

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-507749
(P2025-507749A)

(43)公表日 令和7年3月21日(2025.3.21)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 1 2 N	15/113 (2010.01)	C 1 2 N	15/113	Z Z N A	4 B 0 6 5
C 1 2 N	5/10 (2006.01)	C 1 2 N	5/10		4 C 0 7 6
A 6 1 K	31/7088(2006.01)	A 6 1 K	31/7088		4 C 0 8 4
A 6 1 K	31/713 (2006.01)	A 6 1 K	31/713		4 C 0 8 6
A 6 1 K	31/7125(2006.01)	A 6 1 K	31/7125		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全123頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-550753(P2024-550753)		(71)出願人	595104323	
(86)(22)出願日	令和5年2月27日(2023.2.27)			アイオーニス ファーマシューティカルズ, インコーポレーテッド	
(85)翻訳文提出日	令和6年8月27日(2024.8.27)			Ionis Pharmaceutical s, Inc.	
(86)国際出願番号	PCT/US2023/063353			アメリカ合衆国カリフォルニア州92010, カールズバッド, ガゼル コート2855	
(87)国際公開番号	WO2023/164696		(74)代理人	100118902	
(87)国際公開日	令和5年8月31日(2023.8.31)			弁理士 山本 修	
(31)優先権主張番号	63/314,800		(74)代理人	100106208	
(32)優先日	令和4年2月28日(2022.2.28)			弁理士 宮前 徹	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		(74)代理人	100196508	
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,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		(74)代理人	弁理士 松尾 淳一	
		最終頁に続く	(74)代理人	100107386	
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 プリオン発現のRNA i 剤

(57)【要約】

RNA i 剤、医薬組成物、及び細胞又は対象におけるPRNP RNAの量又は活性を低減するための方法、及びある特定の例では、細胞又は対象におけるプリオンタンパク質の量を低減するための方法が、提供される。そのようなRNA i 剤、医薬組成物、及び方法は、神経変性疾患の少なくとも1つの症状又は特徴を改善するのに有用である。そのような神経変性疾患には、クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)(例えば、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)、古典的クロイツフェルト・ヤコブ病(cCJD)、家族性クロイツフェルト・ヤコブ病(fCJD)、又は散发性クロイツフェルト・ヤコブ病(sCJD))、ゲルストマン-シュトラウスラー-シェインカー症候群、致命的な家族性不眠症、又はクーラーなどのプリオン病；アルツハイマー病、パーキンソン病、若しくはレビー小体を伴う認知症などのシヌクレオパチー；又はTau変異に関連する前頭側頭型認知症、ピック病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底神経変性症、若しくは慢性外傷性脳症(CTE)などのタウオパチーが含まれる。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

オリゴマー化合物であって、前記オリゴマー化合物が、12～50個の連結ヌクレオシドからなる修飾されたオリゴヌクレオチドを含み、前記修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号20～175のうちのいずれかの核酸塩基配列の少なくとも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、少なくとも20個、少なくとも21個、少なくとも22個、又は23個の連続する核酸塩基を含み、前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、修飾された糖部分及び修飾された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、オリゴマー化合物。

10

【請求項 2】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号20～175のうちのいずれかの核酸塩基配列を含む、請求項1に記載のオリゴマー化合物。

【請求項 3】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号20～175のうちのいずれかの核酸塩基配列からなる、請求項1に記載のオリゴマー化合物。

【請求項 4】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号1～9のうちのいずれかの等長部分の核酸塩基配列に少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は100%相補的である、請求項1～3のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

20

【請求項 5】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、12～20、12～25、12～30、12～50、13～20、13～25、13～30、13～50、14～20、14～25、14～30、14～50、15～20、15～25、15～30、15～50、16～18、16～20、16～25、16～30、16～50、17～20、17～25、17～30、17～50、18～20、18～25、18～30、18～50、19～20、19～25、19～29、19～30、19～50、20～25、20～30、20～50、21～25、21～30、21～50、22～25、22～30、22～50、23～25、23～30、又は23～50個の連結ヌクレオシドからなる、請求項1～4のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

30

【請求項 6】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、
配列番号1の839～895の核酸塩基の等長部分、
配列番号1の1179～1235の核酸塩基の等長部分、
配列番号1の1332～1371の核酸塩基の等長部分、
配列番号1の1383～1507の核酸塩基の等長部分、
配列番号1の1553～1660の核酸塩基の等長部分、
配列番号1の1672～1711の核酸塩基の等長部分、
配列番号1の1808～1915の核酸塩基の等長部分、
配列番号1の1978～2034の核酸塩基の等長部分、
配列番号1の2131～2238の核酸塩基の等長部分、
配列番号1の2284～2476の核酸塩基の等長部分、
配列番号1の2488～2586の核酸塩基の等長部分、
配列番号1の2505～2586の核酸塩基の等長部分、
配列番号1の2590～2790の核酸塩基の等長部分、又は
配列番号1の2624～2790の核酸塩基の等長部分、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、少なくとも20個、少なくとも21個、少なくとも22個

40

50

、又は２３個の連続する核酸塩基と相補的である、請求項１～５のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項７】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、
配列番号４５、４６、及び５０、
配列番号６８、７０、及び７２、
配列番号７５及び７６、
配列番号８０、８１、８２、８３、８４、８５、及び８６、
配列番号８９、９０、９１、９２、９６、及び９７、
配列番号９３及び９８、
配列番号１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、及び１１０、
配列番号１１１、１１６、及び１１７、
配列番号１２３、１２４、１２５、１２７、１２８、及び１３３、
配列番号１２９、１３０、１３４、１３５、１３６、１３７、１３９、１４０、１４３
、１４４、及び１４５、
配列番号１４１、１４６、１４９、１５０、１５１、１６２、及び１６４、
配列番号１４６、１４９、１５０、１５１、１６２、及び１６４、
配列番号１４７、１６９、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８
、１５９、１６０、１６１、１６６、１６７、１６８、及び１７５、並びに
配列番号１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１
、１６６、１６７、１６８、及び１７５、から選択される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、少なくとも２０個、少なくとも２１個、少なく
とも２２個、又は２３個の連続する核酸塩基を含む、請求項１～６のいずれか一項に記載
のオリゴマー化合物。

【請求項８】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、
配列番号４５、４６、及び５０、
配列番号６８、７０、及び７２、
配列番号７５及び７６、
配列番号８０、８１、８２、８３、８４、８５、及び８６、
配列番号８９、９０、９１、９２、９６、及び９７、
配列番号９３及び９８、
配列番号１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、及び１１０、
配列番号１１１、１１６、及び１１７、
配列番号１２３、１２４、１２５、１２７、１２８、及び１３３、
配列番号１２９、１３０、１３４、１３５、１３６、１３７、１３９、１４０、１４３
、１４４、及び１４５、
配列番号１４１、１４６、１４９、１５０、１５１、１６２、及び１６４、
配列番号１４６、１４９、１５０、１５１、１６２、及び１６４、
配列番号１４７、１６９、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８
、１５９、１６０、１６１、１６６、１６７、１６８、及び１７５、並びに
配列番号１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１
、１６６、１６７、１６８、及び１７５、から選択される核酸塩基配列を含むか、又はそ
れらからなる、請求項１～６のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項９】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも１個のヌクレオシドが、修飾された糖
部分を含む、請求項１～８のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項１０】

前記修飾された糖部分が、二環式糖部分を含む、請求項 9 に記載のオリゴマー化合物。

【請求項 11】

前記二環式糖部分が、2' - 4' 架橋を含み、前記 2' - 4' 架橋が、 $-O-CH_2-$ 及び $-O-CH(CH_3)-$ から選択される、請求項 10 に記載のオリゴマー化合物。

【請求項 12】

前記修飾された糖部分が、非二環式の修飾された糖部分である、請求項 9 に記載のオリゴマー化合物。

【請求項 13】

前記非二環式の修飾された糖部分が、2' - MOE 糖部分、2' - OMe 糖部分、又は 2' - F 糖部分である、請求項 12 に記載のオリゴマー化合物。

10

【請求項 14】

前記修飾された糖部分が、糖サロゲートである、請求項 9 に記載のオリゴマー化合物。

【請求項 15】

前記糖サロゲートが、モルホリノ、修飾されたモルホリノ、グリコール核酸 (GNA)、6 員テトラヒドロピラン (THP)、及び F-ヘキシトール核酸 (F-HNA) から選択される、請求項 14 に記載のオリゴマー化合物。

【請求項 16】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 つの修飾されたヌクレオシド間結合を含む、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項 17】

前記少なくとも 1 つの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 16 に記載のオリゴマー化合物。

20

【請求項 18】

前記少なくとも 1 つの修飾されたヌクレオシド間結合が、メシルホスホロアミデートヌクレオシド間結合である、請求項 16 に記載のオリゴマー化合物。

【請求項 19】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、独立して、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、ホスホジエステルヌクレオシド間結合、及びメシルホスホロアミデートヌクレオシド間結合から選択される、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

30

【請求項 20】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、独立して、ホスホジエステルヌクレオシド間結合及びホスホロチオエートヌクレオシド間結合から選択される、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項 21】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、独立して、ホスホジエステルヌクレオシド間結合及びメシルホスホロアミデートヌクレオシド間結合から選択される、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項 22】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、5' - s s o o o o o o o o o o o o o o o o o o s s - 3' の骨格モチーフを有し、各「s」が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、各「o」が、ホスホジエステルヌクレオシド間結合である、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

40

【請求項 23】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 つの修飾された核酸塩基を含む、請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項 24】

前記修飾された核酸塩基が、5-メチルシトシンである、請求項 23 に記載のオリゴマー化合物。

【請求項 25】

50

各シトシンが、5-メチルシトシンである、請求項23又は24に記載のオリゴマー化合物。

【請求項26】

1つ以上のシトシン核酸塩基が、未修飾である、請求項23又は24に記載のオリゴマー化合物。

【請求項27】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、5'-y f y f y f y f y f y f y f y f y f y y y-3'の糖モチーフを有し、各「y」が、2'-OMe糖部分を表し、各「f」が、2'-F糖部分を表す、請求項1～26のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項28】

前記オリゴマー化合物が、コンジュゲート基を含む、請求項1～27のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項29】

前記コンジュゲート基が、コンジュゲート部分及びコンジュゲートリンカーを含む、請求項28に記載のオリゴマー化合物。

【請求項30】

前記コンジュゲート部分が、親油基である、請求項29に記載のオリゴマー化合物。

【請求項31】

前記コンジュゲート部分が、C22アルキル、C20アルキル、C16アルキル、C10アルキル、C21アルキル、C19アルキル、C18アルキル、C17アルキル、C15アルキル、C14アルキル、C13アルキル、C12アルキル、C11アルキル、C9アルキル、C8アルキル、C7アルキル、C6アルキル、C5アルキル、C22アルケニル、C20アルケニル、C16アルケニル、C10アルケニル、C21アルケニル、C19アルケニル、C18アルケニル、C17アルケニル、C15アルケニル、C14アルケニル、C13アルケニル、C12アルケニル、C11アルケニル、C9アルケニル、C8アルケニル、C7アルケニル、C6アルケニル、又はC5アルケニルから選択される、請求項29又は30に記載のオリゴマー化合物。

【請求項32】

前記コンジュゲートリンカーが、単結合からなる、請求項29～31のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項33】

前記コンジュゲートリンカーが、切断可能である、請求項29～32のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項34】

末端基を含む、請求項1～33のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項35】

前記末端基が、5'-安定化されたリン酸基である、請求項34に記載のオリゴマー化合物。

【請求項36】

前記5'-安定化されたリン酸基が、シクロプロピルホスホネート及びビニルホスホネートから選択される、請求項35に記載のオリゴマー化合物。

【請求項37】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、アンチセンスオリゴヌクレオチドである、請求項1～36のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項38】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドである、請求項1～37のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項39】

第1のオリゴマー化合物と、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第2のオリゴマー化合物と、を含む、オリゴマー二本鎖であって、前記第1のオリゴマー化合物が、請

10

20

30

40

50

求項 1～38 のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物である、オリゴマー二本鎖。

【請求項 40】

前記第 2 のオリゴマー化合物が、12～50 個の連結ヌクレオシドからなる第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドを含み、前記第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、前記第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分の核酸塩基配列と少なくとも 90 % 相補的である少なくとも 8 個の核酸塩基の相補領域を含む、請求項 39 に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項 41】

前記第 2 のオリゴマー化合物が、12～50 個の連結ヌクレオシドからなる第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドを含み、前記第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、前記第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分と少なくとも 95 % 相補的である少なくとも 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、少なくとも 20 個、又は 21 個の核酸塩基の相補領域を含む、実施形態 39 に記載のオリゴマー二本鎖。

10

【請求項 42】

前記第 2 のオリゴマー化合物が、12～50 個の連結ヌクレオシドからなる第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドを含み、前記第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、前記第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分と 100 % 相補的である少なくとも 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、少なくとも 20 個、又は 21 個の核酸塩基の相補領域を含む、実施形態 39 に記載のオリゴマー二本鎖。

20

【請求項 43】

前記第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個のヌクレオシドが、修飾された糖部分を含む、請求項 39～42 のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項 44】

前記修飾された糖部分が、二環式糖部分を含む、請求項 43 に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項 45】

前記二環式糖部分が、2'－4' 架橋を含み、前記 2'－4' 架橋が、 $-O-CH_2-$ 及び $-O-CH(CH_3)-$ から選択される、請求項 44 に記載のオリゴマー二本鎖。

30

【請求項 46】

前記修飾された糖部分が、非二環式の修飾された糖部分である、請求項 43 に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項 47】

前記非二環式の修飾された糖部分が、2'－MOE 糖部分、2'－OMe 糖部分、又は 2'－F 糖部分である、請求項 46 に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項 48】

前記修飾された糖部分が、糖サロゲートである、請求項 43 に記載のオリゴマー二本鎖。

40

【請求項 49】

前記糖サロゲートが、モルホリノ、修飾されたモルホリノ、グリコール核酸 (GNA)、6 員テトラヒドロピラン (THP)、及び F－ヘキシトール核酸 (F-HNA) から選択される、請求項 48 に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項 50】

前記第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 つの修飾されたヌクレオシド間結合を含む、請求項 39～49 のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項 51】

前記少なくとも 1 つの修飾されたヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエートヌクレオ

50

50

基配列が、前記第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分の核酸塩基配列と少なくとも 90 % 相補的である少なくとも 8 個の核酸塩基の相補領域を含む、第 2 のオリゴマー化合物と、
を含む、オリゴマー二本鎖。

【請求項 6 3】

オリゴマー二本鎖であって、

18 ~ 30 個の連結ヌクレオシドからなる第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第 1 のオリゴマー化合物であって、前記第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号 20 ~ 175 のうちのいずれか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、少なくとも 20 個、少なくとも 21 個、少なくとも 22 個、又は 23 個の連続する核酸塩基を含む、第 1 のオリゴマー化合物と、

15 ~ 29 個の連結ヌクレオシドからなる第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第 2 のオリゴマー化合物であって、前記第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号 176 ~ 331 のうちのいずれか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、少なくとも 20 個、又は 21 個の連続する核酸塩基を含み、前記第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、前記第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分の核酸塩基配列と少なくとも 90 % 相補的である、第 2 のオリゴマー化合物と、
を含む、オリゴマー二本鎖。

【請求項 6 4】

オリゴマー二本鎖であって、

23 個の連結ヌクレオシドからなる第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第 1 のオリゴマー化合物であって、配列番号 20 ~ 175 のうちのいずれかの核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有する、第 1 のオリゴマー化合物と、

21 個の連結ヌクレオシドからなる第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第 2 のオリゴマー化合物であって、前記第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドが、配列番号 176 ~ 331 のうちのいずれかの核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有し、前記第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、前記第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分の核酸塩基配列と少なくとも 90 % 相補的である、第 2 のオリゴマー化合物と、
を含む、オリゴマー二本鎖。

【請求項 6 5】

前記第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、前記第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分の核酸塩基配列と 100 % のうちの少なくとも 95 % 相補的である、請求項 6 2 ~ 6 4 のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項 6 6】

前記第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドが、5' - 安定化されたリン酸基を含む、請求項 6 2 ~ 6 5 のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項 6 7】

前記 5' - 安定化されたリン酸基が、シクロプロピルホスホネート又はビニルホスホネートを含む、請求項 6 6 に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項 6 8】

前記第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個のヌクレオシド及び前記第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個のヌクレオシドが、各々独立して、修飾された糖部分を含む、請求項 6 2 ~ 6 7 のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項 6 9】

前記修飾された糖部分が、二環式糖部分を含む、請求項 68 に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項 70】

前記二環式糖部分が、2' - 4' 架橋を含み、前記 2' - 4' 架橋が、 $-O-CH_2-$ 及び $-O-CH(CH_3)-$ から選択される、請求項 69 に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項 71】

前記第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個のヌクレオシド及び前記第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個のヌクレオシドが、各々独立して、非二環式の修飾された糖部分を含む、請求項 62 ~ 70 のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。

10

【請求項 72】

前記非二環式の修飾された糖部分が、2' - MOE 糖部分、2' - OMe 糖部分、又は 2' - F 糖部分である、請求項 71 に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項 73】

前記第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチド又は前記第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個のヌクレオシドが、各々独立して、糖サロゲートを含む、請求項 62 ~ 72 のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項 74】

前記糖サロゲートが、モルホリノ、修飾されたモルホリノ、グリコール核酸 (GNA)、6 員テトラヒドロピラン (THP)、及び F-ヘキシトール核酸 (F-HNA) から選択される、請求項 73 に記載のオリゴマー二本鎖。

20

【請求項 75】

前記第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 つの修飾されたヌクレオシド間結合を含む、請求項 62 ~ 74 のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項 76】

前記第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 つの修飾されたヌクレオシド間結合を含む、請求項 62 ~ 75 のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項 77】

前記少なくとも 1 つの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 75 又は 76 に記載のオリゴマー二本鎖。

30

【請求項 78】

前記少なくとも 1 つの修飾されたヌクレオシド間結合が、メシルホスホロアミデートヌクレオシド間結合である、請求項 75 又は 76 に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項 79】

前記第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、独立して、ホスホジエステルヌクレオシド間結合及びホスホロチオエートヌクレオシド間結合から選択される、請求項 75 又は 77 に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項 80】

前記第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、独立して、ホスホジエステルヌクレオシド間結合及びメシルホスホロアミデートヌクレオシド間結合から選択される、請求項 75 又は 78 に記載のオリゴマー二本鎖。

40

【請求項 81】

前記第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、独立して、ホスホジエステルヌクレオシド間結合及びホスホロチオエートヌクレオシド間結合から選択される、請求項 75、76、77、79、又は 80 のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項 82】

前記第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、独立して、ホスホジエステルヌクレオシド間結合及びメシルホスホロアミデートヌクレオシド間結合から選択される、請求項 75、76、78、79、又は 80 のいずれか一項に記載のオリゴマ

50

一二本鎖。

【請求項 83】

前記第1の修飾されたオリゴヌクレオチドが、5'-ssoooooooooooooooooooo
oooooooooss-3'の骨格モチーフを有し、各「s」が、ホスホロチオエートヌクレオ
シド間結合であり、各「o」が、ホスホジエステルヌクレオシド間結合である、請求項6
2～82のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項 84】

前記第2の修飾されたオリゴヌクレオチドが、5'-ssoooooooooooooooooooo
oooooooooss-3'の骨格モチーフを有し、各「s」が、ホスホロチオエートヌクレオシド
間結合であり、各「o」が、ホスホジエステルヌクレオシド間結合である、請求項62～
83のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。

10

【請求項 85】

前記第1の修飾されたオリゴヌクレオチド及び前記第2の修飾されたオリゴヌクレオチ
ドが、各々独立して、少なくとも1つの修飾された核酸塩基を含む、請求項62～84の
いずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項 86】

前記少なくとも1つの修飾された核酸塩基が、5-メチルシトシンである、請求項85
に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項 87】

各シトシンが、5-メチルシトシンである、請求項85又は86に記載のオリゴマー二
本鎖。

20

【請求項 88】

前記第1の修飾されたオリゴヌクレオチド及び前記第2の修飾されたオリゴヌクレオチ
ドが、各々独立して、未修飾である1つ以上のシトシン核酸塩基を含む、請求項85又は
86に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項 89】

前記第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも1個のヌクレオシドが、2'-
F糖部分を含み、前記少なくとも1個のヌクレオシドが、

5'末端から2若しくは14位、

5'末端から2、6、若しくは14位、

5'末端から2、14、若しくは16位、

5'末端から2、6、14、若しくは16位、又は

5'末端から2、6、8、9、14、若しくは16位にある、請求項62～88のいづ
れか一項に記載のオリゴマー二本鎖。

30

【請求項 90】

前記第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの前記ヌクレオシドが、各々、2'-F糖部
分を含み、前記ヌクレオシドが、

5'末端から2及び14位、

5'末端から2、6、及び14位、

5'末端から2、14、及び16位、

5'末端から2、6、14、及び16位、又は

5'末端から2、6、8、9、14、及び16位にある、請求項62～88のいずれか
一項に記載のオリゴマー二本鎖。

40

【請求項 91】

前記第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも1個のヌクレオシドが、2'-
F糖部分を含み、前記少なくとも1個のヌクレオシドが、

5'末端から9、10、若しくは11位、

5'末端から7、9、10、若しくは11位、

5'末端から11、12、若しくは15位、又は

5'末端から7、9、10、11、12、若しくは15位にある、請求項62～88の

50

いずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項 9 2】

前記第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドの前記ヌクレオシドが、各々、2' - F 糖部分を含み、前記ヌクレオシドが、

5' 末端から 9、10、及び 11 位、又は

5' 末端から 7、9、10、及び 11 位にある、請求項 6 2 ~ 8 8 のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項 9 3】

前記第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドの残りの位置にある前記ヌクレオシドが、各々、2' - OMe 糖部分を含む、請求項 8 9 又は 9 0 に記載のオリゴマー二本鎖。

10

【請求項 9 4】

前記第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドの残りの位置にある前記ヌクレオシドが、各々、2' - OMe 糖部分を含む、請求項 8 9 ~ 9 3 のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項 9 5】

前記第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドが、5' - y f y f y f y f y f y f y f y f y f y f y y y - 3' の糖モチーフを有し、各「y」が、2' - OMe 糖部分を表し、各「f」が、2' - F 糖部分を表す、請求項 6 2 ~ 8 8 のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項 9 6】

20

前記第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドが、5' - f y f y f y f y f y f y f y f y f y f y f y f - 3' の糖モチーフを有し、各「y」が、2' - OMe 糖部分を表し、各「f」が、2' - F 糖部分を表す、請求項 6 2 ~ 8 8 又は 9 5 のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項 9 7】

前記第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドが、コンジュゲート基を含む、請求項 6 2 ~ 9 6 のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項 9 8】

前記コンジュゲート基が、コンジュゲートリンカー及びコンジュゲート部分を含む、請求項 9 7 に記載のオリゴマー二本鎖。

30

【請求項 9 9】

前記コンジュゲート基が、前記第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドの 5' 末端で前記第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドに結合されている、請求項 9 7 又は 9 8 に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項 1 0 0】

前記コンジュゲート基が、前記第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドの 3' 末端で前記第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドに結合されている、請求項 9 7 又は 9 8 に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項 1 0 1】

前記コンジュゲート基が、フラノシル糖部分の 2' 位置で前記第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドに結合されている、請求項 9 7 又は 9 8 に記載のオリゴマー二本鎖。

40

【請求項 1 0 2】

前記コンジュゲート基が、修飾されたヌクレオシド間結合を介して前記第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドに結合されている、請求項 9 7 又は 9 8 に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項 1 0 3】

前記コンジュゲート基が、C 2 2 アルキル、C 2 0 アルキル、C 1 6 アルキル、C 1 0 アルキル、C 2 1 アルキル、C 1 9 アルキル、C 1 8 アルキル、C 1 7 アルキル、C 1 5 アルキル、C 1 4 アルキル、C 1 3 アルキル、C 1 2 アルキル、C 1 1 アルキル、C 9 アルキル、C 8 アルキル、C 7 アルキル、C 6 アルキル、C 5 アルキル、C 2 2 アルケニル

50

、C 2 0 アルケニル、C 1 6 アルケニル、C 1 0 アルケニル、C 2 1 アルケニル、C 1 9 アルケニル、C 1 8 アルケニル、C 1 7 アルケニル、C 1 5 アルケニル、C 1 4 アルケニル、C 1 3 アルケニル、C 1 2 アルケニル、C 1 1 アルケニル、C 9 アルケニル、C 8 アルケニル、C 7 アルケニル、C 6 アルケニル、又は C 5 アルケニルを含む、請求項 9 7 ～ 1 0 2 のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項 1 0 4】

前記第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドが、末端基を含む、請求項 3 9 ～ 1 0 3 のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項 1 0 5】

前記末端基が、脱塩基糖部分である、請求項 1 0 4 に記載のオリゴマー二本鎖。

10

【請求項 1 0 6】

前記第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドが、1 0 ～ 2 5、1 0 ～ 3 0、1 0 ～ 5 0、1 2 ～ 2 0、1 2 ～ 2 5、1 2 ～ 3 0、1 2 ～ 5 0、1 3 ～ 2 0、1 3 ～ 2 5、1 3 ～ 3 0、1 3 ～ 5 0、1 4 ～ 2 0、1 4 ～ 2 5、1 4 ～ 3 0、1 4 ～ 5 0、1 5 ～ 2 0、1 5 ～ 2 5、1 5 ～ 3 0、1 5 ～ 5 0、1 6 ～ 1 8、1 6 ～ 2 0、1 6 ～ 2 5、1 6 ～ 3 0、1 6 ～ 5 0、1 7 ～ 2 0、1 7 ～ 2 5、1 7 ～ 3 0、1 7 ～ 5 0、1 8 ～ 2 0、1 8 ～ 2 5、1 8 ～ 3 0、1 8 ～ 5 0、1 9 ～ 2 0、1 9 ～ 2 5、1 9 ～ 3 0、1 9 ～ 5 0、2 0 ～ 2 5、2 0 ～ 3 0、2 0 ～ 5 0、2 1 ～ 2 5、2 1 ～ 3 0、2 1 ～ 5 0、2 2 ～ 2 5、2 2 ～ 3 0、2 2 ～ 5 0、2 3 ～ 2 5、2 3 ～ 3 0、又は 2 3 ～ 5 0 個の連結ヌクレオシドからなる、請求項 3 9 ～ 1 0 5 のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。

20

【請求項 1 0 7】

前記第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドが、2 3 個の連結ヌクレオシドからなり、前記第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドが、2 1 個の連結ヌクレオシドからなる、請求項 3 9 ～ 1 0 6 のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項 1 0 8】

アンチセンス剤であって、前記アンチセンス剤が、請求項 3 9 ～ 1 0 7 のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖である、アンチセンス剤。

【請求項 1 0 9】

前記アンチセンス剤が、R I S C / A g o 2 の活性化によって P R N P RNA の量を低減することができる RNA i 剤である、請求項 1 0 8 に記載のアンチセンス剤。

30

【請求項 1 1 0】

集団が、特定の立体化学的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されたオリゴヌクレオチドについてキラル濃縮されている、請求項 3 9 ～ 1 0 7 に記載のオリゴマー二本鎖の集団。

【請求項 1 1 1】

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おいて特定の独立して選択された立体化学的配置を有する修飾されたオリゴヌクレオチドについてキラル濃縮されている、請求項 1 1 0 に記載の集団。

【請求項 1 1 2】

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おいて (R p) 配置を有し、かつ残りのホスホロチオエートヌクレオシド間結合の各々において (S p) 配置を有する修飾されたオリゴヌクレオチドについてキラル濃縮されているか、又は前記集団が、各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合で (S p) 配置を有する修飾されたオリゴヌクレオチドについて、若しくは各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合で (R p) 配置を有する修飾されたオリゴヌクレオチドについてキラル濃縮されている、請求項 1 1 0 に記載の集団。

40

【請求項 1 1 3】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドのホスホロチオエートヌクレオシド間結合の全てが、ステレオランダムである、請求項 1 ～ 3 8 のいずれか一項に記載の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物の集団。

50

【請求項 1 1 4】

前記第 1 のオリゴマー化合物の修飾されたオリゴヌクレオチドのホスホロチオエートヌクレオシド間結合の全てが、ステレオランダムである、請求項 3 9 ～ 1 0 7 のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖の集団。

【請求項 1 1 5】

前記第 2 のオリゴマー化合物の第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドのホスホロチオエートヌクレオシド間結合の全てが、ステレオランダムである、請求項 1 1 4 に記載のオリゴマー二本鎖の集団。

【請求項 1 1 6】

請求項 1 ～ 3 8 のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物、請求項 3 9 ～ 1 0 7 のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖、請求項 1 0 8 若しくは 1 0 9 に記載のアンチセンス剤、又は請求項 1 1 0 ～ 1 1 5 のいずれか一項に記載の集団と、医薬的に許容される希釈剤又は担体と、を含む、医薬組成物。

【請求項 1 1 7】

前記医薬的に許容される希釈剤が、リン酸緩衝生理食塩水（P B S）又は人工脳脊髄液（a C S F）である、請求項 1 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1 8】

前記医薬組成物が、請求項 1 ～ 3 8 のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物、請求項 3 9 ～ 1 0 7 のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖、請求項 1 0 8 若しくは 1 0 9 に記載のアンチセンス剤、又は請求項 1 1 0 ～ 1 1 5 のいずれか一項に記載の集団と、a C S F と、から本質的になる、請求項 1 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1 9】

前記医薬組成物が、請求項 1 ～ 3 8 のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物、請求項 3 9 ～ 1 0 7 のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖、請求項 1 0 8 若しくは 1 0 9 に記載のアンチセンス剤、又は請求項 1 1 0 ～ 1 1 5 のいずれか一項に記載の集団と、P B S と、から本質的になる、請求項 1 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 0】

対象に、請求項 1 ～ 3 8 のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物、請求項 3 9 ～ 1 0 7 のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖、請求項 1 0 8 若しくは 1 0 9 に記載のアンチセンス剤、請求項 1 1 0 ～ 1 1 5 のいずれか一項に記載の集団、又は請求項 1 1 6 ～ 1 1 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 1 2 1】

前記対象が、プリオン病を有する、請求項 1 2 0 に記載の方法。

【請求項 1 2 2】

前記対象が、シヌクレイノパチーを有する、請求項 1 2 0 に記載の方法。

【請求項 1 2 3】

前記対象が、タウオパチーを有する、請求項 1 2 0 に記載の方法。

【請求項 1 2 4】

前記対象が、クロイツフェルト・ヤコブ病（C J D）、ゲルストマン-シュトラウスラー-シェインカー症候群、致命的な家族性不眠症、クールー、アルツハイマー病、パーキンソン病、レビー小体を伴う認知症、T a u 変異に関連する前頭側頭型認知症、ピック病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底神経変性症、又は慢性外傷性脳症（C T E）を有する、請求項 1 2 0 に記載の方法。

【請求項 1 2 5】

P r P に関連する神経変性疾患を治療する方法であって、P r P に関連する神経変性疾患を有するか、又はそれを発症するリスクのある対象に、治療有効量の請求項 1 ～ 3 8 のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物、請求項 3 9 ～ 1 0 7 のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖、請求項 1 0 8 若しくは 1 0 9 に記載のアンチセンス剤、請求項 1 1 0 ～ 1 1 5 のいずれか一項に記載の集団、又は請求項 1 1 6 ～ 1 1 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与することを含み、それによって、前記 P r P に関連する神経変性疾患を

10

20

30

40

50

治療する、方法。

【請求項 1 2 6】

前記 P r P に関連する神経変性疾患が、プリオン病である、請求項 1 2 5 に記載の方法。

【請求項 1 2 7】

前記 P r P に関連する神経変性疾患が、シヌクレイノパチーである、請求項 1 2 5 に記載の方法。

【請求項 1 2 8】

前記 P r P と関連する神経変性疾患が、タウオパチーである、請求項 1 2 5 に記載の方法。

【請求項 1 2 9】

前記 P r P に関連する神経変性疾患が、クロイツフェルト・ヤコブ病 (C J D)、ゲルストマン-シュトラウスラー-シェインカー症候群、致命的な家族性不眠症、クールー、アルツハイマー病、パーキンソン病、レビー小体を伴う認知症、T a u 変異に関連する前頭側頭型認知症、ピック病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底神経変性症、又は慢性外傷性脳症 (C T E) である、請求項 1 2 5 に記載の方法。

【請求項 1 3 0】

前記 C J D が、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (v C J D)、古典的クロイツフェルト・ヤコブ病 (c C J D)、家族性クロイツフェルト・ヤコブ病 (f C J D)、又は散发性クロイツフェルト・ヤコブ病 (s C J D) である、請求項 1 2 9 に記載の方法。

【請求項 1 3 1】

前記 P r P に関連する神経変性疾患の少なくとも 1 つの症状又は特徴が、改善される、請求項 1 2 5 に記載の方法。

【請求項 1 3 2】

前記少なくとも 1 つの症状又は特徴が、急速に進行する認知症、性格変化、運動失調、幻覚、ミオクロヌス (筋肉けいれん)、舞踏病、自律神経障害、視覚障害、不眠症、失明、言語喪失、昏睡、死亡、脳内の海綿状変化、異常なタンパク質凝集体の発達、神経細胞喪失、神経膠質症、又は神経細胞喪失のマーカーの存在である、請求項 1 3 1 に記載の方法。

【請求項 1 3 3】

請求項 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物、請求項 3 9 ~ 1 0 7 のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖、請求項 1 0 8 若しくは 1 0 9 に記載のアンチセンス剤、請求項 1 1 0 ~ 1 1 5 のいずれか一項に記載の集団、又は請求項 1 1 6 ~ 1 1 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与することが、急速に進行する認知症、性格変化、運動失調、幻覚、ミオクロヌス (筋肉けいれん)、舞踏病、自律神経障害、視力障害、不眠、失明、言語喪失、昏睡、脳内の海綿状変化、異常なタンパク質凝集体の発達、神経細胞喪失、若しくは神経膠症の発症若しくは進行を低減させるか、若しくは遅延させるか、又は死を遅延させるか、又は神経細胞喪失のマーカーの存在を低減させる、請求項 1 2 5 ~ 1 3 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 4】

請求項 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物、請求項 3 9 ~ 1 0 7 のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖、請求項 1 0 8 若しくは 1 0 9 に記載のアンチセンス剤、請求項 1 1 0 ~ 1 1 5 のいずれか一項に記載の集団、又は請求項 1 1 6 ~ 1 1 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物が、中枢神経系に、又は全身的に投与される、請求項 1 2 0 ~ 1 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 5】

請求項 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物、請求項 3 9 ~ 1 0 7 のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖、請求項 1 0 8 若しくは 1 0 9 に記載のアンチセンス剤、請求項 1 1 0 ~ 1 1 5 のいずれか一項に記載の集団、又は請求項 1 1 6 ~ 1 1 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物が、髄腔内に投与される、請求項 1 2 0 ~ 1 3 4 のいずれ

10

20

30

40

50

か一項に記載の方法。

【請求項 136】

前記対象が、ヒトである、請求項 120～135 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 137】

細胞において P R N P RNA を低減する方法であって、前記細胞を、請求項 1～38 のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物、請求項 39～107 のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖、請求項 108 若しくは 109 に記載のアンチセンス剤、請求項 110～115 のいずれか一項に記載の集団、又は請求項 116～119 のいずれか一項に記載の医薬組成物と接触させることを含む、方法。

【請求項 138】

細胞においてプリオンタンパク質を低減する方法であって、前記細胞を、請求項 1～38 のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物、請求項 39～107 のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖、請求項 108 若しくは 109 に記載のアンチセンス剤、請求項 110～115 のいずれか一項に記載の集団、又は請求項 116～119 のいずれか一項に記載の医薬組成物と接触させることを含む、方法。

【請求項 139】

前記細胞が、ニューロン又はグリア細胞である、請求項 137 又は 138 に記載の方法。

【請求項 140】

前記グリア細胞が、アストロサイトである、請求項 139 に記載の方法。

【請求項 141】

前記細胞が、ヒト細胞である、請求項 137～140 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 142】

P r P に関連する神経変性疾患を治療するための、請求項 1～38 のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物、請求項 39～107 のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖、請求項 108 若しくは 109 に記載のアンチセンス剤、請求項 110～115 のいずれか一項に記載の集団、又は請求項 116～119 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 143】

P r P に関連する神経変性疾患を治療するための薬剤の製造における、請求項 1～38 のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物、請求項 39～107 のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖、請求項 108 若しくは 109 に記載のアンチセンス剤、請求項 110～115 のいずれか一項に記載の集団、又は請求項 116～119 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 144】

前記 P r P に関連する神経変性疾患が、プリオン病である、請求項 142 又は 143 に記載の使用。

【請求項 145】

前記 P r P に関連する神経変性疾患が、シヌクレイノパチーである、請求項 142 又は 143 に記載の使用。

【請求項 146】

前記 P r P に関連する神経変性疾患が、タウオパチーである、請求項 142 又は 143 に記載の使用。

【請求項 147】

前記 P r P に関連する神経変性疾患が、クロイツフェルト・ヤコブ病（C J D）、ゲルストマン-シュトラウスラー-シェインカー症候群、致命的な家族性不眠症、クールー、アルツハイマー病、パーキンソン病、レビー小体を伴う認知症、T a u 変異に関連する前頭側頭型認知症、ピック病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底神経変性症、又は慢性外傷性脳症（C T E）である、請求項 142 又は 143 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

配列表

本出願は、電子形式の配列表とともに出願されている。この配列表は、2023年2月2日に作成された302kbのサイズのBIOL0410SEQ.xmlという名前のファイルとして提供される。この配列表の電子形式の情報は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

細胞又は対象におけるPRNP RNAの量又は活性を低減するための、かつある特定の事例では、細胞又は対象におけるプリオンタンパク質(PrP)の量を低減するための、RNAi剤、方法、及び医薬組成物が、提供される。そのような薬剤、方法、及び医薬組成物は、PrPに関連する神経変性疾患の少なくとも1つの症状又は特徴を改善するのに有用である。かかる症状及び特徴には、急速に進行する認知症、性格変化、運動失調、幻覚、ミオクロヌス(筋肉けいれん)、舞踏病、自律神経障害、視力障害、不眠症、失明、言語喪失、昏睡、死亡、脳内の海綿状変化、異常なタンパク質凝集体の発達、神経細胞喪失、神経膠腫症、又は神経細胞喪失のマーカーの存在が含まれる。そのような神経変性疾患には、クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)(例えば、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)、古典的クロイツフェルト・ヤコブ病(cCJD)、家族性クロイツフェルト・ヤコブ病(fCJD)、又は散发性クロイツフェルト・ヤコブ病(sCJD))、ゲルストマン-シュトラウスラー-シェンカー症候群、致命的な家族性不眠症、及びクールーなどのプリオン病；アルツハイマー病、パーキンソン病、及びルビー体を伴う認知症などのシヌクレインパチー；並びにTau変異に関連する前頭側頭型認知症、ピック病、進行性超核性麻痺、大脳皮質基底神経変性症、及び慢性外傷性脳症(CTE)などのタウオパチーが含まれる。

【背景技術】

【0003】

プリオン病(伝染性海綿状脳症又はTSEとしても既知である)は、ヒト及び非ヒト動物の両方に影響を及ぼす希少で進行性の神経変性疾患群である。そのような疾患は、正常なプリオンタンパク質(「PrP^C」)の誤った折り畳みによって引き起こされ、長いインキュベーション期間及び神経細胞喪失に関連する特徴的な海綿状変化によって区別される(Senesi, et al., “In vivo prion models and the disconnection between transmissibility and neurotoxicity”, Ageing Research Reviews 2017, 36:156-164、Erana, et al., Biochem. And Biophys. Res. Comm., “Prion-like disorders and Transmissible Spongiform Encephalopathies: An overview of the mechanistic features that are shared by the various disease-related misfolded proteins”, 2017, 483:1125-1136)。プリオン病の特徴としては、脳内の海綿状変化、異常なタンパク質凝集体の発達、神経細胞喪失、グリオシス、及び神経細胞損失のマーカーの存在が挙げられるが、これらに限定されない(Sigurdson, et al., “Cellular and Molecular Mechanisms of Prion Disease,” Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. 2019, 14:497-516)。プリオン病の症状としては、急速に進行する認知症、性格変化、運動失調症、幻覚、ミオクロヌス(筋肉けいれん)、舞踏病、自律神経障害、視力障害、不眠症、失明、言語喪失、昏睡、及び死が挙げられるが、これらに限定されない。プリオン病群としては、クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)(例えば、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)、古典的CJD(cCJD)、家族性CJD(fCJD)、又は散发性CJD(sCJD))、ゲルストマン-シュトラウスラー-シェイ

ンカー症候群（GSS）、致命的な家族性不眠症（FFI）、及びクールーが挙げられるが、これらに限定されない。

【0004】

プリオンタンパク質は、いくつかの異なるコンフォメーション状態で生じることができる：正常な細胞形態であるPrP^C、及びプロテアーゼ耐性のスクレイピー、疾患を引き起こす形態であり、スクレイピー又は疾患を引き起こすプリオンタンパク質「PrP^{Sc}」（Senesi, 2017）と総称される、誤って折り畳まれたコンフォーマーのアンサンプルを表すと仮定される。プリオンタンパク質PrP^{Sc}のスクレイピー形態は、伝染性海綿状脳症の原因物質である。タンパク質の両方の形態は、PRNP遺伝子によってコードされる同じアミノ酸配列を有し、それらが三次元空間でどのように折り畳まれるかだけが異なる。しかしながら、PRNP遺伝子におけるある特定の変異は、発現タンパク質の素因を引き起こし、疾患を引き起こすPrP^{Sc}の折り畳み状態を採用する（Mastrianni, “The genetics of prion diseases”, Genetic Med., 2010, 12 (4) : 187-195）。PrP^{Sc}は、凝集体を形成し、プロテイナーゼKによるタンパク質分解に耐性である。感染性PrP^{Sc}は、正常な細胞性PrP^Cの誤った折り畳みを引き起こし、それをプロテイナーゼK耐性PrP^{Sc}に変換し得る。これは、PrP^{Sc}の細胞レベルの増加を引き起こし、タンパク質凝集体の増加、並びにCNS全体にわたる誤って折り畳まれた形態の広がりをもたらす。患者は、常に致命的なプリオン病の特徴的な徴候及び症状を急速に発症する。

10

【0005】

プリオン病に加えて、PrP^Cはまた、パーキンソン病及びレビー小体を伴う認知症（Ferreira, et al., “ α -synuclein interacts with PrP^C to induce cognitive impairment through mGluR5 and NMDAR2B”, Nature Neuroscience, 2017, 20 : 1569-157）及びアルツハイマー病（Purro, et al., “Alzheimer’s”, Biological Psychiatry, 2018, 83 (4) : 358-368）などのシヌクレインパチーにおける分子標的にも関係があるとされる。

20

【0006】

PrP^Cは、タウオパチーにおける分子標的として更に関与している（Corbett et al., “PrP is a central player in toxicity mediated by soluble aggregates of neurodegeneration-causing proteins”, Acta Neuropathologica (2020, 139 : 503-526)。そのようなタウオパチーとしては、Tau変異に関連する前頭側頭痴呆、ピック病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底神経変性症、及び慢性外傷性脳症（CTE）が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0007】

