

【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4月10日(2024.4.10)

【国際公開番号】WO2021/202511
 【公表番号】特表2023-521604(P2023-521604A)
 【公表日】令和5年5月25日(2023.5.25)
 【年通号数】公開公報(特許)2023-096
 【出願番号】特願2022-559557(P2022-559557)

【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/113(2010.01)
 A 6 1 K 31/713(2006.01)
 A 6 1 K 47/54(2017.01)
 A 6 1 K 48/00(2006.01)
 A 6 1 P 25/00(2006.01)
 A 6 1 P 25/04(2006.01)
 A 6 1 P 25/16(2006.01)
 A 6 1 P 25/14(2006.01)
 A 6 1 P 25/28(2006.01)
 A 6 1 K 45/00(2006.01)
 C 1 2 N 5/10(2006.01)

20

【F I】

C 1 2 N 15/113 Z
 A 6 1 K 31/713 Z N A
 A 6 1 K 47/54
 A 6 1 K 48/00
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 25/04
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/14
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 K 45/00
 C 1 2 N 5/10

30

【手続補正書】

【提出日】令和6年3月29日(2024.3.29)

【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

40

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

M A P Tの発現を阻害するための二本鎖リボ核酸(d s R N A)剤であって、d s R N A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、タウをコードするm R N Aに対して相補性の領域を含み、相補性の領域は、配列番号1629、1807、2523、2699、3269、3327、3459、3637、1637、1815、2572、2748、3254、3312、3482、3660、1638、1816、2577、2753、3257、3315、3485、3663、88、238、93、または243、または表3～8および16～28の

50

いずれか1つに記載のアンチセンスヌクレオチド配列と3個以下のヌクレオチドが異なる少なくとも15個の連続するヌクレオチドを含む、dsRNA剤。

【請求項2】

(a) センス鎖が、配列番号3のヌクレオチド 514~534、1067~1087、1072~1092、512~532、513~533、515~535、516~536、517~537、518~538、519~539、520~540、1063~1083、1074~1094、1075~1095、1125~1145、1126~1146、1127~1147、1129~1149、1170~1190、1395~1415、1905~1925、1906~1926、1909~1929、1911~1931、1912~1932、1913~1933、1914~1934、1915~1935、1916~1936、1919~1939、1951~1971、1954~1974、1958~1978、2387~2407、2409~2429、2410~2430、2469~2489、2471~2491、2472~2492、2476~2496、2477~2497、2478~2498、2480~2500、2481~2501、2482~2502、2484~2504、2762~2782、2764~2784、2766~2786、2767~2787、2768~2788、2769~2789、2819~2839、2821~2841、2828~2848、2943~2963、2944~2964、2946~2966、2947~2967、3252~3272、3277~3297、3280~3300、3281~3301、3282~3302、3284~3304、3285~3305、3286~3306、3331~3351、3332~3352、3333~3353、3334~3354、3335~3355、3336~3356、3338~3358、3340~3360、3342~3362、3343~3363、3344~3364、3345~3365、3346~3366、3347~3367、3349~3369、3350~3370、3353~3373、3364~3384、3366~3386、3367~3387、3368~3388、3369~3389、3370~3390、3412~3432、3414~3434、3415~3435、3416~3436、3417~3437、3419~3439、3420~3440、3424~3444、3425~3445、3426~3446、3427~3447、3428~3448、3429~3449、3430~3450、3431~3451、3434~3454、4132~4152、4134~4154、4179~4199、4182~4202、4184~4204、4395~4415、4425~4445、4426~4446、4429~4449、4469~4489、4470~4490、4471~4491、4472~4492、4473~4493、4474~4494、4569~4589、4571~4591、4572~4592、4596~4616、4623~4643、4721~4741、4722~4742、4725~4745、4726~4746、4766~4786、4767~4787、4768~4788、4769~4789、4770~4790、4779~4799、4805~4825、4806~4826、4807~4827、4808~4828、4809~4829、4812~4832、4813~4833、4814~4834、4936~4956、5072~5092、5073~5093、5345~5365、5346~5366、5349~5369、5350~5370、5351~5371、5460~5480、5461~5481、5463~5483、5465~5485、5467~5487、5468~5488、5469~5489、5470~5490、5471~5491、5505~5525、5506~5526、5507~5527、5508~5528、5509~5529、5511~5531、5513~5533、5514~5534、5541~5561、5544~5564、5546~5566、5547~5567、5548~5568、5550~5570、5551~5571、5574~5594、5576~5596、5614~5634、521~541、522~542、523~543、524~544、525~545、526~546、527~547、528~548、529~549、530~550、531~551

