

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)公開番号
特開2024-56830
(P2024-56830A)

(43)公開日 令和6年4月23日(2024.4.23)

(51)国際特許分類		F I		
C 1 2 N	15/113 (2010.01)	C 1 2 N	15/113	Z Z N A
A 6 1 K	48/00 (2006.01)	A 6 1 K	48/00	
A 6 1 P	7/02 (2006.01)	A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
		審査請求 有	請求項の数 1	O L (全120頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-19116(P2024-19116)	(71)出願人	595104323	
(22)出願日	令和6年2月13日(2024.2.13)		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	
(62)分割の表示	特願2020-562569(P2020-562569)の分割		Ionis Pharmaceuticals, Inc.	
原出願日	令和1年5月8日(2019.5.8)		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	
(31)優先権主張番号	62/699,572	(74)代理人	100118902	
(32)優先日	平成30年7月17日(2018.7.17)		弁理士 山本 修	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100106208	
(31)優先権主張番号	62/669,280		弁理士 宮前 徹	
(32)優先日	平成30年5月9日(2018.5.9)	(74)代理人	100196508	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 松尾 淳一	
		(74)代理人	100107386	最終頁に続く

(54)【発明の名称】 F X I の発現を低下させるための化合物及び方法

(57)【要約】 (修正有)

【課題】細胞または対象において F X I R N A の量または活性を低下させ、場合によっては、細胞または対象において F X I タンパク質の量を低下させるための、化合物、方法、及び医薬組成物を提供する。

【解決手段】化合物、方法、及び医薬組成物は、血栓塞栓性病態の少なくとも1つの症状を、出血リスクを大幅に増大させることなく予防、治療、または改善するのに有用である。特定の実施形態では、F X I R N A を低下させるために有用な化合物はオリゴマー化合物である。血栓塞栓性病態には、深部静脈血栓症、静脈血栓症もしくは動脈血栓症、肺塞栓症、心筋梗塞、脳卒中、透析に関連した血栓症を含む慢性腎臓病もしくは末期腎疾患（E S R D）に関連した血栓症、または他の凝固促進性病態が含まれる。そのような症状には、影響を受けた血管の血流減少、組織の死、及び死亡が含まれる。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

本願明細書に記載の発明。

【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。配列表は、2019年4月29日に作成された、サイズが40KBのBIOL0337WOSEQ_ST25.txtと題されたファイルとして提供されている。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。

10

【0002】

技術分野

本明細書では、細胞または動物における第XI因子(FXI)のRNAの量を低下させ、場合によっては細胞または動物におけるFXIタンパク質の量を低下させるための化合物、方法、及び医薬組成物を提供する。そのような化合物、方法、及び医薬組成物は、血栓塞栓性病態を治療または予防するのに有用である。特定の実施形態では、化合物、方法、及び医薬組成物は、出血リスクを増大させることなく血栓塞栓性病態を治療または予防するのに有用である。そのような血栓塞栓性病態には、深部静脈血栓症、静脈血栓症もしくは動脈血栓症、肺塞栓症、心筋梗塞、脳卒中、透析に関連した血栓症を含む慢性腎臓病もしくは末期腎疾患(ESRD)に関連した血栓症、または他の凝固促進性病態が含まれる。

20

【背景技術】

【0003】

循環系には、失血を防ぐ機構、及び不適当な血管内閉塞に対抗する機構が必要である。一般に、凝固は、可溶性のフィブリノゲンが最終的に不溶性のフィブリンゲルに変換される複数の反応のカスケードを含む。カスケードの段階では、不活性な酵素前駆体から活性化酵素への変換が行われる。その後、活性酵素がカスケードの次段階を触媒する。

【0004】

凝固カスケード

凝固カスケードは、2つの分岐経路、すなわち、主要経路である組織因子経路(「外因性経路」とも言う)、及び接触活性化経路(「内因性経路」とも言う)を介して開始され得る。

30

【0005】

組織因子経路は細胞表面受容体組織因子(TF、第III因子とも呼ぶ)により開始され、これは、血管外細胞(周皮細胞、心筋細胞、平滑筋細胞、及び角化細胞)により恒常的に発現され、また炎症性サイトカインまたはエンドトキシンによる誘導時に血管の単球及び内皮細胞により発現される。(Drake et al., Am J Pathol 1989, 134:1087-1097)。TFは、凝固第VIIa因子であるセリンプロテアーゼに対する高親和性細胞受容体である。TFが存在しない場合、第VIIa因子は触媒活性が非常に低いため、第VIIa因子がアロステリック機構を介して機能するためにTFとの結合を必要とする。(Drake et al., Am J Pathol 1989, 134:1087-1097)。TF-第VIIa因子複合体は第X因子を第Xa因子に活性化させる。次に第Xa因子はその補因子である第Va因子と会合してプロトロンビナーゼ複合体となり、これが今度はプロトロンビン(第II因子または第2因子としても知られる)をトロンビン(第IIa因子または第2a因子としても知られる)に活性化する。トロンビンは、血小板を活性化してフィブリノゲンをフィブリンに変換し、第III因子を活性化させることによりフィブリン架橋を促進し、それにより血管外細胞でTFが露出している部位で安定な栓を形成させる。さらに、トロンビンは、第V因子及び第VII因子を活性化させることにより凝固カスケード応答を強化する。

40

50

【0006】

接触活性化経路は、第XII因子が第XIIa因子に活性化されることにより喚起される。第XIIa因子は第XI因子を第XIa因子に変換し、第XIa因子は、第IX因子を第IXa因子に変換する。第IXa因子はその補因子である第VIIIa因子と会合して第X因子を第Xa因子に変換する。2つの経路はこの点にて第Xa因子として収束し、第Xa因子は第Va因子と会合してプロトロンビン（第II因子）を活性化させてトロンビン（第IIa因子）にする。第XI因子はインビトロで凝血塊の形成及び安定性の両方を高めるが、凝血塊形成開始には関与していないと考えられている。むしろ、第XI因子は凝血塊成長の伝播相において重要である（von de Borne, et al., Blood Coagulation and Fibrinolysis, 2006, 17:251-257）。さらに、第XI因子依存性のトロンビン形成増幅はTAFI（トロンビン活性化線溶阻害因子）の活性化をもたらし、これにより凝血塊は線溶に対して低感受性になる（Bouma et al, J Thromb Haemost 1999; 82:1703-1708）。

10

【0007】

凝固阻害。

少なくとも3つの機構、すなわち、活性化プロテインC、アンチトロンビン、及び組織因子経路阻害因子の作用により凝固カスケードが抑制される。活性化プロテインCは、補因子である第Va因子及び第VIIIa因子を分解するセリンプロテアーゼである。プロテインCは、トロンボモジュリンとトロンビンとにより活性化され、機能するためには補酵素であるプロテインSを必要とする。アンチトロンビンは、セリンプロテアーゼ阻害剤（セルピン）であり、トロンビン、第Xa因子、第XIIa因子、第XIa因子及び第IXa因子というセリンプロテアーゼを阻害する。組織因子経路阻害因子は、第Xa因子及びTF-第VIIIa因子複合体の作用を阻害する。（Schwartz AL et al., Trends Cardiovasc Med. 1997; 7:234-239）。

20

【0008】

疾患

血栓症は病理学的な血餅の発達であり、塞栓症は、血餅が身体の別の部位に移動して臓器機能を妨げる場合に発生する。血栓塞栓症により、深部静脈血栓症、肺塞栓症、心筋梗塞、及び脳卒中などの病態を引き起こす場合がある。重大なことに、血栓塞栓症は、毎年200万人を超えるアメリカ人が冒される罹患の主要原因である。（Adcock et al. American Journal of Clinical Pathology. 1997; 108:434-49）。血栓症のほとんどの症例は後天的な外因性の問題、例えば、手術、がん、不動性によるものであるが、いくつかの症例は遺伝的素因、例えば、抗リン脂質抗体症候群及び常染色体優性病態の第V因子ライデン変異によるものである。（Bertina RM et al. Nature 1994; 369:64-67）。

30

【0009】

治療

最も一般的に使用されている抗凝固薬であるワルファリン、ヘパリン、低分子量ヘパリン（LMWH）、及び最近の直接経口抗凝固薬（DOAC）はいずれも重大な欠点を有する。

40

【0010】

ワルファリンは典型的に、心房細動に苦しむ患者の治療に使用される。この薬物は、第II因子、第VII因子、第IX因子及び第X因子など、ビタミンK依存性凝固因子と相互作用する。抗凝固因子であるプロテインC及びプロテインSもワルファリンによって阻害される。ワルファリンを使用する薬物療法は、ワルファリンが、心房細動治療に使用されるアミオダロンなどの薬物を含め、他の治療薬と相互作用するという事実によりさらに複雑である。ワルファリンを用いる治療法では予測が困難なため、異常出血のあらゆる徴候を検出するために患者を慎重に監視しなければならない。

50

【0011】

ヘパリンは、トロンビン及び第X因子の両方を阻害するアンチトロンビンを活性化させることにより機能する。(Bjork I, Lindahl U. Mol Cell Biochem. 1982 48:161-182)。ヘパリンを用いる治療は、血管内で血小板を凝集させ血栓症をもたらし得る免疫反応を引き起こす場合がある。この副作用は出血を増大させるヘパリン誘発性血小板減少症(HIT)として知られており、患者の監視を要する。ヘパリンを用いた長期治療は骨粗鬆症をも招く場合がある。LMWHも第II因子を阻害し得るが、その程度は未分画ヘパリン(UFH)より低い。LMWHはHITの発症に関与することが示唆されている。

【0012】

血栓性疾患の治療用にいくつかの直接経口抗凝固薬がFDAにより承認されており、これには、第Xa因子阻害剤であるベトリキサバン、アピキサバン、リバロキサバン、及びエドキサバンの4剤、及び直接トロンビン阻害薬であるダビガトラン1剤が含まれる。(Smith, M., Surg Clin N Am 2018 98:219-238)。リバロキサバン、ダビガトラン、及びエドキサバンはいずれもワルファリンと比較して出血増大、特にGI出血増大リスクを示す。

【0013】

現在、血栓塞栓性病態を治療する、出血増大リスクの伴わない治療法に対するニーズが依然としてある。したがって、そのような疾患を治療するための化合物、方法、及び医薬組成物を提供することが本明細書の目的である。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】血漿FXIタンパク質の相対的活性により測定した、化合物957943番の投与を受けた単回投与コホートの経時的な薬力学的結果を示す。図1Aは血漿FXIタンパク質の活性レベルを示す。図1Bは、ベースラインに対する血漿FXIタンパク質活性の変化率を示す。

【図2】ELISAにより測定した、化合物957943番の投与を受けた単回投与コホートの経時的な薬力学的結果を示す。図2Aは血漿FXIタンパク質の濃度を示す。図2Bは、ベースラインに対する血漿FXIタンパク質濃度の変化率を示す。

【図3】血漿FXIタンパク質の相対的活性により測定した、化合物957943番の投与を受けた反復投与コホートの経時的な薬力学的結果を示す。図3Aは血漿FXIタンパク質の活性レベルを示す。図3Bは、ベースラインに対する血漿FXIタンパク質活性の変化率を示す。

【図4】ELISAにより測定した、化合物957943番の投与を受けた反復投与コホートの経時的な薬力学的結果を示す。図4Aは血漿FXIタンパク質の濃度を示す。図4Bは、ベースラインに対する血漿FXIタンパク質濃度の変化を示す。

【図5】血漿FXIタンパク質の相対的活性により測定した、80mgの化合物957943番の投与を4週に1回、13週間受けた反復投与コホートの経時的な薬力学的結果を示す。図5Aは血漿FXIタンパク質の活性レベルを示す。図5Bは血漿FXIタンパク質活性の平均変化率を示す。

【図6】ELISAにより測定した、80mgの化合物957943番の投与を4週に1回、13週間受けた反復投与コホートの経時的な薬力学的結果を示す。図6Aは血漿FXIタンパク質濃度を示す。図6Bは血漿FXIタンパク質濃度の変化率を示す。

【発明の概要】

【0015】

本明細書では、細胞または動物におけるFXIRNAの量を低下させ、特定の実施形態では、FXIタンパク質の量を低下させるための化合物、方法及び医薬組成物を提供する。特定の実施形態では、本明細書に開示する方法及び医薬組成物は、動物の血液中のFXIタンパク質活性を低下させる。特定の実施形態では、動物は血栓塞栓性病態にあるかまたは発症リスクがある。特定の実施形態では、動物は、深部静脈血栓症、静脈血栓症も

10

20

30

40

50

しくは動脈血栓症、肺塞栓症、心筋梗塞、脳卒中、透析に関連した血栓症を含む慢性腎臓病もしくは末期腎疾患（ESRD）に関連した血栓症、または他の凝固促進性病態に罹患しているかまたは発症リスクがある。

【0016】

特定の実施形態では、FXI RNAを低下させるために有用な化合物はオリゴマー化合物である。特定の実施形態では、FXI RNAを低下させるために有用な化合物は修飾オリゴヌクレオチドである。特定の実施形態では、FXI RNAを低下させるために有用な化合物は結合基と修飾オリゴヌクレオチドとを含むオリゴマー化合物である。特定の実施形態では、FXI RNAを低下させるために有用な化合物は結合基と修飾オリゴヌクレオチドとからなるオリゴマー化合物である。

10

【0017】

血栓塞栓性病態を治療、予防、または改善するために有用な方法も提供する。特定の実施形態では、血栓塞栓性病態は、深部静脈血栓症、静脈血栓症もしくは動脈血栓症、肺塞栓症、心筋梗塞、脳卒中、透析に関連した血栓症を含む慢性腎臓病もしくは末期腎疾患（ESRD）に関連した血栓症、または他の凝固促進性病態である。

【0018】

個体の血栓塞栓性病態を出血リスクを増大させることなく治療、予防、または改善するために有用な方法も提供する。特定の実施形態では、個体は、梗塞、血栓症、塞栓症、深部静脈血栓症のような血栓塞栓症、肺塞栓症、心筋梗塞、及び脳卒中包含まれるが、これに限定されない血栓塞栓性病態のリスクがある。そのような疾患、障害、及び病態は、1つ以上の共通の危険因子、原因、または転帰を有し得る。血栓塞栓性病態が発症する特定の危険因子及び原因には、不動性、手術（特に整形外科手術）、透析、悪性疾患、妊娠、高齢、経口避妊薬の使用、心房細動、血栓塞栓性病態の既往、慢性炎症性疾患、遺伝性または後天性の血栓形成性凝血塊形成疾患、及び慢性腎臓病または末期腎疾患（ESRD）に関連した血栓症が含まれる。血栓塞栓性病態の発症に関連した特定の転帰には、影響を受けた血管の血流減少、組織の死、及び死亡が含まれる。

20

【発明を実施するための形態】

【0019】

上述の概要及び以下の詳細な説明はいずれも例示し、説明するのみであり、限定するものではないことを理解されるべきである。本明細書では、特に具体的に断らない限り、単数形の使用には複数形が含まれる。本明細書で使用する場合、特に断らない限り、「または」の使用は「及び／または」を意味する。さらに、用語「含む（including）」ならびに他の形、例えば「含む（includes）」及び「含まれた（included）」などの使用は限定的なものではない。また、「要素」または「構成成分」などの用語は、特に具体的に断らない限り、1つのユニットを含む要素及び構成成分、ならびに2つ以上のサブユニットを含む要素及び構成成分の両方を包含する。

30

【0020】

本明細書で使用する項目見出しは構成のみを目的としたものであり、記載の主題を限定するものと解釈されるべきではない。特許、特許出願、記事、書籍、及び論文が含まれるがこれに限定されることなく、本出願で引用されるすべての資料または資料の一部は、本明細書で論じる資料の一部ならびにその全体が参照により本明細書で明白に組み込まれる。

40

【0021】

定義

特別に定義しない限り、本明細書に記載する分析化学、合成有機化学、ならびに薬化学及び製薬化学との関連で用いられる術語、ならびにそれらの手順及び技術は、当該技術分野で周知の一般に使用されるものである。許される場合、本開示の全体を通して言及される特許、出願、公開出願、及び他の刊行物及び他のデータはすべて、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるものとする。

【0022】

50

特に明記しない限り、以下の用語は以下の意味を有する。

【0023】

定義

本明細書で使用する場合、「2'-デオキシヌクレオシド」とは、天然に生じるデオキシリボ核酸（DNA）に見られる、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。特定の実施形態では、2'-デオキシヌクレオシドは、修飾核酸塩基を含んでよく、またはRNA核酸塩基（ウラシル）を含んでもよい。

【0024】

本明細書で使用する場合、「2'-置換ヌクレオシド」とは、2'-置換糖部分を含むヌクレオシドを意味する。本明細書で使用する場合、糖部分に関連した「2'-置換」とは、HまたはOH以外の少なくとも1つの2'-置換基を含む糖部分を意味する。

10

【0025】

本明細書で使用する場合、「5-メチルシトシン」とは、5位に結合させ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核酸塩基である。

【0026】

本明細書で使用する場合、「約」とは、記載値のプラスマイナス7%を意味する。

【0027】

本明細書で使用する場合、「投与すること」とは、動物に医薬剤を提供することを意味する。

【0028】

本明細書で使用する場合、「動物」とは、ヒトまたは非ヒト動物を意味する。特定の実施形態では、動物はヒトである。

20

【0029】

本明細書で使用する場合、「アンチセンス活性」とは、アンチセンス化合物とその標的核酸とのハイブリダイゼーションに起因する、検出可能及び／または測定可能な任意の変化を意味する。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非存在下での標的核酸レベルまたは標的タンパク質レベルと比較して、標的核酸またはかかる標的核酸によりコードされるタンパク質の量または発現が減少することである。

【0030】

本明細書で使用する場合、「アンチセンス化合物」とは、少なくとも1つのアンチセンス活性を達成することができるオリゴマー化合物を意味する。

30

【0031】

本明細書で使用する場合、「切断可能部分」とは、生理的条件下、例えば、細胞または動物の内部などで切断される原子結合または原子団を意味する。

【0032】

本明細書で使用する場合、オリゴヌクレオチドに関連した「相補的」とは、オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列と別の核酸の核酸塩基配列を反対方向に整列させた場合に、かかるオリゴヌクレオチドまたはその1つ以上の領域の核酸塩基の少なくとも70%と、別の核酸またはその1つ以上の領域の核酸塩基とが互いに水素結合することができることを意味する。相補的核酸塩基対とは、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。相補的核酸塩基対には、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）、5-メチルシトシン（mC）とグアニン（G）が含まれる。相補的なオリゴヌクレオチド及び／または核酸は、必ずしもそれぞれのヌクレオシドで核酸塩基が相補的である必要はない。むしろ、いくつかのミスマッチが許容される。本明細書で使用する場合、オリゴヌクレオチドに関連した「完全に相補的」または「100%相補的」とは、オリゴヌクレオチドが、オリゴヌクレオチドのそれぞれのヌクレオシドにおいて別のオリゴヌクレオチドまたは核酸に相補的であることを意味する。

40

【0033】

本明細書で使用する場合、「結合基」とは、オリゴヌクレオチドに直接結合されている原子団を意味する。結合基には、結合部分及びかかる結合部分をオリゴヌクレオチドに結

50

合させる結合リンカーが含まれる。

【0034】

本明細書で使用する場合、「結合リンカー」とは、結合部分とオリゴヌクレオチドとをつなぐ少なくとも1つの結合を含む、単一の結合または原子団を意味する。特定の実施形態では、結合リンカーは切断可能部分を含む。

【0035】

本明細書で使用する場合、「結合部分」とは、結合リンカーを介してオリゴヌクレオチドに結合させている原子団を意味する。特定の実施形態では、結合部分は細胞指向部分を含む。

【0036】

本明細書で使用する場合、オリゴヌクレオチドにおいて「連続した」とは、互いに直接隣接するヌクレオシド、核酸塩基、糖部分、またはヌクレオシド間結合を指す。例えば、「連続核酸塩基」とは、順次互いに直接隣接する核酸塩基を意味する。

【0037】

本明細書で使用する場合、「キラルが豊富な集団」とは、分子式が同一な複数の分子を意味し、ここで、特定のキラル中心に特定の立体化学配置を含有する集団内部分子の数または割合は、その同一の特定のキラル中心に同一の特定の立体化学配置を、特定のキラル中心がステレオランダムな場合に含有すると予測される集団内部分子の数または割合よりも大きい。各分子内に複数のキラル中心を有する分子のキラルが豊富な集団は、ステレオランダムな1つ以上のキラル中心を含有してよい。特定の実施形態では、分子は本明細書に開示するオリゴマー化合物である。特定の実施形態では、オリゴマー化合物はアンチセンス化合物である。特定の実施形態では、分子は修飾オリゴヌクレオチドである。特定の実施形態では、分子は、修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物である。

【0038】

本明細書で使用する場合、「投与単位」とは、オリゴマー化合物またはその医薬組成物の投与用製剤であって、かかるオリゴマー化合物が、選択された単回投与の量で提供されるものを意味する。本明細書で使用する場合、投与単位という用語は、バイアルまたは注射器のような、医薬組成物を収容している包装または容器を含んでよい。本明細書で使用する場合、「ギャップマー」とは、1つ以上のヌクレオシドを有する両外部領域に挟まれて位置する、RNAase Hによる切断を支持する複数のヌクレオシドを有する内部領域を含む修飾オリゴヌクレオチドを意味し、ここで、内部領域に含まれるヌクレオシドは、外部領域に含まれるヌクレオシドまたはヌクレオシド（複数）とは化学的に異なる。内部領域は「ギャップ」と呼ばれ得、外部領域は「ウイング」と呼ばれ得る。特に明記しない限り、「ギャップマー」とは糖モチーフを指す。特に明記しない限り、ギャップマーのギャップのヌクレオシドの糖部分は非修飾2'-デオキシリボシルである。したがって、用語「MOEギャップマー」は、両ウイングは2'-MOEヌクレオシド、またギャップは2'-デオキシヌクレオシドという糖モチーフを有するギャップマーを示す。特に明記しない限り、MOEギャップマーは、1つ以上の修飾ヌクレオシド間結合及び／または修飾核酸塩基を含んでよく、そのような修飾は、必ずしも糖修飾によるギャップマーパターンに従うわけではない。

【0039】

本明細書で使用する場合、「ハイブリダイゼーション」とは、相補的なオリゴヌクレオチド及び／または核酸の対形成またはアニーリングを意味する。特定の機構に限定するわけではないが、ハイブリダイゼーションの最も一般的な機構では水素結合が行われ、これは、相補的な核酸塩基間のワトソン-クリック型、フーグスティーン型または逆フーグスティーン型の水素結合であり得る。

【0040】

本明細書で使用する場合、「血栓塞栓性病態を発症するリスクのある動物を同定する」とは、血栓塞栓性病態であると診断されている動物を同定すること、または血栓塞栓性病態を発症する素因がある動物を同定することを意味する。血栓塞栓性病態を発症する素因

10

20

30

40

50

がある個体には、不動性、手術（特に整形外科手術）、透析、悪性疾患、妊娠、高齢、経口避妊薬の使用、遺伝性または後天性の血栓形成性凝血塊形成疾患、慢性腎臓病、及び末期腎疾患（ESRD）など、血栓塞栓性病態の1つ以上の危険因子を有する個体が含まれる。そのような同定は、個体の病歴の評価及び標準的な臨床検査または臨床評価など、任意の方法で達成してよい。

【0041】

本明細書で使用する場合、用語「ヌクレオシド間結合」は、オリゴヌクレオチド内の隣接するヌクレオシド間の共有結合である。本明細書で使用する場合、「修飾ヌクレオシド間結合」とは、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。「ホスホロチオア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個が硫黄原子で置き換えられている修飾ヌクレオシド間結合である。

10

【0042】

本明細書で使用する場合、結合部分に関連した「リンカー領域」という用語は、切断可能部分ではない結合リンカーのその部分を指す。

【0043】

本明細書で使用する場合、「非二環式修飾糖部分」とは、糖の2個の原子間に架橋を形成して第2の環を形成することのない修飾、例えば、置換基などを含む修飾糖部分を意味する。

【0044】

本明細書で使用する場合、「ミスマッチ」または「非相補的」とは、第1及び第2のオリゴヌクレオチドを整列させた場合に、第1のオリゴヌクレオチドの核酸塩基が、第2のオリゴヌクレオチドまたは標的核酸の対応する核酸塩基と相補的ではないことを意味する。

20

【0045】

本明細書で使用する場合、「MOE」とはメトキシエチルを意味する。「2'-MOE」または「2'-MOE修飾糖」とは、リボシル糖部分の2'-OH基に代わる2'-OCH₂CH₂OCH₃基を意味する。

【0046】

本明細書で使用する場合、「2'-MOEヌクレオシド」とは、2'-MOE修飾糖を含むヌクレオシドを意味する。

30

【0047】

本明細書で使用する場合、「月1回」とは、28～31日ごとを意味する。

【0048】

本明細書で使用する場合、「モチーフ」とは、オリゴヌクレオチドにおける非修飾部分及び／または修飾糖部分、核酸塩基、及び／またはヌクレオシド間結合のパターンを意味する。

【0049】

本明細書で使用する場合、「核酸塩基」とは、非修飾核酸塩基または修飾核酸塩基を意味する。本明細書で使用する場合、「非修飾核酸塩基」はアデニン（A）、チミン（T）、シトシン（C）、ウラシル（U）、及びグアニン（G）である。本明細書で使用する場合、「修飾核酸塩基」は、少なくとも1つの非修飾核酸塩基との対形成能のある、非修飾A、T、C、U、またはG以外の原子団である。「5-メチルシトシン」は修飾核酸塩基である。ユニバーサル塩基は、5つの非修飾核酸塩基のいずれか1つと対形成することができる修飾核酸塩基である。本明細書で使用する場合、「核酸塩基配列」とは、糖またはヌクレオシド間結合の任意の修飾とは独立した、核酸またはオリゴヌクレオチド内の連続する核酸塩基の順序を意味する。

40

【0050】

本明細書で使用する場合、「ヌクレオシド」とは、核酸塩基と糖部分とを含む化合物を意味する。核酸塩基及び糖部分は、それぞれ独立して非修飾であるかまたは修飾されてい

50

る。本明細書で使用する場合、「修飾ヌクレオシド」とは、修飾核酸塩基及び／または修飾糖部分を含むヌクレオシドを意味する。修飾ヌクレオシドには、核酸塩基を欠く脱塩基ヌクレオシドが含まれる。「連結ヌクレオシド」は、連続する配列でつながれているヌクレオシドである（すなわち、連結されているヌクレオシドの間にさらなるヌクレオシドが存在しない）。

【0051】

本明細書で使用する場合、「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で、結合基または末端基のような1つ以上のさらなる特徴を意味する。オリゴマー化合物は、第1のオリゴマー化合物に相補的な第2のオリゴマー化合物と対形成しても、または対形成しなくてもよい。「一本鎖オリゴマー化合物」は対になっていないオリゴマー化合物である。用語「オリゴマー二重鎖」とは、相補的核酸塩基配列を有する2つのオリゴマー化合物により形成される二重鎖を意味する。オリゴマー二重鎖の各オリゴマー化合物は「二重鎖オリゴマー化合物」と呼ばれ得る。

10

【0052】

本明細書で使用する場合、「オリゴヌクレオチド」とは、ヌクレオシド間結合を介してつながっている連結ヌクレオシドの鎖を意味し、それぞれのヌクレオシド及びヌクレオシド間結合は修飾されていても修飾されていなくてもよい。特に明記しない限り、オリゴヌクレオチドは8～50の連結ヌクレオシドからなる。本明細書で使用する場合、「修飾オリゴヌクレオチド」とは、少なくとも1つのヌクレオシドまた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。本明細書で使用する場合、「非修飾オリゴヌクレオチド」とは、ヌクレオシド修飾もヌクレオシド間修飾も何ら含まないオリゴヌクレオチドを意味する。

20

【0053】

本明細書で使用する場合、「薬理学的に許容される担体または希釈剤」とは、動物への投与での使用に好適な任意の物質を意味する。特定のそのような担体により、医薬組成物を、例えば、動物が経口摂取する錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル、液剤、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液及び薬用ドロップとして製剤化することが可能になる。特定の実施形態では、薬理学的に許容される担体または希釈剤は、滅菌水、注射用蒸留水、滅菌生理食塩水、滅菌緩衝液または滅菌人工脳脊髄液である。

【0054】

本明細書で使用する場合、「薬理学的に許容される塩」とは、化合物の生理学的及び薬理学的に許容される塩を意味する。薬理学的に許容される塩は、親化合物の所望の生物学的活性を保持し、かかる活性に対し望ましくない毒性作用を付与しない。

30

【0055】

本明細書で使用する場合、「医薬組成物」とは、動物への投与に好適な物質の混合物を意味する。例えば、医薬組成物は、オリゴマー化合物及び滅菌水溶液を含んでよい。特定の実施形態では、医薬組成物は、特定の細胞株での自由取り込みアッセイにおいて活性を示す。

【0056】

本明細書で使用する場合、「量または活性を低下させるかまたは阻害する」とは、未処置試料または対照試料における転写の発現または活性と比べた、転写の発現または活性の低下または遮断を指し、必ずしも転写の発現または活性の完全消失を示すわけではない。

40

【0057】

本明細書で使用する場合、「RNAi化合物」とは、標的核酸及び／または標的核酸によりコードされるタンパク質を調節するよう少なくとも部分的にRISCまたはAGO2を介して作用するアンチセンス化合物を意味する。RNAi化合物には、二本鎖siRNA、一本鎖RNA(ssRNA)、及びマイクロRNA模倣物などのマイクロRNAが含まれるが、これに限定されるものではない。特定の実施形態では、RNAi化合物は標的核酸の量、活性、及び／またはスプライシングを調節する。RNAi化合物という用語では、RNase Hを介して作用するアンチセンス化合物は除外される。

50

【0058】

本明細書で使用する場合、オリゴヌクレオチドに関連した「自己相補的」とは、少なくとも部分的にそれ自身とハイブリダイズするオリゴヌクレオチドを意味する。

【0059】

本明細書で使用する場合、分子式が同一な分子集団において「ステレオランダムなキラル中心」とは、ランダムな立体化学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が（S）配置である分子の数は、ステレオランダムなキラル中心が（R）配置である分子の数と同じであり得るが必ずしも同じではない。キラル中心の立体化学配置は、それが、立体化学配置を制御するよう設計されていない合成方法の結果もたらされた場合はランダムであるとみなされる。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アートヌクレオシド間結合である。

10

【0060】

本明細書で使用する場合、「糖部分」とは、非修飾糖部分または修飾糖部分を意味する。本明細書で使用する場合、「非修飾糖部分」とは、RNAに見出される2'-OH（H）リボシル部分（「非修飾RNA糖部分」）、またはDNAに見出される2'-H（H）デオキシリボシル部分（「非修飾DNA糖部分」）を意味する。非修飾糖部分は、1'位、3'位、及び4'位のそれぞれに水素を1個、3'位に酸素を1個、及び5'位に水素を2個有する。本明細書で使用する場合、「修飾糖部分」または「修飾糖」とは、修飾フラノシル糖部分または糖代替物を意味する。

20

【0061】

本明細書で使用する場合、「糖代替物」とは、核酸塩基と、オリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合、結合基、または末端基などの別の基とを連結させることができる、フラノシル部分以外の部分を有する修飾糖部分を意味する。糖代替物を含む修飾ヌクレオシドはオリゴヌクレオチド内の1つ以上の位置に組み込み可能であり、そのようなオリゴヌクレオチドは、相補的なオリゴマー化合物または標的核酸にハイブリダイズすることができる。

【0062】

本明細書で使用する場合、「血栓塞栓性病態」とは、血栓により生じた塞栓が関与する任意の疾患または病態を意味する。そのような疾患及び病態の例には、血栓症、塞栓症、及び血栓塞栓症の各分類が含まれる。特定の実施形態では、そのような疾患及び病態には、深部静脈血栓症、静脈血栓症もしくは動脈血栓症、肺塞栓症、心筋梗塞、脳卒中、透析に関連した血栓症を含む慢性腎臓病もしくは末期腎疾患（ESRD）に関連した血栓症、または他の凝固促進性病態が含まれる。血栓塞栓性病態は血栓塞栓性イベントまたは血栓性イベントと呼ばれることもある。

30

【0063】

本明細書で使用する場合、「標的核酸」及び「標的RNA」とは、アンチセンス化合物がそれに対して影響を与えるよう設計されている、対象となる核酸を意味する。

【0064】

本明細書で使用する場合、「標的領域」とは、オリゴマー化合物がそれとハイブリダイズするよう設計されている、標的核酸にある対象となる一部を意味する。

40

【0065】

本明細書で使用する場合、「治療的有効量」とは、動物に治療的利益を提供する医薬剤の量を意味する。例えば、治療的有効量の医薬剤により、血栓塞栓性病態が治療、予防、または改善される。

