

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載
【部門区分】第 1 部門第 1 区分
【発行日】令和 5 年 2 月 2 日(2023.2.2)

【国際公開番号】WO2020/160163
【公表番号】特表 2022-518929(P2022-518929A)
【公表日】令和 4 年 3 月 17 日(2022.3.17)
【年通号数】公開公報(特許)2022-048
【出願番号】特願 2021-544144(P2021-544144)
【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/11(2006.01)
C 1 2 N 15/113(2010.01)
A 6 1 K 31/7115(2006.01)
A 6 1 K 31/712(2006.01)
A 6 1 K 31/7125(2006.01)
A 6 1 P 25/28(2006.01)
A 6 1 P 43/00(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/11 Z Z N A
C 1 2 N 15/113 Z
A 6 1 K 31/7115
A 6 1 K 31/712
A 6 1 K 31/7125
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 43/00 1 0 5

20

【手続補正書】
【提出日】令和 5 年 1 月 25 日(2023.1.25)
【手続補正 1】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項 1】

30

12～30 個の連結したヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、該修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、

配列番号 1 の核酸塩基 652～697 の等長部分；
配列番号 1 の核酸塩基 477～541 の等長部分；
配列番号 1 の核酸塩基 94～225 の等長部分；
配列番号 1 の核酸塩基 581～638 の等長部分；
配列番号 1 の核酸塩基 728～821 の等長部分；
配列番号 1 の核酸塩基 40～78 の等長部分；
配列番号 1 の核酸塩基 69～146 の等長部分；
配列番号 1 の核酸塩基 83～129 の等長部分；
配列番号 1 の核酸塩基 83～246 の等長部分；
配列番号 1 の核酸塩基 194～231 の等長部分；
配列番号 1 の核酸塩基 194～238 の等長部分；
配列番号 1 の核酸塩基 236～268 の等長部分；
配列番号 1 の核酸塩基 258～288 の等長部分；

40

50

配列番号 1 の核酸塩基 2 8 5 ~ 3 1 1 の等長部分 ;
 配列番号 1 の核酸塩基 2 9 6 ~ 3 2 1 の等長部分 ;
 配列番号 1 の核酸塩基 3 0 7 ~ 3 3 0 の等長部分 ;
 配列番号 1 の核酸塩基 3 2 9 ~ 3 5 2 の等長部分 ;
 配列番号 1 の核酸塩基 3 3 0 ~ 3 5 2 の等長部分 ;
 配列番号 1 の核酸塩基 3 3 9 ~ 3 8 3 の等長部分 ;
 配列番号 1 の核酸塩基 4 1 5 ~ 4 3 9 の等長部分 ;
 配列番号 1 の核酸塩基 4 1 3 ~ 4 7 7 の等長部分 ;
 配列番号 1 の核酸塩基 4 1 5 ~ 4 7 7 の等長部分 ;
 配列番号 1 の核酸塩基 4 7 7 ~ 5 0 6 の等長部分 ;
 配列番号 1 の核酸塩基 4 7 7 ~ 5 2 3 の等長部分 ;
 配列番号 1 の核酸塩基 5 3 0 ~ 5 5 7 の等長部分 ;
 配列番号 1 の核酸塩基 6 3 6 ~ 6 6 1 の等長部分 ;
 配列番号 1 の核酸塩基 7 7 0 ~ 8 2 1 の等長部分 ;
 配列番号 1 の核酸塩基 9 2 0 ~ 9 5 0 の等長部分 ;

10

配列番号 1 の核酸塩基 1 0 0 6 ~ 1 0 4 9 の等長部分 ;
 配列番号 1 の核酸塩基 1 1 5 2 ~ 1 1 7 9 の等長部分 ;
 配列番号 1 の核酸塩基 1 2 2 7 ~ 1 2 6 5 の等長部分 ;
 配列番号 1 の核酸塩基 1 2 2 7 ~ 1 2 7 4 の等長部分 ;
 配列番号 1 の核酸塩基 1 2 6 8 ~ 1 3 3 2 の等長部分 ;
 配列番号 1 の核酸塩基 1 2 6 8 ~ 1 3 1 1 の等長部分 ;
 配列番号 1 の核酸塩基 1 2 8 9 ~ 1 3 3 2 の等長部分 ;
 配列番号 1 の核酸塩基 1 5 1 8 ~ 1 5 4 3 の等長部分 ;
 配列番号 1 の核酸塩基 1 5 3 1 ~ 1 5 9 3 の等長部分 ;
 配列番号 1 の核酸塩基 1 5 4 4 ~ 1 5 9 3 の等長部分 ;
 配列番号 1 の核酸塩基 1 6 3 4 ~ 1 6 5 7 の等長部分 ;
 配列番号 1 の核酸塩基 1 7 7 8 ~ 1 8 0 0 の等長部分 ;
 配列番号 1 の核酸塩基 1 8 8 2 ~ 1 9 0 8 の等長部分 ;
 配列番号 1 の核酸塩基 2 0 5 1 ~ 2 0 7 4 の等長部分 ;
 配列番号 1 の核酸塩基 2 3 6 0 ~ 3 1 1 7 の等長部分 ;
 配列番号 1 の核酸塩基 2 4 0 2 ~ 3 1 1 7 の等長部分 ;
 配列番号 1 の核酸塩基 2 3 6 0 ~ 2 6 5 5 の等長部分 ;
 配列番号 1 の核酸塩基 2 4 0 2 ~ 2 6 5 5 の等長部分 ;
 配列番号 1 の核酸塩基 2 6 7 5 ~ 3 0 5 4 の等長部分 ; 又は

