

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】令和6年6月25日(2024.6.25)

【国際公開番号】WO2022/006134

【公表番号】特表2023-532518(P2023-532518A)

【公表日】令和5年7月28日(2023.7.28)

【年通号数】公開公報(特許)2023-141

【出願番号】特願2022-581012(P2022-581012)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/113(2010.01)

C 1 2 N 15/10(2006.01)

C 1 2 N 5/079(2010.01)

A 6 1 K 31/7125(2006.01)

A 6 1 P 25/00(2006.01)

A 6 1 P 27/02(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 P 25/28(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

10

【F I】

C 1 2 N 15/113 Z Z N A

C 1 2 N 15/10 Z

C 1 2 N 5/079

A 6 1 K 31/7125

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 25/28

A 6 1 K 48/00

20

【手続補正書】

【提出日】令和6年6月17日(2024.6.17)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

16～30の連結ヌクレオシドから成り、かつ配列番号1124の少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、または少なくとも20の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、該修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖部分及び修飾ヌクレオシド間結合から選択される少なくとも1つの修飾を含む、上記オリゴマー化合物。

30

40

【請求項2】

16～30の連結ヌクレオシドから成り、かつ配列番号2の核酸塩基9198～9222の等しい長さの部分に対して相補性の少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、または少なくとも20の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、該修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖部分及び修飾ヌクレオシド間結合から選択される少

50

なくとも1つの修飾を含む、上記オリゴマー化合物。

【請求項3】

修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列全体にわたって測定した場合に、修飾オリゴヌクレオチドが配列番号1または配列番号2の核酸塩基配列と少なくとも90%、少なくとも95%または100%相補性である核酸塩基配列を有する、請求項1又は2に記載のオリゴマー化合物。

【請求項4】

修飾糖部分が、

- a) 二環式糖部分である；または
- b) 二環式糖部分であり、該二環式糖部分が4' - 2' 架橋を含み、該4' - 2' 架橋が - C10H₂ - O - 及び - CH(CH₃) - O - から選択される；または
- c) 非二環式修飾糖部分である；または
- d) 非二環式修飾糖部分であり、該非二環式修飾糖部分が2' - MOE糖部分または2' - OMe糖部分である；または
- e) 糖代替物である；または
- f) 糖代替物であり、該糖代替物がモルホリノ、修飾モルホリノ、PNA、THP及びF-HNAのいずれかである；

請求項1～3のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項5】

修飾ヌクレオシド間結合がホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、請求項1～4のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物。 20

【請求項6】

各ヌクレオシド間結合が、ホスホジエステルヌクレオシド間結合またはホスホロチオエートヌクレオシド間結合から独立して選択される、請求項1～5のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項7】

修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも1つの修飾核酸塩基を含む、請求項1～6のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項8】

修飾核酸塩基が5 - メチルシトシンである、請求項7に記載のオリゴマー化合物。 30

【請求項9】

修飾オリゴヌクレオチドが、

- a) 16～20、18～20または18～22の連結ヌクレオシド；または
- b) 20の連結ヌクレオシド；

から成る、請求項1～8のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項10】

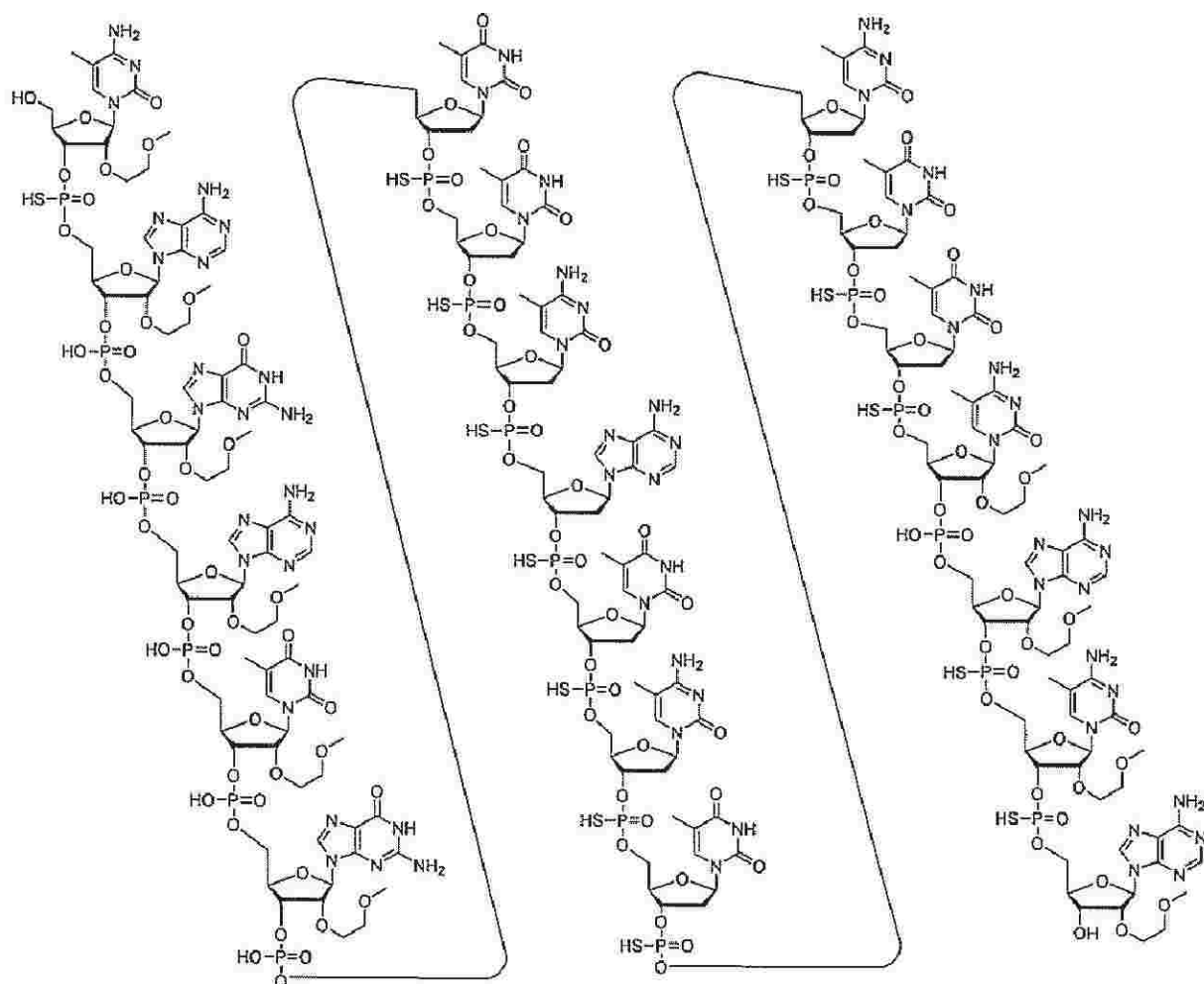
オリゴマー化合物がコンジュゲート基を含む、請求項1～9のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項11】

以下の化学構造：

40

【化 5】



10

20

(配列番号 1 1 2 4)

30

に係る修飾オリゴヌクレオチドまたはその塩。

【請求項 1 2】

ナトリウム塩またはカリウム塩である、請求項 1 1 に記載の修飾オリゴヌクレオチド。

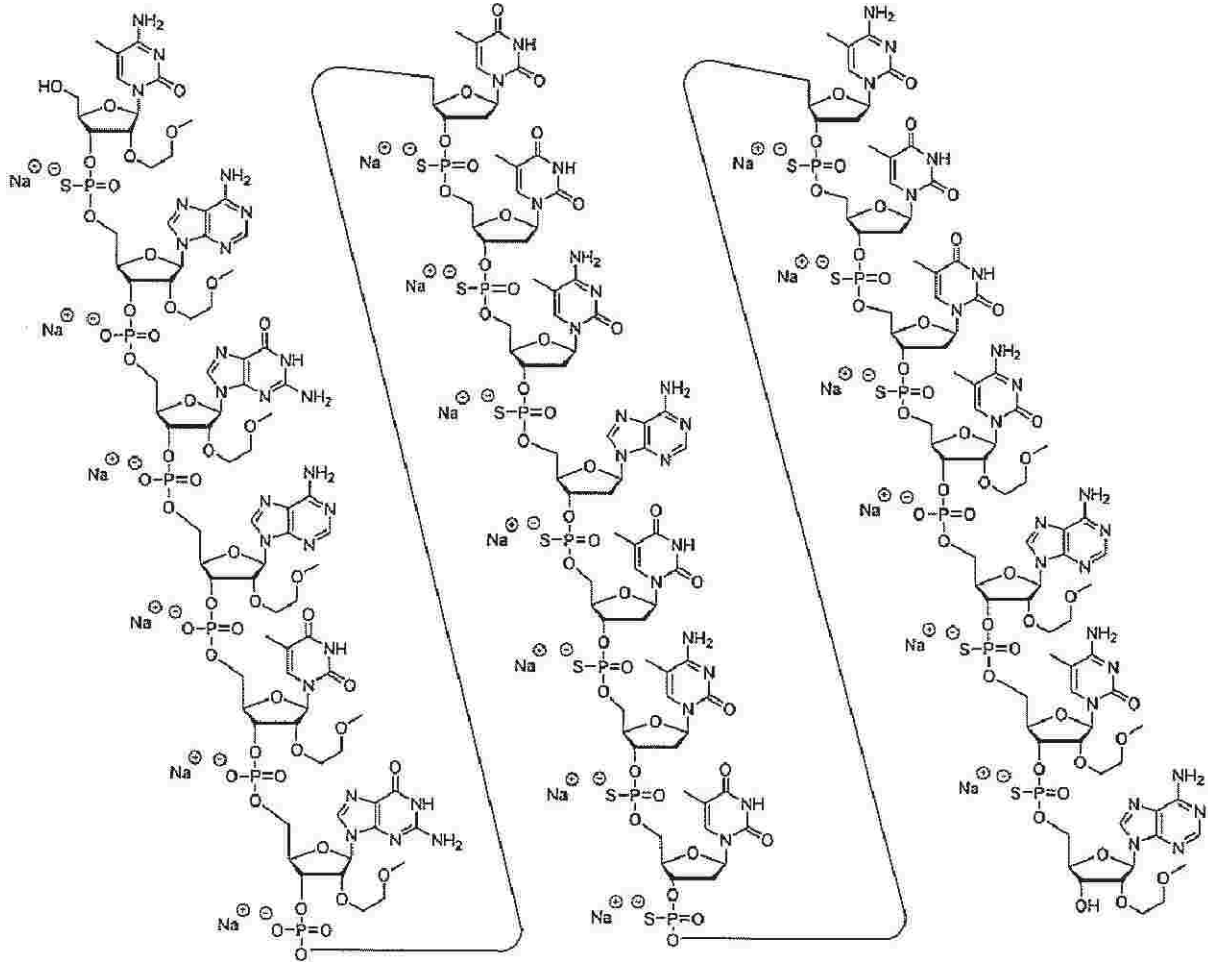
【請求項 1 3】

以下の化学構造に係る修飾オリゴヌクレオチド：

40

50

【化 6】



10

20

(配列番号 1 1 2 4)。

30

【請求項 1 4】

オリゴマー化合物であって、以下の化学表記：

$m C e s A e o G e o A e o T e o G e o T d s T d s m C d s A d s T d s m C d s T d s m C d s T d s T d s m C e o A e s m C e s A e$ (配列番号 1 1 2 4) に係る修飾オリゴヌクレオチドを含み、表記中：

