

【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2年12月17日(2020.12.17)

【公開番号】特開2020-72732(P2020-72732A)

【公開日】令和2年5月14日(2020.5.14)

【年通号数】公開・登録公報2020-019

【出願番号】特願2020-9600(P2020-9600)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

C 0 7 H 21/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/7125 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/02 (2006.01)

A 6 1 P 7/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/08 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/113 Z N A Z

C 0 7 H 21/04 Z

A 6 1 K 31/7125

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 7/02

A 6 1 P 7/10

A 6 1 P 9/08

A 6 1 P 29/00

【手続補正書】

【提出日】令和2年11月6日(2020.11.6)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

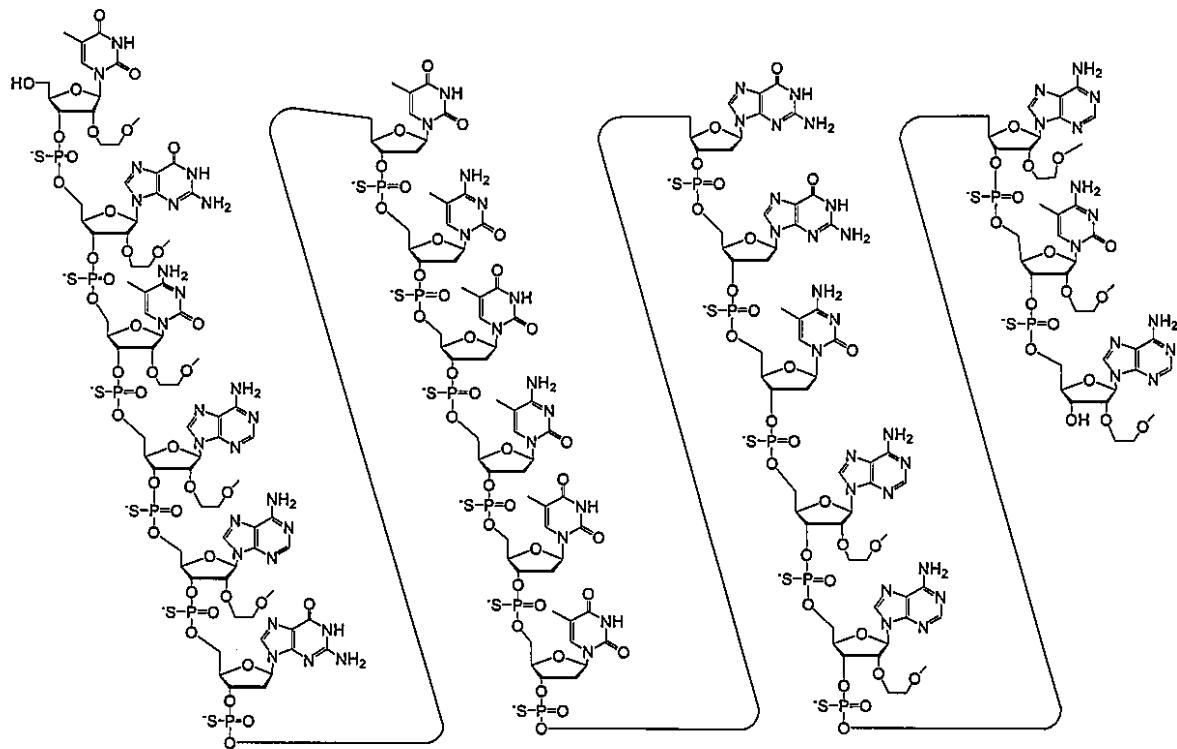
【補正対象項目名】0 1 7 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 7 6】

【化 2】



【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

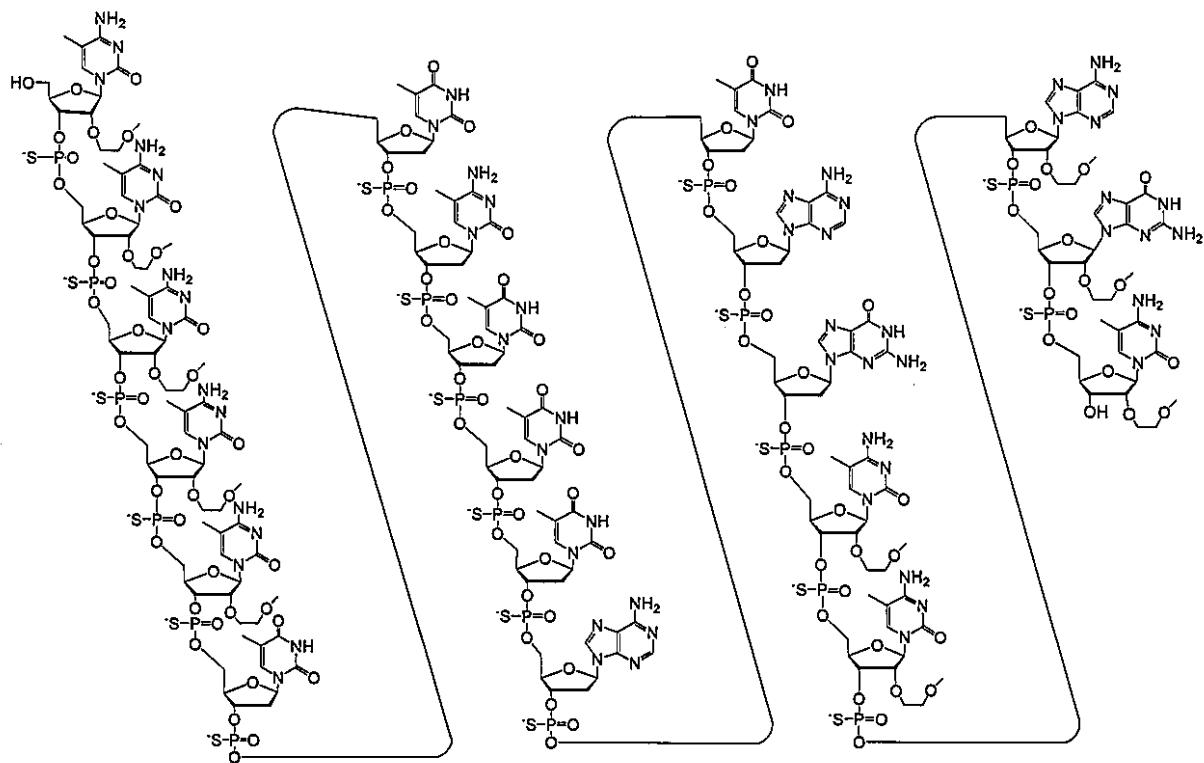
【補正対象項目名】0 1 7 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 7 9】