20

配列番号 3 の核酸塩基 3 1 9 2 ~ 3 2 7 7 の等長部分の、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14、少なくとも 15、少なくとも 16、少なくとも 17、少なくとも 18、少なくとも 19、少なくとも 20、又は少なくとも 21 個の連続した核酸塩基に相補的であり、

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

30

40

【請求項 2】

12 ~ 30 個の連結したヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、

a) (i) 配列番号 42、43、116、117、191、192、265、266、338、413、414、又は 478 ~ 487 の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも 12、13、14、15、16、17、又は 18 個の核酸塩基 ; 又は

(ii) 配列番号 505 ~ 507 又は 513 ~ 516 の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも 12、13、14、15、16、17、18、19、又は 20 個の核酸塩基 ;

b) (i) 配列番号 16、36、90、110、165、257、258、330、331、388、407、又は 475 ~ 477 の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくと

50

も 12、13、14、15、16、17、又は 18 個の核酸塩基；又は

(i i) 配列番号 502 ~ 504 の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも 12、13、14、15、16、17、18、19、又は 20 個の核酸塩基；

c) 配列番号 24、96、171、244、317、318、393、又は 394 の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも 12、13、14、15、16、17、又は 18 個の核酸塩基；

d) 配列番号 40 又は 114 の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも 12、13、14、15、16、17、又は 18 個の核酸塩基；

e) 配列番号 44 又は 118 の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも 12、13、14、15、16、17、又は 18 個の核酸塩基；

f) 配列番号 12 ~ 15、17 ~ 23、25 ~ 35、37 ~ 39、41、45 ~ 89、91 ~ 95、97 ~ 109、111 ~ 113、115、119 ~ 164、166 ~ 170、172 ~ 190、193 ~ 243、245 ~ 256、259 ~ 264、267 ~ 316、319 ~ 329、332 ~ 337、339 ~ 387、389 ~ 392、395 ~ 406、408 ~ 412、415 ~ 474、又は 488 ~ 501 の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも 12、13、14、15、16、17、又は 18 個の核酸塩基；

g) 配列番号 508 ~ 512 の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも 12、13、14、15、16、17、18、19、又は 20 個の核酸塩基；

又は

h) 配列番号 517 ~ 665 又は 815 ~ 888 の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも 12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、又は 23 個の核酸塩基；

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

【請求項 3】

修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、該修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列全体にわたって測定した場合に、配列番号 1 ~ 7 の核酸塩基配列のうちのいずれかに、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 又は 2 に記載のオリゴマー化合物。

【請求項 4】

修飾オリゴヌクレオチドが、

a) 修飾糖部分を含む少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドを含み、場合により、

i) 修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドが、二環式糖部分を含み、場合により、該修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドが、2' - 4' 橋を有する二環式糖部分を含み、該 2' - 4' 橋が、 $-O-C_2H_4-$ 又は $O-CH(CH_3)-$ である；

ii) 修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドが、非二環式修飾糖部分を含み、場合により、該非二環式修飾糖部分が、2' - MOE 修飾糖部分、2' - OMe 修飾糖部分、又は 2' - F 修飾糖部分である；又は

iii) 修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドが、2' - 4' 橋を有する二環式糖部分を含み、少なくとも 1 個のヌクレオシドが非二環式修飾糖部分を含み、場合により、該非二環式修飾糖部分が、2' - MOE 修飾糖部分、2' - OMe 修飾糖部分、又は 2' - F 修飾糖部分である；

及び / 又は

b) 糖代替物を含む少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドを含み、場合により、修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドが、モルホリノ及び PNA から選択される糖代替物を含む；

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項 5】

修飾オリゴヌクレオチドが、

10

20

30

40

50

a) 少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシド間結合を含み、場合により、少なくとも 1 個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り、さらに場合により、

i) 修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、修飾ヌクレオシド間結合である；

ii) 修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 個のホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む；又は

iii) 各ヌクレオシド間結合が、ホスホジエステルヌクレオシド間結合及びホスホロチオエートヌクレオシド間結合から独立して選択される；

及び / 又は

10

b) 修飾核酸塩基を含み、場合により、該修飾核酸塩基が、5 - メチルシトシンである；

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項 6】

a) 修飾オリゴヌクレオチドが、12 ~ 22、12 ~ 20、14 ~ 18、14 ~ 20、15 ~ 17、15 ~ 25、16 ~ 20、16 ~ 18、18 ~ 22、18 ~ 25、18 ~ 20、20 ~ 25、又は 21 ~ 23 個の連結したヌクレオシドからなり、場合により、該修飾オリゴヌクレオチドが、18、20、21、又は 23 個の連結したヌクレオシドからなる；

