

【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】平成29年11月24日 (2017.11.24)

【公表番号】特表2016-533717(P2016-533717A)

【公表日】平成28年11月4日 (2016.11.4)

【年通号数】公開・登録公報2016-062

【出願番号】特願2016-521622(P2016-521622)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 31/711 (2006.01)

A 6 1 K 31/712 (2006.01)

A 6 1 K 31/7125 (2006.01)

A 6 1 K 31/7115 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 1 2 Q 1/68 Z

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/16

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 31/711

A 6 1 K 31/712

A 6 1 K 31/7125

A 6 1 K 31/7115

A 6 1 K 48/00

【手続補正書】

【提出日】平成29年10月11日 (2017.10.11)

【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】

12～30の結合ヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、配列番号844、20～401、441～843及び845～1545の核酸塩基配列のいずれかの、少なくとも12の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、化合物。

【請求項 2】

12～30の結合ヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、配列番号2の核酸塩基1107～1520、1111～1200、1211～1318、1326～1540、1331～1375、1368～1391、1398～1424、1411～1440、1429～1481、1502～1539、1508～1539、7860～7

906、7907～7944、7989～8038、8020～8135、8136～8161、8174～8211又は8213～8325の等しい長さの部分と相補的な、少なくとも8の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む、化合物。

【請求項3】

修飾オリゴヌクレオチドが、一本鎖の修飾オリゴヌクレオチドである、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

修飾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が修飾ヌクレオシド間結合である、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

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4に記載の化合物。

【請求項6】

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、請求項4に記載の化合物。

【請求項7】

修飾ヌクレオシド間結合がホスホロチオエート結合である、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

修飾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1～5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも1つの核酸塩基が修飾核酸塩基を含む、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項10】

修飾核酸塩基が5-メチルシトシンである、請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

修飾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修飾糖を含む、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項12】

修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドが修飾糖を含む、請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

修飾糖が二環式糖である、請求項11に記載の化合物。

【請求項14】

各二環式糖が、糖の4'及び2'位の間に化学架橋を含み、各化学架橋は4'-CH(R)-O-2'及び4'-(CH₂)₂-O-2'より独立して選択され、式中、Rは独立してH、C₁～C₆アルキル、及びC₁-C₆アルコキシより選択される、請求項13に記載の化合物。

【請求項15】

少なくとも1つの化学架橋が4'-CH(R)-O-2'であり、Rがメチルである、請求項14に記載の化合物。

【請求項16】

少なくとも1つの化学架橋が4'-CH(R)-O-2'であり、RがHである、請求項14に記載の化合物。

【請求項17】

少なくとも1つの化学架橋が4'-CH(R)-O-2'であり、Rが-CH₂-O-CH₃である、請求項14に記載の化合物。

【請求項18】

少なくとも1つの修飾糖が2'-O-メトキシエチル基を含む、請求項11に記載の化合物。

【請求項 19】

少なくとも 1 つの修飾糖が 2' - O - メチル基を含む、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 20】

各修飾糖が 2' - O - メトキシエチル基又は 2' - O - メチル基を含む、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 21】

修飾オリゴヌクレオチドがギャップマーである、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 22】

修飾オリゴヌクレオチドが、

10 個の結合デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、

5 つの結合ヌクレオシドからなる 5' ウイングセグメントと、

5 つの結合ヌクレオシドからなる 3' ウイングセグメントとを含み、

前記ギャップセグメントが前記 5' ウイングセグメントと前記 3' ウイングセグメントとの間に位置し、

各ウイングセグメントの各ヌクレオシドが修飾糖を含む、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 23】

修飾オリゴヌクレオチドが、

8 個の結合デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、

5 つの結合ヌクレオシドからなる 5' ウイングセグメントと、

5 つの結合ヌクレオシドからなる 3' ウイングセグメントとを含み、

前記ギャップセグメントが前記 5' ウイングセグメントと前記 3' ウイングセグメントとの間に位置し、

各ウイングセグメントの各ヌクレオシドが修飾糖を含む、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 24】

