎｌａｎｔｉｓ；米国、カリフォルニア州、サンディエゴ）、ＢａｃｕｌｏＰＯＲＴＥＲトランスフェクション試薬（Ｇｅｎｌａｎｔｉｓ；米国、カリフォルニア州、サンディエゴ）、ＴｒｏｇａｎＰＯＲＴＥＲ（商標）トランスフェクション試薬（Ｇｅｎｌａｎｔｉｓ；米国、カリフォルニア

州、サンディエゴ）、ＲｉｂｏＦｅｃｔ（Ｂｉｏｌｉｎｅ；米国、マサチューセッツ州、トーントン）、ＰｌａｓＦｅｃｔ（Ｂｉｏｌｉｎｅ；米国、マサチューセッツ州、トーントン）、ＵｎｉＦＥＣＴＯＲ（Ｂ－Ｂｒｉｄｇｅ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ；米国、カリフォルニア州、マウンテンビュー）、ＳｕｒｅＦＥＣＴＯＲ（Ｂ－Ｂｒｉｄｇｅ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ；米国、カリフォルニア州、マウンテンビュー）またはＨｉＦｅｃｔ（商標）（Ｂ－Ｂｒｉｄｇｅ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ、米国、カリフォルニア州、マウンテンビュー）が挙げられる。

【０５６３】

投与された核酸の浸透を高めるために、他の薬剤、例えば、グリコール、例えば、エチレングリコールおよびプロピレングリコールなど、ピロール、例えば、２－ピロールなど、アゾン、ならびにテルペン、例えば、リモネンおよびメントンなどを用い得る。

【０５６４】

担体

本開示のある特定の組成物はまた、製剤中に担体化合物を組み込む。本明細書において使用される場合、「担体化合物」とは、例えば、生物学的に活性の核酸を分解することまたは循環からのその除去を促進することによって生物活性を有する核酸のバイオアベイラビリティを低減するインビボプロセスによって、不活性である（すなわち、それ自体生物活性を有さない）が、核酸として認識される核酸またはその類似体を指す場合がある。核酸および担体化合物の同時投与は、通常、過剰の後者の物質を有し、おそらくは共通の受容体についての担体化合物と核酸の間の競合のために、肝臓、腎臓または他の循環外リザーバーにおいて回収される核酸の量の実質的な低減をもたらす場合がある。例えば、肝臓組織における部分的ホスホロチオエートｄｓＲＮＡの回収は、ポリイノシン酸、硫酸デキストラン、ポリシチジル酸（ｐｏｌｙｃｙｔｉｄｉｃ ａｃｉｄ）または４－アセトアミド－４’イソチオシアノ－スチルベン－２，２’－ジスルホン酸と同時投与される場合に低減する場合がある（Miyao et al., DsRNA Res. Dev., 1995, 5, 115-121; Takakura et al., DsRNA & Nucl. Acid Drug Dev., 1996, 6, 177-183）。

【０５６５】

賦形剤

担体化合物とは対照的に、医薬品担体または賦形剤は、例えば、１つまたは複数の核酸を動物に送達するための薬学的に許容される溶媒、懸濁剤または任意の他の薬理学的に不活性の媒体を含み得る。賦形剤は、液体または固体であり得、ならびに、核酸および所定の医薬組成物お他の成分を組み合わせたときに、所望の体積、稠度などを提供するように計画された投与の様式を念頭において選択される。典型的な医薬担体としては、これらに限定されるわけではないが、結着剤（例えば、予めゼラチン化されたウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン、またはヒドロキシプロピルメチルセルロースなど）；充填剤（例えば、ラクトースおよび他の糖、微結晶性セルロース、ペクチン、ゼラチン、硫酸カルシウム、エチルセルロース、ポリアクリレート、またはリン酸水素カルシウムなど）；潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸、金属ステアリン酸塩、硬化植物油、コーンスターチ、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなど）；崩壊剤（例えば、デンプン、デンプングリコール酸ナトリウムなど）；および湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウムなど）が挙げられる。

【０５６６】

核酸と有害に反応しない、非経静脈投与にとって好適な薬学的に許容される有機または無機賦形剤も、本開示の組成物を製剤化するために使用することができる。好適な薬学的に許容される担体としては、これらに限定されるわけではないが、水、塩溶液、アルコール、ポリエチレングリコール、ゼラチン、ラクトース、アミロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ケイ酸、粘性パラフィン、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

【０５６７】

核酸の局所投与用の製剤は、滅菌および非滅菌水溶液、アルコールなどの一般的な溶媒における非水溶液、または液体もしくは固体油基剤における核酸の溶液を含み得る。溶液はまた、バッファー、希釈剤および他の適した添加剤も含み得る。核酸と有害に反応しない、非経静脈投与にとって好適な薬学的に許容される有機または無機賦形剤を、使用することができる。

【０５６８】

好適な薬学的に許容される賦形剤としては、これらに限定されるわけではないが、水、塩溶液、アルコール、ポリエチレングリコール、ゼラチン、ラクトース、アミロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ケイ酸、粘性パラフィン、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

【０５６９】

他の成分

本開示の組成物は、さらに、医薬組成物中に従来的に見出される他の補助成分を、例えば、確立されたそれらの使用レベルにおいて含有し得る。したがって、例えば、組成物は、追加の適合性の、薬学的に活性な材料、例えば、止痒剤、収斂剤、局部麻酔薬、もしくは抗炎症剤などを含有し得、または、本開示の組成物の様々な剤形を物理的に製剤化する際に有用な追加の材料、例えば、染料、矯臭剤、防腐剤、酸化防止剤、乳白剤、増粘剤、および安定化剤などを含有し得る。ただし、そのような材料は、添加したときに、本開示の組成物の成分の生物活性を過度に妨害すべきではない。製剤は、滅菌することができ、所望の場合は、製剤の核酸と有害に相互作用しない助剤、例えば、潤滑剤、防腐剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を及ぼすための塩、緩衝剤、着色剤、風味剤、および／または芳香族物質などと混合することができる。

【０５７０】

水性懸濁液は、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトールおよび／またはデキストランを含む、懸濁液の粘度を増加させる物質を含有し得る。懸濁液はまた、安定化剤も含み得る。

【０５７１】

一部の実施形態では、本開示において特徴とされる医薬組成物は、（ａ）１つまたは複数のｉＲＮＡ化合物および（ｂ）非ＲＮＡｉメカニズムによって機能する１つまたは複数の生物剤を含む。このような生物剤の例として、ＳＣＮ９Ａと、少なくとも１つのＳＣＮ９Ａ結合パートナーの相互作用を干渉する薬剤が挙げられる。

【０５７２】

そのような化合物の毒性および治療有効性は、例えば、５０％致死量（集団の５０％に致死的である用量）およびＥＤ５０（集団の５０％において治療的有効な用量）を判定するために、細胞培養物または実験動物における標準的な薬学的手法によって判定することができる。毒性効果と治療効果の間の用量比は治療係数であり、ＬＤ５０／ＥＤ５０として表すことができる。高い治療係数を示す化合物が通常である。

【０５７３】

細胞培養アッセイおよび動物研究から得たデータは、ヒトにおける使用のために様々な投薬量を製剤化する際に使用することができる。本開示における特徴とされる組成物の投薬量は、概して、わずかな毒性かまたは毒性が全くないＥＤ５０を含む循環濃度の範囲内である。投薬量は、用いられる剤形および利用される投与経路に応じて、この範囲内で変更し得る。本開示において特徴とされる方法で使用される任意の化合物に対して、最初に、細胞培養アッセイから治療有効用量を見積もることができる。細胞培養において決定されたＩＣ５０（すなわち、症状の１／２最大阻害を達成する試験化合物の濃度）を含む、化合物、または、適切な場合には、標的配列のポリペプチド産物の循環血漿濃度範囲を達成する（例えば、ポリペプチドの濃度減少を達成する）ように、用量を動物モデルにおいて製剤化し得る。そのような情報は、ヒトにおける有用な用量をより正確に判定するために使用することができる。血漿中のレベルは、例えば、高速液体クロマトグラフィーによって、測定し得る。

【０５７４】
上記で論じられるようなその投与に加えて、本開示において特徴とされるｉＲＮＡは、ＳＣＮ９Ａ発現と関連する疾患または障害（例えば、疼痛、例えば、慢性疼痛または疼痛関連障害）の処置において有効な他の既知薬剤と組み合わせて投与できる。いずれにしても、投与する医師は、当技術分野で公知であるかまたは本明細書において説明された、有効性の標準的尺度を使用して観察された結果に基づいて、ｉＲＮＡ投与の量およびタイミングを調整することができる。
【０５７５】
ＳＣＮ９Ａの発現と関連する障害を処置する方法
本開示は、ＳＣＮ９Ａ発現を阻害する、および／またはＳＣＮ９Ａ発現と関連する疾患、障害もしくは病的プロセス（例えば、疼痛、例えば、慢性疼痛または疼痛関連障害）を処置するための、ＳＣＮ９Ａを標的化するｉＲＮＡの使用に関する。
【０５７６】
一部の態様では、ＳＣＮ９Ａ発現と関連する障害の処置の方法であって、本明細書において開示されるｉＲＮＡ（例えば、ｄｓＲＮＡ）をそれを必要とする対象に投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態では、ｉＲＮＡは、ＳＣＮ９Ａ発現を阻害する（減少させる）。
【０５７７】
一部の実施形態では、対象は、ＳＣＮ９Ａ発現と関連する障害、例えば疼痛、例えば、慢性疼痛または疼痛関連障害、例えば、炎症性疼痛、神経障害性疼痛、疼痛過敏、疼痛感受性低下、無痛覚、原発性肢端紅痛症（ＰＥ）、発作性激痛症（ＰＥＰＤ）、小径線維ニューロパチー（ＳＦＮ）、三叉神経痛（ＴＮ）、ならびに例えば、がん、関節炎、糖尿病、外傷およびウイルス感染と関連する疼痛のモデルとして役立つ動物である。
【０５７８】
慢性疼痛および疼痛関連障害
一部の実施形態では、ＳＣＮ９Ａ発現と関連する障害は、疼痛、例えば、慢性疼痛または疼痛関連障害、例えば、疼痛過敏または感受性低下である。本明細書において記載される方法を使用して処置可能である疼痛関連障害の限定されない例には、炎症性疼痛、神経障害性疼痛、無痛症、原発性肢端紅痛症（ＰＥ）、発作性激痛症（ＰＥＰＤ）、小径線維ニューロパチー（ＳＦＮ）、三叉神経痛（ＴＮ）、ならびにがん、関節炎、糖尿病、外傷、およびウイルス感染と関連する疼痛が含まれる。一部の実施形態では、疼痛関連障害は、遺伝性疼痛関連障害、例えば、ＰＥおよびＰＥＰＤである。
【０５７９】
疼痛関連障害の臨床的および病的特徴として、それだけには限らないが、灼熱痛、皮膚の発赤、紅潮、四肢の熱感、関節痛、激痛、例えば、下半身、上半身（例えば、眼または下顎の疼痛）、または四肢（例えば、手および足）の激痛の期間、無痛覚、疲労、および／または不眠が挙げられる。
【０５８０】
一部の実施形態では、疼痛、例えば、慢性疼痛、または疼痛関連障害を有する対象は、１８歳未満である。一部の実施形態では、疼痛、例えば、慢性疼痛、または疼痛関連障害を有する対象は、成人である。一部の実施形態では、対象は、参照レベルに対してＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡまたはタンパク質のレベルの上昇（例えば、参照レベルよりも高いＳＣＮ９Ａのレベル）を有するか、または有すると同定される。
【０５８１】
一部の実施形態では、疼痛、例えば、慢性疼痛、または疼痛関連障害は、対象から得た試料［例えば、水性脳脊髄液（ＣＳＦ）試料］の分析を使用して診断される。一部の実施形態では、試料は、蛍光インサイチュハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）、免疫組織化学、ＳＣＮ９Ａイムノアッセイ、電子顕微鏡、レーザーマイクロダイセクション、および質量分析のうち１つまたは複数から選択される方法を使用して分析される。一部の実施形態では、疼痛、例えば、慢性疼痛、または疼痛関連障害は、任意の適した診断検査または

技術、例えば、ＳＣＮ９Ａ突然変異検査、疼痛感受性の尺度、疼痛閾値の尺度、疼痛レベルの尺度、および／または疼痛能力障害レベルの尺度を使用して診断される（Ｄａｎｓｉｅ ａｎｄ Ｔｕｒｋ ２０１３ Ｂｒ Ｊ Ａｎａｅｓｔｈ １１１（１）：１９-２５）。

【０５８２】

併用療法

一部の実施形態では、本明細書において開示されるｉＲＮＡ（例えば、ｄｓＲＮＡ）は、ＳＣＮ９Ａ発現と関連する障害（例えば、疼痛、例えば、慢性疼痛または疼痛関連障害）またはこのような障害の症状の処置において有効であると知られている第２の療法（例えば、１つまたは複数の追加の療法）と組み合わせて投与される。ｉＲＮＡは、第２の療法の前、後または同時に投与できる。一部の実施形態では、ｉＲＮＡは、第２の療法の前に投与される。一部の実施形態では、ｉＲＮＡは、第２の療法の後に投与される。一部の実施形態では、ｉＲＮＡは、第２の療法と同時に投与される。

【０５８３】

第２の療法は、追加の治療薬であり得る。ｉＲＮＡおよび追加の治療薬は、同一組成物中で組み合わせて投与できる、または追加の治療薬は、別個の組成物の一部として投与できる。

【０５８４】

一部の実施形態では、第２の療法は、障害または障害の症状を処置するのに有効である非ｉＲＮＡ治療薬である。

【０５８５】

一部の実施形態では、ｉＲＮＡは、療法とともに投与される。

【０５８６】

例示的併用療法として、それだけには限らないが、非ステロイド系抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）、アセトアミノフェン、オピオイド、またはコルチコステロイド、鍼、治療的マッサージ、後根神経節刺激、脊髄刺激、または局所鎮痛剤が挙げられる。

【０５８７】

投与の投与量、経路およびタイミング

対象（例えば、ヒト対象、例えば、患者）に治療量のｉＲＮＡを投与することができる。治療量は、例えば、０．０５～５０ｍｇ／ｋｇであり得る。例えば、治療量は、０．０５、０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、１．０、１．５、２．０、または２．５、３．０、３．５、４．０、４．５、５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、または５０ｍｇ／ｋｇ ｄｓＲＮＡであり得る。

【０５８８】

一部の実施形態では、ｉＲＮＡは、標的臓器、例えば、脳または脊髄へのデリバリーのために製剤化される。

【０５８９】

一部の実施形態では、ｉＲＮＡは、本明細書において記載されるような脂質製剤、例えば、ＬＮＰ製剤として製剤化される。一部のこのような実施形態では、治療量は、０．０５～５ｍｇ／ｋｇ、例えば、０．０５、０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、１．０、１．５、２．０、２．５、３．０、３．５、４．０、４．５、または５．０ｍｇ／ｋｇ ｄｓＲＮＡである。一部の実施形態では、脂質製剤、例えば、ＬＮＰ製剤は、静脈内投与される。一部の実施形態では、ｉＲＮＡ（例えば、ｄｓＲＮＡ）は、ＬＮＰ製剤として製剤化され、０．１～１ｍｇ／ｋｇの用量で投与（例えば、静脈内、髄腔内、脳内、頭蓋内、または脳室内投与）される。

【０５９０】

一部の実施形態では、ｉＲＮＡは、一定の期間にわたって、例えば５分間、１０分間、１５分間、２０分間、または２５分間にわたって静脈内注入により投与される。

【０５９１】

一部の実施形態では、ｉＲＮＡは、本明細書において記載されるような親油性コンジュゲート（例えば、Ｃ１６コンジュゲート）の形態である。一部のこのような実施形態では、

治療量は、０．５～５０ｍｇ、例えば、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、１．０、１．５、２．０、２．５、３．０、３．５、４．０、４．５、５．０、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、または５０ｍｇ／ｋｇ　ｄｓＲＮＡである。一部の実施形態では、親油性コンジュゲート（例えば、Ｃ１６コンジュゲート）は、皮下投与される。一部の実施形態では、ｉＲＮＡ（例えば、ｄｓＲＮＡ）は、親油性コンジュゲートの形態であり、１～１０ｍｇ／ｋｇの用量で投与（例えば、皮下投与）される。一部の実施形態では、ｉＲＮＡは、例えば本明細書において記載されるような、ＧａｌＮＡｃコンジュゲートの形態である。一部のこのような実施形態では、治療量は、０．５～５０ｍｇ、例えば、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、１．０、１．５、２．０、２．５、３．０、３．５、４．０、４．５、５．０、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、または５０ｍｇ／ｋｇ　ｄｓＲＮＡである。一部の実施形態では、例えば、ＧａｌＮＡｃコンジュゲートは、皮下に投与される。

【０５９２】

一部の実施形態では、投与は、例えば、定期的に、例えば、毎日、隔週で（すなわち、２週間毎に）、１ヶ月間、２ヶ月間、３ヶ月間、４ヶ月間、６ヶ月間またはそれより長く反復される。最初の処置レジメン後、処置は、より少ない頻度で投与できる。例えば、３ヶ月間の隔週投与後、１ヶ月あたり１回、６ヶ月間またはそれより長く、投与を反復できる。

【０５９３】

一部の実施形態では、ｉＲＮＡ剤は、２またはそれより多い用量で投与される。一部の実施形態では、その後の投与の回数または量は、例えば、（ａ）疼痛を低減する、（ｂ）ＳＣＮ９Ａの発現もしくは活性を阻害もしくは低減する所望の効果の達成、または治療効果もしくは予防効果、例えば、障害と関連する１つもしくは複数の症状の低減もしくは予防の達成に応じて変わる。

【０５９４】

一部の実施形態では、ｉＲＮＡ剤は、スケジュールに従って投与される。例えば、ｉＲＮＡ剤は、週に１回、週に２回、週に３回、週に４回または週に５回投与される場合がある。一部の実施形態では、スケジュールは、定期的な間隔の投与、例えば、１時間毎、４時間毎、６時間毎、８時間毎、１２時間毎、毎日、２日毎、３日毎、４日毎、５日毎、隔週または毎月を含む。一部の実施形態では、ｉＲＮＡ剤は、所望の効果を達成するのに必要な頻度で投与される。

【０５９５】

一部の実施形態では、スケジュールは、密接な間隔の投与と、それに続く、薬剤が投与されない長い期間を含む。例えば、スケジュールは、比較的短い期間（例えば、約６時間毎、約１２時間毎、約２４時間毎、約４８時間毎または約７２時間毎）で投与される用量の最初のセットと、それに続く、ｉＲＮＡ剤が投与されない長期間（例えば、約１週間、約２週間、約３週間、約４週間、約５週間、約６週間、約７週間または約８週間）を含む場合がある。一部の実施形態では、ｉＲＮＡ剤は、最初に１時間毎に投与され、後により長い間隔で（例えば、毎日、毎週、隔週または毎月）投与される。一部の実施形態では、ｉＲＮＡ剤は、最初に毎日投与され、後により長い間隔（例えば、毎週、隔週または毎月）で投与される。ある特定の実施形態では、より長い間隔は、経時的に増大するか、または所望の効果の達成に基づいて決定される。

【０５９６】

ｉＲＮＡの完全用量の投与の前に、患者に、より少ない用量、例えば、５％注入用量を投与し、有害作用、例えば、アレルギー反応について、または脂質レベルもしくは血圧の上昇についてモニタリングできる。別の例では、不要な効果について患者をモニタリングできる。

【０５９７】

ＳＣＮ９Ａの発現をモジュレートする方法

一部の態様では、本開示は、例えば、細胞において、組織において、または対象におい

てＳＣＮ９Ａの発現をモジュレートする（例えば、阻害または活性化する）方法を提供する。一部の実施形態では、細胞または組織は、エキソビボ、インビトロまたはインビボである。一部の実施形態では、細胞または組織は、中枢神経系（例えば、脳または脊椎組織、例えば、大脳皮質、小脳、後根神経節、黒質、小脳歯状核、淡蒼球、線条体、脳幹、視床、視床下、赤核、および橋核、脳神経核ならびに前角；ならびに脊髄のクラーク柱、頸椎、腰椎、または胸髄）である。一部の実施形態では、細胞または組織は、対象（例えば、哺乳動物、例えば、ヒトなど）中にある。一部の実施形態では、対象（例えば、ヒト）は、本明細書において記載されるようなＳＣＮ９Ａの発現の発現と関連する障害のリスクにある、またはそれを診断されている。

【０５９８】

一部の実施形態では、方法は、細胞を、細胞におけるＳＣＮ９Ａの発現を低下させるのに有効な量の本明細書において記載されるようなｉＲＮＡと接触させることを含む。一部の実施形態では、細胞をＲＮＡｉ剤と接触させることは、インビトロで細胞をＲＮＡｉ剤と接触させることまたはインビボで細胞をＲＮＡｉ剤と接触させることを含む。一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤は、方法を実施する個人によって細胞と物理的に接触される、またはＲＮＡｉ剤は、その後に細胞と接触するようになることを可能にするまたはそれを引き起こす状況に置かれる場合もある。インビトロで細胞を接触させることは、例えば、細胞をＲＮＡｉ剤とともにインキュベートすることによって行うことができる。インビボで細胞を接触させることは、例えば、細胞が位置する組織中またはその付近にＲＮＡｉ剤を注射することによって、またはＲＮＡｉ剤を別の領域、例えば、ＣＮＳ組織中に注射することによって行うことができる。例えば、ＲＮＡｉ剤は、リガンド、例えば、以下に記載され、例えば、目的の部位にＲＮＡｉ剤を向かわせるか、そうでなければ安定化する親油性部分を説明する節を含む、その全体が参照により本明細書に組み込まれるＰＣＴ／ＵＳ２０１９／０３１１７０においてさらに詳述されるような親油性部分（単数または複数）を含有するか、またはそれにカップリングできる。接触させるインビトロおよびインビボ法の組合せもあり得る。例えば、細胞をｉｎ　ｖｉｔｒｏにおいてＲＮＡｉ剤と接触させ、その後に対象に移してもよい。

【０５９９】

ＳＣＮ９Ａの発現は、ＳＣＮ９Ａの発現ｍＲＮＡ、ＳＣＮ９Ａタンパク質のレベルまたはＳＣＮ９Ａの発現のレベルと機能的に関連する別のパラメータのレベルに基づいて評価できる。一部の実施形態では、ＳＣＮ９Ａの発現は、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％または少なくとも９５％阻害される。一部の実施形態では、ｉＲＮＡは、０．００１～０．０１ｎｍ、０．００１～０．１０ｎｍ、０．００１～１．０ｎｍ、０．００１～１０ｎｍ、０．０１～０．０５ｎｍ、０．０１～０．５０ｎｍ、０．０２～０．６０ｎｍ、０．０１～１．０ｎｍ、０．０１～１．５ｎｍ、０．０１～１０ｎｍの範囲のＩＣ５０を有する。ＩＣ５０値は、適切な対照値、例えば、非標的化ｉＲＮＡの　ＩＣ５０に対して正規化することができる。

【０６００】

一部の実施形態では、方法は、細胞または組織中に、本明細書において記載されるようなｉＲＮＡを導入することおよび細胞または組織をＳＣＮ９ＡのｍＲＮＡ転写物の分解を得るのに十分な時間維持し、それによって、細胞または組織におけるＳＣＮ９Ａの発現を阻害することを含む。

【０６０１】

一部の実施形態では、方法は、例えば、長期間の間、例えば、少なくとも２、３、４日間もしくはそれより長く、例えば、１週間、２週間、３週間または４週間もしくはそれより長く標的ＳＣＮ９Ａの発現が減少するように、本明細書において記載される組成物、例えば、ＳＣＮ９Ａに結合するｉＲＮＡを含む組成物を哺乳動物に投与することを含む。一

部の実施形態では、ＳＣＮ９Ａの発現の低下は、第１の投与の１時間、２時間、４時間、８時間、１２時間または２４時間以内に検出可能である。

【０６０２】

一部の実施形態では、方法は、標的ＳＣＮ９Ａの発現が、未処置動物と比較して例えば、少なくとも１０％増大するように本明細書において記載されるような組成物を哺乳動物に投与することを含む。一部の実施形態では、ＳＣＮ９Ａの活性化は、長期間、例えば、少なくとも２、３、４日またはそれよりも長く、例えば、１週間、２週間、３週間、４週間またはそれよりも長くにわたって生じる。理論によって制限されることを意図するわけではないが、ｉＲＮＡは、ＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡ転写物を安定化すること、ゲノム中のプロモーターと相互作用することまたはＳＣＮ９Ａ発現の阻害剤を阻害することによってＳＣＮ９Ａ発現を活性化できる。

【０６０３】

本開示において開示される方法および組成物にとって有用なｉＲＮＡは、ＳＣＮ９ＡのＲＮＡ（一次またはプロセシングされた）を特異的に標的化する。ｉＲＮＡを使用してＳＣＮ９Ａの発現を阻害するための組成物および方法は、本開示において別の場所に記載されるように調製および実施できる。

【０６０４】

一部の実施形態では、方法は、ｉＲＮＡを含有する組成物を投与することを含み、ｉＲＮＡは、処置されるべき対象、例えば、哺乳動物、例えば、ヒトのＳＣＮ９Ａ　のＲＮＡ転写物の少なくとも一部と相補的であるヌクレオチド配列を含む。組成物は、それだけには限らないが、頭蓋内、髄腔内、脳室内、局所、および静脈内投与を含む当技術分野で公知の任意の適切な手段によって投与され得る。

【０６０５】

ある特定の実施形態では、組成物は、頭蓋内（例えば、脳室内、実質内、頭蓋内、および髄腔内）、静脈内、筋肉内、硝子体内、皮下、経皮、気道（エアロゾール）、経鼻、または直腸を含む、例えば、経口、腹腔内、または非経口経路を使用して投与される。他の実施形態では、組成物は、局所投与される（例えば、口腔内および舌下投与）。他の実施形態では、組成物は、静脈内注入または注射によって投与される。ある特定の実施形態では、組成物は、髄腔内注射によって投与される。ある特定の実施形態では、組成物は、脳室内注射によって投与される。ある特定の実施形態では、組成物は、頭蓋内注射によって投与される。ある特定の実施形態では、組成物は、硬膜外注射によって投与される。ある特定の実施形態では、組成物は、神経節内注射によって投与される。

【０６０６】

ある特定の実施形態では、組成物は、静脈内注入または注射によって投与される。一部のこのような実施形態では、組成物は、静脈内注入のための脂質製剤化されたｓｉＲＮＡ（例えば、ＬＮＰ製剤、例えば、ＬＮＰ１１製剤）を含む。

【０６０７】

別段の定義がない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本開示が属する当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載されているものと類似または同等の方法および材料を、本開示において特徴とされるｉＲＮＡおよび方法の実施または試験に使用できるが、適した方法および材料を以下に記載する。本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、特許および他の参考文献は、それらの全体が参照により組み込まれる。矛盾する場合には、定義を含む本明細書が支配する。さらに、材料、方法および例は、単に例示的なものであり、制限であるように意図されない。

【０６０８】

具体的な実施形態

【０６０９】

１．ナトリウムチャネル電位依存性ＩＸ型アルファサブユニット（ＳＣＮ９Ａ）の発現を阻害するための二本鎖リボ核酸（ｄｓＲＮＡ）剤であって、ｄｓＲＮＡ剤は、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、センス鎖は、ヒトＳＣＮ９Ａのコー

ディング鎖の一部分の、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１５の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含み、アンチセンス鎖は、ヒトＳＣＮ９Ａの非コーディング鎖の対応する部分の、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１５の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含み、その結果、センス鎖が、アンチセンス鎖中の少なくとも１５の連続するヌクレオチドと相補的である、二本鎖リボ核酸（ｄｓＲＮＡ）剤。

【０６１０】

２．ヒトＳＣＮ９Ａのコーディング鎖が、配列番号１の配列を含む、実施形態１のｄｓＲＮＡ剤。

【０６１１】

３．ヒトＳＣＮ９Ａの非コーディング鎖が、配列番号２の配列を含む、実施形態１または２のｄｓＲＮＡ剤。

【０６１２】

４．ヒトＳＣＮ９Ａのコーディング鎖が、配列番号４００１の配列を含む、実施形態１のｄｓＲＮＡ剤。

【０６１３】

５．ヒトＳＣＮ９Ａの非コーディング鎖が、配列番号４００２の配列を含む、実施形態１または４のｄｓＲＮＡ剤。

【０６１４】

６．ＳＣＮ９Ａの発現を阻害するための二本鎖リボ核酸（ｄｓＲＮＡ）剤であって、ｄｓＲＮＡ剤は、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、アンチセンス鎖は、配列番号２のヌクレオチド配列の一部分の、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１５の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含み、その結果、センス鎖は、アンチセンス鎖中の少なくとも１５の連続するヌクレオチドと相補的である、二本鎖リボ核酸（ｄｓＲＮＡ）剤。

【０６１５】

７．センス鎖が、配列番号１のヌクレオチド配列の対応する部分の、０または１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１５の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む、実施形態６のｄｓＲＮＡ剤。

【０６１６】

８．ＳＣＮ９Ａの発現を阻害するための二本鎖リボ核酸（ｄｓＲＮＡ）剤であって、ｄｓＲＮＡ剤は、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、アンチセンス鎖は、配列番号４００２のヌクレオチド配列の一部分の、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１５の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含み、その結果、センス鎖が、アンチセンス鎖中の少なくとも１５の連続するヌクレオチドと相補的である、二本鎖リボ核酸（ｄｓＲＮＡ）剤。

【０６１７】

９．センス鎖が、配列番号４００１のヌクレオチド配列の対応する部分の、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１５の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む、実施形態８のｄｓＲＮＡ剤。

【０６１８】

１０．ｄｓＲＮＡ剤が、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖が、配列番号２のヌクレオチド配列の一部分の０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１７の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含み、その結果、センス鎖が、アンチセンス鎖中の少なくとも１７の連続するヌクレオチドと相補的である、前記の実施形態のいずれかのｄｓＲＮＡ。

【０６１９】

１１．センス鎖が、配列番号１のヌクレオチド配列の対応する部分の０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１７の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む、実施形態１０のｄｓＲＮＡ。

【０６２０】
１２．ｄｓＲＮＡ剤が、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖が、配列番号４００２のヌクレオチド配列の一部分の、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１７の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含み、その結果、センス鎖が、アンチセンス鎖中の少なくとも１７の連続するヌクレオチドと相補的である、前記の実施形態のいずれかのｄｓＲＮＡ。
【０６２１】
１３．センス鎖が、配列番号４００１のヌクレオチド配列の対応する部分の、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１７の連続するヌクレオチドを含むｓヌクレオチド配列を含む、実施形態１２のｄｓＲＮＡ。
【０６２２】
１４．ｄｓＲＮＡ剤が、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖が、配列番号２のヌクレオチド配列の一部分の、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１９の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含み、その結果、センス鎖が、アンチセンス鎖中の少なくとも１９の連続するヌクレオチドと相補的である、前記の実施形態のいずれかのｄｓＲＮＡ。
【０６２３】
１５．センス鎖が、配列番号１のヌクレオチド配列の対応する部分の、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１９の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む、実施形態１４のｄｓＲＮＡ。
【０６２４】
１６．ｄｓＲＮＡ剤が、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖が、配列番号４００２のヌクレオチド配列の一部分の、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１９の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含み、その結果、センス鎖が、アンチセンス鎖中の少なくとも１９の連続するヌクレオチドと相補的である、前記の実施形態のいずれかのｄｓＲＮＡ。
【０６２５】
１７．センス鎖が、配列番号４００１のヌクレオチド配列の対応する部分の、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１９の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む、実施形態１６のｄｓＲＮＡ。
【０６２６】
１８．ｄｓＲＮＡ剤が、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖が、配列番号２のヌクレオチド配列の一部分の、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも２１の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含み、その結果、センス鎖が、アンチセンス鎖中の少なくとも２１の連続するヌクレオチドと相補的である、前記の実施形態のいずれかのｄｓＲＮＡ。
【０６２７】
１９．センス鎖が、配列番号１のヌクレオチド配列の対応する部分の、０または１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも２１の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む、実施形態１８のｄｓＲＮＡ。
【０６２８】
２０．ｄｓＲＮＡ剤が、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖が、配列番号４００２のヌクレオチド配列の一部分の、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも２１の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含み、その結果、センス鎖が、アンチセンス鎖中の少なくとも２１の連続するヌクレオチドと相補的である、前記の実施形態のいずれかのｄｓＲＮＡ。
【０６２９】
２１．センス鎖が、配列番号４００１のヌクレオチド配列の対応する部分の、０または１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも２１の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む、実施形態２０のｄｓＲＮＡ。

【０６３０】
２２．センス鎖の部分が、配列番号４００１のヌクレオチド５８１～６０１、７６０～７８０または８４９８～８５１８内の部分である、実施形態１～２１のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。
【０６３１】
２３．センス鎖の部分が、ＡＤ－１２５１２８４（UGUCGAGUACACUUUUACUGA（配列番号４８２７））、ＡＤ－９６１３３４（CAACACAATUTCUUCUUAGCA（配列番号５０２６））、またはＡＤ－１２５１３２５（AAAACAAUCUUCCGUUUCAAA（配列番号４８２２））から選択される二重鎖に由来するセンス鎖内の部分である、実施形態１～２２のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。
【０６３２】
２４．センス鎖の部分が、ＡＤ－１２５１２８４（UGUCGAGUACACUUUUACUGA（配列番号４８２７））、ＡＤ－９６１３３４（CAACACAATUTCUUCUUAGCA（配列番号５０２６））、またはＡＤ－１２５１３２５（AAAACAAUCUUCCGUUUCAAA（配列番号４８２２））のセンス鎖から選択されるセンス鎖である、実施形態１～２３のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。
【０６３３】
２５．アンチセンス鎖の部分が、ＡＤ－１２５１２８４（UCAGTAAAAGUGUACTCGACAUU（配列番号５０９３））、ＡＤ－９６１３３４（UGCUAAGAAGAAATUGUGUUGUU（配列番号５２９２））、またはＡＤ－１２５１３２５（UUUGAAACGGAAGAUUGUUUUCC（配列番号５０８８））から選択される二重鎖に由来するアンチセンス鎖内の部分である、実施形態１～２４のいずれか１つのｄｓＲＮＡ。
【０６３４】
２６．アンチセンス鎖の部分が、ＡＤ－１２５１２８４（UCAGTAAAAGUGUACTCGACAUU（配列番号５０９３））、ＡＤ－９６１３３４（UGCUAAGAAGAAATUGUGUUGUU（配列番号５２９２））、またはＡＤ－１２５１３２５（UUUGAAACGGAAGAUUGUUUUCC（配列番号５０８８））のアンチセンス鎖から選択されるアンチセンス鎖である、実施形態１～２５のいずれか１つのｄｓＲＮＡ。
【０６３５】
２７．センス鎖およびアンチセンス鎖が、ＡＤ－１２５１２８４（配列番号４８２７および５０９３）、ＡＤ－９６１３３４（配列番号５０２６および５２９２）、またはＡＤ－１２５１３２５（配列番号４８２２および５０８８）から選択される二重鎖の対形成されたセンス鎖およびアンチセンス鎖のヌクレオチド配列を含む、実施形態１～２６のいずれか１つのｄｓＲＮＡ。
【０６３６】
２８．センス鎖の部分が、表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８および２０のいずれか１つにおけるセンス鎖内の部分である、前記の実施形態のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。
【０６３７】
２９．アンチセンス鎖の部分が、表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８および２０のいずれか１つにおけるアンチセンス鎖内の部分である、前記の実施形態のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。
【０６３８】
３０．アンチセンス鎖が、表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８および２０のいずれか１つにおいて列挙されるアンチセンス配列の１つに由来する、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１５の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む、前記の実施形態のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。
【０６３９】

３１．センス鎖が、アンチセンス配列に対応する、表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８および２０のいずれか１つにおいて列挙されるセンス配列に由来する、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１５の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む、前記の実施形態のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。

【０６４０】

３２．アンチセンス鎖が、表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８および２０のいずれか１つにおいて列挙されるアンチセンス配列の１つに由来する、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１７の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチドを含む、前記の実施形態のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。

【０６４１】

３３．センス鎖が、アンチセンス配列に対応する、表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８および２０のいずれか１つにおいて列挙されるセンス配列に由来する、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１７の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む、前記の実施形態のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。

【０６４２】

３４．アンチセンス鎖が、表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８および２０のいずれか１つにおいて列挙されるアンチセンス配列の１つに由来する、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１９の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む、前記の実施形態のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。

【０６４３】

３５．センス鎖が、アンチセンス配列に対応する、表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８および２０のいずれか１つにおいて列挙されるセンス配列に由来する、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも１９の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む、前記の実施形態のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。

【０６４４】

３６．アンチセンス鎖が、表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８および２０のいずれか１つにおいて列挙されるアンチセンス配列の１つに由来する、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも２１の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む、前記の実施形態のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。

【０６４５】

３７．センス鎖が、アンチセンス配列に対応する、表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８および２０のいずれか１つにおいて列挙されるセンス配列に由来する、０、１、２または３つのミスマッチを有する、少なくとも２１の連続するヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む、前記の実施形態のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。

【０６４６】

３８．ＳＣＮ９Ａの発現を阻害するための二本鎖リボ核酸（ｄｓＲＮＡ）剤であって、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、アンチセンス鎖が、表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８および２０のいずれか１つにおいて列挙されるアンチセンス配列のヌクレオチド配列を含み、センス鎖が、アンチセンス配列に対応する、表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、１６、１８および２０のいずれか１つにおいて列挙されるセンス配列のヌクレオチド配列を含む、二本鎖リボ核酸（ｄｓＲＮＡ）剤。

【０６４７】
３９．アンチセンス鎖が、表５Ａに列挙されるアンチセンス配列のヌクレオチド配列を含み、センス鎖が、アンチセンス配列に対応する、表５Ａに列挙されるセンス配列のヌクレオチド配列を含む、実施形態３８のｄｓＲＮＡ剤。
【０６４８】
４０．アンチセンス鎖が、表１３Ａに列挙されるアンチセンス配列のヌクレオチド配列を含み、センス鎖が、アンチセンス配列に対応する、表１３Ａに列挙されるセンス配列のヌクレオチド配列を含む、実施形態３８のｄｓＲＮＡ剤。
【０６４９】
４１．アンチセンス鎖が、表１４Ａに列挙されるアンチセンス配列のヌクレオチド配列を含み、センス鎖が、アンチセンス配列に対応する、表１４Ａに列挙されるセンス配列のヌクレオチド配列を含む、実施形態３８のｄｓＲＮＡ剤。
【０６５０】
４２．アンチセンス鎖が、表１５Ａに列挙されるアンチセンス配列のヌクレオチド配列を含み、センス鎖が、アンチセンス配列に対応する、表１５Ａに列挙されるセンス配列のヌクレオチド配列を含む、実施形態３８のｄｓＲＮＡ剤。
【０６５１】
４３．アンチセンス鎖が、表１６に列挙されるアンチセンス配列のヌクレオチド配列を含み、センス鎖が、アンチセンス配列に対応する、表１６に列挙されるセンス配列のヌクレオチド配列を含む、実施形態３８のｄｓＲＮＡ剤。
【０６５２】
４４．ｄｓＲＮＡ剤が、ＡＤ－１２５１２８４、ＡＤ－９６１３３４、ＡＤ－１２５１３２５、ＡＤ－１３３１３５２、ＡＤ－１２０９３４４、またはＡＤ－１３３１３５０である、実施形態３８のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。
【０６５３】
４５．（ｉ）センス鎖が、配列番号４０２９の配列および全ての修飾を含み、アンチセンス鎖が、配列番号４２９５の配列および全ての修飾を含む、
（ｉｉ）センス鎖が、配列番号４２２８の配列および全ての修飾を含み、アンチセンス鎖が、配列番号４４９４の配列および全ての修飾を含む、
（ｉｉｉ）センス鎖が、配列番号５３３９の配列および全ての修飾を含み、アンチセンス鎖が、配列番号５３５５の配列および全ての修飾を含む、
（ｉｖ）センス鎖が、配列番号５８００の配列および全ての修飾を含み、アンチセンス鎖が、配列番号５８０１の配列および全ての修飾を含む、
（ｖ）センス鎖が、配列番号５５２６の配列および全ての修飾を含み、アンチセンス鎖が、配列番号５６８１の配列および全ての修飾を含む、または
（ｖｉ）センス鎖が、配列番号５５４２の配列および全ての修飾を含み、アンチセンス鎖が、配列番号５６９７の配列および全ての修飾を含む、
実施形態３８～４４のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。
【０６５４】
４６．センス鎖が、少なくとも２３ヌクレオチド長、例えば、２３～３０ヌクレオチド長である、前記の実施形態のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。
【０６５５】
４７．センス鎖およびアンチセンス鎖の少なくとも一方が、１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、前記の実施形態のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。
【０６５６】
４８．親油性部分が、ｄｓＲＮＡ剤の二本鎖領域において１つまたは複数の位置にコンジュゲートされている、実施形態４７のｄｓＲＮＡ剤。
【０６５７】
４９．親油性部分が、リンカーまたは担体を介してコンジュゲートされている、実施形態４７または４８のｄｓＲＮＡ剤。

【０６５８】
５０．ｌｏｇＫｏｗによって測定された親油性部分の親油性が、０を超える、実施形態４７～４９のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。
【０６５９】
５１．二本鎖ＲＮＡｉ剤の血漿タンパク質結合アッセイにおける未結合フラクションによって測定された二本鎖ＲＮＡｉ剤の疎水性が、０．２を超える、前記の実施形態のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。
【０６６０】
５２．血漿タンパク質結合アッセイが、ヒト血清アルブミンタンパク質を使用する電気泳動移動度シフトアッセイである、実施形態５１のｄｓＲＮＡ剤。
【０６６１】
５３．ｄｓＲＮＡ剤が、少なくとも１つの修飾されたヌクレオチドを含む、前記の実施形態のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。
【０６６２】
５４．センス鎖ヌクレオチドの５つ以下およびアンチセンス鎖のヌクレオチドの５つ以下が、未修飾ヌクレオチドである、実施形態５３のｄｓＲＮＡ剤。
【０６６３】
５５．センス鎖のヌクレオチドの全ておよびアンチセンス鎖のヌクレオチドの全てが、修飾を含む、実施形態５３のｄｓＲＮＡ剤。
【０６６４】
５６．修飾ヌクレオチドのうちの少なくとも１つが、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、ロックドヌクレオチド、アンロックドヌクレオチド、立体配座制限ヌクレオチド、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、ホスホロアミデート、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、ホスホロチオエート基を含むヌクレオチド、メチルホスホネート基を含むヌクレオチド、５’－ホスフェートを含むヌクレオチド、５’－ホスフェート模倣物を含むヌクレオチド、グリコール修飾ヌクレオチドおよび２－Ｏ－（Ｎ－メチルアセトアミド）修飾ヌクレオチドおよびそれらの組合せからなる群から選択される、実施形態５３～５５のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。
【０６６５】
５７．センス鎖ヌクレオチドの５つ以下およびアンチセンス鎖のヌクレオチドの５つ以下は、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、アンロックド核酸（ＵＮＡ）またはグリセロール核酸（ＧＮＡ）以外の修飾を含む、実施形態５３～４２のいずれかのｄｓＲＮＡ剤。
【０６６６】
５８．センス鎖の連続するヌクレオチドのうち２つの間またはアンチセンス鎖の連続するヌクレオチドのうち２つの間に非ヌクレオチドスペーサーを含む（非ヌクレオチドスペーサーは、Ｃ３－Ｃ６アルキルを含んでもよい）、前記の実施形態のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。
【０６６７】
５９．各鎖が、３０以下のヌクレオチド長である、前記の実施形態のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。
【０６６８】
６０．少なくとも１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、前記の実施形態のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。

【０６６９】
６１．少なくとも１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、前記の実施形態のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。
【０６７０】
６２．二本鎖領域が、１５～３０ヌクレオチド対の長さである、前記の実施形態のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。
【０６７１】
６３．二本鎖領域が、１７～２３ヌクレオチド対の長さである、実施形態６２のｄｓＲＮＡ剤。
【０６７２】
６４．二本鎖領域が、１７～２５ヌクレオチド対の長さである、実施形態６２のｄｓＲＮＡ剤。
【０６７３】
６５．二本鎖領域が、２３～２７ヌクレオチド対の長さである、実施形態６２のｄｓＲＮＡ剤。
【０６７４】
６６．二本鎖領域が、１９～２１ヌクレオチド対の長さである、実施形態６２のｄｓＲＮＡ剤。
【０６７５】
６７．二本鎖領域が、２１～２３ヌクレオチド対の長さである、実施形態６２のｄｓＲＮＡ剤。
【０６７６】
６８．各鎖が、１９～３０ヌクレオチドを有する、前記の実施形態のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。
【０６７７】
６９．各鎖が、１９～２３ヌクレオチドを有する、前記の実施形態のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。
【０６７８】
７０．各鎖が、２１～２３ヌクレオチドを有する、前記の実施形態のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。
【０６７９】
７１．少なくとも１つのホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結を含む、前記の実施形態のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。
【０６８０】
７２．ホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結は、１つの鎖の３’末端においてである、実施形態７１のｄｓＲＮＡ剤。
【０６８１】
７３．鎖が、アンチセンス鎖である、実施形態７２のｄｓＲＮＡ剤。
【０６８２】
７４．鎖が、センス鎖である、実施形態７２のｄｓＲＮＡ剤。
【０６８３】
７５．ホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結は、１つの鎖の５’末端においてである、実施形態７１のｄｓＲＮＡ剤。
【０６８４】
７６．鎖が、アンチセンス鎖である、実施形態７５のｄｓＲＮＡ剤。
【０６８５】
７７．鎖が、センス鎖である、実施形態７５のｄｓＲＮＡ剤。
【０６８６】
７８．１つの鎖の５’および３’末端の各々が、ホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結を含む、実施形態７１のｄｓＲＮＡ剤。

【０６８７】
７９．鎖が、アンチセンス鎖である、実施形態７８のｄｓＲＮＡ剤。
【０６８８】
８０．二重鎖のアンチセンス鎖の５’末端の位置１の塩基対が、ＡＵ塩基対である、前記の実施形態のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。
【０６８９】
８１．センス鎖が、合計２１ヌクレオチドを有し、アンチセンス鎖が、合計２３ヌクレオチドを有する、実施形態７８のｄｓＲＮＡ剤。
【０６９０】
８２．１つまたは複数の親油性部分が、少なくとも１つの鎖上の１つまたは複数の内部位置にコンジュゲートされている、実施形態４７～８１のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。
【０６９１】
８３．１つまたは複数の親油性部分が、リンカーまたは担体を介して少なくとも１つの鎖上の１つまたは複数の内部位置にコンジュゲートされている、実施形態８２のｄｓＲＮＡ剤。
【０６９２】
８４．内部位置が、少なくとも１つの鎖の各末端のから末端の２つの位置を除くすべての位置を含む、実施形態８３のｄｓＲＮＡ剤。
【０６９３】
８５．内部位置が、少なくとも１つの鎖の各末端のから末端の３つの位置を除くすべての位置を含む、実施形態８３のｄｓＲＮＡ剤。
【０６９４】
８６．内部位置が、センス鎖の切断部位領域を除外する、実施形態８３～８５のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。
【０６９５】
８７．内部位置が、センス鎖の５’端から数えて位置９～１２を除くすべての位置を含む、実施形態８６のｄｓＲＮＡ剤。
【０６９６】
８８．内部位置が、センス鎖の３’末端から数えて位置１１～１３を除くすべての位置を含む、実施形態８６のｄｓＲＮＡ剤。
【０６９７】
８９．内部位置が、アンチセンス鎖の切断部位領域を除外する、実施形態８３～８５のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。
【０６９８】
９０．内部位置が、アンチセンス鎖の５’末端から数えて位置１２～１４を除くすべての位置を含む、実施形態８９のｄｓＲＮＡ剤。
【０６９９】
９１．内部位置が、３’末端から数えてセンス鎖上の位置１１～１３および５’末端から数えてアンチセンス鎖上の位置１２～１４を除くすべての位置を含む、実施形態８３～８５のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。
【０７００】
９２．１つまたは複数の親油性部分が、各鎖の５’末端から数えて、センス鎖上の位置４～８および１３～１８ならびにアンチセンス鎖上の位置６～１０および１５～１８からなる群から選択される内部位置のうち１つまたは複数にコンジュゲートされている、実施形態４７～９１のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。
【０７０１】
９３．各鎖の５’末端から数えて、センス鎖上の位置５、６、７、１５および１７ならびにアンチセンス鎖上の位置１５および１７からなる群から選択される内部位置のうち１つまたは複数にコンジュゲートされている、実施形態９２のｄｓＲＮＡ剤。
【０７０２】

９４．二本鎖領域中の位置は、センス鎖の切断部位領域を除外する、実施形態４８のｄｓＲＮＡ剤。
【０７０３】
９５．センス鎖が、２１ヌクレオチド長であり、アンチセンス鎖が、２３ヌクレオチド長であり、親油性部分が、センス鎖の位置２１、位置２０、位置１５、位置１、位置７、位置６または位置２およびアンチセンス鎖の位置１６にコンジュゲートされている、実施形態４７～８０のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。
【０７０４】
９６．親油性部分が、センス鎖の位置２１、位置２０、位置１５、位置１または位置７にコンジュゲートされている、実施形態９５のｄｓＲＮＡ剤。
【０７０５】
９７．親油性部分が、センス鎖の位置２１、位置２０または位置１５にコンジュゲートされている、実施形態９５のｄｓＲＮＡ剤。
【０７０６】
９８．親油性部分が、センス鎖の位置２０または位置１５にコンジュゲートされている、実施形態９５のｄｓＲＮＡ剤。
【０７０７】
９９．親油性部分が、アンチセンス鎖の位置１６にコンジュゲートされている、実施形態９５のｄｓＲＮＡ剤。
【０７０８】
１００．親油性部分が、センス鎖の５’端から数えて位置６にコンジュゲートされている、実施形態９５のｄｓＲＮＡ剤。
【０７０９】
１０１．親油性部分が、脂肪族、脂環式または多脂環式化合物である、実施形態４７～１００のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。
【０７１０】
１０２．親油性部分が、脂質、コレステロール、レチノイン酸、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サノール、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、Ｏ３－（オレオイル）リトコール酸、Ｏ３－（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からなる群から選択される、実施形態１０１のｄｓＲＮＡ剤。
【０７１１】
１０３．親油性部分が、飽和または不飽和Ｃ４～Ｃ３０炭化水素鎖ならびにヒドロキシル、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任意選択の官能基を含有する、実施形態１０２のｄｓＲＮＡ剤。
【０７１２】
１０４．親油性部分が、飽和または不飽和Ｃ６～Ｃ１８炭化水素鎖を含有する、実施形態１０３のｄｓＲＮＡ剤。
【０７１３】
１０５．親油性部分が、飽和または不飽和Ｃ１６炭化水素鎖を含有する、実施形態１０３のｄｓＲＮＡ剤。
【０７１４】
１０６．親油性部分が、内部位置または二本鎖領域における１つまたは複数のヌクレオチドに置き換わる担体を介してコンジュゲートされている、実施形態４７～１０５のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。
【０７１５】
１０７．担体が、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イ

ミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、［１，３］ジオキソラニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、キノキサリニル、ピリダジノニル、テトラヒドロフラニル、およびデカリニルからなる群から選択される環状基であるか、あるいはセリノール骨格またはジエタノールアミン骨格に基づく非環状部分である、実施形態１０６のｄｓＲＮＡ剤。

【０７１６】

１０８．親油性部分が、エーテル、チオエーテル、尿素、カーボネート、アミン、アミド、マレイミド－チオエーテル、ジスルフィド、ホスホジエステル、スルホアミド連結、クリック反応の生成物、またはカルバメートを含有するリンカーを介して二本鎖ｉＲＮＡ剤にコンジュゲートされている、実施形態４７～１０５のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。

【０７１７】

１０９．親油性部分が、核酸塩基、糖部分、またはヌクレオシド間連結にコンジュゲートされている、実施形態４７～１０８のいずれか１つの二本鎖ｉＲＮＡ剤。

【０７１８】

１１０．親油性部分または標的化リガンドが、ＤＮＡ、ＲＮＡ、ジスルフィド、アミド、およびガラクトサミン、グルコサミン、グルコース、ガラクトース、マンノースの官能化された単糖またはオリゴ糖、ならびにそれらの組合せからなる群から選択される生物切断性リンカーを介してコンジュゲートされている、実施形態４７～１０９のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。

【０７１９】

１１１．センス鎖の３’末端が、アミンを有する環状基である末端キャップを介して保護され、前記環状基が、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、［１，３］ジオキソラニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、キノキサリニル、ピリダジノニル、テトラヒドロフラニル、およびデカリニルからなる群から選択される、実施形態４７～１１０のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。

【０７２０】

１１２．標的化リガンド、例えば、ＣＮＳ組織または肝組織を標的化するリガンドをさらに含む、実施形態４７～１１１のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。

【０７２１】

１１３．ＣＮＳ組織が、脳組織または脊髄組織である、実施形態１１２のｄｓＲＮＡ剤。

【０７２２】

１１４．標的化リガンドが、ＧａｌＮＡｃコンジュゲートである、実施形態１１２のｄｓＲＮＡ剤。

【０７２３】

１１５．Ｓｐ立体配置において連結リン原子を有する、アンチセンス鎖の３’端における第１のヌクレオチド間連結において生じる末端キラル修飾、

Ｒｐ立体配置において連結リン原子を有する、アンチセンス鎖の５’端における、第１のヌクレオチド間連結において生じる末端キラル修飾、および

Ｒｐ立体配置またはＳｐ立体配置のどちらかにおいて連結リン原子を有する、センス鎖の５’端における、第１のヌクレオチド間連結において生じる末端キラル修飾

をさらに含む、実施形態１～１１４のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。

【０７２４】

１１６．Ｓｐ立体配置において連結リン原子を有する、アンチセンス鎖の３’端における第１および第２のヌクレオチド間連結において生じる末端キラル修飾、

Ｒｐ立体配置において連結リン原子を有する、アンチセンス鎖の５’端における、第１のヌクレオチド間連結において生じる末端キラル修飾、および

ＲｐまたはＳｐ立体配置のどちらかにおいて連結リン原子を有する、センス鎖の５’端における、第１のヌクレオチド間連結において生じる末端キラル修飾

をさらに含む、実施形態１～１１４のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。
【０７２５】
１１７．Ｓｐ立体配置において連結リン原子を有する、アンチセンス鎖の３’端における第１、第２および第３のヌクレオチド間連結において生じる末端キラル修飾、
Ｒｐ立体配置において連結リン原子を有する、アンチセンス鎖の５’端における、第１のヌクレオチド間連結において生じる末端キラル修飾、および
ＲｐまたはＳｐ立体配置のどちらかにおいて連結リン原子を有する、センス鎖の５’端における、第１のヌクレオチド間連結において生じる末端キラル修飾
をさらに含む、実施形態１～１１４のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。
【０７２６】
１１８．Ｓｐ立体配置において連結リン原子を有する、アンチセンス鎖の３’端における第１および第２のヌクレオチド間連結において生じる末端キラル修飾、
Ｒｐ立体配置において連結リン原子を有する、アンチセンス鎖の３’端における第３のヌクレオチド間連結において生じる末端キラル修飾、
Ｒｐ立体配置において連結リン原子を有する、アンチセンス鎖の５’端における、第１のヌクレオチド間連結において生じる末端キラル修飾、および
ＲｐまたはＳｐ立体配置のどちらかにおいて連結リン原子を有する、センス鎖の５’端における、第１のヌクレオチド間連結において生じる末端キラル修飾
をさらに含む、実施形態１～１１４のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。
【０７２７】
１１９．Ｓｐ立体配置において連結リン原子を有する、アンチセンス鎖の３’端における第１および第２のヌクレオチド間連結において生じる末端キラル修飾、
Ｒｐ立体配置において連結リン原子を有する、アンチセンス鎖の５’端における、第１および第２のヌクレオチド間連結において生じる末端キラル修飾、および
ＲｐまたはＳｐ立体配置のどちらかにおいて連結リン原子を有する、センス鎖の５’端における、第１のヌクレオチド間連結において生じる末端キラル修飾
をさらに含む、実施形態１～１１４のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。
【０７２８】
１２０．アンチセンス鎖の５’末端にホスフェートまたはホスフェートミミックをさらに含む、実施形態１～１１９のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤。
【０７２９】
１２１．ホスフェートミミックが、５’－ビニルホスホネート（ＶＰ）である、実施形態１２０のｄｓＲＮＡ剤。
【０７３０】
１２２．実施形態１～１２１のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤を含有する細胞。
【０７３１】
１２３．そうでなければ同様の未処置末梢感覚ニューロンと比較して低減されたレベルのＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡまたはあるレベルのＳＣＮ９Ａタンパク質を含むヒト末梢感覚ニューロン、例えば、（後根神経節の末梢感覚ニューロン、または侵害受容ニューロン、例えば、Ａデルタ線維もしくはＣ型線維）であって、レベルが、少なくとも１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％低減されてもよい、ヒト末梢感覚ニューロン。
【０７３２】
１２４．末梢感覚ニューロンを、実施形態１～１２１のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤と接触させることを含むプロセスによって生成される、実施形態１２３のヒト末梢感覚ニューロン。
【０７３３】
１２５．実施形態１～１２１のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤を含む、ＳＣＮ９Ａの発現を阻害するための医薬組成物。

【０７３４】
１２６．実施形態１～１２１のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤と脂質製剤とを含む医薬組成物。
【０７３５】
１２７．細胞においてＳＣＮ９Ａの発現を阻害する方法であって、
（ａ）細胞を、実施形態１～１２１のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤または実施形態１２５もしくは１２６の医薬組成物と接触させること、および
（ｂ）工程（ａ）において生成された細胞を、ＳＣＮ９ＡのｍＲＮＡ転写物の分解を得るのに十分な時間維持し、それによって、細胞においてＳＣＮ９Ａの発現を阻害することを含む方法。
【０７３６】
１２８．細胞においてＳＣＮ９Ａの発現を阻害する方法であって、
（ａ）細胞を、実施形態１～１２１のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤または実施形態１２５もしくは１２６の医薬組成物と接触させること、および
（ｂ）工程（ａ）において生成された細胞を、ＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡ、ＳＣＮ９Ａタンパク質またはＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡおよびタンパク質の両方のレベルを低減するのに十分な時間維持し、それによって、細胞においてＳＣＮ９Ａの発現を阻害すること
を含む方法。
【０７３７】
１２９．細胞が対象内にある、実施形態１２７または１２８の方法。
【０７３８】
１３０．対象がヒトである、実施形態１２９の方法。
【０７３９】
１３１．ＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡのレベルが、少なくとも５０％阻害される、実施形態１２７～１３０のいずれか１つの方法。
【０７４０】
１３２．ＳＣＮ９Ａタンパク質のレベルが、少なくとも５０％阻害される、実施形態１２７～１３０のいずれか１つの方法。
【０７４１】
１３３．ＳＣＮ９Ａの発現を阻害することが、対象由来の生物学的試料（例えば、脳脊髄液（ＣＳＦ）試料、またＣＮＳ生検試料）におけるＳＣＮ９Ａタンパク質レベルを少なくとも３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％または９５％低下させる、実施形態１３０～１３２のいずれか１つの方法。
【０７４２】
１３４．対象が、ＳＣＮ９Ａ関連障害、例えば疼痛、例えば慢性疼痛、例えば、炎症性疼痛、神経障害性疼痛、疼痛過敏、疼痛感受性低下、無痛覚、原発性肢端紅痛症（ＰＥ）、発作性激痛症（ＰＥＰＤ）、小径線維ニューロパチー（ＳＦＮ）、三叉神経痛（ＴＮ）、ならびに例えば、がん、関節炎、糖尿病、外傷およびウイルス感染と関連する疼痛と診断されている、実施形態１３０～１３３のいずれか１つの方法。
【０７４３】
１３５．神経細胞または組織においてＳＣＮ９Ａの発現を阻害する方法であって、
（ａ）細胞または組織を、ＳＣＮ９Ａに結合するｄｓＲＮＡ剤と接触させること、および
（ｂ）工程（ａ）において生成された細胞または組織を、ＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡ、ＳＣＮ９Ａタンパク質またはＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡおよびタンパク質の両方のレベルを低減するのに十分な時間維持し、それによって、細胞または組織においてＳＣＮ９Ａの発現を阻害すること
を含む方法。
【０７４４】
１３６．神経細胞または組織が、末梢感覚ニューロン、例えば、後根神経節の末梢感覚

ニューロン、または侵害受容ニューロン、例えば、Ａデルタ線維またはＣ型線維を含む、実施形態１３５の方法。

【０７４５】

１３７．ＳＣＮ９Ａ関連障害を有する、またはＳＣＮ９Ａ関連障害を有すると診断された対象を処置する方法であって、対象に実施形態１～１２１のいずれか１つのｄｓＲＮＡ剤または実施形態１２５もしくは１２６の医薬組成物の治療上有効量を投与し、それによって、障害を処置することを含む方法。

【０７４６】

１３８．ＳＣＮ９Ａ関連障害が、疼痛、例えば慢性疼痛である、実施形態１３４または１３７の方法。

【０７４７】

１３９．慢性疼痛が、疼痛過敏、疼痛感受性低下、無痛覚、原発性肢端紅痛症（ＰＥ）、発作性激痛症（ＰＥＰＤ）、小径線維ニューロパチー（ＳＦＮ）、三叉神経痛（ＴＮ）、または例えば、がん、関節炎、糖尿病、外傷もしくはウイルス感染と関連する疼痛からなる群の障害のうち１つまたは複数に関連している、実施形態１３８の方法。

【０７４８】

１４０．処置が、障害の少なくとも１つの兆候または症状の改善を含む、実施形態１３７～１３９のいずれか１つの方法。

【０７４９】

１４１．疼痛、例えば、慢性疼痛の少なくとも１つの兆候または症状が、疼痛感受性、疼痛閾値、疼痛レベル、疼痛能力障害レベル、ＳＣＮ９Ａ（例えば、ＳＣＮ９Ａ遺伝子、ＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡ、またはＳＣＮ９Ａタンパク質）の存在、レベル、または活性のうち１つまたは複数の尺度を含む、実施形態１４０の方法。

【０７５０】

１４２．処置が、障害の進行の防止を含む、実施形態１３７～１３９のいずれか１つの方法。

【０７５１】

１４３．処置が、（ａ）疼痛を低減すること、または（ｂ）ＳＣＮ９Ａの発現もしくは活性を阻害もしくは低減することのうち１つまたは複数を含む、実施形態１３７～１４２のいずれか１つの方法。

【０７５２】

１４４．処置が、後根神経節においてＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡのベースラインからの少なくとも３０％の平均低減をもたらす、実施形態１４３の方法。

【０７５３】

１４５．処置が、後根神経節においてＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡのベースラインからの少なくとも６０％の平均低減をもたらす、実施形態１４４の方法。

【０７５４】

１４６．処置が、後根神経節においてＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡのベースラインからの少なくとも９０％の平均低減をもたらす、実施形態１４５の方法。

【０７５５】

１４７．処置後、対象が、脳脊髄液（ＣＳＦ）試料またはＣＮＳ生検試料中のＳＣＮ９Ａタンパク質によって評価した場合、ｄｓＲＮＡの単回用量後、少なくとも８週間の期間のノックダウンを経験する、実施形態１３７～１４６のいずれか１つの方法。

【０７５６】

１４８．処置が、脳脊髄液（ＣＳＦ）試料またはＣＮＳ生検試料中のＳＣＮ９Ａタンパク質によって評価した場合、ｄｓＲＮＡの単回用量後、少なくとも１２週間の期間のノックダウンを経験する、実施形態１４７の方法。

【０７５７】

１４９．処置が、脳脊髄液（ＣＳＦ）試料またはＣＮＳ生検試料におけるＳＣＮ９Ａタンパク質によって評価した場合、ｄｓＲＮＡの単回用量後、少なくとも１６週間の期間の

ノックダウンをもたらす、実施形態１４８の方法。
【０７５８】
１５０．対象がヒトである、実施形態１２９～１４９のいずれか１つの方法。
【０７５９】
１５１．ｄｓＲＮＡ剤が約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、実施形態１３０～１５０のいずれか１つの方法。
【０７６０】
１５２．ｄｓＲＮＡ剤が、対象に頭蓋内または髄腔内投与される、実施形態１３０～１５１のいずれか１つの方法。
【０７６１】
１５３．ｄｓＲＮＡ剤が、対象に髄腔内、脳室内、または脳内投与される、実施形態１３０～１５１のいずれか１つの方法。
【０７６２】
１５４．対象におけるＳＣＮ９Ａ（例えば、ＳＣＮ９Ａ遺伝子、ＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡまたはＳＣＮ９Ａタンパク質）のレベルを測定することをさらに含む、実施形態１３０～１５３のいずれか１つの方法。
【０７６３】
１５５．対象におけるＳＣＮ９Ａのレベルを測定することが、対象から得た生物学的試料（例えば、脳脊髄液（ＣＳＦ）試料またはＣＮＳ生検試料）におけるＳＣＮ９Ａ遺伝子、ＳＣＮ９Ａタンパク質またはＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡのレベルを測定することを含む、実施形態１５４の方法。
【０７６４】
１５６．血液検査、画像検査、ＣＮＳ生検試料または脳脊髄液生検を実施することをさらに含む、実施形態１３０～１５５のいずれか１つの方法。
【０７６５】
１５７．対象におけるＳＣＮ９Ａ（例えば、ＳＣＮ９Ａ遺伝子、ＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡまたはＳＣＮ９Ａタンパク質）のレベルをさらに測定することが、ｄｓＲＮＡ剤または医薬組成物を用いる処置の前に実施される、実施形態１５４～１５６のいずれか１つの方法。
【０７６６】
１５８．対象が参照レベルよりも高いＳＣＮ９Ａ（例えば、ＳＣＮ９Ａ遺伝子、ＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡまたはＳＣＮ９Ａタンパク質）のレベルを有すると決定されると、ｄｓＲＮＡ剤または医薬組成物が対象に投与される、実施形態１５７の方法。
【０７６７】
１５９．対象におけるＳＣＮ９Ａ（例えば、ＳＣＮ９Ａ遺伝子、ＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡまたはＳＣＮ９Ａタンパク質）のレベルを測定することが、ｄｓＲＮＡ剤または医薬組成物を用いる処置後に実施される、実施形態１５５～１５８のいずれか１つの方法。
【０７６８】
１６０．対象に、ＳＣＮ９Ａ関連障害の処置または予防にとって好適な追加の薬剤および／または療法を投与することをさらに含む、実施形態１３７～１５９のいずれか１つの方法。
【０７６９】
１６１．追加の薬剤および／または療法が、非ステロイド系抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）、アセトアミノフェン、オピオイド、またはコルチコステロイド、鍼、治療的マッサージ、後根神経節刺激、脊髄刺激、または局所鎮痛剤のうち１つまたは複数を含む、実施形態１６０の方法。
【実施例】
【０７７０】
［実施例１］
ＳＣＮ９Ａ　ｓｉＲＮＡ

本明細書において提供される核酸配列は、標準命名法を使用して表される。表１の略語を参照されたい。

【０７７１】

【表２－１】

表1. 核酸配列表示において使用されるヌクレオチドモノマーの略語。これらのモノマーは、オリゴヌクレオチド中に存在する場合には、5'-3'-ホスホジエステル結合によって相互に連結されるということは理解されよう;およびヌクレオチドが2'-フルオロ修飾を含有するならば、親ヌクレオチド(すなわち、これは2'-デオキシ-2'-フルオロヌクレオチドである)におけるその位置でフルオロはヒドロキシに置き換わると理解される。

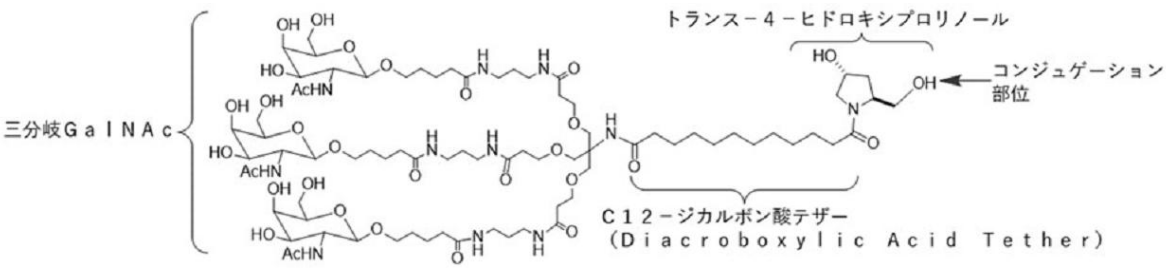
略語	ヌクレオチド
A	アデノシン-3'-ホスフェート
Ab	ベータ-L-アデノシン-3'-ホスフェート
Abs	ベータ-L-アデノシン-3'-ホスホロチオエート
Af	2'-フルオロアデノシン-3'-ホスフェート
Afs	2'-フルオロアデノシン-3'-ホスホロチオエート
(Ahd)	2'-O-ヘキサデシル-アデノシン-3'-ホスフェート
(Ahds)	2'-O-ヘキサデシル-アデノシン-3'-ホスホロチオエート
As	アデノシン-3'-ホスホロチオエート
(A2p)	アデノシン2'-ホスフェート
C	シチジン-3'-ホスフェート
Cb	ベータ-L-シチジン-3'-ホスフェート
Cbs	ベータ-L-シチジン-3'-ホスホロチオエート
Cf	2'-フルオロシチジン-3'-ホスフェート
Cfs	2'-フルオロシチジン-3'-ホスホロチオエート
(Chd)	2'-O-ヘキサデシル-シチジン-3'-ホスフェート
(Chds)	2'-O-ヘキサデシル-シチジン-3'-ホスホロチオエート
Cs	シチジン-3'-ホスホロチオエート
(C2p)	シトシン2'-ホスフェート
G	グアノシン-3'-ホスフェート
Gb	ベータ-L-グアノシン-3'-ホスフェート
Gbs	ベータ-L-グアノシン-3'-ホスホロチオエート
Gf	2'-フルオログアノシン-3'-ホスフェート
Gfs	2'-フルオログアノシン-3'-ホスホロチオエート
(Ghd)	2'-O-ヘキサデシル-グアノシン-3'-ホスフェート
(Ghds)	2'-O-ヘキサデシル-グアノシン-3'-ホスホロチオエート
Gs	グアノシン-3'-ホスホロチオエート
(G2p)	グアノシン2'-ホスフェート
T	5'-メチルウリジン-3'-ホスフェート
Tb	ベータ-L-チミジン-3'-ホスフェート
Tbs	ベータ-L-チミジン-3'-ホスホロチオエート
Tf	2'-フルオロ-5-メチルウリジン-3'-ホスフェート
Tfs	2'-フルオロ-5-メチルウリジン-3'-ホスホロチオエート

【表２－２】

略語	ヌクレオチド
Tgn	チミジン-グリコール核酸(GNA)S-異性体
Agn	アデノシン-グリコール核酸(GNA)S-異性体
Cgn	シチジン-グリコール核酸(GNA)S-異性体
Ggn	グアノシン-グリコール核酸(GNA)S-異性体
Ts	5-メチルウリジン-3'-ホスホロチオエート
(T2p)	チミジン2'-ホスフェート
U	ウリジン-3'-ホスフェート
Ub	ベータ-L-ウリジン-3'-ホスフェート
Ubs	ベータ-L-ウリジン-3'-ホスホロチオエート
Uf	2'-フルオロウリジン-3'-ホスフェート
Ufs	2'-フルオロウリジン-3'-ホスホロチオエート
(Uhd)	2'-O-ヘキサデシル-ウリジン-3'-ホスフェート
(Uhds)	2'-O-ヘキサデシル-ウリジン-3'-ホスホロチオエート
Us	ウリジン-3'-ホスホロチオエート
(U2p)	ウラシル2'-ホスフェート
N	任意のヌクレオチド(G、A、C、TまたはU)
VP	ビニルホスホネート
	2'-O-メチルアデノシン-3'-ホスフェート
a	2'-O-メチルアデノシン-3'-ホスホロチオエート
as	2'-O-メチルシチジン-3'-ホスフェート
c	2'-O-メチルシチジン-3'-ホスホロチオエート
cs	2'-O-メチルグアノシン-3'-ホスフェート
g	2'-O-メチルグアノシン-3'-ホスホロチオエート
gs	2'-O-メチル-5-メチルウリジン-3'-ホスフェート
t	2'-O-メチル-5-メチルウリジン-3'-ホスホロチオエート
ts	2'-O-メチルウリジン-3'-ホスフェート
u	2'-O-メチルウリジン-3'-ホスホロチオエート
us	2'-デオキシアデノシン-3'-ホスフェート
dA	2'-デオキシアデノシン-3'-ホスホロチオエート
dAs	2'-デオキシシチジン-3'-ホスフェート
dC	2'-デオキシシチジン-3'-ホスホロチオエート
dCs	2'-デオキシグアノシン-3'-ホスフェート
dG	2'-デオキシグアノシン-3'-ホスホロチオエート
dGs	2'-デオキシチミジン
dT	2'-デオキシチミジン-3'-ホスホロチオエート
dTs	2'-デオキシウリジン
dU	ホスホロチオエート連結
s	N-[トリス(GalNAc-アルキル)-アミドデカノイル]-4-ヒドロキシ
L96[1]	プロリノールHyp-(GalNAc-アルキル)3 2'-O-メトキシエチルアデノシン-3'-ホスフェート
(Aeo)	2'-O-メトキシエチルアデノシン-3'-ホスホロチオエート
(Aeos)	2'-O-メトキシエチルグアノシン-3'-ホスフェート
(Geo)	2'-O-メトキシエチルグアノシン-3'-ホスホロチオエート
(Geos)	2'-O-メトキシエチル-5-メチルウリジン-3'-ホスフェート
(Teo)	2'-O-メトキシエチル-5-メチルウリジン-3'-ホスホロチオエート
(Teos)	2'-O-メトキシエチル-5-メチルシチジン-3'-ホスフェート
(m5Ceo)	2'-O-メトキシエチル-5-メチルシチジン-3'-ホスホロチオエート
(m5Ceos)	

[1] L96の化学構造は、以下のとおりである:

【化３４】



【０７７２】
実験方法
生物情報科学
転写物
【０７７３】
ヒトＳＣＮ９Ａ、「ナトリウムチャネル電位依存性ＩＸ型アルファサブユニット」（ヒト：ＮＣＢＩ ｒｅｆｓｅｑＩＤ ＮＭ＿００２９７７．３；ＮＣＢＩ ＧｅｎｅＩＤ：６３３５またはヒト： ＮＣＢＩ ｒｅｆｓｅｑＩＤ ＮＭ＿００１３６５５３６．１；ＮＣＢＩ ＧｅｎｅＩＤ： ６３３５）を標的化するｓｉＲＮＡのセットを生成した。ヒトＮＭ＿００２９７７．３ ＲＥＦＳＥＱ ｍＲＮＡは、９７７１塩基の長さを有する。ヒトＮＭ＿００１３６５５３６．１ ＲＥＦＳＥＱ ｍＲＮＡは、９７５２塩基の長さを有する。生命情報科学的方法を使用してオリゴ対を生成し、ランク付けし、例示的オリゴ対を表２Ａ、表２Ｂ、表４Ａ、表４Ｂ、表５Ａ、表５Ｂ、表６Ａ、表６Ｂ、表１３Ａ、表１３Ｂ、表１４Ａ、表１４Ｂ、表１５Ａ、表１５Ｂ、および表１６に示す。修飾配列は、表２Ａ、表４Ａ、表５Ａ、表６Ａ、表１３Ａ、表１４Ａ、表１５Ａ、および表１６に示されている。非修飾配列は、表２Ｂ、表４Ｂ、表５Ｂ、表６Ｂ、表１３Ｂ、表１４Ｂ、および表１５Ｂに示されている。二重鎖の各例示的セットの標的ｍＲＮＡ源は、表２Ａ、２Ｂ、４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、１３Ａ、１３Ｂ、１４Ａ、１４Ｂ、１５Ａ、１５Ｂ、および１６に表示されている。表に示されている二重鎖名の小数点後の数字は、単にバッチ生産番号を指す。
【０７７４】

【表３－１】

表2A. 例示的ヒトSCN9A siRNA修飾一本鎖および二重鎖配列

1列目は二重鎖名を示す。2列目はセンス配列名を示す。3列目は4列目の配列の配列IDを示す。4列目は、本明細書において記載される二重鎖での使用に適したセンス鎖の修飾配列を示す。5列目はアンチセンス配列名を示す。6列目は7列目の配列の配列IDを示す。7列目は、本明細書において記載される二重鎖、例えば、該表の同じ行のセンス配列を含む二重鎖での使用に適した修飾アンチセンス鎖の配列を示す。8列目は、7列目のアンチセンス鎖と相補的である、標的mRNA（NM_002977.3)における位置を示す。9列目は8列目の配列の配列IDを示す。

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_002977.3におけるmRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-887232	A-1683738.1	3	UCACAAAACAGU CUCUUGCdTdT	A-1683739.1	4	GCAAGAGACUGUUU UGUGAdTdT	UCACAAAACAGUCUC UUGC	3039
AD-887233	A-1683740.1	5	GGAAAACAAUCU UCCGUUUUdTdT	A-1683741.1	6	AAACGGAAGAUUGU UUUCCdTdT	GGAAAACAAUCUUCC GUUU	3040
AD-887234	A-1683742.1	7	GAAAACAAUCUU CCGUUUCdTdT	A-1683743.1	8	GAAACGGAAGAUUG UUUUCdTdT	GAAAACAAUCUUCCG UUUC	3041
AD-887235	A-1683744.1	9	AAAACAAUCUUC CGUUUCAdTdT	A-1683745.1	10	UGAAACGGAAGAUU GUUUUdTdT	AAAACAAUCUUCCGU UUCA	3042
AD-887236	A-1683746.1	11	AAACAAUCUUCC GUUUCAAdTdT	A-1683747.1	12	UUGAAACGGAAGAU UGUUUdTdT	AAACAAUCUUCCGUU UCAA	3043
AD-887237	A-1683748.1	13	AACAAUCUUCCG UUUCAAUdTdT	A-1683749.1	14	AUUGAAACGGAAGA UUGUUdTdT	AACAAUCUUCCGUUU CAAU	3044

【表３－２】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_002977.3における mRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-887238	A-1683750.1	15	CAAUCUUCCGUUUCAAUGCdTdT	A-1683751.1	16	GCAUUGAAACGGAAGAUUGdTdT	CAAUCUUCCGUUUCAAUGC	3045
AD-887239	A-1683752.1	17	CCUGCUUUAUAUAUGCUUUUdTdT	A-1683753.1	18	AAAGCAUAUAUAAAGCAGdTdT	CCUGCUUUAUAUAUGCUUU	3046
AD-887240	A-1683754.1	19	CUGCUUUAUAUAUGCUUUCdTdT	A-1683755.1	20	GAAAGCAUAUAUAAAGCAGdTdT	CUGCUUUAUAUAUGCUUUC	3047
AD-887241	A-1683756.1	21	UAUGCUUUCUCCUUUCAGUdTdT	A-1683757.1	22	ACUGAAAGGAGAAAGCAUAdTdT	UAUGCUUUCUCCUUUCAGU	3048
AD-887242	A-1683758.1	23	AUGCUUUCUCCUUUCAGUCdTdT	A-1683759.1	24	GACUGAAAGGAGAAAGCAUdTdT	AUGCUUUCUCCUUUCAGUC	3049
AD-887243	A-1683760.1	25	UGCUUUCUCCUUUCAGUCCdTdT	A-1683761.1	26	GGACUGAAAGGAGAAAGCAdTdT	UGCUUUCUCCUUUCAGUCC	3050
AD-887244	A-1683762.1	27	CUUUCUCCUUUCAGUCCUCdTdT	A-1683763.1	28	GAGGACUGAAAGGAGAAAGdTdT	CUUUCUCCUUUCAGUCCUC	3051
AD-887245	A-1683764.1	29	UCUCCUUUCAGUCCUCUAAdTdT	A-1683765.1	30	UUAGAGGACUGAAAGGAGAdTdT	UCUCCUUUCAGUCCUCUAA	3052
AD-887246	A-1683766.1	31	CUCCUUUCAGUCCUCUAAGdTdT	A-1683767.1	32	CUUAGAGGACUGAAAGGAGdTdT	CUCCUUUCAGUCCUCUAAG	3053
AD-887247	A-1683768.1	33	UCCUUUCAGUCCUCUAAGAdTdT	A-1683769.1	34	UCUUAGAGGACUGAAAGGAdTdT	UCCUUUCAGUCCUCUAAGA	3054

【表３－３】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_002977.3における mRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-887248	A-1683770.1	35	CCUUUCAGUCCUCUAAGAAdTdT	A-1683771.1	36	UUCUUAGAGGACUGAAAGGdTdT	CCUUUCAGUCCUCUAAGAA	3055
AD-887249	A-1683772.1	37	CUUUCAGUCCUCUAAGAAGdTdT	A-1683773.1	38	CUUCUUAGAGGACUGAAAGdTdT	CUUUCAGUCCUCUAAGAAG	3056
AD-887250	A-1683774.1	39	AGUCCUCUAAGAAGAAUAUdTdT	A-1683775.1	40	AUAUUCUUCUUAGAGGACUdTdT	AGUCCUCUAAGAAGAAUAU	3057
AD-887251	A-1683776.1	41	UCCUCUAAGAAGAAUAUCUdTdT	A-1683777.1	42	AGAUAUUCUUCUUAGAGGAdTdT	UCCUCUAAGAAGAAUAUCU	3058
AD-887252	A-1683778.1	43	CCUCUAAGAAGAAUAUCUAdTdT	A-1683779.1	44	UAGAUAUUCUUCUUAGAGGdTdT	CCUCUAAGAAGAAUAUCUA	3059
AD-887253	A-1683780.1	45	CUCUAAGAAGAAUAUCUAUdTdT	A-1683781.1	46	AUAGAUAUUCUUCUUAGAGdTdT	CUCUAAGAAGAAUAUCUAU	3060
AD-887254	A-1683782.1	47	AUUUUAGUACACUCCUUAUdTdT	A-1683783.1	48	AUAAGGAGUGUACUAAAAUdTdT	AUUUUAGUACACUCCUUAU	3061
AD-887255	A-1683784.1	49	UAGUACACUCCUUAUUCAGdTdT	A-1683785.1	50	CUGAAUAAGGAGUGUACUAdTdT	UAGUACACUCCUUAUUCAG	3062
AD-887256	A-1683786.1	51	AGUACACUCCUUAUUCAGCdTdT	A-1683787.1	52	GCUGAAUAAGGAGUGUACUdTdT	AGUACACUCCUUAUUCAGC	3063
AD-887257	A-1683788.1	53	CCUUAUUCAGCAUGCUCAUdTdT	A-1683789.1	54	AUGAGCAUGCUGAAUAAGGdTdT	CCUUAUUCAGCAUGCUCAU	3064

【表３－４】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_002977.3における mRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-887258	A-1683790.1	55	UCAUCAUGUGCACUAUUCUdTdT	A-1683791.1	56	AGAAUAGUGCACAUGAUGAdTdT	UCAUCAUGUGCACUAUUCU	3065
AD-887259	A-1683792.1	57	CAUCAUGUGCACUAUUCUGdTdT	A-1683793.1	58	CAGAAUAGUGCACAUGAUGdTdT	CAUCAUGUGCACUAUUCUG	3066
AD-887260	A-1683794.1	59	UGUCGAGUACACUUUUACUdTdT	A-1683795.1	60	AGUAAAAGUGUACUCGACAdTdT	UGUCGAGUACACUUUUACU	3067
AD-887261	A-1683796.1	61	GUCGAGUACACUUUUACUGdTdT	A-1683797.1	62	CAGUAAAAGUGUACUCGACAdTdT	GUCGAGUACACUUUUACUG	3068
AD-887262	A-1683798.1	63	CUUCUGUGUAGGAGAAUUCdTdT	A-1683799.1	64	GAAUUCUCCUACACAGAAGdTdT	CUUCUGUGUAGGAGAAUUC	3069
AD-887263	A-1683800.1	65	UAGGAGAAUUCACUUUUCUdTdT	A-1683801.1	66	AGAAAAGUGAAUUCUCCUAdTdT	UAGGAGAAUUCACUUUUCU	3070
AD-887264	A-1683802.1	67	AGGAGAAUUCACUUUUCUUdTdT	A-1683803.1	68	AAGAAAAGUGAAUUCUCCUdTdT	AGGAGAAUUCACUUUUCUU	3071
AD-887265	A-1683804.1	69	GGAGAAUUCACUUUUCUUCdTdT	A-1683805.1	70	GAAGAAAAGUGAAUUCUCCdTdT	GGAGAAUUCACUUUUCUUC	3072
AD-887266	A-1683806.1	71	GGCAAUGUUUCAGCUCUUCdTdT	A-1683807.1	72	GAAGAGCUGAAACAUUGCCdTdT	GGCAAUGUUUCAGCUCUUC	3073
AD-887267	A-1683808.1	73	AAUGUUUCAGCUCUUCGAAdTdT	A-1683809.1	74	UUCGAAGAGCUGAAACAUUdTdT	AAUGUUUCAGCUCUUCGAA	3074

