

【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6月26日(2023.6.26)

【国際公開番号】WO2020/257631  
 【公表番号】特表2022-537581(P2022-537581A)  
 【公表日】令和4年8月26日(2022.8.26)  
 【年通号数】公開公報(特許)2022-157  
 【出願番号】特願2021-576065(P2021-576065)

【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/113(2010.01)  
 A 6 1 K 48/00(2006.01)  
 A 6 1 K 45/00(2006.01)  
 A 6 1 P 3/00(2006.01)  
 A 6 1 P 25/00(2006.01)  
 A 6 1 P 25/02(2006.01)  
 A 6 1 P 25/16(2006.01)  
 A 6 1 P 25/28(2006.01)  
 A 6 1 P 25/14(2006.01)  
 A 6 1 P 43/00(2006.01)  
 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 K 47/59(2017.01)  
 G 0 1 N 33/68(2006.01)

20

【F I】

C 1 2 N 15/113 1 3 0 Z  
 C 1 2 N 15/113 Z N A  
 A 6 1 K 48/00  
 A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 P 3/00  
 A 6 1 P 25/00  
 A 6 1 P 25/02  
 A 6 1 P 25/16  
 A 6 1 P 25/28  
 A 6 1 P 25/14  
 A 6 1 P 43/00 1 0 5  
 A 6 1 K 31/7115  
 A 6 1 K 31/712  
 A 6 1 K 31/7125  
 A 6 1 K 47/59  
 G 0 1 N 33/68

30

40

【手続補正書】

【提出日】令和5年6月16日(2023.6.16)

【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】

50

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

配列番号 1 の少なくともヌクレオチド 4 1 , 9 3 2 ~ヌクレオチド 4 2 , 7 8 7、およびヌクレオチド 4 4 , 8 7 4 ~ヌクレオチド 4 4 , 9 9 0 から転写される転写物の等長部分に対して、少なくとも 9 0 % 相補的である核酸塩基の配列を有する結合型ヌクレオシドを含むオリゴヌクレオチドであって、前記結合型ヌクレオシドの少なくとも 1 つのヌクレオシド結合が非天然結合である、オリゴヌクレオチド；または前記オリゴヌクレオチドを含む化合物。

## 【請求項 2】

配列番号 1 のヌクレオチド 4 1 , 9 3 2 ~ヌクレオチド 4 2、7 8 7、およびヌクレオチド 4 4 , 8 7 4 ~ヌクレオチド 4 4 , 9 9 0 から転写される前記転写物が、配列番号 2 8 6 4、配列番号 2 8 6 5、または配列番号 2 8 6 6 のうちのいずれかの配列を含む、請求項 1 に記載のオリゴヌクレオチド。

10

## 【請求項 3】

配列番号 2 8 6 4、配列番号 2 8 6 5、もしくは配列番号 2 8 6 6、または配列番号 2 8 6 4、配列番号 2 8 6 5、もしくは配列番号 2 8 6 6 の連続 1 5 ~ 5 0 個の核酸塩基部分に対して、少なくとも 9 0 % の同一性を共有する転写物の等長部分に対して、少なくとも 9 0 % 相補的である核酸塩基の配列を有する結合型ヌクレオシドを含むオリゴヌクレオチドであって、前記結合型ヌクレオシドの少なくとも 1 つのヌクレオシド結合が非天然結合である、オリゴヌクレオチド；または前記オリゴヌクレオチドを含む化合物。

20

## 【請求項 4】

a) 前記核酸塩基の配列が、配列番号 2 ~ 9 5 5、配列番号 1 9 1 0 ~ 2 8 6 3、配列番号 2 8 6 8 ~ 2 9 1 3、および配列番号 2 9 1 4 ~ 2 9 5 9 のいずれか 1 つの等長部分と少なくとも 9 0 % の同一性を共有する、少なくとも 1 0 個の連続核酸塩基の一部を含む；および/または

i) 前記核酸塩基の配列が、配列番号 2 ~ 9 5 5、配列番号 1 9 1 0 ~ 2 8 6 3、配列番号 2 8 6 8 ~ 2 9 1 3、および配列番号 2 9 1 4 ~ 2 9 5 9 のいずれか 1 つの等長部分と少なくとも 9 0 % の同一性を共有する、少なくとも 1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9、または 2 0 個の連続核酸塩基の一部を含む；

i i) 前記核酸塩基の配列が、配列番号 2 8 6 8 ~ 2 9 1 3 および配列番号 2 9 1 4 ~ 2 9 5 9 のいずれか 1 つに含まれる等長部分と少なくとも 9 0 % の同一性を共有する、少なくとも 1 0 個の連続核酸塩基の一部を含む；または

30

i i i) 前記核酸塩基の配列が、配列番号 2 8 6 8 ~ 2 9 1 3 および配列番号 2 9 1 4 ~ 2 9 5 9 のいずれか 1 つに含まれる等長部分と少なくとも 9 0 % の同一性を共有する、少なくとも 1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9、または 2 0 個の連続核酸塩基の一部を含む；または

b) 前記核酸塩基の配列が、配列番号 2 8 6 4 の位置 4 5 7 ~ 1 4 1 0 のいずれか 1 つに含まれる等長部分に対して少なくとも 9 0 % 相補的である、少なくとも 1 0 個の連続核酸塩基の一部を含む；および/または

i) 前記核酸塩基の配列が、配列番号 2 8 6 4 の位置 4 5 7 ~ 1 4 1 0 の任意の 1 つに含まれる核酸塩基の等長部分に対して少なくとも 9 0 % 相補的である、少なくとも 1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9、または 2 0 個の連続核酸塩基の一部を含む；または

40

i i) 前記核酸塩基の配列が、配列番号 2 8 6 4 の位置 5 4 2 ~ 8 1 4、8 9 5 ~ 1 0 0 6、1 0 2 5 ~ 1 1 1 7、または 1 3 6 1 ~ 1 4 0 7 のうちの任意の 1 つに含まれる核酸塩基の等長部分に対して少なくとも 9 0 % 相補的である、少なくとも 1 0 個の連続核酸塩基の一部を含み；

任意に

i) 前記核酸塩基の配列が、配列番号 2 8 6 4 の位置 5 4 2 ~ 8 1 4、8 9 5 ~ 1 0 0 6、1 0 2 5 ~ 1 1 1 7、または 1 3 6 1 ~ 1 4 0 7 のうちの任意の 1 つに含まれる核酸塩

50

基の等長部分に対して少なくとも90%相補的である、少なくとも11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個の連続核酸塩基の一部を含む、または前記核酸塩基の配列が、配列番号2864の位置542~561、555~574、559~578、599~618、602~621、603~622、604~623、605~624、606~625、607~626、608~627、609~628、625~644、642~661、644~663、646~665、648~667、650~669、652~671、655~674、656~675、708~727、709~728、794~813、795~814、895~914、900~919、905~924、910~929、915~934、962~981、967~986、972~991、977~996、987~1006、1025~1044、1030~1049、1034~1053、1040~1059、1045~1064、1098~1117、1361~1380、1366~1385、1371~1390、1378~1397、および1386~1405のうちの任意の1つに含まれる核酸塩基の等長部分に対して少なくとも90%相補的である、少なくとも10個の連続核酸塩基の一部を含む；および/または

10

i i) 前記核酸塩基の配列が、配列番号2864の位置542~561、555~574、559~578、599~618、602~621、603~622、604~623、605~624、606~625、607~626、608~627、609~628、625~644、642~661、644~663、646~665、648~667、650~669、652~671、655~674、656~675、708~727、709~728、794~813、795~814、895~914、900~919、905~924、910~929、915~934、962~981、967~986、972~991、977~996、987~1006、1025~1044、1030~1049、1034~1053、1040~1059、1045~1064、1098~1117、1361~1380、1366~1385、1371~1390、1378~1397、および1386~1405のうちの任意の1つに含まれる核酸塩基の等長部分に対して少なくとも90%相補的である、少なくとも11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個の連続核酸塩基の一部を含む、

20

請求項3に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項5】

30

a) ホスホジエステル結合、ホスホロチオエート結合、アルキルホスフェート結合、アルキルホスホネート結合、3-メトキシプロピルホスホネート結合、ホスホロジチオエート結合、ホスホトリエステル結合、メチルホスホネート結合、アミノアルキルホスホトリエステル結合、アルキレンホスホネート結合、ホスフィネート結合、ホスホルアミデート結合、ホスホルアミドチエート結合、ホスホロジアミデート(例えば、ホスホロジアミデートモルホリノ(PMO)、3'アミノリボース、または5'アミノリボースを含む)結合、アミノアルキルホスホルアミデート結合、チオホスホルアミデート結合、チオノアルキルホスホネート結合、チオノアルキルホスホトリエステル結合、チオホスフェート結合、セレノホスフェート結合、およびボラノホスフェート結合、またはその任意の組合せ(複数可)からなる群から選択される少なくとも1つのヌクレオシド結合を含む；

40

b) ヌクレオチド配列の少なくとも1つのヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエート結合であり、任意に前記ホスホロチオエートヌクレオシド間結合が、RpコンフィギュレーションまたはSpコンフィギュレーションの一方であり；

c) 1つまたは複数のキラル中心および/または二重結合を含み、任意に前記オリゴヌクレオチドは幾何異性体、エナンチオマー、およびジアステレオマーから選択される立体異性体として存在し；

d) 前記ヌクレオチド配列のすべてのヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエート結合であり、

e) 少なくとも1つの改変型核酸塩基を含み、任意に前記少なくとも1つの改変型核酸塩基が、5-メチルシトシン、プソイドウリジン、または5-メトキシウリジンであり；

50

f) 改変型糖部分を有する少なくとも1つのヌクレオシドを含み、任意に前記改変型糖部分が、2'-OMe改変型糖部分、二環式糖部分、2'-O-(2-メトキシエチル)(2'-MOE)、2'-デオキシ-2'-フルオロヌクレオシド、2'-フルオロ-D-アラビノヌクレオシド、ロックド核酸(LNA)、拘束エチル2'-4'-架橋型核酸(cEt)、S-cEt、ヘキシトール核酸(HNA)、および三環系アナログ(例えば、tcDNA)のうちの1つであり、および/または前記改変型糖部分を有する前記少なくとも1つのヌクレオシド、または改変型糖部分を有する複数のヌクレオシドが、リボヌクレオシドであり；

g) 改変型糖部分を有する2、3、4、5、6、7、8、9個、または10個のヌクレオシドを含み、前記改変型糖部分が、独立して、2'-OMe改変型糖部分、二環式糖部分、2'-O-(2-メトキシエチル)(2'-MOE)、2'-デオキシ-2'-フルオロヌクレオシド、2'-フルオロ-D-アラビノヌクレオシド、ロックド核酸(LNA)、拘束エチル2'-4'-架橋型核酸(cEt)、S-cEt、ヘキシトール核酸(HNA)、および三環系アナログ(例えば、tcDNA)のうちの任意の1つであり、および/または前記改変型糖部分を有する前記少なくとも1つのヌクレオシド、または改変型糖部分を有する複数のヌクレオシドが、リボヌクレオシドであり；

h) 10個の2'-O-(2-メトキシエチル)(2'-MOE)ヌクレオシドを含み、任意に2'-O-(2-メトキシエチル)(2'-MOE)ヌクレオシドのうちの5個が、前記オリゴヌクレオチドの3'末端に位置し、かつ2'-O-(2-メトキシエチル)(2'-MOE)ヌクレオシドのうちの5個が、前記オリゴヌクレオチドの5'末端に位置し、および/または前記改変型糖部分を有する前記少なくとも1つのヌクレオシド、または改変型糖部分を有する複数のヌクレオシドが、リボヌクレオシドであり；

i) 少なくとも1つのデオキシリボヌクレオシドを含み；および/または

j) 2、3、4、5、6、7、8、9個、または10個のデオキシリボヌクレオシドを含む、

請求項1~4のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項6】

a. 結合型デオキシリボヌクレオシド、2'-フルオロアラビノ核酸(FANA)、およびフルオロシクロヘキセニル核酸(F-CENA)のうちの1つまたは複数を含むギャップセグメント

b. 結合型ヌクレオシドを含む5'ウィング領域、ならびに

c. 結合型ヌクレオシドを含む3'ウィング領域、  
を含み、

d. センター領域が、5'ウィングセグメントと3'ウィングセグメントとの間に位置する配列番号2~955、配列番号1910~2863、または配列番号2868~2959のうちの任意の1つの等長部分に対して少なくとも80%の同一性を有する、少なくとも8個の連続核酸塩基の領域を含み、5'ウィング領域と3'ウィング領域のそれぞれが、少なくとも2つの結合型ヌクレオシドを含み、および各ウィング領域の少なくとも1つのヌクレオシドが改変型糖を含み；