A はアデニン核酸塩基であり、

$m C$ は 5 - メチルシトシン核酸塩基であり、

G はグアニン核酸塩基であり、

T はチミン核酸塩基であり、

e は 2' - M O E 糖部分であり、

d は 2' - - D - デオキシリボシル糖部分であり、

s はホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、

o はホスホジエステルヌクレオチド間結合である、上記オリゴマー化合物。

40

【請求項 1 5】

ホスホロチオエートヌクレオチド間結合のすべてが立体的に無作為である、請求項 1 ~ 1 0 及び 1 4 のいずれか 1 項に記載のオリゴマー化合物の集団、または請求項 1 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の修飾オリゴヌクレオチドの集団。

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 1 0 及び 1 4 のいずれか 1 項に記載のオリゴマー化合物、請求項 1 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の修飾オリゴヌクレオチド、または請求項 1 5 に記載の修飾オリゴ

50

ヌクレオチドの集団と、薬学的に許容される希釈剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 17】

薬学的に許容される希釈剤が人工脳脊髄液 (aCSF) またはリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) である、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

医薬組成物が、前記オリゴマー化合物または前記修飾オリゴヌクレオチドと aCSF とから成る、または本質的に成る、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

医薬組成物が、前記オリゴマー化合物または前記修飾オリゴヌクレオチドと PBS とから成る、または本質的に成る、請求項 17 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 20】

医薬組成物が、前記オリゴマー化合物の集団または前記修飾オリゴヌクレオチドの集団と、aCSF とから成る、または本質的に成る、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

医薬組成物が、前記オリゴマー化合物の集団または前記修飾オリゴヌクレオチドの集団と、PBS とから成る、または本質的に成る、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0491

【補正方法】変更

20

【補正の内容】

【0491】

未処理の対照細胞の量と比べた PLP1 の RNA 量の割合 (%UTC) として PLP1 の RNA の低減を以下の表に提示する。GraphPad Prism6 ソフトウェアを使用して各修飾オリゴヌクレオチドの 50% 阻害濃度 (IC₅₀) を算出したが、以下の表にも提示される。IC₅₀ 値は、式に適合する最小二乗法によって用量及び PLP1 の RNA レベルから算出した: $\log(\text{阻害剤})$ 対正規化した反応 - 可変傾き、 $Y = 100 / (1 + 10^{((\log IC_{50} - X) * \text{ヒル勾配}))})$ 。

【表 51】

表 51

30

SK-MEL-28 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによるヒト PLP1 の RNA の用量依存性の低減

化合物番号	PLP1 RNA(%UTC)										IC ₅₀ (μM)
	5.24 nM	13.11 nM	32.77 nM	81.92 nM	205 nM	512 nM	1280 nM	3200 nM	8000 nM	20000 nM	
1363235	109	102	104	101	91	77	56	47	21	11	2.14
1523601	110	103	100	102	99	94	83	57	34	15	4.46
1523605	105	101	106	101	92	87	76	52	40	18	4.19
1523608	103	95	97	95	92	84	68	45	29	22	3.01

40

ある態様において、本発明は以下であってもよい。

[態様 1] 12 ~ 30 の連結ヌクレオチドから成る修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が PLP1 核酸の等し

50

い長さの部分に少なくとも 85% 相補性であり、前記修飾オリゴヌクレオチドが修飾糖部分及び修飾ヌクレオシド間結合から選択される少なくとも 1 つの修飾を含む、前記オリゴマー化合物。

[態様 2] 12 ~ 30 の連結ヌクレオシドから成り、かつ配列番号 20 ~ 2155 のうちの核酸塩基配列いずれかの少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14、少なくとも 15、少なくとも 16、少なくとも 17、少なくとも 18、少なくとも 19、または少なくとも 20 の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖部分及び修飾ヌクレオシド間結合から選択される少なくとも 1 つの修飾を含む、前記オリゴマー化合物。

[態様 3] 12 ~ 30 の連結ヌクレオシドから成り、かつ 10

配列番号 2 の核酸塩基 9198 ~ 9222 の等しい長さの部分；

配列番号 2 の核酸塩基 13702 ~ 13766 の等しい長さの部分；

配列番号 2 の核酸塩基 14037 ~ 14062 の等しい長さの部分；

配列番号 2 の核酸塩基 16761 ~ 16800 の等しい長さの部分；

配列番号 2 の核酸塩基 17558 ~ 17602 の等しい長さの部分；

配列番号 2 の核酸塩基 17615 ~ 17667 の等しい長さの部分；

配列番号 2 の核酸塩基 17853 ~ 17883 の等しい長さの部分；

配列番号 2 の核酸塩基 18097 ~ 18160 の等しい長さの部分；

配列番号 2 の核酸塩基 18206 ~ 18237 の等しい長さの部分；

配列番号 2 の核酸塩基 18237 ~ 18340 の等しい長さの部分； 20

配列番号 2 の核酸塩基 18350 ~ 18387 の等しい長さの部分；

配列番号 2 の核酸塩基 18412 ~ 18469 の等しい長さの部分；

配列番号 2 の核酸塩基 18461 ~ 18506 の等しい長さの部分；

配列番号 2 の核酸塩基 18539 ~ 18579 の等しい長さの部分；

配列番号 2 の核酸塩基 18697 ~ 18727 の等しい長さの部分；

配列番号 2 の核酸塩基 18755 ~ 18793 の等しい長さの部分；

配列番号 2 の核酸塩基 18797 ~ 18819 の等しい長さの部分；

配列番号 2 の核酸塩基 18839 ~ 18862 の等しい長さの部分；

配列番号 2 の核酸塩基 18974 ~ 19021 の等しい長さの部分；

配列番号 2 の核酸塩基 19028 ~ 19080 の等しい長さの部分； 30

配列番号 2 の核酸塩基 19146 ~ 19173 の等しい長さの部分；

配列番号 2 の核酸塩基 19228 ~ 19253 の等しい長さの部分；

配列番号 2 の核酸塩基 19347 ~ 19393 の等しい長さの部分；

配列番号 2 の核酸塩基 19550 ~ 19523 の等しい長さの部分；または

配列番号 2 の核酸塩基 19512 ~ 19534 の等しい長さの部分に対して相補性の少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14、少なくとも 15、少なくとも 16、少なくとも 17、少なくとも 18、少なくとも 19、または少なくとも 20 の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、

前記修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖部分及び修飾ヌクレオシド間結合から選択される 40
少なくとも 1 つの修飾を含む、前記オリゴマー化合物。

[態様 4] 12 ~ 30 の連結ヌクレオシドから成り、かつ

配列番号 1050、1124、2145、2151、2152、2153；

配列番号 36、86、114、164、191、242、269、426、523、602、691、780；

配列番号 89、167、245、322、323；

配列番号 720、808、904、937、1058、1097、1184、1278、1340；

配列番号 40、41、117、118、195、196、273、274、588、690； 50

配列番号 42、43、119、120、197、198、275、276、373、460、1431、1542、1645、1850、1965、2109；

配列番号 1451、1499、1543、1654、1733、2154、2155、
配列番号 200、420、504、620、646、709、823、980、1029、
1149、1196、1253、1323、1423、1476、1605、1613、
1728、1832；

配列番号 45、46、123、124、201、202、279、280、538、562、2091；

配列番号 48、49、50、51、52、53、125、126、127、128、129、
130、131、203、204、205、206、207、208、281、282、
283、284、285、286、414、459、485、503、579、580、
693、724、840、873、911、1034、1081、1125、1159、
1318、1413、1513、1548、1672、1701、1794、1868、
1958、2002；

配列番号 209、287、335、439、506、606、659、1922、2033、2104；

配列番号 784、842、869、978、1082、1131、1218、1250、
1320、1453、1529、1538、1616、1712、1821；

配列番号 54、55、132、133、210、288、419、499、564、665、
764、800、881、993、1059、1200、1295、1354、1422、
1465、1544、1705、1802、2149；

配列番号 338、438、525、604、658、758、813、887、977、
1043、1108、1199、1258、1336、1395、1514、1557、
1668、1697、2089；

配列番号 875、934、1047、1110、1229、1243、1373、1438、
2146、2147；

配列番号 761、798、890、946、1022、1120、1198、1293、
1358、1398、1463；

配列番号 56、134、683、718；

配列番号 1610、1663、1702、1786；

配列番号 212、1060、1090、1181、1277、1446、1510、1589、
1646、1693、1772、2148；

配列番号 57、586、666、714、812、914、951、1052、1138、
1162、1248、1363、1455；

配列番号 385、416、545、621、682、1968、2055、2101、2150；

配列番号 363、467、541、2008、2111；

配列番号 58、59、136、213、214、291、292、383、417、519、
612、671、730、900、986、1019、1136、1353、1457、
1504、1546、2093；

配列番号 398、435、2095、2010、2144；または

配列番号 1201、1238、1341、1435 から選択される配列の少なくとも 8、
少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、
少なくとも 14、少なくとも 15、少なくとも 16、少なくとも 17、または少なくとも 18
の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含むオリ
マー化合物であって、