PrP^C及びPrP^{Sc}の両方を、脳脊髄液（CSF）中で検出することができる。PrP^Cは、ウエスタンブロット及び酵素結合免疫吸収アッセイ（ELISA）などの標準的な方法によってCSF中で検出することができる。感染性PrP^{Sc}は、Orru, et al., mBio, “Rapid and sensitive RT-QuIC detection of human Creutzfeldt-Jakob disease using cerebrospinal fluid”, 2015, 6 (1) : e02451-14に記載されているように、RT-QuIC試験（リアルタイム振動誘導変換）を介してプリオン感染患者のCSF中で検出することができる。この試験は、組換えPrP基質の誤った折り畳みを誘発するCSF試料の能力によって、PrP^{Sc}をPrP^Cから区別する。

40

【0008】

かかるPrPに関連する神経変性疾患の治療のためのRNAi剤、医薬組成物、及び方

50

法を提供することが、本明細書の目的である。ある特定のRNAi剤が記載されている。RNAi剤は、RNAサイレンシング複合体(RISC)と相互作用し、最終的に標的核酸の切断をもたらす。例えば、Sharp et al., 2001, Genes Dev. 15:485、Bernstein, et al., 2001, Nature, 409:363、Nykanen, et al., 2001, Cell, 107:309、Elbashir, et al., 2001, Genes Dev. 15:188、及び Lima et al., 2012, Cell, 150:883-894を参照のこと。

【発明の概要】

【0009】

PRNP RNAの量又は活性を低減するため、及びある特定の実施形態では、細胞又は対象におけるプリオンタンパク質の量を低減するためのRNAi剤、医薬組成物、及び使用方法が、本明細書に提供される。ある特定の実施形態では、対象は、PrPに関連する神経変性疾患を有する。ある特定の実施形態では、神経変性疾患は、プリオン病である。ある特定の実施形態では、神経変性疾患は、シヌクレイノパチーである。ある特定の実施形態では、神経変性疾患は、タウオパチーである。ある特定の実施形態では、神経変性疾患は、クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)(例えば、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)、古典的クロイツフェルト・ヤコブ病(cCJD)、家族性クロイツフェルト・ヤコブ病(fCJD)、又は散発性クロイツフェルト・ヤコブ病(sCJD))、ゲルストマン-シュトラウスラー-シェインカー症候群(GSS)、致命的な家族性不眠症(FFI)、クールー、アルツハイマー病、パーキンソン病、レビー体を伴う認知症、Tau変異に関連する前頭側索性認知症、ピック病、進行性核上性麻痺、又は慢性外傷性脳症(CTE)である。ある特定の実施形態では、PRNP RNAの発現を低減するのに有用なRNAi剤は、オリゴマー二本鎖である。ある特定の実施形態では、PRNP RNAの発現を低減するのに有用なRNAi剤は、アンチセンス剤である。ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、修飾されたオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドを含む。

【0010】

PrPに関連する神経変性疾患の少なくとも1つの症状又は特徴を改善するのに有用な方法も、提供される。ある特定の実施形態では、神経変性疾患は、プリオン病である。ある特定の実施形態では、神経変性疾患は、シヌクレイノパチーである。ある特定の実施形態では、神経変性疾患は、タウオパチーである。ある特定の実施形態では、神経変性疾患は、クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)(例えば、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)、古典的クロイツフェルト・ヤコブ病(cCJD)、家族性クロイツフェルト・ヤコブ病(fCJD)、又は散発性クロイツフェルト・ヤコブ病(sCJD))、ゲルストマン-シュトラウスラー-シェインカー症候群(GSS)、致命的な家族性不眠症(FFI)、クールー、アルツハイマー病、パーキンソン病、レビー体を伴う認知症、Tau変異に関連する前頭側索性認知症、ピック病、進行性核上性麻痺、又は慢性外傷性脳症(CTE)である。ある特定の実施形態では、症状又は特徴としては、急速に進行する認知症、性格変化、運動失調、幻覚、ミオクロヌス(筋肉けいれん)、舞踏症、自律神経障害、視力障害、不眠症、失明、言語喪失、昏睡、死亡、脳内の海綿状変化、異常なタンパク質凝集体の発達、神経細胞喪失、神経膠腫、及び神経細胞喪失のマーカーの存在が挙げられる。

【発明を実施するための形態】

【0011】

前述の概要及び以下の詳細な説明の両方は、例示的かつ説明的であり、特許請求の範囲の実施形態が限定的ではないことが理解されたい。本明細書では、単数形の使用は、別途明確な定めのない限り、複数形を含む。本明細書で使用される場合、「又は」の使用は、別途定めのない限り、「及び／又は」を意味する。更に、「～を含む(including)」という用語、並びに「～を含む(includes)」及び「含まれる(inc l

uded)」という他の形態の使用は、限定的ではない。

【0012】

本明細書で使用されるセクションの見出しは、構成の目的のためにのみ使用され、記載される主題を限定するものとして解釈されるべきではない。これらに限定されないが、特許、特許出願、論説、書物、及び論文、並びに GenBank 及び NCBI 参考配列記録を含む、本出願に列挙される全ての文書、又は文書の部分は、本明細書で考察される文書の部分が、並びにそれらの全体が参照により本明細書に明確に組み込まれる。

【0013】

定義

具体的な定義が与えられない限り、本明細書に記載される分析化学、合成有機化学、並びに医薬品化学及び製薬化学に関連して用いられる命名法、並びにそれらの手順及び技法は、周知のものであり、当該技術分野で一般的に使用されているものである。容認される場合、本開示の全体を通じて参照される全ての特許、特許出願、特許出願公開、並びに他の刊行物及び他のデータは、それらの全体を参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0014】

別途示されない限り、以下の用語は、以下の意味を有する。

本明細書で使用される場合、「2'-デオキシリボヌクレオシド」とは、2'-H (H) デオキシリボシル糖部分を含むヌクレオシドを意味する。ある特定の実施形態では、2'-デオキシヌクレオシドは、2'-β-D デオキシヌクレオシドであり、これは、自然に存在するデオキシリボ核酸 (DNA) に見出されるような β-D リボシル構造を有する、2'-β-D デオキシリボシル糖部分を含む。ある特定の実施形態では、2'-デオキシヌクレオシド又は非修飾 2'-デオキシリボシル糖部分を含むヌクレオシドは、修飾された核酸塩基を含むことができるか、又は RNA 核酸塩基 (ウラシル) を含むことができる。

20

【0015】

本明細書で使用される場合、「2'-MOE」は、リボシル糖部分の 2'-OH 基の代わりに 2'-OCH₂CH₂OCH₃ 基を意味する。「2'-MOE 糖部分」は、リボシル糖部分の 2'-OH 基の代わりに 2'-OCH₂CH₂OCH₃ 基を有する糖部分を意味する。別途示されない限り、2'-MOE 糖部分は、β-D-リボシル構造にある。「MOE」とは、O-メトキシエチルを意味する。

30

【0016】

本明細書で使用される場合、「2'-MOEヌクレオシド」又は「2'-O (CH₂)₂OCH₃ヌクレオシド」又は「2'-OCH₂CH₂OCH₃ヌクレオシド」は、2'-MOE 糖部分 (又は 2'-O (CH₂)₂OCH₃ リボシル糖部分) を含むヌクレオシドを意味する。

【0017】

本明細書で使用される場合、「2'-OMe」は、リボシル糖部分の 2'-OH 基の代わりに 2'-OCH₃ 基を意味する。「2'-O-メチル糖部分」又は「2'-OMe 糖部分」又は「2'-O-メチルリボシル糖部分」は、リボシル糖部分の 2'-OH 基の代わりに 2'-OCH₃ 基を有する糖部分を意味する。別途示されない限り、2'-OMe 糖部分は、β-D-リボシル配置にある。

40

【0018】

本明細書で使用される場合、「2'-OMeヌクレオシド」又は「2'-OMe 修飾されたヌクレオシド」は、2'-OMe 糖部分を含むヌクレオシドを意味する。

【0019】

本明細書で使用される場合、「2'-F」は、フラノシル糖部分の 2'-OH 基の代わりに 2'-フルオロ基を意味する。「2'-F 糖部分」は、フラノシル糖部分の 2'-OH 基の代わりに 2'-F 基を有する糖部分を意味する。別途示されない限り、2'-F 糖部分は、β-D-リボシル配置にある。

【0020】

50

本明細書で使用される場合、「2'-Fヌクレオシド」又は「2'-F修飾されたヌクレオシド」とは、2'-F修飾された糖部分を含むヌクレオシドを意味する。

【0021】

本明細書で使用される場合、「キシロ2'-F」は、 β -D-キシロシル構成の2'-F糖部分を意味する。

【0022】

本明細書で使用される場合、「2'-置換ヌクレオシド」は、2'-置換フラノシル糖部分を含むヌクレオシドを意味する。本明細書で使用される場合、糖部分を参照しての「2'-置換」は、H又はOH以外の、少なくとも1個の2'-置換基を含む糖部分を意味する。

10

【0023】

本明細書で使用される場合、「3'標的部位」は、アンチセンスオリゴヌクレオチドが標的核酸にハイブリダイゼーションされるとき、アンチセンスオリゴヌクレオチドと相補的である標的核酸の最も3'側のヌクレオチドを指す。

【0024】

本明細書で使用される場合、「5'標的部位」は、アンチセンスオリゴヌクレオチドが標的核酸にハイブリダイゼーションされるとき、アンチセンスオリゴヌクレオチドと相補的である標的核酸の最も5'側のヌクレオチドを指す。

【0025】

本明細書で使用される場合、「5-メチルシトシン」は、5位に結合したメチル基で修飾されたシトシンを意味する。5-メチルシトシンは、修飾された核酸塩基である。

20

【0026】

本明細書で使用される場合、「脱塩基糖部分」は、核酸塩基に結合されていないヌクレオシドの糖部分を意味する。そのような脱塩基糖部分は、当該技術分野では、「脱塩基ヌクレオシド」と称されることがある。

【0027】

本明細書で使用される場合、「投与すること」又は「投与」とは、対象に医薬剤又は組成物を提供することを意味する。

【0028】

本明細書で使用される場合、治療に関連する「緩和する」は、治療の不在下で同じ症状又は特徴と比較して、少なくとも1つの症状又は特徴の改善を意味する。ある特定の実施形態では、緩和は、症状若しくは特徴の重症度若しくは頻度の低下、又は、症状若しくは特徴の発症の遅延、若しくはそれらの重症度若しくは頻度の進行の遅延である。ある特定の実施形態では、症状又は特徴は、急速に進行する認知症、性格変化、運動失調、幻覚、ミオクロヌス（筋肉けいれん）、舞踏病、自律神経障害、視力障害、不眠症、失明、言語喪失、昏睡、死亡、脳内の海綿状変化、異常なタンパク質凝集体の発達、神経細胞喪失、神経膠腫、又は神経細胞喪失のマーカーの存在である。指標の進行又は重症度は、主観的尺度又は客観的尺度によって判定され得、これらは、当業者に既知である。

30

【0029】

本明細書で使用される場合、「アンチセンス活性」とは、アンチセンス化合物のその標的核酸へのハイブリダイゼーションに起因し得る任意の検出可能な及び／又は測定可能な変化を意味する。ある特定の実施形態では、アンチセンス活性は、アンチセンス化合物の不在下で標的核酸レベル又は標的タンパク質レベルと比較した、そのような標的核酸によってコードされる標的核酸又はタンパク質の量又は発現の低減である。

40

【0030】

本明細書で使用される場合、「アンチセンス剤」とは、アンチセンス化合物、及び、任意選択的に、センス化合物などの1種以上の追加の特徴物を意味する。

【0031】

本明細書で使用される場合、「アンチセンス化合物」とは、アンチセンスオリゴヌクレオチド、及び任意選択的に、コンジュゲート基などの、1種以上の追加の特徴物を意味す

50

る。

【0032】

本明細書で使用される場合、「アンチセンスオリゴヌクレオチド」とは、標的核酸にハイブリダイズ可能であり、少なくとも1つのアンチセンス活性を可能である、アンチセンス化合物のオリゴヌクレオチド部を含む、オリゴヌクレオチドを意味する。アンチセンスオリゴヌクレオチドとしては、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチド、及び、アンチセンスRNase Hオリゴヌクレオチドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0033】

本明細書で使用される場合、「センス化合物」とは、センスオリゴヌクレオチド、及び、任意選択的に、コンジュゲート基などの、1種以上の追加の特徴物を意味する。

10

【0034】

本明細書で使用される場合、「センスオリゴヌクレオチド」とは、アンチセンスオリゴヌクレオチドとハイブリダイズすることができる、オリゴマー化合物のオリゴヌクレオチド部分を含むオリゴヌクレオチドを意味する。センスオリゴヌクレオチドとしては、センスRNAiオリゴヌクレオチドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0035】

本明細書で使用される場合、「二環式ヌクレオシド」又は「BNA」とは、二環式糖部分を含むヌクレオシドを意味する。

【0036】

本明細書で使用される場合、「二環式糖」又は「二環式糖部分」とは、2つの環を含む修飾された糖部分を意味し、第2の環は、第1の環において原子のうち2つを連結する架橋を介して形成され、それにより、二環式構造を形成する。ある特定の実施形態では、二環式糖部分の第1の環は、フラノシル糖部分である。ある特定の実施形態では、フラノシル糖部分は、リボシル糖部分である。ある特定の実施形態では、二環式糖部分は、フラノシル糖部分を含まない。

20

【0037】

本明細書で使用される場合、オリゴマー二本鎖に関して「平滑 (blunt)」又は「平滑末端 (blunt ended)」は、末端の非対合ヌクレオチドが存在しないことを意味する (すなわち、オーバーハングヌクレオチドが存在しない)。オリゴマー二本鎖の一方又は両方の末端は、平滑であり得る。

30

【0038】

本明細書で使用される場合、「細胞標的化部分」とは、コンジュゲート基、又は特定の細胞型又は複数の細胞型に結合することができるコンジュゲート基の一部を意味する。

【0039】

本明細書で使用される場合、「脳脊髄液」又は「CSF」とは、脳及び脊髄の周りの空間を満たす流体を意味する。「人工脳脊髄液」又は「aCSF」は、脳脊髄液と類似しているある特定の性質 (例えば、オスモル濃度、pH、及び/又は電解質) を有し、CSFと生体適合性である、調製された又は製造された流体を意味する。

【0040】

本明細書で使用される場合、「切断可能な部分」とは、生理学的条件下で、例えば、細胞、動物、又はヒトの内部で切断される結合又は原子団を意味する。

40

【0041】

本明細書で使用される場合、オリゴヌクレオチドに関連する「相補的」は、オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列と他の核酸が反対の方向に整列されている場合に、オリゴヌクレオチド又はその1個以上の部分の核酸塩基と、別の核酸又はその1個以上の部分の核酸塩基の少なくとも70%が、互いに水素結合することができることを意味する。本明細書で使用される場合、「相補的な核酸塩基」は、互いに水素結合を形成することができる核酸塩基を意味する。相補的核酸塩基対は、アデニン (A) とチミン (T)、アデニン (A) とウラシル (U)、シトシン (C) とグアニン (G)、及び5-メチルシトシン (mC) とグアニン (G) を含む。天然の核酸塩基又は他の修飾された核酸塩基と対合するある特

50

定の修飾された核酸塩基は、当該技術分野で既知である。例えば、イノシンは、アデノシン、シトシン、又はウラシルと対合し得る。相補的なオリゴヌクレオチド及び／又は核酸は、各ヌクレオシドにおいて核酸塩基の相補性を有する必要はない。むしろ、いくつかのミスマッチが許容される。本明細書で使用される場合、オリゴヌクレオチド又はその一部に関して「完全に相補的」又は「100%相補的」は、オリゴヌクレオチド又はその一部が、2つのオリゴヌクレオチドのうちの短い方の各核酸塩基で、又はオリゴヌクレオチドが同じ長さである場合には各ヌクレオシドで、別のオリゴヌクレオチド又は標的核酸と相補的であることを意味する。

【0042】

本明細書で使用される場合、オリゴヌクレオチドに関連する「相補領域」は、第2のオリゴヌクレオチド又は標的核酸と相補的であるオリゴヌクレオチドの核酸塩基の範囲である。

10

【0043】

本明細書で使用される場合、「コンジュゲート基」は、オリゴヌクレオチドに直接結合した原子団を意味する。コンジュゲート基は、コンジュゲート部分と、当該コンジュゲート部分をオリゴヌクレオチドに結合させるコンジュゲートリンカーと、を含む。

【0044】

本明細書で使用される場合、「コンジュゲートリンカー」とは、単結合、又は、コンジュゲート部分をオリゴヌクレオチドに接続させる少なくとも1つの結合を含む原子団を意味する。

20

【0045】

本明細書で使用される場合、「コンジュゲート部分」とは、コンジュゲートリンカーを介してオリゴヌクレオチドに結合している原子団を意味する。

【0046】

本明細書で使用される場合、オリゴヌクレオチドの文脈における「連続する」とは、互いに直接隣接するヌクレオシド、核酸塩基、糖部分、又はヌクレオシド間結合を指す。例えば、「連続する核酸塩基」とは、配列において互いに直接隣接する核酸塩基を意味する。

【0047】

本明細書で使用される場合、「拘束エチル」又は「cEt」又は「cEt修飾された糖部分」は、 β -Dリボシル二環式糖部分を意味し、二環式糖の第2の環は、4'-炭素及び β -Dリボシル糖部分の2'-炭素を連結する架橋を介して形成され、架橋は、式4'-CH(CH₃)-O-2'を有し、架橋のメチル基は、S配置にある。

30

【0048】

本明細書で使用される場合、「cEtヌクレオシド」は、cEt糖部分を含むヌクレオシドを意味する。

【0049】

本明細書で使用される場合、集団に関連する「キラル濃縮された」は、同一の分子式の複数の分子であって、特定のキラル中心で特定の立体化学的配置を含む集団内の分子の数又はパーセンテージが、本明細書に定義されるように、特定のキラル中心がステレオランダムである場合に集団内の同じ特定のキラル中心で同じ特定の立体化学的配置を含むことが予想される分子の数又はパーセンテージよりも大きい、同一の分子式の複数の分子を意味する。各分子内に複数のキラル中心を有する分子のキラル濃縮された集団は、1つ以上のステレオランダムなキラル中心を含み得る。ある特定の実施形態では、分子は、修飾されたオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、分子は、修飾されたオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物である。ある特定の実施形態では、キラル中心は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合のリン原子にある。

40

【0050】

本明細書で使用される場合、「希釈剤」とは、薬理学的活性を欠乏するが、医薬的に必要又は望ましい組成物中の成分を意味する。例えば、注射される組成物中の希釈剤は、液

50

体、例えば、a C S F、P B S、又は生理食塩水溶液であり得る。

【0051】

本明細書で使用される場合、領域又はオリゴヌクレオチドに関連する「二本鎖」は、互いにハイブリダイズされた核酸（オリゴヌクレオチドを含むが、これらに限定されない）の相補鎖によって形成される二本鎖を意味する。ある特定の実施形態では、二本鎖領域の2本の鎖は、別個の分子である。ある特定の実施形態では、2本の鎖は、それ自体に折り畳まれた（例えば、ヘアピン構造）同じ分子の領域である。

【0052】

本明細書で使用される場合、「二本鎖」又は「二本鎖領域」とは、互いにハイブリダイズされる2つのオリゴヌクレオチド又はその一部分によって形成される構造を意味する。

10

【0053】

本明細書で使用される場合、「ホットスポット領域」は、標的核酸の量又は活性のRNAi剤媒介性の低減を生じやすい標的核酸上の核酸塩基の範囲である。

【0054】

本明細書で使用される場合、「ハイブリダイゼーション」は、オリゴヌクレオチド及び／又は核酸のアニリングを意味する。特定のメカニズムに限定されるものではないが、ハイブリダイゼーションの最も一般的なメカニズムは水素結合を伴い、これは、相補性核酸塩基間での、ワトソン・クリック、フーグスティーン型、又は逆フーグスティーン型水素結合であり得る。ある特定の実施形態では、相補性核酸分子としては、アンチセンス化合物、及び核酸標的が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、相補性核酸分子としては、アンチセンスオリゴヌクレオチド及び核酸標的が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0055】

本明細書で使用される場合、「ヌクレオシド間結合」とは、オリゴヌクレオチド中の隣接したヌクレオシド間の共有結合である。本明細書で使用される場合、「修飾ヌクレオシド間結合」は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合以外の任意のヌクレオシド間結合を意味する。「ホスホロチオエートヌクレオシド間結合」は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合の非架橋酸素原子のうちの1つが硫黄原子で置き換えられる修飾されたヌクレオシド間結合である。

【0056】

本明細書で使用される場合、「逆位ヌクレオシド」とは、本明細書に示されるように、3'から3'の及び／又は5'から5'のヌクレオシド間結合を有するヌクレオチドを意味する。

30

【0057】

本明細書で使用される場合、「逆位糖部分」とは、逆位ヌクレオシド又は3'から3'の及び／又は5'から5'のヌクレオシド間結合を有する脱塩基糖部分の糖部分を意味する。

【0058】

本明細書で使用される場合、「脂質ナノ粒子」又は「LNP」は、核酸分子、例えば、RNAi剤、又はRNAi剤が転写されるプラスミドなどの医薬的に活性な分子を封入する脂質層を含む小胞である。LNPは、例えば、米国特許第6,858,225号、同第6,815,432号、同第8,158,601号、及び同第8,058,069号に記載されており、それらの内容全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0059】

本明細書で使用される場合、「連結ヌクレオシド」とは、連続した配列中で接続された（すなわち、連結されたヌクレオシド間に更なるヌクレオシドが存在しない）ヌクレオシドである。

【0060】

本明細書で使用される場合、「リンカーヌクレオシド」とは、オリゴヌクレオチドをコンジュゲート部分に、直接又は間接的のいずれかで連結させるヌクレオシドを意味する。リンカーヌクレオシドは、オリゴマー化合物のコンジュゲートリンカーの中に位置す

50

る。リンカーヌクレオシドは、これらがオリゴヌクレオチドと連続していたとしても、オリゴマー化合物のオリゴヌクレオチド部分の一部とはみなされない。

【0061】

本明細書で使用される場合、「ミスマッチ」又は「非相補的」は、第1及び第2の核酸配列が対向する方向に整列されている場合に、第2の核酸配列の対応する核酸塩基と相補的でない第1の核酸配列の核酸塩基を意味する。

【0062】

本明細書で使用される場合、「修飾ヌクレオシド」は、修飾された核酸塩基及び／又は修飾された糖部分を含有するヌクレオシドを意味する。

【0063】

本明細書で使用される場合、「モチーフ」は、オリゴヌクレオチドにおける修飾されていない及び／又は修飾された糖部分、核酸塩基、及び／又はヌクレオシド間結合のパターンを意味する。

【0064】

本明細書で使用される場合、「神経変性疾患」又は「PrPと関連する神経変性疾患」は、神経機能の喪失及びニューロンの死を含む、機能又は構造の進行性の喪失を特徴とする状態を意味する。ある特定の実施形態では、神経変性疾患は、プリオン病である。ある特定の実施形態では、神経変性疾患は、それぞれのアルファシヌクレイン又はタウ誘発毒性が、PrP依存メカニズムによって媒介されるシヌクレオパチー又はタウオパチーである。ある特定の実施形態では、神経変性疾患は、クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）（例えば、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）、古典的クロイツフェルト・ヤコブ病（cCJD）、家族性クロイツフェルト・ヤコブ病（fCJD）、又は散発性クロイツフェルト・ヤコブ病（sCJD））、ゲルストマン-シュトラウスラー-シェンカー症候群、致命的な家族性不眠症、クールー、アルツハイマー病、パーキンソン病、レビー小体を伴う認知症、Tau変異に関連する前頭側頭型認知症、ピック病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底神経変性症、又は慢性外傷性脳症（CTE）である。

【0065】

本明細書で使用される場合、「非二環式の修飾された糖部分」とは、第2の環を形成するための糖の2個の原子間に架橋を形成しない、置換基などの修飾を含む修飾された糖部分を意味する。

【0066】

本明細書で使用される場合、「核酸塩基」は、未修飾核酸塩基又は修飾された核酸塩基を意味する。本明細書で使用される場合、「未修飾核酸塩基」は、アデニン（A）、チミン（T）、シトシン（C）、ウラシル（U）、又はグアニン（G）である。本明細書で使用される場合、「修飾された核酸塩基」は、少なくとも1個の修飾されていない核酸塩基と対合することができる、修飾されていないA、T、C、U、又はG以外の原子団である。「5-メチルシトシン」は、修飾された核酸塩基である。ユニバーサル塩基は、5個の未修飾核酸塩基のいずれの1個とも対形成可能な修飾された核酸塩基である。

【0067】

本明細書で使用される場合、「核酸塩基配列」は、各々、任意選択的に独立して、修飾されているか、又は未修飾であり、任意の糖又はヌクレオシド間結合修飾とは無関係であるような核酸塩基を含む、標的核酸又はオリゴヌクレオチドにおける連続する核酸塩基の順番を意味する。

【0068】

本明細書で使用される場合、参照配列番号「の核酸塩基配列」は、そのような配列番号で提供される核酸塩基配列のみを指し、したがって、別途示されない限り、参照配列番号に示される修飾の有無にかかわらず、各核酸塩基、各糖部分、及び各ヌクレオシド間結合は、独立して、修飾され得るか、又は未修飾であり得る化合物を含む。

【0069】

本明細書で使用される場合、「ヌクレオシド」は、核酸塩基及び糖部分を含む、化合物

10

20

30

40

50

又は化合物の断片を意味する。核酸塩基及び糖部分は、各々独立して、未修飾であるか、又は修飾されている。

【0070】

本明細書で使用される場合、「ヌクレオシドオーバーハング」は、2つのオリゴヌクレオチドのハイブリダイゼーションによって形成されたオリゴマー二本鎖のいずれか又は両方の末端にある対合していないヌクレオシドを指す。

【0071】

本明細書で使用される場合、「オリゴマー剤」とは、オリゴマー化合物、及び任意選択的に、第2のオリゴマー化合物などの1つ以上の追加の特徴を意味する。オリゴマー剤は、一本鎖オリゴマー化合物であり得るか、又は2つの相補的オリゴマー化合物によって形成されるオリゴマー二本鎖であり得る。

【0072】

本明細書で使用される場合、「オリゴマー化合物」とは、オリゴヌクレオチド、及び任意選択的に、コンジュゲート基又は末端基などの1つ以上の追加の特徴物を意味する。オリゴマー化合物は、第1のオリゴマー化合物と相補的な第2のオリゴマー化合物と対形成することができる、又は、対形成しないことができる。「一本鎖オリゴマー化合物」とは、対形成しないオリゴマー化合物である。

【0073】

本明細書で使用される場合、「オリゴマー二本鎖」という用語は、相補的な核酸塩基配列を有する2つのオリゴマー化合物によって形成される二本鎖を意味する。

【0074】

本明細書で使用される場合、「オリゴヌクレオチド」は、ヌクレオシド間結合を介して接続された、連結ヌクレオシドのポリマーを意味し、ここで、各ヌクレオシド及びヌクレオシド間結合は、修飾され得るか、又は未修飾であり得る。別途示されない限り、オリゴヌクレオチドは、8～50個の連結ヌクレオシドからなる。

【0075】

本明細書で使用される場合、「修飾オリゴヌクレオチド」は、少なくとも1つのヌクレオシド又はヌクレオシド間結合が修飾されている、オリゴヌクレオチドを意味する。本明細書で使用される場合、「未修飾オリゴヌクレオチド」は、いずれのヌクレオシド修飾も、ヌクレオシド間修飾も含まないオリゴヌクレオチドを意味する。

【0076】

本明細書で使用される場合、「医薬的に許容される担体又は希釈剤」は、動物への投与に用いるのに好適な任意の物質を意味する。ある特定のそのような担体は、医薬組成物を、例えば、対象による経口摂取のための丸剤、錠剤、糖衣錠、カプセル剤、液剤、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液、及びトローチ剤として製剤化することを可能にする。ある特定の実施形態では、医薬的に許容される担体又は希釈剤は、滅菌水、滅菌生理食塩水、滅菌緩衝液、又は滅菌人工脳脊髄液である。

【0077】

本明細書で使用される場合、「医薬的に許容される塩」は、化合物の生理学的及び医薬的に許容される塩を意味する。医薬的に許容される塩は、親化合物の望ましい生物学的活性を保持し、望ましくない毒物学的影響を与えない。

【0078】

本明細書で使用される場合、「医薬組成物」は、対象に投与するのに好適な物質の混合物を意味する。例えば、医薬組成物は、オリゴマー化合物と、滅菌水溶液と、を含むことができる。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、ある特定の細胞株における自由取り込みアッセイにおいて、活性を示す。

【0079】

本明細書で使用される場合、「プロドラッグ」は、対象又はその細胞内で第2の形態に変換される体外の第1の形態である治療剤を意味する。典型的には、対象内におけるプロドラッグの変換は、細胞若しくは組織に存在する酵素（例えば、内因性酵素若しくはウイ

10

20

30

40

50

ルス酵素)又は化学物質の作用によって、及び／又は生理学的条件によって促進される。本明細書で使用される場合、「プロドラッグ」は、対象に投与されるときに、活性又はより活性の高い化合物を形成するように代謝される化合物の不活性又はより活性の低い形態である。ある特定の実施形態では、プロドラッグは、細胞標的化部分及び少なくとも1つの活性化合物を含む。

【0080】

本明細書で使用される場合、「PrP^C」は、プリオンタンパク質(PrP)の正常な細胞形態を意味する。

【0081】

本明細書で使用される場合、「PrP^{Sc}」は、プリオンタンパク質のプロテアーゼ耐性の、疾患を引き起こす形態を意味する。

【0082】

本明細書で使用される場合、「RNA」は、RNA転写産物を意味し、別途定めがない限り、pre-mRNA及び成熟mRNAを含む。

【0083】

本明細書で使用される場合、「RNAi剤」は、少なくとも部分的に、RISC又はAGO2を介して、標的核酸及び／又は標的核酸によってコードされるタンパク質を調節するように作用する、アンチセンス化合物又はアンチセンス剤を意味する。RNAi剤としては、二本鎖siRNA、一本鎖RNA(ssRNAi)、及びmicroRNA模倣物を含むmicroRNAが挙げられるが、これらに限定されない。RNAi剤は、コンジュゲート基及び／又は末端基を含み得る。ある特定の実施形態では、RNAi剤は、標的核酸の量、活性、及び／又はスプライシングを調節する。RNAi剤という用語は、RNase Hを介して作用するアンチセンス剤を除外する。

【0084】

本明細書で使用される場合、「アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチド」は、標的配列と相補的であり、RNAi媒介性核酸還元上好適な少なくとも1つの化学修飾を含む領域を含むオリゴヌクレオチドを意味する。

【0085】

本明細書で使用される場合、「標準インビトロアッセイ」は、実施例2に記載されるアッセイ及びその合理的な変形を意味する。

【0086】

本明細書で使用される場合、同一の分子式の分子の集団の文脈における「ステレオランダムな」又は「ステレオランダムなキラル中心」は、ランダム立体化学的配置を有するキラル中心を意味する。例えば、ステレオランダムなキラル中心を含む分子集団において、ステレオランダムなキラル中心の(S)配置を有する分子の数は、ステレオランダムなキラル中心の(R)配置を有する分子の数と同じである場合がある(「ラセミ体」)が、必ずしも同じである必要はない。キラル中心の立体化学的配置は、立体化学的配置を制御するように設計されていない合成方法の結果である場合にはランダムであるとみなされる。ある特定の実施形態では、ステレオランダムなキラル中心は、ステレオランダムなホスホロチオエートヌクレオシド間結合である。

【0087】

本明細書で使用される場合、「安定化されたリン酸基」とは、DNA又はRNA上に天然に存在する5'-ホスフェートよりも代謝的に安定である5'-ホスフェート類似体を意味する。

【0088】

本明細書で使用される場合、「対象」は、ヒト又は非ヒト動物を意味する。ある特定の実施形態では、対象は、ヒトである。本明細書では、「対象」及び「動物」という用語は、互換的に使用される。

【0089】

本明細書で使用される場合、「糖部分」は、未修飾糖部分又は修飾された糖部分を意味

10

20

30

40

50

する。本明細書で使用される場合、「未修飾糖部分」は、RNAに見られるような2'-OH(H)β-D-リボシル糖部分(「未修飾RNA糖部分」)、又はDNAに見られるような2'-H(H)β-D-デオキシリボシル糖部分(「未修飾DNA糖部分」)を意味する。未修飾糖部分は、1'、3'、及び4'位のそれぞれに1個の水素、3'位に1個の酸素、並びに、5'位に2個の水素を有する。本明細書で使用される場合、「修飾された糖部分」又は「修飾された糖」は、修飾されたフラノシル糖部分又は糖サロゲートを意味する。

【0090】

本明細書で使用される場合、「糖サロゲート」は、核酸塩基を、オリゴヌクレオチドにおけるヌクレオシド間結合、コンジュゲート基、又は末端基などの別の基に結合し得るフラノシル部分以外を有する修飾された糖部分を意味する。糖サロゲートを含む修飾ヌクレオチドを、オリゴヌクレオチド中の1つ以上の位置に組み込むことが可能であり、このようなオリゴヌクレオチドは、相補性オリゴマー化合物又は標的核酸にハイブリダイズすることができる。

10

【0091】

本明細書で使用される場合、「症状」又は「特徴」は、疾患又は障害の存在又は程度を示す任意の身体的特徴又は検査結果を意味する。ある特定の実施形態では、症状は、対象又はその対象を診察若しくは検査する医療専門家に明らかである。ある特定の実施形態では、特徴は、死後試験を含むがこれに限定されない、侵襲性診断試験の際に明らかとなる。ある特定の実施形態では、特徴は、脳のMRIスキャン時に明らかとなる。ある特定の
実施形態では、症状及び特徴には、急速に進行する認知症、性格変化、運動失調、幻覚、ミオクローヌス(筋肉けいれん)、舞踏、自律神経障害、視力障害、不眠症、失明、言語喪失、昏睡、死亡、脳内の海綿状変化、異常なタンパク質凝集体の発達、神経細胞喪失、神経膠腫、及び神経細胞喪失のマーカーの存在が含まれる。本明細書で使用される場合、「標的核酸」及び「標的RNA」は、アンチセンス化合物が影響を及ぼすように設計される核酸を意味する。標的RNAは、mRNA転写産物を意味し、別途定めがない限り、pre-mRNA及びmRNAを含む。

20

【0092】

本明細書で使用される場合、「標的領域」とは、これとハイブリダイズするようにオリゴマー化合物が設計されている標的核酸の一部を意味する。

30

【0093】

本明細書で使用される場合、「末端基」は、オリゴヌクレオチドの末端に共有結合した、ある化学基、又は原子団を意味する。

【0094】

本明細書で使用される場合、「治療すること」は、本明細書に記載のオリゴマー剤、オリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤を投与することによって、対象の疾患又は状態を改善することを意味する。ある特定の実施形態では、対象を治療することは、治療の不在下で同じ症状に対する症状を改善する。ある特定の実施形態では、治療は、症状の重症度若しくは頻度を低減するか、又は症状の発症を遅延させるか、症状の進行を遅延させるか、又は症状の重症度若しくは頻度を遅延させる。

40

【0095】

本明細書で使用される場合、「治療有効量」とは、動物に治療効果を提供する医薬品又は組成物の量を意味する。例えば、治療有効量は、疾患の症状を改善する。

【0096】

特定の実施形態

本開示は、以下の非限定的な番号付けされた実施形態を提供するものである。

【0097】

実施形態1. オリゴマー化合物であって、オリゴマー化合物が、12~50個の連結ヌクレオシドからなる修飾されたオリゴヌクレオチドを含み、修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号20~175のうちのいずれかの核酸塩基配列の少なくとも

50

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、少なくとも 20 個、少なくとも 21 個、少なくとも 22 個、又は 23 個の連続する核酸塩基を含み、修飾されたオリゴヌクレオチドが、修飾された糖部分及び修飾されたヌクレオシド間結合から選択された少なくとも 1 つの修飾を含む、オリゴマー化合物。

【0098】

実施形態 2. 修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号 20～175 のうちのいずれかの核酸塩基配列を含む、実施形態 1 に記載のオリゴマー化合物。

【0099】

実施形態 3. 修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号 20～175 のうちのいずれかの核酸塩基配列からなる、請求項 1 に記載のオリゴマー化合物。

【0100】

実施形態 4. 修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号 1～9 のうちのいずれかの等長部分の核酸塩基配列に少なくとも 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、又は 100% 相補的である、実施形態 1～3 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー化合物。

【0101】

実施形態 5. 修飾されたオリゴヌクレオチドが、12～20、12～25、12～30、12～50、13～20、13～25、13～30、13～50、14～20、14～25、14～30、14～50、15～20、15～25、15～30、15～50、16～18、16～20、16～25、16～30、16～50、17～20、17～25、17～30、17～50、18～20、18～25、18～30、18～50、19～20、19～25、19～29、19～30、19～50、20～25、20～30、20～50、21～25、21～30、21～50、22～25、22～30、22～50、23～25、23～30、又は 23～50 個の連結ヌクレオシドからなる、実施形態 1～4 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー化合物。

【0102】

実施形態 6. 修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、

配列番号 1 の 839～895 の核酸塩基の等長部分、

配列番号 1 の 1179～1235 の核酸塩基の等長部分、

配列番号 1 の 1332～1371 の核酸塩基の等長部分、

配列番号 1 の 1383～1507 の核酸塩基の等長部分、

配列番号 1 の 1553～1660 の核酸塩基の等長部分、

配列番号 1 の 1672～1711 の核酸塩基の等長部分、

配列番号 1 の 1808～1915 の核酸塩基の等長部分、

配列番号 1 の 1978～2034 の核酸塩基の等長部分、

配列番号 1 の 2131～2238 の核酸塩基の等長部分、

配列番号 1 の 2284～2476 の核酸塩基の等長部分、

配列番号 1 の 2488～2586 の核酸塩基の等長部分、

配列番号 1 の 2505～2586 の核酸塩基の等長部分、

配列番号 1 の 2590～2790 の核酸塩基の等長部分、又は

配列番号 1 の 2624～2790 の核酸塩基の等長部分、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、少なくとも 20 個、少なくとも 21 個、少なくとも 22 個、又は 23 個の連続する核酸塩基と相補的である、実施形態 1～5 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー化合物。

【0103】

実施形態 7. 修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、

配列番号 45、46、及び 50、

配列番号 68、70、及び 72、
 配列番号 75 及び 76、
 配列番号 80、81、82、83、84、85、及び 86、
 配列番号 89、90、91、92、96、及び 97、
 配列番号 93 及び 98、
 配列番号 105、106、107、108、109、及び 110、
 配列番号 111、116、及び 117、
 配列番号 123、124、125、127、128、及び 133、
 配列番号 129、130、134、135、136、137、139、140、143
 、144、及び 145、
 配列番号 141、146、149、150、151、162、及び 164、
 配列番号 146、149、150、151、162、及び 164、
 配列番号 147、169、152、153、154、155、156、157、158
 、159、160、161、166、167、168、及び 175、並びに
 配列番号 153、154、155、156、157、158、159、160、161
 、166、167、168、及び 175、から選択される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、少なくとも 20 個、少なくとも 21 個、少なく
 とも 22 個、又は 23 個の連続する核酸塩基を含む、実施形態 1～6 のいずれか 1 つに記
 載のオリゴマー化合物。

10

20

【0104】

実施形態 8．修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、
 配列番号 45、46、及び 50、
 配列番号 68、70、及び 72、
 配列番号 75 及び 76、
 配列番号 80、81、82、83、84、85、及び 86、
 配列番号 89、90、91、92、96、及び 97、
 配列番号 93 及び 98、
 配列番号 105、106、107、108、109、及び 110、
 配列番号 111、116、及び 117、
 配列番号 123、124、125、127、128、及び 133、
 配列番号 129、130、134、135、136、137、139、140、143
 、144、及び 145、
 配列番号 141、146、149、150、151、162、及び 164、
 配列番号 146、149、150、151、162、及び 164、
 配列番号 147、169、152、153、154、155、156、157、158
 、159、160、161、166、167、168、及び 175、並びに
 配列番号 153、154、155、156、157、158、159、160、161
 、166、167、168、及び 175、から選択される核酸塩基配列を含むか、又はそ
 れらからなる、実施形態 1～6 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー化合物。

30

40

【0105】

実施形態 9．修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個のヌクレオシドが、修飾
 された糖部分を含む、実施形態 1～8 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー化合物。

【0106】

実施形態 10．修飾された糖部分が、二環式糖部分を含む、実施形態 9 に記載のオリゴ
 マー化合物。

【0107】

実施形態 11．二環式糖部分が、2' - 4' 架橋を含み、2' - 4' 架橋が、 $-O-CH_2-$
 及び $-O-CH(CH_3)-$ から選択される、実施形態 10 に記載のオリゴマー化合物

50

【 0 1 0 8 】

【 0 1 0 9 】

【 0 1 1 0 】

【 0 1 1 1 】

【 0 1 1 2 】

【 0 1 1 3 】

【 0 1 1 4 】

【 0 1 1 5 】

【 0 1 1 6 】

【 0 1 1 7 】

【 0 1 1 8 】

【 0 1 1 9 】

【 0 1 2 0 】

【 0 1 2 1 】

40

【0122】

実施形態26. 1つ以上のシトシン核酸塩基が、未修飾である、実施形態23又は24に記載のオリゴマー化合物。

【0123】

実施形態27. 修飾されたオリゴヌクレオチドが、5'-yfyfyfyfyfyfyfyfyfyfyfyfyfyfyfy-3'の糖モチーフを有し、各「y」が、2'-OMe糖部分を表し、各「f」が、2'-F糖部分を表す、実施形態1～26のいずれか1つに記載のオリゴマー化合物。

【0124】

実施形態28. オリゴマー化合物が、コンジュゲート基を含む、実施形態1～27のいずれか1つに記載のオリゴマー化合物。

10

【0125】

実施形態29. コンジュゲート基が、コンジュゲート部分及びコンジュゲートリンカーを含む、実施形態28に記載のオリゴマー化合物。

【0126】

実施形態30. コンジュゲート部分が、親油基である、実施形態29に記載のオリゴマー化合物。

【0127】

実施形態31. コンジュゲート部分が、C22アルキル、C20アルキル、C16アルキル、C10アルキル、C21アルキル、C19アルキル、C18アルキル、C17アルキル、C15アルキル、C14アルキル、C13アルキル、C12アルキル、C11アルキル、C9アルキル、C8アルキル、C7アルキル、C6アルキル、C5アルキル、C22アルケニル、C20アルケニル、C16アルケニル、C10アルケニル、C21アルケニル、C19アルケニル、C18アルケニル、C17アルケニル、C15アルケニル、C14アルケニル、C13アルケニル、C12アルケニル、C11アルケニル、C9アルケニル、C8アルケニル、C7アルケニル、C6アルケニル、又はC5アルケニルから選択される、実施形態29又は30に記載のオリゴマー化合物。