【表３－５】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_002977.3における mRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-887268	A-1683810.1	75	GUUUCAGCUCUUCGAACUUdTdT	A-1683811.1	76	AAGUUCGAAGAGCUGAAACdTdT	GUUUCAGCUCUUCGAACUU	3075
AD-887269	A-1683812.1	77	UCAGCUCUUCGAACUUUCAdTdT	A-1683813.1	78	UGAAAGUUCGAAGAGCUGAdTdT	UCAGCUCUUCGAACUUUCA	3076
AD-887270	A-1683814.1	79	AGCUCUUCGAACUUUCAGAdTdT	A-1683815.1	80	UCUGAAAGUUCGAAGAGCUdTdT	AGCUCUUCGAACUUUCAGA	3077
AD-887271	A-1683816.1	81	CUCUUCGAACUUUCAGAGUdTdT	A-1683817.1	82	ACUCUGAAAGUUCGAAAGAGdTdT	CUCUUCGAACUUUCAGAGU	3078
AD-887272	A-1683818.1	83	CUUCGAACUUUCAGAGUAUdTdT	A-1683819.1	84	AUACUCUGAAAGUUCGAAGAGdTdT	CUUCGAACUUUCAGAGUAU	3079
AD-887273	A-1683820.1	85	UCCUGACUGUGUUCUGUCUdTdT	A-1683821.1	86	AGACAGAACACAGUCAGGAdTdT	UCCUGACUGUGUUCUGUCU	3080
AD-887274	A-1683822.1	87	CUGACUGUGUUCUGUCUGAdTdT	A-1683823.1	88	UCAGACAGAACACAGUCAGdTdT	CUGACUGUGUUCUGUCUGA	3081
AD-887275	A-1683824.1	89	UGACUGUGUUCUGUCUGAGdTdT	A-1683825.1	90	CUCAGACAGAACACAGUCAdTdT	UGACUGUGUUCUGUCUGAG	3082
AD-887276	A-1683826.1	91	GACUGUGUUCUGUCUGAGUdTdT	A-1683827.1	92	ACUCAGACAGAACACAGUCdTdT	GACUGUGUUCUGUCUGAGU	3083
AD-887277	A-1683828.1	93	ACUGUGUUCUGUCUGAGUGdTdT	A-1683829.1	94	CACUCAGACAGAACACAGUdTdT	ACUGUGUUCUGUCUGAGUG	3084

【表３－６】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_002977.3における mRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-887278	A-1683830.1	95	CUGUGUUCUGUC UGAGUGUdTdT	A-1683831.1	96	ACACUCAGACAGAAC ACAGdTdT	CUGUGUUCUGUCUGA GUGU	3085
AD-887279	A-1683832.1	97	UGUGUUCUGUC UGAGUGUGdTdT	A-1683833.1	98	CACACUCAGACAGAA CACAdTdT	UGUGUUCUGUCUGA GUGUG	3086
AD-887280	A-1683834.1	99	UGUUCUGUCUG AGUGUGUUdTdT	A-1683835.1	100	AACACACUCAGACAG AACAdTdT	UGUUCUGUCUGAGU GUGUU	3087
AD-887281	A-1683836.1	101	GUUCUGUCUGA GUGUGUUUdTdT	A-1683837.1	102	AAACACACUCAGACA GAACdTdT	GUUCUGUCUGAGUG UGUUU	3088
AD-887282	A-1683838.1	103	UUCUGUCUGAG UGUGUUUGdTdT	A-1683839.1	104	CAAACACACUCAGAC AGAAdTdT	UUCUGUCUGAGUGU GUUUG	3089
AD-887283	A-1683840.1	105	UCUGUCUGAGU GUGUUUGCdTdT	A-1683841.1	106	GCAAACACACUCAGA CAGAdTdT	UCUGUCUGAGUGUG UUUGC	3090
AD-887284	A-1683842.1	107	UGCUCUCCUUUG UGGUUUCdTdT	A-1683843.1	108	GAAACCACAAAGGAG AGCAdTdT	UGCUCUCCUUUGUGG UUUC	3091
AD-887285	A-1683844.1	109	CUCUCCUUUGUG GUUUCAGdTdT	A-1683845.1	110	CUGAAACCACAAAGG AGAGdTdT	CUCUCCUUUGUGGUU UCAG	3092
AD-887286	A-1683846.1	111	UCUCCUUUGUGG UUUCAGCdTdT	A-1683847.1	112	GCUGAAACCACAAAG GAGAdTdT	UCUCCUUUGUGGUU UCAGC	3093
AD-887287	A-1683848.1	113	CUCCUUUGUGGU UUCAGCAdTdT	A-1683849.1	114	UGCUGAAACCACAAA GGAGdTdT	CUCCUUUGUGGUUUC AGCA	3094

【表３－７】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_002977.3における mRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-887288	A-1683850.1	115	CGAGCUUUGACACUUCAGdTdT	A-1683851.1	116	CUGAAAGUGUCAAAGCUCGdTdT	CGAGCUUUGACACUUUCAG	3095
AD-887289	A-1683852.1	117	ACAUGAUCUUCUUUGUCGUdTdT	A-1683853.1	118	ACGACAAAGAAGAUCAUGUdTdT	ACAUGAUCUUCUUUGUCGU	3096
AD-887290	A-1683854.1	119	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAdTdT	A-1683855.1	120	UACGACAAAGAAGAUCAUGdTdT	CAUGAUCUUCUUUGUCGUA	3097
AD-887291	A-1683856.1	121	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGdTdT	A-1683857.1	122	CACUACGACAAAGAAGAUCdTdT	GAUCUUCUUUGUCGUAGUG	3098
AD-887292	A-1683858.1	123	UCUUCUUUGUCGUAGUGAUdTdT	A-1683859.1	124	AUCACUACGACAAAGAAGAdTdT	UCUUCUUUGUCGUAGUGAU	3099
AD-887293	A-1683860.1	125	CUUCUUUGUCGUAGUGAUUdTdT	A-1683861.1	126	AAUCACUACGACAAAGAAGdTdT	CUUCUUUGUCGUAGUGAUU	3100
AD-887294	A-1683862.1	127	UUGUCGUAGUGAUUUUCCUdTdT	A-1683863.1	128	AGGAAAAUCACUACGACAAdTdT	UUGUCGUAGUGAUUUUCCU	3101
AD-887295	A-1683864.1	129	GCUCCUUUUAUCUAAUAAAAdTdT	A-1683865.1	130	UUUAUUAGAUAAAAGGAGCdTdT	GCUCCUUUUAUCUAAUAAA	3102
AD-887296	A-1683866.1	131	CUCCUUUUAUCUAAUAAACdTdT	A-1683867.1	132	GUUUAUUAGAUAAAAGGAGdTdT	CUCCUUUUAUCUAAUAAAC	3103
AD-887297	A-1683868.1	133	CCUCUCAGAGAGUUCUUCUdTdT	A-1683869.1	134	AGAAGAACUCUCUGAGAGGdTdT	CCUCUCAGAGAGUUCUUCU	3104

【表３－８】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_002977.3におけるmRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-887298	A-1683870.1	135	CUCUCAGAGAGUUCUUCUGdTdT	A-1683871.1	136	CAGAAGAACUCUCUGAGAGdTdT	CUCUCAGAGAGUUCUUCUG	3105
AD-887299	A-1683872.1	137	UCUCAGAGAGUUCUUCUGAdTdT	A-1683873.1	138	UCAGAAGAACUCUCUGAGAdTdT	UCUCAGAGAGUUCUUCUGA	3106
AD-887300	A-1683874.1	139	CUCAGAGAGUUCUUCUGAAdTdT	A-1683875.1	140	UUCAGAAGAACUCUCUGAGdTdT	CUCAGAGAGUUCUUCUGAA	3107
AD-887301	A-1683876.1	141	UCAGAGAGUUCUUCUGAAAdTdT	A-1683877.1	142	UUUCAGAAGAACUCUCUGAdTdT	UCAGAGAGUUCUUCUGAAA	3108
AD-887302	A-1683878.1	143	CAGAGAGUUCUUCUGAAACdTdT	A-1683879.1	144	GUUUCAGAAGAACUCUCUGdTdT	CAGAGAGUUCUUCUGAAAC	3109
AD-887303	A-1683880.1	145	GAGAGUUCUUCUGAAACAUdTdT	A-1683881.1	146	AUGUUUCAGAAGAACUCUCdTdT	GAGAGUUCUUCUGAAACAU	3110
AD-887304	A-1683882.1	147	AGAGUUCUUCUGAAACAUCdTdT	A-1683883.1	148	GAUGUUUCAGAAGAACUCUdTdT	AGAGUUCUUCUGAAACAUC	3111
AD-887305	A-1683884.1	149	GAGUUCUUCUGAAACAUCCdTdT	A-1683885.1	150	GGAUGUUUCAGAAGAACUCdTdT	GAGUUCUUCUGAAACAUCC	3112
AD-887306	A-1683886.1	151	AGUUCUUCUGAAACAUCCAdTdT	A-1683887.1	152	UGGAUGUUUCAGAAGAACUdTdT	AGUUCUUCUGAAACAUCCA	3113
AD-887307	A-1683888.1	153	GUUCUUCUGAAACAUCCAAdTdT	A-1683889.1	154	UUGGAUGUUUCAGAAGAACdTdT	GUUCUUCUGAAACAUCCAA	3114

【表３－９】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_002977.3における mRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-887308	A-1683890.1	155	UCUUCUGAAACAUCCAAACdTdT	A-1683891.1	156	GUUUGGAUGUUUCAGAAGAdTdT	UCUUCUGAAACAUCCAAAC	3115
AD-887309	A-1683892.1	157	CUUCUGAAACAUCCAAACUdTdT	A-1683893.1	158	AGUUUGGAUGUUUCAGAAGdTdT	CUUCUGAAACAUCCAAACU	3116
AD-887310	A-1683894.1	159	UCUGAAACAUCCAAACUGAdTdT	A-1683895.1	160	UCAGUUUGGAUGUUUCAGAdTdT	UCUGAAACAUCCAAACUGA	3117
AD-887311	A-1683896.1	161	UCCAAACUGAGCUCUAAAAdTdT	A-1683897.1	162	UUUUAGAGCUCAGUUUGGAdTdT	UCCAAACUGAGCUCUAAAA	3118
AD-887312	A-1683898.1	163	AGGCGUUGUAGUUCCUAUCdTdT	A-1683899.1	164	GAUAGGAACUACAACGCCUdTdT	AGGCGUUGUAGUUCCUAUC	3119
AD-887313	A-1683900.1	165	GCGUUGUAGUUCCUAUCUCdTdT	A-1683901.1	166	GAGAUAGGAACUACAACGCdTdT	GCGUUGUAGUUCCUAUCUC	3120
AD-887314	A-1683902.1	167	CGUUGUAGUUCCUAUCUCCdTdT	A-1683903.1	168	GGAGAUAGGAACUACAACGdTdT	CGUUGUAGUUCCUAUCUCC	3121
AD-887315	A-1683904.1	169	GUUGUAGUUCCUAUCUCCUdTdT	A-1683905.1	170	AGGAGAUAGGAACUACAACdTdT	GUUGUAGUUCCUAUCUCCU	3122
AD-887316	A-1683906.1	171	UUGUAGUUCCUAUCUCCUUdTdT	A-1683907.1	172	AAGGAGAUAGGAACUACAAdTdT	UUGUAGUUCCUAUCUCCUU	3123
AD-887317	A-1683908.1	173	UGUAGUUCCUAUCUCCUUUdTdT	A-1683909.1	174	AAAGGAGAUAGGAACUACAdTdT	UGUAGUUCCUAUCUCCUUU	3124

【表３－１０】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_002977.3におけるmRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-887318	A-1683910.1	175	GUAGUUCCUAUCUCCUUUCdTdT	A-1683911.1	176	GAAAGGAGAUAGGAACUACdTdT	GUAGUUCCUAUCUCCUUUC	3125
AD-887319	A-1683912.1	177	UAGUUCCUAUCUCCUUUCAdTdT	A-1683913.1	178	UGAAAGGAGAUAGGAACUAdTdT	UAGUUCCUAUCUCCUUUCA	3126
AD-887320	A-1683914.1	179	AGUUCCUAUCUCCUUUCAGdTdT	A-1683915.1	180	CUGAAAGGAGAUAGGAACUdTdT	AGUUCCUAUCUCCUUUCAG	3127
AD-887321	A-1683916.1	181	GUUCCUAUCUCCUUUCAGAdTdT	A-1683917.1	182	UCUGAAAGGAGAUAGGAACdTdT	GUUCCUAUCUCCUUUCAGA	3128
AD-887322	A-1683918.1	183	UUCCUAUCUCCUUUCAGAGdTdT	A-1683919.1	184	CUCUGAAAGGAGAUAGGAAdTdT	UUCCUAUCUCCUUUCAGAG	3129
AD-887323	A-1683920.1	185	UCCUAUCUCCUUUCAGAGGdTdT	A-1683921.1	186	CCUCUGAAAGGAGAUAGGAdTdT	UCCUAUCUCCUUUCAGAGG	3130
AD-887324	A-1683922.1	187	UCUCCUUUCAGAGGAUAUGdTdT	A-1683923.1	188	CAUAUCCUCUGAAAGGAGAdTdT	UCUCCUUUCAGAGGAUAUG	3131
AD-887325	A-1683924.1	189	GCAUAUUAACAAACACUGUdTdT	A-1683925.1	190	ACAGUGUUUGUUAAUAUGCdTdT	GCAUAUUAACAAACACUGU	3132
AD-887326	A-1683926.1	191	CUUGAUCUGGAAUUGCUCUdTdT	A-1683927.1	192	AGAGCAAUUCCAGAUCAAGdTdT	CUUGAUCUGGAAUUGCUCU	3133
AD-887327	A-1683928.1	193	CUCUCCAUAUUGGAUAAAAdTdT	A-1683929.1	194	UUUUAUCCAAUAUGGAGAGdTdT	CUCUCCAUAUUGGAUAAAA	3134

【表３－１１】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_002977.3におけるmRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-887328	A-1683930.1	195	UCUCCAUAUUGGAUAAAAUdTdT	A-1683931.1	196	AUUUUAUCCAAUAUGGAGAdTdT	UCUCCAUAUUGGAUAAAAU	3135
AD-887329	A-1683932.1	197	CUCCAUAUUGGAUAAAUUdTdT	A-1683933.1	198	AAUUUAUCCAAUAUGGAdTdT	CUCCAUAUUGGAUAAAUU	3136
AD-887330	A-1683934.1	199	GAUCUUGCAAUUACCAUUUdTdT	A-1683935.1	200	AAAUGGUAAUUGCAAGAUCdTdT	GAUCUUGCAAUUACCAUUU	3137
AD-887331	A-1683936.1	201	UUGGUCUUUACUGGAAUCUdTdT	A-1683937.1	202	AGAUUCCAGUAAAGACCAAdTdT	UUGGUCUUUACUGGAAUCU	3138
AD-887332	A-1683938.1	203	GGUCUUUACUGGAAUCUUUdTdT	A-1683939.1	204	AAAGAUUCCAGUAAAGACCdTdT	GGUCUUUACUGGAAUCUUU	3139
AD-887333	A-1683940.1	205	GUCUUUACUGGAAUCUUUGdTdT	A-1683941.1	206	CAAAGAUUCCAGUAAAGACdTdT	GUCUUUACUGGAAUCUUUG	3140
AD-887334	A-1683942.1	207	GCCUUAUUGUGACUUUAAGdTdT	A-1683943.1	208	CUUAAAGUCACAAUAAGGCdTdT	GCCUUAUUGUGACUUUAAG	3141
AD-887335	A-1683944.1	209	GCUCUUUCUAGCAGAUGUGdTdT	A-1683945.1	210	CACAUCUGCUAGAAAGAGCdTdT	GCUCUUUCUAGCAGAUGUG	3142
AD-887336	A-1683946.1	211	CUCUUUCUAGCAGAUGUGGdTdT	A-1683947.1	212	CCACAUCUGCUAGAAAGAGdTdT	CUCUUUCUAGCAGAUGUGG	3143
AD-887337	A-1683948.1	213	GUCAGUUCUGCGAUCAUUCdTdT	A-1683949.1	214	GAAUGAUCGCAGAACUGACdTdT	GUCAGUUCUGCGAUCAUUC	3144

【表３－１２】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列 (5'-3')	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列 (5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的配列	配列番号 (mRNA標的)
AD-887338	A-1683950.1	215	UCAGUUCUGCGAUCAUUCAdTdT	A-1683951.1	216	UGAAUGAUCGCAGAACUGAdTdT	UCAGUUCUGCGAUCAUUCA	3145
AD-887339	A-1683952.1	217	AGUCUUCAAGUUGGCAAAAdTdT	A-1683953.1	218	UUUUGCCAACUUGAAGACUdTdT	AGUCUUCAAGUUGGCAAAA	3146
AD-887340	A-1683954.1	219	UCUUCAAGUUGGCAAAAUCdTdT	A-1683955.1	220	GAUUUUGCCAACUUGAAGAdTdT	UCUUCAAGUUGGCAAAAUC	3147
AD-887341	A-1683956.1	221	CUUCAAGUUGGCAAAAUCCdTdT	A-1683957.1	222	GGAUUUUGCCAACUUGAAGdTdT	CUUCAAGUUGGCAAAAUCC	3148
AD-887342	A-1683958.1	223	CCAUCAUCGUCUUCAUUUUUdTdT	A-1683959.1	224	AAAAUGAAGACGAUGAUGGdTdT	CCAUCAUCGUCUUCAUUUU	3149
AD-887343	A-1683960.1	225	CAUCAUCGUCUUCAUUUUUdTdT	A-1683961.1	226	AAAAAUGAAGACGAUGAUGdTdT	CAUCAUCGUCUUCAUUUUU	3150
AD-887344	A-1683962.1	227	GCACAUGAACGACUUCUUCdTdT	A-1683963.1	228	GAAGAAGUCGUUCAUGUGCdTdT	GCACAUGAACGACUUCUUC	3151
AD-887345	A-1683964.1	229	CACAUGAACGACUUCUUCCdTdT	A-1683965.1	230	GGAAGAAGUCGUUCAUGUGdTdT	CACAUGAACGACUUCUUCC	3152
AD-887346	A-1683966.1	231	ACAUGAACGACUUCUUCCAdTdT	A-1683967.1	232	UGGAAGAAGUCGUUCAUGUdTdT	ACAUGAACGACUUCUUCCA	3153
AD-887347	A-1683968.1	233	CAUGAACGACUUCUUCCACdTdT	A-1683969.1	234	GUGGAAGAAGUCGUUCAUGdTdT	CAUGAACGACUUCUUCCAC	3154

【表３－１３】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_002977.3におけるmRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-887348	A-1683970.1	235	UGAACGACUUCUUCCACUCdTdT	A-1683971.1	236	GAGUGGAAGAAGUCGUUCAdTdT	UGAACGACUUCUUCCACUC	3155
AD-887349	A-1683972.1	237	CGACUUCUUCCACCUCCUUCdTdT	A-1683973.1	238	GAAGGAGUGGAAGAAGUCGdTdT	CGACUUCUUCCACUCCUUC	3156
AD-887350	A-1683974.1	239	UCCACUCCUUCCUGAUUGUdTdT	A-1683975.1	240	ACAAUCAGGAAGGAGUGGAdTdT	UCCACUCCUUCCUGAUUGU	3157
AD-887351	A-1683976.1	241	ACUCCUUCCUGAUUGUGUUdTdT	A-1683977.1	242	AACACAAUCAGGAAGGAGUdTdT	ACUCCUUCCUGAUUGUGUU	3158
AD-887352	A-1683978.1	243	CUCCUUCCUGAUUGUGUUCdTdT	A-1683979.1	244	GAACACAAUCAGGAAGGAGdTdT	CUCCUUCCUGAUUGUGUUC	3159
AD-887353	A-1683980.1	245	UCCUUCCUGAUUGUGUUCCdTdT	A-1683981.1	246	GGAACACAAUCAGGAAGGAdTdT	UCCUUCCUGAUUGUGUUCC	3160
AD-887354	A-1683982.1	247	CUAUGUGCCUUAUUGUUUAdTdT	A-1683983.1	248	UAAACAAUAAGGCACAUAGdTdT	CUAUGUGCCUUAUUGUUUA	3161
AD-887355	A-1683984.1	249	UGGUCCUAAACCUAUUUCUdTdT	A-1683985.1	250	AGAAAUAGGUUUAGGACCAdTdT	UGGUCCUAAACCUAUUCU	3162
AD-887356	A-1683986.1	251	GGUCCUAAACCUAUUUCUGdTdT	A-1683987.1	252	CAGAAAUAGGUUUAGGACCdTdT	GGUCCUAAACCUAUUUCUG	3163
AD-887357	A-1683988.1	253	GUCCUAAACCUAUUUCUGGdTdT	A-1683989.1	254	CCAGAAAUAGGUUUAGGACdTdT	GUCCUAAACCUAUUUCUGG	3164

【表３－１４】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列(5'-3')	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列(5'-3')	NM_002977.3における mRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-887358	A-1683990.1	255	CCUUACGUGAAUUUAUUCUdTdT	A-1683991.1	256	AGAAUAAAUUCACGUAAGGdTdT	CCUUACGUGAAUUUAUUCU	3165
AD-887359	A-1683992.1	257	CAAAGGUCACAAUUUCCUCdTdT	A-1683993.1	258	GAGGAAAUUGUGACCUUUGdTdT	CAAAGGUCACAAUUUCCUC	3166
AD-887360	A-1683994.1	259	UCACAAUUUCCUCAAGGAAdTdT	A-1683995.1	260	UUCCUUGAGGAAAUUGUGAdTdT	UCACAAUUUCCUCAAGGAA	3167
AD-887361	A-1683996.1	261	CCUCAAGGAAAAGAUAAAAdTdT	A-1683997.1	262	UUUAUCUUUUUCCUUGAGGdTdT	CCUCAAGGAAAAAGAUAAA	3168
AD-887362	A-1683998.1	263	GCUUCAUUCUCCUCAUGAUdTdT	A-1683999.1	264	AUCAUGAGGACAAUGAAGCdTdT	GCUUCAUUGUCCUCAUGAU	3169
AD-887363	A-1684000.1	265	CUUCAUUGUCCUCAUGAUCdTdT	A-1684001.1	266	GAUCAUGAGGACAAUGAAGdTdT	CUUCAUUGUCCUCAUGAUC	3170
AD-887364	A-1684002.1	267	UGCAGACAAGAUCUUCACUdTdT	A-1684003.1	268	AGUGAAGAUCUUGUCUGCAdTdT	UGCAGACAAGAUCUUCACU	3171
AD-887365	A-1684004.1	269	CAGACAAGAUCUUCACUUAdTdT	A-1684005.1	270	UAAGUGAAGAUCUUGUCUGdTdT	CAGACAAGAUCUUCACUUA	3172
AD-887366	A-1684006.1	271	AGACAAGAUCUUCACUUACdTdT	A-1684007.1	272	GUAAGUGAAGAUCUUGUCUdTdT	AGACAAGAUCUUCACUUAC	3173
AD-887367	A-1684008.1	273	GACAAGAUCUUCACUUACAdTdT	A-1684009.1	274	UGUAAGUGAAGAUCUUGUCdTdT	GACAAGAUCUUCACUUACA	3174

【表３－１５】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_002977.3におけるmRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-887368	A-1684010.1	275	ACAAGAUCUUCACUUACAUdTdT	A-1684011.1	276	AUGUAAGUGAAGAUCUUGUdTdT	ACAAGAUCUUCACUUACAU	3175
AD-887369	A-1684012.1	277	CAAGAUCUUCACUUACAUCdTdT	A-1684013.1	278	GAUGUAAGUGAAGAUCUUGdTdT	CAAGAUCUUCACUUACAUC	3176
AD-887370	A-1684014.1	279	AGAUCUUCACUUACAUCUUdTdT	A-1684015.1	280	AAGAUGUAAGUGAAGAUCUdTdT	AGAUCUUCACUUACAUCUU	3177
AD-887371	A-1684016.1	281	GAUCUUCACUUACAUCUUCdTdT	A-1684017.1	282	GAAGAUGUAAGUGAAGAUCdTdT	GAUCUUCACUUACAUCUUC	3178
AD-887372	A-1684018.1	283	UCUUCACUUACAUCUUCAUdTdT	A-1684019.1	284	AUGAAGAUGUAAGUGAAGAdTdT	UCUUCACUUACAUCUUCAU	3179
AD-887373	A-1684020.1	285	CUUCACUUACAUCUUCAUUdTdT	A-1684021.1	286	AAUGAAGAUGUAAGUGAAGdTdT	CUUCACUUACAUCUUCAUU	3180
AD-887374	A-1684022.1	287	UUCACUUACAUCUUCAUUCdTdT	A-1684023.1	288	GAAUGAAGAUGUAAGUGAAdTdT	UUCACUUACAUCUUCAUUC	3181
AD-887375	A-1684024.1	289	UCACUUACAUCUUCAUUCUdTdT	A-1684025.1	290	AGAAUGAAGAUGUAAGUGAdTdT	UCACUUACAUCUUCAUUCU	3182
AD-887376	A-1684026.1	291	CACUUACAUCUUCAUUCUGdTdT	A-1684027.1	292	CAGAAUGAAGAUGUAAGUGdTdT	CACUUACAUCUUCAUUCUG	3183
AD-887377	A-1684028.1	293	CUUACAUCUUCAUUCUGGAdTdT	A-1684029.1	294	UCCAGAAUGAAGAUGUAAGdTdT	CUUACAUCUUCAUUCUGGA	3184

【表３－１６】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_002977.3におけるmRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-887378	A-1684030.1	295	ACAUCUUCAUUCUGGAAAUdTdT	A-1684031.1	296	AUUUCCAGAAUGAAGAUGUdTdT	ACAUCUUCAUUCUGGAAAU	3185
AD-887379	A-1684032.1	297	CAUCUUCAUUCUGGAAAUGdTdT	A-1684033.1	298	CAUUUCCAGAAUGAAGAUGdTdT	CAUCUUCAUUCUGGAAAUG	3186
AD-887380	A-1684034.1	299	UCUUCAUUCUGGAAAUGCUdTdT	A-1684035.1	300	AGCAUUUCCAGAAUGAAGAdTdT	UCUUCAUUCUGGAAAUGCU	3187
AD-887381	A-1684036.1	301	CUUCAUUCUGGAAAUGCUUdTdT	A-1684037.1	302	AAGCAUUUCCAGAAUGAAGdTdT	CUUCAUUCUGGAAAUGCUU	3188
AD-887382	A-1684038.1	303	UCUGGAAALGCUUCUAAAAdTdT	A-1684039.1	304	UUUUAGAAGCAUUUCCAGAdTdT	UCUGGAAAUGCUUCUAAAA	3189
AD-887383	A-1684040.1	305	GCUGGAUUUCCUAAUUGUUdTdT	A-1684041.1	306	AACAAUUAGGAAAUCCAGCdTdT	GCUGGAUUUCCUAAUUGUU	3190
AD-887384	A-1684042.1	307	CUGGAUUUCCUAAUUGUUGdTdT	A-1684043.1	308	CAACAAUUAGGAAAUCCAGdTdT	CUGGAUUUCCUAAUUGUUG	3191
AD-887385	A-1684044.1	309	CCUCUAAGAGCCUUAUCUAdTdT	A-1684045.1	310	UAGAUAAGGCUCUUAGAGGdTdT	CCUCUAAGAGCCUUAUCUA	3192
AD-887386	A-1684046.1	311	CUCUAAGAGCCUUAUCUAGdTdT	A-1684047.1	312	CUAGAUAAGGCUCUUAGAGdTdT	CUCUAAGAGCCUUAUCUAG	3193
AD-887387	A-1684048.1	313	CUUCCAUCAJGAAUGUGCUdTdT	A-1684049.1	314	AGCACAUUCAUGAUGGAAGdTdT	CUUCCAUCAUGAAUGUGCU	3194

【表３－１７】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列(5'-3')	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列(5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的配列	配列番号(mRNA標的)
AD-887388	A-1684050.1	315	UUUCCUGCAAGUCAAGUUCdTdT	A-1684051.1	316	GAACUUGACUUGCAGGAAAdTdT	UUUCCUGCAAGUCAAGUUC	3195
AD-887389	A-1684052.1	317	CUGCAAGUCAAGUUCCAAAdTdT	A-1684053.1	318	UUUGGAACUUGACUUGCAGdTdT	CUGCAAGUCAAGUUCCAAA	3196
AD-887390	A-1684054.1	319	AGUCAAGUUCCAAAUCGUUdTdT	A-1684055.1	320	AACGAUUUGGAACUUGACUdTdT	AGUCAAGUUCCAAAUCGUU	3197
AD-887391	A-1684056.1	321	ACUUGGUUACCUAUCUGdTdT	A-1684057.1	322	CAGAGAUAGGUAACCAAGUdTdT	ACUUGGUUACCUAUCUCUG	3198
AD-887392	A-1684058.1	323	CUUGGUUACCUAUCUCUGCdTdT	A-1684059.1	324	GCAGAGAUAGGUAACCAAGdTdT	CUUGGUUACCUAUCUCUGC	3199
AD-887393	A-1684060.1	325	GGUUACCUAUCUCUGCUUCdTdT	A-1684061.1	326	GAAGCAGAGAUAGGUAACCdTdT	GGUUACCUAUCUCUGCUUC	3200
AD-887394	A-1684062.1	327	GUUACCUAUCUCUGCUUCAdTdT	A-1684063.1	328	UGAAGCAGAGAUAGGUAACdTdT	GUUACCUAUCUCUGCUUCA	3201
AD-887395	A-1684064.1	329	UUACCUAUCUCUGCUUCAAdTdT	A-1684065.1	330	UUGAAGCAGAGAUAGGUUAAdTdT	UUACCUAUCUCUGCUUCAA	3202
AD-887396	A-1684066.1	331	UACCUAUCUCUGCUUCAAGdTdT	A-1684067.1	332	CUUGAAGCAGAGAUAGGUAdTdT	UACCUAUCUCUGCUUCAAG	3203
AD-887397	A-1684068.1	333	ACCUAUCUCUGCUUCAAGUdTdT	A-1684069.1	334	ACUUGAAGCAGAGAUAGGUdTdT	ACCUAUCUCUGCUUCAAGU	3204

【表３－１８】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_002977.3におけるmRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-887398	A-1684070.1	335	CCUAUCUCUGCUUCAAGUUdTdT	A-1684071.1	336	AACUUGAAGCAGAGAUAGGdTdT	CCUAUCUCUGCUUCAAGUU	3205
AD-887399	A-1684072.1	337	CUAUCUCUGCUUCAAGUUGdTdT	A-1684073.1	338	CAACUUGAAGCAGAGAUAGdTdT	CUAUCUCUGCUUCAAGUUG	3206
AD-887400	A-1684074.1	339	AUCUCUGCUUCAAGUUGCAdTdT	A-1684075.1	340	UGCAACUUGAAGCAGAGAUdTdT	AUCUCUGCUUCAAGUUGCA	3207
AD-887401	A-1684076.1	341	UCUCUGCUUCAAGUUGCAAdTdT	A-1684077.1	342	UUGCAACUUGAAGCAGAGAdTdT	UCUCUGCUUCAAGUUGCAA	3208
AD-887402	A-1684078.1	343	CUCUGCUUCAAGUUGCAACdTdT	A-1684079.1	344	GUUGCAACUUGAAGCAGAGdTdT	CUCUGCUUCAAGUUGCAAC	3209
AD-887403	A-1684080.1	345	UCUGCUUCAAGUUGCAACUdTdT	A-1684081.1	346	AGUUGCAACUUGAAGCAGAdTdT	UCUGCUUCAAGUUGCAACU	3210
AD-887404	A-1684082.1	347	UAUCAUCUUUGGGUCAUUCdTdT	A-1684083.1	348	GAAUGACCCAAAGAUGAUAdTdT	UAUCAUCUUUGGGUCAUUC	3211
AD-887405	A-1684084.1	349	AUCAUCUUUGGGUCAUUCUdTdT	A-1684085.1	350	AGAAUGACCCAAAGAUGAUdTdT	AUCAUCUUUGGGUCAUUCU	3212
AD-887406	A-1684086.1	351	UCAUCUUUCGGUCAUUCUUdTdT	A-1684087.1	352	AAGAAUGACCCAAAGAUGAdTdT	UCAUCUUUGGGUCAUUCUU	3213
AD-887407	A-1684088.1	353	CAUCUUUGGGUCAUUCUUCdTdT	A-1684089.1	354	GAAGAAUGACCCAAAGAUGdTdT	CAUCUUUGGGUCAUUCUUC	3214

【表３－１９】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_002977.3における mRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-887408	A-1684090.1	355	CUUUGGGUCAUUCUUCACUdTdT	A-1684091.1	356	AGUGAAGAAUGACCCAAAGdTdT	CUUUGGGUCAUUCUUCACU	3215
AD-887409	A-1684092.1	357	UUGGGUCAUUCUUCACUUUdTdT	A-1684093.1	358	AAAGUGAAGAAUGACCCAAdTdT	UUGGGUCAUUCUUCACUUU	3216
AD-887410	A-1684094.1	359	UGGGUCAUUCUUCACUUUGdTdT	A-1684095.1	360	CAAAGUGAAGAAUGACCCAdTdT	UGGGUCAUUCUUCACUUUG	3217
AD-887411	A-1684096.1	361	GGGUCAUUCUUCACUUUGAdTdT	A-1684097.1	362	UCAAAGUGAAGAAUGACCCdTdT	GGGUCAUUCUUCACUUUGA	3218
AD-887412	A-1684098.1	363	GGUCAUUCUUCACUUUGAAdTdT	A-1684099.1	364	UUCAAAGUGAAGAAUGACCdTdT	GGUCAUUCUUCACUUUGAA	3219
AD-887413	A-1684100.1	365	GUCAUUCUUCACUUUGAACdTdT	A-1684101.1	366	GUUCAAAGUGAAGAAUGACdTdT	GUCAUUCUUCACUUUGAAC	3220
AD-887414	A-1684102.1	367	CAUUCUUCACUUUGAACUUdTdT	A-1684103.1	368	AAGUUCAAAGUGAAGAAUGdTdT	CAUUCUUCACUUUGAACUU	3221
AD-887415	A-1684104.1	369	UCACUUUGAACUUGUUCAUdTdT	A-1684105.1	370	AUGAACAAGUUCAAAGUGAdTdT	UCACUUUGAACUUGUUCAU	3222
AD-887416	A-1684106.1	371	CUUGUUCAUUGGUGUCAUCdTdT	A-1684107.1	372	GAUGACACCAAUGAACAAGdTdT	CUUGUUCAUUGGUGUCAUC	3223
AD-887417	A-1684108.1	373	GUGUCAUCAUAGAUAAUUUdTdT	A-1684109.1	374	AAAUUAUCUAUGAUGACACdTdT	GUGUCAUCAUAGAUAAUUU	3224

【表３－２０】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_002977.3における mRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-887418	A-1684110.1	375	UGUCAUCAUAGAUAAUUUCdTdT	A-1684111.1	376	GAAAUUAUCUAUGAUGACAdTdT	UGUCAUCAUAGAUAAUUUC	3225
AD-887419	A-1684112.1	377	GAGGUCAAGACAUCUUUAUdTdT	A-1684113.1	378	AUAAAGAUGUCUUGACCUCdTdT	GAGGUCAAGACAUCUUUAU	3226
AD-887420	A-1684114.1	379	AGGUCAAGACAUCUUUAUGdTdT	A-1684115.1	380	CAUAAAGAUGUCUUGACCUdTdT	AGGUCAAGACAUCUUUAUG	3227
AD-887421	A-1684116.1	381	GGUCAAGACAUCUUUAUGAdTdT	A-1684117.1	382	UCAUAAAGAUGUCUUGACCdTdT	GGUCAAGACAUCUUUAUGA	3228
AD-887422	A-1684118.1	383	CCACAAAAGCCAAUUCCUCdTdT	A-1684119.1	384	GAGGAAUUGGCUUUUGUGGdTdT	CCACAAAAGCCAAUUCCUC	3229
AD-887423	A-1684120.1	385	GACCUAGUGACAAAUCAAGdTdT	A-1684121.1	386	CUUGAUUUGUCACUAGGUCdTdT	GACCUAGUGACAAAUCAAG	3230
AD-887424	A-1684122.1	387	GUAUCAUGGUUCUUAUCUGdTdT	A-1684123.1	388	CAGAUAAGAACCAUGAUACdTdT	GUAUCAUGGUUCUUAUCUG	3231
AD-887425	A-1684124.1	389	UAUCAUGGUUCUUAUCUGUdTdT	A-1684125.1	390	ACAGAUAAGAACCAUGAUAdTdT	UAUCAUGGUUCUUAUCUGU	3232
AD-887426	A-1684126.1	391	UCAUGGUUCUUAUCUGUCUdTdT	A-1684127.1	392	AGACAGAUAAGAACCAUGAdTdT	UCAUGGUUCUUAUCUGUCU	3233
AD-887427	A-1684128.1	393	CAUGGUUCUUAUCUGUCUCdTdT	A-1684129.1	394	GAGACAGAUAAGAACCAUGdTdT	CAUGGUUCUUAUCUGUCUC	3234

【表３－２１】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_002977.3における mRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-887428	A-1684130.1	395	AUGGUUCUUAUCUGUCUCAdTdT	A-1684131.1	396	UGAGACAGAUAAGAACCAUdTdT	AUGGUUCUUAUCUGUCUCA	3235
AD-887429	A-1684132.1	397	UGGUUCUUAUCUGUCUCAAdTdT	A-1684133.1	398	UUGAGACAGAUAAGAACCAdTdT	UGGUUCUUAUCUGUCUCAA	3236
AD-887430	A-1684134.1	399	GGUUCUUAUCUGUCUCAACdTdT	A-1684135.1	400	GUUGAGACAGAUAAGAACCdTdT	GGUUCUUAUCUGUCUCAAC	3237
AD-887431	A-1684136.1	401	GUUCUUAUCUGUCUCAACAdTdT	A-1684137.1	402	UGUUGAGACAGAUAAGAACdTdT	GUUCUUAUCUGUCUCAACA	3238
AD-887432	A-1684138.1	403	UCUUAUCUGUCUCAACAUGdTdT	A-1684139.1	404	CAUGUUGAGACAGAUAAGAdTdT	UCUUAUCUGUCUCAACAUG	3239
AD-887433	A-1684140.1	405	AUCUGUCUCAACAUGGUAAdTdT	A-1684141.1	406	UUACCAUGUUGAGACAGAUdTdT	AUCUGUCUCAACAUGGUAA	3240
AD-887434	A-1684142.1	407	UCUGUCUCAACAUGGUAACdTdT	A-1684143.1	408	GUUACCAUGUUGAGACAGAdTdT	UCUGUCUCAACAUGGUAAC	3241
AD-887435	A-1684144.1	409	CUGUCUCAACAUGGUAACCdTdT	A-1684145.1	410	GGUUACCAUGUUGAGACAGdTdT	CUGUCUCAACAUGGUAACC	3242
AD-887436	A-1684146.1	411	UCCUGGUCAUGUUCAUCUAdTdT	A-1684147.1	412	UAGAUGAACAUGACCAGGAdTdT	UCCUGGUCAUGUUCAUCUA	3243
AD-887437	A-1684148.1	413	AGUUCAUCCUGGAAGUUCAdTdT	A-1684149.1	414	UGAACUUCCAGGAUGAACUdTdT	AGUUCAUCCUGGAAGUUCA	3244

【表３－２２】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列(5'-3')	アンチセンス配列名	配列番号(アンチセンス)	アンチセンス配列(5'-3')	NM_002977.3における mRNA標的配列	配列番号(mRNA標的)
AD-887438	A-1684150.1	415	CCAUCUGUUGGAAUAUUCUdTdT	A-1684151.1	416	AGAAUAUUCCAACAGAUGGdTdT	CCAUCUGUUGGAAUAUUCU	3245
AD-887439	A-1684152.1	417	CAUCUGUUCGAAUAUUCUAdTdT	A-1684153.1	418	UAGAAUAUUCCAACAGAUGdTdT	CAUCUGUUGGAAUAUUCUA	3246
AD-887440	A-1684154.1	419	UCUGUUGGAAUAUUCUACUdTdT	A-1684155.1	420	AGUAGAAUAUUCCAACAGAdTdT	UCUGUUGGAAUAUUCUACU	3247
AD-887441	A-1684156.1	421	CAUACUGGAGAAUUUUAGUdTdT	A-1684157.1	422	ACUAAAAUUCUCCAGUAUGdTdT	CAUACUGGAGAAUUUUAGU	3248
AD-887442	A-1684158.1	423	CUCCUCUUCUCAUAGCAAAdTdT	A-1684159.1	424	UUUGCUAUGAGAAGAGGAGdTdT	CUCCUCUUCUCAUAGCAAA	3249
AD-887443	A-1684160.1	425	UCCUCUUCUCAUAGCAAAAdTcT	A-1684161.1	426	UUUUGCUAUGAGAAGAGGAdTdT	UCCUCUUCUCAUAGCAAAA	3250
AD-887444	A-1684162.1	427	CCUCUUCUCAUAGCAAAACdTcT	A-1684163.1	428	GUUUUGCUAUGAGAAGAGGdTdT	CCUCUUCUCAUAGCAAAAC	3251
AD-887445	A-1684164.1	429	CUCUUCUCAUAGCAAAACCdTdT	A-1684165.1	430	GGUUUUGCUAUGAGAAGAGdTdT	CUCUUCUCAUAGCAAAACC	3252
AD-887446	A-1684166.1	431	GAUCCAUUGUCUUGACAUCdTdT	A-1684167.1	432	GAUGUCAAGACAAUGGAUCdTdT	GAUCCAUUGUCUUGACAUC	3253
AD-887447	A-1684168.1	433	AUCCAUUGUCUUGACAUCUdTdT	A-1684169.1	434	AGAUGUCAAGACAAUGGAUdTdT	AUCCAUUGUCUUGACAUCU	3254

【表３－２３】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_002977.3におけるmRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-887448	A-1684170.1	435	UCCAUUGUCUUGACAUCUUdTdT	A-1684171.1	436	AAGAUGUCAAGACAAUGGAdTdT	UCCAUUGUCUUGACAUCUU	3255
AD-887449	A-1684172.1	437	CAUUGUCUUGACAUCUUAUdTdT	A-1684173.1	438	AUAAGAUGUCAAGACAAUGdTdT	CAUUGUCUUGACAUCUUAU	3256
AD-887450	A-1684174.1	439	UUGUCUUGACAUCUUAUUUdTdT	A-1684175.1	440	AAAUAAGAUGUCAAGACAAdTdT	UUGUCUUGACAUCUUAUUU	3257
AD-887451	A-1684176.1	441	UGUCUUGACAUCUUAUUUGdTdT	A-1684177.1	442	CAAAUAAGAUGUCAAGACAdTdT	UGUCUUGACAUCUUAUUUG	3258
AD-887452	A-1684178.1	443	GUCUUGACAUCUUAUUUGCdTdT	A-1684179.1	444	GCAAAUAAGAUGUCAAGACdTdT	GUCUUGACAUCUUAUUUGC	3259
AD-887453	A-1684180.1	445	GGAGAUGGAUUCUCUUCGUdTdT	A-1684181.1	446	ACGAAGAGAAUCCAUCUCCdTdT	GGAGAUGGAUUCUCUUCGU	3260
AD-887454	A-1684182.1	447	GAGAUGGAUUCUCUUCGUUdTdT	A-1684183.1	448	AACGAAGAGAAUCCAUCUCdTdT	GAGAUGGAUUCUCUUCGUU	3261
AD-887455	A-1684184.1	449	AGAUGGAUUCUCUUCGUUCdTdT	A-1684185.1	450	GAACGAAGAGAAUCCAUCUdTdT	AGAUGGAUUCUCUUCGUUC	3262
AD-887456	A-1684186.1	451	GAUGGAUUCUCUUCGUUCAdTdT	A-1684187.1	452	UGAACGAAGAGAAUCCAUCdTdT	GAUGGAUUCUCUUCGUUCA	3263
AD-887457	A-1684188.1	453	AUGGAUUCUCUUCGUUCACdTdT	A-1684189.1	454	GUGAACGAAGAGAAUCCAUdTdT	AUGGAUUCUCUUCGUUCAC	3264

【表３－２４】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_002977.3における mRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-887458	A-1684190.1	455	UGGAUUCUCUUCGUUCACAdTdT	A-1684191.1	456	UGUGAACGAAGAGAAUCCAdTdT	UGGAUUCUCUUCGUUCACA	3265
AD-887459	A-1684192.1	457	GGAUUCUCUUCGUUCACAGdTdT	A-1684193.1	458	CUGUGAACGAAGAGAAUCCdTdT	GGAUUCUCUUCGUUCACAG	3266
AD-887460	A-1684194.1	459	GAUUCUCUUCGUUCACAGAdTdT	A-1684195.1	460	UCUGUGAACGAAGAGAAUCdTdT	GAUUCUCUUCGUUCACAGA	3267
AD-887461	A-1684196.1	461	UUCUCUUCGUUCACAGAUGdTdT	A-1684197.1	462	CAUCUGUGAACGAAGAGAAdTdT	UUCUCUUCGUUCACAGAUG	3268
AD-887462	A-1684198.1	463	UCUCUUCGUUCACAGAUGGdTdT	A-1684199.1	464	CCAUCUGUGAACGAAGAGAdTdT	UCUCUUCGUUCACAGAUGG	3269
AD-887463	A-1684200.1	465	CUCUUCGUUCACAGAUGGAdTdT	A-1684201.1	466	UCCAUCUGUGAACGAAGAGdTdT	CUCUUCGUUCACAGAUGGA	3270
AD-887464	A-1684202.1	467	UCUUCGUUCACAGAUGGAAdTdT	A-1684203.1	468	UUCCAUCUGUGAACGAAGAdTdT	UCUUCGUUCACAGAUGGAA	3271
AD-887465	A-1684204.1	469	AGGUUCAUGUCUGCAAAUCdTdT	A-1684205.1	470	GAUUUGCAGACAUGAACCUdTdT	AGGUUCAUGUCUGCAAAUC	3272
AD-887466	A-1684206.1	471	UCUGCAAAUCCUUCCAAAGdTdT	A-1684207.1	472	CUUUGGAAGGAUUUGCAGAdTdT	UCUGCAAAUCCUUCCAAAG	3273
AD-887467	A-1684208.1	473	CUGCAAAUCCUUCCAAAGUdTdT	A-1684209.1	474	ACUUUGGAAGGAUUUGCAGdTdT	CUGCAAAUCCUUCCAAAGU	3274

【表３－２５】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_002977.3における mRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-887468	A-1684210.1	475	GUGUCUGCUACUGUCAUUCdTdT	A-1684211.1	476	GAAUGACAGUAGCAGACAdTdT	GUGUCUGCUACUGUCAUUC	3275
AD-887469	A-1684212.1	477	UGUCUGCUACUGUCAUUCAdTdT	A-1684213.1	478	UGAAUGACAGUAGCAGACAdTdT	UGUCUGCUACUGUCAUUCA	3276
AD-887470	A-1684214.1	479	GUCUGCUACUGUCAUUCAGdTdT	A-1684215.1	480	CUGAAUGACAGUAGCAGACdTdT	GUCUGCUACUGUCAUUCAG	3277
AD-887471	A-1684216.1	481	ACCGCUUAAGGCAAAAUGUdTdT	A-1684217.1	482	ACAUUUUGCCUUAAGCGGUdTdT	ACCGCUUAAGGCAAAAUGU	3278
AD-887472	A-1684218.1	483	CCGCUUAAGGCAAAAUGUCdTdT	A-1684219.1	484	GACAUUUUGCCUUAAGCGdTdT	CCGCUUAAGGCAAAAUGUC	3279
AD-887473	A-1684220.1	485	UCUCCACCUUCAUAUGAUAdTdT	A-1684221.1	486	UAUCAUAUGAAGGUGGAGAdTdT	UCUCCACCUUCAUAUGAUA	3280
AD-887474	A-1684222.1	487	UGCCAAAAUCCUUUUUAUCdTdT	A-1684223.1	488	GAUAAAAAGGAUUUUGGCAdTdT	UGCCAAAAUCCUUUUUAUC	3281
AD-887475	A-1684224.1	489	GCCAAAAUCCUUUUUAUCAdTdT	A-1684225.1	490	UGAUAAAAAGGAUUUUGGCdTdT	GCCAAAAUCCUUUUUAUCA	3282
AD-887476	A-1684226.1	491	UCGUAAGAGAACUCUGUAGdTdT	A-1684227.1	492	CUACAGAGUUCUCUUACGAdTdT	UCGUAAGAGAACUCUGUAG	3283
AD-887477	A-1684228.1	493	UCUGCCUUGUCAUCUUUUCdTdT	A-1684229.1	494	GAAAAGAUGACAAGGCAGAdTdT	UCUGCCUUGUCAUCUUUUC	3284

【表３－２６】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_002977.3におけるmRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-887478	A-1684230.1	495	CUGCCUUGUCAUCUUUUCAdTdT	A-1684231.1	496	UGAAAGAUGACAAGGCAGdTdT	CUGCCUUGUCAUCUUUUCA	3285
AD-887479	A-1684232.1	497	UGCCUUGUCAUCUUUUCACdTdT	A-1684233.1	498	GUGAAAGAUGACAAGGCAdTdT	UGCCUUGUCAUCUUUUCAC	3286
AD-887480	A-1684234.1	499	GCCUUGUCAUCUUUUCACAdTdT	A-1684235.1	500	UGUGAAAGAUGACAAGGCdTdT	GCCUUGUCAUCUUUUCACA	3287
AD-887481	A-1684236.1	501	CCUUGUCAUCUUUUCACAGdTdT	A-1684237.1	502	CUGUGAAAGAUGACAAGGdTdT	CCUUGUCAUCUUUUCACAG	3288
AD-887482	A-1684238.1	503	CAUCUUUUCACAGGAUUGUdTdT	A-1684239.1	504	ACAAUCCUGUGAAAAGAUGdTdT	CAUCUUUUCACAGGAUUGU	3289
AD-887483	A-1684240.1	505	CCCAUGUAAAUAAACAACAdTdT	A-1684241.1	506	UGUUGUUUAUUUACAUGGGdTdT	CCCAUGUAAAUAAACAACA	3290
AD-887484	A-1684242.1	507	CAUUCAUCUUGACUCACAUdTcT	A-1684243.1	508	AUGUGAGUCAAGAUGAAUGdTdT	CAUUCAUCUUGACUCACAU	3291
AD-887485	A-1684244.1	509	ACAUAUUACACUCCUCAAAdTdT	A-1684245.1	510	UUUGAGGAGUGUAAUAUGUdTdT	ACAUAUUACACUCCUCAAA	3292
AD-887486	A-1684246.1	511	CAUAUUACACUCCUCAAAAdTcT	A-1684247.1	512	UUUUGAGGAGUGUAAUAUGdTdT	CAUAUUACACUCCUCAAAA	3293
AD-887487	A-1684248.1	513	UGCCCAAAAUACUGAUAAUdTdT	A-1684249.1	514	AUUAUCAGUAUUUUGGGCAdTdT	UGCCCAAAAUACUGAUAAU	3294

【表３－２７】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_002977.3におけるmRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-887488	A-1684250.1	515	GCCCAAAAUACUGAUAAUAdTdT	A-1684251.1	516	UAUUAUCAGUAUUUUGGGCdTdT	GCCCAAAAUACUGAUAAUA	3295
AD-887489	A-1684252.1	517	CUGAUAAUAGUCUCUUAAAdTdT	A-1684253.1	518	UUUAAGAGACUAUUAUCAGdTdT	CUGAUAAUAGUCUCUUAAA	3296
AD-887490	A-1684254.1	519	GUCAAAUUUUCCUGCUUUCdTdT	A-1684255.1	520	GAAAGCAGGAAAAUUUGACdTdT	GUCAAAUUUUCCUGCUUUC	3297
AD-887491	A-1684256.1	521	UCAAAUUUUCCUGCUUUCUdTdT	A-1684257.1	522	AGAAAGCAGGAAAAUUUGAdTdT	UCAAAUUUUCCUGCUUUCU	3298
AD-887492	A-1684258.1	523	CAAAUUUUCCUGCUUUCUUdTdT	A-1684259.1	524	AAGAAAGCAGGAAAAUUUGdTdT	CAAAUUUUCCUGCUUUCUU	3299
AD-887493	A-1684260.1	525	AUUGUUUAGUCAUCCUUUCdTdT	A-1684261.1	526	GAAAGGAUGACUAAACAAUdTdT	AUUGUUUAGUCAUCCUUUC	3300
AD-887494	A-1684262.1	527	GCAUCACUUGUAUACAAUCdTdT	A-1684263.1	528	GAUUGUAUACAAGUGAUGCdTdT	GCAUCACUUGUAUACAAUC	3301
AD-887495	A-1684264.1	529	CACCAACUUACUUUCCUAAdTdT	A-1684265.1	530	UUAGGAAAGUAAGUUGGUGdTdT	CACCAACUUACUUUCCUAA	3302
AD-887496	A-1684266.1	531	ACCAACUUACUUUCCUAAAdTdT	A-1684267.1	532	UUUAGGAAAGUAAGUUGGUdTdT	ACCAACUUACUUUCCUAAA	3303
AD-887497	A-1684268.1	533	CCAACUUACUUUCCUAAAUdTdT	A-1684269.1	534	AUUUAGGAAAGUAAGUUGGdTdT	CCAACUUACUUUCCUAAAU	3304

【表３－２８】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_002977.3における mRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-887498	A-1684270.1	535	CAACUUACUUUCCUAAAUUdTdT	A-1684271.1	536	AAUUUAGGAAAGUAAGUUGdTdT	CAACUUACUUUCCUAAAUU	3305
AD-887499	A-1684272.1	537	AGGAAGAUCUCACCUUCUCdTdT	A-1684273.1	538	GAGAAGGUGACAUCUUCCUdTdT	AGGAAGAUGUCACCUUCUC	3306
AD-887500	A-1684274.1	539	GAAGAUGUCACCUUCUCCUdTdT	A-1684275.1	540	AGGAGAAGGUGACAUCUUCdTdT	GAAGAUGUCACCUUCUCCU	3307
AD-887501	A-1684276.1	541	AGAUGUCACCUUCUCCUUAdTdT	A-1684277.1	542	UAAGGAGAAGGUGACAUCUdTdT	AGAUGUCACCUUCUCCUUA	3308
AD-887502	A-1684278.1	543	GAUGUCACCUUCUCCUUAAdTdT	A-1684279.1	544	UUAAGGAGAAGGUGACAUCdTdT	GAUGUCACCUUCUCCUUAA	3309
AD-887503	A-1684280.1	545	AUGUCACCUUCUCCUUAAAdTdT	A-1684281.1	546	UUUAAGGAGAAGGUGACAUdTdT	AUGUCACCUUCUCCUUAAA	3310
AD-887504	A-1684282.1	547	UGUCACCUUCUCCUUAAAAdTdT	A-1684283.1	548	UUUUAAGGAGAAGGUGACAdTdT	UGUCACCUUCUCCUUAAAA	3311
AD-887505	A-1684284.1	549	GUCACCUUCUCCUUAAAAUdTdT	A-1684285.1	550	AUUUUAAGGAGAAGGUGACdTdT	GUCACCUUCUCCUUAAAAU	3312
AD-887506	A-1684286.1	551	UCACCUUCUCCUUAAAAUUdTdT	A-1684287.1	552	AAUUUUAAGGAGAAGGUGAdTdT	UCACCUUCUCCUUAAAAUU	3313
AD-887507	A-1684288.1	553	ACCUUCUCCUUAAAAUUCUdTdT	A-1684289.1	554	AGAAUUUUAAGGAGAAGGUdTdT	ACCUUCUCCUUAAAAUUCU	3314

【表３－２９】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_002977.3におけるmRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-887508	A-1684290.1	555	CCUUCUCCUUAAAAUUCUAdTdT	A-1684291.1	556	UAGAAUUUUAAGGAGAAGGdTdT	CCUUCUCCUUAAAAUUCUA	3315
AD-887509	A-1684292.1	557	CUUCUCCUUAAAAUUCUAUdTdT	A-1684293.1	558	AUAGAAUUUUAAGGAGAAGdTdT	CUUCUCCUUAAAAUUCUAU	3316
AD-887510	A-1684294.1	559	UGAGAUCUUUCUUCUAUAAdTdT	A-1684295.1	560	UUAUAGAAGAAAGAUCUCAdTdT	UGAGAUCUUUCUUCUAUAA	3317
AD-887511	A-1684296.1	561	GAUCUUUCUUCUAUAAAGUdTdT	A-1684297.1	562	ACUUUAUAGAAGAAAGAUCdTdT	GAUCUUUCUUCUAUAAAGU	3318
AD-887512	A-1684298.1	563	UACCAUCUUAGGUUCAUUCdTdT	A-1684299.1	564	GAAUGAACCUAAGAUGGUAdTdT	UACCAUCUUAGGUUCAUUC	3319
AD-887513	A-1684300.1	565	ACCAUCUUAGGUUCAUUCAdTdT	A-1684301.1	566	UGAAUGAACCUAAGAUGGUdTdT	ACCAUCUUAGGUUCAUUCA	3320
AD-887514	A-1684302.1	567	CCAUCUUAGGUUCAUUCAUdTdT	A-1684303.1	568	AUGAAUGAACCUAAGAUGGdTdT	CCAUCUUAGGUUCAUUCAU	3321
AD-887515	A-1684304.1	569	CAUCUUAGGUUCAUUCAUCdTdT	A-1684305.1	570	GAUGAAUGAACCUAAGAUGdTdT	CAUCUUAGGUUCAUUCAUC	3322
AD-887516	A-1684306.1	571	UCUUAGGUUCAUUCAUCUUdTdT	A-1684307.1	572	AAGAUGAAUGAACCUAAGAdTdT	UCUUAGGUUCAUUCAUCUU	3323
AD-887517	A-1684308.1	573	CUUAGGUUCAUUCAUCUUAdTdT	A-1684309.1	574	UAAGAUGAAUGAACCUAAGdTdT	CUUAGGUUCAUUCAUCUUA	3324

【表３－３０】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_002977.3における mRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-887518	A-1684310.1	575	UUAGGUUCAUUCAUCUUAGdTdT	A-1684311.1	576	CUAAGAUGAAUGAACCUAAdTdT	UUAGGUUCAUUCAUCUUAG	3325
AD-887519	A-1684312.1	577	UAGGUUCAUUCAUCUUAGGdTdT	A-1684313.1	578	CCUAAGAUGAAUGAACCUAdTdT	UAGGUUCAUUCAUCUUAGG	3326
AD-887520	A-1684314.1	579	CUGCAUUAUGAAUACUUACdTdT	A-1684315.1	580	GUAAGUAUUCAUAAUGCAGdTdT	CUGCAUUAUGAAUACUUAC	3327
AD-887521	A-1684316.1	581	ACACAAUUUCUUCUUAGCAdTdT	A-1684317.1	582	UGCUAAGAAGAAAUUGUGUdTdT	ACACAAUUUCUUCUUAGCA	3328
AD-887522	A-1684318.1	583	GUUCUUUUUCCUAUUUCAUdTdT	A-1684319.1	584	AUGAAAUAGGAAAAAGAACdTdT	GUUCUUUUUCCUAUUUCAU	3329
AD-887523	A-1684320.1	585	UCCUAUUUCAUGAACUAUGdTdT	A-1684321.1	586	CAUAGUUCAUGAAAUAGGAdTdT	UCCUAUUUCAUGAACUAUG	3330
AD-887524	A-1684322.1	587	CCUAUUUCAUGAACUAUGUdTdT	A-1684323.1	588	ACAUAGUUCAUGAAAUAGGdTdT	CCUAUUUCAUGAACUAUGU	3331
AD-887525	A-1684324.1	589	AUGUCUACUUGUGACUUUUdTdT	A-1684325.1	590	AAAAGUCACAAGUAGACAUdTdT	AUGUCUACUUGUGACUUUU	3332
AD-887526	A-1684326.1	591	UGUCUACUUGUGACUUUUUdTdT	A-1684327.1	592	AAAAAGUCACAAGUAGACAdTdT	UGUCUACUUGUGACUUUUU	3333
AD-887527	A-1684328.1	593	UCUACUUGUGACUUUUUAUdTdT	A-1684329.1	594	AUAAAAAGUCACAAGUAGAdTdT	UCUACUUGUGACUUUUUAU	3334

【表３－３１】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_002977.3における mRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-887528	A-1684330.1	595	CUACUUGUGUCACUUUUUAUCdTdT	A-1684331.1	596	GAUAAAAAGUCACAAGUAGdTdT	CUACUUGUGACUUUUUAUC	3335
AD-887529	A-1684332.1	597	GUUCUAAAUAGCUAUUUCAdTdT	A-1684333.1	598	UGAAAUAGCUAUUUAGAACdTdT	GUUCUAAAUAGCUAUUUCA	3336
AD-887530	A-1684334.1	599	GCUGUUUACAUAGGAUUCUdTdT	A-1684335.1	600	AGAAUCCUAUGUAAACAGCdTdT	GCUGUUUACAUAGGAUUCU	3337
AD-887531	A-1684336.1	601	GCUCAAAAUGUUUGAGUUUdTdT	A-1684337.1	602	AAACUCAAACAUUUUGAGCdTdT	GCUCAAAAUGUUUGAGUUU	3338

【０７７５】

【表４－１】

表2B. 例示的ヒトSCN9A非修飾一本鎖および二重鎖配列

1列目は二重鎖名を示す。2列目はセンス配列名を示す。3列目は4列目の配列の配列IDを示す。4列目は、本明細書において記載される二重鎖での使用に適したセンス鎖の非修飾配列を示す。5列目は、4列目のセンス鎖の標的mRNA (NM_002977.3)における位置を示す。6列目はアンチセンス配列名を示す。7列目は8列目の配列の配列IDを示す。8列目は、本明細書において記載される二重鎖での使用に適したアンチセンス鎖の配列を、化学修飾を明示せずに示す。9列目は、8列目のアンチセンス鎖と相補的である、標的mRNA (NM_002977.3)における位置を示す。

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列　(5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	(5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲
AD-887232	A-1683738.1	603	UCACAAAACAGUCUCU UGC	342-360	A-1683739.1	604	GCAAGAGACUGU UUUGUGA	342-360
AD-887233	A-1683740.1	605	GGAAAACAAUCUUCCG UUU	579-597	A-1683741.1	606	AAACGGAAGAUU GUUUUCC	579-597
AD-887234	A-1683742.1	607	GAAAACAAUCUUCCGU UUC	580-598	A-1683743.1	608	GAAACGGAAGAU UGUUUUC	580-598
AD-887235	A-1683744.1	609	AAAACAAUCUUCCGUU UCA	581-599	A-1683745.1	610	UGAAACGGAAGA UUGUUUU	581-599
AD-887236	A-1683746.1	611	AAACAALCUUCCGUUU CAA	582-600	A-1683747.1	612	UUGAAACGGAAG AUUGUUU	582-600
AD-887237	A-1683748.1	613	AACAAUCUUCCGUUUC AAU	583-601	A-1683749.1	614	AUUGAAACGGAA GAUUGUU	583-601
AD-887238	A-1683750.1	615	CAAUCUUCCGUUUCAA UGC	585-603	A-1683751.1	616	GCAUUGAAACGG AAGAUUG	585-603
AD-887239	A-1683752.1	617	CCUGCUUUAUAUAUGC UUU	608-626	A-1683753.1	618	AAAGCAUAUAUA AAGCAGG	608-626
AD-887240	A-1683754.1	619	CUGCUUUAUAUAUGC UUUC	609-627	A-1683755.1	620	GAAAGCAUAUAU AAAGCAG	609-627

【表４－２】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列 (5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列 (5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲
AD-887241	A-1683756.1	621	UAUGCUUUCUCCUUUCAGU	619-637	A-1683757.1	622	ACUGAAAGGAGAAAGCAUA	619-637
AD-887242	A-1683758.1	623	AUGCUUUCUCCUUUCAGUC	620-638	A-1683759.1	624	GACUGAAAGGAGAAAGCAU	620-638
AD-887243	A-1683760.1	625	UGCUUUCUCCUUUCAGUCC	621-639	A-1683761.1	626	GGACUGAAAGGAGAAAGCA	621-639
AD-887244	A-1683762.1	627	CUUUCUCCUUUCAGUCCUC	623-641	A-1683763.1	628	GAGGACUGAAAGGAGAAAG	623-641
AD-887245	A-1683764.1	629	UCUCCUUUCAGUCCUCUAA	626-644	A-1683765.1	630	UUAGAGGACUGAAAGGAGA	626-644
AD-887246	A-1683766.1	631	CUCCUUUCAGUCCUCUAAG	627-645	A-1683767.1	632	CUUAGAGGACUGAAAGGAG	627-645
AD-887247	A-1683768.1	633	UCCUUUCAGUCCUCUAAGA	628-646	A-1683769.1	634	UCUUAGAGGACUGAAAGGA	628-646
AD-887248	A-1683770.1	635	CCUUUCAGUCCUCUAAGAA	629-647	A-1683771.1	636	UUCUUAGAGGACUGAAAGG	629-647
AD-887249	A-1683772.1	637	CUUUCAGUCCUCUAAGAAG	630-648	A-1683773.1	638	CUUCUUAGAGGACUGAAAG	630-648
AD-887250	A-1683774.1	639	AGUCCUCUAAGAAGAAUAU	635-653	A-1683775.1	640	AUAUUCUUCUUAGAGGACU	635-653
AD-887251	A-1683776.1	641	UCCUCUAAGAAGAAUAUCU	637-655	A-1683777.1	642	AGAUAUUCUUCUUAGAGGA	637-655
AD-887252	A-1683778.1	643	CCUCUAAGAAGAAUAUCUA	638-656	A-1683779.1	644	UAGAUAUUCUUCUUAGAGG	638-656
AD-887253	A-1683780.1	645	CUCUAAGAAGAAUAUCUAU	639-657	A-1683781.1	646	AUAGAUAUUCUUCUUAGAG	639-657
AD-887254	A-1683782.1	647	AUUUUAGUACACUCCUUAU	662-680	A-1683783.1	648	AUAAGGAGUGUACUAAAAU	662-680
AD-887255	A-1683784.1	649	UAGUACACUCCUUAUUCAG	666-684	A-1683785.1	650	CUGAAUAAGGAGUGUACUA	666-684

【表４－３】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列　(5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列(5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲
AD-887256	A-1683786.1	651	AGUACACUCCUUAUUCAGC	667-685	A-1683787.1	652	GCUGAAUAAGGAGUGUACU	667-685
AD-887257	A-1683788.1	653	CCUUAUUCAGCAUGCUCAU	675-693	A-1683789.1	654	AUGAGCAUGCUGAAUAAGG	675-693
AD-887258	A-1683790.1	655	UCAUCAUGUGCACUAUUCU	690-708	A-1683791.1	656	AGAAUAGUGCACAUGAUGA	690-708
AD-887259	A-1683792.1	657	CAUCAUGUGCACUAUUCUG	691-709	A-1683793.1	658	CAGAAUAGUGCACAUGAUG	691-709
AD-887260	A-1683794.1	659	UGUCGAGUACACUUUUACU	760-778	A-1683795.1	660	AGUAAAAGUGUACUCGACA	760-778
AD-887261	A-1683796.1	661	GUCGAGUACACUUUUACUG	761-779	A-1683797.1	662	CAGUAAAAGUGUACUCGAC	761-779
AD-887262	A-1683798.1	663	CUUCUGUGUAGGAGAAUUC	823-841	A-1683799.1	664	GAAUUCUCCUACACAGAAG	823-841
AD-887263	A-1683800.1	665	UAGGAGAAUUCACUUUUCU	831-849	A-1683801.1	666	AGAAAAGUGAAUUCUCCUA	831-849
AD-887264	A-1683802.1	667	AGGAGAAUUCACUUUUCUU	832-850	A-1683803.1	668	AAGAAAAGUGAAUUUCUCCU	832-850
AD-887265	A-1683804.1	669	GGAGAAUUCACUUUUCUUC	833-851	A-1683805.1	670	GAAGAAAAGUGAAUUCUCC	833-851
AD-887266	A-1683806.1	671	GGCAAUGUUUCAGCUCUUC	920-938	A-1683807.1	672	GAAGAGCUGAAACAUUGCC	920-938
AD-887267	A-1683808.1	673	AAUGUUUCAGCUCUUCGAA	923-941	A-1683809.1	674	UUCGAAGAGCUGAAACAUU	923-941
AD-887268	A-1683810.1	675	GUUUCAGCUCUUCGAACUU	926-944	A-1683811.1	676	AAGUUCGAAGAGCUGAAAC	926-944
AD-887269	A-1683812.1	677	UCAGCUCUUCGAACUUUCA	929-947	A-1683813.1	678	UGAAAGUUCGAAGAGCUGA	929-947
AD-887270	A-1683814.1	679	AGCUCUUCGAACUUUCAGA	931-949	A-1683815.1	5804	UCUGAAAGUUCGAAGAGCU	931-949

【表４－４】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列 (5'-3')	NM_002977.3 における mRNA 標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列 (5'-3')	NM_002977.3 における mRNA 標的範囲
AD-887271	A-1683816.1	5805	CUCUUCGAACUUUCAGAGU	933-951	A-1683817.1	5806	ACUCUGAAAGUUCGAAGAG	933-951
AD-887272	A-1683818.1	5807	CUUCGAACUUUCAGAGUAU	935-953	A-1683819.1	5808	AUACUCUGAAAGUUCGAAG	935-953
AD-887273	A-1683820.1	5809	UCCUGACUGUGUUCUGUCU	1047-1065	A-1683821.1	5810	AGACAGAACACAGUCAGGA	1047-1065
AD-887274	A-1683822.1	5811	CUGACUGUGUUCUGUCUGA	1049-1067	A-1683823.1	5812	UCAGACAGAACACAGUCAG	1049-1067
AD-887275	A-1683824.1	5813	UGACUGUGUUCUGUCUGAG	1050-1068	A-1683825.1	680	CUCAGACAGAACACAGUCA	1050-1068
AD-887276	A-1683826.1	681	GACUGUGUUCUGUCUGAGU	1051-1069	A-1683827.1	682	ACUCAGACAGAACACAGUC	1051-1069
AD-887277	A-1683828.1	683	ACUGUGUUCUGUCUGAGUG	1052-1070	A-1683829.1	684	CACUCAGACAGAACACAGU	1052-1070
AD-887278	A-1683830.1	685	CUGUGUUCUGUCUGAGUGU	1053-1071	A-1683831.1	686	ACACUCAGACAGAACACAG	1053-1071
AD-887279	A-1683832.1	687	UGUGUUCUGUCUGAGUGUG	1054-1072	A-1683833.1	688	CACACUCAGACAGAACACA	1054-1072
AD-887280	A-1683834.1	689	UGUUCUGUCUGAGUGUGU	1056-1074	A-1683835.1	690	AACACACUCAGACAGAACA	1056-1074
AD-887281	A-1683836.1	691	GUUCUGUCUGAGUGUGUU	1057-1075	A-1683837.1	692	AAACACACUCAGACAGAAC	1057-1075
AD-887282	A-1683838.1	693	UUCUGUCUGAGUGUGUUU	1058-1076	A-1683839.1	694	CAAACACACUCAGACAGAA	1058-1076
AD-887283	A-1683840.1	695	UCUGUCUGAGUGUGUUUG	1059-1077	A-1683841.1	696	GCAAACACACUCAGACAGA	1059-1077
AD-887284	A-1683842.1	697	UGCUCUCCUUUGUGGUUUC	1231-1249	A-1683843.1	698	GAAACCACAAAGGAGAGCA	1231-1249
AD-887285	A-1683844.1	699	CUCUCCUUUGUGGUUUCAG	1233-1251	A-1683845.1	700	CUGAAACCACAAAGGAGAG	1233-1251

【表４－５】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列　(5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列(5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲
AD-887286	A-1683846.1	701	UCUCCUUUGUGGUUU CAGC	1234-1252	A-1683847.1	702	GCUGAAACCACAA AGGAGA	1234-1252
AD-887287	A-1683848.1	703	CUCCUUUGUGGUUUC AGCA	1235-1253	A-1683849.1	704	UGCUGAAACCACA AAGGAG	1235-1253
AD-887288	A-1683850.1	705	CGAGCUUUGACACUUU CAG	1323-1341	A-1683851.1	706	CUGAAAGUGUCA AAGCUCG	1323-1341
AD-887289	A-1683852.1	707	ACAUGAUCUUCUUUG UCGU	1431-1449	A-1683853.1	708	ACGACAAAGAAGA UCAUGU	1431-1449
AD-887290	A-1683854.1	709	CAUGAUCUUCUUUGU CGUA	1432-1450	A-1683855.1	710	UACGACAAAGAA GAUCAUG	1432-1450
AD-887291	A-1683856.1	711	GAUCUUCUUUGUCGU AGUG	1435-1453	A-1683857.1	712	CACUACGACAAAG AAGAUC	1435-1453
AD-887292	A-1683858.1	713	UCUUCUUUGUCGUAG UGAU	1437-1455	A-1683859.1	714	AUCACUACGACAA AGAAGA	1437-1455
AD-887293	A-1683860.1	715	CUUCUUUGUCGUAGU GAUU	1438-1456	A-1683861.1	716	AAUCACUACGACA AAGAAG	1438-1456
AD-887294	A-1683862.1	717	UUGUCGUAGUGAUUU UCCU	1443-1461	A-1683863.1	718	AGGAAAUCACU ACGACAA	1443-1461
AD-887295	A-1683864.1	719	GCUCCUUUUAUCUAAU AAA	1464-1482	A-1683865.1	720	UUUAUUAGAUAA AAGGAGC	1464-1482
AD-887296	A-1683866.1	721	CUCCUUUUAUCUAAUA AAC	1465-1483	A-1683867.1	722	GUUUAUUAGAUA AAAGGAG	1465-1483
AD-887297	A-1683868.1	723	CCUCUCAGAGAGUUCU UCU	1669-1687	A-1683869.1	724	AGAAGAACUCUC UGAGAGG	1669-1687
AD-887298	A-1683870.1	725	CUCUCAGAGAGUUCUU CUG	1670-1688	A-1683871.1	726	CAGAAGAACUCUC UGAGAG	1670-1688
AD-887299	A-1683872.1	727	UCUCAGAGAGUUCUUC UGA	1671-1689	A-1683873.1	728	UCAGAAGAACUC UCUGAGA	1671-1689
AD-887300	A-1683874.1	729	CUCAGAGAGUUCUUCU GAA	1672-1690	A-1683875.1	730	UUCAGAAGAACU CUCUGAG	1672-1690

【表４－６】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列　(5'-3')	NM_002977.3 における mRNA 標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列 (5'-3')	NM_002977.3 における mRNA 標的範囲
AD-887301	A-1683876.1	731	UCAGAGAGUUCUUCU GAAA	1673-1691	A-1683877.1	732	UUUCAGAAGAAC UCUCUGA	1673-1691
AD-887302	A-1683878.1	733	CAGAGAGUUCUUCUGA AAC	1674-1692	A-1683879.1	734	GUUUCAGAAGAA CUCUCUG	1674-1692
AD-887303	A-1683880.1	735	GAGAGUUCUUCUGAA ACAU	1676-1694	A-1683881.1	736	AUGUUUCAGAAG AACUCUC	1676-1694
AD-887304	A-1683882.1	737	AGAGUUCUUCUGAAAC AUC	1677-1695	A-1683883.1	738	GAUGUUUCAGAA GAACUCU	1677-1695
AD-887305	A-1683884.1	739	GAGUUCUUCUGAAACA UCC	1678-1696	A-1683885.1	740	GGAUGUUUCAGA AGAACUC	1678-1696
AD-887306	A-1683886.1	741	AGUUCUUCUGAAACAU CCA	1679-1697	A-1683887.1	742	UGGAUGUUUCAG AAGAACU	1679-1697
AD-887307	A-1683888.1	743	GUUCUUCUGAAACAUC CAA	1680-1698	A-1683889.1	744	UUGGAUGUUUCA GAAGAAC	1680-1698
AD-887308	A-1683890.1	745	UCUUCUGAAACAUCCA AAC	1682-1700	A-1683891.1	746	GUUUGGAUGUUU CAGAAGA	1682-1700
AD-887309	A-1683892.1	747	CUUCUGAAACAUCCAA ACU	1683-1701	A-1683893.1	748	AGUUUGGAUGUU UCAGAAG	1683-1701
AD-887310	A-1683894.1	749	UCUGAAACAUCCAAAC UGA	1685-1703	A-1683895.1	750	UCAGUUUGGAUG UUUCAGA	1685-1703
AD-887311	A-1683896.1	751	UCCAAACUGAGCUCUA AAA	1694-1712	A-1683897.1	752	UUUUAGAGCUCA GUUUGGA	1694-1712
AD-887312	A-1683898.1	753	AGGCGUUGUAGUUCC UAUC	2300-2318	A-1683899.1	754	GAUAGGAACUAC AACGCCU	2300-2318
AD-887313	A-1683900.1	755	GCGUUGUAGUUCCUA UCUC	2302-2320	A-1683901.1	756	GAGAUAGGAACU ACAACGC	2302-2320
AD-887314	A-1683902.1	757	CGUUGUAGUUCCUAU CUCC	2303-2321	A-1683903.1	758	GGAGAUAGGAAC UACAACG	2303-2321
AD-887315	A-1683904.1	759	GUUGUAGUUCCUAUC UCCU	2304-2322	A-1683905.1	760	AGGAGAUAGGAA CUACAAC	2304-2322

【表４－７】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列　(5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列 (5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲
AD-887316	A-1683906.1	761	UUGUAGUUCCUAUCUCCUU	2305-2323	A-1683907.1	762	AAGGAGAUAGGAACUACAA	2305-2323
AD-887317	A-1683908.1	763	UGUAGUUCCUAUCUCCUUU	2306-2324	A-1683909.1	764	AAAGGAGAUAGGAACUACA	2306-2324
AD-887318	A-1683910.1	765	GUAGUUCCUAUCUCCUUUC	2307-2325	A-1683911.1	766	GAAAGGAGAUAGGAACUAC	2307-2325
AD-887319	A-1683912.1	767	UAGUUCCUAUCUCCUUUCA	2308-2326	A-1683913.1	768	UGAAAGGAGAUAGGAACUA	2308-2326
AD-887320	A-1683914.1	769	AGUUCCUAUCUCCUUUCAG	2309-2327	A-1683915.1	770	CUGAAAGGAGAUAGGAACU	2309-2327
AD-887321	A-1683916.1	771	GUUCCUAUCUCCUUUCAGA	2310-2328	A-1683917.1	772	UCUGAAAGGAGAUAGGAAC	2310-2328
AD-887322	A-1683918.1	773	UUCCUAUCUCCUUUCAGAG	2311-2329	A-1683919.1	774	CUCUGAAAGGAGAUAGGAA	2311-2329
AD-887323	A-1683920.1	775	UCCUAUCUCCUUUCAGAGG	2312-2330	A-1683921.1	776	CCUCUGAAAGGAGAUAGGA	2312-2330
AD-887324	A-1683922.1	777	UCUCCUUUCAGAGGAUAUG	2317-2335	A-1683923.1	778	CAUAUCCUCUGAAAGGAGA	2317-2335
AD-887325	A-1683924.1	779	GCAUAUUAACAAACACUGU	2379-2397	A-1683925.1	780	ACAGUGUUUGUUAAUAUGC	2379-2397
AD-887326	A-1683926.1	781	CUUGAUCUGGAAUUGCUCU	2461-2479	A-1683927.1	782	AGAGCAAUUCCAGAUCAAG	2461-2479
AD-887327	A-1683928.1	783	CUCUCCAUAUUGGAUAAAA	2476-2494	A-1683929.1	784	UUUUAUCCAAUAUGGAGAG	2476-2494
AD-887328	A-1683930.1	785	UCUCCAUAUUGGAUAAAAU	2477-2495	A-1683931.1	786	AUUUUAUCCAAUAUGGAGA	2477-2495
AD-887329	A-1683932.1	787	CUCCAUAUUGGAUAAAAUU	2478-2496	A-1683933.1	788	AAUUUUAUCCAAUAUGGAG	2478-2496
AD-887330	A-1683934.1	789	GAUCUUGCAAUUACCAUUU	2537-2555	A-1683935.1	790	AAAUGGUAAUUGCAAGAUC	2537-2555

【表４－８】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列 (5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列 (5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲
AD-887331	A-1683936.1	791	UUGGUCUUUACUGGAAUCU	2639-2657	A-1683937.1	792	AGAUUCCAGUAAAGACCAA	2639-2657
AD-887332	A-1683938.1	793	GGUCUUUACUGGAAUCUUU	2641-2659	A-1683939.1	794	AAAGAUUCCAGUAAAGACC	2641-2659
AD-887333	A-1683940.1	795	GUCUUUACUGGAAUCUUUG	2642-2660	A-1683941.1	796	CAAAGAUUCCAGUAAAGAC	2642-2660
AD-887334	A-1683942.1	797	GCCUUAUUGUGACUUUAAG	2736-2754	A-1683943.1	798	CUUAAAGUCACAAUAAGGC	2736-2754
AD-887335	A-1683944.1	799	GCUCUUUCUAGCAGAUGUG	2764-2782	A-1683945.1	800	CACAUCUGCUAGAAAGAGC	2764-2782
AD-887336	A-1683946.1	801	CUCUUUCUAGCAGAUGUGG	2765-2783	A-1683947.1	802	CCACAUCUGCUAGAAAGAG	2765-2783
AD-887337	A-1683948.1	803	GUCAGUUCUGCGAUCAUUC	2791-2809	A-1683949.1	804	GAAUGAUCGCAGAACUGAC	2791-2809
AD-887338	A-1683950.1	805	UCAGUUCUGCGAUCAUUCA	2792-2810	A-1683951.1	806	UGAAUGAUCGCAGAACUGA	2792-2810
AD-887339	A-1683952.1	807	AGUCUUCAAGUUGGCAAAA	2821-2839	A-1683953.1	808	UUUUGCCAACUUGAAGACU	2821-2839
AD-887340	A-1683954.1	809	UCUUCAAGUUGGCAAAAUC	2823-2841	A-1683955.1	810	GAUUUUGCCAACUUGAAGA	2823-2841
AD-887341	A-1683956.1	811	CUUCAAGUUGGCAAAAUCC	2824-2842	A-1683957.1	812	GGAUUUUGCCAACUUGAAG	2824-2842
AD-887342	A-1683958.1	813	CCAUCAUCGUCUUCAUUUU	2919-2937	A-1683959.1	814	AAAAUGAAGACGAUGAUGG	2919-2937
AD-887343	A-1683960.1	815	CAUCAUCGUCUUCAUUUUU	2920-2938	A-1683961.1	816	AAAAAUGAAGACGAUGAUG	2920-2938
AD-887344	A-1683962.1	817	GCACAUGAACGACUUCUUC	3022-3040	A-1683963.1	818	GAAGAAGUCGUUCAUGUGC	3022-3040
AD-887345	A-1683964.1	819	CACAUGAACGACUUCUUCC	3023-3041	A-1683965.1	820	GGAAGAAGUCGUUCAUGUG	3023-3041

【表４－９】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列　(5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列 (5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲
AD-887346	A-1683966.1	821	ACAUGAACGACUUCUUCCA	3024-3042	A-1683967.1	822	UGGAAGAAGUCGUUCAUGU	3024-3042
AD-887347	A-1683968.1	823	CAUGAACGACUUCUUCCAC	3025-3043	A-1683969.1	824	GUGGAAGAAGUCGUUCAUG	3025-3043
AD-887348	A-1683970.1	825	UGAACGACUUCUUCCACUC	3027-3045	A-1683971.1	826	GAGUGGAAGAAGUCGUUCA	3027-3045
AD-887349	A-1683972.1	827	CGACUUCUUCCACUCCUUC	3031-3049	A-1683973.1	828	GAAGGAGUGGAAGAAGUCG	3031-3049
AD-887350	A-1683974.1	829	UCCACUCCUUCCUGAUUGU	3039-3057	A-1683975.1	830	ACAAUCAGGAAGGAGUGGA	3039-3057
AD-887351	A-1683976.1	831	ACUCCUUCCUGAUUGUGUU	3042-3060	A-1683977.1	832	AACACAAUCAGGAAGGAGU	3042-3060
AD-887352	A-1683978.1	833	CUCCUUCCUGAUUGUGUUC	3043-3061	A-1683979.1	834	GAACACAAUCAGGAAGGAG	3043-3061
AD-887353	A-1683980.1	835	UCCUUCCUGAUUGUGUUCC	3044-3062	A-1683981.1	836	GGAACACAAUCAGGAAGGA	3044-3062
AD-887354	A-1683982.1	837	CUAUGUGCCUUAUUGUUUA	3123-3141	A-1683983.1	838	UAAACAAUAAGGCACAUAG	3123-3141
AD-887355	A-1683984.1	839	UGGUCCUAAACCUAUUUCU	3171-3189	A-1683985.1	840	AGAAAUAGGUUUAGGACCA	3171-3189
AD-887356	A-1683986.1	841	GGUCCUAAACCUAUUUCUG	3172-3190	A-1683987.1	842	CAGAAAUAGGUUUAGGACC	3172-3190
AD-887357	A-1683988.1	843	GUCCUAAACCUAUUUCUGG	3173-3191	A-1683989.1	844	CCAGAAAUAGGUUUAGGAC	3173-3191
AD-887358	A-1683990.1	845	CCUUACGUGAAUUUAUUCU	3312-3330	A-1683991.1	846	AGAAUAAAUUCACGUAAGG	3312-3330
AD-887359	A-1683992.1	847	CAAGGUCACAAUUUCCUC	3439-3457	A-1683993.1	848	GAGGAAAUUGUGACCUUUG	3439-3457
AD-887360	A-1683994.1	849	UCACAAUUUCCUCAAGGAA	3445-3463	A-1683995.1	850	UUCCUUGAGGAAAUUGUGA	3445-3463