前記修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖部分及び修飾ヌクレオシド間結合から選択される
少なくとも 1つの修飾を含む、前記オリマー化合物。

[態様 5] 前記修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列全体にわたって測定した場合に、
前記修飾オリゴヌクレオチドが配列番号 1 または配列番号 2 の核酸塩基配列と少なくとも

10

20

30

40

50

80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%または100%相補性である核酸塩基配列を有する、態様1~4のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様6] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖部分を含む少なくとも1つの修飾ヌクレオシドを含む、態様1~5のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様7] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、二環式糖部分を含む少なくとも1つの修飾ヌクレオシドを含む、態様6に記載のオリゴマー化合物。

[態様8] 前記二環式糖部分が4'-2'架橋を含み、前記4'-2'架橋が $-_2C-HD-$ 及び $-CH(CH_3)-O-$ から選択される、態様7に記載のオリゴマー化合物。

[態様9] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、非二環式修飾糖部分を含む少なくとも1つの修飾ヌクレオシドを含む、態様6~8のいずれかに記載のオリゴマー化合物。 10

[態様10] 前記非二環式修飾糖部分が2'-MOE糖部分または2'-OMe糖部分である、態様9に記載のオリゴマー化合物。

[態様11] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、糖代替物を含む少なくとも1つの修飾ヌクレオシドを含む、態様6~10のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様12] 前記糖代替物がモルホリノ、修飾モルホリノ、PNA、THP及びF-HNAのいずれかである、態様11に記載のオリゴマー化合物。

[態様13] 前記修飾オリゴヌクレオチドが二環式糖部分を含まない、態様1~6または9~12のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様14] 前記修飾オリゴヌクレオチドがギャップマーである、態様1~13のいずれかに記載のオリゴマー化合物。 20

[態様15]

前記修飾オリゴヌクレオチドが、

1~7の連結5'領域ヌクレオシドから成る5'領域と；

6~10の連結中央領域ヌクレオシドから成る中央領域と；

1~7の連結3'領域ヌクレオシドから成る3'領域とを含み、

前記5'領域ヌクレオシドのそれぞれ及び前記3'領域ヌクレオシドのそれぞれが修飾糖部分を含み、かつ前記中央領域ヌクレオシドのそれぞれが2'-デオキシフラノシル糖部分を含む、態様1~14のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様16] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、

5の連結5'領域ヌクレオシドから成る5'領域と； 30

10の連結中央領域ヌクレオシドから成る中央領域と；

5の連結3'領域ヌクレオシドから成る3'領域とを含み、

前記5'領域ヌクレオシドのそれぞれ及び前記3'領域ヌクレオシドのそれぞれが2'-MOEヌクレオシドであり、前記中央領域ヌクレオシドのそれぞれが2'-D-デオキシヌクレオシドである、態様15に記載のオリゴマー化合物。

[態様17] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、

6つの連結5'領域ヌクレオシドから成る5'領域と、

10の連結中央領域ヌクレオシドから成る中央領域と、

4つの連結3'領域ヌクレオシドから成る3'領域とを含み、

前記5'領域ヌクレオシドのそれぞれ及び前記3'領域ヌクレオシドのそれぞれが2'-MOEヌクレオシドであり、前記中央領域ヌクレオシドのそれぞれが2'-D-デオキシヌクレオシドである、態様15に記載のオリゴマー化合物。 40

[態様18] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの修飾ヌクレオシド間結合を含む、態様1~17のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様19] 前記修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が修飾ヌクレオシド間結合である、態様18に記載のオリゴマー化合物。

[態様20] 少なくとも1つのヌクレオシド間結合がホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、態様18または19に記載のオリゴマー化合物。

[態様21] 前記修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも1つのホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、態様18または20に記載のオリゴマー化合物。 50

[態様 2 2] 各ヌクレオシド間結合が、ホスホジエステルヌクレオシド間結合またはホスホロチオエートヌクレオシド間結合のいずれかである、態様 1 8、2 0 または 2 1 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 2 3] 各ヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、態様 1 9 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 2 4] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、s o o o o s s s s s s s s s s s s s s o o s s または s o o o o o s s s s s s s s s s s o s s のヌクレオシド間結合モチーフを有し、その際、s はホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、o はホスホジエステルヌクレオシド間結合である、態様 1 ~ 1 8 または 2 0 ~ 2 2 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

10

[態様 2 5] 前記修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも 1 つの修飾核酸塩基を含む、態様 1 ~ 2 4 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 2 6] 前記修飾核酸塩基が 5 - メチルシトシンである、態様 2 5 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 2 7] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、1 2 ~ 3 0、1 2 ~ 2 2、1 2 ~ 2 0、1 4 ~ 1 8、1 4 ~ 2 0、1 5 ~ 1 7、1 5 ~ 2 5、1 6 ~ 1 8、1 6 ~ 2 0、1 7 ~ 2 0、1 8 ~ 2 0 または 1 8 ~ 2 2 の連結ヌクレオシドから成る、態様 1 ~ 2 6 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 2 8] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、1 6、1 7、1 8、1 9、または 2 0 の連結ヌクレオシドから成る、態様 1 ~ 2 6 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

20

[態様 2 9] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、2 0 の連結ヌクレオシドから成る、態様 2 8 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 3 0] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、1 8 の連結ヌクレオシドから成る、態様 2 8 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 3 1] オリゴマー化合物であって、以下の化学表記：

^mC e s ^mC e o ^mC e o A e o A e o T d s A d s G d s A d s T d s T d s ^mC d s A d s A d s ^mC d s T e o A e o G e s ^mC e s ^mC e (配列番号 1 3 4) ;

A e s ^mC e o A e o ^mC e o A e o A d s ^mC d s T d s ^mC d s T d s T d s T d s A d s ^mC d s A d s A e o ^mC e o A e s A e s A e (配列番号 4 1 1) ;

T e s ^mC e o T e o ^mC e o ^mC e o A d s G d s A d s ^mC d s A d s T d s T d s T d s ^mC d s T d s G e o A e o T e s G e s ^mC e (配列番号 9 3 4) ;

30

G e s T e o G e o T e o G e o T d s T d s A d s A d s A d s A d s T d s T d s G d s ^mC d s A e o A e o T e s T e s ^mC e (配列番号 1 2 3 8) ;

A e s T e o T e o G e o ^mC e o A d s A d s T d s T d s ^mC d s T d s A d s T d s A d s T d s ^mC e o A e o G e s A e s A e (配列番号 2 0 1 0) ;

A e s T e o G e o T e o G e o A d s T d s ^mC d s T d s A d s T d s A d s T d s ^mC d s A d s G e o G e o A e s G e s A e (配列番号 1 7 7 2) ; または

A e s ^mC e o ^mC e o A e o G e o A d s G d s G d s G d s ^mC d s ^mC d s A d s T d s ^mC d s T d s ^mC e o A e o G e s G e s T e (配列番号 8 8 1)

T e s G e o T e o A e o G e o T d s A d s ^mC d s A d s A d s A d s T d s ^mC d s T d s T d s T e o ^mC e o ^mC e s T e s T e (配列番号 2 1 0 1) ;

40

G e s ^mC e o A e o T e o ^mC e o A d s G d s A d s T d s G d s T d s T d s ^mC d s A d s T d s ^mC e o T e o ^mC e s T e s T e (配列番号 1 0 5 0) ;

^mC e s ^mC e o T e o ^mC e o ^mC e o A d s T d s T d s ^mC d s ^mC d s T d s T d s T d s G d s T d s G e o A e o ^mC e s T e s T e (配列番号 1 4 4 9) のいずれかに係る修飾オリゴヌクレオチドを含み、

表記中、

A はアデニン核酸塩基であり、

^mC は 5 - メチルシトシン核酸塩基であり、

G はグアニン核酸塩基であり、

50

T はチミン核酸塩基であり、
 e は 2' - MOE 糖部分であり、
 d は 2' - D - デオキシリボシル糖部分であり、
 s はホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、
 o はホスホジエステルヌクレオシド間結合である、前記オリゴマー化合物。

[態様 3 2] オリゴマー化合物であって、以下の化学表記：

$T e s G e o T e o A e o G e o T d s A d s m C d s A d s A d s A d s T d s m C d s T d s T d s T e o m C e o m C e s T e s T e$ (配列番号 2 1 0 1) に係る修飾オリゴヌクレオチドを含み、表記中

A はアデニン核酸塩基であり、
 $m C$ は 5 - メチルシトシン核酸塩基であり、
 G はグアニン核酸塩基であり、
 T はチミン核酸塩基であり、

10

e は 2' - MOE 糖部分であり、
 d は 2' - D - デオキシリボシル糖部分であり、
 s はホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、
 o はホスホジエステルヌクレオシド間結合である、前記オリゴマー化合物。

[態様 3 3] オリゴマー化合物であって、以下の化学表記：

$A e s m C e o A e o A e o A e o T e o m C d s T d s T d s T d s m C d s m C d s T d s T d s m C d s A d s A e o T e s T e s A e$ (配列番号 6 8 2) に係る修飾オリゴヌクレオチドを含み、表記中：

20

A はアデニン核酸塩基であり、
 $m C$ は 5 - メチルシトシン核酸塩基であり、
 G はグアニン核酸塩基であり、
 T はチミン核酸塩基であり、
 e は 2' - MOE 糖部分であり、
 d は 2' - D - デオキシリボシル糖部分であり、
 s はホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、
 o はホスホジエステルヌクレオシド間結合である、前記オリゴマー化合物。

[態様 3 4] オリゴマー化合物であって、以下の化学表記：

30

$m C e s A e o G e o A e o T e o G e o T d s T d s m C d s A d s T d s m C d s T d s m C d s T d s T d s m C e o A e s m C e s A e$ (配列番号 1 1 2 4) に係る修飾オリゴヌクレオチドを含み、表記中：

A はアデニン核酸塩基であり、
 $m C$ は 5 - メチルシトシン核酸塩基であり、
 G はグアニン核酸塩基であり、
 T はチミン核酸塩基であり、

e は 2' - MOE 糖部分であり、
 d は 2' - D - デオキシリボシル糖部分であり、
 s はホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、
 o はホスホジエステルヌクレオシド間結合である、前記オリゴマー化合物。