任意に

a) i) 前記5'ウィング領域の前記少なくとも2つの結合型ヌクレオシドが、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を通じて結合しており、および/または前記3'ウィング領域の前記少なくとも2つの結合型ヌクレオシドが、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を通じて独立に結合している；

ii) 前記5'ウィング領域のヌクレオシド間結合のいずれも、および/または前記3'ウィング領域のヌクレオシド間結合のいずれも、独立してホスホロチオエートヌクレオシド間結合である；

iii) 前記5'ウィング領域が、少なくとも1つのホスホジエステルヌクレオシド間結合をさらに含む；または

iv) 前記3'ウィング領域が、少なくとも1つのホスホジエステルヌクレオシド間結合

をさらに含む；

b) 前記5'ウィング領域の前記少なくとも2つの結合型ヌクレオシドが、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を通じて結合しており、および/または前記3'ウィング領域の前記少なくとも2つの結合型ヌクレオシドが、独立してホスホジエステルヌクレオシド間結合を通じて結合している；

c) 前記センター領域のヌクレオシド間結合の少なくとも1つが、ホスホジエステル結合であり、任意に前記センター領域のヌクレオシド間結合の少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、または少なくとも9個が、ホスホジエステル結合である；

d) 前記センター領域のヌクレオシド間結合の少なくとも1つが、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、任意に、前記センター領域のヌクレオシド間結合の少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、または少なくとも9個が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である；

e) 前記オリゴヌクレオチドのすべて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；

f) ホスホロチオエートヌクレオシド間結合の任意の1つまたはすべてが、Rpコンフィギュレーション、Spコンフィギュレーション、またはRpおよびSpコンフィギュレーションの任意の組合せである；

g) 少なくとも1つの改変型糖部分を含む；

i) 前記5'ウィング領域または前記3'ウィング領域が、少なくとも1つの改変型糖部分を含む、または前記センター領域が、少なくとも1つの改変型糖部分を含む；

ii) 前記少なくとも1つの改変型糖部分が、2'-OMe改変型糖部分、二環式糖部分、2'-O-(2-メトキシエチル)(2'MOE)、2'-デオキシ-2'-フルオロヌクレオシド、2'-フルオロ-D-アラビノヌクレオシド、ロックド核酸(LNA)、拘束エチル2'-4'-架橋型核酸(cEt)、S-cEt、tcDNA、ヘキシトール核酸(HNA)、および三環系アナログ(例えば、tcDNA)のうちの任意の1つである；および/または

iii) 1つまたは複数の2'-MOEヌクレオシドを含み、任意に、

(A) 前記5'ウィング領域または前記3'ウィング領域が、1つまたは複数の2'-MOEヌクレオシドを含み、任意に、前記5'ウィング領域または前記3'ウィング領域が、2、3、4、または5個の2'-MOEヌクレオシドを含み、任意に、前記5'ウィング領域のいずれも、または前記3'ウィング領域のヌクレオシドのいずれも、2'-MOEヌクレオシドである；

(B) 前記センター領域が、1つまたは複数の2'-MOEヌクレオシドを含み、任意に、前記センター領域が、2、3、4、5、6、7、8、9個、または10個の2'-MOEヌクレオシドを含み、任意に、前記センター領域のヌクレオシドのいずれも、2'-MOEヌクレオシドである；および/または

(C) 前記1つまたは複数の2'-MOEヌクレオシドが、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を通じて結合している、

h) e = 2'-MOEヌクレオシドおよびd = デオキシリボヌクレオシドである、下記の任意のパターン：e e e e e - d 1 0 - e e e e e、e e e - d 8 - e e e、e e e - d 1 0 - e e e、e e e e - d 1 0 - e e e e、およびe e e e - d 8 - e e e eで、糖改変部を含み、任意に、

i) s = ホスホロチオエート結合、およびo = ホスホジエステル結合である、下記の任意のパターン：s s s s s o o o o o o o o o o s s s s s s ; o o o o o s s s s s s s s s s s s o o o o o ; o o o o o o o o o o o o o o o o s s s s s s ; s o o s s s s s s s s s s s s s s s s s s ; s o o s ; s s s s s o o o o o o o o o o o o o o o ; s ; s s s o o o o o o o o o o s s s ; o o o s s s s s s s s s s o o o ; s s s s s s s s s s s s s s s s s s ; s o s s s s s s s s s s

10

20

30

40

50



## 【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド、または薬学的に許容されるその塩、および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物であって、任意に、局所、髄腔内、非経口、経口、肺内、気管内、鼻腔内、経皮、直腸内、頬側、舌下、腔腔内、大槽内、または十二指腸内投与に適する、医薬組成物。

## 【請求項 9】

それを必要としている患者における神経学的疾患を処置する方法における使用のための、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩を含む組成物、または請求項 8 に記載の医薬組成物であって、前記方法が、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または請求項 8 に記載の医薬組成物を患者に投与するステップを含み、任意に、前記神経学的疾患が、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、前頭側頭型認知症 (FTD)、FTD を伴う ALS、アルツハイマー病 (AD)、パーキンソン病 (PD)、ハンチントン病、腕神経叢損傷、末梢神経損傷、進行性核上性麻痺 (PSP)、頭部外傷、脊髄損傷、皮質基底核変性症 (CBD) および / またはニューロパシー、例えば化学療法誘発性ニューロパシー等、脊髄小脳失調症 (SCA)、ニーマン・ピック病 C 型 (NPC)、シャルコー・マリー・トゥース病 (CMT)、ムコ多糖症 II 型 (MPSIIA)、ムコリピドーシス IV、GM1 ガングリオシド蓄積症、孤発性封入体筋炎 (sIBM)、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病 (HSP)、またはゴーシェ病からなる群から選択される、組成物または医薬組成物。

10

20

## 【請求項 10】

*ex vivo* の方法であって、

a) 細胞における自食作用を増加させる方法であって、前記細胞を PPM1A 阻害剤に曝露するステップを含む；

b) 細胞における TBK1 *ser172* リン酸化を増加させる方法であって、前記細胞を PPM1A 阻害剤に曝露するステップを含む；

c) 細胞における TBK1 機能を増加させる方法であって、前記細胞を PPM1A 阻害剤に曝露するステップを含む；

d) 細胞における PPM1A を阻害する方法であって、前記細胞を PPM1A 阻害剤に曝露するステップを含む；または

e) 細胞における RIPK1 活性を阻害する方法であって、前記細胞を PPM1A 阻害剤に曝露するステップを含み；

任意に、前記 PPM1A 阻害剤が、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の PPM1A アンチセンスオリゴヌクレオチド、薬学的に許容されるその塩、または請求項 8 に記載の医薬組成物を含む；

方法。

30

## 【請求項 11】

a) 細胞における自食作用を増加させる方法であって、前記細胞を PPM1A 阻害剤に曝露するステップを含む方法；

b) 細胞における TBK1 *ser172* リン酸化を増加させる方法であって、前記細胞を PPM1A 阻害剤に曝露するステップを含む方法；

c) 細胞における TBK1 機能を増加させる方法であって、前記細胞を PPM1A 阻害剤に曝露するステップを含む方法；

d) 細胞における PPM1A を阻害する方法であって、前記細胞を PPM1A 阻害剤に曝露するステップを含む方法；または

e) 細胞における RIPK1 活性を阻害する方法であって、前記細胞を PPM1A 阻害剤に曝露するステップを含む方法；

において使用するための、PPM1A 阻害剤を含む組成物であって、任意に、

i) 前記細胞が、神経学的疾患の処置を必要としている患者の細胞であり、任意に、前記神経学的疾患が、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、前頭側頭型認知症 (FTD)、FT

40

50

Dを伴うALS、アルツハイマー病(AD)、パーキンソン病(PD)、ハンチントン病、腕神経叢損傷、末梢神経損傷、進行性核上性麻痺(PSP)、頭部外傷、脊髄損傷、皮質基底核変性症(CBD)および/またはニューロパシー、例えば化学療法誘発性ニューロパシー等、脊髄小脳失調症(SCA)、ニーマン・ピック病C型(NPC)、シャルコー・マリー・トゥース病(CMT)、ムコ多糖症II型(MPSIIA)、ムコリピドーシスIV、GM1ガングリオシド蓄積症、孤発性封入体筋炎(sIBM)、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病(HSP)、またはゴーシェ病からなる群から選択される；

ii) 前記曝露するステップが、前記PPM1A阻害剤を、それを必要とする患者に対して投与することを含む；

iii) 前記PPM1A阻害剤が、局所、非経口、髄腔内、大槽内、経口、直腸内、頬側、舌下、腔腔内、肺内、気管内、鼻腔内、経皮、または十二指腸内投与される；

iv) 前記PPM1A阻害剤が、髄腔内投与される；

v) 治療有効量のPPM1A阻害剤が投与される；

vi) 前記患者が、ヒトである；および/または

vii) 前記PPM1A阻害剤が、請求項1~7のいずれか一項に記載のPPM1Aアンチセンスオリゴヌクレオチド、薬学的に許容されるその塩、または請求項8に記載の医薬組成物を含む、  
組成物。

#### 【請求項12】

それを必要としている患者における神経学的疾患を処置する方法における使用のための、PPM1A阻害剤および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物であって、前記方法が、PPM1A阻害剤および薬学的に許容される賦形剤を含む、治療有効量の前記医薬組成物を、それを必要としている患者に対して投与するステップを含み、  
任意に、

a) 前記神経学的疾患が、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、前頭側頭型認知症(FTD)、FTDを伴うALS、アルツハイマー病(AD)、パーキンソン病(PD)、ハンチントン病、腕神経叢損傷、末梢神経損傷、進行性核上性麻痺(PSP)、頭部外傷、脊髄損傷、皮質基底核変性症(CBD)および/またはニューロパシー、例えば化学療法誘発性ニューロパシー等、脊髄小脳失調症(SCA)、ニーマン・ピック病C型(NPC)、シャルコー・マリー・トゥース病(CMT)、ムコ多糖症II型(MPSIIA)、ムコリピドーシスIV、GM1ガングリオシド蓄積症、孤発性封入体筋炎(sIBM)、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病(HSP)、またはゴーシェ病からなる群から選択される；

b) 前記PPM1A阻害剤が、請求項1から7のいずれか一項に記載のPPM1Aアンチセンスオリゴヌクレオチド、薬学的に許容されるその塩、または請求項8に記載の医薬組成物である；

c) 前記医薬組成物が、局所、非経口、経口、肺内、直腸内、頬側、舌下、腔腔内、気管内、鼻腔内、髄腔内、大槽内、経皮、または十二指腸内投与され、任意に、前記医薬組成物が、髄腔内投与される；および/または

d) 前記患者が、ヒトである、

医薬組成物。

#### 【請求項13】

医薬として使用するための、請求項1~7のいずれか一項に記載のPPM1Aアンチセンスオリゴヌクレオチドまたは薬学的に許容されるその塩を含む組成物。

#### 【請求項14】

配列番号2~955、配列番号1910~2863、配列番号2868~2913、および配列番号2914~2959のうちの任意の1つのヌクレオチド配列を含むPPM1Aアンチセンスオリゴヌクレオチド、または薬学的に許容されるその塩からなる群から選択されるプロテインホスファターゼ1A(PPM1A)アンチセンスオリゴヌクレオチドであって、