b) オリゴマー化合物が、RNAse H 化合物であり、場合により、該修飾オリゴヌクレオチドが、ギャップマーである；

20

c) 修飾オリゴヌクレオチドが、

1 ~ 6 個の連結した 5' - 領域ヌクレオシドからなる 5' - 領域、

6 ~ 10 個の連結した中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び

1 ~ 6 個の連結した 3' - 領域ヌクレオシドからなる 3' - 領域、を含む糖モチーフを有し、

該 5' 領域の最も 3' 側のヌクレオシド及び該 3' - 領域の最も 5' 側のヌクレオシドが、修飾糖部分を含み、

該中央領域ヌクレオシドの各々が、2' - D - デオキシリボシル糖部分を含むヌクレオシド及び 2' - 置換糖部分を含むヌクレオシドから選択され、該中央領域が、2' - D - デオキシリボシル糖部分を含む少なくとも 6 個のヌクレオシド及び 2' - 置換糖部分を含む 2 つ以下のヌクレオシドを含む；

30

及び / 又は

d) 修飾オリゴヌクレオチドが、

1 ~ 6 個の連結した 5' - 領域ヌクレオシドからなる 5' - 領域、

6 ~ 10 個の連結した中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び

1 ~ 6 個の連結した 3' - 領域ヌクレオシドからなる 3' - 領域、を含む糖モチーフを有し、

該 5' - 領域ヌクレオシドの各々及び該 3' - 領域ヌクレオシドの各々が修飾糖部分を含み、該中央領域ヌクレオシドの各々が 2' - D - デオキシリボシル糖部分を含み、場合により、

40

該修飾オリゴヌクレオチドが、

5 個の連結した 5' - 領域ヌクレオシドからなる 5' - 領域、

10 個の連結した中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び

5 個の連結した 3' - 領域ヌクレオシドからなる 3' - 領域、を含む糖モチーフを有し、

該 5' - 領域ヌクレオシドの各々及び該 3' - 領域ヌクレオシドの各々が cEt 修飾糖部分又は 2' - MOE 修飾糖部分のいずれかを含み、該中央領域ヌクレオシドの各々が 2' - D - デオキシリボシル糖部分を含む；

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項 7】

50

オリゴマー化合物が、RNAi化合物である、請求項1～6のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項8】

オリゴマー化合物が、少なくとも15個の連続した核酸塩基を含む標的領域を含むアンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドを含み、

a) 該標的領域がAPP RNAの等長部分に少なくとも90%、少なくとも95%、又は100%相補的である；

b) アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの標的領域が、少なくとも19、20、21、又は25個の連続した核酸塩基を含み、場合により、第2のオリゴマー化合物が末端基を含む；

10

c) APP RNAが、配列番号1～7のいずれかの核酸塩基配列を有する；

d) アンチセンスRNAi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、2'-OMe、2'-NMA、LNA、及びcEtから選択される修飾糖部分、又はGNA及びUNAから選択される糖代替物を含み、場合により、該アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドが、修飾糖部分を含む；

e) アンチセンスRNAi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%が、2'-F及び2'-OMeから選択される修飾糖部分を含む；

及び/又は

f) オリゴマー化合物が、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの最も5'側のヌクレオシドの5'位に結合した安定化したリン酸基を含み、場合により、該安定化したリン酸基が、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；

20

請求項1～7のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項9】

オリゴマー化合物が一本鎖オリゴマー化合物である、及び/又は、オリゴマー化合物が、

a) 修飾オリゴヌクレオチド又はRNAiアンチセンスオリゴヌクレオチドからなる；

b) 共役部分及び共役リンカーを含む共役基を含み、場合により、

i) 該共役リンカーが、

ia) 単結合からなる；

30

ib) 切断可能である；又は

ic) 1～3個のリンカー-ヌクレオシドを含む；及び/又は

ii) 該共役基が、

ii a) 修飾オリゴヌクレオチド又はアンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの5'末端に結合される；又は

ii b) 修飾オリゴヌクレオチド又はアンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの3'末端に結合される；

及び/又は

c) オリゴマー化合物が、末端基を含む；

請求項1～8のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物。

40

【請求項10】

オリゴマー化合物がリンカー-ヌクレオシドを含まない、請求項1～9のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項11】

請求項8～10のいずれか1項に記載のアンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドを含む第1のオリゴマー化合物と、17～30個の連結したヌクレオシドからなるセンスRNAi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重鎖であって、センスRNAiオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、少なくとも15個の連続した核酸塩基を含むアンチセンスハイブリダイズ領域を含み、アンチセンスハイブリダイズ領域が、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの等長部分に少なくとも90%相補的