、 5 3 2 ~ 5 5 2、 5 3 3 ~ 5 5 3、 5 3 4 ~ 5 5 4、 5 3 5 ~ 5 5 5、 5 3 6 ~ 5 5 6
 、 1 0 3 4 ~ 1 0 5 4、 1 0 3 5 ~ 1 0 5 5、 1 0 3 6 ~ 1 0 5 6、 1 0 3 7 ~ 1 0 5 7
 、 1 0 3 8 ~ 1 0 5 8、 1 0 3 9 ~ 1 0 5 9、 1 0 4 0 ~ 1 0 6 0、 1 0 4 1 ~ 1 0 6 1
 、 1 0 4 2 ~ 1 0 6 2、 1 0 4 3 ~ 1 0 6 3、 1 0 4 4 ~ 1 0 6 4、 1 0 4 5 ~ 1 0 6 5
 、 1 0 4 6 ~ 1 0 6 6、 1 0 4 7 ~ 1 0 6 7、 1 0 4 8 ~ 1 0 6 8、 1 0 4 9 ~ 1 0 6 9
 、 1 0 5 0 ~ 1 0 7 0、 1 0 5 1 ~ 1 0 7 1、 1 0 5 2 ~ 1 0 7 2、 1 0 5 3 ~ 1 0 7 3
 、 1 0 5 4 ~ 1 0 7 4、 1 0 6 2 ~ 1 0 8 2、 1 0 6 4 ~ 1 0 8 4、 1 0 6 5 ~ 1 0 8 5
 、 1 0 6 6 ~ 1 0 8 6、 1 0 6 8 ~ 1 0 8 8、 1 0 6 9 ~ 1 0 8 9、 1 0 7 0 ~ 1 0 9 0
 、 1 0 7 1 ~ 1 0 9 1、 1 0 7 3 ~ 1 0 9 3、 1 0 7 6 ~ 1 0 9 6、 1 0 7 7 ~ 1 0 9 7
 、 1 0 7 8 ~ 1 0 9 8、 1 0 7 9 ~ 1 0 9 9、 1 0 8 0 ~ 1 1 0 0、 1 0 8 1 ~ 1 1 0 1 10
 、 1 0 8 2 ~ 1 1 0 2、 1 1 2 8 ~ 1 1 4 8、 1 1 2 9 ~ 1 1 4 9、 1 1 3 0 ~ 1 1 5 0
 、 1 1 3 1 ~ 1 1 5 1、 1 1 3 2 ~ 1 1 5 2、 1 1 3 3 ~ 1 1 5 3、 1 1 3 4 ~ 1 1 5 4
 、 1 1 3 5 ~ 1 1 5 5、 1 1 3 6 ~ 1 1 5 6、 1 1 3 7 ~ 1 1 5 7、 1 1 3 8 ~ 1 1 5 8
 、 1 1 3 9 ~ 1 1 5 9、 1 1 4 0 ~ 1 1 6 0、 1 1 4 1 ~ 1 1 6 1、 1 1 4 2 ~ 1 1 6 2
 、 1 1 4 3 ~ 1 1 6 3、 1 1 4 4 ~ 1 1 6 4、 1 1 4 5 ~ 1 1 6 5、 1 1 4 6 ~ 1 1 6 6
 、 1 1 4 7 ~ 1 1 6 7、 1 1 4 8 ~ 1 1 6 8、 9 7 5 ~ 9 9 5、 9 7 6 ~ 9 9 6、 9 7 7
 ~ 9 9 7、 9 7 8 ~ 9 9 8、 9 7 9 ~ 9 9 9、 9 8 0 ~ 1 0 0 0、 9 8 1 ~ 1 0 0 1、 9
 8 2 ~ 1 0 0 2、 9 8 3 ~ 1 0 0 3、 9 8 4 ~ 1 0 0 4、 9 8 5 ~ 1 0 0 5、 9 8 6 ~ 1
 0 0 6、 9 8 7 ~ 1 0 0 7、 9 8 8 ~ 1 0 0 8、 9 8 9 ~ 1 0 0 9、 9 9 0 ~ 1 0 1 0、
 9 9 1 ~ 1 0 1 1、 9 9 2 ~ 1 0 1 2、 9 9 3 ~ 1 0 1 3、 9 9 4 ~ 1 0 1 4、 9 9 5 ~ 20
 1 0 1 5、 9 9 6 ~ 1 0 1 6、 9 9 7 ~ 1 0 1 7、 9 9 8 ~ 1 0 1 8、 9 9 9 ~ 1 0 1 9
 、 1 0 0 0 ~ 1 0 2 0、 1 0 0 1 ~ 1 0 2 1、 1 0 0 2 ~ 1 0 2 2、 1 0 0 3 ~ 1 0 2 3
 、 1 0 0 4 ~ 1 0 2 4、 1 0 0 5 ~ 1 0 2 5、 1 0 0 6 ~ 1 0 2 6、 1 0 0 7 ~ 1 0 2 7
 、 1 0 0 8 ~ 1 0 2 8、 1 0 0 9 ~ 1 0 2 9、 1 0 1 0 ~ 1 0 3 0、 1 0 1 1 ~ 1 0 3 1
 、 1 0 1 2 ~ 1 0 3 2、 1 0 1 3 ~ 1 0 3 3、 1 0 1 4 ~ 1 0 3 4、 1 0 1 5 ~ 1 0 3 5
 、 1 0 1 6 ~ 1 0 3 6、 1 0 1 7 ~ 1 0 3 7、 1 0 1 8 ~ 1 0 3 8、 1 0 1 9 ~ 1 0 3 9
 、 1 0 2 0 ~ 1 0 4 0、 1 0 2 1 ~ 1 0 4 1、 1 0 2 2 ~ 1 0 4 2、 1 0 2 3 ~ 1 0 4 3
 、 1 0 2 4 ~ 1 0 4 4、 1 0 2 5 ~ 1 0 4 5、 1 0 2 6 ~ 1 0 4 6、 1 0 2 7 ~ 1 0 4 7
 、 1 0 2 8 ~ 1 0 4 8、 1 0 2 9 ~ 1 0 4 9、 1 0 3 0 ~ 1 0 5 0、 1 0 3 1 ~ 1 0 5 1
 、 1 0 3 2 ~ 1 0 5 2、 1 0 3 3 ~ 1 0 5 3、 1 0 3 4 ~ 1 0 5 4、 1 0 3 5 ~ 1 0 5 5 30
 、 1 0 3 6 ~ 1 0 5 6、 1 0 3 7 ~ 1 0 5 7、 1 0 3 8 ~ 1 0 5 8、 1 0 3 9 ~ 1 0 5 9
 、 1 0 4 0 ~ 1 0 6 0、 1 0 4 1 ~ 1 0 6 1、 1 0 4 2 ~ 1 0 6 2、 1 0 4 3 ~ 1 0 6 3
 、 および 1 0 4 5 ~ 1 0 6 5 のヌクレオチド配列のいずれか 1 つと 3 個以下のヌクレオチ
 ドが異なる少なくとも 1 5 個の連続するヌクレオチドを含み、アンチセンス鎖が、配列番
 号 4 の対応するヌクレオチド配列からの少なくとも 1 5 個の連続するヌクレオチドを含む
 、 および / または、
(b) センス鎖が、配列番号 3 のヌクレオチド 5 1 0 ~ 5 3 4、 5 1 2 ~ 5 3 6、 1 0 6
5 ~ 1 0 8 9、 1 0 6 8 ~ 1 0 9 5、 1 0 6 8 ~ 1 0 9 4、 5 2 0 ~ 5 4 1、 5 2 0 ~ 5
5 6、 5 1 6 ~ 5 4 1、 5 1 6 ~ 5 4 0、 5 2 0 ~ 5 4 4、 5 2 4 ~ 5 4 7、 5 2 6 ~ 5
5 1、 5 2 9 ~ 5 5 6、 5 3 2 ~ 5 5 6、 1 0 7 5 ~ 1 1 0 0、 1 0 7 6 ~ 1 1 0 0、 1 40
0 7 9 ~ 1 1 0 3、 1 1 2 3 ~ 1 1 4 7、 1 1 2 7 ~ 1 1 5 1、 1 1 3 0 ~ 1 1 5 5、 1
9 0 3 ~ 1 9 3 4、 1 9 0 3 ~ 1 9 3 0、 1 9 1 4 ~ 1 9 4 0、 1 9 4 9 ~ 1 9 7 5、 2
4 7 0 ~ 2 4 9 7、 2 9 4 1 ~ 2 9 6 5、 3 2 7 5 ~ 3 3 0 2、 3 2 7 8 ~ 3 3 0 2、 3
3 2 9 ~ 3 3 5 3、 3 3 3 3 ~ 3 3 5 7、 3 3 3 8 ~ 3 3 6 7、 3 3 3 8 ~ 3 3 6 6、 3
3 4 8 ~ 3 3 9 0、 3 3 4 8 ~ 3 3 8 8、 3 3 5 1 ~ 3 3 8 5、 5 5 0 7 ~ 5 5 6 2、 お
よび 5 5 4 9 ~ 5 5 9 7 のヌクレオチド配列のいずれか 1 つと 3 個以下のヌクレオチドが
異なる少なくとも 1 5 個の連続するヌクレオチドを含み、アンチセンス鎖が、配列番号 4
の対応するヌクレオチド配列からの少なくとも 1 5 個の連続するヌクレオチドを含む、お
よび / または、
(c) センス鎖が、配列番号 1 のヌクレオチド 9 7 7 ~ 9 9 7、 9 8 0 ~ 1 0 0 0、 9 7 50