【表４－１０】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列 (5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列 (5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲
AD-887361	A-1683996.1	851	CCUCAAGGAAAAAGAUAAA	3454-3472	A-1683997.1	852	UUUAUCUUUUUCCUUGAGG	3454-3472
AD-887362	A-1683998.1	853	GCUUCAUUGUCCUCAUGAU	3885-3903	A-1683999.1	854	AUCAUGAGGACAAUGAAGC	3885-3903
AD-887363	A-1684000.1	855	CUUCAUUGUCCUCAUGAUC	3886-3904	A-1684001.1	856	GAUCAUGAGGACAAUGAAG	3886-3904
AD-887364	A-1684002.1	857	UGCAGACAAGAUCUUCACU	3982-4000	A-1684003.1	858	AGUGAAGAUCUUGUCUGCA	3982-4000
AD-887365	A-1684004.1	859	CAGACAAGAUCUUCACUUA	3984-4002	A-1684005.1	860	UAAGUGAAGAUCUUGUCUG	3984-4002
AD-887366	A-1684006.1	861	AGACAAGAUCUUCACUUAC	3985-4003	A-1684007.1	862	GUAAGUGAAGAUCUUGUCU	3985-4003
AD-887367	A-1684008.1	863	GACAAGAUCUUCACUUACA	3986-4004	A-1684009.1	864	UGUAAGUGAAGAUCUUGUC	3986-4004
AD-887368	A-1684010.1	865	ACAAGAUCUUCACUUACAU	3987-4005	A-1684011.1	866	AUGUAAGUGAAGAUCUUGU	3987-4005
AD-887369	A-1684012.1	867	CAAGAUCUUCACUUACAUC	3988-4006	A-1684013.1	868	GAUGUAAGUGAAGAUCUUG	3988-4006
AD-887370	A-1684014.1	869	AGAUCUUCACUUACAUCUU	3990-4008	A-1684015.1	870	AAGAUGUAAGUGAAGAUCU	3990-4008
AD-887371	A-1684016.1	871	GAUCUUCACUUACAUCUUC	3991-4009	A-1684017.1	872	GAAGAUGUAAGUGAAGAUC	3991-4009
AD-887372	A-1684018.1	873	UCUUCACUUACAUCUUCAU	3993-4011	A-1684019.1	874	AUGAAGAUGUAAGUGAAGA	3993-4011
AD-887373	A-1684020.1	875	CUUCACUUACAUCUUCAUU	3994-4012	A-1684021.1	876	AAUGAAGAUGUAAGUGAAG	3994-4012
AD-887374	A-1684022.1	877	UUCACUUACAUCUUCAUUC	3995-4013	A-1684023.1	878	GAAUGAAGAUGUAAGUGAA	3995-4013
AD-887375	A-1684024.1	879	UCACUUACAUCUUCAUUCU	3996-4014	A-1684025.1	880	AGAAUGAAGAUGUAAGUGA	3996-4014

【表４－１１】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列　(5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列 (5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲
AD-887376	A-1684026.1	881	CACUUACAUCUUCAUUCUG	3997-4015	A-1684027.1	882	CAGAAUGAAGAUGUAAGUG	3997-4015
AD-887377	A-1684028.1	883	CUUACAUCUUCAUUCUGGA	3999-4017	A-1684029.1	884	UCCAGAAUGAAGAUGUAAG	3999-4017
AD-887378	A-1684030.1	885	ACAUCUUCAUUCUGGAAAU	4002-4020	A-1684031.1	886	AUUUCCAGAAUGAAGAUGU	4002-4020
AD-887379	A-1684032.1	887	CAUCUUCAUUCUGGAAAUG	4003-4021	A-1684033.1	888	CAUUUCCAGAAUGAAGAUG	4003-4021
AD-887380	A-1684034.1	889	UCUUCAUUCUGGAAAUGCU	4005-4023	A-1684035.1	890	AGCAUUUCCAGAAUGAAGA	4005-4023
AD-887381	A-1684036.1	891	CUUCAUUCUGGAAAUGCUU	4006-4024	A-1684037.1	892	AAGCAUUUCCAGAAUGAAG	4006-4024
AD-887382	A-1684038.1	893	UCUGGAAAUGCUUCUAAAA	4012-4030	A-1684039.1	894	UUUUAGAAGCAUUUCCAGA	4012-4030
AD-887383	A-1684040.1	895	GCUGGAUUUCCUAAUUGUU	4078-4096	A-1684041.1	896	AACAAUUAGGAAAUCCAGC	4078-4096
AD-887384	A-1684042.1	897	CUGGAUUUCCUAAUUGUUG	4079-4097	A-1684043.1	898	CAACAAUUAGGAAAUCCAG	4079-4097
AD-887385	A-1684044.1	899	CCUCUAAGAGCCULAUCUA	4187-4205	A-1684045.1	900	UAGAUAAGGCUCUUAGAGG	4187-4205
AD-887386	A-1684046.1	901	CUCUAAGAGCCUUAUCUAG	4188-4206	A-1684047.1	902	CUAGAUAAGGCUCUUAGAG	4188-4206
AD-887387	A-1684048.1	903	CUUCCAUCAUGAAUGUGCU	4254-4272	A-1684049.1	904	AGCACAUUCAUGAUGGAAG	4254-4272
AD-887388	A-1684050.1	905	UUUCCUGCAAGUCAAGUUC	4373-4391	A-1684051.1	906	GAACUUGACUUGCAGGAAA	4373-4391
AD-887389	A-1684052.1	907	CUGCAAGUCAAGUUCCAAA	4377-4395	A-1684053.1	908	UUUGGAACUUGACUUGCAG	4377-4395
AD-887390	A-1684054.1	909	AGUCAAGUUCCAAAUCGUU	4382-4400	A-1684055.1	910	AACGAUUUGGAACUUGACU	4382-4400

【表４－１２】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列 (5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列 (5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲
AD-887391	A-1684056.1	911	ACUUGGUUACCUAUCUCUG	4477-4495	A-1684057.1	912	CAGAGAUAGGUAACCAAGU	4477-4495
AD-887392	A-1684058.1	913	CUUGGUUACCUAUCUCUGC	4478-4496	A-1684059.1	914	GCAGAGAUAGGUAACCAAG	4478-4496
AD-887393	A-1684060.1	915	GGUUACCUAUCUCUGCUUC	4481-4499	A-1684061.1	916	GAAGCAGAGAUAGGUAACC	4481-4499
AD-887394	A-1684062.1	917	GUUACCUAUCUCUGCUUCA	4482-4500	A-1684063.1	918	UGAAGCAGAGAUAGGUAAC	4482-4500
AD-887395	A-1684064.1	919	UUACCUAUCUCUGCUUCAA	4483-4501	A-1684065.1	920	UUGAAGCAGAGAUAGGUAA	4483-4501
AD-887396	A-1684066.1	921	UACCUAUCUCUGCUUCAAG	4484-4502	A-1684067.1	922	CUUGAAGCAGAGAUAGGUA	4484-4502
AD-887397	A-1684068.1	923	ACCUAUCUCUGCUUCAAGU	4485-4503	A-1684069.1	924	ACUUGAAGCAGAGAUAGGU	4485-4503
AD-887398	A-1684070.1	925	CCUAUCUCUGCUUCAAGUU	4486-4504	A-1684071.1	926	AACUUGAAGCAGAGAUAGG	4486-4504
AD-887399	A-1684072.1	927	CUAUCUCUGCUUCAAGUUG	4487-4505	A-1684073.1	928	CAACUUGAAGCAGAGAUAG	4487-4505
AD-887400	A-1684074.1	929	AUCUCUGCUUCAAGUUGCA	4489-4507	A-1684075.1	930	UGCAACUUGAAGCAGAGAU	4489-4507
AD-887401	A-1684076.1	931	UCUCUGCUUCAAGUUGCAA	4490-4508	A-1684077.1	932	UUGCAACUUGAAGCAGAGA	4490-4508
AD-887402	A-1684078.1	933	CUCUGCUUCAAGUUGCAAC	4491-4509	A-1684079.1	934	GUUGCAACUUGAAGCAGAG	4491-4509
AD-887403	A-1684080.1	935	UCUGCUUCAAGUUGCAACU	4492-4510	A-1684081.1	936	AGUUGCAACUUGAAGCAGA	4492-4510
AD-887404	A-1684082.1	937	UAUCAUCUUUGGGUCAUUC	4618-4636	A-1684083.1	938	GAAUGACCCAAAGAUGAUA	4618-4636
AD-887405	A-1684084.1	939	AUCAUCUUUGGGUCAUUCU	4619-4637	A-1684085.1	940	AGAAUGACCCAAAGAUGAU	4619-4637

【表４－１３】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列 (5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列 (5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲
AD-887406	A-1684086.1	941	UCAUCUUUGGGUCAU UCUU	4620-4638	A-1684087.1	942	AAGAAUGACCCAA AGAUGA	4620-4638
AD-887407	A-1684088.1	943	CAUCUUUGGGUCAUU CUUC	4621-4639	A-1684089.1	944	GAAGAAUGACCCA AAGAUG	4621-4639
AD-887408	A-1684090.1	945	CUUUGGGUCAUUCUU CACU	4624-4642	A-1684091.1	946	AGUGAAGAAUGA CCCAAAG	4624-4642
AD-887409	A-1684092.1	947	UUGGGUCAUUCUUCA CUUU	4626-4644	A-1684093.1	948	AAAGUGAAGAAU GACCCAA	4626-4644
AD-887410	A-1684094.1	949	UGGGUCAUUCUUCAC UUUG	4627-4645	A-1684095.1	950	CAAAGUGAAGAA UGACCCA	4627-4645
AD-887411	A-1684096.1	951	GGGUCAUUCUUCACU UUGA	4628-4646	A-1684097.1	952	UCAAAGUGAAGA AUGACCC	4628-4646
AD-887412	A-1684098.1	953	GGUCAUUCUUCACUU UGAA	4629-4647	A-1684099.1	954	UUCAAAGUGAAG AAUGACC	4629-4647
AD-887413	A-1684100.1	955	GUCAUUCUUCACUUU GAAC	4630-4648	A-1684101.1	956	GUUCAAAGUGAA GAAUGAC	4630-4648
AD-887414	A-1684102.1	957	CAUUCUUCACUUUGAA CUU	4632-4650	A-1684103.1	958	AAGUUCAAAGUG AAGAAUG	4632-4650
AD-887415	A-1684104.1	959	UCACUUUGAACUUGU UCAU	4638-4656	A-1684105.1	960	AUGAACAAGUUC AAAGUGA	4638-4656
AD-887416	A-1684106.1	961	CUUGUUCAUUGGUGU CAUC	4648-4666	A-1684107.1	962	GAUGACACCAAU GAACAAG	4648-4666
AD-887417	A-1684108.1	963	GUGUCAUCAUAGAUAA UUU	4659-4677	A-1684109.1	964	AAAUUAUCUAUG AUGACAC	4659-4677
AD-887418	A-1684110.1	965	UGUCAUCAUAGAUAAU UUC	4660-4678	A-1684111.1	966	GAAAUUAUCUAU GAUGACA	4660-4678
AD-887419	A-1684112.1	967	GAGGUCAAGACAUCUU UAU	4701-4719	A-1684113.1	968	AUAAAGAUGUCU UGACCUC	4701-4719
AD-887420	A-1684114.1	969	AGGUCAAGACAUCUUU AUG	4702-4720	A-1684115.1	970	CAUAAAGAUGUC UUGACCU	4702-4720

【表４－１４】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列　(5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列(5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲
AD-887421	A-1684116.1	971	GGUCAAGACAUCUUUAUGA	4703-4721	A-1684117.1	972	UCAUAAAGAUGUCUUGACC	4703-4721
AD-887422	A-1684118.1	973	CCACAAAAGCCAAUUCCUC	4775-4793	A-1684119.1	974	GAGGAAUUGGCUUUUGUGG	4775-4793
AD-887423	A-1684120.1	975	GACCUAGUGACAAAUCAAG	4826-4844	A-1684121.1	976	CUUGAUUUGUCACUAGGUC	4826-4844
AD-887424	A-1684122.1	977	GUAUCAUGGUUCUUAUCUG	4857-4875	A-1684123.1	978	CAGAUAAGAACCAUGAUAC	4857-4875
AD-887425	A-1684124.1	979	UAUCAUGGUUCUUAUCUGU	4858-4876	A-1684125.1	980	ACAGAUAAGAACCAUGAUA	4858-4876
AD-887426	A-1684126.1	981	UCAUGGUUCUUAUCUGUCU	4860-4878	A-1684127.1	982	AGACAGAUAAGAACCAUGA	4860-4878
AD-887427	A-1684128.1	983	CAUGGUUCUUAUCUGUCUC	4861-4879	A-1684129.1	984	GAGACAGAUAAGAACCAUG	4861-4879
AD-887428	A-1684130.1	985	AUGGUUCUUAUCUGUCUCA	4862-4880	A-1684131.1	986	UGAGACAGAUAAGAACCAU	4862-4880
AD-887429	A-1684132.1	987	UGGUUCUUAUCUGUCUCAA	4863-4881	A-1684133.1	988	UUGAGACAGAUAAGAACCA	4863-4881
AD-887430	A-1684134.1	989	GGUUCUUAUCUGUCUCAAC	4864-4882	A-1684135.1	990	GUUGAGACAGAUAAGAACC	4864-4882
AD-887431	A-1684136.1	991	GUUCUUAUCUGUCUCAACA	4865-4883	A-1684137.1	992	UGUUGAGACAGAUAAGAAC	4865-4883
AD-887432	A-1684138.1	993	UCUUAUCUGUCUCAACAUG	4867-4885	A-1684139.1	994	CAUGUUGAGACAGAUAAGA	4867-4885
AD-887433	A-1684140.1	995	AUCUGUCUCAACAUGGUAA	4871-4889	A-1684141.1	996	UUACCAUGUUGAGACAGAU	4871-4889
AD-887434	A-1684142.1	997	UCUGUCUCAACAUGGUAAC	4872-4890	A-1684143.1	998	GUUACCAUGUUGAGACAGA	4872-4890
AD-887435	A-1684144.1	999	CUGUCUCAACAUGGUAACC	4873-4891	A-1684145.1	1000	GGUUACCAUGUUGAGACAG	4873-4891

【表４－１５】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列　(5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列(5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲
AD-887436	A-1684146.1	1001	UCCUGGUCAUGUUCAUCUA	5253-5271	A-1684147.1	1002	UAGAUGAACAUGACCAGGA	5253-5271
AD-887437	A-1684148.1	1003	AGUUCAUCCUGGAAGUUCA	5455-5473	A-1684149.1	1004	UGAACUUCCAGGAUGAACU	5455-5473
AD-887438	A-1684150.1	1005	CCAUCUGUUGGAAUAUUCU	5495-5513	A-1684151.1	1006	AGAAUAUUCCAACAGAUGG	5495-5513
AD-887439	A-1684152.1	1007	CAUCUGUUGGAAUAUUCUA	5496-5514	A-1684153.1	1008	UAGAAUAUUCCAACAGAUG	5496-5514
AD-887440	A-1684154.1	1009	UCUGUUGGAAUAUUCUACU	5498-5516	A-1684155.1	1010	AGUAGAAUAUUCCAACAGA	5498-5516
AD-887441	A-1684156.1	1011	CAUACUGGAGAAUUUUAGU	5572-5590	A-1684157.1	1012	ACUAAAAUUCUCCAGUAUG	5572-5590
AD-887442	A-1684158.1	1013	CUCCUCUUCUCAUAGCAAA	5730-5748	A-1684159.1	1014	UUUGCUAUGAGAAGAGGAG	5730-5748
AD-887443	A-1684160.1	1015	UCCUCUUCUCAUAGCAAAA	5731-5749	A-1684161.1	1016	UUUUGCUAUGAGAAGAGGA	5731-5749
AD-887444	A-1684162.1	1017	CCUCUUCUCAUAGCAAAAC	5732-5750	A-1684163.1	1018	GUUUUGCUAUGAGAAGAGG	5732-5750
AD-887445	A-1684164.1	1019	CUCUUCUCAUAGCAAAACC	5733-5751	A-1684165.1	1020	GGUUUUGCUAUGAGAAGAG	5733-5751
AD-887446	A-1684166.1	1021	GAUCCAUUGUCUUGACAUC	5803-5821	A-1684167.1	1022	GAUGUCAAGACAAUGGAUC	5803-5821
AD-887447	A-1684168.1	1023	AUCCAUUGUCUUGACAUCU	5804-5822	A-1684169.1	1024	AGAUGUCAAGACAAUGGAU	5804-5822
AD-887448	A-1684170.1	1025	UCCAUUGUCUUGACAUCUU	5805-5823	A-1684171.1	1026	AAGAUGUCAAGACAAUGGA	5805-5823
AD-887449	A-1684172.1	1027	CAUUGUCUUGACAUCUUAU	5807-5825	A-1684173.1	1028	AUAAGAUGUCAAGACAAUG	5807-5825
AD-887450	A-1684174.1	1029	UUGUCUUGACAUCUUAUUU	5809-5827	A-1684175.1	1030	AAAUAAGAUGUCAAGACAA	5809-5827

【表４－１６】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列　(5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列(5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲
AD-887451	A-1684176.1	1031	UGUCUUGACAUCUUAUUUG	5810-5828	A-1684177.1	1032	CAAAUAAGAUGUCAAGACA	5810-5828
AD-887452	A-1684178.1	1033	GUCUUGACAUCUUAUUGC	5811-5829	A-1684179.1	1034	GCAAAUAAGAUGUCAAGAC	5811-5829
AD-887453	A-1684180.1	1035	GGAGAUGGAUUCUCUCGU	5860-5878	A-1684181.1	1036	ACGAAGAGAAUCCAUCUCC	5860-5878
AD-887454	A-1684182.1	1037	GAGAUGGAUUCUCUUCGUU	5861-5879	A-1684183.1	1038	AACGAAGAGAAUCCAUCUC	5861-5879
AD-887455	A-1684184.1	1039	AGAUGGAUUCUCUUCGUUC	5862-5880	A-1684185.1	1040	GAACGAAGAGAAUCCAUCU	5862-5880
AD-887456	A-1684186.1	1041	GAUGGAUUCUCUUCGUUCA	5863-5881	A-1684187.1	1042	UGAACGAAGAGAAUCCAUC	5863-5881
AD-887457	A-1684188.1	1043	AUGGAUUCUCUUCGUUCAC	5864-5882	A-1684189.1	1044	GUGAACGAAGAGAAUCCAU	5864-5882
AD-887458	A-1684190.1	1045	UGGAUUCUCUUCGUUCACA	5865-5883	A-1684191.1	1046	UGUGAACGAAGAGAAUCCA	5865-5883
AD-887459	A-1684192.1	1047	GGAUUCUCUUCGUUCACAG	5866-5884	A-1684193.1	1048	CUGUGAACGAAGAGAAUCC	5866-5884
AD-887460	A-1684194.1	1049	GAUUCUCUUCGUUCACAGA	5867-5885	A-1684195.1	1050	UCUGUGAACGAAGAGAAUC	5867-5885
AD-887461	A-1684196.1	1051	UUCUCUUCGUUCACAGAUG	5869-5887	A-1684197.1	1052	CAUCUGUGAACGAAGAGAA	5869-5887
AD-887462	A-1684198.1	1053	UCUCUUCGUUCACAGAUGG	5870-5888	A-1684199.1	1054	CCAUCUGUGAACGAAGAGA	5870-5888
AD-887463	A-1684200.1	1055	CUCUUCGUUCACAGAUGGA	5871-5889	A-1684201.1	1056	UCCAUCUGUGAACGAAGAG	5871-5889
AD-887464	A-1684202.1	1057	UCUUCGUUCACAGAUGGAA	5872-5890	A-1684203.1	1058	UUCCAUCUGUGAACGAAGA	5872-5890
AD-887465	A-1684204.1	1059	AGGUUCAUGUCUGCAAAUC	5894-5912	A-1684205.1	1060	GAUUUGCAGACAUGAACCU	5894-5912

【表４－１７】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列　(5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列(5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲
AD-887466	A-1684206.1	1061	UCUGCAAAUCCUUCCAAAG	5903-5921	A-1684207.1	1062	CUUUGGAAGGAUUUGCAGA	5903-5921
AD-887467	A-1684208.1	1063	CUGCAAAUCCUUCCAAAGU	5904-5922	A-1684209.1	1064	ACUUUGGAAGGAUUUGCAG	5904-5922
AD-887468	A-1684210.1	1065	GUGUCUGCUACUGUCAUUC	5969-5987	A-1684211.1	1066	GAAUGACAGUAGCAGACAC	5969-5987
AD-887469	A-1684212.1	1067	UGUCUGCUACUGUCAUUCA	5970-5988	A-1684213.1	1068	UGAAUGACAGUAGCAGACA	5970-5988
AD-887470	A-1684214.1	1069	GUCUGCUACUGUCAUUCAG	5971-5989	A-1684215.1	1070	CUGAAUGACAGUAGCAGAC	5971-5989
AD-887471	A-1684216.1	1071	ACCGCUUAAGGCAAAAUGU	6006-6024	A-1684217.1	1072	ACAUUUUGCCUUAAGCGGU	6006-6024
AD-887472	A-1684218.1	1073	CCGCUUAAGGCAAAAUGUC	6007-6025	A-1684219.1	1074	GACAUUUUGCCUUAAGCGG	6007-6025
AD-887473	A-1684220.1	1075	UCUCCACCUUCAUAUGAUA	6158-6176	A-1684221.1	1076	UAUCAUAUGAAGGUGGAGA	6158-6176
AD-887474	A-1684222.1	1077	UGCCAAAAUCCUUUUUAUC	6344-6362	A-1684223.1	1078	GAUAAAAAGGAUUUUGGCA	6344-6362
AD-887475	A-1684224.1	1079	GCCAAAAUCCUUUUUAUCA	6345-6363	A-1684225.1	1080	UGAUAAAAAGGAUUUUGGC	6345-6363
AD-887476	A-1684226.1	1081	UCGUAAGAGAACUCUGUAG	6463-6481	A-1684227.1	1082	CUACAGAGUUCUCUUACGA	6463-6481
AD-887477	A-1684228.1	1083	UCUGCCUUGUCAUCUUUUC	6563-6581	A-1684229.1	1084	GAAAAGAUGACAAGGCAGA	6563-6581
AD-887478	A-1684230.1	1087	CUGCCUUGUCAUCUUUUCA	6564-6582	A-1684231.1	1086	UGAAAAGAUGACAAGGCAG	6564-6582
AD-887479	A-1684232.1	1085	UGCCUUGUCAUCUUUUCAC	6565-6583	A-1684233.1	1088	GUGAAAAGAUGACAAGGCA	6565-6583
AD-887480	A-1684234.1	1089	GCCUUGUCAUCUUUUCACA	6566-6584	A-1684235.1	1090	UGUGAAAAGAUGACAAGGC	6566-6584

【表４－１８】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列　(5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列(5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲
AD-887481	A-1684236.1	1091	CCUUGUCAUCUUUUCACAG	6567-6585	A-1684237.1	1092	CUGUGAAAAGAUGACAAGG	6567-6585
AD-887482	A-1684238.1	1093	CAUCUUUUCACAGGAUUGU	6573-6591	A-1684239.1	1094	ACAAUCCUGUGAAAAGAUG	6573-6591
AD-887483	A-1684240.1	1095	CCCAUGUAAAUAAACAACA	6606-6624	A-1684241.1	1096	UGUUGUUUAUUUACAUGGG	6606-6624
AD-887484	A-1684242.1	1097	CAUUCAUCUUGACUCACAU	6911-6929	A-1684243.1	1098	AUGUGAGUCAAGAUGAAUG	6911-6929
AD-887485	A-1684244.1	1099	ACAUAUUACACUCCUCAAA	7040-7058	A-1684245.1	1100	UUUGAGGAGUGUAAUAUGU	7040-7058
AD-887486	A-1684246.1	1101	CAUAUUACACUCCUCAAAA	7041-7059	A-1684247.1	1102	UUUUGAGGAGUGUAAUAUG	7041-7059
AD-887487	A-1684248.1	1103	UGCCCAAAAUACUGAUAAU	7140-7158	A-1684249.1	1104	AUUAUCAGUAUUUUGGGCA	7140-7158
AD-887488	A-1684250.1	1105	GCCCAAAAUACUGAUAAUA	7141-7159	A-1684251.1	1106	UAUUAUCAGUAUUUUGGGC	7141-7159
AD-887489	A-1684252.1	1107	CUGAUAAUAGUCUCUUAAA	7151-7169	A-1684253.1	1108	UUUAAGAGACUAUUAUCAG	7151-7169
AD-887490	A-1684254.1	1109	GUCAAAUUUUCCUGCUUUC	7177-7195	A-1684255.1	1110	GAAAGCAGGAAAAUUUGAC	7177-7195
AD-887491	A-1684256.1	1111	UCAAAUUUUCCUGCUUUCU	7178-7196	A-1684257.1	1112	AGAAAGCAGGAAAAUUUGA	7178-7196
AD-887492	A-1684258.1	1113	CAAAUUUUCCUGCUUUCUU	7179-7197	A-1684259.1	1114	AAGAAAGCAGGAAAAUUUG	7179-7197
AD-887493	A-1684260.1	1115	AUUGUUUAGUCAUCCUUUC	7205-7223	A-1684261.1	1116	GAAAGGAUGACUAAACAAU	7205-7223
AD-887494	A-1684262.1	1117	GCAUCACUUGUAUACAAUC	7322-7340	A-1684263.1	1118	GAUUGUAUACAAGUGAUGC	7322-7340
AD-887495	A-1684264.1	1119	CACCAACUUACUULCCUAA	7453-7471	A-1684265.1	1120	UUAGGAAAGUAAGUUGGUG	7453-7471

【表４－１９】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列 (5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列 (5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲
AD-887496	A-1684266.1	1121	ACCAACUUACUUUCCUAAA	7454-7472	A-1684267.1	1122	UUUAGGAAAGUAAGUUGGU	7454-7472
AD-887497	A-1684268.1	1123	CCAACUUACUUUCCUAAAU	7455-7473	A-1684269.1	1124	AUUUAGGAAAGUAAGUUGG	7455-7473
AD-887498	A-1684270.1	1125	CAACUUACUUUCCUAAAUU	7456-7474	A-1684271.1	1126	AAUUUAGGAAAGUAAGUUG	7456-7474
AD-887499	A-1684272.1	1127	AGGAAGAUGUCACCUUCUC	7517-7535	A-1684273.1	5814	GAGAAGGUGACAUCUUCCU	7517-7535
AD-887500	A-1684274.1	1128	GAAGAUGUCACCUUCUCCU	7519-7537	A-1684275.1	1130	AGGAGAAGGUGACAUCUUC	7519-7537
AD-887501	A-1684276.1	1131	AGAUGUCACCUUCUCCUUA	7521-7539	A-1684277.1	1132	UAAGGAGAAGGUGACAUCU	7521-7539
AD-887502	A-1684278.1	1133	GAUGUCACCUUCUCCUUAA	7522-7540	A-1684279.1	1134	UUAAGGAGAAGGUGACAUC	7522-7540
AD-887503	A-1684280.1	1135	AUGUCACCUUCUCCUUAAA	7523-7541	A-1684281.1	1136	UUUAAGGAGAAGGUGACAU	7523-7541
AD-887504	A-1684282.1	1137	UGUCACCUUCUCCUUAAAA	7524-7542	A-1684283.1	1138	UUUUAAGGAGAAGGUGACA	7524-7542
AD-887505	A-1684284.1	1139	GUCACCUUCUCCUUAAAAU	7525-7543	A-1684285.1	1140	AUUUUAAGGAGAAGGUGAC	7525-7543
AD-887506	A-1684286.1	1141	UCACCUUCUCCUUAAAAUU	7526-7544	A-1684287.1	1142	AAUUUUAAGGAGAAGGUGA	7526-7544
AD-887507	A-1684288.1	1143	ACCUUCUCCUUAAAAUUCU	7528-7546	A-1684289.1	1144	AGAAUUUUAAGGAGAAGGU	7528-7546
AD-887508	A-1684290.1	1145	CCUUCUCCUUAAAAUUCUA	7529-7547	A-1684291.1	1146	UAGAAUUUUAAGGAGAAGG	7529-7547
AD-887509	A-1684292.1	1147	CUUCUCCUUAAAAUUCUAU	7530-7548	A-1684293.1	1148	AUAGAAUUUUAAGGAGAAG	7530-7548
AD-887510	A-1684294.1	1149	UGAGAUCUUUCUUCUAUAA	7721-7739	A-1684295.1	1150	UUAUAGAAGAAAGAUCUCA	7721-7739

【表４－２０】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列 (5'-3')	NM_002977.3 におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列 (5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲
AD-887511	A-1684296.1	1151	GAUCUUUCUUCUAUAAAGU	7724-7742	A-1684297.1	1152	ACUUUAUAGAAGAAAGAUC	7724-7742
AD-887512	A-1684298.1	1153	UACCAUCUUAGGUUCAUUC	8105-8123	A-1684299.1	1154	GAAUGAACCUAAGAUGGUA	8105-8123
AD-887513	A-1684300.1	1155	ACCAUCUUAGGUUCAUUCA	8106-8124	A-1684301.1	1156	UGAAUGAACCUAAGAUGGU	8106-8124
AD-887514	A-1684302.1	1157	CCAUCUUAGGUUCAUUCAU	8107-8125	A-1684303.1	1158	AUGAAUGAACCUAAGAUGG	8107-8125
AD-887515	A-1684304.1	1159	CAUCUUAGGUUCAUUCAUC	8108-8126	A-1684305.1	1160	GAUGAAUGAACCUAAGAUG	8108-8126
AD-887516	A-1684306.1	1161	UCUUAGGUUCAUUCAUCU	8110-8128	A-1684307.1	1162	AAGAUGAAUGAACCUAAGA	8110-8128
AD-887517	A-1684308.1	1163	CUUAGGUUCAUUCAUCUUA	8111-8129	A-1684309.1	1164	UAAGAUGAAUGAACCUAAG	8111-8129
AD-887518	A-1684310.1	1165	UUAGGUUCAUUCAUCUUAG	8112-8130	A-1684311.1	1166	CUAAGAUGAAUGAACCUAA	8112-8130
AD-887519	A-1684312.1	1167	UAGGUUCAUUCAUCUUAGG	8113-8131	A-1684313.1	1168	CCUAAGAUGAAUGAACCUA	8113-8131
AD-887520	A-1684314.1	1169	CUGCAUUAUGAAUACUUAC	8368-8386	A-1684315.1	1170	GUAAGUAUUCAUAAUGCAG	8368-8386
AD-887521	A-1684316.1	1171	ACACAAUUUCUUCUUAGCA	8500-8518	A-1684317.1	1172	UGCUAAGAAGAAAUUGUGU	8500-8518
AD-887522	A-1684318.1	1173	GUUCUUUUUCCUAJUUCAU	8541-8559	A-1684319.1	1174	AUGAAAUAGGAAAAAGAAC	8541-8559
AD-887523	A-1684320.1	1175	UCCUAUUUCAUGAACUAUG	8549-8567	A-1684321.1	1176	CAUAGUUCAUGAAAUAGGA	8549-8567
AD-887524	A-1684322.1	1177	CCUAUUUCAUGAACUAUGU	8550-8568	A-1684323.1	1178	ACAUAGUUCAUGAAAUAGG	8550-8568
AD-887525	A-1684324.1	1179	AUGUCUACUUGUGACUUUU	8623-8641	A-1684325.1	1180	AAAAGUCACAAGUAGACAU	8623-8641

【表４－２１】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列　(5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列 (5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲
AD-887526	A-1684326.1	1181	UGUCUACUUGUGACUUUUU	8624-8642	A-1684327.1	1182	AAAAAGUCACAAGUAGACA	8624-8642
AD-887527	A-1684328.1	1183	UCUACUUGUGACUUUUUAU	8626-8644	A-1684329.1	1184	AUAAAAAGUCACAAGUAGA	8626-8644
AD-887528	A-1684330.1	1185	CUACUUGUGACUUUUUAUC	8627-8645	A-1684331.1	5815	GAUAAAAAGUCACAAGUAG	8627-8645
AD-887529	A-1684332.1	1186	GUUCUAAAUAGCUAUUUCA	9384-9402	A-1684333.1	1188	UGAAAUAGCUAUUUAGAAC	9384-9402
AD-887530	A-1684334.1	1189	GCUGUUUACAUAGGAUUCU	9600-9618	A-1684335.1	1190	AGAAUCCUAUGUAAACAGC	9600-9618
AD-887531	A-1684336.1	1191	GCUCAAAAUGUUUGAGUUU	9644-9662	A-1684337.1	1192	AAACUCAAACAUUUUGAGC	9644-9662

【０７７６】

【表５－１】

表4A. 例示的ヒトSCN9A siRNA修飾一本鎖および二重鎖配列

1列目は二重鎖名を示し、二重鎖名の小数点後の数字は単にバッチ生産番号を指す。2列目はセンス配列名を示す。3列目は4列目の配列の配列IDを示す。4列目は、本明細書において記載される二重鎖での使用に適したセンス鎖の修飾配列を示す。5列目は、アンチセンス配列名を示す。6列目は7列目の配列のID番号を示す。7列目は、本明細書において記載される二重鎖、例えば、該表の同じ行のセンス配列を含む二重鎖での使用に適した修飾アンチセンス鎖の配列を示す。8列目は、7列目のアンチセンス鎖と相補的である、標的mRNA (NM_001365536.1)における位置を示す。9列目は8列目の配列のID番号を示す。

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	配列番号（mRNA標的）
AD-796825.1	A-1525636.1	1795	ususugu(Ahd)GfaUfCfUfugcaauuacaL96	A-1257916.1	1796	VPusGfsuaaUfuGfCfaagaUfcUfacaaasasg	CUUUUGUAGAUCUUGCAAUUACC	3339
AD-795366.1	A-1522818.1	1797	ususcug(Uhd)GfuAfGfGfagaauucacaL96	A-1522819.1	1798	VPusGfsugaAfuUfCfuccuAfcAfcagaasgsc	GCUUCUGUGUAGGAGAAUUCACU	3340
AD-797565.2	A-1527044.1	1799	asusgug(Ahd)AfaCfAfAfaccuuacgualL96	A-1527045.1	1800	VPusAfsguAfaGfGfuuugUfuUfcacausasa	UUAUGUGAAACAAACCUUACGUG	3341
AD-795371.1	A-1522828.1	1801	usgsuag(Ghd)AfgAfAfUfucacuuuucaL96	A-1522829.1	1802	VPusGfsaaaAfgUfGfaauuCfuCfcuacascsa	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	3342
AD-797564.2	A-1527042.1	1803	usasugu(Ghd)AfaAfCfAfaaccuuacgaL96	A-1527043.1	1804	VPusCfsguaAfgGfUfuuguUfuCfacauasasu	AUUAUGUGAAACAAACCUUACGU	3343
AD-795634.2	A-1523299.1	1805	asgscau(Ahd)AfaUfGfUfuuucgaaauaL96	A-1523300.16	1806	VPusAfsuuuCfgAfAfacaUfuUfuaugcususc	GAAGCAUAAAUGUUUUCGAAAUU	3344

【表５－２】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	配列番号（mRNA標的）
AD-795913.1	A-1523849.1	1807	gsasucu(Uhd)CfuUfUfGfucguagugaaaL96	A-1523850.1	1808	VPusUfscacUfaCfGfacaaAfgAfagaucsasu	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	3345
AD-796618.1	A-1525247.1	1809	gsgscgu(Uhd)GfuAfGfUfuccuaucucaL96	A-1525248.1	1810	VPusGfsagaUfaGfGfaacuAfcAfacgccsusu	AAGGCGUUGUAGUUCCUAUCUCC	3346
AD-795914.1	A-1523851.1	1811	asuscuu(Chd)UfuUfGfUfcguaguauaL96	A-1523852.1	1812	VPusAfsucaCfuAfCfgacaAfaGfaagauscsa	UGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAUU	3347
AD-795739.1	A-1523509.1	1813	usgsguu(Uhd)CfaGfCfAfcagauucagaL96	A-1523510.1	1814	VPusCfsugaAfuCfUfgugcUfgAfaaccascsa	UGUGGUUUCAGCACAGAUUCAGG	3348
AD-795305.1	A-1522697.1	1815	usgsucg(Ahd)GfuAfCfAfcuuuuacugaL96	A-1522698.1	1816	VPusCfsaguAfaAfAfguguAfcUfcgacasusu	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	3349
AD-797636.2	A-1527186.1	1817	asasgca(Ghd)AfaGfAfUfcugaauacuaL96	A-1527187.1	1818	VPusAfsguaUfuCfAfgaucUfuCfugcusgsu	ACAAGCAGAAGAUCUGAAUACUA	3350
AD-802471.2	A-1536717.1	1819	csasagu(Ghd)UfuCfCfUfacugucaugaL96	A-1536718.1	1820	VPusCfsaugAfcAfGfuaggAfaCfacuugsasa	UUCAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	3351
AD-796209.1	A-1524439.1	1821	asusgcu(Ghd)AfgAfAfUfuugucgaaaaL96	A-1524440.1	1822	VPusUfsuucGfaCfAfauuuCfuCfagcauscsu	AGAUGCUGAGAAAUUGUCGAAAU	3352
AD-799223.1	A-1530270.1	1823	asusguu(Uhd)CfuAfGfCffugauuugauaL96	A-1530271.1	1824	VPusAfsucaAfaUfCfagcuAfgAfaacausasc	GUAUGUUUCUAGCUGAUUUGAUU	3353
AD-799938.1	A-1531655.1	1825	gsasgau(Ghd)GfaUfUfCfucuucguucaL96	A-1531656.1	1826	VPusGfsaacGfaAfGfagaaUfcCfaucucscsc	GGGAGAUGGAUUCUCUUCGUUCA	3354

【表５－３】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	配列番号（mRNA標的）
AD-797036.1	A-1526036.1	1827	ususgug(Ahd)CfuUfUfAfaguuuaagugaL96	A-1526037.1	1828	VPusCfsacuAfaAfCfuJaaAfgUfcacaasusa	UAUUGUGACUUUAAGUUUAGUGG	3355
AD-795911.1	A-1523845.1	1829	asusgau(Chd)UfuCfUfUfugucguaguaL96	A-1523846.1	1830	VPusAfscuaCfgAfCfaaagAfaGfaucausgsu	ACAUGAUCUUCUUUGUCGUAGUG	3356
AD-795132.1	A-1522351.1	1831	asasggg(Ahd)AfaAfCfAfaucuuccguaL96	A-1522352.1	1832	VPusAfscggAfaGfAfuuguUfuUfcccuususg	CAAAGGGAAAACAAUCUUCCGUU	3357
AD-796138.1	A-1524297.1	1833	csusucu(Ghd)AfaAfCfAfuccaaacugaL96	A-1524298.1	1834	VPusCfsaguUfuGfGfauguUfuCfagaagsasa	UUCUUCUGAAACAUCCAAACUGA	3358
AD-796919.1	A-1525802.1	1835	ususgcu(Ahd)UfaGfGfAfaauuuggucaL96	A-1525803.1	1836	VPusGfsaccAfaAfUfuccUfaUfagcaasgsu	ACUUGCUAUAGGAAAUUUGGUCU	3359
AD-797034.1	A-1526032.1	1837	usasuug(Uhd)GfaCfUfUfuaaguuuagaL96	A-1526033.1	1838	VPusCfsuaaAfcUfUfaaagUfcAfcaauasasg	CUUAUUGUGACUUUAAGUUUAGU	3360
AD-795774.1	A-1523579.1	1839	ususggc(Ahd)GfaAfAfCfccugauuauaL96	A-1523580.1	1840	VPusAfsuaaUfcAfGfguuUfcUfgccaasusu	AAUUGGCAGAAACCCUGAUUAUG	3361
AD-795909.1	A-1523841.1	1841	ascsaug(Ahd)UfcUfUfCfuuugucguaaL96	A-1523842.1	1842	VPusUfsacgAfcAfAfagaaGfaUfcaugusasg	CUACAUGAUCUUCUUUGUCGUAG	3362
AD-802123.1	A-1536023.1	1843	asgscuu(Ghd)AfaGfUfAfaaauagacaL96	A-1536024.1	1844	VPusGfsucuAfaUfUfuacUfuCfaagcususa	UAAGCUUGAAGUAAAAUUAGACC	3363
AD-798588.2	A-1529045.1	1845	uscscaa(Ahd)UfcGfUfUfccgaauguuaL96	A-1529046.1	1846	VPusAfsacaUfuCfGfgaacGfaUfuuggasasc	GUUCCAAAUCGUUCCGAAUGUUU	3364

【表５－４】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	配列番号（mRNA標的）
AD-796396.1	A-1524811.1	1847	asuscug(Ahd)GfaCf UfGfaauuugccgaL96	A-1524812.1	1848	VPusCfsggcAfaAf UfucagUfcUfcaga uscsc	GGAUCUGAGACUGAA UUUGCCGA	3365
AD-796619.1	A-1525249.1	1849	gscsguu(Ghd)UfaGf UfUfccuaucuccaL96	A-1525250.1	1850	VPusGfsgagAfuAf GfgaacUfaCfaacg cscsu	AGGCGUUGUAGUUCC UAUCUCCU	3366
AD-801647.1	A-1535071.1	1851	usasuau(Uhd)UfuAf CfAfacauccguuaL96	A-1535072.1	1852	VPusAfsacgGfaUf GfuuguAfaAfaua uasusc	GAUAUAUUUUACAACA UCCGUUA	3367
AD-795304.1	A-1522695.1	1853	asusguc(Ghd)AfgUf AfCfacuuuuacuaL96	A-1522696.1	1854	VPusAfsguaAfaAf GfuguaCfuCfgaca ususu	AAAUGUCGAGUACACU UUUACUG	3368
AD-802553.1	A-1536879.1	1855	usgsaua(Ghd)UfuAf CfCfuaguuugcaaL96	A-1536880.1	1856	VPusUfsgcaAfaCf UfagguAfaCfuauc asasa	UUUGAUAGUUACCUA GUUUGCAA	3369
AD-800819.1	A-1533415.1	1857	gsascuu(Ahd)CfcUf UfUfagaguauugaL9 6	A-1533416.1	1858	VPusCfsauAfcUf CfuaaaGfgUfaagu csusu	AAGACUUACCUUUAGA GUAUUGU	3370
AD-801263.1	A-1534303.1	1859	csusaaa(Uhd)UfaUf GfGfaaguaaucuaL96	A-1534304.1	1860	VPusAfsgauUfaCf UfuccaUfaAfuuua gsgsa	UCCUAAAUUAUGGAAG UAAUCUU	3371
AD-798580.1	A-1529029.1	1861	asgsuca(Ahd)GfuUf CfCfaaaucguucaL96	A-1529030.1	1862	VPusGfsaacGfaUf UfuggaAfcUfugac ususg	CAAGUCAAGUUCCAAA UCGUUCC	3372
AD-795912.1	A-1523847.1	1863	usgsauc(Uhd)UfcUf UfUfgucguaugugaL96	A-1523848.1	1864	VPusCfsacuAfcGf AfcaaaGfaAfgauc asusg	CAUGAUCUUCUUUGU CGUAGUGA	3373
AD-802503.1	A-1536779.1	1865	gsusuug(Ahd)AfcAf CfAfaaucuuucgaL96	A-1536780.1	1866	VPusCfsgaaAfgAf UfuguGfuUfcaa acscsu	AGGUUUGAACACAAAU CUUUCGG	3374

【表５－５】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	配列番号（mRNA標的）
AD-798584.2	A-1529037.1	1867	asasguu(Chd)CfaAfAfUfcguuccgaaaL96	A-1529038.1	1868	VPusUfsucgGfaAfCfgauuUfgGfaacuusgsa	UCAAGUUCCAAAUCGUUCCGAAU	3375
AD-796827.1	A-1525638.1	1869	usgsuag(Ahd)UfcUfUfGfcaauuaccaaL96	A-1257918.1	1870	VPusUfsgguAfaUfUfgcaaGfaUfcuacasasa	UUUGUAGAUCUUGCAAUUACCAU	3376
AD-795910.1	A-1523843.1	1871	csasuga(Uhd)CfuUfCfUfuugucguagaL96	A-1523844.1	1872	VPusCfsuacGfaCfAfaagaAfgAfucaugsusa	UACAUGAUCUUCUUUGUCGUAGU	3377
AD-802552.1	A-1536877.1	1873	ususgau(Ahd)GfuUfAfCfcuaguuugcaL96	A-1536878.1	1874	VPusGfscaaAfcUfAfgguaAfcUfaucaasasa	UUUUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	3378
AD-801304.1	A-1534385.1	1875	csasccu(Uhd)CfuCfCfUfuaaaauucuaL96	A-1534386.1	1876	VPusAfsgaaUfuUfUfaaggAfgAfaggugsasc	GUCACCUUCUCCUUAAAAUUCUA	3379
AD-800334.1	A-1532445.1	1877	csusgau(Uhd)UfcCfUfAfagaaaggugaL96	A-1532446.1	1878	VPusCfsaccUfuUfCfuuagGfaAfaucagsasg	CUCUGAUUUCCUAAGAAAGGUGG	3380
AD-802946.1	A-1537662.1	1879	usgsaga(Chd)UfgAfCfAfcauuguaauaL96	A-1537663.1	1880	VPusAfsuuaCfaAfUfguguCfaGfucucasasg	CUUGAGACUGACACAUUGUAAUA	3381
AD-796087.1	A-1524195.1	1881	csusgaa(Uhd)AfuAfCfAfagauuaggaL96	A-1524196.1	1882	VPusCfscuaAfuAfAfcuuguAfuAfuucagscsc	GGCUGAAUAUACAAGUAUUAGGA	3382
AD-802625.2	A-1537023.1	1883	csasacc(Chd)AfaAfAfUfacuuagcauaL96	A-1537024.1	1884	VPusAfsugcUfaAfGfuauuUfuGfggugsusg	CACAACCCAAAAUACUUAGCAUG	3383
AD-800966.1	A-1533709.1	1885	csusgau(Ahd)AfuAfGfUfcucuuaaacaL96	A-1533710.1	1886	VPusGfsuuuAfaGfAfgacuAfuUfaucagsusa	UACUGAUAAUAGUCUCUUAAACU	3384

【表５－６】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1における mRNA標的範囲	配列番号（mRNA標的）
AD-795920.1	A-1523863.1	1887	ususugu(Chd)GfuAfGfUfgauuuuccuaL96	A-1523864.1	1888	VPusAfsggaAfaAfUfcacuAfcGfacaaasgsa	UCUUUGUCGUAGUGAUUUUCCUG	3385
AD-796088.1	A-1524197.1	1889	usgsaau(Ahd)UfaCfAfAfguauuaggaaL96	A-1524198.1	1890	VPusUfsccuAfaUfAfcuugUfaUfauucasgsc	GCUGAAUAUACAAGUAUUAGGAG	3386
AD-799939.1	A-1531657.1	1891	asgsaug(Ghd)AfuUfCfUfcuucguucaaL96	A-1531658.1	1892	VPusUfsgaaCfgAfAfgagaAfuCfcaucuscsc	GGAGAUGGAUUCUCUCGUUCAC	3387
AD-802853.2	A-1537477.1	1893	asasuau(Chd)AfuAfAfAfgcuguuuacaL96	A-1537478.1	1894	VPusGfsuaaAfcAfGfcuuuAfuGfauauuscsa	UGAAUAUCAUAAAGCUGUUUACA	3388
AD-801724.1	A-1535225.1	1895	uscsuuu(Ahd)UfaCfCfAfucuuagguuaL96	A-1535226.1	1896	VPusAfsaccUfaAfGfauggUfaUfaaagasasu	AUUCUUUAUACCAUCUUAGGUUC	3389
AD-797699.1	A-1527312.1	1897	gscsaaa(Ghd)GfuCfAfCfaauuuccucaL96	A-1527313.1	1898	VPusGfsaggAfaAfUfugugAfcCfuuugcsusc	GAGCAAAGGUCACAAUUUCCUCA	3390
AD-796304.1	A-1524627.1	1899	asgsuca(Chd)CfaCfUfCfagcauucguaL96	A-1524628.1	1900	VPusAfscgaAfuGfCfugagUfgGfugacusgsa	UCAGUCACCACUCAGCAUUCGUG	3391
AD-796920.1	A-1525804.1	1901	usgscua(Uhd)AfgGfAfAfauuuggucuaL96	A-1525805.1	1902	VPusAfsgacCfaAfAfuuucCfuAfuagcasasg	CUUGCUAUAGGAAAUUUGGUCUU	3392
AD-800110.1	A-1531997.1	1903	gsascag(Ahd)GfaUfGfAfucauuuacuaL96	A-1531998.1	1904	VPusAfsguaAfaUfCfaucaUfcUfcugucsusc	GAGACAGAGAUGAUGAUUUACUC	3393
AD-798579.1	A-1529027.1	1905	asasguc(Ahd)AfgUfUfCfcaaucguuaL96	A-1529028.1	1906	VPusAfsacgAfuUfUfggaaCfuUfgacusgsc	GCAAGUCAAGUUCCAAAUCGUUC	3394

【表５－７】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	配列番号（mRNA標的）
AD-795841.1	A-1523713.1	1907	usasggc(Uhd)AfaUfGfAfcccaagauuaL96	A-1523714.1	1908	VPusAfsaucUfuGfGfgucaUfuAfgccuasasa	UUUAGGCUAAUGACCCAAGAUUA	3395
AD-802105.2	A-1535987.1	1909	asasgag(Chd)UfuAfUfUfaaguauaagaL96	A-1535988.1	1910	VPusCfsuuaUfaCfUfuaauAfaGfcucuususc	GAAAGAGCUUAUUAAGUAUAAGC	3396
AD-799594.1	A-1531002.1	1911	usgsgaa(Uhd)AfuUfCfUfacuuguuaaL96	A-1531003.1	1912	VPusUfsaacAfaAfGfuagaAfuAfuuccasasc	GUUGGAAUAUUCUACUUUGUUAG	3397
AD-800661.1	A-1533099.1	1913	asusgua(Chd)AfgAfGfGfuuauucuauaL96	A-1533100.1	1914	VPusAfsuagAfaUfAfaccuCfuGfuacaususg	CAAUGUACAGAGGUUAUUCUAUA	3398
AD-800400.1	A-1532577.1	1915	asuscgu(Ahd)AfgAfGfAfcucuguagaL96	A-1532578.1	1916	VPusCfsuacAfgAfGfuucuCfuUfacgaususc	GAAUCGUAAGAGAACUCUGUAGG	3399
AD-799587.1	A-1530988.1	1917	csasucu(Ghd)UfuGfGfAfauauucuacaL96	A-1530989.1	1918	VPusGfsuagAfaUfAfuuccAfaCfagaugsgsg	CCCAUCUGUUGGAAUAUUCUACU	3400
AD-796936.1	A-1525836.1	1919	gsuscuu(Uhd)AfcUfGfGfaaucuuugcaL96	A-1525837.1	1920	VPusGfscaaAfgAfUfuccaGfuAfaagacscsa	UGGUCUUUACUGGAAUCUUUGCA	3401
AD-802014.1	A-1535805.1	1921	csasaca(Chd)AfaUfUfUfucuuuagcaL96	A-1535806.1	1922	VPusGfscuaAfgAfAfgaaaUfuGfugugususu	AACAACACAAUUUCUUCUUAGCA	3402
AD-799942.1	A-1531663.1	1923	usgsgau(Uhd)CfuCfUfUfcguucacagaL96	A-1531664.1	1924	VPusCfsuguGfaAfCfgaagAfgAfaucc asusc	GAUGGAUUCUCUUCGUUCACAGA	3403
AD-799221.1	A-1530266.1	1925	gsusaug(Uhd)UfuCfUfAfgcugauuugaL96	A-1530267.1	1926	VPusCfsaaaUfcAfGfcuagAfaAfcaua cscsu	AGGUAUGUUUCUAGCUGAUUUGA	3404

【表５－８】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1における標的mRNA標的範囲	配列番号（mRNA標的）
AD-801062.1	A-1533901.1	1927	cscsuuc(Chd)UfgAfUfAfugcaguuagaL96	A-1533902.1	1928	VPusCfsuaaCfuGfCfauauCfaGfgaaggsasu	AUCCUUCCUGAUAUGCAGUUAGU	3405
AD-799937.1	A-1531653.1	1929	gsgsaga(Uhd)GfgAfUfUfcucuuguuaL96	A-1531654.1	1930	VPusAfsacgAfaGfAfgaauCfcAfucuccscsc	GGGGAGAUGGAUUCUCUUCGUUC	3406
AD-800461.1	A-1532699.1	1931	gsusaga(Ahd)AfaCfUfUfuuacaucugaL96	A-1532700.1	1932	VPusCfsagaUfgUfAfaaagUfuUfucuacsasu	AUGUAGAAAACUUUUACAUCUGC	3407
AD-800058.1	A-1531895.1	1933	asgscgu(Ghd)CfuUfAfUfagacguuacaL96	A-1531896.1	1934	VPusGfsuaaCfgUfCfuauaAfgCfacgcusgsa	UCAGCGUGCUUAUAGACGUUACC	3408
AD-799225.1	A-1530274.1	1935	gsusuuc(Uhd)AfgCfUfGfauuugauugaL96	A-1530275.16	1936	VPusCfsaauCfaAfAfucagCfuAfgaaacsasu	AUGUUUCUAGCUGAUUUGAUUGA	3409
AD-800956.1	A-1533689.1	1937	gscscca(Ahd)AfaUfAfCfcfugauaauagaL96	A-1533690.1	1938	VPusCfsuauUfaUfUfCfaguaUfuUfugggcsasg	CUGCCCAAAUACUGAUAAUAGU	3410
AD-801681.2	A-1535139.1	1939	ususugu(Chd)CfuAfAfUfcuacguauaaaL96	A-1535140.1	1940	VPusUfsauaCfgUfAfgauuAfgGfacaaasusg	CAUUUGUCCUAAUCUACGUAUAA	3411
AD-802206.2	A-1536189.1	1941	usasauc(Ghd)CfuGfAfAfcuauuacaaaL96	A-1536190.1	1942	VPusUfsguaAfuAfAfguucAfgCfgauuasusa	UAUAAUCGCUGAACUUAUUACAC	3412
AD-801883.2	A-1535543.1	1943	ususuga(Ahd)UfuCfAfAfucaccguuaL96	A-1535544.1	1944	VPusAfsacgGfuAfGfauugAfaUfucaaasusu	AAUUUGAAUUCAAUCUACCGUUA	3413
AD-800273.2	A-1532323.1	1945	csuscuu(Uhd)UfgAfGfGfaaguuagaL96	A-1532324.1	1946	VPusCfsauaGfaCfUfuccuCfaAfaagagsusu	AACUCUUUUGAGGAAGUCUAUGC	3414

【表５－９】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	配列番号（mRNA標的）
AD-799231.2	A-1530286.1	1947	asgscug(Ahd)UfuUfGfAfuugaaacgualL96	A-1530287.1	1948	VPusAfscguUfuCfAfaucaAfaUfcagcusasg	CUAGCUGAUUUGAUUGAAACGUA	3415
AD-801725.1	A-1535227.1	1949	csusuua(Uhd)AfcCfAfUfcuuagguucaL96	A-1535228.1	1950	VPusGfsaacCfuAfAfgaugGfuAfuaaagsasa	UUCUUUAUACCAUCUUAGGUUCA	3416
AD-794914.1	A-1521918.1	1951	ususgca(Ahd)GfcCfUfCfuuaugugagaL96	A-1521919.1	1952	VPusCfsucaCfaUfAfagagGfcUfugcaascsc	GGUUGCAAGCCUCUUAUGUGAGG	3417
AD-801132.1	A-1534041.1	1953	ususauu(Ghd)CfaUfCfAfcuuguauacaL96	A-1534042.1	1954	VPusGfsuauAfcAfAfgugaUfgCfaauaasasu	AUUUAUUGCAUCACUUGUAUACA	3418
AD-800492.2	A-1532761.1	1955	ususuca(Chd)AfgGfAfUfuguaauuagaL96	A-1532762.1	1956	VPusCfsuaaUfuAfCfaaucCfuGfugaaasasg	CUUUUCACAGGAUUGUAAUUAGU	3419
AD-800490.1	A-1532757.1	1957	csusuuu(Chd)AfcAfGfGfauuguaauuaL96	A-1532758.1	1958	VPusAfsauuAfcAfAfuccuGfuGfaaaagsasu	AUCUUUUCACAGGAUUGUAAUUA	3420
AD-800414.2	A-1532605.1	1959	csusgua(Ghd)GfaAfUfUfauugauuauaaL96	A-1532606.1	1960	VPusAfsuaaUfcAfAfuaauUfcCfuacagsasg	CUCUGUAGGAAUUAUUGAUUAUA	3421
AD-801064.1	A-1533905.1	1961	ususccu(Ghd)AfuAfUfGfcaguuauaaL96	A-1533906.1	1962	VPusAfsacuAfaCfUfgcauAfuCfaggaasgsg	CCUUCCUGAUAUGCAGUUAGUUG	3422
AD-798577.1	A-1529023.1	1963	gscsaag(Uhd)CfaAfGfUfuccaaaucgaL96	A-1529024.1	1964	VPusCfsgauUfuGfGfaacuUfgAfcuugcsasg	CUGCAAGUCAAGUUCCAAAUCGU	3423
AD-799959.1	A-1531697.1	1965	gsgsaag(Ahd)AfaGfGfUfucaugucugaL96	A-1531698.1	1966	VPusCfsagaCfaUfGfaccUfuUfcuucsasu	AUGGAAGAAAGGUUCAUGUCUGC	3424

【表５－１０】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1における mRNA標的範囲	配列番号（mRNA標的）
AD-801708.2	A-1535193.1	1967	asuscua(Ghd)GfgCf UfAfaagauucuuaL96	A-1535194.1	1968	VPusAfsagaAfuCf UfuuagCfcCfuagaususg	CAAUCUAGGGCUAAAG AUUCUUU	3425
AD-799230.2	A-1530284.1	1969	usasgcu(Ghd)AfuUf UfGfauugaaacgaL96	A-1530285.1	1970	VPusCfsguUfcAf AfucaaAfuCfagcuasgsa	UCUAGCUGAUUUGAU UGAAACGU	3426
AD-801063.1	A-1533903.1	1971	csusucc(Uhd)GfaUf AfUfgcaguuaguaL96	A-1533904.1	1972	VPusAfscuaAfcUf GfcauaUfcAfggaaggsa	UCCUUCCUGAUAUGCA GUUAGUU	3427
AD-800382.2	A-1532541.1	1973	ascsuga(Uhd)GfaUf UfCfuuuaagaauaL96	A-1532542.1	1974	VPusAfsuucUfuAf AfagaaUfcAfucagusgsc	GCACUGAUGAUUCUU UAAGAAUC	3428
AD-800069.1	A-1531917.1	1975	asgsacg(Uhd)UfaCf CfGfcuuaaggcaaL96	A-1531918.1	1976	VPusUfsgccUfuAf Afg-ggUfaAfcgucusasu	AUAGACGUUACCGCUU AAGGCAA	3429
AD-796318.1	A-1524655.1	1977	uscsgug(Ghd)CfuCf CfUfuguuucugaL96	A-1524656.1	1978	VPusCfsagaAfaAf CfaaggAfgCfcacgasasu	AUUCGUGGCUCCUUG UUUUCUGC	3430
AD-800849.2	A-1533475.1	1979	cscsuuu(Chd)UfuCf UfUfucauacccaL96	A-1533476.1	1980	VPusGfsggaUfuAf GfaaagAfaGfaaaggscsu	AGCCUUUCUUCUUUCA UAUCCCU	3431
AD-800487.1	A-1532751.1	1981	csasucu(Uhd)UfuCf AfCfaggauuguaaL96	A-1532752.1	1982	VPusUfsacaAfuCf CfugugAfaAfagaugsasc	GUCAUCUUUUCACAGG AUUGUAA	3432
AD-801835.1	A-1535447.1	1983	csusguu(Ghd)GfaAf AfUfagguuuugaaL96	A-1535448.1	1984	VPusUfscaaAfaCf CfuauuUfcCfaacagsgsc	GCCUGUUGGAAAUAG GUUUUGAU	3433
AD-799936.1	A-1531651.1	1985	gsgsgag(Ahd)UfgGf AfUfucucuucguaL96	A-1531652.1	1986	VPusAfscgaAfgAf GfaaucCfaUfcucccscsa	UGGGGAGAUGGAUUC UCUUCGUU	3434

【表５－１１】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	配列番号（mRNA標的）
AD-801884.2	A-1535545.1	1987	ususgaa(Uhd)UfcAfAfUfcuaccguuaaL96	A-1535546.1	1988	VPusUfsaacGfgUfAfgauuGfaAfuucaasasu	AUUUGAAUUCAAUCUACCGUUAU	3435
AD-801747.2	A-1535271.1	1989	uscsauc(Uhd)UfaGfGfCfuauuugaacaL96	A-1535272.1	1990	VPusGfsuucAfaAfUfagccUfaAfgaugasasu	AUUCAUCUUAGGCUAUUUGAACC	3436
AD-800387.2	A-1532551.1	1991	usgsauu(Chd)UfuUfAfAfgaaucguaaaL96	A-1532552.1	1992	VPusUfsuacGfaUfUfcuuaAfaGfaaucasusc	GAUGAUUCUUUAAGAAUCGUAAG	3437
AD-800606.2	A-1532989.1	1993	gsusaau(Ghd)GfaCfAfUfuaguuaugaaL96	A-1532990.1	1994	VPusUfscauAfaCfUfaaugUfcCfauuacsusu	AAGUAAUGGACAUUAGUUAUGAA	3438
AD-802945.2	A-1537660.1	1995	ususgag(Ahd)CfuGfAfCfacauuguaaaL96	A-1537661.1	1996	VPusUfsuacAfaUfGfugucAfgUfcucaasgsu	ACUUGAGACUGACACAUUGUAAU	3439
AD-801886.2	A-1535549.1	1997	gsasauu(Chd)AfaUfCfUfaccguuauuaL96	A-1535550.1	1998	VPusAfsauaAfcGfGfuagaUfuGfaauucsasa	UUGAAUUCAAUCUACCGUUAUUU	3440
AD-800386.2	A-1532549.1	1999	asusgau(Uhd)CfuUfUfAfagaaucguaaL96	A-1532550.1	2000	VPusUfsacgAfuUfCfuuaaAfgAfaucauscsa	UGAUGAUUCUUUAAGAAUCGUAA	3441
AD-801832.1	A-1535441.1	2001	asgsccu(Ghd)UfuGfGfAfaauagguuuaL96	A-1535442.1	2002	VPusAfsaacCfuAfUfuuccAfaCfaggcususg	CAAGCCUGUUGGAAAUAGGUUUU	3442
AD-800060.1	A-1531899.1	2003	csgsugc(Uhd)UfaUfAfGfacguuaccgaL96	A-1531900.1	2004	VPusCfsgguAfaCfGfucuaUfaAfgcacgscsu	AGCGUGCUUAUAGACGUUACCGC	3443
AD-798332.1	A-1528540.1	2005	ususuag(Uhd)GfgCfAfAfacacucuugaL96	A-1528541.1	2006	VPusCfsaagAfgUfGfuuugCfcAfcuaasgsu	ACUUUAGUGGCAAACACCUCUUGG	3444

【表５－１２】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	配列番号（mRNA標的）
AD-802141.2	A-1536059.1	2007	ascscuc(Uhd)CfuUfUfCfcauguagauaL96	A-1536060.1	2008	VPusAfsucuAfcAfUfggaaAfgAfgagguscsu	AGACCUCUCUUUCCAUGUAGAUU	3445
AD-801251.1	A-1534279.1	2009	csasacu(Uhd)AfcUfUfUfccuaaaauuaaL96	A-1534280.1	2010	VPusUfsaauUfuAfGfgaaaGfuAfaguugsgsu	ACCAACUUACUUUCCUAAAUUAU	3446
AD-797963.1	A-1527829.1	2011	gscsuga(Ahd)CfcUfAfUfgaauuccgaaL96	A-1527830.1	2012	VPusUfscggAfaUfUfcauaGfgUfucagcscsu	AGGCUGAACCUAUGAAUUCCGAU	3447
AD-800297.2	A-1532371.1	2013	usasuca(Ahd)AfaUfAfUfucucgaaggaL96	A-1532372.1	2014	VPusCfscuuCfgAfGfaauaUfuUfugauasasa	UUUAUCAAAAUAUUCUCGAAGGC	3448
AD-801658.2	A-1535093.1	2015	ascsauc(Chd)GfuUfAfUfuacuuugagaL96	A-1535094.1	2016	VPusCfsucaAfaGfUfaauaAfcGfgaugususg	CAACAUCCGUUAUUACUUUGAGA	3449
AD-801676.2	A-1535129.1	2017	asgsaca(Uhd)UfuGfUfCfcuaaucuacaL96	A-1535130.1	2018	VPusGfsuagAfuUfAfggacAfaAfugucuscsa	UGAGACAUUUGUCCUAAUCUACG	3450
AD-799683.1	A-1531160.1	2019	usgscca(Chd)UfgAfAfGfaaaguacugaL96	A-1531161.1	2020	VPusCfsaguAfcUfUfucuuCfaGfuggcasasc	GUUGCCACUGAAGAAAGUACUGA	3451
AD-800486.1	A-1532749.1	2021	uscsauc(Uhd)UfuUfCfAfcaggauugaL96	A-1532750.1	2022	VPusAfscaaUfcCfUfgugaAfaAfgaugascsa	UGUCAUCUUUUCACAGGAUUGUA	3452
AD-798672.1	A-1529207.1	2023	csgsgac(Uhd)UfgGfUfUfaccuaucucaL96	A-1529208.1	2024	VPusGfsagaUfaGfGfuaacCfaAfgucc gsasc	GUCGGACUUGGUUACCUAUCUCU	3453
AD-802145.2	A-1536067.1	2025	csuscuu(Uhd)CfcAfUfGfuagauuacuaL96	A-1536068.1	2026	VPusAfsguaAfuCfUfacauGfgAfaagagsag	CUCUCUUUCCAUGUAGAUUACUG	3454

【表５－１３】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	配列番号（mRNA標的）
AD-801540.2	A-1534857.1	2027	ascsaac(Uhd)UfuCf AfCfuaauuugcuaL96	A-1534858.1	2028	VPusAfsgcaAfaUf UfagugAfaAfguug ususu	AAACAACUUUCACUAA UUUGCUU	3455
AD-801654.2	A-1535085.1	2029	usascaa(Chd)AfuCf CfGfuuauuacuuaL96	A-1535086.1	2030	VPusAfsaguAfaUf AfacggAfuGfuugu asasa	UUUACAACAUCCGUUA UUACUUU	3456
AD-798667.1	A-1529197.1	2031	asasugu(Chd)GfgAf CfUfugguuaccuaL96	A-1529198.1	2032	VPusAfsgguAfaCf CfaaguCfcGfacau usasu	AUAAUGUCGGACUUG GUUACCUA	3457
AD-801655.2	A-1535087.1	2033	ascsaac(Ahd)UfcCf GfUfuauuacuuuaL96	A-1535088.1	2034	VPusAfsaagUfaAf UfaacgGfaUfguug usasa	UUACAACAUCCGUUAU UACUUUG	3458
AD-795826.1	A-1523683.1	2035	csusucu(Uhd)AfgCf CfUfuguuuaggcaL96	A-1523684.1	2036	VPusGfsccuAfaAf CfaaggCfuAfagaa gsgsc	GCCUUCUUAGCCUUGU UUAGGCU	3459
AD-801490.2	A-1534757.1	2037	ascsaca(Ghd)GfuAf GfAfauguaguuuaL96	A-1534758.1	2038	VPusAfsaacUfaCf AfuucuAfcCfugug usasg	CUACACAGGUAGAAUG UAGUUUU	3460
AD-797964.1	A-1527831.1	2039	csusgaa(Chd)CfuAf UfGfaauuccgauaL96	A-1527832.1	2040	VPusAfsucgGfaAf UfucauAfgGfuuca gscsc	GGCUGAACCUAUGAAU UCCGAUG	3461
AD-800389.2	A-1532555.1	2041	asusucu(Uhd)UfaAf GfAfaucguaagaaL96	A-1532556.1	2042	VPusUfscuuAfcGf AfuucuUfaAfagaa uscsa	UGAUUCUUUAAGAAU CGUAAGAG	3462
AD-800388.2	A-1532553.1	2043	gsasuuc(Uhd)UfuAf AfGfaaucguaagaL96	A-1532554.1	2044	VPusCfsuuaCfgAf UfcuuuAfaAfgaau csasu	AUGAUUCUUUAAGAA UCGUAAGA	3463
AD-802070.2	A-1535917.1	2045	gsusuuc(Ahd)GfgAf AfUfgucuacuugaL96	A-1535918.1	2046	VPusCfsaagUfaGf AfcauuCfcUfgaaa csasa	UUGUUUCAGGAAUGU CUACUUGU	3464

【表５－１４】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1における標的mRNA範囲	配列番号（mRNA標的）
AD-801601.2	A-1534979.1	2047	usasuag(Ahd)AfaCfAfAfagauuuaugaL96	A-1534980.1	2048	VPusCfsauaAfaUfCfuuugUfuUfcuauasgsg	CCUAUAGAAACAAAGAUUUAUGG	3465
AD-801653.1	A-1535083.1	2049	ususaca(Ahd)CfaUfCfCfCfguauuuacuaL96	A-1535084.1	2050	VPusAfsguaAfuAfAfcggaUfgUfuguaasasa	UUUUACAACAUCCGUUAUUACUU	3466
AD-802071.2	A-1535919.1	2051	ususuca(Ghd)GfaAfUfGfucuacuuguaL96	A-1535920.1	2052	VPusAfscaaGfuAfGfacauUfcCfugaaascsa	UGUUUCAGGAAUGUCUACUUGUG	3467
AD-800968.2	A-1533713.1	2053	gsasuaa(Uhd)AfgUfCfUfcuuaaacucaL96	A-1533714.1	2054	VPusGfsaguUfuAfAfgagaCfuAfuuaucsasg	CUGAUAAUAGUCUCUUAAACUCU	3468
AD-800667.2	A-1533111.1	2055	asgsagg(Uhd)UfaUfUfCfuaauuuugaL96	A-1533112.16	2056	VPusCfsaaaAfuAfUfagaaUfaAfccucusgsu	ACAGAGGUUAUUCUAUAUUUUGA	3469
AD-800008.2	A-1531795.1	2057	uscsaca(Ahd)CfcAfCfAfcuaaaacggaL96	A-1531796.1	2058	VPusCfscguUfuUfAfguguGfgUfugugasusg	CAUCACAACCACACUAAAACGGA	3470
AD-802016.2	A-1535809.1	2059	ascsaca(Ahd)UfuUfCfUfucuuagcauaL96	A-1535810.1	2060	VPusAfsugcUfaAfGfaagaAfaUfugugususg	CAACACAAUUUCUUCUUAGCAUU	3471
AD-799549.1	A-1530912.1	2061	uscsauc(Chd)UfgGfAfAfguucaguugaL96	A-1530913.1	2062	VPusCfsaacUfgAfAfcuucCfaGfgaugasasc	GUUCAUCCUGGAAGUUCAGUUGA	3472
AD-800706.2	A-1533189.1	2063	ususgca(Uhd)CfaGfAfAfcaauuuauaL96	A-1533190.1	2064	VPusAfsuaaAfuUfGfguucUfgAfugcaasusg	CAUUGCAUCAGAACCAAUUUAUA	3473
AD-801746.2	A-1535269.1	2065	ususcau(Chd)UfuAfGfCfucuauugaaaL96	A-1535270.1	2066	VPusUfsucaAfaUfAfgccuAfaGfaugaasusg	CAUUCAUCUUAGGCUAUUUGAAC	3474

【表５－１５】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	配列番号（mRNA標的）
AD-801721.2	A-1535219.1	2067	gsasuuc(Ufd)UfuAf UfAfccaucuuagaL96	A-1535220.1	2068	VPusCfsuaaGfaUf GfguauAfaAfgaau csusu	AAGAUUCUUUAUACCA UCUUAGG	3475
AD-802205.2	A-1536187.1	2069	asusaau(Chd)GfcUf GfAfacuuauuacaL96	A-1536188.1	2070	VPusGfsuaaUfaAf GfuucaGfcGfauua usasa	UUAUAAUCGCUGAACU UAUUACA	3476
AD-801680.2	A-1535137.1	2071	asusuug(Uhd)CfcUf AfAfucuacguauaL96	A-1535138.1	2072	VPusAfsuacGfuAf GfauuaGfgAfcaaa usgsu	ACAUUUGUCCUAAUCU ACGUAUA	3477
AD-800470.1	A-1532717.1	2073	ususuua(Chd)AfuCf UfGfccuugucauaL96	A-1532718.1	2074	VPusAfsugaCfaAf GfgcagAfuGfuaaa asgsu	ACUUUUACAUCUGCCU UGUCAUC	3478
AD-801678.2	A-1535133.1	2075	ascsauu(Ufd)GfuCf CfUfaaucuacguaL96	A-1535134.1	2076	VPusAfscguAfgAf UfuaggAfcAfaaug uscsu	AGACAUUUGUCCUAAU CUACGUA	3479
AD-801022.2	A-1533821.1	2077	usgsuuu(Ahd)GfuCf AfUfccuuugcuaL96	A-1533822.1	2078	VPusAfsgcgAfaAf GfgaugAfcUfaaac asasu	AUUGUUUAGUCAUCC UUUCGCUG	3480
AD-801309.2	A-1534395.1	2079	uscsucc(Uhd)UfaAf AfAfuucuaugauaL96	A-1534396.1	2080	VPusAfsucaUfaGf AfauuuUfaAfggag asasg	CUUCUCCUUAAAAUUC UAUGAUG	3481
AD-800496.2	A-1532769.1	2081	ascsagg(Ahd)UfuGf UfAfauuagucuuaL96	A-1532770.1	2082	VPusAfsagaCfuAf AfuuacAfaUfccug usgsa	UCACAGGAUUGUAAU UAGUCUUG	3482
AD-801738.2	A-1535253.1	2083	usasggu(Uhd)CfaUf UfCfaucuuggcaL96	A-1535254.1	2084	VPusGfsccuAfaGf AfugaaUfgAfaccu asasg	CUUAGGUUCAUUCAUC UUAGGCU	3483
AD-801539.2	A-1534855.1	2085	asascaa(Chd)UfuUf CfAfcuaauuugcaL96	A-1534856.1	2086	VPusGfscaaAfuUf AfgugaAfaGfuugu ususu	AAAACAACUUUCACUA AUUUGCU	3484

【表５－１６】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	配列番号（mRNA標的）
AD-799010.2	A-1529846.1	2087	asasgcc(Uhd)UfuGf AfUfauuaguaucaL96	A-1529847.1	2088	VPusGfsauaCfuAf AfuaucAfaAfggcu usgsa	UCAAGCCUUUGAUAU UAGUAUCA	3485
AD-800850.2	A-1533477.1	2089	csusuuc(Uhd)UfcUf UfUfcauaucccuaL96	A-1533478.1	2090	VPusAfsgggAfuAf UfgaaaGfaAfgaaa ggsgsc	GCCUUUCUUCUUUCAU AUCCCUU	3486
AD-800494.2	A-1532765.1	2091	uscsaca(Ghd)GfaUf UfGfuaauuagucaL96	A-1532766.1	2092	VPusGfsacuAfaUf UfacaaUfcCfugug asasa	UUUCACAGGAUUGUA AUUAGUCU	3487
AD-798614.1	A-1529091.1	2093	ususgcc(Chd)UfuAf UfGfaauguuagual96	A-1529092.1	2094	VPusAfscuaAfcAf UfucauAfaGfggca asasa	UUUUGCCCUUAUGAA UGUUAGUC	3488
AD-800709.2	A-1533195.1	2095	csasuca(Ghd)AfaCfC fAfauuuauaugaL96	A-1533196.1	2096	VPusCfsauaUfaAf AfuuggUfuCfugau ggsca	UGCAUCAGAACCAAUU UAUAUGU	3489
AD-801888.2	A-1535553.1	2097	asusuca(Ahd)UfcUf AfCfcguauuuucaL96	A-1535554.1	2098	VPusGfsaaaUfaAf CfgguaGfaUfugaa ususc	GAAUUCAAUCUACCGU UAUUUCA	3490
AD-801035.2	A-1533847.1	2099	ususucg(Chd)UfgUf AfAfgcaaaguugaL96	A-1533848.1	2100	VPusCfsaacUfuUf GfcuuaCfaGfcgaa asgsg	CCUUUCGCUGUAAGCA AAGUUGA	3491
AD-801020.2	A-1533817.1	2101	asusugu(Uhd)UfaGf UfCfauccuuucgaL96	A-1533818.1	2102	VPusCfsgaaAfgGf AfugacUfaAfacaa usasc	GUAUUGUUUAGUCAU CCUUUCGC	3492
AD-801675.2	A-1535127.1	2103	gsasgac(Ahd)UfuUf GfUfccuaaucuaaL96	A-1535128.1	2104	VPusUfsagaUfuAf GfgacaAfaUfgucu csasa	UUGAGACAUUUGUCC UAAUCUAC	3493
AD-801228.2	A-1534233.1	2105	ususgcc(Ahd)AfcUf UfGfcucucuugcaL96	A-1534234.1	2106	VPusGfscaaGfaGf AfgcaaGfuUfggca asgsa	UCUUGCCAACUUGCUC UCUUGCC	3494

【表５－１７】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1における標的mRNA標的範囲	配列番号（mRNA標的）
AD-798984.1	A-1529794.1	2107	asusgua(Uhd)AfuUfUfGfaccuagugaaaL96	A-1529795.1	2108	VPusUfscacUfaGfGfucaaAfuAfuacauscsc	GGAUGUAUAUUUGACCUAGUGAC	3495
AD-800495.2	A-1532767.1	2109	csascag(Ghd)AfuUfGfUfaauuagucuaL96	A-1532768.16	2110	VPusAfsgacUfaAfUfuacaAfuCfcugugsasa	UUCACAGGAUUGUAAUUAGUCUU	3496
AD-801957.2	A-1535691.1	2111	gsasugu(Uhd)UfgAfCfAfgguucguguaL96	A-1535692.1	2112	VPusAfscacGfaAfCfcuguCfaAfacaucsusu	AAGAUGUUUGACAGGUUCGUGUG	3497
AD-801399.2	A-1534575.1	2113	usasgcu(Gfd)UfaGfAfCfaucuaguuuaL96	A-1534576.1	2114	VPusAfsaacUfaGfAfugucUfaCfagcuasasu	AUUAGCUGUAGACAUCUAGUUUU	3498
AD-801489.2	A-1534755.1	2115	usascac(Ahd)GfgUfAfGfagucguuaL96	A-1534756.1	2116	VPusAfsacuAfcAfUfucuaCfcUfgugusasgsc	GCUACACAGGUAGAAUGUAGUUU	3499
AD-800974.2	A-1533725.1	2117	asgsucu(Chd)UfuAfAfAfcucuuuugaaL96	A-1533726.1	2118	VPusAfscaaAfaGfAfguuuAfaGfagacusasu	AUAGUCUCUUAAACUCUUUUGUC	3500
AD-800007.2	A-1531793.1	2119	asuscac(Ahd)AfcCfAfCfacuaaaaacgaL96	A-1531794.1	2120	VPusCfsguuUfuAfGfugugGfuUfgugausgsg	CCAUCACAACCACACUAAAACGG	3501
AD-801679.2	A-1535135.1	2121	csasuuu(Ghd)UfcCfUfAfaucuaaguaaaL96	A-1535136.1	2122	VPusUfsacgUfaGfAfuuagGfaCfaaaugsusc	GACAUUUGUCCUAAUCUACGUAU	3502
AD-798031.1	A-1527964.1	2123	csusgcc(Ahd)AfgUfUfAfacauagagaaL96	A-1527965.1	2124	VPusAfscucUfaUfGfuuaaCfuUfggcaggcsa	UGCUGCCAAGUUAACAUAGAGUC	3503
AD-801397.2	A-1534571.1	2125	asusuag(Chd)UfgUfAfGfacuaguaaaL96	A-1534572.1	2126	VPusAfscuaGfaUfGfucuaCfaGfcuaausgsc	GCAUUAGCUGUAGACAUCUAGUU	3504

【表５－１８】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	配列番号（mRNA標的）
AD-800975.2	A-1533727.1	2127	gsuscuc(Uhd)UfaAfAfCfucuuuugucaL96	A-1533728.1	2128	VPusGfsacaAfaAfGfaguuUfaAfgagacsusa	UAGUCUCUUAAACUCUUUUGUCA	3505
AD-801677.2	A-1535131.1	2129	gsascau(Uhd)UfgUfCfCfuaaucuacgaL96	A-1535132.1	2130	VPusCfsguaGfaUfUfaggaCfaAfaugucsusc	GAGACAUUUGUCCUAAUCUACGU	3506
AD-801723.2	A-1535223.1	2131	ususcuu(Uhd)AfuAfCfCfaucuuagguaL96	A-1535224.1	2132	VPusAfsccuAfaGfAfugguAfuAfaagaasusc	GAUUCUUUAUACCAUCUUAGGUU	3507
AD-801491.2	A-1534759.1	2133	csascag(Ghd)UfaGfAfAfuguaguuuuaL96	A-1534760.16	2134	VPusAfsaaaCfuAfCfauucUfaCfcugugsusa	UACACAGGUAGAAUGUAGUUUUA	3508
AD-802153.2	A-1536083.1	2135	asusgua(Ghd)AfuUfAfCfuguuuguacaL96	A-1536084.1	2136	VPusGfsuacAfaAfCfaguaAfuCfuacausgsg	CCAUGUAGAUUACUGUUUGUACU	3509
AD-801140.2	A-1534057.1	2137	uscsacu(Uhd)GfuAfUfAfcaaucccguaL96	A-1534058.1	2138	VPusAfscggGfaUfUfguauAfcAfagugasusg	CAUCACUUGUAUACAAUCCCGUG	3510
AD-801745.2	A-1535267.1	2139	asusuca(Uhd)CfuUfAfGfgcuauuugaaL96	A-1535268.1	2140	VPusUfscaaAfuAfGfccuaAfgAfugaausgsa	UCAUUCAUCUUAGGCUAUUUGAA	3511
AD-801744.2	A-1535265.1	2141	csasuuc(Ahd)UfcUfUfAfggcuauuugaL96	A-1535266.1	2142	VPusCfsaaaUfaGfCfcuaaGfaUfgaaugsasa	UUCAUUCAUCUUAGGCUAUUUGA	3512
AD-802106.2	A-1535989.1	2143	asgsagc(Uhd)UfaUfUfAfagauaaagcaL96	A-1535990.1	2144	VPusGfscuuAfuAfCfuuaaUfaAfgcucususu	AAAGAGCUUAUUAAGUAUAAGCU	3513
AD-800384.2	A-1532545.1	2145	usgsaug(Ahd)UfuCfUfUfuaagaaucgaL96	A-1532546.1	2146	VPusCfsgauUfcUfUfaaagAfaUfcaucasgsu	ACUGAUGAUUCUUUAAGAAUCGU	3514

【表５－１９】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	配列番号（mRNA標的）
AD-796041.1	A-1524103.1	2147	csasaca(Ghd)AfuGf UfUfagaccgucuaL96	A-1524104.1	2148	VPusAfsgacGfgUf CfuaacAfuCfuguu gsasa	UUCAACAGAUGUUAGA CCGUCUU	3515

【０７７７】

【表６－１】

表4B. 例示的ヒトSCN9A非修飾一本鎖および二重鎖配列

1列目は二重鎖名を示し、二重鎖名の小数点後の数字は単にバッチ生産番号を指す。2列目はセンス配列名を示す。3列目は4列目の配列の配列IDを示す。4列目は、本明細書において記載される二重鎖での使用に適したセンス鎖の修飾配列を示す。5列目は、4列目のセンス鎖の標的mRNA (NM_001365536.1)における位置を示す。6列目はアンチセンス配列名を示す。7列目は8列目の配列の配列IDを示す。8列目は、本明細書において記載される二重鎖での使用に適したアンチセンス鎖の配列を、化学修飾を明示せずに示す。9列目は、8列目のアンチセンス鎖と相補的である、標的mRNA (NM_001365536.1)における位置を示す。

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列　(5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列 (5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-796825.1	A-1525636.1	2149	UUUGUAGAUCUUGCAAUUACA	2531-2551	A-1257916.1	2150	UGUAAUUGCAAGAUCUACAAAAG	2529-2551
AD-795366.1	A-1522818.1	2151	UUCUGUGUAGGAGAAUUCACA	824-844	A-1522819.1	2152	UGUGAAUUCUCCUACACAGAAGC	822-844
AD-797565.2	A-1527044.1	2153	AUGUGAAACAAACCUUACGUA	3300-3320	A-1527045.1	2154	UACGUAAGGUUUGUUUCACAUAA	3298-3320
AD-795371.1	A-1522828.1	2155	UGUAGGAGAAUUCACUUUUCA	829-849	A-1522829.1	2156	UGAAAAGUGAAUUCUCCUACACA	827-849
AD-797564.2	A-1527042.1	2157	UAUGUGAAACAAACCUUACGA	3299-3319	A-1527043.1	2158	UCGUAAGGUUUGUUUCACAUAAU	3297-3319
AD-795634.2	A-1523299.1	2159	AGCAUAAAUGUUUUUCGAAAUA	1113-1133	A-1523300.1	2160	UAUUUCGAAAACAUUUAUGCUUC	1111-1133
AD-795913.1	A-1523849.1	2161	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1435-1455	A-1523850.1	2162	UUCACUACGACAAAGAAGAUCAU	1433-1455
AD-796618.1	A-1525247.1	2163	GGCGUUGUAGUUCCUAUCUCA	2301-2321	A-1525248.1	2164	UGAGAUAGGAACUACAACGCCUU	2299-2321
AD-795914.1	A-1523851.1	2165	AUCUUCUUUGUCGUAGUGAUA	1436-1456	A-1523852.1	2166	UAUCACUACGACAAAGAAGAUCA	1434-1456