50

であり、場合により、

- a) センスRNA i オリゴヌクレオチドが、18 ~ 25、20 ~ 25、又は21 ~ 23個の連結したヌクレオシドからなり、又は、センスRNA i オリゴヌクレオチドが、21又は23個の連結したヌクレオシドからなる；
- b) アンチセンス又はセンスRNA i オリゴヌクレオチドの1 ~ 4個の最も3'側のヌクレオシドが、オーバーハングヌクレオシドである；
- c) アンチセンス又はセンスRNA i オリゴヌクレオチドの1 ~ 4個の最も5'側のヌクレオシドが、オーバーハングヌクレオシドである；
- d) 二重鎖がアンチセンスRNA i オリゴヌクレオチドの3'末端で平滑末端を有し、又は、二重鎖がアンチセンスRNA i オリゴヌクレオチドの5'末端で平滑末端を有する； 10
- e) センスRNA i 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、2'-OMe、LNA、及びcEtから選択される修飾糖部分、又はGNA及びUNAから選択される糖代替物を含み、場合により、該センスRNA i オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドが、修飾糖部分又は糖代替物を含み、さらに場合により、該センスRNA i 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%が、2'-F及び2'-OMeから選択される修飾糖部分を含む；
- f) センスRNA i 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、修飾核酸塩基を含む；
- g) センスRNA i オリゴヌクレオチドの少なくとも1個のヌクレオシド間結合が、修飾ヌクレオシド間結合であり、場合により、該センスRNA i オリゴヌクレオチドの少なくとも1個のヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である； 20
- h) 化合物が、アンチセンス又はセンスRNA i オリゴヌクレオチドの一端又は両端に結合した1 ~ 5個の脱塩基糖部分を含む；

及び/又は

- i) (i) オリゴマー二重鎖が、アンチセンスRNA i オリゴヌクレオチド及びセンスRNA i オリゴヌクレオチドからなる；又は
 - (ii) 第2のオリゴマー化合物が、共役部分及び共役リンカーを含む共役基を含む；
- 上記オリゴマー二重鎖。

【請求項12】

- a) 共役リンカーが、 30
 - i) 単結合からなる；
 - ii) 切断可能である；又は
 - iii) 1 ~ 3個のリンカー - ヌクレオシドを含む；
- 及び/又は

- b) 共役基が、
- i) センスRNA i オリゴヌクレオチドの5'末端に結合される；
- ii) センスRNA i オリゴヌクレオチドの3'末端に結合される；又は
- iii) センスRNA i オリゴヌクレオチドの内部位置にあるリボシル糖部分の2'位を介して結合している；

請求項11に記載のオリゴマー二重鎖。

40

【請求項13】

共役基がC₁₆アルキル基を含む、請求項10に記載のオリゴマー化合物又は請求項11もしくは12に記載のオリゴマー二重鎖。

【請求項14】

請求項1 ~ 10のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物、又は請求項11もしくは12に記載のオリゴマー二重鎖、及び薬学的に許容される担体又は希釈剤を含む、医薬組成物であって、場合により、該薬学的に許容される希釈剤が、人工脳脊髄液、滅菌生理食塩水、又はPBSであり、さらに場合により、該医薬組成物が、

(a) 修飾オリゴヌクレオチド及び滅菌生理食塩水から本質的になる；又は

(b) 修飾オリゴヌクレオチド及び人工脳脊髄液から本質的になる；

50

上記医薬組成物。

【請求項 15】

動物における疾患を治療するための医薬組成物であって、場合により、該疾患が、A P Pに関連した疾患であり、さらに場合により、該A P P関連疾患が、アルツハイマー病、ダウン症患者におけるアルツハイマー病、又は脳アミロイド血管症であり、さらに場合により、該A P P関連疾患の少なくとも1つの症状又は特徴が改善され、場合により、該症状又は特徴が、記憶及び言語能力の低下、行動及び心理症状で、場合により無関心及び意欲の欠如、歩行障害及び発作、進行性認知症、及び/又は異常なアミロイド沈着を含む、認知障害である、上記医薬組成物。

10

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0587

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0587】

実施例3: *in vitro*でのヒトA P P RNAの単回投与に対する混合ウィング及び混合バックボーンまたはM O E及び混合バックボーン修飾オリゴヌクレオチドの効果
ヒトA P Pに相補的な修飾オリゴヌクレオチドは、以下の表に示す化学修飾パターンで合成した。以下の表の修飾オリゴヌクレオチドはギャップマーである。ギャップマーは、2' - デオキシヌクレオシドを含む中央ギャップセグメントを有し、c E tヌクレオシド及び/または2' - M O Eヌクレオシドを含む5' 末端及び3' 末端の両方にウィングセグメントが隣接している。各ギャップマー全体の全てのシトシン残基は5 - メチルシトシンである。ヌクレオシド間結合は、混合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である。