20

【0128】

実施形態32. コンジュゲートリンカーが、単結合からなる、実施形態29～31のいずれか1つに記載のオリゴマー化合物。

30

【0129】

実施形態33. コンジュゲートリンカーが、切断可能である、実施形態29～32のいずれか1つに記載のオリゴマー化合物。

【0130】

実施形態34. 末端基を含む、実施形態1～33のいずれか1つに記載のオリゴマー化合物。

【0131】

実施形態35. 末端基が、5'-安定化されたリン酸基である、実施形態34に記載のオリゴマー化合物。

【0132】

実施形態36. 5'-安定化されたリン酸基が、シクロプロピルホスホネート及びビニルホスホネートから選択される、実施形態35に記載のオリゴマー化合物。

40

【0133】

実施形態37. 修飾されたオリゴヌクレオチドが、アンチセンスオリゴヌクレオチドである、実施形態1～36のいずれか1つに記載のオリゴマー化合物。

【0134】

実施形態38. 修飾されたオリゴヌクレオチドが、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドである、実施形態1～37のいずれか1つに記載のオリゴマー化合物。

【0135】

実施形態39. 第1のオリゴマー化合物と、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドを含

50

む第2のオリゴマー化合物と、を含む、オリゴマー二本鎖であって、第1のオリゴマー化合物が、実施形態1～38のいずれか1つに記載のオリゴマー化合物である、オリゴマー二本鎖。

【0136】

実施形態40．第2のオリゴマー化合物が、12～50個の連結ヌクレオシドからなる第2の修飾されたオリゴヌクレオチドを含み、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分の核酸塩基配列と少なくとも90%相補的である少なくとも8個の核酸塩基の相補領域を含む、実施形態39に記載のオリゴマー二本鎖。

【0137】

実施形態41．第2のオリゴマー化合物が、12～50個の連結ヌクレオシドからなる第2の修飾されたオリゴヌクレオチドを含み、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分と少なくとも95%相補的である少なくとも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、少なくとも20個、又は21個の核酸塩基の相補領域を含む、実施形態39に記載のオリゴマー二本鎖。

【0138】

実施形態42．第2のオリゴマー化合物が、12～50個の連結ヌクレオシドからなる第2の修飾されたオリゴヌクレオチドを含み、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分と100%相補的である少なくとも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、少なくとも20個、又は21個の核酸塩基の相補領域を含む、実施形態39に記載のオリゴマー二本鎖。

【0139】

実施形態43．第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも1個のヌクレオシドが、修飾された糖部分を含む、実施形態39～42のいずれか1つに記載のオリゴマー二本鎖。

【0140】

実施形態44．修飾された糖部分が、二環式糖部分を含む、実施形態43に記載のオリゴマー二本鎖。

【0141】

実施形態45．二環式糖部分が、2'-4'架橋を含み、2'-4'架橋が、 $-O-CH_2-$ 及び $-O-CH(CH_3)-$ から選択される、実施形態44に記載のオリゴマー二本鎖。

【0142】

実施形態46．修飾された糖部分が、非二環式の修飾された糖部分である、実施形態43に記載のオリゴマー二本鎖。

【0143】

実施形態47．非二環式の修飾された糖部分が、2'-MOE糖部分、2'-OMe糖部分、又は2'-F糖部分である、実施形態46に記載のオリゴマー二本鎖。

【0144】

実施形態48．修飾された糖部分が、糖サロゲートである、実施形態43に記載のオリゴマー二本鎖。

【0145】

実施形態49．糖サロゲートが、モルホリノ、修飾されたモルホリノ、グリコール核酸(GNA)、6員テトラヒドロピラン(THP)、及びF-ヘキシトール核酸(F-HNA)から選択される、実施形態48に記載のオリゴマー二本鎖。

【0146】

10

20

30

40

50

【 0 1 4 7 】

【 0 1 4 8 】

【 0 1 4 9 】

【 0 1 5 0 】

【 0 1 5 1 】

【 0 1 5 2 】

【 0 1 5 3 】

【 0 1 5 4 】

【 0 1 5 5 】

【 0 1 5 6 】

【 0 1 5 7 】

【 0 1 5 8 】

18～30個の連結ヌクレオシドからなる第1の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第1のオリゴマー化合物であって、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号20～175のうちのいずれかの核酸塩基配列の少なくとも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1

7 個、少なくとも 18 個、少なくとも 19 個、少なくとも 20 個、少なくとも 21 個、少なくとも 22 個、又は 23 個の連続する核酸塩基を含む、第 1 のオリゴマー化合物と、

15 ～ 29 個の連結ヌクレオシドからなる第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第 2 のオリゴマー化合物であって、第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分の核酸塩基配列と少なくとも 90 % 相補的である少なくとも 8 個の核酸塩基の相補領域を含む、第 2 のオリゴマー化合物と、

を含む、オリゴマー二本鎖。

【0159】

実施形態 63 . オリゴマー二本鎖であって、

18 ～ 30 個の連結ヌクレオシドからなる第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第 1 のオリゴマー化合物であって、第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号 20 ～ 175 のうちのいずれか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、少なくとも 20 個、少なくとも 21 個、少なくとも 22 個、又は 23 個の連続する核酸塩基を含む、第 1 のオリゴマー化合物と、

15 ～ 29 個の連結ヌクレオシドからなる第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第 2 のオリゴマー化合物であって、第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号 176 ～ 331 のうちのいずれか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、少なくとも 20 個、又は 21 個の連続する核酸塩基を含み、第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分の核酸塩基配列と少なくとも 90 % 相補的である、第 2 のオリゴマー化合物と、

を含む、オリゴマー二本鎖。

【0160】

実施形態 64 . オリゴマー二本鎖であって、

23 個の連結ヌクレオシドからなる第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第 1 のオリゴマー化合物であって、配列番号 20 ～ 175 のうちのいずれかの核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有する、第 1 のオリゴマー化合物と、

21 個の連結ヌクレオシドからなる第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第 2 のオリゴマー化合物であって、第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドが、配列番号 176 ～ 331 のうちのいずれかの核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有し、第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分の核酸塩基配列と少なくとも 90 % 相補的である、第 2 のオリゴマー化合物と、

を含む、オリゴマー二本鎖。

【0161】

実施形態 65 . 第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分の核酸塩基配列と 100 % のうちの少なくとも 95 % 相補的である、実施形態 62 ～ 64 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー二本鎖。

【0162】

実施形態 66 . 第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドが、5' - 安定化リン酸基を含む、実施形態 62 ～ 65 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー二本鎖。

【0163】

実施形態 67 . 5' - 安定化されたリン酸基が、シクロプロピルホスホネート又はビニルホスホネートを含む、実施形態 66 に記載のオリゴマー二本鎖。

【0164】

実施形態 68 . 第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個のヌクレオシド

10

20

30

40

50

及び第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも1個のヌクレオシドが、各々独立して、修飾された糖部分を含む、実施形態62～67のいずれか1つに記載のオリゴマー二本鎖。

【0165】

実施形態69. 修飾された糖部分が、二環式糖部分を含む、実施形態68に記載のオリゴマー二本鎖。

【0166】

実施形態70. 二環式糖部分が、2'-4'架橋を含み、2'-4'架橋が、 $-O-CH_2-$ 及び $-O-CH(CH_3)-$ から選択される、実施形態69に記載のオリゴマー二本鎖。

10

【0167】

実施形態71. 第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも1個のヌクレオシド及び第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも1個のヌクレオシドが、各々独立して、非二環式の修飾された糖部分を含む、実施形態62～70のいずれか1つに記載のオリゴマー二本鎖。

【0168】

実施形態72. 非二環式の修飾された糖部分が、2'-MOE糖部分、2'-OMe糖部分、又は2'-F糖部分である、実施形態71に記載のオリゴマー二本鎖。

【0169】

実施形態73. 第1の修飾されたオリゴヌクレオチド又は第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも1個のヌクレオシドが、各々独立して、糖サロゲートを含む、実施形態62～72のいずれか1つに記載のオリゴマー二本鎖。

20

【0170】

実施形態74. 糖サロゲートが、モルホリノ、修飾されたモルホリノ、グリコール核酸(GNA)、6員テトラヒドロピラン(THP)、及びF-ヘキシトール核酸(F-HNA)から選択される、実施形態73に記載のオリゴマー二本鎖。

【0171】

実施形態75. 第1の修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの修飾されたヌクレオシド間結合を含む、実施形態62～74のいずれか1つに記載のオリゴマー二本鎖。

30

【0172】

実施形態76. 第2の修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの修飾されたヌクレオシド間結合を含む、実施形態62～75のいずれか1つに記載のオリゴマー二本鎖。

【0173】

実施形態77. 少なくとも1つの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、実施形態75又は76に記載のオリゴマー二本鎖。

【0174】

実施形態78. 少なくとも1つの修飾されたヌクレオシド間結合が、メシルホスホロアミデートヌクレオシド間結合である、実施形態75又は76に記載のオリゴマー二本鎖。

40

【0175】

実施形態79. 第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、独立して、ホスホジエステルヌクレオシド間結合及びホスホロチオエートヌクレオシド間結合から選択される、実施形態75又は77に記載のオリゴマー二本鎖。

【0176】

実施形態80. 第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、独立して、ホスホジエステルヌクレオシド間結合及びメシルホスホロアミデートヌクレオシド間結合から選択される、実施形態75又は78に記載のオリゴマー二本鎖。

【0177】

実施形態81. 第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、独立

50

して、ホスホジエステルヌクレオシド間結合及びホスホロチオエートヌクレオシド間結合から選択される、実施形態 75、76、77、79、又は 80 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー二本鎖。

【0178】

実施形態 82．第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、独立して、ホスホジエステルヌクレオシド間結合及びメシルホスホロアミデートヌクレオシド間結合から選択される、実施形態 75、76、78、79、又は 80 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー二本鎖。

【0179】

実施形態 83．第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドが、5' - s s o o o o o o o o o o o o o o s s - 3' の骨格モチーフを有し、各「s」が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、各「o」が、ホスホジエステルヌクレオシド間結合である、実施形態 62～82 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー二本鎖。

【0180】

実施形態 84．第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドが、5' - s s o o o o o o o o o o o o o o s s - 3' の骨格モチーフを有し、各「s」が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、各「o」が、ホスホジエステルヌクレオシド間結合である、実施形態 62～83 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー二本鎖。

【0181】

実施形態 85．第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチド及び第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドが、各々独立して、少なくとも 1 つの修飾された核酸塩基を含む、実施形態 62～84 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー二本鎖。

【0182】

実施形態 86．少なくとも 1 つの修飾された核酸塩基が、5-メチルシトシンである、実施形態 85 に記載のオリゴマー二本鎖。

【0183】

実施形態 87．各シトシンが、5-メチルシトシンである、実施形態 85 又は 86 に記載のオリゴマー二本鎖。

【0184】

実施形態 88．第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチド及び第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドが、各々独立して、未修飾である 1 つ以上のシトシン核酸塩基を含む、実施形態 85 又は 86 に記載のオリゴマー二本鎖。

【0185】

実施形態 89．第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも 1 つのヌクレオシドが、2'-F 糖部分を含み、少なくとも 1 つのヌクレオシドが、

5' 末端から 2 若しくは 14 位、

5' 末端から 2、6、若しくは 14 位、

5' 末端から 2、14、若しくは 16 位、

5' 末端から 2、6、14、若しくは 16 位、又は

5' 末端から 2、6、8、9、14、若しくは 16 位にある、実施形態 62～88 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー二本鎖。

【0186】

実施形態 90．第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシドが、各々、2'-F 糖部分を含み、ヌクレオシドが、

5' 末端から 2 及び 14 位、

5' 末端から 2、6、及び 14 位、

5' 末端から 2、14、及び 16 位、

5' 末端から 2、6、14、及び 16 位、又は

5' 末端から 2、6、8、9、14、及び 16 位にある、実施形態 62～88 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー二本鎖。

10

20

30

40

50

実施形態 102. コンジュゲート基が、修飾されたヌクレオシド間結合を介して第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドに結合されている、実施形態 97 又は 98 に記載のオリゴマー二本鎖。

【0199】

実施形態 103. コンジュゲート基が、C22 アルキル、C20 アルキル、C16 アルキル、C10 アルキル、C21 アルキル、C19 アルキル、C18 アルキル、C17 アルキル、C15 アルキル、C14 アルキル、C13 アルキル、C12 アルキル、C11 アルキル、C9 アルキル、C8 アルキル、C7 アルキル、C6 アルキル、C5 アルキル、C22 アルケニル、C20 アルケニル、C16 アルケニル、C10 アルケニル、C21 アルケニル、C19 アルケニル、C18 アルケニル、C17 アルケニル、C15 アルケニル、C14 アルケニル、C13 アルケニル、C12 アルケニル、C11 アルケニル、C9 アルケニル、C8 アルケニル、C7 アルケニル、C6 アルケニル、又は C5 アルケニルを含む、実施形態 97～102 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー二本鎖。

10

【0200】

実施形態 104. 第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドが、末端基を含む、実施形態 39～103 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー二本鎖。

【0201】

実施形態 105. 末端基が、脱塩基糖部分である、実施形態 104 に記載のオリゴマー二本鎖。

【0202】

実施形態 106. 第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドが、10～25、10～30、10～50、12～20、12～25、12～30、12～50、13～20、13～25、13～30、13～50、14～20、14～25、14～30、14～50、15～20、15～25、15～30、15～50、16～18、16～20、16～25、16～30、16～50、17～20、17～25、17～30、17～50、18～20、18～25、18～30、18～50、19～20、19～25、19～30、19～50、20～25、20～30、20～50、21～25、21～30、21～50、22～25、22～30、22～50、23～25、23～30、又は 23～50 個の連結ヌクレオシドからなる、実施形態 39～105 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー二本鎖。

20

30

【0203】

実施形態 107. 第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドが、23 個の連結ヌクレオシドからなり、第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドが、21 個の連結ヌクレオシドからなる、実施形態 39～106 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー二本鎖。

【0204】

実施形態 108. アンチセンス剤であって、アンチセンス剤が、実施形態 39～107 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー二本鎖である、アンチセンス剤。

【0205】

実施形態 109. アンチセンス剤が、RISC/AgO2 の活性化によって PRNP RNA の量を低減することができる RNAi 剤である、実施形態 108 に記載のアンチセンス剤。

40

【0206】

実施形態 110. 集団が、特定の立体化学的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されたオリゴヌクレオチドについてキラル濃縮されている、実施形態 39～107 に記載のオリゴマー二本鎖の集団。

【0207】

実施形態 111. 集団が、各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合において特定の独立して選択された立体化学的配置を有する修飾されたオリゴヌクレオチドについてキラル濃縮されている、実施形態 110 に記載の集団。

【0208】

50

実施形態 112. 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おいて (Rp) 配置を有し、かつ残りのホスホロチオエートヌクレオシド間結合の各々において (Sp) 配置を有する修飾されたオリゴヌクレオチドについてキラル的に濃縮されているか、又は集団が、各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合で (Sp) 配置を有する修飾されたオリゴヌクレオチドについて、若しくは各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合で (Rp) 配置を有する修飾されたオリゴヌクレオチドについてキラル濃縮されている、実施形態 110 に記載の集団。

【0209】

実施形態 113. 修飾されたオリゴヌクレオチドのホスホロチオエートヌクレオシド間結合の全てが、ステレオランダムである、実施形態 1～38 のいずれか 1 つに記載の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物の集団。

10

【0210】

実施形態 114. 第 1 のオリゴマー化合物の修飾されたオリゴヌクレオチドのホスホロチオエートヌクレオシド間結合の全てが、ステレオランダムである、実施形態 39～107 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー二本鎖の集団。

【0211】

実施形態 115. 第 2 のオリゴマー化合物の第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドのホスホロチオエートヌクレオシド間結合の全てが、ステレオランダムである、実施形態 114 に記載のオリゴマー二本鎖の集団。

20

【0212】

実施形態 116. 実施形態 1～38 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー化合物、実施形態 39～107 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー二本鎖、実施形態 108 若しくは 109 に記載のアンチセンス剤、又は実施形態 110～115 のいずれか 1 つに記載の集団と、医薬的に許容される希釈剤若しくは担体と、を含む、医薬組成物。

【0213】

実施形態 117. 医薬的に許容される希釈剤が、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) 又は人工脳脊髄液 (aCSF) である、実施形態 116 に記載の医薬組成物。

【0214】

実施形態 118. 医薬組成物が、実施形態 1～38 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー化合物、実施形態 39～107 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー二本鎖、実施形態 108 若しくは 109 に記載のアンチセンス剤、又は実施形態 110～115 のいずれか 1 つに記載の集団と、aCSF と、から本質的になる、実施形態 117 に記載の医薬組成物。

30

【0215】

実施形態 119. 医薬組成物が、実施形態 1～38 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー化合物、実施形態 39～107 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー二本鎖、実施形態 108 若しくは 109 に記載のアンチセンス剤、又は実施形態 110～115 のいずれか 1 つに記載の集団と、PBS と、から本質的になる、実施形態 117 に記載の医薬組成物。

【0216】

実施形態 120. 対象に、実施形態 1～38 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー化合物、実施形態 39～107 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー二本鎖、実施形態 108 若しくは 109 に記載のアンチセンス剤、実施形態 110～115 のいずれか 1 つに記載の集団、又は実施形態 116～119 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

40

【0217】

実施形態 121. 対象が、プリオン病を有する、実施形態 120 に記載の方法。

【0218】

実施形態 122. 対象が、シヌクレイノパチーを有する、実施形態 120 に記載の方法。

【0219】

実施形態 123. 対象が、タウオパチーを有する、実施形態 120 に記載の方法。

50

【0220】

実施形態124. 対象が、クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）、ゲルストマン・シュトラウサー・シェインカー症候群、致命的な家族性不眠症、クールー、アルツハイマー病、パーキンソン病、レビー小体を伴う認知症、Tau変異に関連する前頭側頭型認知症、ピック病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底神経変性症、又は慢性外傷性脳症（CTE）を有する、実施形態120に記載の方法。

【0221】

実施形態125. PrPに関連する神経変性疾患を治療する方法であって、PrPに関連する神経変性疾患を有するか、又はそれを発症するリスクのある対象に、治療有効量の実施形態1～38のいずれか1つに記載のオリゴマー化合物、実施形態39～107のい
10
ずれか1つに記載のオリゴマー二本鎖、実施形態108若しくは109に記載のアンチセンス剤、実施形態110～115のいずれか1つに記載の集団、又は実施形態116～119のいずれか1つに記載の医薬組成物を投与することを含み、それによって、PrPに関連する神経変性疾患を治療する、方法。

【0222】

実施形態126. PrPに関連する神経変性疾患が、プリオン病である、実施形態125に記載の方法。

【0223】

実施形態127. PrPに関連する神経変性疾患が、シヌクレイノパチーである、実施形態125に記載の方法。
20

【0224】

実施形態128. PrPと関連する神経変性疾患が、タウオパチーである、実施形態125に記載の方法。

【0225】

実施形態129. PrPと関連する神経変性疾患が、クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）、ゲルストマン・シュトラウサー・シェインカー症候群、致命的な家族性不眠症、クールー、アルツハイマー病、パーキンソン病、レビー小体を伴う認知症、Tau変異に関連する前頭側頭型認知症、ピック病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底神経変性症、又は慢性外傷性脳症（CTE）である、実施形態125に記載の方法。

【0226】

実施形態130. CJDが、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）、古典的クロイツフェルト・ヤコブ病（cCJD）、家族性クロイツフェルト・ヤコブ病（fCJD）、又は散発性クロイツフェルト・ヤコブ病（sCJD）である、実施形態129に記載の方法。
30

【0227】

実施形態131. PrPに関連する神経変性疾患の少なくとも1つの症状又は特徴が、改善される、実施形態125に記載の方法。

【0228】

実施形態132. 少なくとも1つの症状又は特徴が、急速に進行する認知症、性格変化、運動失調、幻覚、ミオクロヌス（筋肉けいれん）、舞踏病、自律神経障害、視覚障害、不眠症、失明、言語喪失、昏睡、死亡、脳内の海綿状変化、異常なタンパク質凝集体の発達、神経細胞喪失、神経膠質症、又は神経細胞喪失のマーカーの存在である、実施形態131に記載の方法。
40

【0229】

実施形態133. 実施形態1～38のいずれか1つに記載のオリゴマー化合物、実施形態39～107のいずれか1つに記載のオリゴマー二本鎖、実施形態108若しくは109に記載のアンチセンス剤、実施形態110～115のいずれか1つに記載の集団、又は実施形態116～119のいずれか1つに記載の医薬組成物を投与することが、急速に進行する認知症、性格変化、運動失調、幻覚、ミオクロヌス（筋肉けいれん）、舞踏病、自律神経障害、視力障害、不眠、失明、言語喪失、昏睡、脳内の海綿状変化、異常なタン
50

パク質凝集体の発達、神経細胞喪失、若しくは神経膠症の発症若しくは進行を低減させるか、若しくは遅延させるか、又は死を遅延させるか、又は神経細胞喪失のマーカの存在を低減させる、実施形態 125～132 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0230】

実施形態 134. 実施形態 1～38 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー化合物、実施形態 39～107 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー二本鎖、実施形態 108 若しくは 109 に記載のアンチセンス剤、実施形態 110～115 のいずれか 1 つに記載の集団、又は実施形態 116～119 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物が、中枢神経系に、又は全身的に投与される、実施形態 120～133 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0231】

実施形態 135. 実施形態 1～38 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー化合物、実施形態 39～107 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー二本鎖、実施形態 108 若しくは 109 に記載のアンチセンス剤、実施形態 110～115 のいずれか 1 つに記載の集団、又は実施形態 116～119 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物が、髄腔内に投与される、実施形態 120～134 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0232】

実施形態 136. 対象が、ヒトである、実施形態 120～135 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0233】

実施形態 137. 細胞において PRNP RNA を低減する方法であって、細胞を、実施形態 1～38 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー化合物、実施形態 39～107 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー二本鎖、実施形態 108 若しくは 109 に記載のアンチセンス剤、実施形態 110～115 のいずれか 1 つに記載の集団、又は実施形態 116～119 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物と接触させることを含む、方法。

【0234】

実施形態 138. 細胞においてプリオンタンパク質を低減する方法であって、細胞を、実施形態 1～38 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー化合物、実施形態 39～107 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー二本鎖、実施形態 108 若しくは 109 に記載のアンチセンス剤、実施形態 110～115 のいずれか 1 つに記載の集団、又は実施形態 116～119 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物と接触させることを含む、方法。

【0235】

実施形態 139. 細胞が、ニューロン又はグリア細胞である、実施形態 137 又は 138 に記載の方法。

【0236】

実施形態 140. グリア細胞が、アストロサイトである、実施形態 139 に記載の方法。

【0237】

実施形態 141. 細胞が、ヒト細胞である、実施形態 137～140 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0238】

実施形態 142. PrP に関連する神経変性疾患を治療するための、実施形態 1～38 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー化合物、実施形態 39～107 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー二本鎖、実施形態 108 若しくは 109 に記載のアンチセンス剤、実施形態 110～115 のいずれか 1 つに記載の集団、又は実施形態 116～119 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物の使用。

【0239】

実施形態 143. PrP に関連する神経変性疾患を治療するための薬剤の製造における、実施形態 1～38 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー化合物、実施形態 39～107 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー二本鎖、実施形態 108 若しくは 109 に記載のアンチセンス剤、実施形態 110～115 のいずれか 1 つに記載の集団、又は実施形態 116～

10

20

30

40

50

119のいずれか1つに記載の医薬組成物の使用。

【0240】

実施形態144. PrPに関連する神経変性疾患が、プリオン病である、実施形態142又は143に記載の使用。

【0241】

実施形態145. PrPに関連する神経変性疾患が、シヌクレイノパチーである、実施形態142又は143に記載の使用。

【0242】

実施形態146. PrPに関連する神経変性疾患が、タウオパチーである、実施形態142又は143に記載の使用。

10

【0243】

実施形態147. PrPに関連する神経変性疾患が、クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)、ゲルストマン-シュトラウスラー-シェインカー症候群、致命的な家族性不眠症、クールー、アルツハイマー病、パーキンソン病、レビー小体を伴う認知症、Tau変異に関連する前頭側頭型認知症、ピック病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底神経変性症、又は慢性外傷性脳症(CTE)である、実施形態142又は143に記載の使用。

【0244】

I. ある特定のオリゴヌクレオチド

PRNP RNAと相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドと、任意選択的に、アンチセンスオリゴヌクレオチドと相補的なセンスオリゴヌクレオチドと、を含むオリゴマー化合物が、本明細書で提供される。アンチセンスオリゴヌクレオチド及びセンスオリゴヌクレオチドは、典型的には、少なくとも1つの修飾されたヌクレオシド及び／又は少なくとも1つの修飾されたヌクレオシド間結合を含む。アンチセンスオリゴヌクレオチド及び／又はセンスオリゴヌクレオチドでの使用に好適な、ある特定の修飾されたヌクレオシド及び修飾されたヌクレオシド間結合は、以下に記載されている。

20

【0245】

A. ある特定の修飾されたヌクレオシド

修飾されたヌクレオシドは、修飾された糖部分若しくは修飾された核酸塩基又は修飾された糖部分及び修飾された核酸塩基の両方を含む。以下の修飾された糖部分及び／又は以下の修飾された核酸塩基を含む修飾されたヌクレオシドは、アンチセンスオリゴヌクレオチド及び／又はセンスオリゴヌクレオチドに組み込まれ得る。

30

【0246】

1. 修飾された糖部分

ある特定の実施形態では、糖部分は、非二環式の修飾された糖部分である。ある特定の実施形態では、修飾された糖部分は、二環式又は三環式糖部分である。ある特定の実施形態では、修飾された糖部分は、糖サロゲートである。そのような糖サロゲートは、修飾された糖部分の他の種類のものに対応する1つ以上の置換を含み得る。

【0247】

ある特定の実施形態では、修飾された糖部分は、2'、3'、4'、及び／又は5'位に置換基を含むが、これらに限定されない、1つ以上の非環式置換基を含む非二環式の修飾されたフラノシル糖部分である。ある特定の実施形態では、フラノシル糖部分は、リボシル糖部分である。ある特定の実施形態では、非二環式の修飾された糖部分の1つ以上の非環式置換基は、分岐である。

40

【0248】

ある特定の実施形態では、非二環式の修飾された糖部分は、2'に置換基を含む。修飾された糖部分の2'位に好適な置換基の例には、-F、-OCH₃(「OMe」又は「O-メチル」)、及び-O(CH₂)₂OCH₃(「MOE」)が含まれるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、2'-置換基は、ハロ、アリル、アミノ、アジド、SH、CN、OCN、CF₃、OCF₃、O-C₁-C₁₀アルコキシ、O-C₁-C₁₀置換アルコキシ、O-C₁-C₁₀アルキル、O-C₁-C₁₀置換アルキル、S-ア

50

ルキル、 $N(R_m)$ -アルキル、 O -アルケニル、 S -アルケニル、 $N(R_m)$ -アルケニル、 O -アルキニル、 S -アルキニル、 $N(R_m)$ -アルキニル、 O -アルキレニル、 O -アルキル、アルキニル、アルカリル、アラルキル、 O -アルカリル、 O -アラルキル、 $O(CH_2)_2SCH_3$ 、 $O(CH_2)_2ON(R_m)(R_n)$ 又は $OCH_2C(=O)-N(R_m)(R_n)$ から選択され、各 R_m 及び R_n は、独立して、 H 、アミノ保護基、又は置換若しくは非置換 C_1-C_{10} アルキル、 $-O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$ (「DMAOE」)、 $2'-O(CH_2)_2O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ (「DMAEOE」)、Cook et al., U. S. 6, 531, 584、Cook et al., U. S. 5, 859, 221、及び Cook et al., U. S. 6, 005, 087 に記載される $2'$ -置換基である。これらの $2'$ -置換基のある特定の実施形態は、ヒド 10
ロキシル、アミノ、アルコキシ、カルボキシ、ベンジル、フェニル、ニトロ(NO_2)、チオール、チオアルコキシ、チオアルキル、ハロゲン、アルキル、アリール、アルケニル、及びアルキニルから独立して選択される 1 個以上の置換基で更に置換され得る。

【0249】

ある特定の実施形態では、 $2'$ -置換非二環式の修飾されたヌクレオシドは、 F 、 NH_2 、 N_3 、 OCF_3 、 OCH_3 、 $O(CH_2)_3NH_2$ 、 $CH_2CH=CH_2$ 、 $OCH_2CH=CH_2$ 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $O(CH_2)_2SCH_3$ 、 $O(CH_2)_2ON(R_m)(R_n)$ 、 $O(CH_2)_2O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 及び N -置換アセトアミド($OCH_2C(=O)-N(R_m)(R_n)$) から選択される非架橋 $2'$ -置換基を含む糖部分を含み、式中、各 R_m 及び R_n は、独立して、 H 、アミノ保護基、又は置換若しくは 20
非置換の C_1-C_{10} アルキルである。

【0250】

ある特定の実施形態では、修飾されたヌクレオシドの $2'$ -置換糖部分は、 F 、 OCF_3 、 OCH_3 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $O(CH_2)_2SCH_3$ 、 $O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$ 、 $O(CH_2)_2O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、 $O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$ (「DMAOE」)、 $O(CH_2)_2O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ (「DMAEOE」) 及び $OCH_2C(=O)-N(H)CH_3$ (「NMA」) から選択される $2'$ 置換基を含む。

【0251】

ある特定の実施形態では、 $2'$ -置換非二環式の修飾されたヌクレオシドは、 F 、 $OC 30$
 H_3 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $O(CH_2)_2SCH_3$ 、 $O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$ 、 $O(CH_2)_2O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、及び $OCH_2C(=O)-N(H)CH_3$ (「NMA」) から選択される非架橋 $2'$ 置換基を含む糖部分を含む。

【0252】

ある特定の実施形態では、修飾されたヌクレオシドの $2'$ -置換糖部分は、 F 、 $OCH 3$ 、及び $OCH_2CH_2OCH_3$ から選択される $2'$ -置換基を含む。

【0253】

ある特定の実施形態では、修飾されたフラノシル糖部分、及び、このような修飾されたフラノシル糖部分を組み込むヌクレオシドは、異性体構造により更に定義される。例えば、 $2'$ -デオキシフラノシル糖部分は、自然に存在する β -D-デオキシリボシル構造以外 40
の、7つの異性体構造を取り得る。このような修飾された糖部分は、例えば、本明細書に参照により組み込まれる、WO 2019/157531 に記載されている。 $2'$ -修飾された糖部分は、 $2'$ -デオキシフラノシル糖部分と比較して、 $2'$ 位に、追加のキラル中心を有する。したがって、そのような糖部分は、合計で 16 種類の、取り得る異性体構造を有する。本明細書に記載される修飾されたフラノシル糖部分は、別途定めがない限り、 β -D-リボシル異性体配置にある。

【0254】

ある特定の実施形態では、非二環式の修飾された糖部分は、 $4'$ 位に置換基を含む。修飾された糖部分の $4'$ 位に好適な置換基の例としては、アルコキシ (例えば、メトキシ)、アルキル、及び Manoharan et al., WO 2015/106128 に記 50

載されるものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0255】

ある特定の実施形態では、非二環式の修飾された糖部分は、3'位に置換基を含む。修飾された糖部分の3'位に好適な置換基群の例としては、アルコキシ（例えば、メトキシ）、アルキル（例えば、メチル、エチル）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0256】

ある特定の実施形態では、非二環式の修飾された糖部分は、5'位に置換基を含む。修飾された糖部分の5'位に好適な置換基群の例としては、ビニル、アルコキシ（例えば、メトキシ）、アルキル（例えば、メチル（R又はS）、エチル）が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0257】

ある特定の実施形態では、非二環式の修飾された糖部分は、2つ以上の非架橋糖置換基、例えば、2'-F-5'-メチル糖部分、並びにMigawa et al., WO2008/101157及びRajeev et al., US2013/0203836に記載される修飾された糖部分及び修飾されたヌクレオシドを含む。

【0258】

天然に存在する核酸では、糖は、互いに3'から5'に結合される。ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、例えば、2'又は逆に5'から3'に、交互の位置で結合された1つ以上のヌクレオシド又は糖部分を含む。例えば、結合が2'位にある場合、2'-置換基は、代わりに3'位にあり得る。

20

【0259】

ある特定の修飾された糖部分は、フラノシル環の2個の原子を架橋して第2の環を形成する置換基を含み、二環式糖部分をもたらす。ある特定の実施形態では、二環式糖部分は、4'位と2'位のフラノース環原子間の架橋を含む。そのような4'から2'への架橋糖置換基の例には、4'-CH₂-2'、4'-(CH)₂-2'、4'-(CH)₃-2'、4'-CH₂-O-2'（「LNA」）、4'-CH-S-2'、4'-(CH)₂-O-2'（「ENA」）、4'-CH(CH₃)-O-2'（S配置の場合、「拘束エチル」又は「cEt」と称される）、4'-CH₂-O-CH₂-2'、4'-CH-N(R)-2'、4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2'（「拘束MOE」又は「cMOE」）及びそれらの類似体（例えば、Seth et al., U.S. 7, 399, 845、Bhat et al., U.S. 7, 569, 686、Swayze et al., U.S. 7, 741, 457、及びSwayze et al., U.S. 8, 022, 193を参照のこと）、4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2'及びその類似体（例えば、Seth et al., U.S. 8, 278, 283を参照のこと）、4'-CH₂-N(OCH₃)-2'及びその類似体（例えば、Prakash et al., U.S. 8, 278, 425を参照のこと）、4'-CH₂-O-N(CH₃)-2'（例えば、Allerson et al., U.S. 7, 696, 345及びAllerson et al., U.S. 8, 124, 745を参照のこと）、4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2'（例えば、Zhou, et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134を参照のこと）、4'-CH₂-C(=CH₂)-2'及びその類似体（例えば、Seth et al., U.S. 8, 278, 426を参照のこと）、4'-C(R_aR_b)-N(R)-O-2'、4'-C(R_aR_b)-O-N(R)-2'、4'-CH-O-N(R)-2'、並びに4'-CH-N(R)-O-2'が挙げられるが、これらに限定されず、各R、R_a、及びR_bは、独立して、H、保護基、又はC₁-C₁₂アルキルである（例えば、Imanishi et al., U.S. 7, 427, 672を参照のこと）。

30

40

【0260】

ある特定の実施形態では、そのような4'から2'への架橋は、独立して、-[C(R_a)(R_b)]_n-、-[C(R_a)(R_b)]_n-O-、-C(R_a)=C(R_b)-、-C(R_a)=N-、-C(=NR_a)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-

50

—Si(R_a)₂—、—S(=O)_x—、及び—N(R_a)—から独立して選択される1～4個の連結基を含み、

式中、

xが、0、1、又は2であり、

nが、1、2、3、又は4であり、

各R_a及びR_bが、独立して、H、保護基、ヒドロキシル、C₁—C₁₂アルキル、置換C₁—C₁₂アルキル、C₂—C₁₂アルケニル、置換C₂—C₁₂アルケニル、C₂—C₁₂アルキニル、置換C₂—C₁₂アルキニル、C₅—C₂₀アリール、置換C₅—C₂₀アリール、複素環ラジカル、置換複素環ラジカル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、C₅—C₇脂環式ラジカル、置換C₅—C₇脂環式ラジカル、ハロゲン、OJ₁、NJ₁J₂、SJ₁、N₃、COOJ₁、アシル(C(=O)—H)、置換アシル、CN、スルホニル(S(=O)₂—J₁)、又はスルホキシル(S(=O)—J₁)であり、各J₁及びJ₂が、独立して、H、C₁—C₁₂アルキル、置換C₁—C₁₂アルキル、C₂—C₁₂アルケニル、置換C₂—C₁₂アルケニル、C₂—C₁₂アルキニル、置換C₂—C₁₂アルキニル、C₅—C₂₀アリール、置換C₅—C₂₀アリール、アシル(C(=O)—H)、置換アシル、複素環ラジカル、置換複素環ラジカル、C₁—C₁₂アミノアルキル、置換C₁—C₁₂アミノアルキル、又は保護基である。

10

【0261】

追加の二環式糖部分は、当該技術分野で既知であり、例えば、Freier et al., Nucleic Acids Research, 1997, 25(22), 4429—4443、Albaek et al., J. Org. Chem., 2006, 71, 7731—7740、Singh et al., Chem. Commun., 1998, 4, 455—456、Koshkin et al., Tetrahedron, 1998, 54, 3607—3630、Wahlestedt et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2000, 97, 5633—5638、Kumar et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219—2222、Singh et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035—10039、Srivastava et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 8362—8379、Elayadi et al., Curr. Opinion Inven. Drugs, 2001, 2, 558—561、Braasch et al., Chem. Biol., 2001, 8, 1—7、Orum et al., Curr. Opinion Mol. Ther., 2001, 3, 239—243、Wengel et al., U. S. 7, 053, 207、Imanishi et al., U. S. 6, 268, 490、Imanishi et al., U. S. 6, 770, 748、Imanishi et al., U. S. RE44, 779、Wengel et al., U. S. 6, 794, 499、Wengel et al., U. S. 6, 670, 461、Wengel et al., U. S. 7, 034, 133、Wengel et al., U. S. 8, 080, 644、Wengel et al., U. S. 8, 034, 909、Wengel et al., U. S. 8, 153, 365、Wengel et al., U. S. 7, 572, 582、及びRamasaamy et al., U. S. 6, 525, 191、Torsten et al., WO 2004/106356、Wengel et al., WO 1999/014226、Seth et al., WO 2007/134181、Seth et al., U. S. 7, 547, 684、Seth et al., U. S. 7, 666, 854、Seth et al., U. S. 8, 088, 746、Seth et al., U. S. 7, 750, 131、Seth et al., U. S. 8, 030, 467、Seth et al., U. S. 8, 268, 980、Seth et al., U. S. 8, 546, 556、Seth et al., U. S. 8, 530, 640、Migawa et al., U. S. 9, 012, 421、Seth et al., U. S. 8, 501, 805、Allerson et al., US2008

20

30

40

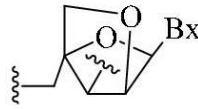
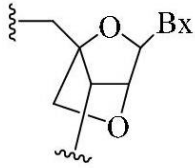
50

／0039618、及びMigawa et al., US2015/0191727を参照されたい。

【0262】

ある特定の実施形態では、二環式糖部分及びそのような二環式糖部分を組み込むヌクレオシドは、異性体配置によって更に定義される。例えば、LNAヌクレオシド（本明細書に記載される）は、 α -L配置又は β -D配置にあり得る。

【化1】



LNA(β -D-配置) 架橋=4'-CH₂-O-2'

α -L-LNA(α -L-配置)架橋=4'-CH₂-O-2'

10

【0263】

α -L-メチレンオキシ(4'-CH₂-O-2')又は α -L-LNA二環式ヌクレオシドは、アンチセンス活性を示したオリゴヌクレオチドに組み込まれている(Frieden et al., Nucleic Acids Research, 2003, 21, 6365-6372)。siRNAへのロックド核酸の付加は、血清中のsiRNAの安定性を増加させ、オフターゲット効果を低減することが示されている(Elmen, J. et al., (2005) Nucleic Acids Research 33(1): 439-447、Mook, O.R. et al., (2007) Mol Cell Ther 6(3): 833-843、Grunweller, A. et al., (2003) Nucleic Acids Research 31(12): 3185-3193)。本明細書において、二環式ヌクレオシドの一般的説明は、両方の異性体配置を含む。特定の二環式ヌクレオシド（例えばLNA又はcEt）の位置が、本明細書における例示的な実施形態で特定されるとき、それらは、別途定めがない限り、 β -D配置にある。

20

【0264】

ある特定の実施形態では、修飾された糖部分は、1個以上の非架橋糖置換基及び1個以上の架橋糖置換基（例えば、5'-置換及び4'-2'架橋糖）を含む。

30

【0265】

ある特定の実施形態では、修飾された糖部分は、糖サロゲートである。ある特定のそのような実施形態では、糖部分の酸素原子は、例えば、硫黄、炭素、又は窒素原子で置き換えられる。ある特定のそのような実施形態では、そのような修飾された糖部分はまた、本明細書に記載されるような架橋及び／又は非架橋置換基も含む。例えば、ある特定の糖サロゲートは、4'-硫黄原子並びに2'位での置換（例えば、Bhat et al., U.S. 7, 875, 733及びBhat et al., U.S. 7, 939, 677を参照のこと）及び／又は5'位での置換を含む。

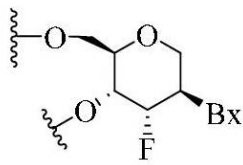
40

【0266】

ある特定の実施形態では、糖サロゲートは、5個の原子以外を有する環を含む。例えば、ある特定の実施形態では、糖サロゲートは、6員テトラヒドロピラン（「THP」）を含む。そのようなテトラヒドロピランは、更に修飾又は置換され得る。そのような修飾されたテトラヒドロピランを含むヌクレオシドは、これらに限定されないが、ヘキシトール核酸（「HNA」）、アニトール核酸（「ANA」）、マンニトール核酸（「MNA」）（例えば、Leumann, C.J. Bioorg. & Med. Chem. 2002, 10, 841-854を参照のこと）、フルオロHNA:

50

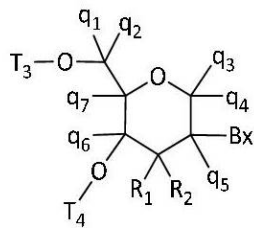
【化 2】



F-HNA

(「F-HNA」、例えば、Swayze et al., U. S. 8, 088, 904、Swayze et al., U. S. 8, 440, 803、及び Swayze et al., U. S. 9, 005, 906を参照のこと)を含み、F-HNAはまた、F-THP又は3'-フルオロテトラヒドロピランとも称され得、ヌクレオシドは、以下の式を有する追加の修飾されたTHP化合物を含み、

【化 3】



式中、独立して、当該修飾されたTHPヌクレオシドの各々について、

Bxが、核酸塩基部分であり、

T₃及びT₄が、各々独立して、修飾されたTHPヌクレオシドをオリゴヌクレオチドの残りに結合するヌクレオシド間結合基であるか、又はT₃及びT₄の一方が、修飾されたTHPヌクレオシドをオリゴヌクレオチドの残りに結合するヌクレオシド間結合基であり、T₃及びT₄の他方が、H、ヒドロキシル保護基、結合されたコンジュゲート基、又は5'若しくは3'-末端基であり、q₁、q₂、q₃、q₄、q₅、q₆、及びq₇の各々が、独立して、H、C₁-C₆アルキル、置換C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、置換C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、又は置換C₂-C₆アルキニルであり、R₁及びR₂の各々が、独立して、水素、ハロゲン、置換又は非置換アルコキシ、NJ₁J₂、SJ₁、N₃、OC(=X)J₁、OC(=X)NJ₁J₂、NJ₃C(=X)NJ₁J₂、及びCN、から選択され、Xが、O、S、又はNJ₁であり、各J₁、J₂、及びJ₃が、独立して、H又はC₁-C₆アルキルである。