【表６－２】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列　(5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列 (5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-795739.1	A-1523509.1	2167	UGGUUUCAGCACAGAUUCAGA	1243-1263	A-1523510.1	2168	UCUGAAUCUGUGCUGAAACCACA	1241-1263
AD-795305.1	A-1522697.1	2169	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-1522698.1	2170	UCAGUAAAAGUGUACUCGACAUU	758-780
AD-797636.2	A-1527186.1	2171	AAGCAGAAGAUCUGAAUACUA	3375-3395	A-1527187.1	2172	UAGUAUUCAGAUCUUCUGCUUGU	3373-3395
AD-802471.2	A-1536717.1	2173	CAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	9104-9124	A-1536718.1	2174	UCAUGACAGUAGGAACACUUGAA	9102-9124
AD-796209.1	A-1524439.1	2175	AUGCUGAGAAAUUGUCGAAAA	1785-1805	A-1524440.1	2176	UUUUCGACAAUUUCUCAGCAUCU	1783-1805
AD-799223.1	A-1530270.1	2177	AUGUUUCUAGCUGAUUUGAUA	5075-5095	A-1530271.1	2178	UAUCAAAUCAGCUAGAAACAUAC	5073-5095
AD-799938.1	A-1531655.1	2179	GAGAUGGAUUCUCUUCGUUCA	5861-5881	A-1531656.1	2180	UGAACGAAGAGAAUCCAUCUCCC	5859-5881
AD-797036.1	A-1526036.1	2181	UUGUGACUUUUAAGUUUAGUGA	2742-2762	A-1526037.1	2182	UCACUAAACUUAAAGUCACAAUA	2740-2762
AD-795911.1	A-1523845.1	2183	AUGAUCUUCUUUGUCGJAGUA	1433-1453	A-1523846.1	2184	UACUACGACAAAGAAGAUCAUGU	1431-1453
AD-795132.1	A-1522351.1	2185	AAGGGAAAACAAUCUUCCGUA	576-596	A-1522352.1	2186	UACGGAAGAUUGUUUUCCCUUUG	574-596
AD-796138.1	A-1524297.1	2187	CUUCUGAAACAUCCAAACUGA	1683-1703	A-1524298.1	2188	UCAGUUUGGAUGUUUCAGAAGAA	1681-1703
AD-796919.1	A-1525802.1	2189	UUGCUAUAGGAAAUUUGGUCA	2625-2645	A-1525803.1	2190	UGACCAAAUUUCCUAUAGCAAGU	2623-2645
AD-797034.1	A-1526032.1	2191	UAUUGUGACUUUAAGUUUAGA	2740-2760	A-1526033.1	2192	UCUAAACUUAAAGUCACAAUAAG	2738-2760
AD-795774.1	A-1523579.1	2193	UUGGCAGAAACCCUGAUUAUA	1296-1316	A-1523580.1	2194	UAUAAUCAGGGUUUCUGCCAAUU	1294-1316
AD-795909.1	A-1523841.1	2195	ACAUGAUCUUCUUUGUCGUAA	1431-1451	A-1523842.1	2196	UUACGACAAAGAAGAUCAUGUAG	1429-1451

【表６－３】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列　(5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列 (5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-802123.1	A-1536023.1	2197	AGCUUGAAGUAAAAUUAGACA	8687-8707	A-1536024.1	2198	UGUCUAAUUUUACUUCAAGCUUA	8685-8707
AD-798588.2	A-1529045.1	2199	UCCAAAUCGUUCCGAAUGUUA	4390-4410	A-1529046.1	2200	UAACAUUCGGAACGAUUUGGAAC	4388-4410
AD-796396.1	A-1524811.1	2201	AUCUGAGACUGAAUUUGCCGA	1993-2013	A-1524812.1	2202	UCGGCAAAUUCAGUCUCAGAUCC	1991-2013
AD-796619.1	A-1525249.1	2203	GCGUUGUAGUUCCUAUCUCCA	2302-2322	A-1525250.1	2204	UGGAGAUAGGAACUACAACGCCU	2300-2322
AD-801647.1	A-1535071.1	2205	UAUAUUUUACAACAUCCGUUA	8022-8042	A-1535072.1	2206	UAACGGAUGUUGUAAAAUAUAUC	8020-8042
AD-795304.1	A-1522695.1	2207	AUGUCGAGUACACUUUUACUA	759-779	A-1522696.1	2208	UAGUAAAAGUGUACUCGACAUUU	757-779
AD-802553.1	A-1536879.1	2209	UGAUAGUUACCUAGUUUGCAA	9226-9246	A-1536880.1	2210	UUGCAAACUAGGUAACUAUCAAA	9224-9246
AD-800819.1	A-1533415.1	2211	GACUUACCUUUAGAGUAUUGA	6944-6964	A-1533416.1	2212	UCAAUACUCUAAAGGUAAGUCUU	6942-6964
AD-801263.1	A-1534303.1	2213	CUAAAUUAUGGAAGUAAUCUA	7468-7488	A-1534304.1	2214	UAGAUUACUUCCAUAAUUUAGGA	7466-7488
AD-798580.1	A-1529029.1	2215	AGUCAAGUUCCAAAUCGUUCA	4382-4402	A-1529030.1	2216	UGAACGAUUUGGAACUUGACUUG	4380-4402
AD-795912.1	A-1523847.1	2217	UGAUCUUCUUUGUCGUAGUGA	1434-1454	A-1523848.1	2218	UCACUACGACAAAGAAGAUCAUG	1432-1454
AD-802503.1	A-1536779.1	2219	GUUUGAACACAAAUCUUUCGA	9174-9194	A-1536780.1	2220	UCGAAAGAUUUGUGUUCAAACCU	9172-9194
AD-798584.2	A-1529037.1	2221	AAGUUCCAAAUCGUUCCGAAA	4386-4406	A-1529038.1	2222	UUUCGGAACGAUUUGGAACUUGA	4384-4406
AD-796827.1	A-1525638.1	2223	UGUAGAUCUUGCAAUUACCAA	2533-2553	A-1257918.1	2224	UUGGUAAUUGCAAGAUCUACAAA	2531-2553
AD-795910.1	A-1523843.1	2225	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAGA	1432-1452	A-1523844.1	2225	UCUACGACAAAGAAGAUCAUGUA	1430-1452

【表６－４】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列　(5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列 (5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-802552.1	A-1536877.1	2227	UUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	9225-9245	A-1536878.1	2228	UGCAAACUAGGUAACUAUCAAAA	9223-9245
AD-801304.1	A-1534385.1	2229	CACCUUCUCCUUAAAAUUCUA	7527-7547	A-1534386.1	2230	UAGAAUUUAAGGAGAAGGUGAC	7525-7547
AD-800334.1	A-1532445.1	2231	CUGAUUUCCUAAGAAAGGUGA	6396-6416	A-1532446.1	2232	UCACCUUUCUUAGGAAAUCAGAG	6394-6416
AD-802946.1	A-1537662.1	2233	UGAGACUGACACAUUGUAAUA	9700-9720	A-1537663.1	2234	UAUUACAAUGUGUCAGUCUCAAG	9698-9720
AD-796087.1	A-1524195.1	2235	CUGAAUAUACAAGUAUUAGGA	1632-1652	A-1524196.1	2236	UCCUAAUACUUGUAUAUUCAGCC	1630-1652
AD-802625.2	A-1537023.1	2237	CAACCCAAAAUACUUAGCAUA	9298-9318	A-1537024.1	2238	UAUGCUAAGUAUUUUGGGUUGUG	9296-9318
AD-800966.1	A-1533709.1	2239	CUGAUAAUAGUCUCUUAAACA	7151-7171	A-1533710.1	2240	UGUUUAAGAGACUAUUAUCAGUA	7149-7171
AD-795920.1	A-1523863.1	2241	UUUGUCGUAGUGAUUUUCCUA	1442-1462	A-1523864.1	2242	UAGGAAAUCACUACGACAAAGA	1440-1462
AD-796088.1	A-1524197.1	2243	UGAAUAUACAAGUAUUAGGAA	1633-1653	A-1524198.1	2244	UUCCUAAUACUUGUAUAUUCAGC	1631-1653
AD-799939.1	A-1531657.1	2245	AGAUGGAUUCUCUUCGUUCAA	5862-5882	A-1531658.1	2246	UUGAACGAAGAGAAUCCAUCUCC	5860-5882
AD-802853.2	A-1537477.1	2247	AAUAUCAUAAAGCUGUUUACA	9589-9609	A-1537478.1	2248	UGUAAACAGCUUUAUGAUAUUCA	9587-9609
AD-801724.1	A-1535225.1	2249	UCUUUAUACCAUCUUAGGUUA	8099-8119	A-1535226.1	2250	UAACCUAAGAUGGUAUAAAGAAU	8097-8119
AD-797699.1	A-1527312.1	2251	GCAAAGGUCACAAUUUCCUCA	3438-3458	A-1527313.1	2252	UGAGGAAAUUGUGACCUUUGCUC	3436-3458
AD-796304.1	A-1524627.1	2253	AGUCACCACUCAGCAUUCGUA	1899-1919	A-1524628.1	2254	UACGAAUGCUGAGUGGUGACUGA	1897-1919
AD-796920.1	A-1525804.1	2255	UGCUAUAGGAAAUUUGGUCUA	2626-2646	A-1525805.1	2256	UAGACCAAAUUUCCUAUAGCAAG	2624-2646

【表６－５】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列　(5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列 (5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-800110.1	A-1531997.1	2257	GACAGAGAUGAUGAUUUACUA	6059-6079	A-1531998.1	2258	UAGUAAAUCAUCAUCUCUGUCUC	6057-6079
AD-798579.1	A-1529027.1	2259	AAGUCAAGUUCCAAAUCGUUA	4381-4401	A-1529028.1	2260	UAACGAUUUGGAACUUGACUUGC	4379-4401
AD-795841.1	A-1523713.1	2261	UAGGCUAAUGACCCAAGAUUA	1363-1383	A-1523714.1	2262	UAAUCUUGGGUCAUUAGCCUAAA	1361-1383
AD-802105.2	A-1535987.1	2263	AAGAGCUUAUUAAGUAUAAGA	8669-8689	A-1535988.1	2264	UCUUAUACUUAAUAAGCUCUUUC	8667-8689
AD-799594.1	A-1531002.1	2265	UGGAAUAUUCUACUUUGUUAA	5503-5523	A-1531003.1	2265	UUAACAAAGUAGAAUAUUCCAAC	5501-5523
AD-800661.1	A-1533099.1	2267	AUGUACAGAGGUUAUUCUAUA	6778-6798	A-1533100.1	2268	UAUAGAAUAACCUCUGUACAUUG	6776-6798
AD-800400.1	A-1532577.1	2269	AUCGUAAGAGAACUCUGUAGA	6462-6482	A-1532578.1	2270	UCUACAGAGUUCUCUUACGAUUC	6460-6482
AD-799587.1	A-1530988.1	2271	CAUCUGUUGGAAUAUUCUACA	5496-5516	A-1530989.1	2272	UGUAGAAUAUUCCAACAGAUGGG	5494-5516
AD-796936.1	A-1525836.1	2273	GUCUUUACUGGAAUCUUUGCA	2642-2662	A-1525837.1	2274	UGCAAAGAUUCCAGUAAAGACCA	2640-2662
AD-802014.1	A-1535805.1	2275	CAACACAAUUUCUUCUUAGCA	8498-8518	A-1535806.1	2275	UGCUAAGAAGAAAUUGUGUUGUU	8496-8518
AD-799942.1	A-1531663.1	2277	UGGAUUCUCUUCGUUCACAGA	5865-5885	A-1531664.1	2278	UCUGUGAACGAAGAGAAUCCAUC	5863-5885
AD-799221.1	A-1530266.1	2279	GUAUGUUUCUAGCUGAUUUGA	5073-5093	A-1530267.1	2280	UCAAAUCAGCUAGAAACAUACCU	5071-5093
AD-801062.1	A-1533901.1	2281	CCUUCCUGAUAUGCAGUUAGA	7247-7267	A-1533902.1	2282	UCUAACUGCAUAUCAGGAAGGAU	7245-7267
AD-799937.1	A-1531653.1	2283	GGAGAUGGAUUCUCUUCGUUA	5860-5880	A-1531654.1	2284	UAACGAAGAGAAUCCAUCUCCCC	5858-5880
AD-800461.1	A-1532699.1	2285	GUAGAAAACUUUUACAUCUGA	6547-6567	A-1532700.1	2285	UCAGAUGUAAAAGUUUUCUACAU	6545-6567

【表６－６】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列　(5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列 (5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-800058.1	A-1531895.1	2287	AGCGUGCUUAUAGACGUUACA	5988-6008	A-1531896.1	2288	UGUAACGUCUAUAAGCACGCUGA	5986-6008
AD-799225.1	A-1530274.1	2289	GUUUCUAGCUGAUUUGAUUGA	5077-5097	A-1530275.1	2290	UCAAUCAAAUCAGCUAGAAACAU	5075-5097
AD-800956.1	A-1533689.1	2291	GCCCAAAAUACUGAUAAUAGA	7141-7161	A-1533690.1	2292	UCUAUUAUCAGUAUAUUUGGGCAG	7139-7161
AD-801681.2	A-1535139.1	2293	UUUGUCCUAAUCUACGUAUAA	8056-8076	A-1535140.1	2294	UUAUACGUAGAUUAGGACAAAUG	8054-8076
AD-802206.2	A-1536189.1	2295	UAAUCGCUGAACUUAUUACAA	8787-8807	A-1536190.1	2296	UUGUAAUAAGUUCAGCGAUUAUA	8785-8807
AD-801883.2	A-1535543.1	2297	UUUGAAUUCAAUCUACCGUUA	8327-8347	A-1535544.1	2298	UAACGGUAGAUUGAAUUCAAAUU	8325-8347
AD-800273.2	A-1532323.1	2299	CUCUUUUGAGGAAGUCUAUGA	6326-6346	A-1532324.1	2300	UCAUAGACUUCCUCAAAAGAGUU	6324-6346
AD-799231.2	A-1530286.1	2301	AGCUGAUUUGAUUGAAACGUA	5083-5103	A-1530287.1	2302	UACGUUUCAAUCAAAUCAGCUAG	5081-5103
AD-801725.1	A-1535227.1	2303	CUUUAUACCAUCUUAGGUUCA	8100-8120	A-1535228.1	2304	UGAACCUAAGAUGGUAUAAAGAA	8098-8120
AD-794914.1	A-1521918.1	2305	UUGCAAGCCUCUUAUGUGAGA	243-263	A-1521919.1	2306	UCUCACAUAAGAGGCUUGCAACC	241-263
AD-801132.1	A-1534041.1	2307	UUAUUGCAUCACUUGUAUACA	7317-7337	A-1534042.1	2308	UGUAUACAAGUGAUGCAAUAAAU	7315-7337
AD-800492.2	A-1532761.1	2309	UUUCACAGGAUUGUAAUUAGA	6578-6598	A-1532762.1	2310	UCUAAUUACAAUCCUGUGAAAAG	6576-6598
AD-800490.1	A-1532757.1	2311	CUUUUCACAGGAUUGUAAUUA	6576-6596	A-1532758.1	2312	UAAUUACAAUCCUGUGAAAAGAU	6574-6596
AD-800414.2	A-1532605.1	2313	CUGUAGGAAUUAUUGAJUAUA	6476-6496	A-1532606.1	2314	UAUAAUCAAUAAUUCCUACAGAG	6474-6496
AD-801064.1	A-1533905.1	2315	UUCCUGAUAUGCAGUUAGUUA	7249-7269	A-1533906.1	2316	UAACUAACUGCAUAUCAGGAAGG	7247-7269

【表６－７】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列　(5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列 (5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-798577.1	A-1529023.1	2317	GCAAGUCAAGUUCCAAAUCGA	4379-4399	A-1529024.1	2318	UCGAUUUGGAACUUGACUUGCAG	4377-4399
AD-799959.1	A-1531697.1	2319	GGAAGAAAGGUUCAUGUCUGA	5887-5907	A-1531698.1	2320	UCAGACAUGAACCUUUCUUCCAU	5885-5907
AD-801708.2	A-1535193.1	2321	AUCUAGGGCUAAAGAUUCUUA	8083-8103	A-1535194.1	2322	UAAGAAUCUUUAGCCCUAGAUUG	8081-8103
AD-799230.2	A-1530284.1	2323	UAGCUGAUUUGAUUGAAACGA	5082-5102	A-1530285.1	2324	UCGUUUCAAUCAAAUCAGCUAGA	5080-5102
AD-801063.1	A-1533903.1	2325	CUUCCUGAUAUGCAGUUAGUA	7248-7268	A-1533904.1	2325	UACUAACUGCAUAUCAGGAAGGA	7246-7268
AD-800382.2	A-1532541.1	2327	ACUGAUGAUUCUUUAAGAAUA	6444-6464	A-1532542.1	2328	UAUUCUUAAAGAAUCAUCAGUGC	6442-6464
AD-800069.1	A-1531917.1	2329	AGACGUUACCGCUUAAGGCAA	5999-6019	A-1531918.1	2330	UUGCCUUAAGCGGUAACGUCUAU	5997-6019
AD-796318.1	A-1524655.1	2331	UCGUGGCUCCUUGUUUUCUGA	1915-1935	A-1524656.1	2332	UCAGAAACAAGGAGCCACGAAU	1913-1935
AD-800849.2	A-1533475.1	2333	CCUUUCUUCUUUCAUAUCCCA	6974-6994	A-1533476.1	2334	UGGGAUAUGAAAGAAGAAAGGCU	6972-6994
AD-800487.1	A-1532751.1	2335	CAUCUUUUCACAGGAUUGUAA	6573-6593	A-1532752.1	2335	UUACAAUCCUGUGAAAAGAUGAC	6571-6593
AD-801835.1	A-1535447.1	2337	CUGUUGGAAAUAGGUUUUGAA	8222-8242	A-1535448.1	2338	UUCAAAACCUAUUUCCAACAGGC	8220-8242
AD-799936.1	A-1531651.1	2339	GGGAGAUGGAUUCUCUUCGUA	5859-5879	A-1531652.1	2340	UACGAAGAGAAUCCAUCUCCCCA	5857-5879
AD-801884.2	A-1535545.1	2341	UUGAAUUCAAUCUACCGUUAA	8328-8348	A-1535546.1	2342	UUAACGGUAGAUUGAAUUCAAAU	8326-8348
AD-801747.2	A-1535271.1	2343	UCAUCUUAGGCUAUUUGAACA	8122-8142	A-1535272.1	2344	UGUUCAAAUAGCCUAAGAUGAAU	8120-8142
AD-800387.2	A-1532551.1	2345	UGAUUCUUUAAGAAUCGUAAA	6449-6469	A-1532552.1	2345	UUUACGAUUCUUAAAGAAUCAUC	6447-6469

【表６－８】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列　(5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列 (5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-800606.2	A-1532989.1	2347	GUAAUGGACAUUAGUUAUGAA	6714-6734	A-1532990.1	2348	UUCAUAACUAAUGUCCAUUACUU	6712-6734
AD-802945.2	A-1537660.1	2349	UUGAGACUGACACAUUGUAAA	9699-9719	A-1537661.1	2350	UUUACAAUGUGUCAGUCUCAAGU	9697-9719
AD-801886.2	A-1535549.1	2351	GAAUUCAAUCUACCGUUAUUA	8330-8350	A-1535550.1	2352	UAAUAACGGUAGAUUGAAUUCAA	8328-8350
AD-800386.2	A-1532549.1	2353	AUGAUUCUUUAAGAAUCGUAA	6448-6468	A-1532550.1	2354	UUACGAUUCUUAAAGAAUCAUCA	6446-6468
AD-801832.1	A-1535441.1	2355	AGCCUGUUGGAAAUAGGUUUA	8219-8239	A-1535442.1	2356	UAAACCUAUUUCCAACAGGCUUG	8217-8239
AD-800060.1	A-1531899.1	2357	CGUGCUUAUAGACGUUACCGA	5990-6010	A-1531900.1	2358	UCGGUAACGUCUAUAAGCACGCU	5988-6010
AD-798332.1	A-1528540.1	2359	UUUAGUGGCAAACACUCUUGA	4114-4134	A-1528541.1	2360	UCAAGAGUGUUUGCCACUAAAGU	4112-4134
AD-802141.2	A-1536059.1	2361	ACCUCUCUUUCCAUGUAGAUA	8705-8725	A-1536060.1	2362	UAUCUACAUGGAAAGAGAGGUCU	8703-8725
AD-801251.1	A-1534279.1	2363	CAACUUACUUUCCUAAAUUAA	7456-7476	A-1534280.1	2364	UUAAUUUAGGAAAGUAAGUUGGU	7454-7476
AD-797963.1	A-1527829.1	2365	GCUGAACCUAUGAAUUCCGAA	3725-3745	A-1527830.1	2366	UUCGGAAUUCAUAGGUUCAGCCU	3723-3745
AD-800297.2	A-1532371.1	2367	UAUCAAAAUAUUCUCGAAGGA	6359-6379	A-1532372.1	2368	UCCUUCGAGAAUAUUUUGAUAAA	6357-6379
AD-801658.2	A-1535093.1	2369	ACAUCCGUUAUUACUUUGAGA	8033-8053	A-1535094.1	2370	UCUCAAAGUAAUAACGGAUGUUG	8031-8053
AD-801676.2	A-1535129.1	2371	AGACAUUUGUCCUAAUCUACA	8051-8071	A-1535130.1	2372	UGUAGAUUAGGACAAAUGUCUCA	8049-8071
AD-799683.1	A-1531160.1	2373	UGCCACUGAAGAAAGUACUGA	5593-5613	A-1531161.1	2374	UCAGUACUUUCUUCAGUGGCAAC	5591-5613
AD-800486.1	A-1532749.1	2375	UCAUCUUUUCACAGGAUUGUA	6572-6592	A-1532750.1	2376	UACAAUCCUGUGAAAAGAUGACA	6570-6592

【表６－９】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列　(5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列 (5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-798672.1	A-1529207.1	2377	CGGACUUGGUUACCUAUCUCA	4474-4494	A-1529208.1	2378	UGAGAUAGGUAACCAAGUCCGAC	4472-4494
AD-802145.2	A-1536067.1	2379	CUCUUUCCAUGUAGAUUACUA	8709-8729	A-1536068.1	2380	UAGUAAUCUACAUGGAAAGAGAG	8707-8729
AD-801540.2	A-1534857.1	2381	ACAACUUUCACUAAUUUGCUA	7834-7854	A-1534858.1	2382	UAGCAAAUUAGUGAAAGUUGUUU	7832-7854
AD-801654.2	A-1535085.1	2383	UACAACAUCCGUUAUUACUUA	8029-8049	A-1535086.1	2384	UAAGUAAUAACGGAUGUUGUAAA	8027-8049
AD-798667.1	A-1529197.1	2385	AAUGUCGGACUUGGUUACCUA	4469-4489	A-1529198.1	2385	UAGGUAACCAAGUCCGACAUUAU	4467-4489
AD-801655.2	A-1535087.1	2387	ACAACAUCCGUUAUUACUUUA	8030-8050	A-1535088.1	2388	UAAAGUAAUAACGGAUGUUGUAA	8028-8050
AD-795826.1	A-1523683.1	2389	CUUCUUAGCCUUGUUUAGGCA	1348-1368	A-1523684.1	2390	UGCCUAAACAAGGCUAAGAAGGC	1346-1368
AD-801490.2	A-1534757.1	2391	ACACAGGUAGAAUGUAGUUUA	7770-7790	A-1534758.1	2392	UAAACUACAUUCUACCUGUGUAG	7768-7790
AD-797964.1	A-1527831.1	2393	CUGAACCUAUGAAUUCCGAUA	3726-3746	A-1527832.1	2394	UAUCGGAAUUCAUAGGUUCAGCC	3724-3746
AD-800389.2	A-1532555.1	2395	AUUCUUUAAGAAUCGUAAGAA	6451-6471	A-1532556.1	2395	UUCUUACGAUUCUUAAAGAAUCA	6449-6471
AD-800388.2	A-1532553.1	2397	GAUUCUUUAAGAAUCGUAAGA	6450-6470	A-1532554.1	2398	UCUUACGAUUCUUAAAGAAUCAU	6448-6470
AD-802070.2	A-1535917.1	2399	GUUUCAGGAAUGUCUACUUGA	8614-8634	A-1535918.1	2400	UCAAGUAGACAUUCCUGAAACAA	8612-8634
AD-801601.2	A-1534979.1	2401	UAUAGAAACAAAGAUUUAUGA	7958-7978	A-1534980.1	2402	UCAUAAAUCUUUGUUUCUAUAGG	7956-7978
AD-801653.1	A-1535083.1	2403	UUACAACAUCCGUUAUUACUA	8028-8048	A-1535084.1	2404	UAGUAAUAACGGAUGUUGUAAAA	8026-8048
AD-802071.2	A-1535919.1	2405	UUUCAGGAAUGUCUACUUGUA	8615-8635	A-1535920.1	2405	UACAAGUAGACAUUCCUGAAACA	8613-8635

【表６－１０】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列　(5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列 (5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-800968.2	A-1533713.1	2407	GAUAAUAGUCUCUUAAACUCA	7153-7173	A-1533714.1	2408	UGAGUUUAAGAGACUAUUAUCAG	7151-7173
AD-800667.2	A-1533111.1	2409	AGAGGUUAUUCUAUAUUJUUGA	6784-6804	A-1533112.1	2410	UCAAAAUAUAGAAUAACCUCUGU	6782-6804
AD-800008.2	A-1531795.1	2411	UCACAACCACACUAAAACGGA	5937-5957	A-1531796.1	2412	UCCGUUUUAGUGUGGUUUGUGAUG	5935-5957
AD-802016.2	A-1535809.1	2413	ACACAAUUUCUCUUCUAGCAUA	8500-8520	A-1535810.1	2414	UAUGCUAAGAAGAAAUUGUGUUG	8498-8520
AD-799549.1	A-1530912.1	2415	UCAUCCUGGAAGUUCAGUUGA	5458-5478	A-1530913.1	2416	UCAACUGAACUUCCAGGAUGAAC	5456-5478
AD-800706.2	A-1533189.1	2417	UUGCAUCAGAACCAAUUUAUA	6826-6846	A-1533190.1	2418	UAUAAAUUGGUUCUGAUGCAAUG	6824-6846
AD-801746.2	A-1535269.1	2419	UUCAUCUUAGGCUAUUUGAAA	8121-8141	A-1535270.1	2420	UUUCAAAUAGCCUAAGAUGAAUG	8119-8141
AD-801721.2	A-1535219.1	2421	GAUUCUUUUAUACCAUCUUAGA	8096-8116	A-1535220.1	2422	UCUAAGAUGGUAUAAAGAAUCUU	8094-8116
AD-802205.2	A-1536187.1	2423	AUAAUCGCUGAACUUAUUACA	8786-8806	A-1536188.1	2424	UGUAAUAAGUUCAGCGAUUAUAA	8784-8806
AD-801680.2	A-1535137.1	2425	AUUUGUCCUAAUCUACGUAUA	8055-8075	A-1535138.1	2426	UAUACGUAGAUUAGGACAAUGU	8053-8075
AD-800470.1	A-1532717.1	2427	UUUUACAUCUGCCUUGUCAUA	6556-6576	A-1532718.1	2428	UAUGACAAGGCAGAUGUAAAAGU	6554-6576
AD-801678.2	A-1535133.1	2429	ACAUUUGUCCUAAUCUACGUA	8053-8073	A-1535134.1	2430	UACGUAGAUUAGGACAAAUGUCU	8051-8073
AD-801022.2	A-1533821.1	2431	UGUUUAGUCAUCCUUUCGCUA	7207-7227	A-1533822.1	2432	UAGCGAAAGGAUGACUAAACAAU	7205-7227
AD-801309.2	A-1534395.1	2433	UCUCCUUAAAAUUCUAUGAUA	7532-7552	A-1534396.1	2434	UAUCAUAGAAUUUUAAGGAGAAG	7530-7552
AD-800496.2	A-1532769.1	2435	ACAGGAUUGUAAUUAGUCUUA	6582-6602	A-1532770.1	2436	UAAGACUAAUUACAAUCCUGUGA	6580-6602

【表６－１１】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列　(5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列 (5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-801738.2	A-1535253.1	2437	UAGGUUCAUUCAUCUUAGGCA	8113-8133	A-1535254.1	2438	UGCCUAAGAUGAAUGAACCUAAG	8111-8133
AD-801539.2	A-1534855.1	2439	AACAACUUUCACUAAUUUGCA	7833-7853	A-1534856.1	2440	UGCAAAUUAGUGAAAGUUGUUUU	7831-7853
AD-799010.2	A-1529846.1	2441	AAGCCUUUGAUAUUAGUAUCA	4842-4862	A-1529847.1	2442	UGAUACUAAAUAUCAAAGGCUUGA	4840-4862
AD-800850.2	A-1533477.1	2443	CUUUCUUCUUUCAUAUCCCUA	6975-6995	A-1533478.1	2444	UAGGGAUAUGAAAGAAGAAAGGC	6973-6995
AD-800494.2	A-1532765.1	2445	UCACAGGAUUGUAAUUAGUCA	6580-6600	A-1532766.1	2445	UGACUAAUUACAAUCCUGUGAAA	6578-6600
AD-798614.1	A-1529091.1	2447	UUGCCCUAUGAAUGUUAGUA	4410-4430	A-1529092.1	2448	UACUAACAUUCAUAAGGGCAAAA	4408-4430
AD-800709.2	A-1533195.1	2449	CAUCAGAACCAAUUUAUAUGA	6829-6849	A-1533196.1	2450	UCAUAUAAAUUGGUUCUGAUGCA	6827-6849
AD-801888.2	A-1535553.1	2451	AUUCAAUCUACCGUUAUUUCA	8332-8352	A-1535554.1	2452	UGAAAUAACGGUAGAUUGAAUUC	8330-8352
AD-801035.2	A-1533847.1	2453	UUUCGCUGUAAGCAAAGUUGA	7220-7240	A-1533848.1	2454	UCAACUUUGCUUACAGCGAAAGG	7218-7240
AD-801020.2	A-1533817.1	2455	AUUGUUUAGUCAUCCUUUCGA	7205-7225	A-1533818.1	2455	UCGAAAGGAUGACUAAACAAUAC	7203-7225
AD-801675.2	A-1535127.1	2457	GAGACAUUUGUCCUAAUCUAA	8050-8070	A-1535128.1	2458	UUAGAUUAGGACAAAUGUCUCAA	8048-8070
AD-801228.2	A-1534233.1	2459	UUGCCAACUUGCUCUCUUGCA	7433-7453	A-1534234.1	2460	UGCAAGAGCAAGUUGGCAAGA	7431-7453
AD-798984.1	A-1529794.1	2461	AUGUAUAUUUGACCUAGUGAA	4816-4836	A-1529795.1	2462	UUCACUAGGUCAAAUAUACAUCC	4814-4836
AD-800495.2	A-1532767.1	2463	CACAGGAUUGUAAUUAGUCUA	6581-6601	A-1532768.1	2464	UAGACUAAUUACAAUCCUGUGAA	6579-6601
AD-801957.2	A-1535691.1	2465	GAUGUUUGACAGGUUCGUGUA	8404-8424	A-1535692.1	2465	UACACGAACCUGUCAAACAUCUU	8402-8424

【表６－１２】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列　(5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列 (5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-801399.2	A-1534575.1	2467	UAGCUGUAGACAUCUAGUUUA	7625-7645	A-1534576.1	2468	UAAACUAGAUGUCUACAGCUAAU	7623-7645
AD-801489.2	A-1534755.1	2469	UACACAGGUAGAAUGUAGUUA	7769-7789	A-1534756.1	2470	UAACUACAUUCUACCUGUGUAGC	7767-7789
AD-800974.2	A-1533725.1	2471	AGUCUCUUAAACUCUUUUGUA	7159-7179	A-1533726.1	2472	UACAAAAGAGUUUAAGAGACUAU	7157-7179
AD-800007.2	A-1531793.1	2473	AUCACAACCACACUAAAACGA	5936-5956	A-1531794.1	2474	UCGUUUUAGUGUGGUUGUGAUGG	5934-5956
AD-801679.2	A-1535135.1	2475	CAUUUGUCCUAAUCUACGUAA	8054-8074	A-1535136.1	2476	UUACGUAGAUUAGGACAAAUGUC	8052-8074
AD-798031.1	A-1527964.1	2477	CUGCCAAGUUAACAUAGAGUA	3793-3813	A-1527965.1	2478	UACUCUAUGUUAACUUGGCAGCA	3791-3813
AD-801397.2	A-1534571.1	2479	AUUAGCUGUAGACAUCUAGUA	7623-7643	A-1534572.1	2480	UACUAGAUGUCUACAGCUAAUGC	7621-7643
AD-800975.2	A-1533727.1	2481	GUCUCUUAAACUCUUUUGUCA	7160-7180	A-1533728.1	2482	UGACAAAAGAGUUUAAGAGACUA	7158-7180
AD-801677.2	A-1535131.1	2483	GACAUUUGUCCUAAUCUACGA	8052-8072	A-1535132.1	2484	UCGUAGAUUAGGACAAAUGUCUC	8050-8072
AD-801723.2	A-1535223.1	2485	UUCUUUAUACCAUCUUAGGUA	8098-8118	A-1535224.1	2486	UACCUAAGAUGGUAUAAAGAAUC	8096-8118
AD-801491.2	A-1534759.1	2487	CACAGGUAGAAUGUAGUUUUA	7771-7791	A-1534760.1	2488	UAAAACUACAUUCUACCUGUGUA	7769-7791
AD-802153.2	A-1536083.1	2489	AUGUAGAUUACUGUUUGUACA	8717-8737	A-1536084.1	2490	UGUACAAACAGUAAUCUACAUGG	8715-8737
AD-801140.2	A-1534057.1	2491	UCACUUGUAUACAAUCCCGUA	7325-7345	A-1534058.1	2492	UACGGGAUUGUAUACAAGUGAUG	7323-7345
AD-801745.2	A-1535267.1	2493	AUUCAUCUUAGGCUAUUUGAA	8120-8140	A-1535268.1	2494	UUCAAAUAGCCUAAGAUGAAUGA	8118-8140
AD-801744.2	A-1535265.1	2495	CAUUCAUCUUAGGCUAUUUGA	8119-8139	A-1535266.1	2496	UCAAAUAGCCUAAGAUGAAUGAA	8117-8139

【表６－１３】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列　（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-802106.2	A-1535989.1	2497	AGAGCUUAUUAAGUAUAAGCA	8670-8690	A-1535990.1	2498	UGCUUAUACUUAAUAAGCUCUUU	8668-8690
AD-800384.2	A-1532545.1	2499	UGAUGAUUCUUUAAGAAUCGA	6446-6466	A-1532546.1	2500	UCGAUUCUUAAAGAAUCAUCAGU	6444-6466
AD-796041.1	A-1524103.1	2501	CAACAGAUGUUAGACCGUCUA	1568-1588	A-1524104.1	2502	UAGACGGUCUAACAUCUGUUGAA	1566-1588

【０７７８】

【表７－１】

表5A. 例示的ヒトSCN9A siRNA修飾一本鎖および二重鎖配列

1列目は二重鎖名を示し、二重鎖名の小数点後の数字は単にバッチ生産番号を指す。2列目はセンス配列名を示す。3列目は4列目の配列の配列IDを示す。4列目は、本明細書において記載される二重鎖での使用に適したセンス鎖の修飾配列を示す。5列目はアンチセンス配列名を示す。6列目は7列目の配列の配列IDを示す。7列目は、本明細書において記載される二重鎖、例えば、該表の同じ行のセンス配列を含む二重鎖での使用に適した修飾アンチセンス鎖の配列を示す。8列目は、7列目のアンチセンス鎖と相補的である、標的mRNA（NM_002977.3)における位置を示す。9列目は8列目の配列のID配列IDを示す。

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5′-3′）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5′-3′）	NM_002977.3における mRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-961208.1	A-1812652.1	2503	ususgug(Ahd)cudTudAaguuuagugaL96	A-1812653.1	2593	VPusdCsacdTadAacudAadAgdTcacaasusa	UAUUGUGACUUUAAGUUUAGUGG	3516
AD-961207.1	A-1812650.1	2504	usasuug(Uhd)gadCudTuaaguuuagaL96	A-1812651.1	2594	VPusdCsuadAadCuuaadAgdTcdAcaauasagsg	CUUAUUGJGACUUUAAGUUUAGJ	3517
AD-1010662.1	A-1851786.1	2505	ususcug(Uhd)gudAgdGagaauucacaL96	A-1875200.1	2595	VPusdGsugdAadTucucdCudAcdAcagaasgsca	GCUUCUGUGUAGGAGAAUUCACU	3518
AD-961188.1	A-1812612.1	2506	csasuga(Uhd)cudTcdTuugucguagaL96	A-1812613.1	2596	VPusdCsuadCgdAcaaadGadAgdAucaugsusa	UACAUGAUCUUCUUUGUCGUAGJ	3519
AD-1010663.1	A-1851796.1	2507	usgsuag(Ghd)agdAadTucacuuuucaL96	A-1875201.1	2597	VPusdGsaadAadGugaadTudCudCcuacascsa	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	3520
AD-1010661.1	A-1851664.1	2508	usgsucg(Ahd)gudAcdAcuuuuacugaL96	A-1875199.1	2598	VPusdCsagdTadAaagudGudAcdTcgacasusu	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	3521
AD-961189.1	A-1812614.1	2509	asusgau(Chd)uudCudTugucguaguaL96	A-1812615.1	2599	VPusdAscudAcdGacaadAgdAadGaucausgsu	ACAUGAUCUUCUUUGUCGUAGUG	3522

【表７－２】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_002977.3における mRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-1010671.1	A-1853827.1	2510	asuscug(Ahd)gadCudGaauuugccgaL96	A-1875209.1	2600	VPusdCsggdCadAauucdAgdTcdTcagsuscsc	GGAUCUGAGACUGAAUUUGCCGA	3523
AD-961190.1	A-1812616.1	2511	usgsauc(Urd)ucdTudTgucguagugaL96	A-1812617.1	2601	VPusdCsacdTacCgacadAadGadAgaucasusg	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGA	3524
AD-961179.1	A-1812594.1	2512	asasggg(Ahd)aadAcdAaucuuccguaL96	A-1812595.1	2602	VPusdAscgdGadAgauudGudTudTcccuususg	CAAAGGGAAAACAAUCUUCCGUU	3525
AD-961342.1	A-1812920.1	2513	asgscuu(Grd)aadGudAaaauuagacaL96	A-1812921.1	2603	VPusdGsucdTadAuuuudAccdTudCaagcususa	UAAGCUUGAAGUAAAAUUAGACC	3526
AD-1010673.1	A-1854804.1	2514	usgscua(Urd)agdGadAauuuggucuaL96	A-1875211.1	2604	VPusdAsgadCcdAaaudTcdCudAuagcasasg	CUUGCUAUAGGAAAUUUGGUCUU	3527
AD-961192.1	A-1812620.1	2515	asuscuu(Chd)uudTgdTcguagugauaL96	A-1812621.1	2605	VPusdAsucdAcdTacgadCadAadGaagauscsa	UGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAUU	3528
AD-961191.1	A-1812618.1	2516	gsasucu(Urd)cudTudGucguagugaaL96	A-1812619.1	2606	VPusdTscadCudCAcgacdAadAgdAagaucsasu	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	3529
AD-1010693.1	A-1863139.1	2517	ususauu(Ghd)cadTcdAcuuguauacaL96	A-1875231.1	2607	VPusdGsuadTadCaagudGadTgdCaauaasasu	AUUUAUUGCAUCACUUGUAUACA	3530
AD-961334.1	A-1812904.1	2518	csasaca(Chd)aadTudTcuucuuagcaL96	A-1812905.1	2608	VPusdGscudAadGaagadAadTudGuguugsusu	AACAACACAAUUUCUUCUUAGCA	3531
AD-1010697.1	A-1864516.1	2519	csusguu(Ghd)gadAadTagguuuugaaL96	A-1875235.1	2609	VPusdTscadAacAccuadTudTcdCaacagsgsc	GCCUGUUGGAAAUAGGUUUUGAU	3532
AD-961203.1	A-1812642.1	2520	ususugu(Ahd)gadTcdTugcaauuacaL96	A-1812643.1	2610	VPusdGsuadAudTgcaadGadTcdTacaaasasg	CUUUUGUAGAUCUUGCAAUUACC	3533
AD-1010664.1	A-1852529.1	2521	usgsguu(Uhd)cadGcdAcagauucagaL96	A-1875202.1	2611	VPusdCsugdAadTcugudGcdTgdAaaccascsa	UGUGGUUUCAGCACAGAUUCAGG	3534
AD-1010698.1	A-1865925.1	2522	ususgau(Ahd)gudTadCcuaguuugcaL96	A-1875236.1	2612	VPusdGscadAadCuaggdTadAcdTaucaasasa	UUUUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	3535

【表７－３】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_002977.3におけるmRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-961187.1	A-1812610.1	2523	ascsaug(Ahd)ucdTudCuuugucguaaL96	A-1812611.1	2613	VPusdTsacdGadCaaagdAadGadTcaugusasg	CUACAUGAUCUUCUUUGUCGUAG	3536
AD-961350.1	A-1812936.1	2524	gsusuug(Ahd)acdAcdAaaucuuucgaL96	A-1812937.1	2614	VPusdCsgadAadGauuudGudGudTcaaacscsu	AGGUUUGAACACAAAUCUUUCGG	3537
AD-1010700.1	A-1866708.1	2525	usgsaga(Chd)ugdAcdAcauguaauaL96	A-1875238.1	2615	VPusdAsuudAcdAaugudGudCadGucucasasg	CUUGAGACUGACACAUUGUAAUA	3538
AD-961182.1	A-1812600.1	2526	asusguc(Ghd)agdTadCacuuuuacuaL96	A-1812601.1	2616	VPusdAsgudAadAaguggdTadCudCgacaususu	AAAUGUCGAGUACACUUUUACUG	3539
AD-1010699.1	A-1865927.1	2527	usgsaua(Ghd)uudAcdCuaguuugcaaL96	A-1875237.1	2617	VPusdTsgcdAadAcuagdGudAadCuaucasasa	UUUGAUAGUUACCUAGUUUGCAA	3540
AD-1010696.1	A-1864159.1	2528	usasuau(Uhd)uudAcdAacauccguuaL96	A-1875234.1	2618	VPusdAsacdGgdAuguudGudAadAauauasusc	GAUAUAUUUUACAACAUCCGUUA	3541
AD-961321.1	A-1812878.1	2529	csusuua(Uhd)acdCadTcuuagguucaL96	A-1812879.1	2619	VPusdGsaadCcdTaagadTgdGudAuaaagsasa	UUCUUUAJACCAUCUUAGGUUCA	3542
AD-961279.1	A-1812794.1	2530	asusgua(Chd)agdAgdGuuauucuauaL96	A-1812795.1	2620	VPusdAsuadGadAuaacdCudCudGuacaususg	CAAUGUACAGAGGUUAUUCUAUA	3543
AD-1010672.1	A-1854206.1	2531	gscsguu(Ghd)uadGudTccuaucuccaL96	A-1875210.1	2621	VPusdGsgadGadTaggadAcdTadCaacgcscsu	AGGCGUUGUAGUUCCUAUCUCCU	3544
AD-961226.1	A-1812688.1	2532	asasguc(Ahd)agdTudCcaaaucguuaL96	A-1812689.1	2622	VPusdAsacdGadTuuggdAadCudTgacuusgsc	GCAAGUCAAGUUCCAAAUCGUUC	3545
AD-961225.1	A-1812686.1	2533	gscsaag(Uhd)cadAgdTuccaaaucgaL96	A-1812687.1	2623	VPusdCsgadTudTggaadCudTgdAcuugcsasg	CUGCAAGUCAAGUUCCAAAUCGU	3546
AD-1010665.1	A-1852599.1	2534	ususggc(Ahd)gadAadCcccgauuauaL96	A-1875203.1	2624	VPusdAsuadAudCagggdTudTcdTgccaasusu	AAUUGGCAGAAACCCUGAUUAUG	3547

【表７－４】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_002977.3における mRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-961259.1	A-1812754.1	2535	csusgau(Uhd)ucdCudAagaaaggugaL96	A-1812755.1	2625	VPusdCsacdCucTucudAgdGadAaucagsasg	CUCUGAUUUCCUAAGAAAGGUGG	3548
AD-961201.1	A-1812638.1	2536	uscsgug(Ghd)cudCcdTuguuuucugaL96	A-1812639.1	2626	VPusdCsagdAadAacaadGgdAgdCcacgasasu	AUUCGUGGCUCCUUGUUUUCUGC	3549
AD-1010674.1	A-1854836.1	2537	gsuscuu(Uhd)acdTgdGaaucuuugcaL96	A-1875212.1	2627	VPusdGscadAadGauucdCadGudAaagcscsa	UGGUCUUUACUGGAAUCUUUGCA	3550
AD-1010670.1	A-1853318.1	2538	csusucu(Ghd)aadAcdAuccaaacugaL96	A-1875208.1	2628	VPusdCsagdTucTggaudGudTudCagaagsasa	UUCUUCUGAAACAUCCAAACUGA	3551
AD-961206.1	A-1812648.1	2539	ususgcu(Afd)uadGgdAaauuuggucaL96	A-1812649.1	2629	VPusdGsacdCadAauuudCcdTadTagcasgsu	ACUUGCUAUAGGAAAUUUGGUCU	3552
AD-961326.1	A-1812888.1	2540	asgscccu(Ghd)uudGgdAaauaggcuuuaL96	A-1812889.1	2630	VPusdAsaadCccTauudCcdAadCaggcususg	CAAGCCUGUUGGAAAUAGGUUUU	3553
AD-961239.1	A-1812714.1	2541	asusguu(Uhd)cudAgdCugauuugauaL96	A-1812715.1	2631	VPusdAsucdAadAucagdCudAgdAaacausasc	GUAUGUUUCUAGCUGAUUUGAUU	3554
AD-1010660.1	A-1850886.1	2542	ususgca(Ahd)gcdCudCuuaugugagaL96	A-1875198.1	2632	VPusdCsucdAccAuaagdAgdGcdTugcaascsc	GGUUGCAAGCCUCUUAUGUGAGG	3555
AD-1010677.1	A-1857611.1	2543	ususuag(Uhd)ggdCadAacacucuugaL96	A-1875215.1	2633	VPusdCsaadGadGuguudTgdCcdAcuaaasgsu	ACUUUAGUGGCAAACACUCUUGG	3556
AD-1010690.1	A-1862528.1	2544	gsascuu(Ahd)ccdTudTagaguauugaL96	A-1875228.1	2634	VPusdCsaadTacCucuadAadGgdTaagu:susu	AAGACUUACCUUUAGGUAUUGU	3557
AD-961202.1	A-1812640.1	2545	gsgscgu(Uhd)gudAgdTuccuaucucaL96	A-1812641.1	2635	VPusdGsagdAudAggaadCudAcdAacgccsusu	AAGGCGUUGUAGUUCCUAUCUCC	3558
AD-1010668.1	A-1852884.1	2546	ususugu(Chd)gudAgdTgauuuuccuaL96	A-1875206.1	2636	VPusdAsggdAadAaucadCudAcdGacaaasgsa	UCUUUGUCGUAGUGAUUUUCCUG	3559
AD-1010694.1	A-1863376.1	2547	csasacu(Uhd)acdTudTccuaaauuaaL96	A-1875232.1	2637	VPusdTsaadTucTaggadAadGudAagucgsgsu	ACCAACUUACUUUCCUAAAUUAU	3560
AD-1010679.1	A-1859377.1	2548	gsusaug(Uhd)uudCudAgcugauuugaL96	A-1875217.1	2638	VPusdCsaadAudCagcudAgdAadAcauacscsu	AGGUAUGUUUCUAGCUGAUUUGA	3561

【表７－５】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列 (5'-3')	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列 (5'-3')	NM_002977.3における mRNA標的配列	配列番号 (mRNA標的)
AD-961257.1	A-1812750.1	2549	gsascag(Ahd)gadTg dAugauuuacual96	A-1812751.1	2639	VPusdAsgudAadAuca udCadTcdTcugucsusc	GAGACAGAGAUGAUG AUUUACUC	3562
AD-961245.1	A-1812726.1	2550	gsasgau(Ghd)gadTu dCucuucguucal96	A-1812727.1	2640	VPusdGsaadCgdAaga gdAadTcdCaucucscsc	GGGAGAUGGAUUCUC UUCGUUCA	3563
AD-1010692.1	A-1863006.1	2551	ususccu(Ghd)audAu dGcaguuaguual96	A-1875230.1	2641	VPusdAsacdTadAcugc dAudAudCaggaasgsg	CCUUCCUGAUAUGCAG UUAGUUG	3564
AD-1010695.1	A-1863481.1	2552	csasccu(Uhd)cudCc dTuaaaauucual96	A-1875233.1	2642	VPusdAsgadAudTuua adGgdAgdAaggugsas c	GUCACCUUCUCCUUAA AAUUCUA	3565
AD-961285.1	A-1812806.1	2553	csusgau(Ahd)audAg dTcucuuaaaacal96	A-1812807.1	2643	VPusdGsuudTadAgag adCudAudTaucagsus a	UACUGAUAAUAGUCUC UUAAACU	3566
AD-961300.1	A-1812836.1	2554	csusaaa(Uhd)uadTg dGaaguaaucual96	A-1812837.1	2644	VPusdAsgadTudAcuu cdCadTadAuuuagsgsa	UCCUAAAUUAUGGAAG UAAUCUU	3567
AD-961320.1	A-1812876.1	2555	uscsuuu(Ahd)uadCc dAucuuagguual96	A-1812877.1	2645	VPusdAsacdCudAaga udGgdTadTaaagasasu	AUUCUUUAUACCAUCU UAGGUUC	3568
AD-1010684.1	A-1860794.1	2556	gsgsaga(Uhd)ggdAu dTcucuucguual96	A-1875222.1	2646	VPusdAsacdGadAgag adAudCcdAucucccscsc	GGGGAGAJGGAUUCU CUUCGUUC	3569
AD-1010669.1	A-1853216.1	2557	usgsaau(Ahd)uadCa dAguauuaggaal96	A-1875207.1	2647	VPusdTsccdTadAuacu dTgdTadTauucasgsc	GCUGAAUAUACAAGUA UUAGGAG	3570
AD-1010680.1	A-1859383.1	2558	gsusuuc(Uhd)agdCu dGauuugauugal96	A-1875218.1	2648	VPusdCsaadTcdAaauc dAgdCudAgaaacsasu	AUGUUUCJAGCUGAU UUGAUUGA	3571
AD-961227.1	A-1812690.1	2559	asgsuca(Ahd)gudTc dCaaaucguucal96	A-1812691.1	2649	VPusdGsaadCgdAuuu gdGadAcdTugacusus g	CAAGUCAAGUUCCAAA UCGUUCC	3572
AD-961243.1	A-1812722.1	2560	csasucu(Ghd)uudGg dAauauucuacal96	A-1812723.1	2650	VPusdGsuadGadAuau udCcdAadCagaugsgsg	CCCAUCUGUUGGAAUA UUCUACU	3573
AD-961221.1	A-1812678.1	2561	csusgaa(Chd)cudAu dGaauuccgaual96	A-1812679.1	2651	VPusdAsucdGgdAauu cdAudAgdGuucagscsc	GGCUGAACCUAUGAAU UCCGAUG	3574

【表７－６】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_002977.3におけるmRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-961271.1	A-1812778.1	2562	csusuuu(Chd)acdAgdGauuguauauuaL96	A-1812779.1	2652	VPusdAsaudTadCaaucdCudGudGaaaagsasu	AUCUUUUCACAGGAUUGUAAUUA	3575
AD-961251.1	A-1812738.1	2563	asgscgu(Ghd)cudTadTagacguuacaL96	A-1812739.1	2653	VPusdGsuadAcdGucuadTadAgdCacgcusgsa	UCAGCGUGCUUAUAGACGUUACC	3576
AD-961296.1	A-1812828.1	2564	csusucc(Uhd)gadTadTgcaguuaguaL96	A-1812829.1	2654	VPusdAscudAadCugcadTadTcdAggaagsgsa	UCCUUCCUGAUAUGCAGUUAGUU	3577
AD-961246.1	A-1812728.1	2565	gsgsaag(Ahd)aadGgdTucaugucugaL96	A-1812729.1	2655	VPusdCsagdAcdAugaadCcdTudTcuuccsasu	AUGGAAGAAAGGUUCAUGUCUGC	3578
AD-1010688.1	A-1861826.1	2566	gsusaga(Ahd)aadCudTuuacaucugaL96	A-1875226.1	2656	VPusdCsagdAudGuaaadAgdTudTucuacsasu	AUGUAGAAAACUUUUACAUCUGC	3579
AD-961269.1	A-1812774.1	2567	uscsauc(Uhd)uudTcdAcaggauugуaL96	A-1812775.1	2657	VPusdAscadAudCcugudGadAadAgaugascsa	UGUCAUCUUUUCACAGGAUUGUA	3580
AD-1010691.1	A-1862804.1	2568	gscscca(Ahd)aadTadCugauaauagaL96	A-1875229.1	2658	VPusdCsuadTudAucagdTadTudTugggcsasg	CUGCCCAAAAUACUGAUAAUAGU	3581
AD-1010689.1	A-1861844.1	2569	ususuua(Chd)audCudGccuugucauaL96	A-1875227.1	2659	VPusdAsugdAcdAaggcdAgdAudGuaaaasgsu	ACUUUUACAUCUGCCUUGUCAUC	3582
AD-1010667.1	A-1852732.1	2570	usasggc(Uhd)aadTgdAcccaagauuaL96	A-1875205.1	2660	VPusdAsaudCudTgggudCadTudAgccuasasa	UUUAGGCUAAUGACCCAAGAUUA	3583
AD-961252.1	A-1812740.1	2571	csgsugc(Uhd)uadTadGacguuaccgaL96	A-1812741.1	2661	VPusdCsggdTadAcgucdTadTadAgcacgscsu	AGCGUGCUUAUAGACGUUACCGC	3584
AD-1010666.1	A-1852704.1	2572	csusucu(Uhd)agdCcdTuguuuaggcaL96	A-1875204.1	2662	VPusdGsccdTadAacaadGgdCudAagaagsgsc	GCCUUCUUAGCCUUGUUUAGGCU	3585
AD-1010682.1	A-1860117.1	2573	usgsgaa(Uhd)audTcdTacuuuguuaaL96	A-1875220.1	2663	VPusdTsaadCadAagudAdGadAudAuuccasasc	GUUGGAAUAUUCUACUUUGUUAG	3586

【表７－７】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_002977.3における mRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-961196.1	A-1812628.1	2574	csusgaa(Uhd)audAcdAaguauuaggal96	A-1812629.1	2664	VPusdCscudAadTacuudGudAudAuucagscsc	GGCUGAAUAUACAAGUAUUAGGA	3587
AD-1010676.1	A-1857011.1	2575	csusgcc(Ahd)agdTudAacauagagual96	A-1875214.1	2665	VPusdAscudCudAugudAadCudTggcagscsa	UGCUGCCAAGUUAACAUAGAGUC	3588
AD-1010686.1	A-1860802.1	2576	usgsgau(Uhd)cudCudTcguucacagal96	A-1875224.1	2666	VPusdCsugdTgdAacgadAgdAgdAauccasusc	GAUGGAUJCUCUUCGUUCACAGA	3589
AD-1010675.1	A-1856353.1	2577	gscsaaa(Ghd)gudCadCaauuuccucal96	A-1875213.1	2667	VPusdGsagdGadAauugdTgdAcdCuuugcsusc	GAGCAAAGGUCACAAUUUCCUCA	3590
AD-961244.1	A-1812724.1	2578	usgscca(Chd)ugdAadGaaaguacugal96	A-1812725.1	2668	VPusdCsagdTadCuuucdTudCadGuggcasasc	GUUGCCACUGAAGAAAGUACUGA	3591
AD-961295.1	A-1812826.1	2579	cscsuuc(Chd)ugdAudAugcaguuagal96	A-1812827.1	2669	VPusdCsuadAcdTgcaudAudCadGgaaggsasu	AUCCUUCCUGAUAUGCAGUUAGU	3592
AD-961270.1	A-1812776.1	2580	csasucu(Uhd)uudCadCaggauuguaal96	A-1812777.1	2670	VPusdTsacdAadTccugdTgdAadAagaugsasc	GUCAUCUUUUCACAGGAUUGUAA	3593
AD-1010683.1	A-1860792.1	2581	gsgsgag(Ahd)ugdGadTucucuucgual96	A-1875221.1	2671	VPusdAscgdAadGagaadTcdCadTcucccscsa	UGGGGAGAUGGAUUCUCUUCGUU	3594
AD-1010678.1	A-1858274.1	2582	asasugu(Chd)ggdAcdTugguuaccual96	A-1875216.1	2672	VPusdAsggdTadAccaadGudCcdGacauusasu	AUAAUGUCGGACUUGGUUACCUA	3595
AD-1010681.1	A-1860028.1	2583	uscsauc(Chd)ugdGadAguucaguugal96	A-1875219.1	2673	VPusdCsaadCudGaacudTcdCadGgaugasasc	GUUCAUCCUGGAAGUUCAGUUGA	3596
AD-961233.1	A-1812702.1	2584	asusgua(Uhd)audTudGaccuagugaal96	A-1812703.1	2674	VPusdTscadCudAggucdAadAudAuacauscsc	GGAUGUAJAUUUGACCUAGUGAC	3597
AD-961200.1	A-1812636.1	2585	asgsuca(Chd)cadCudCagcauucgual96	A-1812637.1	2675	VPusdAscgdAadTgcugdAgdTgdGugacusgsa	UCAGUCACCACUCAGCAUUCGUG	3598
AD-961267.1	A-1812770.1	2586	asuscgu(Ahd)agdAgdAacucuguagal96	A-1812771.1	2676	VPusdCsuadCadGagudCudCudTacgaususc	GAAUCGUAAGAGAACUCUGUAGG	3599
AD-961220.1	A-1812676.1	2587	gscsuga(Ahd)ccdTadTgaauucgaal96	A-1812677.1	2677	VPusdTscgdGadAuucadTadGgdTucagcscsu	AGGCUGAACCUAUGAAUUCCGAU	3600

【表７－８】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_002977.3におけるmRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-961232.1	A-1812700.1	2588	csgsgac(Uhd)ugdGudTaccuaucucaL96	A-1812701.1	2678	VPusdGsagdAudAggudAcdCadAguccgsascu	GUCGGACUUGGUUACCUAUCUCU	3601
AD-1010685.1	A-1860796.1	2589	asgsaug(Ghd)audTcdTcuucguucaaL96	A-1875223.1	2679	VPusdTsgadAccdGaagadGadAudCcaucuscsc	GGAGAUGGAUUCUCUUCGUUCAC	3602
AD-1010687.1	A-1861054.1	2590	asgsacg(Uhd)uadCcdGcuuaaggcaaL96	A-1875225.1	2680	VPusdTsgcdCudTaagcdGgdTadAcgucusasu	AUAGACGUUACCGCUUAAGGCAA	3603
AD-961204.1	A-1812644.1	2591	usgsuag(Ahd)ucdTudGcaauuaccaaL96	A-1812645.1	2681	VPusdTsggdTadAuugcdAadGadTcuacasasa	UUUGUAGAUCUUGCAAUUACCAU	3604
AD-961231.1	A-1812698.1	2592	ususgcc(Chd)uudAudGaauguuagual96	A-1812699.1	2682	VPusdAscudAadCauucdAudAadGggcaasasa	UUUUGCCCUUAUGAAUGUUAGUC	3605

【０７７９】

表5B. 例示的ヒトSCN9A非修飾一本鎖および二重鎖配列

1列目は二重鎖名を示し、二重鎖名の小数点後の数字は単にバッチ生産番号を指す。2列目はセンス配列名を示す。3列目は4列目の配列の配列IDを示す。4列目は、本明細書において記載される二重鎖での使用に適したセンス鎖の修飾配列を示す。5列目は、4列目のセンス鎖の標的mRNA (NM_002977.3)における位置を示す。6列目はアンチセンス配列名を示す。7列目は8列目の配列の配列IDを示す。8列目は、本明細書において記載される二重鎖での使用に適したアンチセンス鎖の配列を、化学修飾を明示せずに示す。9列目は、8列目のアンチセンス鎖と相補的である、標的mRNA (NM_002977.3)における位置を示す。

二重鎖名	センス配列名	配列番号(センス)	センス配列 (5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号(アンチセンス)	アンチセンス配列 (5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲
AD-961208.1	A-1812652.1	2683	UUGUGACUTUAAGUUUAGUGA	2752-2772	A-1812653.1	2773	UCACTAAACUUAAAGTCACAAUA	2750-2772
AD-961207.1	A-1812650.1	2684	UAUUGUGACUTUAAGUUUAGA	2750-2770	A-1812651.1	2774	UCUAAACUUAAAGTCACAAUAAG	2748-2770
AD-1010662.1	A-1851786.1	2685	UUCUGUGUAGGAGAAUUCACA	867-887	A-1875200.1	2775	UGUGAATUCUCCUACACAGAAGC	865-887
AD-961188.1	A-1812612.1	2686	CAUGAUCUTCTUUGUCGUAGA	1475-1495	A-1812613.1	2776	UCUACGACAAAGAAGAUCAUGUA	1473-1495
AD-1010663.1	A-1851796.1	2687	UGUAGGAGAATUCACUUUUCA	872-892	A-1875201.1	2777	UGAAAAGUGAATUCUCCUACACA	870-892
AD-1010661.1	A-1851664.1	2688	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	803-823	A-1875199.1	2778	UCAGTAAAAGUGUACTCGACAUU	801-823
AD-961189.1	A-1812614.1	2689	AUGAUCUUCUTUGUCGUAGUA	1476-1496	A-1812615.1	2779	UACUACGACAAAGAAGAUCAUGU	1474-1496
AD-1010671.1	A-1853827.1	2690	AUCUGAGACUGAAUUUGCCGA	2036-2056	A-1875209.1	2780	UCGGCAAAUUCAGTCTCAGAUCC	2034-2056

【表８－２】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列　(5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列　(5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲
AD-961190.1	A-1812616.1	2691	UGAUCUUCTUTGUCGUAGUGA	1477-1497	A-1812617.1	2781	UCACTACGACAAAGAAGAUCAUG	1475-1497
AD-961179.1	A-1812594.1	2692	AAGGGAAAACAAUCUUCCGUA	619-639	A-1812595.1	2782	UACGGAAGAUUGUTUTCCCUUUG	617-639
AD-961342.1	A-1812920.1	2693	AGCUUGAAGUAAAAUUAGACA	8697-8717	A-1812921.1	2783	UGUCTAAUUUUACTUCAAGCUUA	8695-8717
AD-1010673.1	A-1854804.1	2694	UGCUAUAGGAAAUUUGGUCUA	2636-2656	A-1875211.1	2784	UAGACCAAAUUTCCUAUAGCAAG	2634-2656
AD-961192.1	A-1812620.1	2695	AUCUUCUUTGTCGUAGUGAUA	1479-1499	A-1812621.1	2785	UAUCACTACGACAAAGAAGAUCA	1477-1499
AD-961191.1	A-1812618.1	2696	GAUCUUCUTUGUCGUAGUGAA	1478-1498	A-1812619.1	2786	UTCACUACGACAAAGAAGAUCAU	1476-1498
AD-1010693.1	A-1863139.1	2697	UUAUUGCATCACUUGUAUACA	7327-7347	A-1875231.1	2787	UGUATACAAGUGATGCAAUAAAU	7325-7347
AD-961334.1	A-1812904.1	2698	CAACACAATUTCUUCUUAGCA	8508-8528	A-1812905.1	2788	UGCUAAGAAGAAATUGUGUUGUU	8506-8528
AD-1010697.1	A-1864516.1	2699	CUGUUGGAAATAGGUUUUGAA	8232-8252	A-1875235.1	2789	UTCAAAACCUATUTCCAACAGGC	8230-8252
AD-961203.1	A-1812642.1	2700	UUUGUAGATCTUGCAAUUACA	2541-2561	A-1812643.1	2790	UGUAAUTGCAAGATCTACAAAAG	2539-2561
AD-1010664.1	A-1852529.1	2701	UGGUUUCAGCACAGAUUCAGA	1286-1306	A-1875202.1	2791	UCUGAATCUGUGCTGAAACCACA	1284-1306
AD-1010698.1	A-1865925.1	2702	UUGAUAGUTACCUAGUUUGCA	9235-9255	A-1875236.1	2792	UGCAAACUAGGTAACTAUCAAAA	9233-9255
AD-961187.1	A-1812610.1	2703	ACAUGAUCTUCUUUGUCGUAA	1474-1494	A-1812611.1	2793	UTACGACAAAGAAGATCAUGUAG	1472-1494
AD-961350.1	A-1812936.1	2704	GUUUGAACACAAAUCUUUCGA	9184-9204	A-1812937.1	2794	UCGAAAGAUUUGUGUTCAAACCU	9182-9204

【表８－３】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列　(5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列　(5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲
AD-1010700.1	A-1866708.1	2705	UGAGACUGACACAUUGUAAUA	9710-9730	A-1875238.1	2795	UAUUACAAUGUGUCAGUCUCAAG	9708-9730
AD-961182.1	A-1812600.1	2706	AUGUCGAGTACACUUUUACUA	802-822	A-1812601.1	2796	UAGUAAAAGUGTACUCGACAUUU	800-822
AD-1010699.1	A-1865927.1	2707	UGAUAGUUACCUAGUUUGCAA	9236-9256	A-1875237.1	2797	UTGCAAACUAGGUAACUAUCAAA	9234-9256
AD-1010696.1	A-1864159.1	2708	UAUAUUUUACAACAUCCGUUA	8032-8052	A-1875234.1	2798	UAACGGAUGUUGUAAAAUAUAUC	8030-8052
AD-961321.1	A-1812878.1	2709	CUUUAUACCATCUUAGGUUCA	8110-8130	A-1812879.1	2799	UGAACCTAAGATGGUAUAAAGAA	8108-8130
AD-961279.1	A-1812794.1	2710	AUGUACAGAGGUUAUUCUAUA	6788-6808	A-1812795.1	2800	UAUAGAAUAACCUCUGUACAUUG	6786-6808
AD-1010672.1	A-1854206.1	2711	GCGUUGUAGUTCCUAUCUCCA	2312-2332	A-1875210.1	2801	UGGAGATAGGAACTACAACGCCU	2310-2332
AD-961226.1	A-1812688.1	2712	AAGUCAAGTUCCAAAUCGUUA	4391-4411	A-1812689.1	2802	UAACGATUUGGAACUTGACUUGC	4389-4411
AD-961225.1	A-1812686.1	2713	GCAAGUCAAGTUCCAAAUCGA	4389-4409	A-1812687.1	2803	UCGATUTGGAACUTGACUUGCAG	4387-4409
AD-1010665.1	A-1852599.1	2714	UUGGCAGAAACCCUGAUUAUA	1339-1359	A-1875203.1	2804	UAUAAUCAGGGTUTCTGCCAAUU	1337-1359
AD-961259.1	A-1812754.1	2715	CUGAUUUCCUAAGAAAGGUGA	6406-6426	A-1812755.1	2805	UCACCUTUCUUAGGAAAUCAGAG	6404-6426
AD-961201.1	A-1812638.1	2716	UCGUGGCUCCTUGUUUUCUGA	1958-1978	A-1812639.1	2806	UCAGAAAACAAGGAGCCACGAAU	1956-1978
AD-1010674.1	A-1854836.1	2717	GUCUUUACTGGAAUCUUUGCA	2652-2672	A-1875212.1	2807	UGCAAAGAUUCCAGUAAAGACCA	2650-2672
AD-1010670.1	A-1853318.1	2718	CUUCUGAAACAUCCAAACUGA	1726-1746	A-1875208.1	2808	UCAGTUTGGAUGUTUCAGAAGAA	1724-1746

【表８－４】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列　(5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列　(5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲
AD-961206.1	A-1812648.1	2719	UUGCUAUAGGAAAUUUGGUCA	2635-2655	A-1812649.1	2809	UGACCAAAUUUCCTATAGCAAGU	2633-2655
AD-961326.1	A-1812888.1	2720	AGCCUGUUGGAAAUAGGUUUA	8229-8249	A-1812889.1	2810	UAAACCTAUUUCCAACAGGCUUG	8227-8249
AD-961239.1	A-1812714.1	2721	AUGUUUCUAGCUGAUUUGAUA	5085-5105	A-1812715.1	2811	UAUCAAAUCAGCUAGAAACAUAC	5083-5105
AD-1010660.1	A-1850886.1	2722	UUGCAAGCCUCUUAUGUGAGA	286-306	A-1875198.1	2812	UCUCACAUAAGAGGCTUGCAACC	284-306
AD-1010677.1	A-1857611.1	2723	UUUAGUGGCAAACACUCUUGA	4124-4144	A-1875215.1	2813	UCAAGAGUGUUTGCCACUAAAGU	4122-4144
AD-1010690.1	A-1862528.1	2724	GACUUACCTUTAGAGUAUUGA	6954-6974	A-1875228.1	2814	UCAATACUCUAAAGGTAAGUCUU	6952-6974
AD-961202.1	A-1812640.1	2725	GGCGUUGUAGTUCCUAUCUCA	2311-2331	A-1812641.1	2815	UGAGAUAGGAACUACAACGCCUU	2309-2331
AD-1010668.1	A-1852884.1	2726	UUUGUCGUAGTGAUUUUCCUA	1485-1505	A-1875206.1	2816	UAGGAAAAUCACUACGACAAAGA	1483-1505
AD-1010694.1	A-1863376.1	2727	CAACUUACTUTCCUAAAUUAA	7466-7486	A-1875232.1	2817	UTAATUTAGGAAAGUAAGUUGGU	7464-7486
AD-1010679.1	A-1859377.1	2728	GUAUGUUUCUAGCUGAUUUGA	5083-5103	A-1875217.1	2818	UCAAAUCAGCUAGAAACAUACCU	5081-5103
AD-961257.1	A-1812750.1	2729	GACAGAGATGAUGAUUUACUA	6069-6089	A-1812751.1	2819	UAGUAAAUCAUCATCTCUGUCUC	6067-6089
AD-961245.1	A-1812726.1	2730	GAGAUGGATUCUCUUCGUUCA	5871-5891	A-1812727.1	2820	UGAACGAAGAGAATCCAUCUCCC	5869-5891
AD-1010692.1	A-1863006.1	2731	UUCCUGAUAUGCAGUUAGUUA	7259-7279	A-1875230.1	2821	UAACTAACUGCAUAUCAGGAAGG	7257-7279
AD-1010695.1	A-1863481.1	2732	CACCUUCUCCTUAAAAUUCUA	7537-7557	A-1875233.1	2822	UAGAAUTUUAAGGAGAAGGUGAC	7535-7557

【表８－５】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列　(5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列　(5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲
AD-961285.1	A-1812806.1	2733	CUGAUAAUAGUCUCUUAAACA	7161-7181	A-1812807.1	2823	UGUUUAAGAGACUAUUAUCAGUA	7159-7181
AD-961300.1	A-1812836.1	2734	CUAAAUUATGGAAGUAAUCUA	7478-7498	A-1812837.1	2824	UAGATUACUUCCATAAUUUAGGA	7476-7498
AD-961320.1	A-1812876.1	2735	UCUUUAUACCAUCUUAGGUUA	8109-8129	A-1812877.1	2825	UAACCUAAGAUGGTATAAAGAAU	8107-8129
AD-1010684.1	A-1860794.1	2736	GGAGAUGGAUTCUCUUCGUUA	5870-5890	A-1875222.1	2826	UAACGAAGAGAAUCCAUCUCCCC	5868-5890
AD-1010669.1	A-1853216.1	2737	UGAAUAUACAAGUAUUAGGAA	1676-1696	A-1875207.1	2827	UTCCTAAUACUTGTATAUUCAGC	1674-1696
AD-1010680.1	A-1859383.1	2738	GUUUCUAGCUGAUUUGAUUGA	5087-5107	A-1875218.1	2828	UCAATCAAAUCAGCUAGAAACAU	5085-5107
AD-961227.1	A-1812690.1	2739	AGUCAAGUTCCAAAUCGUUCA	4392-4412	A-1812691.1	2829	UGAACGAUUUGGAACTUGACUUG	4390-4412
AD-961243.1	A-1812722.1	2740	CAUCUGUUGGAAUAUUCUACA	5506-5526	A-1812723.1	2830	UGUAGAAUAUUCCAACAGAUGGG	5504-5526
AD-961221.1	A-1812678.1	2741	CUGAACCUAUGAAUUCCGAUA	3736-3756	A-1812679.1	2831	UAUCGGAAUUCAUAGGUUCAGCC	3734-3756
AD-961271.1	A-1812778.1	2742	CUUUUCACAGGAUUGUAAUUA	6586-6606	A-1812779.1	2832	UAAUTACAAUCCUGUGAAAAGAU	6584-6606
AD-961251.1	A-1812738.1	2743	AGCGUGCUTATAGACGUUACA	5998-6018	A-1812739.1	2833	UGUAACGUCUATAAGCACGCUGA	5996-6018
AD-961296.1	A-1812828.1	2744	CUUCCUGATATGCAGUUAGUA	7258-7278	A-1812829.1	2834	UACUAACUGCATATCAGGAAGGA	7256-7278
AD-961246.1	A-1812728.1	2745	GGAAGAAAGGTUCAUGUCUGA	5897-5917	A-1812729.1	2835	UCAGACAUGAACCTUTCUUCCAU	5895-5917
AD-1010688.1	A-1861826.1	2746	GUAGAAAACUTUUACAUCUGA	6557-6577	A-1875226.1	2836	UCAGAUGUAAAAGTUTUCUACAU	6555-6577

【表８－６】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列　(5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列　(5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲
AD-961269.1	A-1812774.1	2747	UCAUCUUUTCACAGGAUUGUA	6582-6602	A-1812775.1	2837	UACAAUCCUGUGAAAAGAUGACA	6580-6602
AD-1010691.1	A-1862804.1	2748	GCCCAAAATACUGAUAAUAGA	7151-7171	A-1875229.1	2838	UCUATUAUCAGTATUTUGGGCAG	7149-7171
AD-1010689.1	A-1861844.1	2749	UUUUACAUCUGCCUUGUCAUA	6566-6586	A-1875227.1	2839	UAUGACAAGGCAGAUGUAAAAGU	6564-6586
AD-1010667.1	A-1852732.1	2750	UAGGCUAATGACCCAAGAUUA	1406-1426	A-1875205.1	2840	UAAUCUTGGGUCATUAGCCUAAA	1404-1426
AD-961252.1	A-1812740.1	2751	CGUGCUUATAGACGUUACCGA	6000-6020	A-1812741.1	2841	UCGGTAACGUCTATAAGCACGCU	5998-6020
AD-1010666.1	A-1852704.1	2752	CUUCUUAGCCTUGUUUAGGCA	1391-1411	A-1875204.1	2842	UGCCTAAACAAGGCUAAGAAGGC	1389-1411
AD-1010682.1	A-1860117.1	2753	UGGAAUAUTCTACUUUGUUAA	5513-5533	A-1875220.1	2843	UTAACAAAGUAGAAUAUUCCAAC	5511-5533
AD-961196.1	A-1812628.1	2754	CUGAAUAUACAAGUAUUAGGA	1675-1695	A-1812629.1	2844	UCCUAATACUUGUAUAUUCAGCC	1673-1695
AD-1010676.1	A-1857011.1	2755	CUGCCAAGTUAACAUAGAGUA	3803-3823	A-1875214.1	2845	UACUCUAUGUUAACUTGGCAGCA	3801-3823
AD-1010686.1	A-1860802.1	2756	UGGAUUCUCUTCGUUCACAGA	5875-5895	A-1875224.1	2846	UCUGTGAACGAAGAGAAUCCAUC	5873-5895
AD-1010675.1	A-1856353.1	2757	GCAAAGGUCACAAUUUCCUCA	3448-3468	A-1875213.1	2847	UGAGGAAAUUGTGACCUUUGCUC	3446-3468
AD-961244.1	A-1812724.1	2758	UGCCACUGAAGAAAGUACUGA	5603-5623	A-1812725.1	2848	UCAGTACUUUCTUCAGUGGCAAC	5601-5623
AD-961295.1	A-1812826.1	2759	CCUUCCUGAUAUGCAGUUAGA	7257-7277	A-1812827.1	2849	UCUAACTGCAUAUCAGGAAGGAU	7255-7277
AD-961270.1	A-1812776.1	2760	CAUCUUUUCACAGGAUUGUAA	6583-6603	A-1812777.1	2850	UTACAATCCUGTGAAAAGAUGAC	6581-6603

【表８－７】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列　(5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列　(5'-3')	NM_002977.3におけるmRNA標的範囲
AD-1010683.1	A-1860792.1	2761	GGGAGAUGGAUCUCUUCGUA	5869-5889	A-1875221.1	2851	UACGAAGAGAUCCAUCUCCCA	5867-5889
AD-1010678.1	A-1858274.1	2762	AAUGUCGGACUUGGUUACCUA	4479-4499	A-1875216.1	2852	UAGGUAACCAAGUCCGACAUUAU	4477-4499
AD-1010681.1	A-1860028.1	2763	UCAUCCUGGAAGUUCAGUUGA	5468-5488	A-1875219.1	2853	UCAACUGAACUUCCAGGAUGAAC	5466-5488
AD-961233.1	A-1812702.1	2764	AUGUAUAUUUGACCUAGUGAA	4826-4846	A-1812703.1	2854	UTCACUAGGUCAAAUAUACAUCC	4824-4846
AD-961200.1	A-1812636.1	2765	AGUCACCACUCAGCAUUCGUA	1942-1962	A-1812637.1	2855	UACGAATGCUGAGTGGUGACUGA	1940-1962
AD-961267.1	A-1812770.1	2766	AUCGUAAGAGAACUCUGUAGA	6472-6492	A-1812771.1	2856	UCUACAGAGUUCUCUTACGAUUC	6470-6492
AD-961220.1	A-1812676.1	2767	GCUGAACCTATGAAUUCCGAA	3735-3755	A-1812677.1	2857	UTCGGAAUUCATAGGTUCAGCCU	3733-3755
AD-961232.1	A-1812700.1	2768	CGGACUUGGUTACCUAUCUCA	4484-4504	A-1812701.1	2858	UGAGAUAGGUAACCAAGUCCGAC	4482-4504
AD-1010685.1	A-1860796.1	2769	AGAUGGAUTCTCUUCGUUCAA	5872-5892	A-1875223.1	2859	UTGAACGAAGAGAAUCCAUCUCC	5870-5892
AD-1010687.1	A-1861054.1	2770	AGACGUUACCGCUUAA5GCAA	6009-6029	A-1875225.1	2860	UTGCCUTAACCGGTAACGUCUAU	6007-6029
AD-961204.1	A-1812644.1	2771	UGUAGAUCTUGCAAUUACCAA	2543-2563	A-1812645.1	2861	UTGGTAAUUGCAAGATCUACAAA	2541-2563
AD-961231.1	A-1812698.1	2772	UUGCCCUUAUGAAUGLUAGUA	4420-4440	A-1812699.1	2862	UACUAACAUUCAUAAGGGCAAAA	4418-4440

【０７８０】

【表９－１】

表6A. 例示的ヒトSCN9A siRNA修飾一本鎖および二重鎖配列

1列目は二重鎖名を示し、二重鎖名の小数点後の数字は単にバッチ生産番号を指す。2列目はセンス配列名を示す。3列目は4列目の配列の配列IDを示す。4列目は、本明細書において記載される二重鎖での使用に適したセンス鎖の修飾配列を示す。5列目はアンチセンス配列名を示す。6列目は7列目の配列の配列IDを示す。7列目は、本明細書において記載される二重鎖、例えば、該表の同じ行のセンス配列を含む二重鎖での使用に適した修飾アンチセンス鎖の配列を示す。8列目は、7列目のアンチセンス鎖と相補的である、標的mRNA（NM_001365536.1)における位置を示す。9列目は8列目の配列の配列IDを示す。

			(5'-3')	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1における標的mRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-996318.1	A-1525247.1	5816	gsgscgu(Uhd)GfuAfGfUfuccuaucucaL96	A-1240821.1	5905	VPusGfsagau(Agn)ggaacuAfcAfacgccsusu	AAGGCGUUGUAGUUCCUAUCUCC	3606
AD-995116.1	A-1522818.1	5817	ususccug(Uhd)GfuAfGfGfagaauucacaL96	A-1238317.1	5906	VPusGfsugaa(Tgn)ucuccuAfcAfcagaasgsc	GCUUCUGUGUAGGAGAAUUCACU	3607
AD-995486.1	A-1523509.1	5818	usgsguu(Uhd)CfaGfCfAfcagauucagaL96	A-1239063.1	5907	VPusCfsugaa(Tgn)cugugcUfgAfaaccascsa	UGUGGUUUCAGCACAGAUUCAGG	3608
AD-995121.1	A-1522828.1	5819	usgsuag(Ghd)AfgAfAfUfucacuuuucaL96	A-1238327.1	5908	VPusGfsaaaa(Ggn)ugaauuCfuCfcuacascsa	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	3609
AD-961022.1	A-1525636.1	5820	ususugu(Ahd)GfaUfCfUfugcaauuacaL96	A-1241249.1	5909	VPusGfsuaau(Tgn)gcaagaUfcUfacaaasasg	CUUUUGUAGAUCUUGCAAUUACC	3610
AD-1002051.1	A-1536779.1	5821	gsusuug(Ahd)AfcAfCfAfaaucuuucgaL96	A-1252583.1	5910	VPusCfsgaaa(Ggn)auuuguGfuUfcaaacscsu	AGGUUUGAACACAAAUCUUUCGG	3611

【表９－２】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-995873.1	A-1524297.1	5822	csusucu(Grd)AfaAfCfAfuccaaaːugaL96	A-1239861.1	5911	VPusCfsaguu(Tgn)ggauguUfuCfagaagsasa	UUCUUCUGAAACAUCCAAACUGA	3612
AD-961040.1	A-1529029.1	5823	asgsuca(Ahd)GfuUfCfCfaaaucgːucaL96	A-1244745.1	5912	VPusGfsaacg(Agn)uuuggaAfcUfugacususg	CAAGUCAAGUUCCAAAUCGUUCC	3613
AD-961013.1	A-1523849.1	5824	gsasucu(Ufd)CfuUfUfGfucguagugaaL96	A-1239411.1	5913	VPusUfscacu(Agn)cgacaaAfgAfagaucsasu	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	3614
AD-995055.1	A-1522697.1	5825	usgsucg(Ahd)GfuAfCfAfcuuuuacugaL96	A-1238195.1	5914	VPusCfsagua(Agn)aaguguAfcUfcgacasusu	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	3615
AD-961010.1	A-1523843.1	5826	csasuga(Uhd)CfuUfCfUfuguucguagaL96	A-1239405.1	5915	VPusCfsuacg(Agn)caaagaAfgAfucaugsusa	UACAUGAUCUUCUUUGUCGUAGU	3616
AD-961000.1	A-1522351.1	5827	asasggg(Ahd)AfaAfCfAfaucuucguaL96	A-1237849.1	5916	VPusAfscgga(Agn)gauuguUfuUfcccuususg	CAAAGGGAAAACAAUCUUCCGUU	3617
AD-999598.1	A-1531657.1	5828	asgsaug(Grd)AfuUfCfUfucguucaaL96	A-1247453.1	5917	VPusUfsgaac(Ggn)aagagaAfuCfcaucuscsc	GGAGAUGGAUUCUCUUCGUUCAC	3618
AD-1002101.1	A-1536879.1	5829	usgsaua(Ghd)UfuAfCfCfuaguuugcaaL96	A-1252683.1	5918	VPusUfsgcaa(Agn)cuagguAfaCfuaucasasa	UUUGAUAGUUACCUAGUUUGCAA	3619
AD-1001246.1	A-1535071.1	5830	usasuau(Uhd)UfuAfCfAfacauccguuaL96	A-1250879.1	5919	VPusAfsacgg(Agn)uguuguAfaAfauauasusc	GAUAUAUUUUACACAUCCGUUA	3620
AD-996618.1	A-1525802.1	5831	ususgcu(Ahd)UfaGfGfAfaauuuggucaL96	A-1241423.1	5920	VPusGfsacca(Agn)auuccUfaUfagcaasgsu	ACUUGCUAUAGGAAAUUUGGUCU	3621

【表９－３】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-961014.1	A-1523851.1	5832	asuscuu(Chd)UfuUfGfUfcguaugauaL96	A-1239413.1	5921	VPusAfsucac(Tgn)acgacaAfaGfaagauscsa	UGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAUU	3622
AD-1000046.1	A-1532577.1	5833	asuscgu(Ahd)AfgAfGfAfacucuguagaL96	A-1248385.1	5922	VPusCfsuaca(Ggn)aguucuCfuUfacgaususcc	GAAUCGUAAGAGAACUCUGUAGG	3623
AD-996319.1	A-1525249.1	5834	gscsguu(Ghd)UfaGfUfUfccuaucuccaL96	A-1240823.1	5923	VPusGfsgaga(Tgn)aggaadUfaCfaacgcsctsu	AGGCGUUGUAGUUCCUAUCUCCU	3624
AD-961011.1	A-1523845.1	5835	asusgau(Chd)UfuCfUfUfugucguaguaL96	A-1239407.1	5924	VPusAfscuac(Ggn)acaaagAfaGfaucausgsu	ACAUGAUCUUCUUUGUCGUAGUG	3625
AD-1002409.1	A-1537499.1	5836	gscsugu(Uhd)UfaCfAfUfaggauucuuaL96	A-1253305.1	5925	VPusAfsagaa(Tgn)ccuaugUfaAfacagcsusu	AAGCUGUUUACAUAGGAUUCUUU	3626
AD-1000916.1	A-1534385.1	5837	csasccu(Uhd)CfuCfCfUfuaaaauucuaL96	A-1250193.1	5926	VPusAfsgaau(Tgn)uuaaggAfgAfaggugsasc	GUCACCUUCUCCUUAAAAUUCUA	3627
AD-996733.1	A-1526036.1	5838	ususgug(Ahd)CfuUfUfAfaguuuagugaL96	A-1241657.1	5927	VPusCfsacua(Agn)acuuaaAfgUfcacaasusa	UAUUGUGACUUUAAGUUUAGUGG	3628
AD-961137.1	A-1535225.1	5839	uscsuuu(Ahd)UfaCfCfAfucuuaagguuaL96	A-1251033.1	5928	VPusAfsaccu(Agn)agauggUfaUfaaagasasu	AUUCUUUAUACCAUCUUAGGUUC	3629
AD-961057.1	A-1531655.1	5840	gsasgau(Ghd)GfaUfUfCfcfucuucguucaL96	A-1247451.1	5929	VPusGfsaacg(Agn)agagaaUfcCfaucucscsc	GGGAGAUGGAUUCUCUUCGUUCA	3630
AD-1002100.1	A-1536877.1	5841	ususgau(Ahd)GfuUfAfCfcfuaguuugcaL96	A-1252681.1	5930	VPusGfscaaa(Cgn)uagguaAfcUfuaucaasasa	UUUUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	3631