【化 3】



【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 8 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 8 2】

【化 4】



【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

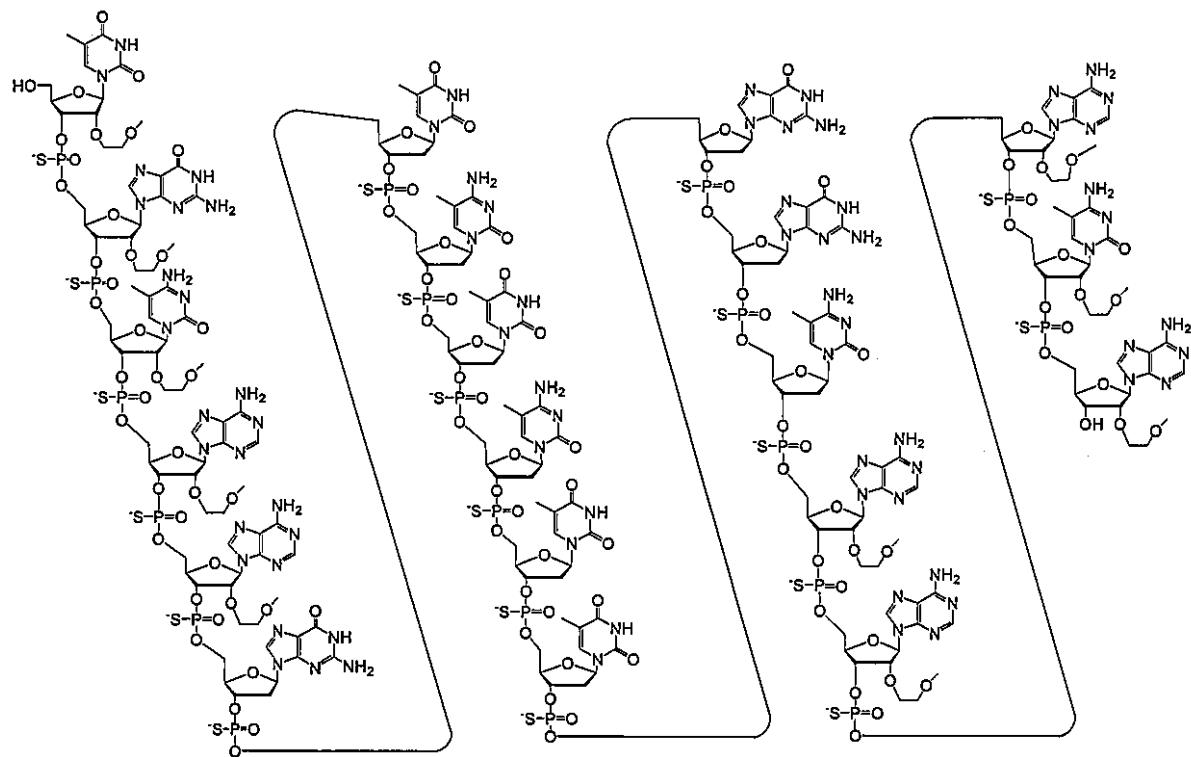
【補正対象項目名】0 3 2 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 2 3】

【化16】



構造1. I S I S 5 4 6 2 5 4

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

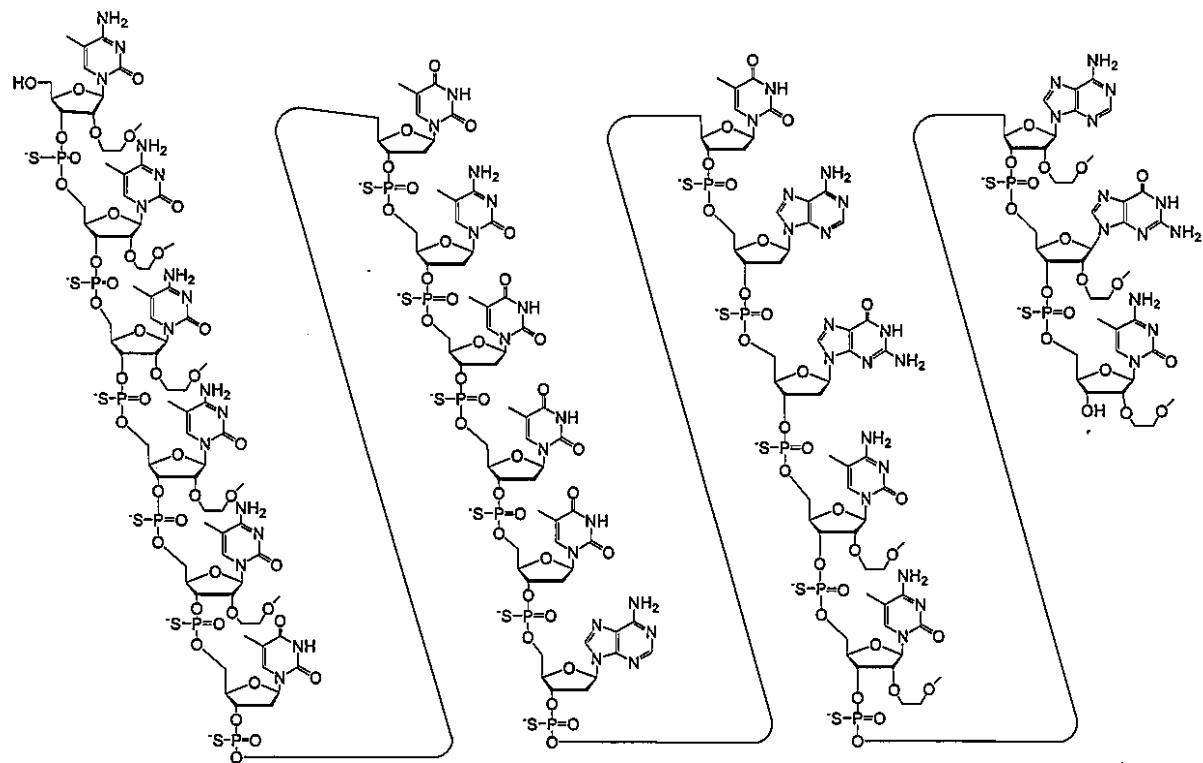
【補正対象項目名】0 3 3 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 3 2】