前記ヌクレオチド配列の少なくとも1つのヌクレオシド結合が、ホスホジエステル結

10

20

30

40

50

合、ホスホロチオエート結合、アルキルホスフェート結合、アルキルホスホネート結合、3-メトキシプロピルホスホネート結合、ホスホロジチオエート結合、ホスホトリエステル結合、メチルホスホネート結合、アミノアルキルホスホトリエステル結合、アルキレンホスホネート結合、ホスフィネート結合、ホスホルアミデート結合、ホスホルアミドチオエート結合、ホスホロジアミデート（例えば、ホスホロジアミデートモルホリノ（PMO）、3'アミノリボース、または5'アミノリボースを含む）結合、アミノアルキルホスホルアミデート結合、チオホスホルアミデート結合、チオノアルキルホスホネート結合、チオノアルキルホスホトリエステル結合、チオホスフェート結合、セレノホスフェート結合、およびボラノホスフェート結合からなる群から選択され、ならびに/または

結合型ヌクレオシドの少なくとも1つのヌクレオシドが、2'-O-（2-メトキシエチル）（2'-MOE）ヌクレオシド、2'-O-メチルヌクレオシド、2'-デオキシ-2'-フルオロヌクレオシド、2'-フルオロ-D-アラビノヌクレオシド、ロックド核酸（LNA）、拘束メトキシエチル（cMOE）、拘束エチル（cET）、およびペプチド核酸（PNA）からなる群から選択されるコンポーネントにより置換されている、  
プロテインホスファターゼ1A（PPM1A）アンチセンスオリゴヌクレオチド；または、

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは薬学的に許容されるその塩、および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物であって、任意に、

a）前記ヌクレオチド配列の少なくとも1つのヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエート結合であり、任意に、前記ホスホロチオエートヌクレオシド間結合が、RpコンフィギュレーションまたはSpコンフィギュレーションの一方である；および/または

b）前記ヌクレオチド配列のすべてのヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエート結合である、

PPM1Aアンチセンスオリゴヌクレオチドまたは医薬組成物。

#### 【請求項15】

処置の対象となる前記患者が、前記患者の血漿、脊髄液、脳脊髄液、細胞外小胞（例えば、CSFエキソソーム）、血液、尿、リンパ液、糞便、または組織において、ニューロフィラメント軽鎖（NEFL）、ニューロフィラメント重鎖（NEFH）、リン酸化されたニューロフィラメント重鎖（pNFH）、TDP-43、またはp75<sup>EC</sup>の存在またはその発現レベルを測定することにより特定され；

任意に、処置の対象となる前記患者が、脳脊髄液（CSF）中のリン酸化されたニューロフィラメント重鎖（pNFH）を測定することにより特定され、任意に、前記患者のCSF中のpNFHが、初回投与後および/または継続中の処置の間に、C9ORF72関連筋萎縮性側索硬化症（c9ALS）患者における疾患状態および生存率を予測するのに使用される、

、請求項9に記載の使用のための組成物または医薬組成物、請求項11に記載の使用のための組成物、または請求項12に記載の使用のための医薬組成物。

#### 【請求項16】

以下において使用するための、請求項1～7のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩を含む組成物、または請求項8に記載の医薬組成物；

a）それを必要としている患者における神経学的疾患および/またはニューロパシーを処置する方法であって、治療有効量の請求項1～7のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または請求項8に記載の医薬組成物を、それを必要としている患者に対して、リルゾール（Rilutek）、トロリルゾール、エダラボン（RadicaVA）、リバスチグミン、ドネペジル、ガランタミン、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、抗精神病薬、コリンエステラーゼ阻害剤、メマンチン、ベンゾジアゼピン抗不安薬、AMX0035（ELYBRIO（登録商標））、ZILUCOPLAN（RA101495）、デュアルAON髄腔内投与剤（例えば、BIB067、BIB078）、BIB100、レボドパ/カルビドパ、ドーパミン作動薬（例えば、ロピニロール、プラミペキソール、ロチゴチン）、メドロキシプロゲステロン、KCNQ

2 / KCNQ3 オープナー、プリドピジン、Prime C (シプロフロキサシンおよびセレブレックス (Celebrex) の組合せ)、リチウム、抗痙攣薬、および精神刺激剤、ブリージングケア、物理療法、作業療法、発話療法、および栄養支援を含む群から選択される第2の治療剤と組み合わせて投与するステップを含み、任意に前記神経学的疾患が、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、前頭側頭型認知症 (FTD)、またはFTDを伴うALSのうちの任意の疾患である、方法；

b) それを必要としている患者における神経学的疾患および/またはニューロパシーを処置する方法であって、治療有効量の請求項1~7のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または請求項8に記載の医薬組成物を、それを必要としている患者に対して、メマンチン、リバスチグミン、ガランタミン、ドネペジル、Aricept (登録商標)、Exelon (登録商標) (リバスチグミン)、Razadyne (登録商標)、アデュカヌマブ、BAN2401、BIIB091 (ゴスラネマブ)、BIIB076、BIIB080 (IONIS-MAPTRx)、エライタ (Elayta) (CT1812)、MK1942、異質遺伝子のhMSC、ニロチニブ、ABT-957、アシトレチン、ABT-354、GV1001、リルゾール、CAD106、CNP520、AD-35、リラプラジブ、DHP1401、T-817MA、TC-5619、TPI-287、RVT-101、LY450139、JNJ-54861911、ダバグリフロジン、GSK239512、PF-04360365、ASP0777、SB-742457 (5-HT6受容体アンタゴニスト)、PF-03654746 (H3受容体アンタゴニスト)、GSK933776 (Fc不活性化抗アミロイド (A)モノクローナル抗体 (mAb))、ポシフェン (Posiphen) ((+) -フェンセリン酒石酸塩)、AMX0035 (ELYBRIO (登録商標))、コエンザイムQ10、または任意のこれらの組合せを含む群から選択される第2の治療剤と組み合わせて投与するステップを含み、任意に前記神経学的疾患が、アルツハイマー病である、方法；

c) それを必要としている患者における神経学的疾患および/またはニューロパシーを処置する方法であって、治療有効量の請求項1~7のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または請求項8に記載の医薬組成物を、それを必要としている患者に対して、レボドパ、カルビドパ-レビドパ (levidopa)、プラミベキソール、ロピニロール、ロチゴチン、アポモルヒネ、セレギリン、ラサギリン、エンタカボン、トルカボン、アマンタジン、トリヘキシフェニジル、BIIB054 (シネパネマブ (cinepanemab))、BIIB094、BIIB118、ABBV-0805、ゾニサミド、脳深部刺激療法、脳由来神経栄養因子、幹細胞移植療法、ナイアシン、脳幹刺激療法、ニコチン、ナビロン、PF-06649751、DNL201、LRRK2阻害剤、CK1阻害剤、イスラジピン、CLR4001、IRX4204、ヨヒンビン、コエンザイムQ10、OXB-102、デュロキセチン、ピオグリタゾン、プレラデナント、または任意のこれらの組合せを含む群から選択される第2の治療剤と組み合わせて投与するステップを含み、任意に前記神経学的疾患が、パーキンソン病である、方法；

d) それを必要としている患者における神経学的疾患および/またはニューロパシーを処置する方法であって、治療有効量の請求項1~7のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または請求項8に記載の医薬組成物を、それを必要としている患者に対して、UCB0107、ABBV-8E12、F-18 AV-1451、BIIB092、C2N-8E12、チデグルシブ、経頭蓋深部磁気刺激療法、リポ酸、トルフェナム酸、リチウム、AZP2006、グリア細胞株由来神経栄養因子、NBM1、スボルキサント (suvorxant)、ゾルピデム、TPI287、ダブネチド、ピマバンセリン、レボドパ、カルビドパ-レビドパ、プラミベキソール、ロピニロール、ロチゴチン、アポモルヒネ、セレギリン、ラサギリン、エンタカボン、トルカボン、アマンタジン、トリヘキシフェニジル、BIIB054 (シネパネマブ)、BIIB094、BIIB118、ABBV-0805、ゾニサミド、脳深部刺激療法、脳由来神経栄養因子、幹細胞移植療法、ナイアシン、脳幹刺激療法、ニコチン、ナビロン、PF-06649751、DNL201、LRRK2阻害剤、CK1阻害剤、イスラジピン、CLR4

10

20

30

40

50

001、IRX4204、ヨヒンビン、コエンザイムQ10、OXB-102、デュロキセチン、ピオグリタゾン、プレラデナント、または任意のこれらの組合せを含む群から選択される第2の治療剤と組み合わせて投与するステップを含み、任意に、前記神経学的疾患が、進行性核上性麻痺（PSP）である、方法；

e) それを必要としている患者における神経学的疾患および/またはニューロパシーを処置する方法であって、治療有効量の請求項1～7のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または請求項8に記載の医薬組成物を、それを必要としている患者に対して、テトラベナジン、デューテトラベナジン、物理療法、リスペリドン、ハロペリドール、クロルプロマジン、クロナゼパム、ジアゼパム、ベンゾジアゼピン類、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、クエチアピン、カルバトロール、バルプロエート、ラモトリギン、プリドピジン、-9-テトラヒドロカンナビノール、カンナビジオール、幹細胞療法、ISIS-443139、ニロチニブ、レスベラトロール、ネフラマピモド（neflamapimod）、フェノフィブラート、クレアチン、RO7234292、SAGE-718、WVE-120102、WVE-120101、ディメボン、ミノサイクリン、脳深部刺激療法、ウルソジオール、コエンザイムQ10、OMS643762、VX15/2503、PF-02545920、BN82451B、SEN0014196、オランザピン、チアプリダル（tiapridal）（チアプリド）、または任意のこれらの組合せを含む群から選択される第2の治療剤と組み合わせて投与するステップを含み、任意に前記神経学的疾患が、ハンチントン病である、方法；

f) それを必要としている患者における神経学的疾患および/またはニューロパシーを処置する方法であって、治療有効量の請求項1～7のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または請求項8に記載の医薬組成物を、それを必要としている患者に対して、抗凝固剤、抗うつ薬、骨格筋弛緩薬、刺激剤、抗痙攣薬、抗不安薬、エリスロポエチン、高気圧酸素処置法、リハビリテーション療法（例えば、身体、作業、発話、心理学、または業務上のカウンセリング）、または任意のこれらの組合せを含む群から選択される第2の治療剤と組み合わせて投与するステップを含み、任意に前記神経学的疾患が、頭部外傷である、方法；

g) それを必要としている患者における神経学的疾患および/またはニューロパシーを処置する方法であって、治療有効量の請求項1～7のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または請求項8に記載の医薬組成物を、それを必要としている患者に対して、AXER-204、グリプリド、5-ヒドロキシトリプトファン（5-HTP）、L-3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン（L-DOPA）、もしくはリハビリテーション療法（例えば、物理療法、作業療法、レクリエーション療法、支援デバイスの使用、身体運動および健康な食事制限のための改善した戦略）、または任意のこれらの組合せを含む群から選択される第2の治療剤と組み合わせて投与するステップを含み、任意に前記神経学的疾患が、脊髄損傷である、方法；

h) それを必要としている患者における神経学的疾患および/またはニューロパシーを処置する方法であって、治療有効量の請求項1～7のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または請求項8に記載の医薬組成物を、それを必要としている患者に対して、追加の療法として選択され得る、TPI-287、リチウム、作業療法、物理療法、および発話療法、または任意のこれらの組合せを含む群から選択される第2の治療剤と組み合わせて投与するステップを含み、任意に前記神経学的疾患が、皮質基底核変性症である、方法；

i) それを必要としている患者における神経学的疾患および/またはニューロパシーを処置する方法であって、治療有効量の請求項1～7のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または請求項8に記載の医薬組成物を、それを必要としている患者に対して、ガバペンチン、プレガバリン、ラモトリギン、カルバマゼピン、デュロキセチン、ガバペンチノイド、三環系抗うつ薬、セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、オピオイド、神経毒、デキストロメトルファン、ニコチンアミドリボシド、ニューロン抗原を標的とする自己抗体（TS-HDSおよびFGFR3）、ま