【0066】

本明細書で使用する場合、「週1回」とは6～8日ごとを意味する。

【0067】

特定の実施形態

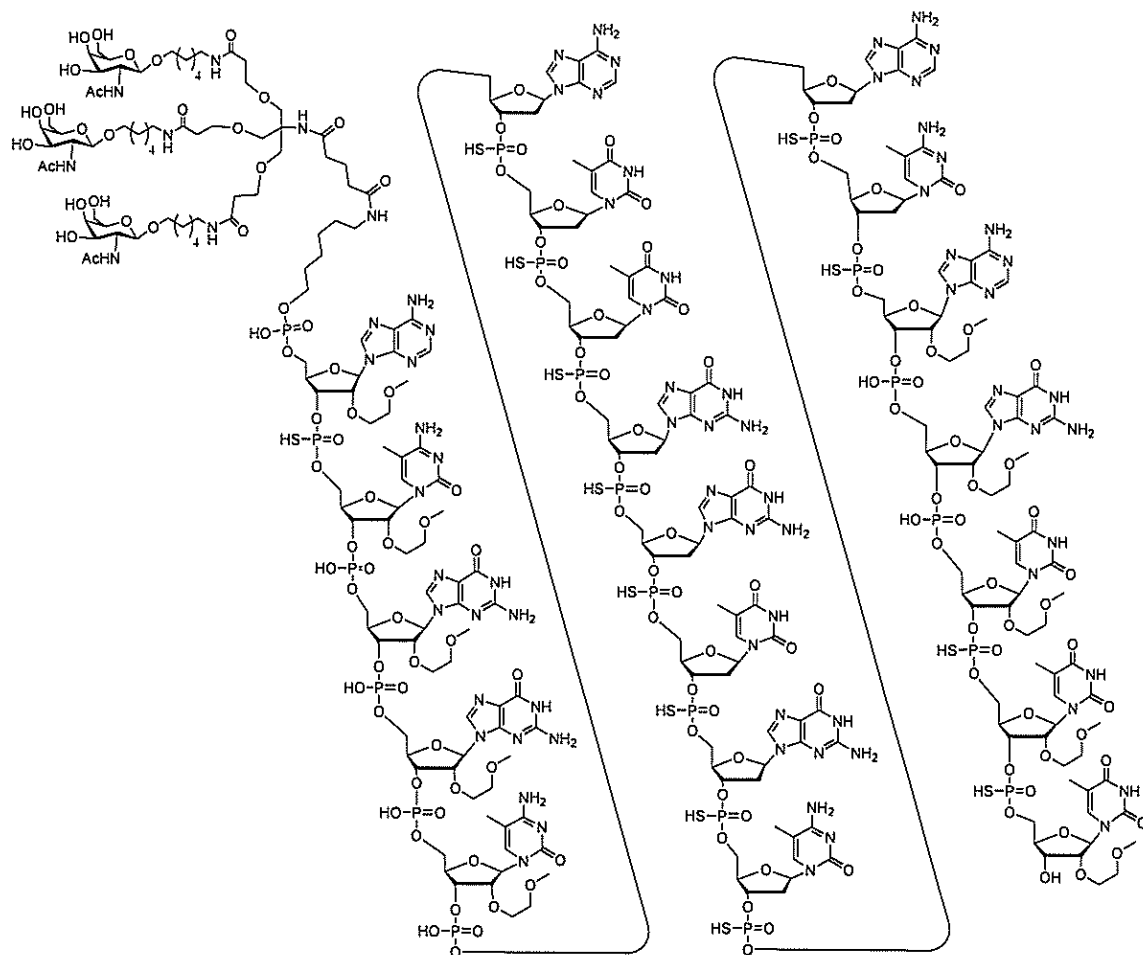
本開示は、以下の番号付けされた非限定的実施形態を提供する。

50

【0068】

実施形態1。以下の式

【化1】



10

20

30

(配列番号3)

に従ったオリゴマー化合物またはその塩。

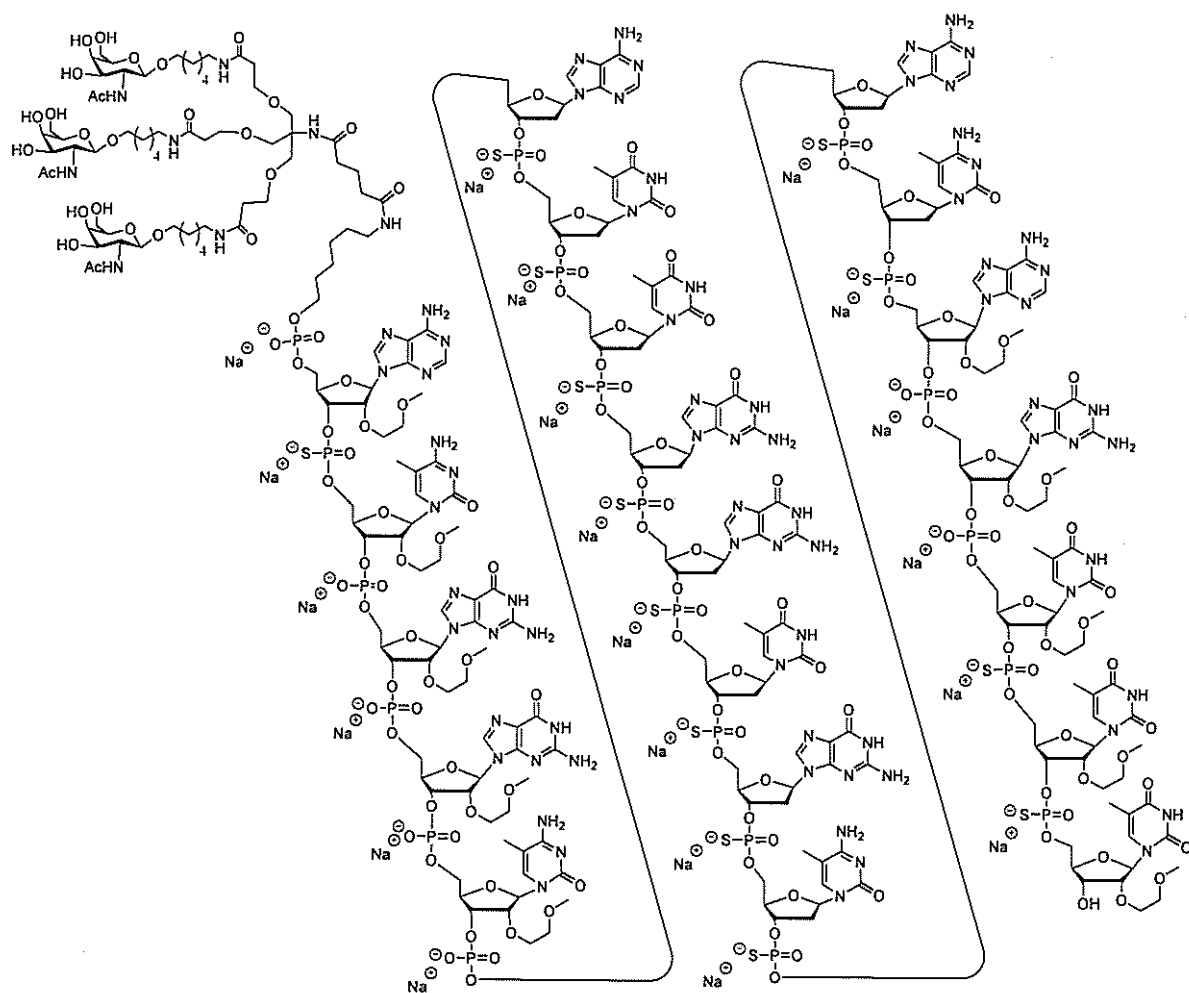
【0069】

実施形態2。以下の式

40

50

【化 2】



10

20

30

40

50

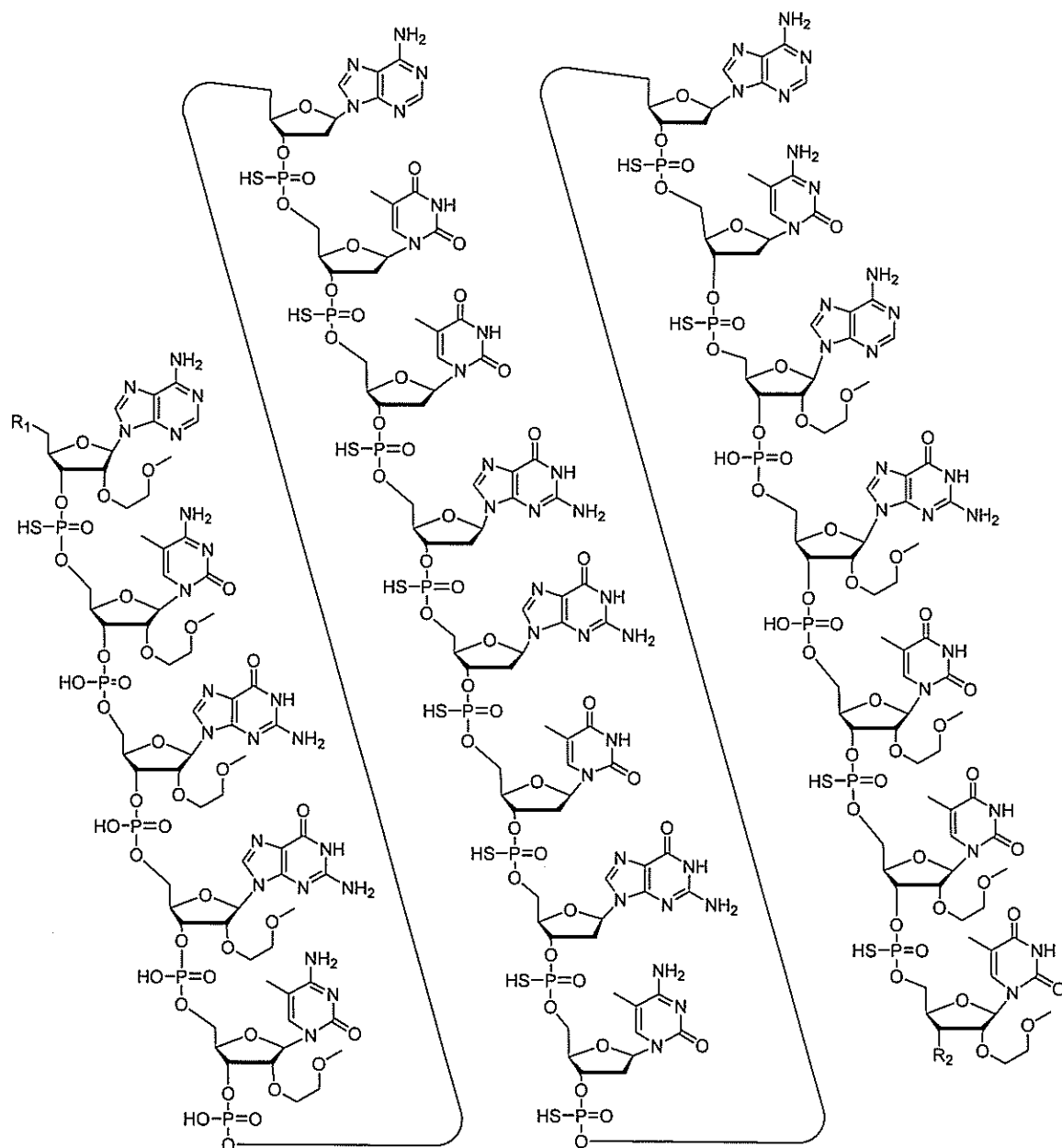
(配列番号 3)

に従ったオリゴマー化合物。

【0070】

実施形態 3。以下の式

【化 3】



10

20

30

(配列番号 3)

[式中、 R_1 または R_2 のうち一方は、少なくとも1つ、2つ、または3つのGalNAcリガンドを含む結合基であり、 R_1 または R_2 のもう一方は-OHである]
に従った修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物またはその塩。

40

【0071】

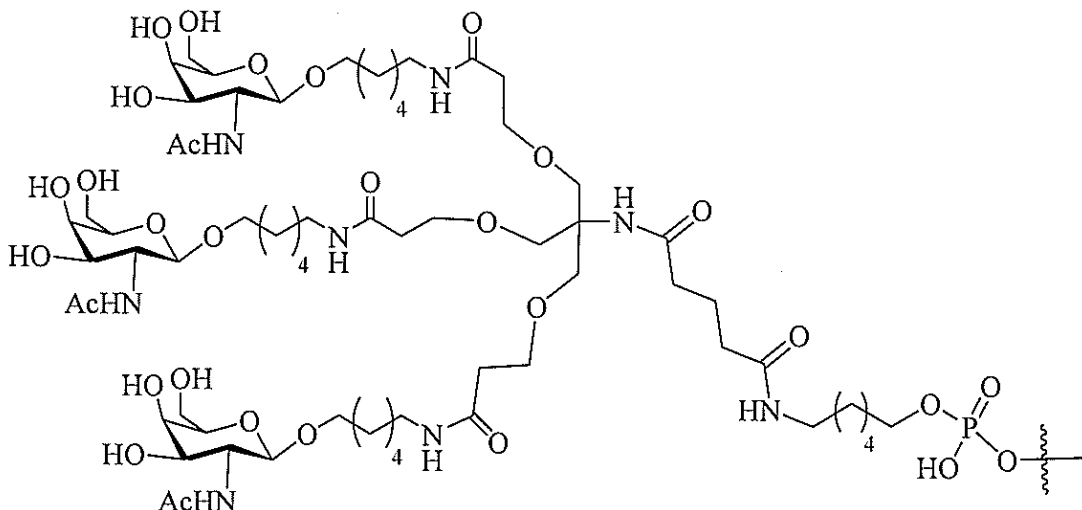
実施形態 4。以下の式

(THA-GalNAc₃) o Aes mCeo Geo Geo mCeo Ads
Tds Tds Gds Gds Tds Gds mCds Ads mCds Ae
o Geo Tes Tes Te (配列番号 3)

[式中、(THA-GalNAc₃) o は以下の構造

50

【化 4】



10

20

で表され、また、

A = アデニン核酸塩基、

m C = 5' - メチルシトシン核酸塩基、

G = グアニン核酸塩基、

T = チミン核酸塩基、

e = 2' - MOE 修飾糖、

d = 2' - デオキシリボース糖、

s = ホスホロチオアートヌクレオシド間結合、及び

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合

である]

に従った修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物またはその塩。

【0072】

実施形態 5。ナトリウム塩である、実施形態 1、3 または 5 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー化合物。

30

【0073】

実施形態 6。実施形態 1 ~ 5 のいずれかに記載のオリゴマー化合物のキラルが豊富な集団であって、特定の立体化学配置を有する少なくとも 1 つの特定のホスホロチオアートヌクレオシド間結合を含む修飾オリゴヌクレオチドを有するオリゴマー化合物が豊富である、前記集団。

【0074】

実施形態 7。前記集団は、(Sp) 立体配置を有する少なくとも 1 つの特定のホスホロチオアートヌクレオシド間結合を含む修飾オリゴヌクレオチドを有するオリゴマー化合物が豊富である、実施形態 6 に記載のキラルが豊富な集団。

【0075】

実施形態 8。前記集団は、(Rp) 立体配置を有する少なくとも 1 つの特定のホスホロチオアートヌクレオシド間結合を含む修飾オリゴヌクレオチドを有するオリゴマー化合物が豊富である、実施形態 6 または 7 に記載のキラルが豊富な集団。

40

【0076】

実施形態 9。前記集団は、独立して選択される特定の立体化学配置を各ホスホロチオアートヌクレオシド間結合に有する修飾オリゴヌクレオチドを有するオリゴマー化合物が豊富である、実施形態 6 に記載のキラルが豊富な集団。

【0077】

実施形態 10。前記集団は、各ホスホロチオアートヌクレオシド間結合に (Sp) 立体配置を有する修飾オリゴヌクレオチドを有するオリゴマー化合物が豊富である、実施形態

50

9 に記載のキラルが豊富な集団。

【0078】

実施形態11。前記集団は、各ホスホロチオアートヌクレオシド間結合に(Rp)立体配置を有する修飾オリゴヌクレオチドを有するオリゴマー化合物が豊富である、実施形態9に記載のキラルが豊富な集団。

【0079】

実施形態12。前記集団は、5'から3'方向へ向かって、Sp-Sp-Rp立体配置の少なくとも3つの連続するホスホロチオアートヌクレオシド間結合を有する修飾オリゴヌクレオチドを有するオリゴマー化合物が豊富である、実施形態6または9に記載のキラルが豊富な集団。

10

【0080】

実施形態13。実施形態1～5のいずれかに記載の修飾オリゴヌクレオチドを有するオリゴマー化合物の集団であって、前記修飾オリゴヌクレオチドのすべてのホスホロチオアートヌクレオシド間結合はステレオランダムである、前記集団。

【0081】

実施形態14。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、実施形態6～12のいずれか1つに記載のキラルが豊富な集団、または実施形態13に記載の集団、及び薬理的に許容される担体もしくは希釈剤を含む、医薬組成物。

【0082】

実施形態15。前記薬理的に許容される希釈剤はリン酸緩衝食塩水である、実施形態14に記載の医薬組成物。

20

【0083】

実施形態16。前記医薬組成物は前記オリゴマー化合物及びリン酸緩衝食塩水からなるかまたは本質的にそれからなる、実施形態14に記載の医薬組成物。

【0084】

実施形態17。前記薬理的に許容される担体または希釈剤中の前記オリゴマー化合物の濃度は、

a) 5mg/ml、10mg/ml、15mg/ml、20mg/ml、25mg/ml、30mg/ml、35mg/ml、40mg/ml、45mg/ml、50mg/ml、55mg/ml、60mg/ml、65mg/ml、70mg/ml、75mg/ml、80mg/ml、85mg/ml、90mg/ml、95mg/ml、100mg/ml、105mg/ml、110mg/ml、115mg/ml、120mg/ml、125mg/ml、130mg/ml、135mg/ml、140mg/ml、145mg/ml、150mg/ml、155mg/ml、160mg/ml、

30

b) 約5mg/ml、約10mg/ml、約15mg/ml、約20mg/ml、約25mg/ml、約30mg/ml、約35mg/ml、約40mg/ml、約45mg/ml、約50mg/ml、約55mg/ml、約60mg/ml、約65mg/ml、約70mg/ml、約75mg/ml、約80mg/ml、約85mg/ml、約90mg/ml、約95mg/ml、約100mg/ml、約105mg/ml、約110mg/ml、約115mg/ml、約120mg/ml、約125mg/ml、約130mg/ml、約135mg/ml、約140mg/ml、約145mg/ml、約150mg/ml、及び

40

c) 20mg/ml、21mg/ml、22mg/ml、23mg/ml、24mg/ml、25mg/ml、26mg/ml、27mg/ml、28mg/ml、29mg/ml、30mg/ml、31mg/ml、32mg/ml、33mg/ml、34mg/ml、35mg/ml、36mg/ml、37mg/ml、38mg/ml、39mg/ml、40mg/ml、41mg/ml、42mg/ml、43mg/ml、44mg/ml、45mg/ml、46mg/ml、47mg/ml、48mg/ml、49mg/ml、50mg/ml、51mg/ml、52mg/ml、53mg/ml、54mg/ml、55mg/ml、56mg/ml、57mg/ml、58mg/ml、59mg/ml、

50

ml、60mg/ml、61mg/ml、62mg/ml、63mg/ml、64mg/ml、
 ml、65mg/ml、66mg/ml、67mg/ml、68mg/ml、69mg/ml、
 ml、70mg/ml、71mg/ml、72mg/ml、73mg/ml、74mg/ml、
 ml、75mg/ml、76mg/ml、77mg/ml、78mg/ml、79mg/ml、
 ml、80mg/ml、81mg/ml、82mg/ml、83mg/ml、84mg/ml、
 ml、85mg/ml、86mg/ml、87mg/ml、88mg/ml、89mg/ml、
 ml、90mg/ml、91mg/ml、92mg/ml、93mg/ml、94mg/ml、
 ml、95mg/ml、96mg/ml、97mg/ml、98mg/ml、99mg/ml、
 ml、100mg/ml、101mg/ml、102mg/ml、103mg/ml、104mg/ml、
 105mg/ml、106mg/ml、107mg/ml、108mg/ml、109mg/ml、
 110mg/ml、111mg/ml、112mg/ml、113mg/ml、114mg/ml、
 115mg/ml、116mg/ml、117mg/ml、118mg/ml、119mg/ml、
 120mg/ml、121mg/ml、122mg/ml、123mg/ml、124mg/ml、
 125mg/ml、126mg/ml、127mg/ml、128mg/ml、129mg/ml、
 130mg/ml、131mg/ml、132mg/ml、133mg/ml、134mg/ml、
 135mg/ml、136mg/ml、137mg/ml、138mg/ml、139mg/ml、
 140mg/ml、

10

d) 約20mg/ml、約21mg/ml、約22mg/ml、約23mg/ml、約
 24mg/ml、約25mg/ml、約26mg/ml、約27mg/ml、約28mg
 /ml、約29mg/ml、約30mg/ml、約31mg/ml、約32mg/ml、
 約33mg/ml、約34mg/ml、約35mg/ml、約36mg/ml、約37m
 g/ml、約38mg/ml、約39mg/ml、約40mg/ml、約41mg/ml
 、約42mg/ml、約43mg/ml、約44mg/ml、約45mg/ml、約46
 mg/ml、約47mg/ml、約48mg/ml、約49mg/ml、約50mg/m
 l、約51mg/ml、約52mg/ml、約53mg/ml、約54mg/ml、約5
 5mg/ml、約56mg/ml、約57mg/ml、約58mg/ml、約59mg/
 ml、約60mg/ml、約61mg/ml、約62mg/ml、約63mg/ml、約
 64mg/ml、約65mg/ml、約66mg/ml、約67mg/ml、約68mg
 /ml、約69mg/ml、約70mg/ml、約71mg/ml、約72mg/ml、
 約73mg/ml、約74mg/ml、約75mg/ml、約76mg/ml、約77m
 g/ml、約78mg/ml、約79mg/ml、約80mg/ml、約81mg/ml
 、約82mg/ml、約83mg/ml、約84mg/ml、約85mg/ml、約86
 mg/ml、約87mg/ml、約88mg/ml、約89mg/ml、約90mg/m
 l、約91mg/ml、約92mg/ml、約93mg/ml、約94mg/ml、約9
 5mg/ml、約96mg/ml、約97mg/ml、約98mg/ml、約99mg/
 ml、約100mg/ml、約101mg/ml、約102mg/ml、約103mg/
 ml、約104mg/ml、約105mg/ml、約106mg/ml、約107mg/
 ml、約108mg/ml、約109mg/ml、約110mg/ml、約111mg/
 ml、約112mg/ml、約113mg/ml、約114mg/ml、約115mg/
 ml、約116mg/ml、約117mg/ml、約118mg/ml、約119mg/
 ml、約120mg/ml、約121mg/ml、約122mg/ml、約123mg/
 ml、約124mg/ml、約125mg/ml、約126mg/ml、約127mg/
 ml、約128mg/ml、約129mg/ml、約130mg/ml、約131mg/
 ml、約132mg/ml、約133mg/ml、約134mg/ml、約135mg/
 ml、約136mg/ml、約137mg/ml、約138mg/ml、約139mg/
 ml、及び約140mg/ml

20

30

40

から選択される、実施形態14～16のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0085】

実施形態18。前記薬理学的に許容される担体または希釈剤中の前記オリゴマー化合物

50

の濃度は、20mg/ml~180mg/ml、20mg/ml~170mg、20mg/ml~160mg/ml、20mg/ml~150mg/ml、20mg/ml~140mg/ml、20mg/ml~130mg/ml、20mg/ml~120mg/ml、20mg/ml~110mg/ml、20mg/ml~100mg/ml、20mg/ml~90mg/ml、20mg/ml~80mg/ml、20mg/ml~70mg/ml、20mg/ml~60mg/ml、20mg/ml~50mg/ml、20mg/ml~40mg/ml、20mg/ml~30mg/ml、30mg/ml~180mg/ml、30mg/ml~170mg、30mg/ml~160mg/ml、30mg/ml~150mg/ml、30mg/ml~140mg/ml、30mg/ml~130mg/ml、30mg/ml~120mg/ml、30mg/ml~110mg/ml、30mg/ml~100mg/ml、30mg/ml~90mg/ml、30mg/ml~80mg/ml、30mg/ml~70mg/ml、30mg/ml~60mg/ml、30mg/ml~50mg/ml、30mg/ml~40mg/ml、40mg/ml~180mg/ml、40mg/ml~170mg、40mg/ml~160mg/ml、40mg/ml~150mg/ml、40mg/ml~140mg/ml、40mg/ml~130mg/ml、40mg/ml~120mg/ml、40mg/ml~110mg/ml、40mg/ml~100mg/ml、40mg/ml~90mg/ml、40mg/ml~80mg/ml、40mg/ml~70mg/ml、40mg/ml~60mg/ml、40mg/ml~50mg/ml、50mg/ml~180mg/ml、50mg/ml~170mg、50mg/ml~160mg/ml、50mg/ml~150mg/ml、50mg/ml~140mg/ml、50mg/ml~130mg/ml、50mg/ml~120mg/ml、50mg/ml~110mg/ml、50mg/ml~100mg/ml、50mg/ml~90mg/ml、50mg/ml~80mg/ml、50mg/ml~70mg/ml、50mg/ml~60mg/ml、60mg/ml~180mg/ml、60mg/ml~170mg、60mg/ml~160mg/ml、60mg/ml~150mg/ml、60mg/ml~140mg/ml、60mg/ml~130mg/ml、60mg/ml~120mg/ml、60mg/ml~110mg/ml、60mg/ml~100mg/ml、60mg/ml~90mg/ml、60mg/ml~80mg/ml、60mg/ml~70mg/ml、70mg/ml~180mg/ml、70mg/ml~170mg、70mg/ml~160mg/ml、70mg/ml~150mg/ml、70mg/ml~140mg/ml、70mg/ml~130mg/ml、70mg/ml~120mg/ml、70mg/ml~110mg/ml、70mg/ml~100mg/ml、70mg/ml~90mg/ml、70mg/ml~80mg/ml、80mg/ml~180mg/ml、80mg/ml~170mg、80mg/ml~160mg/ml、80mg/ml~150mg/ml、80mg/ml~140mg/ml、80mg/ml~130mg/ml、80mg/ml~120mg/ml、80mg/ml~110mg/ml、80mg/ml~100mg/ml、80mg/ml~90mg/ml、90mg/ml~180mg/ml、90mg/ml~170mg、90mg/ml~160mg/ml、90mg/ml~150mg/ml、90mg/ml~140mg/ml、90mg/ml~130mg/ml、90mg/ml~120mg/ml、90mg/ml~110mg/ml、90mg/ml~100mg/ml、100mg/ml~180mg/ml、100mg/ml~170mg、100mg/ml~160mg/ml、100mg/ml~150mg/ml、100mg/ml~140mg/ml、100mg/ml~130mg/ml、100mg/ml~120mg/ml、100mg/ml~110mg/ml、110mg/ml~180mg/ml、110mg/ml~170mg、110mg/ml~160mg/ml、110mg/ml~150mg/ml、110mg/ml~140mg/ml、110mg/ml~130mg/ml、110mg/ml~120mg/ml、120mg/ml~180mg/ml、120mg/ml~170mg、120mg/ml~160mg/ml、120mg/ml~150mg/ml、120mg/ml~140mg

／ml、120mg／ml～130mg／ml、130mg／ml～180mg／ml、130mg／ml～170mg、130mg／ml～160mg／ml、130mg／ml～150mg／ml、130mg／ml～140mg／ml、140mg／ml～180mg／ml、140mg／ml～170mg／ml、140mg／ml～160mg／ml、140mg／ml～150mg／ml、150mg／ml～180mg／ml、150mg／ml～170mg／ml、150mg／ml～160mg／ml、160mg／ml～180mg／ml、160mg／ml～170mg／ml、及び170mg／ml～180mg／mlから選択される、実施形態14～16のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0086】

実施形態19。前記医薬組成物は投与単位の形態にある、実施形態14～18のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0087】

実施形態20。前記オリゴマー化合物は、

a) 5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、105mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mg、200mg、205mg、210mg、215mg、220mg、225mg、230mg、235mg、240mg、245mg、250mg、255mg、260mg、265mg、270mg、275mg、280mg、285mg、290mg、295mg、300mg、

b) 約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、約100mg、約105mg、約110mg、約115mg、約120mg、約125mg、約130mg、約135mg、約140mg、約145mg、約150mg、約155mg、約160mg、約165mg、約170mg、約175mg、約180mg、約185mg、約190mg、約195mg、約200mg、約205mg、約210mg、約215mg、約220mg、約225mg、約230mg、約235mg、約240mg、約245mg、約250mg、約255mg、約260mg、約265mg、約270mg、約275mg、約280mg、約285mg、約290mg、約295mg、約300mg、

c) 20mg、21mg、22mg、23mg、24mg、25mg、26mg、27mg、28mg、29mg、30mg、31mg、32mg、33mg、34mg、35mg、36mg、37mg、38mg、39mg、40mg、41mg、42mg、43mg、44mg、45mg、46mg、47mg、48mg、49mg、50mg、51mg、52mg、53mg、54mg、55mg、56mg、57mg、58mg、59mg、60mg、61mg、62mg、63mg、64mg、65mg、66mg、67mg、68mg、69mg、70mg、71mg、72mg、73mg、74mg、75mg、76mg、77mg、78mg、79mg、80mg、81mg、82mg、83mg、84mg、85mg、86mg、87mg、88mg、89mg、90mg、91mg、92mg、93mg、94mg、95mg、96mg、97mg、98mg、99mg、100mg、101mg、102mg、103mg、104mg、105mg、106mg、107mg、108mg、109mg、110mg、111mg、112mg、113mg、114mg、115mg、116mg、117mg、118mg、119mg、120mg、121mg、122mg、123mg、124mg、125mg、126mg、127mg、128mg、129mg、130mg、131mg、132mg、133mg、134mg、135mg、136mg、137mg、138mg、139

10

20

30

40

50

mg、140mg、

d) 約20mg、約21mg、約22mg、約23mg、約24mg、約25mg、約26mg、約27mg、約28mg、約29mg、約30mg、約31mg、約32mg、約33mg、約34mg、約35mg、約36mg、約37mg、約38mg、約39mg、約40mg、約41mg、約42mg、約43mg、約44mg、約45mg、約46mg、約47mg、約48mg、約49mg、約50mg、約51mg、約52mg、約53mg、約54mg、約55mg、約56mg、約57mg、約58mg、約59mg、約60mg、約61mg、約62mg、約63mg、約64mg、約65mg、約66mg、約67mg、約68mg、約69mg、約70mg、約71mg、約72mg、約73mg、約74mg、約75mg、約76mg、約77mg、約78mg、約79mg、約80mg、約81mg、約82mg、約83mg、約84mg、約85mg、約86mg、約87mg、約88mg、約89mg、約90mg、約91mg、約92mg、約93mg、約94mg、約95mg、約96mg、約97mg、約98mg、約99mg、約100mg、約101mg、約102mg、約103mg、約104mg、約105mg、約106mg、約107mg、約108mg、約109mg、約110mg、約111mg、約112mg、約113mg、約114mg、約115mg、約116mg、約117mg、約118mg、約119mg、約120mg、約121mg、約122mg、約123mg、約124mg、約125mg、約126mg、約127mg、約128mg、約129mg、約130mg、約131mg、約132mg、約133mg、約134mg、約135mg、約136mg、約137mg、約138mg、約139mg、約140mg、

10

20

e) 75.0mg、75.1mg、75.2mg、75.3mg、75.4mg、75.5mg、75.6mg、75.7mg、75.8mg、75.9mg、76.0mg、76.1mg、76.2mg、76.3mg、76.4mg、76.5mg、76.6mg、76.7mg、76.8mg、76.9mg、77.0mg、77.1mg、77.2mg、77.3mg、77.4mg、77.5mg、77.6mg、77.7mg、77.8mg、77.9mg、78.0mg、78.1mg、78.2mg、78.3mg、78.4mg、78.5mg、78.6mg、78.7mg、78.8mg、78.9mg、79.0mg、79.1mg、79.2mg、79.3mg、79.4mg、79.5mg、79.6mg、79.7mg、79.8mg、79.9mg、80.0mg、80.1mg、80.2mg、80.3mg、80.4mg、80.5mg、80.6mg、80.7mg、80.8mg、80.9mg、81.0mg、81.1mg、81.2mg、81.3mg、81.4mg、81.5mg、81.6mg、81.7mg、81.8mg、81.9mg、82.0mg、82.1mg、82.2mg、82.3mg、82.4mg、82.5mg、82.6mg、82.7mg、82.8mg、82.9mg、83.0mg、83.1mg、83.2mg、83.3mg、83.4mg、83.5mg、83.6mg、83.7mg、83.8mg、83.9mg、84.0mg、84.1mg、84.2mg、84.3mg、84.4mg、84.5mg、84.6mg、84.7mg、84.8mg、84.9mg、85.0mg、及び

30

f) 約75.0mg、約75.1mg、約75.2mg、約75.3mg、約75.4mg、約75.5mg、約75.6mg、約75.7mg、約75.8mg、約75.9mg、約76.0mg、約76.1mg、約76.2mg、約76.3mg、約76.4mg、約76.5mg、約76.6mg、約76.6mg、約76.7mg、約76.8mg、約76.9mg、約77.0mg、約77.1mg、約77.2mg、約77.3mg、約77.4mg、約77.5mg、約77.6mg、約77.7mg、約77.8mg、約77.9mg、約78.0mg、約78.1mg、約78.2mg、約78.3mg、約78.4mg、約78.5mg、約78.6mg、約78.7mg、約78.8mg、約78.9mg、約79.0mg、約79.1mg、約79.2mg、約79.3mg、約79.4mg、約79.5mg、約79.6mg、約79.7mg、約79.8mg、約79.9mg、約80.0mg、約80.1mg、約80.2mg、約80.3