【化17】



構造2. ISIS 546343

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

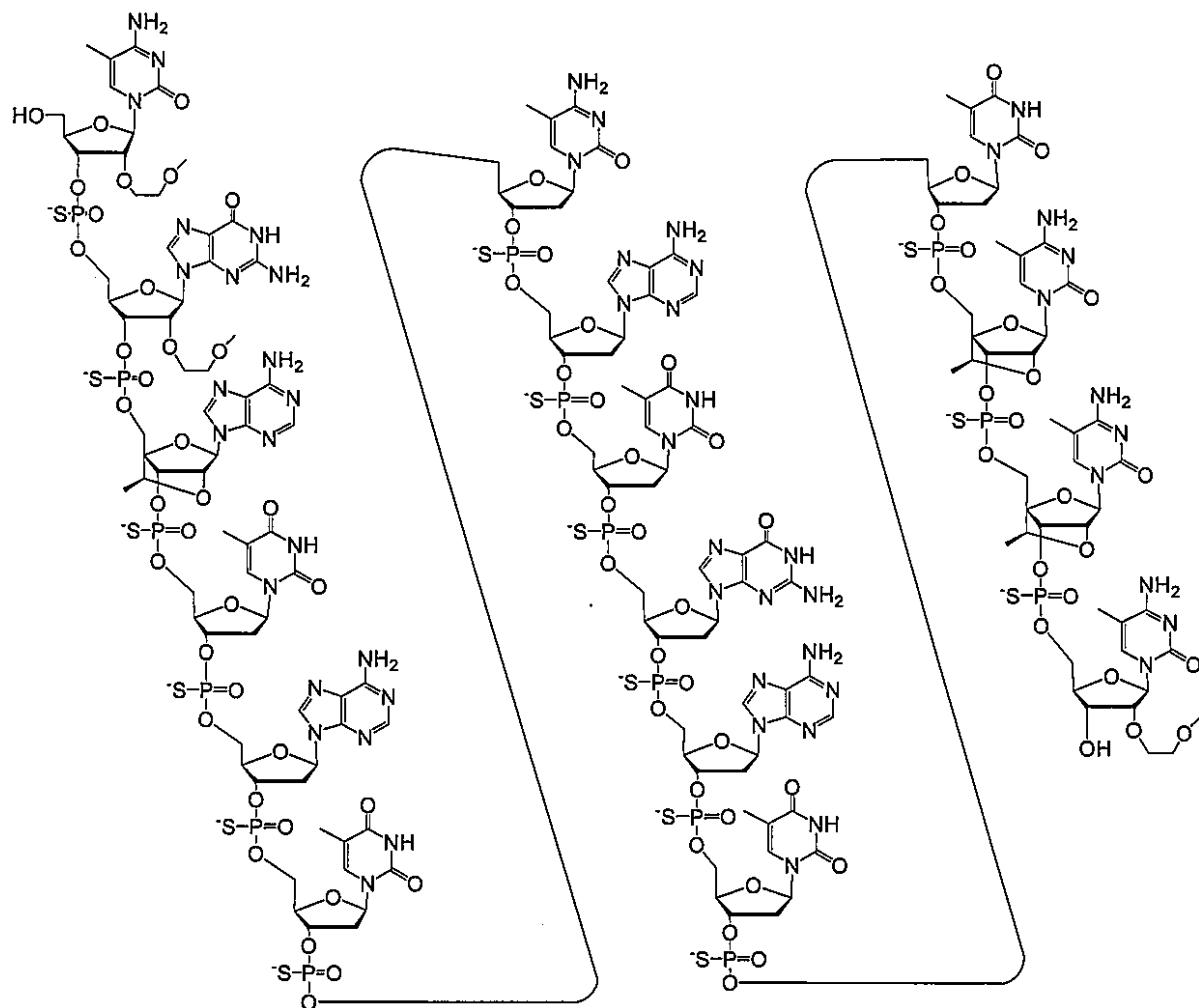
【補正対象項目名】0341

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0341】

【化18】



構造3. I S I S 5 4 8 0 4 8

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0724

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0724】

【表 8 5】

表 8 5

狭窄誘発性 IVC 血栓症モデルにおける血栓重量

	用量 (mg/kg/週)	重量 (mg)
PBS	-	10
ISIS 482584	10	8
	20	6
	40	5
	80	3

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 個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号 30～2226 の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも 8 個、少なくとも 9 個、少なくとも 10 個、少なくとも 11 個、少なくとも 12 個、少なくとも 13 個、少なくとも 14 個、少なくとも 15 個、少なくとも 16 個、少なくとも 17 個、少なくとも 18 個、少なくとも 19 個、または少なくとも 20 個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

[態様 2] 12～30 個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号 570 の核酸塩基配列の少なくとも 8 個、少なくとも 9 個、少なくとも 10 個、少なくとも 11 個、少なくとも 12 個、少なくとも 13 個、少なくとも 14 個、少なくとも 15 個、少なくとも 16 個、少なくとも 17 個、少なくとも 18 個、少なくとも 19 個、または少なくとも 20 個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

[態様 3] 12～30 個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号 705 の核酸塩基配列の少なくとも 8 個、少なくとも 9 個、少なくとも 10 個、少なくとも 11 個、少なくとも 12 個、少なくとも 13 個、少なくとも 14 個、少なくとも 15 個、少なくとも 16 個、少なくとも 17 個、少なくとも 18 個、少なくとも 19 個、または少なくとも 20 個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

[態様 4] 12～30 個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号 1666 の核酸塩基配列の少なくとも 8 個、少なくとも 9 個、少なくとも 10 個、少なくとも 11 個、少なくとも 12 個、少なくとも 13 個、少なくとも 14 個、少なくとも 15 個、または少なくとも 16 個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

[態様 5] 20 個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号 570 の核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

[態様 6] 20 個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号 705 の核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

[態様 7] 16 個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号 1666 の核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

[態様 8] 12～30 個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号 62、72、103、213、312、334～339、344、345、346、348、349、351、369、373、381、382、383、385、387～391、399、411、412、414、416、444、446～449、452、453、454、459、460、462～472、473、476、477、479、480、481、4