20

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0621

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0621】

実施例6: トランスジェニックマウスにおけるヒトA P Pに相補的な修飾オリゴヌクレオチドの活性

上記の化合物は、A P Pを含む全ての既知のヒト21番染色体(H s a 21)遺伝子の92%を含む自由に分離するほぼ完全なH s a 21を含有するT c 1トランスジェニックマウスモデルにおいて試験する(O' D o h e r t y e t a l . , S c i e n c e 2005 309(5743): 2033 - 2037)。化合物は、L a m b e t a l . , H u m a n M o l G e n e t i c s 1997, 6(9): 1535 - 41に記載されているように、スウェーデンの突然変異(K 6 7 0 N / M 6 7 1 L)を含むヒトA P P遺伝子全体を含有するR 1 . 4 0 Y A Cトランスジェニックマウスモデルにおいても試験する。2 ~ 3匹のマウスの群に300 µ gのA S OまたはP B S対照をI C V注射し、投与後2週間で殺した。様々なC N S組織を収集した。A P P RNAは、上記の実施例1に記載されているように、R T - P C Rによって測定した。

30

40

ある態様において、本発明は以下であってもよい。

[態様1] 12 ~ 30個の連結したヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列がA P P RNAの等長部分に少なくとも80%相補的であり、前記修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖及び修飾ヌクレオシド間結合から選択される少なくとも1つの修飾を含む、前記オリゴマー化合物。

[態様2] 12 ~ 30個の連結したヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号1

50

2 ～ 5 0 1 のうちのいずれかの少なくとも 1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、または 1 8 個の核酸塩基を含み、前記修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖及び修飾ヌクレオシド間結合から選択される少なくとも 1 つの修飾を含む、前記オリゴマー化合物。

[態様 3] 1 2 ～ 3 0 個の連結したヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号 5 0 2 ～ 5 1 6 のうちのいずれかの少なくとも 1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9、または 2 0 個の核酸塩基を含み、前記修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖及び修飾ヌクレオシド間結合から選択される少なくとも 1 つの修飾を含む、前記オリゴマー化合物。

[態様 4] 1 2 ～ 3 0 個の連結したヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号 5 1 7 ～ 6 6 5、8 1 4 ～ 8 4 0、または 8 6 7 ～ 8 8 8 のうちのいずれかの少なくとも 1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9、2 0、2 1、2 2、または 2 3 個の核酸塩基を含み、前記修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖及び修飾ヌクレオシド間結合から選択される少なくとも 1 つの修飾を含む、前記オリゴマー化合物。

[態様 5] 1 2 ～ 3 0 個の連結したヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、

配列番号 1 の核酸塩基 4 0 ～ 7 8 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 6 9 ～ 1 4 6 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 8 3 ～ 1 2 9 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 8 3 ～ 2 4 6 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 9 4 ～ 2 2 5 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 1 9 4 ～ 2 3 1 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 1 9 4 ～ 2 3 8 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 2 3 6 ～ 2 6 8 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 2 5 8 ～ 2 8 8 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 2 8 5 ～ 3 1 1 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 2 9 6 ～ 3 2 1 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 3 0 7 ～ 3 3 0 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 3 2 9 ～ 3 5 2 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 3 3 0 ～ 3 5 2 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 3 3 9 ～ 3 8 3 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 4 1 5 ～ 4 3 9 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 4 1 3 ～ 4 7 7 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 4 1 5 ～ 4 7 7 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 4 7 7 ～ 5 0 6 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 4 7 7 ～ 5 2 3 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 4 7 7 ～ 5 4 1 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 5 3 0 ～ 5 5 7 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 5 8 1 ～ 6 3 8 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 6 3 6 ～ 6 6 1 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 6 5 2 ～ 6 9 7 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 7 2 8 ～ 8 2 1 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 7 7 0 ～ 8 2 1 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 9 2 0 ～ 9 5 0 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 1 0 0 6 ～ 1 0 4 9 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 1 1 5 2 ～ 1 1 7 9 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 1 2 2 7 ～ 1 2 6 5 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 1 2 2 7 ～ 1 2 7 4 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 1 2 6 8 ～ 1 3 3 2 の等長部分、

10

20

30

40

50

配列番号 1 の核酸塩基 1 2 6 8 ~ 1 3 1 1 の等長部分、
 配列番号 1 の核酸塩基 1 2 8 9 ~ 1 3 3 2 の等長部分、
 配列番号 1 の核酸塩基 1 5 1 8 ~ 1 5 4 3 の等長部分、
 配列番号 1 の核酸塩基 1 5 3 1 ~ 1 5 9 3 の等長部分、
 配列番号 1 の核酸塩基 1 5 4 4 ~ 1 5 9 3 の等長部分、
 配列番号 1 の核酸塩基 1 6 3 4 ~ 1 6 5 7 の等長部分、
 配列番号 1 の核酸塩基 1 7 7 8 ~ 1 8 0 0 の等長部分、
 配列番号 1 の核酸塩基 1 8 8 2 ~ 1 9 0 8 の等長部分、
 配列番号 1 の核酸塩基 2 0 5 1 ~ 2 0 7 4 の等長部分、
 配列番号 1 の核酸塩基 2 3 6 0 ~ 3 1 1 7 の等長部分、
 配列番号 1 の核酸塩基 2 4 0 2 ~ 3 1 1 7 の等長部分、
 配列番号 1 の核酸塩基 2 3 6 0 ~ 2 6 5 5 の等長部分、
 配列番号 1 の核酸塩基 2 4 0 2 ~ 2 6 5 5 の等長部分、
 配列番号 1 の核酸塩基 2 6 7 5 ~ 3 0 5 4 の等長部分、または