40

50

mg、約80.4mg、約80.5mg、約80.6mg、約80.7mg、約80.8mg、約80.9mg、約81.0mg、約81.1mg、約81.2mg、約81.3mg、約81.4mg、約81.5mg、約81.6mg、約81.7mg、約81.8mg、約81.9mg、約82.0mg、約82.1mg、約82.2mg、約82.3mg、約82.4mg、約82.5mg、約82.6mg、約82.7mg、約82.8mg、約82.9mg、約83.0mg、約83.1mg、約83.2mg、約83.3mg、約83.4mg、約83.5mg、約83.6mg、約83.7mg、約83.8mg、約83.9mg、約84.0mg、約84.1mg、約84.2mg、約84.3mg、約84.4mg、約84.5mg、約84.6mg、約84.7mg、約84.8mg、約84.9mg、及び約85.0mg

10

から選択される量にて前記投与単位中に存在する、実施形態19に記載の医薬組成物。

【0088】

実施形態21。前記オリゴマー化合物は、約300mg未満、約295mg未満、約290mg未満、約285mg未満、約280mg未満、約275mg未満、約270mg未満、約265mg未満、約260mg未満、約255mg未満、約250mg未満、約245mg未満、約240mg未満、約235mg未満、約230mg未満、約225mg未満、約220mg未満、約215mg未満、約210mg未満、約205mg未満、約200mg未満、約195mg未満、約190mg未満、約185mg未満、約180mg未満、約175mg未満、約170mg未満、約165mg未満、約160mg未満、約150mg未満、約145mg未満、約140mg未満、約135mg未満、約130mg未満、約125mg未満、約120mg未満、約115mg未満、約110mg未満、約105mg未満、約100mg未満、約95mg未満、約90mg未満、約85mg未満、約80mg未満、約75mg未満、約70mg未満、約65mg未満、約60mg未満、約55mg未満、約50mg未満、約45mg未満、約40mg未満、約35mg未満、約30mg未満、約25mg未満、及び約20mg未満から選択される量にて前記投与単位中に存在する、実施形態17に記載の医薬組成物。

20

【0089】

実施形態22。前記オリゴマー化合物は、

a) 10mg～140mg、10mg～130mg、10mg～120mg、10mg～110mg、10mg～100mg、10mg～90mg、10mg～80mg、10mg～70mg、10mg～60mg、10mg～50mg、10mg～40mg、10mg～30mg、10mg～20mg、20mg～140mg、20mg～130mg、20mg～120mg、20mg～110mg、20mg～100mg、20mg～90mg、20mg～80mg、20mg～70mg、20mg～60mg、20mg～50mg、20mg～40mg、20mg～30mg、30mg～140mg、30mg～130mg、30mg～120mg、30mg～110mg、30mg～100mg、30mg～90mg、30mg～80mg、30mg～70mg、30mg～60mg、30mg～50mg、30mg～40mg、40mg～140mg、40mg～130mg、40mg～120mg、40mg～110mg、40mg～100mg、40mg～90mg、40mg～80mg、40mg～70mg、40mg～60mg、40mg～50mg、50mg～140mg、50mg～130mg、50mg～120mg、50mg～110mg、50mg～100mg、50mg～90mg、50mg～80mg、50mg～70mg、50mg～60mg、60mg～140mg、60mg～130mg、60mg～120mg、60mg～110mg、60mg～100mg、60mg～90mg、60mg～80mg、60mg～70mg、70mg～140mg、70mg～130mg、70mg～120mg、70mg～110mg、70mg～100mg、70mg～90mg、70mg～80mg、80mg～140mg、80mg～130mg、80mg～120mg、80mg～110mg、80mg～100mg、80mg～90mg、90mg～140mg、90mg～130mg、90mg～120mg、90mg～110mg、90mg～100mg、100mg～140mg、100mg～130mg

30

40

50

g、100mg～120mg、100mg～110mg、110mg～140mg、110mg～130mg、110mg～120mg、120mg～140mg、120mg～130mg、130mg～140mg、65mg～95mg、65mg～90mg、65mg～85mg、65mg～80mg、65mg～75mg、65mg～70mg、70mg～95mg、70mg～85mg、70mg～75mg、75mg～100mg、75mg～95mg、75mg～90mg、75mg～85mg、75mg～80mg、80mg～95mg、80mg～85mg、85mg～100mg、85mg～90mg、90mg～95mg、95mg～100mg、80mg～89mg、80mg～88mg、80mg～87mg、80mg～86mg、80mg～84mg、80mg～83mg、80mg～82mg、80mg～81mg、81mg～90mg、82mg～89mg、82mg～88mg、82mg～87mg、82mg～86mg、82mg～85mg、82mg～84mg、82mg～83mg、83mg～90mg、83mg～89mg、83mg～88mg、83mg～87mg、83mg～86mg、83mg～85mg、83mg～84mg、84mg～90mg、84mg～89mg、84mg～88mg、84mg～87mg、84mg～86mg、84mg～85mg、85mg～89mg、85mg～88mg、85mg～87mg、85mg～86mg、86mg～90mg、86mg～89mg、86mg～88mg、86mg～87mg、87mg～90mg、87mg～89mg、87mg～88mg、88mg～90mg、88mg～89mg、89mg～90mg、及び

b) 約300mg未満、約295mg未満、約290mg未満、約285mg未満、約280mg未満、約275mg未満、270mg未満、265mg未満、約260mg未満、255mg未満、約250mg未満、約245mg未満、約240mg未満、約235mg未満、約230mg未満、約225mg未満、約220mg未満、約215mg未満、約210mg未満、約205mg未満、約200mg未満、約195mg未満、約190mg未満、約185mg未満、約180mg未満、約175mg未満、約170mg未満、約165mg未満、約160mg未満、約150mg未満、約145mg未満、約140mg未満、約135mg未満、約130mg未満、約125mg未満、約120mg未満、約115mg未満、約110mg未満、約105mg未満、約100mg未満、約95mg未満、約90mg未満、約85mg未満、約80mg未満、約75mg未満、約70mg未満、約65mg未満、約60mg未満、約55mg未満、約50mg未満、約45mg未満、約40mg未満、約35mg未満、約30mg未満、約25mg未満、及び約20mg未満

から選択される量にて前記投与単位中に存在する、実施形態19に記載の医薬組成物。

【0090】

実施形態23。前記オリゴマー化合物は、

a) 少なくとも約10mg、少なくとも約15mg、少なくとも約20mg、少なくとも約25mg、少なくとも約30mg、少なくとも約35mg、少なくとも約40mg、少なくとも約45mg、少なくとも約50mg、少なくとも約55mg、少なくとも約60mg、少なくとも約65mg、少なくとも約70mg、少なくとも約75mg、少なくとも約80mg、少なくとも約85mg、少なくとも約90mg、少なくとも約95mg、少なくとも約100mg、少なくとも約105mg、少なくとも約115mg、少なくとも約120mg、少なくとも約125mg、少なくとも約130mg、少なくとも約135mg、少なくとも約140mg、少なくとも約145mg、少なくとも約150mg、及び

b) 少なくとも10mg、少なくとも15mg、少なくとも20mg、少なくとも25mg、少なくとも30mg、少なくとも35mg、少なくとも40mg、少なくとも45mg、少なくとも50mg、少なくとも55mg、少なくとも60mg、少なくとも65mg、少なくとも70mg、少なくとも75mg、少なくとも80mg、少なくとも85mg、少なくとも90mg、少なくとも95mg、少なくとも約100mg、少なくとも105mg、少なくとも115mg、少なくとも120mg、少なくとも125mg、少

なくとも 130mg、少なくとも 135mg、少なくとも 140mg、少なくとも 145mg、及び少なくとも 150mg

から選択される量にて前記投与単位中に存在する、実施形態 19 に記載の医薬組成物。

【0091】

実施形態 24。前記投与単位は、容量が

a) 0.1ml~1.5ml、0.1ml~1.4ml、0.1ml~1.3ml、0.1ml~1.2ml、0.1ml~1.1ml、0.1ml~1.0ml、0.1ml~0.9ml、0.1ml~0.8ml、0.1ml~0.7ml、0.1ml~0.6ml、0.1ml~0.5ml、0.1ml~0.4ml、0.1ml~0.3ml、0.1ml~0.2ml、0.2ml~1.5ml、0.2ml~1.4ml、0.2ml~1.3ml、0.2ml~1.2ml、0.2ml~1.1ml、0.2ml~1.0ml、0.2ml~0.9ml、0.2ml~0.8ml、0.2ml~0.7ml、0.2ml~0.6ml、0.2ml~0.5ml、0.2ml~0.4ml、0.2ml~0.3ml、0.3ml~1.5ml、0.3ml~1.4ml、0.3ml~1.3ml、0.3ml~1.2ml、0.3ml~1.1ml、0.3ml~1.0ml、0.3ml~0.9ml、0.3ml~0.8ml、0.3ml~0.7ml、0.3ml~0.6ml、0.3ml~0.5ml、0.3ml~0.4ml、0.4ml~1.5ml、0.4ml~1.4ml、0.4ml~1.3ml、0.4ml~1.2ml、0.4ml~1.1ml、0.4ml~1.0ml、0.4ml~0.9ml、0.4ml~0.8ml、0.4ml~0.7ml、0.4ml~0.6ml、0.4ml~0.5ml、0.5ml~1.5ml、0.5ml~1.4ml、0.5ml~1.3ml、0.5ml~1.2ml、0.5ml~1.1ml、0.5ml~1.0ml、0.5ml~0.9ml、0.5ml~0.8ml、0.5ml~0.7ml、0.5ml~0.6ml、0.6ml~1.5ml、0.6ml~1.4ml、0.6ml~1.3ml、0.6ml~1.2ml、0.6ml~1.1ml、0.6ml~1.0ml、0.6ml~0.9ml、0.6ml~0.8ml、0.6ml~0.7ml、0.7ml~1.5ml、0.7ml~1.4ml、0.7ml~1.3ml、0.7ml~1.2ml、0.7ml~1.1ml、0.7ml~1.0ml、0.7ml~0.9ml、0.7ml~0.8ml、0.8ml~1.5ml、0.8ml~1.4ml、0.8ml~1.3ml、0.8ml~1.2ml、0.8ml~1.1ml、0.8ml~1.0ml、0.8ml~0.9ml、0.9ml~1.5ml、0.9ml~1.4ml、0.9ml~1.3ml、0.9ml~1.2ml、0.9ml~1.1ml、0.9ml~1.0ml、1.0ml~1.5ml、1.0ml~1.4ml、1.0ml~1.3ml、1.0ml~1.2ml、1.0ml~1.1ml、1.1ml~1.5ml、1.1ml~1.4ml、1.1ml~1.3ml、1.1ml~1.2ml、1.2ml~1.5ml、1.2ml~1.4ml、1.2ml~1.3ml、1.3ml~1.5ml、及び

b) 約 0.1ml~約 1.5ml、約 0.1ml~約 1.4ml、約 0.1ml~約 1.3ml、約 0.1ml~約 1.2ml、約 0.1ml~約 1.1ml、約 0.1ml~約 1.0ml、約 0.1ml~約 0.9ml、約 0.1ml~約 0.8ml、約 0.1ml~約 0.7ml、約 0.1ml~約 0.6ml、約 0.1ml~約 0.5ml、約 0.1ml~約 0.4ml、約 0.1ml~約 0.3ml、約 0.1ml~約 0.2ml、約 0.2ml~約 1.5ml、約 0.2ml~約 1.4ml、約 0.2ml~約 1.3ml、約 0.2ml~約 1.2ml、約 0.2ml~約 1.1ml、約 0.2ml~約 1.0ml、約 0.2ml~約 0.9ml、約 0.2ml~約 0.8ml、約 0.2ml~約 0.7ml、約 0.2ml~約 0.6ml、約 0.2ml~約 0.5ml、約 0.2ml~約 0.4ml、約 0.2ml~約 0.3ml、約 0.3ml~約 1.5ml、約 0.3ml~約 1.4ml、約 0.3ml~約 1.3ml、約 0.3ml~約 1.2ml、約 0.3ml~約 1.1ml、約 0.3ml~約 1.0ml、約 0.3ml~約 0.9ml、約 0.3ml~約 0.8ml、約 0.3ml~約 0.7ml、約 0.3ml~約 0.6ml

10

20

30

40

50

、約0.3ml～約0.5ml、約0.3ml～約0.4ml、約0.4ml～約1.5ml、約0.4ml～約1.4ml、約0.4ml～約1.3ml、約0.4ml～約1.2ml、約0.4ml～約1.1ml、約0.4ml～約1.0ml、約0.4ml～約0.9ml、約0.4ml～約0.8ml、約0.4ml～約0.7ml、約0.4ml～約0.6ml、約0.4ml～約0.5ml、約0.5ml～約1.5ml、約0.5ml～約1.4ml、約0.5ml～約1.3ml、約0.5ml～約1.2ml、約0.5ml～約1.1ml、約0.5ml～約1.0ml、約0.5ml～約0.9ml、約0.5ml～約0.8ml、約0.5ml～約0.7ml、約0.5ml～約0.6ml、約0.6ml～約1.5ml、約0.6ml～約1.4ml、約0.6ml～約1.3ml、約0.6ml～約1.2ml、約0.6ml～約1.1ml、約0.6ml～約1.0ml、約0.6ml～約0.9ml、約0.6ml～約0.8ml、約0.6ml～約0.7ml、約0.7ml～約1.5ml、約0.7ml～約1.4ml、約0.7ml～約1.3ml、約0.7ml～約1.2ml、約0.7ml～約1.1ml、約0.7ml～約1.0ml、約0.7ml～約0.9ml、約0.7ml～約0.8ml、約0.8ml～約1.5ml、約0.8ml～約1.4ml、約0.8ml～約1.3ml、約0.8ml～約1.2ml、約0.8ml～約1.1ml、約0.8ml～約1.0ml、約0.8ml～約0.9ml、約0.9ml～約1.5ml、約0.9ml～約1.4ml、約0.9ml～約1.3ml、約0.9ml～約1.2ml、約0.9ml～約1.1ml、約0.9ml～約1.0ml、約1.0ml～約1.5ml、約1.0ml～約1.4ml、約1.0ml～約1.3ml、約1.0ml～約1.2ml、約1.0ml～約1.1ml、約1.1ml～約1.5ml、約1.1ml～約1.4ml、約1.1ml～約1.3ml、約1.1ml～約1.2ml、約1.2ml～約1.5ml、約1.2ml～約1.4ml、約1.2ml～約1.3ml、約1.3ml～約1.5ml、約1.3ml～約1.4ml、及び約1.4ml～約1.5ml

10

20

から選択される、実施形態19～23のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0092】

実施形態25。前記医薬組成物はプレフィルドシリンジに包装されている、実施形態14～24のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0093】

実施形態26。細胞を、実施形態1～5のいずれかに記載のオリゴマー化合物と接触させることを含む方法。

30

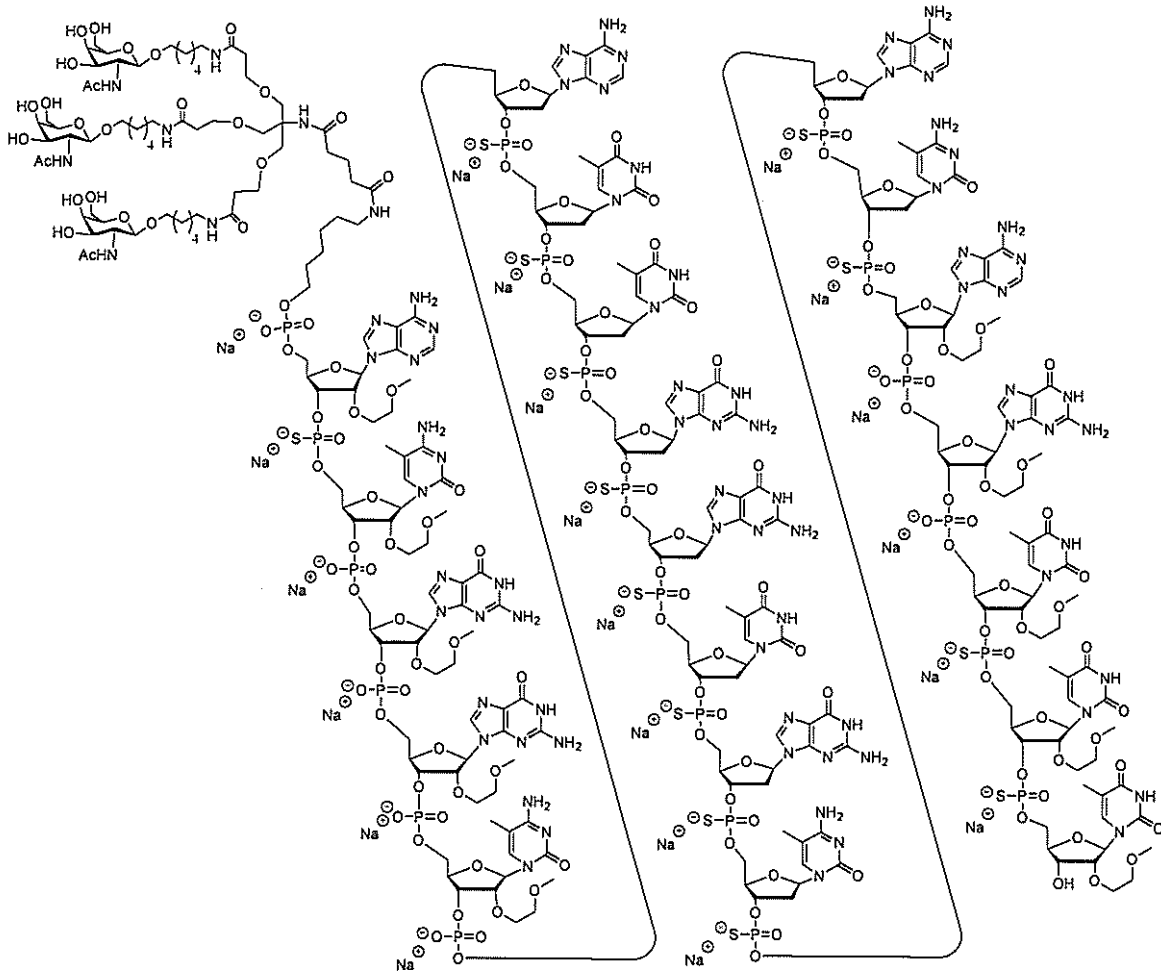
【0094】

実施形態27。以下の式

40

50

【化 5】



(配列番号 3)

に従ったオリゴマー化合物を治療の有効量にて含む医薬組成物を動物に投与することを含む方法。

【0095】

実施形態 28。医薬組成物の形態にある実施形態 1～5 のいずれかに記載のオリゴマー化合物を治療の有効量にて動物に投与することを含む方法。

【0096】

実施形態 29。前記医薬組成物は前記オリゴマー化合物及びリン酸緩衝食塩水からなるかまたは本質的にそれからなる、実施形態 27 または 28 に記載の方法。

【0097】

実施形態 30。実施形態 14～25 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物を動物に投与することを含む方法であって、前記医薬組成物は治療の有効量の前記オリゴマー化合物を含む、前記方法。

【0098】

実施形態 31。前記治療の有効量は、前記医薬組成物を投与されていない動物と比較して、前記動物の血小板レベルまたは血小板活性を大幅に変化させない、または前記動物に出血を引き起こさない、実施形態 30 に記載の方法。

【0099】

実施形態 32。前記オリゴマー化合物を、

a) 5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg、100 mg、105 mg、110 mg、115 mg

、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mg、200mg、205mg、210mg、215mg、220mg、225mg、230mg、235mg、240mg、245mg、250mg、255mg、260mg、265mg、270mg、275mg、280mg、285mg、290mg、295mg、300mg、

b) 約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、約100mg、約105mg、約110mg、約115mg、約120mg、約125mg、約130mg、約135mg、約140mg、約145mg、約150mg、約155mg、約160mg、約165mg、約170mg、約175mg、約180mg、約185mg、約190mg、約195mg、約200mg、約205mg、約210mg、約215mg、約220mg、約225mg、約230mg、約235mg、約240mg、約245mg、約250mg、約255mg、約260mg、約265mg、約270mg、約275mg、約280mg、約285mg、約290mg、約295mg、約300mg、

c) 20mg、21mg、22mg、23mg、24mg、25mg、26mg、27mg、28mg、29mg、30mg、31mg、32mg、33mg、34mg、35mg、36mg、37mg、38mg、39mg、40mg、41mg、42mg、43mg、44mg、45mg、46mg、47mg、48mg、49mg、50mg、51mg、52mg、53mg、54mg、55mg、56mg、57mg、58mg、59mg、60mg、61mg、62mg、63mg、64mg、65mg、66mg、67mg、68mg、69mg、70mg、71mg、72mg、73mg、74mg、75mg、76mg、77mg、78mg、79mg、80mg、81mg、82mg、83mg、84mg、85mg、86mg、87mg、88mg、89mg、90mg、91mg、92mg、93mg、94mg、95mg、96mg、97mg、98mg、99mg、100mg、101mg、102mg、103mg、104mg、105mg、106mg、107mg、108mg、109mg、110mg、111mg、112mg、113mg、114mg、115mg、116mg、117mg、118mg、119mg、120mg、121mg、122mg、123mg、124mg、125mg、126mg、127mg、128mg、129mg、130mg、131mg、132mg、133mg、134mg、135mg、136mg、137mg、138mg、139mg、140mg、

d) 約20mg、約21mg、約22mg、約23mg、約24mg、約25mg、約26mg、約27mg、約28mg、約29mg、約30mg、約31mg、約32mg、約33mg、約34mg、約35mg、約36mg、約37mg、約38mg、約39mg、約40mg、約41mg、約42mg、約43mg、約44mg、約45mg、約46mg、約47mg、約48mg、約49mg、約50mg、約51mg、約52mg、約53mg、約54mg、約55mg、約56mg、約57mg、約58mg、約59mg、約60mg、約61mg、約62mg、約63mg、約64mg、約65mg、約66mg、約67mg、約68mg、約69mg、約70mg、約71mg、約72mg、約73mg、約74mg、約75mg、約76mg、約77mg、約78mg、約79mg、約80mg、約81mg、約82mg、約83mg、約84mg、約85mg、約86mg、約87mg、約88mg、約89mg、約90mg、約91mg、約92mg、約93mg、約94mg、約95mg、約96mg、約97mg、約98mg、約99mg、約100mg、約101mg、約102mg、約103mg、約104mg、約105mg、約106mg、約107mg、約108mg、約109mg、約110mg、約111mg、約112mg、約113mg、約114mg、約115mg、約116mg、約117mg、約118mg、約119mg、約120mg、約121mg、約12

10

20

30

40

50

2 mg、約 1 2 3 mg、約 1 2 4 mg、約 1 2 5 mg、約 1 2 6 mg、約 1 2 7 mg、約 1 2 8 mg、約 1 2 9 mg、約 1 3 0 mg、約 1 3 1 mg、約 1 3 2 mg、約 1 3 3 mg、約 1 3 4 mg、約 1 3 5 mg、約 1 3 6 mg、約 1 3 7 mg、約 1 3 8 mg、約 1 3 9 mg、約 1 4 0 mg、

e) 7 5 . 0 mg、7 5 . 1 mg、7 5 . 2 mg、7 5 . 3 mg、7 5 . 4 mg、7 5 . 5 mg、7 5 . 6 mg、7 5 . 7 mg、7 5 . 8 mg、7 5 . 9 mg、7 6 . 0 mg、7 6 . 1 mg、7 6 . 2 mg、7 6 . 3 mg、7 6 . 4 mg、7 6 . 5 mg、7 6 . 6 mg、7 6 . 7 mg、7 6 . 8 mg、7 6 . 9 mg、7 7 . 0 mg、7 7 . 1 mg、7 7 . 2 mg、7 7 . 3 mg、7 7 . 4 mg、7 7 . 5 mg、7 7 . 6 mg、7 7 . 7 mg、7 7 . 8 mg、7 7 . 9 mg、7 8 . 0 mg、7 8 . 1 mg、7 8 . 2 mg、7 8 . 3 mg、7 8 . 4 mg、7 8 . 5 mg、7 8 . 6 mg、7 8 . 7 mg、7 8 . 8 mg、7 8 . 9 mg、7 9 . 0 mg、7 9 . 1 mg、7 9 . 2 mg、7 9 . 3 mg、7 9 . 4 mg、7 9 . 5 mg、7 9 . 6 mg、7 9 . 7 mg、7 9 . 8 mg、7 9 . 9 mg、8 0 . 0 mg、8 0 . 1 mg、8 0 . 2 mg、8 0 . 3 mg、8 0 . 4 mg、8 0 . 5 mg、8 0 . 6 mg、8 0 . 7 mg、8 0 . 8 mg、8 0 . 9 mg、8 1 . 0 mg、8 1 . 1 mg、8 1 . 2 mg、8 1 . 3 mg、8 1 . 4 mg、8 1 . 5 mg、8 1 . 6 mg、8 1 . 7 mg、8 1 . 8 mg、8 1 . 9 mg、8 2 . 0 mg、8 2 . 1 mg、8 2 . 2 mg、8 2 . 3 mg、8 2 . 4 mg、8 2 . 5 mg、8 2 . 6 mg、8 2 . 7 mg、8 2 . 8 mg、8 2 . 9 mg、8 3 . 0 mg、8 3 . 1 mg、8 3 . 2 mg、8 3 . 3 mg、8 3 . 4 mg、8 3 . 5 mg、8 3 . 6 mg、8 3 . 7 mg、8 3 . 8 mg、8 3 . 9 mg、8 4 . 0 mg、8 4 . 1 mg、8 4 . 2 mg、8 4 . 3 mg、8 4 . 4 mg、8 4 . 5 mg、8 4 . 6 mg、8 4 . 7 mg、8 4 . 8 mg、8 4 . 9 mg、8 5 . 0 mg、及び

f) 約 7 5 . 0 mg、約 7 5 . 1 mg、約 7 5 . 2 mg、約 7 5 . 3 mg、約 7 5 . 4 mg、約 7 5 . 5 mg、約 7 5 . 6 mg、約 7 5 . 7 mg、約 7 5 . 8 mg、約 7 5 . 9 mg、約 7 6 . 0 mg、約 7 6 . 1 mg、約 7 6 . 2 mg、約 7 6 . 3 mg、約 7 6 . 4 mg、約 7 6 . 5 mg、約 7 6 . 6 mg、約 7 6 . 6 mg、約 7 6 . 7 mg、約 7 6 . 8 mg、約 7 6 . 9 mg、約 7 7 . 0 mg、約 7 7 . 1 mg、約 7 7 . 2 mg、約 7 7 . 3 mg、約 7 7 . 4 mg、約 7 7 . 5 mg、約 7 7 . 6 mg、約 7 7 . 7 mg、約 7 7 . 8 mg、約 7 7 . 9 mg、約 7 8 . 0 mg、約 7 8 . 1 mg、約 7 8 . 2 mg、約 7 8 . 3 mg、約 7 8 . 4 mg、約 7 8 . 5 mg、約 7 8 . 6 mg、約 7 8 . 7 mg、約 7 8 . 8 mg、約 7 8 . 9 mg、約 7 9 . 0 mg、約 7 9 . 1 mg、約 7 9 . 2 mg、約 7 9 . 3 mg、約 7 9 . 4 mg、約 7 9 . 5 mg、約 7 9 . 6 mg、約 7 9 . 7 mg、約 7 9 . 8 mg、約 7 9 . 9 mg、約 8 0 . 0 mg、約 8 0 . 1 mg、約 8 0 . 2 mg、約 8 0 . 3 mg、約 8 0 . 4 mg、約 8 0 . 5 mg、約 8 0 . 6 mg、約 8 0 . 7 mg、約 8 0 . 8 mg、約 8 0 . 9 mg、約 8 1 . 0 mg、約 8 1 . 1 mg、約 8 1 . 2 mg、約 8 1 . 3 mg、約 8 1 . 4 mg、約 8 1 . 5 mg、約 8 1 . 6 mg、約 8 1 . 7 mg、約 8 1 . 8 mg、約 8 1 . 9 mg、約 8 2 . 0 mg、約 8 2 . 1 mg、約 8 2 . 2 mg、約 8 2 . 3 mg、約 8 2 . 4 mg、約 8 2 . 5 mg、約 8 2 . 6 mg、約 8 2 . 7 mg、約 8 2 . 8 mg、約 8 2 . 9 mg、約 8 3 . 0 mg、約 8 3 . 1 mg、約 8 3 . 2 mg、約 8 3 . 3 mg、約 8 3 . 4 mg、約 8 3 . 5 mg、約 8 3 . 6 mg、約 8 3 . 7 mg、約 8 3 . 8 mg、約 8 3 . 9 mg、約 8 4 . 0 mg、約 8 4 . 1 mg、約 8 4 . 2 mg、約 8 4 . 3 mg、約 8 4 . 4 mg、約 8 4 . 5 mg、約 8 4 . 6 mg、約 8 4 . 7 mg、約 8 4 . 8 mg、及び約 8 5 . 0 mg

から選択される量にて投与することを含む、実施形態 2 7 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0 1 0 0】

実施形態 3 3。前記オリゴマー化合物を、約 3 0 0 mg 未満、約 2 9 5 mg 未満、約 2 9 0 mg 未満、約 2 8 5 mg 未満、約 2 8 0 mg 未満、約 2 7 5 mg 未満、約 2 7 0 mg 未満、約 2 6 5 mg 未満、約 2 6 0 mg 未満、約 2 5 5 mg 未満、約 2 5 0 mg 未満、約 2 4 5 mg 未満、約 2 4 0 mg 未満、約 2 3 5 mg 未満、約 2 3 0 mg 未満、約 2 2 5 mg

g 未満、約 220mg 未満、約 215mg 未満、約 210mg 未満、約 205mg 未満、約 200mg 未満、約 195mg 未満、約 190mg 未満、約 185mg 未満、約 180mg 未満、約 175mg 未満、約 170mg 未満、約 165mg 未満、約 160mg 未満、約 150mg 未満、約 145mg 未満、約 140mg 未満、約 135mg 未満、約 130mg 未満、約 125mg 未満、約 120mg 未満、約 115mg 未満、約 110mg 未満、約 105mg 未満、約 100mg 未満、約 95mg 未満、約 90mg 未満、約 85mg 未満、約 80mg 未満、約 75mg 未満、約 70mg 未満、約 65mg 未満、約 60mg 未満、約 55mg 未満、約 50mg 未満、約 45mg 未満、約 40mg 未満、約 35mg 未満、約 30mg 未満、約 25mg 未満、及び約 20mg 未満から選択される量にて投与することを含む、実施形態 27～31 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

【0101】

実施形態 34。前記オリゴマー化合物を、

a) 10mg～140mg、10mg～130mg、10mg～120mg、10mg～110mg、10mg～100mg、10mg～90mg、10mg～80mg、10mg～70mg、10mg～60mg、10mg～50mg、10mg～40mg、10mg～30mg、10mg～20mg、20mg～140mg、20mg～130mg、20mg～120mg、20mg～110mg、20mg～100mg、20mg～90mg、20mg～80mg、20mg～70mg、20mg～60mg、20mg～50mg、20mg～40mg、20mg～30mg、30mg～140mg、30mg～130mg、30mg～120mg、30mg～110mg、30mg～100mg、30mg～90mg、30mg～80mg、30mg～70mg、30mg～60mg、30mg～50mg、30mg～40mg、40mg～140mg、40mg～130mg、40mg～120mg、40mg～110mg、40mg～100mg、40mg～90mg、40mg～80mg、40mg～70mg、40mg～60mg、40mg～50mg、50mg～140mg、50mg～130mg、50mg～120mg、50mg～110mg、50mg～100mg、50mg～90mg、50mg～80mg、50mg～70mg、50mg～60mg、60mg～140mg、60mg～130mg、60mg～120mg、60mg～110mg、60mg～100mg、60mg～90mg、60mg～80mg、60mg～70mg、70mg～140mg、70mg～130mg、70mg～120mg、70mg～110mg、70mg～100mg、70mg～90mg、70mg～80mg、80mg～140mg、80mg～130mg、80mg～120mg、80mg～110mg、80mg～100mg、80mg～90mg、90mg～140mg、90mg～130mg、90mg～120mg、90mg～110mg、90mg～100mg、100mg～140mg、100mg～130mg、100mg～120mg、100mg～110mg、110mg～140mg、110mg～130mg、110mg～120mg、120mg～140mg、120mg～130mg、130mg～140mg、65mg～95mg、65mg～90mg、65mg～85mg、65mg～80mg、65mg～75mg、65mg～70mg、70mg～95mg、70mg～85mg、70mg～75mg、75mg～100mg、75mg～95mg、75mg～90mg、75mg～85mg、75mg～80mg、80mg～95mg、80mg～85mg、85mg～100mg、85mg～90mg、90mg～95mg、95mg～100mg、80mg～89mg、80mg～88mg、80mg～87mg、80mg～86mg、80mg～84mg、80mg～83mg、80mg～82mg、80mg～81mg、81mg～90mg、82mg～89mg、82mg～88mg、82mg～87mg、82mg～86mg、82mg～85mg、82mg～84mg、82mg～83mg、83mg～90mg、83mg～89mg、83mg～88mg、83mg～87mg、83mg～86mg、83mg～85mg、83mg～84mg、84mg～90mg、84mg～89mg、84mg～88mg、84mg～87mg、84mg～86mg、84mg～85mg、85mg～89mg、85mg～88mg、85mg～87mg、85mg～86mg、86mg～90mg