【表９－４】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-999762.1	A-1531997.1	5842	gsascag(Ahd)GfaUfGfAfugauuuacual96	A-1247805.1	5931	VPusAfsguaa(Agn)ucaucaUfcUfcugucsusc	GAGACAGAGAUGAUGAUUUACUC	3632
AD-961085.1	A-1533099.1	5843	asusgua(Chd)AfgAfGfGfuauucuauaL96	A-1248907.1	5932	VPusAfsuaga(Agn)uaaccuCfuGfuacaususg	CAAUGUACAGAGGUUAUUCUAUA	3633
AD-961049.1	A-1530270.1	5844	asusguu(Uhd)CfuAfGfCfugauuugauaL96	A-1246031.1	5933	VPusAfsucaa(Agn)ucagcuAfgAfaacausasc	GUAUGUUUCUAGCUGAUUUGAUU	3634
AD-961155.1	A-1535805.1	5845	csasaca(Chd)AfaUfUfUfcuucuuagcaL96	A-1251613.1	5934	VPusGfscuaa(Ggn)aagaaaUfuGfuguugsusu	AACAACACAAUUUCUUCUUAGCA	3635
AD-961039.1	A-1529023.1	5846	gscsaag(Uhd)CfaAfGfUfuccaaaucgaL96	A-1244739.1	5935	VPusCfsgauu(Tgn)ggaacuUfgAfcuugcsasg	CUGCAAGUCAAGUUCCAAAUCGU	3636
AD-998346.1	A-1529197.1	5847	asasugu(Chd)GfgAfCfUfuggucccuaL96	A-1244919.1	5936	VPusAfsggua(Agn)ccaaguCfcGfacauusasu	AUAAUGUCGGACUUGGUUACCUA	3637
AD-961056.1	A-1530988.1	5848	csasucu(Ghd)UfuGfGfAfauauucuacaL96	A-1246759.1	5937	VPusGfsuaga(Agn)uauuccAfaCfagaugsgsg	CCCAUCUGUUCGAAUAUUCUACU	3638
AD-999259.1	A-1531002.1	5849	usgsgaa(Ufd)AfuUfCfUfacuuuguuaaL96	A-1246773.1	5938	VPusUfsaaca(Agn)aguagaAfuAfuuccasasc	GUUGGAAUAUUCUACUUUGUUAG	3639
AD-961093.1	A-1533709.1	5850	csusgau(Ahd)AfuAfGfUfcucuuaaacaL96	A-1249517.1	5939	VPusGfsuuua(Agn)gagacuAfuUfaucagsusa	UACUGAUAAUAGUCUCUUAAACU	3640
AD-995521.1	A-1523579.1	5851	ususggc(Ahd)GfaAfAfCfccugauuauaL96	A-1239133.1	5940	VPusAfsuaau(Cgn)aggguuUfcUfgccaasusu	AAUUGGCAGAAACCCUGAUUAUG	3641

【表９－５】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-997386.1	A-1527312.1	5852	gscsaaa(Ghd)GfuCfAfCfaauuuccucaL96	A-1242983.1	5941	VPusGfsagga(Agn)auugugAfcCfuuugcsusc	GAGCAAAGGUCACAAUUUCCUCA	3642
AD-961037.1	A-1527831.1	5853	csusgaa(Chd)CfuAfUfGfaauuccgauaL96	A-1243513.1	5942	VPusAfsucgg(Agn)aucauAfgGfuucagscsc	GGCUGAACCUAUGAAUUCCGAUG	3643
AD-961058.1	A-1531697.1	5854	gsgsaag(Ahd)AfaGfGfUfucaugucugaL96	A-1247503.1	5943	VPusCfsagac(Agn)ugaaccUfuUfcuuccsasu	AUGGAAGAAAGGUUCAUGUCUGC	3644
AD-961146.1	A-1535441.1	5855	asgsccu(Ghd)UfuGfGfAfaauagguuuaL96	A-1251249.1	5944	VPusAfsaacc(Tgn)auuuccAfaCfaggcususg	CAAGCCUGUUGGAAAUAGGUUUU	3645
AD-1000747.1	A-1534041.1	5856	ususauu(Ghd)CfaUfCfAfcuuguauacaL96	A-1249849.1	5945	VPusGfsuaua(Cgn)aagugaUfgCfaauaasasu	AUUUAUUGCAUCACUUGUAUACA	3646
AD-1001409.1	A-1535447.1	5857	csusguu(Ghd)GfaAfAfUfagguuuugaaL96	A-1251255.1	5946	VPusUfscaaa(Agn)ccuauuUfcCfaacagsgsc	GCCUGUUGGAAAUAGGUUUUGAU	3647
AD-996130.1	A-1524811.1	5858	asuscug(Ahd)GfaCfUfGfaauuugccgaL96	A-1240377.1	5947	VPusCfsggca(Agn)aucagUfcUfcagauscsc	GGAUCUGAGACUGAAUUUGCCGA	3648
AD-999715.1	A-1531895.1	5859	asgscgu(Ghd)CfuUfAfUfagacguuacaL96	A-1247701.1	5948	VPusGfsuaac(Ggn)ucuauaAfgCfacgcusgsa	UCAGCGUGCUUAUAGACGUUACC	3649
AD-1000678.1	A-1533901.1	5860	cscsuuc(Chd)UfgAfUfAfugcaguuagaL96	A-1249709.1	5949	VPusCfsuaac(Tgn)gcauauCfaGfgaaggsasu	AUCCUUCCUGAUAUGCAGUUAGU	3650
AD-1000106.1	A-1532699.1	5861	gsusaga(Ahd)AfaCfUfUfuuacaucugaL96	A-1248507.1	5950	VPusCfsagau(Ggn)uaaaagUfuUfucuacsasu	AUGUAGAAAACUUUUACACUCUGC	3651

【表９－６】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-1000585.1	A-1533689.1	5862	gscscca(Ahd)AfaUfAfCfugauaauagaL96	A-1249497.1	5951	VPusCfsuauu(Agn)ucaguaUfuUfugggcsasg	CUGCCCAAAAUACUGAUAAUAGU	3652
AD-996635.1	A-1525836.1	5863	gsuscuu(Uhd)AfcUfGfGfaaucuuugcaL96	A-1241457.1	5952	VPusGfscaaa(Ggn)auuccaGfuAfaagacscsa	UGGUCUUUACUGGAAUCUUUGCA	3653
AD-961163.1	A-1536023.1	5864	asgscuu(Ghd)AfaGfUfAfaaauugacaL96	A-1251831.1	5953	VPusGfsucua(Agn)uuuuacUfuCfaagcususa	UAAGCUUGAAGUAAAAUUAGACC	3654
AD-999601.1	A-1531663.1	5865	usgsgau(Uhd)CfuCfUfUfCfguucaccagaL96	A-1247459.1	5954	VPusCfsugug(Agn)acgaagAfgAfauccasusc	GAUGGAUUCUCUUCGUUCACAGA	3655
AD-998015.1	A-1528540.1	5866	ususuag(Uhd)GfgCfAfAfacacucJugaL96	A-1244249.1	5955	VPusCfsaaga(Ggn)uguuugCfcAfcuaaasgsu	ACUUUAGUGGCAAACACUCUUGG	3656
AD-961009.1	A-1523841.1	5867	ascsaug(Ahd)UfcUfUfCfuuugucguaaL96	A-1239403.1	5956	VPusUfsacga(Cgn)aaagaaGfaUfcaugusasg	CUACAUGAUCLUCUUUGUCGUAG	3657
AD-961078.1	A-1532751.1	5868	csasucu(Uhd)UfuCfAfCfaggauuguaaL96	A-1248559.1	5957	VPusUfsacaa(Tgn)ccugugAfaAfagaugsasc	GUCAUCUUUUCACAGGAUUGUAA	3658
AD-999986.1	A-1532445.1	5869	csusgau(Ufd)UfcCfUfAfagaaaggugaL96	A-1248253.1	5958	VPusCfsaccu(Tgn)ucuuagGfaAfaucagsasg	CUCUGAUUUCCUAAGAAAGGUGG	3659
AD-961138.1	A-1535227.1	5870	csusuua(Uhd)AfcCfAfUfcuuaggauucaL96	A-1251035.1	5959	VPusGfsaacc(Tgn)aagaugGfuAfuaagsasa	UUCUUUAUACCAUCUUAGGUUCA	3660
AD-961066.1	A-1531899.1	5871	csgsugc(Uhd)UfaUfAfGfacguuaccgaL96	A-1247705.1	5960	VPusCfsggua(Agn)cgucuaUfaAfgcacgscsu	AGCGUGCUUAUAGACGUUACCGC	3661

【表９－７】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-998261.1	A-1529027.1	5872	asasguc(Ahd)AfgUfUfCfcaaaucguuaL96	A-1244743.1	5961	VPusAfsacga(Tgn)uuggaaCfuUfgacuusgsc	GCAAGUCAAGUUCCAAAUCGUUC	3662
AD-995823.1	A-1524195.1	5873	csusgaa(Uhd)AfuAfCfAfaguauuaggaL96	A-1239759.1	5962	VPusCfscuaa(Tgn)acuuguAfuAfuucagscsc	GGCUGAAUAUACAAGUAUUAGGA	3663
AD-996052.1	A-1524655.1	5874	uscsgug(Ghd)CfuCfCfUfuguuuucugaL96	A-1240221.1	5963	VPusCfsagaa(Agn)acaaggAfgCfcacgasasu	AUUCGUGGCUCCUUGUUUUCUGC	3664
AD-999721.1	A-1531917.1	5875	asgsacg(Uhd)UfaCfCfGfcuuaaggcaaL96	A-1247723.1	5964	VPusUfsgccu(Tgn)aagcggUfaAfcgucusasu	AUAGACGUUACCGCUUAAGGCAA	3665
AD-1000130.1	A-1532749.1	5876	uscsauc(Uhd)UfuUfCfAfcaggauugaL96	A-1248557.1	5965	VPusAfscaau(Cgn)cugugaAfaAfgaugascsa	UGUCAUCUUUUCACAGGAUUGUA	3666
AD-1000115.1	A-1532717.1	5877	ususuua(Chd)AfuCfUfGfccuugucauaL96	A-1248525.1	5966	VPusAfsugac(Agn)aggcagAfuGfuaaaasgsu	ACUUUUACAUCUGCCUUGUCAUC	3667
AD-961106.1	A-1533903.1	5878	csusucc(Uhd)GfaUfAfUfgcaguuagaaL96	A-1249711.1	5967	VPusAfscuaa(Cgn)ugcauaUfcAfggaagsgsa	UCCUUCCUGAUAUGCAGUUAGUU	3668
AD-995824.1	A-1524197.1	5879	usgsaau(Ahd)UfaCfAfAfguauuaggaaL96	A-1239761.1	5968	VPusUfsccua(Agn)uacuugUfaUfauucasgsc	GCUGAAUAUACAAGUAUUAGGAG	3669
AD-998897.1	A-1530274.1	5880	gsusuuc(Uhd)AfgCfUfGfauuugauugaL96	A-1246035.1	5969	VPusCfsaauc(Agn)aaucagCfuAfgaaacsasu	AUGUUUCUAGCUGAUUUGAUUGA	3670
AD-999348.1	A-1531160.1	5881	usgscca(Chd)UfgAfAfGfaaguacugaL96	A-1246951.1	5970	VPusCfsagua(Cgn)uuucuuCfaGfuggcasasc	GUUGCCACUGAAGAAAGUACUGA	3671

【表９－８】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-961012.1	A-1523847.1	5882	usgsauc(Ufd)UfcUfUfUfgucgu&gugaL96	A-1239409.1	5971	VPusCfsacua(Cgn)gacaaaGfaAfgaucasusg	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGA	3672
AD-999215.1	A-1530912.1	5883	uscsauc(Chd)UfgGfAfAfguucgu&gaL96	A-1246683.1	5972	VPusCfsaacu(Ggn)aacuucCfaGfgaugasasc	GUUCAUCCUGGAAGUUCAGUUGA	3673
AD-961044.1	A-1529794.1	5884	asusgua(Uhd)AfuUfUfGfaccuagugaaL96	A-1245553.1	5973	VPusUfscacu(Agn)ggucaaAfuAfuacauscsc	GGAUGUAUAUUUGACCUAGUGAC	3674
AD-961004.1	A-1522695.1	5885	asusguc(Gfd)AfgUfAfCfacuuuuacuaL96	A-1238193.1	5974	VPusAfsguaa(Agn)aguguaCfuCfgacaususu	AAAUGUCGAGUACACUUUUACUG	3675
AD-961024.1	A-1526032.1	5886	usasuug(Uhd)GfaCfUfUfuaaguuuagaL96	A-1241653.1	5975	VPusCfsuaaa(Cgn)uuaaagUfcAfcaauasasg	CUUAUUGUGACUUUAAGUUUAGU	3676
AD-998894.1	A-1530266.1	5887	gsusaug(Uhd)UfuCfUfAfgcugauuugaL96	A-1246027.1	5976	VPusCfsaaau(Cgn)agcuagAfaAfcauacscsu	AGGUAUGUUUCUAGCUGAUUUGA	3677
AD-999596.1	A-1531651.1	5888	gsgsgag(Ahd)UfgGfAfUfucucucguaL96	A-1247447.1	5977	VPusAfscgaa(Ggn)agaaucCfaUfcucccscsa	UGGGGAGAUGGAUUCUCUUCGUU	3678
AD-1000679.1	A-1533905.1	5889	ususccu(Gfd)AfuAfUfGfcaguu&guuaL96	A-1249713.1	5978	VPusAfsacua(Agn)cugcauAfuCfaggaasgsg	CCUUCCUGAUAUGCAGUUAGUUG	3679
AD-1000864.1	A-1534279.1	5890	csasacu(Uhd)AfcUfUfUfccuaaauuaaL96	A-1250087.1	5979	VPusUfsaauu(Tgn)aggaaaGfuAfaguugsgsu	ACCAACUUACUUUCCUAAAUUAU	3680
AD-996619.1	A-1525804.1	5891	usgscua(Ufd)AfgGfAfAfauuugucuaL96	A-1241425.1	5980	VPusAfsgacc(Agn)aauuucCfuAfuagcasasg	CUUGCUAUAGGAAAUUUGGUCUU	3681

【表９－９】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-961109.1	A-1534303.1	5892	csusaaa(Uhd)UfaUfGfGfaaguaaucual96	A-1250111.1	5981	VPusAfsgauu(Agn)cuuccaUfaAfuuuagsgsa	UCCUAAAUUAUGGAAGUAAUCUU	3682
AD-1000451.1	A-1533415.1	5893	gsascuu(Ahd)CfcUfUfUfagaguauugal96	A-1249223.1	5982	VPusCfsaaua(Cgn)ucuaaaGfgUfaagucsusu	AAGACUUACCUUUAGAGUAAUGU	3683
AD-961043.1	A-1529207.1	5894	csgsgac(Uhd)UfgGfUfUfaccuaucucal96	A-1244929.1	5983	VPusGfsagau(Agn)gguaacCfaAfguccgsasc	GUCGGACUUGGUUACCUAUCUCU	3684
AD-996036.1	A-1524627.1	5895	asgsuca(Chd)CfaCfUfCfagcauucguaL96	A-1240189.1	5984	VPusAfscgaa(Tgn)gcugagUfgGfugacusgsa	UCAGUCACCACUCAGCAUUCGUG	3685
AD-961042.1	A-1529091.1	5896	ususgcc(Chd)UfuAfUfGfaauguuagual96	A-1244801.1	5985	VPusAfscuaa(Cgn)aucauAfaGfggcaasasa	UUUUGCCCUUAUGAAUGUUAGUC	3686
AD-1000133.1	A-1532757.1	5897	csusuuu(Chd)AfcAfGfGfauuguaauuaL96	A-1248565.1	5986	VPusAfsauua(Cgn)aauccuGfuGfaaaagsasu	AUCUUUUCACAGGAUUGUAAUUA	3687
AD-961036.1	A-1527829.1	5898	gscsuga(Ahd)CfcUfAfUfgaauuccgaaL96	A-1243511.1	5987	VPusUfscgga(Agn)uucauaGfgUfucagcscsu	AGGCUGAACCUAUGAAUUCCGAU	3688
AD-995573.1	A-1523683.1	5899	csusucu(Uhd)AfgCfCfUfuguuuaaggcaL96	A-1239237.1	5988	VPusGfsccua(Agn)acaaggCfuAfagaaagsgsc	GCCUUCUUAGCCUUGUUUAGGCU	3689
AD-997715.1	A-1527964.1	5900	csusgcc(Ahd)AfgUfUfAfacauagagual96	A-1243647.1	5989	VPusAfscucu(Agn)uguuaaCfuUfggcagscsa	UGCUGCCAAGUUAACAUAGAGUC	3690
AD-996533.1	A-1525638.1	5901	usgsuag(Ahd)UfcUfUfGfcaauuaccaaL96	A-1241253.1	5990	VPusUfsggua(Agn)uugcaaGfaUfcuacasasa	UUUGUAGAUCUUGCAAUUACCAU	3691

【表９－１０】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1における標的mRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-995587.1	A-1523713.1	5902	usasggc(Uhd)AfaUfGfAfcccaagauuaL96	A-1239267.1	5991	VPusAfsaucu(Tgn)gggucaUfuAfgccuasasa	UUUAGGCUAAUGACCCAAGAUUA	3692
AD-995660.1	A-1523863.1	5903	ususugu(Chd)GfuAfGfUfgauuuccuaL96	A-1239425.1	5992	VPusAfsggaa(Agn)aucacuAfcGfacaaasgsa	UCUUUGUCGUAGUGAUUUUCCUG	3693
AD-994670.1	A-1521918.1	5904	ususgca(Ahd)GfcCfUfCfuuaugugagaL96	A-1237413.1	5993	VPusCfsucac(Agn)uaagagGfcUfugcaascsc	GGUUGCAAGCCUCUUAUGUGAGG	3694

【０７８１】

【表１０－１】

表6B. 例示的ヒトSCN9A非修飾一本鎖および二重鎖配列

1列目は二重鎖名を示し、二重鎖名の小数点後の数字は単にバッチ生産番号を指す。2列目はセンス配列名を示す。3列目は4列目の配列の配列IDを示す。4列目は、本明細書において記載される二重鎖での使用に適したセンス鎖の修飾配列を示す。5列目は、4列目のセンス鎖の標的mRNA (NM_001365536.1)における位置を示す。6列目はアンチセンス配列名を示す。7列目は8列目の配列の配列IDを示す。8列目は、本明細書において記載される二重鎖での使用に適したアンチセンス鎖の配列を、化学修飾を明示せずに示す。9列目は、8列目のアンチセンス鎖と相補的である、標的mRNA (NM_001365536.1)における位置を示す。

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列 (5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列 (5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-996318.1	A-1525247.1	5994	GGCGUUGUAGUUCCUAUCUCA	2301-2321	A-1240821.1	2950	UGAGAUAGGAACUACAACGCCUU	2299-2321
AD-995116.1	A-1522818.1	5995	UUCUGUGUAGGAGAAUUCACA	824-844	A-1238317.1	2951	UGUGAATUCUCCUACACAGAAGC	822-844
AD-995486.1	A-1523509.1	2863	UGGUUUCAGCACAGAUUCAGA	1243-1263	A-1239063.1	2952	UCUGAATCUGUGCUGAAACCACA	1241-1263
AD-995121.1	A-1522828.1	2864	UGUAGGAGAAUUCACUUUUCA	829-849	A-1238327.1	2953	UGAAAAGUGAAUUCUCCUACACA	827-849
AD-961022.1	A-1525636.1	2865	UUUGUAGAUCUUGCAAUUACA	2531-2551	A-1241249.1	2954	UGUAAUUGCAAGAUCUACAAAAG	2529-2551
AD-1002051.1	A-1536779.1	2866	GUUUGAACACAAAUCUUUCGA	9174-9194	A-1252583.1	2955	UCGAAAGAUUUGUGUUCAAACCU	9172-9194
AD-995873.1	A-1524297.1	2867	CUUCUGAAACAUCCAAACUGA	1683-1703	A-1239861.1	2956	UCAGUUUGGAUGUUUCAGAAGAA	1681-1703
AD-961040.1	A-1529029.1	2868	AGUCAAGUUCCAAAUCGUUCA	4382-4402	A-1244745.1	2957	UGAACGAUUUGGAACUUGACUUG	4380-4402
AD-961013.1	A-1523849.1	2869	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1435-1455	A-1239411.1	2958	UUCACUACGACAAAGAAGAUCAU	1433-1455

【表１０－２】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列 (5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列 (5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-995055.1	A-1522697.1	2870	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-1238195.1	2959	UCAGUAAAAGUGUACUCGACAUU	758-780
AD-961010.1	A-1523843.1	2871	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAGA	1432-1452	A-1239405.1	2960	UCUACGACAAAGAAGAUCAUGUA	1430-1452
AD-961000.1	A-1522351.1	2872	AAGGGAAAACAAUCUUCCGUA	576-596	A-1237849.1	2961	UACGGAAGAUUGUUUUCCCUUUG	574-596
AD-999598.1	A-1531657.1	2873	AGAUGGAUUCUCUUCGUUCAA	5862-5882	A-1247453.1	2962	UUGAACGAAGAGAAUCCAUCUCC	5860-5882
AD-1002101.1	A-1536879.1	2874	UGAUAGUUACCUAGUUUGCAA	9226-9246	A-1252683.1	2963	UUGCAAACUAGGUAACUAUCAAA	9224-9246
AD-1001246.1	A-1535071.1	2875	UAUAUUUUACAACAUCCGUUUA	8022-8042	A-1250879.1	2964	UAACGGAUGUUGUAAAAUAUAUC	8020-8042
AD-996618.1	A-1525802.1	2876	UUGCUAUAGGAAAUUUGGUCA	2625-2645	A-1241423.1	2965	UGACCAAAUUUCCUAUAGCAAGU	2623-2645
AD-961014.1	A-1523851.1	2877	AUCUUCUUUGUCGUAGUGAUA	1436-1456	A-1239413.1	2965	UAUCACTACGACAAAGAAGAUCA	1434-1456
AD-1000046.1	A-1532577.1	2878	AUCGUAAGAGAACUCUGUAGA	6462-6482	A-1248385.1	2967	UCUACAGAGUUCUCUUACGAUUC	6460-6482
AD-996319.1	A-1525249.1	2879	GCGUUGUAGUUCCUAUCUCCA	2302-2322	A-1240823.1	2968	UGGAGATAGGAACUACAACGCCU	2300-2322
AD-961011.1	A-1523845.1	2880	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUA	1433-1453	A-1239407.1	2969	UACUACGACAAAGAAGAUCAUGU	1431-1453
AD-1002409.1	A-1537499.1	2881	GCUGUUUACAUAGGAUUCUUA	9600-9620	A-1253305.1	2970	UAAGAATCCUAUGUAAACAGCUU	9598-9620
AD-1000916.1	A-1534385.1	2882	CACCUUCUCCUUAAAAUUCUA	7527-7547	A-1250193.1	2971	UAGAAUTUUAAGGAGAAGGUGAC	7525-7547
AD-996733.1	A-1526036.1	2883	UUGUGACUUUAAGUUUAGUGA	2742-2762	A-1241657.1	2972	UCACUAAACUUAAAGUCACAAUA	2740-2762
AD-961137.1	A-1535225.1	2884	UCUUUAUACCAUCUUAGGUUA	8099-8119	A-1251033.1	2973	UAACCUAAGAUGGUAUAAAGAAU	8097-8119

【表１０－３】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列　(5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列 (5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-961057.1	A-1531655.1	2885	GAGAUGGAUUCUCUUCG UUCA	5861-5881	A-1247451.1	2974	UGAACGAAGAGAAUCCAU CUCCC	5859-5881
AD-1002100.1	A-1536877.1	2886	UUGAUAGUUACCUAGUU UGCA	9225-9245	A-1252681.1	2975	UGCAAACUAGGUAACUAU CAAAA	9223-9245
AD-999762.1	A-1531997.1	2887	GACAGAGAUGAUGAUUUA CUA	6059-6079	A-1247805.1	2976	UAGUAAAUCAUCAUCUCU GUCUC	6057-6079
AD-961085.1	A-1533099.1	2888	AUGUACAGAGGUUAUUC UAUA	6778-6798	A-1248907.1	2977	UAUAGAAUAACCUCUGUA CAUUG	6776-6798
AD-961049.1	A-1530270.1	2889	AUGUUUCUAGCUGAUUU GAUA	5075-5095	A-1246031.1	2978	UAUCAAAUCAGCUAGAAA CAUAC	5073-5095
AD-961155.1	A-1535805.1	2890	CAACACAAUUUCUUCUUA GCA	8498-8518	A-1251613.1	2979	UGCUAAGAAGAAAUUGU GUUGUU	8496-8518
AD-961039.1	A-1529023.1	2891	GCAAGUCAAGUUCCAAAU CGA	4379-4399	A-1244739.1	2980	UCGAUUTGGAACUUGACU UGCAG	4377-4399
AD-998346.1	A-1529197.1	2892	AAUGUCGGACUUGGUUAC CUA	4469-4489	A-1244919.1	2981	UAGGUAACCAAGUCCGAC AUUAU	4467-4489
AD-961056.1	A-1530988.1	2893	CAUCUGUUGGAAUAUUCU ACA	5496-5516	A-1246759.1	2982	UGUAGAAUAUUCCAACAG AUGGG	5494-5516
AD-999259.1	A-1531002.1	2894	UGGAAUAUUCUACUUUG UUAA	5503-5523	A-1246773.1	2983	UUAACAAAGUAGAAUAUU CCAAC	5501-5523
AD-961093.1	A-1533709.1	2895	CUGAUAAUAGUCUCUUAA ACA	7151-7171	A-1249517.1	2984	UGUUUAAGAGACUAUUA UCAGUA	7149-7171
AD-995521.1	A-1523579.1	2896	UUGGCAGAAACCCUGAUU AUA	1296-1316	A-1239133.1	2985	UAUAAUCAGGGUUUCUG CCAAUU	1294-1316
AD-997386.1	A-1527312.1	2897	GCAAAGGUCACAAUUUCC UCA	3438-3458	A-1242983.1	2986	UGAGGAAAUUGUGACCU UUGCUC	3436-3458
AD-961037.1	A-1527831.1	2898	CUGAACCUAUGAAUUCCG AUA	3726-3746	A-1243513.1	2987	UAUCGGAAUUCAUAGGU UCAGCC	3724-3746
AD-961058.1	A-1531697.1	2899	GGAAGAAAGGUUCAUGUC UGA	5887-5907	A-1247503.1	2988	UCAGACAUGAACCUUUCU UCCAU	5885-5907

【表１０－４】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列　(5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列　(5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-961146.1	A-1535441.1	2900	AGCCUGUUGGAAAUAGGUUUA	8219-8239	A-1251249.1	2989	UAAACCTAUUUCCAACAGGCUUG	8217-8239
AD-1000747.1	A-1534041.1	2901	UUAUUGCAUCACUUGUAUACA	7317-7337	A-1249849.1	2990	UGUAUACAAGUGAUGCAAUAAAU	7315-7337
AD-1001409.1	A-1535447.1	2902	CUGUUGGAAAUAGGUUUUGAA	8222-8242	A-1251255.1	2991	UUCAAAACCUAUUUCCAACAGGC	8220-8242
AD-996130.1	A-1524811.1	2903	AUCUGAGACUGAAUUUGCCGA	1993-2013	A-1240377.1	2992	UCGGCAAAUUCAGUCUCAGAUCC	1991-2013
AD-999715.1	A-1531895.1	2904	AGCGUGCUUAUAGACGUUACA	5988-6008	A-1247701.1	2993	UGUAACGUCUAUAAGCACGCUGA	5986-6008
AD-1000678.1	A-1533901.1	2905	CCUUCCUGAUAUGCAGUUAGA	7247-7267	A-1249709.1	2994	UCUAACTGCAUAUCAGGAAGGAU	7245-7267
AD-1000106.1	A-1532699.1	2906	GUAGAAAACUUUUACAUCUGA	6547-6567	A-1248507.1	2995	UCAGAUGUAAAAGUUUUCUACAU	6545-6567
AD-1000585.1	A-1533689.1	2907	GCCCAAAAUACUGAUAAUAGA	7141-7161	A-1249497.1	2996	UCUAUUAUCAGUAUUUUGGGCAG	7139-7161
AD-996635.1	A-1525836.1	2908	GUCUUUACUGGAAUCUUUGCA	2642-2662	A-1241457.1	2997	UGCAAAGAUUCCAGUAAAGACCA	2640-2662
AD-961163.1	A-1536023.1	2909	AGCUUGAAGUAAAAUUAGACA	8687-8707	A-1251831.1	2998	UGUCUAAUUUUACUCUCAAGCUUA	8685-8707
AD-999601.1	A-1531663.1	2910	UGGAUUCUCUUCGUUCACAGA	5865-5885	A-1247459.1	2999	UCUGUGAACGAAGAGAAUCCAUC	5863-5885
AD-998015.1	A-1528540.1	2911	UUUAGUGGCAAACACUCUUGA	4114-4134	A-1244249.1	3000	UCAAGAGUGUUUGCCACUAAAGU	4112-4134
AD-961009.1	A-1523841.1	2912	ACAUGAUCUUCUUUGUCGUAA	1431-1451	A-1239403.1	3001	UUACGACAAAGAAGAUCAUGUAG	1429-1451
AD-961078.1	A-1532751.1	2913	CAUCUUUUCACAGGAUUGUAA	6573-6593	A-1248559.1	3002	UUACAATCCUGUGAAAAGAUGAC	6571-6593
AD-999986.1	A-1532445.1	2914	CUGAUUUCCUAAGAAAGGUGA	6396-6416	A-1248253.1	3003	UCACCUTUCUUAGGAAAUCAGAG	6394-6416

【表１０－５】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列　(5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列　(5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-961138.1	A-1535227.1	2915	CUUUAUACCAUCUUAGGUUCA	8100-8120	A-1251035.1	3004	UGAACCTAAGAUGGUAUAAAGAA	8098-8120
AD-961066.1	A-1531899.1	2916	CGUGCUUAUAGACGUUACCGA	5990-6010	A-1247705.1	3005	UCGGUAACGUCUAUAAGCACGCU	5988-6010
AD-998261.1	A-1529027.1	2917	AAGUCAAGUUCCAAAUCGUUA	4381-4401	A-1244743.1	3006	UAACGATUUGGAACUUGACUUGC	4379-4401
AD-995823.1	A-1524195.1	2918	CUGAAUAUACAAGUAUUAGGA	1632-1652	A-1239759.1	3007	UCCUAATACUUGUAUAUUCAGCC	1630-1652
AD-996052.1	A-1524655.1	2919	UCGUGGCUCCUUGUUUUCUGA	1915-1935	A-1240221.1	3008	UCAGAAAACAAGGAGCCACGAAU	1913-1935
AD-999721.1	A-1531917.1	2920	AGACGUUACCGCUUAAGGCAA	5999-6019	A-1247723.1	3009	UUGCCUTAAGCGGUAACGUCUAU	5997-6019
AD-1000130.1	A-1532749.1	2921	UCAUCUUUUCACAGGAUUGUA	6572-6592	A-1248557.1	3010	UACAAUCCUGUGAAAAGAUGACA	6570-6592
AD-1000115.1	A-1532717.1	2922	UUUUACAUCUGCCUUGUCAUA	6556-6576	A-1248525.1	3011	UAUGACAAGGCAGAUGUAAAAGU	6554-6576
AD-961106.1	A-1533903.1	2923	CUUCCUGAUAUGCAGUUAGUA	7248-7268	A-1249711.1	3012	UACUAACUGCAUAUCAGGAAGGA	7246-7268
AD-995824.1	A-1524197.1	2924	UGAAUAUACAAGUAUUAGGAA	1633-1653	A-1239761.1	3013	UUCCUAAUACUUGUAUAUUCAGC	1631-1653
AD-998897.1	A-1530274.1	2925	GUUUCUAGCUGAUUUGAUUGA	5077-5097	A-1246035.1	3014	UCAAUCAAAUCAGCUAGAAACAU	5075-5097
AD-999348.1	A-1531160.1	2926	UGCCACUGAAGAAAGUACUGA	5593-5613	A-1246951.1	3015	UCAGUACUUUCUUCAGUGGCAAC	5591-5613
AD-961012.1	A-1523847.1	2927	UGAUCUUCUUUGUCGUAGUGA	1434-1454	A-1239409.1	3016	UCACUACGACAAAGAAGAAUCAUG	1432-1454
AD-999215.1	A-1530912.1	2928	UCAUCCUGGAAGUUCAGUUGA	5458-5478	A-1246683.1	3017	UCAACUGAACUUCCAGGAUGAAC	5456-5478
AD-961044.1	A-1529794.1	2929	AUGUAUAUUUGACCUAGUGAA	4816-4836	A-1245553.1	3018	UUCACUAGGUCAAAUAUAUCAUCC	4814-4836

【表１０－６】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列　(5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列　(5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-961004.1	A-1522695.1	2930	AUGUCGAGUACACUUUUA CUA	759-779	A-1238193.1	3019	UAGUAAAAGUGUACUCGA CAUUU	757-779
AD-961024.1	A-1526032.1	2931	UAUUGUGACUUUAAGUU UAGA	2740-2760	A-1241653.1	3020	UCUAAACUUAAAGUCACA AUAAG	2738-2760
AD-998894.1	A-1530266.1	2932	GUAUGUUUCUAGCUGAU UUGA	5073-5093	A-1246027.1	3021	UCAAAUCAGCUAGAAACA UACCU	5071-5093
AD-999596.1	A-1531651.1	2933	GGGAGAUGGAUUCUCUU CGUA	5859-5879	A-1247447.1	3022	UACGAAGAGAAUCCAUCU CCCCA	5857-5879
AD-1000679.1	A-1533905.1	2934	UUCCUGAUAUGCAGUUAG UUA	7249-7269	A-1249713.1	3023	UAACUAACUGCAUAUCAG GAAGG	7247-7269
AD-1000864.1	A-1534279.1	2935	CAACUUACUUUCCUAAAU UAA	7456-7476	A-1250087.1	3024	UUAAUUTAGGAAAGUAAG UUGGU	7454-7476
AD-996619.1	A-1525804.1	2936	UGCUAUAGGAAAUUUGG UCUA	2626-2646	A-1241425.1	3025	UAGACCAAAUUUCCUAUA GCAAG	2624-2646
AD-961109.1	A-1534303.1	2937	CUAAAUUAUGGAAGUAAU CUA	7468-7488	A-1250111.1	3025	UAGAUUACUUCCAUAAUU UAGGA	7466-7488
AD-1000451.1	A-1533415.1	2938	GACUUACCUUUAGAGUAU UGA	6944-6964	A-1249223.1	3027	UCAAUACUCUAAAGGUAA GUCUU	6942-6964
AD-961043.1	A-1529207.1	2939	CGGACUUGGUUACCUAUC UCA	4474-4494	A-1244929.1	3028	UGAGAUAGGUAACCAAGU CCGAC	4472-4494
AD-996036.1	A-1524627.1	2940	AGUCACCACUCAGCAUUC GUA	1899-1919	A-1240189.1	3029	UACGAATGCUGAGUGGUG ACUGA	1897-1919
AD-961042.1	A-1529091.1	2941	UUGCCCUUAUGAAUGUUA GUA	4410-4430	A-1244801.1	3030	UACUAACAUUCAUAAGGG CAAAA	4408-4430
AD-1000133.1	A-1532757.1	2942	CUUUUCACAGGAUUGUAA UUA	6576-6596	A-1248565.1	3031	UAAUUACAAUCCUGUGAA AAGAU	6574-6596
AD-961036.1	A-1527829.1	2943	GCUGAACCUAUGAAUUCC GAA	3725-3745	A-1243511.1	3032	UUCGGAAUUCAUAGGUU CAGCCU	3723-3745
AD-995573.1	A-1523683.1	2944	CUUCUUAGCCUUGUUUA GGCA	1348-1368	A-1239237.1	3033	UGCCUAAACAAGGCUAAG AAGGC	1346-1368

【表１０－７】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列　(5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列　(5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-997715.1	A-1527964.1	2945	CUGCCAAGUUAACAUAGAGUA	3793-3813	A-1243647.1	3034	UACUCUAUGUUAACUUGGCAGCA	3791-3813
AD-996533.1	A-1525638.1	2946	UGUAGAUCUUGCAAUUACCAA	2533-2553	A-1241253.1	3035	UUGGUAAUUGCAAGAUCUACAAA	2531-2553
AD-995587.1	A-1523713.1	2947	UAGGCUAAUGACCCAAGAUUA	1363-1383	A-1239267.1	3036	UAAUCUTGGGUCAUUAGCCUAAA	1361-1383
AD-995660.1	A-1523863.1	2948	UUUGUCGUA5UGAUUUUCCUA	1442-1462	A-1239425.1	3037	UAGGAAAAUCACUACGACAAAGA	1440-1462
AD-994670.1	A-1521918.1	2949	UUGCAAGCCUCUUAUGUGAGA	243-263	A-1237413.1	3038	UCUCACAUAAGAGGCUUGCAACC	241-263

【０７８２】

【表１１－１】

表13A. 例示的ヒトSCN9A siRNA修飾一本鎖および二重鎖配列

1列目は二重鎖名を示し、二重鎖名の小数点後の数字は単にバッチ生産番号を指す。2列目はセンス配列名を示す。3列目は4列目の配列の配列IDを示す。4列目は、本明細書において記載される二重鎖での使用に適したセンス鎖の修飾配列を示す。5列目はアンチセンス配列名を示す。6列目は7列目の配列の配列IDを示す。7列目は、本明細書において記載される二重鎖、例えば、該表の同じ行のセンス配列を含む二重鎖での使用に適した修飾アンチセンス鎖の配列を示す。8列目は、7列目のアンチセンス鎖と相補的である、標的mRNA (NM_001365536.1)における位置を示す。9列目は8列目の配列の配列IDを示す。

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的的範囲	NM_001365536.1における mRNA標的的範囲
AD-1251302.1	A-2337487.1	4000	ascsacaaagdGgdAaaa(Chd)aaucuaL96	A-2337488.1	4266	VPusAfsgadTu(G2p)uuuudCcCfuUfugugususc		
AD-1251303.1	A-2337489.1	5802	csascaaagggAfAfaacaa(Uhd)cuuaL96	A-2337490.1	4267	VPusAfsagdAudTguuuucCfcUfuugugsusu		
AD-1251304.1	A-2337491.1	5803	ascsaaagggAfAfAfacaa(Uhd)cuucaL96	A-2337492.1	4268	VPudGaadGadTuguuuuCfcCfuuugusgsu	GAACAAAGGGAAAACAAUCUUCC	4534
AD-1251305.1	A-2337493.1	4003	csasaagggaAfAfAfcaau(Chd)uuccaL96	A-2337494.1	4269	VPudGgadAgdAuuuguuUfcCfcuuugsusg	AACAAAGGGAAAACAAUCUUCCG	4535
AD-1251306.1	A-2337495.1	4004	asasagggAfaAfAfAfCfaauc(Uhd)uccgaL96	A-2337496.1	4270	VPusCfsggdAadGauuguuUfuCfccuuusgsu	ACAAAGGGAAAACAAUCUUCCGU	4536
AD-1251307.1	A-2337497.1	4005	asasagggaadAaCfaauc(Uhd)uccgaL96	A-2337498.1	4271	VPuCfggdAadGauugdTuUfuCfccuuusgsu	ACAAAGGGAAAACAAUCUUCCGU	4537

【表１１－２】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251315.1	A-2337506.1	4006	asasgggaaaAfCfAfaucu(Uhd)cguaL96	A-2337501.1	4272	VPusdAscgdGe(A2p)gauudGuUfudTcccuususg	CAAAGGGAAAACAAUCUUCCGUU	4538
AD-1251310.1	A-2337499.1	4007	asasgggaaadAcdAaucu(Uhd)cguaL96	A-2337501.1	4273	VPusdAscgdGe(A2p)gauudGuUfudTcccuususg	CAAAGGGAAAACAAUCUUCCGUU	4539
AD-961179.3	A-1812594.1	4008	asasggg(Ahd)aadAcdAaucuuccguaL96	A-1812595.1	4274	VPusdAscgdGedAgauudGudTudTcccuususg	CAAAGGGAAAACAAUCUUCCGUU	4540
AD-1251308.1	A-2337499.1	4009	asasgggaaadAcdAaucu(Uhd)cguaL96	A-1812595.1	4275	VPusdAscgdGedAgauudGudTudTcccuususg	CAAAGGGAAAACAAUCUUCCGUU	4541
AD-1251314.1	A-2337506.1	4010	asasgggaaaAfCfAfaucu(Uhd)cguaL96	A-2337500.1	4276	VPusdAscgdGe(Agn)gauudGuUfudTcccuususg	CAAAGGGAAAACAAUCUUCCGUU	4542
AD-1251309.2	A-2337499.1	4011	asasgggaaadAcdAaucu(Uhd)cguaL96	A-2337500.1	4277	VPusdAscgdGe(Agn)gauudGuUfudTcccuususg	CAAAGGGAAAACAAUCUUCCGUU	4543
AD-1251316.1	A-2337506.1	4012	asasgggaaaAfCfAfaucu(Uhd)cguaL96	A-2337507.1	4278	VPudAcgdGa(Agn)gauudGuUfudTcccuususg	CAAAGGGAAAACAAUCUUCCGUU	4544
AD-1251317.1	A-2337506.1	4013	asasgggaaaAfCfAfaucu(Uhd)cguaL96	A-2337508.1	4279	VPudAcgdGa(A2p)gauudGuUfudTcccuususg	CAAAGGGAAAACAAUCUUCCGUU	4545
AD-1251311.1	A-2337499.1	4014	asasgggaaadAcdAaucu(Uhd)cguaL96	A-2337502.1	4280	VPusdAscgdGe(A2p)gauudGuUfudTcccuscsc	CAAAGGGAAAACAAUCUUCCGUU	4546
AD-1251309.1	A-2337499.1	4015	asasgggaaadAcdAaucu(Uhd)cguaL96	A-2337500.1	4281	VPusdAscgdGe(Agn)gauudGuUfudTcccuususg	CAAAGGGAAAACAAUCUUCCGUU	4547

【表１１－３】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251318.1	A-2337509.1	4016	asgsggaaAfaCfAfAfucuu(Chd)cguuaL96	A-2337510.1	4282	VPusAfsacdGgdAagauugUfuUfucccususu	AAAGGGAAAACAAUCUUCCGUUU	4548
AD-1251319.1	A-2337511.1	4017	asgsggaaaaCfadAucuu(Chd)cguuaL96	A-2337512.1	4283	VPudAacdGgdAagaudTgUfuUfucccususu	AAAGGGAAAACAAUCUUCCGUUU	4549
AD-1251313.1	A-2337503.1	4018	gsgsgaaadAcdAaucu(Uhd)ccguaL96	A-2337505.1	4284	VPusdAscgdGa(A2p)gauudGuUfudTcccsusu	AAGGGAAAACAAUCUUCCGUU	4550
AD-1251312.1	A-2337503.1	4019	gsgsgaaadAcdAaucu(Uhd)ccguaL96	A-2337504.1	4285	VPusdAscgdGa(Agn)gauudGuUfudTcccsusu	AAGGGAAAACAAUCUUCCGUU	4551
AD-1251320.1	A-2337513.1	4020	gsgsgaaaAfcAfaUfcuuc(Chd)guuuaL96	A-2337514.1	4286	VPusAfsaadCgdGaagadTudGuUfuucccsusu	AAGGGAAAACAAUCUUCCGUUUC	4552
AD-1251321.1	A-2337515.1	4021	gsgsaaaa(Chd)aaUfCfuuccguuucaL96	A-2337516.1	4287	VPudGaadAcdGgaagauUfgUfuuuccscsu	AGGGAAAACAAUCUUCCGUUUCA	4553
AD-1251323.1	A-2337519.1	4022	gsasaaa(Chd)aaUfCfUfuccguuucaaL96	A-2337520.1	4288	VPuUfgadAa(C2p)ggaagaUfudGuuuucscsc	GGGAAAACAAUCUUCCGUUUCAA	4554
AD-1251322.1	A-2337517.1	4023	gsasaaa(Chd)aaUfCfUfuccauuucaaL96	A-2337518.1	4289	VPuUfgadAadTggaagaUfudGuuuucscsc	GGGAAAACAAUCUUCCGUUUCAA	4555
AD-1251325.1	A-2337523.1	4024	asasaacaauCfUfUfccgu(Uhd)ucaaaL96	A-2337524.1	4290	VPuUfugdAadAcggadAgdAuUfguuuuscsc	GGAAAACAAUCUUCCGUUUCAAU	4556
AD-1251324.1	A-2337521.1	4025	asasaacaAfuCfUfUfccgu(Uhd)ucaaaL96	A-2337522.1	4291	VPusUfsugdAadAcggaagAfuUfguuuuscsc	GGAAAACAAUCUUCCGUUUCAAU	4557

【表１１－４】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251249.1	A-2337423.1	4026	usgsucgaguAfCfAfcuuu(Uhd)acugaL96	A-2337424.1	4292	VPusCfsagdTadAaaguguAfcUfcgacasusu	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	4558
AD-1251254.1	A-2337423.1	4027	usgsucgaguAfCfAfcuuu(Uhd)acugaL96	A-2337431.1	4293	VPuCfagdTadAaaguguAfcUfcgacascsc	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	4559
AD-1251248.1	A-2337423.1	4028	usgsucgaguAfCfAfcuuu(Uhd)acugaL96	A-1522698.1	4294	VPusCfsaguAfaAfAfguguAfcUfcgacasusu	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	4560
AD-1251284.1	A-2337423.1	4029	usgsucgaguAfCfAfcuuu(Uhd)acugaL96	A-2337467.1	4295	VPusCfsagdTadAaagudGuAfcdTcgacasusu	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	4561
AD-1251253.1	A-2337428.1	4030	usgsucgagudAcdAcuuu(Uhd)acugaL96	A-2337430.1	4296	VPusCfsagdTadAaagudGudAcUfcgacascsc	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	4562
AD-1251286.1	A-2337423.1	4031	usgsucgaguAfCfAfcuuu(Uhd)acugaL96	A-2337469.1	4297	VPusCfsagdTadAaagudGuAfcdTcgacascsc	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	4563
AD-1251282.1	A-2337423.1	4032	usgsucgaguAfCfAfcuuu(Uhd)acugaL96	A-1875199.1	4298	VPusdCsagdTadAaagudGudAcdTcgacasusu	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	4564
AD-1010661.3	A-1851664.1	4033	usgsucg(Ahd)gudAcdAcuuuuacugaL96	A-1875199.1	4299	VPusdCsagdTadAaagudGudAcdTcgacasusu	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	4565
AD-795305.3	A-1522697.1	4034	usgsucg(Ahd)GfuAfCfAfcuuuuacugaL96	A-1522698.1	4300	VPusCfsaguAfaAfAfguguAfcUfcgacasusu	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	4566
AD-1251250.1	A-2337423.1	4035	usgsucgaguAfCfAfcuuu(Uhd)acugaL96	A-2337425.1	4301	VPusCfsagdTadAaaguguAfcUfcgacascsc	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	4567

【表１１－５】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251283.1	A-2337423.1	4036	usgsucgaguAfCfAfcuuu(Uhd)acugaL96	A-2337466.1	4302	VPusCfsagdTadAaagudGudAcdTcgacasusu	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	4568
AD-1251281.1	A-2337428.1	4037	usgsucgagudAcdAcuuu(Uhd)acugaL96	A-2337466.1	4303	VPusCfsagdTadAaagudGudAcdTcgacasusu	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	4569
AD-1251255.1	A-2337428.1	4038	usgsucgagudAcdAcuuu(Uhd)acugaL96	A-2337432.1	4304	VPuCfagdTadAaagudGudAcUfcgacascsc	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	4570
AD-1251289.1	A-2337428.1	4039	usgsucgagudAcdAcuuu(Uhd)acugaL96	A-2337473.1	4305	VPuCfagdTadAaagudGudAcdTcgacasusu	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	4571
AD-1251252.1	A-2337428.1	4040	usgsucgagudAcdAcuuu(Uhd)acugaL96	A-2337429.1	4306	VPusCfsagdTadAaagudGudAcUfcgacasusu	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	4572
AD-1251285.1	A-2337428.1	4041	usgsucgagudAcdAcuuu(Uhd)acugaL96	A-2337468.1	4307	VPusCfsagdTadAaagudGudAcdTcgacascsc	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	4573
AD-1251291.1	A-2337428.1	4042	usgsucgagudAcdAcuuu(Uhd)acugaL96	A-2337475.1	4308	VPuCfagdTadAaagudGudAcdTcgacascsc	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	4574
AD-1251290.1	A-2337423.1	4043	usgsucgaguAfCfAfcuuu(Uhd)acugaL96	A-2337474.1	4309	VPuCfagdTadAaagudGuAfcdTcgacasusu	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	4575
AD-1251251.1	A-2337426.1	4044	uscsgaguAfCfAfcuuu(Uhd)acugaL96	A-2337427.1	4310	VPusCfsagdTadAaaguguAfcUfcgascsg	UGUCGAGUACACUUUUACUGG	4576
AD-1251287.1	A-2337470.1	4045	uscsgagudAcdAcuuu(Uhd)acugaL96	A-2337471.1	4311	VPusCfsagdTadAaagudGudAcdTcgascsg	UGUCGAGUACACUUUUACUGG	4577

【表１１－６】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251288.1	A-2337426.1	4046	uscsgaguAfCfAfcuuu(Uhd)acugaL96	A-2337472.1	4312	VPusCfsagdTadAaagudGuAfcdTcgascsg	UGUCGAGUACACUUUUACUGG	4578
AD-1251326.1	A-2337525.1	4047	gsasggc(Uhd)UfcUfgUfguaggagaaaL96	A-2337526.1	4313	VPuUfucdTc(C2p)uacadCadGaAfgccucsusu	AAGAGGCUUCUGUGUAGGAGAAU	4579
AD-1251327.1	A-1851778.1	4048	asgsgcu(Uhd)cudGudGuaggagaauaL96	A-2337527.1	4314	VPudAuudCu(C2p)cuacdAcdAgdAagccuscsu	AGAGGCUUCUGUGUAGGAGAAUU	4580
AD-1251328.1	A-2337528.1	4049	gsgscuu(Chd)UfgUfgUfaggagacuuaL96	A-2337529.1	4315	VPudAaudTc(Tgn)ccuadCaCfadGaagccsusc	GAGGCUUCUGUGUAGGAGAAUUC	4581
AD-1251329.1	A-2337530.1	4050	gscsuuc(Uhd)gugUfAfggagaauucaL96	A-2337531.1	4316	VPudGaadTu(C2p)uccuacAfcAfgaagcscsu	AGGCUUCUGUGUAGGAGAAUUCA	4582
AD-1251330.1	A-2337532.1	4051	csusucug(Uhd)gdTadGgagaauucaaL96	A-2337533.1	4317	VPuUfgadAu(Tgn)ccudTaCfaCfagaagscsc	GGCUUCUGUGUAGGAGAAUUCAC	4583
AD-795366.3	A-1522818.1	4052	ususcug(Uhd)GfuAfGfGfagaauucacaL96	A-1522819.1	4318	VPusGfsugaAfuUfCfuccuAfcAfcagcasgsc	GCUUCUGUGUAGGAGAAUUCACU	4584
AD-1251331.1	A-1522818.1	4053	ususcug(Uhd)GfuAfGfGfagaauucacaL96	A-2337534.1	4319	VPusGfsugdAa(Tgn)ucuccuAfcAfcagaasgsc	GCUUCUGUGUAGGAGAAUUCACU	4585
AD-1251334.1	A-2337536.1	4054	ususcug(Uhd)guAfgdGagaauucacaL96	A-2337538.1	4320	VPusdGsugdAa(U2p)ucucdCuAfcAfcagaasgsc	GCUUCUGUGUAGGAGAAUUCACU	4586
AD-1251333.1	A-2337536.1	4055	ususcug(Uhd)guAfgdGagaauucacaL96	A-2337537.1	4321	VPusdGsugdAa(Tgn)ucucdCuAfcAfcagaasgsc	GCUUCUGUGUAGGAGAAUUCACU	4587

【表１１－７】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251338.1	A-1851786.1	4056	ususcug(Uhd)gudAgdGagaauucacaL96	A-2337542.1	4322	VPudGugdAa(U2p)ucucdCudAcdAcagaasgsc	GCUUCUGUGUAGGAGAAUUCACU	4588
AD-1251337.1	A-1851786.1	4057	ususcug(Uhd)gudAgdGagaauucacaL96	A-2337541.1	4323	VPudGugdAa(Tgn)ucucdCudAcdAcagaasgsc	GCUUCUGUGUAGGAGAAUUCACU	4589
AD-1251336.1	A-2337536.1	4058	ususcug(Uhd)guAfgdGagaauucacaL96	A-2337540.1	4324	VPusdGsugdAa(U2p)ucucdCuAfcAfcagaasusc	GCUUCUGUGUAGGAGAAUUCACU	4590
AD-1251335.1	A-2337536.1	4059	ususcug(Uhd)guAfgdGagaauucacaL96	A-2337539.1	4325	VPusdGsugdAa(Tgn)ucucdCuAfcAfcagaasusc	GCUUCUGUGUAGGAGAAUUCACU	4591
AD-1251339.1	A-2337543.1	4060	uscsuguguadGgdAgaau(Uhd)cacuaL96	A-2337544.1	4326	VPudAgudGa(Agn)ucucCcUfaCfacagasgsg	CUUCUGUGUAGGAGAAUUCACUU	4592
AD-1251340.1	A-1851790.1	4061	csusgug(Uhd)agdGadGaauucacuuaL96	A-2337545.1	4327	VPudAagdTgdAauucdTcCfudAcacagsgsg	UUCUGUGUAGGAGAAUUCACUUU	4593
AD-1251341.1	A-2337546.1	4062	usgsug(Uhd)aggAfgAfauucacuuuaL96	A-2337547.1	4328	VPudAaadGu(G2p)aauudCuCfcUfacacasgsg	UCUGUGUAGGAGAAUUCACUUUU	4594
AD-1251342.1	A-2337548.1	4063	gsusguaggadGadAuuca(Chd)uuuuaL96	A-2337549.1	4329	VPudAaadAgdTgaaudTcUfcCfuacacsgsg	CUGUGUAGGAGAAUUCACUUUUC	4595
AD-1251347.1	A-2337481.1	4064	usgsuaggagdAaUfucac(Uhd)uuucaL96	A-2337555.1	4330	VPusdGsaadAa(G2p)ugaadTuCfuCfcuacascsg	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	4596
AD-795371.3	A-1522828.1	4065	usgsuag(Ghd)AfgAfAfUfucacuuuucaL96	A-1522829.1	4331	VPusGfsaaaAfgUfcGfaauuCfuCfcuacascsa	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	4597

【表１１－８】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-1010663.3	A-1851796.1	4066	usgsuag(Ghd)agdAadTucacuuuucal96	A-1875201.1	4332	VPusdGsaadAadGugaadTudCudCcuacascsa	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	4598
AD-1251301.1	A-2337482.1	4067	usgsuaggagdAaUfUfcac(Uhd)uuucal96	A-2337486.1	4333	VPudGaadAa(G2p)ugaadTudCudCcuacascsg	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	4599
AD-1251348.1	A-2337556.1	4068	usgsuaggagdAaUfucau(Uhd)uucal96	A-2337557.1	4334	VPusdGsaadAadAugaadTuCfuCfcuacascsg	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	4600
AD-1251343.1	A-2337550.1	4069	usgsuaggAfgAfAfUfucac(Uhd)uuucal96	A-1522829.1	4335	VPusGfsaaaAfgUfGfaauuCfuCfcuacascsa	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	4601
AD-1251346.1	A-2337550.1	4070	usgsuaggAfgAfAfUfucac(Uhd)uuucal96	A-2337554.1	4336	VPusdGsaadAa(G2p)ugaauuCfuCfcuascsg	UGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	4602
AD-1251299.1	A-2337476.1	4071	usgsuaggagdAadTucac(Uhd)uuucal96	A-2337486.1	4337	VPudGaadAa(G2p)ugaadTudCudCcuacascsg	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	4603
AD-1251345.1	A-2337552.1	4072	usgsuaggAfgAfAfUfucau(Uhd)uuucal96	A-2337553.1	4338	VPusdGsaadAadAugaauuCfuCfcuacascsg	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	4604
AD-1251349.1	A-2337481.1	4073	usgsuaggagdAaUfucac(Uhd)uuucal96	A-2337558.1	4339	VPudGaadAa(G2p)ugaadTuCfuCfcuacascsg	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	4605
AD-1251292.1	A-2337476.1	4074	usgsuaggagdAadTucac(Uhd)uuucal96	A-2337477.1	4340	VPusdGsaadAadGugaadTudCudCcuacascsg	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	4606
AD-1251293.1	A-2337476.1	4075	usgsuaggagdAadTucac(Uhd)uuucal96	A-2337478.1	4341	VPusdGsaadAa(G2p)ugaadTudCudCcuacascsg	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	4607

【表１１－９】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251294.1	A-2337479.1	4076	usgsuaggagdAadTucau(Uhd)uuucaL96	A-2337480.1	4342	VPusdGsaadAadAugaadTudCudCcuacascsg	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	4608
AD-1251344.1	A-2337550.1	4077	usgsuaggAfgAfaUfUucac(Uhd)uuucaL96	A-2337551.1	4343	VPusdGsaadAa(G2p)ugaauuCfuCfcuacascsg	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	4609
AD-1251300.1	A-2337481.1	4078	usgsuaggagdAaUfucac(Uhd)uuucaL96	A-2337486.1	4344	VPudGaadAa(G2p)ugaacTudCudCcuacascsg	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	4610
AD-1251295.1	A-2337481.1	4079	usgsuaggagdAaUfucac(Uhd)uuucaL96	A-2337478.1	4345	VPusdGsaadAa(G2p)ugaadTudCudCcuacascsg	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	4611
AD-1251296.1	A-2337482.1	4080	usgsuaggagdAaUfUfcac(Uhd)uuucaL96	A-2337478.1	4346	VPusdGsaadAa(G2p)ugaadTudCudCcuacascsg	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	4612
AD-1251350.1	A-2337559.1	4081	gsusaggagaAfUfUfcacu(Uhd)uucuaL96	A-2337560.1	4347	VPusAfsgadAadAgugaauUfcUfccuacsgsc	GUGUAGGAGAAUUCACUUUUCUU	4613
AD-1251351.1	A-2337561.1	4082	gsusaggagaaUfUfcacu(Uhd)uucuaL96	A-2337562.1	4348	VPudAgadAadAgugaauUfcUfccuacsgsc	GUGUAGGAGAAUUCACUUUUCUU	4614
AD-1251353.1	A-2337565.1	4083	usasggagaaUfUfCfacuuu(Uhd)ucuuaL96	A-2337566.1	4349	VPusdAsagdAadAagugaaUfuCfuccuascsg	UGUAGGAGAAUUCACUUUUCUUC	4615
AD-1251352.1	A-2337563.1	4084	usasggagAfaUfUfCfacuu(Uhd)ucuuaL96	A-2337564.1	4350	VPusAfsagdAadAagugaaUfuCfuccuascsg	UGUAGGAGAAUUCACUUUUCUUC	4616
AD-1251298.1	A-2337485.1	4085	usasggagdAaUfUfcac(Uhd)uuucaL96	A-2337484.1	4351	VPusdGsaadAa(G2p)ugaadTudCudCcuascsg	UGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	4617

【表１１－１０】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251297.1	A-2337483.1	4086	usasggagdAaUfucac(Uhd)uuucaL96	A-2337484.1	4352	VPusdGsaadAa(G2p)ugaadTudCudCcuascsg	UGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	4618
AD-1251354.1	A-2337567.1	4087	asgsgagaauUfcdAcuuu(Uhd)cuucaL96	A-2337568.1	4353	VPudGaadGadAaagudGaAfuUfcuccusgsc	GUAGGAGAAUUCACUUUUCUUCG	4619
AD-1251355.1	A-2337569.1	4088	gsgsagaaUfuCfAfCfuuuu(Chd)uucgaL96	A-2337570.1	4354	VPusCfsgadAgdAaagugAfaUfucuccsusg	UAGGAGAAUUCACUUUUCUUCGU	4620
AD-1251356.1	A-2337571.1	4089	gsgsagaaUfuCfaCfuuuu(Chd)uucgaL96	A-2337572.1	4355	VPuCfgadAgdAaaagdTgdAaUfucuccsusg	UAGGAGAAUUCACUUUUCUUCGU	4621
AD-1251357.1	A-2337573.1	4090	gsasgaa(Uhd)UfcaCfUfuuuuucguaL96	A-2337574.1	4356	VPudAcgdAadGaaaadGudGadAauucucscsu	AGGAGAAUUCACUUUUCUUCGUG	4622
AD-1251358.1	A-2337575.1	4091	cscsugaagcAfUfAfaaug(Uhd)uuucaL96	A-2337576.1	4357	VPusdGsaadAadCauuudAudGcUfucaggsusu	AACCUGAAGCAUAAAUGUUUUCG	4623
AD-1251359.1	A-2337577.1	4092	csusgaagCfaUfAfAfaugu(Uhd)uucgaL96	A-2337578.1	4358	VPusCfsgadAadAcauuuaUfgCfuucagsgsu	ACCUGAAGCAUAAAUGUUUUCGA	4624
AD-1251360.1	A-2337579.1	4093	csusgaagcadTadAaugu(Uhd)uucgaL96	A-2337580.1	4359	VPuCfgadAadAcauuuaUfgCfuucagsgsu	ACCUGAAGCAUAAAUGUUUUCGA	4625
AD-1251361.1	A-1852317.1	4094	usgsaag(Chd)audAadAuguuucgaaL96	A-2337581.1	4360	VPuUfcgdAadAacaudTuAfudGcuucasgsg	CCUGAAGCAUAAAUGUUUUCGAA	4626
AD-1251363.1	A-2337584.1	4095	gsasagcauadAaUfguuu(Uhd)cgaaaL96	A-2337585.1	4361	VPuUfucdGadAaacadTuUfaUfgcuucsasg	CUGAAGCAUAAAUGUUUUCGAAA	4627

【表１１－１１】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251362.1	A-2337582.1	4096	gsasagcaUfaAfAfUfguuu(Uhd)cgaaaL96	A-2337583.1	4362	VPusUfsucdGadAaacauuUfaUfgcuucsasg	CUGAAGCAUAAAUGUUUUCGAAA	4628
AD-1251364.1	A-1812604.1	4097	asasgca(Uhd)aadAudGuuuucgaaaaL96	A-2337586.1	4363	VPuUfuudCgdAaaacdAuUfudAugcuuscsg	UGAAGCAUAAAUGUUUUCGAAAU	4629
AD-1251372.1	A-2337591.1	4098	asgscauaaaUfgUfuuu(Chd)gaaauaL96	A-2337598.1	4364	VPudAuudTc(G2p)aaaadCaUfuUfaugcususc	GAAGCAUAAAUGUUUUCGAAAUU	4630
AD-1251366.1	A-2337589.1	4099	asgscauaAfaUfGfUfuuu(Chd)gaaauaL96	A-1523300.1	4365	VPusAfsuuuCfgAfAfaacaUfuUfaugcususc	GAAGCAUAAAUGUUUUCGAAAUU	4631
AD-1251367.1	A-2337589.1	4100	asgscauaAfaUfGfUfuuu(Chd)gaaauaL96	A-2337590.1	4366	VPusAfsuudTc(G2p)aaaacaUfuUfaugcususc	GAAGCAUAAAUGUUUUCGAAAUU	4632
AD-795634.4	A-1523299.1	4101	asgscau(Ahd)AfaUfGfUfuuucgaaauaL96	A-1523300.1	4367	VPusAfsuuuCfgAfAfaacaUfuUfaugcususc	GAAGCAUAAAUGUUUUCGAAAUU	4633
AD-1251369.1	A-2337593.1	4102	asgscauaaaUfgUfuuu(Uhd)gaaauaL96	A-2337594.1	4368	VPusAfsuudTcdAaaadCaUfuUfaugcususc	GAAGCAUAAAUGUUUUCGAAAUU	4634
AD-1251368.1	A-2337591.1	4103	asgscauaaaUfgUfuuu(Chd)gaaauaL96	A-2337592.1	4369	VPusAfsuudTc(G2p)aaaacCaUfuUfaugcususc	GAAGCAUAAAUGUUUUCGAAAUU	4635
AD-1251373.1	A-2337591.1	4104	asgscauaaaUfgUfuuu(Chd)gaaauaL96	A-2337599.1	4370	VPudAuudTc(G2p)aaaadCaUfuUfaugcuscsc	GAAGCAUAAAUGUUUUCGAAAUU	4636
AD-1251365.1	A-2337587.1	4105	asgsca(Uhd)aaaUfgUfuuucgaaauaL96	A-2337588.1	4371	VPudAuudTcdGaaaadCaUfuUfaugcususc	GAAGCAUAAAUGUUUUCGAAAUU	4637

【表１１－１２】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251370.1	A-2337591.1	4106	asgscauaaaUfgUfuu(Chd)gaaauaL96	A-2337595.1	4372	VPusdAsuudTc(G2p)aaaadCaUfuUfaugcuscsc	GAAGCAUAAAUGUUUUCGAAAUU	4638
AD-1251374.1	A-2337600.1	4107	gscsa(Uhd)aaaugUfUfuucgaaauuaL96	A-2337601.1	4373	VPusdAsaudTu(C2p)gaaaacAfuUfuaugcsusu	AAGCAUAAAUGUUUCGAAAUUC	4639
AD-1251375.1	A-2337602.1	4108	csasuaaa(Uhd)gUfUfUfucgaaauucaL96	A-2337603.1	4374	VPusdGsaadTu(Tgn)cgaaaaCfaUfuuaugscsu	AGCAUAAAUGUUUCGAAAUUCA	4640
AD-1251371.1	A-2337596.1	4109	csasuaaaUfgUfuuu(Chd)gaaauaL96	A-2337597.1	4375	VPusdAsuudTc(G2p)aaaadCaUfuUfaugscsu	AGCAUAAAUGUUUCGAAAUU	4641
AD-1251376.1	A-2337604.1	4110	asusaaa(Ufd)guUfUfUfcgaaauucaaL96	A-2337605.1	4376	VPusUfsgadAudTucgaaaAfcAfuuuausgsc	GCAUAAAUGUUUUCGAAAUUCAC	4642
AD-1251377.1	A-2337604.1	4111	asusaaa(Ufd)guUfUfUfcgaaauucaaL96	A-2337606.1	4377	VPusUfsgadAudTucgaaaAfcAfuuuausgsu	GCAUAAAUGUUUUCGAAAUUCAC	4643
AD-1251378.1	A-2337607.1	4112	usasaaugUfuUfuCfgaaa(Uhd)ucacaL96	A-2337608.1	4378	VPudGugdAadTuucgdAadAaCfauuuasusg	CAUAAAUGUUUUCGAAAUUCACU	4644
AD-1251379.1	A-2337609.1	4113	asasaug(Ufd)uuUfcdGaaauucacuaL96	A-2337610.1	4379	VPudAgudGa(A2p)uuucdGaAfaAfcauuusgsu	AUAAAUGUUUUCGAAAUUCACUU	4645
AD-1251380.1	A-2337611.1	4114	usasca(Uhc)gAfuCfUfUfcuuugucguaL96	A-2337612.1	4380	VPusAfscgdAcdAaagaagAfuCfauguasgsg	CCUACAUGAUCUUCUUUGUCGUA	4646
AD-1251381.1	A-2337613.1	4115	usasca(Uhc)gauCfUfUfcuuugucguaL96	A-2337614.1	4381	VPudAscgdAcdAaagaagAfuCfauguascsc	CCUACAUGAUCUUCUUUGUCGUA	4647

【表１１－１３】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251382.1	A-2337615.1	4116	ascsaugaUfcUfUfCfuuuug(Uhd)cguaaL96	A-2337616.1	4382	VPuUfacdGa(C2p)aaagdAadGaUfcaugusgsg	CUACAUGAUCUUC UUUGUCGUAG	4648
AD-1251384.1	A-1523843.1	4117	csasuga(Uhd)CfuUfCfUfuugucguagaL96	A-2337457.1	4383	VPuCfuadCgdAcaaadGadAgdAucaugsusg	UACAUGAUCUUCU UUGUCGUAGU	4649
AD-1251274.2	A-2337449.1	4118	csasuga(Uhd)cuUfCfUfuugucguagaL96	A-2337457.1	4384	VPuCfuadCgdAcaaadGadAgdAucaugsusg	UACAUGAUCUUCU UUGUCGUAGU	4650
AD-961188.3	A-1812612.1	4119	csasuga(Uhd)cudTcdTuugucguagaL96	A-1812613.1	4385	VPusdCsuadCgdAcaaadGadAgdAucaugsusa	UACAUGAUCUUCU UUGUCGUAGU	4651
AD-1251383.1	A-1523843.1	4120	csasuga(Uhd)CfuUfCfUfuugucguagaL96	A-2337617.1	4386	VPusCfsuadCgdAcaaagaAfgAfucaugsusg	UACAUGAUCUUCU UUGUCGUAGU	4652
AD-1251269.1	A-2337449.1	4121	csasuga(Uhd)cuUfCfUfuugucguagaL96	A-2337451.1	4387	VPusCfsuadCgdAcaaadGadAgdAucaugsusg	UACAUGAUCUUCU UUGUCGUAGU	4653
AD-1251270.1	A-2337449.1	4122	csasuga(Uhd)cuUfCfUfuugucguagaL96	A-2337452.1	4388	VPusdCsuadCgdAcaaadGadAgdAucaugscsc	UACAUGAUCUUCU UUGUCGUAGU	4654
AD-1251268.1	A-2337449.1	4123	csasuga(Uhd)cuUfCfUfuugucguagaL96	A-2337450.1	4389	VPusdCsuadCgdAcaaadGadAgdAucaugsusg	UACAUGAUCUUCU UUGUCGUAGU	4655
AD-1251274.1	A-2337449.1	4124	csasuga(Uhd)cuUfCfUfuugucguagaL96	A-2337457.1	4390	VPuCfuadCgdAcaaadGadAgdAucaugsusg	UACAUGAUCUUCU UUGUCGUAGU	4656
AD-1251271.1	A-2337449.1	4125	csasuga(Uhd)cuUfCfUfuugucguagaL96	A-2337453.1	4391	VPusCfsuadCgdAcaaadGadAgdAucaugscsc	UACAUGAUCUUCU UUGUCGUAGU	4657

【表１１－１４】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251275.2	A-2337449.1	4126	csasuga(Uhd)cuUfCfUfuugucguagaL96	A-2337458.1	4392	VPudCuadCgdAcaaadGadAgdAucaugsusg	UACAUGAUCUUCUUUGUCGUAGU	4658
AD-1251275.1	A-2337449.1	4127	csasuga(Uhd)cuUfCfUfuugucguagaL96	A-2337458.1	4393	VPudCuadCgdAcaaadGadAgdAucaugsusg	UACAUGAUCUUCUUUGUCGUAGU	4659
AD-1251385.1	A-1523845.1	4128	asusgau(Chd)UfuCfUfUfuguucguaguaL96	A-2337618.1	4394	VPudAcudAcdGacaadAgdAadGaucausgsu	ACAUGAUCUUCUUUGUCGUAGUG	4660
AD-1251272.1	A-2337454.1	4129	usgsaucuUfCfUfuugu(Chd)guagaL96	A-2337455.1	4395	VPusdCsuadCgdAcaaadGadAgdAucasusg	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAGU	4661
AD-1251386.1	A-1523847.1	4130	usgsauc(Ufd)UfcUfUfUfgucguagugaL96	A-2337619.1	4396	VPudCacdTadCgacadAadGadAgaucasusg	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGA	4662
AD-1251273.1	A-2337454.1	4131	usgsaucuUfCfUfuugu(Chd)guagaL96	A-2337456.1	4397	VPusCfsuadCgdAcaaadGadAgdAucasusg	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAGU	4663
AD-1251390.1	A-2337622.1	4132	gsasucu(Ufd)CfuUfudGucguagugaaL96	A-2337624.1	4398	VPusUfscadCu(A2p)cggacdAaAfgAfagaucsgsu	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	4664
AD-1251398.1	A-2337622.1	4133	gsasucu(Ufd)CfuUfudGucguagugaaL96	A-2337630.1	4399	VPuUfcadCu(A2p)cgacdAaAfgAfagaucsgsu	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	4665
AD-1251396.1	A-2337629.1	4134	gsasucu(Ufd)CfuUfUfgUfCfguagugaaL96	A-2337621.1	4400	VPusUfscadCu(A2p)cggacaaAfgAfagaucsgsu	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	4666
AD-1251399.1	A-2337628.1	4135	gsasucu(Ufd)CfuUfudGUfcguagugaaL96	A-2337630.1	4401	VPuUfcadCu(A2p)cgacdAaAfgAfagaucsgsu	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	4667

【表１１－１５】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-795913.3	A-1523849.1	4136	gsasucu(Uhd)CfuUfUfGfucguagugaaL96	A-1523850.1	4402	VPusUfscaCUfaCfGfacaaAfgAfagaucsasu	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	4668
AD-1251400.1	A-2337629.1	4137	gsasucu(Uhd)CfuUfUfgUfCfguagugaaL96	A-2337631.1	4403	VPuUfcadCu(A2p)cgacaaAfgAfagaucsgsu	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	4669
AD-1251388.1	A-1523849.1	4138	gsasucu(Uhd)CfuUfUfGfucguagugaaL96	A-2337621.1	4404	VPusUfscadCu(A2p)cgacaaAfgAfagaucsgsu	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	4670
AD-1251397.1	A-1812618.1	4139	gsasucu(Uhd)cudTudGucguagugaaL96	A-2337624.1	4405	VPusUfscadCu(A2p)cgacdAaAfgAfagaucsgsu	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	4671
AD-1251395.1	A-2337628.1	4140	gsasucu(Uhd)CfuUfudGUfcguagugaaL96	A-2337624.1	4406	VPusUfscadCu(A2p)cgacdAaAfgAfagaucsgsu	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	4672
AD-1251387.1	A-1523849.1	4141	gsasucu(Uhd)CfuUfUfGfucguagugaaL96	A-2337620.1	4407	VPusUfscadCu(Agn)cgacaaAfgAfagaucsgsu	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	4673
AD-1251389.1	A-2337622.1	4142	gsasucu(Uhd)CfuUfudGucguagugaaL96	A-2337623.1	4408	VPusUfscadCu(Agn)cgacdAaAfgAfagaucsgsu	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	4674
AD-1251393.1	A-2337628.1	4143	gsasucu(Uhd)CfuUfudGUfcguagugaaL96	A-2337623.1	4409	VPusUfscadCu(Agn)cgacdAaAfgAfagaucsgsu	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	4675
AD-1251394.1	A-2337629.1	4144	gsasucu(Uhd)CfuUfUfgUfCfguagugaaL96	A-2337620.1	4410	VPusUfscadCu(Agn)cgacaaAfgAfagaucsgsu	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	4676
AD-1251401.1	A-2337632.1	4145	asuscuu(Chd)UfuUfgUfcguagugauaL96	A-2337633.1	4411	VPudAsucdAc(Tgn)acgadCaAfadGaagaucsg	UGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAUU	4677

【表１１－１６】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251391.1	A-2337625.1	4146	uscsu(Uhd)CfuUfudGucguagugaaL96	A-2337626.1	4412	VPusUfscadCu(Agn)cgacdAaAfgAfagasusc	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	4678
AD-1251392.1	A-2337625.1	4147	uscsu(Uhd)CfuUfudGucguagugaaL96	A-2337627.1	4413	VPusUfscadCu(A2p)cgacdAaAfgAfagasusc	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	4679
AD-1251402.1	A-2337634.1	4148	uscsuuc(Ufd)UfugUfCfguagugauuaL96	A-2337635.1	4414	VPudAaudCa(C2p)uacgacAfaAfgaagasusc	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAUUU	4680
AD-1251403.1	A-2337636.1	4149	csusucu(Ufd)ugUfcdGuagugauuuaL96	A-2337637.1	4415	VPudAaadTc(A2p)cuacdGaCfaAfagaagsgsu	AUCUUCUUUGUCGUAGUGAUUUU	4681
AD-1251404.1	A-2337638.1	4150	ususccuu(Uhd)guCfgUfagugauuuuaL96	A-2337639.1	4416	VPudAaadAu(C2p)acuadCgAfcAfaagaasgsg	UCUUCUUUGUCGUAGUGAUUUUC	4682
AD-1251405.1	A-2337640.1	4151	uscsuuugU*cgUfAfguga(Uhd)uuucaL96	A-2337641.1	4417	VPudGaadAadTcacudAcdGaCfaaagasgsg	CUUCUUUGUCGUAGUGAUUUUCC	4683
AD-1251406.1	A-2337642.1	4152	asusccu(Uhd)UfugUfAfgaucuugcaaL96	A-2337643.1	4418	VPusUfsgcdAa(G2p)aucuacAfaAfaggausccsc	GGAUCCUUUUGUAGAUCUUGCAA	4684
AD-1251407.1	A-2337644.1	4153	uscscuu(Ufd)UfgUfadGaucuugcaaaL96	A-2337645.1	4419	VPusUfsugdCa(Agn)gaucdTaCfaAfaaggasusc	GAUCCUUUUGUAGAUCUUGCAAU	4685
AD-1251408.1	A-1854629.1	4154	cscsuuu(Ufd)gudAgdAucuugcaaaL96	A-2337646.1	4420	VPudAuudGc(A2p)agaudCuAfcAfaaggsgsu	AUCCUUUUGUAGAUCUUGCAAUU	4686
AD-1251409.1	A-2337647.1	4155	csusuuugU*agAfUfcuug(Chd)aauuaL96	A-2337648.1	4421	VPusAfsaudTg(C2p)aagaucUfaCfaaaagsgsg	UCCUUUUGUAGAUCUUGCAAUUA	4687

【表１１－１７】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251411.1	A-2337650.1	4156	ususuug(Uhd)agAfUfCfuugcaauuaaL96	A-2337651.1	4422	VPusUfsaadTu(G2p)caagauCfuAfcaaagscsc		
AD-1251410.1	A-1525635.1	4157	ususuug(Uhd)AfgAfUfCfuugcaauuaaL96	A-2337649.1	4423	VPusUfsaadTu(G2p)caagauCfuAfcaaaasgsg	CCUUUUGUAGAUCUUGCAAUUAC	4689
AD-1251412.1	A-2337652.1	4158	ususug(Uhd)agaUfCfUfugcaauuacaL96	A-2337653.1	4424	VPusGfsuaaUfuGfCfaagaUfcUfacaaasgsg	CUUUUGUAGAUCUUGCAAUUACC	4690
AD-796825.3	A-1525636.1	4159	ususugu(Ahd)GfaUfCfUfugcaauuacaL96	A-1257916.1	4425	VPusGfsuaaUfuGfCfaagaUfcUfacaaasasg	CUUUUGUAGAUCUUGCAAUUACC	4691
AD-1251413.1	A-2337652.1	4160	ususug(Uhd)agaUfCfUfugcaauuacaL96	A-2337654.1	4426	VPusdGsuadAu(Tgn)gcaagaUfcUfacaaasgsg	CUUUUGUAGAUCUUGCAAUUACC	4692
AD-1251414.1	A-2337652.1	4161	ususug(Uhd)agaUfCfUfugcaauuacaL96	A-2337655.1	4427	VPusdGsuadAu(U2p)gcaagaUfcUfacaaasgsg	CUUUUGUAGAUCUUGCAAUUACC	4693
AD-1251415.1	A-2337652.1	4162	ususug(Uhd)agaUfCfUfugcaauuacaL96	A-2337656.1	4428	VPudGuadAu(Tgn)gcaagaUfcUfacaaasgsg	CUUUUGUAGAUCUUGCAAUUACC	4694
AD-1251416.1	A-2337652.1	4163	ususug(Uhd)agaUfCfUfugcaauuacaL96	A-2337657.1	4429	VPudGuadAu(U2p)gcaagaUfcUfacaaasgsg	CUUUUGUAGAUCUUGCAAUUACC	4695
AD-1251417.1	A-2337658.1	4164	ususguagauCfUfUfgcaa(Uhd)uaccaL96	A-2337659.1	4430	VPusdGsgudAa(U2p)ugcaagAfuCfuacaasgsg	UUUUGUAGAUCUGCAAUUACCA	4696
AD-1251418.1	A-2337660.1	4165	usgsuagaUfcUfudGcaau(Uhd)accaaL96	A-2337661.1	4431	VPuUfggdTadAuugcdAadGaUfcuacasgsg	UUUGUAGAUCUUGCAAUUACCAU	4697

【表１１－１８】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251419.1	A-2337662.1	4166	gsusaga(Ufd)CfuUfgCfaauuaccauaL96	A-2337663.1	4432	VPudAugdGudAauugdCaAfgAfucuacsgsg	UUGUAGAUCUUGCAAUUACCAUU	4698
AD-1251420.1	A-2337664.1	4167	usasgau(Chd)UfugCfAfauuaccauaL96	A-2337665.1	4433	VPusAfsaudGg(Tgn)aauugcAfadGaucuascsg	UGUAGAUCUUGCAAUUACCAUUU	4699
AD-1251421.1	A-1525641.1	4168	asgsauc(Uhd)UfgCfAfAfuuaccauuuaL96	A-2337666.1	4434	VPusAfsaadTg(G2p)uaauugCfaAfgaucusgsc	GUAGAUCUUGCAAUUACCAUUUG	4700
AD-1251422.1	A-2337667.1	4169	asgsauc(Uhd)ugCfadAuuaccauuuaL96	A-2337668.1	4435	VPudAaadTg(G2p)uaaudTgCfadAgaucusgsc	GUAGAUCUUGCAAUUACCAUUUG	4701
AD-1251423.1	A-1856083.1	4170	usasaau(Uhd)audGudGaaacaaaccaL96	A-2337669.1	4436	VPudGgudTu(G2p)uuucdAcAfuAfauuuasusu	AAUAAAUUAUGUGAACAAACCU	4702
AD-1251425.1	A-1856087.1	4171	asasuua(Uhd)gudGadAacaaaccuuaL96	A-2337672.1	4437	VPudAagdGu(U2p)uguudTcAfcAfuaauususg	UAAAUUAUGUGAAACAAACCUUA	4703
AD-1251427.1	A-2337675.1	4172	asusuaugudAadAcaaa(Chd)cuuaaL96	A-2337676.1	4438	VPuUfaadGg(Tgn)uugudTuCfaCfauaaususu	AAAUUAUGUGAAACAAACCUUAC	4704
AD-1251426.1	A-2337673.1	4173	asusuaugU*gAfAfAfcaaa(Chd)cuuaaL96	A-2337674.1	4439	VPusUfsaadGg(Tgn)uuguuuCfaCfauaaususu	AAAUUAUGUGAAACAAACCUUAC	4705
AD-1251428.1	A-2337677.1	4174	ususaug(Uhd)gaAfAfCfaaaccuuaca L96	A-2337678.1	4440	VPudGuadAg(G2p)uuguuUfcAfcauaasusu	AAUUAUGUGAAACAAACCUUACG	4706
AD-797564.4	A-1527042.1	4175	usasugu(Ghd)AfaAfCfAfaaccuuacgaL96	A-1527043.1	4441	VPusCfsguaAfgGfUfuuguUfuCfacauasasu	AUUAUGUGAAACAAACCUUACGU	4707

【表１１－１９】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251434.1	A-2337679.1	4176	usasugugAfaAfCfAfaacc(Uhd)uacgaL96	A-2337687.1	4442	VPuCfgudAa(G2p)guuuguUfuCfacauasgsu	AUUAUGUGAAACAAACCUUACGU	4708
AD-1251431.1	A-2337681.1	4177	usasugugAfaAfCfAfaacu(Uhd)uacgaL96	A-2337682.1	4443	VPusCfsgudAadAguuuguUfuCfacauasgsu	AUUAUGUGAAACAAACCUUACGU	4709
AD-1251433.1	A-2337685.1	4178	usasugugaadAcdAaacc(Uhd)uacgaL96	A-2337686.1	4444	VPusCfsgudAa(G2p)guuudGuUfuCfacauasgsu	AUUAUGUGAAACAAACCUUACGU	4710
AD-1251430.1	A-2337679.1	4179	usasugugAfaAfCfAfaacc(Uhd)uacgaL96	A-2337680.1	4445	VPusCfsgudAa(G2p)guuuguUfuCfacauasgsu	AUUAUGUGAAACAAACCUUACGU	4711
AD-1251429.1	A-2337679.1	4180	usasugugAfaAfCfAfaacc(Uhd)uacgaL96	A-1527043.1	4446	VPusCfsguaAfgGfUfuuguUfuCfacauasasu	AUUAUGUGAAACAAACCUUACGU	4712
AD-1251435.1	A-2337685.1	4181	usasugugaadAcdAaacc(Uhd)uacgaL96	A-2337688.1	4447	VPuCfgudAa(G2p)guuudGuUfuCfacauasgsu	AUUAUGUGAAACAAACCUUACGU	4713
AD-1251438.1	A-2337689.1	4182	asusgugaAfaCfAfAfaccu(Uhd)acgualL96	A-2337691.1	4448	VPusAfscgdTa(A2p)gguuugUfuUfcacausgsg	UUAUGUGAAACAAACCUUACGUG	4714
AD-1251436.1	A-2337689.1	4183	asusgugaAfaCfAfAfaccu(Uhd)acgualL96	A-1527045.1	4449	VPusAfscguAfaGfGfuuugUfuUfcacausasa	UUAUGUGAAACAAACCUUACGUG	4715
AD-1251437.1	A-2337689.1	4184	asusgugaAfaCfAfAfaccu(Uhd)acgualL96	A-2337690.1	4450	VPusAfscgdTa(Agn)gguuugUfuUfcacausgsg	UUAUGUGAAACAAACCUUACGUG	4716
AD-797565.4	A-1527044.1	4185	asusgug(Ahd)AfaCfAfAfaccuuacgualL96	A-1527045.1	4451	VPusAfscguAfaGfGfuuugUfuUfcacausasa	UUAUGUGAAACAAACCUUACGUG	4717