40

[態様 3 5] オリゴマー化合物であって、以下の化学表記：

$m C e s A e o T e o m C e o A e o G e o A d s T d s G d s T d s T d s m C d s A d s T d s m C d s T d s m C e o T e s T e s m C e$ (配列番号 2 1 4 5) に係る修飾オリゴヌクレオチドを含み、表記中：

A はアデニン核酸塩基であり、
 $m C$ は 5 - メチルシトシン核酸塩基であり、
 G はグアニン核酸塩基であり、
 T はチミン核酸塩基であり、

e は 2' - MOE 糖部分であり、

50

d は 2' - D - デオキシリボシル糖部分であり、

s はホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、

o はホスホジエステルヌクレオシド間結合である、前記オリゴマー化合物。

[態様 36] 前記オリゴマー化合物が一本鎖オリゴマー化合物である、態様 1 ~ 35 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 37] 前記修飾オリゴヌクレオチドから成る、態様 1 ~ 36 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 38] 更にコンジュゲート基を含む、態様 1 ~ 36 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 39] 前記コンジュゲート基がコンジュゲート部分とコンジュゲートリンカーとを含む、態様 38 に記載のオリゴマー化合物。 10

[態様 40] 前記コンジュゲート基が 1 ~ 3 の G a l N A c リガンドを含む G a l N A c クラスタを含む、態様 38 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 41] 前記コンジュゲートリンカーが単結合から成る、態様 38 または 39 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 42] 前記コンジュゲートリンカーが切断可能である、態様 39 または 41 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 43] 前記コンジュゲートリンカーが、1 ~ 3 のリンカー・ヌクレオシドを含む、態様 39 または 42 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 44] 前記コンジュゲート基が前記修飾オリゴヌクレオチドの 5' 末端にて前記修飾オリゴヌクレオチドに結合される、態様 38 ~ 43 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。 20

[態様 45] 前記コンジュゲート基が前記修飾オリゴヌクレオチドの 3' 末端にて前記修飾オリゴヌクレオチドに結合される、態様 38 ~ 43 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 46] 更に末端基を含む、態様 1 ~ 36 または 38 ~ 45 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 47] 前記オリゴマー化合物がリンカー・ヌクレオシドを含まない、態様 1 ~ 42 または 44 ~ 46 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 48] 前記オリゴマー化合物の前記修飾オリゴヌクレオチドが塩であり、前記塩がナトリウム塩またはカリウム塩である、態様 1 ~ 47 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。 30

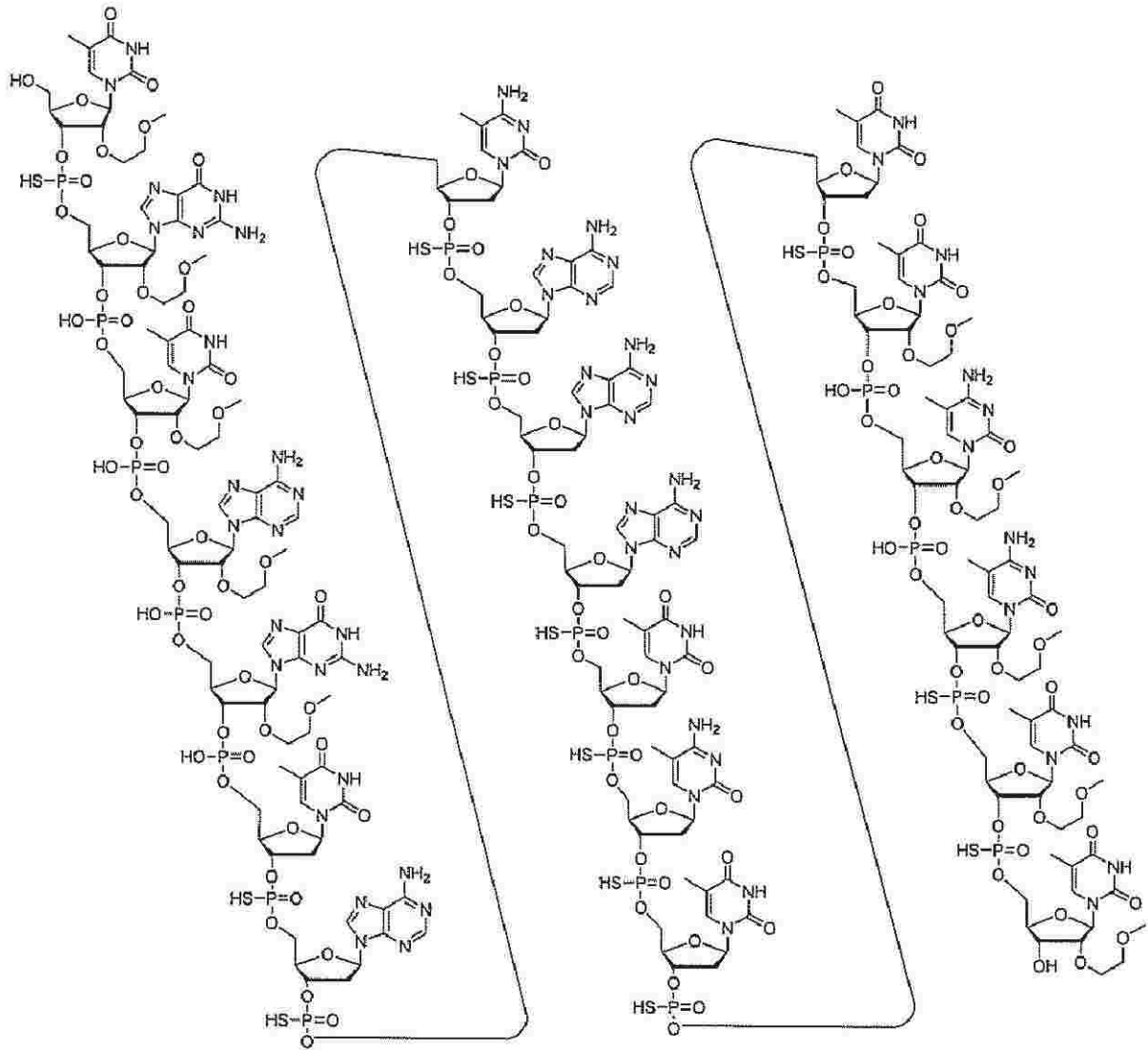
[態様 49] 前記修飾オリゴヌクレオチドが R N A i 化合物である、態様 1 ~ 48 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 50] 態様 1 ~ 35 または 37 ~ 49 のいずれかに記載のオリゴマー化合物を含むオリゴマー二本鎖。

[態様 51] 態様 1 ~ 49 のいずれかに記載のオリゴマー化合物もしくは態様 50 に記載のオリゴマー二本鎖を含む、または前記オリゴマー化合物もしくは前記オリゴマー二本鎖から成るアンチセンス化合物。

[態様 52] 以下の化学構造： 40

【化 2 3 - 1】



(配列番号 2101)