8 4、 4 8 9 ~ 4 9 5、 4 9 7、 5 0 0、 5 0 4、 5 0 6、 5 2 2、 5 2 6、 5 3 5、 5 5 8、 5 5 9、 5 6 0、 5 6 4、 5 6 6、 5 6 8 ~ 5 7 1、 5 7 3、 5 7 6、 5 7 7、 5 7 8、 5 8 7、 5 9 5、 5 9 7 ~ 6 0 4、 6 0 7、 6 0 8、 6 1 0、 6 1 3、 6 1 5、 6 1 8、 6 1 9、 6 2 2、 6 2 3、 6 2 4、 6 3 3、 6 3 5、 6 3 6、 6 3 8、 6 3 9、 6 4 0、 6 4 2、 6 4 3、 6 4 5、 6 5 2、 6 5 5 ~ 6 5 8、 6 6 0、 6 6 1、 6 7 0、 6 7 4 ~ 6 7 9、 6 8 4、 6 8 5、 6 9 8、 7 0 4、 7 0 5、 7 0 7、 7 0 8、 7 1 3、 7 1 6、 7 1 7、 7 2 8、 7 3 4、 7 3 6、 7 6 7、 7 6 8、 7 7 6、 7 9 7、 7 9 8、 8 0 0、 8 0 2、 8 1 0、 8 1 5、 8 7 6、 8 8 0、 8 8 2、 8 8 3、 8 8 6、 8 9 1、 9 0 1 ~ 9 0 5、 9 0 8 ~ 9 1 1、 9 2 2、 9 2 3、 9 2 4、 9 3 1、 9 4 2、 9 5 0 ~ 9 5 7、 9 7 2、 9 7 4、 9 7 8、 9 7 9、 9 8 0、 9 8 7 ~ 9 9 1、 1 0 0 5、 1 0 1 7 ~ 1 0 2 1、 1 0 2 5、 1 0 2 6、 1 0 2 9、 1 0 3 0、 1 0 3 2、 1 0 3 4、 1 0 3 5、 1 0 3 7、 1 0 4 0、 1 0 4 1、 1 0 4 5、 1 0 4 6、 1 0 5 1、 1 0 5 4、 1 0 5 9、 1 0 6 0、 1 0 6 1、 1 0 6 4、 1 0 6 5、 1 0 6 6、 1 0 7 5、 1 0 7 6、 1 0 8 7、 1 0 8 9、 1 1 1 1、 1 1 1 4、 1 1 1 6、 1 1 1 7、 1 1 2 5、 1 1 3 3、 1 1 5 3、 1 1 6 9、 1 1 7 7、 1 1 8 1、 1 1 8 2、 1 1 8 7、 1 1 9 6、 1 2 0 0、 1 2 1 4、 1 2 2 2、 1 2 6 7、 1 2 7 6、 1 2 7 7、 1 2 8 5、 1 2 8 6、 1 2 8 9、 1 2 9 0、 1 2 9 1、 1 3 0 3、 1 3 6 7、 1 3 8 9、 1 3 9 3、 1 3 9 8 ~ 1 4 0 1、 1 4 0 6、 1 4 0 7、 1 4 0 8、 1 4 1 1、 1 4 1 9 ~ 1 4 2 2、 1 4 2 6、 1 4 3 0、 1 4 3 1、 1 4 3 2、 1 4 3 4 ~ 1 4 3 7、 1 4 3 9、 1 4 4 0、 1 4 4 3、 1 4 4 4、 1 4 5 1、 1 4 5 2、 1 4 7 1、 1 5 1 6、 1 5 2 7、 1 5 3 5、 1 5 3 7、 1 5 3 8、 1 5 3 9、 1 5 4 0、 1 5 4 1、 1 5 6 3、 1 5 6 4、 1 5 6 7、 1 5 6 8、 1 6 1 6、 1 6 1 7、 1 6 2 3、 1 6 2 9、 1 6 6 4、 1 6 6 5、 1 6 6 6、 1 6 7 9、 1 6 8 7、 1 7 3 4、 1 8 0 4、 1 8 7 6、 1 8 8 6、 1 9 1 5、 2 0 0 8、 2 0 1 8、 2 1 0 0、 2 1 0 1、 2 1 1 5、 及び 2 1 1 6 の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも 8 個、 少なくとも 9 個、 少なくとも 10 個、 少なくとも 11 個、 少なくとも 12 個、 少なくとも 13 個、 少なくとも 14 個、 少なくとも 15 個、 または少なくとも 16 個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、 化合物。

[態様 9] 前記修飾されたオリゴヌクレオチドは、 P K K の少なくとも 8 0 % m R N A 阻害を達成する、 態様 8 に記載の化合物。

[態様 1 0] 1 2 ~ 3 0 個の結合したヌクレオシドからなる、 かつ配列番号 6 2、 7 2、 1 0 3、 2 1 3、 3 3 4 ~ 3 3 9、 3 4 4、 3 4 6、 3 4 8、 3 4 9、 3 5 1、 3 8 1、 3 8 2、 3 8 3、 3 8 5、 3 8 9、 3 9 0、 3 9 1、 4 4 6、 4 4 8、 4 5 2、 4 5 3、 4 5 4、 4 6 6 ~ 4 7 3、 4 7 6、 4 8 1、 4 8 4、 4 9 1、 4 9 2、 4 9 4、 4 9 5、 4 9 7、 5 0 4、 5 2 6、 5 5 8、 5 5 9、 5 6 6、 5 6 8 ~ 5 7 1、 5 7 6、 5 7 8、 5 8 7、 5 9 5、 5 9 7、 5 9 8、 6 0 0 ~ 6 0 4、 6 0 7、 6 1 0、 6 1 3、 6 1 8、 6 1 9、 6 2 4、 6 3 5、 6 3 8、 6 3 9、 6 4 5、 6 5 2、 6 5 6、 6 5 7、 6 5 8、 6 6 0、 6 7 4、 6 7 5、 6 7 6、 6 8 4、 6 9 8、 7 0 4、 7 0 5、 7 0 7、 7 1 3、 7 1 6、 7 6 8、 8 7 6、 8 8 0、 9 0 1 ~ 9 0 5、 9 0 8 ~ 9 1 1、 9 2 2、 9 2 3、 9 2 4、 9 3 1、 9 4 2、 9 5 1、 9 5 4 ~ 9 5 7、 9 7 2、 9 7 4、 9 7 8、 9 7 9、 9 8 7、 9 8 8、 9 9 0、 1 0 0 5、 1 0 1 9、 1 0 2 0、 1 0 2 1、 1 0 2 5、 1 0 3 2、 1 0 3 7、 1 0 4 0、 1 0 4 1、 1 0 4 5、 1 0 5 4、 1 0 5 9、 1 0 6 0、 1 0 6 1、 1 0 6 4、 1 0 6 5、 1 0 6 6、 1 0 7 5、 1 1 1 1、 1 1 1 6、 1 1 1 7、 1 1 2 5、 1 1 3 3、 1 1 5 3、 1 1 6 9、 1 1 7 7、 1 2 0 0、 1 2 2 2、 1 2 6 7、 1 2 8 5、 1 2 9 0、 1 2 9 1、 1 3 0 3、 1 3 6 7、 1 3 9 8、 1 3 9 9、 1 4 0 1、 1 4 0 6、 1 4 0 8、 1 4 1 1、 1 4 1 9、 1 4 2 0、 1 4 2 1、 1 4 2 6、 1 4 3 0、 1 4 3 1、 1 4 3 2、 1 4 3 4 ~ 1 4 3 7、 1 4 4 0、 1 4 4 3、 1 4 4 4、 1 4 5 1、 1 5 3 7 ~ 1 5 4 0、 1 5 6 3、 1 6 1 6、 1 6 7 9、 1 6 8 7、 1 8 0 4、 2 0 0 8、 2 1 0 1、 2 1 1 5、 及び 2 1 1 6 の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも 8 個、 少なくとも 9 個、 少なくとも 10 個、 少なくとも 11 個、 少なくとも 12 個、 少なくとも 13 個、 少なくとも 14 個、 少なくとも 15 個、 または少なくとも 16 個の連続した核酸塩基を