3 ~ 993、988 ~ 1008、987 ~ 1007、972 ~ 992、979 ~ 999、
 1001 ~ 1021、976 ~ 996、994 ~ 1014、1002 ~ 1022、978
 ~ 998、974 ~ 994、520 ~ 540、521 ~ 541、5464 ~ 5484、1
 813 ~ 1833、2378 ~ 2398、3242 ~ 3262、5442 ~ 5462、1
 665 ~ 1685、524 ~ 544、5207 ~ 5227、4670 ~ 4690、342
 0 ~ 3440、3328 ~ 3348、5409 ~ 5429、5439 ~ 5459、452
 7 ~ 4547、5441 ~ 5461、5410 ~ 5430、および5446 ~ 5466の
 ヌクレオチド配列のいずれか1つと3個以下のヌクレオチドが異なる少なくとも15個の
 連続するヌクレオチドを含み、アンチセンス鎖が、配列番号2の対応するヌクレオチド配
 列からの少なくとも15個の連続するヌクレオチドを含む、および/または、
(d) アンチセンス鎖が、AD - 1397072 . 1、AD - AD - 1566240、A
AD - 523799 . 1、AD - 1019331 . 1、AD - 1397080 . 1、AD -
1397081 . 1、AD - 1566576、AD - 1566581、AD - 52380
2 . 1、AD - 523795 . 1、AD - 523810 . 1、AD - 523809 . 1、
AD - 523801 . 1、AD - 523823 . 1、AD - 523798 . 1、AD - 5
23816 . 1、AD - 523824 . 1、AD - 523800 . 1、AD - 52379
6 . 1、AD - 535094 . 1、AD - 535094 . 1、AD - 535095 . 1、
AD - 538647 . 1、AD - 535922 . 1、AD - 536317 . 1、AD - 5
36911 . 1、AD - 538626 . 1、AD - 535864 . 1、AD - 52356
1 . 1、AD - 523565 . 1、AD - 523562 . 1、AD - 526914 . 1、
AD - 526394 . 1、AD - 395452 . 1、AD - 525343 . 1、AD - 5
24274 . 1、AD - 526956 . 1、AD - 526986 . 1、AD - 52629
6 . 1、AD - 526988 . 1、AD - 526957 . 1、AD - 526993 . 1、
AD - 1397070 . 1、AD - 1397071 . 1、AD - 1397073 . 1、A
AD - 1397074 . 1、AD - 1397075 . 1、AD - 1397076 . 1、AD
- 1397077 . 1、AD - 1397078 . 1、AD - 1397250 . 1、AD -
1397251 . 1、AD - 1397252 . 1、AD - 1397253 . 1、AD - 1
397254 . 1、AD - 1397255 . 1、AD - 1397256 . 1、AD - 13
97257 . 1、AD - 1397258 . 1、AD - 1397259 . 1、AD - 139
7260 . 1、AD - 1397261 . 1、AD - 1397262 . 1、AD - 1397
263 . 1、AD - 1397264 . 1、AD - 1397265 . 1、AD - 14232
42 . 1、AD - 1423243 . 1、AD - 1423244 . 1、AD - 142324
5 . 1、AD - 1423246 . 1、AD - 1423247 . 1、AD - 1423248
. 1、AD - 1423249 . 1、AD - 1423250 . 1、AD - 1423251 .
1、AD - 1423252 . 1、AD - 1423253 . 1、AD - 1423254 . 1
、AD - 1423255 . 1、AD - 1423256 . 1、AD - 1423257 . 1、
AD - 1423258 . 1、AD - 1423259 . 1、AD - 1423260 . 1、A
D - 1423261 . 1、AD - 1423262 . 1、AD - 1423263 . 1、AD
- 1423264 . 1、AD - 1423265 . 1、AD - 1423266 . 1、AD -
1423267 . 1、AD - 1423268 . 1、AD - 1423269 . 1、AD - 1
423270 . 1、AD - 1423271 . 1、AD - 1423272 . 1、AD - 14
23273 . 1、AD - 1423274 . 1、AD - 1423275 . 1、AD - 142
3276 . 1、AD - 1423277 . 1、AD - 1423278 . 1、AD - 1423
279 . 1、AD - 1423280 . 1、AD - 1423281 . 1、AD - 14232
82 . 1、AD - 1423283 . 1、AD - 1423284 . 1、AD - 142328
5 . 1、AD - 1423286 . 1、AD - 1423287 . 1、AD - 1423288
. 1、AD - 1423289 . 1、AD - 1423290 . 1、AD - 1423291 .
1、AD - 1423292 . 1、AD - 1423293 . 1、AD - 1423294 . 1
、AD - 1423295 . 1、AD - 1423296 . 1、AD - 1423297 . 1、
AD - 1423298 . 1、AD - 1423299 . 1、AD - 1423300 . 1、A