10

20

30

40

50

たは任意のこれらの組合せを含む群から選択される第2の治療剤と組み合わせて投与するステップを含み、任意に前記ニューロパシーが、化学療法誘発性ニューロパシーである、方法；

—j) それを必要としている患者における神経学的疾患および/またはニューロパシーを処置する方法であって、治療有効量の請求項1～7のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または請求項8に記載の医薬組成物を、それを必要としている患者に対して、トロリルゾール、BHV-4157、またはその組合せを含む群から選択される第2の治療剤と組み合わせて投与するステップを含み、任意に前記神経学的疾患が、脊髄小脳失調症である、方法；

—k) それを必要としている患者における神経学的疾患および/またはニューロパシーを処置する方法であって、治療有効量の請求項1～7のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または請求項8に記載の医薬組成物を、それを必要としている患者に対して、抗痙攣薬、発話療法、物理療法、作業療法、アドラベタデックス(Adrabetadex)、アリモクロモール(Arimocloamol)、N-アセチル-L-ロイシン、または任意のこれらの組合せを含む群から選択される第2の治療剤と組み合わせて投与するステップを含み、任意に前記神経学的疾患が、ニーマン・ピック病C型である、方法；

—l) それを必要としている患者における神経学的疾患および/またはニューロパシーを処置する方法であって、治療有効量の請求項1～7のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または請求項8に記載の医薬組成物を、それを必要としている患者に対して、物理および作業療法、整形手術、整形外科デバイス、PXT3003、または任意のこれらの組合せを含む群から選択される第2の治療剤と組み合わせて投与するステップを含み、任意に前記神経学的疾患が、シャルコー・マリー・トゥース病(CMT)である、方法；

—m) それを必要としている患者における神経学的疾患および/またはニューロパシーを処置する方法であって、治療有効量の請求項1～7のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または請求項8に記載の医薬組成物を、それを必要としている患者に対して、酵素補充療法：イデュルスルファーゼ(エラプラーゼ)、外科的介入(扁桃摘出術および/またはアデノイド切除術)、RGX-121遺伝子療法、アダリムマブ、MT2013-31、または任意のこれらの組合せを含む群から選択される第2の治療剤と組み合わせて投与するステップを含み、任意に前記神経学的疾患が、ムコ多糖症II型(MPSIIA)である、方法；

—n) それを必要としている患者における神経学的疾患および/またはニューロパシーを処置する方法であって、治療有効量の請求項1～7のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または請求項8に記載の医薬組成物を、それを必要としている患者に対して、物理療法、作業療法、および発話療法、コンタクトレンズ、および人工涙液、遺伝上のカウンセリング、または任意のこれらの組合せを含む群から選択される第2の治療剤と組み合わせて投与するステップを含み、任意に前記神経学的疾患が、ムコリポドーシスIVである、方法；

—o) それを必要としている患者における神経学的疾患および/またはニューロパシーを処置する方法であって、治療有効量の請求項1～7のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または請求項8に記載の医薬組成物を、それを必要としている患者に対して、抗痙攣薬、物理および作業療法、ガラクトシダーゼ、ガラクトシダーゼの遺伝子送達、LYS-GM101遺伝子療法、または任意のこれらの組合せを含む群から選択される第2の治療剤と組み合わせて投与するステップを含み、任意に前記神経学的疾患が、GM1ガングリオシド蓄積症である、方法；

—p) それを必要としている患者における神経学的疾患および/またはニューロパシーを処置する方法であって、治療有効量の請求項1～7のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または請求項8に記載の医薬組成物を、それを必要としている患者に対して、物理および作業療法、デバイス、例えば杖、歩行器、車

10

20

30

40

50

椅子等の使用、免疫抑制剤、BYM338、または任意のこれらの組合せを含む群から選択される第2の治療剤と組み合わせて投与するステップを含み、任意に前記神経学的疾患が、孤発性封入体筋炎（sIBM）である、方法；

q) それを必要としている患者における神経学的疾患および/またはニューロパシーを処置する方法であって、治療有効量の請求項1～7のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または請求項8に記載の医薬組成物を、それを必要としている患者に対して、コルチコステロイド、コルヒチン、ダブゾン、アザチオプリン、または任意のこれらの組合せを含む群から選択される第2の治療剤と組み合わせて投与するステップを含み、任意に前記神経学的疾患が、ヘノッホ・シェンライン紫斑病（HSP）である、方法；

10

r) それを必要としている患者における神経学的疾患および/またはニューロパシーを処置する方法であって、治療有効量の請求項1～7のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または請求項8に記載の医薬組成物を、それを必要としている患者に対して、酵素補充療法、基質合成抑制療法、N-アセチルシステイン、GZ/SAR402671、セレザイム、または任意のこれらの組合せを含む群から選択される第2の治療剤と組み合わせて投与するステップを含み、任意に前記神経学的疾患が、ゴーシェ病である、方法；

s) 患者における神経学的疾患を処置する方法であって、前記方法が、請求項1～7のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または請求項8に記載の医薬組成物を用いた処置の対象となる患者を選択するステップを含み、前記方法が、

20

前記患者が、TBK1、TARDBP、SQSTM1、VCP、C9orf72、FUS、およびCHCHD10を含む群から選択される1つまたは複数のALS関連遺伝子内に突然変異を有するか否かを判定するステップと、

前記判定に基づき、前記患者を、処置の対象となる患者候補として特定するステップと、

任意選択で、請求項1～7のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または請求項8に記載の医薬組成物を、前記患者候補に投与するステップと

を含む、方法；

30

t) 患者における神経学的疾患を処置する方法であって、前記方法が、請求項1～7のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または請求項8に記載の医薬組成物を、前記患者に対して投与するステップを含み、処置の対象となる前記患者が、前記患者の血漿、脊髄液、脳脊髄液、細胞外小胞（例えば、CSFエキソソーム）、血液、尿、リンパ液、糞便、または組織において、ニューロフィラメント軽鎖（NEFL）、ニューロフィラメント重鎖（NEFH）、リン酸化されたニューロフィラメント重鎖（pNFH）、TDP-43、またはp75<sup>EC</sup>の存在またはその発現レベルを測定するステップを含む方法により選択され、任意に処置の対象となる前記患者が、脳脊髄液（CSF）中のリン酸化されたニューロフィラメント重鎖（pNFH）を測定することにより特定され、任意に前記患者のCSF中のpNFHが、初回投与後および/または継続中の処置の間に、C9ORF72関連筋萎縮性側索硬化症（c9ALS）患者における疾患状態および生存率を予測するのに使用される、方法；

40

u) 患者における神経学的疾患を処置する方法であって、前記方法が、請求項1～7のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または請求項8に記載の医薬組成物を前記患者に対して投与するステップを含み、前記患者が、

TBK1、TARDBP、SQSTM1、VCP、C9orf72、FUS、およびCHCHD10を含む群から選択される1つまたは複数のALS関連遺伝子内に突然変異を有するか否かを判定するステップと、

前記判定に基づき、前記患者を、処置の対象となる患者候補として特定するステップとを含む方法により処置の対象として選択される、方法。

50

## 【請求項 17】

a) 前記転写物が、配列番号 2864 の配列を含み、ならびに配列番号 1 のヌクレオチド 8, 470 ~ 8, 926、44, 991 ~ 45, 990、49, 055 ~ 49, 164、50, 647 ~ 50, 704、および 51, 703 ~ 58, 336 からさらに転写される；

b) 前記転写物が、配列番号 2865 の配列を含み、ならびに配列番号 1 のヌクレオチド 8, 470 ~ 8, 926、9, 629 ~ 9, 730、および 44, 911 ~ 47, 804 からさらに転写される；または

c) 前記転写物が、配列番号 2866 の配列を含み、ならびに配列番号 1 のヌクレオチド 4, 999 ~ 5, 295、49, 055 ~ 49, 164、50, 647 ~ 50, 704、および 51, 703 ~ 58, 336 からさらに転写される、

請求項 1 または 2 に記載のオリゴヌクレオチド。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0489

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0489】

## 均等論

本開示は、その必須の特徴から離れることなく他の特有の形態において具現化され得る。したがって、以上の実施形態は、本明細書に記載の開示に対する限定ではなく実例的なものとして考えられるべきである。本開示の範囲は、以上の記載によってではなく添付の請求項により指し示され、請求項の均等の意味および範囲内に入るすべての変更は本発明に包含されることが意図される。

本発明の様々な実施形態を以下に示す。

1. 配列番号 1 の少なくともヌクレオチド 41, 932 ~ ヌクレオチド 42, 787、およびヌクレオチド 44, 874 ~ ヌクレオチド 44, 990 から転写される転写物の等長部分に対して、少なくとも 90% 相補的である核酸塩基の配列を有する結合型ヌクレオシドを含むオリゴヌクレオチドを含む化合物であって、前記結合型ヌクレオシドの少なくとも 1 つのヌクレオシド結合が非天然結合である、化合物。

2. 配列番号 1 の少なくともヌクレオチド 41, 932 ~ ヌクレオチド 42, 787、およびヌクレオチド 44, 874 ~ ヌクレオチド 44, 990 から転写される転写物の等長部分に対して、少なくとも 90% 相補的である核酸塩基の配列を有する結合型ヌクレオシドを含むオリゴヌクレオチドであって、前記結合型ヌクレオシドの少なくとも 1 つのヌクレオシド結合が非天然結合である、オリゴヌクレオチド。

3. 配列番号 1 のヌクレオチド 41, 932 ~ ヌクレオチド 42、787、およびヌクレオチド 44, 874 ~ ヌクレオチド 44, 990 から転写される前記転写物が、配列番号 2864、配列番号 2865、または配列番号 2866 のうちのいずれかの配列を含む、上記 1 または 2 に記載のオリゴヌクレオチド。