【0267】

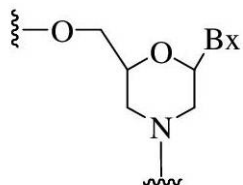
ある特定の実施形態では、修飾されたTHPヌクレオシドが提供され、式中、q₁、q₂、q₃、q₄、q₅、q₆及びq₇が、各々、Hである。ある特定の実施形態では、q₁、q₂、q₃、q₄、q₅、q₆及びq₇の少なくとも1つが、H以外である。ある特定の実施形態では、q₁、q₂、q₃、q₄、q₅、q₆及びq₇の少なくとも1つが、メチルである。ある特定の実施形態では、修飾されたTHPヌクレオシドが提供され、R₁及びR₂の一方が、Fである。ある特定の実施形態では、R₁が、Fであり、R₂が、Hであり、ある特定の実施形態では、R₁が、メトキシであり、R₂が、Hであり、ある特定の実施形態では、R₁が、メトキシエトキシであり、R₂が、Hである。

【0268】

ある特定の実施形態では、糖サロゲートは、5個よりも多くの原子及び1個よりも多くのヘテロ原子を有する環を含む。例えば、モルホリノ糖部分を含むヌクレオシド及びオリゴヌクレオチドにおけるそれらの使用が報告されている(例えば、Braasch et al., Biochemistry, 2002, 41, 4503-4510及びSumm

erton et al., U. S. 5, 698, 685、Summerton et al., U. S. 5, 166, 315、Summerton et al., U. S. 5, 185, 444、及び Summerton et al., U. S. 5, 034, 506を参照のこと）。本明細書で使用される場合、「モルホリノ」という用語は、以下の構造を有する糖サロゲートを意味する。

【化4】



10

【0269】

ある特定の実施形態では、モルホリノは、例えば、上記のモルホリノ構造から種々の置換基を付加するか又は変更することによって、修飾され得る。そのような糖サロゲートは、本明細書で「修飾されたモルホリノ」と称される。

【0270】

ある特定の実施形態では、糖サロゲートは、非環式部分を含む。そのような非環式糖サロゲートを含むヌクレオシド及びオリゴヌクレオチドの例には、ペプチド核酸（「PNA」）、非環式ブチル核酸（例えば、Kumar et al., Org. Biomol. Chem., 2013, 11, 5853-5865を参照のこと）、並びに Manoharan et al., US 2013/130378に記載されるヌクレオシド及びオリゴヌクレオチドが含まれるが、これらに限定されない。PNA化合物の調製を教示する代表的な米国特許には、米国特許第5,539,082号、同第5,714,331号、及び同第5,719,262号が含まれるが、これらに限定されない。RNAiオリゴヌクレオチドでの使用に好適な追加のPNA化合物は、例えば、Nielsen et al., Science, 1991, 254, 1497-1500に記載されている。

20

【0271】

ある特定の実施形態では、糖サロゲートは、UNA（ロックされていない核酸）ヌクレオシドの「ロックされていない」糖構造である。UNAは、ヌクレオシドであり、糖部分の結合のうちのいずれかが除去され、ロックされていない糖サロゲートを形成する。UNAの調製を教示する代表的な米国公報には、米国特許第8,314,227号、並びに米国特許公開第2013/0096289号、同第2013/0011922号、及び同第2011/0313020号が含まれるが、これらに限定されず、これらの各々の全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

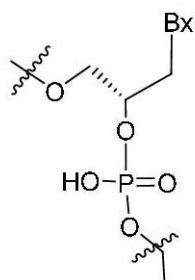
30

【0272】

ある特定の実施形態では、糖サロゲートは、以下に示されるGNA（グリコール核酸）ヌクレオシドに見出されるようなグリセロールであり、

【化5】

(S)-GNA



40

式中、Bxは、任意の核酸塩基を表す。

【0273】

50

多くの他の修飾された糖部分及び糖サロゲートは、当該技術分野で既知であり、これを修飾されたヌクレオシドに使用することができる。

【0274】

2. ある特定の修飾された核酸塩基

ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、修飾された核酸塩基を含む1つ以上のヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、1つ以上のイノシンヌクレオシド（すなわち、ヒポキサンチン核酸塩基を含むヌクレオシド）を含む。

【0275】

ある特定の実施形態では、修飾された核酸塩基は、5-置換ピリミジン、6-アザピリミジン、アルキル又はアルキニル置換ピリミジン、アルキル置換プリン、並びにN-2、N-6、及びO-6置換プリンから選択される。ある特定の実施形態では、修飾された核酸塩基は、2-アミノプロピルアデニン、5-ヒドロキシメチルシトシン、5-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、6-N-メチルグアニン、6-N-メチルアデニン、2-プロピルアデニン、2-チオウラシル、2-チオチミン及び2-チオシトシン、5-プロピニル ($C \equiv C - CH_3$) ウラシル、5-プロピニルシトシン、6-アゾウラシル、6-アゾシトシン、6-アゾチミン、5-リボシルウラシル（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、8-アザ及び他の8-置換プリン、5-ハロ、特に5-プロモ、5-トリフルオロメチル、5-ハロウラシル、及び5-ハロシトシン、7-メチルグアニン、7-メチルアデニン、2-F-アデニン、2-アミノアデニン、7-デアザグアニン、7-デアザアデニン、3-デアザグアニン、3-デアザアデニン、6-N-ベンゾイルアデニン、2-N-イソブチリルグアニン、4-N-ベンゾイルシトシン、4-N-ベンゾイルウラシル、5-メチル4-N-ベンゾイルシトシン、5-メチル4-N-ベンゾイルウラシル、一般的な塩基、疎水性塩基、無差別塩基、サイズ拡張された塩基、並びにフッ素化塩基から選択される。更なる修飾された核酸塩基には、1, 3-ジアザフェノキサジン-2-オン、1, 3-ジアザフェノチアジン-2-オン、及び9-(2-アミノエトキシ)-1, 3-ジアザフェノキサジン-2-オン（G-クランプ）などの三環式ピリミジンが含まれる。修飾された核酸塩基にはまた、プリン又はピリミジン塩基が、他の複素環、例えば、7-デアザアデニン、7-デアザグアニン、2-アミノピリジン、及び2-ピリドンと置き換えられているものも含まれ得る。更なる核酸塩基には、Merigan et al., U. S. 3, 687, 808に開示されるもの、The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, Kroschwitz, J. I., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858-859に開示されるもの、Englisch et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613、Sanghvi, Y. S., Chapter 15, Antisense Research and Applications, Crooke, S. T. and Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273-288、並びにChapters 6 and 15, Antisense Drug Technology, Crooke S. T., Ed., CRC Press, 2008, 163-166 and 442-443に開示されるものが含まれる。

【0276】

ある特定の上記の修飾された核酸塩基の調製、並びに他の修飾された核酸塩基の調製を教示する刊行物としては、Manoharan et al., US2003/0158403、Manoharan et al., US2003/0175906、Dinh et al., U. S. 4, 845, 205、Spielvogel et al., U. S. 5, 130, 302、Rogers et al., U. S. 5, 134, 066、Bischofberger et al., U. S. 5, 175, 273、Urdea et al., U. S. 5, 367, 066、Benner et al., U. S.

. 5, 432, 272、Matteucci et al., U. S. 5, 434, 257、Gmeiner et al., U. S. 5, 457, 187、Cook et al., U. S. 5, 459, 255、Froehler et al., U. S. 5, 484, 908、Matteucci et al., U. S. 5, 502, 177、Hawkins et al., U. S. 5, 525, 711、Haralambidis et al., U. S. 5, 552, 540、Cook et al., U. S. 5, 587, 469、Froehler et al., U. S. 5, 594, 121、Switzer et al., U. S. 5, 596, 091、Cook et al., U. S. 5, 614, 617、Froehler et al., U. S. 5, 645, 985、Cook et al., U. S. 5, 681, 941、Cook et al., U. S. 5, 811, 534、Cook et al., U. S. 5, 750, 692、Cook et al., U. S. 5, 948, 903、Cook et al., U. S. 5, 587, 470、Cook et al., U. S. 5, 457, 191、Matteucci et al., U. S. 5, 763, 588、Froehler et al., U. S. 5, 830, 653、Cook et al., U. S. 5, 808, 027、Cook et al., U. S. 6, 166, 199、及びMatteucci et al., U. S. 6, 005, 096が挙げられるが、これらに限定されない。
【0277】

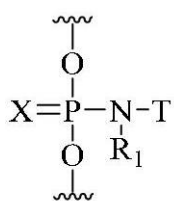
3. ある特定の修飾されたヌクレオシド間結合

RNA及びDNAの天然に存在するヌクレオシド間結合は、3'から5'のホスホジエステル結合である。ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドのヌクレオシドは、1つ以上の修飾されたヌクレオシド間結合を用いて一緒に結合され得る。ヌクレオシド間結合基の2つの主なクラスは、リン原子の存在又は不在によって定義される。代表的なリン含有ヌクレオシド間結合としては、ホスホジエステル結合（「P=O」）（未修飾又は自然に存在する結合とも称される）、ホスホトリエステル、メチルホスホネート、ホスホロアミダート、並びにホスホロチオエート（「P=S」）及びホスホロジチオエート（「HS-P=S」）、を含むホスホジエステルが挙げられるが、これらに限定されない。代表的なリン非含有ヌクレオシド間結合基には、メチレンメチルイミノ（ $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CH}_2-$ ）、チオジエステル、チオノカルバメート（ $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})(\text{NH})-\text{S}-$ ）、シロキサン（ $-\text{O}-\text{SiH}_2-\text{O}-$ ）、及びN,N'-ジメチルヒドラジン（ $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)-$ ）が挙げられるが、これらに限定されない。修飾されたヌクレオシド間結合は、天然型ホスホジエステルヌクレオシド間結合と比較して、オリゴヌクレオチドのヌクレアーゼ耐性を改変、典型的には増加することができる。ある特定の実施形態では、キラル原子を有するヌクレオシド間結合を、ラセミ混合物として、又は、別個のエナンチオマーとして調製することができる。リン含有及びリン非含有ヌクレオシド間結合の調製方法は、当業者に周知である。

【0278】

ある特定の実施形態では、修飾されたヌクレオシド間結合は、WO/2021/030778に記載されるもののうちのいずれかであり、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、修飾されたヌクレオシド間結合は、式：

【化6】



を含み、修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合基について、独立して、
Xは、O又はSから選択され、

R₁は、H、C₁-C₆アルキル、及び置換C₁-C₆アルキルから選択され、

T は、 SO_2R_2 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_3$ 、及び $\text{P}(=\text{O})\text{R}_4\text{R}_5$ から選択され、

R_2 は、アリール、置換アリール、複素環、置換複素環、芳香族複素環、置換芳香族複素環、ジアゾール、置換ジアゾール、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 アルキニル、置換 C_1-C_6 アルキル、置換 C_1-C_6 アルケニル置換 C_1-C_6 アルキニル、及びコンジュゲート基から選択され、

R_3 は、アリール、置換アリール、 CH_3 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 OCH_3 、及びコンジュゲート基から選択され、

R_4 は、 OCH_3 、 OH 、 C_1-C_6 アルキル、置換 C_1-C_6 アルキル、及びコンジュゲート基から選択され、

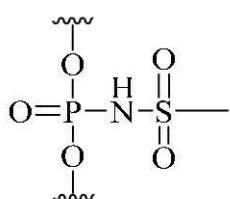
R_5 は、 OCH_3 、 OH 、 C_1-C_6 アルキル、及び置換 C_1-C_6 アルキルから選択される。

10

【0279】

ある特定の実施形態では、修飾されたヌクレオシド間結合は、以下の式を有するメシルホスホロアミデート結合基を含む。

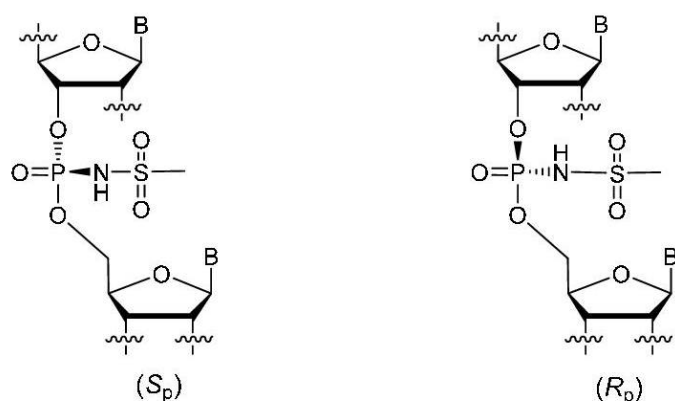
【化7】



20

ある特定の実施形態では、メシルホスホロアミデートヌクレオシド間結合は、キラル中心を含み得る。ある特定の実施形態では、 (R_p) 及び／又は (S_p) メシルホスホロアミデートを含む修飾されたオリゴヌクレオチドは、それぞれ、以下の式のうちの1つ以上を含み、式中、「B」は、核酸塩基を示す。

【化8】



30

【0280】

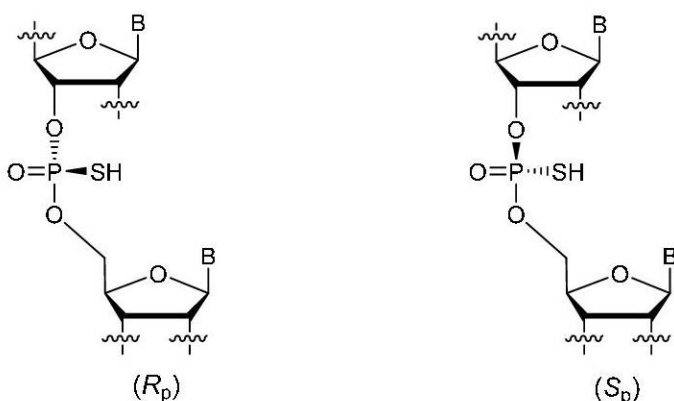
キラル中心を有する代表的なヌクレオシド間結合には、アルキルホスホネート、メシルホスホロアミデート、及びホスホロチオエートが含まれるが、これらに限定されない。キラル中心を有するヌクレオシド間結合を含む修飾オリゴヌクレオチドは、ステレオランダムなヌクレオシド間結合を含む修飾オリゴヌクレオチドの集団として、又は、特定の立体化学配置内にキラル中心を含有する、ホスホロチオエート若しくは他の結合を含む修飾されたオリゴヌクレオチドの集団として調製することができる。ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの集団は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含み、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合は全て、ステレオランダムである。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドの集団は、メシルホスホロアミデートヌクレオシド間結合を含み、全てのメシルホスホロアミデートヌクレオシド間結合は、ステレオラン

40

50

ダムである。そのような修飾されたオリゴヌクレオチドは、各ホスホロチオエート又はメシルホスホロアミデート結合の立体化学的配置のランダム選択をもたらす合成方法を使用して生成され得る。それにもかかわらず、各個々のオリゴヌクレオチド分子の各個々のホスホロチオエート又はメシルホスホロアミデートは、定義される立体配置を有する。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドの集団は、特定の独立して選択された立体化学的配置にある1つ以上の特定のホスホロチオエート又はメシルホスホロアミデートヌクレオシド間結合を含む修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている。ある特定の実施形態では、特定のホスホロチオエート又はメシルホスホロアミデート結合の特定の配置は、集団中の少なくとも65%の分子に存在する。ある特定の実施形態では、特定のホスホロチオエート又はメシルホスホロアミデート結合の特定の配置は、集団中の少なくとも70%の分子に存在する。ある特定の実施形態では、特定のホスホロチオエート又はメシルホスホロアミデート結合の特定の配置は、集団中の少なくとも80%の分子に存在する。ある特定の実施形態では、特定のホスホロチオエート又はメシルホスホロアミデート結合の特定の配置は、集団中の少なくとも90%の分子に存在する。ある特定の実施形態では、特定のホスホロチオエート又はメシルホスホロアミデート結合の特定の配置は、集団中の少なくとも99%の分子に存在する。このような、キラル濃縮された修飾されたオリゴヌクレオチドの集団は、当該技術分野において周知の合成方法、例えば、Oka et al., JACS 125, 8307 (2003), Wan et al. Nuc. Acid. Res. 42, 13456 (2014)、及びWO2017/015555に記載されている方法を用いて生成することができる。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドの集団は、(Sp)配置にある少なくとも1つの示されるホスホロチオエート又はメシルホスホロアミデートを有する修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドの集団は、(Rp)配置にある少なくとも1つのホスホロチオエート又はメシルホスホロアミデートを有する修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている。ある特定の実施形態では、(Rp)及び/又は(Sp)ホスホロチオエートを含む修飾されたオリゴヌクレオチドは、それぞれ、以下の式のうちの1つ以上を含み、式中、「B」は、核酸塩基を示す。

【化9】



別途示されない限り、本明細書に記載の修飾されたオリゴヌクレオチドのキラルなヌクレオシド間結合は、ステレオランダムであるか、又は、特定の立体化学配置をとることができる。

【0281】

中性のヌクレオシド間結合としては、ホスホトリエステル、メチルホスホネート、MMI (3'-CH₂-N(CH₃)-O-5')、アミド-3 (3'-CH-C(=O)-N(H)-5')、アミド-4 (3'-CH-N(H)-C(=O)-5')、ホルムアセタール (3'-O-CH₂-O-5')、メトキシプロピル (MOP)、及びチオホルムアセタール (3'-S-CH₂-O-5') が挙げられるが、これらに限定されない。更なる

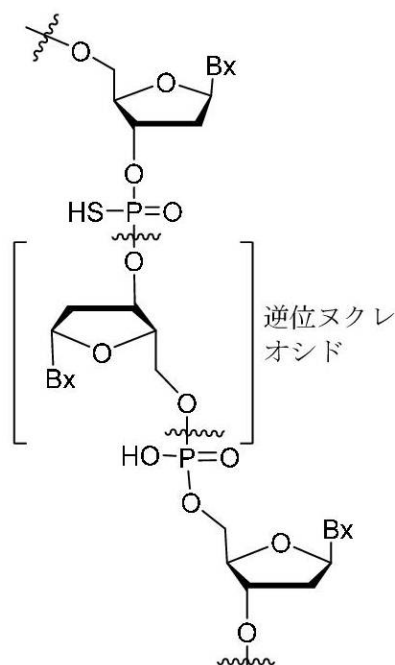
中性ヌクレオシド間結合には、シロキサン（ジアルキルシロキサン）、カルボキシレートエステル、カルボキサミド、スルフィド、スルホネートエステル、及びアミドを含む非イオン結合が含まれる（例えば、Carbohydrate Modifications in Antisense Research、Y. S. Sanghvi and P. D. Cook, Eds., ACS Symposium Series 580、Chapters 3 and 4, 40–65）を参照のこと）。更なる中性ヌクレオシド間結合には、混合N、O、S、及びCH₂構成要素部分を含む非イオン結合が含まれる。

【0282】

ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチド（アンチセンスオリゴヌクレオチド及び／又はセンスオリゴヌクレオチドなど）は、以下に示されるように、1つ以上の逆位ヌクレオシドを含み、

10

【化10】



20

30

式中、各Bxは、独立して、任意の核酸塩基を表す。

【0283】

ある特定の実施形態では、逆位ヌクレオシドは、末端（すなわち、オリゴヌクレオチドの一方の末端にある最後のヌクレオシド）であり、したがって、上記に示される1つのヌクレオシド間結合のみが存在する。ある特定のそのような実施形態では、追加の特徴（コンジュゲート基など）は、逆位ヌクレオシドに結合され得る。そのような末端逆位ヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドのどちらかの末端又は両方の末端に結合され得る。

【0284】

ある特定の実施形態では、そのような基は、核酸塩基を欠き、本明細書では、逆位糖部分と称される。ある特定の実施形態では、逆位糖部分は、末端（すなわち、オリゴヌクレオチドの一方の末端にある最後のヌクレオシド）であり、したがって、上記に示される1つのヌクレオシド間結合のみが存在する。ある特定のそのような実施形態では、追加の特徴（コンジュゲート基など）は、逆位糖部分に結合され得る。そのような末端逆位糖部分は、オリゴヌクレオチドのどちらかの末端又は両方の末端に結合され得る。

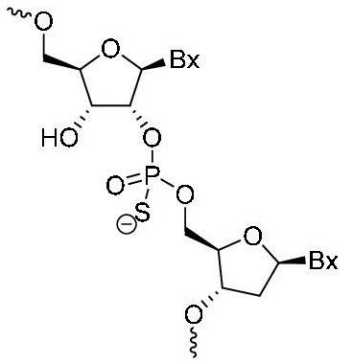
40

【0285】

ある特定の実施形態では、核酸は、標準的な3'から5'結合ではなく、2'から5'に結合することができる。そのような結合を、以下に示す。

50

【化 1 1】



10

式中、各 B x は、任意の核酸塩基を表す。

【0 2 8 6】

B. アンチセンスオリゴヌクレオチド

ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、多数の連結ヌクレオシドを含み、ある特定のヌクレオシド及び／又は結合は、修飾されている。

【0 2 8 7】

1. ある特定の長さ

ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、12～30個の連結ヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、17～25個の連結ヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、17～23個の連結ヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、17～21個の連結ヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、18～30個の連結ヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、20～30個の連結ヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、21～30個の連結ヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、23～30個の連結ヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、18～25個の連結ヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、20～22個の連結ヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、21～23個の連結ヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、23～24個の連結ヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、20個の連結ヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、21個の連結ヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、22個の連結ヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、23個の連結ヌクレオシドからなる。

20

30

40

【0 2 8 8】

2. ある特定の糖モチーフ

ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドの少なくとも1個のヌクレオシドの糖部分は、修飾された糖部分である。

【0 2 8 9】

ある特定の実施形態では、少なくとも1個のヌクレオシドは、2'-OMe糖部分を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも2個のヌクレオシドは、2'-OMe糖部分を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも5個のヌクレオシドは、2'-OMe糖部分を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも8個のヌクレオシドは、2'-OMe糖部分を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも10個のヌクレオシドは、2'-OMe糖部分を含む。

50

糖部分を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも12個のヌクレオシドは、2'-OMe糖部分を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも14個のヌクレオシドは、2'-OMe糖部分を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも15個のヌクレオシドは、2'-OMe糖部分を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも17個のヌクレオシドは、2'-OMe糖部分を含む。ある特定のそのような実施形態では、少なくとも18個のヌクレオシドは、2'-OMe糖部分を含む。ある特定のそのような実施形態では、少なくとも20個のヌクレオシドは、2'-OMe糖部分を含む。ある特定のそのような実施形態では、少なくとも21個のヌクレオシドは、2'-OMe糖部分を含む。

【0290】

ある特定の実施形態では、少なくとも1個のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも2個のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも3個のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも4個のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも6個のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも8個のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも10個のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも11個のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも12個のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、1個であるが、1個よりは多くないヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、1個又は2個のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、1~3個のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも1~4個のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、2~4個の連続する2'-F修飾されたヌクレオシドのブロックを有する。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドの4個のヌクレオシドは、2'-F修飾されたヌクレオシドであり、それらの2'-F修飾されたヌクレオシドのうちの3個は、連続している。ある特定のそのような実施形態では、ヌクレオシドの残りは、2'-OMe修飾される。

【0291】

ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドの1個のヌクレオシドは、UNAである。

【0292】

ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドの1個のヌクレオシドは、GNAである。

【0293】

ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドの1~4個のヌクレオシドは、DNAである。ある特定のそのような実施形態では、1~4個のDNAヌクレオシドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの一方又は両方の末端にある。

【0294】

3. ある特定のヌクレオシド間結合

ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドの少なくとも1つの結合は、修飾された結合である。ある特定の実施形態では、最も5'側の結合が修飾される（すなわち、5'-末端からの第1のヌクレオシドを5'-末端からの第2のヌクレオシドに結合する）。ある特定の実施形態では、2個の最も5'側の結合は、修飾されている。ある特定の実施形態では、3'末端からの第1の1つ又は2つの結合が修飾されている。ある特定の実施形態では、修飾された結合は、ホスホロチオエート結合である。ある特定の実施形態では、修飾された結合は、メシルホスホロアミデート結合である。ある特定の実施形態では、残りの結合は全て、修飾されていないホスホジエステル結合である。

【0295】

ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドの少なくとも1つの結合は、逆位結合である。

【0296】

C. センスオリゴヌクレオチド

ある特定の実施形態では、センスオリゴヌクレオチドは、多数の連結ヌクレオシドを含み、ある特定のヌクレオシド及び／又は結合は、修飾されている。

【0297】

1. ある特定の長さ

ある特定の実施形態では、センスオリゴヌクレオチドは、12～30個の連結ヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、センスオリゴヌクレオチドは、17～25個の連結ヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、センスオリゴヌクレオチドは、17～23個の連結ヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、センスオリゴヌクレオチドは、17～21個の連結ヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、センスオリゴヌクレオチドは、18～30個の連結ヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、センスオリゴヌクレオチドは、20～30個の連結ヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、センスオリゴヌクレオチドは、21～30個の連結ヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、センスオリゴヌクレオチドは、23～30個の連結ヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、センスオリゴヌクレオチドは、18～25個の連結ヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、センスオリゴヌクレオチドは、20～22個の連結ヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、センスオリゴヌクレオチドは、21～23個の連結ヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、センスオリゴヌクレオチドは、23～24個の連結ヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、センスオリゴヌクレオチドは、19個の連結ヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、センスオリゴヌクレオチドは、20個の連結ヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、センスオリゴヌクレオチドは、21個の連結ヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、センスオリゴヌクレオチドは、22個の連結ヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、センスオリゴヌクレオチドは、23個の連結ヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、センスオリゴヌクレオチドは、25個の連結ヌクレオシドからなる。

10

20

【0298】

2. ある特定の糖モチーフ

ある特定の実施形態では、センスオリゴヌクレオチドの少なくとも1個のヌクレオシドの糖部分は、修飾された糖部分である。

30

【0299】

ある特定の実施形態では、少なくとも1個のヌクレオシドは、2'-OMe糖部分を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも2個のヌクレオシドは、2'-OMe糖部分を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも5個のヌクレオシドは、2'-OMe糖部分を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも8個のヌクレオシドは、2'-OMe糖部分を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも10個のヌクレオシドは、2'-OMe糖部分を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも12個のヌクレオシドは、2'-OMe糖部分を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも14個のヌクレオシドは、2'-OMe糖部分を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも15個のヌクレオシドは、2'-OMe糖部分を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも17個のヌクレオシドは、2'-OMe糖部分を含む。ある特定のそのような実施形態では、少なくとも18個のヌクレオシドは、2'-OMe糖部分を含む。ある特定のそのような実施形態では、少なくとも20個のヌクレオシドは、2'-OMe糖部分を含む。ある特定のそのような実施形態では、少なくとも21個のヌクレオシドは、2'-OMe糖部分を含む。

40

【0300】

ある特定の実施形態では、少なくとも1個のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも2個のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも3個のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも4個のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特

50

定の実施形態では、少なくとも6個のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも8個のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも10個のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも11個のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも12個のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、1個であるが、1個よりは多くないヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、1個又は2個のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、1〜3個のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも1〜4個のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、センスオリゴヌクレオチドは、2〜4個の連続する2'-F修飾されたヌクレオシドのブロックを有する。ある特定の実施形態では、センスオリゴヌクレオチドの4個のヌクレオシドは、2'-F修飾されたヌクレオシドであり、それらの2'-F修飾されたヌクレオシドのうちの3個は、連続している。ある特定のそのような実施形態では、ヌクレオシドの残りは、2'-OMe修飾される。

10

【0301】

ある特定の実施形態では、センスオリゴヌクレオチドの1個のヌクレオシドは、UNAである。

【0302】

ある特定の実施形態では、センスオリゴヌクレオチドの1個のヌクレオシドは、GNAである。

20

【0303】

ある特定の実施形態では、センスオリゴヌクレオチドの1〜4個のヌクレオシドは、DNAである。ある特定のそのような実施形態では、1〜4個のDNAヌクレオシドは、センスオリゴヌクレオチドの一方又は両方の末端にある。

【0304】

3. ある特定のヌクレオシド間結合

ある特定の実施形態では、センスオリゴヌクレオチドの少なくとも1つの結合は、修飾された結合である。ある特定の実施形態では、最も5'側の結合が修飾される（すなわち、5'-末端からの第1のヌクレオシドを5'-末端からの第2のヌクレオシドに結合する）。ある特定の実施形態では、2個の最も5'側の結合は、修飾されている。ある特定の実施形態では、3'末端からの第1の1つ又は2つの結合が修飾されている。ある特定の実施形態では、修飾された結合は、ホスホロチオエート結合である。ある特定の実施形態では、修飾された結合は、メシルホスホロアミデート結合である。ある特定の実施形態では、残りの結合は全て、修飾されていないホスホジエステル結合である。

30

【0305】

ある特定の実施形態では、センスオリゴヌクレオチドの少なくとも1つの結合は、逆位結合である。

【0306】

II. オリゴマー二本鎖

ある特定の実施形態では、標的核酸の核酸塩基配列と相補的な核酸塩基配列を有するオリゴヌクレオチドを含む本明細書に記載のオリゴマー化合物は、第2のオリゴマー化合物と対合してオリゴマー二本鎖を形成する。そのようなオリゴマー二本鎖は、標的核酸と相補的な部分を有する第1のオリゴマー化合物と、第1のオリゴマー化合物と相補的な部分を有する第2のオリゴマー化合物と、を含む。ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖の第1のオリゴマー化合物は、(1)第1の修飾された又は修飾されていないオリゴヌクレオチド及び任意選択的にコンジュゲート基と、(2)第2の修飾された又は修飾されていないオリゴヌクレオチド及び任意選択的にコンジュゲート基と、を含むか、又はそれらからなる。オリゴマー二本鎖の一方又は両方のオリゴマー化合物は、コンジュゲート基を含み得る。オリゴマー二本鎖の各オリゴマー化合物のオリゴヌクレオチドは、非相補的な突出ヌクレオシドを含み得る。ある特定の実施形態では、2個のオリゴヌクレオチドは

40

50

、互いに対して少なくとも1つのミスマッチを有する。ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、アンチセンス剤である。

【0307】

ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、

15～30個の連結ヌクレオシドからなる第1の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第1のオリゴマー化合物であって、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号20～175のうちのいずれか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、少なくとも20個、少なくとも21個、少なくとも22個、又は少なくとも23個の連続する核酸塩基を含む、第1のオリゴマー化合物と、

10

15～29個の連結ヌクレオシドからなる第2の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第2のオリゴマー化合物であって、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号176～331のうちのいずれか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、少なくとも20個、又は少なくとも21個の連続する核酸塩基を含み、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分の核酸塩基配列と少なくとも90%相補的である、第2のオリゴマー化合物と、

20

を含む。

【0308】

ある特定の実施形態では、第1のオリゴマー化合物は、アンチセンス化合物である。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第2のオリゴマー化合物は、センス化合物である。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドは、センスオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドは、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドは、センスRNAiオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分の核酸塩基配列に少なくとも95%、又は100%相補的である。ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、アンチセンス剤である。

30

【0309】

ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、

18～30個の連結ヌクレオシドからなる第1の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第1のオリゴマー化合物であって、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号20～175のうちのいずれかの核酸塩基配列の少なくとも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、少なくとも20個、少なくとも21個、少なくとも22個、又は少なくとも23個の連続する核酸塩基を含む、第1のオリゴマー化合物と、

40

15～29個の連結ヌクレオシドからなる第2の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第2のオリゴマー化合物であって、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分の核酸塩基配列と少なくとも90%相補的である少なくとも8個の核酸塩基の相補領域を含む、第2のオリゴマー化合物と、

を含む。

【0310】

ある特定の実施形態では、第1のオリゴマー化合物は、アンチセンス化合物である。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌ

50

クレオチドである。ある特定の実施形態では、第2のオリゴマー化合物は、センス化合物である。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドは、センスオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドは、アンチセンスRNA iオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドは、センスRNA iオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの等しい部分の核酸塩基配列に少なくとも90%相補的である少なくとも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、少なくとも20個、又は21個の核酸塩基の相補領域を含む。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの等しい部分の核酸塩基配列に少なくとも95%相補的である少なくとも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、少なくとも20個、又は21個の核酸塩基の相補領域を含む。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの等しい部分の核酸塩基配列に100%相補的である少なくとも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、少なくとも20個、又は21個の核酸塩基の相補領域を含む。ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、アンチセンス剤である。

10

20

30

40

50

【0311】

ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、

18~30個の連結ヌクレオシドからなる第1の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第1のオリゴマー化合物であって、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号20~175のうちのいずれか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、少なくとも20個、少なくとも21個、少なくとも22個、又は少なくとも23個の連続する核酸塩基を含む、第1のオリゴマー化合物と、

15~29個の連結ヌクレオシドからなる第2の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第2のオリゴマー化合物であって、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号176~331のうちのいずれか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、少なくとも20個、又は少なくとも21個の連続する核酸塩基を含み、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分の核酸塩基配列と少なくとも90%相補的である、第2のオリゴマー化合物と、

【0312】

ある特定の実施形態では、第1のオリゴマー化合物は、アンチセンス化合物である。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第2のオリゴマー化合物は、センス化合物である。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドは、センスオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドは、アンチセンスRNA iオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドは、センスRNA iオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、第1の修飾さ

れたオリゴヌクレオチドの等長部分の核酸塩基配列に少なくとも 95% 又は 100% 相補的である。ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、アンチセンス剤である。

【0313】

ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、

23 個の連結ヌクレオシドからなる第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第 1 のオリゴマー化合物であって、配列番号 20 ~ 175 のうちのいずれかの核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有する、第 1 のオリゴマー化合物と、

21 個の連結ヌクレオシドからなる第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第 2 のオリゴマー化合物であって、第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドが、配列番号 176 ~ 331 のうちのいずれかの核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有し、第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分の核酸塩基配列と少なくとも 90% 相補的である、第 2 のオリゴマー化合物と、を含む。

10

【0314】

ある特定の実施形態では、第 1 のオリゴマー化合物は、アンチセンス化合物である。ある特定の実施形態では、第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第 2 のオリゴマー化合物は、センス化合物である。ある特定の実施形態では、第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドは、センスオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドは、アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドは、センス RNA i オリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分の核酸塩基配列に少なくとも 95% 又は 100% 相補的である。ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、アンチセンス剤である。

20

【0315】

ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、15 ~ 30 個の連結ヌクレオシドからなる第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第 1 のオリゴマー化合物と、15 ~ 29 個の連結ヌクレオシドからなる第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第 2 のオリゴマー化合物と、を含み、第 1 の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 20 ~ 175 のうちのいずれか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、少なくとも 20 個、少なくとも 21 個、少なくとも 22 個、又は少なくとも 23 個の連続する核酸塩基を含み、第 2 の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 176 ~ 331 のうちのいずれか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、少なくとも 20 個、又は少なくとも 21 個の連続する核酸塩基を含み、第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分の核酸塩基配列と少なくとも 90% 相補的である。ある特定の実施形態では、第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分の核酸塩基配列に少なくとも 95% 又は 100% 相補的である。ある特定の実施形態では、第 1 のオリゴマー化合物は、アンチセンス化合物である。ある特定の実施形態では、第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第 2 のオリゴマー化合物は、センス化合物である。ある特定の実施形態では、第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドは、センスオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドは、アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドは、センス RNA i オリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、アンチセンス剤である。

30

40

50

【0316】

ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、18～30個の連結ヌクレオシドからなる第1の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第1のオリゴマー化合物と、15～29個の連結ヌクレオシドからなる第2の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第2のオリゴマー化合物と、を含み、第1の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20～175のうちのいずれか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、少なくとも20個、少なくとも21個、少なくとも22個、又は少なくとも23個の連続する核酸塩基を含み、第2の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176～331のうちのいずれか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、少なくとも20個、又は少なくとも21個の連続する核酸塩基を含み、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分の核酸塩基配列と少なくとも90%相補的である。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分の核酸塩基配列に少なくとも95%又は100%相補的である。ある特定の実施形態では、第1のオリゴマー化合物は、アンチセンス化合物である。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第2のオリゴマー化合物は、センス化合物である。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドは、センスオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドは、アンチセンスRNA iオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドは、センスRNA iオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、アンチセンス剤である。

10

20

【0317】

ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、18～30個の連結ヌクレオシドからなる第1の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第1のオリゴマー化合物と、15～29個の連結ヌクレオシドからなる第2の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第2のオリゴマー化合物と、を含み、第1の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20～175のうちのいずれかの核酸塩基配列を含み、第2の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176～331のうちのいずれかの核酸塩基配列を含み、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分の核酸塩基配列と少なくとも90%相補的である。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分の核酸塩基配列に少なくとも95%又は100%相補的である。ある特定の実施形態では、第1のオリゴマー化合物は、アンチセンス化合物である。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第2のオリゴマー化合物は、センス化合物である。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドは、センスオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドは、アンチセンスRNA iオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドは、センスRNA iオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、アンチセンス剤である。

30

40

【0318】

ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、23個の連結ヌクレオシドからなる第1の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第1のオリゴマー化合物と、21個の連結ヌクレオシドからなる第2の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第2のオリゴマー化合物と、を含み、第1の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20～17

50

5のうちのいずれかの核酸塩基配列を含み、第2の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176～331のうちのいずれかの核酸塩基配列を含み、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分の核酸塩基配列と少なくとも90%相補的である。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分の核酸塩基配列に少なくとも95%又は100%相補的である。ある特定の実施形態では、第1のオリゴマー化合物は、アンチセンス化合物である。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第2のオリゴマー化合物は、センス化合物である。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドは、センスオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドは、アンチセンスRNA iオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドは、センスRNA iオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、アンチセンス剤である。

10

20

30

40

50

【0319】

ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、19～29個の連結ヌクレオシドからなる第1の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第1のオリゴマー化合物と、15～29個の連結ヌクレオシドからなる第2の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第2のオリゴマー化合物と、を含み、第1の修飾されたオリゴヌクレオチド及び第2の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20/176、21/177、22/178、23/179、24/180、25/181、26/182、27/183、28/184、29/185、30/186、31/187、32/188、33/189、34/190、35/191、36/192、37/193、38/194、39/195、40/196、41/197、42/198、43/199、44/200、45/201、46/202、47/203、48/204、49/205、50/206、51/207、52/208、53/209、54/210、55/211、56/212、57/213、58/214、59/215、60/216、61/217、62/218、63/219、64/220、65/221、66/222、67/223、68/224、69/225、70/226、71/227、72/228、73/229、74/230、75/231、76/232、77/233、78/234、79/235、80/236、81/237、82/238、83/239、84/240、85/241、86/242、87/243、88/244、89/245、90/246、91/247、92/248、93/249、94/250、95/251、96/252、97/253、98/254、99/255、100/256、101/257、102/258、103/259、104/260、105/261、106/262、107/263、108/264、109/265、110/266、111/267、112/268、113/269、114/270、115/271、116/272、117/273、118/274、119/275、120/276、121/277、122/278、123/279、124/280、125/281、126/282、127/283、128/284、129/285、130/286、131/287、132/288、133/289、134/290、135/291、136/292、137/293、138/294、139/295、140/296、141/297、142/298、143/299、144/300、145/301、146/302、147/303、148/304、149/305、150/306、151/307、152/308、153/309、154/310、155/311、156/312、157/313、158/314、159/315、160/316、161/317、162/318、163/319、164/320、165/321、166/322、167/323、168/324、169/325、170/326、171/327、172/328、173/329、174/330、又は175/331、に列挙された核酸塩基配列の対のうちのいずれかを含み、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列

は、対で列挙された第1の配列番号の核酸塩基配列を含み、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、対で列挙された第2の配列番号の核酸塩基配列を含む。ある特定の実施形態では、第1のオリゴマー化合物は、アンチセンス化合物である。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第2のオリゴマー化合物は、センス化合物である。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドは、センスオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドは、アンチセンスRNA iオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第2のオリゴマー化合物は、センス化合物である。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドは、センスRNA iオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、アンチセンス剤である。

10

【0320】

ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、23個の連結ヌクレオシドからなる第1の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第1のオリゴマー化合物と、21個の連結ヌクレオシドからなる第2の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第2のオリゴマー化合物と、を含み、第1の修飾されたオリゴヌクレオチド及び第2の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20/176、21/177、22/178、23/179、24/180、25/181、26/182、27/183、28/184、29/185、30/186、31/187、32/188、33/189、34/190、35/191、36/192、37/193、38/194、39/195、40/196、41/197、42/198、43/199、44/200、45/201、46/202、47/203、48/204、49/205、50/206、51/207、52/208、53/209、54/210、55/211、56/212、57/213、58/214、59/215、60/216、61/217、62/218、63/219、64/220、65/221、66/222、67/223、68/224、69/225、70/226、71/227、72/228、73/229、74/230、75/231、76/232、77/233、78/234、79/235、80/236、81/237、82/238、83/239、84/240、85/241、86/242、87/243、88/244、89/245、90/246、91/247、92/248、93/249、94/250、95/251、96/252、97/253、98/254、99/255、100/256、101/257、102/258、103/259、104/260、105/261、106/262、107/263、108/264、109/265、110/266、111/267、112/268、113/269、114/270、115/271、116/272、117/273、118/274、119/275、120/276、121/277、122/278、123/279、124/280、125/281、126/282、127/283、128/284、129/285、130/286、131/287、132/288、133/289、134/290、135/291、136/292、137/293、138/294、139/295、140/296、141/297、142/298、143/299、144/300、145/301、146/302、147/303、148/304、149/305、150/306、151/307、152/308、153/309、154/310、155/311、156/312、157/313、158/314、159/315、160/316、161/317、162/318、163/319、164/320、165/321、166/322、167/323、168/324、169/325、170/326、171/327、172/328、173/329、174/330、又は175/331、に列挙された核酸塩基配列の対のうちのいずれかからなり、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、対で列挙された第1の配列番号の核酸塩基配列を含み、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、対で列挙された第2の配列番号の核酸塩基配列を含む。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドで

20

30

40

50

ある。ある特定の実施形態では、第2のオリゴマー化合物は、センス化合物である。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドは、センスオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドは、アンチセンスRNA iオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第2のオリゴマー化合物は、センス化合物である。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドは、センスRNA iオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、アンチセンス剤である。

【0321】

本明細書に記載のオリゴマー二本鎖のうちのいずれかでは、第1の修飾されたオリゴヌクレオチド及び／又は第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも1個のヌクレオシドは、修飾された糖部分を含み得る。好適な修飾された糖部分の例としては、限定されないが、二環式糖部分、例えば、 $-O-CH_2-$ 及び $-O-CH(CH_3)-$ から選択される2'-4'架橋、並びに2'-MOE糖部分、2'-F糖部分、2'-OMe糖部分、又は2'-NMA糖部分などの非二環式糖部分が挙げられる。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチド及び／又は第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも1個のヌクレオシドは、修飾されていない2'-デオキシリボシル糖部分を含み得る。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチド及び／又は第2の修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシドの少なくとも80%、少なくとも90%、又は100%は、2'-F及び2'-OMeから選択される修飾された糖部分を含む。ある特定の実施形態では、1つ以上の2'-F糖部分は、2'-β-D-リボシル以外の確認を有する。ある特定の実施形態では、1つ以上の2'-F糖部分は、2'-β-D-キシロシル立体配座にある。

【0322】

本明細書に記載のオリゴマー二本鎖のうちのいずれかでは、第1の修飾されたオリゴヌクレオチド及び／又は第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも1個のヌクレオシドは、糖サロゲートを含み得る。好適な糖サロゲートの例としては、モルホリノ、ヘキシトール核酸(HNA)、フルオロヘキシトール核酸(F-HNA)、グリコール核酸(GNA)の糖サロゲート、及びロックされていない核酸(UNA)が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも1個のヌクレオシドは、糖サロゲートを含み、糖サロゲートは、GNAであり得る。