10

20

30

40

50

D - 1397266 . 1、AD - 1397266 . 2、AD - 1397267 . 1、AD
- 1423301 . 1、AD - 1397268 . 1、AD - 1397269 . 1、AD -
1423302 . 1、AD - 1397270 . 1、AD - 1397271 . 1、AD - 1
397272 . 1、AD - 1423303 . 1、AD - 1397273 . 1、AD - 14
23304 . 1、AD - 1397274 . 1、AD - 1423305 . 1、AD - 139
7275 . 1、AD - 1423306 . 1、AD - 1397276 . 1、AD - 1397
277 . 1、AD - 1397278 . 1、AD - 1397279 . 1、AD - 13972
80 . 1、AD - 1397281 . 1、AD - 1397282 . 1、AD - 139728
3 . 1、AD - 1397284 . 1、AD - 1397285 . 1、AD - 1397286
. 1、AD - 1397287 . 1、AD - 1397079 . 1、AD - 1397288 . 10
1、AD - 1397289 . 1、AD - 1397290 . 1、AD - 1397291 . 1
、AD - 1397292 . 1、AD - 1397293 . 1、AD - 1397294 . 1、
AD - 1397295 . 1、AD - 1397082 . 1、AD - 1397083 . 1、A
D - 1397296 . 1、AD - 1397297 . 1、AD - 1397298 . 1、AD
- 1397299 . 1、AD - 1397300 . 1、AD - 1397301 . 1、AD -
1397302 . 1、AD - 1397084 . 1、AD - 1397085 . 1、AD - 1
397086 . 1、AD - 1397303 . 1、AD - 1397087 . 1、AD - 13
97304 . 1、AD - 1397305 . 1、AD - 1397306 . 1、AD - 139
7307 . 1、AD - 1397308 . 1、AD - 1397309 . 1、AD - 1397
310 . 1、AD - 1397311 . 1、AD - 1397312 . 1、AD - 13973 20
13 . 1、AD - 1397314 . 1、AD - 1397315 . 1、AD - 139731
6 . 1、AD - 1397317 . 1、AD - 1397318 . 1、AD - 1397319
. 1、AD - 1397320 . 1、AD - 1397321 . 1、AD - 1397322 .
1、AD - 1397088 . 1、AD - 1397089 . 1、AD - 1397090 . 1
、AD - 1397091 . 1、AD - 1397092 . 1、AD - 1397093 . 1、
AD - 1397094 . 1、AD - 1397095 . 1、AD - 1397096 . 1、A
D - 1397097 . 1、AD - 1397098 . 1、AD - 1397099 . 1、AD
- 1397101 . 1、AD - 1397102 . 1、AD - 1397103 . 1、AD -
1397104 . 1、AD - 1397105 . 1、AD - 1397106 . 1、AD - 1
397107 . 1、AD - 1397108 . 1、AD - 1397109 . 1、AD - 13 30
97110 . 1、AD - 1397111 . 1、AD - 1397112 . 1、AD - 139
7113 . 1、AD - 1397114 . 1、AD - 1397115 . 1、AD - 1397
116 . 1、AD - 1397117 . 1、AD - 1397118 . 1、AD - 13971
19 . 1、AD - 1397120 . 1、AD - 1397121 . 1、AD - 139712
2 . 1、AD - 1397123 . 1、AD - 1397124 . 1、AD - 1397125
. 1、AD - 1397126 . 1、AD - 1397127 . 1、AD - 1397128 .
1、AD - 1397129 . 1、AD - 1397130 . 1、AD - 1397131 . 1
、AD - 1397132 . 1、AD - 1397133 . 1、AD - 1397134 . 1、
AD - 1397135 . 1、AD - 1397136 . 1、AD - 1397137 . 1、A
D - 1397138 . 1、AD - 1397139 . 1、AD - 1397140 . 1、AD 40
- 1397141 . 1、AD - 1397142 . 1、AD - 1397143 . 1、AD -
1397144 . 1、AD - 1397145 . 1、AD - 1397146 . 1、AD - 1
397147 . 1、AD - 1397148 . 1、AD - 1397149 . 1、AD - 13
97150 . 1、AD - 1397151 . 1、AD - 1397152 . 1、AD - 139
7153 . 1、AD - 1397154 . 1、AD - 1397155 . 1、AD - 1397
156 . 1、AD - 1397157 . 1、AD - 1397158 . 1、AD - 13971
59 . 1、AD - 1397160 . 1、AD - 1397161 . 1、AD - 139716
2 . 1、AD - 1397163 . 1、AD - 1397164 . 1、AD - 1397165
. 1、AD - 1397166 . 1、AD - 1397167 . 1、AD - 1397168 .
1、AD - 1397169 . 1、AD - 1397170 . 1、AD - 1397171 . 1 50