【表１１－２０】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251443.1	A-2337689.1	4186	asusgugaAfaCfAfAfaccu(Uhd)acgualL96	A-2337698.1	4452	VPuAfcgdTa(Agn)gguuugUfuUfcacausgsg	UUAUGUGAAACAAACCUUACGUG	4718
AD-1251444.1	A-2337695.1	4187	asusgugaacCfadAaccu(Uhd)acgualL96	A-2337699.1	4453	VPudAcgdTa(A2p)gguudTgUfuUfcacausgsg	UUAUGUGAAACAAACCUUACGUG	4719
AD-1251442.1	A-2337695.1	4188	asusgugaacCfadAaccu(Uhd)acgualL96	A-2337697.1	4454	VPusdAscgdTa(A2p)gguudTgUfuUfcacausgsg	UUAUGUGAAACAAACCUUACGUG	4720
AD-1251441.1	A-2337695.1	4189	asusgugaacCfadAaccu(Uhd)acgualL96	A-2337696.1	4455	VPusdAscgdTa(Agn)gguudTgUfuUfcacausgsg	UUAUGUGAAACAAACCUUACGUG	4721
AD-1251445.1	A-2337700.1	4190	usgsugaaacdAadAccu(Uhd)acgugaL96	A-2337701.1	4456	VPusdCsacdGudAaggudTudGuUfucacasusg	UAUGUGAAACAAACCUUACGUGA	4722
AD-1251439.1	A-2337692.1	4191	gsusgaAfaCfAfAfaccu(Uhd)acgualL96	A-2337693.1	4457	VPusAfscgdTa(Agn)gguuugUfuUfcacsgsu	AUGUGAAACAAACCUUACGUG	4723
AD-1251447.1	A-2337704.1	4192	gsusgaaaCfadAaCfcuua(Chd)gugaaL96	A-2337705.1	4458	VPuUfcadCgdTaaggdTuUfgUfuucacsgsu	AUGUGAAACAAACCUUACGUGAA	4724
AD-1251446.1	A-2337702.1	4193	gsusgaaaCfaAfAfCfcuua(Chd)gugaaL96	A-2337703.1	4459	VPusUfscadCgdTaagguuUfgUfuucacsgsu	AUGUGAAACAAACCUUACGUGAA	4725
AD-1251448.1	A-2337706.1	4194	usgsaaa(Chd)aaaCfCfuuacgugaaaL96	A-2337707.1	4460	VPusUfsucdAc(G2p)uaagguUfudGuuucascsa	UGUGAAACAAACCUUACGUGAAU	4726
AD-1251450.1	A-2337710.1	4195	gsasaacaaaCfCfUfuacg(Uhd)gaauaL96	A-2337711.1	4461	VPusdAsuudCa(C2p)guaaggUfuUfguuucsasc	GUGAAACAAACCUUACGUGAAUU	4727

【表１１－２１】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251449.1	A-2337708.1	4196	gsasaacaAfaCfCfUfuacg(Uhd)gaaual96	A-2337709.1	4462	VPusAfsuudCa(C2p)guaaggUfuUfguuucsasc	GUGAAACAAACCUUACGUGAAUU	4728
AD-1251451.1	A-2337712.1	4197	asasacaaccCfUfUfacg(Uhd)gaauual96	A-2337713.1	4463	VPusdAsaudTc(A2p)cugadAgdGuUfuguuuscsg		
AD-1251453.1	A-2337716.1	4198	usgsuga(Uhd)auaUfUfuuacaacaual96	A-2337717.1	4464	VPudAugdTu(G2p)uaaaauAfuAfucacasgsu	AUUGUGAUAUAUUUUACAACAUC	4730
AD-1251452.1	A-2337714.1	4199	usgsuga(Uhd)AfuAfUfUfuuacaacauaL96	A-2337715.1	4465	VPusAfsugdTu(G2p)uaaaauAfuAfucacasgsu	AUUGUGAUAUAUUUUACAACAUC	4731
AD-1251454.1	A-2337718.1	4200	gsusga(Uhd)aUfaUfUfUfuacaacaucaL96	A-2337719.1	4466	VPudGaudGu(U2p)guaaaaUfaUfaucacsgsg	UUGUGAUAUAUUUUACAACAUCC	4732
AD-1251455.1	A-2337720.1	4201	usgsaua(Uhd)auUfUfUfacaacaucca96	A-2337721.1	4467	VPudGgadTg(U2p)uguaaaAfuAfuaucascsg	UGUGAUAUAUUUUACAACAUCCG	4733
AD-1251456.1	A-2337722.1	4202	gsasua(Uhd)aUfuUfUfAfcaacauccgal96	A-2337723.1	4468	VPusCfsggdAudGuuguaaAfaUfauaucsgsc	GUGAUAUAUUUUACAACAUCCGU	4734
AD-1251457.1	A-2337724.1	4203	gsasua(Uhd)aUfuUfUfudAcaacauccgaL96	A-2337725.1	4469	VPuCfggdAudGuugudAadAaUfauaucsgsc	GUGAUAUAUUUUACAACAUCCGU	4735
AD-1251459.1	A-2337727.1	4204	asusaua(Uhd)UfuUfUfaCfaacauccgual96	A-2337728.1	4470	VPudAcgdGadTguugdTadAadAuauauscsg	UGAUAUAUUUUACAACAUCCGUU	4736
AD-1251458.1	A-1535069.1	4205	asusaua(Uhd)UfuUfUfAfCfaacauccgual96	A-2337726.1	4471	VPusAfscgdGadTguuguaAfaAfuauauscsg	UGAUAUAUUUUACAACAUCCGUU	4737

【表１１－２２】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251462.1	A-1535071.1	4206	usasuau(Uhd)UfuAfCfAfacauccguuaL96	A-2337731.1	4472	VPusAfsacdGg(Agn)uguuguAfaAfauauascsc	GAUAUAUUUUACAACAUCCGUUA	4738
AD-1251461.1	A-1535071.1	4207	usasuau(Uhd)UfuAfCfAfacauccguuaL96	A-2337730.1	4473	VPusAfsacdGg(A2p)uguuguAfaAfauauasusc	GAUAUAUUUUACAACAUCCGUUA	4739
AD-1251468.1	A-1535071.1	4208	usasuau(Uhd)UfuAfCfAfacauccguuaL96	A-2337738.1	4474	VPuAfacdGg(Agn)uguuguAfaAfauauascsc	GAUAUAUUUUACAACAUCCGUUA	4740
AD-1251463.1	A-1535071.1	4209	usasuau(Uhd)UfuAfCfAfacauccguuaL96	A-2337732.1	4475	VPusAfsacdGg(A2p)uguuguAfaAfauauascsc	GAUAUAUUUUACAACAUCCGUUA	4741
AD-1251460.1	A-1535071.1	4210	usasuau(Uhd)UfuAfCfAfacauccguuaL96	A-2337729.1	4476	VPusAfsacdGg(Agn)uguuguAfaAfauauasusc	GAUAUAUUUUACAACAUCCGUUA	4742
AD-1251469.1	A-1864159.1	4211	usasuau(Uhd)uudAcdAacauccguuaL96	A-2337739.1	4477	VPudAacdGg(A2p)uguudGudAadAauauasusc	GAUAUAUUUUACAACAUCCGUUA	4743
AD-801647.3	A-1535071.1	4212	usasuau(Uhd)UfuAfCfAfacauccguuaL96	A-1535072.1	4478	VPusAfsacgGfaUfGfuuguAfaAfauauasusc	GAUAUAUUUUACAACAUCCGUUA	4744
AD-1251467.1	A-1864159.1	4213	usasuau(Uhd)uudAcdAacauccguuaL96	A-2337737.1	4479	VPusdAsacdGg(A2p)uguudGudAadAauauasusc	GAUAUAUUUUACAACAUCCGUUA	4745
AD-1251466.1	A-2337736.1	4214	usasuau(Uhd)UfudAcdAacauccguuaL96	A-2337737.1	4480	VPusdAsacdGg(A2p)uguudGudAadAauauasusc	GAUAUAUUUUACAACAUCCGUUA	4746
AD-1251470.1	A-1535073.1	4215	asusauu(Uhd)UfaCfAfAfcauccguuaaL96	A-2337740.1	4481	VPusUfsaadCgdGauguugUfaAfaauausgsu	AUAUAUUUUACAACAUCCGUUAU	4747

【表１１－２３】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251471.1	A-2337741.1	4216	asusauu(Uhd)UfaCfadAcauccguuaaL96	A-2337742.1	4482	VPuUfaadCgdGaugudTgUfadAauauusgsu	AUAUAUUUUACAACAUCCGUUAU	4748
AD-1251465.1	A-2337733.1	4217	usasu(Uhd)UfuAfCfAfacauccguuaL96	A-2337735.1	4483	VPusAfsacdGg(A2p)uguuguAfaAfauasusg	UAUAUUUUACAACAUCCGUUA	4749
AD-1251472.1	A-2337743.1	4218	usasuuu(Uhd)acdAaCfauccguuauaL96	A-2337744.1	4484	VPudAuadAcdGgaugdTudGudAaaauasusg	UAUAUUUUACAACAUCCGUUAUU	4750
AD-1251464.1	A-2337733.1	4219	usasu(Uhd)UfuAfCfAfacauccguuaL96	A-2337734.1	4485	VPusAfsacdGg(Agn)uguuguAfaAfauasusg	UAUAUUUUACAACAUCCGUUA	4751
AD-1251473.1	A-2337745.1	4220	asusuuuaCfaAfCfAfuccg(Uhd)uauuaL96	A-2337746.1	4486	VPusAfsaudAadCggauguUfgUfaaaausgsu	AUAUUUUACAACAUCCGUUAUUA	4752
AD-1251474.1	A-2337747.1	4221	asusuuuacadAdAuccg(Uhd)uauuaL96	A-2337748.1	4487	VPudAaudAadCggaudGuUfgUfaaaausgsu	AUAUUUUACAACAUCCGUUAUUA	4753
AD-1251475.1	A-2337749.1	4222	ususuua(Chd)aaCfaUfccguuauuaaL96	A-2337750.1	4488	VPuUfaadTadAcggadTgUfudGuaaaasusg	UAUUUUACAACAUCCGUUAUUAC	4754
AD-1251476.1	A-2337751.1	4223	ususua(Chd)aacaUfCfguuauuacaL96	A-2337752.1	4489	VPudGuadAudAacggdAudGuUfguaaasgsu	AUUUUACAACAUCCGUUAUUACU	4755
AD-1251279.1	A-2337459.1	4224	csasaca(Chd)aaUfUfUfcuucuuagcaL96	A-2337464.1	4490	VPudGcudAadGaagadAaUfudGuguugsus	AACAACACAAUUUCUUCUUAGCA	4756
AD-1251276.1	A-2337459.1	4225	csasaca(Chd)aaUfUfUfcuucuuagcaL96	A-2337460.1	4491	VPusdGscudAadGaagadAaUfudGuguugsusu	AACAACACAAUUUCUUCUUAGCA	4757

【表１１－２４】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251280.1	A-2337459.1	4226	csasaca(Chd)aaUfUfUfcuucuuagcaL96	A-2337465.1	4492	VPudGcudAadGaagadAaUfudGugu|gscsc	AACAACACAAUUUCUUCUUAGCA	4758
AD-1251277.1	A-2337459.1	4227	csasaca(Chd)aaUfUfUfcuucuuagcaL96	A-2337461.1	4493	VPusdGscudAadGaagadAaUfudGuguugscsc	AACAACACAAUUUCUUCUUAGCA	4759
AD-961334.3	A-1812904.1	4228	csasaca(Chd)aadTudTcuucuuagcaL96	A-1812905.1	4494	VPusdGscudAadGaagadAadTudGuguugsusu	AACAACACAAUUUCUUCUUAGCA	4760
AD-1251278.1	A-2337462.1	4229	ascsacaaUfUfUfcuuc(Uhd)uagcaL96	A-2337463.1	4495	VPusdGscudAadGaagadAaUfudGugususg	CAACACAAUUUCUUCUUAGCA	4761
AD-1251477.1	A-1865763.1	4230	gsgscuu(Chd)aadGudGuuccuacugaL96	A-2337753.1	4496	VPuCfagdTadGgaacdAcUfudGaagccsgsg	CUGGCUUCAAGUGUUCCUACUGU	4762
AD-1251478.1	A-2337754.1	4231	gscsuu(Chd)aagUfgUfuccuacugualL96	A-2337755.1	4497	VPudAcadGu(Agn)ggaadCaCfuUfgaagcscsg	UGGCUUCAAGUGUCCUACUGUC	4763
AD-1251479.1	A-2337756.1	4232	csusucaaguUfUfccua(Chd)ugucaL96	A-2337757.1	4498	VPusdGsacdAg(Tgn)aggaacAfcUfugaagscsc	GGCUUCAAGUGUUCCUACUGUCA	4764
AD-1251481.1	A-2337758.1	4233	ususcaagUlgUfUfCfcuac(Uhd)gucaaL96	A-2337760.1	4499	VPuUfgadCa(G2p)uaggaaCfaCfuugaasgsc	GCUUCAAGUGUUCCUACUGUCAU	4765
AD-1251480.1	A-2337758.1	4234	ususcaagUlgUfUfCfcuac(Uhd)gucaaL96	A-2337759.1	4500	VPusUfsgadCa(G2p)uaggaaCfaCfuugaasgsc	GCUUCAAGUGUUCCUACUGUCAU	4766
AD-1251482.1	A-2337761.1	4235	uscsaag(Uhd)guUfCfCfuacugucauaL96	A-2337762.1	4501	VPusAfsugdAc(Agn)guaggaAfcAfcuugasgsg	CUUCAAGUGUUCCUACUGUCAUG	4767

【表１１－２５】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251483.1	A-2337761.1	4236	uscsaag(Uhd)guUfCfCfuacugucauaL96	A-2337763.1	4502	VPusdAsugdAc(A2p)guagdGadAcdAcuugasgsg	CUUCAAGUGUUCCUACUGUCAUG	4768
AD-1251492.1	A-2337764.1	4237	csasagugUfuCfCfUfacug(Uhd)caugaL96	A-2337773.1	4503	VPuCfaudGa(C2p)aguaggAfaCfacuugscsc	UUCAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	4769
AD-1251485.1	A-2337764.1	4238	csasagugUfuCfCfUfacug(Uhd)caugaL96	A-2337766.1	4504	VPusCfsaudGadCaguadGgdAaCfacuugsgsg	UUCAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	4770
AD-802471.4	A-1536717.1	4239	csasagu(Ghd)UfuCfCfUfacugucaugaL96	A-1536718.1	4505	VPusCfsaugAfcAfGfuaggAfaCfacuugsasa	UUCAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	4771
AD-1251486.1	A-2337764.1	4240	csasagugUfuCfCfUfacug(Uhd)caugaL96	A-1536718.1	4506	VPusCfsaugAfcAfGfuaggAfaCfacuugsasa	UUCAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	4772
AD-1251484.1	A-2337764.1	4241	csasagugUfuCfCfUfacug(Uhd)caugaL96	A-2337765.1	4507	VPusCfsaudGadCaguaggAfaCfacuugsgsg	UUCAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	4773
AD-1251491.1	A-2337764.1	4242	csasagugUfuCfCfUfacug(Uhd)caugaL96	A-2337772.1	4508	VPuCfaudGa(C2p)aguaggAfaCfacuugsgsg	UUCAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	4774
AD-1251487.1	A-2337764.1	4243	csasagugUfuCfCfUfacug(Uhd)caugaL96	A-2337767.1	4509	VPusCfsaudGa(C2p)aguaggAfaCfacuugsgsg	UUCAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	4775
AD-1251488.1	A-2337764.1	4244	csasagugUfuCfCfUfacug(Uhd)caugaL96	A-2337768.1	4510	VPusCfsaudGa(C2p)aguaggAfaCfacuugscsc	UUCAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	4776
AD-1251490.1	A-2337764.1	4245	csasagugUfuCfCfUfacug(Uhd)caugaL96	A-2337771.1	4511	VPusCfsaudGa(C2p)aguadGgdAaCfacuugsgsg	UUCAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	4777

【表１１－２６】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251494.1	A-2337775.1	4246	asasgug(Ufd)UfcCfudAcugucaugaaL96	A-2337776.1	4512	VPuUfcadTg(A2p)fcagudAgdGadAcacuusgsg	UCAAGUGUUCCUACUGUCAUGAC	4778
AD-1251493.1	A-2337769.1	4247	asgsugUfuCfCfUfacug(Uhd)caugaL96	A-2337774.1	4513	VPuCfaudGa(C2p)aguaggAfaCfacususg	CAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	4779
AD-1251489.1	A-2337769.1	4248	asgsugUfuCfCfUfacug(Uhd)caugaL96	A-2337770.1	4514	VPusCfsaudGa(C2p)aguaggAfaCfacususg	CAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	4780
AD-1251495.1	A-2337777.1	4249	asgsugu(Uhd)CfcUfaCfugucaugacaL96	A-2337778.1	4515	VPudGucdAu(G2p)acagdTadGgdAacacususg	CAAGUGUUCCUACUGUCAUGACC	4781
AD-1251496.1	A-2337779.1	4250	gsusguu(Cfd)CfuaCfUfgucaugaccaL96	A-2337780.1	4516	VPudGgudCa(Tgn)gacaguAfgdGaacacsusu	AAGUGUUCCUACUGUCAUGACCU	4782
AD-1251497.1	A-2337781.1	4251	usgsuuc(Chd)UfaCfudGUfcaugaccuaL96	A-2337782.1	4517	VPudAggdTc(Agn)ugacdAgUfadGgaacascsu	AGUGUUCCUACUGUCAUGACCUG	4783
AD-1251498.1	A-2337783.1	4252	gsusucc(Uhd)acUfgUfcaugaccugaL96	A-2337784.1	4518	VPuCfagdGu(C2p)augadCadGudAggaacsgsc	GUGUUCCUACUGUCAUGACCUGC	4784
AD-802552.3	A-1536877.1	4253	ususgau(Afd)GfuUfAfCfcuaguuugcaL96	A-1536878.1	4519	VPusGfscaaAfcUfAfgguaAfcUfaucaasasa	UUUUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	4785
AD-1251267.1	A-2337439.1	4254	ususgauagudTadCcuag(Uhd)uugcaL96	A-2337448.1	4520	VPudGcadAadCuaggdTadAcUfaucaasgsg	UUUUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	4786
AD-1251260.1	A-2337439.1	4255	ususgauagudTadCcuag(Uhd)uugcaL96	A-2337438.1	4521	VPusdGscadAcdCuaggdTadAcUfaucaasgsg	UUUUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	4787

【表１１－２７】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251256.1	A-2337433.1	4256	ususgauaGfuUfAfCfcuag(Uhd)uugcaL96	A-1536878.1	4522	VPusGfscaaAfcUfAfgguaAfcUfaucaasasa	UUUUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	4788
AD-1251265.1	A-2337436.1	4257	ususgauaguUfAfCfcuag(Uhd)uugcaL96	A-2337447.1	4523	VPudGcadAadCuagguaAfcUfaucaasgsg	UUUUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	4789
AD-1251257.1	A-2337434.1	4258	ususgau(Ahd)guUfAfCfcuaguuugcaL96	A-2337435.1	4524	VPusdGscadAadCuaggguaAfcUfaucaasgsg	UUUUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	4790
AD-1251266.1	A-2337437.1	4259	ususgauaguUfaCfcuag(Uhd)uugcaL96	A-2337448.1	4525	VPudGcadAadCuaggdTadAcUfaucaasgsg	UUUUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	4791
AD-1251264.1	A-2337445.1	4260	ususgauaguUfAfCfcuaa(Uhd)uugcaL96	A-2337446.1	4526	VPusdGscadAadTuagguaAfcUfaucaasgsg		
AD-1251259.1	A-2337437.1	4261	ususgauaguUfaCfcuag(Uhd)uugcaL96	A-2337438.1	4527	VPusdGscadAadCuaggdTadAcUfaucaasgsg	UUUUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	4793
AD-1251258.1	A-2337436.1	4262	ususgauaguUfAfCfcuag(Uhd)uugcaL96	A-2337435.1	4528	VPusdGscadAadCuagguaAfcUfaucaasgsg	UUUUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	4794
AD-1251263.1	A-2337444.1	4263	gsasuagudTadCcuag(Uhd)uugcaL96	A-2337443.1	4529	VPusdGscadAadCuaggdTadAcUfaucsgsg	UUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	4795
AD-1251262.1	A-2337442.1	4264	gsasuaguUfaCfcuag(Uhd)uugcaL96	A-2337443.1	4530	VPusdGscadAadCuaggdTadAcUfaucsgsg	UUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	4796
AD-1251261.1	A-2337440.1	4265	gsasuaguUfAfCfcuag(Uhd)uugcaL96	A-2337441.1	4531	VPusdGscadAadCuagguaAfcUfaucsgsg	UUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	4797

【０７８３】

【表１２－１】

表13B. 例示的ヒトSCN9A非修飾一本鎖および二重鎖配列

1列目は二重鎖名を示し;二重鎖名の小数点後の数字は単にバッチ生産番号を指す。2列目はセンス配列名を示す。3列目は4列目の配列の配列IDを示す。4列目は、本明細書において記載される二重鎖での使用に適したセンス鎖の修飾配列を示す。5列目は、4列目のセンス鎖の標的mRNA (NM_001365536.1)における位置を示す。6列目はアンチセンス配列名を示す。7列目は8列目の配列のIDを示す。8列目は、本明細書において記載される二重鎖での使用に適したアンチセンス鎖の配列を、化学修飾を明示せずに示す。9列目は、8列目のアンチセンス鎖と相補的である、標的mRNA (NM_001365536.1)における位置を示す。

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251302.1	A-2337487.1	4798	ACACAAAGGGAAAACAAUCUA	571-591	A-2337488.1	5064	UAGATUGUUUUCCCUUUGUGUUC	
AD-1251303.1	A-2337489.1	4799	CACAAAGGGAAAACAAUCUUA	572-592	A-2337490.1	5065	UAAGAUTGUUUUCCCUUUGUGUU	
AD-1251304.1	A-2337491.1	4800	ACAAAGGGAAAACAAUCUUCA	573-593	A-2337492.1	5066	UGAAGATUGUUUUCCCUUUGUGU	571-593
AD-1251305.1	A-2337493.1	4801	CAAAGGGAAAACAAUCUUCCA	574-594	A-2337494.1	5067	UGGAAGAUUGUUUUCCCUUUGUG	572-594
AD-1251306.1	A-2337495.1	4802	AAAGGGAAAACAAUCUUCCGA	575-595	A-2337496.1	5068	UCGGAAGAUUGUUUUCCCUUUGU	573-595
AD-1251307.1	A-2337497.1	4803	AAAGGGAAAACAAUCUUCCGA	575-595	A-2337498.1	5069	UCGGAAGAUUGTUUUCCCUUUGU	573-595
AD-1251315.1	A-2337506.1	4804	AAGGGAAAACAAUCUUCCGUA	576-596	A-2337501.1	5070	UACGGAAGAUUGUUUTCCCUUUG	574-596
AD-1251310.1	A-2337499.1	4805	AAGGGAAAACAAUCUUCCGUA	576-596	A-2337501.1	5071	UACGGAAGAUUGUUUTCCCUUUG	574-596
AD-961179.3	A-1812594.1	4806	AAGGGAAAACAAUCUUCCGUA	576-596	A-1812595.1	5072	UACGGAAGAUUGUTUTCCCUUUG	574-596

【表１２－２】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	NM_00136553 6.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_00136553 6.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251308.1	A-2337499.1	4807	AAGGGAAAACAAUCU UCCGUA	576-596	A-1812595.1	5073	UACGGAAGAUUGUT UTCCCUUUG	574-596
AD-1251314.1	A-2337506.1	4808	AAGGGAAAACAAUCU UCCGUA	576-596	A-2337500.1	5074	UACGGAAGAUUGU UUTCCCUUUG	574-596
AD-1251309.2	A-2337499.1	4809	AAGGGAAAACAAUCU UCCGUA	576-596	A-2337500.1	5075	UACGGAAGAUUGU UUTCCCUUUG	574-596
AD-1251316.1	A-2337506.1	4810	AAGGGAAAACAAUCU UCCGUA	576-596	A-2337507.1	5076	UACGGAAGAUUGU UUTCCCUUUG	574-596
AD-1251317.1	A-2337506.1	4811	AAGGGAAAACAAUCU UCCGUA	576-596	A-2337508.1	5077	UACGGAAGAUUGU UUTCCCUUUG	574-596
AD-1251311.1	A-2337499.1	4812	AAGGGAAAACAAUCU UCCGUA	576-596	A-2337502.1	5078	UACGGAAGAUUGU UUTCCCUUCC	574-596
AD-1251309.1	A-2337499.1	4813	AAGGGAAAACAAUCU UCCGUA	576-596	A-2337500.1	5079	UACGGAAGAUUGU UUTCCCUUUG	574-596
AD-1251318.1	A-2337509.1	4814	AGGGAAAACAAUCU UCCGUUA	577-597	A-2337510.1	5080	UAACGGAAGAUUG UUUUCCCUUU	575-597
AD-1251319.1	A-2337511.1	4815	AGGGAAAACAAUCU UCCGUUA	577-597	A-2337512.1	5081	UAACGGAAGAUTGU UUUCCCUUU	575-597
AD-1251313.1	A-2337503.1	4816	GGGAAAACAAUCUU CCGUA	578-596	A-2337505.1	5082	UACGGAAGAUUGU UUTCCCUU	576-596
AD-1251312.1	A-2337503.1	4817	GGGAAAACAAUCUU CCGUA	578-596	A-2337504.1	5083	UACGGAAGAUUGU UUTCCCUU	576-596
AD-1251320.1	A-2337513.1	4818	GGGAAAACAAUCUU CCGUUUA	578-598	A-2337514.1	5084	UAAACGGAAGATUG UUUUCCCUU	576-598
AD-1251321.1	A-2337515.1	4819	GGAAAACAAUCUUCC GUUUCA	579-599	A-2337516.1	5085	UGAAACGGAAGAU UGUUUUCCCU	577-599
AD-1251323.1	A-2337519.1	4820	GAAAACAAUCUUCCG UUUCAA	580-600	A-2337520.1	5086	UUGAAACGGAAGA UUGUUUUCCC	578-600
AD-1251322.1	A-2337517.1	4821	GAAAACAAUCUUCCA UUUCAA	580-600	A-2337518.1	5087	UUGAAATGGAAGAU UGUUUUCCC	578-600

【表１２－３】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列(5'-3')	NM_00136553 6.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列(5'-3')	NM_00136553 6.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251325.1	A-2337523.1	4822	AAAACAAUCUUCCGUUUCAAA	581-601	A-2337524.1	5088	UUUGAAACGGAAGAUUGUUUCC	579-601
AD-1251324.1	A-2337521.1	4823	AAAACAAUCUUCCGUUUCAAA	581-601	A-2337522.1	5089	UUUGAAACGGAAGAUUGUUUCC	579-601
AD-1251249.1	A-2337423.1	4824	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-2337424.1	5090	UCAGTAAAAGUGUACUCGACAUU	758-780
AD-1251254.1	A-2337423.1	4825	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-2337431.1	5091	UCAGTAAAAGUGUACUCGACACC	758-780
AD-1251248.1	A-2337423.1	4826	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-1522698.1	5092	UCAGUAAAAGUGUACUCGACAUU	758-780
AD-1251284.1	A-2337423.1	4827	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-2337467.1	5093	UCAGTAAAAGUGUACUCTCGACAUU	758-780
AD-1251253.1	A-2337428.1	4828	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-2337430.1	5094	UCAGTAAAAGUGUACUCUCGACACC	758-780
AD-1251286.1	A-2337423.1	4829	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-2337469.1	5095	UCAGTAAAAGUGUACUCTCGACACC	758-780
AD-1251282.1	A-2337423.1	4830	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-1875199.1	5096	UCAGTAAAAGUGUACUCTCGACAUU	758-780
AD-1010661.3	A-1851664.1	4831	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	803-823	A-1875199.1	5097	UCAGTAAAAGUGUACUCTCGACAUU	801-823
AD-795305.3	A-1522697.1	4832	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-1522698.1	5098	UCAGUAAAAGUGUACUCGACAUU	758-780
AD-1251250.1	A-2337423.1	4833	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-2337425.1	5099	UCAGTAAAAGUGUACUCUCGACACC	758-780
AD-1251283.1	A-2337423.1	4834	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-2337466.1	5100	UCAGTAAAAGUGUACUCTCGACAUU	758-780
AD-1251281.1	A-2337428.1	4835	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-2337466.1	5101	UCAGTAAAAGUGUACUCTCGACAUU	758-780
AD-1251255.1	A-2337428.1	4836	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-2337432.1	5102	UCAGTAAAAGUGUACUCUCGACACC	758-780

【表１２－４】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列(5'-3')	NM_00136553 6.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列(5'-3')	NM_00136553 6.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251289.1	A-2337428.1	4837	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-2337473.1	5103	UCAGTAAAAGUGUACTCGACAUU	758-780
AD-1251252.1	A-2337428.1	4838	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-2337429.1	5104	UCAGTAAAAGUGUACUCGACAUU	758-780
AD-1251285.1	A-2337428.1	4839	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-2337468.1	5105	UCAGTAAAAGUGUACTCGACACC	758-780
AD-1251291.1	A-2337428.1	4840	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-2337475.1	5106	UCAGTAAAAGUGUACTCGACACC	758-780
AD-1251290.1	A-2337423.1	4841	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-2337474.1	5107	UCAGTAAAAGUGUACTCGACAUU	758-780
AD-1251251.1	A-2337426.1	4842	UCGAGUACACUUUUACUGA	762-780	A-2337427.1	5108	UCAGTAAAAGUGUACUCGACG	760-780
AD-1251287.1	A-2337470.1	4843	UCGAGUACACUUUUACUGA	762-780	A-2337471.1	5109	UCAGTAAAAGUGUACTCGACG	760-780
AD-1251288.1	A-2337426.1	4844	UCGAGUACACUUUUACUGA	762-780	A-2337472.1	5110	UCAGTAAAAGUGUACTCGACG	760-780
AD-1251326.1	A-2337525.1	4845	GAGGCUUCUGUGUAGGAGAAA	819-839	A-2337526.1	5111	UUUCTCCUACACAGAAGCCUCUU	817-839
AD-1251327.1	A-1851778.1	4846	AGGCUUCUGUGUAGGAGAAUA	863-883	A-2337527.1	5112	UAUUCUCCUACACAGAAGCCUCU	861-883
AD-1251328.1	A-2337528.1	4847	GGCUUCUGUGUAGGAGAAUUA	821-841	A-2337529.1	5113	UAAUTCTCCUACACAGAAGCCUC	819-841
AD-1251329.1	A-2337530.1	4848	GCUUCUGUGUAGGAGAAUUCA	822-842	A-2337531.1	5114	UGAATUCUCCUACACAGAAGCCU	820-842
AD-1251330.1	A-2337532.1	4849	CUUCUGUGTAGGAGAAUUCAA	823-843	A-2337533.1	5115	UUGAAUTCUCCTACACAGAAGCC	821-843
AD-795366.3	A-1522818.1	4850	UUCUGUGUAGGAGAAUUCACA	824-844	A-1522819.1	5116	UGUGAAUUCUCCUACACAGAAGC	822-844
AD-1251331.1	A-1522818.1	4851	UUCUGUGUAGGAGAAUUCACA	824-844	A-2337534.1	5117	UGUGAATUCUCCUACACAGAAGC	822-844

【表１２－５】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列(5'-3')	NM_00136553 6.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列(5'-3')	NM_00136553 6.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251334.1	A-2337536.1	4852	UUCUGUGUAGGAGAAUUCACA	824-844	A-2337538.1	5118	UGUGAAUUCUCCUACACAGAAGC	822-844
AD-1251333.1	A-2337536.1	4853	UUCUGUGUAGGAGAAUUCACA	824-844	A-2337537.1	5119	UGUGAATUCUCCUACACAGAAGC	822-844
AD-1251338.1	A-1851786.1	4854	UUCUGUGUAGGAGAAUUCACA	867-887	A-2337542.1	5120	UGUGAAUUCUCCUACACAGAAGC	865-887
AD-1251337.1	A-1851786.1	4855	UUCUGUGUAGGAGAAUUCACA	867-887	A-2337541.1	5121	UGUGAATUCUCCUACACAGAAGC	865-887
AD-1251336.1	A-2337536.1	4856	UUCUGUGUAGGAGAAUUCACA	824-844	A-2337540.1	5122	UGUGAAUUCUCCUACACAGAAUC	822-844
AD-1251335.1	A-2337536.1	4857	UUCUGUGUAGGAGAAUUCACA	824-844	A-2337539.1	5123	UGUGAATUCUCCUACACAGAAUC	822-844
AD-1251339.1	A-2337543.1	4858	UCUGUGUAGGAGAAUUCACUA	825-845	A-2337544.1	5124	UAGUGAAUUCUCCUACACAGAGG	823-845
AD-1251340.1	A-1851790.1	4859	CUGUGUAGGAGAAUUCACUUA	869-889	A-2337545.1	5125	UAAGTGAAUUCTCCUACACAGGG	867-889
AD-1251341.1	A-2337546.1	4860	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUA	827-847	A-2337547.1	5126	UAAAGUGAAUUCUCCUACACAGG	825-847
AD-1251342.1	A-2337548.1	4861	GUGUAGGAGAAUUCACUUUUA	828-848	A-2337549.1	5127	UAAAAGTGAAUTCUCCUACACGG	826-848
AD-1251347.1	A-2337481.1	4862	UGUAGGAGAAUUCACUUUUCA	829-849	A-2337555.1	5128	UGAAAAGUGAATUCUCCUACACG	827-849
AD-795371.3	A-1522828.1	4863	UGUAGGAGAAUUCACUUUUCA	829-849	A-1522829.1	5129	UGAAAAGUGAAUUCUCCUACACA	827-849
AD-1010663.3	A-1851796.1	4864	UGUAGGAGAATUCACUUUUCA	872-892	A-1875201.1	5130	UGAAAAGUGAATUCUCCUACACA	870-892
AD-1251301.1	A-2337482.1	4865	UGUAGGAGAAUUCACUUUUCA	829-849	A-2337486.1	5131	UGAAAAGUGAATUCUCCUACACG	827-849
AD-1251348.1	A-2337556.1	4866	UGUAGGAGAAUUCACUUUUUCA	829-849	A-2337557.1	5132	UGAAAAAUGAATUCUCCUACACG	827-849

【表１２－６】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	NM_00136553 6.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_00136553 6.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251343.1	A-2337550.1	4867	UGUAGGAGAAUUCACUUUUCA	829-849	A-1522829.1	5133	UGAAAAGUGAAUUCUCCUACACA	827-849
AD-1251346.1	A-2337550.1	4868	UGUAGGAGAAUUCACUUUUCA	829-849	A-2337554.1	5134	UGAAAAGUGAAUUCUCCUACG	829-849
AD-1251299.1	A-2337476.1	4869	UGUAGGAGAATUCACUUUUCA	829-849	A-2337486.1	5135	UGAAAAGUGAATUCUCCUACACG	827-849
AD-1251345.1	A-2337552.1	4870	UGUAGGAGAAUUCAUUUUUCA	829-849	A-2337553.1	5136	UGAAAAAUGAAUUCUCCUACACG	827-849
AD-1251349.1	A-2337481.1	4871	UGUAGGAGAAUUCACUUUUCA	829-849	A-2337558.1	5137	UGAAAAGUGAATUCUCCUACACG	827-849
AD-1251292.1	A-2337476.1	4872	UGUAGGAGAATUCACUUUUCA	829-849	A-2337477.1	5138	UGAAAAGUGAATUCUCCUACACG	827-849
AD-1251293.1	A-2337476.1	4873	UGUAGGAGAATUCACUUUUCA	829-849	A-2337478.1	5139	UGAAAAGUGAATUCUCCUACACG	827-849
AD-1251294.1	A-2337479.1	4874	UGUAGGAGAATUCAUUUUUCA	829-849	A-2337480.1	5140	UGAAAAAUGAATUCUCCUACACG	827-849
AD-1251344.1	A-2337550.1	4875	UGUAGGAGAAUUCACUUUUCA	829-849	A-2337551.1	5141	UGAAAAGUGAAUUCUCCUACACG	827-849
AD-1251300.1	A-2337481.1	4876	UGUAGGAGAAUUCACUUUUCA	829-849	A-2337486.1	5142	UGAAAAGUGAATUCUCCUACACG	827-849
AD-1251295.1	A-2337481.1	4877	UGUAGGAGAAUUCACUUUUCA	829-849	A-2337478.1	5143	UGAAAAGUGAATUCUCCUACACG	827-849
AD-1251296.1	A-2337482.1	4878	UGUAGGAGAAUUCACUUUUCA	829-849	A-2337478.1	5144	UGAAAAGUGAATUCUCCUACACG	827-849
AD-1251350.1	A-2337559.1	4879	GUAGGAGAAUUCACUUUUCUA	830-850	A-2337560.1	5145	UAGAAAAGUGAAUUCUCCUACGC	828-850
AD-1251351.1	A-2337561.1	4880	GUAGGAGAAUUCACUUUUCUA	830-850	A-2337562.1	5146	UAGAAAAGUGAAUUCUCCUACGC	828-850
AD-1251353.1	A-2337565.1	4881	UAGGAGAAUUCACUUUUCUUA	831-851	A-2337566.1	5147	UAAGAAAAGUGAAUUCUCCUACG	829-851

【表１２－７】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列(5'-3')	NM_00136553 6.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列(5'-3')	NM_00136553 6.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251352.1	A-2337563.1	4882	UAGGAGAAUUCACUUUUCUUA	831-851	A-2337564.1	5148	UAAGAAAAGUGAAUUCUCCUACG	829-851
AD-1251298.1	A-2337485.1	4883	UAGGAGAAUUCACUUUUCA	831-849	A-2337484.1	5149	UGAAAAGUGAATUCUCCUACG	829-849
AD-1251297.1	A-2337483.1	4884	UAGGAGAAUUCACUUUUCA	831-849	A-2337484.1	5150	UGAAAAGUGAATUCUCCUACG	829-849
AD-1251354.1	A-2337567.1	4885	AGGAGAAUUCACUUUUCUUCA	832-852	A-2337568.1	5151	UGAAGAAAAGUGAAUUCUCCUGC	830-852
AD-1251355.1	A-2337569.1	4886	GGAGAAUUCACUUUUCUUCGA	833-853	A-2337570.1	5152	UCGAAGAAAAGUGAAUUCUCCUG	831-853
AD-1251356.1	A-2337571.1	4887	GGAGAAUUCACUUUUCUUCGA	833-853	A-2337572.1	5153	UCGAAGAAAAGTGAAUUCUCCUG	831-853
AD-1251357.1	A-2337573.1	4888	GAGAAUUCACUUUUCUUCGUA	834-854	A-2337574.1	5154	UACGAAGAAAAGUGAAUUCUCCU	832-854
AD-1251358.1	A-2337575.1	4889	CCUGAAGCAUAAAUGUUUUCA	1108-1128	A-2337576.1	5155	UGAAAACAUUUAUGCUUCAGGUU	1106-1128
AD-1251359.1	A-2337577.1	4890	CUGAAGCAUAAAUGUUUUCGA	1109-1129	A-2337578.1	5156	UCGAAAACAUUUAUGCUUCAGGU	1107-1129
AD-1251360.1	A-2337579.1	4891	CUGAAGCATAAAUGUUUUCGA	1109-1129	A-2337580.1	5157	UCGAAAACAUUUAUGCUUCAGGU	1107-1129
AD-1251361.1	A-1852317.1	4892	UGAAGCAUAAAUGUUUUCGAA	1153-1173	A-2337581.1	5158	UUCGAAAACAUTUAUGCUUCAGG	1151-1173
AD-1251363.1	A-2337584.1	4893	GAAGCAUAAAUGUUUUCGAAA	1111-1131	A-2337585.1	5159	UUUCGAAAACATUUAUGCUUCAG	1109-1131
AD-1251362.1	A-2337582.1	4894	GAAGCAUAAAUGUUUUCGAAA	1111-1131	A-2337583.1	5160	UUUCGAAAACAUUUAUGCUUCAG	1109-1131
AD-1251364.1	A-1812604.1	4895	AAGCAUAAAUGUUUUCGAAAA	1112-1132	A-2337586.1	5161	UUUUCGAAAACAUUUAUGCUUCG	1110-1132
AD-1251372.1	A-2337591.1	4896	AGCAUAAAUGUUUUCGAAAUA	1113-1133	A-2337598.1	5162	UAUUTCGAAAACAUUUAUGCUUC	1111-1133

【表１２－８】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	NM_00136553 6.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_00136553 6.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251366.1	A-2337589.1	4897	AGCAUAAAUGUUUUCGAAAUA	1113-1133	A-1523300.1	5163	UAUUUCGAAACAUUUAUGCUUC	1111-1133
AD-1251367.1	A-2337589.1	4898	AGCAUAAAUGUUUUCGAAAUA	1113-1133	A-2337590.1	5164	UAUUUCGAAAACAUUUAUGCUUC	1111-1133
AD-795634.4	A-1523299.1	4899	AGCAUAAAUGUUUUCGAAAUA	1113-1133	A-1523300.1	5165	UAUUUCGAAAACAUUUAUGCUUC	1111-1133
AD-1251369.1	A-2337593.1	4900	AGCAUAAAUGUUUUUGAAAUA	1113-1133	A-2337594.1	5166	UAUUTCAAAAACAUUUAUGCUUC	1111-1133
AD-1251368.1	A-2337591.1	4901	AGCAUAAAUGUUUUCGAAAUA	1113-1133	A-2337592.1	5167	UAUUTCGAAAACAUUUAUGCUUC	1111-1133
AD-1251373.1	A-2337591.1	4902	AGCAUAAAUGUUUUCGAAAUA	1113-1133	A-2337599.1	5168	UAUUTCGAAAACAUUUAUGCUCC	1111-1133
AD-1251365.1	A-2337587.1	4903	AGCAUAAAUGUUUUCGAAAUA	1113-1133	A-2337588.1	5169	UAUUTCGAAAACAUUUAUGCUUC	1111-1133
AD-1251370.1	A-2337591.1	4904	AGCAUAAAUGUUUUCGAAAUA	1113-1133	A-2337595.1	5170	UAUUTCGAAAACAUUUAUGCUCC	1111-1133
AD-1251374.1	A-2337600.1	4905	GCAUAAAUGUUUUCGAAAUUA	1114-1134	A-2337601.1	5171	UAAUTUCGAAAACAUUUAUGCUU	1112-1134
AD-1251375.1	A-2337602.1	4906	CAUAAAUGUUUUCGAAAUCA	1115-1135	A-2337603.1	5172	UGAATUTCGAAAACAUUUAUGCU	1113-1135
AD-1251371.1	A-2337596.1	4907	CAUAAAUGUUUUCGAAAUA	1115-1133	A-2337597.1	5173	UAUUTCGAAAACAUUUAUGCU	1113-1133
AD-1251376.1	A-2337604.1	4908	AUAAAUGUUUUCGAAAUUCAA	1116-1136	A-2337605.1	5174	UUGAAUTUCGAAAACAUUUAUGC	1114-1136
AD-1251377.1	A-2337604.1	4909	AUAAAUGUUUUCGAAAUUCAA	1116-1136	A-2337606.1	5175	UUGAAUTUCGAAAACAUUUAUGU	1114-1136
AD-1251378.1	A-2337607.1	4910	UAAAUGUUUUCGAAAUUCACA	1117-1137	A-2337608.1	5176	UGUGAATUUCGAAAACAUUUAUG	1115-1137
AD-1251379.1	A-2337609.1	4911	AAAUGUUUUCGAAAUUCACUA	1118-1138	A-2337610.1	5177	UAGUGAAUUUCGAAAACAUUUGU	1116-1138

【表１２－９】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列(5'-3')	NM_00136553 6.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列(5'-3')	NM_00136553 6.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251380.1	A-2337611.1	4912	UACAUGAUCUUCUUUGUCGUA	1430-1450	A-2337612.1	5178	UACGACAAAGAAGAUCAUGUAGG	1428-1450
AD-1251381.1	A-2337613.1	4913	UACAUGAUCUUCUUUGUCGUA	1430-1450	A-2337614.1	5179	UACGACAAAGAAGAUCAUGUACC	1428-1450
AD-1251382.1	A-2337615.1	4914	ACAUGAUCUUCUUUGUCGUAA	1431-1451	A-2337616.1	5180	UUACGACAAAGAAGAUCAUGUGG	1429-1451
AD-1251384.1	A-1523843.1	4915	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAGA	1432-1452	A-2337457.1	5181	UCUACGACAAAGAAGAUCAUGUG	1430-1452
AD-1251274.2	A-2337449.1	4916	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAGA	1432-1452	A-2337457.1	5182	UCUACGACAAAGAAGAUCAUGUG	1430-1452
AD-961188.3	A-1812612.1	4917	CAUGAUCUTCTUUGUCGUAGA	1432-1452	A-1812613.1	5183	UCUACGACAAAGAAGAUCAUGUA	1430-1452
AD-1251383.1	A-1523843.1	4918	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAGA	1432-1452	A-2337617.1	5184	UCUACGACAAAGAAGAUCAUGUG	1430-1452
AD-1251269.1	A-2337449.1	4919	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAGA	1432-1452	A-2337451.1	5185	UCUACGACAAAGAAGAUCAUGUG	1430-1452
AD-1251270.1	A-2337449.1	4920	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAGA	1432-1452	A-2337452.1	5186	UCUACGACAAAGAAGAUCAUGCC	1430-1452
AD-1251268.1	A-2337449.1	4921	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAGA	1432-1452	A-2337450.1	5187	UCUACGACAAAGAAGAUCAUGUG	1430-1452
AD-1251274.1	A-2337449.1	4922	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAGA	1432-1452	A-2337457.1	5188	UCUACGACAAAGAAGAUCAUGUG	1430-1452
AD-1251271.1	A-2337449.1	4923	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAGA	1432-1452	A-2337453.1	5189	UCUACGACAAAGAAGAUCAUGCC	1430-1452
AD-1251275.2	A-2337449.1	4924	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAGA	1432-1452	A-2337458.1	5190	UCUACGACAAAGAAGAUCAUGUG	1430-1452
AD-1251275.1	A-2337449.1	4925	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAGA	1432-1452	A-2337458.1	5191	UCUACGACAAAGAAGAUCAUGUG	1430-1452
AD-1251385.1	A-1523845.1	4926	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUA	1433-1453	A-2337618.1	5192	UACUACGACAAAGAAGAUCAUGU	1431-1453

【表１２－１０】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251272.1	A-2337454.1	4927	UGAUCUUCUUUGUCGUAGA	1434-1452	A-2337455.1	5193	UCUACGACAAAGAAGAUCAUG	1432-1452
AD-1251386.1	A-1523847.1	4928	UGAUCUUCUUUGUCGUAGUGA	1434-1454	A-2337619.1	5194	UCACTACGACAAAGAAGAUCAUG	1432-1454
AD-1251273.1	A-2337454.1	4929	UGAUCUUCUUUGUCGUAGA	1434-1452	A-2337456.1	5195	UCUACGACAAAGAAGAUCAUG	1432-1452
AD-1251390.1	A-2337622.1	4930	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1435-1455	A-2337624.1	5196	UUCACUACGACAAAGAAGAUCGU	1433-1455
AD-1251398.1	A-2337622.1	4931	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1435-1455	A-2337630.1	5197	UUCACUACGACAAAGAAGAUCGU	1433-1455
AD-1251396.1	A-2337629.1	4932	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1435-1455	A-2337621.1	5198	UUCACUACGACAAAGAAGAUCGU	1433-1455
AD-1251399.1	A-2337628.1	4933	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1435-1455	A-2337630.1	5199	UUCACUACGACAAAGAAGAUCGU	1433-1455
AD-795913.3	A-1523849.1	4934	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1435-1455	A-1523850.1	5200	UUCACUACGACAAAGAAGAUCAU	1433-1455
AD-1251400.1	A-2337629.1	4935	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1435-1455	A-2337631.1	5201	UUCACUACGACAAAGAAGAUCGU	1433-1455
AD-1251388.1	A-1523849.1	4936	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1435-1455	A-2337621.1	5202	UUCACUACGACAAAGAAGAUCGU	1433-1455
AD-1251397.1	A-1812618.1	4937	GAUCUUCUTUGUCGUAGUGAA	1435-1455	A-2337624.1	5203	UUCACUACGACAAAGAAGAUCGU	1433-1455
AD-1251395.1	A-2337628.1	4938	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1435-1455	A-2337624.1	5204	UUCACUACGACAAAGAAGAUCGU	1433-1455
AD-1251387.1	A-1523849.1	4939	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1435-1455	A-2337620.1	5205	UUCACUACGACAAAGAAGAUCGU	1433-1455
AD-1251389.1	A-2337622.1	4940	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1435-1455	A-2337623.1	5206	UUCACUACGACAAAGAAGAUCGU	1433-1455
AD-1251393.1	A-2337628.1	4941	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1435-1455	A-2337623.1	5207	UUCACUACGACAAAGAAGAUCGU	1433-1455

【表１２－１１】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列(5'-3')	NM_00136553 6.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列(5'-3')	NM_00136553 6.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251394.1	A-2337629.1	4942	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1435-1455	A-2337620.1	5208	UUCACUACGACAAAGAAGAUCGU	1433-1455
AD-1251401.1	A-2337632.1	4943	AUCUUCUUUGUCGUAGUGAUA	1436-1456	A-2337633.1	5209	UAUCACTACGACAAAGAAGAUCG	1434-1456
AD-1251391.1	A-2337625.1	4944	UCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1437-1455	A-2337626.1	5210	UUCACUACGACAAAGAAGAUC	1435-1455
AD-1251392.1	A-2337625.1	4945	UCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1437-1455	A-2337627.1	5211	UUCACUACGACAAAGAAGAUC	1435-1455
AD-1251402.1	A-2337634.1	4946	UCUUCUUUGUCGUAGUGAUUA	1437-1457	A-2337635.1	5212	UAAUCACUACGACAAAGAAGAUC	1435-1457
AD-1251403.1	A-2337636.1	4947	CUUCUUUGUCGUAGUGAUUUA	1438-1458	A-2337637.1	5213	UAAATCACUACGACAAAGAAGGUU	1436-1458
AD-1251404.1	A-2337638.1	4948	UUCUUUGUCGUAGUGAUUUUA	1439-1459	A-2337639.1	5214	UAAAAUCACUACGACAAAGAAGG	1437-1459
AD-1251405.1	A-2337640.1	4949	UCUUUGUCGUAGUGAUUUUCA	1440-1460	A-2337641.1	5215	UGAAAATCACUACGACAAAGAGG	1438-1460
AD-1251406.1	A-2337642.1	4950	AUCCUUUUGUAGAUCUUGCAA	2526-2546	A-2337643.1	5216	UUGCAAGAUCUACAAAAGGAUCC	2524-2546
AD-1251407.1	A-2337644.1	4951	UCCUUUUGUAGAUCUUGCAAA	2527-2547	A-2337645.1	5217	UUUGCAAGAUCTACAAAAGGAUC	2525-2547
AD-1251408.1	A-18546291	4952	CCUUUUGUAGAUCUUGCAAUA	2538-2558	A-2337646.1	5218	UAUUGCAAGAUCUACAAAAGGGU	2536-2558
AD-1251409.1	A-2337647.1	4953	CUUUUGUAGAUCUUGCAAUUA	2529-2549	A-2337648.1	5219	UAAUTGCAAGAUCUACAAAAGGG	2527-2549
AD-1251411.1	A-2337650.1	4954	UUUUGUAGAUCUUGCAAUUAA	2530-2550	A-2337651.1	5220	UUAATUGCAAGAUCUACAAAGCC	
AD-1251410.1	A-1525635.1	4955	UUUUGUAGAUCUUGCAAUUAA	2530-2550	A-2337649.1	5221	UUAATUGCAAGAUCUACAAAAGG	2528-2550
AD-1251412.1	A-2337652.1	4956	UUUGUAGAUCUUGCAAUUACA	2531-2551	A-2337653.1	5222	UGUAAUUGCAAGAUCUACAAAGG	2529-2551

【表１２－１２】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列(5'-3')	NM_00136553 6.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列(5'-3')	NM_00136553 6.1におけるmRNA標的範囲
AD-796825.3	A-1525636.1	4957	UUUGUAGAUCUUGCAAUUACA	2531-2551	A-1257916.1	5223	UGUAAUUGCAAGAUCUACAAAG	2529-2551
AD-1251413.1	A-2337652.1	4958	UUUGUAGAUCUUGCAAUUACA	2531-2551	A-2337654.1	5224	UGUAAUUGCAAGAUCUACAAGG	2529-2551
AD-1251414.1	A-2337652.1	4959	UUUGUAGAUCUUGCAAUUACA	2531-2551	A-2337655.1	5225	UGUAAUUGCAAGAUCUACAAGG	2529-2551
AD-1251415.1	A-2337652.1	4960	UUUGUAGAUCUUGCAAUUACA	2531-2551	A-2337656.1	5226	UGUAAUUGCAAGAUCUACAAGG	2529-2551
AD-1251416.1	A-2337652.1	4961	UUUGUAGAUCUUGCAAUUACA	2531-2551	A-2337657.1	5227	UGUAAUUGCAAGAUCUACAAGG	2529-2551
AD-1251417.1	A-2337658.1	4962	UUGUAGAUCUUGCAAUUACCA	2532-2552	A-2337659.1	5228	UGGUAAUUGCAAGAUCUACAGG	2530-2552
AD-1251418.1	A-2337660.1	4963	UGUAGAUCUUGCAAUUACCAA	2533-2553	A-2337661.1	5229	UUGGUAAUUGCAAGAUCUACAGG	2531-2553
AD-1251419.1	A-2337662.1	4964	GUAGAUCUUGCAAUUACCAUA	2534-2554	A-2337663.1	5230	UAUGGUAAUUGCAAGAUCUACGG	2532-2554
AD-1251420.1	A-2337664.1	4965	UAGAUCUUGCAAUUACCAUUA	2535-2555	A-2337665.1	5231	UAAUGGUAAUUGCAAGAUCUACG	2533-2555
AD-1251421.1	A-1525641.1	4966	AGAUCUUGCAAUUACCAUUUA	2536-2556	A-2337666.1	5232	UAAATGGUAAUUGCAAGAUCUGC	2534-2556
AD-1251422.1	A-2337667.1	4967	AGAUCUUGCAAUUACCAUUUA	2536-2556	A-2337668.1	5233	UAAATGGUAAUTGCAAGAUCUGC	2534-2556
AD-1251423.1	A-1856083.1	4968	UAAAUUAUGUGAAACAACCA	3304-3324	A-2337669.1	5234	UGGUTUGJUUCACAUAAUUAUU	3302-3324
AD-1251425.1	A-1856087.1	4969	AAUUAUGUGAAACAAACCUUA	3306-3326	A-2337672.1	5235	UAAGGUUUGUUTCACAUAAUUUG	3304-3326
AD-1251427.1	A-2337675.1	4970	AUUAUGUGAAACAAACCUUAA	3297-3317	A-2337676.1	5236	UUAAGGTUUGUTUCACAUAAUUU	3295-3317
AD-1251426.1	A-2337673.1	4971	AUUAUGUGAAACAAACCUUAA	3297-3317	A-2337674.1	5237	UUAAGGTUUGUUUCACAUAAUUU	3295-3317

【表１２－１３】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列(5'-3')	NM_00136553 6.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列(5'-3')	NM_00136553 6.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251428.1	A-2337677.1	4972	UUAUGUGAAACAAACCUUACA	3298-3318	A-2337678.1	5238	UGUAAGGUUUGUUCACAUAAUU	3296-3318
AD-797564.4	A-1527042.1	4973	UAUGUGAAACAAACCUUACGA	3299-3319	A-1527043.1	5239	UCGUAAGGUUUGUUUCACAUAAU	3297-3319
AD-1251434.1	A-2337679.1	4974	UAUGUGAAACAAACCUUACGA	3299-3319	A-2337687.1	5240	UCGUAAGGUUUGUUUCACAUAGU	3297-3319
AD-1251431.1	A-2337681.1	4975	UAUGUGAAACAAACUUUACGA	3299-3319	A-2337682.1	5241	UCGUAAAGUUUGUUUCACAUAGU	3297-3319
AD-1251433.1	A-2337685.1	4976	UAUGUGAAACAAACCUUACGA	3299-3319	A-2337686.1	5242	UCGUAAGGUUUGUUUCACAUAGU	3297-3319
AD-1251430.1	A-2337679.1	4977	UAUGUGAAACAAACCUUACGA	3299-3319	A-2337680.1	5243	UCGUAAGGUUUGUUUCACAUAGU	3297-3319
AD-1251429.1	A-2337679.1	4978	UAUGUGAAACAAACCUUACGA	3299-3319	A-1527043.1	5244	UCGUAAGGUUUGUUUCACAUAAU	3297-3319
AD-1251435.1	A-2337685.1	4979	UAUGUGAAACAAACCUUACGA	3299-3319	A-2337688.1	5245	UCGUAAGGUUUGUUUCACAUAGU	3297-3319
AD-1251438.1	A-2337689.1	4980	AUGUGAAACAAACCUUACGUA	3300-3320	A-2337691.1	5246	UACGTAAGGULUGUUUCACAUGG	3298-3320
AD-1251436.1	A-2337689.1	4981	AUGUGAAACAAACCUUACGUA	3300-3320	A-1527045.1	5247	UACGUAAGGUUUGUUUCACAUAA	3298-3320
AD-1251437.1	A-2337689.1	4982	AUGUGAAACAAACCUUACGUA	3300-3320	A-2337690.1	5248	UACGTAAGGULUGUUUCACAUGG	3298-3320
AD-797565.4	A-1527044.1	4983	AUGUGAAACAAACCUUACGUA	3300-3320	A-1527045.1	5249	UACGUAAGGUUUGUUUCACAUAA	3298-3320
AD-1251443.1	A-2337689.1	4984	AUGUGAAACAAACCUUACGUA	3300-3320	A-2337698.1	5250	UACGTAAGGULUGUUUCACAUGG	3298-3320
AD-1251444.1	A-2337695.1	4985	AUGUGAAACAAACCUUACGUA	3300-3320	A-2337699.1	5251	UACGTAAGGULTGUUUCACAUGG	3298-3320
AD-1251442.1	A-2337695.1	4986	AUGUGAAACAAACCUUACGUA	3300-3320	A-2337697.1	5252	UACGTAAGGULTGUUUCACAUGG	3298-3320

【表１２－１４】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	NM_00136553 6.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_00136553 6.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251441.1	A-2337695.1	4987	AUGUGAAACAAACCU UACGUA	3300-3320	A-2337696.1	5253	UACGTAAGGUUTGU UUCACAUGG	3298-3320
AD-1251445.1	A-2337700.1	4988	UGUGAAACAAACCU UACGUGA	3301-3321	A-2337701.1	5254	UCACGUAAGGUTUG UUUCACAUG	3299-3321
AD-1251439.1	A-2337692.1	4989	GUGAAACAAACCUUA CGUA	3302-3320	A-2337693.1	5255	UACGTAAGGUUUG UUUCACGU	3300-3320
AD-1251447.1	A-2337704.1	4990	GUGAAACAAACCUUA CGUGAA	3302-3322	A-2337705.1	5256	UUCACGTAAGGTUU GUUUCACGU	3300-3322
AD-1251446.1	A-2337702.1	4991	GUGAAACAAACCUUA CGUGAA	3302-3322	A-2337703.1	5257	UUCACGTAAGGUUU GUUUCACGU	3300-3322
AD-1251448.1	A-2337706.1	4992	UGAAACAAACCUUAC GUGAAA	3303-3323	A-2337707.1	5258	UUUCACGUAAGGU UUGUUUCACA	3301-3323
AD-1251450.1	A-2337710.1	4993	GAAACAAACCUUACG UGAAUA	3304-3324	A-2337711.1	5259	UAUUCACGUAAGG UUUGUUUCAC	3302-3324
AD-1251449.1	A-2337708.1	4994	GAAACAAACCUUACG UGAAUA	3304-3324	A-2337709.1	5260	UAUUCACGUAAGG UUUGUUUCAC	3302-3324
AD-1251451.1	A-2337712.1	4995	AAACAAACCUUACGU GAAUUA	3305-3325	A-2337713.1	5261	UAAUTCACUGAAGG UUUGUUUCG	
AD-1251453.1	A-2337716.1	4996	UGUGAUAUAUUUUA CAACAUA	8017-8037	A-2337717.1	5262	UAUGTUGUAAAAU AUAUCACAGU	8015-8037
AD-1251452.1	A-2337714.1	4997	UGUGAUAUAUUUUA CAACAUA	8017-8037	A-2337715.1	5263	UAUGTUGUAAAAU AUAUCACAGU	8015-8037
AD-1251454.1	A-2337718.1	4998	GUGAUAUAUUUUAC AACAUCA	8018-8038	A-2337719.1	5264	UGAUGUUGUAAAA UAUAUCACGG	8016-8038
AD-1251455.1	A-2337720.1	4999	UGAUAUAUUUUACA ACAUCCA	8019-8039	A-2337721.1	5265	UGGATGUUGUAAA AUAUAUCACG	8017-8039
AD-1251456.1	A-2337722.1	5000	GAUAUAUUUUACAA CAUCCGA	8020-8040	A-2337723.1	5266	UCGGAUGJUGUAA AAUAUAUCGC	8018-8040
AD-1251457.1	A-2337724.1	5001	GAUAUAUUUUACAA CAUCCGA	8020-8040	A-2337725.1	5267	UCGGAUGJUGUAA AAUAUAUCGC	8018-8040

【表１２－１５】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列(5'-3')	NM_00136553 6.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列(5'-3')	NM_00136553 6.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251459.1	A-2337727.1	5002	AUAUAUUUUACAACAUCCGUA	8021-8041	A-2337728.1	5268	UACGGATGUUGTAAAAUAUAUCG	8019-8041
AD-1251458.1	A-1535069.1	5003	AUAUAUUUUACAACAUCCGUA	8021-8041	A-2337726.1	5269	UACGGATGUUGUAAAAUAUAUCG	8019-8041
AD-1251462.1	A-1535071.1	5004	UAUAUUUUACAACAUCCGUUA	8022-8042	A-2337731.1	5270	UAACGGAUGUUGUAAAAUAUACC	8020-8042
AD-1251461.1	A-1535071.1	5005	UAUAUUUUACAACAUCCGUUA	8022-8042	A-2337730.1	5271	UAACGGAUGUUGUAAAAUAUAUC	8020-8042
AD-1251468.1	A-1535071.1	5006	UAUAUUUUACAACAUCCGUUA	8022-8042	A-2337738.1	5272	UAACGGAUGUUGUAAAAUAUACC	8020-8042
AD-1251463.1	A-1535071.1	5007	UAUAUUUUACAACAUCCGUUA	8022-8042	A-2337732.1	5273	UAACGGAUGUUGUAAAAUAUACC	8020-8042
AD-1251460.1	A-1535071.1	5008	UAUAUUUUACAACAUCCGUUA	8022-8042	A-2337729.1	5274	UAACGGAUGUUGUAAAAUAUAUC	8020-8042
AD-1251469.1	A-1864159.1	5009	UAUAUUUUACAACAUCCGUUA	8032-8052	A-2337739.1	5275	UAACGGAUGUUGUAAAAUAUAUC	8030-8052
AD-801647.3	A-1535071.1	5010	UAUAUUUUACAACAUCCGUUA	8022-8042	A-1535072.1	5276	UAACGGAUGUUGUAAAAUAUAUC	8020-8042
AD-1251467.1	A-1864159.1	5011	UAUAUUUUACAACAUCCGUUA	8032-8052	A-2337737.1	5277	UAACGGAUGUUGUAAAAUAUAUC	8030-8052
AD-1251466.1	A-2337736.1	5012	UAUAUUUUACAACAUCCGUUA	8022-8042	A-2337737.1	5278	UAACGGAUGUUGUAAAAUAUAUC	8020-8042
AD-1251470.1	A-1535073.1	5013	AUAUUUUACAACAUCCGUUAA	8023-8043	A-2337740.1	5279	UUAACGGAUGUUGUAAAAUAUGU	8021-8043
AD-1251471.1	A-2337741.1	5014	AUAUUUUACAACAUCCGUUAA	8023-8043	A-2337742.1	5280	UUAACGGAUGUTGUAAAAUAUGU	8021-8043
AD-1251465.1	A-2337733.1	5015	UAUUUUACAACAUCCGUUA	8024-8042	A-2337735.1	5281	UAACGGAUGUUGUAAAAUAUG	8022-8042
AD-1251472.1	A-2337743.1	5016	UAUUUUACAACAUCCGUUAUA	8024-8044	A-2337744.1	5282	UAUAACGGAUGTUGUAAAAUAUG	8022-8044

【表１２－１６】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	NM_00136553 6.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_00136553 6.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251464.1	A-2337733.1	5017	UAUUUUACAACAUCCGUUA	8024-8042	A-2337734.1	5283	UAACGGAUGUUGUAAAAUAUG	8022-8042
AD-1251473.1	A-2337745.1	5018	AUUUUACAACAUCCGUUAUUA	8025-8045	A-2337746.1	5284	UAAUAACGGAUGUUGUAAAAUGU	8023-8045
AD-1251474.1	A-2337747.1	5019	AUUUUACAACAUCCGUUAUUA	8025-8045	A-2337748.1	5285	UAAUAACGGAUGUUGUAAAAUGU	8023-8045
AD-1251475.1	A-2337749.1	5020	UUUUACAACAUCCGUUAUUAA	8026-8046	A-2337750.1	5286	UUAATAACGGATGUUGUAAAAUG	8024-8046
AD-1251476.1	A-2337751.1	5021	UUUACAACAUCCGUUAUUACA	8027-8047	A-2337752.1	5287	UGUAAUAACGGAUGUUGUAAAGU	8025-8047
AD-1251279.1	A-2337459.1	5022	CAACACAAUUUCUUCUUAGCA	8498-8518	A-2337464.1	5288	UGCUAAGAAGAAAAUUGUGUUGUU	8496-8518
AD-1251276.1	A-2337459.1	5023	CAACACAAUUUCUUCUUAGCA	8498-8518	A-2337460.1	5289	UGCUAAGAAGAAAAUUGUGUUGUU	8496-8518
AD-1251280.1	A-2337459.1	5024	CAACACAAUUUCUUCUUAGCA	8498-8518	A-2337465.1	5290	UGCUAAGAAGAAAAUUGUGUUGCC	8496-8518
AD-1251277.1	A-2337459.1	5025	CAACACAAUUUCUUCUUAGCA	8498-8518	A-2337461.1	5291	UGCUAAGAAGAAAAUUGUGUUGCC	8496-8518
AD-961334.3	A-1812904.1	5026	CAACACAATUTCUUCUUAGCA	8498-8518	A-1812905.1	5292	UGCUAAGAAGAAATUGUGUUGUU	8496-8518
AD-1251278.1	A-2337462.1	5027	ACACAAUUUCUUCUUAGCA	8500-8518	A-2337463.1	5293	UGCUAAGAAGAAAAUUGUGUUG	8498-8518
AD-1251477.1	A-1865763.1	5028	GGCUUCAAGUGUUCCUACUGA	9109-9129	A-2337753.1	5294	UCAGTAGGAACACUUGAAGCCGG	9107-9129
AD-1251478.1	A-2337754.1	5029	GCUUCAAGUGUUCCUACUGUA	9100-9120	A-2337755.1	5295	UACAGUAGGAACACUUGAAGCCG	9098-9120
AD-1251479.1	A-2337756.1	5030	CUUCAAGUGUUCCUACUGUCA	9101-9121	A-2337757.1	5296	UGACAGTAGGAACACUUGAAGCC	9099-9121
AD-1251481.1	A-2337758.1	5031	UUCAAGUGUUCCUACUGUCAA	9102-9122	A-2337760.1	5297	UUGACAGUAGGAACACUUGAAGC	9100-9122

【表１２－１７】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列(5'-3')	NM_00136553 6.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列(5'-3')	NM_00136553 6.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251480.1	A-2337758.1	5032	UUCAAGUGUUCCUACUGUCAA	9102-9122	A-2337759.1	5298	UUGACAGUAGGAACACUUGAAGC	9100-9122
AD-1251482.1	A-2337761.1	5033	UCAAGUGUUCCUACUGUCAUA	9103-9123	A-2337762.1	5299	UAUGACAGUAGGAACACUUGAGG	9101-9123
AD-1251483.1	A-2337761.1	5034	UCAAGUGUUCCUACUGUCAUA	9103-9123	A-2337763.1	5300	UAUGACAGUAGGAACACUUGAGG	9101-9123
AD-1251492.1	A-2337764.1	5035	CAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	9104-9124	A-2337773.1	5301	UCAUGACAGUAGGAACACUUGCC	9102-9124
AD-1251485.1	A-2337764.1	5036	CAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	9104-9124	A-2337766.1	5302	UCAUGACAGUAGGAACACUUGGG	9102-9124
AD-802471.4	A-1536717.1	5037	CAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	9104-9124	A-1536718.1	5303	UCAUGACAGUAGGAACACUUGAA	9102-9124
AD-1251486.1	A-2337764.1	5038	CAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	9104-9124	A-1536718.1	5304	UCAUGACAGUAGGAACACUUGAA	9102-9124
AD-1251484.1	A-2337764.1	5039	CAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	9104-9124	A-2337765.1	5305	UCAUGACAGUAGGAACACUUGGG	9102-9124
AD-1251491.1	A-2337764.1	5040	CAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	9104-9124	A-2337772.1	5306	UCAUGACAGUAGGAACACUUGGG	9102-9124
AD-1251487.1	A-2337764.1	5041	CAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	9104-9124	A-2337767.1	5307	UCAUGACAGUAGGAACACUUGGG	9102-9124
AD-1251488.1	A-2337764.1	5042	CAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	9104-9124	A-2337768.1	5308	UCAUGACAGUAGGAACACUUGCC	9102-9124
AD-1251490.1	A-2337764.1	5043	CAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	9104-9124	A-2337771.1	5309	UCAUGACAGUAGGAACACUUGGG	9102-9124
AD-1251494.1	A-2337775.1	5044	AAGUGUUCCUACUGUCAUGAA	9105-9125	A-2337776.1	5310	UUCATGACAGUAGGAACACUUGG	9103-9125
AD-1251493.1	A-2337769.1	5045	AGUGUUCCUACUGUCAUGA	9106-9124	A-2337774.1	5311	UCAUGACAGUAGGAACACUUG	9104-9124
AD-1251489.1	A-2337769.1	5046	AGUGUUCCUACUGUCAUGA	9106-9124	A-2337770.1	5312	UCAUGACAGUAGGAACACUUG	9104-9124

【表１２－１８】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251495.1	A-2337777.1	5047	AGUGUUCCUACUGUCAUGACA	9106-9126	A-2337778.1	5313	UGUCAUGACAGTAGGAACACUUG	9104-9126
AD-1251496.1	A-2337779.1	5048	GUGUUCCUACUGUCAUGACCA	9107-9127	A-2337780.1	5314	UGGUCATGACAGUAGGAACACUU	9105-9127
AD-1251497.1	A-2337781.1	5049	UGUUCCUACUGUCAUGACCUA	9108-9128	A-2337782.1	5315	UAGGTCAUGACAGUAGGAACACU	9106-9128
AD-1251498.1	A-2337783.1	5050	GUUCCUACUGUCAUGACCUGA	9109-9129	A-2337784.1	5316	UCAGGUCAUGACAGUAGGAACGC	9107-9129
AD-802552.3	A-1536877.1	5051	UUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	9225-9245	A-1536878.1	5317	UGCAAACUAGGUAACUAUCAAAA	9223-9245
AD-1251267.1	A-2337439.1	5052	UUGAUAGUTACCUAGUUUGCA	9225-9245	A-2337448.1	5318	UGCAAACUAGGTAACUAUCAAGG	9223-9245
AD-1251260.1	A-2337439.1	5053	UUGAUAGUTACCUAGUUUGCA	9225-9245	A-2337438.1	5319	UGCAAACUAGGTAACUAUCAAGG	9223-9245
AD-1251256.1	A-2337433.1	5054	UUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	9225-9245	A-1536876.1	5320	UGCAAACUAGGUAACUAUCAAAA	9223-9245
AD-1251265.1	A-2337436.1	5055	UUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	9225-9245	A-2337447.1	5321	UGCAAACUAGGUAACUAUCAAGG	9223-9245
AD-1251257.1	A-2337434.1	5056	UUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	9225-9245	A-2337435.1	5322	UGCAAACUAGGUAACUAUCAAGG	9223-9245
AD-1251266.1	A-2337437.1	5057	UUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	9225-9245	A-2337448.1	5323	UGCAAACUAGGTAACUAUCAAGG	9223-9245
AD-1251264.1	A-2337445.1	5058	UUGAUAGUUACCUAAUUUGCA	9225-9245	A-2337446.1	5324	UGCAAATUAGGUAACUAUCAAGG	
AD-1251259.1	A-2337437.1	5059	UUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	9225-9245	A-2337438.1	5325	UGCAAACUAGGTAACUAUCAAGG	9223-9245
AD-1251258.1	A-2337436.1	5060	UUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	9225-9245	A-2337435.1	5326	UGCAAACUAGGUAACUAUCAAGG	9223-9245
AD-1251263.1	A-2337444.1	5061	GAUAGUTACCUAGUUUGCA	9227-9245	A-2337443.1	5327	UGCAAACUAGGTAACUAUCGG	9225-9245

【表１２－１９】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	NM_00136553 6.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_00136553 6.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251262.1	A-2337442.1	5062	GAUAGUUACCUAGUUUGCA	9227-9245	A-2337443.1	5328	UGCAAACUAGGTAACUAUCGG	9225-9245
AD-1251261.1	A-2337440.1	5063	GAUAGUUACCUAGUUUGCA	9227-9245	A-2337441.1	5329	UGCAAACUAGGUAACUAUCGG	9225-9245

【０７８４】

【表１３－１】

表14A. 例示的ヒトSCN9A siRNA修飾一本鎖および二重鎖配列

1列目は二重鎖名を示し、二重鎖名の小数点後の数字は単にバッチ生産番号を指す。2列目はセンス配列名を示す。3列目は4列目の配列の配列IDを示す。4列目は、本明細書において記載される二重鎖での使用に適したセンス鎖の修飾配列を示す。5列目はアンチセンス配列名を示す。6列目は7列目の配列IDを示す。7列目は、本明細書において記載される二重鎖、例えば、該表の同じ行のセンス配列を含む二重鎖での使用に適した修飾アンチセンス鎖の配列を示す。8列目は、7列目のアンチセンス鎖と相補的である、標的mRNA（NM_001365536.1）における位置を示す。9列目は8列目の配列の配列IDを示す。

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-795305.2	A-1522697.1	5330	usgsucg(Ahd)GfuAfCfAfcuuuuacugaL96	A-1522698.1	5346	VPusCfsaguAfaAfAfguguAfcUfcgacasusu	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	5362
AD-1251249.1	A-2337423.1	5331	usgsucgaguAfCfAfcuuuu(Uhd)acugaL96	A-2337424.1	5347	VPusCfsagdTadAaaguguAfcUfcgacasusu	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	5363
AD-1251251.1	A-2337426.1	5332	uscsgaguAfCfAfcuuu(Uhd)acugaL96	A-2337427.1	5348	VPusCfsagdTadAaaguguAfcUfcgascsg	UGUCGAGUACACUUUUACUGG	5364
AD-1010663.2	A-1851796.1	5333	usgsuag(Ghd)agdAadTucacuuuucaL96	A-1875201.1	5349	VPusdGsaadAadGugaadTudCudCcuacascsa	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	5365
AD-1251301.1	A-2337482.1	5334	usgsuaggagdAaUfUfcac(Uhd)uuucaL96	A-2337486.1	5350	VPudGsadAa(G2p)ugaadTudCudCcuacascsg	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	5366
AD-961179.3	A-1812594.1	5335	asasggg(Ahd)aadAcdAaucuuccgualL96	A-1812595.1	5351	VPusdAscgdGadAgaudGudTudTcccuususg	CAAAGGGAAAACAAUCUUCCGLU	5367

【表１３－２】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1 における mRNA 標的配列	配列番号（mRNA 標的）
AD-1251317.1	A-2337506.1	5336	asasgggaaaAfCfAfaucu(Uhd)ccguaL96	A-2337508.1	5352	VPudAcgdGa(A2p)gauudGuUfudTcccuususg	CAAAGGGAAAACAAUCUUCCGUU	5368
AD-1251318.1	A-2337509.1	5337	asgsggaaAfaCfAfAfucuu(Chd)cguuaL96	A-2337510.1	5353	VPusAfsacdGgdAagauugUluUfucccususu	AAAGGGAAAACAAUCUUCCGUUU	5369
AD-1251323.1	A-2337519.1	5338	gsasaaa(Chd)aaUfCfUfuccguuucaaL96	A-2337520.1	5354	VPuUfgadAa(C2p)ggaagaUfudGuuuucscsc	GGGAAAACAAUCUUCCGUUUCAA	5370
AD-1251325.1	A-2337523.1	5339	asasaacaauCfUfUfccgu(Uhd)ucaaaL96	A-2337524.1	5355	VPuUfugdAadAcggadAgdAuUfguuuuscsc	GGAAAACAAUCUUCCGUUUCAAU	5371
AD-795634.3	A-1523299.1	5340	asgscau(Ahd)AfaUfGfUfuuucgaaauaL96	A-1523300.1	5356	VPusAfsuuuCfgAfAfaacaUfuUfaugcususc	GAAGCAUAAAUGUUUUCGAAAUU	5372
AD-1251363.1	A-2337584.1	5341	gsasagcauadAaUfguuu(Uhd)cgaaaL96	A-2337585.1	5357	VPuUfucdGadAaacadTuUlaUfgcuucsasg	CUGAAGCAUAAAUGUUUUCGAAA	5373
AD-1251364.1	A-1812604.1	5342	asasgca(Uhd)aadAudGuuuucgaaaaL96	A-2337586.1	5358	VPuUfuudCgdAaaacdAuUfudAugcuuscsg	UGAAGCAUAAAUGUUUUCGAAAU	5374
AD-1251373.1	A-2337591.1	5343	asgscauaaaUfgUfuuu(Chd)gaaauaL96	A-2337599.1	5359	VPudAuudTc(G2p)aaaadCaUfuUfaugcuscsc	GAAGCAUAAAUGUUUUCGAAAUU	5375
AD-1251385.1	A-1523845.1	5344	asusgau(Chd)UfuCfUfUfugucguaguaL96	A-2337618.1	5360	VPudAcudAcdGacaadAgdAadGaucausgsu	ACAUGAUCUUCUUUGUCGUAGUG	5376
AD-1251391.1	A-2337625.1	5345	uscsu(Uhd)CfuUfudGucguagugaaL96	A-2337626.1	5361	VPusUfscadCu(Agn)cgacdAaAfgAfagasusc	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	5377

【０７８５】

【表１４－１】

表14B. 例示的ヒトSCN9A非修飾一本鎖および二重鎖配列

1列目は二重鎖名を示し;二重鎖名の小数点後の数字は単にバッチ生産番号を指す。2列目はセンス配列名を示す。3列目は4列目の配列の配列IDを示す。4列目は、本明細書において記載される二重鎖での使用に適したセンス鎖の修飾配列を示す。5列目は、4列目のセンス鎖の標的mRNA (NM_001365536.1)における位置を示す。6列目はアンチセンス配列名を示す。7列目は8列目の配列の配列IDを示す。8列目は、本明細書において記載される二重鎖での使用に適したアンチセンス鎖の配列を、化学修飾を明示せずに示す。9列目は、8列目のアンチセンス鎖と相補的である、標的mRNA (NM_001365536.1)における位置を示す。

二重鎖名	センス配列名	配列番号(センス)	センス配列(5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号(アンチセンス)	アンチセンス配列(5'-3')	NM_001365536.1におけるmRNA標的範囲
AD-795305.2	A-1522697.1	5378	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-1522698.1	5394	UCAGUAAAAGUGUACUCGACAUU	758-780
AD-1251249.1	A-2337423.1	5379	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-2337424.1	5395	UCAGTAAAAGUGUACUCGACAUU	758-780
AD-1251251.1	A-2337426.1	5380	UCGAGUACACUUUUUACUGA	762-780	A-2337427.1	5396	UCAGTAAAAGUGUACUCGACG	760-780
AD-1010663.2	A-1851796.1	5381	UGUAGGAGAATUCACUUUUCA	872-892	A-1875201.1	5397	UGAAAAGUGAATUCUCCUACACA	870-892
AD-1251301.1	A-2337482.1	5382	UGUAGGAGAAUUCACUUUUCA	829-849	A-2337486.1	5398	UGAAAAGUGAATUCUCCUACACG	827-849
AD-961179.3	A-1812594.1	5383	AAGGGAAAACAAUCUUCCGUA	576-596	A-1812595.1	5399	UACGGAAGAUUGUTUTCCCUUUG	574-596
AD-1251317.1	A-2337506.1	5384	AAGGGAAAACAAUCUUCCGUA	576-596	A-2337508.1	5400	UACGGAAGAUUGUUUTCCCUUUG	574-596
AD-1251318.1	A-2337509.1	5385	AGGGAAAACAAUCUUCCGUUA	577-597	A-2337510.1	5401	UAACGGAAGAUUGUUUUCCCUUU	575-597

【表１４－２】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	NM_00136553 6.1におけるmRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_00136553 6.1におけるmRNA標的範囲
AD-1251323.1	A-2337519.1	5386	GAAAACAAUCUUCCGUUUUCAA	580-600	A-2337520.1	5402	UUGAAACGGAAGAUUGUUUUCCC	578-600
AD-1251325.1	A-2337523.1	5387	AAAACAAUCUUCCGUUUCAAA	581-601	A-2337524.1	5403	UUUGAAACGGAAGAUUGUUUUCC	579-601
AD-795634.3	A-1523299.1	5388	AGCAUAAAUGUUUUCGAAAUA	1113-1133	A-1523300.1	5404	UAUUUCGAAAACAUUUAUGCUUC	1111-1133
AD-1251363.1	A-2337584.1	5389	GAAGCAUAAAUGUUUUCGAAA	1111-1131	A-2337585.1	5405	UUUCGAAAACATUUAUGCUUCAG	1109-1131
AD-1251364.1	A-1812604.1	5390	AAGCAUAAAUGUUUUCGAAAA	1112-1132	A-2337586.1	5406	UUUUCGAAAACAUUUAUGCUUCG	1110-1132
AD-1251373.1	A-2337591.1	5391	AGCAUAAAUGUUUUCGAAAUA	1113-1133	A-2337599.1	5407	UAUUTCGAAAACAUUUAUGCUCC	1111-1133
AD-1251385.1	A-1523845.1	5392	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUA	1433-1453	A-2337618.1	5408	UACUACGACAAAGAAGAUCAUGU	1431-1453
AD-1251391.1	A-2337625.1	5393	UCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1437-1455	A-2337626.1	5409	UUCACUACGACAAAGAAGAUC	1435-1455

【０７８６】

【表１５－１】

表15A. 例示的ヒトSCN9A siRNA修飾一本鎖および二重鎖配列

1列目は二重鎖名を示し、二重鎖名の小数点後の数字は単にバッチ生産番号を指す。2列目はセンス配列名を示す。3列目は4列目の配列の配列IDを示す。4列目は、本明細書において記載される二重鎖での使用に適したセンス鎖の修飾配列を示す。5列目はアンチセンス配列名を示す。6列目は7列目の配列の配列IDを示す。7列目は、本明細書において記載される二重鎖、例えば、該表の同じ行のセンス配列を含む二重鎖での使用に適した修飾アンチセンス鎖の配列を示す。8列目は、7列目のアンチセンス鎖と相補的である、標的mRNA（NM_001365536.1）における位置を示す。9列目は8列目の配列の配列IDを示す。

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-1251492.2	A-2337764.1	5410	csasagugUfuCfCfUfacug(Uhd)caugaL96	A-2337773.1	5426	VPuCfaudGa(C2p)agugaggAfaCfacuugscsc	UUCAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	5442
AD-961334.2	A-1812904.1	5411	csasaca(Chd)aadTudTcuucuuagcaL96	A-1812905.1	5427	VPusdGscudAadGaagadAadTudGuguugsusu	AACAACACAAUUUCUUCUUAGCA	5443
AD-1251279.2	A-2337459.1	5412	csasaca(Chd)aaUfUfUfcuucuuagcaL96	A-2337464.1	5428	VPudGcudAadGaagadAaUfudGuguugsusu	AACAACACAAUUUCUUCUUAGCA	5444
AD-1251284.2	A-2337423.1	5413	usgsucgaguAfCfAfcuuu(Uhd)acugaL96	A-2337467.1	5429	VPusCfsagdTadAaagudGuAfcdTcgacasusu	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	5445
AD-1251334.2	A-2337536.1	5414	ususcug(Uhd)guAfgdGagaauucacaL96	A-2337538.1	5430	VPusdGsugdAa(U2p)ucucdCuAfcAfcagaasgsc	GCUUCUGUGUAGGAGAAUUCACU	5446
AD-1251377.2	A-2337604.1	5415	asusaaa(Uhd)guUfUfUfcgaaauucaaL96	A-2337606.1	5431	VPusUfsgadAudTucgaaAfcAfuuuausgsu	GCAUAAAUGUUUUCGAAAUUCAC	5447