【0323】

ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、19~29個の連結ヌクレオシドからなる第1の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第1のオリゴマー化合物と、15~29個の連結ヌクレオシドからなる第2の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第2のオリゴマー化合物と、を含み、第1の修飾されたオリゴヌクレオチド及び／又は第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオシドは、修飾された糖部分を含む。ある特定の実施形態では、修飾された糖部分は、非二環式糖部分である。ある特定の実施形態では、非二環式糖部分は、2'-F糖部分及び2'-OMe糖部分から選択される。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドは、2'-F糖部分及び2'-OMe糖部分から選択される非二環式糖部分を含む2、3、4、5、6個、又はそれ以上のヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドは、2'-F糖部分及び2'-OMe糖部分から選択される非二環式糖部分を含む2、3、4個、又はそれ以上のヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの5'末端から2、6、8、9、14、又は16位の少なくとも1個のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの5'末端から2、6、14、又は16位の少なくとも1個のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの5'末端から2、6、又は14位の少なくとも1個のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの5'

末端から2、14、又は16位の少なくとも1個のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの5'末端から2又は14位のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの5'末端から2、6、8、9、14、及び16位のヌクレオシドは、各々、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの5'末端から2、6、14、及び16位のヌクレオシドは、各々、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの5'末端から2、6、及び14位のヌクレオシドは、各々、2'-F糖部分を含む。ある特定の
10 実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの5'末端から2、14、及び16位のヌクレオシドは、各々、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの5'末端から2及び14位のヌクレオシドは、各々、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの残りの位置からの少なくとも1個のヌクレオシドは、2'-OMe糖部分を含む。ある特定の
20 実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの残りの位置にあるヌクレオシドは、各々、2'-OMe糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの5'末端から7、9、10、11、12、又は15位の少なくとも1個のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの5'末端から7、9、10、又は11位の少なくとも1個のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの5'末端から9、10、又は11位の少なくとも1個のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の
30 実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの5'末端から7、9、10、及び11位のヌクレオシドは、各々、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの5'末端から9、10、及び11位のヌクレオシドは、各々、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの残りの位置からの少なくとも1個のヌクレオシドは、2'-OMe糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの残りの位置にあるヌクレオシドは、各々、2'-OMe糖部分を含む。ある特定の
40 実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチド及び第2の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20/176、21/177、22/178、23/179、24/180、25/181、26/182、27/183、28/184、29/185、30/186、31/187、32/188、33/189、34/190、35/191、36/192、37/193、38/194、39/195、40/196、41/197、42/198、43/199、44/200、45/201、46/202、47/203、48/204、49/205、50/206、51/207、52/208、53/209、54/210、55/211、56/212、57/213、58/214、59/215、60/216、61/217、62/218、63/219、64/220、65/221、66/222、67/223、68/224、69/225、70/226、71/227、72/228、73/229、74/230、75/231、76/232、77/233、78/234、79/235、80/236、81/237、82/238、83/239、84/240、85/241、86/242、87/243、88/244、89/245、90/246、91/247、92/248、93/249、94/250、95/251、96/252、97/253、98/254、99/255、100/256、101/257、102/258、103/259、104/260、105/261、106/262、107/263、108/264、109/265、110/266、111/267、112/268、113/269、114/270、115/271、116/272、117/273、118/274、119/275、120/276、121/277、122/278、123/279、124/280、125/281、126/282、127/283、12
50

8 / 2 8 4、1 2 9 / 2 8 5、1 3 0 / 2 8 6、1 3 1 / 2 8 7、1 3 2 / 2 8 8、1 3
 3 / 2 8 9、1 3 4 / 2 9 0、1 3 5 / 2 9 1、1 3 6 / 2 9 2、1 3 7 / 2 9 3、1 3
 8 / 2 9 4、1 3 9 / 2 9 5、1 4 0 / 2 9 6、1 4 1 / 2 9 7、1 4 2 / 2 9 8、1 4
 3 / 2 9 9、1 4 4 / 3 0 0、1 4 5 / 3 0 1、1 4 6 / 3 0 2、1 4 7 / 3 0 3、1 4
 8 / 3 0 4、1 4 9 / 3 0 5、1 5 0 / 3 0 6、1 5 1 / 3 0 7、1 5 2 / 3 0 8、1 5
 3 / 3 0 9、1 5 4 / 3 1 0、1 5 5 / 3 1 1、1 5 6 / 3 1 2、1 5 7 / 3 1 3、1 5
 8 / 3 1 4、1 5 9 / 3 1 5、1 6 0 / 3 1 6、1 6 1 / 3 1 7、1 6 2 / 3 1 8、1 6
 3 / 3 1 9、1 6 4 / 3 2 0、1 6 5 / 3 2 1、1 6 6 / 3 2 2、1 6 7 / 3 2 3、1 6
 8 / 3 2 4、1 6 9 / 3 2 5、1 7 0 / 3 2 6、1 7 1 / 3 2 7、1 7 2 / 3 2 8、1 7
 3 / 3 2 9、1 7 4 / 3 3 0、又は 1 7 5 / 3 3 1、に列挙された核酸塩基配列の対のう
 ちのいずれかからなり、第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、対で列
 挙された第 1 の配列番号の核酸塩基配列を含み、第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドの
 核酸塩基配列は、対で列挙された第 2 の配列番号の核酸塩基配列を含む。ある特定の実施
 形態では、第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドで
 ある。ある特定の実施形態では、第 2 のオリゴマー化合物は、センス化合物である。ある
 特定の実施形態では、第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドは、センスオリゴヌクレオチ
 ドである。ある特定の実施形態では、第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドは、アンチセ
 ンス RNA i オリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第 2 のオリゴマー化
 合物は、センス化合物である。ある特定の実施形態では、第 2 の修飾されたオリゴヌクレ
 オチドは、センス RNA i オリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、オリゴ
 マー二本鎖は、アンチセンス剤である。

【0324】

ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、23 個の連結ヌクレオシドからなる第
 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第 1 のオリゴマー化合物と、21 個の連結ヌク
 レオシドからなる第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第 2 のオリゴマー化合物と
 、を含み、第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチド及び／又は第 2 の修飾されたオリゴヌク
 レオチドの少なくとも 1 個のヌクレオシドは、修飾された糖部分を含む。ある特定の実施
 形態では、修飾された糖部分は、非二環式糖部分である。ある特定の実施形態では、非二
 環式糖部分は、2' - F 糖部分及び 2' - OMe 糖部分から選択される。ある特定の実施形
 態では、第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドは、2' - F 糖部分及び 2' - OMe 糖部分
 から選択される非二環式糖部分を含む 2、3、4、5、6 個、又はそれ以上のヌクレオシ
 ドを含む。ある特定の実施形態では、第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドは、2' - F
 糖部分及び 2' - OMe 糖部分から選択される非二環式糖部分を含む 2、3、4 個、又は
 それ以上のヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、第 1 の修飾されたオリゴヌク
 レオチドの 5' 末端から 2、6、8、9、14、又は 16 位の少なくとも 1 個のヌクレオ
 シドは、2' - F 糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第 1 の修飾されたオリゴヌク
 レオチドの 5' 末端から 2、6、14、又は 16 位の少なくとも 1 個のヌクレオシドは、
 2' - F 糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチド
 の 5' 末端から 2、6、又は 14 位の少なくとも 1 個のヌクレオシドは、2' - F 糖部分を
 含む。ある特定の実施形態では、第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドの 5' 末端から 2
 、14、又は 16 位の少なくとも 1 個のヌクレオシドは、2' - F 糖部分を含む。ある特
 定の実施形態では、第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドの 5' 末端から 2 又は 14 位の
 ヌクレオシドは、2' - F 糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第 1 の修飾されたオリ
 ゴヌクレオチドの 5' 末端から 2、6、8、9、14、及び 16 位のヌクレオシドは、
 各々、2' - F 糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第 1 の修飾されたオリゴヌクレ
 オチドの 5' 末端から 2、6、14、及び 16 位のヌクレオシドは、各々、2' - F 糖部分
 を含む。ある特定の実施形態では、第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドの 5' 末端から
 2、6、及び 14 位のヌクレオシドは、各々、2' - F 糖部分を含む。ある特定の実施形
 態では、第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドの 5' 末端から 2、14、及び 16 位のヌ
 クレオシドは、各々、2' - F 糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第 1 の修飾され

たオリゴヌクレオチドの5'末端から2及び14位のヌクレオシドは、各々、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの残りの位置からの少なくとも1個のヌクレオシドは、2'-OMe糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの残りの位置にあるヌクレオシドは、各々、2'-OMe糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの5'末端から7、9、10、11、12、又は15位の少なくとも1個のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの5'末端から7、9、10、又は11位の少なくとも1個のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの5'末端から9、10、又は11位の少なくとも1個のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの5'末端から11、12、又は15位の少なくとも1個のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの5'末端から7、9、10、及び11位のヌクレオシドは、各々、2'-Fの糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの5'末端から9、10、及び11位のヌクレオシドは、各々、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの残りの位置からの少なくとも1個のヌクレオシドは、2'-OMe糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの残りの位置にあるヌクレオシドは、各々、2'-OMe糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチド及び第2の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20/176、21/177、22/178、23/179、24/180、25/181、26/182、27/183、28/184、29/185、30/186、31/187、32/188、33/189、34/190、35/191、36/192、37/193、38/194、39/195、40/196、41/197、42/198、43/199、44/200、45/201、46/202、47/203、48/204、49/205、50/206、51/207、52/208、53/209、54/210、55/211、56/212、57/213、58/214、59/215、60/216、61/217、62/218、63/219、64/220、65/221、66/222、67/223、68/224、69/225、70/226、71/227、72/228、73/229、74/230、75/231、76/232、77/233、78/234、79/235、80/236、81/237、82/238、83/239、84/240、85/241、86/242、87/243、88/244、89/245、90/246、91/247、92/248、93/249、94/250、95/251、96/252、97/253、98/254、99/255、100/256、101/257、102/258、103/259、104/260、105/261、106/262、107/263、108/264、109/265、110/266、111/267、112/268、113/269、114/270、115/271、116/272、117/273、118/274、119/275、120/276、121/277、122/278、123/279、124/280、125/281、126/282、127/283、128/284、129/285、130/286、131/287、132/288、133/289、134/290、135/291、136/292、137/293、138/294、139/295、140/296、141/297、142/298、143/299、144/300、145/301、146/302、147/303、148/304、149/305、150/306、151/307、152/308、153/309、154/310、155/311、156/312、157/313、158/314、159/315、160/316、161/317、162/318、163/319、164/320、165/321、166/322、167/323、168/324、169/325、170/326、171/327、172/328、173/329、174/330、又は175/331、に列挙された核酸塩基配列の対のうちのい

ずれかからなり、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、対で列挙された第1の配列番号の核酸塩基配列を含み、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、対で列挙された第2の配列番号の核酸塩基配列を含む。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第2のオリゴマー化合物は、センス化合物である。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドは、センスオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドは、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第2のオリゴマー化合物は、センス化合物である。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドは、センスRNAiオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、アンチセンス剤である。

10

【0325】

ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、19～29個の連結ヌクレオシドからなる第1の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第1のオリゴマー化合物と、15～29個の連結ヌクレオシドからなる第2の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第2のオリゴマー化合物と、を含み、第1の修飾されたオリゴヌクレオチド及び／又は第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオシドは、2'-F糖部分及び2'-OMe糖部分から選択される修飾された糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドは、2'-F糖部分及び2'-OMe糖部分から選択される修飾された糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシドは、2'-OMe糖部分を含む5'末端から1位のヌクレオシドと交互に2'-F／2'-OMe糖モチーフを有する。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドは、2'-F糖部分及び2'-OMe糖部分から選択される修飾された糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む5'末端から1位のヌクレオシドと交互に2'-F／2'-OMe糖モチーフを有する。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチド及び第2の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20／176、21／177、22／178、23／179、24／180、25／181、26／182、27／183、28／184、29／185、30／186、31／187、32／188、33／189、34／190、35／191、36／192、37／193、38／194、39／195、40／196、41／197、42／198、43／199、44／200、45／201、46／202、47／203、48／204、49／205、50／206、51／207、52／208、53／209、54／210、55／211、56／212、57／213、58／214、59／215、60／216、61／217、62／218、63／219、64／220、65／221、66／222、67／223、68／224、69／225、70／226、71／227、72／228、73／229、74／230、75／231、76／232、77／233、78／234、79／235、80／236、81／237、82／238、83／239、84／240、85／241、86／242、87／243、88／244、89／245、90／246、91／247、92／248、93／249、94／250、95／251、96／252、97／253、98／254、99／255、100／256、101／257、102／258、103／259、104／260、105／261、106／262、107／263、108／264、109／265、110／266、111／267、112／268、113／269、114／270、115／271、116／272、117／273、118／274、119／275、120／276、121／277、122／278、123／279、124／280、125／281、126／282、127／283、128／284、129／285、130／286、131／287、132／288、133／289、134／290、135／291、136／292、137／293、138／294、139／295、140／296、141／297、142／298、143／299、

20

30

40

50

1 4 4 / 3 0 0、1 4 5 / 3 0 1、1 4 6 / 3 0 2、1 4 7 / 3 0 3、1 4 8 / 3 0 4、
 1 4 9 / 3 0 5、1 5 0 / 3 0 6、1 5 1 / 3 0 7、1 5 2 / 3 0 8、1 5 3 / 3 0 9、
 1 5 4 / 3 1 0、1 5 5 / 3 1 1、1 5 6 / 3 1 2、1 5 7 / 3 1 3、1 5 8 / 3 1 4、
 1 5 9 / 3 1 5、1 6 0 / 3 1 6、1 6 1 / 3 1 7、1 6 2 / 3 1 8、1 6 3 / 3 1 9、
 1 6 4 / 3 2 0、1 6 5 / 3 2 1、1 6 6 / 3 2 2、1 6 7 / 3 2 3、1 6 8 / 3 2 4、
 1 6 9 / 3 2 5、1 7 0 / 3 2 6、1 7 1 / 3 2 7、1 7 2 / 3 2 8、1 7 3 / 3 2 9、
 1 7 4 / 3 3 0、又は1 7 5 / 3 3 1、に列挙された核酸塩基配列の対のうちのいずれか
 からなり、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、対で列挙された第1
 の配列番号の核酸塩基配列を含み、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列
 は、対で列挙された第2の配列番号の核酸塩基配列を含む。ある特定の実施形態では、第
 1の修飾されたオリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドである。ある特
 定の実施形態では、第2のオリゴマー化合物は、センス化合物である。ある特定の実施形
 態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドは、センスオリゴヌクレオチドである。あ
 る特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドは、アンチセンスRNAi
 オリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第2のオリゴマー化合物は、セン
 ス化合物である。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドは、セン
 スRNAiオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は
 、アンチセンス剤である。

10

【0326】

ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、23個の連結ヌクレオシドからなる第
 1の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第1のオリゴマー化合物と、21個の連結ヌク
 レオシドからなる第2の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第2のオリゴマー化合物と
 、を含み、第1の修飾されたオリゴヌクレオチド及び／又は第2の修飾されたオリゴヌク
 レオチドの少なくとも1個のヌクレオシドは、2'-F糖部分及び2'-OMe糖部分から
 選択される修飾された糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴ
 ヌクレオチドの各ヌクレオシドは、2'-F糖部分及び2'-OMe糖部分から選択される
 修飾された糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチ
 ドのヌクレオシドは、2'-OMe糖部分を含む5'末端から1位のヌクレオシドと交互に
 2'-F / 2'-OMe糖モチーフを有する。ある特定の実施形態では、第2の修飾された
 オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドは、2'-F糖部分及び2'-OMe糖部分から選択
 される修飾された糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌク
 レオチドのヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む5'末端から1位のヌクレオシドと交互
 に2'-F / 2'-OMe糖モチーフを有する。ある特定の実施形態では、第1の修飾され
 たオリゴヌクレオチド及び第2の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20 / 176、21 / 177、22 / 178、23 / 179、24 / 180、25 /
 181、26 / 182、27 / 183、28 / 184、29 / 185、30 / 186、3
 1 / 187、32 / 188、33 / 189、34 / 190、35 / 191、36 / 192
 、37 / 193、38 / 194、39 / 195、40 / 196、41 / 197、42 / 1
 98、43 / 199、44 / 200、45 / 201、46 / 202、47 / 203、48
 / 204、49 / 205、50 / 206、51 / 207、52 / 208、53 / 209、
 54 / 210、55 / 211、56 / 212、57 / 213、58 / 214、59 / 21
 5、60 / 216、61 / 217、62 / 218、63 / 219、64 / 220、65 /
 221、66 / 222、67 / 223、68 / 224、69 / 225、70 / 226、7
 1 / 227、72 / 228、73 / 229、74 / 230、75 / 231、76 / 232
 、77 / 233、78 / 234、79 / 235、80 / 236、81 / 237、82 / 2
 38、83 / 239、84 / 240、85 / 241、86 / 242、87 / 243、88
 / 244、89 / 245、90 / 246、91 / 247、92 / 248、93 / 249、
 94 / 250、95 / 251、96 / 252、97 / 253、98 / 254、99 / 25
 5、100 / 256、101 / 257、102 / 258、103 / 259、104 / 26
 0、105 / 261、106 / 262、107 / 263、108 / 264、109 / 26

20

30

40

50

5、110/266、111/267、112/268、113/269、114/270、115/271、116/272、117/273、118/274、119/275、120/276、121/277、122/278、123/279、124/280、125/281、126/282、127/283、128/284、129/285、130/286、131/287、132/288、133/289、134/290、135/291、136/292、137/293、138/294、139/295、140/296、141/297、142/298、143/299、144/300、145/301、146/302、147/303、148/304、149/305、150/306、151/307、152/308、153/309、154/310、155/311、156/312、157/313、158/314、159/315、160/316、161/317、162/318、163/319、164/320、165/321、166/322、167/323、168/324、169/325、170/326、171/327、172/328、173/329、174/330、又は175/331、に列挙された核酸塩基配列の対のうちのいずれかからなり、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、対で列挙された第1の配列番号の核酸塩基配列を含み、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、対で列挙された第2の配列番号の核酸塩基配列を含む。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第2のオリゴマー化合物は、センス化合物である。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドは、センスオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドは、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第2のオリゴマー化合物は、センス化合物である。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドは、センスRNAiオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、アンチセンス剤である。

10

20

30

40

50

【0327】

ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、19～29個の連結ヌクレオシドからなる第1の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第1のオリゴマー化合物と、15～29個の連結ヌクレオシドからなる第2の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第2のオリゴマー化合物と、を含み、第1の修飾されたオリゴヌクレオチド及び／又は第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオシドは、2'-F糖部分及び2'-OMe糖部分から選択される修飾された糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドは、2'-F糖部分及び2'-OMe糖部分から選択される修飾された糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシドは、2'-OMe糖部分を含む5'末端から1位のヌクレオシドと交互に2'-F/2'-OMe糖モチーフを有する。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドは、2'-F糖部分及び2'-OMe糖部分から選択される修飾された糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの5'末端から9、10、又は11位の少なくとも1個のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの5'末端から9、10、及び11位にあるヌクレオシドは、各々、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチド及び第2の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20/176、21/177、22/178、23/179、24/180、25/181、26/182、27/183、28/184、29/185、30/186、31/187、32/188、33/189、34/190、35/191、36/192、37/193、38/194、39/195、40/196、41/197、42/198、43/199、44/200、45/201、46/202、47/203、48/204、49/205、50/206、51/207、52/208、53/209、54/210、55/211、56/212、57/213、58/214、59/215、60/216、61/217、

6 2 / 2 1 8、6 3 / 2 1 9、6 4 / 2 2 0、6 5 / 2 2 1、6 6 / 2 2 2、6 7 / 2 2 3、6 8 / 2 2 4、6 9 / 2 2 5、7 0 / 2 2 6、7 1 / 2 2 7、7 2 / 2 2 8、7 3 / 2 2 9、7 4 / 2 3 0、7 5 / 2 3 1、7 6 / 2 3 2、7 7 / 2 3 3、7 8 / 2 3 4、7 9 / 2 3 5、8 0 / 2 3 6、8 1 / 2 3 7、8 2 / 2 3 8、8 3 / 2 3 9、8 4 / 2 4 0、8 5 / 2 4 1、8 6 / 2 4 2、8 7 / 2 4 3、8 8 / 2 4 4、8 9 / 2 4 5、9 0 / 2 4 6、9 1 / 2 4 7、9 2 / 2 4 8、9 3 / 2 4 9、9 4 / 2 5 0、9 5 / 2 5 1、9 6 / 2 5 2、9 7 / 2 5 3、9 8 / 2 5 4、9 9 / 2 5 5、1 0 0 / 2 5 6、1 0 1 / 2 5 7、1 0 2 / 2 5 8、1 0 3 / 2 5 9、1 0 4 / 2 6 0、1 0 5 / 2 6 1、1 0 6 / 2 6 2、1 0 7 / 2 6 3、1 0 8 / 2 6 4、1 0 9 / 2 6 5、1 1 0 / 2 6 6、1 1 1 / 2 6 7、1 1 2 / 2 6 8、1 1 3 / 2 6 9、1 1 4 / 2 7 0、1 1 5 / 2 7 1、1 1 6 / 2 7 2、1 1 7 / 2 7 3、1 1 8 / 2 7 4、1 1 9 / 2 7 5、1 2 0 / 2 7 6、1 2 1 / 2 7 7、1 2 2 / 2 7 8、1 2 3 / 2 7 9、1 2 4 / 2 8 0、1 2 5 / 2 8 1、1 2 6 / 2 8 2、1 2 7 / 2 8 3、1 2 8 / 2 8 4、1 2 9 / 2 8 5、1 3 0 / 2 8 6、1 3 1 / 2 8 7、1 3 2 / 2 8 8、1 3 3 / 2 8 9、1 3 4 / 2 9 0、1 3 5 / 2 9 1、1 3 6 / 2 9 2、1 3 7 / 2 9 3、1 3 8 / 2 9 4、1 3 9 / 2 9 5、1 4 0 / 2 9 6、1 4 1 / 2 9 7、1 4 2 / 2 9 8、1 4 3 / 2 9 9、1 4 4 / 3 0 0、1 4 5 / 3 0 1、1 4 6 / 3 0 2、1 4 7 / 3 0 3、1 4 8 / 3 0 4、1 4 9 / 3 0 5、1 5 0 / 3 0 6、1 5 1 / 3 0 7、1 5 2 / 3 0 8、1 5 3 / 3 0 9、1 5 4 / 3 1 0、1 5 5 / 3 1 1、1 5 6 / 3 1 2、1 5 7 / 3 1 3、1 5 8 / 3 1 4、1 5 9 / 3 1 5、1 6 0 / 3 1 6、1 6 1 / 3 1 7、1 6 2 / 3 1 8、1 6 3 / 3 1 9、1 6 4 / 3 2 0、1 6 5 / 3 2 1、1 6 6 / 3 2 2、1 6 7 / 3 2 3、1 6 8 / 3 2 4、1 6 9 / 3 2 5、1 7 0 / 3 2 6、1 7 1 / 3 2 7、1 7 2 / 3 2 8、1 7 3 / 3 2 9、1 7 4 / 3 3 0、又は1 7 5 / 3 3 1、に列挙された核酸塩基配列の対のうちのいずれかからなり、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、対で列挙された第1の配列番号の核酸塩基配列を含み、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、対で列挙された第2の配列番号の核酸塩基配列を含む。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第2のオリゴマー化合物は、センス化合物である。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドは、センスオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドは、アンチセンスRNA iオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第2のオリゴマー化合物は、センス化合物である。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドは、センスRNA iオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、アンチセンス剤である。

【0328】

ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、23個の連結ヌクレオシドからなる第1の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第1のオリゴマー化合物と、21個の連結ヌクレオシドからなる第2の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第2のオリゴマー化合物と、を含み、第1の修飾されたオリゴヌクレオチド及び／又は第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも1個のヌクレオシドは、2'-F糖部分及び2'-OMe糖部分から選択される修飾された糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドは、2'-F糖部分及び2'-OMe糖部分から選択される修飾された糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシドは、2'-OMe糖部分を含む5'末端から1位のヌクレオシドと交互に2'-F／2'-OMe糖モチーフを有する。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドは、2'-F糖部分及び2'-OMe糖部分から選択される修飾された糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの5'末端から9、10、又は11位にある少なくとも1個のヌクレオシドは、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの5'末端から9、10、及び11位にあるヌクレオシドは、各々、2'-F糖部分を含む。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチド及び第2の修飾された

オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、配列番号 20 / 176、21 / 177、22 / 178、23 / 179、24 / 180、25 / 181、26 / 182、27 / 183、28 / 184、29 / 185、30 / 186、31 / 187、32 / 188、33 / 189、34 / 190、35 / 191、36 / 192、37 / 193、38 / 194、39 / 195、40 / 196、41 / 197、42 / 198、43 / 199、44 / 200、45 / 201、46 / 202、47 / 203、48 / 204、49 / 205、50 / 206、51 / 207、52 / 208、53 / 209、54 / 210、55 / 211、56 / 212、57 / 213、58 / 214、59 / 215、60 / 216、61 / 217、62 / 218、63 / 219、64 / 220、65 / 221、66 / 222、67 / 223、68 / 224、69 / 225、70 / 226、71 / 227、72 / 228、73 / 229、74 / 230、75 / 231、76 / 232、77 / 233、78 / 234、79 / 235、80 / 236、81 / 237、82 / 238、83 / 239、84 / 240、85 / 241、86 / 242、87 / 243、88 / 244、89 / 245、90 / 246、91 / 247、92 / 248、93 / 249、94 / 250、95 / 251、96 / 252、97 / 253、98 / 254、99 / 255、100 / 256、101 / 257、102 / 258、103 / 259、104 / 260、105 / 261、106 / 262、107 / 263、108 / 264、109 / 265、110 / 266、111 / 267、112 / 268、113 / 269、114 / 270、115 / 271、116 / 272、117 / 273、118 / 274、119 / 275、120 / 276、121 / 277、122 / 278、123 / 279、124 / 280、125 / 281、126 / 282、127 / 283、128 / 284、129 / 285、130 / 286、131 / 287、132 / 288、133 / 289、134 / 290、135 / 291、136 / 292、137 / 293、138 / 294、139 / 295、140 / 296、141 / 297、142 / 298、143 / 299、144 / 300、145 / 301、146 / 302、147 / 303、148 / 304、149 / 305、150 / 306、151 / 307、152 / 308、153 / 309、154 / 310、155 / 311、156 / 312、157 / 313、158 / 314、159 / 315、160 / 316、161 / 317、162 / 318、163 / 319、164 / 320、165 / 321、166 / 322、167 / 323、168 / 324、169 / 325、170 / 326、171 / 327、172 / 328、173 / 329、174 / 330、又は 175 / 331、に列挙された核酸塩基配列の対のうちのいずれかからなり、第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、対で列挙された第 1 の配列番号の核酸塩基配列を含み、第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、対で列挙された第 2 の配列番号の核酸塩基配列を含む。ある特定の実施形態では、第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第 2 のオリゴマー化合物は、センス化合物である。ある特定の実施形態では、第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドは、センスオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドは、アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第 2 のオリゴマー化合物は、センス化合物である。ある特定の実施形態では、第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドは、センス RNA i オリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、アンチセンス剤である。

【0329】

本明細書に記載のオリゴマー二本鎖のうちのいずれかでは、第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチド及び／又は第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも 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を含み得る。ある特定の実施形態では、修飾されたヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である。ある特定の実施形態では、第 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドの 5' 末端及び／又は 3' 末端からの第 1、第 2、又は第 3 のヌクレオシド間結合の少なくとも 1 つは、ホスホロチオエート結合を含む。ある特定の実施形態では、第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドの 5' 末端及び／又は 3' 末端からの第 1、第 2、又は第 3 のヌクレオシド間結合の少なくとも 1

つは、ホスホロチオエート結合を含む。ある特定の実施形態では、修飾されたヌクレオシド間結合は、メシルホスホロアミデートヌクレオシド間結合である。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの5'末端及び／又は3'末端からの第1又は第2のヌクレオシド間結合の少なくとも1つは、メシルホスホロアミデートヌクレオシド間結合を含む。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの5'末端及び／又は3'末端からの第1又は第2のヌクレオシド間結合の少なくとも1つは、メシルホスホロアミデートヌクレオシド間結合を含む。

【0330】

本明細書に記載のオリゴマー二本鎖のうちのいずれかでは、第1の修飾されたオリゴヌクレオチド及び／又は第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオシド間結合は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を含み得る。

10

【0331】

本明細書に記載のオリゴマー二本鎖のうちのいずれかでは、第1の修飾されたオリゴヌクレオチド及び／又は第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合は、独立して、ホスホジエステル、ホスホロチオエート、又はメシルホスホロアミデートヌクレオシド間結合から選択され得る。

【0332】

本明細書に記載のオリゴマー二本鎖のうちのいずれかでは、第1の修飾されたオリゴヌクレオチド及び／又は第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合は、独立して、ホスホジエステル、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合から選択され得る。

20

【0333】

本明細書に記載のオリゴマー二本鎖のうちのいずれかでは、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合モチーフは、5'-ssooooooooooooooooooooos-3'であり得、各「s」は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、各「o」は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合である。本明細書に記載のオリゴマー二本鎖のうちのいずれかでは、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合モチーフは、5'-ssooooooooooooooooooooos-3'であり得、各「s」は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、各「o」は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合である。

30

【0334】

本明細書に記載のオリゴマー二本鎖のうちのいずれかでは、第1の修飾されたオリゴヌクレオチド及び／又は第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも1個の核酸塩基は、修飾された核酸塩基であり得る。ある特定の実施形態では、修飾された核酸塩基は、5-メチルシトシンである。

【0335】

本明細書に記載のオリゴマー二本鎖のうちのいずれかでは、第1の修飾されたオリゴヌクレオチド及び／又は第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの1個以上の核酸塩基は、未修飾核酸塩基であり得る。ある特定の実施形態では、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの1個以上のシトシンヌクレバーゼは、未修飾である。ある特定の実施形態では、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの1個以上のシトシンヌクレバーゼは、未修飾である。

40

【0336】

本明細書に記載のオリゴマー二本鎖のうちのいずれかでは、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドは、最も5'側のヌクレオシドの5'位に結合された、安定化されたリン酸基を含み得る。ある特定の実施形態では、安定化されたリン酸基は、シクロプロピルホスホネート又は(E)-ビニルホスホネートを含む。

【0337】

本明細書に記載のオリゴマー二本鎖のうちのいずれかでは、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドは、コンジュゲート基を含み得る。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基が、コンジュゲートリンカー及びコンジュゲート部分を含む。ある特定の実施形態では

50

、コンジュゲート基は、第1の修飾されたオリゴヌクレオチドの5'末端で第1の修飾されたオリゴヌクレオチドに結合されている。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、修飾されたオリゴヌクレオチドの3'末端で第1の修飾されたオリゴヌクレオチドに結合されている。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、内部位置で第1の修飾されたオリゴヌクレオチドに結合されている。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、フラノシル糖部分の2'修飾を介して第1の修飾されたオリゴヌクレオチドに結合されている。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、修飾されたヌクレオシド間結合を介して第1の修飾されたオリゴヌクレオチドに結合されている。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、N-アセチルガラクトサミンを含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、トランスフェリン受容体(TfR)(TfR1及びCD71としても既知である)に対する親和性を有する細胞標的化部分を含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、抗TfR1抗体又はその断片を含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、TfR1に結合することができるタンパク質又はペプチドを含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、TfR1に結合することができるアダプターを含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、C22アルキル、C20アルキル、C16アルキル、C10アルキル、C21アルキル、C19アルキル、C18アルキル、C17アルキル、C15アルキル、C14アルキル、C13アルキル、C12アルキル、C11アルキル、C9アルキル、C8アルキル、C7アルキル、C6アルキル、C5アルキル、C22アルケニル、C20アルケニル、C16アルケニル、C10アルケニル、C21アルケニル、C19アルケニル、C18アルケニル、C17アルケニル、C15アルケニル、C14アルケニル、C13アルケニル、C12アルケニル、C11アルケニル、C9アルケニル、C8アルケニル、C7アルケニル、C6アルケニル、又はC5アルケニルのうちのいずれかから選択され得る。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、C22アルキル、C20アルキル、C16アルキル、C10アルキル、C21アルキル、C19アルキル、C18アルキル、C17アルキル、C15アルキル、C14アルキル、C13アルキル、C12アルキル、C11アルキル、C9アルキル、C8アルキル、C7アルキル、C6アルキル、及びC5アルキルのうちのいずれかから選択され得、アルキル鎖は、1つ以上の不飽和結合を有する。

【0338】

本明細書に記載のオリゴマー二本鎖のうちのいずれかでは、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドは、コンジュゲート基を含み得る。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基が、コンジュゲートリンカー及びコンジュゲート部分を含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、第2の修飾されたオリゴヌクレオチドの5'末端で第2の修飾されたオリゴヌクレオチドに結合されている。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、修飾されたオリゴヌクレオチドの3'末端で第2の修飾されたオリゴヌクレオチドに結合されている。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、内部位置で第2の修飾されたオリゴヌクレオチドに結合されている。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、フラノシル糖部分の2'修飾を介して第2の修飾されたオリゴヌクレオチドに結合されている。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、修飾されたヌクレオシド間結合を介して第2の修飾されたオリゴヌクレオチドに結合されている。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、N-アセチルガラクトサミンを含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、トランスフェリン受容体(TfR)(TfR1及びCD71としても既知である)に対する親和性を有する細胞標的化部分を含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、抗TfR1抗体又はその断片を含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、TfR1に結合することができるタンパク質又はペプチドを含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、TfR1に結合することができるアダプターを含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、C22アルキル、C20アルキル、C16アルキル、C10アルキル、C21アルキル、C19アルキル、C18アルキル、C17アルキル、C15アルキル、C14アルキル、C13アルキル、C12アルキル、C11アルキル、C9アルキル、C8アルキル、C7アルキル、C6アル

10

20

30

40

50

キル、C 5 アルキル、C 2 2 アルケニル、C 2 0 アルケニル、C 1 6 アルケニル、C 1 0 アルケニル、C 2 1 アルケニル、C 1 9 アルケニル、C 1 8 アルケニル、C 1 7 アルケニル、C 1 5 アルケニル、C 1 4 アルケニル、C 1 3 アルケニル、C 1 2 アルケニル、C 1 1 アルケニル、C 9 アルケニル、C 8 アルケニル、C 7 アルケニル、C 6 アルケニル、又は C 5 アルケニルのうちのいずれかから選択され得る。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、C 2 2 アルキル、C 2 0 アルキル、C 1 6 アルキル、C 1 0 アルキル、C 2 1 アルキル、C 1 9 アルキル、C 1 8 アルキル、C 1 7 アルキル、C 1 5 アルキル、C 1 4 アルキル、C 1 3 アルキル、C 1 2 アルキル、C 1 1 アルキル、C 9 アルキル、C 8 アルキル、C 7 アルキル、C 6 アルキル、及び C 5 アルキルのうちのいずれかから選択され得、アルキル鎖は、1 つ以上の不飽和結合を有する。

10

【0339】

ある特定の実施形態では、アンチセンス剤は、本明細書に記載のオリゴマー化合物又はオリゴマー二本鎖を含む、アンチセンス化合物を含む。ある特定の実施形態では、アンチセンス剤は、本明細書に記載のオリゴマー化合物又はオリゴマー二本鎖を含み得、RISC / Ago 2 の活性化によって PRNP RNA の量を低減することができる RNAi 剤である。

【0340】

ある特定の実施形態は、2 つ以上のオリゴマー二本鎖を含むオリゴマー剤を提供する。ある特定の実施形態では、オリゴマー剤は、本明細書に記載されるオリゴマー二本鎖のうちのいずれかの 2 つ以上を含む。ある特定の実施形態では、オリゴマー剤は、2 つ以上の同じオリゴマー二本鎖を含み、これは、本明細書に記載されるオリゴマー二本鎖のうちのいずれかであり得る。ある特定の実施形態では、2 つ以上のオリゴマー二本鎖は、一緒に結合されている。ある特定の実施形態では、2 つ以上のオリゴマー二本鎖は、一緒に共有結合されている。ある特定の実施形態では、2 つ以上のオリゴマー二本鎖の第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドは、一緒に共有結合されている。特定の実施形態では、2 つ以上のオリゴマー二本鎖の第 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドは、それらの 3' 末端で一緒に共有結合されている。ある特定の実施形態では、2 つ以上のオリゴマー二本鎖は、テトラエチレングリコールリンカーなどのグリコールリンカーによって一緒に共有結合されている。ある特定のそのような化合物は、例えば、Alterman, et al., Nature Biotech., 37: 844-894, 2019 に記載されている。

20

30

【0341】

ある特定の末端基

ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、末端基を含む。ある特定のそのような実施形態では、オリゴマー化合物は、アンチセンスオリゴヌクレオチド及び／又はセンスオリゴヌクレオチドの 5' 末端にリン含有基を含む。ある特定の実施形態では、末端基は、ホスフェートで安定化されたリン酸基である。5' 末端リン含有基は、5' 末端ホスフェート (5' -P)、5' 末端ホスホロチオエート (5' -PS)、5' 末端ホスホロジチオエート (5' -PS₂)、5' 末端ビニルホスホネート (5' -VP)、5' 末端メチルホスホネート (MePhos)、又は 5' -デオキシ-5' -C-マロニルであり得る。5' 末端リン含有基が 5' 末端ビニルホスホネートである場合、5' VP は、5' -E-VP 異性体 (すなわち、トランス-ビニルホスフェート)、5' -Z-VP 異性体 (すなわち、シス-ビニルホスフェート)、又はそれらの混合物のいずれかであり得る。そのようなホスフェート基は、アンチセンスオリゴヌクレオチド又はセンスオリゴヌクレオチドのいずれかに結合することができるが、典型的には、特定の RNAi 剤の活性を改善することが示されているように、アンチセンスオリゴヌクレオチドに結合する。例えば、Prakash et al., Nucleic Acids Res., 43 (6): 2993-3011, 2015、Elkayam, et al., Nucleic Acids Res., 45 (6): 3528-3536, 2017、Parmar, et al. ChemBioChem, 17 (11) 985-989; 2016、及び Harastzi, et al., Nucleic Acids Res., 45 (13): 7581-7592,

40

50

2017を参照のこと。ある特定の実施形態では、リン酸安定化基は、5'-シクロプロピルホスホネートである。例えば、WO/2018/027106を参照のこと。

【0342】

ある特定のコンジュゲートされたオリゴマー化合物

ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、1つ以上のコンジュゲート基を含む。コンジュゲート基は、1つ以上のコンジュゲート部分及びコンジュゲート部分をオリゴマー化合物のオリゴヌクレオチドに結合するコンジュゲートリンカーからなる。コンジュゲート基は、オリゴヌクレオチドのいずれか若しくは両方の末端及び／又は任意の内部位置に結合され得る。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、薬力学、薬物動態学、安定性、結合、吸収、組織分布、細胞分布、細胞取り込み、電荷、及びクリアランスを含むが、これらに限定されない、オリゴマー化合物の1つ以上の特性を改変する。

10

【0343】

1つ以上の炭水化物部分のオリゴマー化合物へのコンジュゲーションは、オリゴマー化合物の1つ以上の特性を最適化することができる。ある特定の実施形態では、炭水化物部分は、オリゴマー化合物の修飾されたサブユニットに結合される。例えば、オリゴマー化合物の1つ以上のリボヌクレオチドサブユニットのリボース糖は、別の部分、例えば、炭水化物リガンドが結合している非炭水化物（好ましくは環状）担体で置き換えることができる。サブユニットのリボース糖がこのように置き換えられたリボヌクレオチドサブユニットは、本明細書においては、修飾された糖部分である、リボース置換修飾サブユニット（「RRMS」）と称される。環式キャリアは、炭素環式環系であることができる、すなわち、1個以上の環原子がヘテロ原子、例えば、窒素、酸素、硫黄であることができる。環状担体は、単環式環系であり得るか、又は2つ以上の環、例えば縮合環を含み得る。環状担体は、完全に飽和した環系であり得るか、又は1つ以上の二重結合を含み得る。

20

【0344】

A. ある特定の具体的なコンジュゲート基

ある特定のコンジュゲート基及びコンジュゲート部分は、以前に説明されており、例えば、コレステロール部分（Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 6553-6556）、コール酸（Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4, 1053-1060）、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, 306-309; Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1993, 3, 2765-2770）、チオコレステロール（Oberhauser et al., Nucl. Acids Res., 1992, 20, 533-538）、脂肪族鎖、例えば、ドデカンジオール又はウンデシル残基（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-グリセロール又はトリエチル-アンモニウム1,2-ジ-0-ヘキサデシル-rac-グリセロール-3-H-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）、ポリアミン又はポリエチレングリコール鎖（Manoharan et al., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14, 969-973）、又はアダマンタン酢酸、パームシチル部分（Mishra et al., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264, 229-237）、オクタデシルアミン又はヘキシルアミノ-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, i, 923-937）、トコフェロール基（Nishina et al., Molecular Therapy Nuc

30

40

50

Leic Acids, 2015, 4, e220; doi:10.1038/mtna.2014.72 及び Nishina et al., Molecular Therapy, 2008, 16, 734-740)、又は GalNAc クラスター (例えば、WO 2014/179620) である。

【0345】

1. コンジュゲート部分

コンジュゲート部分としては、インターカレーター、レポーター分子、ポリアミン、ポリアミド、ペプチド、炭水化物 (例えば、GalNAc)、抗体、ビタミン部分、ポリエチレングリコール、チオエーテル、ポリエーテル、コレステロール、チオコレステロール、コール酸部分、フォレート、脂質、リン脂質、ビオチン、フェナジン、フェナントリジン、アントラキノン、アダマンタン、アクリジン、フルオレセイン、ローダミン、クマリン、フルオロフォア、及び色素が挙げられるが、これらに限定されない。

【0346】

ある特定の実施形態では、コンジュゲート部分は、活性薬原薬、例えば、アスピリン、ワルファリン、フェニルブタゾン、イブプロフェン、スプロフェン、フェンブフェン、ケトプロフェン、(S)-(+) -プラノプロフェン、カルプロフェン、ダンシルサルコシン、2,3,5-トリヨード安息香酸、フィンゴリモド、フルフェナム酸、フォリン酸、ベンゾチアジアジド、クロロチアジド、ジアゼピン、インドメタシン、バルビツレート、セファロスポリン、サルファ薬、抗糖尿病薬、抗菌薬、又は抗生物質を含む。

【0347】

2. コンジュゲートリンカー

コンジュゲート部分は、コンジュゲートリンカーを介してオリゴマー化合物に結合している。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、単一の化学結合である (すなわち、コンジュゲート部分は、単結合によってコンジュゲートリンカーを介してオリゴヌクレオチドに結合される)。ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、ヒドロカルビル鎖などの鎖構造、又はエチレングリコール、ヌクレオシド、若しくはアミノ酸単位などの繰り返し単位のオリゴマーを含む。

【0348】

ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、ピロリジンを含む。

【0349】

ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、アルキル、アミノ、オキソ、アミド、ジスルフィド、ポリエチレングリコール、エーテル、チオエーテル、及びヒドロキシルアミノから選択される1種以上の基を含む。ある特定のそのような実施形態では、コンジュゲートリンカーは、アルキル、アミノ、オキソ、アミド、及びエーテル基から選択される基を含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、アルキル及びアミド基から選択される基を含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、アルキル及びエーテル基から選択される基を含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、少なくとも1つのリン部分を含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、少なくとも1個のリン酸基を含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、少なくとも1つの中性結合基を含む。