、AD - 1397172 . 1、AD - 1397173 . 1、AD - 1397174 . 1、
AD - 1397175 . 1、AD - 1397176 . 1、AD - 1397177 . 1、A
D - 1397178 . 1、AD - 1397179 . 1、AD - 1397180 . 1、AD
- 1397181 . 1、AD - 1397182 . 1、AD - 1397183 . 1、AD -
1397184 . 1、AD - 1397185 . 1、AD - 1397186 . 1、AD - 1
397187 . 1、AD - 1397188 . 1、AD - 1397189 . 1、AD - 13
97190 . 1、AD - 1397191 . 1、AD - 1397192 . 1、AD - 139
7193 . 1、AD - 1397194 . 1、AD - 1397195 . 1、AD - 1397
196 . 1、AD - 1397197 . 1、AD - 1397198 . 1、AD - 13971
99 . 1、AD - 1397200 . 1、AD - 1397201 . 1、AD - 139720 10
2 . 1、AD - 1397203 . 1、AD - 1397204 . 1、AD - 1397205
. 1、AD - 1397206 . 1、AD - 1397207 . 1、AD - 1397208 .
1、AD - 1397209 . 1、AD - 1397210 . 1、AD - 1397211 . 1
、AD - 1397212 . 1、AD - 1397213 . 1、AD - 1397214 . 1、
AD - 1397215 . 1、AD - 1397216 . 1、AD - 1397217 . 1、A
D - 1397218 . 1、AD - 1397219 . 1、AD - 1397220 . 1、AD
- 1397221 . 1、AD - 1397222 . 1、AD - 1397223 . 1、AD -
1397224 . 1、AD - 1397225 . 1、AD - 1397226 . 1、AD - 1
397227 . 1、AD - 1397228 . 1、AD - 1397229 . 1、AD - 13
97230 . 1、AD - 1397231 . 1、AD - 1397232 . 1、AD - 139 20
7233 . 1、AD - 1397234 . 1、AD - 1397235 . 1、AD - 1397
236 . 1、AD - 1397237 . 1、AD - 1397238 . 1、AD - 13972
39 . 1、AD - 1397240 . 1、AD - 1397241 . 1、AD - 139724
2 . 1、AD - 1397243 . 1、AD - 1397244 . 1、AD - 1397245
. 1、AD - 1397246 . 1、AD - 1397247 . 1、AD - 1397248 .
1、AD - 1397249 . 1、AD - 523565 . 1、AD - 1566238、AD
- 1566239、AD - 1566241、AD - 1566242、AD - 156624
3、AD - 1566244、AD - 1566245、AD - 1566246、AD - 10
91965、AD - 1566248、AD - 1566249、AD - 1566250、A
D - 1091966、AD - 1566251、AD - 1566252、AD - 15662 30
53、AD - 1566254、AD - 1566255、AD - 1566256、AD - 1
566257、AD - 1566258、AD - 1566259、AD - 692906、A
D - 1566575、AD - 1566577、AD - 1566580、AD - 156
6582、AD - 1566583、AD - 1566584、AD - 1566586、AD
- 1566587、AD - 1566588、AD - 1566590、AD - 156659
1、AD - 1566634、AD - 1566635、AD - 1566638、AD - 15
66639、AD - 1566641、AD - 1566642、AD - 1566643、A
D - 1566679、AD - 1566861、AD - 1567153、AD - 15671
54、AD - 1567157、AD - 1567159、AD - 1567160、AD - 1
567161、AD - 1567164、AD - 1567167、AD - 1567199、 40
AD - 1567202、AD - 1567550、AD - 1567554、AD - 1567
784、AD - 1567896、AD - 1567897、AD - 1568105、AD -
1568108、AD - 1568109、AD - 1568139、AD - 1568140
、AD - 1568143、AD - 1568144、AD - 1568148、AD - 156
8150、AD - 1568151、AD - 1568152、AD - 1568153、AD
- 1568154、AD - 1568158、AD - 1568161、AD - 156817
2、AD - 1568174、AD - 1568175、AD - 692908、AD - 156
8176、AD - 1569830、AD - 1569832、AD - 1569834、AD
- 1569835、AD - 1569862、AD - 1569872、AD - 156989
0およびAD - 1569892からなる群から選択される二重鎖のアンチセンス鎖ヌクレ 50

オチド配列のいずれか1つと3個以下のヌクレオチドが異なる少なくとも15個の連続するヌクレオチドを含む、および/または、

(e) センスおよびアンチセンス鎖のヌクレオチド配列が、表3～8および16～28のいずれか1つに記載のセンスおよびアンチセンス鎖ヌクレオチド配列のいずれか1つを含む、および/または、

(f) センス鎖のヌクレオチド配列が、配列番号1533において説明されるMAPT遺伝子エクソン10のセンス鎖配列に対応する少なくとも15個の連続するヌクレオチドを含み、アンチセンス鎖がそれに対して相補的な配列を含む、
請求項1に記載のdsRNA剤。

【請求項3】

MAPT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、タウをコードするmRNAに対して相補性の領域を含み、相補性の領域は、配列番号1346または1442、または表12～13のいずれか1つに記載のアンチセンスヌクレオチド配列のいずれか1つと3個以下のヌクレオチドが異なる少なくとも15個の連続するヌクレオチドを含む、dsRNA剤。

【請求項4】

(a) センス鎖が、配列番号5のヌクレオチド1067～1087、1065～1085、1195～1215、1066～1086、1068～1088、705～725、4520～4540、3341～3361、4515～4535、5284～5304、5285～5305、344～364、5283～5303、5354～5374、2459～2479、1061～1081、706～726、972～992、4564～4584、995～1015、4546～4566、968～988、1127～1147、4534～4554、158～178、4494～4514、1691～1711、3544～3564、198～218、979～999、4548～4568、4551～4571、543～563、715～735、542～562、352～372、362～382、4556～4576、4547～4567、4542～4562、4558～4578、4549～4569、5074～5094、4552～4572、5073～5093、5076～5096、4550～4570、および2753～2773のヌクレオチド配列のいずれか1つと3個以下のヌクレオチドが異なる少なくとも15個の連続するヌクレオチドを含み、アンチセンス鎖が、配列番号6の対応するヌクレオチド配列からの少なくとも15個の連続するヌクレオチドを含む、および/または、