に係る修飾オリゴヌクレオチドまたはその塩。

[態様 5 3] ナトリウム塩またはカリウム塩である、態様 5 2 に記載の修飾オリゴヌクレオチド。

[態様 5 4] 以下の化学構造に係る修飾オリゴヌクレオチド：

10

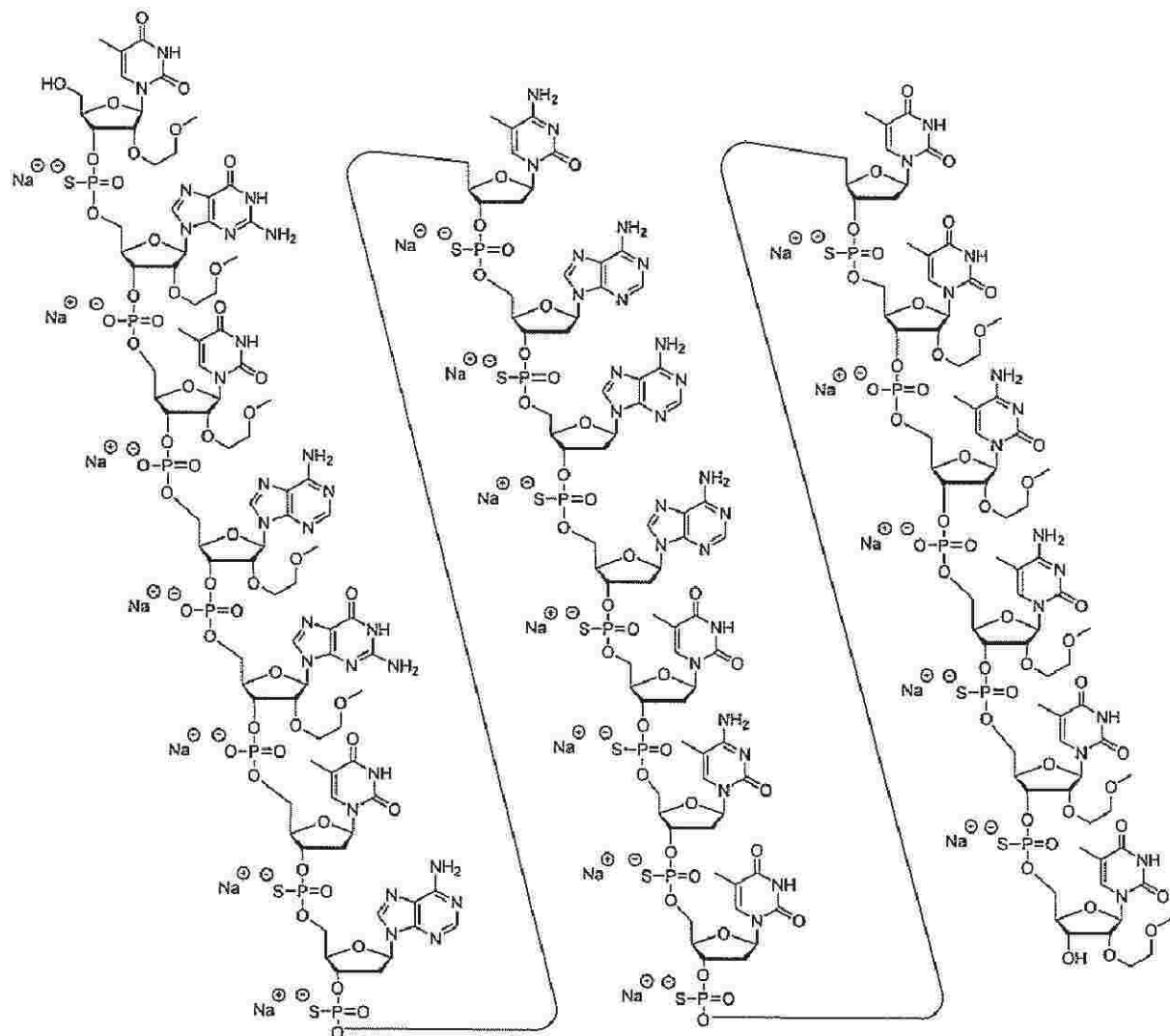
20

30

40

50

【化 2 3 - 2】



10

20

30

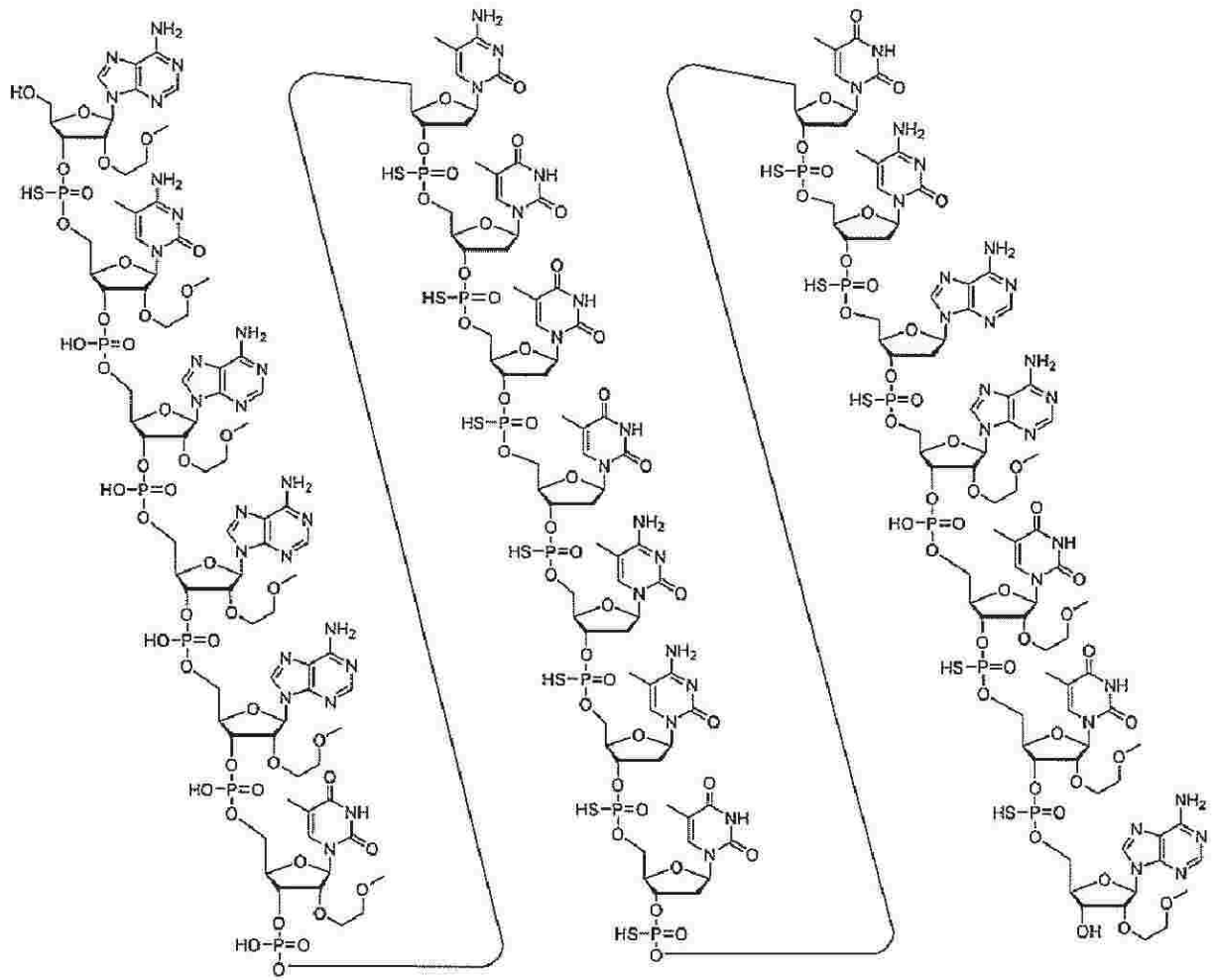
(配列番号 2 1 0 1)。

[態 様 5 5] 以下の化学構造：

40

50

【化 2 3 - 3】



10

20

(配列番号 6 8 2)

30

に係る修飾オリゴヌクレオチドまたはその塩。

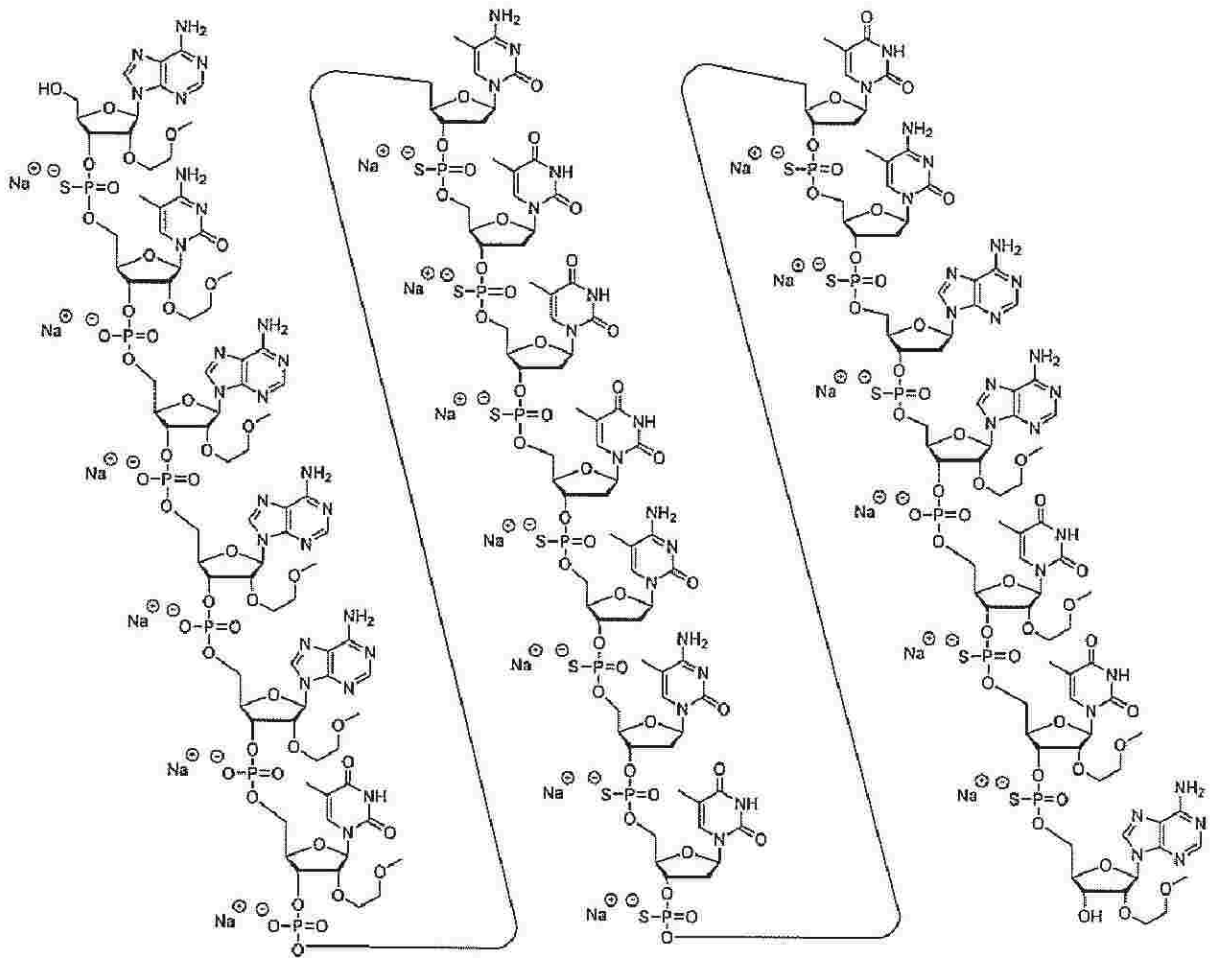
[態様 5 6] ナトリウム塩またはカリウム塩である、態様 5 5 に記載の修飾オリゴヌクレオチド。