修飾オリゴヌクレオチドが、 $eeekkkddddd kkeee$ 、 $eeekkkddddd$
 $ddddd kkeee$ 、 $ekdddddddekekeee$ 、 $kek eddddddd$
 $ek eke$ 、及び $ek ekkdddddd k ekeee$ のいずれかのパターンで、糖の修飾を含み、式中、

e = 2' - O - メトキシエチル修飾ヌクレオシド、

d = 2' - デオキシヌクレオシド、及び

k = cEt ヌクレオシドである、請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 25】

修飾オリゴヌクレオチドが、 $sooooo ssssssssssssooss$ 、 $sooooo s$
 $sssssssooss$ 、 $sooss ssssssssooss$ 、及び $so sssssss$
 $sssooss$ のいずれかのパターンで、ヌクレオシド間結合を含み、式中、

s = ホスホロチオネート結合、及び

o = ホスホジエステル結合である、請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 26】

修飾オリゴヌクレオチドが 20 個の結合ヌクレオシドからなる、請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 27】

修飾オリゴヌクレオチドが 19 個の結合ヌクレオシドからなる、請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 28】

修飾オリゴヌクレオチドが 18 個の結合ヌクレオシドからなる、請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 29】

修飾オリゴヌクレオチドが 17 個の結合ヌクレオチドからなる、請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 30】

修飾オリゴヌクレオチドが、ヘキサヌクレオチド反復伸長以外で C9ORF72 の領域に相補的な核酸塩基配列を有し、該ヘキサヌクレオチド反復伸長が、GGGCC、GGGGGG、GGGGCG、及びGGGGGCのいずれかを含む、請求項 1 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 31】

請求項 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、コンジュゲート型アンチセンス化合物。

【請求項 32】

修飾オリゴヌクレオチドからなる、請求項 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 33】

請求項 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、二本鎖化合物。

【請求項 34】

請求項 33 に記載の二本鎖化合物を含む、コンジュゲート型アンチセンス化合物。

【請求項 35】

請求項 1 ~ 30 及び 32 のいずれか 1 項に記載の化合物、請求項 31 又は 34 に記載のコンジュゲート型アンチセンス化合物、または請求項 33 に記載の二本鎖化合物と、少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む、組成物。

【請求項 36】

薬学的に許容される希釈剤がリン酸塩緩衝食塩水 (PBS) である、請求項 35 に記載の組成物。

【請求項 37】

化合物の修飾オリゴヌクレオチドが塩である、請求項 35 又は 36 に記載の組成物。

【請求項 38】

塩がナトリウム塩である、請求項 37 に記載の組成物。

【請求項 39】

請求項 1 ~ 30 及び 32 のいずれか 1 項に記載の化合物、請求項 31 又は 34 に記載のコンジュゲート型アンチセンス化合物、または請求項 33 に記載の二本鎖化合物を含む、神経変性障害を処置するための医薬組成物。

【請求項 40】

請求項 35 ~ 38 のいずれか 1 項に記載の組成物を含む、神経変性障害を処置するための医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0697

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0697】

マウスにおいて急性耐容性が劣ることは、概ね、ラットの急性耐容性も劣っていることを予想させる。例えば、ISIS619185 (本明細書で先に示された実施例 14 を参照) は、マウスの急性耐容性スコアが 7、6、6、6 (動物 4 匹) であり、ラットの急性耐容性スコアが 7、7、6 (動物 3 匹) であった (本明細書で先に示した実施例 15 を参照)。ISIS619342 (本明細書で先に示された実施例 14 を参照は、例えば、ISIS619342 (本明細書で先に示された実施例 14 を参照) は、マウスの急性耐容性スコアが 6、6、6、6 (動物 4 匹) であり、ラットの急性耐容性スコアが 6、6、6 (動物 3 匹) であった (本明細書で先に示した実施例 15 を参照)。両化合物に対する急性耐容性が劣ると考えられる。したがって、WO2014/062691 に前に開示された化合物 ISIS576816、ISIS576974、ISIS577061、ISI

S 5 7 7 0 6 5、及び I S I S 5 7 7 0 8 3 は、マウスで見られたように、ラットでも高い F O B スコアが示されると思われる。したがって、化合物は、マウスで見られたように、ラットでも高い F O B スコアが示されると思われる。