20

30

40

50

、86mg～89mg、86mg～88mg、86mg～87mg、87mg～90mg
、87mg～89mg、87mg～88mg、88mg～90mg、88mg～89mg
、89mg～90mg、及び

b) 約300mg未満、約295mg未満、約290mg未満、約285mg未満、約280mg未満、約275mg未満、270mg未満、265mg未満、約260mg未満、255mg未満、約250mg未満、約245mg未満、約240mg未満、約235mg未満、約230mg未満、約225mg未満、約220mg未満、約215mg未満、約210mg未満、約205mg未満、約200mg未満、約195mg未満、約190mg未満、約185mg未満、約180mg未満、約175mg未満、約170mg未満、約165mg未満、約160mg未満、約150mg未満、約145mg未満、約140mg未満、約135mg未満、約130mg未満、約125mg未満、約120mg未満、約115mg未満、約110mg未満、約105mg未満、約100mg未満、約95mg未満、約90mg未満、約85mg未満、約80mg未満、約75mg未満、約70mg未満、約65mg未満、約60mg未満、約55mg未満、約50mg未満、約45mg未満、約40mg未満、約35mg未満、約30mg未満、約25mg未満、及び約20mg未満

から選択される量にて投与することを含む、実施形態27～31のいずれか1つに記載の方法。

【0102】

実施形態35。前記オリゴマー化合物を、

a) 少なくとも約10mg、少なくとも約15mg、少なくとも約20mg、少なくとも約25mg、少なくとも約30mg、少なくとも約35mg、少なくとも約40mg、少なくとも約45mg、少なくとも約50mg、少なくとも約55mg、少なくとも約60mg、少なくとも約65mg、少なくとも約70mg、少なくとも約75mg、少なくとも約80mg、少なくとも約85mg、少なくとも約90mg、少なくとも約95mg、少なくとも約100mg、少なくとも約105mg、少なくとも約115mg、少なくとも約120mg、少なくとも約125mg、少なくとも約130mg、少なくとも約135mg、少なくとも約140mg、少なくとも約145mg、少なくとも約150mg、及び

b) 少なくとも10mg、少なくとも15mg、少なくとも20mg、少なくとも25mg、少なくとも30mg、少なくとも35mg、少なくとも40mg、少なくとも45mg、少なくとも50mg、少なくとも55mg、少なくとも60mg、少なくとも65mg、少なくとも70mg、少なくとも75mg、少なくとも80mg、少なくとも85mg、少なくとも90mg、少なくとも95mg、少なくとも約100mg、少なくとも105mg、少なくとも115mg、少なくとも120mg、少なくとも125mg、少なくとも130mg、少なくとも135mg、少なくとも140mg、少なくとも145mg、及び少なくとも150mg

から選択される量にて投与することを含む、実施形態27～31のいずれか1つに記載の方法。

【0103】

実施形態36。前記薬理学的に許容される担体または希釈剤中の前記オリゴマー化合物の濃度は、

a) 5mg/ml、10mg/ml、15mg/ml、20mg/ml、25mg/ml、30mg/ml、35mg/ml、40mg/ml、45mg/ml、50mg/ml、55mg/ml、60mg/ml、65mg/ml、70mg/ml、75mg/ml、80mg/ml、85mg/ml、90mg/ml、95mg/ml、100mg/ml、105mg/ml、110mg/ml、115mg/ml、120mg/ml、125mg/ml、130mg/ml、135mg/ml、140mg/ml、145mg/ml、150mg/ml、155mg/ml、160mg/ml、

b) 約5mg/ml、約10mg/ml、約15mg/ml、約20mg/ml、約2

10

20

30

40

50

5 mg/ml、約30 mg/ml、約35 mg/ml、約40 mg/ml、約45 mg/ml、約50 mg/ml、約55 mg/ml、約60 mg/ml、約65 mg/ml、約70 mg/ml、約75 mg/ml、約80 mg/ml、約85 mg/ml、約90 mg/ml、約95 mg/ml、約100 mg/ml、約105 mg/ml、約110 mg/ml、約115 mg/ml、約120 mg/ml、約125 mg/ml、約130 mg/ml、約135 mg/ml、約140 mg/ml、約145 mg/ml、約150 mg/ml、約155 mg/ml、約160 mg/ml、及び

c) 20 mg/ml、21 mg/ml、22 mg/ml、23 mg/ml、24 mg/ml、25 mg/ml、26 mg/ml、27 mg/ml、28 mg/ml、29 mg/ml、30 mg/ml、31 mg/ml、32 mg/ml、33 mg/ml、34 mg/ml、35 mg/ml、36 mg/ml、37 mg/ml、38 mg/ml、39 mg/ml、40 mg/ml、41 mg/ml、42 mg/ml、43 mg/ml、44 mg/ml、45 mg/ml、46 mg/ml、47 mg/ml、48 mg/ml、49 mg/ml、50 mg/ml、51 mg/ml、52 mg/ml、53 mg/ml、54 mg/ml、55 mg/ml、56 mg/ml、57 mg/ml、58 mg/ml、59 mg/ml、60 mg/ml、61 mg/ml、62 mg/ml、63 mg/ml、64 mg/ml、65 mg/ml、66 mg/ml、67 mg/ml、68 mg/ml、69 mg/ml、70 mg/ml、71 mg/ml、72 mg/ml、73 mg/ml、74 mg/ml、75 mg/ml、76 mg/ml、77 mg/ml、78 mg/ml、79 mg/ml、80 mg/ml、81 mg/ml、82 mg/ml、83 mg/ml、84 mg/ml、85 mg/ml、86 mg/ml、87 mg/ml、88 mg/ml、89 mg/ml、90 mg/ml、91 mg/ml、92 mg/ml、93 mg/ml、94 mg/ml、95 mg/ml、96 mg/ml、97 mg/ml、98 mg/ml、99 mg/ml、100 mg/ml、101 mg/ml、102 mg/ml、103 mg/ml、104 mg/ml、105 mg/ml、106 mg/ml、107 mg/ml、108 mg/ml、109 mg/ml、110 mg/ml、111 mg/ml、112 mg/ml、113 mg/ml、114 mg/ml、115 mg/ml、116 mg/ml、117 mg/ml、118 mg/ml、119 mg/ml、120 mg/ml、121 mg/ml、122 mg/ml、123 mg/ml、124 mg/ml、125 mg/ml、126 mg/ml、127 mg/ml、128 mg/ml、129 mg/ml、130 mg/ml、131 mg/ml、132 mg/ml、133 mg/ml、134 mg/ml、135 mg/ml、136 mg/ml、137 mg/ml、138 mg/ml、139 mg/ml、140 mg/ml、

d) 約20 mg/ml、約21 mg/ml、約22 mg/ml、約23 mg/ml、約24 mg/ml、約25 mg/ml、約26 mg/ml、約27 mg/ml、約28 mg/ml、約29 mg/ml、約30 mg/ml、約31 mg/ml、約32 mg/ml、約33 mg/ml、約34 mg/ml、約35 mg/ml、約36 mg/ml、約37 mg/ml、約38 mg/ml、約39 mg/ml、約40 mg/ml、約41 mg/ml、約42 mg/ml、約43 mg/ml、約44 mg/ml、約45 mg/ml、約46 mg/ml、約47 mg/ml、約48 mg/ml、約49 mg/ml、約50 mg/ml、約51 mg/ml、約52 mg/ml、約53 mg/ml、約54 mg/ml、約55 mg/ml、約56 mg/ml、約57 mg/ml、約58 mg/ml、約59 mg/ml、約60 mg/ml、約61 mg/ml、約62 mg/ml、約63 mg/ml、約64 mg/ml、約65 mg/ml、約66 mg/ml、約67 mg/ml、約68 mg/ml、約69 mg/ml、約70 mg/ml、約71 mg/ml、約72 mg/ml、約73 mg/ml、約74 mg/ml、約75 mg/ml、約76 mg/ml、約77 mg/ml、約78 mg/ml、約79 mg/ml、約80 mg/ml、約81 mg/ml、約82 mg/ml、約83 mg/ml、約84 mg/ml、約85 mg/ml、約86 mg/ml、約87 mg/ml、約88 mg/ml、約89 mg/ml、約90 mg/ml、約91 mg/ml、約92 mg/ml、約93 mg/ml、約94 mg/ml、約9

10

20

30

40

50

5 mg/ml、約 96 mg/ml、約 97 mg/ml、約 98 mg/ml、約 99 mg/ml、約 100 mg/ml、約 101 mg/ml、約 102 mg/ml、約 103 mg/ml、約 104 mg/ml、約 105 mg/ml、約 106 mg/ml、約 107 mg/ml、約 108 mg/ml、約 109 mg/ml、約 110 mg/ml、約 111 mg/ml、約 112 mg/ml、約 113 mg/ml、約 114 mg/ml、約 115 mg/ml、約 116 mg/ml、約 117 mg/ml、約 118 mg/ml、約 119 mg/ml、約 120 mg/ml、約 121 mg/ml、約 122 mg/ml、約 123 mg/ml、約 124 mg/ml、約 125 mg/ml、約 126 mg/ml、約 127 mg/ml、約 128 mg/ml、約 129 mg/ml、約 130 mg/ml、約 131 mg/ml、約 132 mg/ml、約 133 mg/ml、約 134 mg/ml、約 135 mg/ml、約 136 mg/ml、約 137 mg/ml、約 138 mg/ml、約 139 mg/ml、及び約 140 mg/ml

から選択される、実施形態 27～35 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0104】

実施形態 37。前記薬理学的に許容される担体または希釈剤中の前記オリゴマー化合物の濃度は、20 mg/ml～180 mg/ml、20 mg/ml～170 mg/ml、20 mg/ml～160 mg/ml、20 mg/ml～150 mg/ml、20 mg/ml～140 mg/ml、20 mg/ml～130 mg/ml、20 mg/ml～120 mg/ml、20 mg/ml～110 mg/ml、20 mg/ml～100 mg/ml、20 mg/ml～90 mg/ml、20 mg/ml～80 mg/ml、20 mg/ml～70 mg/ml、20 mg/ml～60 mg/ml、20 mg/ml～50 mg/ml、20 mg/ml～40 mg/ml、20 mg/ml～30 mg/ml、30 mg/ml～180 mg/ml、30 mg/ml～170 mg/ml、30 mg/ml～160 mg/ml、30 mg/ml～150 mg/ml、30 mg/ml～140 mg/ml、30 mg/ml～130 mg/ml、30 mg/ml～120 mg/ml、30 mg/ml～110 mg/ml、30 mg/ml～100 mg/ml、30 mg/ml～90 mg/ml、30 mg/ml～80 mg/ml、30 mg/ml～70 mg/ml、30 mg/ml～60 mg/ml、30 mg/ml～50 mg/ml、30 mg/ml～40 mg/ml、40 mg/ml～180 mg/ml、40 mg/ml～170 mg/ml、40 mg/ml～160 mg/ml、40 mg/ml～150 mg/ml、40 mg/ml～140 mg/ml、40 mg/ml～130 mg/ml、40 mg/ml～120 mg/ml、40 mg/ml～110 mg/ml、40 mg/ml～100 mg/ml、40 mg/ml～90 mg/ml、40 mg/ml～80 mg/ml、40 mg/ml～70 mg/ml、40 mg/ml～60 mg/ml、40 mg/ml～50 mg/ml、50 mg/ml～180 mg/ml、50 mg/ml～170 mg/ml、50 mg/ml～160 mg/ml、50 mg/ml～150 mg/ml、50 mg/ml～140 mg/ml、50 mg/ml～130 mg/ml、50 mg/ml～120 mg/ml、50 mg/ml～110 mg/ml、50 mg/ml～100 mg/ml、50 mg/ml～90 mg/ml、50 mg/ml～80 mg/ml、50 mg/ml～70 mg/ml、50 mg/ml～60 mg/ml、60 mg/ml～180 mg/ml、60 mg/ml～170 mg/ml、60 mg/ml～160 mg/ml、60 mg/ml～150 mg/ml、60 mg/ml～140 mg/ml、60 mg/ml～130 mg/ml、60 mg/ml～120 mg/ml、60 mg/ml～110 mg/ml、60 mg/ml～100 mg/ml、60 mg/ml～90 mg/ml、60 mg/ml～80 mg/ml、60 mg/ml～70 mg/ml、70 mg/ml～180 mg/ml、70 mg/ml～170 mg/ml、70 mg/ml～160 mg/ml、70 mg/ml～150 mg/ml、70 mg/ml～140 mg/ml、70 mg/ml～130 mg/ml、70 mg/ml～120 mg/ml、70 mg/ml～110 mg/ml、70 mg/ml～100 mg/ml、70 mg/ml～90 mg/ml、70 mg/ml～80 mg/ml、80 mg/ml～180 mg/ml、80 mg/ml～170 mg/ml、80 mg/ml～160 mg/ml、80 mg/ml～150 mg/ml

10

20

30

40

50

l、80mg/ml~140mg/ml、80mg/ml~130mg/ml、80mg/ml~120mg/ml、80mg/ml~110mg/ml、80mg/ml~100mg/ml、80mg/ml~90mg/ml、90mg/ml~180mg/ml、90mg/ml~170mg、90mg/ml~160mg/ml、90mg/ml~150mg/ml、90mg/ml~140mg/ml、90mg/ml~130mg/ml、90mg/ml~120mg/ml、90mg/ml~110mg/ml、90mg/ml~100mg/ml、100mg/ml~180mg/ml、100mg/ml~170mg、100mg/ml~160mg/ml、100mg/ml~150mg/ml、100mg/ml~140mg/ml、100mg/ml~130mg/ml、100mg/ml~120mg/ml、100mg/ml~110mg/ml、110mg/ml~180mg/ml、110mg/ml~170mg、110mg/ml~160mg/ml、110mg/ml~150mg/ml、110mg/ml~140mg/ml、110mg/ml~130mg/ml、110mg/ml~120mg/ml、120mg/ml~180mg/ml、120mg/ml~170mg、120mg/ml~160mg/ml、120mg/ml~150mg/ml、120mg/ml~140mg/ml、120mg/ml~130mg/ml、130mg/ml~180mg/ml、130mg/ml~170mg、130mg/ml~160mg/ml、130mg/ml~150mg/ml、130mg/ml~140mg/ml、140mg/ml~180mg/ml、140mg/ml~170mg/ml、140mg/ml~160mg/ml、140mg/ml~150mg/ml、150mg/ml~180mg/ml、150mg/ml~170mg/ml、150mg/ml~160mg/ml、160mg/ml~180mg/ml、160mg/ml~170mg/ml、及び170mg/ml~180mg/mlから選択される、実施形態27~35のいずれか1つに記載の方法

10

20

【0105】

実施形態38。前記医薬組成物は投与単位の形態であり、ここで、前記投与単位は、

a) 0.1ml~1.5ml、0.1ml~1.4ml、0.1ml~1.3ml、0.1ml~1.2ml、0.1ml~1.1ml、0.1ml~1.0ml、0.1ml~0.9ml、0.1ml~0.8ml、0.1ml~0.7ml、0.1ml~0.6ml、0.1ml~0.5ml、0.1ml~0.4ml、0.1ml~0.3ml、0.1ml~0.2ml、0.2ml~1.5ml、0.2ml~1.4ml、0.2ml~1.3ml、0.2ml~1.2ml、0.2ml~1.1ml、0.2ml~1.0ml、0.2ml~0.9ml、0.2ml~0.8ml、0.2ml~0.7ml、0.2ml~0.6ml、0.2ml~0.5ml、0.2ml~0.4ml、0.2ml~0.3ml、0.3ml~1.5ml、0.3ml~1.4ml、0.3ml~1.3ml、0.3ml~1.2ml、0.3ml~1.1ml、0.3ml~1.0ml、0.3ml~0.9ml、0.3ml~0.8ml、0.3ml~0.7ml、0.3ml~0.6ml、0.3ml~0.5ml、0.3ml~0.4ml、0.4ml~1.5ml、0.4ml~1.4ml、0.4ml~1.3ml、0.4ml~1.2ml、0.4ml~1.1ml、0.4ml~1.0ml、0.4ml~0.9ml、0.4ml~0.8ml、0.4ml~0.7ml、0.4ml~0.6ml、0.4ml~0.5ml、0.5ml~1.5ml、0.5ml~1.4ml、0.5ml~1.3ml、0.5ml~1.2ml、0.5ml~1.1ml、0.5ml~1.0ml、0.5ml~0.9ml、0.5ml~0.8ml、0.5ml~0.7ml、0.5ml~0.6ml、0.6ml~1.5ml、0.6ml~1.4ml、0.6ml~1.3ml、0.6ml~1.2ml、0.6ml~1.1ml、0.6ml~1.0ml、0.6ml~0.9ml、0.6ml~0.8ml、0.6ml~0.7ml、0.7ml~1.5ml、0.7ml~1.4ml、0.7ml~1.3ml、0.7ml~1.2ml、0.7ml~1.1ml、0.7ml~1.0ml、0.7ml~0.9ml、0.7ml~0.8ml、0.8ml~1.5ml、0.8ml~1.4ml、0.8ml~1.3

30

40

50

ml、0.8ml~1.2ml、0.8ml~1.1ml、0.8ml~1.0ml、0.8ml~0.9ml、0.9ml~1.5ml、0.9ml~1.4ml、0.9ml~1.3ml、0.9ml~1.2ml、0.9ml~1.1ml、0.9ml~1.0ml、1.0ml~1.5ml、1.0ml~1.4ml、1.0ml~1.3ml、1.0ml~1.2ml、1.0ml~1.1ml、1.1ml~1.5ml、1.1ml~1.4ml、1.1ml~1.3ml、1.1ml~1.2ml、1.2ml~1.5ml、1.2ml~1.4ml、1.2ml~1.3ml、1.3ml~1.5ml、1.3ml~1.4ml、1.4ml~1.5ml、及び

b) 約0.1ml~約1.5ml、約0.1ml~約1.4ml、約0.1ml~約1.3ml、約0.1ml~約1.2ml、約0.1ml~約1.1ml、約0.1ml~約1.0ml、約0.1ml~約0.9ml、約0.1ml~約0.8ml、約0.1ml~約0.7ml、約0.1ml~約0.6ml、約0.1ml~約0.5ml、約0.1ml~約0.4ml、約0.1ml~約0.3ml、約0.1ml~約0.2ml、約0.2ml~約1.5ml、約0.2ml~約1.4ml、約0.2ml~約1.3ml、約0.2ml~約1.2ml、約0.2ml~約1.1ml、約0.2ml~約1.0ml、約0.2ml~約0.9ml、約0.2ml~約0.8ml、約0.2ml~約0.7ml、約0.2ml~約0.6ml、約0.2ml~約0.5ml、約0.2ml~約0.4ml、約0.2ml~約0.3ml、約0.3ml~約1.5ml、約0.3ml~約1.4ml、約0.3ml~約1.3ml、約0.3ml~約1.2ml、約0.3ml~約1.1ml、約0.3ml~約1.0ml、約0.3ml~約0.9ml、約0.3ml~約0.8ml、約0.3ml~約0.7ml、約0.3ml~約0.6ml、約0.3ml~約0.5ml、約0.3ml~約0.4ml、約0.4ml~約1.5ml、約0.4ml~約1.4ml、約0.4ml~約1.3ml、約0.4ml~約1.2ml、約0.4ml~約1.1ml、約0.4ml~約1.0ml、約0.4ml~約0.9ml、約0.4ml~約0.8ml、約0.4ml~約0.7ml、約0.4ml~約0.6ml、約0.4ml~約0.5ml、約0.5ml~約1.5ml、約0.5ml~約1.4ml、約0.5ml~約1.3ml、約0.5ml~約1.2ml、約0.5ml~約1.1ml、約0.5ml~約1.0ml、約0.5ml~約0.9ml、約0.5ml~約0.8ml、約0.5ml~約0.7ml、約0.5ml~約0.6ml、約0.6ml~約1.5ml、約0.6ml~約1.4ml、約0.6ml~約1.3ml、約0.6ml~約1.2ml、約0.6ml~約1.1ml、約0.6ml~約1.0ml、約0.6ml~約0.9ml、約0.6ml~約0.8ml、約0.6ml~約0.7ml、約0.7ml~約1.5ml、約0.7ml~約1.4ml、約0.7ml~約1.3ml、約0.7ml~約1.2ml、約0.7ml~約1.1ml、約0.7ml~約1.0ml、約0.7ml~約0.9ml、約0.7ml~約0.8ml、約0.8ml~約1.5ml、約0.8ml~約1.4ml、約0.8ml~約1.3ml、約0.8ml~約1.2ml、約0.8ml~約1.1ml、約0.8ml~約1.0ml、約0.8ml~約0.9ml、約0.9ml~約1.5ml、約0.9ml~約1.4ml、約0.9ml~約1.3ml、約0.9ml~約1.2ml、約0.9ml~約1.1ml、約0.9ml~約1.0ml、約1.0ml~約1.5ml、約1.0ml~約1.4ml、約1.0ml~約1.3ml、約1.0ml~約1.2ml、約1.0ml~約1.1ml、約1.1ml~約1.5ml、約1.1ml~約1.4ml、約1.1ml~約1.3ml、約1.1ml~約1.2ml、約1.2ml~約1.5ml、約1.2ml~約1.4ml、約1.2ml~約1.3ml、約1.3ml~約1.5ml、約1.3ml~約1.4ml、及び約1.4ml~約1.5ml

から選択される容量により特徴付けられる、実施形態27~37のいずれか1つに記載の方法。

【0106】

実施形態39。前記医薬組成物の初回用量及び第2の用量を投与することを含む、実施形態27~38のいずれか1つに記載の方法。

10

20

30

40

50

【0107】

実施形態40。前記初回用量と前記第2の用量の間に5日、10日、15日、20日、25日、30日、35日または40日の間隔が置かれる、実施形態39に記載の方法。

【0108】

実施形態41。前記初回用量と前記第2の用量の間に20日、21日、22日、23日、24日、25日、26日、27日、28日、29日、30日、31日、32日、33日、34日、35日、36日、37日、38日、39日または40日の間隔が置かれる、実施形態39に記載の方法。

【0109】

実施形態42。前記初回用量と前記第2の用量の間に1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、または10週間の間隔が置かれる、実施形態39に記載の方法。

10

【0110】

実施形態43。前記初回用量と前記第2の用量の間に1か月、2か月、3か月、4か月、5か月、または6か月の間隔が置かれる、実施形態39に記載の方法。

【0111】

実施形態44。前記医薬組成物を月1回またはほぼ月1回投与することを含む、実施形態39に記載の方法。

【0112】

実施形態45。前記医薬組成物を、少なくとも2か月間、少なくとも3か月間、少なくとも4か月間、少なくとも5か月間、または少なくとも6か月間投与することを含む、実施形態44に記載の方法。

20

【0113】

実施形態46。前記医薬組成物を週1回またはほぼ週1回投与することを含む、実施形態39に記載の方法。

【0114】

実施形態47。前記医薬組成物を前記動物に、週1回またはほぼ週1回にて2週間未満、3週間未満、4週間未満、5週間未満、6週間未満、8週間未満、12週間未満、16週間未満、または20週間未満投与することを含む、実施形態46に記載の方法。

【0115】

実施形態48。投与することは、前記動物で皮下注射を実施することを含む、実施形態27～47のいずれか1つに記載の方法。

30

【0116】

実施形態49。投与することは自己投与を含む、実施形態27～48のいずれか1つに記載の方法。

【0117】

実施形態50。投与することは、前記動物で静脈内注射を実施することを含む、実施形態27～47のいずれか1つに記載の方法。

【0118】

実施形態51。前記医薬組成物を少なくとも1回、少なくとも2回、少なくとも3回、少なくとも4回、少なくとも5回、少なくとも6回、少なくとも8回、または少なくとも10回投与することを含む、実施形態27～50のいずれか1つに記載の方法。

40

【0119】

実施形態52。前記医薬組成物を20回未満、15回未満、10回未満、または5回未満投与することを含む、実施形態27～50のいずれか1つに記載の方法。

【0120】

実施形態53。前記動物は、血栓塞栓性病態にあると同定されているかまたは血栓塞栓性病態になるリスクがあると同定されている、実施形態27～52のいずれか1つに記載の方法。

【0121】

50

実施形態 5 4。前記動物を、血栓塞栓性病態であるかまたは血栓塞栓性病態になるリスクがあると同定することをさらに含む、実施形態 5 3 に記載の方法。

【0122】

実施形態 5 5。前記動物は、末期腎疾患（ESRD）、慢性腎臓病（CKD）、及び冠動脈疾患（CAD）から選択される疾患に罹患していると同定されている、または ESRD、CKD、及び CAD から選択される疾患のリスクがあると同定されている、実施形態 2 7～5 4 のいずれか 1 つに記載の方法。

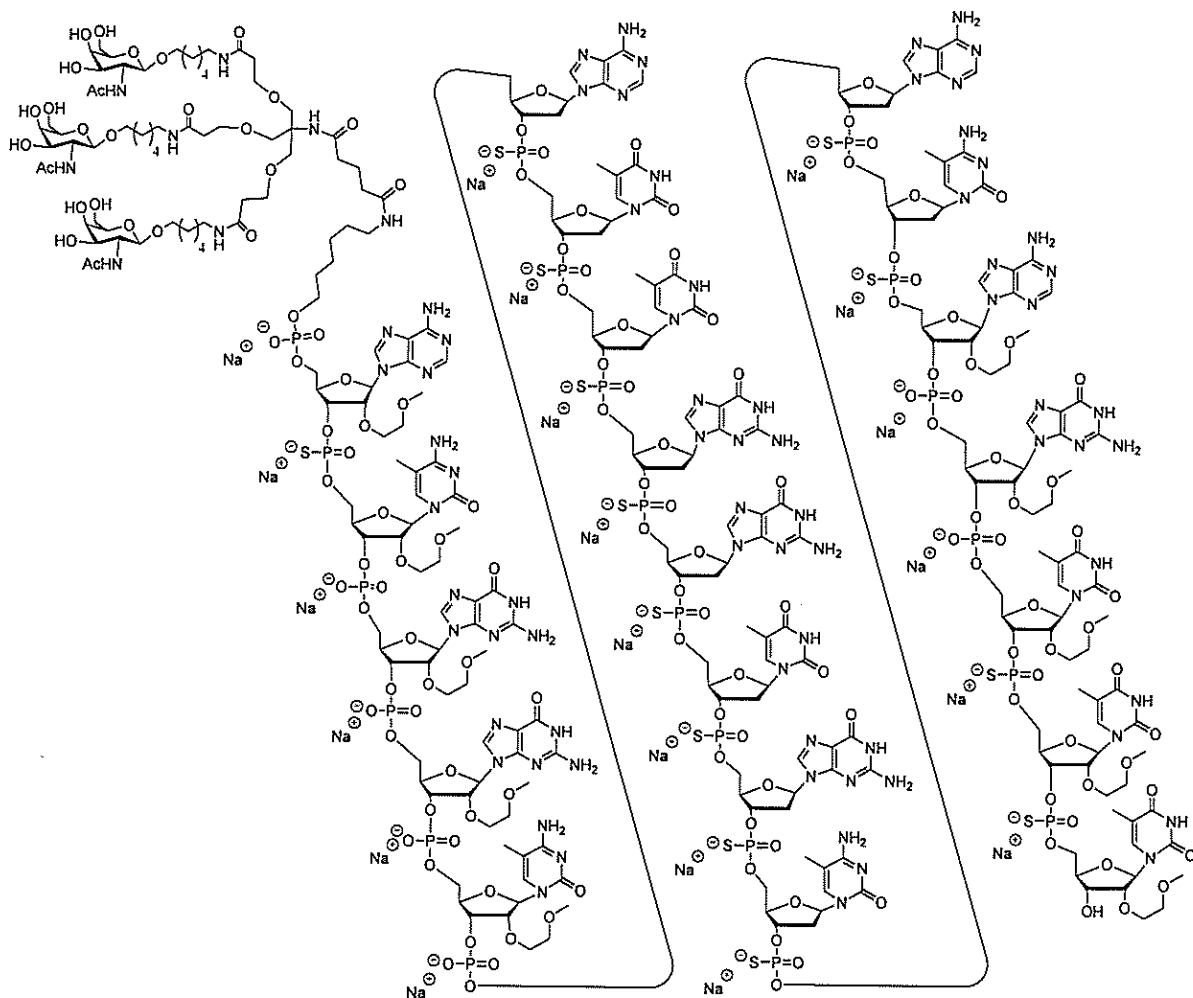
【0123】

実施形態 5 6。前記動物を前記疾患に罹患していると同定すること、または前記動物を前記疾患に罹患するリスクがあると同定することをさらに含む、実施形態 5 5 に記載の方法。

【0124】

実施形態 5 7。以下の式

【化 6】



（配列番号 3）

に従ったオリゴマー化合物の初回用量及び第 2 の用量を投与することを含む方法であって、前記初回用量と前記第 2 の用量の間に 20～40 日の間隔が置かれ、かつ、前記オリゴマー化合物は、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、または約 100 mg の前記オリゴマー化合物と、約 0.4 ml、約 0.5 ml、約 0.6 ml、約 0.7 ml、約 0.8 ml、約 0.9 ml、または約 1 ml の薬理的に許容される担体もしくは希釈剤とからなるかまたは本質的にそれからなる投与単位の形態である、

前記方法。

【0125】

実施形態58。前記初回用量と前記第2の用量の間に27～32日の間隔が置かれ、かつ、前記投与単位は、75mg～85mgの前記オリゴマー化合物と、0.7ml～0.9mlの前記薬理学的に許容される担体または希釈剤とからなるかまたは本質的にそれからなる、実施形態57に記載の方法。

【0126】

実施形態59。前記投与単位は、約80mgの前記オリゴマー化合物と、約0.8mlの前記薬理学的に許容される担体または希釈剤とからなるかまたは本質的にそれからなる、実施形態57に記載の方法。

10

【0127】

実施形態60。動物に投与単位を月1回投与することを含む方法であって、前記投与単位は、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と、薬理学的に許容される担体または希釈剤とからなるかまたは本質的にそれからなり、かつ、前記オリゴマー化合物の濃度は80mg/ml～120mg/mlである、前記方法。

【0128】

実施形態61。動物に投与単位を月1回投与することを含む方法であって、前記投与単位は、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と、薬理学的に許容される担体または希釈剤とからなるかまたは本質的にそれからなり、かつ、前記オリゴマー化合物の濃度は約100mg/mlである、前記方法。

20

【0129】

実施形態62。前記薬理学的に許容される担体または希釈剤はリン酸緩衝食塩水である、実施形態57～61のいずれか1つに記載の方法。

【0130】

実施形態63。請求項1～5のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物を含む凍結乾燥粉末。

【0131】

I. 特定のオリゴヌクレオチド

特定の実施形態では、本明細書では、連結ヌクレオシドからなるオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物を提供する。オリゴヌクレオチドは非修飾オリゴヌクレオチド（RNAまたはDNA）であっても修飾オリゴヌクレオチドであってもよい。修飾オリゴヌクレオチドは、非修飾RNAまたは非修飾DNAに対し少なくとも1つの修飾を含む。すなわち、修飾オリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの修飾ヌクレオシド（修飾糖部分及び／または修飾核酸塩基を含む）及び／または少なくとも1つの修飾ヌクレオシド間結合を含む。

30

【0132】

A. 特定の修飾ヌクレオシド

修飾ヌクレオシドは、修飾糖部分、または修飾核酸塩基、または修飾糖部分及び修飾核酸塩基の両方を含む。

【0133】

1. 特定の糖部分

特定の実施形態では、修飾糖部分は非二環式修飾糖部分である。特定の実施形態では、修飾糖部分は二環式または三環式の糖部分である。特定の実施形態では、修飾糖部分は糖代替物である。そのような糖代替物は、他の種類の修飾糖部分の置換に対応する1つ以上の置換を含んでよい。

40

【0134】

特定の実施形態では、修飾糖部分は、フラノシル環の2個の原子を架橋して二環式構造を形成することのない置換基を1つ以上有するフラノシル環を含む非二環式修飾糖部分である。そのような架橋を形成しない置換基はフラノシルの任意の位置にあってよく、2'位、4'位、及び／または5'位における置換基が含まれるが、これに限定されるものでは