(b) アンチセンス鎖が、AD-393760.1、AD-393758.1、AD-393888.1、AD-393759.1、AD-393761.1、AD-393495.1、AD-396425.1、AD-395441.1、AD-396420.1、AD-397103.1、AD-397104.1、AD-393239.1、AD-397102.1、AD-397167.1、AD-394791.1、AD-393754.1、AD-393496.1、AD-393667.1、AD-396467.1、AD-393690.1、AD-396449.1、AD-393663.1、AD-393820.1、AD-396437.1、AD-393084.1、AD-396401.1、AD-394296.1、AD-395574.1、AD-393124.1、AD-393674.1、AD-396451.1、AD-396454.1、AD-393376.1、AD-393505.1、AD-393375.1、AD-393247.1、AD-393257.1、AD-396459.1、AD-396450.1、AD-396445.1、AD-396461.1、AD-396452.1、AD-396913.1、AD-396455.1、AD-396912.1、AD-396915.1、AD-396453.1およびAD-394991.1からなる群から選択される二重鎖のアンチセンス鎖ヌクレオチド配列のいずれか1つと3個以下のヌクレオチドが異なる少なくとも15個の連続するヌクレオチドを含む、
請求項3に記載のdsRNA剤。

10

20

30

40

50

【請求項 5】

センス鎖、アンチセンス鎖、またはセンス鎖とアンチセンス鎖の両方が、1つまたは複数の親油性部分にコンジュゲートしている、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

【請求項 6】

1つまたは複数の親油性部分が、dsRNA 剤の二本鎖領域中の1つまたは複数の内部位置にコンジュゲートしている、および/または、

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コンジュゲートしている、および/または、

logKow によって測定された 1つまたは複数の親油性部分の親油性が、0 を超える、 請求項 5 に記載の dsRNA 剤。 10

【請求項 7】

二本鎖 RNA i 剤の血漿タンパク質結合アッセイにおいて未結合画分によって測定される二本鎖 RNA i 剤の疎水性が、0.2 を超える、所望により、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、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

【請求項 8】

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、所望により、センス鎖ヌクレオチドの5個以下およびアンチセンス鎖のヌクレオチドの5個以下が、修飾されていないヌクレオチドである、または、 20

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、修飾されたヌクレオチドである、および/または、

修飾されたヌクレオチドの少なくとも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-メチル修飾されたヌクレオチド、2'-フルオロ修飾されたヌクレオチド、2'-デオキシ修飾されたヌクレオチド、ロックドヌクレオチド、非ロックドヌクレオチド、立体配座的に制限されたヌクレオチド、拘束エチルヌクレオチド、脱塩基ヌクレオチド、2'-アミノ変性ヌクレオチド、2'-O-アリル修飾されたヌクレオチド、2'-C-アルキル修飾されたヌクレオチド、2'-ヒドロキシル(hydroxyl)修飾されたヌクレオチド、2'-メトキシエチル修飾されたヌクレオチド、2'-O-アルキル修飾されたヌクレオチド、モルホリノヌクレオチド、ホスホルアミデート、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されたヌクレオチド、1,5-アンヒドロヘキシトール修飾されたヌクレオチド、シクロヘキセニル修飾されたヌクレオチド、5'-ホスホチオエート基を含むヌクレオチド、5'-メチルホスホネート基を含むヌクレオチド、5'リン酸または5'リン酸ミミックを含むヌクレオチド、ビニルホスホネートを含むヌクレオチド、アデノシン-グリコール核酸(GNA)を含むヌクレオチド、チミジン-グリコール核酸(GNA)S-異性体を含むヌクレオチド、2-ヒドロキシメチル-テトラヒドロフラン-5-ホスフェートを含むヌクレオチド、2'-デオキシチミジン-3'ホスフェートを含むヌクレオチド、2'-デオキシグアノシン-3'-ホスフェートを含むヌクレオチド、ならびにコレステリル誘導体およびドデカン酸ビスデシルアミド基に連結された末端ヌクレオチド；ならびにそれらの組合せからなる群から選択される、所望により、修飾されたヌクレオチドが、2'-デオキシ-2'-フルオロ修飾されたヌクレオチド、2'-デオキシ修飾されたヌクレオチド、3'末端デオキシチミジンヌクレオチド(dT)、ロックドヌクレオチド、脱塩基ヌクレオチド、2'-アミノ変性ヌクレオチド、2'-アルキル修飾されたヌクレオチド、モルホリノヌクレオチド、ホスホルアミデート、および非天然塩基を含むヌクレオチドからなる群から選択される、 30

また、修飾されたヌクレオチドが、3'末端デオキシチミジンヌクレオチド(dT)の短い配列を含む、または、 40

ヌクレオチドへの修飾が、2'-O-メチル、GNA および 2'フルオロ修飾である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。 50

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

【請求項 9】

dsRNA 剤が、少なくとも 1 つのホスホロチオエートインターヌクレオチド連結をさらに含む、所望により、6 ~ 8 個のホスホロチオエートインターヌクレオチド連結を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

【請求項 10】

各鎖が、30 個以下のヌクレオチドの長さである、および/または、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、および/または、

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、および/または、

二本鎖領域が、15 ~ 30 ヌクレオチド対の長さである、所望により、二本鎖領域が、17 ~ 23、17 ~ 25、23 ~ 27、19 ~ 21、または 21 ~ 23 ヌクレオチド対の長さである、および/または、

各鎖が、19 ~ 30、19 ~ 23、または 21 ~ 23 ヌクレオチドを有する、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

【請求項 11】

(a) 1 つまたは複数の親油性部分が、dsRNA 剤の二本鎖領域中の少なくとも 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している、所望により、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、所望により、

(i) 1 つまたは複数の内部位置が、少なくとも 1 つの鎖の各端から末端の 2 つまたは 3 つの位置を除く全ての位置を含む、および/または、

(ii) 1 つまたは複数の内部位置が、センス鎖の切断部位領域を除く、所望により、1 つまたは複数の内部位置が、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、または、1 つまたは複数の内部位置が、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、および/または、

(iii) 1 つまたは複数の内部位置が、アンチセンス鎖の切断部位領域を除く、所望により、1 つまたは複数の内部位置が、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、および/または、