ある態様において、本発明は以下であってもよい。

〔態様 1〕1 2 ~ 3 0 の結合ヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、配列番号 2 0 ~ 4 0 1 及び 4 4 1 ~ 1 5 4 5 の核酸塩基配列のいずれかの、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 1 0、少なくとも 1 1、少なくとも 1 2、少なくとも 1 3、少なくとも 1 4、少なくとも 1 5、少なくとも 1 6、少なくとも 1 7、少なくとも 1 8、少なくとも 1 9、または少なくとも 2 0 の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、化合物。

〔態様 2〕1 2 ~ 3 0 の結合ヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、配列番号 2 の核酸塩基 1 1 0 7 ~ 1 5 2 0 の等しい長さの部分と相補的な、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 1 0、少なくとも 1 1、少なくとも 1 2、少なくとも 1 3、少なくとも 1 4、少なくとも 1 5、少なくとも 1 6、少なくとも 1 7、少なくとも 1 8、少なくとも 1 9、または少なくとも 2 0 の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む、化合物。

〔態様 3〕1 2 ~ 3 0 の結合ヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、配列番号 2 の核酸塩基 1 1 1 1 ~ 1 2 0 0 の等しい長さの部分と相補的な、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 1 0、少なくとも 1 1、少なくとも 1 2、少なくとも 1 3、少なくとも 1 4、少なくとも 1 5、少なくとも 1 6、少なくとも 1 7、少なくとも 1 8、少なくとも 1 9、または少なくとも 2 0 の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む、化合物。

〔態様 4〕1 2 ~ 3 0 の結合ヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、配列番号 2 の核酸塩基 1 2 1 1 ~ 1 3 1 8 の等しい長さの部分と相補的な、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 1 0、少なくとも 1 1、少なくとも 1 2、少なくとも 1 3、少なくとも 1 4、少なくとも 1 5、少なくとも 1 6、少なくとも 1 7、少なくとも 1 8、少なくとも 1 9、または少なくとも 2 0 の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む、化合物。

〔態様 5〕1 2 ~ 3 0 の結合ヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、配列番号 2 の核酸塩基 1 3 2 6 ~ 1 5 4 0 の等しい長さの部分と相補的な、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 1 0、少なくとも 1 1、少なくとも 1 2、少なくとも 1 3、少なくとも 1 4、少なくとも 1 5、少なくとも 1 6、少なくとも 1 7、少なくとも 1 8、少なくとも 1 9、または少なくとも 2 0 の連続した核酸塩基を含む塩基核酸配列を含む、化合物。

〔態様 6〕1 2 ~ 3 0 の結合ヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、配列番号 2 の核酸塩基 1 3 3 1 ~ 1 3 7 5 の等しい長さの部分と相補的な、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 1 0、少なくとも 1 1、少なくとも 1 2、少なくとも 1 3、少なくとも 1 4、少なくとも 1 5、少なくとも 1 6、少なくとも 1 7、少なくとも 1 8、少なくとも 1 9、または少なくとも 2 0 の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む、化合物。

〔態様 7〕1 2 ~ 3 0 の結合ヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、配列番号 2 の核酸塩基 1 3 6 8 ~ 1 3 9 1 の等しい長さの部分と相補的な、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 1 0、少なくとも 1 1、少なくとも 1 2、少なくとも 1 3、少なくとも 1 4、少なくとも 1 5、少なくとも 1 6、少なくとも 1 7、少なくとも 1 8、少なくとも 1 9、または少なくとも 2 0 の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む、化合物。

〔態様 8〕1 2 ~ 3 0 の結合ヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、配列番号 2 の核酸塩基 1 3 9 8 ~ 1 4 2 4 の等しい長さの部分と相補的な、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 1 0、少なくとも 1 1、少なくとも 1 2、少なくとも 1 3、少なくとも 1 4、少なくとも 1 5、少なくとも 1 6、少なくとも 1 7、少なくとも 1 8、少な

くとも 19、または少なくとも 20 の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む、化合物。

[態様 9] 12 ~ 30 の結合ヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、配列番号 2 の核酸塩基 1411 ~ 1440 の等しい長さの部分と相補的な、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、または少なくとも 20 の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む、化合物。