50

ない。特定の実施形態では、非二環式修飾糖部分の1つ以上の非架橋形成置換基は分岐している。非二環式修飾糖部分に好適な2'-置換基の例には、2'-F、2'-OCH₃（「OMe」または「O-メチル」）、及び2'-O(CH₂)₂OCH₃（「MOE」）が含まれるが、これに限定されるものではない。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、アルカリール、アラルキル、O-アルカリール、O-アラルキル、O(CH₂)₂SCH₃、O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n)またはOCH₂C(=O)-N(R_m)(R_n)（その場合、各R_m及びR_nは独立してH、アミノ保護基、または置換もしくは非置換のC₁-C₁₀アルキルである）、ならびに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に記載の2'-置換基の中から選択される。これらの2'-置換基の特定の実施形態はさらに、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(NO₂)、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の中から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され得る。非二環式修飾糖部分に好適な4'-置換基の例には、アルコキシ（例えば、メトキシ）、アルキル、及びManoharan et al., WO 2015/106128に記載のものが含まれるが、これに限定されるものではない。非二環式修飾糖部分に好適な5'-置換基の例には、5'-メチル(RまたはS)、5'-ビニル、及び5'-メトキシが含まれるが、これに限定されるものではない。特定の実施形態では、非二環式修飾糖部分は、2つ以上の非架橋形成糖置換基、例えば、2'-F-5'-メチル糖部分ならびにMigawa et al., WO 2008/101157及びRajeev et al., US 2013/0203836に記載の修飾糖部分及び修飾ヌクレオシドなどを含む。

【0135】

特定の実施形態では、2'-置換非二環式修飾ヌクレオシドは、F、NH₂、N₃、OCF₃、OCH₃、O(CH₂)₃NH₂、CH₂CH=CH₂、OCH₂CH=CH₂、OCH₂CH₂OCH₃、O(CH₂)₂SCH₃、O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n)、O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂、及びN-置換アセトアミド(OCH₂C(=O)-N(R_m)(R_n))から選択される非架橋形成2'-置換基を含む糖部分を含み、その場合、各R_m及びR_nは独立してH、アミノ保護基、または置換もしくは非置換のC₁-C₁₀アルキルである。

【0136】

特定の実施形態では、2'-置換ヌクレオシドの非二環式修飾ヌクレオシドは、F、OCF₃、OCH₃、OCH₂CH₂OCH₃、O(CH₂)₂SCH₃、O(CH₂)₂ON(CH₃)₂、O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂、及びOCH₂C(=O)-N(H)CH₃（「NMA」）から選択される非架橋形成2'-置換基を含む糖部分を含む。

【0137】

特定の実施形態では、2'-置換非二環式修飾ヌクレオシドは、F、OCH₃、及びOCH₂CH₂OCH₃から選択される非架橋形成2'-置換基を含む糖部分を含む。

【0138】

特定の修飾糖部分は、フラノシル環の2個の原子に架橋を形成して第2の環を形成し、二環式糖部分を生じさせる置換基を含む。特定のそのような実施形態では、二環式糖部分は、フラノース環原子の4'位と2'位の間の架橋を含む。そのような4'位から2'位に架橋を形成する糖置換基の例には、4'-CH₂-2'、4'-(CH)₂-2'、4'-(CH₂)₃-2'、4'-CH-O-2'（「LNA」）、4'-CH-S-2'、4'-(C

$H_2) 2-O-2'$ (「ENA」)、 $4'-CH(CH_3)-O-2'$ (「拘束エチル」または「cEt」と呼ぶ)、 $4'-CH_2-O-CH_2-2'$ 、 $4'-CH_2-N(R)-2'$ 、 $4'-CH(CH_2OCH_3)-O-2'$ (「拘束MOE」または「cMOE」) 及びその類似体 (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)、 $4'-C(CH_3)(CH_3)-O-2'$ 及びその類似体 (例えば、Seth et al., U. S. 8, 278, 283 を参照のこと)、 $4'-CH_2-N(OCH_3)-2'$ 及びその類似体 (例えば、Prakash et al., U. S. 8, 278, 425 を参照のこと)、 $4'-CH_2-O-N(CH_3)-2'$ (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)、 $4'-CH_2-C(H)(CH_3)-2'$ (例えば、Zhou, et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134 を参照のこと)、 $4'-CH_2-C(=CH_2)-2'$ 及びその類似体 (例えば、Seth et al., U. S. 8, 278, 426 を参照のこと)、 $4'-C(R_a R_b)-N(R)-O-2'$ 、 $4'-C(R_a R_b)-O-N(R)-2'$ 、 $4'-CH-O-N(R)-2'$ 、ならびに $4'-CH-N(R)-O-2'$ (ここで、各 R 、 R_a 、及び R_b は独立して H 、保護基、または C_1-C_{12} アルキルである) (例えば、Imanishi et al., U. S. 7, 427, 672 を参照のこと) が含まれるが、これに限定されるものではない。

10

20

【0139】

特定の実施形態では、そのような $4'$ 位から $2'$ 位への架橋は、独立して、 $-[C(R_a)(R_b)]_n-$ 、 $-[C(R_a)(R_b)]_n-O-$ 、 $-C(R_a)=C(R_b)-$ 、 $-C(R_a)=N-$ 、 $C(=NR_a)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-$ 、 $-Si(R_a)_2-$ 、 $-S(=O)_x-$ 、及び $-N(R_a)-$ から独立して選択される 1 ~ 4 の連結した基を含み、

ここで、

x は 0、1、または 2 であり、

n は 1、2、3、または 4 であり、

R_a 及び R_b は独立して H 、保護基、ヒドロキシル、 C_1-C_{12} アルキル、置換 C_1-C_{12} アルキル、 C_2-C_{12} アルケニル、置換 C_2-C_{12} アルケニル、 C_2-C_{12} アルキニル、置換 C_2-C_{12} アルキニル、 C_5-C_{20} アリール、置換 C_5-C_{20} 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、 C_5-C_7 脂環式ラジカル、置換 C_5-C_7 脂環式ラジカル、ハロゲン、 OJ_1 、 NJ_1J_2 、 SJ_1 、 N_3 、 $COOJ_1$ 、アシル ($C(=O)-H$)、置換アシル、 CN 、スルホニル ($S(=O)_2-J_1$)、またはスルホキシル ($S(=O)-J_1$) であり、かつ各 J_1 及び J_2 は独立して H 、 C_1-C_{12} アルキル、置換 C_1-C_{12} アルキル、 C_2-C_{12} アルケニル、置換 C_2-C_{12} アルケニル、 C_2-C_{12} アルキニル、置換 C_2-C_{12} アルキニル、 C_5-C_{20} アリール、置換 C_5-C_{20} 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、 C_1-C_{12} アミノアルキル、置換 C_1-C_{12} アミノアルキル、または保護基である。

30

40

【0140】

さらに二環式糖部分は当該技術分野で公知であり、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、Kumar et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222、Singh et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039、Sri va

50

stava et al., J. Am. Chem. Soc., 20017, 129, 8362-8379、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 Ramasamy et al., U. S. 6, 525, 191、Torsten et al., WO2004/106356、Wengel et al., WO1999/014226、Seth et al., WO2007/134181、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、ならびに米国特許公開第US2008/0039618号 (Allerson et al.) 及び第US2015/0191727号 (Migawa et al.) を参照のこと。

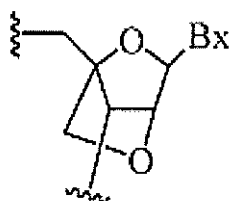
10

20

【0141】

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が組み込まれているヌクレオシドはさらに異性立体配置により定義される。例えば、LNAヌクレオシド（本明細書に記載）は、 α -L立体配置にあっても β -D立体配置にあってもよい。

【化7】



LNA (β -D- 立体配置)

架橋 = 4'-CH₂-O-2'



α -L-LNA (α -L- 立体配置)

架橋 = 4'-CH₂-O-2'

30

α -L-メチレンオキシ (4'-CH₂-O-2') または α -L-LNA二環式ヌクレオシドは、アンチセンス活性を示すオリゴヌクレオチドに組み込まれてきている (Frieden et al., Nucleic Acids Research, 2003, 21, 6365-6372)。本明細書では、二環式ヌクレオシドの一般説明には両方の異性立体配置が含まれる。本明細書の例示的实施形態で具体的な二環式ヌクレオシド（例えば、LNAまたはcEt）の位置が同定されている場合、特に明記しない限り、それらは β -D立体配置にある。

40

【0142】

特定の実施形態では、修飾糖部分は、1つ以上の非架橋形成糖置換基及び1つ以上の架橋形成糖置換基（例えば、5'-置換糖及び4'-2'架橋糖）を含む。

【0143】

特定の実施形態では、修飾糖部分は糖代替物である。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、炭素または窒素原子などで置き換えられる。特定のそのような実施形態では、そのような修飾糖部分は、本明細書に記載する架橋形成置換基

50

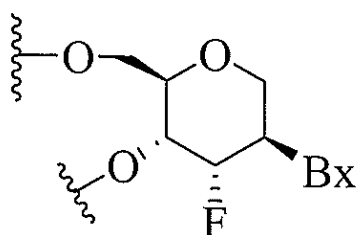
及び／または非架橋形成置換基も含む。例えば、特定の糖代替物は、4' - 硫黄原子ならびに2' 位での置換（例えば、Bhat et al., U.S. 7, 875, 733 及び Bhat et al., U.S. 7, 939, 677 を参照のこと）及び／または5' 位での置換を含む。

【0144】

特定の実施形態では、糖代替物は、5個の原子以外を有する環を含む。例えば、特定の実施形態では、糖代替物は6員の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をさらに修飾または置換してよい。そのような修飾テトラヒドロピランを含むヌクレオシドには、ヘキシトール核酸（「HNA」）、アニトール核酸（「ANA」）、マニトール核酸（「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 :

10

【化8】



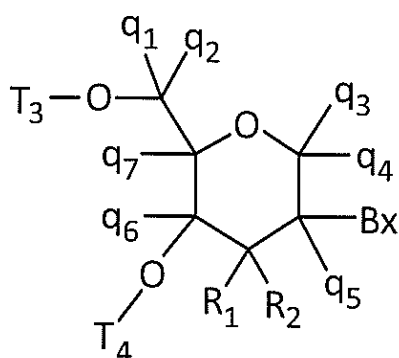
20

F-HNA

（「F-HNA」、例えば、Swayze et al., U.S. 8, 088, 904、Swayze et al., U.S. 8, 440, 803、Swayze et al., U.S. 8, 796, 437、及び Swayze et al., U.S. 9, 005, 906 を参照のこと；F-HNAは、F-THPまたは3'-フルオロテトラヒドロピランとも呼ばれ得る）、及び式

【化9】

30



40

[式中、独立して、前記修飾THPヌクレオシドの各々では、

Bxは核酸塩基部分であり、

T3及びT4は、それぞれ独立して、修飾THPヌクレオシドとオリゴヌクレオチドの残りの部分とを連結するヌクレオシド間連結基であるか、またはT3及びT4のうち一方は修飾THPヌクレオシドとオリゴヌクレオチドの残りの部分とを連結するヌクレオシド間連結基であり、T3及びT4のもう一方はH、ヒドロキシル保護基、連結された結合基、または5'末端基もしくは3'末端基であり、

q1、q2、q3、q4、q5、q6及びq7は、それぞれ独立して、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、

50

C₂－C₆アルキニル、または置換C₂－C₆アルキニルであり、

R₁及びR₂の各々は、水素、ハロゲン、置換または非置換アルコキシ、N J₁ J₂、S J₁、N₃、O C (=X) J₁、O C (=X) N J₁ J₂、N J₃ C (=X) N J₁ J₂、及びC Nの中から独立して選択され、ここで、Xは、O、SまたはN J₁であり、各J₁、J₂、及びJ₃は独立してHまたはC₁－C₆アルキルである]

を有するさらなる修飾THP化合物を含むヌクレオシドが含まれるが、これに限定されるものではない。

【0145】

特定の実施形態では、q₁、q₂、q₃、q₄、q₅、q₆及びq₇はそれぞれHである修飾THPヌクレオシドを提供する。特定の実施形態では、q₁、q₂、q₃、q₄、q₅、q₆及びq₇のうち少なくとも1つはH以外である。特定の実施形態では、q₁、q₂、q₃、q₄、q₅、q₆及びq₇のうち少なくとも1つはメチルである。特定の実施形態では、R₁及びR₂の一方がFである修飾THPヌクレオシドを提供する。特定の実施形態では、R₁はF、R₂はHであり、特定の実施形態では、R₁はメトキシ、R₂はHであり、特定の実施形態では、R₁はメトキシエトキシ、R₂はHである。

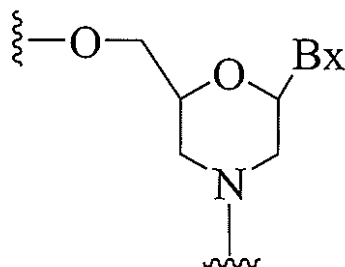
10

【0146】

特定の実施形態では、糖代替物は、原子を5個以上及びヘテロ原子を2個以上有する環を含む。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での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、ならびにSummerton 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）。ここで使用される場合、用語「モルホリノ」とは、以下の構造

20

【化10】



30

を有する糖代替物を意味する。特定の実施形態では、例えば、さまざまな置換基を加えるかまたはさまざまな置換基を上記のモルホリノ構造から改変することなどによってモルホリノを修飾してよい。そのような糖代替物を本明細書では「修飾モルホリノ」と呼ぶ。

【0147】

特定の実施形態では、糖代替物は非環式部分を含む。そのような非環式糖代替物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）、ならびにManoharan et al., WO2011/133876に記載のヌクレオシド及びオリゴヌクレオチドが含まれるが、これに限定されるものではない。

40

【0148】

他の多くの二環式及び三環式の糖及び糖代替物環系が当該技術分野で公知であり、修飾ヌクレオシドに使用することができる（例えば、総説：Leumann, Bioorg. Med. Chem., 2002, 10, 841－854を参照のこと）。

【0149】

2. 特定の修飾核酸塩基

50

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、非修飾核酸塩基を含む1つ以上のヌクレオシドを含む。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、修飾核酸塩基を含む1つ以上のヌクレオシドを含む。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、脱塩基ヌクレオシドと呼ばれる、核酸塩基を含まないヌクレオシドを1つ以上含む。

【0150】

特定の実施形態では、修飾核酸塩基は、5-置換ピリミジン、6-アザピリミジン、アルキル置換ピリミジンまたはアルキニル置換ピリミジン、アルキル置換プリン、ならびにN-2置換プリン、N-6置換プリン及びO-6置換プリンから選択される。特定の実施形態では、修飾核酸塩基は、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、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(ブソイドウラシル)、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-ブロモ、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、ユニバーサル塩基、疎水性塩基、非選択的(promiscuous)塩基、サイズ拡張(size-expanded)塩基、ならびにフッ素化された塩基から選択される。さらに修飾された核酸塩基には、三環式ピリミジン、例えば、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)などが含まれる。修飾核酸塩基には、プリン塩基またはピリミジン塩基が他の複素環、例えば、7-デアザーアデニン、7-デアザグアノシン、2-アミノピリジン及び2-ピリドンなどで置き換えられるものも含まれ得る。さらなる核酸塩基には、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、Englisch et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613、Sanghvi, Y. S., 第15章, Antisense Research and Applications, Crooke, S. T. and Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273-288に開示されるもの、ならびにAntisense Drug Technology、第6章及び第15章、Crooke S. T., Ed., CRC Press, 2008, 163-166及び442-443に開示されるものが含まれる。

【0151】

上述の修飾核酸塩基及び他の修飾核酸塩基のうちいくつかについて調製を教示する刊行物には、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., 6, 166, 199、及びMatteucci et al., U. S. 6, 005, 096が含まれるが、これに限定されない。

10

【0152】

3. 特定の修飾ヌクレオシド間結合

特定の実施形態では、任意のヌクレオシド間結合を使用して修飾オリゴヌクレオチドのヌクレオシドを共に連結させてよい。ヌクレオシド間連結基の主な2種類はリン原子の有無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には、ホスホジエステル（「 $P=O$ 」）（非修飾結合もしくは天然に生じる結合またはリン酸結合とも呼ぶ）、ホスホトリエステル、メチルホスホナート、ホスホルアミダート、及びホスホロチオアート（「 $P=S$ 」）、及びホスホロジチオアート（「 $HS-P=S$ 」）が含まれるが、これに限定されるものではない。代表的なリン不含ヌクレオシド間連結基には、メチレンメチルイミノ（ $-CH_2-N(CH_3)-O-CH_2-$ ）、チオジエステル、チオノカルバマート（ $-O-C(=O)(NH)-S-$ ）、シロキサン（ $-O-SiH_2-O-$ ）、及びN, N'-ジメチルヒドラジン（ $-CH_2-N(CH_3)-N(CH_3)-$ ）が含まれるが、これに限定されるものではない。修飾ヌクレオシド間結合、天然に生じるホスホジエステル結合に比べ、オリゴヌクレオチドのヌクレアーゼ耐性を改変する、典型的には増強させるために使用することができる。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は、ラセミ混合物としても、別々の鏡像異性体としても調製することができる。リン含有及びリン不含のヌクレオシド間結合の調製方法は当業者に周知である。

20

30

【0153】

キラル中心を有する代表的ヌクレオシド間結合には、アルキルホスホナート及びホスホロチオアートが含まれるが、これに限定されるものではない。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も、また特定の立体化学配置をしたホスホロチオアート結合を含む修飾オリゴヌクレオチドの集団としても調製することができる。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アートヌクレオシド間結合を含み、ここで、ホスホロチオアートヌクレオシド間結合はすべてステレオランダムである。そのような修飾オリゴヌクレオチドは、各ホスホロチオアート結合の立体化学配置がランダムに選択される合成方法を使用して作製することができる。それにもかかわらず、当業者には十分に理解されるように、それぞれ個々のオリゴヌクレオチド分子のそれぞれ個々のホスホロチオアートには定義された立体配置がある。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの集団は、独立して選択される特定の立体化学配置にある特定のホスホロチオアートヌクレオシド間結合を1つ以上含む修飾オリゴヌクレオチドが豊富である。特定の実施形態では、特定の立体配置の特定のホスホロチオアート結合は、集団の分子の少なくとも65%に存在する。特定の実施形態では、特定の立体配置の特定のホスホロチオアート結合は、集団の分子の少なくとも70%に存在する。特定の実施形態では、特定の立体配置の特定のホスホロチオアート結合は、集団

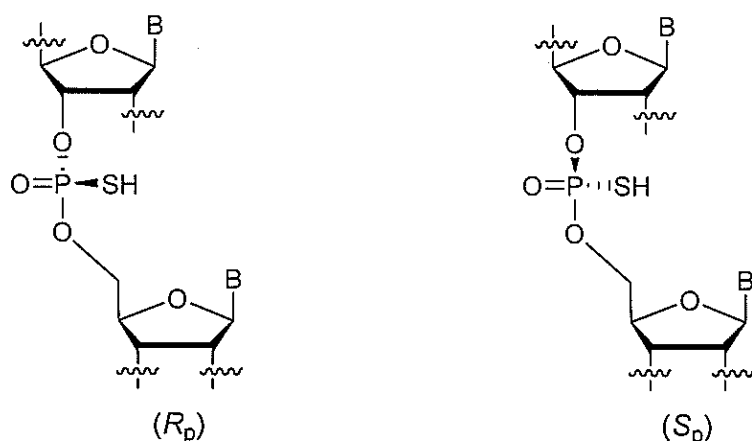
40

50

の分子の少なくとも90%に存在する。特定の実施形態では、特定の立体配置の特定のホスホロチオアート結合は、集団の分子の少なくとも99%に存在する。修飾オリゴヌクレオチドのそのようなキラルが豊富な集団は、当該技術分野で公知の合成方法、例えば、Okamoto et al., JACS 125, 8307 (2003)、Wan et al. Nuc. Acid. Res. 42, 13456 (2014)、及びWO2017/015555などに記載の方法を使用して作製することができる。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの集団は、(Sp)立体配置にある指示ホスホロチオアートを少なくとも1つ有する修飾オリゴヌクレオチドが豊富である。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの集団は、(Rp)立体配置にあるホスホロチオアートを少なくとも1つ有する修飾オリゴヌクレオチドが豊富である。特定の実施形態では、(Rp)ホスホロチオアート及び／または(Sp)ホスホロチオアートを含む修飾オリゴヌクレオチドはそれぞれ、以下の式

10

【化11】



20

の1つ以上を含み、ここで、「B」は核酸塩基を示す。特に明記しない限り、本明細書に記載する修飾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も、特定の立体化学配置でもあり得る。

【0154】

30

中性ヌクレオシド間結合には、限定することなく、ホスホトリエステル、メチルホスホナート、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、及びチオホルムアセタール (3'-S-CH₂-O-5') が含まれる。さら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)、カルボン酸エステル、カルボキサミド、硫化物、スルホン酸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; 第3章及び第4章、40-65を参照のこと)。さらなる中性ヌクレオシド間結合には、N、O、S及びCH₂の構成成分部を混合で含む非イオン結合が含まれる。

40

【0155】

B. 特定のモチーフ

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、修飾糖部分を含む修飾ヌクレオシドを1つ以上含む。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、修飾核酸塩基を含む修飾ヌクレオシドを1つ以上含む。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、修飾ヌクレオシド間結合を1つ以上含む。そのような実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの、修飾、非修飾、及び異なる修飾の、糖部分、核酸塩基、及び／またはヌクレオシド間結合がパターンまたはモチーフを定義する。特定の実施形態では、糖部分、核酸塩基、

50

及びヌクレオシド間結合のパターンはそれぞれ互いに独立している。したがって、修飾オリゴヌクレオチドはその糖モチーフ、核酸塩基モチーフ及び／またはヌクレオシド間結合モチーフによって表され得る（本明細書で使用する場合、核酸塩基モチーフは、核酸塩基の配列とは独立して核酸塩基に対する修飾を表す）。

【0156】

1. 特定の糖モチーフ

特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、定義されたパターンまたは糖モチーフでオリゴヌクレオチドまたはその領域に沿って配された1種以上の修飾糖及び／または非修飾糖部分を含む。特定の例では、そのような糖モチーフには本明細書で論じる糖修飾のうち任意のものが含まれるが、これに限定されるものではない。

10

【0157】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドはギャップマーモチーフを有する領域を含むかまたはそれからなり、ギャップマーモチーフは、2つの外部領域すなわち「ウイング」と、中央領域すなわち内部領域すなわち「ギャップ」とにより定義される。ギャップマーモチーフ（5'-ウイング、ギャップ、及び3'-ウイング）のかかる3つの領域は連続するヌクレオシド配列を形成し、ここで、ウイング各々のヌクレオシドの糖部分の少なくともいくつかは、ギャップのヌクレオシドの糖部分の少なくともいくつかとは異なる。具体的には、少なくとも、各ウイングでギャップに最も近いヌクレオシド（5'-ウイングの最も3'端のヌクレオシド及び3'-ウイングの最も5'端のヌクレオシド）の糖部分は、隣接するギャップヌクレオシドの糖部分とは異なり、これによりウイングとギャップとの間の境界（すなわち、ウイング／ギャップ接合部）が定義される。特定の実施形態では、ギャップ内部の糖部分は互いに同じである。特定の実施形態では、ギャップには、ある糖部分が、そのギャップの他の1つ以上のヌクレオシドの糖部分とは異なっている1つ以上のヌクレオシドが含まれる。特定の実施形態では、2つのウイングの糖モチーフは互いに同じである（対称ギャップマー）。特定の実施形態では、5'-ウイングの糖モチーフは3'-ウイングの糖モチーフとは異なる（非対称ギャップマー）。

20

【0158】

特定の実施形態では、ギャップマーの両ウイングは1～5のヌクレオシドを含む。特定の実施形態では、ギャップマーの各ウイングの各ヌクレオシドは修飾ヌクレオシドである。特定の実施形態では、ギャップマーの各ウイングの少なくとも1つのヌクレオシドは修飾ヌクレオシドである。特定の実施形態では、ギャップマーの各ウイングの少なくとも2つのヌクレオシドは修飾ヌクレオシドである。特定の実施形態では、ギャップマーの各ウイングの少なくとも3つのヌクレオシドは修飾ヌクレオシドである。特定の実施形態では、ギャップマーの各ウイングの少なくとも4つのヌクレオシドは修飾ヌクレオシドである。

30

【0159】

特定の実施形態では、ギャップマーのギャップは7～12のヌクレオシドを含む。特定の実施形態では、ギャップマーのギャップの各ヌクレオシドは非修飾2'-デオキシヌクレオシドである。

【0160】

特定の実施形態では、ギャップマーはデオキシギャップマーである。実施形態において、各ウイング／ギャップ接合部のギャップ側にあるヌクレオシドは非修飾2'-デオキシヌクレオシドであり、各ウイング／ギャップ接合部のウイング側にあるヌクレオシドは修飾ヌクレオシドである。特定の実施形態では、ギャップの各ヌクレオシドは非修飾2'-デオキシヌクレオシドである。特定の実施形態では、ギャップマーの各ウイングの各ヌクレオシドは修飾ヌクレオシドである。

40

【0161】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、完全修飾糖モチーフを有する領域を含むかまたはそれからなる。そのような実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの完全修飾領域の各ヌクレオシドは修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオ

50

チド全体の各ヌクレオシドは修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは完全修飾糖モチーフを有する領域を含むかまたはそれからなり、ここで、完全修飾領域内の各ヌクレオシドは同じ修飾糖部分を含み、本明細書では均一修飾糖モチーフと呼ぶ。特定の実施形態では、完全修飾オリゴヌクレオチドは均一修飾オリゴヌクレオチドである。特定の実施形態では、均一修飾の各ヌクレオシドは同じ2'-修飾を含む。

【0162】

本明細書では、ギャップマーの3つの領域の長さ（ヌクレオシドの数）は、[5'-ウイングのヌクレオシド数] - [ギャップのヌクレオシド数] - [3'-ウイングのヌクレオシド数] という表記を使用して記載され得る。したがって、5-10-5ギャップマーは、各ウイングの5つの連結ヌクレオシド及びギャップの10の連結ヌクレオシドからなる。そのような術語に特定の修飾が続く場合、その修飾は、各ウイングの各糖部分における修飾であり、ギャップヌクレオシドは非修飾デオキシヌクレオシド糖を含む。したがって、5-10-5MOEギャップマーは、5'-ウイングにおける5つの連結したMOE修飾ヌクレオシド、ギャップにおける10の連結したデオキシヌクレオシド、及び3'-ウイングにおける5つの連結したMOEヌクレオシドからなる。

10

【0163】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは5-10-5MOEギャップマーである。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは3-10-3BNAギャップマーである。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは3-10-3cEtギャップマーである。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは3-10-3LNAギャップマーである。

20

【0164】

2. 特定の核酸塩基モチーフ

特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、定義されたパターンまたはモチーフでオリゴヌクレオチドまたはその領域に沿って配された修飾核酸塩基及び／または非修飾核酸塩基を含む。特定の実施形態では、各核酸塩基は修飾されている。特定の実施形態では、どの核酸塩基も修飾されていない。特定の実施形態では、各プリンまたは各ピリミジンは修飾されている。特定の実施形態では、各アデニンは修飾されている。特定の実施形態では、各グアニンは修飾されている。特定の実施形態では、各チミンは修飾されている。特定の実施形態では、各ウラシルは修飾されている。特定の実施形態では、各シトシンは修飾されている。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドのシトシン核酸塩基のうちいくつかまたは全部は5-メチルシトシンである。特定の実施形態では、シトシン核酸塩基はすべて5-メチルシトシンであり、修飾オリゴヌクレオチドの他の核酸塩基はすべて非修飾核酸塩基である。

30

【0165】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは修飾核酸塩基のブロックを含む。特定のそのような実施形態では、ブロックはオリゴヌクレオチドの3'末端にある。特定の実施形態では、ブロックはオリゴヌクレオチドの3'末端の3ヌクレオシド内部にある。特定の実施形態では、ブロックはオリゴヌクレオチドの5'末端にある。特定の実施形態では、ブロックはオリゴヌクレオチドの5'末端の3ヌクレオシド内部にある。

40

【0166】

特定の実施形態では、ギャップマーモチーフを有するオリゴヌクレオチドは、修飾核酸塩基を含むヌクレオシドを含む。特定のそのような実施形態では、修飾核酸塩基を含む1つのヌクレオシドは、ギャップマーモチーフを有するオリゴヌクレオチドの中央ギャップにある。特定のそのような実施形態では、前記ヌクレオシドの糖部分は2'-デオキシリボシル部分である。特定の実施形態では、修飾核酸塩基は、2-チオピリミジン及び5-プロピンピリミジンから選択される。

【0167】

3. 特定のヌクレオシド間結合モチーフ

特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、定義されたパターンまたはモチーフでオ

50

リゴヌクレオチドまたはその領域に沿って配された修飾ヌクレオシド間結合及び／または非修飾ヌクレオシド間結合を含む。特定の実施形態では、各ヌクレオシド間連結基はホスホジエステルヌクレオシド間結合 ($P=O$) である。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間の連結基はホスホロチオアートヌクレオシド間結合 ($P=S$) である。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオアートヌクレオシド間結合及びホスホジエステルヌクレオシド間結合から独立して選択される。特定の実施形態では、各ホスホロチオアートヌクレオシド間結合は、ステレオランダムなホスホロチオアート、(Sp) ホスホロチオアート、及び(Rp) ホスホロチオアートから独立して選択される。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの糖モチーフはギャップマーであり、ギャップ内のヌクレオシド間結合はすべて修飾されている。特定のような実施形態では、ウイングのヌクレオシド間結合のいくつかまたは全部が非修飾ホスホジエステルヌクレオシド間結合である。特定の実施形態では、末端のヌクレオシド間結合は修飾されている。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの糖モチーフはギャップマーであり、ヌクレオシド間結合モチーフは少なくとも1つのウイングに少なくとも1つのホスホジエステルヌクレオシド間結合を含み、ここで、かかる少なくとも1つのホスホジエステル結合は末端のヌクレオシド間結合ではなく、残りのヌクレオシド間結合はホスホロチオアートヌクレオシド間結合である。特定のような実施形態では、ホスホロチオアート結合のいずれもステレオランダムである。特定の実施形態では、両ウイングのホスホロチオアート結合はすべて(Sp) ホスホロチオアートであり、ギャップは Sp 、 Sp 、 Rp モチーフを少なくとも1つ含む。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの集団は、そのようなヌクレオシド間結合モチーフを含む修飾オリゴヌクレオチドが豊富である。

10

20

【0168】

C. 特定の長さ

オリゴヌクレオチドの活性を消失させることなく長さを増減することが可能である。例えば、Woolf et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 7305-7309, 1992) では、13~25 核酸塩基長の一連のオリゴヌクレオチドを、それが標的RNAの切断を誘導する能力について卵母細胞注入モデルで試験した。オリゴヌクレオチドの末端付近にミスマッチ塩基を8または11有する25 核酸塩基長のオリゴヌクレオチドは、ミスマッチを含有しないオリゴヌクレオチドよりも程度は低い標的RNAの特異的切断を導くことができた。同様に、ミスマッチが1または3あるオリゴヌクレオチドなど、13 核酸塩基のオリゴヌクレオチドを使用して標的特異的な切断が達成された。

30

【0169】

特定の実施形態では、オリゴヌクレオチド（修飾オリゴヌクレオチドを含む）は多様な範囲のあらゆる長さを有し得る。特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドはXからYの連結ヌクレオシドからなり、ここで、Xはその範囲のヌクレオシドの最小数を表し、Yはその範囲の最多ヌクレオシド数を表す。特定のような実施形態では、X及びYはそれぞれ8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、及び50から独立して選択されるが、その際、 $X \leq Y$ であることを条件とする。例えば、特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは12~13、12~14、12~15、12~16、12~17、12~18、12~19、12~20、12~21、12~22、12~23、12~24、12~25、12~26、12~27、12~28、12~29、12~30、13~14、13~15、13~16、13~17、13~18、13~19、13~20、13~21、13~22、13~23、13~24、13~25、13~26、13~27、13~28、13~29、13~30、14~15、14~16、14~17、14~18、14~19、14~20、14~21、14~22、14~23、14~24、14~25、14~26、14~27、14~28、

40

50

14～29、14～30、15～16、15～17、15～18、15～19、15～20、15～21、15～22、15～23、15～24、15～25、15～26、15～27、15～28、15～29、15～30、16～17、16～18、16～19、16～20、16～21、16～22、16～23、16～24、16～25、16～26、16～27、16～28、16～29、16～30、17～18、17～19、17～20、17～21、17～22、17～23、17～24、17～25、17～26、17～27、17～28、17～29、17～30、18～19、18～20、18～21、18～22、18～23、18～24、18～25、18～26、18～27、18～28、18～29、18～30、19～20、19～21、19～22、19～23、19～24、19～25、19～26、19～27、19～28、19～29、19～30、20～21、20～22、20～23、20～24、20～25、20～26、20～27、20～28、20～29、20～30、21～22、21～23、21～24、21～25、21～26、21～27、21～28、21～29、21～30、22～23、22～24、22～25、22～26、22～27、22～28、22～29、22～30、23～24、23～25、23～26、23～27、23～28、23～29、23～30、24～25、24～26、24～27、24～28、24～29、24～30、25～26、25～27、25～28、25～29、25～30、26～27、26～28、26～29、26～30、27～28、27～29、27～30、28～29、28～30、または29～30の連結ヌクレオシドからなる。