(iv) 1 つまたは複数の内部位置が、3' 端から数えてセンス鎖における位置 11 ~ 13 および 5' 端から数えてアンチセンス鎖における位置 12 ~ 14 を除く全ての位置を含む、および/または、

(b) 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、センス鎖における 4 ~ 8 位および 13 ~ 18 位、ならびにアンチセンス鎖における 6 ~ 10 位および 15 ~ 18 位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している、所望により、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、センス鎖における 5、6、7、15、および 17 位、ならびにアンチセンス鎖における 15 および 17 位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している、および/または、

(c) 二本鎖領域中の 1 つまたは複数の内部位置が、センス鎖の切断部位領域を排除している、および/または、

(d) 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、1 つまたは複数の親油性部分が、センス鎖の位置 21、位置 20、位置 15、位置 1、位置 7、位置 6、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、所望により、1 つまたは複数の親油性部分が、センス鎖の 21 位、20 位、15 位、1 位、7 位にコンジュゲートしている、または、1 つまたは複数の親油性部分が、アンチセンス鎖の 16 位にコンジュゲートしている、および/または、

(e) 1 つまたは複数の親油性部分が、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、所望により、1 つまたは複数の親油性部分が、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

10

20

30

40

50

、3-ビス-0(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、または、1つまたは複数の親油性部分が、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、所望により、
1つまたは複数の親油性部分が、飽和または不飽和C6~C18炭化水素鎖を含有する、
または、1つまたは複数の親油性部分が、飽和または不飽和C16炭化水素鎖を含有する、
所望により、飽和または不飽和C16炭化水素鎖が、鎖の5'端から数えて位置6にコン
ジュゲートされる、および/または、

10

(f) 1つまたは複数の親油性部分が、1つまたは複数の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、所
望により、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、ペペリジニル、ペペラジニル、[1,3]ジオキサニル、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、または、1つまたは複数の親油性部分が、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る、および/または、
(g) 1つまたは複数の親油性部分が、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る、および/または、

20

(h) 1つまたは複数の親油性部分または標的化リガンドが、DNA、RNA、ジスルフ
イド、アミド、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、および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、および/または、

(i) センス鎖の3'端が、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、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、ペペリジニル、ペペラジニル、[1,3]ジオキサニル、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、および/または、

30

(j) dsRNA剤が、神経細胞または肝臓細胞を標的化する標的化リガンドをさらに含
む、所望により、標的化リガンドが、GalNAcコンジュゲートである、
請求項5~10のいずれか一項に記載のdsRNA剤。

【請求項12】

dsRNA剤が、

(i) Sp立体配置で連結リン原子を有する、アンチセンス鎖の3'末端における第1の
インターヌクレオチド連結に存在する末端のキラリ修飾、Rp立体配置で連結リン原子を
有する、アンチセンス鎖の5'末端における第1のインターヌクレオチド連結に存在する
末端のキラリ修飾、およびRp立体配置またはSp立体配置のいずれかで連結リン原子を
有する、センス鎖の5'末端における第1のインターヌクレオチド連結に存在する末端の
キラリ修飾、または、

40

(ii) 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リ修飾
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リ修飾、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

50

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、または、
(i i i) S p 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
 R p 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
 R p または S p 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、または、
(i v) S p 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
 R p 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
 R p 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
 R p または S p 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、または、
(v) S p 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
 R p 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
 R p または S p 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、請求項1~1.1のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

10

20

【請求項13】

dsRNA 剤が、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、所望により、ホスフェート模倣物が、5'-ビニルホスホネート(VP)である、および/または、二重鎖のアンチセンス鎖の5'端の1つの位置における塩基対が、AU塩基対である、および/または、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、請求項1~1.2のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

【請求項14】

請求項1~1.3のいずれか一項に記載の dsRNA 剤を含有する細胞。

【請求項15】

請求項1~1.3のいずれか一項に記載の dsRNA 剤を含む、医薬組成物。

【請求項16】

(a) 医薬組成物が、脂質製剤を含む、および/または、

(b) 医薬組成物が、エクソン10含有MAPT転写物を選択的に阻害する、および/または、

(c) dsRNA 剤が、緩衝化されていない溶液中である、所望により、緩衝化されていない溶液が、生理食塩水または水である、および/または、

(d) 前記 dsRNA 剤が、緩衝溶液中である、所望により、緩衝溶液が、酢酸塩、クエン酸塩、プロタミン、炭酸塩、もしくはリン酸塩またはそれらのあらゆる組合せを含む、または、緩衝溶液が、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)である、
 請求項1.5に記載の医薬組成物。

30

40

【請求項17】

細胞におけるMAPT遺伝子の発現を阻害する、または細胞におけるエクソン10含有MAPT転写物を選択的に阻害する、インビトロでの方法であって、細胞を、請求項1~1.3のいずれか一項に記載の dsRNA 剤または請求項1.5または1.6に記載の医薬組成物と接触させること、それによって細胞におけるMAPT遺伝子の発現を阻害すること、またはエクソン10含有MAPT転写物を選択的に分解することを含む、方法。

【請求項18】

50

細胞が、対象から単離されたものであり、所望により、対象がヒトである、および/または、

対象が、M A P T 関連障害を有する、所望により、M A P T 関連障害が神経変性障害である、所望により、神経変性障害が、M A P T 遺伝子にコードされるタンパク質タウの異常に関連する、所望により、M A P T 遺伝子にコードされるタンパク質タウの異常が、対象の脳内でのタウの凝集を引き起こす、および/または、神経変性障害が家族性障害または孤発性障害である、および/または、M A P T 関連障害が、タウオパチー、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症 (F T D)、行動障害型前頭側頭型認知症 (b v F T D)、非流暢性亜型原発性進行性失語 (n f v P P A)、意味型原発性進行性失語 (P P A - S)、ロゴペニック型原発性進行性失語 (P P A - L)、17番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症 (F T D P - 17)、ピック病 (P i D)、嗜銀顆粒病 (A G D)、初老期認知症を伴う多系統タウオパチー (M S T D)、球状グリア封入体を伴う白質タウオパチー (G G I を伴う F T L D)、M A P T 突然変異を伴う F T L D、神経原線維変化 (N F T) 認知症、運動ニューロン疾患を伴う F T D、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、皮質基底核症候群 (C B S)、皮質基底核変性症 (C B D)、進行性核上性麻痺 (P S P)、パーキンソン病、脳炎後パーキンソニズム、ニーマン・ピック病、ハンチントン病、筋強直性ジストロフィー1型、およびダウン症候群 (D S) からなる群から選択される、