4. 配列番号 2864、配列番号 2865、もしくは配列番号 2866、または配列番号 2864、配列番号 2865、もしくは配列番号 2866 の連続 15 ~ 50 個の核酸塩基部分に対して、少なくとも 90% の同一性を共有する転写物の等長部分に対して、少なくとも 90% 相補的である核酸塩基の配列を有する結合型ヌクレオシドを含むオリゴヌクレオチドを含む化合物であって、前記結合型ヌクレオシドの少なくとも 1 つのヌクレオシド結合が非天然結合である、化合物。

5. 配列番号 2864、配列番号 2865、もしくは配列番号 2866、または配列番号 2864、配列番号 2865、もしくは配列番号 2866 の連続 15 ~ 50 個の核酸塩基部分に対して、少なくとも 90% の同一性を共有する転写物の等長部分に対して、少なくとも 90% 相補的である核酸塩基の配列を有する結合型ヌクレオシドを含むオリゴヌクレオチドであって、前記結合型ヌクレオシドの少なくとも 1 つのヌクレオシド結合が非天然

10

20

30

40

50

結合である、オリゴヌクレオチド。

6. 前記核酸塩基の配列が、配列番号2～955、配列番号1910～2863、配列番号2868～2913、および配列番号2914～2959のいずれか1つの等長部分と少なくとも90%の同一性を共有する、少なくとも10個の連続核酸塩基の一部を含む、上記4または5に記載のオリゴヌクレオチド。

7. 前記核酸塩基の配列が、配列番号2～955、配列番号1910～2863、配列番号2868～2913、および配列番号2914～2959のいずれか1つの等長部分と少なくとも90%の同一性を共有する、少なくとも11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個の連続核酸塩基の一部を含む、上記4～6のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

8. 前記核酸塩基の配列が、配列番号2868～2913および配列番号2914～2959のいずれか1つに含まれる等長部分と少なくとも90%の同一性を共有する、少なくとも10個の連続核酸塩基の一部を含む、上記4～6のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

9. 前記核酸塩基の配列が、配列番号2868～2913および配列番号2914～2959のいずれか1つに含まれる等長部分と少なくとも90%の同一性を共有する、少なくとも11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個の連続核酸塩基の一部を含む、上記4～6のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

10. 前記核酸塩基の配列が、配列番号2864の位置457～1410のいずれか1つに含まれる等長部分に対して少なくとも90%相補的である、少なくとも10個の連続核酸塩基の一部を含む、上記4または5に記載のオリゴヌクレオチド。

11. 前記核酸塩基の配列が、配列番号2864の位置457～1410の任意の1つに含まれる核酸塩基の等長部分に対して少なくとも90%相補的である、少なくとも11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個の連続核酸塩基の一部を含む、上記4～5または10のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

12. 前記核酸塩基の配列が、配列番号2864の位置542～814、895～1006、1025～1117、または1361～1407のうちの任意の1つに含まれる核酸塩基の等長部分に対して少なくとも90%相補的である、少なくとも10個の連続核酸塩基の一部を含む、上記4～5または10のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

13. 前記核酸塩基の配列が、配列番号2864の位置542～814、895～1006、1025～1117、または1361～1407のうちの任意の1つに含まれる核酸塩基の等長部分に対して少なくとも90%相補的である、少なくとも11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個の連続核酸塩基の一部を含む、上記10～12のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

14. 前記核酸塩基の配列が、配列番号2864の位置542～561、555～574、559～578、599～618、602～621、603～622、604～623、605～624、606～625、607～626、608～627、609～628、625～644、642～661、644～663、646～665、648～667、650～669、652～671、655～674、656～675、708～727、709～728、794～813、795～814、895～914、900～919、905～924、910～929、915～934、962～981、967～986、972～991、977～996、987～1006、1025～1044、1030～1049、1034～1053、1040～1059、1045～1064、1098～1117、1361～1380、1366～1385、1371～1390、1378～1397、および1386～1405のうちの任意の1つに含まれる核酸塩基の等長部分に対して少なくとも90%相補的である、少なくとも10個の連続核酸塩基の一部を含む、上記10または12に記載のオリゴヌクレオチド。

15. 前記核酸塩基の配列が、配列番号2864の位置542～561、555～574、559～578、599～618、602～621、603～622、604～623、605～624、606～625、607～626、608～627、609～628

10

20

30

40

50

625～644、642～661、644～663、646～665、648～667、650～669、652～671、655～674、656～675、708～727、709～728、794～813、795～814、895～914、900～919、905～924、910～929、915～934、962～981、967～986、972～991、977～996、987～1006、1025～1044、1030～1049、1034～1053、1040～1059、1045～1064、1098～1117、1361～1380、1366～1385、1371～1390、1378～1397、および1386～1405のうちの任意の1つに含まれる核酸塩基の等長部分に対して少なくとも90%相補的である、少なくとも11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個の連続核酸塩基の一部を含む、上記10～14のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

10

16. ホスホジエステル結合、ホスホロチオエート結合、アルキルホスフェート結合、アルキルホスホネート結合、3-メトキシプロピルホスホネート結合、ホスホロジチオエート結合、ホスホトリエステル結合、メチルホスホネート結合、アミノアルキルホスホトリエステル結合、アルキレンホスホネート結合、ホスフィンエート結合、ホスホルアミデート結合、ホスホルアミドチエート結合、ホスホロジアミデート(例えば、ホスホロジアミデートモルホリノ(PMO)、3'アミノリボース、または5'アミノリボースを含む)結合、アミノアルキルホスホルアミデート結合、チオホスホルアミデート結合、チオノアルキルホスホネート結合、チオノアルキルホスホトリエステル結合、チオホスフェート結合、セレノホスフェート結合、およびボラノホスフェート結合、またはその任意の組合せ(複数可)からなる群から選択される少なくとも1つのヌクレオシド結合を含む、上記1～15のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

20

17. ヌクレオチド配列の少なくとも1つのヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエート結合である、上記1～16のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

18. 前記ホスホロチオエートヌクレオシド間結合が、RpコンフィギュレーションまたはSpコンフィギュレーションの一方である、上記17に記載のオリゴヌクレオチド。

19. 1つまたは複数のキラル中心および/または二重結合を含む、上記1～18のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

20. 幾何異性体、エナンチオマー、およびジアステレオマーから選択される立体異性体として存在する、上記19に記載のオリゴヌクレオチド。

30

21. 前記ヌクレオチド配列のすべてのヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエート結合である、上記1～20のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

22. 少なくとも1つの改変型核酸塩基を含む、上記1～21のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

23. 前記少なくとも1つの改変型核酸塩基が、5-メチルシトシン、プソイドウリジン、または5-メトキシウリジンである、上記22に記載のオリゴヌクレオチド。

24. 改変型糖部分を有する少なくとも1つのヌクレオシドを含む、上記1～23のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

25. 前記改変型糖部分が、2'-OMe改変型糖部分、二環式糖部分、2'-O-(2-メトキシエチル)(2'MOE)、2'-デオキシ-2'-フルオロヌクレオシド、2'-フルオロ-D-アラビノヌクレオシド、ロックド核酸(LNA)、拘束エチル2'-4'-架橋型核酸(cEt)、S-cEt、ヘキシトール核酸(HNA)、および三環系アナログ(例えば、tcDNA)のうちの1つである、上記24に記載のオリゴヌクレオチド。

40

26. 改変型糖部分を有する2、3、4、5、6、7、8、9個、または10個のヌクレオシドを含む、上記1～25のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

27. 前記改変型糖部分が、独立して、2'-OMe改変型糖部分、二環式糖部分、2'-O-(2-メトキシエチル)(2'MOE)、2'-デオキシ-2'-フルオロヌクレオシド、2'-フルオロ-D-アラビノヌクレオシド、ロックド核酸(LNA)、拘束エチル2'-4'-架橋型核酸(cEt)、S-cEt、ヘキシトール核酸(HNA)、および

50

び三環系アナログ（例えば、t c DNA）のうちの任意の1つである、上記26に記載のオリゴヌクレオチド。

28. 10個の2'-O-(2-メトキシエチル)(2'MOE)ヌクレオシドを含む、上記1~27のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

29. 2'-O-(2-メトキシエチル)(2'MOE)ヌクレオシドのうちの5個が、前記オリゴヌクレオチドの3'末端に位置し、かつ2'-O-(2-メトキシエチル)(2'MOE)ヌクレオシドのうちの5個が、前記オリゴヌクレオチドの5'末端に位置する、上記28に記載のオリゴヌクレオチド。

30. 前記改変型糖部分を有する前記少なくとも1つのヌクレオシド、または改変型糖部分を有する複数のヌクレオシドが、リボヌクレオシドである、上記24~29のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

10

31. 少なくとも1つのデオキシリボヌクレオシドを含む、上記1~30のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

32. 2、3、4、5、6、7、8、9個、または10個のデオキシリボヌクレオシドを含む、上記1~31のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

33. e. 結合型デオキシリボヌクレオシド、2'-フルオロアラビノ核酸(FANA)、およびフルオロシクロヘキセニル核酸(F-CeNA)のうちの1つまたは複数を含むギャップセグメント

f. 結合型ヌクレオシドを含む5'ウィング領域、ならびに

g. 結合型ヌクレオシドを含む3'ウィング領域、

20

を含み、

h. センター領域が、5'ウィングセグメントと3'ウィングセグメントとの間に位置する配列番号2~955、配列番号1910~2863、または配列番号2868~2959のうちの任意の1つの等長部分に対して少なくとも80%の同一性を有する、少なくとも8個の連続核酸塩基の領域を含み、5'ウィング領域と3'ウィング領域のそれぞれが、少なくとも2つの結合型ヌクレオシドを含み、および各ウィング領域の少なくとも1つのヌクレオシドが改変型糖を含む、

上記1~17のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

34. 前記5'ウィング領域の前記少なくとも2つの結合型ヌクレオシドが、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を通じて結合しており、および/または前記3'ウィング領域の前記少なくとも2つの結合型ヌクレオシドが、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を通じて独立に結合している、上記33に記載のオリゴヌクレオチド。

30

35. 前記5'ウィング領域のヌクレオシド間結合のいずれも、および/または前記3'ウィング領域のヌクレオシド間結合のいずれも、独立してホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、上記33または34に記載のオリゴヌクレオチド。

36. 前記5'ウィング領域が、少なくとも1つのホスホジエステルヌクレオシド間結合をさらに含む、上記33または34に記載のオリゴヌクレオチド。

37. 前記3'ウィング領域が、少なくとも1つのホスホジエステルヌクレオシド間結合をさらに含む、上記33または34に記載のオリゴヌクレオチド。

38. 前記5'ウィング領域の前記少なくとも2つの結合型ヌクレオシドが、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を通じて結合しており、および/または前記3'ウィング領域の前記少なくとも2つの結合型ヌクレオシドが、独立してホスホジエステルヌクレオシド間結合を通じて結合している、上記33に記載のオリゴヌクレオチド。

40

39. 前記センター領域のヌクレオシド間結合の少なくとも1つが、ホスホジエステル結合である、上記33~38のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

40. 前記センター領域のヌクレオシド間結合の少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、または少なくとも9個が、ホスホジエステル結合である、上記39に記載のオリゴヌクレオチド。