10

20

30

40

50

【0170】

D. 特定の修飾オリゴヌクレオチド

特定の実施形態では、上記の修飾（糖、核酸塩基、ヌクレオシド間結合）は修飾オリゴヌクレオチド内に組み込まれる。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドはその修飾モチーフ及び全長により特徴付けられる。特定の実施形態では、そのようなパラメータはそれぞれ互いに独立している。したがって、特に明記しない限り、ギャップマー糖モチーフを有するオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合は修飾されていても非修飾であってもよく、また糖修飾のギャップマー修飾パターンに従っても従っていなくてもよい。例えば、糖ギャップマーのウイング領域内のヌクレオシド間結合は、互いに同一であっても異なってもよく、また糖モチーフのギャップ領域のヌクレオシド間結合と同一であっても異なってもよい。同様に、そのような糖ギャップマーオリゴヌクレオチドは、糖修飾のギャップマーパターンとは独立して1つ以上の修飾核酸塩基を含んでよい。特に明記しない限り、すべての修飾は核酸塩基配列とは独立している。

【0171】

E. 修飾オリゴヌクレオチドの特定の集団

集団の修飾オリゴヌクレオチドのすべてが同じ分子式を有する修飾オリゴヌクレオチド集団は、ステレオランダムな集団またはキラルが豊富な集団であり得る。ステレオランダムな集団では、すべての修飾オリゴヌクレオチドのすべてのキラル中心はステレオランダムである。キラルが豊富な集団では、その集団の修飾オリゴヌクレオチドにおける少なくとも1つの特定のキラル中心はステレオランダムではない。特定の実施形態では、キラルが豊富な集団の修飾オリゴヌクレオチドはβ-Dリボシル糖部分が豊富であり、ホスホロチオアートヌクレオシド間結合はすべてステレオランダムである。特定の実施形態では、キラルが豊富な集団の修飾オリゴヌクレオチドは、β-Dリボシル糖部分、及び特定の立体化学配置にある少なくとも1つの特定のホスホロチオアートヌクレオシド間結合の両方が豊富である。

【0172】

F. 核酸塩基配列

特定の実施形態では、オリゴヌクレオチド（非修飾オリゴヌクレオチドまたは修飾オリゴヌクレオチド）をその核酸塩基配列によって詳述する。特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、第2のオリゴヌクレオチドまたは同定されている基準核酸、例えば、標的核酸などに相補的な核酸塩基配列を有する。特定のそのような実施形態では、オリゴヌク

レオチドの領域は、第2のオリゴヌクレオチドまたは同定されている基準核酸、例えば、標的核酸などに相補的な核酸塩基配列を有する。特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドの領域または長さ全体の核酸塩基配列は、第2のオリゴヌクレオチドまたは核酸、例えば、標的核酸などに少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%相補的である。

【0173】

II. 特定のオリゴマー化合物

特定の実施形態では、本明細書では、オリゴヌクレオチド（修飾または非修飾）ならびに任意選択で1つ以上の結合基及び／または末端基からなるオリゴマー化合物を提供する。結合基は、1つ以上の結合部分、及びかかる結合部分とオリゴヌクレオチドとを連結する結合リンカーからなる。結合基は、オリゴヌクレオチドのいずれか一端もしくは両端及び／または内部の任意の位置に結合させてよい。特定の実施形態では、結合基を修飾オリゴヌクレオチドのヌクレオシドの2'位に結合させる。特定の実施形態では、結合基を、オリゴヌクレオチドの3'末端及び／または5'末端に結合させる。特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドのいずれか一端または両端に結合させる結合基は末端基である。特定のそのような実施形態では、結合基（または末端基）をオリゴヌクレオチドの3'末端に結合させる。特定の実施形態では、結合基をオリゴヌクレオチドの3'末端付近に結合させる。特定の実施形態では、結合基（または末端基）をオリゴヌクレオチドの5'末端に結合させる。特定の実施形態では、結合基をオリゴヌクレオチドの5'末端付近に結合させる。

【0174】

末端基の例には、結合基、キャッピング基、リン酸部分、保護基、修飾ヌクレオシドまたは非修飾ヌクレオシド、及び独立して修飾されているかまたは非修飾である2つ以上のヌクレオシドが含まれるが、これに限定されるものではない。

【0175】

A. 特定の結合基

特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドを1つ以上の結合基に共有結合で結合させる。特定の実施形態では、結合基は、結合しているオリゴヌクレオチドの1つ以上の特性を修飾し、これには薬力学、薬物動態、安定性、結合性、吸収、組織分布、細胞内分布、細胞内への取り込み、電荷及びクリアランスが含まれるが、これに限定されるものではない。特定の実施形態では、結合基は、結合しているオリゴヌクレオチドに新たな特性、例えば、オリゴヌクレオチドの検出を可能にするフルオロフォアまたはレポーター基などを付与する。特定の結合基及び結合部分についてはこれまでに記載があり、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-ジオール残基もしくはウンデシル残基 (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-グリセロールもしくはトリエチル-アンモニウム1,2-ジ-O-ヘキサデシル-rac-グリセロール-3-H-ホスホナート (Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3651-3654、Shea et al., Nuc

l. Acids Res., 1990, 18, 3777-3783)、ポリアミンもしくはポリエチレングリコール鎖 (Manoharan et al., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14, 969-973)、またはアダマantan酢酸パルミチル部分 (Mishra et al., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264, 229-237)、オクタデシルアミン部分もしく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, 277, 923-937)、トコフェロール基 (Nishina et al., Molecular Therapy Nucleic Acids, 2015, 4, e220、及びNishina et al., Molecular Therapy, 2008, 16, 734-740)、またはGalNAcクラスター (例えば、WO2014/179620) などである。

10

【0176】

1. 結合部分

結合部分には、限定することなく、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、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、葉酸塩、脂質、リン脂質、ピオチン、フェナジン、フェナントリジン、アントラキノン、アダマantan、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、及び色素が含まれる。

20

【0177】

特定の実施形態では、結合部分は、活性な原薬、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、ベンゾチアジジド、クロロチアジド、ジアゼピン、インドメチシン、バルビツール酸塩、セファロスポリン、サルファ薬、抗糖尿病薬、抗菌薬または抗生物質などを含む。

【0178】

2. 結合リンカー

結合リンカーを介して結合部分をオリゴヌクレオチドに結合させる。特定のオリゴマー化合物では、結合リンカーは単一の化学結合である (すなわち、結合部分は単結合を介してオリゴヌクレオチドに直接結合されている)。特定の実施形態では、結合リンカーは、ヒドロカルビル鎖、またはエチレングリコール単位、ヌクレオシド単位、もしくはアミノ酸単位のような繰り返し単位でできたオリゴマーなどの鎖状構造を含む。

30

【0179】

特定の実施形態では、結合リンカーは、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つ以上の基を含む。特定のそのような実施形態では、結合リンカーは、アルキル基、アミノ基、オキソ基、アミド基及びエーテル基から選択される基を含む。特定の実施形態では、結合リンカーは、アルキル基及びアミド基から選択される基を含む。特定の実施形態では、結合リンカーは、アルキル基及びエーテル基から選択される基を含む。特定の実施形態では、結合リンカーは少なくとも1つのリン部分を含む。特定の実施形態では、結合リンカーは少なくとも1つのリン酸基を含む。特定の実施形態では、結合リンカーには少なくとも1つの中性連結基が含まれる。

40

【0180】

特定の実施形態では、結合リンカーは、上記結合リンカーを含めて二官能性連結部分であり、例えば、結合基を、本明細書で提供す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公知のものなどである。一般に、二官能性連結部分は少なくとも2つの官能基を含む。官能基のうち1つは、親化合物の特定の部位と反応するよう選択し、もう一方は、結合基と反応するよう選択する。二官能性連結部分で

50

使用する官能基の例には、求核基との反応用の求電子試薬及び求電子基との反応用の求核試薬が含まれるが、これに限定されるものではない。特定の実施形態では、二官能性連結部分は、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。

【0181】

結合リンカーの例には、ピロリジン、8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸(A DO)、4-(N-マレイミドメチル)シクロヘキサン-1-カルボン酸スクシンイミジル(S M C C)及び6-アミノヘキサン酸(A H E XまたはA H A)が含まれるが、これに限定されるものではない。他の結合リンカーには、置換もしくは非置換のC₁-C₁₀アルキル、置換もしくは非置換のC₂-C₁₀アルケニル、または置換もしくは非置換のC₂-C₁₀アルキニルが含まれるが、これに限定されるものではなく、ここで、非限定的な好ましい置換基の一覧としては、ヒドロキシル基、アミノ基、アルコキシ基、カルボキシ基、ベンジル基、フェニル基、ニトロ基、チオール基、チオアルコキシ基、ハロゲン基、アルキル基、アリール基、アルケニル基及びアルキニル基が挙げられる。

10

【0182】

特定の実施形態では、結合リンカーは1~10のリンカーヌクレオシドを含む。特定の実施形態では、結合リンカーは2~5のリンカーヌクレオシドを含む。特定の実施形態では、結合リンカーは正確に3つのリンカーヌクレオシドを含む。特定の実施形態では、結合リンカーはT C Aモチーフを含む。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ヌクレオシドである。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糖部分を含む。特定の実施形態では、リンカーヌクレオシドは修飾されていない。特定の実施形態では、リンカーヌクレオシドは、任意選択で保護された、プリン、置換プリン、ピリミジンまたは置換ピリミジンから選択される複素環式塩基を含む。特定の実施形態では、切断可能部分は、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、リンカーヌクレオシドは、オリゴマー化合物が標的組織に到達した後にそのオリゴマー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、リンカーヌクレオシド同士及びオリゴマー化合物の残りの部分に、切断可能な結合を介して連結される。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

30

【0183】

本明細書では、リンカーヌクレオシドをオリゴヌクレオチドの一部とみなさない。したがって、オリゴマー化合物が、特定数もしくは特定範囲の連結ヌクレオシド及び／または基準核酸に対する特定割合の相補性で構成されるオリゴヌクレオチドを含み、かつ、かかるオリゴマー化合物が、リンカーヌクレオシドを含む結合リンカーを含む結合基をも含む実施形態では、それらのリンカーヌクレオシドはオリゴヌクレオチドの長さには加算されず、また基準核酸に対するオリゴヌクレオチドの相補性の割合を決定する際に使用されない。例えば、オリゴマー化合物は、(1)8~30のヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチド及び(2)かかる修飾オリゴヌクレオチドのヌクレオシドに隣接する1~10のリンカーヌクレオシドを含む結合基を含んでよい。そのようなオリゴマー化合物における連続する連結ヌクレオシドの総数は30超である。別法として、オリゴマー化合物は、8~30のヌクレオシドからなり結合基のない修飾オリゴヌクレオチドを含んでよい。そのようなオリゴマー化合物における連続する連結ヌクレオシドの総数は30以下である。特に明記しない限り、結合リンカーは10以下のリンカーヌクレオシドを含む。特定の実施形態では、結合リンカーは5以下のリンカーヌクレオシドを含む。特定の実施形態では、結合リンカーは3以下のリンカーヌクレオシドを含む。特定の実施形態では、結合リンカーは2以下のリンカーヌクレオシドを含む。特定の実施形態では、結合リンカーは1以下のリンカーヌクレオシドを含む。

40

【0184】

50

特定の実施形態では、結合基は、オリゴヌクレオチドから切断されることが望ましい。例えば、特定の状況では、特定の結合部分を含むオリゴマー化合物は特定の細胞型によってより良く取り込まれるが、一旦オリゴマー化合物が取り込まれたら結合基が切断されて未結合オリゴヌクレオチドまたは親オリゴヌクレオチドを遊離することが望ましい。したがって、特定の結合リンカーは1つ以上の切断可能部分を含んでよい。特定の実施形態では、切断可能部分は切断可能な結合である。特定の実施形態では、切断可能部分は、少なくとも1つの切断可能な結合を含む原子団である。特定の実施形態では、切断可能部分は、1つ、2つ、3つ、4つ、または5つ以上の切断可能な結合を有する原子団を含む。特定の実施形態では、切断可能部分は、細胞の内側またはリソソームなどの細胞内区画の内側で選択的に切断される。特定の実施形態では、切断可能部分は、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。

10

【0185】

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、ホスホジエステルの一方もしくは両方のエステル、リン酸エステル、カルバマート、またはジスルフィドの中から選択される。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のうち一方または両方である。特定の実施形態では、切断可能部分はリン酸塩またはホスホジエステルを含む。特定の実施形態では、切断可能部分は、オリゴヌクレオチドと、結合部分または結合基との間のホスホジエステル結合である。

【0186】

特定の実施形態では、切断可能部分は1つ以上のリンカーヌクレオシドを含むかまたはそれからなる。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、リンカーヌクレオシド同士及び／またはオリゴマー化合物の残りの部分に切断可能な結合を介して連結される。特定の実施形態では、そのような切断可能な結合は非修飾ホスホジエステル結合である。特定の実施形態では、切断可能部分は、オリゴヌクレオチドの3'末端または5'末端のヌクレオシドにリン酸ヌクレオシド間結合により結合され、結合リンカーもしくは結合部分の残りの部分にリン酸結合またはホスホロチオアート結合により共有結合で結合されている2'-デオキシヌクレオシドである。特定のそのような実施形態では、切断可能部分は2'-デオキシアデノシンである。

20

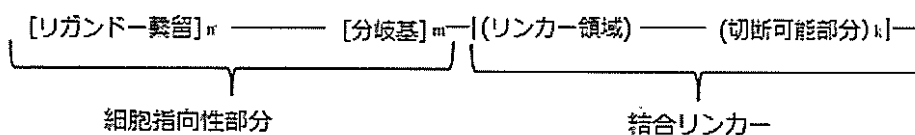
【0187】

3. 特定の細胞指向性結合部分

特定の実施形態では、結合基は細胞指向性結合部分を含む。特定の実施形態では、結合基は一般式

30

【化12】



〔式中、 n は1～約3、 n が1の時 m は0、 n が2以上の時 m は1、 j は1または0、及び k は1または0である〕を有する。

40

【0188】

特定の実施形態では、 n は1、 j は1、及び k は0である。特定の実施形態では、 n は1、 j は0、及び k は1である。特定の実施形態では、 n は1、 j は1、及び k は1である。特定の実施形態では、 n は2、 j は1、及び k は0である。特定の実施形態では、 n は2、 j は0、及び k は1である。特定の実施形態では、 n は2、 j は1、及び k は1である。特定の実施形態では、 n は3、 j は1、及び k は0である。特定の実施形態では、 n は3、 j は0、及び k は1である。特定の実施形態では、 n は3、 j は1、及び k は1である。

【0189】

50

特定の実施形態では、結合基は、少なくとも1つの繫留リガンドを有する細胞指向部分を含む。特定の実施形態では、細胞指向部分は、分岐基に共有結合で結合させた2つの繫留リガンドを含む。特定の実施形態では、細胞指向部分は、分岐基に共有結合で結合させた3つの繫留リガンドを含む。

【0190】

特定の実施形態では、細胞指向部分は、アルキル基、アミノ基、オキソ基、アミド基、ジスルフィド基、ポリエチレングリコール基、エーテル基、チオエーテル基及びヒドロキシルアミノ基から選択される1つ以上の基を含む分岐基を含む。特定の実施形態では、分岐基は、アルキル基、アミノ基、オキソ基、アミド基、ジスルフィド基、ポリエチレングリコール基、エーテル基、チオエーテル基及びヒドロキシルアミノ基から選択される基を含む分岐脂肪族基を含む。特定のそのような実施形態では、分岐脂肪族基は、アルキル基、アミノ基、オキソ基、アミド基及びエーテル基から選択される基を含む。特定のそのような実施形態では、分岐脂肪族基は、アルキル基、アミノ基及びエーテル基から選択される基を含む。特定のそのような実施形態では、分岐脂肪族基は、アルキル基及びエーテル基から選択される基を含む。特定の実施形態では、分岐基は、単環または多環の環系を含む。

10

【0191】

特定の実施形態では、細胞指向部分の各繫留は、アルキル、置換アルキル、エーテル、チオエーテル、ジスルフィド、アミノ、オキソ、アミド、ホスホジエステル、及びポリエチレングリコールから選択される1つ以上の基を任意の組み合わせで含む。特定の実施形態では、各繫留は、アルキル、エーテル、チオエーテル、ジスルフィド、アミノ、オキソ、アミド、及びポリエチレングリコールから選択される1つ以上の基を任意の組み合わせで含む直鎖脂肪族基である。特定の実施形態では、各繫留は、アルキル、ホスホジエステル、エーテル、アミノ、オキソ、及びアミドから選択される1つ以上の基を任意の組み合わせで含む直鎖脂肪族基である。特定の実施形態では、各繫留は、アルキル、エーテル、アミノ、オキソ、及びアミドから選択される1つ以上の基を任意の組み合わせで含む直鎖脂肪族基である。特定の実施形態では、各繫留は、アルキル、アミノ、及びオキソから選択される1つ以上の基を任意の組み合わせで含む直鎖脂肪族基である。特定の実施形態では、各繫留は、アルキル及びオキソから選択される1つ以上の基を任意の組み合わせで含む直鎖脂肪族基である。特定の実施形態では、各繫留は、アルキル及びホスホジエステルから選択される1つ以上の基を任意の組み合わせで含む直鎖脂肪族基である。特定の実施形態では、各繫留は、少なくとも1つのリン連結基または中性連結基を含む。特定の実施形態では、各繫留は、長さが約6～約20原子の鎖を含む。特定の実施形態では、各繫留は、長さが約10～約18原子の鎖を含む。特定の実施形態では、各繫留は、鎖長に約10原子を含む。

20

30

【0192】

特定の実施形態では、細胞指向部分の各リガンドは、標的細胞上の受容体の少なくとも1種に対する親和性を有する。特定の実施形態では、各リガンドは、哺乳類の肝細胞表面にある受容体の少なくとも1種に対する親和性を有する。特定の実施形態では、各リガンドは、肝アシアロ糖タンパク質受容体(ASGPR)に対する親和性を有する。特定の実施形態では、各リガンドは炭水化物である。特定の実施形態では、各リガンドは、ガラクトース、N-アセチルガラクトサミン(GalNAc)、マンノース、グルコース、グルコサミン及びフコースから独立して選択される。特定の実施形態では、各リガンドはN-アセチルガラクトサミン(GalNAc)である。特定の実施形態では、細胞指向部分は3つのGalNAcリガンドを含む。特定の実施形態では、細胞指向部分は2つのGalNAcリガンドを含む。特定の実施形態では、細胞指向部分は1つのGalNAcリガンドを含む。

40

【0193】

特定の実施形態では、細胞指向部分の各リガンドは、炭水化物、炭水化物誘導体、修飾炭水化物、多糖、修飾多糖、または多糖誘導体である。特定のそのような実施形態では、

50

結合基は、炭水化物クラスター（例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Maier et al., "Synthesis of Antisense Oligonucleotides Conjugated to a Multivalent Carbohydrate Cluster for Cellular Targeting," Bioconjugate Chemistry, 2003, 14, 18-29、またはRensen et al., "Design and Synthesis of Novel N-Acetylgalactosamine-Terminated Glycolipids for Targeting of Lipoproteins to the Hepatic Asialoglycoprotein Receptor," J. Med. Chem. 2004, 47, 5798-5808を参照のこと）を含む。特定のそのような実施形態では、各リガンドはアミノ糖またはチオ糖である。例えば、アミノ糖は、シアル酸、 α -D-ガラクトサミン、 β -ムラミン酸、2-デオキシ-2-メチルアミノ-L-グルコピラノース、4,6-ジデオキシ-4-ホルムアミド-2,3-ジ-O-メチル-D-マンノピラノース、2-デオキシ-2-スルホアミノ-D-グルコピラノース及びN-スルホ-D-グルコサミン、及びN-グリコロイル- α -ノイラミン酸などの当該技術分野で公知の任意の数の化合物から選択されてよい。例えば、チオ糖は、5-チオ- β -D-グルコピラノース、メチル2,3,4-トリ-O-アセチル-1-チオ-6-O-トリチル- α -D-グルコピラノシド、4-チオ- β -D-ガラクトピラノース、及びエチル3,4,6,7-テトラ-O-アセチル-2-デオキシ-1,5-ジチオ- α -D-glucopyranosideから選択されてよい。

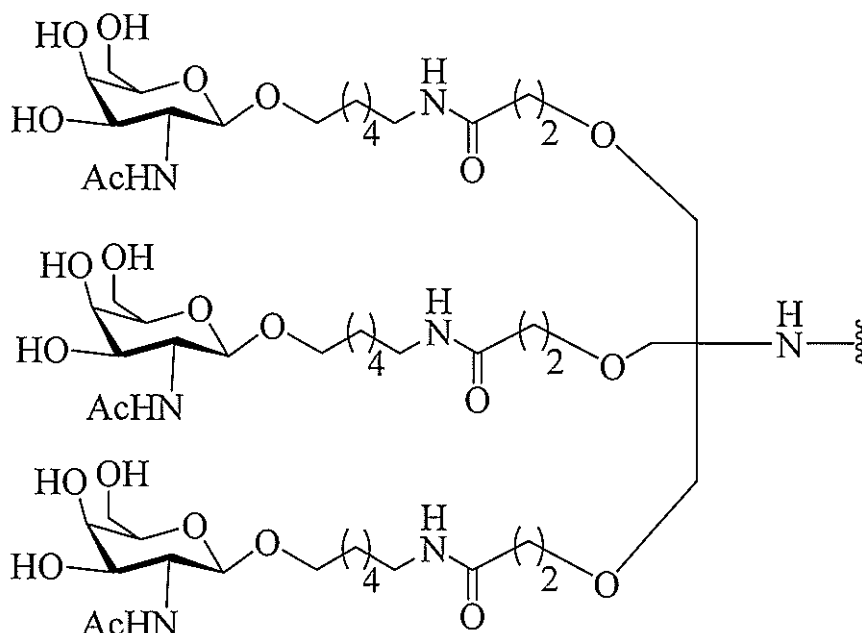
10

20

【0194】

特定の実施形態では、結合基は、式

【化13】



30

40

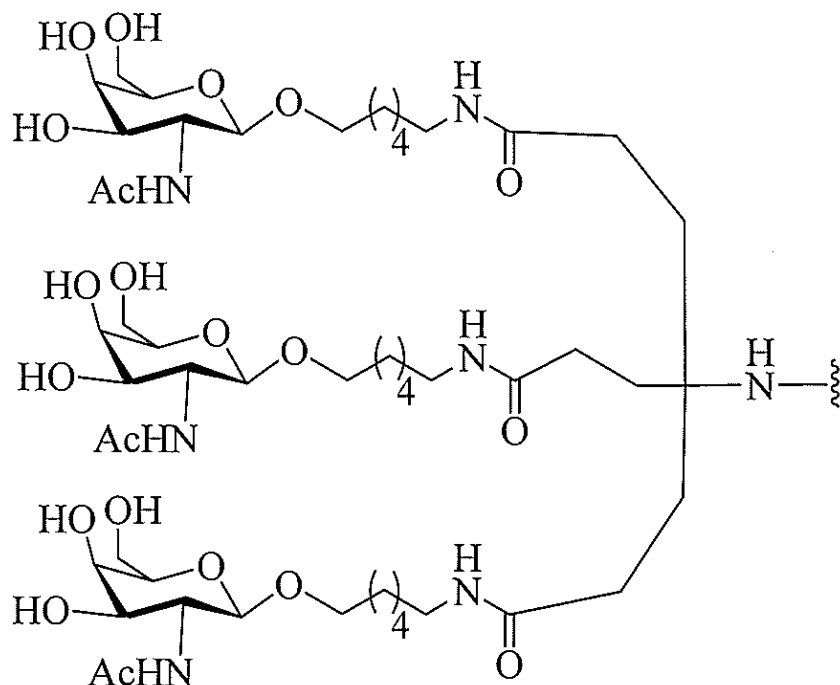
を有する細胞指向部分を含む。

【0195】

特定の実施形態では、結合基は、式

50

【化 1 4】



10

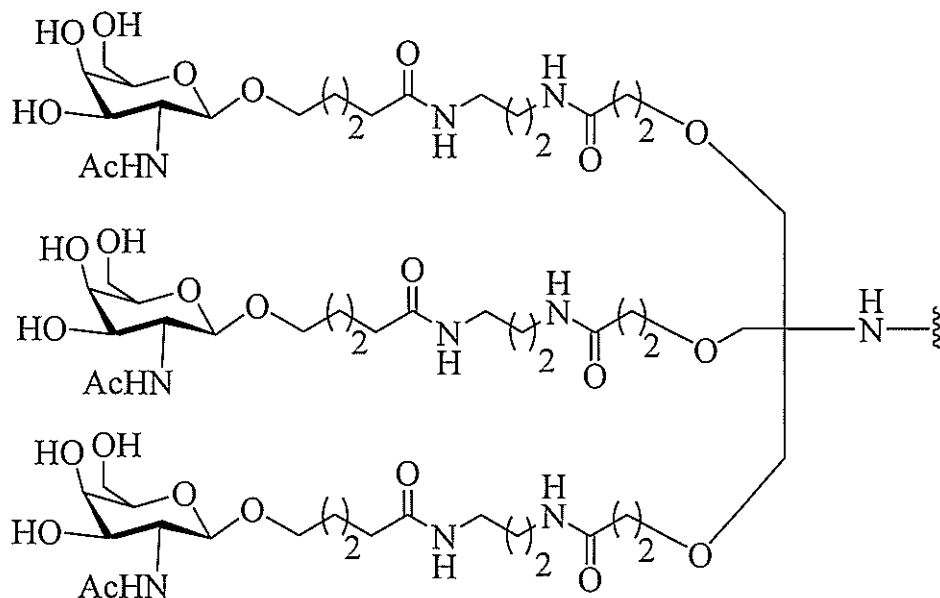
20

を有する細胞指向部分を含む。

【0196】

特定の実施形態では、結合基は、式

【化 1 5】



30

40

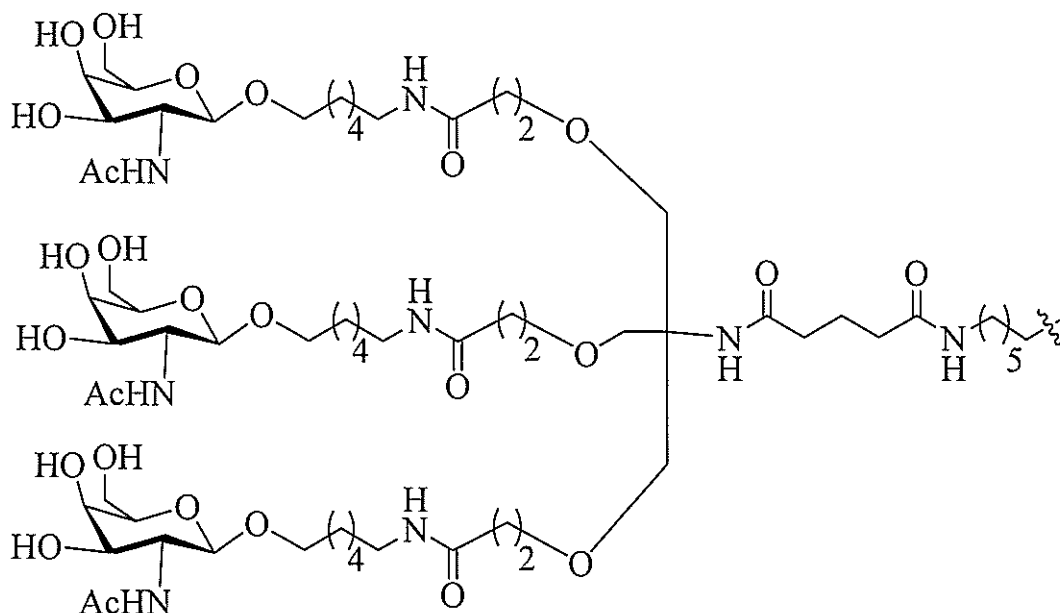
を有する細胞指向部分を含む。

【0197】

特定の実施形態では、本明細書に記載する化合物は、本明細書中「THA-GalNAc₃」と記載される結合基を含む。リンカー領域の末端に任意選択の切断可能部分をもたないTHA-GalNAc₃を以下に示す。

50

【化 16】



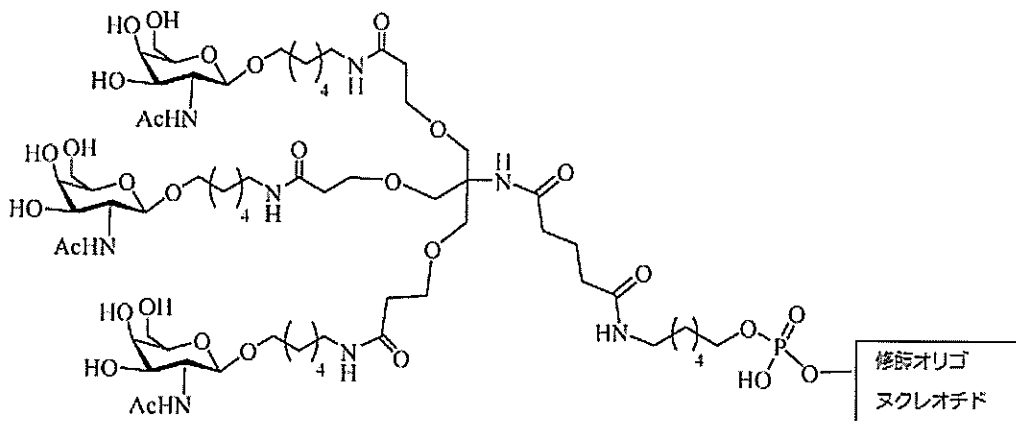
10

【0198】

20

特定の実施形態では、本明細書に記載する化合物は、(THA-GalNAc₃)_oとしても表される、式

【化 17】



30

を有するTHA-GalNAc₃-リン酸塩を含み、式中、修飾オリゴヌクレオチドは修飾オリゴヌクレオチドを表す。

【0199】

40

上述の結合基、ならびに結合基、繫留、結合リンカー、分岐基、リガンド、切断可能部分及び他の修飾を含む化合物のうちいくつかについて調製を教示する代表的刊行物には、各々が参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、US 5,994,517、US 6,300,319、US 6,660,720、US 6,906,182、US 7,262,177、US 7,491,805、US 8,106,022、US 7,723,509、US 9,127,276、US 2006/0148740、US 2011/0123520、WO 2013/033230及びWO 2012/037254、Biessen et al., J. Med. Chem. 1995, 38, 1846-1852、Lee et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry 2011, 19, 2494-2500、Rensen et al., J. Biol. Chem. 2001, 276, 37577-37584、Rensen et al., J

50

. Med. Chem. 2004, 47, 5798-5808、Slidregt et al., J. Med. Chem. 1999, 42, 609-618、及びValentijn et al., Tetrahedron, 1997, 53, 759-770が含まれるが、これに限定されない。

【0200】

特定の実施形態では、本明細書に記載する化合物は、ギャップマーモチーフまたは完全修飾モチーフを含む修飾オリゴヌクレオチドと、少なくとも1つ、2つ、または3つのGalNAcリガンドを含む結合基とを含む。特定の実施形態では、本明細書に記載する化合物は、各々が参照によりその全体が組み込まれる以下の参考文献のいずれかに見出される結合基を含む：Lee, Carbohydr Res, 1978, 67, 509-514、Connolly et al., J Biol Chem, 1982, 257, 939-945、Pavia et al., Int J Pep Protein Res, 1983, 22, 539-548、Lee et al., Biochem, 1984, 23, 4255-4261、Lee et al., Glycoconjugate J, 1987, 4, 317-328、Toyokuni et al., Tetrahedron Lett, 1990, 31, 2673-2676、Biessen et al., J Med Chem, 1995, 38, 1538-1546、Valentijn et al., Tetrahedron, 1997, 53, 759-770、Kim et al., Tetrahedron Lett, 1997, 38, 3487-3490、Lee et al., Bioconjug Chem, 1997, 8, 762-765、Kato et al., Glycobiol, 2001, 11, 821-829、Rensen et al., J Biol Chem, 2001, 276, 37577-37584、Lee et al., Methods Enzymol, 2003, 362, 38-43、Westerlind et al., Glycoconj J, 2004, 21, 227-241、Lee et al., Bioorg Med Chem Lett, 2006, 16 (19), 5132-5135、Maierhofer et al., Bioorg Med Chem, 2007, 15, 7661-7676、Khorev et al., Bioorg Med Chem, 2008, 16, 5216-5231、Lee et al., Bioorg Med Chem, 2011, 19, 2494-2500、Kornilova et al., Analyt Biochem, 2012, 425, 43-46、Pujol et al., Angew Chemie Int Ed Engl, 2012, 51, 7445-7448、Biessen et al., J Med Chem, 1995, 38, 1846-1852、Slidregt et al., J Med Chem, 1999, 42, 609-618、Rensen et al., J Med Chem, 2004, 47, 5798-5808、Rensen et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26, 169-175、van Rosse nberg et al., Gene Ther, 2004, 11, 457-464、Sato et al., J Am Chem Soc, 2004, 126, 14013-14022、Lee et al., J Org Chem, 2012, 77, 7564-7571、Biessen et al., FASEB J, 2000, 14, 1784-1792、Rajur et al., Bioconjug Chem, 1997, 8, 935-940、Duff et al., Methods Enzymol, 2000, 313, 297-321、Maier et al., Bioconjug Chem, 2003, 14, 18-29、Jayaprakash et al., Org Lett, 2010, 12, 5410-5413、Manoharan, Antisense Nucleic Acid Drug Dev, 2002, 12, 103-128、Merwin et al., Bioconjug Chem, 1994, 5, 612-620、Tomiya et al., Bioorg Med Chem, 2013, 21, 5275-5281、国際出願第WO1998/013381号、第WO2011