配列番号 3 の核酸塩基 3 1 9 2 ~ 3 2 7 7 の等長部分の、少なくとも 8、少なくとも 9、
 、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14、
 、少なくとも 15、少なくとも 16、少なくとも 17、少なくとも 18、少なくとも 19、
 、少なくとも 20、または少なくとも 21 個の連続した核酸塩基に相補的であり、

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

[態様 6] 前記修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、前記修飾オリゴヌクレオチド
 の核酸塩基配列全体にわたって測定した場合に、配列番号 1 ~ 7 の核酸塩基配列のうちの
 いずれかに、少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、または 100 % 相補的である
 、態様 1 ~ 5 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 7] 前記修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個のヌクレオシドが、修飾ヌクレ
 オシドである、態様 1 ~ 6 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 8] 前記修飾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、修飾糖部分
 を含む、態様 7 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 9] 前記修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドが、二環式
 糖部分を含む、態様 8 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 10] 前記修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドが、2' -
 - 4' 橋を有する二環式糖部分を含み、前記 2' - 4' 橋が、- O - C₆H₄ 及び - O - C
 H (C H₃) - から選択される、態様 9 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 11] 前記修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドが、非二
 環式修飾糖部分を含む、態様 5 ~ 10 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 12] 前記修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドが、2' -
 - 4' 橋を有する二環式糖部分を含み、少なくとも 1 個のヌクレオシドが非二環式修飾糖
 部分を含む、態様 11 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 13] 前記非二環式修飾糖部分が、2' - M O E 修飾糖部分、2' - O M e 修飾糖部
 分、または 2' - F 修飾糖部分である、態様 11 または 12 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 14] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、糖代替物を含む少なくとも 1 個の修飾ヌク
 レオシドを含む、態様 1 ~ 13 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 15] 前記修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドが、モル
 ホリノ及び P N A から選択される糖代替物を含む、態様 14 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 16] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシド間結合
 を含む、態様 1 ~ 15 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 17] 前記修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、修飾ヌクレオシド
 間結合である、態様 16 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 18] 少なくとも 1 個のヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエートヌクレオシド
 間結合である、態様 17 または 18 に記載のオリゴマー化合物。

10

20

30

40

50

[態様 1 9] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 個のホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、態様 1 6 または 1 8 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 2 0] 各ヌクレオシド間結合が、ホスホジエステルヌクレオシド間結合またはホスホロチオエートヌクレオシド間結合から独立して選択される、態様 1 6、1 8、または 1 9 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 2 1] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、修飾核酸塩基を含む、態様 1 ~ 2 0 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 2 2] 前記修飾核酸塩基が、5 - メチルシトシンである、態様 2 1 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 2 3] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、1 2 ~ 2 2、1 2 ~ 2 0、1 4 ~ 1 8、1 4 ~ 2 0、1 5 ~ 1 7、1 5 ~ 2 5、1 6 ~ 2 0、1 6 ~ 1 8、1 8 ~ 2 2、1 8 ~ 2 5、1 8 ~ 2 0、2 0 ~ 2 5、または 2 1 ~ 2 3 個の連結したヌクレオシドからなる、態様 1 ~ 2 2 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。 10

[態様 2 4] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、1 8 個の連結したヌクレオシドからなる、態様 1 ~ 2 3 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 2 5] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、2 0 個の連結したヌクレオシドからなる、態様 1 ~ 2 3 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 2 6] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、2 1 個の連結したヌクレオシドからなる、態様 1 ~ 2 3 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 2 7] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、2 3 個の連結したヌクレオシドからなる、態様 1 ~ 2 3 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。 20

[態様 2 8] 前記オリゴマー化合物が、RNAase H 化合物である、態様 1 ~ 2 7 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 2 9] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、ギャップマーである、態様 2 8 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 3 0] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、
1 ~ 6 個の連結した 5' - 領域ヌクレオシドからなる 5' - 領域、
6 ~ 1 0 個の連結した中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
1 ~ 6 個の連結した 3' - 領域ヌクレオシドからなる 3' - 領域、を含む糖モチーフを有し、 30

前記 5' 領域の最も 3' 側のヌクレオシド及び前記 3' - 領域の最も 5' 側のヌクレオシドが、修飾糖部分を含み、

前記中央領域ヌクレオシドの各々が、2' - D - デオキシリボシル糖部分を含むヌクレオシド及び 2' - 置換糖部分を含むヌクレオシドから選択され、前記中央領域が、2' - D - デオキシリボシル糖部分を含む少なくとも 6 個のヌクレオシド及び 2' - 置換糖部分を含む 2 つ以下のヌクレオシドを含む、態様 1 ~ 2 9 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 3 1] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、
1 ~ 6 個の連結した 5' - 領域ヌクレオシドからなる 5' - 領域、
6 ~ 1 0 個の連結した中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び 40
1 ~ 6 個の連結した 3' - 領域ヌクレオシドからなる 3' - 領域、を含む糖モチーフを有し、