含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

[態様 11] 前記修飾されたオリゴヌクレオチドは、PKKの少なくとも85%mRNA阻害を達成する、態様10に記載の化合物、

[態様 12] 12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号334、346、351、382、390、391、446、448、452、453、468、469、470、471、472、476、481、491、495、504、558、566、568、570、571、578、587、597、598、600、604、613、635、638、645、656、658、660、674、675、684、704、705、880、901～905、909、922、931、951、954、956、990、1005、1020、1032、1037、1040、1041、1045、1054、1075、1111、1125、1133、1153、1200、1267、1291、1303、1398、1399、1401、1406、1420、1426、1430、1431、1434、1435、1436、1440、1443、1451、1537～1540、2115、及び2116の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、または少なくとも16個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

[態様 13] 前記修飾されたオリゴヌクレオチドは、PKKの少なくとも90%mRNA阻害を達成する、態様12に記載の化合物。

[態様 14] 12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号334、391、448、468、469、568、570、598、635、658、674、684、705、901、903、904、922、990、1267、1291、1420、1430、1431、1434、1435、1436、1537、1538、及び1540の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、または少なくとも16個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

[態様 15] 前記修飾されたオリゴヌクレオチドは、PKKの少なくとも95%mRNA阻害を達成する、態様14に記載の化合物。

[態様 16] 12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号334、338、346、349、382、383、390、448、452、453、454、495、526、559、570、587、598、635、660、705、901、903、904、908、923、931、955、974、988、990、1020、1039、1040、1111、1117、1267、1291、1349、1352、1367、1389、1393、1399、1401、1408、1411、1426、1499、1516、1535、1544、1548、1563、1564、1568、1569、1598、1616、1617、1623、1624、1643、1661、1665、1666、1673、1679、1695、1720、1804、1817、1876、1881、1886、1940、1947、2008、2018、2019、2031、2044、2100、2101、2115、及び2116の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、または少なくとも16個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

[態様 17] 前記修飾されたオリゴヌクレオチドは、0.4以下のIC₅₀(μM)を達成する、態様16に記載の化合物。

[態様 18] 12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号334、346、349、382、453、454、495、526、570、587、598、635、660、901、903、904、931、955、990、1020、1111、

1 2 6 7、1 3 4 9、1 3 5 2、1 3 6 7、1 3 8 9、1 3 9 9、1 4 0 8、1 4 1 1、1 4 2 6、1 5 1 6、1 5 3 5、1 5 4 4、1 5 4 8、1 5 6 3、1 5 6 4、1 5 6 8、1 5 6 9、1 5 9 8、1 6 1 6、1 6 1 7、1 6 2 3、1 6 4 3、1 6 6 1、1 6 6 5、1 6 6 6、1 6 7 3、1 6 9 5、1 8 0 4、1 8 7 6、1 8 8 1、2 0 1 9、2 0 4 4、2 1 0 0、2 1 0 1、2 1 1 5、及び2 1 1 6の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、または少なくとも16個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

[態様 19] 前記修飾されたオリゴヌクレオチドは、0.3以下のIC₅₀(μM)を達成する、態様18に記載の化合物。

[態様 20] 12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号334、346、382、453、495、526、570、587、598、635、901、904、931、955、1020、1111、1349、1352、1389、1426、1516、1535、1544、1548、1564、1569、1598、1616、1617、1665、1666、1804、1876、1881、2019、2044、2101、及び2116の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、または少なくとも16個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

[態様 21] 前記修飾されたオリゴヌクレオチドは、0.2以下のIC₅₀(μM)を達成する、態様20に記載の化合物。

[態様 22] 12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号334、495、587、598、635、1349、1352、1389、1516、1544、1548、1569、1598、1617、1665、1666、1804、1881、及び2019の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、または少なくとも16個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

[態様 23] 前記修飾されたオリゴヌクレオチドは、0.2未満のIC₅₀(μM)を達成する、態様22に記載の化合物。

[態様 24] 12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号10の核酸塩基27427～27466の等しい長さの部分と相補的な少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、または少なくとも20個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

[態様 25] 12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号10の核酸塩基33183～33242の等しい長さの部分と相補的な少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、または少なくとも20個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

[態様 26] 12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号10の核酸塩基30570～30610の等しい長さの部分と相補的な少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、または少なくとも20個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

[態様 27] 12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号10の核酸塩

基 2 7 4 2 7 ~ 2 7 5 2 1 の等しい長さの部分と相補的な少なくとも 8 個、少なくとも 9 個、少なくとも 10 個、少なくとも 11 個、少なくとも 12 個、少なくとも 13 個、少なくとも 14 個、少なくとも 15 個、少なくとも 16 個、少なくとも 17 個、少なくとも 18 個、少なくとも 19 個、または少なくとも 20 個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

[態様 28] 12 ~ 30 個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号 10 の核酸塩基 3 3 0 8 5 ~ 3 3 2 4 8 の等しい長さの部分と相補的な少なくとも 8 個、少なくとも 9 個、少なくとも 10 個、少なくとも 11 個、少なくとも 12 個、少なくとも 13 個、少なくとも 14 個、少なくとも 15 個、少なくとも 16 個、少なくとも 17 個、少なくとも 18 個、少なくとも 19 個、または少なくとも 20 個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