10

20

30

40

50

／038356号、第WO1997／046098号、第WO2008／098788号、第WO2004／101619号、第WO2012／037254号、第WO2011／120053号、第WO2011／100131号、第WO2011／163121号、第WO2012／177947号、第WO2013／033230号、第WO2013／075035号、第WO2012／083185号、第WO2012／083046号、第WO2009／082607号、第WO2009／134487号、第WO2010／144740号、第WO2010／148013号、第WO1997／020563号、第WO2010／088537号、第WO2002／043771号、第WO2010／129709号、第WO2012／068187号、第WO2009／126933号、第WO2004／024757号、第WO2010／054406号、第WO2012／089352号、第WO2012／089602号、第WO2013／166121号、第WO2013／165816号、米国特許第4,751,219号、第8,552,163号、第6,908,903号、第7,262,177号、第5,994,517号、第6,300,319号、第8,106,022号、第7,491,805号、第7,491,805号、第7,582,744号、第8,137,695号、第6,383,812号、第6,525,031号、第6,660,720号、第7,723,509号、第8,541,548号、第8,344,125号、第8,313,772号、第8,349,308号、第8,450,467号、第8,501,930号、第8,158,601号、第7,262,177号、第6,906,182号、第6,620,916号、第8,435,491号、第8,404,862号、第7,851,615号、公開されている米国特許出願公開第US2011／0097264号、第US2011／0097265号、第US2013／0004427号、第US2005／0164235号、第US2006／0148740号、第US2008／0281044号、第US2010／0240730号、第US2003／0119724号、第US2006／0183886号、第US2008／0206869号、第US2011／0269814号、第US2009／0286973号、第US2011／0207799号、第US2012／0136042号、第US2012／0165393号、第US2008／0281041号、第US2009／0203135号、第US2012／0035115号、第US2012／0095075号、第US2012／0101148号、第US2012／0128760号、第US2012／0157509号、第US2012／0230938号、第US2013／0109817号、第US2013／0121954号、第US2013／0178512号、第US2013／0236968号、第US2011／0123520号、第US2003／0077829号、第US2008／0108801号、及び第US2009／0203132号。

10

20

30

【0201】

B. 特定の末端基

特定の実施形態では、オリゴマー化合物は1つ以上の末端基を含む。特定のそのような実施形態では、オリゴマー化合物は安定化された5'-ホスファートを含む。安定化された5'-ホスファートには、5'-ビニルホスホナートが含まれるがこれに限定されない5'-ホスファナートが含まれるが、これに限定されるものではない。特定の実施形態では、末端基は1つ以上の脱塩基ヌクレオシド及び／または反転ヌクレオシドを含む。特定の実施形態では、末端基は1つ以上の2'-連結ヌクレオシドを含む。特定のそのような実施形態では、2'-連結ヌクレオシドは脱塩基ヌクレオシドである。

40

【0202】

III. オリゴマー二重鎖

特定の実施形態では、本明細書に記載するオリゴマー化合物はオリゴヌクレオチドを含み、標的核酸の核酸塩基配列に相補的な核酸塩基配列を有する。特定の実施形態では、オリゴマー化合物を第2のオリゴマー化合物と対形成させ、オリゴマー二重鎖を形成させる。そのようなオリゴマー二重鎖は、標的核酸に相補的な領域を有する第1のオリゴマー化合物及びかかる第1のオリゴマー化合物に相補的な領域を有する第2のオリゴマー化合物

50

を含む。特定の実施形態では、オリゴマー二重鎖の第1のオリゴマー化合物は、(1)修飾または非修飾のオリゴヌクレオチド及び任意選択による結合基と、(2)第2の修飾または非修飾のオリゴヌクレオチド及び任意選択による結合基とを含むかまたはそれからなる。オリゴマー二重鎖のオリゴマー化合物のうち一方またはどちらも結合基を含んでよい。オリゴマー二重鎖の各オリゴマー化合物のオリゴヌクレオチドには、非相補的な突出ヌクレオチドが含まれてよい。

【0203】

IV. アンチセンス活性

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重鎖は標的核酸とハイブリダイズして、少なくとも1つのアンチセンス活性をもたらすことができ、そのようなオリゴマー化合物及びオリゴマー二重鎖はアンチセンス化合物である。特定の実施形態では、アンチセンス化合物が標準的細胞アッセイにおいて標的核酸の量または活性を25%以上低下させるかまたは阻害する場合、そのアンチセンス化合物にはアンチセンス活性がある。特定の実施形態では、アンチセンス化合物は1つ以上の標的核酸に選択的に影響を与える。そのようなアンチセンス化合物は、1つ以上の標的核酸とハイブリダイズして1つ以上の所望のアンチセンス活性をもたらす、1つ以上の非標的核酸とハイブリダイズしない核酸塩基配列または大幅な望ましくないアンチセンス活性をもたらさないよう1つ以上の非標的核酸とハイブリダイズしない核酸塩基配列を含む。

10

【0204】

特定のアンチセンス活性では、アンチセンス化合物と標的核酸とのハイブリダイゼーションにより、標的核酸を切断するタンパク質の動員がもたらされる。例えば、特定のアンチセンス化合物により、RNase Hの介在による標的核酸の切断がもたらされる。RNase Hは、RNA:DNA二重鎖のRNA鎖を切断する細胞内エンドヌクレアーゼである。そのようなRNA:DNA二重鎖中のDNAは非修飾DNAである必要はない。特定の実施形態では、本明細書に記載するアンチセンス化合物は、RNase H活性を誘発するのに十分に「DNA様」である。特定の実施形態では、ギャップマーのギャップには1つ以上の非DNA様ヌクレオチドが許容される。

20

【0205】

特定のアンチセンス活性では、アンチセンス化合物またはアンチセンス化合物の一部をRNA誘導サイレンシング複合体(RISC)内に搭載し、最終的に標的核酸の切断を生じさせる。例えば、特定のアンチセンス化合物により、アルゴノートによる標的核酸の切断がもたらされる。RISC内に搭載されるアンチセンス化合物はRNAi化合物である。RNAi化合物は、二本鎖(siRNA)であっても一本鎖(ssRNA)であってもよい。

30

【0206】

特定の実施形態では、アンチセンス化合物と標的核酸とのハイブリダイゼーションでは、その標的核酸を切断するタンパク質の動員はもたらされない。特定の実施形態では、アンチセンス化合物と標的核酸とのハイブリダイゼーションにより標的核酸のスプライシングの改変がもたらされる。特定の実施形態では、アンチセンス化合物と標的核酸とのハイブリダイゼーションにより、標的核酸とタンパク質または他の核酸との間の結合相互作用が阻害される。特定の実施形態では、アンチセンス化合物と標的核酸とのハイブリダイゼーションにより、標的核酸の翻訳改変がもたらされる。

40

【0207】

アンチセンス活性は直接または間接的に観察され得る。特定の実施形態では、アンチセンス活性の観察または検出では、標的核酸もしくはかかる標的核酸によりコードされるタンパク質の量の変化、核酸も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／または細胞もしくは動物における表現型の変化についての観察または検出が行われる。

【0208】

V. 特定の標的核酸

50

特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、標的核酸に相補的な領域を含むオリゴヌクレオチドを含むかまたはそれからなる。特定の実施形態では、標的核酸は内在性RNA分子である。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。特定のそのような実施形態では、標的核酸は、イントロン領域、エクソン領域及び非翻訳領域など、成熟mRNA及びプレmRNAから選択される。特定の実施形態では、標的RNAは成熟mRNAである。特定の実施形態では、標的核酸はプレmRNAである。特定のそのような実施形態では、標的領域はイントロン内全体である。特定の実施形態では、標的領域はイントロン／エクソン接合部に及ぶ。特定の実施形態では、標的領域はイントロン内部の少なくとも50%である。特定の実施形態では、標的核酸レトロ遺伝子のRNA転写産物である。特定の実施形態では、標的核酸はノンコーディングRNAである。特定のそのような実施形態では、標的ノンコーディングRNAは、長鎖ノンコーディングRNA、短鎖ノンコーディングRNA、イントロンRNA分子から選択される。

10

【0209】

A. 標的核酸に対する相補性／ミスマッチ

活性を消失させずにミスマッチ塩基を導入することが可能である。例えば、Gautschira (J. Natl. Cancer Inst. 93:463-471, March 2001) は、bcl-2 mRNA に対する相補性が100%であり、bcl-xL mRNA に対する3つのミスマッチを有するオリゴヌクレオチドが、インビトロ及びインビボにおいてbcl-2 及びbcl-xL の両方の発現を抑制するという能力を実証した。さらに、このオリゴヌクレオチドは強力な抗腫瘍活性をインビボで示した。Maher 及びDolnick (Nuc. Acid. Res. 16:3341-3358, 1988) は、一連の縦列になった14核酸塩基のオリゴヌクレオチド、ならびにかかる縦列オリゴヌクレオチドがそれぞれ2つまたは3つ配列されて構成される28核酸塩基オリゴヌクレオチド及び42核酸塩基オリゴヌクレオチドを、それらがヒトDHFRの翻訳を停止させる能力についてウサギ網状赤血球アッセイで試験した。3つの14核酸塩基オリゴヌクレオチドの各々は単独では、28核酸塩基オリゴヌクレオチドまたは42核酸塩基オリゴヌクレオチドよりも低いレベルではあったが翻訳を阻害することができた。

20

【0210】

特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドはオリゴヌクレオチドの全長にわたり標的核酸に相補的である。特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは標的核酸に99%、95%、90%、85%、または80%相補的である。特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、そのオリゴヌクレオチドの全長にわたり標的核酸に少なくとも80%相補的であり、標的核酸に100%または完全に相補的な領域を含む。特定の実施形態では、完全相補性領域は6~20、10~18、または18~20の核酸塩基長である。

30

【0211】

特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的核酸に対するミスマッチ核酸塩基を1つ以上含む。特定の実施形態では、そのようなミスマッチによって標的に対するアンチセンス活性が低下するが、非標的に対する活性は多大に抑制される。したがって、ある実施形態ではオリゴヌクレオチドの選択性が改善される。特定の実施形態では、ギャップマーモチーフを有するオリゴヌクレオチド内にミスマッチを特異的に位置させる。特定の実施形態では、ミスマッチはギャップ領域の5'末端から1位、2位、3位、4位、5位、6位、7位、または8位にある。特定の実施形態では、ミスマッチはギャップ領域の3'末端から9位、8位、7位、6位、5位、4位、3位、2位、1位にある。特定の実施形態では、ミスマッチはウイング領域の5'末端から1位、2位、3位、または4位にある。特定の実施形態では、ミスマッチはウイング領域の3'末端から4位、3位、2位、または1位にある。

40

【0212】

B. FXI

特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、標的核酸に相補的な領域を含むオリゴヌクレオチドを含むかまたはそれからなり、ここで、標的核酸はFXIである。特定の実施形

50

態では、F X I 核酸は、配列番号 1（核酸塩基 1 9 5 9 8 0 0 0 から 1 9 6 2 4 0 0 0 ま
で切り出した G E N B A N K 受託番号：N T _ 0 2 2 7 9 2 . 1 7 の相補鎖）及び配列番
号 2（G E N B A N K 受託番号：N M _ 0 0 0 1 2 8 . 3）に記載の配列を有する。

【0213】

特定の実施形態では、方法は、細胞を、本明細書に開示するオリゴマー化合物と接触さ
せることを含む。特定の実施形態では、方法は、本明細書に開示するオリゴマー化合物を
動物に投与し、それによりその動物の細胞と接触させることを含む。特定の実施形態では
、細胞を、配列番号 1 または配列番号 2 に相補的な修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴ
マー化合物と接触させることにより F X I R N A の量が減少し、特定の実施形態では、
F X I タンパク質の量が低下する。特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、修飾オリ
ゴヌクレオチドの 5' 末端に結合させた結合基からなる。特定の実施形態では、動物にお
ける細胞を、配列番号 1 または配列番号 2 に相補的な修飾オリゴヌクレオチドを含むオリ
ゴマー化合物と接触させることにより、血栓塞栓性病態が治療、予防、または改善される
。特定の実施形態では、血栓塞栓性病態は、深部静脈血栓症、静脈血栓症もしくは動脈血
栓症、肺塞栓症、心筋梗塞、脳卒中、透析に関連した血栓症を含む慢性腎臓病もしくは末
期腎疾患（E S R D）に関連した血栓症、または他の凝固促進性病態である。特定の実施
形態では、オリゴマー化合物は、修飾オリゴヌクレオチドの 5' 末端に結合させた結合基
からなる。特定の実施形態では、動物における細胞を、配列番号 1 または配列番号 2 に相
補的な修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物と接触させることにより、出血リ
スクを増大させることなく血栓塞栓性病態が治療、予防、または改善される。特定の実
施形態では、血栓塞栓性病態は、深部静脈血栓症、静脈血栓症もしくは動脈血栓症、肺塞
栓症、心筋梗塞、脳卒中、透析に関連した血栓症を含む慢性腎臓病もしくは末期腎疾患（E
S R D）に関連した血栓症、または他の凝固促進性病態である。特定の実施形態では、オ
リゴマー化合物は、修飾オリゴヌクレオチドの 5' 末端に結合させた結合基からなる。

【0214】

F X I R N A を、例えば、定量 P C R など定量してよい。F X I タンパク質を、標
準的なタンパク質定量試験、例えば、E L I S A など定量してよい。F X I タンパク質
は不活性形態（酵素前駆体）であってよい。F X I タンパク質は活性形態（F X I a）で
あってよい。F X I の活性形態は、F I X が、その不活性形態（F I X）からその活性形
態（F I X a）へと変換されるのを促進し得る。F X I 活性は、血液凝固の特徴を明らか
にする血液検査で評価してよい。そのような血液検査の非限定的な例は、部分トロンプ
ラスチン時間（P T T）検査または活性化部分トロンプラスチン時間検査（a P T T ま
たは A P T T）である。試験血漿試料中の F X I 活性は、F X I を免疫除去した血漿試料
に試験血漿試料を加え、得られた複合試料の凝血塊形成を、参照量の F X I を含む参照試
料と比較することにより定量され得る。

【0215】

特定の実施形態では、動物における細胞を、配列番号 1 または配列番号 2 に相補的な修
飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物と接触させることにより、血栓塞栓性病態
が治療、予防、または改善される。特定の実施形態では、血栓塞栓性病態は、深部静脈血
栓症、静脈血栓症もしくは動脈血栓症、肺塞栓症、心筋梗塞、脳卒中、透析に関連した血
栓症を含む慢性腎臓病もしくは末期腎疾患（E S R D）に関連した血栓症、または他の凝
固促進性病態である。特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、修飾オリゴヌクレオチ
ドの 5' 末端に結合させた結合基からなる。特定の実施形態では、動物における細胞を、
配列番号 1 または配列番号 2 に相補的な修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物
と接触させることにより、出血リスクを増大させることなく血栓塞栓性病態が治療、予防
、または改善される。特定の実施形態では、血栓塞栓性病態は、深部静脈血栓症、静脈血
栓症もしくは動脈血栓症、肺塞栓症、心筋梗塞、脳卒中、透析に関連した血栓症を含む慢
性腎臓病もしくは末期腎疾患（E S R D）に関連した血栓症、または他の凝固促進性病態
である。特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、修飾オリゴヌクレオチドの 5' 末端
に結合させた結合基からなるかまたは本質的にそれからなる。

【0216】

C. 特定の組織における特定の標的核酸

特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、標的核酸に相補的な領域を含むオリゴヌクレオチドを含むかまたはそれからなり、ここで、標的核酸は、薬理学的に適切な組織において発現する。特定の実施形態では、薬理学的に適切な組織は、消化器系及び／または排泄系を構成する細胞及び組織である。そのような細胞及び組織には、肝臓、腎臓、及び脾臓が含まれる。

【0217】

VI. 特定の医薬組成物

特定の実施形態では、本明細書に記載する医薬組成物は1つ以上のオリゴマー化合物を含む。特定の実施形態では、1つ以上のオリゴマー化合物は各々が修飾オリゴヌクレオチドを含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、薬理学的に許容される希釈剤または担体を含む。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を含む。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からなるかまたは本質的にそれからなる。特定の実施形態では、滅菌生理食塩水は医薬品グレードの生理食塩水である。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及び滅菌水を含む。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及び滅菌水からなるかまたは本質的にそれからなる。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。特定の実施形態では、薬理学的に許容される希釈剤または担体は注射用蒸留水である。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及びリン酸緩衝生理食塩水（PBS）を含む。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及びPBSからなるかまたは本質的にそれからなる。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。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及び人工脳脊髄液を含む。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。特定の実施形態では、医薬組成物は、人工脳脊髄液からなるかまたは本質的にそれからなる。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。

10

20

【0218】

特定の実施形態では、医薬組成物は、1つ以上の本明細書に開示するオリゴマー化合物及び1つ以上の添加剤を含む。特定の実施形態では、添加剤は、水、塩溶液、アルコール、ポリエチレングリコール、ゼラチン、乳糖、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。

30

【0219】

特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、医薬組成物または製剤を調製するために薬理学的に許容される活性物質及び／または不活性物質と混合され得る。医薬組成物を製剤化するための組成物及び方法は、投与経路、疾患の程度、または投与すべき用量など、これに限定されない多数の基準によって決まる。

【0220】

特定の実施形態では、本明細書に開示するオリゴマー化合物を含む医薬組成物は、オリゴマー化合物の任意の薬理学的に許容される塩、オリゴマー化合物のエステル、またはそのようなエステルの塩を包含する。特定の実施形態では、1つ以上のオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物を含む医薬組成物は、ヒトなど動物への投与時、生物学的に活性な代謝物またはその残留物を（直接または間接的に）与えることができる。したがって、例えば、本開示はまた、オリゴマー化合物の薬理学的に許容される塩、プロドラッグ、そのようなプロドラッグの薬理学的に許容される塩、及び他の生物学的同等物にも関する。適切な薬理学的に許容される塩にはナトリウム塩及びカリウム塩が含まれるが、これに限定されるものではない。特定の実施形態では、プロドラッグは、オリゴヌクレオチドに結合された1つ以上の結合基を含み、ここで、結合基は、体内で内在性ヌクレアーゼにより切断される。

40

50

【0221】

脂質部分は、核酸医療においてさまざまな方法で使用されている。特定のそのような方法では、オリゴマー化合物などの核酸を、カチオン性脂質と中性脂質の混合物で作られた、事前形成したリポソームまたはリポプレックスに導入する。特定の方法では、モノカチオン性脂質またはポリカチオン性脂質とのDNA複合体は中性脂質を存在させずに形成される。特定の実施形態では、脂質部分は、特定の細胞または組織への医薬剤の分布が増大するよう選択される。特定の実施形態では、脂質部分は、脂肪組織への医薬剤の分布が増大するよう選択される。特定の実施形態では、脂質部分は、筋組織への医薬剤の分布が増大するよう選択される。

【0222】

特定の実施形態では、本明細書に開示する医薬組成物は送達システムを含む。送達システムの例にはリポソーム及びエマルジョンが含まれるが、これに限定されるものではない。特定の送達システムは、疎水性化合物を含む医薬組成物など、特定の医薬組成物の調製に有用である。特定の実施形態では、ジメチルスルホキシドなどの特定の有機溶媒を使用する。

【0223】

特定の実施形態では、医薬組成物は、本明細書に記載するオリゴマー化合物を特定の組織または細胞型に送達するよう設計された1つ以上の組織特異的送達分子を含む。例えば、特定の実施形態では、医薬組成物には、組織特異的抗体で覆われたリポソームが含まれる。

【0224】

特定の実施形態では、医薬組成物は共溶媒系を含む。そのような共溶媒系のいくつかは、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。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使用される。そのような共溶媒系の非限定的な例はVPD共溶媒系であり、これは、3w/v%ベンジルアルコール、8w/v%の非極性界面活性剤Polysorbate 80（商標）及び65w/v%ポリエチレングリコール300を含む無水エタノール溶液である。そのような共溶媒系の割合は、それらの溶解度特性及び毒性特性を大幅に改変することなくかなり異なり得る。さらに、共溶媒構成成分の同一性は異なってよく、例えば、Polysorbate 80（商標）の代わりに他の界面活性剤を使用してよく、ポリエチレングリコールの分画量は異なってよく、ポリエチレングリコールを他の生体適合性ポリマー、例えば、ポリビニルピロリドンに置き換えてよく、また他の糖または多糖類をデキストロースの代替として使用してよい。

【0225】

特定の実施形態では、本明細書に開示する医薬組成物を経口投与用に調製する。特定の実施形態では、医薬組成物を頬側投与用に調製する。特定の実施形態では、医薬組成物を、注射（例えば、静脈内、皮下、筋肉内、髄腔内（IT）、脳室内（ICV）等）による投与用に調製する。そのような実施形態のいくつかでは、医薬組成物は担体を含み、水または生理学的に適合性のある緩衝液、例えば、ハanks液、リンゲル液、または生理食塩緩衝液などのような水溶液中に製剤化される。特定の実施形態では、他の原料が含まれる（例えば、溶解度を助けるかまたは保存剤として作用する原料）。特定の実施形態では、適切な液状担体、懸濁剤等を使用して注入可能な懸濁液を調製する。注射用の特定の医薬組成物は、単位剤形、例えば、アンプルまたは多回投与容器で提示される。注射用の特定の医薬組成物は、油性または水性のビヒクルに溶解させた懸濁液、溶液またはエマルジョンであり、懸濁化剤、安定化剤及び／または分散剤などの製剤化剤（formulatory agent）を含有してよい。注射用医薬組成物での使用に好適な特定の溶媒には、親油性溶媒、及びゴマ油などの脂肪油、オレイン酸エチルまたはトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステル、ならびにリポソームが含まれるが、これに限定されるものではない。水性懸濁注射液が含まれてよい。

【0226】

ある種の病態下で、本明細書に開示する特定の化合物は酸として作用する。そのような化合物は、プロトン化（遊離酸）形態、イオン化（陰イオン）形態、またはイオン化して陽イオンと会合した（塩）形態で描画または記載される場合があるが、そのような化合物の水溶液はそのような形態の間の平衡状態で存在する。例えば、水溶液中のオリゴヌクレオチドのリン酸結合は、遊離酸、陰イオン、及び塩という形態の間の平衡状態で存在する。特に明記しない限り、本明細書に記載する化合物には、そのような形態すべてが含まれることが意図される。さらに、特定のオリゴヌクレオチドはそのような結合をいくつか有し、その各々は平衡状態にある。したがって、溶液中のオリゴヌクレオチドは、複数の位置においてどれもが平衡状態である各種形態の集合体で存在する。用語「オリゴヌクレオチド」には、そのような形態すべてが含まれることが意図される。描かれている構造は必然的に単一形態を示す。前述にかかわらず、特に明記しない限り、そのような図面には同様に、対応する形態が含まれることが意図される。本明細書では、化合物の遊離酸を示す構造の後に「またはその塩」という用語が続く場合、その構造には、完全または部分的にプロトン化／脱プロトン化／陽イオンと会合し得るようなあらゆる形態が明白に含まれる。特定の例では、1つ以上の特定の陽イオンを同定する。

10

【0227】

特定の実施形態では、本明細書に開示するオリゴマー化合物は、ナトリウムを有する水溶液に溶解している。特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、カリウムを有する水溶液に溶解している。特定の実施形態では、オリゴマー化合物はPBSに溶解している。特定の実施形態では、オリゴマー化合物は水に溶解している。特定のそのような実施形態では、溶液のpHをNaOH及び／またはHClで調整して所望のpHを得る。

20

【0228】

本明細書では、特定の具体的用量を記載する。用量は投与単位の形態であってよい。分かりやすくするため、ミリグラム単位で表されるオリゴマー化合物の用量（または投与単位）は、オリゴマー化合物の遊離酸形態の質量を示す。上記のように、水溶液中では、遊離酸は陰イオン形態及び塩形態と平衡状態にある。しかしながら、用量を計算するという目的のため、オリゴマー化合物は、溶媒不含、酢酸ナトリウム不含、無水の共役型の遊離酸として存在すると仮定する。例えば、オリゴマー化合物がナトリウムを含む溶液（例えば、生理食塩水）に溶解している場合、オリゴマー化合物は、部分的または完全に脱プロトン化して Na^+ イオンと会合した状態であり得る。ただし、そうは言うものの、プロトンの質量は用量重量に加算され、 Na^+ イオンの質量は用量重量に加算されない。したがって、例えば、化合物957943番の80mgという用量、または投与単位は、重量が80mgになる完全プロトン化分子数に等しい。これは、溶媒不含、酢酸ナトリウム不含の無水ナトリウム化した化合物957943番の84mgに相当すると考えられる。オリゴマー化合物が結合体を含む場合、そのようなオリゴマー化合物の用量計算では結合体の質量が含まれる。

30

【0229】

VII. 特定の投与量

特定の実施形態では、本明細書に記載する医薬組成物を投与単位の形態で投与する。投与単位を注射用に調製してよい。投与単位を注入用に調製してよい。特定の実施形態では、投与単位は、本明細書に開示するオリゴマー化合物及び薬理学的に許容される担体または希釈剤を含む。特定の実施形態では、投与単位は、本明細書に開示するオリゴマー化合物及び薬理学的に許容される担体または希釈剤からなるかまたは本質的にそれからなる。特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、配列番号3の核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む。特定の実施形態では、オリゴマー化合物は化合物957943番である。

40

【0230】

特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg

50

、105mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mg、200mg、205mg、210mg、215mg、220mg、225mg、230mg、235mg、240mg、245mg、250mg、255mg、260mg、265mg、270mg、275mg、280mg、285mg、290mg、295mg、及び300mgから選択される量にて投与単位中に存在する。特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、約100mg、約105mg、約110mg、約115mg、約120mg、約125mg、約130mg、約135mg、約140mg、約145mg、約150mg、約155mg、約160mg、約165mg、約170mg、約175mg、約180mg、約185mg、約190mg、約195mg、約200mg、約205mg、約210mg、約215mg、約220mg、約225mg、約230mg、約235mg、約240mg、約245mg、約250mg、約255mg、約260mg、約265mg、約270mg、約275mg、約280mg、約285mg、約290mg、約295mg、及び約300mgから選択される量にて投与単位中に存在する。

10

【0231】

特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、20mg、21mg、22mg、23mg、24mg、25mg、26mg、27mg、28mg、29mg、30mg、31mg、32mg、33mg、34mg、35mg、36mg、37mg、38mg、39mg、40mg、41mg、42mg、43mg、44mg、45mg、46mg、47mg、48mg、49mg、50mg、51mg、52mg、53mg、54mg、55mg、56mg、57mg、58mg、59mg、60mg、61mg、62mg、63mg、64mg、65mg、66mg、67mg、68mg、69mg、70mg、71mg、72mg、73mg、74mg、75mg、76mg、77mg、78mg、79mg、80mg、81mg、82mg、83mg、84mg、85mg、86mg、87mg、88mg、89mg、90mg、91mg、92mg、93mg、94mg、95mg、96mg、97mg、98mg、99mg、100mg、101mg、102mg、103mg、104mg、105mg、106mg、107mg、108mg、109mg、110mg、111mg、112mg、113mg、114mg、115mg、116mg、117mg、118mg、119mg、120mg、121mg、122mg、123mg、124mg、125mg、126mg、127mg、128mg、129mg、130mg、131mg、132mg、133mg、134mg、135mg、136mg、137mg、138mg、139mg、及び140mgから選択される量にて投与単位中に存在する。特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、約20mg、約21mg、約22mg、約23mg、約24mg、約25mg、約26mg、約27mg、約28mg、約29mg、約30mg、約31mg、約32mg、約33mg、約34mg、約35mg、約36mg、約37mg、約38mg、約39mg、約40mg、約41mg、約42mg、約43mg、約44mg、約45mg、約46mg、約47mg、約48mg、約49mg、約50mg、約51mg、約52mg、約53mg、約54mg、約55mg、約56mg、約57mg、約58mg、約59mg、約60mg、約61mg、約62mg、約63mg、約64mg、約65mg、約66mg、約67mg、約68mg、約69mg、約70mg、約71mg、約72mg、約73mg、約74mg、約75mg、約76mg、約77mg、約78mg、約79mg、約80mg、約81mg、約82mg、約83mg、約84mg、約85mg、約86mg、約87mg、約88mg、約89mg、約90mg、約91mg、約92mg、約93mg、約94mg、約95mg、約96mg、約97mg、約98mg、約99mg、約100mg、約101mg、約102mg、約103mg、約104mg、約105mg、約106mg、約1

20

30

40

50

0.7 mg、約 1.08 mg、約 1.09 mg、約 1.10 mg、約 1.11 mg、約 1.12 mg、約 1.13 mg、約 1.14 mg、約 1.15 mg、約 1.16 mg、約 1.17 mg、約 1.18 mg、約 1.19 mg、約 1.20 mg、約 1.21 mg、約 1.22 mg、約 1.23 mg、約 1.24 mg、約 1.25 mg、約 1.26 mg、約 1.27 mg、約 1.28 mg、約 1.29 mg、約 1.30 mg、約 1.31 mg、約 1.32 mg、約 1.33 mg、約 1.34 mg、約 1.35 mg、約 1.36 mg、約 1.37 mg、約 1.38 mg、約 1.39 mg、及び約 1.40 mg から選択される量にて投与単位中に存在する。

【0232】

特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、75.0 mg、75.1 mg、75.2 mg、75.3 mg、75.4 mg、75.5 mg、75.6 mg、75.7 mg、75.8 mg、75.9 mg、76.0 mg、76.1 mg、76.2 mg、76.3 mg、76.4 mg、76.5 mg、76.6 mg、76.7 mg、76.8 mg、76.9 mg、77.0 mg、77.1 mg、77.2 mg、77.3 mg、77.4 mg、77.5 mg、77.6 mg、77.7 mg、77.8 mg、77.9 mg、78.0 mg、78.1 mg、78.2 mg、78.3 mg、78.4 mg、78.5 mg、78.6 mg、78.7 mg、78.8 mg、78.9 mg、79.0 mg、79.1 mg、79.2 mg、79.3 mg、79.4 mg、79.5 mg、79.6 mg、79.7 mg、79.8 mg、79.9 mg、80.0 mg、80.1 mg、80.2 mg、80.3 mg、80.4 mg、80.5 mg、80.6 mg、80.7 mg、80.8 mg、80.9 mg、81.0 mg、81.1 mg、81.2 mg、81.3 mg、81.4 mg、81.5 mg、81.6 mg、81.7 mg、81.8 mg、81.9 mg、82.0 mg、82.1 mg、82.2 mg、82.3 mg、82.4 mg、82.5 mg、82.6 mg、82.7 mg、82.8 mg、82.9 mg、83.0 mg、83.1 mg、83.2 mg、83.3 mg、83.4 mg、83.5 mg、83.6 mg、83.7 mg、83.8 mg、83.9 mg、84.0 mg、84.1 mg、84.2 mg、84.3 mg、84.4 mg、84.5 mg、84.6 mg、84.7 mg、84.8 mg、84.9 mg、及び85.0 mg から選択される量にて投与単位中に存在する。特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、約 75.0 mg、約 75.1 mg、約 75.2 mg、約 75.3 mg、約 75.4 mg、約 75.5 mg、約 75.6 mg、約 75.7 mg、約 75.8 mg、約 75.9 mg、約 76.0 mg、約 76.1 mg、約 76.2 mg、約 76.3 mg、約 76.4 mg、約 76.5 mg、約 76.6 mg、約 76.7 mg、約 76.8 mg、約 76.9 mg、約 77.0 mg、約 77.1 mg、約 77.2 mg、約 77.3 mg、約 77.4 mg、約 77.5 mg、約 77.6 mg、約 77.7 mg、約 77.8 mg、約 77.9 mg、約 78.0 mg、約 78.1 mg、約 78.2 mg、約 78.3 mg、約 78.4 mg、約 78.5 mg、約 78.6 mg、約 78.7 mg、約 78.8 mg、約 78.9 mg、約 79.0 mg、約 79.1 mg、約 79.2 mg、約 79.3 mg、約 79.4 mg、約 79.5 mg、約 79.6 mg、約 79.7 mg、約 79.8 mg、約 79.9 mg、約 80.0 mg、約 80.1 mg、約 80.2 mg、約 80.3 mg、約 80.4 mg、約 80.5 mg、約 80.6 mg、約 80.7 mg、約 80.8 mg、約 80.9 mg、約 81.0 mg、約 81.1 mg、約 81.2 mg、約 81.3 mg、約 81.4 mg、約 81.5 mg、約 81.6 mg、約 81.7 mg、約 81.8 mg、約 81.9 mg、約 82.0 mg、約 82.1 mg、約 82.2 mg、約 82.3 mg、約 82.4 mg、約 82.5 mg、約 82.6 mg、約 82.7 mg、約 82.8 mg、約 82.9 mg、約 83.0 mg、約 83.1 mg、約 83.2 mg、約 83.3 mg、約 83.4 mg、約 83.5 mg、約 83.6 mg、約 83.7 mg、約 83.8 mg、約 83.9 mg、約 84.0 mg、約 84.1 mg、約 84.2 mg、約 84.3 mg、約 84.4 mg、約 84.5 mg、約 84.6 mg、約 84.7 mg、及び約 85.0 mg から選択される量にて投与単位中に存在する。