[態様 10] 12 ~ 30 の結合ヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、配列番号 2 の核酸塩基 1429 ~ 1481 の等しい長さの部分と相補的な、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、または少なくとも 20 の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む、化合物。

[態様 11] 12 ~ 30 の結合ヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、配列番号 2 の核酸塩基 1502 ~ 1539 の等しい長さの部分と相補的な、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、または少なくとも 20 の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む、化合物。

[態様 12] 12 ~ 30 の結合ヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、配列番号 2 の核酸塩基 1508 ~ 1539 の等しい長さの部分と相補的な、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、または少なくとも 20 の連続した核酸塩基連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む、前記化合物。

[態様 13] 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 に対して、少なくとも 80 %、少なくとも 81 %、少なくとも 82 %、少なくとも 83 %、少なくとも 84 %、少なくとも 85 %、少なくとも 86 %、少なくとも 87 %、少なくとも 88 %、少なくとも 89 %、少なくとも 90 %、少なくとも 91 %、少なくとも 92 %、少なくとも 93 %、少なくとも 94 %、少なくとも 95 %、少なくとも 96 %、少なくとも 97 %、少なくとも 98 %、少なくとも 99 %、または 100 % 相補性を有する、態様 2 ~ 5 に記載の前記化合物。

[態様 14] 一本鎖の修飾オリゴヌクレオチドからなる、前記いずれかの態様に記載の前記化合物。

[態様 15] 少なくとも 1 つ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、前記いずれかの態様に記載の前記化合物。

[態様 16] 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ネートヌクレオシド間結合である、態様 8 に記載の前記化合物。

[態様 17] 各修飾ヌクレオシド間結合がホスホロチオネートヌクレオシド間結合である、態様 8 に記載の前記化合物。

[態様 18] 少なくとも 1 つの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である、前記いずれかの態様に記載の前記化合物。

[態様 19] 少なくとも 1 つのヌクレオシド間結合がホスホロチオネート結合であり、かつ少 1 つのヌクレオシド間結合がホスホジエステル結合である、前記いずれかの態様に記載の前記化合物。

[態様 20] 少なくとも 1 つのヌクレオシドが修飾核酸塩基を含む、前記いずれかの態様に記載の前記化合物。

[態様 21] 前記修飾核酸塩基が 5 - メチルシトシンである、態様 13 に記載の前記化合物。

〔態様 22〕前記修飾オリゴヌクレオチド化合物の少なくとも 1 つのヌクレオシドが修飾糖を含む、前記いずれかの態様に記載の前記化合物。

〔態様 23〕前記少なくとも 1 つの修飾糖が二環式糖である、態様 15 に記載の前記化合物。

〔態様 24〕前記二環式糖が、糖 4' - CH₂ - N(R) - O - 2' 架橋の 2' 及び 4' 位の間に化学結合を含み、式中、R が独立して H、C₁ ~ C₁₂ アルキル、または保護基である態様 16 に記載の前記化合物。

〔態様 25〕前記二環式糖が、4' - CH₂ - N(R) - O - 2' 架橋を含み、式中、R が独立して H、C₁ ~ C₁₂ アルキル、または保護基である態様 16 に記載の前記化合物。

〔態様 26〕少なくとも 1 つの修飾糖が 2' - O - メトオキシエチル基を含む、態様 15 に記載の前記化合物。

〔態様 27〕前記修飾糖が 2' - O(CH₂)₂ - OCH₃ 基を含む、態様 15 に記載の前記化合物。

〔態様 28〕前記修飾オリゴヌクレオチドが、
10 個の結合デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、
5 つの結合ヌクレオシドからなる 5' ウイングセグメントと、
5 つの結合ヌクレオシドからなる 3' ウイングセグメントとを含み、
前記ギャップセグメントが前記 5' ウイングセグメントと前記 3' ウイングセグメントとの間に位置し、

各ウイングセグメントの各ヌクレオシドが修飾糖を含む、前記いずれかの態様に記載の前記化合物。

〔態様 29〕前記修飾オリゴヌクレオチドが、
8 個の結合デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、
5 つの結合ヌクレオシドからなる 5' ウイングセグメントと、
5 つの結合ヌクレオシドからなる 3' ウイングセグメントとを含み、
前記ギャップセグメントが前記 5' ウイングセグメントと前記 3' ウイングセグメントとの間に位置し、