【0350】

ある特定の実施形態では、上述のコンジュゲートリンカーを含むコンジュゲートリンカーは、二官能性結合部分、例えば、コンジュゲート基を本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドなどの親化合物に結合させるのに有用であることが当該技術分野で既知であるものである。一般的に、二官能性連結部分は、少なくとも2個の官能基を含む。官能基のうちの一方は、化合物の特定の部位と結合するように選択され、他方は、複合群と結合するように選択される。二官能性結合部分に使用される官能基の例としては、求核性基と反応するための求電子基及び求電子基と反応するための求核性基が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、二官能性結合部分は、アミノ、ヒドロキシル、カルボン酸、チオール、アルキル、アルケニル、及びアルキニルから選択される1つ以上の

基を含む。

【0351】

コンジュゲートリンカーの例としては、ピロリジン、8-アミノ-3,6-ジオキサオクタノ酸 (ADO)、スクシンイミジル4-(N-マレイミドメチル)シクロヘキサノ-1-カルボキシレート (SMCC)、及び6-アミノヘキサノ酸 (AHEX又はAHA)が挙げられるが、これらに限定されない。他のコンジュゲートリンカーとしては、置換若しくは非置換C₁-C₁₀アルキル、置換若しくは非置換C₂-C₁₀アルケニル、又は置換若しくは非置換C₂-C₁₀アルキニルが挙げられるが、これらに限定されず、ここで、好ましい置換基の非限定的な一覧としては、ヒドロキシル、アミノ、アルコキシ、カルボキシ、ベンジル、フェニル、ニトロ、チオール、チオアルコキシ、ハロゲン、アルキル、アリール、アルケニル、及びアルキニルが挙げられる。

10

【0352】

ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、1~5個のリンカーヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、このようなリンカーヌクレオシドは、修飾ヌクレオシドである。ある特定の実施形態では、そのようなリンカーヌクレオシドは、修飾された糖部分を含む。ある特定の実施形態では、リンカーヌクレオシドは未修飾である。ある特定の実施形態では、リンカーヌクレオシドは、プリン、置換プリン、ピリミジン、又は置換ピリミジンから選択される、任意選択的に保護された複素環式塩基を含む。ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、ウラシル、チミン、シトシン、4-N-ベンゾイルシトシン、5-メチルシトシン、4-N-ベンゾイル-5-メチルシトシン、アデニン、6-N-ベンゾイルアデニン、グアニン、及び2-N-イソブチリルグアニンから選択されるヌクレオシドである。典型的には、リンカーヌクレオシドは、標的組織に到達した後に化合物から切断されることが望ましい。したがって、リンカーヌクレオシドは典型的には、切断可能な結合を介して互いにかつ化合物の残部に連結される。ある特定の実施形態では、そのような切断可能な結合は、ホスホジエステル結合である。

20

【0353】

本明細書では、リンカーヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドの一部とはみなされない。したがって、オリゴマー化合物が、各々が特定の数又は範囲の連結ヌクレオシド及び参照核酸との特定のパーセントの相補性を有するアンチセンスオリゴヌクレオチドからなる2つのオリゴヌクレオチドを含み、かつオリゴマー化合物が、リンカーヌクレオシドを含むコンジュゲートリンカーを含むコンジュゲート基も含むような実施形態では、これらのリンカーヌクレオシドは、オリゴマー化合物のオリゴヌクレオチドの長さにカウントされず、参照核酸に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドの相補性パーセントの判定に使用されない。別途示されない限り、コンジュゲートリンカーは、10個以下のリンカーヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、5個以下のリンカーヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、3個以下のリンカーヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、2個以下のリンカーヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、1個以下のリンカーヌクレオシドを含む。

30

【0354】

ある特定の実施形態では、コンジュゲート基がオリゴマー化合物から切断されることが望ましい。例えば、特定の状況において、特定のコンジュゲート部分を含むオリゴマー化合物は、特定の細胞型により取り込まれやすいが、オリゴマー化合物が取り込まれた後、コンジュゲート基が切断されて、非コンジュゲート又は親オリゴマー化合物が放出されることが望ましい。したがって、ある特定のコンジュゲートは、1つ以上の切断可能な部分を、典型的にはコンジュゲートリンカー内に含み得る。ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、切断可能な結合である。ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、少なくとも1つの切断可能な結合を含む原子団である。ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、1個、2個、3個、4個、又は、4個より多い切断可能な結合を有する原子団を含む。ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、細胞内、又は、リソソームなどの細

40

50

胞内区画内で選択的に切断される。ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、ヌクレアーゼなどの内在性酵素によって選択的に切断される。

【0355】

ある特定の実施形態では、切断可能な結合は、アミド、エステル、エーテル、ホスホジエステル的一方若しくは両方のエステル、リン酸エステル、カルバメート、又はジスルフィドの中から選択される。ある特定の実施形態では、切断可能な結合は、ホスホジエステルのエステル的一方又は両方である。ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、ホスフェート又はホスホジエステルを含む。ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、オリゴヌクレオチドとコンジュゲート部分又はコンジュゲート基との間のリン酸結合である。

10

【0356】

ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、1つ以上のリンカーヌクレオシドを含む、又は、これからなる。ある特定のそのような実施形態では、1つ以上のリンカーヌクレオシドは、互いに及び／又は切断可能な結合によって化合物の残りに結合される。ある特定の実施形態では、このような切断可能な結合は、未修飾ホスホジエステル結合である。ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、リン酸ヌクレオシド間結合によってオリゴヌクレオチドの3'末端ヌクレオシド又は5'末端ヌクレオシドのいずれかに結合され、かつリン酸又はホスホロチオエート結合によってコンジュゲートリンカー又はコンジュゲート部分の残部に共有結合された、2'-デオキシヌクレオシドである。ある特定のそのような実施形態では、切断可能な部分は、2'-デオキシアデノシンである。

20

【0357】

3. ある特定の細胞標的化コンジュゲート部分

ある特定の実施形態では、細胞標的化部分の各リガンドは、標的細胞上で、少なくとも1種の受容体に対する親和性を有する。ある特定の実施形態では、各リガンドは、哺乳動物肝臓細胞の表面で、少なくとも1種の受容体に対する親和性を有する。ある特定の実施形態では、各リガンドは、肝臓アジア糖タンパク質受容体(ASGPR)に対する親和性を有する。ある特定の実施形態では、各リガンドは、炭水化物である。

【0358】

ある特定の実施形態では、細胞標的化部分は、ニューロンを標的とする。ある特定の実施形態では、細胞標的化部分は、神経伝達物質受容体を標的とする。ある特定の実施形態では、細胞標的化部分は、神経伝達物質トランスポーターを標的とする。ある特定の実施形態では、細胞標的化部分は、GABAトランスポーターを標的とする。例えば、WO 2011/131693、WO 2014/064257を参照のこと。

30

【0359】

ある特定のモチーフ

オリゴマー二本鎖は、モチーフ又は特定の特徴によって説明され得る。ある特定の実施形態では、本明細書に記載されるモチーフ又は特定の特徴を有するオリゴマー二本鎖は、アンチセンス剤である。

【0360】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載されるオリゴマー二本鎖は、

40

(a)

(i) 21ヌクレオシドの長さ、

(ii) 3'末端に結合したコンジュゲート、

(iii) 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、及び21位における2'-F修飾、及び2、4、6、8、10、12、14、16、18、及び20位における2'-OMe修飾(5'末端から数えて)、並びに

(iv) ヌクレオシド位置1と2との間、ヌクレオシド位置2と3との間、ヌクレオシド位置19と20との間、及びヌクレオシド位置20と21との間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合(5'末端から数えて)

を有する、センスオリゴヌクレオチドと、

50

(b)

(i) 23ヌクレオシドの長さ、

(ii) 1、3、5、9、11、13、15、17、19、及び21～23位における2'-OMe修飾、及び2、4、6、8、10、12、14、16、18、及び20位における2'-F修飾(5'末端から数えて)、並びに

(iii) ヌクレオシド位置1と2との間、ヌクレオシド位置2と3との間、ヌクレオシド位置21と22との間、及びヌクレオシド位置22と23との間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合(5'末端から数えて)

を有する、アンチセンスオリゴヌクレオチドと、を含み、

アンチセンスオリゴヌクレオチドの3'末端にある2個のヌクレオシドは、オーバーハングヌクレオシドであり、アンチセンスオリゴヌクレオチドの5'末端及びセンスオリゴヌクレオチドの3'末端を構成するオリゴマー二本鎖の末端は、平滑である(すなわち、いずれのオリゴヌクレオチドも、その末端にオーバーハングヌクレオシドを有しておらず、その代わりに、センスオリゴヌクレオチドのハイブリダイズ領域は、センスオリゴヌクレオチドの最も3'側のヌクレオシドを含み、そのヌクレオシドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの最も5'側のヌクレオシドとハイブリダイズする)。

10

【0361】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載されるオリゴマー二本鎖は、

(a)

(i) 21ヌクレオシドの長さ、

(ii) 3'末端に結合したコンジュゲート、並びに

(iii) 1、3、5、7、9～11、13、17、19、及び21位における2'-F修飾、及び2、4、6、8、12、14～16、18、及び20位における2'-OMe修飾(5'末端から数えて)

を有する、センスオリゴヌクレオチドと、

20

(b)

(i) 23ヌクレオシドの長さ、

(ii) 1、3、5、9、11～13、15、17、19、21、及び23位における2'-OMe修飾、及び2、4、6～8、10、14、16、18、20、及び22位における2'-F修飾(5'末端から数えて)、並びに

30

(iii) ヌクレオシド位置21と22との間、及びヌクレオシド位置22と23との間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合(5'末端から数えて)

を有する、アンチセンスオリゴヌクレオチド

と、を含み、

アンチセンスオリゴヌクレオチドの3'末端にある2個のヌクレオシドは、オーバーハングヌクレオシドであり、アンチセンスオリゴヌクレオチドの5'末端及びセンスオリゴヌクレオチドの3'末端を構成するオリゴマー二本鎖の末端は、平滑である(すなわち、いずれのオリゴヌクレオチドも、その末端にオーバーハングヌクレオシドを有しておらず、その代わりに、センスオリゴヌクレオチドのハイブリダイズ領域は、センスオリゴヌクレオチドの最も3'側のヌクレオシドを含み、そのヌクレオシドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの最も5'側のヌクレオシドとハイブリダイズする)。

40

【0362】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載されるオリゴマー二本鎖は、

(a)

(i) 21ヌクレオシドの長さ、

(ii) 3'末端に結合したコンジュゲート、

(iii) 1、3、5、7、9～11、13、17、19、及び21位における2'-F修飾、及び2、4、6、8、12、14、16、18、及び20位における2'-OMe修飾(5'末端から数えて)、及び

(iv) ヌクレオシド位置1と2との間、及びヌクレオシド位置2と3との間のホス

50

ホロチオエートヌクレオシド間結合（５'末端から数えて）
を有する、センスオリゴヌクレオチドと、

（b）

（i）２３ヌクレオシドの長さ、

（ii）１、３、５、７、９、１１～１３、１５、１７、１９、及び２１～２３位における２'-OMe修飾、及び２、４、６、８、１０、１４、１６、１８、及び２０位における２'-F修飾（５'末端から数えて）、及び

（iii）ヌクレオシド位置１と２との間、ヌクレオシド位置２と３との間、ヌクレオシド位置２１と２２との間、及びヌクレオシド位置２２と２３との間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合（５'末端から数えて）

を有する、アンチセンスオリゴヌクレオチドと、を含み、

オリゴマー二本鎖は、アンチセンスオリゴヌクレオチドの３'末端に２つのヌクレオシドオーバーハングを含み、アンチセンスオリゴヌクレオチドの５'末端に平滑末端を含む。

【０３６３】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載されるオリゴマー二本鎖は、

（a）

（i）２１ヌクレオシドの長さ、

（ii）３'末端に結合したコンジュゲート、

（iii）１～６、８、１０、及び１２～２１位における２'-OMe修飾、並びに
７及び９位における２'-F修飾、並びに１１位におけるデオキシヌクレオシド（５'末端から数えて）、並びに

（iv）ヌクレオシド位置１と２との間、及びヌクレオシド位置２と３との間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合（５'末端から数えて）

を有する、センスオリゴヌクレオチドと、

（b）

（i）２３ヌクレオシドの長さ、

（ii）１、３、７、９、１１、１３、１５、１７、及び１９～２３位における２'-OMe修飾、及び２、４～６、８、１０、１２、１４、１６、及び１８位における２'-F修飾（５'末端から数えて）、並びに

（iii）ヌクレオシド位置１と２との間、ヌクレオシド位置２と３との間、ヌクレオシド位置２１と２２との間、及びヌクレオシド位置２２と２３との間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合（５'末端から数えて）

を有する、アンチセンスオリゴヌクレオチドと、を含み、

オリゴマー二本鎖は、アンチセンスオリゴヌクレオチドの３'末端に２つのヌクレオシドオーバーハングを有し、アンチセンスオリゴヌクレオチドの５'末端に平滑末端を含む。

【０３６４】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載されるオリゴマー二本鎖は、

（a）

（i）２１ヌクレオシドの長さ、

（ii）３'末端に結合したコンジュゲート、

（iii）１～６、８、及び１２～２１位における２'-OMe修飾、並びに
７、及び９～１１位における２'-F修飾、並びに

（iv）ヌクレオシド位置１と２との間、及びヌクレオシド位置２と３との間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合（５'末端から数えて）

を有する、センスオリゴヌクレオチドと、

（b）

（i）２３ヌクレオシドの長さ、

（ii）１、３～５、７、８、１０～１３、１５、及び１７～２３位における２'-

10

20

30

40

50

OMe修飾、及び2、6、9、14、及び16位における2'F修飾（5'末端から数えて）、並びに

（iii）ヌクレオシド位置1と2との間、ヌクレオシド位置2と3との間、ヌクレオシド位置21と22との間、及びヌクレオシド位置22と23との間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合（5'末端から数えて）

を有する、アンチセンスオリゴヌクレオチドと、を含み、

オリゴマー二本鎖は、アンチセンスオリゴヌクレオチドの3'末端に2つのヌクレオチドオーバーハングを有し、アンチセンスオリゴヌクレオチドの5'末端に平滑末端を含む。

【0365】

10

ある特定の実施形態では、本明細書に記載されるオリゴマー二本鎖は、

（a）

（i）21ヌクレオシドの長さ、

（ii）3'末端に結合したコンジュゲート、

（iii）1～6、8、及び12～21位における2'-OMe修飾、及び7、及び9～11位における2'-F修飾、並びに

（iv）ヌクレオシド位置1と2との間、及びヌクレオシド位置2と3との間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合（5'末端から数えて）

を有する、センスオリゴヌクレオチドと、

（b）

20

（i）23ヌクレオシドの長さ、

（ii）1、3～5、7、10～13、15、及び17～23位における2'-OMe修飾、及び2、6、8、9、14、及び16位における2'F修飾（5'末端から数えて）、並びに

（iii）ヌクレオシド位置1と2との間、ヌクレオシド位置2と3との間、ヌクレオチド位置21と22との間、及びヌクレオシド位置22と23との間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合（5'末端から数えて）

を有する、アンチセンスオリゴヌクレオチドと、を含み、

オリゴマー二本鎖は、アンチセンスオリゴヌクレオチドの3'末端に2つのヌクレオシドオーバーハングを有し、アンチセンスオリゴヌクレオチドの5'末端に平滑末端を含む。

30

【0366】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載されるオリゴマー二本鎖は、

（a）

（i）19ヌクレオシドの長さ、

（ii）3'末端に結合したコンジュゲート、

（iii）1～4、6、及び10～19位における2'-OMe修飾、並びに5、及び7～9位における2'-F修飾、並びに

（iv）ヌクレオシド位置1と2との間、及びヌクレオシド位置2と3との間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合（5'末端から数えて）

を有する、センスオリゴヌクレオチドと、

（b）

40

（i）21ヌクレオシドの長さ、

（ii）1、3～5、7、10～13、15、及び17～21位における2'-OMe修飾、及び2、6、8、9、14、及び16位における2'F修飾（5'末端から数えて）、並びに

（iii）ヌクレオシド位置1と2との間、ヌクレオシド位置2と3との間、ヌクレオシド位置19と20との間、及びヌクレオシド位置20と21との間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合（5'末端から数えて）

を有する、アンチセンスオリゴヌクレオチドと、を含み、

50

オリゴマー二本鎖は、アンチセンスオリゴヌクレオチドの3'末端に2つのヌクレオシドオーバーハングを有し、アンチセンスオリゴヌクレオチドの5'末端に平滑末端を含む。

【0367】

上記の実施形態のうちのいずれかでは、センスオリゴヌクレオチドの3'末端にあるコンジュゲートは、標的化部分を含み得る。ある特定の実施形態では、細胞標的化部分は、神経伝達物質受容体を標的とする。ある特定の実施形態では、細胞標的化部分は、神経伝達物質トランスポーターを標的とする。ある特定の実施形態では、細胞標的化部分は、GABAトランスポーターを標的とする。

【0368】

ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、21個のヌクレオシドからなるセンスオリゴヌクレオチドと、23個のヌクレオシドからなるアンチセンスオリゴヌクレオチドと、を含み、センスオリゴヌクレオチドは、5'末端から9、10、11位にある3個の連続する2'-F修飾されたヌクレオシドの少なくとも1つのモチーフを含有し、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、5'末端から11、12、13位にある3個の連続するヌクレオシド上に3個の2'-O-メチル修飾の少なくとも1つのモチーフを含有し、オリゴマー二本鎖の一方の末端は、平滑であり、一方で、他方の末端は、2つのヌクレオチドオーバーハングを含む。好ましくは、2つのヌクレオチドオーバーハングは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの3'末端にある。

【0369】

ある特定の実施形態では、2つのヌクレオチドオーバーハングが、アンチセンスオリゴヌクレオチドの3'末端にある場合、末端の3個のヌクレオチドの間に2つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合が存在し得、3個のヌクレオチドのうちの2個は、オーバーハングヌクレオチドであり、第3のヌクレオチドは、オーバーハングヌクレオチドの隣の対合したヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、センスオリゴヌクレオチドの5'末端及びアンチセンスオリゴヌクレオチドの5'末端の両方で末端3ヌクレオチド間に2つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合を更に有する。ある特定の実施形態では、センスオリゴヌクレオチドの全てのヌクレオシド及びオリゴマー二本鎖のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、修飾されたヌクレオシドである。ある特定の実施形態では、各ヌクレオシドは、独立して、例えば、交互モチーフで、2'-O-メチル又は3'-フルオロで修飾される。任意選択的に、オリゴマー二本鎖は、コンジュゲートを含む。

【0370】

ある特定の実施形態では、モチーフの一部であるヌクレオチドを含む、オリゴマー二本鎖のセンスオリゴヌクレオチド及びアンチセンスオリゴヌクレオチドの全てのヌクレオチドは、修飾され得る。各ヌクレオチドは、同じ又は異なる修飾で修飾され得、修飾には、非結合性ホスフェート酸素のうちの1つ又は両方の1つ以上の変化、リボース糖の構成要素、例えば、リボース糖上の2'ヒドロキシルの変化、「デホスホ」リンカーによるホスフェート部分のホールセール置き換え (whole sale replacement)、天然に存在する塩基の修飾又は置き換え、並びにリボース-ホスフェート骨格の置き換え又は修飾を含み得る。

【0371】

ある特定の実施形態では、センスオリゴヌクレオチド及びアンチセンスオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドは、独立して、LNA、cEt、UNA、HNA、CeNA、2'-MOE、2'-OMe、2'-O-アシル、2'-C-アシル、2'-デオキシ、2'-ヒドロキシル、又は2'-フルオロで修飾される。オリゴマー二本鎖は、1つより多い修飾を含有し得る。一実施形態では、センスオリゴヌクレオチド及びアンチセンスオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドは、独立して、2'-O-メチル又は2'-Fで修飾される。ある特定の実施形態では、修飾は、2'-NMA修飾である。

【0372】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される「交互モチーフ」という用語は、1つ以上の修飾を有するモチーフを指し、各修飾は、1つのオリゴヌクレオチドの交互ヌクレオシド上で生じる。交互ヌクレオシドは、他の1個のヌクレオシドごとに1つ、又は3個のヌクレオシドごとに1つ、又は同様のパターンを指し得る。例えば、A、B及びCがそれぞれ、ヌクレオシドに対する1つの種類の修飾を表す場合、交互モチーフは、「A B A B A B A B A B A B . . .」、「A A B B A A B B A A B B . . .」、「A A B A A B A A B A A B . . .」、「A A A B A A A B A A A B . . .」、「A A A B B B A A A B B B . . .」、又は「A B C A B C A B C A B C . . .」などであり得る。

【0373】

交互モチーフに含まれる修飾の種類は、同じ又は異なり得る。例えば、A、B、C、Dが各々、ヌクレオシド上の1つの種類の修飾を表す場合、交互パターン、すなわち、他の全てのヌクレオシド上の修飾は、同じであり得るが、センスオリゴヌクレオチド又はアンチセンスオリゴヌクレオチドの各々は、「A B A B A B . . .」、「A C A C A C . . .」、「B D B D B D . . .」、又は「C D C D C D . . .」などの交互モチーフ内に、修飾のいくつかの可能性から選択され得る。

【0374】

ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチド上の交互モチーフの修飾パターンに対して、センスオリゴヌクレオチド上の交互モチーフの修飾パターンがシフトする。シフトは、センスオリゴヌクレオチドの修飾されたヌクレオチドの群が、アンチセンスオリゴヌクレオチドの異なる修飾されたヌクレオチドの群に対応するものであり得、逆もまた同様であり得る。例えば、センスオリゴヌクレオチドが、オリゴマー二本鎖中のアンチセンスオリゴヌクレオチドと対合した場合、二本鎖領域内に、センスオリゴヌクレオチド中の交互モチーフは、オリゴヌクレオチドの5'から3'に「A B A B A B」で開始し得、アンチセンスオリゴヌクレオチド中の交互モチーフは、オリゴヌクレオチドの5'から3'に「B A B A B A」で開始し得る。別の例として、二本鎖領域内に、センスオリゴヌクレオチド中の交互モチーフは、オリゴヌクレオチドの5'から3'に「A A B B A A B B」で開始し得、アンチセンスオリゴヌクレオチド中の交互モチーフは、オリゴヌクレオチドの5'から3'に「B B A A B B A A」で開始し得、その結果、センスオリゴヌクレオチドとアンチセンスオリゴヌクレオチドとの間に修飾の10パターンの完全又は部分的なシフトが存在する。

【0375】

ある特定の実施形態では、センスオリゴヌクレオチド上の2'-O-メチル修飾及び2'-F修飾の交互モチーフのパターンを含むオリゴマー二本鎖は、最初は、アンチセンスオリゴヌクレオチド上の2'-O-メチル修飾及び2'-F修飾の交互モチーフのパターンに対するシフトを有し、最初に、すなわち、センスオリゴヌクレオチド塩基上の2'-O-メチル修飾されたヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチド上の2'-F修飾されたヌクレオチドと対になり、逆もまた同様である。センスオリゴヌクレオチドの1位は、2'-F修飾で開始し得、アンチセンスオリゴヌクレオチドの1位は、2'-O-メチル修飾で開始し得る。

【0376】

センスオリゴヌクレオチド及び／又はアンチセンスオリゴヌクレオチドへの3つの連続するヌクレオチド上の3つの同一の修飾の1つ以上のモチーフの導入は、センスオリゴヌクレオチド及び／又はアンチセンスオリゴヌクレオチドに存在する初期修飾パターンを中断する。センス及び／又はアンチセンスオリゴヌクレオチドに、3つの連続するヌクレオチド上に3つの同一の修飾の1つ以上のモチーフを導入することによる、センス及び／又はアンチセンスオリゴヌクレオチドの修飾パターンのこの中断は、標的遺伝子に対する遺伝子サイレンシング活性を驚くほど高める。一実施形態では、3つの連続する25ヌクレオチド上の3つの同一の修飾のモチーフが、オリゴヌクレオチドのいずれかに導入されるとき、モチーフの隣にあるヌクレオチドの修飾は、モチーフの修飾とは異なる修飾である。例えば、モチーフを含む配列の部分は、「... N a Y Y Y N b ...」であり、「Y」は、3

10

20

30

40

50

つの連続するヌクレオチド上の3つの同一の修飾のモチーフの修飾を表し、「N_a」及び「N_b」は、Yの修飾とは異なるモチーフ「YYY」の隣のヌクレオチドに対する修飾を表し、N_a及びN_bは、同一の修飾であり得るか、又は異なる修飾であり得る。代替的に、ウィング修飾が存在する場合、N_a及び／又はN_bが存在する場合、又は存在しない場合がある。

【0377】

ある特定の実施形態では、センスオリゴヌクレオチドは、式(I)によって表され得、

$$5' \text{ } n_p - N_a - (XXX) i - N_b - YYY - N_b - (ZZZ) r N_a - n_q 3' \quad (I)$$
 式中、

i及びjが、各々独立して、0又は1であり、

p及びqが、各々独立して、0～6であり、

各N_aが、独立して、少なくとも2つの異なる修飾されたヌクレオシドを含む0～25個の連結ヌクレオシドを表し、

各N_bが、独立して、0～10個の連結ヌクレオシドを表し、

各n_p及びn_qが、独立して、オーバーハングヌクレオシドを表し、

N_b及びYが、同一の修飾を有しておらず、

XXX、YYY、及びZZZが、各々独立して、修飾されたヌクレオシドを表し、各Xヌクレオシドが、同一の修飾を有し、各Yヌクレオシドが、同一の修飾を有し、各Zヌクレオシドが、同一の修飾を有する。ある特定の実施形態では、各Yは、2'-F修飾を含む。

【0378】

ある特定の実施形態では、N_a及びN_bは、交互パターンの修飾を含む。

【0379】

ある特定の実施形態では、YYYモチーフは、標的核酸の切断部位又はその付近で生じる。例えば、オリゴマー二本鎖が、17～23ヌクレオチド長の二本鎖領域を有する場合、YYYモチーフは、センスオリゴヌクレオチドの切断部位の近傍又はその付近で生じ得（例えば、6、7、8；7、8、9；8、9、10；9、10、11；10、11、12；又は11、12、13位で生じ得）、カウントは、5'末端から1番目のヌクレオチドから開始するか、又は任意選択的に、カウントは、5'末端からの二本鎖領域内の1番目の対合したヌクレオチドから開始する。

【0380】

ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、以下の式によって表され得、

$$5' \text{ } n_q - N_a' - (Z' Z' Z_k') N_b' - Y' Y' Y'_{b'} - N' - (X' X' X_l') N_a' - n_p 3' \quad (II)$$

式中、

k及びlが、各々独立して、0又は1であり、

p'及びq'が、各々独立して、0～6であり、

各N_a'が、独立して、少なくとも2つの異なる修飾されたヌクレオチドを含む0～25個の連結ヌクレオチドを表し、

各N_b'が、独立して、0～10個の連結ヌクレオチドを表し、

各n_p'及びn_q'が、独立して、オーバーハングヌクレオシドを表し、

N_b'及びY'が、同一の修飾を有しておらず、

X'X'X'、Y'Y'Y'、及びZ'Z'Z'が、各々独立して、修飾されたヌクレオシドを表し、各X'ヌクレオシドが、同一の修飾を有し、各Y'ヌクレオシドが、同一の修飾を有し、各Z'ヌクレオシドが、同一の修飾を有する。ある特定の実施形態では、各Y'は、2'-F修飾を含む。ある特定の実施形態では、各Y'は、2'-OMe修飾を含む。

【0381】

ある特定の実施形態では、N_a'及び／又はN_b'は、交互パターンの修飾を含む。

【0382】

10

20

30

40

50

ある特定の実施形態では、 $Y'Y'Y'$ モチーフは、標的核酸の切断部位又はその付近で生じる。例えば、オリゴマー二本鎖が、17～23ヌクレオチド長の二本鎖領域を有する場合、 $Y'Y'Y'$ モチーフは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの9、10、11；10、11、12；11、12、13；12、13、14；又は13、14、15位で生じ得、カウントは、5'末端から1番目のヌクレオチドから開始するか、又は任意選択的に、カウントは、5'末端からの二本鎖領域内の1番目の対合したヌクレオチドから開始する。好ましくは、 $Y'Y'Y'$ モチーフは、11、12、13位で生じる。

【0383】

ある特定の実施形態では、 k は、1であり、 l は、0であるか、又は k は、0であり、 l は、1であるか、又は k と l の両方が、1である。

10

【0384】

したがって、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、以下の式によって表され得る。

$5' r_q' - N_b' - Z' Z' Z' b' - N - Y' Y' Y' a' - N - r_p' 3' \text{ (I I b) ;}$

$5' r_q' - N_b' - Y' Y' Y' b' - N - X' X' X' p' - n_3' \text{ (I I c) ;}$ 又は

$5' r_q' - N_b' - Z' Z' Z' b' - N - Y' Y' Y' b' - N - X' X' X' a' - N - r_p' 3' \text{ (I I d) .}$

【0385】

アンチセンスオリゴヌクレオチドが式I I bによって表される場合、 N_b' は、0～10、0～7、0～5、0～4、0～2、又は0個の連結ヌクレオチドを表す。各 N_a' が、独立して、2～20、2～15、又は2～10個の連結ヌクレオチドを表す。

20

【0386】

アンチセンスオリゴヌクレオチドが式I I cによって表される場合、 N_b' は、0～10、0～7、0～5、0～4、0～2、又は0個の連結ヌクレオチドを表す。各 N_a' が、独立して、2～20、2～15、又は2～10個の連結ヌクレオチドを表す。

【0387】

アンチセンスオリゴヌクレオチドが式I I dによって表される場合、 N_b' は、0～10、0～7、0～5、0～4、0～2、又は0個の連結ヌクレオチドを表す。各 N_a' が、独立して、2～20、2～15、又は2～10個の連結ヌクレオチドを表す。好ましくは、 N_b' は、0、1、2、3、4、5、又は6である。

【0388】

ある特定の実施形態では、 k は0であり、 l は0であり、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、以下の式によって表され得る。

$5' r_p' - N_a' - Y' Y' Y' a' - N r_q' 3' \text{ (I a) .}$

【0389】

アンチセンスオリゴヌクレオチドが式I I aによって表される場合、各 N_a' は、独立して、2～20、2～15、又は2～10個の連結ヌクレオチドを表す。

【0390】

各 X' 、 Y' 、及び Z' は、互いに同じ又は異なり得る。

【0391】

センスオリゴヌクレオチド及びアンチセンスオリゴヌクレオチドの各ヌクレオチドは、独立して、LNA、UNA、cEt、HNA、CeNA、2'-メトキシエチル、2'-オ-メチル、2'-O-アリル、2'-C-アリル、2'-ヒドロキシル、又は2'-フルオロで修飾され得る。例えば、センスオリゴヌクレオチド及びアンチセンスオリゴヌクレオチドの各ヌクレオチドは、独立して、2'-O-メチル又は2'-フルオロで修飾される。各 X' 、 Y' 、 Z' 、 X' 、 Y' 、及び Z' は、特に、2'-O-メチル修飾又は2'-フルオロ修飾を表し得る。ある特定の実施形態では、修飾は、2'-NMA修飾である。

40

【0392】

ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖のセンスオリゴヌクレオチドは、二本鎖領域が21ヌクレオチドである場合、オリゴヌクレオチドの9、10、及び11位に生じる $Y'Y'Y'$ モチーフを含有し得、カウントは、5'末端から1番目のヌクレオチドから開始す

50

るか、又は任意選択的に、カウントは、5'末端からの二本鎖領域内の1番目の対合したヌクレオチドから開始し、Yは、2'-F修飾を表す。センスオリゴヌクレオチドは、二本鎖領域の反対側の末端に、ウィング修飾としてXXXモチーフ又はZZZモチーフを更に含有し得、XXX及びZZZは、各々独立して、2'-O-メチル修飾又は2'-フルオロ修飾を表す。

【0393】

ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの11、12、13位に生じるY'Y'Y'モチーフを含有し得、カウントは5'末端から1番目のヌクレオチドから開始するか、又は任意選択的に、カウントは5'末端からの二本鎖領域内の1番目の対合したヌクレオチドから開始し、Y'は、2'-O-メチル修飾を表す 10。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、二本鎖領域の反対側の末端に、ウィング修飾としてX'X'X'モチーフ又はZ'Z'Z'モチーフを更に含有し得、X'X'X'及びZ'Z'Z'、各々独立して、2'-O-メチル修飾又は2'-フルオロ修飾を表す。

【0394】

上の式Ia、Ib、Ic、及びIdのうちのいずれか1つによって表されるセンスオリゴヌクレオチドは、それぞれ式IIa、IIb、IIc、及びIIdのうちのいずれか1つによって表されるアンチセンスオリゴヌクレオチドと二本鎖を形成する。

【0395】

したがって、本明細書に記載のオリゴマー二本鎖は、センスオリゴヌクレオチドと、アンチセンスオリゴヌクレオチドと、を含み得、各オリゴヌクレオチドは、14~30個の 20ヌクレオチドを有し、オリゴマー二本鎖は、式(III)によって表され、

センス：5' $\eta_p - N_a - (XXX)_i - N_b - YYY - N_b - (ZZZ)_j - N_a - n_{q3}$

アンチセンス：3' $\eta_{p'} - N_{a'} - (X'X'X'_k)_{i'} - N_{b'} - Y'Y'Y'_{b'} - N_{b'} - (Z'Z'Z')_{j'} - N_{a'} - n_{q'3}$

式中、

i、j、k、及びlが、各々独立して、0又は1であり、

p、p'、q、及びq'が、各々独立して、0~6であり、

各 N_a 及び $N_{a'}$ が、独立して、各配列が少なくとも2つの異なる修飾されたヌクレオチドを含む0~25個の連結ヌクレオチドを表し、 30

各 N_b 及び $N_{b'}$ が、独立して、0~10個の連結ヌクレオチドを表し、

各 $n_{p'}$ 、 η_p 、 $n_{q'}$ 、及び η_q が、各々が、存在する場合、又は存在しない場合があり、独立して、オーバーハングヌクレオチドを表し、

XXX、YYY、X'X'X'、Y'Y'Y'、及びZ'Z'Z'が、各々独立して、3つの連続するヌクレオチド上の3つの同一の修飾の1つのモチーフを表す。

【0396】

ある特定の実施形態では、iは、0であり、jは、0であるか；又はiは、1であり、jは、0であるか；又はiは、0であり、jは、1であるか；又はiとjの両方が、0であるか；又はiとjの両方が、1である。別の実施形態では、kは、0であり、lは、0であるか；又はkは、1であり、lは、0であるか；又はkは、0であり、lは、1である 40るか；又はk及びlの両方が、0であるか；又はk及びlの両方が、1である。

【0397】

オリゴマー二本鎖を形成するセンスオリゴヌクレオチド及びアンチセンスオリゴヌクレオチドの例示的な組み合わせには、以下の式が含まれる。

5' $\eta_p - N_a - YYY - N_a - n_{q3}$

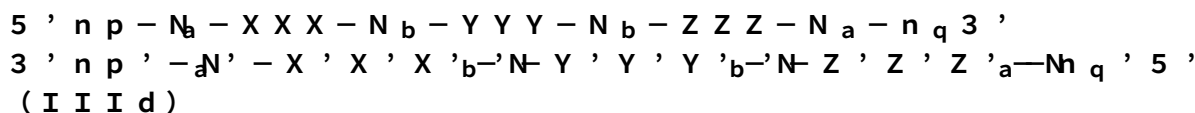
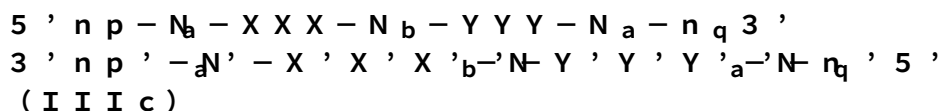
3' $n_{p'} - N_{a'} - Y'Y'Y'_{a'} - N_{b'} - n_{q'3}$

(IIIa)

5' $\eta_p - N_a - YYY - N_b - ZZZ - N_a - n_{q3}$

3' $\eta_{p'} - N_{a'} - Y'Y'Y' - N_{b'} - Z'Z'Z'_{a'} - N_{b'} - n_{q'3}$

(IIIb)



【0398】

オリゴマー二本鎖が式 I I I a で表される場合、各 N_a は、独立して、2～20、2～15、又は2～10個の連結ヌクレオシドを表す。

【0399】

オリゴマー二本鎖が式 I I I b で表される場合、各 N_b は、独立して、1～10、1～7、1～5、又は1～4個の連結ヌクレオシドを表す。各 N_a は、独立して、2～20、2～15、又は2～10個の連結ヌクレオシドを表す。

【0400】

オリゴマー二本鎖が式 I I I c で表される場合、各 N_b 、 N_b' は、独立して、0～10、0～7、0～10、0～7、0～5、0～4、0～2、又は0個の連結ヌクレオシドを表す。各 N_a は、独立して、2～20、2～15、又は2～10個の連結ヌクレオシドを表す。

【0401】

オリゴマー二本鎖が式 I I I d で表される場合、各 N_b 、 N_b' は、独立して、0～10、0～7、0～10、0～7、0～5、0～4、0～2、又は0個の連結ヌクレオシドを表す。各 N_a 、 N_a' は、独立して、2～20、2～15、又は2～10個の連結ヌクレオシドを表す。各 N_a 、 N_a' 、 N_b 、 N_b' は、独立して、交互パターンの修飾を含む。

【0402】

式 I I I、I I I a、I I I b、I I I c、及び I I I d の X、Y、及び Z の各々は、互いに同じであっても異なり得る。

【0403】

オリゴマー二本鎖が、式 I I I、I I I a、I I I b、I I I c、及び／又は I I I d によって表される場合、Yヌクレオチドのうちの少なくとも1つは、Y'ヌクレオチドのうちの1つと塩基対を形成し得る。代替的に、Yヌクレオチドのうちの少なくとも2つが、対応するY'ヌクレオチドと塩基対を形成し得るか、又はYヌクレオチドのうちの3つ全てが、対応するY'ヌクレオチドと塩基対を形成し得る。

【0404】

オリゴマー二本鎖が、式 I I I b 又は I I I d によって表される場合、Zヌクレオチドのうちの少なくとも1つは、Z'ヌクレオチドのうちの1つと塩基対を形成し得る。代替的に、Zヌクレオチドのうちの少なくとも2つが、対応するZ'ヌクレオチドと塩基対を形成し得るか、又はZヌクレオチドのうちの3つ全てが、対応するZ'ヌクレオチドと塩基対を形成し得る。

【0405】

オリゴマー二本鎖が、式 I I I c 又は I I I d によって表される場合、Xヌクレオチドのうちの少なくとも1つは、X'ヌクレオチドのうちの1つと塩基対を形成し得る。代替的に、Xヌクレオチドのうちの少なくとも2つが、対応するX'ヌクレオチドと塩基対を形成し得るか、又はXヌクレオチドのうちの3つ全てが、対応するX'ヌクレオチドと塩基対を形成し得る。

【0406】

ある特定の実施形態では、Yヌクレオチドの修飾は、Y'ヌクレオチド上の修飾とは異なる、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る、かつ／又は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。

【0407】

ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖が式 I I I d によって表される場合、 N_a

修飾は、2'-O-メチル又は2'-フルオロ修飾である。別の実施形態では、オリゴマー二本鎖が式ⅠⅠⅠdによって表される場合、 N_a 修飾は、2'-O-メチル又は2'-フルオロ修飾であり、 $n_p' > 0$ であり、少なくとも1つの n_p' は、ホスホロチオエート結合を介して隣接するヌクレオチドに結合される。他の実施形態では、オリゴマー二本鎖が式ⅠⅠⅠdによって表される場合、 N_a 修飾は、2'-O-メチル又は2'-フルオロ修飾であり、 $n_p' > 0$ であり、少なくとも1つの n_p' は、ホスホロチオエート結合を介して隣接するヌクレオチドに結合され、センスオリゴヌクレオチドは、二価又は三価の分岐リンカーを介して結合された1つ以上の細胞標的化基にコンジュゲートされる。ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖が式ⅠⅠⅠdによって表される場合、 N_a 修飾は、2'-O-メチル又は2'-フルオロ修飾であり、 $n_p' > 0$ であり、少なくとも1つの n_p' は、ホスホロチオエート結合を介して隣接するヌクレオチドに結合され、センスオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つのホスホロチオエート結合を含み、センスオリゴヌクレオチドは、二価又は三価の分岐リンカーを介して結合された1つ以上の細胞標的化基にコンジュゲートされる。

10

20

【0408】

ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖が式ⅠⅠⅠaによって表される場合、 N_a 修飾は、2'-O-メチル又は2'-フルオロ修飾であり、 $n_p' > 0$ であり、少なくとも1つの n_p' は、ホスホロチオエート結合を介して隣接するヌクレオチドに結合され、センスオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つのホスホロチオエート結合を含み、センスオリゴヌクレオチドは、二価又は三価の分岐リンカーを介して結合された1つ以上の細胞標的化基にコンジュゲートされる。

【0409】

ある特定の実施形態では、修飾は、2'-NMA修飾である。

【0410】

ⅠⅠⅠ. アンチセンス活性

ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物及びオリゴマー二本鎖は、標的核酸にハイブリダイズすることで少なくとも1つのアンチセンス活性を与えることができる。そのようなオリゴマー化合物及びオリゴマー二本鎖は、アンチセンス剤である。ある特定のアンチセンス活性では、アンチセンス剤又はアンチセンス剤の部分は、RNA誘導サイレンシング複合体(RISC)に取り込まれ、最終的に標的核酸の切断をもたらす。例えば、ある特定のアンチセンス化合物は、アルゴノートによる標的核酸の切断をもたらす。RISCに取り込まれたアンチセンスオリゴヌクレオチドを有するアンチセンス剤は、RNAi剤である。RNAi剤は、二本鎖(sRNA若しくはdsRNAi)又は一本鎖(ssRNA)であり得る。

30

【0411】

ある特定の実施形態では、RNAi剤は、細胞内の標的核酸のRISC媒介性調節が可能である。ある特定の実施形態では、そのような化合物は、それらが実施例2に記載の標準インビトロアッセイにおいて標的核酸の量又は活性を25%以上低減又は阻害する。ある特定の実施形態では、RNAi剤は、1つより多い標的核酸に選択的に影響する。そのようなRNAi剤は、1つより多い標的核酸にハイブリダイズし、1つより多い所望のアンチセンス活性をもたらす核酸塩基配列を含む。ある特定の実施形態では、RNAi剤は、1つ以上の非標的核酸にハイブリダイズしないか、又は重大な望ましくないアンチセンス活性を生じさせるような方法で1つ以上の非標的核酸にハイブリダイズしない。

40

【0412】

アンチセンス活性は、直接、又は間接的に観察することができる。ある特定の実施形態では、RNAi活性の観察又は検出は、かかる標的核酸によってコードされる標的核酸若しくはタンパク質の量の変化、核酸若しくはタンパク質のスプライスバリエーションの比率の変化、及び／又は細胞若しくは対象における表現型変化の観察又は検出を伴う。