[態様 29] 12 ~ 30 個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号 10 の核酸塩基 3 0 4 7 5 ~ 3 0 6 3 9 の等しい長さの部分と相補的な少なくとも 8 個、少なくとも 9 個、少なくとも 10 個、少なくとも 11 個、少なくとも 12 個、少なくとも 13 個、少なくとも 14 個、少なくとも 15 個、少なくとも 16 個、少なくとも 17 個、少なくとも 18 個、少なくとも 19 個、または少なくとも 20 個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

[態様 30] 12 ~ 30 個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号 10 の核酸塩基 2 7 3 6 2 ~ 2 7 5 2 5 の等しい長さの部分と相補的な少なくとも 8 個、少なくとも 9 個、少なくとも 10 個、少なくとも 11 個、少なくとも 12 個、少なくとも 13 個、少なくとも 14 個、少なくとも 15 個、少なくとも 16 個、少なくとも 17 個、少なくとも 18 個、少なくとも 19 個、または少なくとも 20 個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

[態様 31] 12 ~ 30 個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号 10 の核酸塩基 3 3 1 0 1 ~ 3 3 2 4 1 の等しい長さの部分と相補的な少なくとも 8 個、少なくとも 9 個、少なくとも 10 個、少なくとも 11 個、少なくとも 12 個、少なくとも 13 個、少なくとも 14 個、少なくとも 15 個、少なくとも 16 個、少なくとも 17 個、少なくとも 18 個、少なくとも 19 個、または少なくとも 20 個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

[態様 32] 12 ~ 30 個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号 10 の核酸塩基 3 0 4 6 3 ~ 3 0 6 3 9 の等しい長さの部分と相補的な少なくとも 8 個、少なくとも 9 個、少なくとも 10 個、少なくとも 11 個、少なくとも 12 個、少なくとも 13 個、少なくとも 14 個、少なくとも 15 個、少なくとも 16 個、少なくとも 17 個、少なくとも 18 個、少なくとも 19 個、または少なくとも 20 個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

[態様 33] 12 ~ 30 個の結合したヌクレオシドからなる、かつ P K K 核酸のエキソン 9 、エキソン 12 、またはエキソン 14 の等しい長さの部分と相補的な少なくとも 8 個、少なくとも 9 個、少なくとも 10 個、少なくとも 11 個、少なくとも 12 個、少なくとも 13 個、少なくとも 14 個、少なくとも 15 個、少なくとも 16 個、少なくとも 17 個、少なくとも 18 個、少なくとも 19 個、または少なくとも 20 個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

[態様 34] 前記修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、配列番号 10 と少なくとも 80 % 、少なくとも 81 % 、少なくとも 82 % 、少なくとも 83 % 、少なくとも 84 % 、少なくとも 85 % 、少なくとも 86 % 、少なくとも 87 % 、少なくとも 88 % 、少なくとも 89 % 、少なくとも 90 % 、少なくとも 91 % 、少なくとも 92 % 、少なくとも 93 % 、少なくとも 94 % 、少なくとも 95 % 、少なくとも 96 % 、少なくとも 97 % 、少なくとも 98 % 、少なくとも 99 % 、または 100 % 相補的である、態様 24 ~ 33 に記載の化合物。

[態様 35] 一本鎖の修飾されたオリゴヌクレオチドからなる、態様 1 ~ 34 のいずれかに記載の化合物。

[態様 3 6] 少なくとも 1 つのヌクレオシド間結合は、修飾されたヌクレオシド間結合である、態様 1 ~ 3 5 のいずれか一に記載の化合物。

[態様 3 7] 少なくとも 1 つの修飾されたヌクレオシド間結合は、ホスホロチオアートヌクレオシド間結合である、態様 3 6 に記載の化合物。

[態様 3 8] 各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオアート結合である、態様 3 7 に記載の化合物。

[態様 3 9] 少なくとも 1 つのヌクレオシドは、修飾された核酸塩基を含む、態様 1 ~ 3 8 のいずれか一に記載の化合物。

[態様 4 0] 前記修飾された核酸塩基は、5'-メチルシトシンである、態様 3 9 に記載の化合物。[態様 4 1] 前記修飾されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも 1 つの修飾された糖を含む、態様 1 ~ 4 0 のいずれか一に記載の化合物。

[態様 4 2] 前記修飾された糖は、2'-修飾された糖、BNA、またはTNPである、態様 4 1 に記載の化合物。

[態様 4 3] 前記修飾された糖は、2'-O-メトキシエチル、2'-O-メチル、拘束されたエチル、LNA、または3'-フルオロ-HNAのうちのいずれかである、態様 4 2 に記載の化合物。

[態様 4 4] 少なくとも 1 つの 2'-O-メトキシエチルヌクレオシド、2'-O-メチルヌクレオシド、拘束されたエチルヌクレオシド、LNAヌクレオシド、または3'-フルオロ-HNAヌクレオシドを含む、態様 1 ~ 4 3 のいずれか一に記載の化合物。

[態様 4 5] 前記修飾されたオリゴヌクレオチドは、

10 個の連結したデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント、

5 個の連結したヌクレオシドからなる 5' ウィングセグメント、及び

5 個の連結したヌクレオシドからなる 3' ウィングセグメント

を含み、この内で、ギャップセグメントは、5' ウィングセグメントと 3' ウィングセグメントの間に位置取られ、かつこの内で各 ウィングセグメントの各ヌクレオシドは修飾された糖を含む、態様 1 ~ 4 4 のいずれか一に記載の化合物。

[態様 4 6] 前記修飾されたオリゴヌクレオチドは、20 個の連結したヌクレオシドからなる、態様 1 ~ 4 5 のいずれか一に記載の化合物。

[態様 4 7] 前記修飾されたオリゴヌクレオチドは、19 個の連結したヌクレオシドからなる、態様 1 ~ 4 6 のいずれか一に記載の化合物。

[態様 4 8] 前記修飾されたオリゴヌクレオチドは、18 個の連結したヌクレオシドからなる、態様 1 ~ 4 7 のいずれか一に記載の化合物。

[態様 4 9] 以下の式、すなわち、T es G es mC es A es A es G ds T ds mC ds T ds mC ds T ds T ds G ds G ds mC ds A es A es A es mC es A e による修飾されたオリゴヌクレオチドからなる化合物であって、式中、