【表１５－２】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列（5'-3'）	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列（5'-3'）	NM_001365536.1におけるmRNA標的配列	配列番号（mRNA標的）
AD-1251398.2	A-2337622.1	5416	gsasucu(Uhd)CfuUfudGucguagugaaL96	A-2337630.1	5432	VPuUfcadCu(A2p)cgacdAaAfgAfagaucsgsu	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	5448
AD-1251399.2	A-2337628.1	5417	gsasucu(Uhd)CfuUfudGUfcguagugaaL96	A-2337630.1	5433	VPuUfcadCu(A2p)cgacdAaAfgAfagaucsgsu	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	5449
AD-961188.2	A-1812612.1	5418	csasuga(Uhd)cudTcdTuugucguagaL96	A-1812613.1	5434	VPusdCsuadCgdAcaaadGadAgdAucaugsusa	UACAUGAUCUUCUUUGUCGUAGU	5450
AD-1251274.3	A-2337449.1	5419	csasuga(Uhd)cuUfCfUfuugucguagaL96	A-2337457.1	5435	VPuCfuadCgdAcaaadGadAgdAucaugsusg	UACAUGAUCUUCUUUGUCGUAGU	5451
AD-796825.2	A-1525636.1	5420	ususugu(Ahd)GfaUfCfUfugcaauuacaL96	A-1257916.1	5436	VPusGfsuaaUfuGfCfaagaUfcUfacaaasasg	CUUUUGUAGAUCUUGCAAUUACC	5452
AD-1251411.2	A-2337650.1	5421	ususuug(Uhd)agAfUfcfuugcaauuaaL96	A-2337651.1	5437	VPusUfsaadTu(G2p)caagauCfuAfcaaagscsc		
AD-1251419.2	A-2337662.1	5422	gsusaga(Uhd)CfuUfgCfaauuaccauaL96	A-2337663.1	5438	VPudAugdGudAauugdCaAfgAfucuacsgsg	UUGUAGAUCUUGCAAUUACCAUU	5454
AD-797564.3	A-1527042.1	5423	usasugu(Ghd)AfaAfCfAfaaccuuacgaL96	A-1527043.1	5439	VPusCfsguaAfgGfUfuuguUfuCfacauasasu	AUUAUGUGAAACAAACCUUACGU	5455
AD-1251428.2	A-2337677.1	5424	ususaug(Uhd)gaAfAfcfaaaccuuacaL96	A-2337678.1	5440	VPudGuadAg(G2p)uuuguuUfcAfcauaasusu	AAUUAUGUGAAACAAACCUUACG	5456
AD-1251434.2	A-2337679.1	5425	usasugugAfaAfCfAfaacc(Uhd)uacgaL96	A-2337687.1	5441	VPuCfgudAa(G2p)guuuguUfuCfacauasgsu	AUUAUGUGAAACAAACCUUACGU	5457

【０７８７】

表15B. 例示的ヒトSCN9A非修飾一本鎖および二重鎖配列

1列目は二重鎖名を示し;二重鎖名の小数点後の数字は単にバッチ生産番号を指す。2列目はセンス配列名を示す。3列目は4列目の配列の配列IDを示す。4列目は、本明細書において記載される二重鎖での使用に適したセンス鎖の修飾配列を示す。5列目は、4列目のセンス鎖の標的mRNA (NM_001365536.1)における位置を示す。6列目はアンチセンス配列名を示す。7列目は8列目の配列の配列IDを示す。8列目は、本明細書において記載される二重鎖での使用に適したアンチセンス鎖の配列を、化学修飾を明示せずに示す。9列目は、8列目のアンチセンス鎖と相補的である、標的mRNA (NM_001365536.1)における位置を示す。

二重鎖名	センス配列名	配列番号(センス)	センス配列 **(5'-3')**	NM_001365536.1における mRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号(アンチセンス)	アンチセンス配列 **(5'-3')**	NM_001365536.1における mRNA標的範囲
AD-1251492.2	A-2337764.1	5458	CAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	9104-9124	A-2337773.1	5474	UCAUGACAGUAGGAACACUUGCC	9102-9124
AD-961334.2	A-1812904.1	5459	CAACACAATUTCUUCUUAGCA	8498-8518	A-1812905.1	5475	UGCUAAGAAGAAATUGUGUUGUU	8496-8518
AD-1251279.2	A-2337459.1	5460	CAACACAAUUUCUUCUUAGCA	8498-8518	A-2337464.1	5476	UGCUAAGAAGAAAUUGUGUUGUU	8496-8518
AD-1251284.2	A-2337423.1	5461	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-2337467.1	5477	UCAGTAAAAGUGUACTCGACAUU	758-780
AD-1251334.2	A-2337536.1	5462	UUCUGUGUAGGAGAAUUCACA	824-844	A-2337538.1	5478	UGUGAAUUCUCCUACACAGAAGC	822-844
AD-1251377.2	A-2337604.1	5463	AUAAAUGUUUUCGAAAUUCAA	1116-1136	A-2337606.1	5479	UUGAAUTUCGAAAACAUUUAUGU	1114-1136
AD-1251398.2	A-2337622.1	5464	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1435-1455	A-2337630.1	5480	UUCACUACGACAAAGAAGAUCGU	1433-1455
AD-1251399.2	A-2337628.1	5465	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1435-1455	A-2337630.1	5481	UUCACUACGACAAAGAAGAUCGU	1433-1455

【表１６－２】

二重鎖名	センス配列名	配列番号（センス）	センス配列 (5'-3')	NM_00136553 6.1における mRNA標的範囲	アンチセンス配列名	配列番号（アンチセンス）	アンチセンス配列 (5'-3')	NM_00136553 6.1における mRNA標的範囲
AD-961188.2	A-1812612.1	5466	CAUGAUCUTCTUUGUCGUAGA	1432-1452	A-1812613.1	5482	UCUACGACAAAGAAGAUCAUGUA	1430-1452
AD-1251274.3	A-2337449.1	5467	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAGA	1432-1452	A-2337457.1	5483	UCUACGACAAAGAAGAUCAUGUG	1430-1452
AD-796825.2	A-1525636.1	5468	UUUGUAGAUCUUGCAAUUACA	2531-2551	A-1257916.1	5484	UGUAAUUGCAAGAUCUACAAAAG	2529-2551
AD-1251411.2	A-2337650.1	5469	UUUUGUAGAUCUUGCAAUUAA	2530-2550	A-2337651.1	5485	UUAATUGCAAGAUCUACAAAGCC	
AD-1251419.2	A-2337662.1	5470	GUAGAUCUUGCAAUUACCAUA	2534-2554	A-2337663.1	5486	UAUGGUAAUUGCAAGAUCUACGG	2532-2554
AD-797564.3	A-1527042.1	5471	UAUGUGAAACAAACCUUACGA	3299-3319	A-1527043.1	5487	UCGUAAGGUUUGUUUCACAUAAU	3297-3319
AD-1251428.2	A-2337677.1	5472	UUAUGUGAAACAAACCCUUACA	3298-3318	A-2337678.1	5488	UGUAAGGUUUGUUUCACAUAAUU	3296-3318
AD-1251434.2	A-2337679.1	5473	UAUGUGAAACAAACCUUACGA	3299-3319	A-2337687.1	5489	UCGUAAGGUUUGUUUCACAUAGU	3297-3319

【０７８８】

【表１７－１】

表16. SCN9A脂質コンジュゲート修飾配列

示されたC16修飾は例示的修飾である。上記の二重鎖内の他の位置では他の親油性部分が使用され得ると理解される。

二重鎖名	修飾センス鎖配列	配列番号	修飾アンチセンス鎖配列	配列番号
AD-1479539	gscccca(Ahd)AfaUfAfCfugauaauasgsa	5490	VPusCfsuauUfaUfCfaguaUfuUfugggcsasg	5645
AD-1479540	asasggg(Ahd)AfaAfCfAfaucuuccgsusa	5491	VPusAfscggAfaGfAfuuguUfuUfcccuususg	5646
AD-1479541	ususugu(Ahd)gadTcdTugcaauuascsa	5492	VPusdGsuadAudTgcaadGadTcdTacaaasasg	5647
AD-1479542	asusguc(Ghd)AfgUfAfCfacuuuuacsusa	5493	VPusAfsguaAfaAfGfuguaCfuCfgacausususu	5648
AD-1479543	csusaaa(Uhd)UfaUfGfGfaaguaaucsusa	5494	VPusAfsgauUfaCfUfuccaUfaAfuuuagsgsa	5649
AD-1479544	usgsaga(Chd)UfgAfCfAfcauuguaasusa	5495	VPusAfsuuaCfaAfUfguguCfaGfucucasasg	5650
AD-1479545	asuscuu(Chd)uudTgdTcguagugasusa	5496	VPusdAsucdAcdTacgadCadAadGaagauscsa	5651
AD-1479546	usgsguu(Uhd)CfaGfCfAfcagauucasgsa	5497	VPusCfsugaAfuCfUfgugcUfgAfaaccascsa	5652
AD-1479547	ascsaug(Ahd)ucdTudCuuugucgusasa	5498	VPusdTsacdGadCaaagdAadGadTcaugusasg	5653
AD-1479548	csusucu(Ghd)AfaAfCfAfuccaaacusgsa	5499	VPusCfsaguUfuGfGfauguUfuCfagaagsasa	5654
AD-1479549	usasuug(Uhd)GfaCfUfUfuaaguuuasgsa	5500	VPusCfsuaaAfcUfUfaaagUfcAfcauasasg	5655
AD-1479550	csasccu(Uhd)CfuCfCfUfuaaaauucsusa	5501	VPusAfsgaaUfuUfUfaaggAfgAfaggugsasc	5656
AD-1479551	ususgug(Ahd)CfuUfUfAfaguuuagusgsa	5502	VPusCfsacuAfaAfCfuuaaAfgUfcacaasusa	5657
AD-1479552	gsasucu(Uhd)cudTudGucguagugsasa	5503	VPusdTscadCudAcgacdAadAgdAagaucsasu	5658
AD-1479553	ususgcu(Ahd)UfaGfGfAfaauugguscsa	5504	VPusGfsaccAfaAfUfuuccUfaUfagcaasgsu	5659
AD-1479554	csasuga(Uhd)CfuUfCfUfuugucguasgsa	5505	VPusCfsuacGfaCfAfaagaAfgAfucaugsusa	5660
AD-1479555	ususgau(Ahd)GfuUfAfCfcuaguuugscsa	5506	VPusGfscaaAfcUfAfgguaAfcUfaucaasasa	5661
AD-1479556	ususcug(Uhd)GfuAfGfGfagaauucascsa	5507	VPusGfsugaa(Tgn)ucuccuAfcAfcagaasgsc	5662
AD-1479557	usgscua(Uhd)agdGadAauuuggucsusa	5508	VPusdAsgadCcdAaauudTcdCudAuagcasasg	5663
AD-1479558	ususcug(Uhd)gudAgdGagaauucascsa	5509	VPusdGsugdAadTucucdCudAcdAcagaasgsc	5664
AD-1479559	usgsaua(Ghd)UfuAfCfCfuaguuugcsasa	5510	VPusUfsgcaAfaCfUfagguAfaCfuaucasasa	5665
AD-1479560	gsusuug(Ahd)AfcAfCfAfaaucuuucsgsa	5511	VPusCfsgaaAfgAfUfuuguGfuUfcaaacscsu	5666
AD-1479561	gsasgau(Ghd)GfaUfUfCfcuucguuscsa	5512	VPusGfsaacGfaAfGfagaaUfcCfaucucscsc	5667
AD-1479562	asusgau(Chd)UfucCfUfUfugucguagusa	5513	VPusAfscuaCfgAfCfaaagAfaGfaucausgsu	5668
AD-1479563	asgscuu(Ghd)AfaGfUfAfaaauugascsa	5514	VPusGfsucuAfaUfUfuuacUfuCfaagcususa	5669
AD-1479564	asuscuu(Chd)UfuUfGfUfcguagugasusa	5515	VPusAfsucaCfuAfCfgacaAfaGfaagauscsa	5670

【表１７－２】

二重鎖名	修飾センス鎖配列	配列番号	修飾アンチセンス鎖配列	配列番号
AD-1479565	usgsauc(Uhd)ucdTudTgucguagusgsa	5516	VPusdCsacdTadCgacadAadGadAgaucasusg	5671
AD-1479566	asuscug(Ahd)gadCudGaauuugccsgsa	5517	VPusdCsggdCadAauucdAgdTcdTcagauscsc	5672
AD-1479567	asusgau(Chd)uudCudTugucguagsusa	5518	VPusdAscudAcdGacaadAgdAadGaucausgsu	5673
AD-1479568	csasagu(Ghd)UfuCfCfUfacugucaugsga	5519	VPusCfsaugAfcAfGfuaggAfaCfacuugsasa	5674
AD-1479569	asusgug(Ahd)AfaCfAfAfaccuuacgsusa	5520	VPusAfscguAfaGfGfuuugUfuUfcacauasasa	5675
AD-1479570	usgsucg(Ahd)gudAcdAcuuuuacusgsa	5521	VPusdCsagdTadAaagudGudAcdTcgacasusu	5676
AD-1479571	usgsuag(Ghd)AfgAfAfUfucacuuuuscsa	5522	VPusGfsaaaAfgUfGfaauuCfuCfcuacascsa	5677
AD-1479572	gsgscgu(Uhd)GfuAfGfUfuccuaucuscsa	5523	VPusGfsagaUfaGfGfaacuAfcAfacgccsusu	5678
AD-1479573	usasuug(Uhd)gadCudTuaaguuuasgsa	5524	VPusdCsuadAadCuuaadAgdTcdAcaauasasg	5679
AD-1479574	ususgug(Ahd)cudTudAaguuuagusgsa	5525	VPusdCsacdTadAacuudAadAgdTcacaasusa	5680
AD-1209344	csasaca(Chd)aadTudTcuucuuagscsa	5526	VPusdGscudAadGaagadAadTudGuguugsusu	5681
AD-1479575	asasggg(Ahd)aadAcdAaucuuccgsusa	5527	VPusdAscgdGadAgauudGudTudTcccuususg	5682
AD-1331347	usgsucg(Ahd)GfuAfCfAfcuuuuacuigsa	5528	VPusCfsaguAfaAfAfguguAfcUfcgacasusu	5683
AD-1479576	gsasucu(Uhd)CfuUfUfGfucguagugsasa	5529	VPusUfscacUfaCfGfacaaAfgAfagaucsasu	5684
AD-1443073	asgscau(Ahd)AfaUfGfUfuuucgaaasusa	5530	VPusAfsuuuCfgAfAfaacaUfuUfaugcususc	5685
AD-1479577	usasugu(Ghd)AfaAfCfAfaaccuuacgsga	5531	VPusCfsguaAfgGfUfuuguUfuCfacauasasu	5686
AD-1479578	usgsuag(Ghd)agdAadTucacuuuuscsa	5532	VPusdGsaadAadGugaadTudCudCcuacascsa	5687
AD-1479579	csasuga(Uhd)cudTcdTuugucguasgsa	5533	VPusdCsuadCgdAcaaadGadAgdAucaugsusa	5688
AD-1183928	ususcug(Uhd)GfuAfGfGfagaauucascsa	5534	VPusGfsugaAfuUfCfuccuAfcAfcagaasgsc	5689
AD-1183930	ususugu(Ahd)GfaUfCfUfugcaauuescsa	5535	VPusGfsuaaUfuGfCfaagaUfcUfacaaasasg	5690
AD-1331355	usgsucgaguAfCfAfcuuu(Uhd)acusgsa	5536	VPusCfsagdTadAaaguguAfcUfcgacasusu	5691
AD-1479580	uscsgaguAfCfAfcuuu(Uhd)acusgsa	5537	VPusCfsagdTadAaaguguAfcUfcgascsg	5692
AD-1331354	csasuga(Uhd)cuUfCfUfuugucguasgsa	5538	VPuCfuadCgdAcaaadGadAgdAucaugsusg	5693
AD-1479581	gsasaaa(Chd)aaUfCfUfuccauucsasa	5539	VPuUfgadAadTggaagaUfudGuuuucscsc	5694
AD-1331351	gsasaaa(Chd)aaUfCfUfucguuucsasa	5540	VPuUfgadAa(C2p)ggaagaUfudGuuuucscsc	5695
AD-1479582	asasaacaAfuCfUfUfccgu(Uhd)ucasasa	5541	VPusUfsugdAadAcggaagAfuUfguuuuscsc	5696
AD-1331350	asasaacauCfUfUfccgu(Uhd)ucasasa	5542	VPuUfugdAadAcggadAgdAuUfguuuuscsc	5697
AD-1479583	gsgscuu(Chd)UfgUfgUfaggagaaususa	5543	VPudAaudTc(Tgn)ccuadCaCfadGaagccsusc	5698
AD-1479584	ususcug(Uhd)guAfgdGagaauucascsa	5544	VPusdGsugdAa(U2p)ucucdCuAfcAfcagaasgsc	5699
AD-1479585	gsusguaggadGadAuuca(Chd)uusususa	5545	VPudAaadAgdTgaaudTcUfcCfuacacsgsg	5700
AD-1479586	usgsuaggagdAaUfucau(Uhd)uuuscsa	5546	VPusdGsaadAadAugaadTuCfuCfcuacascsg	5701

【表１７－３】

二重鎖名	修飾センス鎖配列	配列番号	修飾アンチセンス鎖配列	配列番号
AD-1479587	gsgsagaaUfuCfAfCfuuuu(Chd)uucsgsa	5547	VPusCfsgadAgdAaaagugAfaUfucuccsusg	5702
AD-1479588	gsgsagaaUfuCfaCfuuuu(Chd)uucsgsa	5548	VPuCfgadAgdAaaagdTgdAaUfucuccsusg	5703
AD-1479589	csusgaagCfaUfAfAfaugu(Uhd)uucsgsa	5549	VPusCfsgadAadAcauuuaUfgCfuucagsgsu	5704
AD-1479590	usgsaag(Chd)audAadAuguuuucgsasa	5550	VPuUfcgdAadAacaudTuAfudGcuucasgsg	5705
AD-1479591	gsasagcaUfaAfAfUfguuu(Uhd)cgasasa	5551	VPusUfsucdGadAaacauuUfaUfgcuucsasg	5706
AD-1331349	gsasagcauadAaUfguuu(Uhd)cgasasa	5552	VPuUfucdGadAaacadTuUfaUfgcuucsasg	5707
AD-1479592	asasgca(Uhd)aadAudGuuuucgaasasa	5553	VPuUfuudCgdAaaacdAuUfudAugcuuscsg	5708
AD-1479593	asgsca(Uhd)aaaUfgUfuuucgaaasusa	5554	VPudAuudTcdGaaaadCaUfuUfaugcususc	5709
AD-1479594	asgscauaAfaUfGfUfuuu(Chd)gaaasusa	5555	VPusAfsuuuCfgAfAfaacaUfuUfaugcususc	5710
AD-1479595	asgscauaAfaUfGfUfuuu(Chd)gaaasusa	5556	VPusAfsuudTc(G2p)aaaacaUfuUfaugcususc	5711
AD-1479596	asgscauaaaUfgUfuuu(Uhd)gaaasusa	5557	VPusAfsuudTcdAaaaadCaUfuUfaugcususc	5712
AD-1479597	asgscauaaaUfgUfuuu(Chd)gaaasusa	5558	VPusdAsuudTc(G2p)aaaaadCaUfuUfaugcuscsc	5713
AD-1479598	csasuaaaUfgUfuuu(Chd)gaaasusa	5559	VPusdAsuudTc(G2p)aaaadCaUfuUfaugscsu	5714
AD-1479599	asgscauaaaUfgUfuuu(Chd)gaaasusa	5560	VPudAuudTc(G2p)aaaadCaUfuUfaugcususc	5715
AD-1479600	gscsa(Uhd)aaaugUfUfuucgaaaususa	5561	VPusdAsaudTu(C2p)gaaaacAfuUfuaugcsusu	5716
AD-1479601	asusaaa(Uhd)guUfUfUfcgaaauucsasa	5562	VPusUfsgadAudTucgaaaAfcAfuuuausgsc	5717
AD-1479602	asusaaa(Uhd)guUfUfUfcgaaauucsasa	5563	VPusUfsgadAudTucgaaaAfcAfuuuausgsu	5718
AD-1479603	usasaaugUfuUfuCfgaaa(Uhd)ucascsa	5564	VPudGugdAadTuucgdAadAaCfauuuasusg	5719
AD-1479604	usasca(Uhd)gAfuCfUfUfcuuugucgsusa	5565	VPusAfscgdAcdAaagaagAfuCfauguasgsg	5720
AD-1479605	csasuga(Uhd)CfuUfCfUfuugucguasgsa	5566	VPusCfsuadCgdAcaaagaAfgAfucaugsusg	5721
AD-1479606	csasuga(Uhd)CfuUfCfUfuugucguasgsa	5567	VPuCfuadCgdAcaaadGadAgdAucaugsusg	5722
AD-1331348	asusgau(Chd)UfuCfUfUfugucguagsusa	5568	VPudAcudAcdGacaadAgdAadGaucausgsu	5723
AD-1479607	usgsauc(Uhd)UfcUfUfUfgucguagusgsa	5569	VPudCacdTadCgacadAadGadAgaucasusg	5724
AD-1479608	uscsu(Uhd)CfuUfudGucguagugsasa	5570	VPusUfscadCu(Agn)cgacdAaAfgAfagasusc	5725
AD-1479609	uscsu(Uhd)CfuUfudGucguagugsasa	5571	VPusUfscadCu(A2p)cgacdAaAfgAfagasusc	5726
AD-1443072	gsasucu(Uhd)CfuUfudGucguagugsasa	5572	VPuUfcadCu(A2p)cgacdAaAfgAfagaucsgsu	5727
AD-1479610	gsasucu(Uhd)CfuUfudGUfcguagugsasa	5573	VPuUfcadCu(A2p)cgacdAaAfgAfagaucsgsu	5728
AD-1479611	gsasucu(Uhd)CfuUfUfgUfCfguagugsasa	5574	VPuUfcadCu(A2p)cgacaaAfgAfagaucsgsu	5729
AD-1479612	uscsuuugUfcgUfAfguga(Uhd)uuuscsa	5575	VPudGaadAadTcacudAcdGaCfaaagasgsg	5730
AD-1479613	asusccu(Uhd)UfugUfAfgaucuugcsasa	5576	VPusUfsgcdAa(G2p)aucuacAiaAfaggausccsc	5731
AD-1479614	cscsuuu(Uhd)gudAgdAucuugcaasusa	5577	VPudAuudGc(A2p)agaudCuAfcAfaaaggsgsu	5732

【表１７－４】

二重鎖名	修飾センス鎖配列	配列番号	修飾アンチセンス鎖配列	配列番号
AD-1479615	csusuuugUfagAfUfcuug(Chd)aaususa	5578	VPusAfsaudTg(C2p)aagaucUfaCfaaagsgsg	5733
AD-1479616	ususuug(Uhd)AfgAfUfCfuugcaauusasa	5579	VPusUfsaadTu(G2p)caagauCfuAfcaaasgsg	5734
AD-1479617	ususuug(Uhd)agAfUfCfuugcaauusasa	5580	VPusUfsaadTu(G2p)caagauCfuAfcaagscsc	5735
AD-1479618	ususug(Uhd)agaUfCfUfugcaauuascsa	5581	VPusGfsuaaUfuGfCfaagaUfcUfacaaasgsg	5736
AD-1479619	ususug(Uhd)agaUfCfUfugcaauuascsa	5582	VPusdGsuadAu(Tgn)gcaagaUfcUfacaaasgsg	5737
AD-1479620	ususug(Uhd)agaUfCfUfugcaauuascsa	5583	VPudGuadAu(Tgn)gcaagaUfcUfacaaasgsg	5738
AD-1479621	ususguagauCfUfUfgcaa(Uhd)uacscsa	5584	VPusdGsgudAa(U2p)ugcaagAfuCfuacaasgsg	5739
AD-1479622	gsusaga(Uhd)CfuUfgCfaauuaccasusa	5585	VPudAugdGudAauugdCaAfgAfucuacsgsg	5740
AD-1479623	asasuua(Uhd)gudGadAacaaaccususa	5586	VPudAagdGu(U2p)uguudTcAfcAfuaauususg	5741
AD-1479624	asusuaugugdAadAcaaa(Chd)cuusasa	5587	VPuUfaadGg(Tgn)uugudTuCfaCfauaaususu	5742
AD-1479625	ususaug(Uhd)gaAfAfCfaaaccuuascsa	5588	VPudGuadAg(G2p)uuuguuUfcAfcauaasusu	5743
AD-1331354	csasuga(Uhd)cuUfCfUfuugucguasgsa	5589	VPuCfuadCgdAcaaadGadAgdAucaugsusg	5744
AD-1479581	gsasaaa(Chd)aaUfCfUfuccauuucsasa	5590	VPuUfgadAadTggaagaUfudGuuuucscsc	5745
AD-1331351	gsasaaa(Chd)aaUfCfUfuccguuucsasa	5591	VPuUfgadAa(C2p)ggaagaUfudGuuuucscsc	5746
AD-1331350	asasacaauCfUfUfccgu(Uhd)ucasasa	5592	VPuUfugdAadAcggadAgdAuUfguuuuscsc	5747
AD-1479583	gsgxcuu(Chd)UfgUfgUfaggagaaususa	5593	VPudAaudTc(Tgn)ccuadCaCfadGaagccsusc	5748
AD-1479585	gsusguaggadGadAuuca(Chd)uuususa	5594	VPudAaadAgdTgaaudTcUfcCfuacacsgsg	5749
AD-1479588	gsgsagaaUfuCfaCfuuuu(Chd)uucsgsa	5595	VPuCfgadAgdAaaagdTgdAaUfucuccsusg	5750
AD-1479590	usgsaag(Chd)audAadAuguuuucgsasa	5596	VPuUfcgdAadAacaudTuAfudGcuucasgsg	5751
AD-1331349	gsasagcauadAaUfguuu(Uhd)cgasasa	5597	VPuUfucdGadAaacadTuUfaUfgcuucsasg	5752
AD-1479592	asasgca(Uhd)aadAudGuuuucgaasasa	5598	VPuUfuudCgdAaaacdAuUfudAugcuuscsg	5753
AD-1479593	asgsca(Uhd)aaaUfgUfuuucgaaasusa	5599	VPudAuudTcdGaaaadCaUfuUfaugcususc	5754
AD-1479599	asgscauaaaUfgUfuuu(Chd)gaaasusa	5600	VPudAuudTc(G2p)aaaadCaUfuUfaugcususc	5755
AD-1479603	usasaaugUfuUfuCfgaaa(Uhd)ucascsa	5601	VPudGugdAadTuucgdAadAaCfauuuasusg	5756
AD-1479606	csasuga(Uhd)CfuUfCfUfUfugucguasgsa	5602	VPuCfuadCgdAcaaadGadAgdAucaugsusg	5757
AD-1331348	asusgau(Chd)UfuCfUfUfugucguagsusa	5603	VPudAcudAcdGacaadAgdAadGaucausgsu	5758
AD-1479607	usgsauc(Uhd)UfcUfUfUfgucguagusgsa	5604	VPudCacdTadCgacadAadGadAgaucasusg	5759
AD-1443072	gsasucu(Uhd)CfuUfudGucguagugsasa	5605	VPuUfcadCu(A2p)cgacdAaAfgAfagaucsgsu	5760
AD-1479610	gsasucu(Uhd)CfuUfudGUfcguagugsasa	5606	VPuUfcadCu(A2p)cgacdAaAfgAfagaucsgsu	5761
AD-1479611	gsasucu(Uhd)CfuUfUfgUfCfguagugsasa	5607	VPuUfcadCu(A2p)cgacaaAfgAfagaucsgsu	5762
AD-1479612	uscsuuugUfcgUfAfguga(Uhd)uuucsca	5608	VPudGaadAadTcacudAcdGaCfaaagasgsg	5763

【表１７－５】

二重鎖名	修飾センス鎖配列	配列番号	修飾アンチセンス鎖配列	配列番号
AD-1479614	cscsuuu(Uhd)gudAgdAucuugcaasusa	5609	VPudAuudGc(A2p)agaudCuAfcAfaaaggsgsu	5764
AD-1479620	ususug(Uhd)agaUfcUfUfugcaauuascsa	5610	VPudGuadAu(Tgn)gcaagaUfcUfacaasgsg	5765
AD-1479622	gsusaga(Uhd)CfuUfgCfaauuaccasusa	5611	VPudAugdGudAauugdCaAfgAfucuacsgsg	5766
AD-1479623	asasuua(Uhd)gudGadAacaaaccususa	5612	VPudAagdGu(U2p)uguudTcAfcAfuaauususg	5767
AD-1479624	asusuaugugdAadAcaaa(Chd)cuusasa	5613	VPuUfaadGg(Tgn)uugudTuCfaCfauaaususu	5768
AD-1479625	ususaug(Uhd)gaAfAfCfaaaccuuascsa	5614	VPudGuadAg(G2p)uuugguuUfcAfcauaasusu	5769
AD-1481938	gsusaga(Uhd)CfuUfgCfaauuaccasusa	5615	VPusdAsugdGudAauugdCaAfgAfucuacsgsg	5770
AD-1481939	asasuua(Uhd)gudGadAacaaaccususa	5616	VPusdAsagdGu(U2p)uguudTcAfcAfuaauususg	5771
AD-1481940	asusuaugugdAadAcaaa(Chd)cuusasa	5617	VPusUfsaadGg(Tgn)uugudTuCfaCfauaaususu	5772
AD-1481941	ususaug(Uhd)gaAfAfCfaaaccuuascsa	5618	VPusdGsuadAg(G2p)uuugguuUfcAfcauaasusu	5773
AD-1481942	csasuga(Uhd)cuUfCfUfuugucguasgsa	5619	VPusCfsuadCgdAcaaadGadAgdAucaugsusg	5774
AD-1481943	gsasaaa(Chd)aaUfCfUfuccauuucsasa	5620	VPusUfsgadAadTggaagaUfudGuuuucscsc	5775
AD-1481944	gsasaaa(Chd)aaUfCfUfuccguuucsasa	5621	VPusUfsgadAa(C2p)ggaagaUfudGuuuucscsc	5776
AD-1481945	asasaacaauCfUfUfccguU(Uhd)ucasasa	5622	VPusUfsugdAadAcggadAgdAuUfguuuuscsc	5777
AD-1481946	gsgscuu(Chd)UfgUfgUfaggagaususa	5623	VPusdAsaudTc(Tgn)ccuadCaCfadGaagccsusc	5778
AD-1481947	gsusguaggadGadAuuca(Chd)uuuususa	5624	VPusdAsaadAgdTgaaudTcUfcCfuacacsgsg	5779
AD-1481948	gsgsagaaUfuCfaCfuuuu(Chd)uucsgsa	5625	VPusCfsgadAgdAaaagdTgdAaUfucuccsusg	5780
AD-1481949	usgsaag(Chd)audAadAuguuuucgsasa	5626	VPusUfscgdAadAacaudTuAfLdGcuucasgsg	5781
AD-1481950	gsasagcauadAaUfguuu(Uhd)cgasasa	5627	VPusUfsucdGadAaacadTuUfaUfgcuucsasg	5782
AD-1481951	asasgca(Uhd)aadAudGuuuucgaasasa	5628	VPusUfsuudCgdAaaacdAuUfudAugcuuscsg	5783
AD-1481952	asgsca(Uhd)aaaUfgUfuuucgaaasusa	5629	VPusdAsuudTcdGaaaadCaUfuJUfaugcususc	5784
AD-1481953	asgscauaaaUfgUfuuu(Chd)gaaasusa	5630	VPusdAsuudTc(G2p)aaaadCaUfuUfaugcususc	5785
AD-1481954	usasaaugUfuUfuCfgaaa(Uhd)ucascsa	5631	VPusdGsugdAadTuucgdAadAaCfauuuasusg	5786
AD-1481955	csasuga(Uhd)CfuUfCfUfuugucguasgsa	5632	VPusCfsuadCgdAcaaadGadAgdAucaugsusg	5787
AD-1481956	asusgau(Chd)UfuCfUfUfugucguagsusa	5633	VPusdAscudAcdGacaadAgdAadGaucausgsu	5788
AD-1481957	usgsauc(Uhd)UfcUfUfUfgucguagusgsa	5634	VPusdCsacdTadCgacadAadGadAgaucasusg	5789
AD-1481958	gsasucu(Uhd)CfuUfudGucguaugusgsasa	5635	VPusUfscadCu(A2p)cgacdAaAfgAfagaucsgsu	5790
AD-1481959	gsasucu(Uhd)CfuUfudGUfcguaugusgsasa	5636	VPusUfscadCu(A2p)cgacdAaAfgAfagaucsgsu	5791
AD-1481960	gsasucu(Uhd)CfuUfUfgUfCfguaugusgsasa	5637	VPusUfscadCu(A2p)cgacaaAfgAfagaucsgsu	5792
AD-1481961	uscsuuugUfcgUfAfguga(Uhd)uuuscsa	5638	VPusdGsaadAadTcacudAcdGaCfaaagasgsg	5793
AD-1481962	cscsuuu(Uhd)gudAgdAucuugcaasusa	5639	VPusdAsuudGc(A2p)agaudCuAfcAfaaaggsgsu	5794

【表１７－６】

二重鎖名	修飾センス鎖配列	配列番号	修飾アンチセンス鎖配列	配列番号
AD-1479619	ususug(Uhd)agaUfCfUfugcaauuascsa	5640	VPusdGsuadAu(Tgn)gcaagaUfcUfacaaasgsg	5795
AD-1481938	gsusaga(Uhd)CfuUfgCfaauuaccasusa	5641	VPusdAsugdGudAauugdCaAfgAfucuacsgsg	5796
AD-1481939	asasuua(Uhd)gudGadAacaaaccususa	5642	VPusdAsagdGu(U2p)uguudTcAfcAfuaauusgsg	5797
AD-1481940	asusuaugugdAadAcaaa(Chd)cuusasa	5643	VPusUfsaadGg(Tgn)uugudTuCfaCfauaaususu	5798
AD-1481941	ususaug(Uhd)gaAfAfCfaaaccuuascsa	5644	VPusdGsuadAg(G2p)uuuguuUfcAfcauaasusu	5799
AD-1331352	usgsucgaguAfCfAfcuuu(Uhd)acusgsa	5800	VPusCfsagdTadAaagudGuAfcdTcgacasusu	5801

【０７８９】

［実施例２］

ＳＣＮ９Ａ　ｓｉＲＮＡのインビトロスクリーニング

実験方法

【０７９０】

Ｄｕａｌ－Ｇｌｏ（登録商標）ルシフェラーゼアッセイ

Ｈｅｐａ１－６細胞（ＡＴＣＣ）を、１０％　ＦＢＳを補充したＤＭＥＭ（ＡＴＣＣ）で５％　CO_2の雰囲気中、３７℃でほぼコンフルエンスまで増殖させた後、トリプシン処理によってプレートから遊離させた。単回投与実験を、１０ｎＭ最終二重鎖濃度で実施

した。３つの異なるｓｉＲＮＡおよびｐｓｉＣＨＥＣＫ２－ＳＣＮ９Ａプラスミドトランスフェクションを、３’非翻訳領域（ＵＴＲ）を含有する各プラスミドを用いて実施した。３つのプラスミドは、ＳＣＮ９Ａ－１、ＳＣＮ９Ａ－２、およびＳＣＮ９Ａ－３と呼ばれた。１ウェルあたり１０ｎＭのｓｉＲＮＡ二重鎖および３０～７５ｎｇの３つのｐｓｉＣＨＥＣＫ２－ＳＣＮ９Ａプラスミドのうち１つを、１ウェルあたり４．９μＬのＯｐｔｉ－ＭＥＭおよび０．５μＬのリポフェクタミン２０００（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｃａｒｌｓｂａｄ　ＣＡ．カタログ番号１３７７８－１５０）と共に添加してトランスフェクションを行い、次いで室温で１５分間インキュベートした。混合物を次いで細胞（１ウェルあたりおよそ１５，０００個）に添加し、これを３５μＬの新鮮な完全培地に再懸濁させた。トランスフェクト細胞を５％　CO_2の雰囲気中、３７℃でインキュベートした。

【０７９１】

ｓｉＲＮＡおよびｐｓｉＣＨＥＣＫ２－ＳＣＮ９Ａプラスミドをトランスフェクトした２４時間時間後；ホタル（トランスフェクション対照）およびウミシイタケ（ＳＣＮ９Ａ標的配列に融合した）ルシフェラーゼを測定した。最初に、培地を細胞から除去した。次いで、培養培地容量に等しい２０μＬのＤｕａｌ－Ｇｌｏ（登録商標）ルシフェラーゼ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ）を各ウェルに添加し、混合して、ホタルルシフェラーゼ活性を測定した。混合物を室温で３０分間インキュベートした後、発光（ｌｕｍｉｎｅｓｃｅｎｓｅ）（５００ｎｍ）をＳｐｅｃｔｒａｍａｘ（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ）で測定して、ホタルルシフェラーゼシグナルを検出した。２０μＬの室温のＤｕａｌ－Ｇｌｏ（登録商標）Ｓｔｏｐ　＆　Ｇｌｏ（登録商標）試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ）を各ウェルに添加し、プレートを１０～１５分間インキュベートしてウミシイタケルシフェラーゼ活性を測定した後、発光を再び測定してウミシイタケルシフェラーゼシグナルを決定した。Ｄｕａｌ－Ｇｌｏ（登録商標）Ｓｔｏｐ　＆　Ｇｌｏ（登録商標）試薬はホタルルシフェラーゼシグナルを消光させ、ウミシイタケルシフェラーゼ反応に関する発光を持続させた。各ウェル内のホタル（対照）シグナルに対してウミシイタケ（ＳＣＮ９Ａ）シグナルを正規化して、ｓｉＲＮＡ活性を決定した。次いで、ｓｉＲＮＡ活性の大きさを、同じベクターをトランスフェクトされたがｓｉＲＮＡで処理されないか、または非ＳＣＮ９Ａ標的化ｓｉＲＮＡで処理された細胞と比べて評価した。全てのトランスフェクションは、ｎ＝４で行った。

結果

【０７９２】

ＳＣＮ９Ａ－１（３０ｎｇ／ウェルで添加）、ＳＣＮ９Ａ－２（７５ｎｇ／ウェルで添加）、またはＳＣＮ９Ａ－３プラスミド（３０ｎｇ／ウェルで添加）のいずれかをトランスフェクトされ、ＳＣＮ９Ａ　ｓｉＲＮＡの例示的セットで処理されたＨｅｐａ１－６細胞における単回投与二重ルシフェラーゼスクリーニングの結果が、表３に示されている（表２ＡのｓｉＲＮＡに対応する）。単回投与実験は１０ｎＭ最終二重鎖濃度で行い、非標的化対照で処理された細胞と比べた残存ＳＣＮ９Ａルシフェラーゼシグナルのパーセントとして表される。

【０７９３】

ＳＣＮ９Ａ－１をトランスフェクトされた細胞において評価したｓｉＲＮＡ二重鎖のうち、２個がＳＣＮ９Ａの≧８０％のノックダウンを達成し、３４個がＳＣＮ９Ａの≧６０％のノックダウンを達成し、９２個がＳＣＮ９Ａの≧３０％のノックダウンを達成し、９５個がＳＣＮ９Ａの≧２０％のノックダウンを達成した。

【０７９４】

ＳＣＮ９Ａ－２をトランスフェクトされた細胞において評価したｓｉＲＮＡ二重鎖のうち、９個がＳＣＮ９Ａの≧８０％のノックダウンを達成し、９０個がＳＣＮ９Ａの≧６０％のノックダウンを達成し、１３０個がＳＣＮ９Ａの≧３０％のノックダウンを達成し、１３２個がＳＣＮ９Ａの≧２０％のノックダウンを達成した。

【０７９５】

ＳＣＮ９Ａ－３をトランスフェクトされた細胞において評価したｓｉＲＮＡ二重鎖のう

ち、７個がＳＣＮ９Ａの≧６０％のノックダウンを達成し、３４個がＳＣＮ９Ａの≧３０％のノックダウンを達成し、４７個がＳＣＮ９Ａの≧２０％のノックダウンを達成した。

【０７９６】

【表１８－１】

表3: 1セットの例示的ヒトSCN9A siRNAを用いたSCN9Aインビトロ二重ルシフェラーゼ10nMスクリーニング(*二重鎖名の小数点後の数字は単にバッチ生産番号を指す)

二重鎖ID*	プラスミド	10 nM	
		残存SCN9Aルシフェラーゼシグナルの%	StDev
AD-887232.1	SCN9A-1	93.8	0.080
AD-887233.1		20.6	0.038
AD-887234.1		42.8	0.086
AD-887235.1		20.6	0.035
AD-887236.1		21.9	0.037
AD-887237.1		24.8	0.018
AD-887238.1		57.6	0.040
AD-887239.1		28.7	0.014
AD-887240.1		60.8	0.043
AD-887241.1		35.2	0.014
AD-887242.1		58.7	0.092
AD-887243.1		65.6	0.099
AD-887244.1		23.7	0.019
AD-887245.1		15.9	0.020
AD-887246.1		20.4	0.022
AD-887247.1		20.1	0.018
AD-887248.1		19.9	0.011
AD-887249.1		24.1	0.045
AD-887250.1		31.5	0.039
AD-887251.1		27.1	0.040
AD-887252.1		22.4	0.026
AD-887253.1		23.1	0.015
AD-887254.1		24.6	0.033
AD-887255.1		44.5	0.072
AD-887256.1		51.4	0.082
AD-887257.1		21.8	0.025
AD-887258.1		51.7	0.124
AD-887259.1		30.2	0.046
AD-887260.1		26.8	0.043
AD-887261.1		27.9	0.030
AD-887262.1		33.3	0.094
AD-887263.1		40.6	0.042
AD-887264.1		31.2	0.047
AD-887265.1		37.0	0.045
AD-887266.1		44.5	0.131
AD-887267.1		46.4	0.059
AD-887268.1		36.7	0.035

【表１８－２】

二重鎖ID*	プラスミド	10 nM	
		残存SCN9Aルシフェラーゼシグナルの%	StDev
AD-887269.1		35.2	0.038
AD-887270.1		34.1	0.046
AD-887271.1		71.6	0.036
AD-887272.1		49.4	0.018
AD-887273.1		50.6	0.041
AD-887274.1		36.7	0.099
AD-887275.1		89.3	0.041
AD-887276.1		49.8	0.036
AD-887277.1		97.5	0.152
AD-887278.1		49.3	0.052
AD-887279.1		86.3	0.086
AD-887280.1		45.5	0.025
AD-887281.1		42.7	0.086
AD-887282.1		105.3	0.240
AD-887283.1		121.4	0.208
AD-887284.1		82.6	0.116
AD-887285.1		54.7	0.147
AD-887286.1		122.0	0.057
AD-887287.1		44.2	0.090
AD-887288.1		40.7	0.026
AD-887289.1		54.0	0.083
AD-887290.1		51.4	0.094
AD-887291.1		52.5	0.112
AD-887292.1		37.5	0.061
AD-887293.1		41.8	0.083
AD-887294.1		103.6	0.109
AD-887295.1		46.0	0.100
AD-887296.1		60.7	0.049
AD-887297.1		42.3	0.072
AD-887298.1		47.6	0.035
AD-887299.1		65.9	0.068
AD-887300.1		89.9	0.040
AD-887301.1		66.6	0.078
AD-887302.1		59.6	0.053
AD-887303.1		31.3	0.032
AD-887304.1		37.5	0.055
AD-887305.1		73.2	0.056
AD-887306.1		35.5	0.021
AD-887307.1		36.7	0.032

【表１８－３】

二重鎖ID*	プラスミド	10 nM	
		残存SCN9Aルシフェラーゼシグナルの%	StDev
AD-887308.1		97.6	0.098
AD-887309.1		60.5	0.066
AD-887310.1		45.8	0.018
AD-887311.1		40.8	0.037
AD-887312.1		44.9	0.113
AD-887313.1		48.3	0.077
AD-887314.1		45.3	0.056
AD-887315.1		44.2	0.029
AD-887316.1		55.0	0.054
AD-887317.1		51.3	0.045
AD-887318.1		55.8	0.053
AD-887319.1		44.2	0.020
AD-887320.1		50.9	0.060
AD-887321.1		50.3	0.093
AD-887322.1		104.1	0.129
AD-887323.1		99.3	0.064
AD-887324.1		94.8	0.083
AD-887325.1		36.2	0.063
AD-887326.1		42.4	0.033
AD-887327.1		57.2	0.104
AD-887328.1		57.9	0.036
AD-887329.1		65.0	0.124
AD-887330.1		61.0	0.026
AD-887331.1		89.2	0.079
AD-887332.1		44.3	0.078
AD-887333.1		42.7	0.135
AD-887334.1		57.7	0.035
AD-887335.1		59.8	0.088
AD-887336.1		75.3	0.098
AD-887337.1		47.5	0.080
AD-887338.1		51.8	0.056
AD-887339.1		60.2	0.068
AD-887340.1		126.3	0.223
AD-887341.1		109.1	0.127
AD-887342.1		53.1	0.101
AD-887343.1		55.3	0.042
AD-887344.1	SCN9A-2	13.5	0.039
AD-887345.1		21.4	0.006
AD-887346.1		13.0	0.026

【表１８－４】

二重鎖ID*	プラスミド	10 nM	
		残存SCN9Aルシフェラーゼシグナルの%	StDev
AD-887347.1		27.0	0.041
AD-887348.1		34.9	0.039
AD-887349.1		13.6	0.045
AD-887350.1		18.4	0.033
AD-887351.1		12.8	0.021
AD-887352.1		14.6	0.034
AD-887353.1		84.0	0.081
AD-887354.1		12.8	0.028
AD-887355.1		25.5	0.051
AD-887356.1		17.7	0.040
AD-887357.1		17.3	0.009
AD-887358.1		22.6	0.033
AD-887359.1		35.0	0.032
AD-887360.1		23.8	0.048
AD-887361.1		21.7	0.026
AD-887362.1		21.5	0.027
AD-887363.1		25.6	0.044
AD-887364.1		33.5	0.038
AD-887365.1		28.2	0.037
AD-887366.1		25.6	0.015
AD-887367.1		23.4	0.028
AD-887368.1		21.5	0.033
AD-887369.1		30.8	0.032
AD-887370.1		28.8	0.034
AD-887371.1		27.6	0.050
AD-887372.1		27.0	0.053
AD-887373.1		39.0	0.042
AD-887374.1		78.8	0.037
AD-887375.1		37.0	0.056
AD-887376.1		30.0	0.069
AD-887377.1		28.1	0.032
AD-887378.1		20.8	0.025
AD-887379.1		26.2	0.023
AD-887380.1		39.9	0.086
AD-887381.1		34.5	0.007
AD-887382.1		25.5	0.027
AD-887383.1		29.2	0.040
AD-887384.1		27.2	0.043
AD-887385.1		33.6	0.044

【表１８－５】

二重鎖ID*	プラスミド	10 nM	
		残存SCN9Aルシフェラーゼシグナルの%	StDev
AD-887386.1		29.4	0.020
AD-887387.1		28.8	0.060
AD-887388.1		45.3	0.087
AD-887389.1		32.6	0.062
AD-887390.1		27.0	0.055
AD-887391.1		43.3	0.039
AD-887392.1		35.7	0.019
AD-887393.1		30.5	0.017
AD-887394.1		33.3	0.022
AD-887395.1		32.9	0.051
AD-887396.1		39.5	0.028
AD-887397.1		33.7	0.040
AD-887398.1		37.0	0.020
AD-887399.1		36.5	0.069
AD-887400.1		42.4	0.042
AD-887401.1		44.3	0.074
AD-887402.1		35.2	0.070
AD-887403.1		35.7	0.027
AD-887404.1		45.5	0.126
AD-887405.1		37.8	0.065
AD-887406.1		36.6	0.064
AD-887407.1		37.9	0.036
AD-887408.1		41.0	0.049
AD-887409.1		39.5	0.044
AD-887410.1		47.0	0.031
AD-887411.1		39.3	0.014
AD-887412.1		34.6	0.052
AD-887413.1		42.1	0.057
AD-887414.1		34.1	0.051
AD-887415.1		32.0	0.036
AD-887416.1		34.1	0.032
AD-887417.1		35.4	0.041
AD-887418.1		42.5	0.078
AD-887419.1		46.2	0.067
AD-887420.1		53.0	0.047
AD-887421.1		37.1	0.025
AD-887422.1		38.0	0.099
AD-887423.1		29.6	0.038
AD-887424.1		44.5	0.077

【表１８－６】

二重鎖ID*	プラスミド	10 nM	
		残存SCN9Aルシフェラーゼシグナルの%	StDev
AD-887425.1		50.5	0.065
AD-887426.1		49.4	0.026
AD-887427.1		38.5	0.067
AD-887428.1		34.0	0.033
AD-887429.1		33.5	0.035
AD-887430.1		33.4	0.046
AD-887431.1		25.2	0.045
AD-887432.1		43.8	0.055
AD-887433.1		34.8	0.043
AD-887434.1		67.0	0.075
AD-887435.1		49.0	0.021
AD-887436.1		35.6	0.099
AD-887437.1		36.8	0.076
AD-887438.1		34.1	0.096
AD-887439.1		32.6	0.031
AD-887440.1		37.9	0.016
AD-887441.1		35.9	0.065
AD-887442.1		46.6	0.085
AD-887443.1		40.5	0.027
AD-887444.1		42.6	0.028
AD-887445.1		63.9	0.129
AD-887446.1		41.0	0.105
AD-887447.1		56.1	0.053
AD-887448.1		37.8	0.101
AD-887449.1		38.8	0.041
AD-887450.1		45.4	0.057
AD-887451.1		61.1	0.024
AD-887452.1		36.3	0.034
AD-887453.1		40.6	0.028
AD-887454.1		45.3	0.081
AD-887455.1		42.7	0.097
AD-887456.1		36.1	0.068
AD-887457.1		54.0	0.057
AD-887458.1		45.0	0.056
AD-887459.1		55.9	0.041
AD-887460.1		37.2	0.023
AD-887461.1		70.7	0.120
AD-887462.1		63.4	0.050
AD-887463.1		28.7	0.015

【表１８－７】

二重鎖ID*	プラスミド	10 nM	
		残存SCN9Aルシフェラーゼシグナルの%	StDev
AD-887464.1		39.9	0.043
AD-887465.1		30.2	0.046
AD-887466.1		43.0	0.056
AD-887467.1		27.8	0.032
AD-887468.1		27.2	0.021
AD-887469.1		49.1	0.052
AD-887470.1		39.3	0.067
AD-887471.1		46.1	0.074
AD-887472.1		40.3	0.071
AD-887473.1		52.3	0.055
AD-887474.1		61.7	0.079
AD-887475.1		55.7	0.020
AD-887476.1		57.8	0.026
AD-887477.1	SCN9A-3	45.3	0.027
AD-887478.1		26.4	0.033
AD-887479.1		69.3	0.083
AD-887480.1		24.3	0.035
AD-887481.1		28.9	0.054
AD-887482.1		32.8	0.077
AD-887483.1		31.6	0.044
AD-887484.1		39.4	0.012
AD-887485.1		38.0	0.044
AD-887486.1		46.3	0.049
AD-887487.1		50.4	0.087
AD-887488.1		47.2	0.076
AD-887489.1		54.9	0.050
AD-887490.1		65.3	0.052
AD-887491.1		74.5	0.080
AD-887492.1		63.8	0.105
AD-887493.1		89.2	0.223
AD-887494.1		43.8	0.085
AD-887495.1		71.7	0.140
AD-887496.1		85.9	0.069
AD-887497.1		72.9	0.025
AD-887498.1		52.9	0.083
AD-887499.1		78.7	0.071
AD-887500.1		70.3	0.062
AD-887501.1		60.9	0.073
AD-887502.1		59.3	0.077

【表１８－８】

二重鎖ID*	プラスミド	10 nM	
		残存SCN9Aルシフェラーゼシグナルの%	StDev
AD-887503.1		55.1	0.068
AD-887504.1		63.9	0.087
AD-887505.1		63.0	0.031
AD-887506.1		62.3	0.062
AD-887507.1		70.9	0.095
AD-887508.1		56.3	0.072
AD-887509.1		78.4	0.065
AD-887510.1		50.9	0.038
AD-887511.1		75.0	0.029
AD-887512.1		81.5	0.154
AD-887513.1		65.7	0.039
AD-887514.1		53.4	0.036
AD-887515.1		55.2	0.084
AD-887516.1		69.7	0.099
AD-887517.1		68.3	0.057
AD-887518.1		91.5	0.134
AD-887519.1		101.2	0.188
AD-887520.1		72.9	0.082
AD-887521.1		75.7	0.048
AD-887522.1		70.8	0.082
AD-887523.1		89.9	0.104
AD-887524.1		54.1	0.062
AD-887525.1		61.5	0.034
AD-887526.1		58.1	0.098
AD-887527.1		66.2	0.138
AD-887528.1		72.5	0.096
AD-887529.1		80.7	0.122
AD-887530.1		73.8	0.018
AD-887531.1		81.8	0.090

【０７９７】

［実施例３］

ＳＣＮ９Ａ　ｓｉＲＮＡのインビトロスクリーニング

実験方法

細胞培養およびトランスフェクション：

【０７９８】

１ウェルあたり５μｌのＯｐｔｉ－ＭＥＭおよび０．１μｌのリポフェクタミンＲＮＡｉＭａｘ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｃａｒｌｓｂａｄ　ＣＡ．カタログ番号１３７７８－１５０）を、３８４ウェルプレート中１ウェルあたり５．１μｌのｓｉＲＮＡ二重鎖に添加して、ＳＣ９ＮＡ遺伝子を発現するヒト神経芽細胞腫ＢＥ（２）－Ｃ細胞に独立にトランスフェクトし、室温で１５分間インキュベートする。５×１０^{3}個のＢＥ（２）－Ｃ細胞を含有する４０μｌのＩｎＶｉｔｒｏＧＲＯ　ＣＰ培地（ＢｉｏＩＶＴ　カタログ番号Ｚ９９０２９）を、次いでｓｉＲＮＡ混合物に添加した。ＲＮＡ精製前に細胞を２４時間

インキュベートした。実験は０．１ｎＭ、１ｎＭ、１０ｎＭ、および５０ｎＭ最終二重鎖濃度で行い、結果が表８に示されている。

【０７９９】

第２の実験では、１ウェルあたり５μｌのＯｐｔｉ－ＭＥＭおよび０．１μｌのリポフェクタミンＲＮＡｉＭａｘ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｃａｒｌｓｂａｄ　ＣＡ．カタログ番号１３７７８－１５０）を、３８４ウェルプレート中１ウェルあたり５．１μｌのｓｉＲＮＡ二重鎖に添加して、ＳＣ９ＮＡ遺伝子を発現するＢＥ（２）－Ｃ細胞に独立にトランスフェクトし、室温で１５分間インキュベートする。５×１０^{3}個のＢＥ（２）－Ｃ細胞を含有する４０μｌのＩｎＶｉｔｒｏＧＲＯ　ＣＰ培地（ＢｉｏＩＶＴ　カタログ番号Ｚ９９０２９）を、次いでｓｉＲＮＡ混合物に添加した。ＲＮＡ精製前に細胞を２４時間インキュベートした。実験は０．１ｎＭ、１ｎＭ、１０ｎＭ、および５０ｎＭ最終二重鎖濃度で行い、結果が表１７に示されている。

【０８００】

ＲＮＡ単離：

ＤＹＮＡＢＥＡＤ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、カタログ番号６１０１２）を使用するＢｉｏＴｅｋ－ＥＬ４０６プラットフォームで自動化プロトコールを使用してＲＮＡを単離した。手短には、細胞を有するプレートに、７０μＬの溶解／結合バッファーおよび３μＬの磁性ビーズを含有する１０μＬの溶解バッファーを添加した。プレートを、電磁シェーカー上で室温で１０分間インキュベートし、次いで、磁性ビーズを捕捉し、上清を除去した。次いで、ビーズが結合しているＲＮＡを、１５０μＬの洗浄バッファーＡを用いて２回および洗浄バッファーＢを用いて１回洗浄した。次いで、１５０μＬの溶出バッファーを用いてビーズを洗浄し、再捕捉し、上清を除去した。

【０８０１】

ｃＤＮＡ合成：

【０８０２】

ｃＤＮＡを、ＡＢＩ　Ｈｉｇｈ　ｃａｐａｃｉｔｙ　ｃＤＮＡ逆転写キット（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ、Ｆｏｓｔｅｒ　Ｃｉｔｙ、ＣＡ、カタログ番号４３６８８１３）を使用して合成した。上記で単離されたＲＮＡに、反応あたり１μＬの１０×バッファー、０．４μＬの２５×　ｄＮＴＰ、１μＬの１０×ランダムプライマー、０．５μＬの逆転写酵素、０．５μＬのＲＮアーゼ阻害剤および６．６μＬのH_2Oを含有する１０μＬのマスターミックスを添加した。プレートを密閉し、混合し、電磁シェーカー上で室温で１０分間、続いて、３７℃で２時間インキュベートした。

【０８０３】

リアルタイムＰＣＲ：

３８４ウェルプレート（Ｒｏｃｈｅカタログ番号０４８８７３０１００１）中でウェルあたり０．５μｌのヒトＧＡＰＤＨ　ＴａｑＭａｎプローブ（４３２６３１７Ｅ）および０．５μｌのＳＣＮ９Ａヒトプローブのいずれかに、２μｌのｃＤＮＡおよび５μｌのＬｉｇｈｔｃｙｃｌｅｒ　４８０プローブマスターミックス（Ｒｏｃｈｅカタログ番号０４８８７３０１００１）を添加した。ＬｉｇｈｔＣｙｃｌｅｒ４８０リアルタイムＰＣＲシステム（Ｒｏｃｈｅ）においてリアルタイムＰＣＲを行った。各二重鎖を少なくとも２回試験し、データを非標的化対照ｓｉＲＮＡでトランスフェクトされた細胞に対して正規化した。相対変化倍数を算出するために、ΔΔＣｔ法を使用してリアルタイムデータを分析し、非標的化対照ｓｉＲＮＡでトランスフェクトされた細胞を用いて実施されたアッセイに対して正規化した。

【０８０４】

結果：

【０８０５】

ＳＣＮ９Ａをトランスフェクトされ、ＳＣＮ９Ａ　ｓｉＲＮＡの例示的セットで処理されたＢＥ（２）－Ｃ細胞における複数回投与スクリーニングの結果が、表８に示されている（表４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、および６ＢのｓｉＲＮＡに対応する）。実験は０

．１ｎＭ、１ｎＭ、１０ｎＭ、および５０ｎＭ最終二重鎖濃度で行い、データは非標的化対照と比べた残存メッセージのパーセントとして表される。

【０８０６】

５０ｎＭで評価したｓｉＲＮＡ二重鎖のうち、５個がＳＣＮ９Ａの≧８０％のノックダウンを達成し、８６個がＳＣＮ９Ａの≧６０％のノックダウンを達成し、２６６個がＳＣＮ９Ａの≧３０％のノックダウンを達成し、２９８個がＳＣＮ９Ａの≧２０％のノックダウンを達成し、３１４個がＳＣＮ９Ａの≧１０％のノックダウンを達成した。

【０８０７】

１０ｎＭで評価したｓｉＲＮＡ二重鎖のうち、２個がＳＣＮ９Ａの≧８０％のノックダウンを達成し、１０４個がＳＣＮ９Ａの≧６０％のノックダウンを達成し、２９０個がＳＣＮ９Ａの≧３０％のノックダウンを達成し、３１６個がＳＣＮ９Ａの≧２０％のノックダウンを達成し、３２４個がＳＣＮ９Ａの≧１０％のノックダウンを達成した。

【０８０８】

１ｎＭで評価したｓｉＲＮＡ二重鎖のうち、３２個がＳＣＮ９Ａの≧６０％のノックダウンを達成し、２０３個がＳＣＮ９Ａの≧３０％のノックダウンを達成し、２５６個がＳＣＮ９Ａの≧２０％のノックダウンを達成し、２９６個がＳＣＮ９Ａの≧１０％のノックダウンを達成した。

【０８０９】

０．１ｎＭで評価したｓｉＲＮＡ二重鎖のうち、６個がＳＣＮ９Ａの≧６０％のノックダウンを達成し、１１１個がＳＣＮ９Ａの≧３０％のノックダウンを達成し、１６７個がＳＣＮ９Ａの≧２０％のノックダウンを達成し、２１３個がＳＣＮ９Ａの≧１０％のノックダウンを達成した。

【０８１０】

【表１９－１】

表8. 1セットの例示的ヒトSCN9A siRNA二重鎖を用いたSCN9Aインビトロ複数回用量スクリーニング(*二重鎖名の小数点後の数字は単にバッチ生産番号を指す)

二重鎖名*	50 nM		10 nM		1 nM		0.1 nM	
	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差
AD-1010663.1	20.4	3.1	22.0	3.4	32.2	3.3	29.7	6.2
AD-802123.1	25.2	4.1	31.1	2.6	27.8	2.8	34.8	5.0
AD-961342.1	44.6	9.2	28.8	3.5	46.6	3.0	37.3	1.3
AD-961334.1	40.1	15.1	29.6	3.2	42.0	1.2	39.5	8.9
AD-961179.1	26.1	1.9	28.8	3.1	38.8	1.4	39.6	2.9
AD-1010661.1	22.6	2.8	24.1	5.0	39.5	4.4	39.8	5.5
AD-1010662.1	27.0	4.9	21.1	3.0	44.6	7.0	40.5	7.3
AD-961192.1	29.4	2.2	28.9	2.4	53.5	2.4	40.8	4.0
AD-961189.1	23.7	6.1	24.3	5.6	37.6	1.4	40.9	7.4
AD-961188.1	19.0	0.6	22.0	4.6	34.3	5.6	41.6	1.0
AD-1010665.1	48.8	5.4	36.9	1.7	69.6	4.1	42.2	3.8
AD-802853.2	35.3	3.2	36.9	6.4	40.1	4.2	44.1	5.2
AD-802471.2	23.7	5.7	26.1	4.9	24.5	2.6	44.5	4.4
AD-1010664.1	31.0	3.8	29.9	2.3	54.2	4.4	45.0	5.2
AD-802552.1	27.9	5.0	34.3	2.6	37.9	5.3	45.1	5.5
AD-802625.2	37.8	5.1	36.4	8.7	36.9	4.0	45.2	1.4
AD-802503.1	26.6	1.1	33.7	4.0	34.4	4.0	45.3	6.4
AD-1010700.1	63.7	5.0	32.4	1.4	50.5	1.4	45.4	6.4
AD-961207.1	19.3	1.9	21.0	4.8	43.9	10.2	45.5	10.5
AD-1010671.1	23.7	4.0	26.8	4.0	52.8	7.8	45.6	2.5
AD-1002101.1	33.4	7.3	39.2	3.0	50.1	6.3	45.8	4.9
AD-961208.1	18.6	1.9	20.9	1.5	45.8	10.4	46.6	6.8
AD-1010693.1	44.0	9.9	29.5	2.5	54.2	6.6	46.6	9.2
AD-802553.1	26.7	2.6	32.2	3.2	39.1	5.6	46.9	1.3
AD-961190.1	24.7	1.0	28.4	5.3	49.4	5.0	47.5	4.4
AD-802946.1	29.8	3.8	35.8	4.1	41.1	6.2	48.0	4.5
AD-961191.1	28.3	1.1	29.0	3.0	62.2	5.6	48.9	4.8
AD-801647.1	31.3	4.1	31.6	3.6	45.0	6.6	48.9	6.2
AD-961279.1	42.0	9.7	33.9	5.3	44.2	4.5	50.0	12.3
AD-1010697.1	33.1	4.3	29.8	1.2	54.9	6.5	50.0	15.7
AD-799938.1	26.4	3.5	27.5	8.3	38.6	4.0	51.0	9.2
AD-797636.2	34.7	6.4	25.7	2.7	53.2	9.9	52.4	8.4
AD-961326.1	57.6	9.4	45.9	12.6	48.8	3.2	52.6	7.4
AD-802945.2	46.1	6.1	50.0	3.4	46.1	8.6	52.7	5.3

【表１９－２】

二重鎖名*	50 nM		10 nM		1 nM		0.1 nM	
	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差
AD-802206.2	37.4	2.7	43.6	2.8	40.6	9.1	53.0	2.6
AD-1002409.1	40.8	11.4	43.9	2.2	48.4	7.1	53.3	6.3
AD-801263.1	29.9	2.8	33.1	7.1	36.9	4.3	53.4	5.0
AD-961201.1	35.3	3.4	40.8	9.3	66.4	8.6	53.9	7.0
AD-795371.1	22.4	3.7	21.4	1.9	31.9	1.9	54.0	3.8
AD-799587.1	45.6	4.9	40.8	2.1	45.6	4.1	54.4	2.5
AD-802014.1	43.0	2.7	41.3	1.7	46.1	4.2	54.8	4.1
AD-961182.1	32.5	3.1	33.2	5.5	39.8	3.8	54.8	26.8
AD-800966.1	33.8	3.3	36.4	2.5	52.5	2.7	54.9	5.2
AD-795305.1	24.5	1.5	24.8	2.0	38.9	6.0	55.0	9.3
AD-798584.2	45.7	5.5	33.7	3.7	55.1	5.8	55.2	7.5
AD-795366.1	17.1	2.2	19.4	2.7	28.5	3.2	56.2	4.1
AD-1002051.1	38.2	6.7	33.0	5.6	40.3	7.5	56.3	6.6
AD-961321.1	65.9	6.7	33.8	7.4	57.5	5.1	56.7	7.8
AD-797565.2	23.0	1.2	20.6	4.3	43.1	4.8	56.8	3.7
AD-1010698.1	57.0	8.8	30.9	2.7	49.6	2.3	56.8	12.7
AD-799223.1	31.0	3.2	26.8	7.1	36.6	5.3	57.2	5.8
AD-801883.2	42.9	6.3	43.7	8.6	36.9	7.0	57.2	7.5
AD-961155.1	58.5	4.5	50.1	5.2	54.9	9.4	57.5	8.8
AD-1002100.1	45.6	11.2	48.9	6.3	58.7	6.6	57.9	11.8
AD-801658.2	52.9	11.9	51.7	5.9	54.5	5.6	57.9	5.4
AD-800110.1	44.3	8.0	38.6	5.0	44.2	2.1	58.2	3.5
AD-800819.1	32.8	1.7	32.9	6.5	48.0	7.8	58.5	4.3
AD-796618.1	20.8	2.1	23.4	2.2	31.7	3.0	58.6	7.9
AD-797564.2	21.6	3.1	22.7	5.7	48.6	9.8	58.9	7.8
AD-796825.1	13.9	1.4	18.5	2.1	26.3	2.6	59.0	6.8
AD-800297.2	63.1	6.1	51.5	6.4	79.9	8.4	59.3	6.8
AD-801304.1	28.5	2.6	35.0	3.7	46.5	3.5	59.5	3.2
AD-801708.2	48.9	5.3	46.0	7.2	57.8	5.5	59.7	9.0
AD-1010673.1	27.2	4.7	28.8	4.3	52.6	17.0	59.9	8.6
AD-1010699.1	72.3	3.2	33.3	4.7	53.4	2.3	59.9	10.1
AD-1001246.1	40.3	4.9	40.0	1.2	51.9	7.1	60.1	10.8
AD-796209.1	31.6	5.6	26.7	3.0	42.6	3.6	60.5	8.6
AD-801835.1	45.7	2.8	48.9	3.6	55.6	3.5	60.6	3.2
AD-1010677.1	40.4	4.5	49.1	5.8	61.3	13.3	61.1	7.1
AD-802141.2	51.4	7.1	50.8	3.7	54.8	3.8	61.9	1.8
AD-802153.2	67.9	2.2	73.0	4.5	64.5	9.1	63.0	4.7
AD-1010670.1	34.8	4.1	45.0	6.9	58.9	3.2	63.3	15.2

【表１９－３】

二重鎖名*	50 nM		10 nM		1 nM		0.1 nM	
	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差
AD-800661.1	42.7	5.7	40.6	2.9	48.7	2.1	63.3	4.1
AD-800058.1	50.9	6.3	42.3	2.5	46.1	1.2	63.8	3.0
AD-795910.1	28.0	1.8	34.2	7.6	39.7	2.7	64.0	5.4
AD-961200.1	52.8	6.6	92.3	36.4	75.1	9.5	64.1	11.1
AD-799939.1	34.8	3.9	36.8	0.3	39.9	3.7	64.1	3.8
AD-1010660.1	42.2	1.5	48.5	9.5	70.2	10.6	64.3	10.0
AD-961093.1	54.9	9.5	53.1	1.9	59.8	4.7	64.4	3.5
AD-1000916.1	42.0	3.3	44.1	2.9	52.6	2.9	64.4	7.3
AD-801681.2	45.4	2.6	43.0	4.6	68.1	5.1	64.5	2.9
AD-995116.1	27.9	6.6	25.8	2.9	48.1	13.4	64.7	3.7
AD-800461.1	40.2	4.1	42.2	1.6	51.0	5.8	64.7	5.6
AD-996318.1	34.1	4.7	23.8	2.0	48.5	7.4	64.8	15.1
AD-795634.2	23.4	6.1	23.2	7.2	46.2	15.6	65.0	9.2
AD-795911.1	26.3	3.0	27.9	4.3	38.4	2.1	65.0	7.0
AD-797036.1	28.3	4.7	27.8	3.2	36.2	3.2	65.1	8.0
AD-961137.1	44.6	5.1	45.9	1.2	63.0	7.1	65.1	5.8
AD-801884.2	41.9	2.3	49.3	3.0	60.9	11.5	65.2	11.4
AD-801490.2	54.0	5.7	56.2	5.9	56.4	6.6	65.3	4.7
AD-802145.2	47.7	1.9	54.3	4.7	45.5	8.3	65.6	10.6
AD-961146.1	54.6	6.1	55.3	2.4	72.6	10.4	65.8	7.3
AD-795909.1	31.2	7.9	30.8	2.9	35.2	2.7	65.9	1.8
AD-1010690.1	75.9	12.7	49.3	12.4	57.5	3.7	66.0	12.8
AD-802071.2	64.9	7.0	58.4	6.1	70.0	2.7	66.2	5.9
AD-795913.1	23.9	3.0	23.3	2.3	35.0	2.5	66.4	8.4
AD-800334.1	37.2	4.7	35.3	6.1	50.8	8.2	66.4	6.1
AD-795739.1	29.0	5.7	24.7	2.4	42.3	6.4	66.6	2.8
AD-796619.1	33.1	2.9	31.4	5.2	39.4	3.1	66.7	4.7
AD-800400.1	31.8	1.9	40.7	3.5	47.8	1.4	66.9	4.9
AD-800414.2	53.0	5.0	45.4	1.9	66.4	4.2	67.5	3.4
AD-801886.2	49.6	4.0	50.2	4.5	59.2	3.6	67.5	7.9
AD-961187.1	28.8	2.4	31.2	4.7	51.7	4.6	68.4	17.7
AD-799594.1	47.2	2.9	40.6	4.0	47.2	3.6	69.0	2.2
AD-798579.1	43.3	3.6	39.4	1.9	44.3	2.3	69.1	6.9
AD-802105.2	36.1	7.1	40.4	6.5	37.8	9.7	69.5	6.2
AD-798588.2	40.3	3.4	31.2	2.7	66.5	8.6	69.5	4.1
AD-797034.1	28.6	4.1	30.3	1.7	35.2	5.9	69.5	13.4
AD-961203.1	30.2	6.1	29.8	5.7	39.5	6.4	69.6	9.5
AD-961259.1	58.2	9.8	40.3	6.0	53.0	5.0	69.7	18.2

【表１９－４】

二重鎖名*	50 nM		10 nM		1 nM		0.1 nM	
	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差
AD-798580.1	35.5	1.6	33.4	4.7	41.5	3.4	69.9	4.9
AD-1010696.1	78.4	6.6	33.4	6.3	49.7	3.9	70.3	14.2
AD-802205.2	49.5	6.6	61.7	3.0	55.9	6.6	70.4	11.7
AD-801724.1	36.5	4.2	37.2	2.9	51.0	5.0	70.4	5.4
AD-801738.2	51.2	2.1	63.5	4.7	65.4	3.2	70.4	5.5
AD-801064.1	48.5	9.8	45.5	2.6	53.6	4.4	70.5	8.3
AD-995486.1	36.1	3.1	27.0	4.4	52.9	6.8	70.9	7.8
AD-961163.1	50.2	9.8	60.6	16.2	58.8	14.9	71.1	2.7
AD-961138.1	63.7	4.3	68.4	7.2	71.9	4.3	71.1	3.8
AD-799231.2	40.6	3.3	44.5	8.0	60.1	7.3	71.3	7.9
AD-1000046.1	40.3	4.2	41.6	3.5	62.9	5.8	71.4	8.7
AD-800273.2	52.4	3.2	43.9	5.5	68.2	6.6	71.5	14.9
AD-800487.1	51.9	2.7	48.7	4.4	59.8	3.7	71.6	8.4
AD-800069.1	56.3	4.7	46.9	2.3	52.3	3.1	71.6	3.0
AD-1010694.1	81.7	6.5	50.5	9.8	67.0	4.5	71.6	19.8
AD-799221.1	48.7	4.7	41.8	4.1	50.5	3.6	71.8	7.9
AD-961257.1	47.5	3.9	52.3	4.9	70.0	22.0	71.8	12.1
AD-961014.1	58.5	4.4	40.6	3.0	78.8	5.4	72.0	3.1
AD-961300.1	96.3	24.0	59.2	5.3	60.8	4.2	72.3	20.0
AD-800492.2	60.4	8.3	45.2	4.5	70.2	6.9	72.4	8.3
AD-801957.2	53.6	4.6	68.1	8.0	59.3	7.1	72.4	5.8
AD-799937.1	48.1	6.0	42.2	4.1	50.9	5.6	72.4	6.8
AD-800709.2	63.6	4.5	64.5	4.7	79.1	9.5	72.5	8.7
AD-801832.1	42.6	4.7	50.5	6.9	55.1	2.1	72.6	5.5
AD-999598.1	46.5	5.4	38.9	4.2	65.0	5.0	72.7	12.7
AD-800956.1	30.7	1.7	42.5	3.5	65.7	14.9	72.8	9.8
AD-961225.1	36.2	0.4	36.1	3.6	60.2	8.7	73.3	10.4
AD-801063.1	40.5	4.5	46.1	2.5	53.2	7.8	73.4	5.5
AD-801676.2	42.2	0.7	51.9	2.3	57.8	5.1	73.5	14.7
AD-799942.1	38.6	5.7	41.7	4.3	47.1	3.9	73.5	5.7
AD-802016.2	51.8	1.8	59.8	6.8	61.6	5.6	73.7	9.2
AD-1000585.1	55.5	8.8	59.6	5.4	76.8	6.6	73.8	8.8
AD-1010674.1	32.5	2.1	43.9	4.0	76.7	12.1	74.1	12.7
AD-801725.1	42.2	2.6	44.5	2.8	58.5	1.2	74.2	6.3
AD-961350.1	62.6	6.5	31.3	2.6	57.5	2.6	74.5	10.7
AD-799959.1	46.2	8.8	45.7	2.2	52.0	2.9	74.5	7.1
AD-800486.1	46.9	3.0	53.4	6.3	54.7	1.5	74.6	10.4
AD-961245.1	52.3	10.7	53.5	10.2	54.0	2.9	74.6	13.1

【表１９－５】

二重鎖名*	50 nM		10 nM		1 nM		0.1 nM	
	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差
AD-995121.1	35.1	7.6	28.8	3.3	46.8	6.8	75.2	6.8
AD-995521.1	81.9	13.8	53.3	6.1	87.0	13.5	75.3	8.9
AD-800849.2	57.0	4.8	47.4	6.3	80.3	3.5	75.5	11.3
AD-801654.2	52.5	4.4	55.3	5.1	71.1	2.6	75.6	5.7
AD-802070.2	53.7	2.3	57.9	3.4	63.2	5.1	75.8	10.7
AD-797699.1	43.6	5.1	37.5	4.4	54.0	4.5	76.1	15.5
AD-1001409.1	54.0	3.1	58.0	4.5	65.7	6.5	76.3	1.6
AD-801062.1	43.7	8.3	42.1	5.3	64.3	3.7	76.3	5.5
AD-801675.2	52.4	2.7	66.7	4.3	65.1	1.9	76.4	9.3
AD-797964.1	53.2	10.9	56.6	3.8	54.4	4.3	76.7	5.5
AD-795914.1	24.8	1.7	24.4	0.6	38.2	4.2	77.6	19.2
AD-796041.1	45.7	2.5	116.1	16.4	66.8	10.4	77.8	10.4
AD-798667.1	47.4	6.7	55.7	20.4	55.6	5.1	78.1	12.0
AD-799225.1	48.5	10.3	42.3	6.9	54.2	3.9	79.1	4.6
AD-961000.1	43.8	5.3	37.5	5.3	65.4	1.0	79.2	4.8
AD-800490.1	50.9	6.5	45.3	5.8	53.9	4.9	79.5	8.8
AD-961040.1	57.2	11.3	35.3	4.7	77.3	11.3	79.8	11.7
AD-795304.1	30.0	2.9	32.1	6.3	43.3	5.5	79.9	17.9
AD-798577.1	53.6	3.6	45.7	6.7	51.5	3.6	79.9	8.8
AD-801132.1	48.0	2.8	45.2	2.7	58.5	4.6	80.2	8.5
AD-961106.1	71.2	14.7	78.0	8.6	89.8	6.5	80.2	17.7
AD-801747.2	49.5	5.9	49.7	4.3	75.9	6.8	80.2	4.6
AD-1010667.1	71.4	16.0	71.0	15.6	73.6	3.0	80.3	21.0
AD-961085.1	60.0	3.9	49.2	1.1	66.3	7.8	80.5	5.7
AD-961267.1	77.9	4.6	96.8	63.6	52.3	2.5	80.6	8.3
AD-961221.1	57.2	12.8	66.5	7.7	79.9	23.0	80.9	20.1
AD-795920.1	39.6	9.3	36.6	5.6	52.4	6.9	81.3	6.4
AD-1000678.1	54.1	6.6	59.0	5.2	68.5	7.5	81.5	10.9
AD-796396.1	32.3	2.9	31.3	4.6	43.5	3.1	81.8	9.8
AD-1010695.1	100.2	23.6	57.9	20.2	56.9	3.8	82.2	31.8
AD-1010679.1	44.4	2.9	50.8	6.2	84.4	19.0	82.6	9.3
AD-999715.1	60.0	9.6	58.4	10.7	71.5	5.0	83.1	6.2
AD-796304.1	39.4	6.4	37.9	2.9	48.4	6.1	83.3	2.9
AD-795132.1	30.6	1.6	28.3	2.9	45.1	3.5	83.3	11.6
AD-800060.1	54.7	4.2	50.5	5.9	56.5	3.9	83.4	3.9
AD-1000106.1	75.0	7.6	59.6	11.5	80.3	9.4	83.5	7.7
AD-795912.1	32.2	5.7	33.5	3.9	49.4	4.4	83.6	5.2
AD-961056.1	51.2	4.5	50.5	0.9	74.5	11.3	83.8	9.1

【表１９－６】

二重鎖名*	50 nM		10 nM		1 nM		0.1 nM	
	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差
AD-1010684.1	48.0	5.6	59.3	8.8	83.1	16.0	83.9	7.8
AD-801601.2	58.6	2.8	57.9	1.8	75.3	11.2	84.0	6.1
AD-1010666.1	64.5	9.2	72.3	15.1	78.2	5.2	84.1	21.0
AD-801746.2	62.8	3.2	60.7	2.7	77.7	2.2	84.7	7.9
AD-796919.1	28.1	1.1	29.9	2.8	43.1	8.4	84.8	5.2
AD-1000130.1	71.1	11.5	74.5	5.6	81.1	9.7	85.2	5.8
AD-800387.2	53.1	4.4	49.7	4.9	75.4	3.1	85.6	15.5
AD-801680.2	57.5	1.7	61.9	6.1	73.5	2.5	85.8	12.0
AD-1010692.1	76.4	9.2	54.3	4.3	57.8	7.2	86.2	26.9
AD-801540.2	52.6	3.2	54.5	4.7	65.3	4.2	86.6	9.7
AD-801251.1	58.6	4.9	50.9	2.1	61.0	6.8	86.6	12.2
AD-996733.1	63.0	13.1	45.7	5.2	88.0	6.5	86.7	16.2
AD-961013.1	47.9	5.1	36.5	3.8	65.6	10.8	86.8	7.5
AD-1000679.1	78.4	6.9	93.8	3.9	89.7	7.8	86.9	9.2
AD-800389.2	63.3	4.4	56.9	6.5	81.1	11.2	87.2	9.5
AD-961049.1	48.2	5.6	49.7	10.0	74.6	5.9	87.3	13.2
AD-961320.1	78.9	8.5	59.3	5.6	56.5	2.4	87.5	19.6
AD-801491.2	59.2	3.2	71.8	8.3	75.2	13.8	87.7	2.1
AD-800706.2	65.7	1.9	60.7	6.0	81.8	3.6	87.8	11.6
AD-801723.2	61.3	8.1	71.3	2.1	81.4	5.5	88.0	3.2
AD-800606.2	54.0	3.4	50.0	10.3	89.4	4.4	88.6	13.6
AD-801721.2	49.3	4.6	61.3	5.5	70.1	5.1	89.5	5.3
AD-1000747.1	52.2	7.4	57.5	6.7	68.7	6.0	89.6	12.2
AD-797963.1	61.3	8.6	51.2	5.4	63.7	6.8	89.7	9.3
AD-995055.1	44.4	3.0	37.0	3.6	66.9	11.9	89.8	6.6
AD-800470.1	61.6	8.8	62.7	4.0	71.1	3.2	89.9	5.1
AD-961226.1	47.0	10.8	34.8	4.4	65.4	15.8	90.0	14.2
AD-801678.2	56.3	3.0	62.9	5.8	68.2	2.7	90.2	10.6
AD-801677.2	59.8	1.9	70.7	7.4	79.4	9.1	90.3	8.1
AD-801035.2	63.3	3.1	64.8	5.2	84.3	7.3	90.4	8.0
AD-800386.2	49.6	1.5	50.3	3.0	67.6	9.5	91.1	5.7
AD-798332.1	59.2	12.3	50.5	2.3	63.2	6.8	91.1	7.1
AD-802106.2	78.8	2.3	93.0	9.7	84.6	13.3	91.5	7.9
AD-798614.1	70.8	15.0	64.3	8.5	89.6	14.2	91.7	12.9
AD-798672.1	63.7	7.8	53.8	6.3	65.7	6.2	91.8	5.5
AD-961196.1	48.3	5.6	74.3	44.2	77.1	9.4	91.9	11.8
AD-799230.2	48.7	3.2	46.1	4.7	68.2	6.2	92.1	6.1
AD-961206.1	43.2	2.7	45.8	7.5	58.2	4.8	92.1	5.2

【表１９－７】

二重鎖名*	50 nM		10 nM		1 nM		0.1 nM	
	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差
AD-800667.2	64.2	3.4	59.5	4.7	88.0	17.1	92.6	9.3
AD-961022.1	39.3	2.1	31.1	2.7	62.9	5.8	92.7	11.1
AD-796920.1	32.8	3.1	38.5	6.0	48.3	3.4	92.8	14.5
AD-801888.2	57.3	4.9	64.7	1.1	78.4	15.3	92.9	3.8
AD-961239.1	52.9	5.5	45.9	9.3	57.9	6.1	93.0	10.8
AD-800008.2	61.9	9.1	59.8	2.5	84.5	10.6	93.0	15.5
AD-800494.2	64.5	3.2	64.2	6.0	69.1	8.2	93.7	2.0
AD-961296.1	92.8	5.4	67.6	5.6	99.0	54.9	94.1	18.4
AD-796827.1	37.3	3.3	33.9	3.8	53.6	9.2	94.2	11.7
AD-961270.1	91.7	10.3	81.5	22.7	65.3	8.8	94.3	17.1
AD-961012.1	116.4	6.8	82.2	2.8	122.2	12.1	94.6	14.2
AD-800382.2	60.6	5.2	46.6	5.8	76.2	11.6	94.7	18.1
AD-799683.1	56.0	4.2	52.2	2.8	58.6	6.3	95.0	9.7
AD-799549.1	63.4	4.6	60.6	3.7	67.2	2.5	95.0	4.3
AD-801655.2	65.3	7.5	55.8	5.0	86.9	9.4	95.1	10.5
AD-801679.2	60.1	4.0	69.5	1.9	73.1	5.1	95.6	15.9
AD-961011.1	47.8	4.4	42.2	3.6	73.7	11.5	95.6	4.4
AD-961058.1	65.7	3.6	55.0	7.5	78.8	12.6	95.7	16.0
AD-800968.2	61.3	3.7	58.7	3.1	76.2	7.2	96.0	16.7
AD-961010.1	43.1	5.8	37.5	1.9	72.8	11.0	96.6	10.3
AD-1000864.1	107.1	13.4	95.5	6.0	97.1	2.3	96.7	13.9
AD-796087.1	36.1	3.3	36.1	6.2	53.6	2.7	96.7	8.6
AD-961251.1	110.4	13.6	67.3	15.3	80.3	15.8	96.8	7.9
AD-800495.2	64.7	6.5	67.3	7.1	82.9	7.5	97.2	7.5
AD-799936.1	58.4	2.6	49.1	4.7	62.2	3.6	97.3	3.7
AD-801539.2	53.2	1.9	63.5	3.2	72.3	6.5	97.4	10.1
AD-996130.1	61.5	4.0	58.1	7.9	87.1	8.9	97.4	11.1
AD-1010669.1	42.6	4.8	61.2	10.8	71.8	10.7	97.4	21.9
AD-1000115.1	81.7	6.2	74.8	14.4	85.0	3.0	97.5	9.0
AD-796088.1	37.4	6.2	36.8	4.3	50.2	1.8	97.7	8.5
AD-795841.1	54.9	4.4	39.4	5.1	61.5	4.4	97.9	12.5
AD-999259.1	56.4	9.1	52.2	3.5	78.0	10.3	98.3	24.5
AD-999762.1	65.0	12.5	49.0	7.1	82.6	12.1	98.4	9.3
AD-801653.1	54.6	4.6	58.3	7.0	75.1	4.0	98.5	5.8
AD-796138.1	28.7	5.8	29.5	4.0	44.4	1.9	98.6	13.1
AD-1010676.1	56.7	10.5	76.0	8.7	101.2	44.8	98.7	14.9
AD-801744.2	65.2	2.8	74.7	4.6	76.3	4.7	98.8	5.9
AD-795774.1	38.0	5.1	30.6	5.0	55.3	10.0	99.2	8.4