【0413】

ⅠⅤ. ある特定の標的核酸

50

ある特定の実施形態では、アンチセンス剤は、標的核酸と相補的な領域を含むアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物又はオリゴマー二本鎖は、標的核酸と相補的な領域を含むアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、標的核酸は、内因性RNA分子である。ある特定の実施形態では、標的核酸は、タンパク質をコードする。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物又はオリゴマー二本鎖は、RNAi剤である。

【0414】

A. 標的／二本鎖相補性

ある特定の実施形態では、アンチセンス剤は、標的核酸と相補的な領域を含むアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物又はオリゴマー二本鎖は、標的核酸と相補的な領域を含むアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、標的核酸と99%、95%、90%、85%、又は80%相補的である。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの長さ全体にわたって標的核酸と少なくとも80%相補的であり、標的核酸と100%又は完全に相補的な領域を含む。ある特定の実施形態では、完全な相補性の領域は、6～20、10～18、又は18～20核酸塩基長である。

【0415】

ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、標的核酸に対して1つ以上のミスマッチな核酸塩基を含む。ある特定の実施形態では、標的に対するアンチセンス活性は、そのようなミスマッチによって低減されるが、非標的に対する活性は、より大きな量で低減される。したがって、ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドの選択性が、改善される。

【0416】

ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、標的核酸と相補的な領域を含む。ある特定の実施形態では、相補領域は、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、少なくとも20個、少なくとも21個、少なくとも22個、少なくとも23個、少なくとも24個、又は少なくとも25個の連続するヌクレオシドを含むか、又はそれからなる。ある特定の実施形態では、相補領域は、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、少なくとも20個、少なくとも21個、少なくとも22個、又は23個の連続するヌクレオシドを含むか、又はそれからなる。ある特定の実施形態では、相補領域は、アンチセンスオリゴヌクレオチドのヌクレオシドの70%、80%、85%、90%、95%を構成する。ある特定の実施形態では、相補領域は、アンチセンスオリゴヌクレオチドのヌクレオシドの全てを構成する。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドの相補領域は、標的核酸と少なくとも99%、95%、90%、85%、又は80%相補的である。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドの相補領域は、標的核酸と100%相補的である。

【0417】

ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、センスオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、アンチセンス剤は、センスオリゴヌクレオチドを含む。そのような実施形態では、センスオリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドと相補的な領域を含む。ある特定の実施形態では、相補領域は、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、少なくとも20個、少なくとも21個、少なくとも22個、少なくとも23個、少なくとも24個、又は少なくとも25個の連続するヌクレオシドを含

むか、又はそれからなる。ある特定の実施形態では、相補領域は、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、少なくとも20個、又は21個の連続するヌクレオシドを含むか、又はそれからなる。ある特定の実施形態では、相補領域は、センスオリゴヌクレオチドのヌクレオシドの70%、80%、85%、90%、95%を構成する。ある特定の実施形態では、相補領域は、センスオリゴヌクレオチドのヌクレオシドの全てを構成する。ある特定の実施形態では、センスオリゴヌクレオチドの相補領域は、アンチセンスオリゴヌクレオチドと少なくとも99%、95%、90%、85%、又は80%相補的である。ある特定の実施形態では、センスオリゴヌクレオチドの相補領域は、アンチセンスオリゴヌクレオチドと100%相補的である。

10

【0418】

センスオリゴヌクレオチドの相補領域は、アンチセンスオリゴヌクレオチドとハイブリダイズして、二本鎖領域を形成する。ある特定の実施形態では、そのような二本鎖領域は、7対のハイブリダイゼーションされたヌクレオシドからなる（各対の一方はアンチセンスオリゴヌクレオチド上にあり、各対の他方はセンスオリゴヌクレオチド上にある）。ある特定の実施形態では、二本鎖領域は、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、少なくとも20個、少なくとも21個、少なくとも22個、少なくとも23個、少なくとも24個、又は少なくとも25個のハイブリダイズした対を含む。ある特定の実施形態では、二本鎖領域は、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、少なくとも20個、又は21個のハイブリダイズした対を含むか、又はそれからなる。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドは、二本鎖領域で対合される（すなわち、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、オーバーハングヌクレオシドを有していない）。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、3'末端及び／又は5'末端に、対合していないヌクレオシド（オーバーハングヌクレオシド）を含む。ある特定の実施形態では、センスオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドは、二本鎖領域で対合される（すなわち、センスオリゴヌクレオチドは、オーバーハングヌクレオシドを有していない）。ある特定の実施形態では、センスオリゴヌクレオチドは、3'末端及び／又は5'末端に、対合していないヌクレオシド（オーバーハングヌクレオシド）を含む。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチド及びセンスオリゴヌクレオチドによって形成される二本鎖は、一方又は両方の末端に任意のオーバーハングを含まない。オーバーハングを有していないそのような末端は、平滑と称される。アンチセンスオリゴヌクレオチドがオーバーハングヌクレオシドを有する、ある特定の実施形態では、それらのオーバーハングヌクレオシドのうちの1つ以上は、標的核酸と相補的である。アンチセンスオリゴヌクレオチドがオーバーハングヌクレオシドを有する、ある特定の実施形態では、それらのオーバーハングヌクレオシドのうちの1つ以上は、標的核酸と相補的ではない。

20

30

40

【0419】

B. プリオン

ある特定の実施形態では、本明細書に開示されるオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、アンチセンス剤、又はRNAi剤は、標的核酸と相補的な領域を含むアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むか、又はそれからなり、標的核酸は、PRNP RNAである。上述の実施形態の各々では、本明細書に開示されるRNAi剤、アンチセンス剤、オリゴマー化合物、又はオリゴマー二本鎖は、PRNP RNAを標的とし得る。ある特定の実施形態では、RNAi剤は、オリゴマー二本鎖である。ある特定の実施形態では、PRNP RNAは、配列番号1（GENBANK受託番号NM_000311.4）、配列番号2

50

(GENBANK受託番号NM__001080121.2)、配列番号3 (GENBANK受託番号NM__001080122.2)、配列番号4 (GENBANK受託番号NM__001271561.2)、配列番号5 (GENBANK受託番号NM__183079.3)、配列番号6 (GENBANK受託番号DA737108.1)、配列番号7 (GENBANK受託番号DA277019.1)、配列番号8 (GENBANK受託番号BI667722.1)、及び配列番号9 (GENBANK受託番号NM__001080123.2)に示される配列のうちのいずれか1つの配列を有する。ある特定の実施形態では、細胞を、オリゴマー化合物を含むオリゴマー二本鎖と接触させることは、そのオリゴマー化合物が、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、又は配列番号9と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むか、又はそれらからなり、PRNP RNAの量を低減し、ある特定の実施形態では、プリオンタンパク質の量を低減する。ある特定の実施形態では、細胞を配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、又は配列番号9と相補的なオリゴマー化合物を含むオリゴマー二本鎖と接触させることは、プリオンタンパク質の低減した凝集をもたらす。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、アンチセンスオリゴヌクレオチドからなる。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、コンジュゲート基を含む。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、1つより多いコンジュゲート基を含む。

10

20

30

40

50

【0420】

ある特定の実施形態では、対象の細胞を、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、又は配列番号9と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むか、又はそれからなる本明細書に開示されるRNAi剤と接触させることは、PrPに関連する神経変性疾患の1つ以上の症状又は特徴を改善する。ある特定の実施形態では、PrPに関連する神経変性疾患は、プリオン病である。ある特定の実施形態では、PrPに関連する神経変性疾患は、クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)、ゲルストマン-シュトラウスラー-シェインカー症候群、致命的な家族性不眠症、又はクールーである。ある特定の実施形態では、CJDは、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)、古典的クロイツフェルト・ヤコブ病(cCJD)、家族性クロイツフェルト・ヤコブ病(fCJD)、又は散発性クロイツフェルト・ヤコブ病(sCJD)である。ある特定の実施形態では、PrPに関連する神経変性疾患は、シヌクレイノパチーである。ある特定の実施形態では、シヌクレイノパチーは、アルツハイマー病、パーキンソン病、又はレビー小体を伴う認知症である。ある特定の実施形態では、PrPに関連する神経変性疾患は、タウオパチーである。ある特定の実施形態では、タウオパチーは、Tau変異に関連する前頭側頭型認知症、ピック病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底神経変性症、又は慢性外傷性脳症(CTE)である。ある特定の実施形態では、1つ以上の症状又は特徴は、急速に進行する認知症、性格変化、運動失調症、幻覚、ミオクロヌス(筋肉けいれん)、舞踏病、自律神経障害、視力障害、不眠症、失明、言語喪失、昏睡、死亡、脳内の海綿状変化、異常なタンパク質凝集体の発達、神経細胞喪失、神経膠腫、及び神経細胞喪失のマーカーの存在である。ある特定の実施形態では、対象の細胞を、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、又は配列番号9と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むか、又はそれからなる本明細書に開示されるRNAi剤と接触させることは、急速に進行する認知症、性格変化、運動失調症、幻覚、ミオクロヌス(筋肉けいれん)、舞踏病、自律神経障害、視力障害、不眠症、失明、言語喪失、昏睡、死亡、脳内の海綿状変化、異常なタンパク質凝集体の発達、神経細胞喪失、若しくは神経膠質症の発症若しくは進行を低減させるか、若しくは遅延させるか、又は死を遅延させるか、又は神経細胞喪失のマーカーの存在を低減させる。

【0421】

ある特定の実施形態では、対象の細胞を、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列

番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8、又は配列番号 9 と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むか、又はそれからなる本明細書に開示されるアンチセンス剤と接触させることは、PrPに関連する神経変性疾患の 1 つ以上の症状又は特徴を改善する。ある特定の実施形態では、1 つ以上の症状又は特徴は、急速に進行する認知症、性格変化、運動失調症、幻覚、ミオクローヌス（筋肉けいれん）、舞踏病、自律神経障害、視力障害、不眠症、失明、言語喪失、昏睡、死亡、脳内の海綿状変化、異常なタンパク質凝集体の発達、神経細胞喪失、神経膠腫、及び神経細胞喪失のマーカーの存在である。ある特定の実施形態では、対象の細胞を、配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8、又は配列番号 9 と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むか、又はそれからなる本明細書に開示されるアンチセンス剤と接触させることは、急速に進行する認知症、性格変化、運動失調症、幻覚、ミオクローヌス（筋肉けいれん）、舞踏病、自律神経障害、視力障害、不眠症、失明、言語喪失、昏睡、死亡、脳内の海綿状変化、異常なタンパク質凝集体の発達、神経細胞喪失、若しくは神経膠質症の発症若しくは進行を低減させるか、若しくは遅延させるか、又は死を遅延させるか、又は神経細胞喪失のマーカーの存在を低減させる。

10

【0422】

ある特定の実施形態では、対象の細胞を、配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8、又は配列番号 9 と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むか、又はそれからなる本明細書に開示されるオリゴマー化合物と接触させることは、PrPに関連する神経変性疾患の 1 つ以上の症状又は特徴を改善する。ある特定の実施形態では、1 つ以上の症状又は特徴は、急速に進行する認知症、性格変化、運動失調症、幻覚、ミオクローヌス（筋肉けいれん）、舞踏病、自律神経障害、視力障害、不眠症、失明、言語喪失、昏睡、死亡、脳内の海綿状変化、異常なタンパク質凝集体の発達、神経細胞喪失、神経膠腫、及び神経細胞喪失のマーカーの存在である。ある特定の実施形態では、対象の細胞を、配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8、又は配列番号 9 と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むか、又はそれからなる本明細書に開示されるオリゴマー化合物と接触させることは、急速に進行する認知症、性格変化、運動失調症、幻覚、ミオクローヌス（筋肉けいれん）、舞踏病、自律神経障害、視力障害、不眠症、失明、言語喪失、昏睡、死亡、脳内の海綿状変化、異常なタンパク質凝集体の発達、神経細胞喪失、若しくは神経膠質症の発症若しくは進行を低減させるか、若しくは遅延させるか、又は死を遅延させるか、又は神経細胞喪失のマーカーの存在を低減させる。ある特定の実施形態では、対象の細胞を、配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8、又は配列番号 9 と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むか、又はそれからなる本明細書に開示されるオリゴマー二本鎖と接触させることは、PrPに関連する神経変性疾患の 1 つ以上の症状又は特徴を改善する。ある特定の実施形態では、1 つ以上の症状又は特徴は、急速に進行する認知症、性格変化、運動失調症、幻覚、ミオクローヌス（筋肉けいれん）、舞踏病、自律神経障害、視力障害、不眠症、失明、言語喪失、昏睡、死亡、脳内の海綿状変化、異常なタンパク質凝集体の発達、神経細胞喪失、神経膠腫、及び神経細胞喪失のマーカーの存在である。ある特定の実施形態では、対象の細胞を、配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8、又は配列番号 9 と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むか、又はそれからなる本明細書に開示されるオリゴマー化合物と接触させることは、急速に進行する認知症、性格変化、運動失調症、幻覚、ミオクローヌス（筋肉けいれん）、舞踏病、自律神経障害、視力障害、不眠症、失明、言語喪失、昏睡、死亡、脳内の海綿状変化、異常なタンパク質凝集体の発達、神経細胞喪失、若しくは神経膠質症の発症若しくは進行を低減させるか、若しくは遅延させるか、又は死を遅延させるか、又は神経細胞喪失のマーカーの存在を低減させる。

20

30

40

【0423】

C. ある特定の組織中のある特定の標的核酸

50

ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、標的核酸と相補的な領域を含むアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むか、又はそれからなり、標的核酸は、薬理学的に関連する組織内で発現する。ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、標的核酸と相補的な領域を含むアンチセンスオリゴヌクレオチドを含み、標的核酸は、薬理学的に関連する組織内で発現する。ある特定の実施形態では、薬理学的に関連する組織は、中枢神経系を含む細胞及び組織である。ある特定の実施形態では、組織は、大脳皮質、脊髄、海馬、視床、小脳、及び脳幹を含む。ある特定の実施形態では、組織は、大脳皮質及び脊髄を含む。ある特定の実施形態では、細胞は、脳細胞である。ある特定の実施形態では、細胞は、ニューロン及びグリア細胞を含む。ある特定の実施形態では、グリア細胞は、アストロサイトを含む。

10

【0424】

V. ある特定の方法及び使用

本明細書に提供されるある特定の実施形態は、PRNP RNAを低減する方法又はPRNP RNA発現若しくは活性を低減又は阻害する方法に関し、それは、PrPに関連する神経変性疾患を治療又は緩和するのに有用であり得る。ある特定の実施形態では、PrPに関連する神経変性疾患は、プリオン病である。ある特定の実施形態では、PrPに関連する神経変性疾患は、シヌクレイノパチーである。ある特定の実施形態では、PrPに関連する神経変性疾患は、タウオパチーである。ある特定の実施形態では、PrPに関連する神経変性疾患は、クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)、家族性クロイツフェルト・ヤコブ病(fCJD)、ゲルストマン-シュトラウスラー-シェインカー症候群(GSS)、致命的な家族性不眠症(FFI)、クールー、アルツハイマー病、パーキンソン病、レビー体を伴う認知症、Tau変異に関連する前頭側頭型認知症、ピック病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底神経変性症、又は慢性外傷性脳症(CTE)である。ある特定の実施形態では、クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)は、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)、古典型クロイツフェルト・ヤコブ病(cCJD)、家族性クロイツフェルト・ヤコブ病(fCJD)、又は散発性クロイツフェルト・ヤコブ病(sCJD)である。ある特定の実施形態では、PrPに関連する神経変性疾患は、CJDである。ある特定の実施形態では、PrPに関連する神経変性疾患は、ゲルストマン-シュトラウスラー-シェインカー症候群である。ある特定の実施形態では、PrPに関連する神経変性疾患は、致命的な家族性不眠症である。ある特定の実施形態では、PrPに関連する神経変性疾患は、クールーである。ある特定の実施形態では、PrPに関連する神経変性疾患は、アルツハイマー病である。ある特定の実施形態では、PrPに関連する神経変性疾患は、パーキンソン病である。ある特定の実施形態では、PrPに関連する神経変性疾患は、レビー小体を伴う認知症である。ある特定の実施形態では、PrPに関連する神経変性疾患は、Tau変異に関連する前頭側頭型認知症である。ある特定の実施形態では、PrPに関連する神経変性疾患は、ピック病である。ある特定の実施形態では、PrPに関連する神経変性疾患は、進行性核上性麻痺である。ある特定の実施形態では、PrPに関連する神経変性疾患は、大脳皮質基底神経変性症である。ある特定の実施形態では、PrPに関連する神経変性疾患は、慢性外傷性脳症(CTE)である。

20

30

40

【0425】

ある特定の実施形態では、方法は、対象に、そのうちのいずれかがPRNPと相補的な核酸塩基配列を有する、オリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤を投与することを含む。ある特定の実施形態では、対象は、PrPに関連する神経変性疾患を有するか、又はそれを発症するリスクがある。ある特定の実施形態では、対象は、プリオン病を有する。ある特定の実施形態では、対象は、シヌクレイノパチーを有する。ある特定の実施形態では、対象は、タウオパチーを有する。ある特定の実施形態では、対象は、クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD) (例えば、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)、古典的クロイツフェルト・ヤコブ病(cCJD)、家族性クロイツフェルト・ヤコブ病(fCJD)、又は散発性クロイツフェルト・ヤコブ病(sCJD))、ゲル

50

ストマン-シュトラウスラー-シェインカー症候群、致命的な家族性不眠症、クールー、アルツハイマー病、パーキンソン病、レビー小体を伴う認知症、T a u 変異に関連する前頭側頭型認知症、ピック病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底神経変性症、又は慢性外傷性脳症（C T E）を有する。ある特定の実施形態では、対象は、クロイツフェルト・ヤコブ病（C J D）（例えば、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（v C J D）、古典的クロイツフェルト・ヤコブ病（c C J D）、家族性クロイツフェルト・ヤコブ病（f C J D）、又は散発性クロイツフェルト・ヤコブ病（s C J D））を有する。ある特定の実施形態では、対象は、ゲルストマン-シュトラウスラー-シェインカー症候群、致命的な家族性不眠症、クールー、アルツハイマー病、パーキンソン病、又はレビー小体を伴う認知症を有する。ある特定の実施形態では、対象は、T a u 変異に関連する前頭側頭型認知症、ピック病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底神経変性症、又は慢性外傷性脳症（C T E）を有する。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、アンチセンス剤である。

10

【0426】

ある特定の実施形態では、P r P に関連する神経変性疾患を治療する方法は、対象に、そのうちのいずれかが P R N P と相補的な核酸塩基配列を有する、オリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤を投与することを含む。ある特定の実施形態では、対象は、神経変性疾患を有するか、又はそれを発症するリスクがある。ある特定の実施形態では、対象は、プリオン病を有するか、又はそれを発症するリスクがある。ある特定の実施形態では、対象は、プリオン病を有する。ある特定の実施形態では、対象は、シヌクレイノパチーを有する。ある特定の実施形態では、対象は、タウオパチーを有する。ある特定の実施形態では、対象は、クロイツフェルト・ヤコブ病（C J D）（例えば、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（v C J D）、古典的クロイツフェルト・ヤコブ病（c C J D）、家族性クロイツフェルト・ヤコブ病（f C J D）、又は散発性クロイツフェルト・ヤコブ病（s C J D））、ゲルストマン-シュトラウスラー-シェインカー症候群、致命的な家族性不眠症、クールー、アルツハイマー病、パーキンソン病、レビー小体を伴う認知症、T a u 変異に関連する前頭側頭型認知症、ピック病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底神経変性症、又は慢性外傷性脳症（C T E）を有する。ある特定の実施形態では、対象は、クロイツフェルト・ヤコブ病（C J D）（例えば、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（v C J D）、古典的クロイツフェルト・ヤコブ病（c C J D）、家族性クロイツフェルト・ヤコブ病（f C J D）、又は散発性クロイツフェルト・ヤコブ病（s C J D））を有する。ある特定の実施形態では、対象は、ゲルストマン-シュトラウスラー-シェインカー症候群、致命的な家族性不眠症、クールー、アルツハイマー病、パーキンソン病、又はレビー小体を伴う認知症を有する。ある特定の実施形態では、対象は、T a u 変異に関連する前頭側頭型認知症、ピック病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底神経変性症、又は慢性外傷性脳症（C T E）を有する。ある特定の実施形態では、P r P に関連する神経変性疾患の少なくとも1つの症状又は特徴は、改善される。ある特定の実施形態では、少なくとも1つの症状又は特徴は、急速に進行する認知症、性格変化、運動失調、幻覚、ミオクロヌス（筋肉けいれん）、舞踏病、自律神経障害、視力障害、不眠症、失明、言語喪失、昏睡、死亡、脳内の海綿体変化、異常なタンパク質凝集体の発達、神経細胞喪失、神経膠腫、又は神経細胞喪失のマーカーの存在である。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤を対象に投与することは、急速に進行する認知症、性格変化、運動失調、幻覚、ミオクロヌス（筋肉けいれん）、舞踏、自律神経障害、視力障害、不眠症、失明、発話喪失、昏睡、脳内の海綿状変化、異常なタンパク質凝集体の発達、神経細胞喪失、若しくは神経膠質症の発症若しくは進行を低減若しくは遅延させるか、又は死亡を遅延させるか、又は神経細胞喪失のマーカーの存在を低減させる。

20

30

40

【0427】

ある特定の実施形態では、細胞における P R N P の発現を低減する方法又はプリオンタンパク質を低減する方法は、そのうちのいずれかが P R N P と相補的な核酸塩基配列を有する、オリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤を細胞と接触させるこ

50

とを含む。ある特定の実施形態では、細胞は、ニューロン又はグリア細胞である。ある特定の実施形態では、グリア細胞は、アストロサイトである。ある特定の実施形態では、細胞は、ヒト細胞である。

【0428】

ある特定の実施形態は、PrPに関連する神経変性疾患の治療に使用するための、又はPrPに関連する神経変性疾患の治療のための医薬の製造に使用するための、そのうちのいずれかがPRNPと相補的な核酸塩基配列を有する、オリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤について示される。ある特定の実施形態では、PrPに関連する神経変性疾患は、プリオン病である。ある特定の実施形態では、PrPに関連する神経変性疾患は、シヌクレイノパチーである。ある特定の実施形態では、PrPに関連する神経変性疾患は、タウオパチーである。ある特定の実施形態では、PrPに関連する神経変性疾患は、クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）（例えば、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）、古典的クロイツフェルト・ヤコブ病（cCJD）、家族性クロイツフェルト・ヤコブ病（fCJD）、又は散发性クロイツフェルト・ヤコブ病（sCJD））、ゲルストマン-シュトラウスラー-シェインカー症候群、致命的な家族性不眠症、クールー、アルツハイマー病、パーキンソン病、レビー小体を伴う認知症、Tau変異に関連する前頭側頭型認知症、ピック病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底神経変性症、又は慢性外傷性脳症（CTE）である。ある特定の実施形態では、PrPに関連する神経変性疾患は、クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）（例えば、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）、古典的クロイツフェルト・ヤコブ病（cCJD）、家族性クロイツフェルト・ヤコブ病（fCJD）、又は散发性クロイツフェルト・ヤコブ病（sCJD））である。ある特定の実施形態では、PrPに関連する神経変性疾患は、ゲルストマン-シュトラウスラー-シェインカー症候群、致命的な家族性不眠症、クールー、アルツハイマー病、パーキンソン病、又はレビー小体を伴う認知症である。ある特定の実施形態では、PrPに関連する神経変性疾患は、Tau変異に関連する前頭側頭型認知症、ピック病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底神経変性症、又は慢性外傷性脳症（CTE）である。

10

20

【0429】

本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかでは、オリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、本明細書に記載される任意のものであり得る。

30

【0430】

VI. ある特定の医薬組成物

本明細書に記載されるオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、アンチセンス剤、又はRNAi剤は、医薬組成物又は製剤の調製のために医薬的に許容される活性物質又は不活性物質と混合され得る。医薬組成物の製剤化のための組成物及び方法は、これらに限定されないが、投与の経路、疾患の程度、又は投与される用量を含む、いくつかの基準に依存する。ある特定の実施形態では、RNAi剤は、オリゴマー二本鎖である。

【0431】

ある特定の実施形態は、1つ以上のオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、若しくはアンチセンス剤、又はそれらの塩を含む医薬組成物を提供する。ある特定のそのような実施形態では、医薬組成物は、好適な医薬的に許容される希釈剤又は担体を含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、滅菌生理食塩水及び1つ以上のオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤を含む。ある特定の実施形態では、そのような医薬組成物は、滅菌生理食塩水及び1つ以上のオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤からなる。ある特定の実施形態では、滅菌食塩水は、医薬品グレードの食塩水である。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、1つ以上のオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤及び滅菌水を含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、1つ以上のオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤及び滅菌水からなる。ある特定の実施形態では、滅菌水は、医薬品グレードの水である。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、1つ以上のオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアン

40

50

チセンス剤及びリン酸緩衝食塩水（PBS）を含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、1つ以上のオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤及び滅菌PBSからなる。ある特定の実施形態では、滅菌PBSは、医薬品グレードのPBSである。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、脳脊髄液（CSF）及び1つ以上のオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤からなる。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、センスオリゴヌクレオチド及びアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、CSFは、人工CSF（aCSF）である。医薬組成物の製剤化のための組成物及び方法としては、投与の経路、疾患の程度、又は投与される用量が挙げられるが、これらに限定されない、いくつかの基準に依存する。

10

【0432】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、1つ以上のオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤及び人工脳脊髄液（aCSF）を含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、1つ以上のオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤及び人工脳脊髄液からなる。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、1つ以上のオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤及び人工脳脊髄液から本質的になる。ある特定の実施形態では、人工脳脊髄液は、医薬品グレードである。

【0433】

ある特定の実施形態では、aCSFは、塩化ナトリウム、塩化カリウム、リン酸二水素ナトリウム二水和物、リン酸二無水ナトリウム二水和物、塩化カルシウム二水和物、及び塩化マグネシウム六水和物を含む。ある特定の実施形態では、aCSF溶液のpHは、好適なpH調整剤、例えば、塩酸などの酸及び水酸化ナトリウムなどのアルカリを用いて、約7.1～7.3、又は約7.2の範囲に調節される。

20

【0434】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、1つ以上のオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤及び1つ以上の賦形剤を含む。ある特定の実施形態では、賦形剤は、水、食塩水、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、アミラーゼ、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、及びポリビニルピロリドンから選択される。

【0435】

ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、医薬組成物又は製剤の調製のために医薬的に許容される活性物質及び／又は不活性物質と混合され得る。医薬組成物の製剤化のための組成物及び方法としては、投与の経路、疾患の程度、又は投与される用量が挙げられるが、これらに限定されない、いくつかの基準に依存する。

30

【0436】

本明細書に提供されるオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤を含む医薬組成物は、任意の医薬的に許容される塩、エステル、若しくはそのようなエステルの塩を包含し、これがヒトを含む動物に投与されると、生物学的に活性な代謝産物又はその残基を（直接又は間接的に）提供することができる。したがって、例えば、本開示はまた、化合物の医薬的に許容される塩、プロドラッグ、そのようなプロドラッグの医薬的に許容される塩、及び他の生物学的同等性にも注目する。ある特定の実施形態では、医薬的に許容される塩は、一価又は二価の無機塩などの無機塩を含む。好適な医薬的に許容される塩としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、及びマグネシウム塩が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0437】

プロドラッグは、体内で内因性ヌクレアーゼによって切断されるオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤の一方又は両方の末端における追加のヌクレオシドの組み込みを含み、活性化合物を形成し得る。

【0438】

50

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、送達系を含む。送達系の例としては、リポソーム及びエマルジョンが挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の送達系は、疎水性化合物を含むものを含むある特定の医薬組成物を調製するのに有用である。ある特定の実施形態では、ジメチルスルホキシドなどのある特定の有機溶媒が用いられる。

【0439】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、本明細書で提供するオリゴマー化合物を含む1つ以上の医薬品を、特異的な組織又は細胞型に送達するように設計された、1つ以上の組織特異的送達分子を含む。例えば、ある特定の実施形態では、医薬組成物は、組織特異的抗体でコーティングされたりリポソームを含む。

【0440】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、共溶媒系を含む。ある特定のそのような共溶媒系は、例えば、ベンジルアルコール、非極性界面活性剤、水混和性有機ポリマー、及び水相を含む。ある特定の実施形態では、そのような共溶媒系は、疎水性化合物に用いられる。そのような共溶媒系の非限定的な例にはVPD共溶媒系があり、これは、3% (w/v) のベンジルアルコール、8% (w/v) の非極性界面活性剤 Polysorbate 80 (商標)、及び65% (w/v) のポリエチレングリコール300を含む無水エタノールの溶液である。そのような共溶媒系の割合は、それらの溶解度及び毒性特性を著しく変化させることなく大幅に変化し得る。更に、共溶媒成分の同一性は変化し得、例えば、他の界面活性剤を Polysorbate 80 (商標) の代わりに使用し得、ポリエチレングリコールの画分サイズは変化し得、他の生体適合性ポリマーが、ポリエチレングリコール、例えば、ポリビニルピロリドンに取って代わり得、他の糖又は多糖が、デキストロースと置き換わり得る。

【0441】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、経口投与のために調製される。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、口腔投与のために調製される。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、注射による投与（例えば、静脈内、皮下、筋肉内、髄腔内（IT）、脳室内（ICV）など）のために調製される。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、担体を含み、水などの水溶液中、又はハンス溶液、リンガー溶液、若しくは生理食塩水緩衝剤などの生理学的に適合する緩衝剤中で製剤化される。ある特定の実施形態では、他の成分（例えば、溶解性を補助するか、又は保存剤として役立つ成分）が含まれる。ある特定の実施形態では、注入可能な懸濁液は、適切な液体担体、懸濁化剤などを用いて調製される。ある特定の注入用医薬組成物は、単位剤形で、例えば、アンプル中で提供されるか、又は、多用量容器中で提供される。注射用のある特定の医薬組成物は、油性又は水性ビヒクル中の懸濁液、溶液、又はエマルジョンであり、懸濁液、安定化剤、及び／又は分散剤などの処方剤を含み得る。注射用医薬組成物で使用するのに好適な特定の溶媒としては、限定されるものではないが、親油性溶媒及び脂肪性油（例えば、ゴマ油）、合成脂肪酸エステル（例えば、オレイン酸エチル又はトリグリセリド）、及びリポソームが挙げられる。

【0442】

ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、ナトリウムを含む水溶液中にある。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、カリウムを含む水溶性中にある。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、PBS中にある。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、水中にある。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、aCSF中にある。ある特定のそのような実施形態では、溶液のpHは、所望のpHとなるように、NaOH及び／又はHClで調整されている。

【0443】

VII. ある特定のホットスポット領域

1. 配列番号1の核酸塩基839～895

ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基839～895は、ホットスポット領

10

20

30

40

50

域を含む。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、配列番号1の核酸塩基839～895の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、15～30核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、17～30、18～30、18～25、又は20～23核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、23核酸塩基長である。

【0444】

配列番号45、46、及び50の核酸塩基配列は、配列番号1の核酸塩基839～895と相補的である。化合物番号1547376、1547377、及び1547393のアンチセンスオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、配列番号1の核酸塩基839～895と相補的である。

10

【0445】

ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基839～895の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、標準インビトロアッセイにおいてPRNP RNAの少なくとも69%の低減を達成する。ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基839～895の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、標準インビトロアッセイにおいてPRNP RNAの平均84%の低減を達成する。

【0446】

20

2. 配列番号1の核酸塩基1179～1235

特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基1179～1235は、ホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、配列番号1の核酸塩基1179～1235の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、15～30核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、17～30、18～30、18～25、又は20～23核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、23核酸塩基長である。

【0447】

配列番号68、70、及び72の核酸塩基配列は、配列番号1の核酸塩基1179～1235と相補的である。化合物番号1547447、1547449、及び1547451のアンチセンスオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、配列番号1の核酸塩基1179～1235と相補的である。

30

【0448】

ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基1179～1235の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、標準インビトロアッセイにおいてPRNP RNAの少なくとも81%の低減を達成する。ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基1179～1235の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、標準インビトロアッセイにおいてPRNP RNAの平均86%の低減を達成する。

40

【0449】

3. 配列番号1の核酸塩基1332～1371

ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基1332～1371は、ホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、配列番号1の核酸塩基1332～1371の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、15～30核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、17～30、18～30、18～25、又は20～23核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、23核酸塩基長である。

50

【0450】

配列番号75及び76の核酸塩基配列は、配列番号1の核酸塩基1332～1371と相補的である。化合物番号1547466及び1547467のアンチセンスオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、配列番号1の核酸塩基1332～1371と相補的である。

【0451】

ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基1332～1371の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、標準インビトロアッセイにおいてPRNP RNAの少なくとも81%の低減を達成する。ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基1332～1371の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、標準インビトロアッセイにおいてPRNP RNAの平均85%の低減を達成する。

10

【0452】

4. 配列番号1の核酸塩基1383～1507

ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基1383～1507は、ホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、配列番号1の核酸塩基1383～1507の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、15～30核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、17～30、18～30、18～25、又は20～23核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、23核酸塩基長である。

20

【0453】

配列番号80、81、82、83、84、85、及び86の核酸塩基配列は、配列番号1の核酸塩基1383～1507と相補的である。化合物番号1547483、1547484、1547485、1547486、1547487、1547488、及び1547501のアンチセンスオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、配列番号1の核酸塩基1383～1507と相補的である。

【0454】

ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基1383～1507の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、標準インビトロアッセイにおいてPRNP RNAの少なくとも64%の低減を達成する。ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基1383～1507の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、標準インビトロアッセイにおいてPRNP RNAの平均84%の低減を達成する。

30

【0455】

5. 配列番号1の核酸塩基1553～1660

ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基1553～1660は、ホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、配列番号1の核酸塩基1553～1660の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、15～30核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、17～30、18～30、18～25、又は20～23核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、23核酸塩基長である。

40

【0456】

配列番号89、90、91、92、96、及び97の核酸塩基配列は、配列番号1の核酸塩基1553～1660と相補的である。化合物番号1547510、1547511、1547512、1547519、1547523、及び1547524のアンチセンスオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、配列番号1の核酸塩基1553～1660と相補的である。

50

【0457】

ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基1553～1660の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、標準インビトロアッセイにおいてPRNP RNAの少なくとも79%の低減を達成する。ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基1553～1660の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、標準インビトロアッセイにおいてPRNP RNAの平均88%の低減を達成する。

【0458】

6. 配列番号1の核酸塩基1672～1711

ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基1672～1711は、ホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、配列番号1の核酸塩基1672～1711の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、15～30核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、17～30、18～30、18～25、又は20～23核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、23核酸塩基長である。

【0459】

配列番号93及び98の核酸塩基配列は、配列番号1の核酸塩基1672～1711と相補的である。化合物番号1547520及び1547537のアンチセンスオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、配列番号1の核酸塩基1672～1711と相補的である。

【0460】

ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基1672～1711の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、標準インビトロアッセイにおいてPRNP RNAの少なくとも85%の低減を達成する。ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基1672～1711の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、標準インビトロアッセイにおいてPRNP RNAの平均90%の低減を達成する。

【0461】

7. 配列番号1の核酸塩基1808～1915

ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基1808～1915は、ホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、配列番号1の核酸塩基1808～1915の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、15～30核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、17～30、18～30、18～25、又は20～23核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、23核酸塩基長である。

【0462】

配列番号105、106、107、108、109、及び110の核酸塩基配列は、配列番号1の核酸塩基1808～1915と相補的である。化合物番号1547556、1547557、1547558、1547559、1547560、及び1547573のアンチセンスオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、配列番号1の核酸塩基1808～1915と相補的である。

【0463】

ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基1808～1915の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、標準インビトロアッセイにおいてPRNP RNAの少なくとも66%の低減を達成する。ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基1808～1915の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物、オリゴマー二

10

20

30

40

50

本鎖、又はアンチセンス剤は、標準インビトロアッセイにおいて P R N P RNA の平均 85 % の低減を達成する。

【0464】

8. 配列番号 1 の核酸塩基 1978 ~ 2034

ある特定の実施形態では、配列番号 1 の核酸塩基 1978 ~ 2034 は、ホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、配列番号 1 の核酸塩基 1978 ~ 2034 の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、15 ~ 30 核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、17 ~ 30、18 ~ 30、18 ~ 25、又は 20 ~ 23 核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、23 核酸塩基長である。

10

【0465】

配列番号 111、116、及び 117 の核酸塩基配列は、配列番号 1 の核酸塩基 1978 ~ 2034 と相補的である。化合物番号 1547574、1547591、及び 1547592 のアンチセンスオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、配列番号 1 の核酸塩基 1978 ~ 2034 と相補的である。

【0466】

ある特定の実施形態では、配列番号 1 の核酸塩基 1978 ~ 2034 の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、標準インビトロアッセイにおいて P R N P RNA の少なくとも 89 % の低減を達成する。ある特定の実施形態では、配列番号 1 の核酸塩基 1978 ~ 2034 の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、標準インビトロアッセイにおいて P R N P RNA の平均 91 % の低減を達成する。

20

【0467】

9. 配列番号 1 の核酸塩基 2131 ~ 2238

ある特定の実施形態では、配列番号 1 の核酸塩基 2131 ~ 2238 は、ホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、配列番号 1 の核酸塩基 2131 ~ 2238 の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、15 ~ 30 核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、17 ~ 30、18 ~ 30、18 ~ 25、又は 20 ~ 23 核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、23 核酸塩基長である。

30

【0468】

配列番号 123、124、125、127、128、及び 133 の核酸塩基配列は、配列番号 1 の核酸塩基 2131 ~ 2238 と相補的である。化合物番号 1547610、1547611、1547612、1547614、1547627、及び 1547632 のアンチセンスオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、配列番号 1 の核酸塩基 2131 ~ 2238 と相補的である。

【0469】

ある特定の実施形態では、配列番号 1 の核酸塩基 2131 ~ 2238 の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、標準インビトロアッセイにおいて P R N P RNA の少なくとも 82 % の低減を達成する。ある特定の実施形態では、配列番号 1 の核酸塩基 2131 ~ 2238 の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、標準インビトロアッセイにおいて P R N P RNA の平均 89 % の低減を達成する。

40

【0470】

10. 配列番号 1 の核酸塩基 2284 ~ 2476

ある特定の実施形態では、配列番号 1 の核酸塩基 2284 ~ 2476 は、ホットスポット

50

ト領域を含む。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、配列番号1の核酸塩基2284～2476の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、15～30核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、17～30、18～30、18～25、又は20～23核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、23核酸塩基長である。

【0471】

配列番号129、130、134、135、136、137、139、140、143、144、及び145の核酸塩基配列は、配列番号1の核酸塩基2284～2476と相補的である。化合物番号1547628、1547629、1547645、1547646、1547647、1547648、1547650、1547663、1547666、1547667、及び1547668のアンチセンスオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、配列番号1の核酸塩基2284～2476と相補的である。

10

【0472】

ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基2284～2476の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、標準インビトロアッセイにおいてPRNP RNAの少なくとも71%の低減を達成する。ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基2284～2476の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、標準インビトロアッセイにおいてPRNP RNAの平均89%の低減を達成する。

20

【0473】

11. 配列番号1の核酸塩基2488～2586

ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基2488～2586は、ホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、配列番号1の核酸塩基2488～2586の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、15～30核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、17～30、18～30、18～25、又は20～23核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、23核酸塩基長である。

30

【0474】

配列番号141、146、149、150、151、162、及び164の核酸塩基配列は、配列番号1の核酸塩基2488～2586と相補的である。化合物番号1547664、1547681、1547684、1547685、1547686、1547721、及び1547735の核酸塩基配列は、配列番号1の核酸塩基2488～2586と相補的である。

【0475】

ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基2488～2586の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、標準インビトロアッセイにおいてPRNP RNAの少なくとも81%の低減を達成する。ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基2488～2586の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、標準インビトロアッセイにおいてPRNP RNAの平均92%の低減を達成する。

40

【0476】

12. 配列番号1の核酸塩基2505～2586

ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基2505～2586は、ホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、配列番号1の核酸塩基2505～2586の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、15～30核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、17～30、18～30、18～25、又は20～23核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、23核酸塩基長である。

50

ドは、15～30 核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、17～30、18～30、18～25、又は20～23 核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、23 核酸塩基長である。

【0477】

配列番号146、149、150、151、162、及び164の核酸塩基配列は、配列番号1の核酸塩基2505～2586と相補的である。化合物番号1547681、1547684、1547685、1547686、1547721、及び1547735のアンチセンスオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、配列番号1の核酸塩基2505～2586と相補的である。

【0478】

ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基2505～2586の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、標準インビトロアッセイにおいてPRNP RNAの少なくとも92%の低減を達成する。ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基2505～2586の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、標準インビトロアッセイにおいてPRNP RNAの平均93%の低減を達成する。

【0479】

13. 配列番号1の核酸塩基2590～2790

ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基2590～2790は、ホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、配列番号1の核酸塩基2590～2790の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、15～30 核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、17～30、18～30、18～25、又は20～23 核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、23 核酸塩基長である。

【0480】

配列番号147、169、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、166、167、168、及び175の核酸塩基配列は、配列番号1の核酸塩基2590～2790と相補的である。化合物番号1547682、1547740、1547699、1547700、1547701、1547702、1547703、1547704、1547717、1547718、1547719、1547720、1547737、1547738、1547739、及び1547759のアンチセンスオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、配列番号1の核酸塩基2590～2790と相補的である。

【0481】

ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基2590～2790の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、標準インビトロアッセイにおいてPRNP RNAの少なくとも60%の低減を達成する。ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基2590～2790の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、標準インビトロアッセイにおいてPRNP RNAの平均85%の低減を達成する。

【0482】

14. 配列番号1の核酸塩基2624～2790

ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基2624～2790は、ホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、配列番号1の核酸塩基2624～2790の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、15～30 核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、17～30、18～30、1

10

20

30

40

50

8～25、又は20～23核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、23核酸塩基長である。

【0483】

配列番号153、154、155、156、157、158、159、160、161、166、167、168、及び175の核酸塩基配列は、配列番号1の核酸塩基2624～2790と相補的である。化合物番号1547700、1547701、1547702、1547703、1547704、1547717、1547718、1547719、1547720、1547737、1547738、1547739、及び1547759のアンチセンスオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、配列番号1の核酸塩基2624～2790と相補的である。

10

【0484】

ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基2624～2790の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、標準インビトロアッセイにおいてPRNP RNAの少なくとも60%の低減を達成する。ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基2624～2790の一部と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、標準インビトロアッセイにおいてPRNP RNAの平均86%の低減を達成する。

【0485】

非限定的な開示及び参照による組み込み

20

本明細書で列挙される文献及び特許公報はそれぞれ、その全体が参照により組み込まれる。

【0486】

本明細書に記載のある特定の化合物、組成物、及び方法が、ある特定の実施形態に従って具体的に記載されているが、以下の実施例は、本明細書に記載の化合物を示す役割を果たすのみであり、当該化合物を限定することを意図するものではない。本出願に列挙される参考文献、GenBank受託番号などは各々、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0487】