前記 5' - 領域ヌクレオシドの各々及び前記 3' - 領域ヌクレオシドの各々が修飾糖部分を含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が 2' - D - デオキシリボシル糖部分を含む、態様 1 ~ 2 6 または 2 8 ~ 2 9 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 3 2] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、
5 個の連結した 5' - 領域ヌクレオシドからなる 5' - 領域、
1 0 個の連結した中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
5 個の連結した 3' - 領域ヌクレオシドからなる 3' - 領域、を含む糖モチーフを有し、
前記 5' - 領域ヌクレオシドの各々及び前記 3' - 領域ヌクレオシドの各々が c E t 修飾 50

糖部分または 2' - M O E 修飾糖部分のいずれかを含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が 2' - D - デオキシリボシル糖部分を含む、態様 31 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 33] 前記オリゴマー化合物が、RNAi 化合物である、態様 1 ~ 27 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 34] 前記オリゴマー化合物が、少なくとも 15 個の連続した核酸塩基を含む標的領域を含むアンチセンス RNAi オリゴヌクレオチドを含み、前記標的領域が A P P RNA の等長部分に少なくとも 90 % 相補的である、態様 1 ~ 33 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 35] 前記アンチセンス RNAi オリゴヌクレオチドの標的領域が、A P P RNA の等長部分に対して少なくとも 95 % 相補的であるか、または 100 % 相補的である、態様 34 に記載のオリゴマー化合物。 10

[態様 36] 前記アンチセンス RNAi オリゴヌクレオチドの標的領域が、少なくとも 19、20、21、または 25 個の連続した核酸塩基を含む、態様 34 ~ 35 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 37] 前記 A P P RNA が、配列番号 1 ~ 7 のいずれかの核酸塩基配列を有する、態様 34 ~ 36 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 38] 前記アンチセンス RNAi 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、2' - OMe、2' - NMA、LNA、及び c E t から選択される修飾糖部分、または GNA 及び UNA から選択される糖代替物を含む、態様 34 ~ 37 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。 20

[態様 39] 前記アンチセンス RNAi オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドが、修飾糖部分または糖代替物を含む、態様 34 ~ 35 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 40] 前記アンチセンス RNAi 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 %、または 100 % が、2' - F 及び 2' - OMe から選択される修飾糖部分を含む、態様 34 ~ 39 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 41] 前記アンチセンス RNAi オリゴヌクレオチドの最も 5' 側のヌクレオシドの 5' 位に結合した安定化したリン酸基を含む、態様 34 ~ 40 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 42] 前記安定化したリン酸基が、シクロプロピルホスホネートまたは (E) - ビニルホスホネートを含む、態様 41 に記載のオリゴマー化合物。 30

[態様 43] 前記オリゴマー化合物が一本鎖オリゴマー化合物である、態様 1 ~ 42 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 44] 前記修飾オリゴヌクレオチドまたは前記 RNAi アンチセンスオリゴヌクレオチドからなる、態様 1 ~ 43 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 45] 共役部分及び共役リンカーを含む共役基を含む、態様 1 ~ 44 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 46] 前記共役リンカーが単結合からなる、態様 45 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 47] 前記共役リンカーが切断可能である、態様 45 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 48] 前記共役リンカーが、1 ~ 3 個のリンカー - ヌクレオシドを含む、態様 45 に記載のオリゴマー化合物。 40

[態様 49] 前記共役基が、前記修飾オリゴヌクレオチドまたは前記アンチセンス RNAi オリゴヌクレオチドの 5' 末端に結合される、態様 45 ~ 48 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 50] 前記共役基が、前記修飾オリゴヌクレオチドまたは前記アンチセンス RNAi オリゴヌクレオチドの 3' 末端に結合される、態様 45 ~ 48 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 51] 末端基を含む、態様 1 ~ 50 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 52] 前記オリゴマー化合物がリンカー - ヌクレオシドを含まない、態様 1 ~ 47 または 49 ~ 51 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 53] 態様 34 ~ 52 のいずれかに記載のアンチセンス RNAi オリゴヌクレオチ 50

ドを含む第1のオリゴマー化合物と、17～30個の連結したヌクレオシドからなるセンスRNA i 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重鎖であって、前記センスRNA i オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、少なくとも15個の連結した核酸塩基を含むアンチセンスハイブリダイズ領域を含み、前記アンチセンスハイブリダイズ領域が、前記アンチセンスRNA i オリゴヌクレオチドの等長部分に少なくとも90%相補的である、前記オリゴマー二重鎖。