10

請求項 17 に記載の インビトロでの方法。

【請求項 19】

20

細胞を d s R N A 剤と接触させることが、M A P T の発現を少なくとも 25% 阻害する、および/または、M A P T の発現を阻害することが、対象の血清中のタウタンパク質レベルを少なくとも 25% 減少させる、請求項 17 または 18 に記載のインビトロでの方法。

【請求項 20】

細胞における M A P T 遺伝子の発現を阻害する方法において使用するための、または細胞におけるエクソン 10 含有 M A P T 転写物を選択的に阻害する方法において使用するための、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の d s R N A 剤または請求項 15 または 16 に記載の医薬組成物であって、方法が、前記細胞を、前記 d s R N A 剤または前記医薬組成物と接触させること、それによって細胞における M A P T 遺伝子の発現を阻害すること、またはエクソン 10 含有 M A P T 転写物を選択的に分解することを含む、d s R N A 剤または医薬組成物。

30

【請求項 21】

細胞が、対象から単離されたものであり、所望により、

対象がヒトである、および/または、

対象が、M A P T 関連障害を有する、所望により、

M A P T 関連障害が神経変性障害である、所望により、

神経変性障害が、M A P T 遺伝子にコードされるタンパク質タウの異常に関連する、所望により、

M A P T 遺伝子にコードされるタンパク質タウの異常が、対象の脳内でのタウの凝集を引き起こす、および/または、

40

神経変性障害が家族性障害または孤発性障害である、および/または、

M A P T 関連障害が、タウオパチー、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症 (F T D)、行動障害型前頭側頭型認知症 (b v F T D)、非流暢性亜型原発性進行性失語 (n f v P P A)、意味型原発性進行性失語 (P P A - S)、ロゴペニック型原発性進行性失語 (P P A - L)、17番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症 (F T D P - 17)、ピック病 (P i D)、嗜銀顆粒病 (A G D)、初老期認知症を伴う多系統タウオパチー (M S T D)、球状グリア封入体を伴う白質タウオパチー (G G I を伴う F T L D)、M A P T 突然変異を伴う F T L D、神経原線維変化 (N F T) 認知症、運動ニューロン疾患を伴う F T D、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、皮質基底核症候群 (C B S)、

50

皮質基底核変性症（CBD）、進行性核上性麻痺（PSP）、パーキンソン病、脳炎後パーキンソニズム、ニーマン・ピック病、ハンチントン病、筋強直性ジストロフィー1型、およびダウン症候群（DS）からなる群から選択される、
請求項20に記載のdsRNA剤または医薬組成物。

【請求項22】

細胞をdsRNA剤と接触させることが、MAPTの発現を少なくとも25%阻害する、
および/または

MAPTの発現を阻害することが、対象の血清中のタウタンパク質レベルを少なくとも25%減少させる、

請求項20または21に記載のdsRNA剤または医薬組成物。

10

【請求項23】

MAPT遺伝子発現の低減が有益であろう障害を有する対象を処置する方法において使用するための、またはMAPT遺伝子発現の低減が有益であろう障害を有する対象における少なくとも1つの症状を防止する方法において使用するための、請求項1～13のいずれか一項に記載のdsRNA剤または請求項15または16に記載の医薬組成物であって、
方法が、治療有効量の前記dsRNA剤または前記医薬組成物を対象に投与することを含む、
dsRNA剤または医薬組成物。

【請求項24】

(a) 障害が、MAPT遺伝子にコードされるタンパク質タウの異常に関連する、
所望により、MAPT遺伝子にコードされるタンパク質タウの異常が、対象の脳内でのタウの凝集を引き起こす、
または、
障害が、タウオパチー、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症（FTD）、行動障害型前頭側頭型認知症（bvFTD）、非流暢性亜型原発性進行性失語（nfvPPA）、意味型原発性進行性失語（PPA-S）、ロゴペニック型原発性進行性失語（PPA-L）、17番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症（FTDP-17）、ピック病（PiD）、嗜銀顆粒病（AGD）、初老期認知症を伴う多系統タウオパチー（MSTD）、球状グリア封入体を伴う白質タウオパチー（GGIを伴うFTLD）、MAPT突然変異を伴うFTLD、神経原線維変化（NFT）認知症、運動ニューロン疾患を伴うFTD、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、皮質基底核症候群（CBS）、皮質基底核変性症（CBD）、進行性核上性麻痺（PSP）、パーキンソン病、脳炎後パーキンソニズム、ニーマン・ピック病、ハンチントン病、筋強直性ジストロフィー1型、およびダウン症候群（DS）からなる群から選択される、
および/または、

20

(b) 対象が、ヒトである、
所望により、
dsRNA剤または医薬組成物が、対象の脳内でのタウの凝集の減少をもたらす、
および/または、

30

(c) dsRNA剤が、約0.01mg/kgから約50mg/kgの用量において対象に投与されるように製剤化される、
および/または、

(d) dsRNA剤が、対象に髄腔内投与または大槽内投与されるように製剤化される、
および/または、

(e) 使用が、対象からの試料中のMAPTのレベルを決定することをさらに含む、
所望により、
対象試料中のMAPTのレベルが、髄液試料中のタウタンパク質レベルである、
および/または、

40

(f) 方法が、追加の治療剤を対象に投与することをさらに含む、
請求項23に記載のdsRNA剤または医薬組成物。

【請求項25】

請求項1～13のいずれか一項に記載のdsRNA剤または請求項15または16に記載の医薬組成物を含むキットまたは容器であって、
所望により、
容器が、バイアル、シリンジ、または髄腔内ポンプである、
キットまたは容器。

50