A = アデニン、

mC = 5'-メチルシトシン

G = グアニン、

T = チミン

e = 2'-O-メトキシエチル修飾されたヌクレオシド

d = 2'-デオキシヌクレオシド、かつ

s = ホスホロチオアートヌクレオシド間結合

である、化合物。

[態様 5 0] 以下の式、すなわち、mC es mC es mC es mC es mC es T ds T ds mC ds T ds T ds T ds A ds T ds A ds G ds mC es mC es A es G es mC e による修飾されたオリゴヌクレオチドからなる化合物であって、式中、

A = アデニン、

mC = 5'-メチルシトシン

G = グアニン、

T = チミン

e = 2' - O - メトキシエチル修飾されたヌクレオシド

d = 2' - デオキシヌクレオシド、かつ

s = ホスホロチオアートヌクレオシド間結合

である、化合物。

[様様 5 1] 以下の式、すなわち、m C e s G e s A k s T d s A d s T d s

m C d s A d s T d s G d s A d s T d s T d s m C k s m C k s

m C e による修飾されたオリゴヌクレオチドからなる化合物であって、式中、

A = アデニン、

m C = 5' - メチルシトシン

G = グアニン、

T = チミン

e = 2' - O - メトキシエチル修飾されたヌクレオシド

k = c E t 修飾されたヌクレオシド、

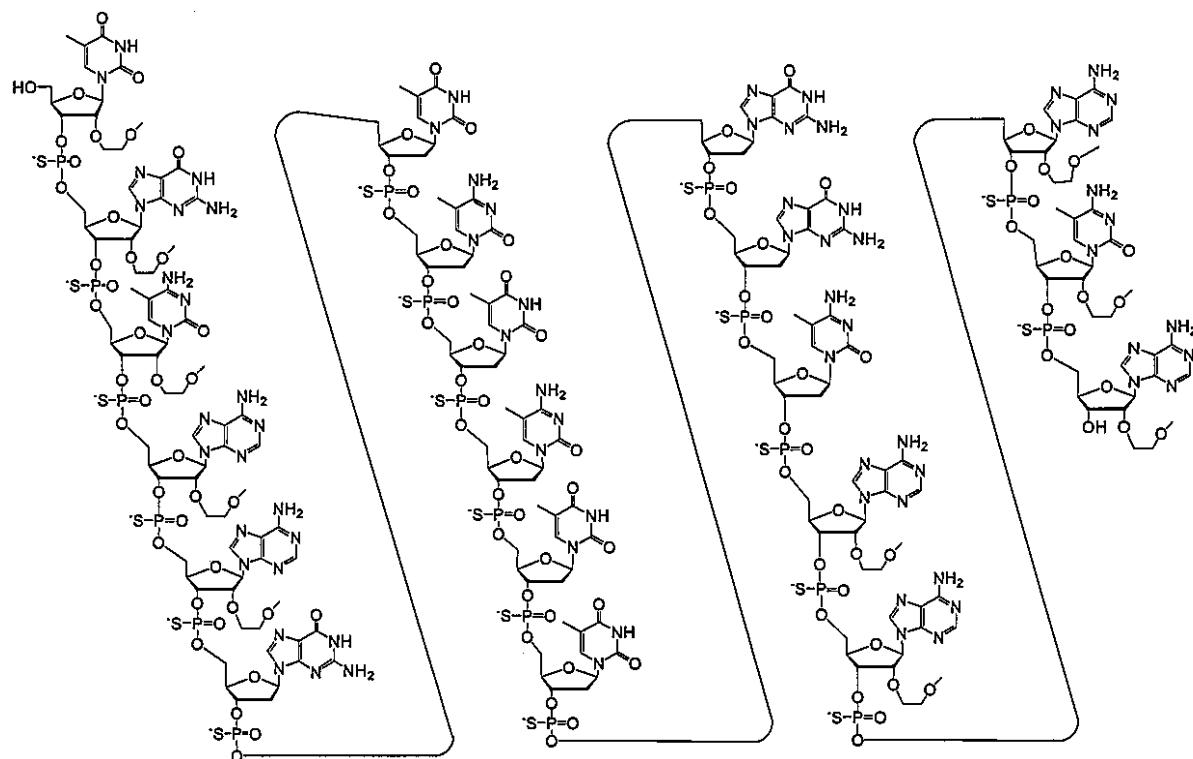
d = 2' - デオキシヌクレオシド、かつ