[態様54] 前記センスRNA i オリゴヌクレオチドが、18～25、20～25、または21～23個の連結したヌクレオシドからなる、態様53に記載のオリゴマー二重鎖。

[態様55] 前記センスRNA i オリゴヌクレオチドが、21または23個の連結したヌクレオシドからなる、態様53に記載のオリゴマー二重鎖。

[態様56] 前記アンチセンスまたは前記センスRNA i オリゴヌクレオチドの1～4個の最も3'側のヌクレオシドが、オーバーハングヌクレオシドである、態様53～55のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

[態様57] 前記アンチセンスまたはセンスRNA i オリゴヌクレオチドの1～4個の最も5'側のヌクレオシドが、オーバーハングヌクレオシドである、態様53～56のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

[態様58] 前記二重鎖が前記アンチセンスRNA i オリゴヌクレオチドの3'末端で平滑末端を有する、態様53～55のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

[態様59] 前記二重鎖が前記アンチセンスRNA i オリゴヌクレオチドの5'末端で平滑末端を有する、態様53～55のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

[態様60] 前記センスRNA i 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、2'-OMe、LNA、cEtから選択される修飾糖部分、またはGNA及びUNAから選択される糖代替物を含む、態様53～59のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

[態様61] 前記センスRNA i オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドが、修飾糖部分または糖代替物を含む、態様60に記載のオリゴマー二重鎖。

[態様62] 前記センスRNA i 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%、または100%が、2'-F及び2'-OMeから選択される修飾糖部分を含む、態様61に記載のオリゴマー二重鎖。

[態様63] 前記センスRNA i 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、修飾核酸塩基を含む、態様53～62のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

[態様64] 前記センスRNA i オリゴヌクレオチドの少なくとも1個のヌクレオシド間結合が、修飾ヌクレオシド間結合である、態様53～63のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

[態様65] 前記センスRNA i オリゴヌクレオチドの少なくとも1個のヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、態様64に記載のオリゴマー二重鎖。

[態様66] 前記化合物が、前記アンチセンスまたはセンスRNA i オリゴヌクレオチドの一端または両端に結合した1～5個の脱塩基糖部分を含む、態様53～65のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

[態様67] 前記アンチセンスRNA i オリゴヌクレオチド及び前記センスRNA i オリゴヌクレオチドからなる、態様53～66のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

[態様68] 前記第2のオリゴマー化合物が、共役部分及び共役リンカーを含む共役基を含む、態様53～66のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

[態様69] 前記共役リンカーが単結合からなる、態様68に記載のオリゴマー二重鎖。

[態様70] 前記共役リンカーが切断可能である、態様69に記載のオリゴマー二重鎖。

[態様71] 前記共役リンカーが1～3個のリンカー-ヌクレオシドを含む、態様69に記載のオリゴマー二重鎖。

[態様72] 前記共役基が前記センスRNA i オリゴヌクレオチドの5'末端に結合される、態様69～71のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

10

20

30

40

50

〔態様 73〕前記共役基が前記センスRNA i オリゴヌクレオチドの3'末端に結合される、態様69～71のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

〔態様 74〕前記共役基が、前記センスRNA i オリゴヌクレオチドの内部位置にあるリボシル糖部分の2'位を介して結合している、態様69～71のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

〔態様 75〕少なくとも1つの共役基がC₁₆アルキル基を含む、態様45～50のいずれかに記載のオリゴマー化合物または態様68～74のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

〔態様 76〕前記第2のオリゴマー化合物が末端基を含む、態様53に記載のオリゴマー二重鎖。

〔態様 77〕態様1～52のいずれかに記載のオリゴマー化合物、または態様53～76に記載のオリゴマー二重鎖、及び薬学的に許容される担体または希釈剤を含む、医薬組成物。

〔態様 78〕前記薬学的に許容される希釈剤が、人工脳脊髄液、滅菌生理食塩水、またはPBSである、態様77に記載の医薬組成物。

〔態様 79〕前記医薬組成物が、前記修飾オリゴヌクレオチド及び滅菌生理食塩水から本質的になる、態様78に記載の医薬組成物。

〔態様 80〕態様77～79のいずれかに記載の医薬組成物を動物に投与することを含む方法。

〔態様 81〕APPに関連した疾患を治療する方法であって、APPに関連した疾患に罹患しているかまたは発症のリスクがある個体に、態様77～79のいずれかに記載の治療有効量の医薬組成物を投与し、それによりAPPに関連した前記疾患を治療することを含む方法。

〔態様 82〕前記APP関連疾患が、アルツハイマー病、ダウン症患者におけるアルツハイマー病、または脳アミロイド血管症である、態様81に記載の方法。

〔態様 83〕前記APP関連疾患の少なくとも1つの症状または特徴が改善される、態様80～82のいずれかに記載の方法。

〔態様 84〕前記症状または特徴が、記憶及び言語能力の低下、無関心及び意欲の欠如などの行動及び心理症状、歩行障害及び発作、進行性認知症、及び/または異常なアミロイド沈着を含む、認知障害である、態様83に記載の方法。

10

20

30

40

50