41. 前記センター領域のヌクレオシド間結合の少なくとも1つが、ホスホロチオエート

50

- ヌクレオシド間結合である、上記 33 ~ 38 のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。
- 42. 前記センター領域のヌクレオシド間結合の少なくとも 2 個、少なくとも 3 個、少なくとも 4 個、少なくとも 5 個、少なくとも 6 個、少なくとも 7 個、少なくとも 8 個、または少なくとも 9 個が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、上記 41 に記載のオリゴヌクレオチド。
- 43. 前記オリゴヌクレオチドのすべて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、上記 33 ~ 34 または 41 ~ 42 のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。
- 44. ホスホロチオエートヌクレオシド間結合の任意の 1 つまたはすべてが、R p コンフィギュレーション、S p コンフィギュレーション、または R p および S p コンフィギュレーションの任意の組合せである、上記 33 ~ 43 のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。
- 45. 少なくとも 1 つの改変型糖部分を含む、上記 33 ~ 44 のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。
- 46. 前記 5' ウィング領域または前記 3' ウィング領域が、少なくとも 1 つの改変型糖部分を含む、上記 45 に記載のオリゴヌクレオチド。
- 47. 前記センター領域が、少なくとも 1 つの改変型糖部分を含む、上記 45 に記載のオリゴヌクレオチド。
- 48. 前記少なくとも 1 つの改変型糖部分が、2' - O M e 改変型糖部分、二環式糖部分、2' - O - (2 - メトキシエチル) (2' M O E)、2' - デオキシ - 2' - フルオロヌクレオシド、2' - フルオロ - D - アラビノヌクレオシド、ロックド核酸 (L N A)、拘束エチル 2' - 4' - 架橋型核酸 (c E t)、S - c E t、t c D N A、ヘキシトール核酸 (H N A)、および三環系アナログ (例えば、t c D N A) のうちの任意の 1 つである、上記 45 ~ 47 のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。
- 49. 1 つまたは複数の 2' - M O E ヌクレオシドを含む、上記 45 ~ 48 のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。
- 50. 前記 5' ウィング領域または前記 3' ウィング領域が、1 つまたは複数の 2' - M O E ヌクレオシドを含む、上記 49 に記載のオリゴヌクレオチド。
- 51. 前記 5' ウィング領域または前記 3' ウィング領域が、2、3、4、または 5 個の 2' - M O E ヌクレオシドを含む、上記 49 または 50 に記載のオリゴヌクレオチド。
- 52. 前記 5' ウィング領域のいずれも、または前記 3' ウィング領域のヌクレオシドのいずれも、2' - M O E ヌクレオシドである、上記 51 に記載のオリゴヌクレオチド。
- 53. 前記センター領域が、1 つまたは複数の 2' - M O E ヌクレオシドを含む、上記 49 に記載のオリゴヌクレオチド。
- 54. 前記センター領域が、2、3、4、5、6、7、8、9 個、または 10 個の 2' - M O E ヌクレオシドを含む、上記 53 に記載のオリゴヌクレオチド。
- 55. 前記センター領域のヌクレオシドのいずれも、2' - M O E ヌクレオシドである、上記 54 に記載のオリゴヌクレオチド。
- 56. 前記 1 つまたは複数の 2' - M O E ヌクレオシドが、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を通じて結合している、上記 49 ~ 55 のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。
- 57. e = 2' - M O E ヌクレオシドおよび d = デオキシリボヌクレオシドである、下記の任意のパターン: e e e e e - d 1 0 - e e e e e、e e e - d 8 - e e e、e e e - d 1 0 - e e e、e e e e - d 1 0 - e e e e、および e e e e - d 8 - e e e e で、糖改変部を含む、上記 33 に記載のオリゴヌクレオチド。
- 58. s = ホスホロチオエート結合、および o = ホスホジエステル結合である、下記の任意のパターン: s s s s s o o o o o o o o o o s s s s s s ; o o o o o s s s s s s s s s s s s o o o o o ; o o o o o o o o o o o o o o o o s s s s s s ; s o o s s s s s s s s s s s s s s s s s s s ; s o o s ; s s s s s s o o o o o o o o o o o o o o o o ; s ; s s s o o o o o o o o o s s s

10

20

30

40

50



2' MOEヌクレオシドの各シトシンが、5-メチルシトシンである、上記33に記載のオリゴヌクレオチド。

67. コンジュゲート部分をさらに含む、上記1~66のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

68. 前記コンジュゲート部分が、前記オリゴヌクレオチドの3'末端に位置するコレステロールコンジュゲートである、上記67に記載のオリゴヌクレオチド。

69. 上記1~68のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド、または薬学的に許容されるその塩、および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

70. それを必要としている患者における神経学的疾患を処置する方法であって、上記1~68のいずれかに記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または上記69に記載の医薬組成物を患者に投与するステップを含む方法。

71. 前記神経学的疾患が、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、前頭側頭型認知症 (FTD)、FTDを伴うALS、アルツハイマー病 (AD)、パーキンソン病 (PD)、ハンチントン病、腕神経叢損傷、末梢神経損傷、進行性核上性麻痺 (PSP)、頭部外傷、脊髄損傷、皮質基底核変性症 (CBD) および/またはニューロパシー、例えば化学療法誘発性ニューロパシー等、脊髄小脳失調症 (SCA)、ニーマン・ピック病C型 (NPC)、シャルコー・マリー・トゥース病 (CMT)、ムコ多糖症II型 (MPSIIA)、ムコリピドーシスIV、GM1ガングリオシド蓄積症、孤発性封入体筋炎 (sIBM)、ヘノッホ・シェンライン紫斑病 (HSP)、またはゴーシェ病からなる群から選択される、上記70に記載の方法。

72. 細胞における自食作用を増加させる方法であって、前記細胞をPPM1A阻害剤に曝露するステップを含む方法。

73. 細胞におけるTBK1ser172リン酸化を増加させる方法であって、前記細胞をPPM1A阻害剤に曝露するステップを含む方法。

74. 細胞におけるTBK1機能を増加させる方法であって、前記細胞をPPM1A阻害剤に曝露するステップを含む方法。

75. 細胞におけるPPM1Aを阻害する方法であって、前記細胞をPPM1A阻害剤に曝露するステップを含む方法。

76. 細胞におけるRIPK1活性を阻害する方法であって、前記細胞をPPM1A阻害剤に曝露するステップを含む方法。

77. 前記細胞が、神経学的疾患の処置を必要としている患者の細胞である、上記72~76のいずれかに記載の方法。

78. 前記神経学的疾患が、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、前頭側頭型認知症 (FTD)、FTDを伴うALS、アルツハイマー病 (AD)、パーキンソン病 (PD)、ハンチントン病、腕神経叢損傷、末梢神経損傷、進行性核上性麻痺 (PSP)、頭部外傷、脊髄損傷、皮質基底核変性症 (CBD) および/またはニューロパシー、例えば化学療法誘発性ニューロパシー等、脊髄小脳失調症 (SCA)、ニーマン・ピック病C型 (NPC)、シャルコー・マリー・トゥース病 (CMT)、ムコ多糖症II型 (MPSIIA)、ムコリピドーシスIV、GM1ガングリオシド蓄積症、孤発性封入体筋炎 (sIBM)、ヘノッホ・シェンライン紫斑病 (HSP)、またはゴーシェ病からなる群から選択される、上記77に記載の方法。

79. 前記曝露するステップが、*in vivo*または*ex vivo*で実施される、上記72~75のいずれかに記載の方法。

80. 前記曝露するステップが、前記PPM1A阻害剤を、それを必要とする患者に対して投与することを含む、上記72~79のいずれかに記載の方法。

81. 前記PPM1A阻害剤が、局所、非経口、髄腔内、大槽内、経口、直腸内、頬側、舌下、腔内、肺内、気管内、鼻腔内、経皮、または十二指腸内投与される、上記72~80のいずれかに記載の方法。

82. 前記PPM1A阻害剤が、髄腔内投与される、上記81に記載の方法。

83. 治療有効量のPPM1A阻害剤が投与される、上記72~82のいずれかに記載の

10

20

30

40

50

方法。

84. 前記患者が、ヒトである、上記77～78または80～83のいずれかに記載の方法。

85. 前記PPM1A阻害剤が、上記1～68のいずれかに記載のPPM1Aアンチセンスオリゴヌクレオチド、薬学的に許容されるその塩、または上記69に記載の医薬組成物を含む、上記72～84のいずれかに記載の方法。

86. 局所、髄腔内、非経口、経口、肺内、気管内、鼻腔内、経皮、直腸内、頬側、舌下、腔腔内、大槽内、または十二指腸内投与に適する、上記69に記載の医薬組成物。

87. 神経学的疾患を処置するための医薬の製造におけるPPM1A阻害剤の使用。

88. 前記神経学的疾患が、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、前頭側頭型認知症(FTD)、FTDを伴うALS、アルツハイマー病(AD)、パーキンソン病(PD)、ハンチントン病、腕神経叢損傷、末梢神経損傷、進行性核上性麻痺(PSPP)、頭部外傷、脊髄損傷、皮質基底核変性症(CBD)および/またはニューロパシー、例えば化学療法誘発性ニューロパシー等、脊髄小脳失調症(SCA)、ニーマン・ピック病C型(NPC)、シャルコー・マリー・トゥース病(CMT)、ムコ多糖症II型(MPSIIA)、ムコリピドーシスIV、GM1ガングリオシド蓄積症、孤発性封入体筋炎(sIBM)、ヘノッホ・シェンライン紫斑病(HSP)、またはゴーシェ病からなる群から選択される、上記87に記載の使用。

89. 前記PPM1A阻害剤が、上記1から68のいずれかに記載のPPM1Aアンチセンスオリゴヌクレオチドである、上記87または88に記載の使用。

90. それを必要としている患者における神経学的疾患を処置する方法であって、PPM1A阻害剤および薬学的に許容される賦形剤を含む、治療有効量の医薬組成物を、それを必要としている患者に対して投与するステップを含む方法。

91. 前記神経学的疾患が、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、前頭側頭型認知症(FTD)、FTDを伴うALS、アルツハイマー病(AD)、パーキンソン病(PD)、ハンチントン病、腕神経叢損傷、末梢神経損傷、進行性核上性麻痺(PSPP)、頭部外傷、脊髄損傷、皮質基底核変性症(CBD)および/またはニューロパシー、例えば化学療法誘発性ニューロパシー等、脊髄小脳失調症(SCA)、ニーマン・ピック病C型(NPC)、シャルコー・マリー・トゥース病(CMT)、ムコ多糖症II型(MPSIIA)、ムコリピドーシスIV、GM1ガングリオシド蓄積症、孤発性封入体筋炎(sIBM)、ヘノッホ・シェンライン紫斑病(HSP)、またはゴーシェ病からなる群から選択される、上記90に記載の方法。

92. 前記PPM1A阻害剤が、上記1から68のいずれかに記載のPPM1Aアンチセンスオリゴヌクレオチド、薬学的に許容されるその塩、または上記69に記載の医薬組成物である、上記90または91に記載の方法。

93. 前記医薬組成物が、局所、非経口、経口、肺内、直腸内、頬側、舌下、腔腔内、気管内、鼻腔内、髄腔内、大槽内、経皮、または十二指腸内投与される、上記90～92のいずれかに記載の方法。

94. 前記医薬組成物が、髄腔内投与される、上記90～93のいずれかに記載の方法。

95. 前記患者が、ヒトである、上記90～94のいずれかに記載の方法。

96. 医薬として使用するための、上記1～68のいずれかに記載のPPM1Aアンチセンスオリゴヌクレオチドまたは薬学的に許容されるその塩。

97. 神経学的疾患の処置において使用するための、上記1～68のいずれかに記載のPPM1Aアンチセンスオリゴヌクレオチドまたは薬学的に許容されるその塩。

98. 前記神経学的疾患が、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、前頭側頭型認知症(FTD)、FTDを伴うALS、アルツハイマー病(AD)、パーキンソン病(PD)、ハンチントン病、腕神経叢損傷、末梢神経損傷、進行性核上性麻痺(PSPP)、頭部外傷、脊髄損傷、皮質基底核変性症(CBD)および/またはニューロパシー、例えば化学療法誘発性ニューロパシー等、脊髄小脳失調症(SCA)、ニーマン・ピック病C型(NPC)、シャルコー・マリー・トゥース病(CMT)、ムコ多糖症II型(MPSIIA)、ムコ