[態様 5 7] 以下の化学構造に係る修飾オリゴヌクレオチド：

40

50

【化 2 3 - 4】



10

20

(配列番号 6 8 2)。

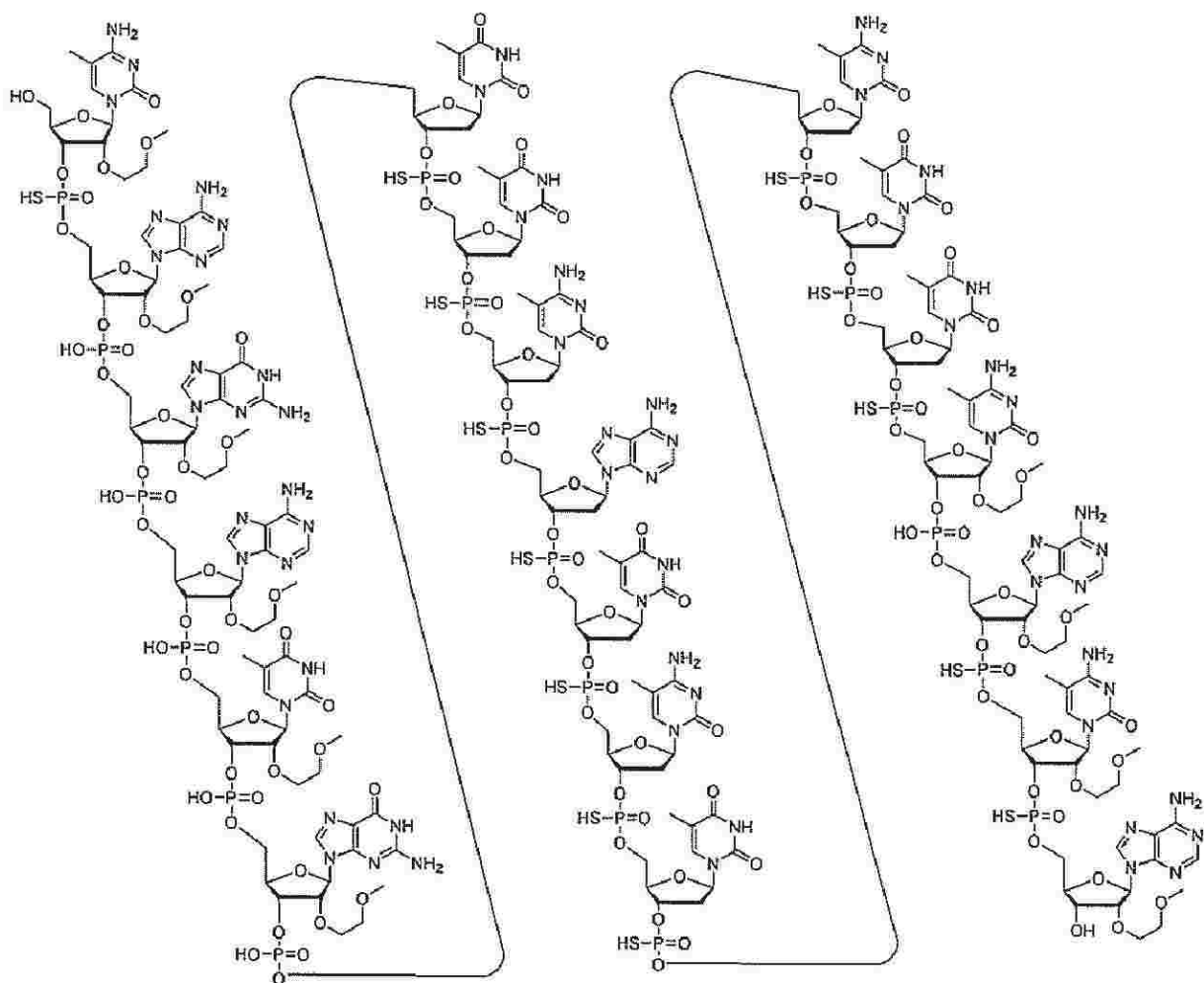
30

[態様 5 8] 以下の化学構造 :

40

50

【化 2 3 - 5】



10

20

(配列番号 1 1 2 4)

30

に係る修飾オリゴヌクレオチドまたはその塩。

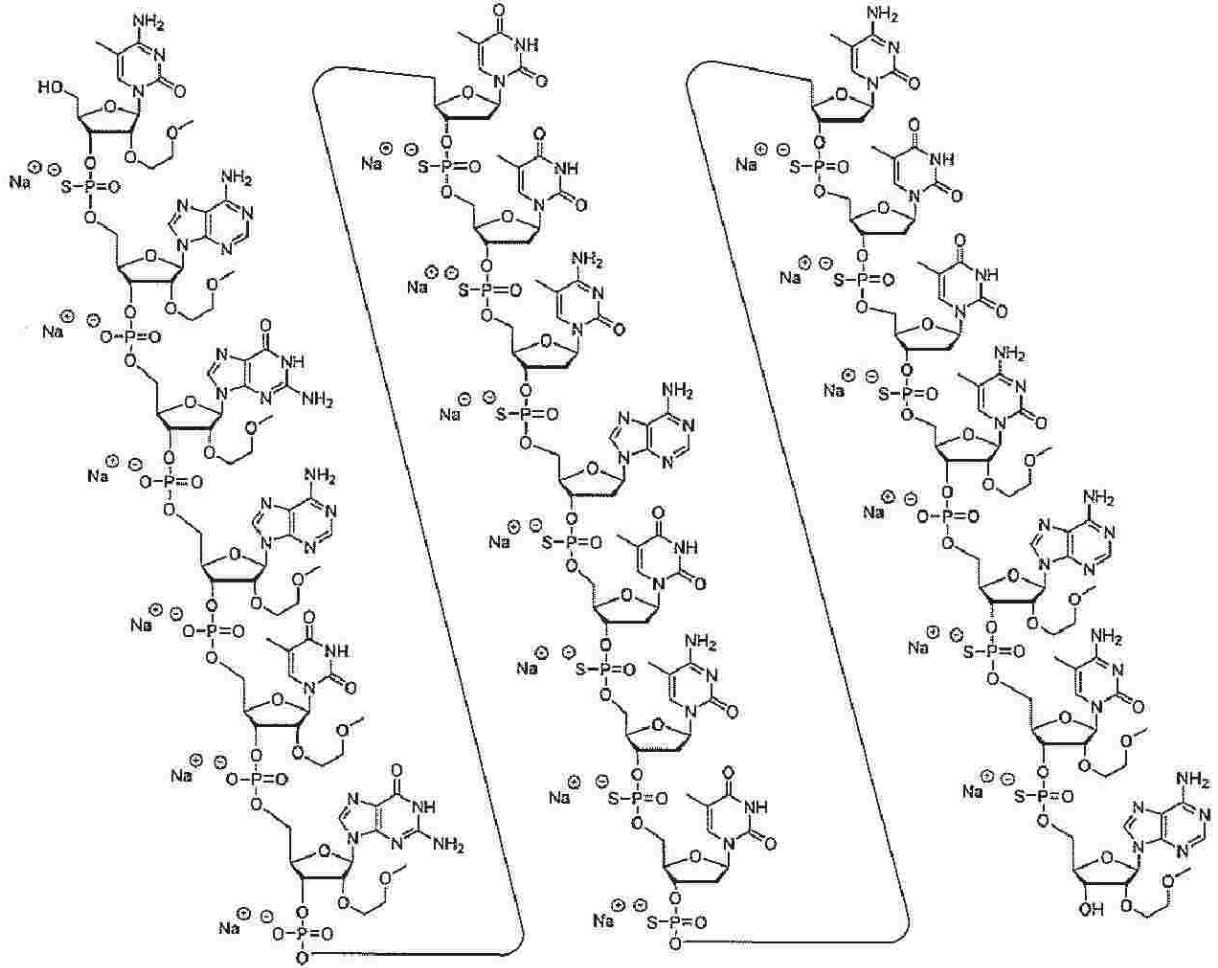
[態様 5 9] ナトリウム塩またはカリウム塩である、態様 5 8 に記載の修飾オリゴヌクレオチド。

[態様 6 0] 以下の化学構造に係る修飾オリゴヌクレオチド：

40

50

【化 2 3 - 6】



10

20

(配列番号 1 1 2 4)。

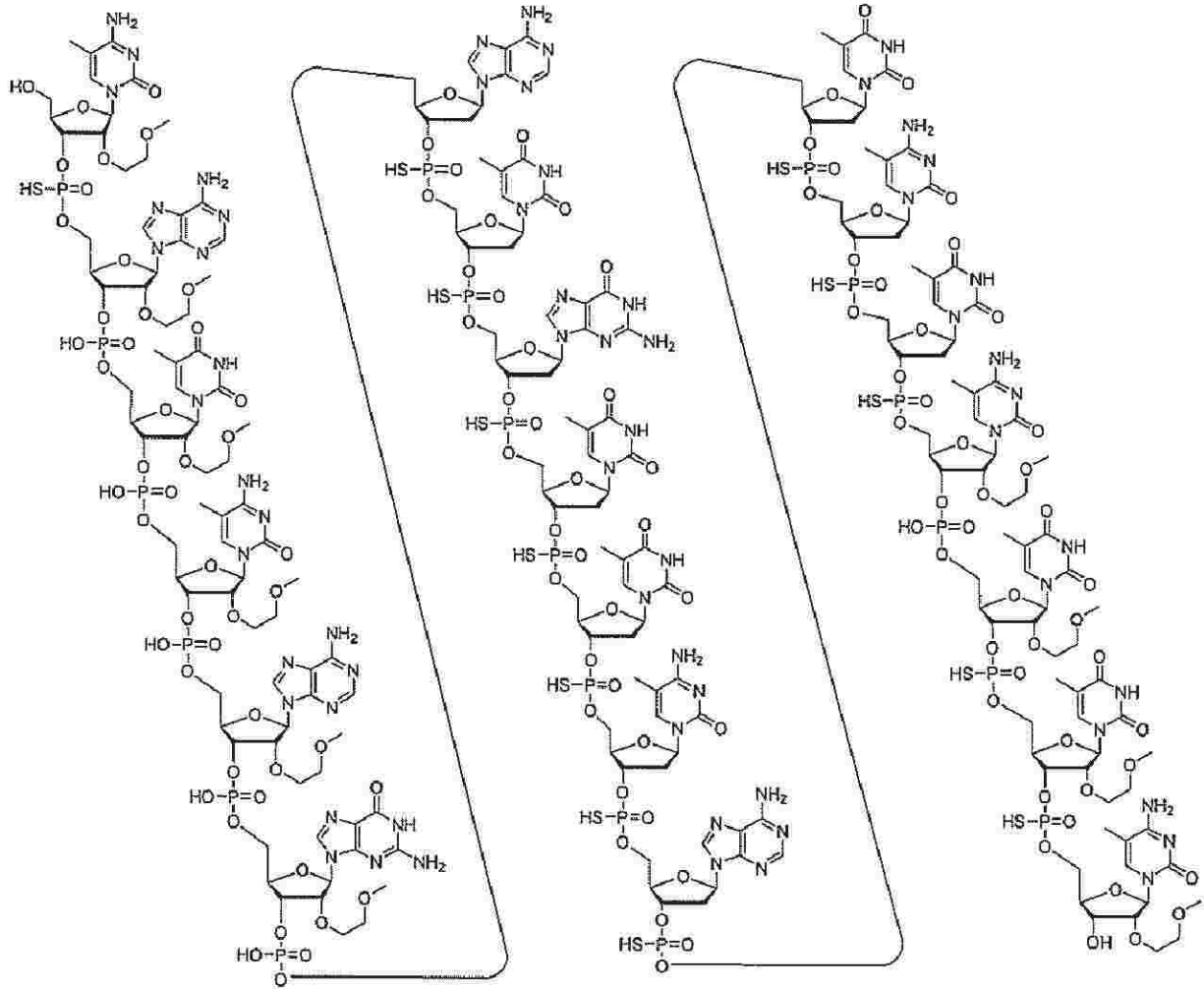
30

[態 様 6 1] 以下 の 化学 構造 :