s = ホスホロチオアートヌクレオシド間結合

である、化合物。

[様様 5 2] 以下の式

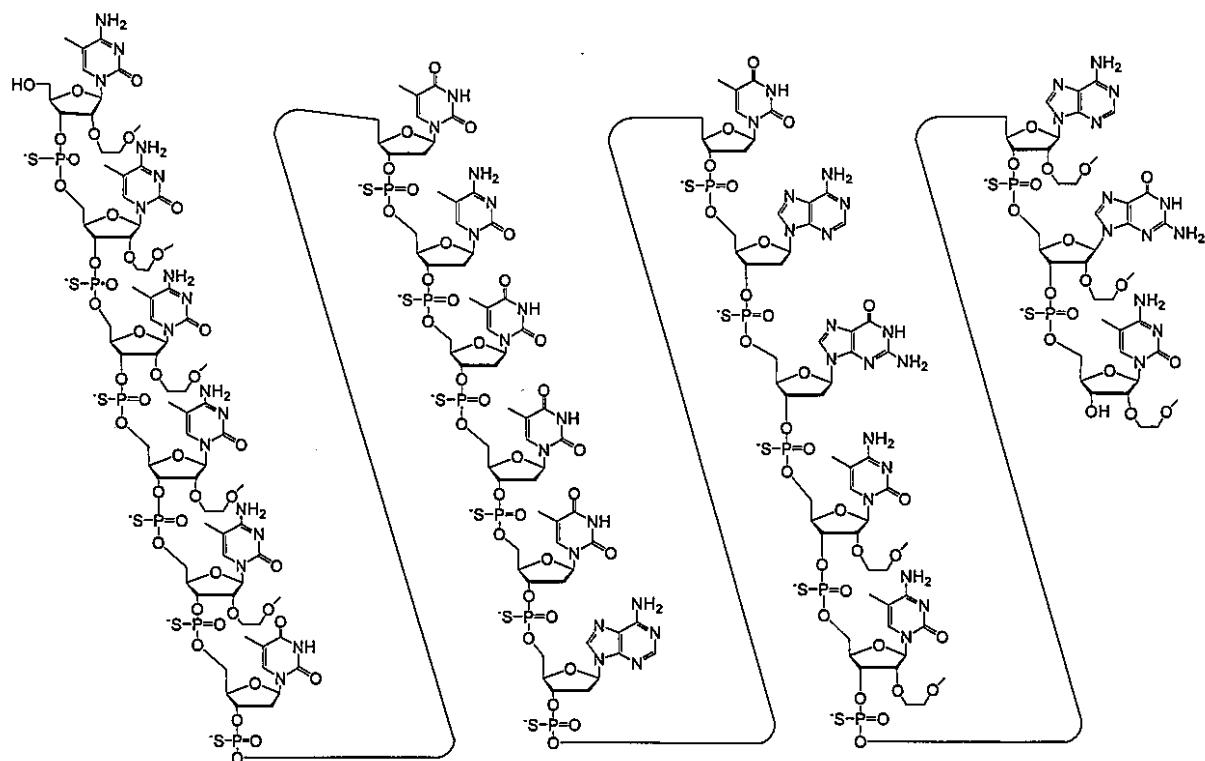
【化 1 9 】



による修飾されたオリゴヌクレオチドからなる、化合物。

[様様 5 3] 以下の式

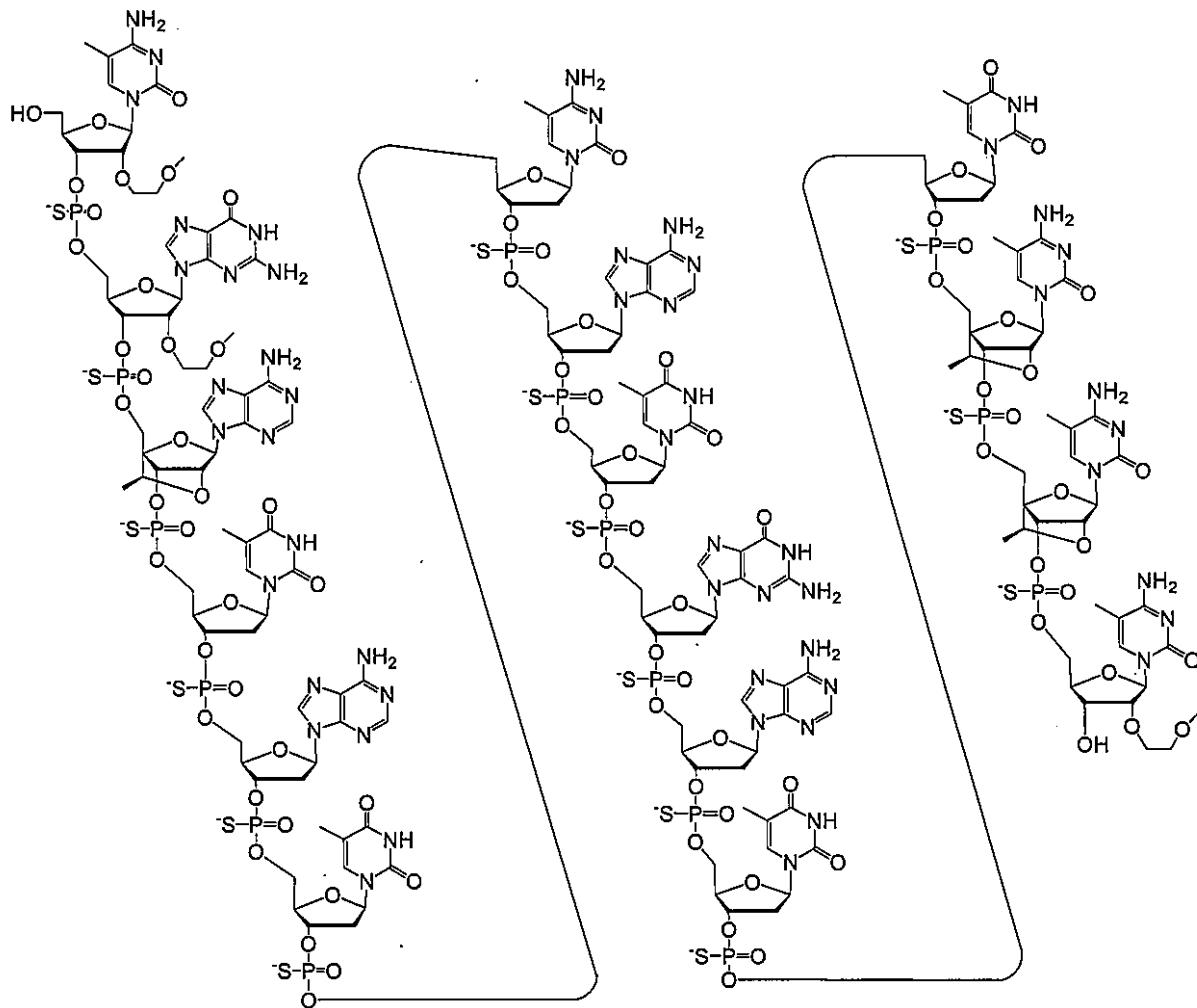
【化 2 0】



による修飾されたオリゴヌクレオチドからなる、化合物。

[様態 54] 以下の式

【化 2 1】



による修飾されたオリゴヌクレオチドからなる、化合物。

[態様 5 5] 態様 1 ~ 5 4 のいずれか一に記載の化合物またはその塩と、医薬として許容し得る担体または希釈剤のうちの少なくとも 1 つとを含む、組成物。

[態様 5 6] 態様 1 ~ 5 5 のいずれか一に記載の化合物または組成物を動物へ投与することを含む、方法。

[態様 5 7] 前記動物はヒトである、態様 5 6 に記載の方法。

[態様 5 8] 前記化合物を投与することは、P K K と関連する疾患、障害または容態を予防、治療、または寛解させる、態様 5 7 に記載の方法。

[態様 5 9] 前記 P K K と関連する疾患、障害または容態とは、遺伝性血管浮腫 (H A E) 、浮腫、血管浮腫、腫脹、眼瞼血管浮腫、眼浮腫、黄斑浮腫、脳浮腫、血栓症、塞栓症、血栓塞栓症、深部静脈血栓症、肺塞栓症、心筋梗塞、脳卒中、または梗塞である、態様 5 7 に記載の方法。

[態様 6 0] 炎症性疾患または血栓塞栓症性疾患を治療するための薬剤の製造のための態様 1 ~ 5 9 のいずれか一に記載の化合物または組成物の使用。