10

20

30

40

50

リビドーシスIV、GM1ガングリオシド蓄積症、孤発性封入体筋炎(sIBM)、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病(HSP)、またはゴーシェ病からなる群から選択される、上記96または97に記載の、使用するためのPPM1Aアンチセンスオリゴヌクレオチド。

99. 配列番号2~955、配列番号1910~2863、配列番号2868~2913、および配列番号2914~2959のうちの任意の1つのヌクレオチド配列を含むPPM1Aアンチセンスオリゴヌクレオチド、または薬学的に許容されるその塩からなる群から選択されるプロテインホスファターゼ1A(PPM1A)アンチセンスオリゴヌクレオチドであって、

前記ヌクレオチド配列の少なくとも1つのヌクレオシド結合が、ホスホジエステル結合、ホスホロチオエート結合、アルキルホスフェート結合、アルキルホスホネート結合、3-メトキシプロピルホスホネート結合、ホスホロジチオエート結合、ホスホトリエステル結合、メチルホスホネート結合、アミノアルキルホスホトリエステル結合、アルキレンホスホネート結合、ホスフィネート結合、ホスホルアミデート結合、ホスホルアミドチオエート結合、ホスホロジアミデート(例えば、ホスホロジアミデートモルホリノ(PMO))、3'アミノリボース、または5'アミノリボースを含む)結合、アミノアルキルホスホルアミデート結合、チオホスホルアミデート結合、チオノアルキルホスホネート結合、チオノアルキルホスホトリエステル結合、チオホスフェート結合、セレノホスフェート結合、およびボラノホスフェート結合からなる群から選択され、ならびに/または

結合型ヌクレオシドの少なくとも1つのヌクレオシドが、2'-O-(2-メトキシエチル)(2'-MOE)ヌクレオシド、2'-O-メチルヌクレオシド、2'-デオキシ-2'-フルオロヌクレオシド、2'-フルオロ-D-アラビノヌクレオシド、ロックド核酸(LNA)、拘束メトキシエチル(cMOE)、拘束エチル(cET)、およびペプチド核酸(PNA)からなる群から選択されるコンポーネントにより置換されている、プロテインホスファターゼ1A(PPM1A)アンチセンスオリゴヌクレオチド。

100. 前記ヌクレオチド配列の少なくとも1つのヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエート結合である、上記99に記載のPPM1Aアンチセンスオリゴヌクレオチド。

101. 前記ホスホロチオエートヌクレオシド間結合が、RpコンフィギュレーションまたはSpコンフィギュレーションの一方である、上記100に記載のPPM1Aアンチセンスオリゴヌクレオチド。

102. 前記ヌクレオチド配列のすべてのヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエート結合である、上記99または100に記載のPPM1Aアンチセンスオリゴヌクレオチド

103. 上記99~102のいずれかに記載のアンチセンスオリゴヌクレオチドまたは薬学的に許容されるその塩、および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

104. 処置の対象となる前記患者が、前記患者の血漿、脊髄液、脳脊髄液、細胞外小胞(例えば、CSFエキソソーム)、血液、尿、リンパ液、糞便、または組織において、ニューロフィラメント軽鎖(NFL)、ニューロフィラメント重鎖(NFH)、リン酸化されたニューロフィラメント重鎖(pNFH)、TDP-43、またはp75<sup>ECD</sup>の存在またはその発現レベルを測定することにより特定される、上記70~71、77~78、および90~95のいずれかに記載の方法。

105. 処置の対象となる前記患者が、脳脊髄液(CSF)中のリン酸化されたニューロフィラメント重鎖(pNFH)を測定することにより特定される、上記104に記載の方法。

106. 前記患者のCSF中のpNFHが、初回投与後および/または継続中の処置の間に、C9ORF72関連筋萎縮性側索硬化症(c9ALS)患者における疾患状態および生存率を予測するのに使用される、上記105に記載の方法。

107. それを必要としている患者における神経学的疾患および/またはニューロパシーを処置する方法であって、治療有効量の上記1~68のいずれかに記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または上記69に記載の医薬組成物を、それを必要としている患者に対して、リルゾール(Rilutek)、トロリルゾール、エダラ

10

20

30

40

50

ボン (Radicalava)、リバスチグミン、ドネペジル、ガランタミン、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、抗精神病薬、コリンエステラーゼ阻害剤、メマンチン、ベンゾジアゼピン抗不安薬、AMX0035 (ELYBRIO (登録商標))、ZILUCOPLAN (RA101495)、デュアルAON髄腔内投与剤 (例えば、BIIB067、BIIB078)、BIIB100、レボドパ/カルビドパ、ドーパミン作動薬 (例えば、ロピニロール、プラミペキソール、ロチゴチン)、メドロキシプロゲステロン、KCNQ2/KCNQ3 オープナー、プリドピジン、PrimeC (シプロフロキサシンおよびセレブレックス (Celebrex) の組合せ)、リチウム、抗痙攣薬、および精神刺激剤、ブリーディングケア、物理療法、作業療法、発話療法、および栄養支援を含む群から選択される第2の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む方法。

10

108. 前記神経学的疾患が、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、前頭側頭型認知症 (FTD)、またはFTDを伴うALSのうちの任意の疾患である、上記107に記載の方法。

109. それを必要としている患者における神経学的疾患および/またはニューロパシーを処置する方法であって、治療有効量の上記1~68のいずれかに記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または上記69に記載の医薬組成物を、それを必要としている患者に対して、メマンチン、リバスチグミン、ガランタミン、ドネペジル、Ariccept (登録商標)、Exelon (登録商標) (リバスチグミン)、Razadyne (登録商標)、アデュカヌマブ、BAN2401、BIIB091 (ゴスラネマブ)、BIIB076、BIIB080 (IONIS-MAPTRx)、エライタ (Elyta) (CT1812)、MK1942、異質遺伝子のhMSC、ニロチニブ、ABT-957、アシトレチン、ABT-354、GV1001、リルゾール、CAD106、CNP520、AD-35、リラブラジブ、DHP1401、T-817MA、TC-5619、TPI-287、RVT-101、LY450139、JNJ-54861911、ダバグリフロジン、GSK239512、PF-04360365、ASP0777、SB-742457 (5-HT6受容体アンタゴニスト)、PF-03654746 (H<sub>3</sub>受容体アンタゴニスト)、GSK933776 (Fc不活性化抗アミロイド (A)モノクローナル抗体 (mAb))、ポシフェン (Posiphen) ((+)-フェンセリン酒石酸塩)、AMX0035 (ELYBRIO (登録商標))、コエンザイムQ10、または任意のこれらの組合せを含む群から選択される第2の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む方法。

20

30

110. 前記神経学的疾患が、アルツハイマー病である、上記109に記載の方法。

111. それを必要としている患者における神経学的疾患および/またはニューロパシーを処置する方法であって、治療有効量の上記1~68のいずれかに記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または上記69に記載の医薬組成物を、それを必要としている患者に対して、レボドパ、カルビドパ-レビドパ (levidopa)、プラミペキソール、ロピニロール、ロチゴチン、アポモルヒネ、セレギリン、ラサギリン、エンタカボン、トルカボン、アマンタジン、トリヘキシフェニジル、BIIB054 (シネパネマブ (cinepanemab))、BIIB094、BIIB118、ABBV-0805、ゾニサミド、脳深部刺激療法、脳由来神経栄養因子、幹細胞移植療法、ナイアシン、脳幹刺激療法、ニコチン、ナビロン、PF-06649751、DNL201、LRRK2阻害剤、CK1阻害剤、イスラジピン、CLR4001、IRX4204、ヨヒンビン、コエンザイムQ10、OXB-102、デュロキセチン、ピオグリタゾン、プレラデナント、または任意のこれらの組合せを含む群から選択される第2の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む方法。

40

112. 前記神経学的疾患が、パーキンソン病である、上記111に記載の方法。

113. それを必要としている患者における神経学的疾患および/またはニューロパシーを処置する方法であって、治療有効量の上記1~68のいずれかに記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または上記69に記載の医薬組成物を、それを必要としている患者に対して、UCB0107、ABBV-8E12、F-18 AV1451、BIIB092、C2N-8E12、チデグルシブ、経頭蓋深部磁気刺激療法、

50

リボ酸、トルフェナム酸、リチウム、AZP2006、グリア細胞株由来神経栄養因子、NBMI、スボルキサント(suvorxant)、ゾルピデム、TPI287、ダブネチド、ピマバンセリン、レボドパ、カルビドパ-レビドパ、プラミベキソール、ロピニロール、ロチゴチン、アポモルヒネ、セレギリン、ラサギリン、エンタカポン、トルカポン、アマンタジン、トリヘキシフェニジル、BII B054(シネパネマブ)、BII B094、BII B118、ABBV-0805、ゾニサミド、脳深部刺激療法、脳由来神経栄養因子、幹細胞移植療法、ナイアシン、脳幹刺激療法、ニコチン、ナビロン、PF-06649751、DNL201、LRRK2阻害剤、CK1阻害剤、イスラジピン、CLR4001、IRX4204、ヨヒンビン、コエンザイムQ10、OXB-102、デュロキセチン、ピオグリタゾン、プレラデナント、または任意のこれらの組合せを含む群から選択される第2の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む方法。

10

114. 前記神経学的疾患が、進行性核上性麻痺(PSP)である、上記113に記載の方法。

115. それを必要としている患者における神経学的疾患および/またはニューロパシーを処置する方法であって、治療有効量の上記1~68のいずれかに記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または上記69に記載の医薬組成物を、それを必要としている患者に対して、テトラベナジン、デューテトラベナジン、物理療法、リスペリドン、ハロペリドール、クロルプロマジン、クロナゼパム、ジアゼパム、ベンゾジアゼピン類、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、クエチアピン、カルバトロール、バルプロエート、ラモトリギン、プリドピジン、-9-テトラヒドロカンナビノール、カンナビジオール、幹細胞療法、ISIS-443139、ニロチニブ、レスベラトロール、ネフラマピモド(neflamapimod)、フェノフィブラート、クレアチン、RO7234292、SAGE-718、WVE-120102、WVE-120101、ディメボン、ミノサイクリン、脳深部刺激療法、ウルソジオール、コエンザイムQ10、OMS643762、VX15/2503、PF-02545920、BN82451B、SEN0014196、オランザピン、チアプリダル(tiapridal)(チアプリド)、または任意のこれらの組合せを含む群から選択される第2の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む方法。

20

116. 前記神経学的疾患が、ハンチントン病である、上記115に記載の方法。

117. それを必要としている患者における神経学的疾患および/またはニューロパシーを処置する方法であって、治療有効量の上記1~68のいずれかに記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または上記69に記載の医薬組成物を、それを必要としている患者に対して、抗凝固剤、抗うつ薬、骨格筋弛緩薬、刺激剤、抗痙攣薬、抗不安薬、エリスロポエチン、高気圧酸素処置法、リハビリテーション療法(例えば、身体、作業、発話、心理学、または業務上のカウンセリング)、または任意のこれらの組合せを含む群から選択される第2の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む方法。