本出願に添付される配列表は、必要に応じて「RNA」又は「DNA」のいずれかとしての各配列を識別するものの、現実には、これらの配列は、化学修飾の任意の組み合わせによって修飾されることができる。「RNA」又は「DNA」などのこのような表記は、修飾オリゴヌクレオチドが、ある特定の場合においては恣意的であることを示すことを、当業者は容易に理解するであろう。例えば、2'-OH糖部分及びチミン塩基を含むヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドは、修飾された糖（DNAの1つの2'-Hの代わりに2'-OH）を有するDNAとして、又は修飾された塩基（RNAのウラシルの代わりにチミン（メチル化ウラシル））を有するRNAとして記載され得る。したがって、限定されるものではないが、配列表に記載されているものを含む、本明細書で提供する核酸配列は、特に明記しない限り、限定されるものではないが、修飾された核酸塩基を有するような核酸を含む、天然又は修飾されたRNA及び／又はDNAの任意の組み合わせを含有する核酸を包含することを意図している。更なる例として、かつ、限定されるものではないが、核酸塩基配列「ATCGATCG」を有するオリゴマー化合物は、限定されるものではないが、RNA塩基を含むそのような化合物、例えば、配列「AUCGAUCG」を有するもの、並びに、いくつかのDNA塩基及びいくつかのRNA塩基を有するもの、例えば、「AUCGAATCG」を含む、修飾又は未修飾に関係なく、このような核酸塩基配列を有する任意のオリゴマー化合物、並びに、「AT^mCGAUCG」（式中、^mCは、5位にメチル基を含むシトシン塩基を示す）などの、他の修飾された核酸塩基を有するオリゴマー化合物を包含する。最後に、明確にするために、別途示されない限り、「配列番号Xの核酸塩基配列」という語句は、そのような配列番号にも記載されている任意の糖又はヌクレオチド間結合修飾とは無関係の、その配列番号Xの核酸塩基の配列のみを指

30

40

50

す。

【0488】

添付の配列表に化合物を正確に記載するよう努めてきたが、本明細書の記載と添付の配列表との間に矛盾がある場合、配列表ではなく本明細書の記載が正確な記載である。

【0489】

本明細書に記載するある特定の化合物（例えば、修飾されたオリゴヌクレオチド）は、1つ以上の不斉中心を有し、それ故、（R）若しくは（S）としての、 α 若しくは β としての（例えば、糖アノマーに対する）、又は、（D）若しくは（L）としての（例えば、アミノ酸に対する）などの、絶対立体化学の観点から定義され得る、エナンチオマー、ジアステレオマー、及び、他の立体異性配置を生じさせる。ある特定の立体異性配置を有するものとして図示される、又は説明される、本明細書で提供する化合物は、示した化合物のみを含む。立体化学が定義されないまま図示される、又は説明される、本明細書で提供する化合物は、特に指示がない限り、ステレオランダムな、及び光学的に純粋な形態を含む、そのような取り得る異性体全てを含む。同様に、本明細書の化合物の互変異性形態もまた、別段で指示がない限り、含まれる。別途示されない限り、本明細書に記載する化合物は、対応する塩形態を含むことが意図される。

【0490】

本明細書に記載する化合物は、1個以上の原子が、示される元素の非放射性同位体又は放射性同位体で置き換えられる、変形を含む。例えば、水素原子を含む、本明細書の化合物は、 ^1H 水素原子のそれぞれに対する、取り得る全ての重水素置換を包含する。本明細書の化合物により包含される異性体置換としては、 ^1H の代わりの ^2H 又は ^3H 、 ^{12}C の代わりの ^{13}C 又は ^{14}C 、 ^{14}N の代わりの ^{15}N 、 ^{16}O の代わりの ^{17}O 又は ^{18}O 、及び、 ^{32}S の代わりの ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、又は ^{36}S が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、非放射性同位体置換により、治療用又は研究用ツールとして用いるのに有益な、オリゴマー化合物の新規の性質を付与することができる。ある特定の実施形態では、放射性同位体置換によって、化合物を、イメージングなどの、研究又は診断目的に好適な化合物にすることができる。

【実施例】

【0491】

以下の実施例は、本開示のある特定の実施形態を例証するものであり、限定するものではない。更に、特定の実施形態が提供される場合、本発明者らは、それらの特定の実施形態の一般的適用を企図している。例えば、特定のモチーフを有するオリゴヌクレオチドの開示は、そのモチーフ又は同様のモチーフを有する、更なるオリゴヌクレオチドへの合理的な裏付けを提供する。同様に、例えば、特定の高親和性修飾が特定の位置に見られる場合、同じ位置における他の高親和性修飾も、別段で指示がない限り、好適とみなされる。

【0492】

実施例1：ヒトPRNP核酸と相補的なオリゴマー化合物によるオリゴマー二本鎖の設計

ヒトPRNP核酸と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドと、アンチセンスオリゴヌクレオチドと相補的なセンスオリゴヌクレオチドと、を含む、オリゴマー二本鎖を、以下のように設計した。

【0493】

以下の表のオリゴマー二本鎖は、アンチセンスオリゴヌクレオチド及びセンスオリゴヌクレオチドを含む。各場合において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、23ヌクレオシド長からなり、y f y f y f y f y f y f y f y f y f y y yの糖モチーフ（5'から3'）を有し、各「y」が、2'-OMe糖部分を表し、各「f」が、2'-F糖部分を表し、s s o o o o o o o o o o o o o o o o s sのヌクレオシド間結合モチーフ（5'から3'）を有し、各「o」は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、各「s」は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す。各場合において、センスオリゴヌクレオチドは、21ヌクレオシド長からなり、f y f y f y f y f y f y f y f y f

y f y f の糖モチーフ（5' から 3'）を有し、各「y」が、2'-OMe 糖部分を表し、各「f」が、2'-F 糖部分を表し、s s o o o o o o o o o o o o o o o o s s のヌクレオシド間結合モチーフ（5' から 3'）を有し、各「o」は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、各「s」は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す。各アンチセンスオリゴヌクレオチドは、標的核酸（PRNP、コードプリオンタンパク質）と相補的であり、各センスオリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの最後の 2 つの 3'-ヌクレオシドがセンスオリゴヌクレオチドと対合していない（オーバーハングヌクレオシドである）アンチセンスオリゴヌクレオチドの 1 番目の 2 1 ヌクレオシド（5' から 3'）と相補的である。

【0494】

10

「開始部位」は、ヒト遺伝子配列においてアンチセンスオリゴヌクレオチドが相補的である最も 5' 側のヌクレオシドを示す。「開始部位」は、ヒト遺伝子配列においてアンチセンスオリゴヌクレオチドが相補的である最も 3' 側のヌクレオシドを示す。以下の表に列挙される各アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号 1（GENBANK 受託番号 NM_000311.4）と 100% 相補的である。

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1: ヒト PRNP 核酸(配列番号 1)を標的とするオリゴマー二本鎖

化合物番号	アンチセンス ID	アンチセンス配列 (5' から 3')	配列番号	配列番号 1 アンチセンス開始部位	配列番号 1 アンチセンス終結部位	センス ID	センス配列 (5' から 3')	配列番号
1547303	1547320	CUGCCUCGGUCGU GAGGAGAGGA	20	397	419	1547312	CUCUCCUCACGAC CGAGGCAG	176
1547304	1547316	CAUCCAGCAGCCA AGGUUCGCCA	21	431	453	1547309	GCGAACCUUGGC UGCUGGAUG	177
1547305	1547317	AGAGGAGAAGCUC GCGGCGCCGC	22	380	402	1547311	GGCGCCGCGAGCU UCUCCUCU	178
1547306	1547318	UCGCCAUAAGAC UGCUCUGCCU	23	414	436	1547314	GCAGAGCAGUCA UUAUGGCCA	179
1547307	1547315	CGCCGCGGCUGUC AGCGACUGGC	24	363	385	1547313	CAGUCGCUGACA GCCGCGGCG	180
1547308	1547319	GCCACAAAGAGAA CCAGCAUCCA	25	448	470	1547310	GAUGCUGGUUCU CUUUGUGGC	181
1547321	1547333	CCAGGUCACUCCA UGUGGCCACA	26	465	487	1547326	UGGCCACAUGGA GUGACCUGG	182
1547322	1547330	GGCUGCCCCAGU GUUCCAUCU	27	516	538	1547325	GAUGGAACACUG GGGGCAGCC	183
1547323	1547331	GCGCUUCUUGCAG AGGCCCAGGU	28	482	504	1547327	CUGGGCCUCUGCA AGAAGCGC	184
1547324	1547334	CAUCCUCCAGGCU UCGGGCGCUU	29	499	521	1547328	GCGCCCGAAGCCU GGAGGAUG	185
1547329	1547337	GCCCUGCCCGGG UAUCGGCUGC	30	533	555	1547335	AGCCGAUACCCGG GGCAGGGC	186
1547332	1547338	CGGUUGCCUCCAG GGCUGCCUG	31	550	572	1547336	GGGCAGCCUGG AGGCAACCG	187
1547339	1547353	CGCCUGAGGUGG GUAGCGGUUG	32	567	589	1547346	ACCGCUACCCACC UCAGGGCG	188
1547340	1547350	CACCAUGAGGCUG CCCCAGCCA	33	594 618	616 640	1547345	GCUGGGGGCAGC CUCAUGGUG	189
1547341	1547355	CAGCCACCACCAU GAGGCUGCCC	34	601 625	623 647	1547349	GCAGCCUCAUGG UGGUGGCUG	190
1547342	1547352	CUGCCCCCAGCCAC CACCGCCCU	35	584	606	1547348	GGCGGUGGUGGC UGGGGGCAG	191
1547343	1547354	CCCCAGCCACCACC AUGGGGCUG	36	652	674	1547347	GCCCCAUGGUGG UGGCUGGGG	192
1547344	1547356	GGGUGCCCCCAG CCACCACCAU	37	635	657	1547351	GGUGGUGGCUGG GGGCAGCCC	193
1547357	1547367	CACCACCAUGAGG CUGUCCCAG	38	669	691	1547362	GGGGACAGCCUC AUGGUGGUG	194
1547358	1547372	GCUUACUCGGCUU GUUCCACUGA	39	720	742	1547363	AGUGGAACAAGC CGAGUAAGC	195
1547359	1547370	CACUGACUGUGGG UGCCACCUC	40	703	725	1547366	AGGUGGCACCCAC AGUCAGUG	196
1547360	1547371	ACCUCUUGACCC CAGCCACCAC	41	686	708	1547364	GGUGGCUGGGGU CAAGGAGGU	197
1547361	1547373	CUUCAUGUUGGUU UUUGGCUUAC	42	737	759	1547368	AAGCCAAAAACC AACAUAGAAG	198
1547365	1547374	GCAGCACCAGCCA UGUGCUUCAU	43	754	776	1547369	GAAGCACAUGGC UGGUGCUGC	199
1547375	1547387	CCACUGCCCCAGC UGCUGCAGCA	44	771	793	1547381	CUGCAGCAGCUG GGGCAGUGG	200

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

1547376	1547389	GUCACUGCCGAAA UGUAUGAUGG	45	839	861	1547384	AUCAUACAUUUC GGCAGUGAC	201
1547377	1547388	UAGUAAACGGUCCU CAUAGUCACU	46	856	878	1547385	UGACUAUGAGGA CCGUUACUA	202
1547378	1547390	GCCGCCAAGGCC CCCACCACUG	47	788	810	1547383	GUGGUGGGGGGC CUUGGCGGC	203
1547379	1547391	UGAUGGGCCUGCU CAUGGCACUU	48	822	844	1547382	GUGCCAUGAGCA GGCCCAUCA	204
1547380	1547392	GCACUUCCCAGCA UGUAGCCGCC	49	805	827	1547386	CGGCUACAUGCU GGGAAGUGC	205
1547393	1547405	GGUGCAUGUUUUC ACGAUAGUAA	50	873	895	1547399	ACUAUCGUGAAA ACAUGCACC	206
1547394	1547407	GUCGUGCACAAAG UUGUUCUGGU	51	941	963	1547400	CAGAACAACUUU GUGCACGAC	207
1547395	1547408	UCUGGUUGCUGUA CUCAUCCAUG	52	924	946	1547401	UGGAUGAGUACA GCAACCAGA	208
1547396	1547409	UCCAUGGGCCUGU AGUACACUUG	53	907	929	1547403	AGUGUACUACAG GCCCAUGGA	209
1547397	1547406	CACUUGGUUGGGG UACCGGUGCA	54	890	912	1547402	CACCGUUACCCCA ACCAAGUG	210
1547398	1547410	AUUGUGAUUAUGA CGCAGUCGUG	55	958	980	1547404	CGACUGCGUCAA UAUCACAAU	211
1547411	1547427	CCCCUUGGUGGUU GUGGUGACCG	56	992	1014	1547422	GUCACCACAACCA CCAAGGGG	212
1547412	1547428	UACUGGGUGAUAC ACAUCUGCUC	57	1060	1082	1547421	GCAGAUGUGUAU CACCCAGUA	213
1547413	1547423	CUGCUCACCACG CGCUCCAUCA	58	1043	1065	1547419	AUGGAGCGCGUG GUUGAGCAG	214
1547414	1547426	CCAUCAUCUUAAC GUCGGUCUCG	59	1026	1048	1547420	AGACCGACGUUA AGAUGAUGG	215
1547415	1547425	GUCUCGGUGAAGU UCUCCCCCUU	60	1009	1031	1547417	GGGGGAGAACUU CACCGAGAC	216
1547416	1547424	UGACCGUGUGCUG CUUGAUUGUG	61	975	997	1547418	CAAUCAAGCAGC ACACGGUCA	217
1547429	1547443	CCUGAGAUUCCCU CUCGUACUGG	62	1077	1099	1547437	AGUACGAGAGGG AAUCUCAGG	218
1547430	1547442	GAAAGAGAUCAGG AGGAUCACAG	63	1145	1167	1547435	GUGAUCCUCCUG AUCUCUUUC	219
1547431	1547444	UCACAGGUGGAGA GGAGAAGAGG	64	1128	1150	1547436	UCUUCUCCUCUCC ACCUGUGA	220
1547432	1547445	AAGAGGACCAUGC UCGAUCCUCU	65	1111	1133	1547439	AGGAUCGAGCAU GGUCCUCUU	221
1547433	1547441	UCCUCUCUGGUAA UAGGCCUGAG	66	1094	1116	1547438	CAGGCCUAUUACC AGAGAGGA	222
1547434	1547446	ACUAUCAGGAAGA UGAGGAAAGA	67	1162	1184	1547440	UUUCCUCAUCUUC CUGAUAGU	223
1547447	1547461	AAGACCUUCCUCA UCCACUAUC	68	1179	1201	1547457	UAGUGGGAUGAG GAAGGUCUU	224
1547448	1547459	UAAAAGGGCUGCA GGUGGAUACC	69	1247	1269	1547453	UAUCCACCUGCAG CCCUUUUA	225
1547449	1547460	AAGAUGGUGAAAA CAGGAAGACC	70	1196	1218	1547454	UCUUCUGUUUU CACCAUCUU	226
1547450	1547463	GAUACCGCCUCCC UCAAGCUGGA	71	1230	1252	1547456	CAGCUUGAGGGA GGCGGUAUC	227
1547451	1547462	GCUGGAAAAAGAU UAGAAAGAUG	72	1213	1235	1547455	UCUUUCUAAUCU UUUCCAGC	228

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

1547452	1547464	GAGUGAGACACCA CCACUAAAAG	73	1264	1286	1547458	UUUAGUGGUGGU GUCUCACUC	229
1547465	1547479	UUGAUUAGCCUUAU CCGGGACAAA	74	1298	1320	1547472	UGUCCCGGAUAG GCUAAUCAA	230
1547466	1547478	AGCAUCUCAGGUC UACUCUAUGU	75	1349	1371	1547471	AUAGAGUAGACC UGAGAUGC	231
1547467	1547477	CUAUGUUUCCAG UGCCCAUCAG	76	1332	1354	1547473	GAUGGGCACUGG AAAACAUAG	232
1547468	1547481	CAUCAGUGCCAAG GGUAUUGAUU	77	1315	1337	1547475	UCAAUACCCUUG GCACUGAUG	233
1547469	1547480	GACAAAGAGAGAA GAAAGAGUGA	78	1281	1303	1547474	ACUCUUUCUUCUC UCUUUGUC	234
1547470	1547482	UCAAAGGGGGCUU GACCAGCAUC	79	1366	1388	1547476	UGCUGGUCAAGC CCCCUUUGA	235
1547483	1547497	GCUCAUGAUGAAC UCAAUCAAAG	80	1383	1405	1547490	UUGAUUGAGUUC AUCAUGAGC	236
1547484	1547500	ACCUGUUGCACUA AGUCCAAAAA	81	1468	1490	1547491	UUUGGACUUAGU GCAACAGGU	237
1547485	1547499	CAAAAAUAAGUCC AGAUUAACCA	82	1451	1473	1547493	GUUAAUCUGGAC UUUUUUUG	238
1547486	1547496	UAACCAAUGGUUA UUUGCUGUUA	83	1434	1456	1547489	ACAGCAAAUAAC CAUUGGUUA	239
1547487	1547495	GCCUGGCAUUAAGC AACGGCUCAU	84	1400	1422	1547492	GAGCCGUUGCUA AUGCCAGGC	240
1547488	1547498	CUGUUUAUCUUUU ACUGGCCUGG	85	1417	1439	1547494	AGGCCAGUAAAA GUUAACAG	241
1547501	1547507	GAUUUGUUUUAGC CUCAACCUGU	86	1485	1507	1547504	AGGUUGAGGCUA AAACAAAUUC	242
1547502	1547509	GGUAUCCAGGCAA AGGUUUUCA	87	1519	1541	1547506	AAAUACCUUUGC CUGGAUACC	243
1547503	1547508	AUUUCAGACUGUU CUGAGAUUUG	88	1502	1524	1547505	AAUCUCAGAACA GUCUGAAAU	244
1547510	1547516	AGUAUACUGAGCU CUAGCUGCUG	89	1553	1575	1547514	GCAGCUAGAGCU CAGUAUACU	245
1547511	1547517	UACUAAGAUAGGG CAUAGUAUA	90	1570	1592	1547513	UACUAAUGCCCU AUCUUAGUA	246
1547512	1547518	AAUAGCUAUGAAA UCUCUACUAA	91	1587	1609	1547515	AGUAGAGAUUUC AUAGCUAUU	247
1547519	1547536	AAUGGAAAAUAUC UCUAAAUAGC	92	1604	1626	1547530	UAUUUAGAGUA UUUUCCAUA	248
1547520	1547531	GAUUUUUUUGAAU AAGUAUCAUG	93	1672	1694	1547529	UGAUACUUAUUC AAAAAAUUC	249
1547521	1547533	CUGCUGAAGGAGC CAGAGGUUAUC	94	1536	1558	1547527	UACCUCUGGCUC UUCAGCAG	250
1547522	1547532	AUCAUGUGGCCUC CUAACAACCC	95	1655	1677	1547526	UUUGUUAGGAGG CCACAUGAU	251
1547523	1547535	CAAACCUGGCAGA AAUGUUGUCG	96	1638	1660	1547528	ACAACAUUUCUG CCAGGUUUG	252
1547524	1547534	UUGUCGGGUUUUC UUAAAAUGGA	97	1621	1643	1547525	CAUUUUAAAGAAA ACCCGACAA	253
1547537	1547549	GAGCUAAGAAUCU CUAGGAUUUU	98	1689	1711	1547545	AAUCCUAGAGAU UCUUAGCUC	254
1547538	1547550	AGCCCAUACUGUG AAAAGUAAAA	99	1774	1796	1547548	UUACUUUUCACA GUAUGGGCU	255
1547539	1547554	GUAAAACAUCACC CCAGUUCUCG	100	1757	1779	1547547	AGAACUGGGGUG AUGUUUAC	256

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

1547540	1547553	UUCUCGGUACACA CAGAGCUCAU	101	1740	1762	1547544	GAGCUCUGUGUG UACCGAGAA	257
1547541	1547551	GCUC AUGCUCCAG CGGGCUGAGC	102	1723	1745	1547546	UCAGCCCGCUGGA GCAUGAGC	258
1547542	1547552	CUGAGCCUGCAUC CCAAGAGCUA	103	1706	1728	1547543	GCUCUUGGGAUG CAGGCUCAG	259
1547555	1547569	UUGAACAGCUGCU GUGUAGCCCA	104	1791	1813	1547561	GGCUACACAGCA GCUGUUCAA	260
1547556	1547572	AAGCCUUUCAUAU AUGUUACAGU	105	1876	1898	1547566	UGUAACAUAUAU GAAAGGCUU	261
1547557	1547567	UACAGUUAUGUUC ACUGUGAAUA	106	1859	1881	1547562	UUCACAGUGAAC AUAACUGUA	262
1547558	1547571	UGAAUAUGUCCUC UAGCCAGAGG	107	1842	1864	1547564	UCUGGCUAGAGG ACAUUAUCA	263
1547559	1547570	CAGAGGUUCAGUG UUGUGACAAU	108	1825	1847	1547563	UGUCACAACACU GAACCUCUG	264
1547560	1547568	GACAAUAUUUACU CUUGUGAAC	109	1808	1830	1547565	UCAACAAGAGUA AAUAUUGUC	265
1547573	1547585	UUGAUUUCAAGUC CCAGAAGCCU	110	1893	1915	1547582	GCUUCUGGGACU UGAAAUCAA	266
1547574	1547589	UAGUUUAAAGAAA GGAAUGCCAC	111	1978	2000	1547579	GGCAUUCUUUUC UUUAAACUA	267
1547575	1547590	UGCCACAUAUAGG GUCCUUUAAA	112	1961	1983	1547580	UAAAGGACCCUA UAUGUGGCA	268
1547576	1547586	UUUAAACAUCUAA AAUGGGAGGU	113	1944	1966	1547581	CUCCCAUUUUAG AUGUUUAAA	269
1547577	1547588	GGAGGUUGCCUCC AAGGGACCA	114	1927	1949	1547584	GUGCCCUUGGAG GCAACCUC	270
1547578	1547587	GCACCAUUCCAA ACAUUUGAUU	115	1910	1932	1547583	UCAAAUGUUUGG GAAUGGUC	271
1547591	1547604	AGGCAAUUUACUU UUCAGCUGCC	116	2012	2034	1547599	CAGCUGAAAAGU AAAUUGCCU	272
1547592	1547606	GCUGCCUUAAUUA CCUAUAGUUU	117	1995	2017	1547597	ACUAUAGGUAAU UAAGGCAGC	273
1547593	1547608	UCCUGUAUGUCAA AAUCAUUCUG	118	2080	2102	1547602	GAAUGAUUUUGA CAUACAGGA	274
1547594	1547603	AAUGGACAAAGGA GAUUUGCCUU	119	2046	2068	1547600	GGCAAAUCUCCU UUGUCCAUU	275
1547595	1547607	AUUCUGGUUUCCA GGUAAAUGGA	120	2063	2085	1547601	CAUUUACCUGGA AACCAGAAU	276
1547596	1547605	UGCCUUCAGUGUC UAGAAGGCAA	121	2029	2051	1547598	GCCUUCUAGACAC UGAAGGCA	277
1547609	1547622	CUCUAUGAUGAUG GUGCUUUCAC	122	2114	2136	1547618	GAAAGCACCAUC AUCAUAGAG	278
1547610	1547625	GAGACAGAAAUAA AGAAAUGCAA	123	2182	2204	1547617	GCAUUUCUUUAU UUCUGUCUC	279
1547611	1547621	CUUUGCACACUGA CCAUUUUUA	124	2148	2170	1547615	AAAAAUGGUCAG UGUGCAAAG	280
1547612	1547623	AUGCAAGCAGUUC UUUUCUUUGC	125	2165	2187	1547619	AAAGAAAAGAAC UGCUUGCAU	281
1547613	1547626	UUUCACAACUGCA GCUCUCCUGU	126	2097	2119	1547616	AGGAGAGCUGCA GUUGUGAAA	282
1547614	1547624	UUUUUAAUACAU CAUCCUCUAU	127	2131	2153	1547620	AGAGGAUGAUGU AAUUAAAAA	283
1547627	1547643	UGGUUUUUGACAA UUAUGAGACA	128	2199	2221	1547638	UCUCAUAAUUGU CAAAAACCA	284

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

1547628	1547641	CAAUCAUAAUUCU GUCAUCUCCA	129	2301	2323	1547637	GAGAUGACAGAA AUUAUGAUUG	285
1547629	1547639	UCUCCAACCUAAG AUUUUUUUUA	130	2284	2306	1547634	AAAAAUUCUUA GGUUGGAGA	286
1547630	1547642	UUUUUAGAUUGUC UCCCUAUUCU	131	2267	2289	1547635	AAUAGGGAGACA AUCUAAAAA	287
1547631	1547640	GCCAAUACAGAA ACUAUGAACU	132	2233	2255	1547633	UUCAUAGUUUCU GUAAUUGGC	288
1547632	1547644	UGAACUUGACCUA AUUCUGGUUU	133	2216	2238	1547636	ACCAGAAUUAGG UCAAGUUC	289
1547645	1547657	UAACAUAACAGA AUUUCUUUUU	134	2335	2357	1547652	AAAGAAUUCUG UUAAUGUUA	290
1547646	1547658	UAUCAAAUUC AGGGAAUAAU	135	2369	2391	1547651	UAUCCUGAAU UGUUUGAU	291
1547647	1547662	AAUAAUUUACUU UAAUUAACAU	136	2352	2374	1547654	GUUAAUAAAGU AAAAUUAUU	292
1547648	1547659	CUUUUCCACUUC AAAUCAUCA	137	2318	2340	1547653	AUUGAUUGAAG UGGAAAAAG	293
1547649	1547661	UAUUCUUUGAUUC AAAAGCCAAU	138	2250	2272	1547656	UGGCUUUGAAU CAAAGAAUA	294
1547650	1547660	UAUCUGCUAGGUG ACAUAUCAA	139	2386	2408	1547655	GAUAAUGUCACC UAGCAGAU	295
1547663	1547677	UGCAGAAAAGUAA UACAUAUCUG	140	2403	2425	1547673	GAUAUGUAUUAC UUUUCUGCA	296
1547664	1547676	CUAAGUCUGUCCU AUGCAAUAUA	141	2488	2510	1547669	UAUUGCAUAGGA CAGACUUAG	297
1547665	1547680	AAUAUAUUUUUA UAUACAUUA	142	2471	2493	1547674	UAUGUAUAUAAA AUUAUAUU	298
1547666	1547679	CAUAUAUUUUUU ACAUAGAAUA	143	2454	2476	1547670	UUCUAUGUAAAA AUUAUAUG	299
1547667	1547675	AGAAUACUCACAA AGUGCAAGCC	144	2437	2459	1547671	CUUGCACUUUGU GAGUAUUCU	300
1547668	1547678	CAAGCCAAUAAUA ACAUUGCAGA	145	2420	2442	1547672	UGCAAUGUUAUU AUUGGCUUG	301
1547681	1547697	UGCUCUAAACAAA ACUCCUAAGU	146	2505	2527	1547691	UUAGGAGUUUUG UUUAGAGCA	302
1547682	1547696	CUAAGGACCACGC AAAAGGGUUU	147	2590	2612	1547687	ACCCUUUUGCGU GGUCCUUAG	303
1547683	1547698	GGGUUUCCCACAU AUUAAGUAUU	148	2573	2595	1547692	UACUUAAUAUGU GGGAAACCC	304
1547684	1547694	AGUAUUCAGUACC UUACAAAAGU	149	2556	2578	1547689	UUUUGUAAGGUA CUGAAUACU	305
1547685	1547693	AAAAGUUAUUGCA UUAGACACUU	150	2539	2561	1547690	GUGUCUAAUGCA UUAACUUUU	306
1547686	1547695	ACACUUCAGAUUGU UACUGUCUCU	151	2522	2544	1547688	AGCAGUUAACAU CUGAAGUGU	307
1547699	1547711	CAGUGCACAUUGU AAGCCUAAGG	152	2607	2629	1547705	UUAGGCUUACAA UGUGCACUG	308
1547700	1547712	UUUCAAAAGACUG UUAAUGGUGU	153	2658	2680	1547706	ACCAUUAACAGG UCUUUGAAA	309
1547701	1547714	UCUUACAUGAAAC GAUUCAGUGC	154	2624	2646	1547709	ACUGAAUCGUUU CAUGUAAGA	310
1547702	1547713	UGGUGUCCACUUU GGAUUCUAC	155	2641	2663	1547707	AAGAAUCCAAAG UGGACACCA	311
1547703	1547715	GUUACAAAUUAG AAAAUAUAAA	156	2692	2714	1547708	UAUAUUUUCUUAU AUUUGUAAC	312

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

1547704	1547716	UAUAAAGUACAUG CAUAUUUCAA	157	2675	2697	1547710	GAAUAUGCAUG UACUUUAUA	313
1547717	1547729	AAUUUUUUUAUAU AACAAAACAA	158	2726	2748	1547723	GUUUUGUUUAUAU AAAAAAAUU	314
1547718	1547730	CUCGUUUAAUUUC AGUCAGAUAU	159	2760	2782	1547724	AUCUGACUGAAA UUAAACGAG	315
1547719	1547731	AGAUUUUAAACAU UUACAAUUUU	160	2743	2765	1547725	AAUUGUAAAUGU UUAAUAUCU	316
1547720	1547733	AAACAAGAACAU CAAAGUUACA	161	2709	2731	1547726	UAACUUUGCAUG UUCUUGUUU	317
1547721	1547732	UGCAUUAGACACU UCAGAUGUUA	162	2530	2552	1547727	ACAUCUGAAGUG UCUAAUGCA	318
1547722	1547734	UGGUGCUCAUCUU CGCUCGUUUA	163	2775	2797	1547728	AACGAGCGAAGA UGAGCACCA	319
1547735	1547750	ACAUAUUAAAGUAU UCAGUACCUU	164	2564	2586	1547744	GGUACUGAAUAC UUAUAUUGU	320
1547736	1547747	GCGCGGGGACCAA UUGCCGCGCG	165	257	279	1547742	CGCGGCAAUUGG UCCCCGCGC	321
1547737	1547752	CAUCUUCGCUCGU UUAUUUUCAG	166	2768	2790	1547745	GAAAUUAAACGA GCGAAGAUG	322
1547738	1547749	ACAUUUACAAUUU UUUUUAUUA	167	2734	2756	1547746	AUAUAAAAAAAU UGUAAAUGU	323
1547739	1547748	CUUUGGAUUCUUA CAUGAAACGA	168	2632	2654	1547741	GUUUCAUGUAAG AAUCCAAAG	324
1547740	1547751	UUGUAAGCCUAAG GACCACGCAA	169	2598	2620	1547743	GCGUGGUCCUUA GGCUUACAA	325
1547753	1547767	AGGUCGGCGCGGG GACCAAUUGC	170	263	285	1547761	AAUUGGUCCCCGC GCCGACCU	326
1547754	1547766	GGCUCGGAGGACA GGCGACGCGC	171	343	365	1547760	GCGUCGCCUGUCC UCCGAGCC	327
1547755	1547764	CGCGGGGCCGAGG GGGAGGGACG	172	323	345	1547758	UCCCUCCCCUCG GCCCGCGC	328
1547756	1547769	ACGCGGGGCGGGG AAGGGAAGCG	173	303	325	1547763	CUUCCCUCCCCG CCCCGCGU	329
1547757	1547768	GCGGCGGCGCUCG CGGGCGGAGG	174	283	305	1547762	UCCGCCCGCGAGC GCCGCCGC	330
1547759	1547770	AUAGAAAAUAUAA AGUACAUGCA	175	2683	2705	1547765	CAUGUACUUUAU AUUUUCUAU	331

10

20

30

【0495】

実施例 2：インビトロ、単回投与でのヒト PRNP RNA へのオリゴマー二重鎖の効果
上記のオリゴマー二重鎖を、同様の培養条件下で一連の実験で試験した。各実験の結果を以下の別個の表に示す。

【0496】

1 ウェル当たり 20,000 個の細胞の密度で培養した A431 細胞を、20 nM の RNAi 化合物で Lipofectamine 2000 を使用してトランスフェクトした。約 24 時間の治療期間後、RNA を細胞から単離し、PRNP RNA レベルを、定量的リアルタイム RTPCR によって測定した。ヒトプライマープローブセット RTS42354（順方向配列 CCTCTCTCTCACGACCGA（本明細書では配列番号 10 と称される）；逆方向配列 CCCAGTGTTCCATCCTCCA（本明細書では配列番号 11 と称される）；プローブ配列 CCACAAAGAGAACCAGCATCCAGCA（本明細書では配列番号 12 と称される））を使用して、RNA レベルを測定した。PRNP RNA レベルを、RIBOGREEN（登録商標）によって測定した、総 RNA 含有量に対して正規化した。未治療の対照細胞中の量に対する PRNP RNA のパーセント（% UTC）として結果を、提示する。「+」で印付けられた値は、アンチセンス修飾されたオリゴヌクレオチドが、プライマープローブセットのアンプリコン領域と相補的であることを示す。そのような場合、ヒトプライマープローブセット RTS42359（

40

50

配列番号 13 として本明細書で指定される順方向配列 A G T G G A A C A A G C C G A G T A A G、配列番号 14 として本明細書で指定される逆方向配列 C C T C A T A G T C A C T G C C G A A A T、配列番号 15 として本明細書で指定されるプローブ配列 A A C C A A C A T G A A G C A C A T G G C T G G) を使用して、オリゴマー二本鎖の活性を更に評価した。

【表 2 - 1】

表 2:オリゴマー二本鎖による PRNP RNA の低減

化合物 番号	PRNP RNA(UTC%)RTS42354	PRNP RNA(UTC%)RTS42359
1547303	113†	106
1547304	12†	25
1547305	54†	71
1547306	8†	12
1547307	106	90
1547308	9†	16
1547321	45†	47
1547322	69†	119
1547323	86†	90
1547324	37†	80
1547329	141	122
1547332	126	106
1547339	81	89
1547340	95	94
1547341	97	95
1547342	83	103
1547343	100	88
1547344	82	161
1547357	98	102
1547358	89	81†
1547359	74	86†
1547360	76	113
1547361	21	26†
1547365	48	60†
1547375	41	32†
1547376	11	12†
1547377	31	31†
1547378	102	95†
1547379	92	80†
1547380	29	33†
1547393	6	8
1547394	23	24
1547395	34	44
1547396	97	104
1547397	69	72
1547398	12	14
1547411	105	119
1547412	12	17
1547413	59	50
1547414	25	23
1547415	31	35
1547416	76	76

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

1547429	75	68
1547430	29	33
1547431	123	115
1547432	32	33
1547433	95	92
1547434	117	72
1547447	18	24
1547448	98	111
1547449	19	19
1547450	50	63
1547451	6	9
1547452	10	13
1547465	52	45
1547466	19	20
1547467	11	13
1547468	45	56
1547469	42	43
1547470	92	102
1547483	11	13
1547484	10	12
1547485	22	22
1547486	10	13
1547487	36	51
1547488	13	14
1547501	8	14
1547502	50	58
1547503	46	39
1547510	12	15
1547511	14	15
1547512	4	7
1547519	7	9
1547520	6	9
1547521	66	93
1547522	54	84
1547523	21	20
1547524	14	18

10

20

30

40

50

【表 3 - 1】

表 3:オリゴマー二本鎖による PRNP RNA の低減

化合物 番号	PRNP RNA(UTC%)RTS42354	PRNP RNA(UTC%)RTS42359
1547537	15	11
1547538	25	23
1547539	27	29
1547540	30	21
1547541	107	91
1547542	100	91
1547555	33	28
1547556	9	6
1547557	8	8
1547558	16	12
1547559	34	26
1547560	10	9
1547573	12	8
1547574	7	5
1547575	58	50
1547576	23	20
1547577	102	88
1547578	60	51
1547591	8	11
1547592	11	8
1547593	7	6
1547594	8	8
1547595	40	42
1547596	48	49
1547609	66	60
1547610	5	5
1547611	18	17
1547612	7	5
1547613	31	30
1547614	8	8
1547627	12	11
1547628	17	16
1547629	12	10
1547630	48	38
1547631	109	51
1547632	16	11
1547645	5	4
1547646	15	9
1547647	6	4
1547648	8	11
1547649	14	14
1547650	29	25

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

1547663	5	7
1547664	19	16
1547665	56	54
1547666	6	5
1547667	9	8
1547668	7	7
1547681	8	7
1547682	8	6
1547683	46	46
1547684	4	4
1547685	7	6
1547686	7	5
1547699	23	14
1547700	10	10
1547701	11	11
1547702	25	22
1547703	40	10
1547704	10	9
1547717	16	8
1547718	9	10
1547719	9	8
1547720	12	13
1547721	7	7
1547722	25	23
1547735	7	5
1547736	29	24
1547737	16	11
1547738	9	9
1547739	11	10
1547740	24	23
1547753	103	97
1547754	79	66
1547755	76	71
1547756	89	93
1547757	112	110
1547759	4	4

10

20

30

【配列表】

40

2025507749000001.xml

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 23/63353
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - INV. C12N 15/113, A61K 31/713, A61K 31/712, A61K 31/7125 (2023.01) ADD. A61P 25/28 (2023.01) CPC - INV. C12N 15/113, A61K 31/713, A61K 31/712, A61K 31/7125 ADD. C12N 2310/11, A61P 25/28 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) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2020/108996 A1 (IONIS PHARMACEUTICALS, INC.) 28 May 2020 (28.05.2020) pg 8 ln 19-25, pg 40 ln 30-39, pg 41 ln 1-2, pg 41 ln 35, p 45 ln 9-18, claim 1.	1-4, 62-65
Y	US 2019/381007 A1 (QR PHARMA, INC.) 19 December 2019 (19.12.2019) para [0041], SEQ ID NO: 21.	1-4, 62-65
☐ 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 "D" document cited by the applicant in the international application "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 1 June 2023 (01.06.2023)		Date of mailing of the international search report JUL 31 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Karl Rodriguez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/63353

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. ☒ forming part of the international application as filed.

b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),
☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/63353

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.: 5-61, 66-147
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:
—Go to Extra Sheet for continuation—

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 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.:
Claims 1-4, 62-65, limited to at least 12 contiguous bases of SEQ ID NO: 20 and at least 8 contiguous bases of SEQ ID NO: 176

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/63353

Continuation of Box III: Observations where Unity of Invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-4, 62-65, drawn to oligomeric duplex comprising a first modified oligonucleotide consisting of 18 to 30 linked nucleosides wherein the modified oligonucleotide comprises at least one modification selected from a modified sugar moiety and a modified internucleoside linkage and a second oligomeric compound comprising a second modified oligonucleotide consisting of 15 to 29 linked nucleosides, wherein the nucleobase sequence of the second modified oligonucleotide comprises a complementary region of at least 8 nucleobases that is at least 90% complementary to the nucleobase sequence of an equal length portion of the first modified oligonucleotide.

The duplex oligomeric compound will be searched to the extent that at least 12 contiguous bases of the first modified oligonucleotide comprises the nucleobase sequence of the first named oligonucleotide sequence, SEQ ID NO: 20 (claim 1), wherein the nucleobase sequence of the modified oligonucleotide is at least 80% complementary to the nucleobase sequence of an equal length portion of SEQ ID NO: 1 (claim 4) and the second oligomeric compound comprises at least 8 contiguous bases of the second modified oligonucleotide comprises the nucleobase sequence of the first named second oligonucleotide sequence, SEQ ID NO: 176 (claim 63). This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. It is believed that claims 1-4, 62-65 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass at least 12 contiguous bases of SEQ ID NO: 20 and at least 8 contiguous bases of SEQ ID NO: 176. This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines.

Additional oligomeric duplexes will be searched upon payment of additional fees. Applicant must specify the claims that encompass any additional elected oligonucleotide sequences. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined. An exemplary election would be: at least 12 contiguous bases of SEQ ID NO: 21, at least 80% complementary to the nucleobase sequence of an equal length portion of SEQ ID NO: 1, and at least 8 contiguous bases of SEQ ID NO: 177 (claims 1-4, 62-65).

The inventions listed as Group I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

No technical features are shared between the polynucleotide sequences of Group I+ and, accordingly, this group lacks unity a priori.

Common Technical Feature:

Additionally, even if Groups I+ inventions were considered to share the technical feature of:

An oligomeric duplex comprising: a first oligomeric compound comprising a first modified oligonucleotide consisting of 18 to 30 linked nucleosides, wherein the nucleobase sequence of the first modified oligonucleotide comprises at least 12 contiguous nucleobases of a nucleobase sequence and a second oligomeric compound comprising a second modified oligonucleotide consisting of 15 to 29 linked nucleosides, wherein the nucleobase sequence of the second modified oligonucleotide comprises a complementary region of at least 8 nucleobases that is at least 90% complementary to the nucleobase sequence of an equal length portion of the first modified oligonucleotide.

However, said common technical feature does not represent a contribution over the prior art, and is disclosed by WO 2021/222768 A2 to Ionis Pharmaceuticals, Inc. (hereinafter "Ionis").

As to the common technical feature, Ionis discloses an oligomeric duplex comprising: a first oligomeric compound comprising a first modified oligonucleotide consisting of 18 to 30 linked nucleosides, wherein the nucleobase sequence of the first modified oligonucleotide comprises at least 12 contiguous nucleobases of a nucleobase sequence (claim 1; "An oligomeric compound comprising a modified oligonucleotide consisting of 12 to 30 linked nucleosides wherein the nucleobase sequence of the modified oligonucleotide is at least 80% complementary to an equal length portion of an ATXN1 nucleic acid, and wherein the modified oligonucleotide comprises at least one modification selected from a modified sugar moiety and a modified internucleoside linkage") and a second oligomeric compound comprising a second modified oligonucleotide consisting of 15 to 29 linked nucleosides, wherein the nucleobase sequence of the second modified oligonucleotide comprises a complementary region of at least 8 nucleobases that is at least 90% complementary to the nucleobase sequence of an equal length portion of the first modified oligonucleotide (claim 89; "The oligomeric duplex of claim 88, wherein the second oligomeric compound comprises a second modified oligonucleotide consisting of 12 to 30 linked nucleosides, and wherein the nucleobase sequence of the second modified oligonucleotide comprises a complementary region of at least 8 nucleobases that is at least 90% complementary to an equal length portion of the first modified oligonucleotide").

—continued on next sheet—

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/63353

—continued on previous sheet—

As the common technical feature was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a common special technical feature that would otherwise unify the groups. The inventions lack unity with one another.

Therefore, Group I+ lacks unity of invention under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

Item 4 (continued): Claims 5-61, 66-147 are held unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	48/00	(2006.01)	A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	47/02	(2006.01)	A 6 1 K	47/02	
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K	9/08	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/20	(2006.01)	A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
C 1 2 N	5/079	(2010.01)	C 1 2 N	5/079	

,MC,ME,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,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

弁理士 泉谷 玲子

(72)発明者 チャオ, ヒエン・トゥイ

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 0 1 0, カールズバッド, ガゼル・コート 2 8 5 5

(72)発明者 フレアー, スーザン・エム

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 0 1 0, カールズバッド, ガゼル・コート 2 8 5 5

F ターム (参考)

4B065 AA93X AB01 BA01 CA44
 4C076 AA12 BB11 CC01 DD23 DD23D DD26Z EE30 FF14 FF61
 4C084 AA13 MA17 MA65 MA66 NA14 ZA01 ZA02 ZA05 ZA15 ZA16
 ZA20 ZA21 ZA22 ZA29 ZB21
 4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 MA05 MA17 MA65 MA66 NA14
 ZA01 ZA02 ZA05 ZA15 ZA16 ZA20 ZA21 ZA22 ZA29 ZB21