【表１９－８】

二重鎖名*	50 nM		10 nM		1 nM		0.1 nM	
	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差
AD-999601.1	75.3	4.1	61.4	2.9	97.2	18.3	99.3	19.7
AD-961078.1	62.3	4.2	65.4	9.3	76.8	19.5	99.4	15.9
AD-798984.1	75.3	6.8	67.0	2.9	82.7	7.3	99.8	12.7
AD-800007.2	68.0	5.0	69.4	7.5	98.3	9.2	100.6	7.6
AD-801228.2	68.9	4.0	66.9	6.9	77.7	10.6	101.0	10.6
AD-961109.1	101.8	15.6	98.2	19.2	97.9	13.9	101.1	14.5
AD-961057.1	57.9	7.9	47.1	5.7	79.8	8.2	101.9	10.1
AD-801745.2	72.4	9.2	74.1	4.5	89.2	6.6	102.0	16.4
AD-801489.2	72.9	6.2	69.0	5.9	84.2	5.7	102.3	6.5
AD-800388.2	71.5	1.7	57.6	3.1	95.3	3.6	102.9	9.8
AD-796936.1	37.1	3.5	40.9	3.8	61.3	1.8	103.7	9.8
AD-796318.1	44.4	7.3	47.3	3.3	66.9	8.6	103.9	6.5
AD-801397.2	64.6	4.3	69.9	11.1	80.7	2.8	104.1	7.6
AD-961004.1	89.4	11.4	88.5	8.5	107.5	19.2	104.7	9.5
AD-961202.1	53.4	5.1	49.3	15.0	71.3	8.2	104.8	10.1
AD-995873.1	40.1	1.2	34.6	6.0	78.2	9.9	105.0	18.1
AD-801022.2	62.7	2.8	63.0	5.3	88.2	7.8	105.3	11.8
AD-800496.2	68.4	1.8	63.4	5.7	90.2	7.0	105.5	11.7
AD-1010668.1	54.7	6.4	50.1	10.3	61.7	4.4	105.6	30.8
AD-801399.2	61.6	4.5	68.1	6.4	78.8	4.5	106.3	6.9
AD-961227.1	70.7	13.2	62.4	18.3	69.4	13.2	106.6	24.6
AD-961285.1	84.7	4.3	58.6	4.4	57.0	4.0	106.8	12.3
AD-799010.2	72.4	3.2	63.8	6.6	88.7	8.9	107.6	22.6
AD-961243.1	64.6	17.0	66.4	9.0	60.3	13.3	107.8	12.8
AD-800974.2	62.8	3.6	69.2	4.8	80.5	5.3	108.5	6.8
AD-800850.2	68.8	7.6	64.0	1.7	83.0	5.1	110.0	9.7
AD-961066.1	64.2	6.4	68.6	9.0	94.8	8.0	110.6	11.9
AD-961220.1	91.6	11.9	97.9	17.5	106.8	19.0	111.3	15.8
AD-1010683.1	91.9	9.3	84.9	13.1	91.8	11.9	111.6	15.8
AD-961009.1	86.0	8.0	64.8	11.9	94.8	15.3	111.9	10.9
AD-961269.1	91.7	11.5	69.7	4.0	74.8	15.5	112.3	11.0
AD-961271.1	54.8	11.6	66.8	8.6	63.9	4.8	112.5	10.4
AD-961042.1	131.0	17.7	104.1	14.8	132.1	19.7	113.1	16.1
AD-961233.1	86.8	2.7	92.3	11.2	115.2	12.0	113.5	24.6
AD-1010691.1	83.2	13.4	70.3	12.5	70.5	20.0	114.3	9.2
AD-1010680.1	75.5	14.3	62.1	20.6	69.2	3.6	115.3	9.3
AD-997386.1	75.4	11.9	54.6	2.2	102.7	5.3	115.7	10.0
AD-801140.2	81.4	2.3	73.8	7.3	110.3	8.9	115.8	18.3

【表１９－９】

二重鎖名*	50 nM		10 nM		1 nM		0.1 nM	
	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差
AD-996618.1	49.0	6.8	40.5	1.0	83.2	17.7	115.9	14.5
AD-1000451.1	102.3	7.4	100.7	10.4	117.9	11.6	116.1	6.2
AD-961024.1	102.3	1.9	90.5	8.4	129.4	9.6	116.2	7.7
AD-1010688.1	81.2	10.5	68.2	16.2	76.2	10.5	116.4	5.1
AD-999721.1	88.2	14.5	74.3	8.8	105.7	7.6	117.0	15.7
AD-999986.1	92.1	7.1	68.3	4.2	103.6	25.5	117.7	4.4
AD-961252.1	76.5	5.7	71.6	8.5	93.7	5.0	118.3	8.2
AD-1000133.1	108.6	9.9	104.8	4.5	103.4	14.8	118.4	22.2
AD-1010672.1	47.9	7.7	34.5	10.1	67.6	14.0	119.1	14.0
AD-961039.1	63.3	8.9	50.4	6.3	92.7	18.6	119.5	8.3
AD-800384.2	109.7	11.6	107.5	11.0	157.3	12.1	119.8	16.6
AD-998897.1	95.0	7.2	80.0	8.1	113.6	10.8	119.8	13.0
AD-996319.1	50.5	3.3	41.7	4.8	93.7	5.9	119.9	18.3
AD-996635.1	69.5	5.3	60.3	5.6	107.1	1.9	120.2	14.4
AD-1010678.1	88.1	12.5	85.5	10.6	89.0	17.2	121.1	15.0
AD-1010685.1	111.6	15.7	108.7	12.2	78.0	7.2	122.2	7.9
AD-961044.1	97.5	9.6	88.4	12.2	134.5	10.9	122.7	22.2
AD-1010686.1	78.7	6.5	76.7	7.0	86.1	26.9	123.1	19.5
AD-1010687.1	117.9	15.8	115.2	30.5	107.5	26.3	124.7	19.7
AD-994670.1	129.5	59.3	134.9	46.8	118.4	32.5	124.8	42.9
AD-996052.1	91.5	4.9	72.6	13.5	121.3	21.0	125.5	29.0
AD-961244.1	76.7	11.0	77.3	12.3	86.9	17.0	125.7	11.9
AD-1010689.1	97.6	12.4	70.6	13.0	72.1	13.8	125.7	12.1
AD-998894.1	99.2	7.1	92.6	8.1	127.6	21.1	126.2	23.1
AD-995824.1	79.3	6.1	79.4	5.6	132.8	21.0	127.8	17.2
AD-998346.1	63.5	10.6	50.5	11.1	83.0	29.0	127.9	17.0
AD-995660.1	136.0	20.1	113.3	16.3	138.8	21.7	128.3	27.5
AD-961204.1	131.2	6.3	120.0	23.3	93.0	6.9	128.4	16.1
AD-998261.1	92.0	5.8	69.2	3.7	120.4	14.9	128.8	10.2
AD-800975.2	68.4	14.1	70.0	14.9	93.4	23.3	128.9	30.2
AD-794914.1	54.4	20.5	45.0	8.5	85.8	5.5	129.1	22.5
AD-1010682.1	74.2	13.6	73.0	10.6	77.2	11.2	129.5	7.4
AD-961246.1	74.2	5.9	67.8	8.9	104.0	16.8	130.0	10.2
AD-961037.1	73.0	6.1	55.0	6.2	97.9	11.1	130.1	15.6
AD-961043.1	113.8	12.2	101.4	8.0	136.2	19.6	131.8	6.0
AD-798031.1	80.4	12.9	69.9	8.2	86.4	19.4	132.3	18.6
AD-961232.1	106.8	22.1	102.7	18.1	127.4	26.3	132.5	16.0
AD-996036.1	110.9	9.5	102.8	7.5	123.2	6.6	132.5	11.3

【表１９－１０】

二重鎖名*	50 nM		10 nM		1 nM		0.1 nM	
	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差
AD-995573.1	144.5	17.9	109.1	8.6	139.9	28.2	132.8	12.3
AD-995587.1	141.8	15.3	112.6	18.3	141.1	16.7	133.9	11.4
AD-961295.1	100.5	8.5	78.2	5.3	76.0	6.5	135.3	15.9
AD-999596.1	102.6	5.7	93.6	13.8	131.0	1.9	136.1	27.0
AD-996619.1	94.9	5.1	96.5	13.6	118.2	17.2	136.6	10.8
AD-795826.1	70.1	11.1	56.1	13.8	100.3	7.9	136.7	18.9
AD-998015.1	82.1	2.8	63.8	3.4	107.7	11.0	137.3	5.5
AD-1010675.1	90.0	16.1	76.8	13.1	99.9	24.3	137.7	24.0
AD-1010681.1	102.6	13.3	91.2	26.3	119.3	18.8	138.2	22.6
AD-995823.1	77.4	5.2	69.6	8.2	127.3	13.1	138.3	14.2
AD-999215.1	97.0	18.5	87.0	4.4	113.7	16.5	139.4	19.5
AD-801020.2	78.5	6.5	66.2	5.4	101.1	4.1	139.7	11.6
AD-999348.1	87.0	12.7	80.6	3.6	111.4	12.2	141.1	13.3
AD-996533.1	110.0	6.7	110.4	11.6	148.8	15.8	146.0	22.6
AD-961036.1	129.0	17.9	106.4	13.8	135.2	13.4	149.0	12.0
AD-961231.1	131.4	20.6	127.4	10.6	126.4	31.6	155.5	24.9
AD-997715.1	117.7	16.6	110.1	14.6	129.0	20.5	157.2	35.0
AD-801309.2	59.4	6.8	63.1	7.3	83.8	4.8	158.4	66.9

【０８１１】
ＳＣＮ９Ａ遺伝子を発現し、ＳＣＮ９Ａ ｓｉＲＮＡの例示的セットで処理されたＢＥ（２）－Ｃ細胞における複数回投与スクリーニングの結果が、表１７に示されている（表１３Ａのｓｉ ＲＮＡに対応する）。実験は０．１ｎＭ、１ｎＭ、１０ｎＭ、および５０ｎＭ最終二重鎖濃度で行い、データは非標的化対照と比べた残存メッセージのパーセントとして表される。
【０８１２】
表１７の５０ｎＭで評価したｓｉＲＮＡ二重鎖のうち、５個がＳＣＮ９Ａの≧９０％のノックダウンを達成し、５２個がＳＣＮ９Ａの≧８０％のノックダウンを達成し、１８０個がＳＣＮ９Ａの≧６０％のノックダウンを達成し、２５４個がＳＣＮ９Ａの≧３０％のノックダウンを達成し、２６１個がＳＣＮ９Ａの≧２０％のノックダウンを達成し、２６４個がＳＣＮ９Ａの≧１０％のノックダウンを達成した。
【０８１３】
表１７の１０ｎＭで評価したｓｉＲＮＡ二重鎖のうち、３個がＳＣＮ９Ａの≧９０％のノックダウンを達成し、５９個がＳＣＮ９Ａの≧８０％のノックダウンを達成し、１７４個がＳＣＮ９Ａの≧６０％のノックダウンを達成し、２３３個がＳＣＮ９Ａの≧３０％のノックダウンを達成し、２４９個がＳＣＮ９Ａの≧２０％のノックダウンを達成し、２５５個がＳＣＮ９Ａの≧１０％のノックダウンを達成した。
【０８１４】
表１７の１ｎＭで評価したｓｉＲＮＡ二重鎖のうち、２個がＳＣＮ９Ａの≧９０％のノックダウンを達成し、１５個が ＳＣＮ９Ａの≧８０％のノックダウンを達成し、１０９個がＳＣＮ９Ａの≧６０％のノックダウンを達成し、２２８個がＳＣＮ９Ａの≧３０％のノックダウンを達成し、２４７個がＳＣＮ９Ａの≧２０％のノックダウンを達成し、２５８個がＳＣＮ９Ａの≧１０％のノックダウンを達成した。

【０８１５】
表１７の０．１ｎＭで評価したｓｉＲＮＡ二重鎖のうち、９個がＳＣＮ９Ａの≧７０％のノックダウンを達成し、３０個がＳＣＮ９Ａの≧６０％のノックダウンを達成し、７７個がＳＣＮ９Ａの≧５０％のノックダウンを達成し、１７８個がＳＣＮ９Ａの≧３０％のノックダウンを達成し、２０３個がＳＣＮ９Ａの≧２０％のノックダウンを達成し、２２５個がＳＣＮ９Ａの≧１０％のノックダウンを達成した。
【０８１６】
【表２０－１】

表17. 1セットの例示的ヒトSCN9A siRNA二重鎖を用いたSCN9Aインビトロ複数回用量スクリーニング(*二重鎖名の小数点後の数字は単にバッチ生産番号を指す)

二重鎖	SC9NA	ミスマッチ	50 nM		10 nM		1 nM		0.1 nM	
			残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差
AD-1251302.1	HsSCN9A_ORF1rp	3	88.2	15.4	75.7	19.8	81.6	6.1	70.8	2.7
AD-1251303.1	HsSCN9A_ORF1rp	2	73.2	8.7	84.2	27.4	61.9	8.6	68.2	3.6
AD-1251304.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	25.8	4.0	53.2	23.0	44.2	5.1	43.9	1.7
AD-1251305.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	25.6	4.7	18.8	3.3	38.3	6.9	49.1	3.4
AD-1251306.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	27.7	5.2	20.7	2.1	40.2	9.0	55.6	5.5
AD-1251307.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	40.5	2.1	64.0	22.8	56.1	4.4	68.3	4.1
AD-1251315.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	26.6	1.3	24.7	1.5	44.7	4.8	46.9	2.6
AD-1251310.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	32.0	1.1	28.3	2.0	48.9	5.1	59.8	5.1
AD-961179.3	HsSCN9A_ORF1rp	1	33.9	2.9	29.3	3.2	42.5	4.8	49.9	3.7
AD-1251308.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	40.3	3.7	29.4	2.8	49.1	6.4	58.1	3.5
AD-1251314.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	41.7	3.0	34.1	2.9	58.0	8.3	58.8	3.4
AD-1251309.2	HsSCN9A_ORF1rp	1	48.4	3.9	34.4	1.1	66.1	10.1	60.3	4.9

【表２０－２】

二重鎖	SC9NA	ミスマッチ	50 nM		10 nM		1 nM		0.1 nM	
			残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差
AD-1251316.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	43.4	2.5	37.1	6.7	49.8	1.7	72.8	16.2
AD-1251317.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	27.2	2.9	58.7	43.5	34.3	2.0	40.3	2.7
AD-1251311.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	45.9	14.8	58.9	37.2	59.2	4.8	69.3	24.8
AD-1251309.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	53.5	3.2	80.0	46.2	57.9	4.1	64.7	5.8
AD-1251318.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	23.3	1.3	18.0	2.7	30.2	5.3	37.7	7.8
AD-1251319.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	25.4	0.9	21.3	1.9	48.0	13.8	46.8	1.6
AD-1251313.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	36.3	1.6	30.8	7.3	53.0	4.0	65.6	4.2
AD-1251312.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	54.4	6.9	38.8	2.4	66.9	5.4	69.3	3.5
AD-1251320.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	26.5	2.0	43.2	29.5	39.8	5.2	47.7	5.3
AD-1251321.1	HsSCN9A_ORF1rp	0	19.3	3.3	15.3	3.5	38.1	12.7	36.2	2.4
AD-1251323.1	HsSCN9A_ORF1rp	0	17.3	4.1	18.9	9.8	27.2	4.7	35.9	5.5
AD-1251322.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	16.3	2.4	22.5	10.0	27.5	1.2	40.8	5.4
AD-1251325.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	19.6	2.8	30.6	15.0	29.2	5.3	35.4	1.6
AD-1251324.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	22.0	9.0	33.4	14.4	27.5	6.9	33.2	2.7
AD-1251249.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	25.0	2.2	15.0	1.3	29.6	6.1	36.6	5.4
AD-1251254.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	19.3	1.3	17.6	2.9	30.4	4.1	43.8	20.0
AD-1251248.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	29.8	5.2	17.8	2.4	35.8	4.6	47.0	6.4
AD-1251284.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	21.8	1.9	19.0	2.4	30.1	3.3	32.2	1.8

【表２０－３】

二重鎖	SC9NA	ミスマッチ	50 nM		10 nM		1 nM		0.1 nM	
			残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差
AD-1251253.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	28.6	2.0	22.0	3.0	48.2	5.9	102.4	47.0
AD-1251286.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	25.4	4.1	22.6	3.5	36.5	5.9	37.3	3.7
AD-1251282.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	30.9	8.8	22.8	9.3	36.9	5.5	50.8	3.4
AD-1010661.3	HsSCN9A_ORF1rp	1	34.2	4.6	23.1	5.5	48.8	11.5	56.1	6.3
AD-795305.3	HsSCN9A_ORF1rp	1	23.6	3.8	23.4	16.3	47.7		36.0	2.0
AD-1251250.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	22.9	1.8	24.6	12.5	30.6	3.7	43.6	4.7
AD-1251283.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	28.9	6.0	26.8	9.0	36.5	7.8	45.0	5.7
AD-1251281.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	33.7	11.0	26.8	5.7	54.1	5.9	61.1	2.6
AD-1251255.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	30.5	1.9	26.9	10.7	49.1	8.5	63.8	5.7
AD-1251289.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	26.4	1.6	35.1	5.9	49.0	4.2	68.1	9.7
AD-1251252.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	28.1	1.9	44.5	31.9	44.9	4.2	58.8	6.1
AD-1251285.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	34.3	5.6	47.3	33.3	50.0	5.3	60.3	8.1
AD-1251291.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	39.7	7.7	48.5	18.9	64.0	15.2	64.5	3.5
AD-1251290.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	23.7	2.0	66.4	27.7	36.9	2.3	42.2	3.7
AD-1251251.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	17.9	0.8	13.9	1.9	27.8	4.8	35.4	3.9
AD-1251287.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	27.9	7.8	25.9	0.7	49.1	10.2	55.2	7.4
AD-1251288.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	21.3	4.1	29.0	7.5	51.3	18.3	41.2	2.0
AD-1251326.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	32.0	5.4	24.4	0.2	52.9	3.2	63.0	3.0

【表２０－４】

二重鎖	SC9NA	ミスマッチ	50 nM		10 nM		1 nM		0.1 nM	
			残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差
AD-1251327.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	67.9	7.7	74.9	27.8	69.2	9.1	69.9	2.9
AD-1251328.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	19.3	2.3	25.3	4.0	27.3	6.1	66.1	5.8
AD-1251329.1	HsSCN9A_ORF1rp	0	34.9	1.9	101.9	3.9	55.1	4.7	91.4	8.7
AD-1251330.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	54.9	5.1	48.1	3.6	55.2	9.0	77.1	10.3
AD-795366.3	HsSCN9A_ORF1rp	1	18.6	5.7	15.7	2.4	26.1	8.5	42.8	7.0
AD-1251331.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	17.6	2.0	20.9	1.5	30.8	6.1	56.5	4.6
AD-1251334.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	20.1	5.8	26.4	2.8	24.2	2.8	37.1	6.4
AD-1251333.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	27.0	1.6	28.8	4.2	40.8	4.7	59.1	6.6
AD-1251338.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	28.5	2.0	31.6	6.3	47.9	0.7	92.7	10.2
AD-1251337.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	39.3	2.5	41.6	5.2	65.7	13.5	98.8	6.2
AD-1251336.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	45.9	3.6	54.4	6.2	72.8	7.3	106.0	11.0
AD-1251335.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	52.5	6.1	71.4	5.5	66.2	6.9	101.9	22.0
AD-1251339.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	25.4	1.0	28.3	2.1	51.9	2.0	78.1	7.9
AD-1251340.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	34.1	3.9	29.5	5.2	45.8	1.2	65.6	8.5
AD-1251341.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	51.9	2.9	48.3	5.0	51.3	3.3	60.1	7.4
AD-1251342.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	18.3	4.3	20.8	1.3	20.2	2.5	27.9	2.1
AD-1251347.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	25.4	4.3	15.9	5.6	34.8	4.4	55.2	6.2
AD-795371.3	HsSCN9A_ORF1rp	1	17.3	3.2	19.0	4.2	24.1	8.2	43.4	5.8

【表２０－５】

二重鎖	SC9NA	ミスマッチ	50 nM		10 nM		1 nM		0.1 nM	
			残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差
AD-1010663.3	HsSCN9A_ORF1rp	1	28.3	2.4	20.4	1.6	32.5	3.5	45.2	5.2
AD-1251301.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	26.4	1.3	20.4	1.5	39.6	3.0	47.9	5.8
AD-1251348.1	HsSCN9A_ORF1rp	2	17.5	8.4	22.8	2.1	29.8	6.8	41.0	5.3
AD-1251343.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	23.1	1.6	23.3	4.6	41.3	7.1	63.7	11.5
AD-1251346.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	29.4	3.4	26.2	4.3	46.1	2.1	68.6	14.2
AD-1251299.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	32.4	7.9	29.5	14.3	48.7	3.5	58.7	3.8
AD-1251345.1	HsSCN9A_ORF1rp	2	30.4	2.1	29.7	3.6	47.7	6.3	78.9	7.2
AD-1251349.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	23.8	4.4	31.2	6.1	33.6	11.0	55.6	10.1
AD-1251292.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	27.0	3.7	31.8	12.7	42.1	6.7	128.8	66.1
AD-1251293.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	32.4	4.6	32.5	13.1	43.9	4.9	58.5	4.1
AD-1251294.1	HsSCN9A_ORF1rp	2	44.6	3.5	33.3	3.3	54.8	5.2	65.1	0.8
AD-1251344.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	30.0	2.9	33.5	2.0	47.0	4.6	81.8	7.0
AD-1251300.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	32.2	4.4	39.5	21.6	42.6	3.6	58.2	4.4
AD-1251295.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	31.6	5.8	43.2	12.4	64.8	4.1	62.3	3.7
AD-1251296.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	37.2	7.3	60.8	31.7	52.5	11.4	60.4	7.7
AD-1251350.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	28.0	2.9	29.3	3.3	36.9	4.9	67.8	7.3
AD-1251351.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	26.3	2.2	31.5	3.6	52.4	5.5	80.5	10.0
AD-1251353.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	25.4	0.8	26.4	5.8	39.2	5.0	60.7	4.0

【表２０－６】

二重鎖	SC9NA	ミスマッチ	50 nM		10 nM		1 nM		0.1 nM	
			残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差
AD-1251352.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	27.1	1.4	28.1	3.9	38.7	4.4	79.3	7.7
AD-1251298.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	58.5	11.3	34.5	6.3	61.7	6.7	61.1	3.2
AD-1251297.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	50.7	9.4	45.4	19.9	64.9	11.2	68.5	3.1
AD-1251354.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	25.6	3.7	25.2	4.1	36.5	3.5	61.3	10.9
AD-1251355.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	12.9	6.8	15.5	5.4	14.6	2.6	27.9	3.6
AD-1251356.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	21.4	6.6	30.9	2.2	21.2	13.2	45.7	5.6
AD-1251357.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	29.0	1.0	31.8	4.9	49.7	14.6	60.1	17.7
AD-1251358.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	19.3	1.3	26.5	6.7	52.1	6.5	76.8	36.1
AD-1251359.1	HsSCN9A_ORF1rp	0	16.3	2.0	16.5	3.6	26.8	12.1	47.0	25.6
AD-1251360.1	HsSCN9A_ORF1rp	0	23.5	2.1	23.0	3.3	33.2	9.9	62.8	5.0
AD-1251361.1	HsSCN9A_ORF1rp	0	20.0	1.2	19.8	4.4	29.8	8.5	46.8	5.4
AD-1251363.1	HsSCN9A_ORF1rp	0	9.4	3.0	10.9	1.9	14.7	2.8	34.0	12.5
AD-1251362.1	HsSCN9A_ORF1rp	0	12.5	1.7	13.3	1.5	24.3	5.1	36.3	7.1
AD-1251364.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	12.5	4.1	14.8	1.7	11.8	6.0	25.0	1.5
AD-1251372.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	21.3	3.1	11.0	6.1	23.6	4.6	58.5	8.3
AD-1251366.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	14.5	0.6	13.8	3.9	25.6	3.5	62.5	3.0
AD-1251367.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	15.0	2.6	16.2	1.0	27.2	5.6	56.8	4.9
AD-795634.4	HsSCN9A_ORF1rp	1	14.1	0.7	16.8	1.9	28.4	7.4	64.4	2.7

【表２０－７】

二重鎖	SC9NA	ミスマッチ	50 nM		10 nM		1 nM		0.1 nM	
			残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差
AD-1251369.1	HsSCN9A_ORF1rp	2	19.5	0.8	17.4	2.7	20.9	6.9	41.7	11.7
AD-1251368.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	17.8	1.5	19.2	2.7	33.2	2.1	50.7	2.7
AD-1251373.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	25.3	1.3	22.3	2.8	30.5	15.1	42.5	22.0
AD-1251365.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	17.8	1.2	22.4	2.2	28.4	4.6	49.9	11.6
AD-1251370.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	26.1	3.8	24.4	3.3	10.0	2.8	49.2	12.9
AD-1251374.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	23.6	4.5	27.5	6.8	20.9	9.6	69.2	12.6
AD-1251375.1	HsSCN9A_ORF1rp	0	22.3	1.0	21.8	9.4	30.5	14.9	63.2	2.8
AD-1251371.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	29.4	2.4	27.1	2.4	25.0	6.3	65.7	8.7
AD-1251376.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	15.5	2.3	14.2	4.8	16.8	4.7	27.4	7.1
AD-1251377.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	10.7	6.8	15.6	2.6	10.1	3.8	22.6	5.2
AD-1251378.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	20.9	1.8	21.1	3.7	10.0	5.3	48.6	19.4
AD-1251379.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	39.1	4.1	42.8	3.2	53.8	8.1	96.8	2.1
AD-1251380.1	HsSCN9A_ORF1rp	0	22.4	3.5	21.1	1.1	22.0	4.9	50.0	2.7
AD-1251381.1	HsSCN9A_ORF1rp	0	22.0	1.9	22.1	2.9	32.0	8.8	51.8	2.8
AD-1251382.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	25.7	2.1	20.8	4.3	40.1	15.4	76.5	9.5
AD-1251384.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	15.0	0.8	11.8	4.4	20.7	1.8	40.7	1.4
AD-1251274.2	HsSCN9A_ORF1rp	1	22.3	1.4	14.2	5.0	29.3	2.4	38.5	4.7
AD-961188.3	HsSCN9A_ORF1rp	1	20.9	1.1	14.8	1.8	35.5	5.8	49.9	4.7

【表２０－８】

二重鎖	SC9NA	ミスマッチ	50 nM		10 nM		1 nM		0.1 nM	
			残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差
AD-1251383.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	16.6	2.2	14.8	3.3	27.8	6.5	47.5	6.1
AD-1251269.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	23.0	6.7	15.5	1.4	41.6	17.6	43.6	4.3
AD-1251270.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	22.1	2.9	16.8	4.6	47.0	8.0	60.8	4.2
AD-1251268.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	20.3	3.0	17.1	6.6	46.2	12.4	46.8	4.1
AD-1251274.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	16.9	3.7	17.9	6.9	34.3	5.2	104.5	47.1
AD-1251271.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	23.6	2.1	19.9	3.1	35.2	1.9	53.7	5.6
AD-1251275.2	HsSCN9A_ORF1rp	1	23.0	4.1	26.0	7.7	54.8	20.9	51.3	2.6
AD-1251275.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	21.0	3.5	38.9	22.9	43.9	15.8	51.1	6.7
AD-1251385.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	8.9	3.7	9.4	4.8	11.9	6.0	30.3	5.2
AD-1251272.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	22.0	2.4	19.3	6.8	31.8	2.2	54.8	4.8
AD-1251386.1	HsSCN9A_ORF1rp	0	24.8	2.7	26.0	2.1	27.1	13.8	47.2	17.2
AD-1251273.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	24.4	1.5	50.5	19.9	35.7	7.0	49.2	1.9
AD-1251390.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	23.4	1.8	13.0	4.8	37.9	11.8	59.5	9.9
AD-1251398.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	19.9	10.8	16.2	3.1	14.6	6.5	47.5	8.8
AD-1251396.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	23.8	1.5	17.1	4.6	31.1	8.8	55.7	3.6
AD-1251399.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	20.2	4.6	17.6	3.9	19.9	6.1	39.4	17.9
AD-795913.3	HsSCN9A_ORF1rp	1	19.2	1.0	18.1	2.2	31.3	8.2	62.2	3.8
AD-1251400.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	22.4	3.4	19.1	2.1	29.6	14.6	58.7	5.9

【表２０－９】

二重鎖	SC9NA	ミスマッチ	50 nM		10 nM		1 nM		0.1 nM	
			残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差
AD-1251388.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	21.1	1.8	21.5	2.8	33.9	13.3	62.8	6.4
AD-1251397.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	30.5	2.0	24.4	12.3	51.6	11.2	63.9	12.3
AD-1251395.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	29.4	4.9	26.1	5.4	40.4	12.2	66.6	8.5
AD-1251387.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	27.9	1.4	28.4	3.1	43.0	18.2	80.9	9.0
AD-1251389.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	37.3	2.3	35.9	9.6	60.0	7.4	87.0	15.3
AD-1251393.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	39.6	2.8	41.8	6.2	60.0	21.7	105.3	8.9
AD-1251394.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	50.4	2.6	42.5	11.2	83.4	17.4	98.1	10.9
AD-1251401.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	59.1	3.9	46.0	9.7	51.5	22.8	77.7	15.2
AD-1251391.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	10.1	6.8	16.4	8.0	15.4	3.1	47.9	20.6
AD-1251392.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	22.9	2.8	20.8	5.9	21.1	5.7	71.0	16.2
AD-1251402.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	45.1	7.4	40.7	6.9	87.2	6.8	86.2	10.2
AD-1251403.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	35.1	2.3	31.3	3.4	47.0	8.7	62.7	3.4
AD-1251404.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	55.3	6.4	58.0	15.5	48.7	18.2	73.5	8.5
AD-1251405.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	22.8	2.4	25.5	5.8	25.1	12.5	37.4	19.6
AD-1251406.1	HsSCN9A_ORF2rp	0	29.5	11.4	34.2	5.4	26.3	4.9	38.7	13.3
AD-1251407.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	26.6	2.6	26.2	2.1	43.8	8.8	63.4	16.8
AD-1251408.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	14.1	4.2	17.4	4.7	22.3	6.1	54.1	14.5
AD-1251409.1	HsSCN9A_ORF2rp	0	17.7	2.5	17.5	5.5	28.9	7.3	55.6	9.0

【表２０－１０】

二重鎖	SC9NA	ミスマッチ	50 nM		10 nM		1 nM		0.1 nM	
			残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差
AD-1251411.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	11.9	0.5	11.5	2.5	16.2	2.1	29.2	3.6
AD-1251410.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	12.0	2.1	11.7	2.9	17.7	2.5	29.6	7.2
AD-1251412.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	4.7	1.7	7.6	3.0	15.2	3.4	23.1	9.5
AD-796825.3	HsSCN9A_ORF2rp	1	5.2	2.5	9.6	2.6	16.6	3.1	35.0	7.7
AD-1251413.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	14.2	2.9	12.0	1.9	26.6	7.3	46.9	4.2
AD-1251414.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	13.6	1.7	15.4	2.7	31.7	4.6	64.8	9.0
AD-1251415.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	13.5	0.7	15.9	2.4	23.0	3.6	51.2	6.1
AD-1251416.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	12.8	2.2	17.3	2.6	31.1	2.8	57.0	6.5
AD-1251417.1	HsSCN9A_ORF2rp	0	11.3	2.4	13.5	3.9	23.6	2.2	42.4	10.3
AD-1251418.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	46.4	5.0	48.1	2.6	50.6	2.9	57.6	9.0
AD-1251419.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	8.7	1.3	12.9	1.4	23.0	2.3	27.2	3.2
AD-1251420.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	15.3	1.1	18.7	1.3	35.5	2.9	44.8	3.1
AD-1251421.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	16.5	1.2	18.2	2.7	32.3	4.0	56.2	6.1
AD-1251422.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	21.9	2.5	23.5	4.6	36.5	3.7	68.5	4.2
AD-1251423.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	48.6	3.7	45.7	3.8	62.7	3.8	84.1	8.5
AD-1251425.1	HsSCN9A_ORF2rp	0	18.0	2.3	25.7	3.4	28.3	2.9	45.7	2.3
AD-1251427.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	18.5	2.3	22.0	1.3	29.6	1.3	42.5	3.1
AD-1251426.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	29.7	1.9	29.7	3.0	38.7	3.9	67.0	10.6

【表２０－１１】

二重鎖	SC9NA	ミスマッチ	50 nM		10 nM		1 nM		0.1 nM	
			残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差
AD-1251428.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	12.5	0.8	17.5	1.9	23.6	0.1	30.9	3.4
AD-797564.4	HsSCN9A_ORF2rp	1	21.2	3.5	23.9	6.1	39.4	2.3	69.2	7.9
AD-1251434.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	16.3	1.0	25.1	4.2	34.4	3.1	39.1	2.5
AD-1251431.1	HsSCN9A_ORF2rp	2	21.3	3.5	27.4	5.5	34.6	5.4	62.8	3.1
AD-1251433.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	22.1	6.3	28.4	2.7	39.3	2.2	48.6	7.5
AD-1251430.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	32.1	3.3	30.9	4.2	49.6	7.5	81.5	6.4
AD-1251429.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	30.0	4.6	33.3	9.9	52.0	3.4	92.1	4.8
AD-1251435.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	34.9	6.3	47.8	8.5	58.1	7.4	93.2	14.2
AD-1251438.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	20.1	3.8	25.1	5.2	35.5	3.8	55.5	2.9
AD-1251436.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	25.0	3.0	33.4	11.1	47.7	9.8	86.2	24.0
AD-1251437.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	24.6	3.9	34.4	3.9	41.8	7.1	65.3	7.3
AD-797565.4	HsSCN9A_ORF2rp	1	28.2	6.0	39.3	8.0	54.4	0.0	76.1	7.2
AD-1251443.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	43.2	4.4	52.4	3.6	63.0	4.0	94.7	10.5
AD-1251444.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	39.3	7.9	54.5	13.1	59.8	14.9	72.2	9.9
AD-1251442.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	44.2	5.8	61.1	9.7	76.8	8.9	102.9	5.6
AD-1251441.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	51.0	10.9	71.0	14.2	78.9	12.0	119.7	14.5
AD-1251445.1	HsSCN9A_ORF2rp	0	56.7	7.7	57.9	1.8	84.7	14.2	101.1	18.9
AD-1251439.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	21.7	4.1	30.7	2.6	35.2	0.3	49.0	4.9

【表２０－１２】

二重鎖	SC9NA	ミスマッチ	50 nM		10 nM		1 nM		0.1 nM	
			残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差
AD-1251447.1	HsSCN9A_ORF2rp	0	34.1	3.4	32.8	4.6	47.4	1.8	77.8	6.3
AD-1251446.1	HsSCN9A_ORF2rp	0	29.8	4.3	34.6	0.9	46.9	9.3	64.0	8.0
AD-1251448.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	21.7	3.3	24.6	3.4	36.2	2.3	57.2	8.1
AD-1251450.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	45.4	5.5	64.0	8.0	80.5	11.1	90.5	5.5
AD-1251449.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	39.5	1.9	66.5	8.8	70.0	13.7	79.7	8.7
AD-1251451.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	151.3	26.1	173.5	16.6	134.6	12.6	112.4	20.9
AD-1251453.1	HsSCN9A_3UTR2	1	63.7	11.4	79.2	7.3	88.9	12.9	94.1	6.4
AD-1251452.1	HsSCN9A_3UTR2	1	71.3	4.8	81.2	9.3	85.0	10.8	82.6	5.4
AD-1251454.1	HsSCN9A_3UTR2	1	63.5	13.3	79.3	9.2	75.8	9.3	97.6	6.8
AD-1251455.1	HsSCN9A_3UTR2	1	51.7	9.1	46.1	4.9	63.5	3.0	80.6	2.1
AD-1251456.1	HsSCN9A_3UTR2	1	64.3	6.0	90.5	11.6	78.4	4.2	101.9	20.7
AD-1251457.1	HsSCN9A_3UTR2	1	79.1	14.7	110.0	9.9	115.5	20.4	112.2	12.8
AD-1251459.1	HsSCN9A_3UTR2	1	67.9	17.2	95.3	3.1	98.0	8.5	98.4	13.2
AD-1251458.1	HsSCN9A_3UTR2	1	65.7	8.9	96.7	5.2	89.7	8.1	92.6	19.5
AD-1251462.1	HsSCN9A_3UTR2	0	53.7	11.0	45.4	8.0	69.1	7.1	92.5	10.8
AD-1251461.1	HsSCN9A_3UTR2	0	39.5	4.4	52.2	9.5	52.4	10.0	73.4	7.2
AD-1251468.1	HsSCN9A_3UTR2	0	57.2	11.7	69.7	6.9	69.9	27.8	96.3	13.0
AD-1251463.1	HsSCN9A_3UTR2	0	59.0	6.0	71.0	7.3	76.1	25.4	84.5	0.7

【表２０－１３】

二重鎖	SC9NA	ミスマッチ	50 nM		10 nM		1 nM		0.1 nM	
			残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差
AD-1251460.1	HsSCN9A_3UTR2	0	51.7	11.9	76.8	8.3	73.0	13.5	78.6	10.6
AD-1251469.1	HsSCN9A_3UTR2	0	58.2	6.4	80.9	6.3	86.4	9.0	93.7	7.8
AD-801647.3	HsSCN9A_3UTR2	0	64.5	11.9	83.8	8.1	78.4	5.2	80.1	7.9
AD-1251467.1	HsSCN9A_3UTR2	0	56.8	15.2	100.9	15.2	104.8	8.8	86.3	15.7
AD-1251466.1	HsSCN9A_3UTR2	0	72.3	18.5	105.2	10.0	112.2	10.3	113.0	13.4
AD-1251470.1	HsSCN9A_3UTR2	1	44.9	7.9	52.3	9.7	61.4	3.7	63.6	4.1
AD-1251471.1	HsSCN9A_3UTR2	1	51.3	2.7	69.5	5.1	54.2	3.3	80.1	11.2
AD-1251465.1	HsSCN9A_3UTR2	0	66.1	11.7	76.8	7.3	84.5	9.8	94.9	20.2
AD-1251472.1	HsSCN9A_3UTR2	1	86.2	4.2	98.3	12.9	76.8	8.6	109.5	6.7
AD-1251464.1	HsSCN9A_3UTR2	0	77.4	9.8	108.6	13.9	115.7	4.2	106.4	8.1
AD-1251473.1	HsSCN9A_3UTR2	0	57.3	1.8	68.9	6.8	76.5	6.6	84.0	8.0
AD-1251474.1	HsSCN9A_3UTR2	0	57.4	9.3	74.5	4.4	71.6	7.7	84.8	1.6
AD-1251475.1	HsSCN9A_3UTR2	1	57.3	6.3	64.7	8.7	70.6	9.1	80.0	9.0
AD-1251476.1	HsSCN9A_3UTR2	1	55.1	8.6	88.3	7.1	79.4	6.6	90.9	18.5
AD-1251279.1	HsSCN9A_3UTR2	0	41.1	2.9	30.9	2.1	38.7	4.8	46.6	2.3
AD-1251276.1	HsSCN9A_3UTR2	0	39.0	7.0	33.4	11.2	49.1	7.2	54.6	8.2
AD-1251280.1	HsSCN9A_3UTR2	0	43.9	2.9	41.1	13.8	43.0	4.2	46.3	3.9
AD-1251277.1	HsSCN9A_3UTR2	0	42.6	6.4	47.0	24.3	51.8	8.4	52.3	4.9

【表２０－１４】

二重鎖	SC9NA	ミスマッチ	50 nM		10 nM		1 nM		0.1 nM	
			残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差
AD-961334.3	HsSCN9A_3UTR2	0	52.6	8.4	68.4	20.0	52.5	7.6	59.3	5.8
AD-1251278.1	HsSCN9A_3UTR2	0	36.6	3.1	45.6	20.8	44.7	4.7	47.2	2.1
AD-1251477.1	HsSCN9A_3UTR2	1	46.1	17.5	58.6	8.4	90.9	1.7	93.4	12.8
AD-1251478.1	HsSCN9A_3UTR2	1	78.6	3.2	82.8	1.1	77.7	8.7	112.7	15.5
AD-1251479.1	HsSCN9A_3UTR2	0	81.1	10.6	103.1	8.9	91.1	9.8	115.5	10.6
AD-1251481.1	HsSCN9A_3UTR2	1	65.0	4.7	76.1	9.1	73.4	3.7	98.6	9.3
AD-1251480.1	HsSCN9A_3UTR2	1	69.5	4.9	76.6	2.6	88.1	8.3	117.5	12.9
AD-1251482.1	HsSCN9A_3UTR2	1	60.8	2.9	65.6	13.3	72.6	8.4	91.2	14.0
AD-1251483.1	HsSCN9A_3UTR2	1	62.5	12.5	75.6	7.9	75.4	6.0	91.5	12.7
AD-1251492.1	HsSCN9A_3UTR2	0	22.3	2.6	29.1	3.3	33.3	3.4	52.8	7.6
AD-1251485.1	HsSCN9A_3UTR2	0	27.9	3.7	33.9	7.3	41.4	5.4	56.2	6.4
AD-802471.4	HsSCN9A_3UTR2	0	38.5	4.6	39.0	5.3	57.9	8.0	82.7	17.2
AD-1251486.1	HsSCN9A_3UTR2	0	38.5	2.8	39.8	8.1	51.6	4.4	78.1	11.1
AD-1251484.1	HsSCN9A_3UTR2	0	33.7	2.8	39.9	9.1	72.9	27.3	76.1	3.9
AD-1251491.1	HsSCN9A_3UTR2	0	33.7	7.5	45.6	5.7	48.4	6.8	61.9	11.3
AD-1251487.1	HsSCN9A_3UTR2	0	46.0	7.1	50.1	12.4	61.6	10.6	82.9	8.4
AD-1251488.1	HsSCN9A_3UTR2	0	47.9	6.4	52.1	6.6	57.2	8.0	82.0	7.7
AD-1251490.1	HsSCN9A_3UTR2	0	46.5	12.0	53.9	17.4	52.6	4.1	79.0	5.3

【表２０－１５】

二重鎖	SC9NA	ミスマッチ	50 nM		10 nM		1 nM		0.1 nM	
			残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差
AD-1251494.1	HsSCN9A_3UTR2	1	51.7	6.1	42.6	2.8	51.8	7.3	80.5	5.4
AD-1251493.1	HsSCN9A_3UTR2	0	28.2	1.2	30.4	2.3	38.7	3.8	53.6	2.8
AD-1251489.1	HsSCN9A_3UTR2	0	38.9	4.4	54.3	8.1	59.3	13.6	83.7	16.5
AD-1251495.1	HsSCN9A_3UTR2	1	67.8	6.5	58.8	3.1	68.8	14.7	77.6	25.9
AD-1251496.1	HsSCN9A_3UTR2	1	61.6	7.8	48.6	5.8	64.2	7.1	78.7	7.9
AD-1251497.1	HsSCN9A_3UTR2	1	78.9	10.4	71.3	9.4	67.7	5.5	93.1	6.0
AD-1251498.1	HsSCN9A_3UTR2	1	91.0	6.2	79.9	14.1	79.0	11.5	89.1	10.4
AD-802552.3	HsSCN9A_3UTR2	0	45.8	3.9	31.8	4.5	60.8	9.9	51.1	3.4
AD-1251267.1	HsSCN9A_3UTR2	0	44.9	2.7	32.2	2.1	48.4	2.2	55.7	3.8
AD-1251260.1	HsSCN9A_3UTR2	0	48.1	7.6	33.0	6.6	59.5	10.8	58.4	1.8
AD-1251256.1	HsSCN9A_3UTR2	0	42.3	4.0	33.6	8.3	47.5	3.2	52.8	3.1
AD-1251265.1	HsSCN9A_3UTR2	0	50.9	6.8	34.5	10.1	60.0	16.7	58.4	4.3
AD-1251257.1	HsSCN9A_3UTR2	0	50.0	5.2	40.8	7.9	50.1	4.1	65.8	11.6
AD-1251266.1	HsSCN9A_3UTR2	0	52.4	7.1	41.8	6.8	58.0	5.5	70.0	16.1
AD-1251264.1	HsSCN9A_3UTR2	1	49.2	3.0	47.6	11.3	64.5	5.4	71.7	10.0
AD-1251259.1	HsSCN9A_3UTR2	0	49.0	4.7	48.9	23.0	49.1	3.1	64.4	1.8
AD-1251258.1	HsSCN9A_3UTR2	0	47.3	8.8	54.9	42.4	52.1	7.1	52.7	4.2
AD-1251263.1	HsSCN9A_3UTR2	0	30.4	1.6	22.8	4.0	67.4	15.5	71.5	24.2

【表２０－１６】

二重鎖	SC9NA	ミスマッチ	50 nM		10 nM		1 nM		0.1 nM	
			残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差	残存メッセージ%	標準偏差
AD-1251262.1	HsSCN9A_3UTR2	0	45.1	3.6	30.5	4.3	57.8	3.6	57.4	1.7
AD-1251261.1	HsSCN9A_3UTR2	0	43.1	5.3	34.1	10.0	47.5	5.0	51.5	4.8

【０８１７】
［実施例４］
ＳＣＮ９Ａ　ｓｉＲＮＡのインビボスクリーニング
実験方法
　ＡＡＶ粒子（２×１０^{10}ｇｃ／マウス）にパッケージングした、ヒトＳＣＮ９Ａの様々な領域［例えば、３’ＵＴＲ＿ＡＡＶ１（６２６６～７９９８位）、３’ＵＴＲ－ＡＡＶ２（７９９９～９７５０位）、および２つのオープンリーディングフレーム（ＯＲＦ－１（２９９～２４４１位）またはＯＲＦ－２（２３９２～４３５４位）］にまたがるように設計したヒトＳＣＮ９Ａコンストラクトを、野生型Ｂ６／Ｃ５７マウス（Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒｓ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ）に後眼窩注射した。２週間後、マウスに、３ｍｇ／ｋｇの例示的ｓｉＲＮＡ（Ｃ１６、ＶＣＰ、またはＧａｌＮＡｃ）［表４Ａ、５Ａ、６Ａ、１８（図１Ａ～１Ｃにも要約されている］もしくは２０（図３Ａ～３Ｄにも要約されている）、またはＰＢＳもしくは非標的化ｓｉＲＮＡ対照（表９）を皮下注射した。処置後１４日目、肝臓を、ＳＣＮ９Ａを特異的に認識するプローブでｑＰＣＲ分析用に採取した。マウスＧＡＰＤＨを正規化対照として使用した。肝臓におけるＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡの相対的レベルをデルタ／デルタＣｔ法を用いて算出し、対照群に対して正規化し、以下の表１０～１２、１９、および２１に残存メッセージのパーセントとして表す。
【０８１８】
【表２１】

表9: 対照siRNA配列

二重鎖名	標的	鎖	配列番号(修飾)	修飾配列	配列番号(非修飾)	非修飾配列
AD-64228.39	なし	センス	3695	asascaguGfuUfCfUfugcucuauaaL96	3696	AACAGUGUUCUUGCUCUAUAA
AD-86460	mTTR	アンチセンス	3697	usUfsauaGfaGfCfaagaAfcAfcuguususu	3698	UUAUAGAGCAAGAACACUGUUUU

【０８１９】

【表２２－１】

表18: SCN9AのORF1 (例えば、299～2441位)を標的化する、調査した例示的SCN9A二重鎖および対応する化学。この表では、「二重鎖名」の列は、単にバッチ生産番号を指す接尾語(二重鎖名中の小数点後の数字)を含む、二重鎖名の数的部分を提供する。接尾語は、化学構造を変更することなく二重鎖名から省くことができる。

二重鎖名	鎖	配列番号	修飾配列
AD-795305.2 (親)	センス	5330	usgsucg(Ahd)GfuAfCfAfcuuuuacugaL96
	アンチセンス	5346	VPusCfsaguAfaAfAfguguAfcUfcgacasusu
AD-1251249.1	センス	5331	usgsucgaguAfCfAfcuuu(Uhd)acugaL96
	アンチセンス	5347	VPusCfsagdTadAaaguguAfcUfcgacasusu
AD-1251251.1	センス	5332	uscsgaguAfCfAfcuuu(Uhd)acugaL96
	アンチセンス	5348	VPusCfsagdTadAaaguguAfcUfcgascsg
AD-1010663.2 (親)	センス	5333	usgsuag(Ghd)agdAadTucacuuuucaL96
	アンチセンス	5349	VPusdGsaadAadGugaadTudCudCcuacascsa
AD-1251301.1	センス	5334	usgsuaggagdAaUfUfcac(Uhd)uuucaL96
	アンチセンス	5350	VPudGaadAa(G2p)ugaadTudCudCcuacascsg
AD-961179.3 (親)	センス	5335	asasggg(Ahd)aadAcdAaucuuccguaL96
	アンチセンス	5351	VPusdAscgdGadAgauudGudTudTcccuususg
AD-1251317.1	センス	5336	asasgggaaaAfCfAfaucu(Uhd)ccguaL96
	アンチセンス	5352	VPudAcgdGa(A2p)gauudGuUfudTcccuususg
AD-1251318.1	センス	5337	asgsggaaAfaCfAfAfucuu(Chd)cguuaL96
	アンチセンス	5353	VPusAfsacdGgdAagauugUfuUfucccususu
AD-1251323.1	センス	5338	gsasaaa(Chd)aaUfCfUfuccguuucaaL96
	アンチセンス	5354	VPuUfgadAa(C2p)ggaagaUfudGuuuucscsc
AD-1251325.1	センス	5339	asasaacaauCfUfUfccgu(Uhd)ucaaaL96
	アンチセンス	5355	VPuUfugdAadAcggadAgdAuUfguuuuscsc

【表２２－２】

AD-795634.3 (親)	センス	5340	asgscau(Ahd)AfaUfGfUfuuucgaaauaL96
	アンチセンス	5356	VPusAfsuuuCfgAfAfaacaUfuUfaugcususc
AD-1251363.1	センス	5341	gsasagcauadAaUfguuu(Uhd)cgaaaL96
	アンチセンス	5357	VPuUfucdGadAaacadTuUfaUfgcuucsasg
AD-1251364.1	センス	5342	asasgca(Uhd)aadAudGuuuucgaaaaL96
	アンチセンス	5358	VPuUfuudCgdAaaacdAuUfudAugcuuscsg
AD-1251373.1	センス	5343	asgscauaaaUfgUfuuu(Chd)gaaauaL96
	アンチセンス	5359	VPudAuudTc(G2p)aaaadCaUfuUfaugcuscsc
AD-1251385.1 (親：AD-795913)	センス	5344	asusgau(Chd)UfuCfUfUfugucguaguaL96
	アンチセンス	5360	VPudAcudAcdGacaadAgdAadGaucausgsu
AD-1251391.1 (親：AD-795913)	センス	5345	uscsu(Uhd)CfuUfudGucguagugaaL96
	アンチセンス	5361	VPusUfscadCu(Agn)cgacdAaAfgAfagasusc

【０８２０】

【表２３－１】

表20: SCN9Aの3'UTRの領域2 (HsSCN9A_3UTR2、例えば、7999～9750位)、SCN9AのORF-1 (HsSCN9A_ORF1rp、例えば、299～2441位)、およびSCN9AのORF2 (HsSCN9A_ORF2rp、例えば、2392～4345位)を標的化する、調査した例示的SCN9A二重鎖および対応する化学。この表では、「二重鎖名」の列は、単にバッチ生産番号を指す接尾語(二重鎖名中の小数点後の数字)を含む、二重鎖名の数的部分を提供する。接尾語は、化学構造を変更することなく二重鎖名から省くことができる。

AAV	二重鎖名	鎖	配列番号	修飾配列	親
HsSCN9A_3UTR2	AD-1251492.2	センス	5410	csasagugUfuCfCfUfacug(Uhd)caugaL96	AD-802471
		アンチセンス	5426	VPuCfaudGa(C2p)aguaggAfaCfacuugscsc	
	AD-961334.2 (親)	センス	5411	csasaca(Chd)aadTudTcuucuuagcaL96	Self
		アンチセンス	5427	VPusdGscudAadGaagadAadTudGuguugsusu	
	AD-1251279.2	センス	5412	csasaca(Chd)aaUfUfUfcuucuuagcaL96	AD-961334
		アンチセンス	5428	VPudGcudAadGaagadAaUfudGuguugsusu	
HsSCN9A_ORF1rp	AD-1251284.2	センス	5413	usgsucgaguAfCfAfcuuu(Uhd)acugaL96	AD-1010661
		アンチセンス	5429	VPusCfsagdTadAaagudGuAfcdTcgacasusu	
	AD-1251334.2	センス	5414	ususcug(Uhd)guAfgdGagaauucacaL96	AD-795366
		アンチセンス	5430	VPusdGsugdAa(U2p)ucucdCuAfcAfcagaasgsc	
	AD-1251377.2	センス	5415	asusaaa(Uhd)guUfUfUfcgaaaaucaaL96	AD-795634
		アンチセンス	5431	VPusUfsgadAudTucgaaaAfcAfuuuausgsu	
	AD-1251398.2	センス	5416	gsasucu(Uhd)CfuUfudGucguagugaaL96	AD-795913
		アンチセンス	5432	VPuUfcadCu(A2p)cgacdAaAfgAfagaucsgsu	
	AD-1251399.2	センス	5417	gsasucu(Uhd)CfuUfudGUfcguagugaaL96	AD-795913
		アンチセンス	5433	VPuUfcadCu(A2p)cgacdAaAfgAfagaucsgsu	
	AD-961188.2 (親)	センス	5418	csasuga(Uhd)cudTcdTuugucguagaL96	自身
		アンチセンス	5434	VPusdCsuadCgdAcaaadGadAgdAucaugsusa	

【表２３－２】

	AD-1251274.3	センス	5419	csasuga(Uhd)cuUfCfUfuugucg uagaL96	AD-961188
		アンチセンス	5435	VPuCfuadCgdAcaaadGadAgdA ucaugsusg	
HsSCN9A_ORF2rp	AD-796825.2 (親)	センス	5420	ususugu(Ahd)GfaUfCfUfugcaa uuacaL96	自身
		アンチセンス	5436	VPusGfsuaaUfuGfCfaagaUfcUf acaaasasg	
	AD-1251411.2	センス	5421	ususuug(Uhd)agAfUfCfuugcaa uuaaL96	AD-796825
		アンチセンス	5437	VPusUfsaadTu(G2p)caagauCfu Afcaaagscsc	
	AD-1251419.2	センス	5422	gsusaga(Uhd)CfuUfgCfaauuac cauaL96	AD-796825
		アンチセンス	5438	VPudAugdGudAauugdCaAfgAf ucuacsgsg	
	AD-797564.3 (親)	センス	5423	usasugu(Ghd)AfaAfCfAfaaccu uacgaL96	自身
		アンチセンス	5439	VPusCfsguaAfgGfUfuuguUfuCf acauasasu	
	AD-1251428.2	センス	5424	ususaug(Uhd)gaAfAfCfaaaccu uacaL96	AD-1251428
		アンチセンス	5440	VPudGuadAg(G2p)uuuguuUfc Afcauaasusu	
	AD-1251434.2	センス	5425	usasugugAfaAfCfAfaacc(Uhd) uacgaL96	AD-1251428
		アンチセンス	5441	VPuCfgudAa(G2p)guuuguUfu Cfacauasgsu	

【０８２１】

結果

表１０（ｓｉＲＮＡ二重鎖は表４Ａおよび５Ａのｓｉ ＲＮＡ配列に対応する）は、ＯＲＦ－１標的化二重鎖に関するインビボスクリーニングの結果を示しており、フルオロおよび非フルオロ化学を含むｓｉＲＮＡ二重鎖を含む。表１０に示されているインビボスクリーニングで評価したｓｉＲＮＡ二重鎖のうち、１個がＳＣＮ９Ａの≧８０％のノックダウンを達成し、８個がＳＣＮ９Ａの≧６０％のノックダウンを達成し、１３個がＳＣＮ９Ａの≧４０％のノックダウンを達成し、１５個がＳＣＮ９Ａの≧２０％のノックダウンを達成した。

【０８２２】

【表２４】

表10: マウスにおける例示的ORF-1標的化SCN9A siRNAの効力および期間
(*二重鎖名の小数点後の数字は単にバッチ生産番号を指す)

処置 *	化学	処置後14日目の残存メッセージ%	標準偏差
PBS	N/A	100.00	19.46
未処置(AAVのみ)		115.79	22.37
AD-64228.39 (AAV対照)	フルオロ	59.06	27.45
AD-961179.2	非フルオロ	20.49	0.95
AD-795305.2	フルオロ	21.96	5.16
AD-1010661.2	非フルオロ	41.08	6.19
AD-795366.2	フルオロ	29.15	4.74
AD-1010662.2	非フルオロ	52.17	4.57
AD-795371.2	フルオロ	16.30	6.34
AD-1010663.2	非フルオロ	21.60	1.20
AD-795634.3	フルオロ	20.80	6.50
AD-795739.2	非フルオロ	41.18	10.45
AD-1010664.2	フルオロ	71.93	4.59
AD-961188.2	非フルオロ	38.51	0.36
AD-961189.2	フルオロ	55.25	14.04
AD-795913.2	非フルオロ	26.74	5.61
AD-795914.2	フルオロ	76.20	11.80
AD-961192.2	非フルオロ	104.26	12.37
AD-1010671.2	フルオロ	98.29	17.97
AD-796618.2	非フルオロ	57.42	1.30

【０８２３】

表１１（ｓｉＲＮＡ二重鎖は表４Ａ、５Ａ、および６Ａのｓｉ ＲＮＡ配列に対応する）は、ＯＲＦ－２標的化二重鎖ならびに３’ＵＴＲ＿ＡＡＶ１および３’ＵＴＲ＿ＡＡＶ２標的化二重鎖に関するインビボスクリーニングの結果を示しており、フルオロ、非フルオロ、フルオロ＋ＧＮＡ化学を含むｓｉＲＮＡ二重鎖を含む。表１１に示されているインビボスクリーニングで評価したＯＲＦ－２標的化ｓｉＲＮＡ二重鎖のうち、３個がＳＣＮ９Ａの≧８０％のノックダウンを達成し、４個がＳＣＮ９Ａの≧３０％のノックダウンを達成し、５個がＳＣＮ９Ａの≧２０％のノックダウンを達成した。表１１に示されているこのスクリーニングで評価した３’ＵＴＲ＿ＡＡＶ１標的化ｓｉＲＮＡ二重鎖（６２６６～７９９８位）のうち、２個がＳＣＮ９Ａの≧２０％のノックダウンを達成した。表１１に示されているこのスクリーニングで評価した３’ＵＴＲ＿ＡＡＶ２標的化ｓｉＲＮＡ二重鎖（７９９９～９７５０位）のうち、２　個がＳＣＮ９Ａの≧６０％のノックダウンを達成し、５個がＳＣＮ９Ａの≧３０％のノックダウンを達成した。

【０８２４】

【表２５】

表11: マウスにおける例示的ORF-2および3'UTR標的化SCN9A siRNAの効力および期間(*二重鎖名の小数点後の数字は単にバッチ生産番号を指す)

AAV	処置 *	化学	処置後14日目の残存メッセージ%	標準偏差
HsSCN9A_ORF2rp	PBS	n/a	100.00	13.04
	未処置(AAVのみ)		96.31	19.26
	AD-796825.1	フルオロ	12.49	2.90
	AD-961207.1	非フルオロ	71.01	17.81
	AD-961208.1	非フルオロ	66.66	10.33
	AD-797564.2	フルオロ	13.59	5.19
	AD-797565.2	フルオロ	12.26	1.86
3'UTR_AAV1	PBS	n/a	100.00	21.53
	未処置(AAVのみ)		117.95	19.80
	AD-800819.1	フルオロ	79.02	5.13
	AD-1010693.1	非フルオロ	70.89	9.77
3'UTR_AAV2	PBS	n/a	100.00	28.24
	未処置(AAVのみ)		114.62	35.06
	AD-802503.1	フルオロ	50.95	7.80
	AD-802552.1	フルオロ	31.59	5.19
	AD-1002101.1	フルオロ+GNA	55.04	23.31
	AD-802625.2	フルオロ	47.78	4.47
	AD-802853.2	フルオロ	35.44	5.41

【０８２５】

表１２（ｓｉＲＮＡ二重鎖は表４Ａ、５Ａ、および６Ａのｓｉ ＲＮＡ配列に対応する）は、３’ＵＴＲ ＡＡＶ２標的化ｓｉＲＮＡ二重鎖（７９９９～９７５０位）に関するインビボスクリーニングの結果を示しており、代わりの化学を含むｓｉＲＮＡ二重鎖を含む。表１２に示されているインビボスクリーニングで評価した３’ＵＴＲ＿ＡＡＶ２標的化ｓｉＲＮＡ二重鎖（７９９９～９７５０位）のうち、１個がＳＣＮ９Ａの≧８０％のノックダウンを達成し、４個がＳＣＮ９Ａの≧６０％のノックダウンを達成し、６個がＳＣＮ９Ａの≧３０％のノックダウンを達成し、７個がＳＣＮ９Ａの≧２０％のノックダウンを達成した。

【０８２６】

【表２６】

表12: マウスにおける例示的遠位3'UTR (7999～9750位)標的化SCN9A siRNAの効力および期間(*二重鎖名の小数点後の数字は単にバッチ生産番号を指す)

処置 *	化学	処置後14日目の残存メッセージ%	標準偏差
PBS	n/a	100.00	9.16
AAVのみ		109.27	7.75
AD-64228.39 (TTR対照)	(AAV対照)フルオロ	64.03	9.62
AD-802471.2	N6-C16 + VP +フルオロ	28.30	3.24
AD-961342.2	N6-C16 + VP +非フルオロ	42.46	6.81
AD-961334.2	N6-C16 + VP +非フルオロ	29.65	2.41
AD-1010697.2	N6-C16 + VP +非フルオロ	84.05	13.41
AD-1010698.2	N6-C16 + VP +非フルオロ	72.76	10.07
AD-802123.2	N6-C16 + VP +フルオロ	36.01	1.91
AD-801647.2	N6-C16 + VP +フルオロ	10.26	0.94
AD-961163.2	N6-C16 + VP +フルオロ + GNA	61.24	15.34

【０８２７】

表１９および図２（ｓｉＲＮＡ二重鎖は表１８および図１Ａ～１Ｃのｓｉ ＲＮＡ配列に対応する）は、表１８に記載され、図１Ａ～１Ｃに示されている化学を含むＯＲＦ－１標的化二重鎖に関するインビボスクリーニングの結果を示す。表１９に示されているインビボスクリーニングで評価したＯＲＦ－１標的化二重鎖のうち、１個がＳＣＮ９Ａの≧８０％のノックダウンを達成し、８個がＳＣＮ９Ａの≧７０％のノックダウンを達成し、１３個がＳＣＮ９Ａの≧６０％のノックダウンを達成し、１４個がＳＣＮ９Ａの≧５０％のノックダウンを達成し、１５個がＳＣＮ９Ａの≧３０％のノックダウンを達成した。表１９に要約された結果は、いくつかの修飾がインビボで許容され、親二重鎖と比較して同様のまたは改善された効力を有することも示している。

【０８２８】

【表２７】

表19. マウスにおける例示的SCN9A siRNA二重鎖の効力。この表では、「二重鎖名」の列は、接尾語(例えば、二重鎖名に含まれ得る小数点後の数字)を含まない二重鎖名の数的部分を提供する。接尾語は、単にバッチ生産番号を指す。接尾語は、化学構造を変更することなく二重鎖名から省くことができる。例えば、表19中の二重鎖AD-795305は、表18中のAD-795305.2と同じ二重鎖を指す。

二重鎖名 (3mg/kgで投与)	処置後14日目	
	残存SCN9Aメッセージ%	標準偏差
PBS	100.00	4.16
AD-795305 (親)	31.56	2.46
AD-1251249	23.56	3.45
AD-1251251	19.56	1.28
AD-1010663 (親)	34.01	4.55
AD-1251301	64.01	6.65
AD-961179 (親)	35.99	21.51
AD-1251317	36.50	6.98
AD-1251318	23.35	2.38
AD-1251323	33.32	5.62
AD-1251325	27.82	2.14
AD-795634 (親)	25.39	5.54
AD-1251363	20.81	6.51
AD-1251364	26.37	6.88
AD-1251373	41.23	5.94
AD-1251385	29.05	12.32
AD-1251391	86.58	13.78

【０８２９】

実施例３のインビトロ試験および表１７の結果に従って、二重鎖のサブセットを選択し、２群に入れた：スクリーニング１（ＡＤ－１０１０６６３．３、ＡＤ－１２５１３０１．１、ＡＤ－１２５１２４９．１、ＡＤ－１２５１２５１．１、ＡＤ－７９５３０５．３、ＡＤ－１２５１３６３．１、ＡＤ－１２５１３６４．１、ＡＤ－１２５１３７３．１、ＡＤ－７９５６３４．４、ＡＤ－１２５１３８５．１、ＡＤ－１２５１３９１．１、ＡＤ－１２５１３１７．１、ＡＤ－１２５１３１８．１、ＡＤ－１２５１３２３．１、ＡＤ－１２５１３２５．１、およびＡＤ－９６１１７９．３を含む）、スクリーニング２（ＡＤ－１２５１４９２．１、ＡＤ－１２５１２７９．１、ＡＤ－９６１３３４．３、ＡＤ－１２５１２８４．１、ＡＤ－１２５１３３４．１、ＡＤ－１２５１３７７．１、ＡＤ－１２５１３９８．１、ＡＤ－１２５１３９９．１、ＡＤ－１２５１２７４．２、ＡＤ－９６１１８８．３、ＡＤ－１２５１４１１．１、ＡＤ－１２５１４１９．１、ＡＤ－７９６８２５、ＡＤ－１２５１４２８．１、ＡＤ－７９７５６４．４、およびＡＤ－１２５１４３４．１を含む）。これらの二重鎖を０．１ｎＭ（図４Ａ）、１ｎＭ（図４Ｂ）、および１０ｎＭ（図４Ｃ）で試験した場合の残存ＳＣＮ９Ａメッセージのパーセントを、試験した二重鎖のセンス鎖の標的ＳＣＮ９Ａ　ｍＲＮＡにおける位置と対比してグラフにした。これらのグラフから、二重鎖のセットをインビボ調査のために選択し、表２０および図３Ａ～３Ｄに示す。

【０８３０】

表２１および図５（ｓｉＲＮＡ二重鎖は、表２０および図３Ａ～３Ｄのｓｉ ＲＮＡ配列

に対応する）は、表２０に記載され、図３Ａ～３Ｄに示されている化学を含む、ＳＣＮ９Ａの３’ＵＴＲの領域２（ＨｓＳＣＮ９Ａ＿３ＵＴＲ２、例えば、７９９９～９７５０位）、ＳＣＮ９ＡのＯＲＦ－１（ＨｓＳＣＮ９Ａ＿ＯＲＦ１ｒｐ、例えば、２９９～２４４１位）、およびＳＣＮ９ＡのＯＲＦ２（ＨｓＳＣＮ９Ａ＿ＯＲＦ２ｒｐ、例えば、２３９２～４３４５位）を標的化する二重鎖に関するインビボスクリーニングの結果を示す。表２０に示されているインビボスクリーニングで調査した例示的二重鎖のうち、４個がＳＣＮ９Ａの≧８０％のノックダウンを達成し、１１個がＳＣＮ９Ａの≧７０％のノックダウンを達成し、１３個がＳＣＮ９Ａの≧５０％のノックダウンを達成し、１４個がＳＣＮ９Ａの≧３０％のノックダウンを達成し、１５個がＳＣＮ９Ａの≧２０％のノックダウンを達成し、１６個がＳＣＮ９Ａの≧１０％のノックダウンを達成した。表１９に要約された結果は、いくつかの修飾がインビボで許容され、親二重鎖と比較して同様の効力を有することも示している。

【０８３１】

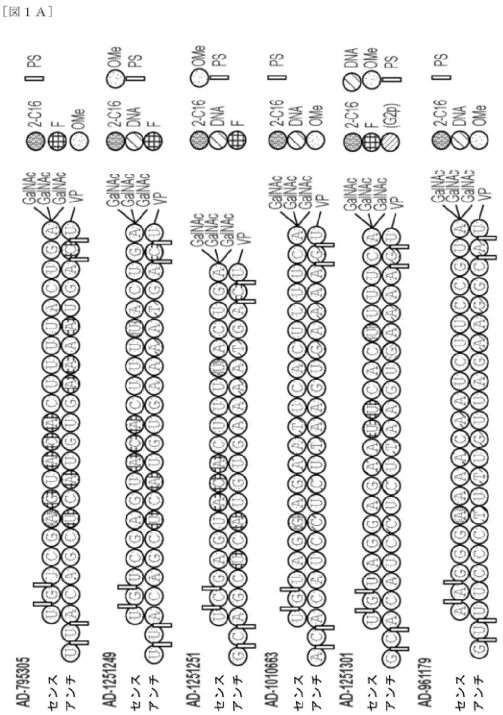
【表２８】

表21. マウスにおける例示的SCN9A siRNA二重鎖の効力。この表では、調査した例示的二重鎖は、表20および図3A～3Dにまとめられた二重鎖に対応する。先行親データは、表10～12にまとめられたデータを有する試験した二重鎖に対応する。「親二重鎖名」の列は、接尾語(例えば、二重鎖名に含まれ得る小数点後の数字)を含まない二重鎖名の数的部分を提供する。接尾語は、単にバッチ生産番号を指す。接尾語は、化学構造を変更することなく二重鎖名から省くことができる。例えば、表21中の二重鎖AD-802471は、表12中のAD-802471.2と同じ二重鎖を指す。

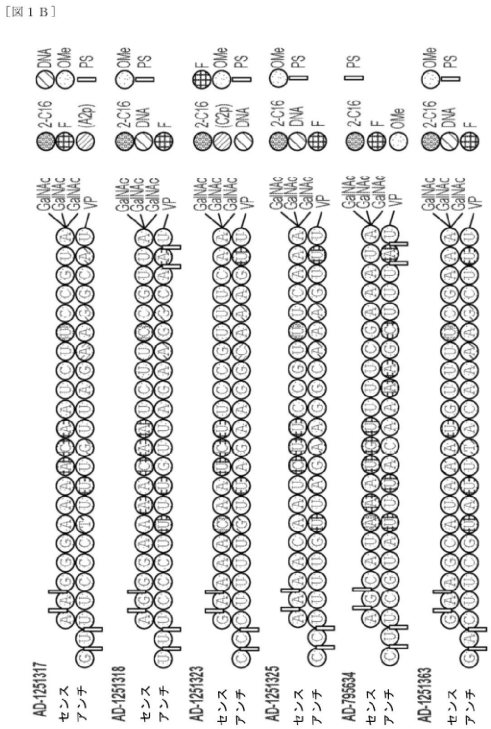
AAV	調査された例示的二重鎖			先行親データ(表10-12参照)		
	二重鎖名 (3mg/kgで投与)	処置後14日目		親二重鎖名	処置後14日目	
		残存SCN9A メッセージ%	標準偏差		残存SCN9A メッセージ%	標準偏差
3UTR2	PBS	100.00	17.39			
	AD-1251492.2*	19.42	13.58	AD-802471	28.30	3.24
	AD-961334.2 (親)	17.15	1.96	AD-961334(自身)	29.65	2.41
	AD-1251279.2	13.34	3.34	AD-961334	29.65	2.41
ORF1rp	PBS	100.00	29.22			
	AD-1251284.2*	14.43	2.84	AD-1010661	41.08	6.19
	AD-1251334.2*	65.74	28.11	AD-795366	29.15	4.74
	AD-1251377.2*	28.53	17.61	AD-795634	20.80	6.50
	AD-1251398.2*	81.26	6.35	AD-795913	26.74	5.61
	AD-1251399.2*	75.63	37.43	AD-795913	26.74	5.61
	AD-961188.2 (親)	44.91	20.18	AD-961188(自身)	38.51	0.36
	AD-1251274.2	27.38	2.23	AD-961188	38.51	0.36
ORF2rp	PBS	100.00	21.48			
	AD-796825.2 (親)	20.38	2.13	AD-796825(自身)	12.49	2.90
	AD-1251411.2	24.57	5.44	AD-796825	12.49	2.90
	AD-1251419.2	28.49	4.48	AD-796825	12.49	2.90
	AD-797564.3 (親)	22.90	5.49	AD-797564(自身)	13.59	5.19
	AD-1251428.2	43.00	7.98	AD-797564	13.59	5.19
	AD-1251434.2	26.85	10.83	AD-797564	13.59	5.19
*この試験でスクリーニングされていない親						

【図面】

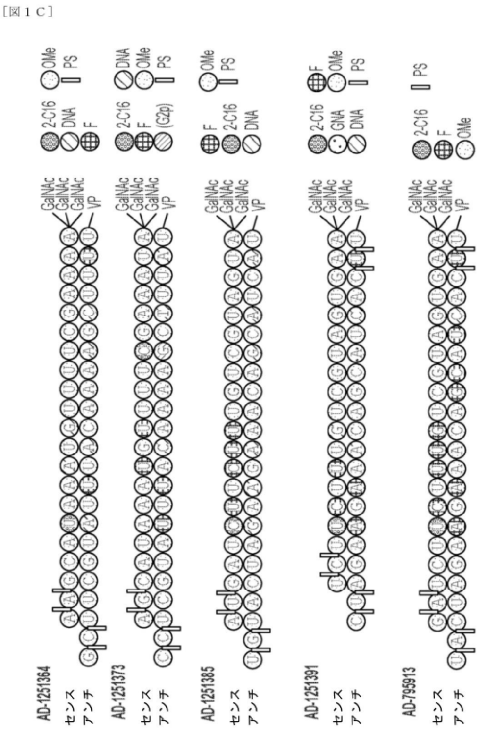
【図１－１】



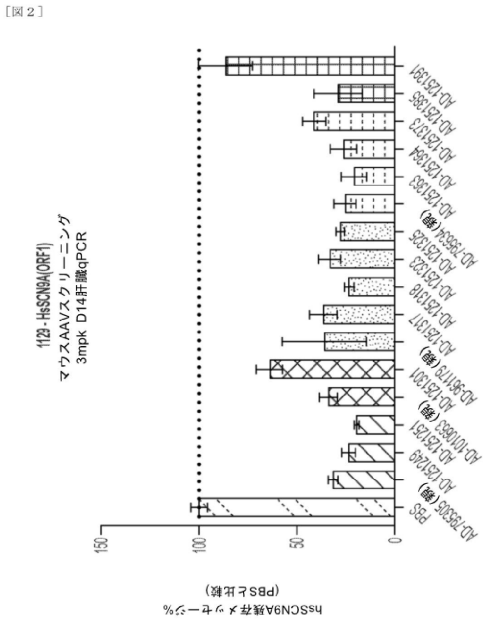
【図１－２】



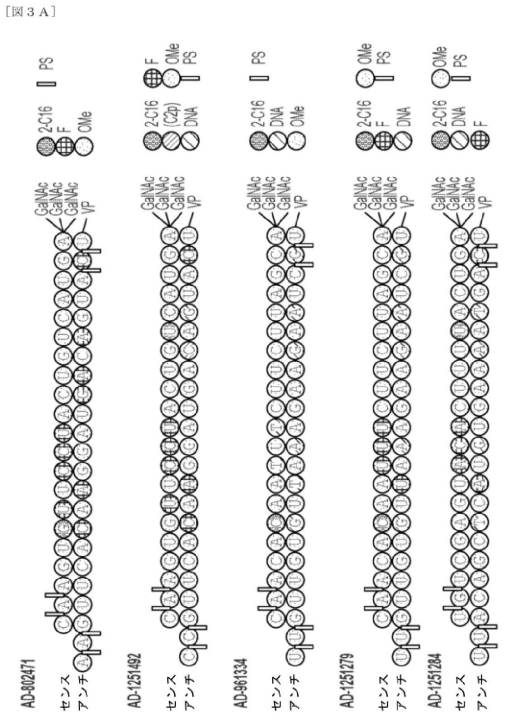
【図１－３】



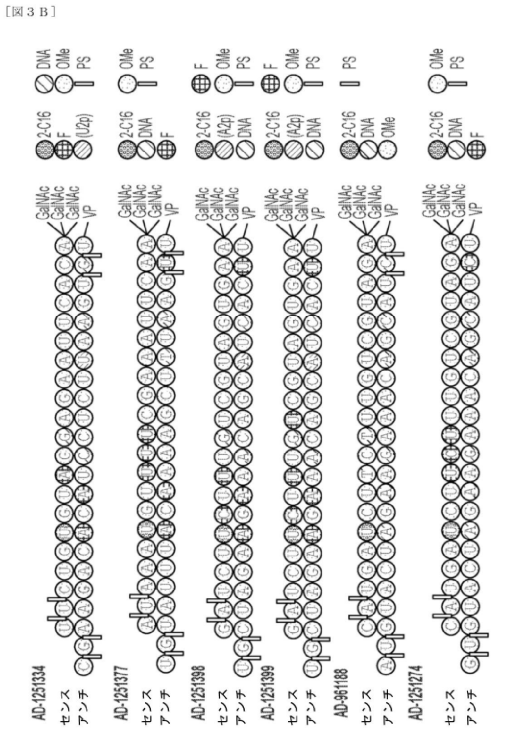
【図２】



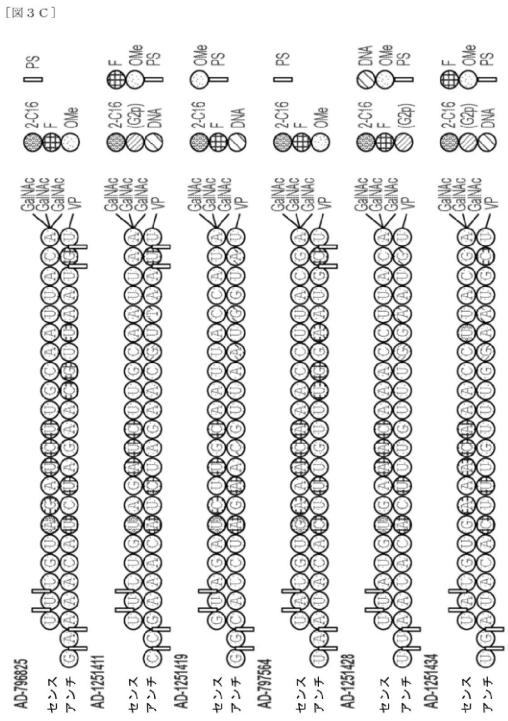
【図３－１】



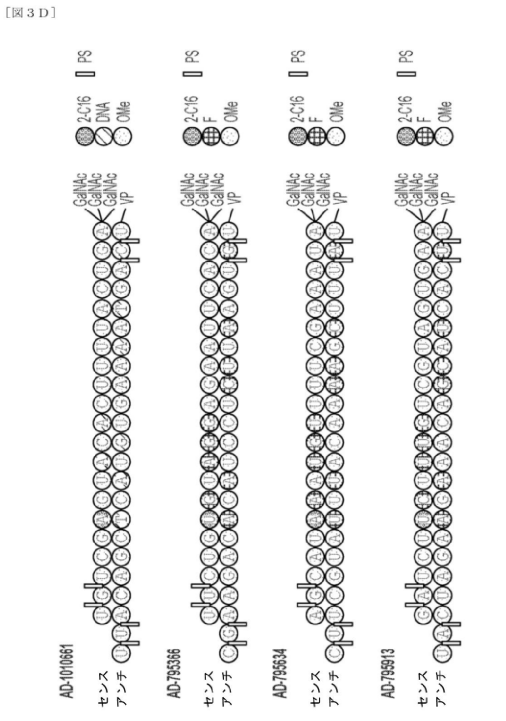
【図３－２】



【図３－３】

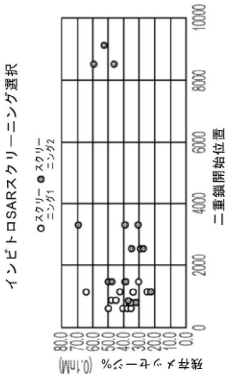


【図３－４】



【図４－１】

[図４Ａ]



【図４－２】

[図４Ｂ]



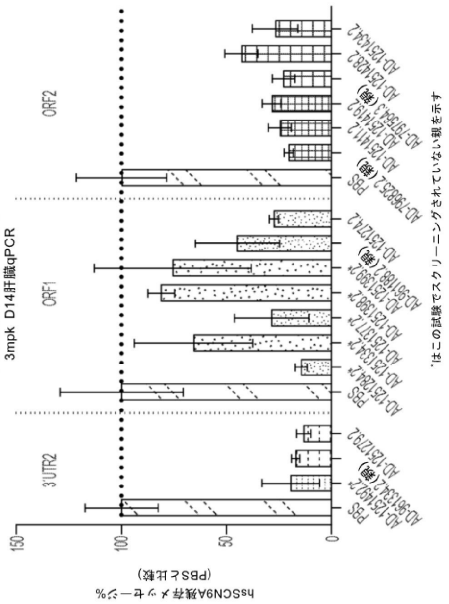
【図４－３】

[図４Ｃ]



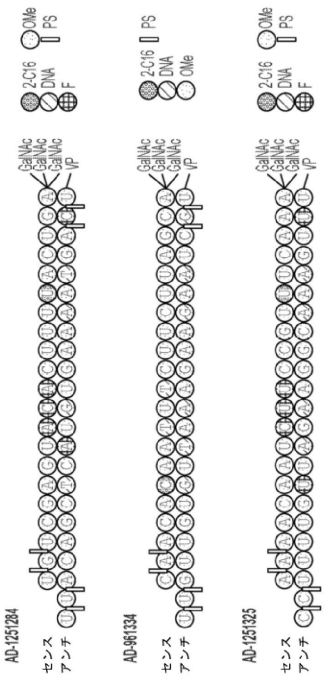
【図５】

[図５]



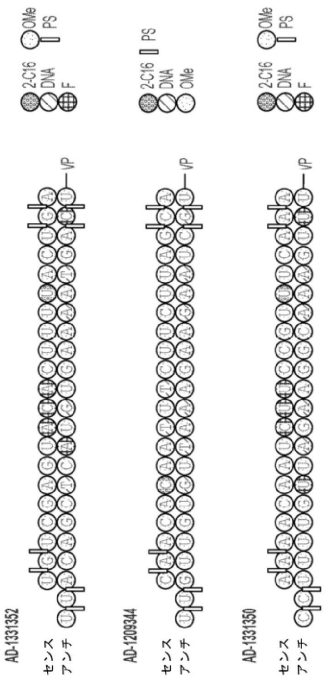
【図６－１】

［図６Ａ］



【図６－２】

［図６Ｂ］



【配列表】

2023521094000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/025956

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C12N15/113
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/033027 A2 (MEDTRONIC, INC. [US]) 12 March 2009 (2009-03-12) the whole document -----	1,3-48

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
30 June 2021	02/09/2021

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Macchia, Giovanni

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/025956

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed:

      [X] in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      [ ] on paper or in the form of an image file.

   b. [ ] furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/025956

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1, 3-48(all partially)

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (April 2005)

International Application No. PCT/ US2021/ 025956

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1, 3-48(all partially)

A double stranded ribonucleic acid (dsRNA) agent for inhibiting expression of sodium channel, voltage gated, tipe IX alpha subunit (SCN9A), wherein the dsRNA agent comprises a sense strand and an antisense strand forming a double stranded region, wherein the antisense strand comprises a nucleotide sequence comprising at least 15 contiguous nucleotides, with 0, 1, 2, or 3 mismatches, from the first antisense sequence listed in Table 2A, and wherein the sense strand comprises a nucleotide sequence comprising at least 15 contiguous nucleotides, with 0, 1, 2, or 3 mismatches, from the first sense sequence listed in Table 2A that corresponds to the antisense sequence.
dsRNA agents overlapping thereto, as from any one of Tables 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 and 20.
Cells, pharmaceutical compositions and methods related thereto.

2-50. claims: 1-48(partially)

as invention 1 but related to the second, third, ..., last dsRNA agent as from any one of Tables 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 and 20.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2021/025956

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009033027 A2	12-03-2009	US 2010273857 A1	28-10-2010
		WO 2009033027 A2	12-03-2009

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/54*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/54		
Ａ６１Ｐ	*25/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/04		
Ａ６１Ｐ	*29/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00		
Ａ６１Ｐ	*19/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02		
Ａ６１Ｐ	*3/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10		
Ａ６１Ｐ	*17/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/02		
Ａ６１Ｐ	*31/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/12		
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ｃ１２Ｎ	*15/88*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/88	Ｚ ＺＮＡ	

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＲＩＴＯＮ

２．ＢＲＩＪ

(74)代理人 100170520
弁理士 笹倉 真奈美

(72)発明者 キャントリー，ウィリアム
アメリカ合衆国０２１４２マサチューセッツ州ケンブリッジ、ウエスト・ケンドール・ストリート６７５、ヘンリ・エイ・ターミア・スクエア

(72)発明者 マキニンチ，ジェイムズ ディ
アメリカ合衆国０２１４２マサチューセッツ州ケンブリッジ、ウエスト・ケンドール・ストリート６７５、ヘンリ・エイ・ターミア・スクエア

(72)発明者 カストレノ，アダム
アメリカ合衆国０２１４２マサチューセッツ州ケンブリッジ、ウエスト・ケンドール・ストリート６７５、ヘンリ・エイ・ターミア・スクエア

(72)発明者 カイタニス，チャラランボス
アメリカ合衆国０２１４２マサチューセッツ州ケンブリッジ、ウエスト・ケンドール・ストリート６７５、ヘンリ・エイ・ターミア・スクエア

(72)発明者 シュリーゲル，マーク ケイ
アメリカ合衆国０２１４２マサチューセッツ州ケンブリッジ、ウエスト・ケンドール・ストリート６７５、ヘンリ・エイ・ターミア・スクエア

Ｆターム（参考） 4B065 AA90X AB01 AC20 BA01 CA44
4C076 AA95 BB11 CC01 CC04 CC09 CC19 CC21 CC27 CC35 CC41 EE59
4C084 AA13 AA19 MA02 MA65 MA66 NA05 NA13 NA14 ZA081 ZA082 ZA891 ZA961 ZB111 ZB112 ZB211 ZB261 ZB331 ZC082 ZC351 ZC75
4C086 AA01 AA02 EA16 MA04 MA65 MA66 NA05 NA13 NA14 ZA08 ZA89 ZB11 ZB26 ZB33 ZC35 ZC75