30

118. 前記神経学的疾患が、頭部外傷である、上記117に記載の方法。

119. それを必要としている患者における神経学的疾患および/またはニューロパシーを処置する方法であって、治療有効量の上記1~68のいずれかに記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または上記69に記載の医薬組成物を、それを必要としている患者に対して、AXER-204、グリブリド、5-ヒドロキシトリプトファン(5-HTP)、L-3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン(L-DOPA)、もしくはリハビリテーション療法(例えば、物理療法、作業療法、レクリエーション療法、支援デバイスの使用、身体運動および健康な食事制限のための改善した戦略)、または任意のこれらの組合せを含む群から選択される第2の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む方法。

40

120. 前記神経学的疾患が、脊髄損傷である、上記119に記載の方法。

121. それを必要としている患者における神経学的疾患および/またはニューロパシーを処置する方法であって、治療有効量の上記1~68のいずれかに記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または上記69に記載の医薬組成物を、それを

50

必要としている患者に対して、追加の療法として選択され得る、T P I - 2 8 7、リチウム、作業療法、物理療法、および発話療法、または任意のこれらの組合せを含む群から選択される第2の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む方法。

1 2 2 . 前記神経学的疾患が、皮質基底核変性症である、上記 1 2 1 に記載の方法。

1 2 3 . それを必要としている患者における神経学的疾患および/またはニューロパシーを処置する方法であって、治療有効量の上記 1 ~ 6 8 のいずれかに記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または上記 6 9 に記載の医薬組成物を、それを必要としている患者に対して、ガパベンチン、プレガバリン、ラモトリギン、カルバマゼピン、デュロキセチン、ガパベンチノイド、三環系抗うつ薬、セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、オピオイド、神経毒、デキストロメトルフアン、ニコチンアミドリボシド、ニューロン抗原を標的とする自己抗体 ( T S - H D S および F G F R 3 )、または任意のこれらの組合せを含む群から選択される第2の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む方法。

10

1 2 4 . 前記ニューロパシーが、化学療法誘発性ニューロパシーである、上記 1 2 3 に記載の方法。

1 2 5 . それを必要としている患者における神経学的疾患および/またはニューロパシーを処置する方法であって、治療有効量の上記 1 ~ 6 8 のいずれかに記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または上記 6 9 に記載の医薬組成物を、それを必要としている患者に対して、トロリルゾール、B H V - 4 1 5 7、またはその組合せを含む群から選択される第2の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む方法。

20

1 2 6 . 前記神経学的疾患が、脊髄小脳失調症である、上記 1 2 5 に記載の方法。

1 2 7 . それを必要としている患者における神経学的疾患および/またはニューロパシーを処置する方法であって、治療有効量の上記 1 ~ 6 8 のいずれかに記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または上記 6 9 に記載の医薬組成物を、それを必要としている患者に対して、抗痙攣薬、発話療法、物理療法、作業療法、アドラベタデックス ( Adrabetadex )、アリモクロモール ( Arimoclomol )、N - アセチル - L - ロイシン、または任意のこれらの組合せを含む群から選択される第2の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む方法。

1 2 8 . 前記神経学的疾患が、ニーマン・ピック病 C 型である、上記 1 2 7 に記載の方法。

30

1 2 9 . それを必要としている患者における神経学的疾患および/またはニューロパシーを処置する方法であって、治療有効量の上記 1 ~ 6 8 のいずれかに記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または上記 6 9 に記載の医薬組成物を、それを必要としている患者に対して、物理および作業療法、整形手術、整形外科デバイス、P X T 3 0 0 3、または任意のこれらの組合せを含む群から選択される第2の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む方法。

1 3 0 . 前記神経学的疾患が、シャルコー・マリー・トゥース病 ( C M T ) である、上記 1 2 9 に記載の方法。

1 3 1 . それを必要としている患者における神経学的疾患および/またはニューロパシーを処置する方法であって、治療有効量の上記 1 ~ 6 8 のいずれかに記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または上記 6 9 に記載の医薬組成物を、それを必要としている患者に対して、酵素補充療法：イデュルスルファーゼ ( エラプラーゼ )、外科的介入 ( 扁桃摘出術および/またはアデノイド切除術 )、R G X - 1 2 1 遺伝子療法、アダリムマブ、M T 2 0 1 3 - 3 1、または任意のこれらの組合せを含む群から選択される第2の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む方法。

40

1 3 2 . 前記神経学的疾患が、ムコ多糖症 I I 型 ( M P S I I A ) である、上記 1 3 1 に記載の方法。

1 3 3 . それを必要としている患者における神経学的疾患および/またはニューロパシーを処置する方法であって、治療有効量の上記 1 ~ 6 8 のいずれかに記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または上記 6 9 に記載の医薬組成物を、それを

50

必要としている患者に対して、物理療法、作業療法、および発話療法、コンタクトレンズ、および人工涙液、遺伝上のカウンセリング、または任意のこれらの組合せを含む群から選択される第2の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む方法。

134. 前記神経学的疾患が、ムコリピドーシスIVである、上記133に記載の方法。

135. それを必要としている患者における神経学的疾患および/またはニューロパシーを処置する方法であって、治療有効量の上記1~68のいずれかに記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または上記69に記載の医薬組成物を、それを必要としている患者に対して、抗痙攣薬、物理および作業療法、ガラクトシダーゼ、ガラクトシダーゼの遺伝子送達、LYS-GM101遺伝子療法、または任意のこれらの組合せを含む群から選択される第2の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む方法。

10

136. 前記神経学的疾患が、GM1ガングリオシド蓄積症である、上記135に記載の方法。

137. それを必要としている患者における神経学的疾患および/またはニューロパシーを処置する方法であって、治療有効量の上記1~68のいずれかに記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または上記69に記載の医薬組成物を、それを必要としている患者に対して、物理および作業療法、デバイス、例えば杖、歩行器、車椅子等の使用、免疫抑制剤、BYM338、または任意のこれらの組合せを含む群から選択される第2の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む方法。

138. 前記神経学的疾患が、孤発性封入体筋炎(sIBM)である、上記137に記載の方法。

20

139. それを必要としている患者における神経学的疾患および/またはニューロパシーを処置する方法であって、治療有効量の上記1~68のいずれかに記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または上記69に記載の医薬組成物を、それを必要としている患者に対して、コルチコステロイド、コルヒチン、ダブソーン、アザチオプリン、または任意のこれらの組合せを含む群から選択される第2の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む方法。

140. 前記神経学的疾患が、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病(HSP)である、上記139に記載の方法。

141. それを必要としている患者における神経学的疾患および/またはニューロパシーを処置する方法であって、治療有効量の上記1~68のいずれかに記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または上記69に記載の医薬組成物を、それを必要としている患者に対して、酵素補充療法、基質合成抑制療法、N-アセチルシステイン、GZ/SAR402671、セレザイム、または任意のこれらの組合せを含む群から選択される第2の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む方法。

30

142. 前記神経学的疾患が、ゴーシェ病である、上記141に記載の方法。

143. 前記転写物が、配列番号2864の配列を含み、ならびに配列番号1のヌクレオチド8,470~8,926、44,991~45,990、49,055~49,164、50,647~50,704、および51,703~58,336からさらに転写される、上記1~3のいずれかに記載の方法。

144. 前記転写物が、配列番号2865の配列を含み、ならびに配列番号1のヌクレオチド8,470~8,926、9,629~9,730、および44,911~47,804からさらに転写される、上記1~3のいずれかに記載の方法。

40

145. 前記転写物が、配列番号2866の配列を含み、ならびに配列番号1のヌクレオチド4,999~5,295、49,055~49,164、50,647~50,704、および51,703~58,336からさらに転写される、上記1~3のいずれかに記載の方法。

146. 患者における神経学的疾患を処置する方法であって、前記方法が、上記1~68のいずれかに記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または上記69に記載の医薬組成物を用いた処置の対象となる患者を選択するステップを含み、処置の対象となる前記患者が、前記患者の血漿、脊髄液、脳脊髄液、細胞外小胞(例えば、C

50

S F エキソソーム)、血液、尿、リンパ液、糞便、または組織において、ニューロフィラメント軽鎖 ( N E F L )、ニューロフィラメント重鎖 ( N E F H )、リン酸化されたニューロフィラメント重鎖 ( p N F H )、T D P - 4 3、または p 7 5<sup>E C D</sup>の存在またはその発現レベルを測定するステップを含む方法により選択される、方法。

1 4 7 . 前記処置の対象となる患者が、脳脊髄液 ( C S F ) 中のリン酸化されたニューロフィラメント重鎖 ( p N F H ) を測定することにより特定される、上記 1 4 6 に記載の方法。

1 4 8 . 前記患者の C S F 中の p N F H が、初回投与後および / または継続中の処置の間に、C 9 O R F 7 2 関連筋萎縮性側索硬化症 ( c 9 A L S ) 患者における疾患状態および生存率を予測するのに使用される、上記 1 4 7 に記載の方法。

1 4 9 . 患者における神経学的疾患を処置する方法であって、前記方法が、上記 1 ~ 6 8 のいずれかに記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または上記 6 9 に記載の医薬組成物を用いた処置の対象となる患者を選択するステップを含み、前記方法が、

前記患者が、T B K 1、T A R D B P、S Q S T M 1、V C P、C 9 o r f 7 2、F U S、および C H C H D 1 0 を含む群から選択される 1 つまたは複数の A L S 関連遺伝子内に突然変異を有するか否かを判定するステップと、

前記判定に基づき、前記患者を、処置の対象となる患者候補として特定するステップと、

任意選択で、上記 1 ~ 6 8 のいずれかに記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または上記 6 9 に記載の医薬組成物を、前記患者候補に投与するステップとを含む、方法。

1 5 0 . 患者における神経学的疾患を処置する方法であって、前記方法が、上記 1 ~ 6 8 のいずれかに記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または上記 6 9 に記載の医薬組成物を、前記患者に対して投与するステップを含み、処置の対象となる前記患者が、前記患者の血漿、脊髄液、脳脊髄液、細胞外小胞 ( 例えば、C S F エキソソーム)、血液、尿、リンパ液、糞便、または組織において、ニューロフィラメント軽鎖 ( N E F L )、ニューロフィラメント重鎖 ( N E F H )、リン酸化されたニューロフィラメント重鎖 ( p N F H )、T D P - 4 3、または p 7 5<sup>E C D</sup>の存在またはその発現レベルを測定するステップを含む方法により選択される、方法。

1 5 1 . 処置の対象となる前記患者が、脳脊髄液 ( C S F ) 中のリン酸化されたニューロフィラメント重鎖 ( p N F H ) を測定することにより特定される、上記 1 4 6 に記載の方法。

1 5 2 . 前記患者の C S F 中の p N F H が、初回投与後および / または継続中の処置の間に、C 9 O R F 7 2 関連筋萎縮性側索硬化症 ( c 9 A L S ) 患者における疾患状態および生存率を予測するのに使用される、上記 1 4 7 に記載の方法。

1 5 3 . 患者における神経学的疾患を処置する方法であって、前記方法が、上記 1 ~ 6 8 のいずれかに記載のオリゴヌクレオチドもしくは薬学的に許容されるその塩、または上記 6 9 に記載の医薬組成物を前記患者に対して投与するステップを含み、前記患者が、

T B K 1、T A R D B P、S Q S T M 1、V C P、C 9 o r f 7 2、F U S、および C H C H D 1 0 を含む群から選択される 1 つまたは複数の A L S 関連遺伝子内に突然変異を有するか否かを判定するステップと、

前記判定に基づき、前記患者を、処置の対象となる患者候補として特定するステップとを含む方法により処置の対象として選択される、方法。

10

20

30

40

50