各ウイングセグメントの各ヌクレオシドが修飾糖を含む、前記いずれかの態様に記載の前記化合物。

〔態様 30〕前記修飾オリゴヌクレオチドが、e e e k k d d d d d d d k k e e e、e e k k d d d d d d d d k k e e e、e k d d d d d d d d e k e k e e e、k e k e d d d d d d d e k e k e、及び e k e k d d d d d d d d k e k e e のいずれかのパターンで、糖の修飾を含み、式中、

e = 2' - O - メトキシエチル修飾ヌクレオシド、

d = 2' - デオキシヌクレオシド、及び

k = c E t ヌクレオシドである、前記いずれかの態様に記載の前記化合物。

〔態様 31〕前記修飾オリゴヌクレオチドが、s o o o o s s s s s s s s s s s s s s s o o s s、s o o o s s s s s s s s s s s s s o o s s、s o o s s s s s s s s s s s s s o o s s、及び s o s s s s s s s s s s s o o o s s のいずれかのパターンで、ヌクレオシド間結合を含み、式中、

s = ホスホロチオネート結合、及び

o = ホスホジエステル結合である、前記いずれかの態様に記載の前記化合物。

〔態様 32〕前記修飾オリゴヌクレオチドが 20 個の結合ヌクレオシドからなる、前記いずれかの態様に記載の前記化合物。

〔態様 33〕前記修飾オリゴヌクレオチドが 19 個の結合ヌクレオシドからなる、前記いずれかの態様に記載の前記化合物。

〔態様 34〕前記修飾オリゴヌクレオチドが 18 個の結合ヌクレオシドからなる、前記いずれかの態様に記載の前記化合物。

〔態様 35〕前記修飾オリゴヌクレオチドが 17 個の結合ヌクレオシドからなる、前記い

ずれかの態様に記載の前記化合物。

[態様 3 6] 前記いずれかの態様に記載の前記化合物またはその塩と、少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む、組成物。

[態様 3 7] 前記いずれかの態様に記載の前記化合物または組成物を動物に投与することを含む、方法。

[態様 3 8] 前記動物がヒトである、態様 3 7 に記載の前記方法。

[態様 3 9] 前記化合物の投与が、C 9 O R F 7 2 に関連する疾患、障害、または状態を予防し、治療し、緩和し、または進行を遅らせる、態様 3 8 に記載の方法。

[態様 4 0] 前記化合物の投与が、C 9 O R F 7 2 ヘキサヌクレオチド反復伸長に関連する疾患、障害、または状態を予防し、治療し、緩和し、または進行を遅らせる、態様 3 8 に記載の方法。

[態様 4 1] 前記疾患、障害、または状態が、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、前頭側頭型痴呆 (F T D)、大脳皮質基底核変性症候群 (C B D)、非定型パーキンソン症候群、及びオリブ橋小脳変性症 (O P C D) である、態様 3 9 または 4 0 に記載の方法。

[態様 4 2] 前記投与が核内フォーカスを減少させる、態様 3 7 に記載の方法。

[態様 4 3] 前記投与が C 9 O R F 7 2 関連 R A N 翻訳生成物の発現を減少させる、態様 3 7 に記載の方法。

[態様 4 4] 前記 C 9 O R F 7 2 関連 R A N 翻訳生成物が、ポリ (グリシン - プロリン)、ポリ (グリシン - アラニン)、及びポリ (グリシン - アルギニン) のいずれかである、態様 4 3 に記載の方法。

[態様 4 5] 神経変性障害を処置する薬物の製造のために、前記いずれかの態様に記載の前記化合物または組成物の使用。

[態様 4 6] C 9 O R F 7 2 m R N A 前駆体のエクソン 1 A の開始部位から始まってエクソン 1 B の開始部位までを標的にするアンチセンス化合物を投与することによって、C 9 O R F 7 2 病原性関連 m R N A 変異体を選択的に阻害する、方法。