40

50

【化 2 3 - 7】



10

20

(配列番号 2 1 4 5)

30

に係る修飾オリゴヌクレオチドまたはその塩。

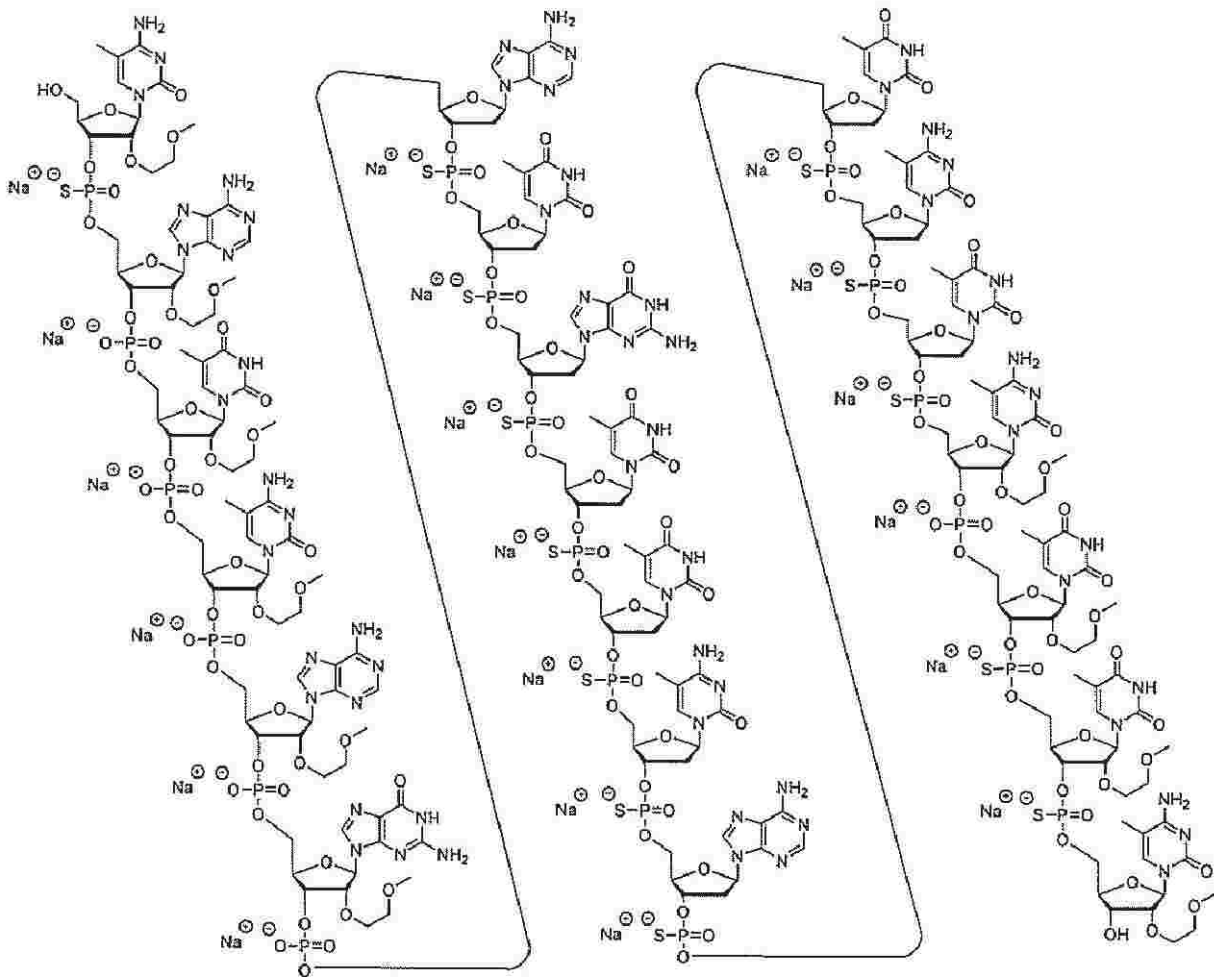
[態様 6 2] ナトリウム塩またはカリウム塩である、態様 6 1 に記載の修飾オリゴヌクレオチド。

[態様 6 3] 以下の化学構造に係る修飾オリゴヌクレオチド：

40

50

【化 2 3 - 8】



10

20

(配列番号 2 1 4 5)。

30

[態様 6 4] 態様 1 ~ 4 9 のいずれかに記載のオリゴマー化合物、態様 5 0 に記載のオリゴマー二本鎖、態様 5 1 に記載のアンチセンス化合物、または態様 5 2 ~ 6 3 のいずれかに記載の修飾オリゴヌクレオチドと、薬学的に許容される希釈剤または担体とを含む、医薬組成物。

[態様 6 5] 薬学的に許容される希釈剤を含み、前記薬学的に許容される希釈剤が人工脳脊髄液 (a C S F) またはリン酸緩衝生理食塩水 (P B S) である、態様 6 4 に記載の医薬組成物。

[態様 6 6] 前記医薬組成物が、前記オリゴマー化合物または前記修飾オリゴヌクレオチドと a C S F とから本質的に成る、態様 6 5 に記載の医薬組成物。

40

[態様 6 7] 前記医薬組成物が、前記オリゴマー化合物または前記修飾オリゴヌクレオチドと P B S とから本質的に成る、態様 6 5 に記載の医薬組成物。

[態様 6 8] 態様 5 2 ~ 6 3 のいずれかに記載の修飾オリゴヌクレオチドと、薬学的に許容される希釈剤とを含む、医薬組成物。

[態様 6 9] 前記薬学的に許容される希釈剤が人工脳脊髄液 (a C S F) またはリン酸緩衝生理食塩水 (P B S) である、態様 6 8 に記載の医薬組成物。

[態様 7 0] 前記医薬組成物が前記修飾オリゴヌクレオチドと、 a C S F とから本質的に成る、態様 6 9 に記載の医薬組成物。

[態様 7 1] 前記医薬組成物が前記修飾オリゴヌクレオチドと、 P B S とから本質的に成る、態様 6 9 に記載の医薬組成物。

50

[態様 7 2] 態様 3 2 ~ 3 5 のいずれかに記載のオリゴマー化合物と、薬学的に許容される希釈剤とを含む医薬組成物。

[態様 7 3] 前記薬学的に許容される希釈剤が、人工脳脊髄液 (a C S F) またはリン酸緩衝生理食塩水 (P B S) である、態様 7 2 に記載の医薬組成物。

[態様 7 4] 前記医薬組成物が、前記オリゴマー化合物と a C S F とから本質的に成る、態様 7 3 に記載の医薬組成物。

[態様 7 5] 前記医薬組成物が、前記オリゴマー化合物と P B S とから本質的に成る、態様 7 3 に記載の医薬組成物。

[態様 7 6] 態様 5 2 ~ 6 3 のいずれかに記載の修飾オリゴヌクレオチドのキラル濃縮集団であって、前記集団が特定の立体化学配置を有する少なくとも 1 つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む修飾オリゴヌクレオチドについて濃縮される、前記キラル濃縮集団。

10

[態様 7 7] 前記集団が (S p) 配置を有する少なくとも 1 つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む修飾オリゴヌクレオチドについて濃縮される、態様 7 6 に記載のキラル濃縮集団。

[態様 7 8] 前記集団が、(R p) 配置を有する少なくとも 1 つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む修飾オリゴヌクレオチドについて濃縮される、態様 7 6 に記載のキラル濃縮集団。

[態様 7 9] 前記集団が、各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合にて特定の独立して選択された立体化学配置を有する修飾オリゴヌクレオチドについて濃縮される、態様 7 6

20

[態様 8 0] 前記集団が、各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合にて (S p) 配置を有する修飾オリゴヌクレオチドについて、または各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合にて (R p) 配置を有する修飾オリゴヌクレオチドについて濃縮される、実施形態 7 9 に記載のキラル濃縮集団。

[態様 8 1] 前記集団が、1 つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合にて (R p) 配置を有し、残りのホスホロチオエートヌクレオシド間結合のそれぞれにて (S p) 配置を有する修飾オリゴヌクレオチドについて濃縮される、態様 7 9 に記載のキラル濃縮集団。

[態様 8 2] 前記集団が、5 ' から 3 ' の方向に S p、S p、及び R p 配置で少なくとも 3

30

つの連続するホスホロチオエートヌクレオシド間結合を有する修飾オリゴヌクレオチドについて濃縮される、態様 7 9 に記載のキラル濃縮集団。

[態様 8 3] 前記修飾オリゴヌクレオチドの前記ホスホロチオエートヌクレオシド間結合のすべてが立体的に無作為である、態様 5 2 ~ 6 3 のいずれかに記載の修飾オリゴヌクレオチドの集団。

[態様 8 4] 態様 3 2 ~ 3 5 のいずれかに記載のオリゴマー化合物のキラル濃縮集団であって、前記集団が特定の立体化学配置を有する少なくとも 1 つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含むオリゴマー化合物について濃縮される、前記キラル濃縮集団。

[態様 8 5] 前記集団が (S p) 配置を有する少なくとも 1 つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含むオリゴマー化合物について濃縮される、態様 8 4 に記載のキラル濃縮集団。

40

[態様 8 6] 前記集団が (R p) 配置を有する少なくとも 1 つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含むオリゴマー化合物について濃縮される、態様 8 4 に記載のキラル濃縮集団。

[態様 8 7] 前記集団が、各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合にて特定の独立して選択される立体化学配置を有するオリゴマー化合物について濃縮される、態様 8 4 に記載のキラル濃縮集団。

[態様 8 8] 前記集団が、各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合にて (S p) 配置を有するオリゴマー化合物について、または各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合にて

50

- (R p) 配置を有する修飾オリゴヌクレオチドについて濃縮される、態様 8 7 に記載のキラル濃縮集団。
- [態様 8 9] 前記集団が、1つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合にて (R p) 配置を有し、残りのホスホロチオエートヌクレオシド間結合のそれぞれにて (S p) 配置を有するオリゴマー化合物について濃縮される、態様 8 7 に記載のキラル濃縮集団。
- [態様 9 0] 前記集団が、5' から 3' の方向に S p、S p、及び R p 配置にて少なくとも 3 の連続するホスホロチオエートヌクレオシド間結合を有するオリゴマー化合物について濃縮される、態様 8 7 に記載のキラル濃縮集団。
- [態様 9 1] 前記修飾オリゴヌクレオチドの前記ホスホロチオエートヌクレオシド間結合のすべてが立体的に無作為である、態様 3 2 ~ 3 5 のいずれかに記載のオリゴマー化合物の集団。 10
- [態様 9 2] 態様 7 6 ~ 8 2 または 8 4 ~ 9 0 のいずれかに記載のキラル濃縮集団、または態様 8 3 に記載の集団、または態様 9 1 に記載の集団と、薬学的に許容される希釈剤を含む医薬組成物。
- [態様 9 3] 前記薬学的に許容される希釈剤が人工 C S F (a C S F) またはリン酸緩衝生理食塩水 (P B S) である、態様 9 2 に記載の医薬組成物。
- [態様 9 4] 前記医薬組成物が、前記オリゴマー化合物または前記修飾オリゴヌクレオチドと、人工 C S F (a C S F) とから本質的に成る、態様 9 3 に記載の医薬組成物。
- [態様 9 5] 前記医薬組成物が、前記オリゴマー化合物または前記修飾オリゴヌクレオチドと、P B S とから本質的に成る、態様 9 3 に記載の医薬組成物。 20
- [態様 9 6] 動物に態様 6 4 ~ 7 5 または 9 2 ~ 9 5 のいずれかに記載の医薬組成物を投与することを含む方法。
- [態様 9 7] P L P 1 に関連する疾患または障害を治療する方法であって、P L P 1 に関連する疾患を有するまたは発症するリスクがある対象に、実施形態 6 4 ~ 7 5 または 9 2 ~ 9 5 のいずれかに記載の医薬組成物を治療有効量で投与することを含み、それによって P L P 1 に関連する疾患または障害を治療する、前記方法。
- [態様 9 8] P L P 1 に関連する疾患または障害を有するまたは発症するリスクのある対象の C S F にて P L P 1 タンパク質を低減する方法であって、態様 6 4 ~ 7 5 または 9 2 ~ 9 5 のいずれかに記載の医薬組成物の治療有効量によって C S F にて P L P 1 タンパク質を低減する、前記方法。 30
- [態様 9 9] P L P 1 に関連する前記疾患または障害が神経変性疾患である、態様 9 7 または 9 8 に記載の方法。
- [態様 1 0 0] P L P 1 に関連する前記疾患または障害が白質ジストロフィーである、態様 9 7 ~ 9 9 のいずれかに記載の方法。
- [態様 1 0 1] 前記白質ジストロフィーが P M D である、態様 1 0 0 に記載の方法。
- [態様 1 0 2] 前記 P M D が、重症型 P M D、標準型 P M D、移行型 P M D のいずれかである、態様 1 0 1 に記載の方法。
- [態様 1 0 3] 前記 P M D が P L P 1 タンパク質の過剰発現によって引き起こされる、態様 1 0 1 に記載の方法。
- [態様 1 0 4] 前記 P M D が前記 P L P 1 遺伝子の複数のコピーによって引き起こされる、態様 1 0 1 に記載の方法。 40
- [態様 1 0 5] 前記 P M D が、前記 P L P 1 遺伝子の複製コピーの発現によって引き起こされる、態様 1 0 1 に記載の方法。
- [態様 1 0 6] 前記白質ジストロフィーの少なくとも 1 つの症状または特徴が改善される、態様 1 0 0 ~ 1 0 5 のいずれかに記載の方法。
- [態様 1 0 7] P L P 1 に関連する前記疾患または障害が S P G 2 である、態様 9 7 または 9 8 に記載の方法。
- [態様 1 0 8] S P G 2 の少なくとも 1 つの症状または特徴が改善される、態様 1 0 7 に記載の方法。
- [態様 1 0 9] 前記症状または特徴が、筋緊張低下、眼振、視神経萎縮、呼吸困難、運動 50

遅延、認知機能障害、言語機能障害、痙縮、運動失調、発作、脈絡膜運動及び死亡のいずれかである、態様 106 または 108 に記載の方法。

[態様 110] 前記修飾オリゴヌクレオチドを投与することが、対象にて筋緊張低下、眼振、視神経萎縮、呼吸困難、運動遅延、認知機能障害、言語機能障害、痙縮、運動失調、発作、または脈絡膜運動を軽減する、または死亡を遅延させる、態様 96 ~ 109 のいずれかに記載の方法。

[態様 111] 前記医薬組成物が中枢神経系に、または全身性に投与される、態様 96 ~ 110 のいずれかに記載の方法。

[態様 112] 前記医薬組成物が中枢神経系に、または全身性に投与される、態様 111 に記載の方法。

[態様 113] 前記医薬組成物が髄腔内に、全身性に、皮下に、または筋肉内に、のいずれかで投与される、態様 96 ~ 110 のいずれかに記載の方法。

[態様 114] 細胞内の P L P 1 の R N A を低減する方法であって、前記細胞を、態様 1 ~ 49 のいずれかに記載のオリゴマー化合物、態様 50 に記載のオリゴマー二本鎖、態様 51 に記載のアンチセンス化合物、または態様 52 ~ 63 のいずれかに記載の修飾オリゴヌクレオチドに接触させることを含み、それによって細胞にて P L P 1 の R N A を低減する、前記方法。

[態様 115] 細胞内の P L P 1 タンパク質を低減する方法であって、前記細胞を、態様 1 ~ 49 のいずれかに記載のオリゴマー化合物、態様 50 に記載のオリゴマー二本鎖、態様 51 に記載のアンチセンス化合物、または態様 52 ~ 63 のいずれかに記載の修飾オリゴヌクレオチドに接触させることを含み、それによって細胞にて P L P 1 タンパク質を低減する、前記方法。

[態様 116] 細胞がオリゴデンドロサイトまたはオリゴデンドロサイト前駆細胞である、態様 114 または態様 115 に記載の方法。

[態様 117] 細胞がシュワン細胞またはシュワン細胞前駆細胞である、態様 114 または態様 115 に記載の方法。

[態様 118] 前記細胞が動物に存在する、態様 114 ~ 117 のいずれかに記載の方法。

[態様 119] 前記動物がヒトである、態様 96 または 117 に記載の方法。

[態様 120] 態様 68 ~ 71 のいずれかに記載の医薬組成物を対象に投与することを含む方法。

[態様 121] P L P 1 に関連する疾患または障害を治療する方法であって、P L P 1 に関連する疾患または障害を有するまたは発症するリスクのある対象に、態様 68 ~ 71 のいずれかに記載の医薬組成物を治療有効量で投与することを含み、それによって P L P 1 に関連する前記疾患または障害を治療する、前記方法。

[態様 122] P L P 1 と関連する前記疾患が神経変性疾患である、態様 121 に記載の方法。

[態様 123] 前記神経変性疾患が白質ジストロフィーである、態様 122 に記載の方法。

[態様 124] 前記白質ジストロフィーが P M D である、態様 123 に記載の方法。

[態様 125] 前記 P M D が、重症型 P M D、標準型 P M D、移行型 P M D のいずれかである、態様 124 に記載の方法。

[態様 126] 前記 P M D が P L P 1 タンパク質の過剰発現によって引き起こされる、態様 124 に記載の方法。

[態様 127] 前記 P M D が前記 P L P 1 遺伝子の複数のコピーによって引き起こされる、態様 124 に記載の方法。

[態様 128] 前記 P M D が、前記 P L P 1 遺伝子の複製コピーの発現によって引き起こされる、態様 124 に記載の方法。

[態様 129] 前記神経変性疾患の少なくとも 1 つの症状または特徴が改善される、態様 122 ~ 128 のいずれかに記載の方法。

10

20

30

40

50

[態様 1 3 0] 前記症状または特徴が、筋緊張低下、眼振、視神経萎縮、呼吸困難、運動遅延、認知機能障害、言語機能障害、痙縮、運動失調、発作、脈絡膜運動及び死亡のいずれかである、態様 1 2 9 に記載の方法。

[態様 1 3 1] 前記医薬組成物を投与することが、前記対象にて筋緊張低下、眼振、視神経萎縮、呼吸困難、運動遅延、認知機能障害、言語機能障害、痙縮、運動失調、発作、または脈絡膜運動を軽減する、または死亡を遅延させる、態様 1 2 1 ~ 1 3 0 のいずれかに記載の方法。

[態様 1 3 2] 前記対象がヒトである、態様 1 2 1 ~ 1 3 1 のいずれかに記載の方法。

[態様 1 3 3] 細胞にて P L P 1 の発現を低下させる方法であって、前記細胞を態様 5 2 ~ 6 3 のいずれかに記載の修飾オリゴヌクレオチドと接触させることを含む、前記方法。 10

[態様 1 3 4] 前記細胞がヒト細胞である、態様 1 3 4 のいずれかに記載の方法。

[態様 1 3 5] 細胞にて P L P 1 の発現を低下させるための、態様 1 ~ 4 9 のいずれかに記載のオリゴマー化合物、態様 5 0 に記載のオリゴマー二本鎖、態様 5 1 に記載のアンチセンス化合物、または態様 5 2 ~ 6 3 のいずれかに記載の修飾オリゴヌクレオチドの使用。

[態様 1 3 6] 前記細胞にて前記 P L P 1 の R N A レベルを低下させる、態様 1 3 5 に記載の使用。

[態様 1 3 7] 前記細胞にて前記 P L P 1 タンパク質のレベルを低下させる、態様 1 3 5 に記載の使用。

[態様 1 3 8] 前記細胞がオリゴデンドロサイトまたはオリゴデンドロサイト前駆細胞である、態様 1 3 5 ~ 1 3 7 のいずれかに記載の使用。 20

[態様 1 3 9] 前記細胞がシュワン細胞またはシュワン細胞前駆細胞である、態様 1 3 5 ~ 1 3 7 のいずれかに記載の使用。

30

40

50