【0233】

特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、ある範囲内に該当する量にて投与単位中に存在する。特定の実施形態では、範囲は、10mg～140mg、10mg～130mg、10mg～120mg、10mg～110mg、10mg～100mg、10mg～90mg、10mg～80mg、10mg～70mg、10mg～60mg、10mg～50mg、10mg～40mg、10mg～30mg、10mg～20mg、20mg～140mg、20mg～130mg、20mg～120mg、20mg～110mg、20mg～100mg、20mg～90mg、20mg～80mg、20mg～70mg、20mg～60mg、20mg～50mg、20mg～40mg、20mg～30mg、30mg～140mg、30mg～130mg、30mg～120mg、30mg～110mg、30mg～100mg、30mg～90mg、30mg～80mg、30mg～70mg、30mg～60mg、30mg～50mg、30mg～40mg、40mg～140mg、40mg～130mg、40mg～120mg、40mg～110mg、40mg～100mg、40mg～90mg、40mg～80mg、40mg～70mg、40mg～60mg、40mg～50mg、50mg～140mg、50mg～130mg、50mg～120mg、50mg～110mg、50mg～100mg、50mg～90mg、50mg～80mg、50mg～70mg、50mg～60mg、60mg～140mg、60mg～130mg、60mg～120mg、60mg～110mg、60mg～100mg、60mg～90mg、60mg～80mg、60mg～70mg、70mg～140mg、70mg～130mg、70mg～120mg、70mg～110mg、70mg～100mg、70mg～90mg、70mg～80mg、80mg～140mg、80mg～130mg、80mg～120mg、80mg～110mg、80mg～100mg、80mg～90mg、90mg～140mg、90mg～130mg、90mg～120mg、90mg～110mg、90mg～100mg、100mg～140mg、100mg～130mg、100mg～120mg、100mg～110mg、110mg～140mg、110mg～130mg、110mg～120mg、120mg～140mg、120mg～130mg、130mg～140mg、65mg～95mg、65mg～90mg、65mg～85mg、65mg～80mg、65mg～75mg、65mg～70mg、70mg～95mg、70mg～85mg、70mg～75mg、75mg～100mg、75mg～95mg、75mg～90mg、75mg～85mg、75mg～80mg、80mg～95mg、80mg～85mg、85mg～100mg、85mg～90mg、90mg～95mg、95mg～100mg、80mg～89mg、80mg～88mg、80mg～87mg、80mg～86mg、80mg～84mg、80mg～83mg、80mg～82mg、80mg～81mg、81mg～90mg、82mg～89mg、82mg～88mg、82mg～87mg、82mg～86mg、82mg～85mg、82mg～84mg、82mg～83mg、83mg～90mg、83mg～89mg、83mg～88mg、83mg～87mg、83mg～86mg、83mg～85mg、83mg～84mg、84mg～90mg、84mg～89mg、84mg～88mg、84mg～87mg、84mg～86mg、84mg～85mg、85mg～89mg、85mg～88mg、85mg～87mg、85mg～86mg、86mg～90mg、86mg～89mg、86mg～88mg、86mg～87mg、87mg～90mg、87mg～89mg、87mg～88mg、88mg～90mg、88mg～89mg、及び89mg～90mgから選択される。

【0234】

特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、投与単位中に本明細書に開示のオリゴマー化合物が約300mg未満、約295mg未満、約290mg未満、約285mg未満、約280mg未満、約275mg未満、約270mg未満、約265mg未満、約260mg未満、約255mg未満、約250mg未満、約245mg未満、約240mg未満、約235mg未満、約230mg未満、約225mg未満、約220mg未満、約215mg未満、約210mg未満、約205mg未満、約200mg未満、約195mg未満、約190mg未満、約185mg未満、約180mg未満、約175mg未満、約1

10

20

30

40

50

70 mg 未満、約 165 mg 未満、約 160 mg 未満、約 150 mg 未満、約 145 mg 未満、約 140 mg 未満、約 135 mg 未満、約 130 mg 未満、約 125 mg 未満、約 120 mg 未満、約 115 mg 未満、約 110 mg 未満、約 105 mg 未満、約 100 mg 未満、約 95 mg 未満、約 90 mg 未満、約 85 mg 未満、約 80 mg 未満、約 75 mg 未満、約 70 mg 未満、約 65 mg 未満、約 60 mg 未満、約 55 mg 未満、約 50 mg 未満、約 45 mg 未満、約 40 mg 未満、約 35 mg 未満、約 30 mg 未満、約 25 mg 未満、または約 20 mg 未満という量にて存在する。投与単位は、約 5 mg 超または約 10 mg 超のオリゴマー化合物を含有してよい。

【0235】

特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、投与単位中に本明細書に開示のオリゴマー化合物が 300 mg 未満、295 mg 未満、290 mg 未満、285 mg 未満、280 mg 未満、275 mg 未満、270 mg 未満、265 mg 未満、260 mg 未満、255 mg 未満、250 mg 未満、245 mg 未満、240 mg 未満、235 mg 未満、230 mg 未満、225 mg 未満、220 mg 未満、215 mg 未満、210 mg 未満、205 mg 未満、200 mg 未満、195 mg 未満、190 mg 未満、185 mg 未満、180 mg 未満、175 mg 未満、170 mg 未満、165 mg 未満、160 mg 未満、150 mg 未満、145 mg 未満、140 mg 未満、135 mg 未満、130 mg 未満、125 mg 未満、120 mg 未満、115 mg 未満、110 mg 未満、105 mg 未満、100 mg 未満、95 mg 未満、90 mg 未満、85 mg 未満、80 mg 未満、75 mg 未満、70 mg 未満、65 mg 未満、60 mg 未満、55 mg 未満、50 mg 未満、45 mg 未満、40 mg 未満、35 mg 未満、30 mg 未満、25 mg 未満、または 20 mg 未満という量にて存在する。投与単位は、5 mg 超または 10 mg 超のオリゴマー化合物を含有してよい。

10

20

【0236】

特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、投与単位中に本明細書に開示のオリゴマー化合物が少なくとも約 10 mg、少なくとも約 15 mg、少なくとも約 20 mg、少なくとも約 25 mg、少なくとも約 30 mg、少なくとも約 35 mg、少なくとも約 40 mg、少なくとも約 45 mg、少なくとも約 50 mg、少なくとも約 55 mg、少なくとも約 60 mg、少なくとも約 65 mg、少なくとも約 70 mg、少なくとも約 75 mg、少なくとも約 80 mg、少なくとも約 85 mg、少なくとも約 90 mg、少なくとも約 95 mg、少なくとも約 100 mg、少なくとも約 105 mg、少なくとも約 115 mg、少なくとも約 120 mg、少なくとも約 125 mg、少なくとも約 130 mg、少なくとも約 135 mg、少なくとも約 140 mg、少なくとも約 145 mg、または少なくとも約 150 mg という量にて存在する。

30

【0237】

特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、投与単位中に本明細書に開示のオリゴマー化合物が少なくとも 10 mg、少なくとも 15 mg、少なくとも 20 mg、少なくとも 25 mg、少なくとも 30 mg、少なくとも 35 mg、少なくとも 40 mg、少なくとも 45 mg、少なくとも 50 mg、少なくとも 55 mg、少なくとも 60 mg、少なくとも 65 mg、少なくとも 70 mg、少なくとも 75 mg、少なくとも 80 mg、少なくとも 85 mg、少なくとも 90 mg、少なくとも 95 mg、少なくとも約 100 mg、少なくとも 105 mg、少なくとも 115 mg、少なくとも 120 mg、少なくとも 125 mg、少なくとも 130 mg、少なくとも 135 mg、少なくとも 140 mg、少なくとも 145 mg、または少なくとも 150 mg という量にて存在する。

40

【0238】

特定の実施形態では、本明細書に開示する医薬組成物は、オリゴマー化合物及び薬理学的に許容される担体または希釈剤を含む、ある容量の溶液として提供される。特定の実施形態では、溶液は、本明細書に開示するオリゴマー化合物及び薬理学的に許容される担体または希釈剤からなるかまたは本質的にそれからなる。容量は、バイアルまたは注射器のような適切な容器中に提供され得る。本明細書に開示する医薬組成物は自己投与に適し得

50

ることから、注射器は、プレフィルドシリンジ、オートインジェクターシリンジ、またはその組み合わせであってよい。例えば、本明細書に記載する投与単位は、好都合な投与のために注射器に入れた固定容量として提供され得る。特定の実施形態では、溶液の容量は、0.1ml、0.2ml、0.3ml、0.4ml、0.5ml、0.6ml、0.7ml、0.8ml、0.9ml、1.0ml、1.1ml、1.2ml、1.3ml、1.4ml、1.5ml、1.6ml、1.7ml、1.8ml、1.9ml、または2.0mlである。特定の実施形態では、溶液の容量は、約0.1ml、約0.2ml、約0.3ml、約0.4ml、約0.5ml、約0.6ml、約0.7ml、約0.8ml、約0.9ml、約1.0ml、約1.1ml、約1.2ml、約1.3ml、約1.4ml、約1.5ml、約1.6ml、約1.7ml、約1.8ml、約1.9ml、または約2.0mlである。特定の実施形態では、溶液の容量は、1.0ml未満、1.5ml未満、または2.0mlである。特定の実施形態では、溶液の容量は1.0ml未満である。2.0ml未満という容量は、注射時痛、注射部位の有害事象、及び注射部位での漏れを軽減または回避するために有用であり得る。

10

【0239】

特定の実施形態では、本明細書に開示する医薬組成物は、オリゴマー化合物及び薬理的に許容される担体または希釈剤を含む、ある容量の溶液として提供され、ここで、溶液の容量は、0.1ml~1.5ml、0.1ml~1.4ml、0.1ml~1.3ml、0.1ml~1.2ml、0.1ml~1.1ml、0.1ml~1.0ml、0.1ml~0.9ml、0.1ml~0.8ml、0.1ml~0.7ml、0.1ml~0.6ml、0.1ml~0.5ml、0.1ml~0.4ml、0.1ml~0.3ml、0.1ml~0.2ml、0.2ml~1.5ml、0.2ml~1.4ml、0.2ml~1.3ml、0.2ml~1.2ml、0.2ml~1.1ml、0.2ml~1.0ml、0.2ml~0.9ml、0.2ml~0.8ml、0.2ml~0.7ml、0.2ml~0.6ml、0.2ml~0.5ml、0.2ml~0.4ml、0.2ml~0.3ml、0.3ml~1.5ml、0.3ml~1.4ml、0.3ml~1.3ml、0.3ml~1.2ml、0.3ml~1.1ml、0.3ml~1.0ml、0.3ml~0.9ml、0.3ml~0.8ml、0.3ml~0.7ml、0.3ml~0.6ml、0.3ml~0.5ml、0.3ml~0.4ml、0.4ml~1.5ml、0.4ml~1.4ml、0.4ml~1.3ml、0.4ml~1.2ml、0.4ml~1.1ml、0.4ml~1.0ml、0.4ml~0.9ml、0.4ml~0.8ml、0.4ml~0.7ml、0.4ml~0.6ml、0.4ml~0.5ml、0.5ml~1.5ml、0.5ml~1.4ml、0.5ml~1.3ml、0.5ml~1.2ml、0.5ml~1.1ml、0.5ml~1.0ml、0.5ml~0.9ml、0.5ml~0.8ml、0.5ml~0.7ml、0.5ml~0.6ml、0.6ml~1.5ml、0.6ml~1.4ml、0.6ml~1.3ml、0.6ml~1.2ml、0.6ml~1.1ml、0.6ml~1.0ml、0.6ml~0.9ml、0.6ml~0.8ml、0.6ml~0.7ml、0.7ml~1.5ml、0.7ml~1.4ml、0.7ml~1.3ml、0.7ml~1.2ml、0.7ml~1.1ml、0.7ml~1.0ml、0.7ml~0.9ml、0.7ml~0.8ml、0.8ml~1.5ml、0.8ml~1.4ml、0.8ml~1.3ml、0.8ml~1.2ml、0.8ml~1.1ml、0.8ml~1.0ml、0.8ml~0.9ml、0.9ml~1.5ml、0.9ml~1.4ml、0.9ml~1.3ml、0.9ml~1.2ml、0.9ml~1.1ml、0.9ml~1.0ml、1.0ml~1.5ml、1.0ml~1.4ml、1.0ml~1.3ml、1.0ml~1.2ml、1.0ml~1.1ml、1.1ml~1.5ml、1.1ml~1.4ml、1.1ml~1.3ml、1.1ml~1.2ml、1.2ml~1.5ml、1.2ml~1.4ml、1.2ml~1.3ml、1.3ml~1.5ml、1.3ml~1.4ml、及び1.4ml~1.5mlである。

20

30

40

【0240】

50

特定の実施形態では、医薬組成物は、薬理学的に許容される担体または希釈剤中に本明細書に開示のオリゴマー化合物溶液を5mg/ml、10mg/ml、15mg/ml、20mg/ml、25mg/ml、30mg/ml、35mg/ml、40mg/ml、45mg/ml、50mg/ml、55mg/ml、60mg/ml、65mg/ml、70mg/ml、75mg/ml、80mg/ml、85mg/ml、90mg/ml、95mg/ml、100mg/ml、105mg/ml、110mg/ml、115mg/ml、120mg/ml、125mg/ml、130mg/ml、135mg/ml、140mg/ml、145mg/ml、150mg/ml、155mg/ml、または160mg/mlという濃度にて含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、薬理学的に許容される担体または希釈剤中に本明細書に開示のオリゴマー化合物溶液を約5mg/ml、約10mg/ml、約15mg/ml、約20mg/ml、約25mg/ml、約30mg/ml、約35mg/ml、約40mg/ml、約45mg/ml、約50mg/ml、約55mg/ml、約60mg/ml、約65mg/ml、約70mg/ml、約75mg/ml、約80mg/ml、約85mg/ml、約90mg/ml、約95mg/ml、約100mg/ml、約105mg/ml、約110mg/ml、約115mg/ml、約120mg/ml、約125mg/ml、約130mg/ml、約135mg/ml、約140mg/ml、約145mg/ml、約150mg/ml、約155mg/ml、または約160mg/mlという濃度にて含む。

10

【0241】

特定の実施形態では、医薬組成物は、薬理学的に許容される担体または希釈剤中に本明細書に開示のオリゴマー化合物溶液を20mg/ml、21mg/ml、22mg/ml、23mg/ml、24mg/ml、25mg/ml、26mg/ml、27mg/ml、28mg/ml、29mg/ml、30mg/ml、31mg/ml、32mg/ml、33mg/ml、34mg/ml、35mg/ml、36mg/ml、37mg/ml、38mg/ml、39mg/ml、40mg/ml、41mg/ml、42mg/ml、43mg/ml、44mg/ml、45mg/ml、46mg/ml、47mg/ml、48mg/ml、49mg/ml、50mg/ml、51mg/ml、52mg/ml、53mg/ml、54mg/ml、55mg/ml、56mg/ml、57mg/ml、58mg/ml、59mg/ml、60mg/ml、61mg/ml、62mg/ml、63mg/ml、64mg/ml、65mg/ml、66mg/ml、67mg/ml、68mg/ml、69mg/ml、70mg/ml、71mg/ml、72mg/ml、73mg/ml、74mg/ml、75mg/ml、76mg/ml、77mg/ml、78mg/ml、79mg/ml、80mg/ml、81mg/ml、82mg/ml、83mg/ml、84mg/ml、85mg/ml、86mg/ml、87mg/ml、88mg/ml、89mg/ml、90mg/ml、91mg/ml、92mg/ml、93mg/ml、94mg/ml、95mg/ml、96mg/ml、97mg/ml、98mg/ml、99mg/ml、100mg/ml、101mg/ml、102mg/ml、103mg/ml、104mg/ml、105mg/ml、106mg/ml、107mg/ml、108mg/ml、109mg/ml、110mg/ml、111mg/ml、112mg/ml、113mg/ml、114mg/ml、115mg/ml、116mg/ml、117mg/ml、118mg/ml、119mg/ml、120mg/ml、121mg/ml、122mg/ml、123mg/ml、124mg/ml、125mg/ml、126mg/ml、127mg/ml、128mg/ml、129mg/ml、130mg/ml、131mg/ml、132mg/ml、133mg/ml、134mg/ml、135mg/ml、136mg/ml、137mg/ml、138mg/ml、139mg/ml、及び140mg/mlという濃度にて含む。特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、約20mg/ml、約21mg/ml、約22mg/ml、約23mg/ml、約24mg/ml、約25mg/ml、約26mg/ml、約27mg/ml、約28mg/ml、約29mg/ml、約30mg/ml、約31mg/ml、約32mg/ml、約33mg/ml、約34mg/ml、約35mg/ml

20

30

40

50

、約36mg/ml、約37mg/ml、約38mg/ml、約39mg/ml、約40mg/ml、約41mg/ml、約42mg/ml、約43mg/ml、約44mg/ml、約45mg/ml、約46mg/ml、約47mg/ml、約48mg/ml、約49mg/ml、約50mg/ml、約51mg/ml、約52mg/ml、約53mg/ml、約54mg/ml、約55mg/ml、約56mg/ml、約57mg/ml、約58mg/ml、約59mg/ml、約60mg/ml、約61mg/ml、約62mg/ml、約63mg/ml、約64mg/ml、約65mg/ml、約66mg/ml、約67mg/ml、約68mg/ml、約69mg/ml、約70mg/ml、約71mg/ml、約72mg/ml、約73mg/ml、約74mg/ml、約75mg/ml、約76mg/ml、約77mg/ml、約78mg/ml、約79mg/ml、約80mg/ml、約81mg/ml、約82mg/ml、約83mg/ml、約84mg/ml、約85mg/ml、約86mg/ml、約87mg/ml、約88mg/ml、約89mg/ml、約90mg/ml、約91mg/ml、約92mg/ml、約93mg/ml、約94mg/ml、約95mg/ml、約96mg/ml、約97mg/ml、約98mg/ml、約99mg/ml、約100mg/ml、約101mg/ml、約102mg/ml、約103mg/ml、約104mg/ml、約105mg/ml、約106mg/ml、約107mg/ml、約108mg/ml、約109mg/ml、約110mg/ml、約111mg/ml、約112mg/ml、約113mg/ml、約114mg/ml、約115mg/ml、約116mg/ml、約117mg/ml、約118mg/ml、約119mg/ml、約120mg/ml、約121mg/ml、約122mg/ml、約123mg/ml、約124mg/ml、約125mg/ml、約126mg/ml、約127mg/ml、約128mg/ml、約129mg/ml、約130mg/ml、約131mg/ml、約132mg/ml、約133mg/ml、約134mg/ml、約135mg/ml、約136mg/ml、約137mg/ml、約138mg/ml、約139mg/ml、及び約140mg/mlから選択される量にて投与単位中に存在する。

10

20

【0242】

特定の実施形態では、医薬組成物は、薬理学的に許容される担体または希釈剤中に本明細書に開示のオリゴマー化合物溶液を20mg/ml~180mg/ml、20mg/ml~170mg、20mg/ml~160mg/ml、20mg/ml~150mg/ml、20mg/ml~140mg/ml、20mg/ml~130mg/ml、20mg/ml~120mg/ml、20mg/ml~110mg/ml、20mg/ml~100mg/ml、20mg/ml~90mg/ml、20mg/ml~80mg/ml、20mg/ml~70mg/ml、20mg/ml~60mg/ml、20mg/ml~50mg/ml、20mg/ml~40mg/ml、20mg/ml~30mg/ml、30mg/ml~180mg/ml、30mg/ml~170mg、30mg/ml~160mg/ml、30mg/ml~150mg/ml、30mg/ml~140mg/ml、30mg/ml~130mg/ml、30mg/ml~120mg/ml、30mg/ml~110mg/ml、30mg/ml~100mg/ml、30mg/ml~90mg/ml、30mg/ml~80mg/ml、30mg/ml~70mg/ml、30mg/ml~60mg/ml、30mg/ml~50mg/ml、30mg/ml~40mg/ml、40mg/ml~180mg/ml、40mg/ml~170mg、40mg/ml~160mg/ml、40mg/ml~150mg/ml、40mg/ml~140mg/ml、40mg/ml~130mg/ml、40mg/ml~120mg/ml、40mg/ml~110mg/ml、40mg/ml~100mg/ml、40mg/ml~90mg/ml、40mg/ml~80mg/ml、40mg/ml~70mg/ml、40mg/ml~60mg/ml、40mg/ml~50mg/ml、50mg/ml~180mg/ml、50mg/ml~170mg、50mg/ml~160mg/ml、50mg/ml~150mg/ml、50mg/ml~140mg/ml、50mg/ml~130mg/ml、50mg/ml~120mg/ml、50mg/ml~1

30

40

50

10mg/ml、50mg/ml～100mg/ml、50mg/ml～90mg/ml、50mg/ml～80mg/ml、50mg/ml～70mg/ml、50mg/ml～60mg/ml、60mg/ml～180mg/ml、60mg/ml～170mg、60mg/ml～160mg/ml、60mg/ml～150mg/ml、60mg/ml～140mg/ml、60mg/ml～130mg/ml、60mg/ml～120mg/ml、60mg/ml～110mg/ml、60mg/ml～100mg/ml、60mg/ml～90mg/ml、60mg/ml～80mg/ml、60mg/ml～70mg/ml、70mg/ml～180mg/ml、70mg/ml～170mg、70mg/ml～160mg/ml、70mg/ml～150mg/ml、70mg/ml～140mg/ml、70mg/ml～130mg/ml、70mg/ml～120mg/ml、70mg/ml～110mg/ml、70mg/ml～100mg/ml、70mg/ml～90mg/ml、70mg/ml～80mg/ml、80mg/ml～180mg/ml、80mg/ml～170mg、80mg/ml～160mg/ml、80mg/ml～150mg/ml、80mg/ml～140mg/ml、80mg/ml～130mg/ml、80mg/ml～120mg/ml、80mg/ml～110mg/ml、80mg/ml～100mg/ml、80mg/ml～90mg/ml、90mg/ml～180mg/ml、90mg/ml～170mg、90mg/ml～160mg/ml、90mg/ml～150mg/ml、90mg/ml～140mg/ml、90mg/ml～130mg/ml、90mg/ml～120mg/ml、90mg/ml～110mg/ml、90mg/ml～100mg/ml、100mg/ml～180mg/ml、100mg/ml～170mg、100mg/ml～160mg/ml、100mg/ml～150mg/ml、100mg/ml～140mg/ml、100mg/ml～130mg/ml、100mg/ml～120mg/ml、100mg/ml～110mg/ml、110mg/ml～180mg/ml、110mg/ml～170mg、110mg/ml～160mg/ml、110mg/ml～150mg/ml、110mg/ml～140mg/ml、110mg/ml～130mg/ml、110mg/ml～120mg/ml、120mg/ml～180mg/ml、120mg/ml～170mg、120mg/ml～160mg/ml、120mg/ml～150mg/ml、120mg/ml～140mg/ml、120mg/ml～130mg/ml、130mg/ml～180mg/ml、130mg/ml～170mg、130mg/ml～160mg/ml、130mg/ml～150mg/ml、130mg/ml～140mg/ml、140mg/ml～180mg/ml、140mg/ml～170mg/ml、140mg/ml～160mg/ml、140mg/ml～150mg/ml、150mg/ml～180mg/ml、150mg/ml～170mg/ml、150mg/ml～160mg/ml、160mg/ml～180mg/ml、160mg/ml～170mg/ml、または170mg/ml～180mg/mlという濃度にて含む。

10

20

30

40

50

【0243】

特定の実施形態では、本明細書に開示する医薬組成物は、適切な希釈剤で注射用に再溶解可能な滅菌凍結乾燥オリゴマー化合物を含む。特定の実施形態では、本明細書に開示する医薬組成物は、適切な希釈剤で注射用に再溶解可能な滅菌凍結乾燥オリゴマー化合物からなるかまたは本質的にそれからなる。特定の実施形態では、再溶解させた生成物を希釈後、皮下注射液として投与する。特定の実施形態では、滅菌凍結乾燥オリゴマー化合物は、注射用蒸留水に調製し、調製時に酸または塩基でpH7.0～9.0に調整した後、凍結乾燥させておいたオリゴマー化合物からなっておりよい。滅菌凍結乾燥オリゴマー化合物は、I型透明ガラス製バイアル（硫酸アンモニウム処理済）に入れ、ブロムブチルゴム栓で栓をしてからアルミニウム製FLIP-OFF（登録商標）オーバーシールで密封して包装してよい。特定の実施形態では、滅菌凍結乾燥オリゴマー化合物は化合物957943を含む。特定の実施形態では、滅菌凍結乾燥オリゴマー化合物は化合物957943からなるかまたは本質的にそれからなる。

【0244】

V I I I . 特定の投与レジメン

本明細書に開示する医薬組成物は、急性期治療、応急処置、継続中（予防的）治療、長期治療、またはその組み合わせに好適であり得る。特定の実施形態では、方法は、本明細書に開示する医薬組成物を予防措置として継続的に投与することを含む。特定の実施形態では、方法は、本明細書に開示する医薬組成物を一時的に投与することを含む。例えば、方法は、動物の血栓塞栓性イベント発症の24時間以内に、その動物に本明細書に開示する医薬組成物を投与することを含み得る。特定の実施形態では、方法は、手術前、手術中、手術後、またはその組み合わせで動物に本明細書に開示する医薬組成物を投与することを含む。特定の実施形態では、方法は、本明細書に開示する医薬組成物を、血栓性イベントのリスクがある、F X I 関連の疾患または病態にある動物に月1回、予防的に投与することを含む。特定の実施形態では、医薬組成物は化合物957943番を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、化合物957943番と、薬理学的に許容される担体または希釈剤とからなるかまたは本質的にそれからなる。

10

【0245】

特定の実施形態では、本明細書に開示する医薬組成物は、F X I 関連の疾患または病態にある動物の治療に有用である。特定の実施形態では、方法は、本明細書に開示する医薬組成物を動物に1回のみ投与することを含む。特定の実施形態では、方法は、本明細書に開示する医薬組成物を動物に少なくとも2回投与することを含む。特定の実施形態では、方法は、本明細書に開示する医薬組成物を少なくとも3回、少なくとも4回、少なくとも5回、少なくとも6回、少なくとも8回、または少なくとも10回投与することを含む。特定の実施形態では、方法は、本明細書に開示する医薬組成物を20回未満、15回未満、10回未満、または5回未満投与することを含む。

20

【0246】

特定の実施形態では、方法は、動物に本明細書に開示するオリゴマー化合物の初回用量及び第2の用量を投与することを含む。特定の実施形態では、初回用量及び第2の用量は同じである。特定の実施形態では、初回用量及び第2の用量は異なる。特定の実施形態では、初回用量は第2の用量より多い。特定の実施形態では、第2の用量は初回用量より多い。特定の実施形態では、初回用量は、第2の用量より少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも100%多い。特定の実施形態では、第2の用量は、初回用量より少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも100%多い。特定の実施形態では、初回用量と第2の用量の間に5日、10日、15日、20日、25日、30日、35日または40日の間隔が置かれる。特定の実施形態では、初回用量と第2の用量の間に1か月、2か月、3か月、4か月、5か月、または6か月の間隔が置かれる。特定の実施形態では、初回用量と第2の用量の間に20日、21日、22日、23日、24日、25日、26日、27日、28日、29日、30日、31日、32日、33日、34日、35日、36日、37日、38日、39日または40日の間隔が置かれる。特定の実施形態では、初回用量と第2の用量の間に20~40日、22~38日、24~36日、26~34日、27~32日、28~32日、または29~31日の間隔が置かれる。特定の実施形態では、初回用量と第2の用量の間に1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、または10週間の間隔が置かれる。特定の実施形態では、初回用量と第2の用量の間に1~2日、2~4日、3~5日、4~6日、5~7日、6~8日、7~9日、8~10日、9~11日、10~12日、11~13日、12~14日、13~15日、14~16日、15~17日、16~18日、17~19日、または18~20日の間隔が置かれる。

30

40

【0247】

特定の実施形態では、方法は、本明細書に開示する医薬組成物を月1回またはほぼ月1回投与することを含む。特定の実施形態では、方法は、本明細書に開示する組成物を動物

50

に月1回またはほぼ月1回にて少なくとも2か月間、少なくとも3か月間、少なくとも4か月間、少なくとも5か月間、または少なくとも6か月間投与することを含む。特定の実施形態では、方法は、本明細書に開示する医薬組成物を週1回またはほぼ週1回投与することを含む。特定の実施形態では、方法は、本明細書に開示する組成物を動物に週1回またはほぼ週1回にて2週間未満、3週間未満、4週間未満、5週間未満、6週間未満、8週間未満、12週間未満、16週間未満、または20週間未満投与することを含む。

【0248】

特定の実施形態では、方法は、オリゴマー化合物を第1の投与レジメンに従って投与し、その後、かかるオリゴマー化合物を第2の投与レジメンに従って投与することを含む。特定の実施形態では、第1の投与レジメンは、オリゴマー化合物を初回用量及び第1の回数にて投与することを含み、第2の投与レジメンは、オリゴマー化合物を第2の用量及び第2の回数にて投与することを含む。特定の実施形態では、第1の回数は第2の回数より多い。非限定的な例として、第1の回数は月1回を超えてよく（月に2回、3回または4回）、第2の回数は月1回であってよい。特定の実施形態では、第1の回数は第2の回数より少ない。特定の実施形態では、初回用量は第2の用量より多く、第1の回数は第2の回数より多い。特定の実施形態では、初回用量は第2の用量より少なく、第1の回数は第2の回数より多い。特定の実施形態では、初回用量は第2の用量より多く、第1の回数は第2の回数より少ない。特定の実施形態では、初回用量は第2の用量より少なく、第1の回数は第2の回数より少ない。特定の実施形態では、初回用量と第2の用量は同量であり、第1の回数は第2の回数より多い。特定の実施形態では、初回用量と第2の用量は同量であり、第1の回数は第2の回数より少ない。特定の実施形態では、初回用量は第2の用量より多く、第1の回数と第2の回数は同じである。特定の実施形態では、初回用量は第2の用量より少なく、第1の回数と第2の回数は同じである。特定の実施形態では、第1の回数と第2の回数のうち少なくとも一方は、約5日おき、約10日おき、約15日おき、約20日おき、約25日おき、約30日おき、約35日おき、または約40日おきから選択される。特定の実施形態では、第1の回数と第2の回数のうち少なくとも一方は月1回である。特定の実施形態では、第1の回数と第2の回数のうち少なくとも一方は週1回である。特定の実施形態では、初回用量は、第2の用量より少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも100%多い。特定の実施形態では、第2の用量は、初回用量より少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも100%多い。

【0249】

特定の実施形態では、方法は、本明細書に開示する医薬組成物をヒト対象が自己投与することを含む。特定の実施形態では、本明細書に開示する方法は、本明細書に開示する医薬組成物をヒト対象が皮下注射で自己投与することを含む。特定の実施形態では、本明細書に開示する方法は月1回自己投与することを含む。一般に、本明細書に開示する医薬組成物は皮下投与用に調製され、1回量を1回の注射で提供することができるため、これらの医薬組成物は自己投与に適している。本明細書に開示するオリゴマー化合物は極めて強力であり、投与単位を得るために、ほんの少量を少容量の担体または希釈剤に溶解させるだけで済むため、単回注射が可能である。本明細書に開示するオリゴマー化合物の効力及び有効性により、特定の実施形態では、動物は、ある用量を月1回受けるだけで治療効果を経験する場合がある。FXI関連の病態及び疾患のある対象の治療を目的とする他の治療の投与レジメンは、静脈内注射を診療所で行う上、より多い回数の投与を必要とする場合があり、そのような場合と比較すると、月1回での自己投与を可能にするような投与レジメンは患者にとって望ましい。

【0250】

特定の実施形態では、治療的有効量の本明細書に記載する医薬組成物の投与に伴い、動

物の F X I R N A 量、F X I タンパク質量、及び／または血漿または血清中の F X I 活性を監視し、医薬組成物の投与に対する動物の応答を決定することが行われる。医薬組成物の投与に対する動物の応答は、医師が治療介入の量及び期間を決定するために使用され得る。

【0251】

I X . 特定の併用療法

特定の実施形態では、方法は、1つ以上の本明細書に記載する医薬組成物を1つ以上の他の医薬剤と同時に投与することを含む。特定の実施形態では、そのような1つ以上の他の医薬剤は、1つ以上の本明細書に記載する医薬組成物が治療する疾患または病態と同じ疾患または病態を治療するよう設計される。特定の実施形態では、そのような1つ以上の他の医薬剤は、1つ以上の本明細書に記載する医薬組成物が治療する疾患または病態とは異なる疾患または病態を治療するよう設計される。特定の実施形態では、そのような1つ以上の他の医薬剤は、1つ以上の本明細書に記載する医薬組成物の望ましくない副作用を治療するよう設計される。特定の実施形態では、方法は、1つ以上の本明細書に記載する医薬組成物と、他の医薬組成物の望ましくない作用を治療する1つ以上の他の医薬剤とを同時に投与することを含む。特定の実施形態では、方法は、併用効果を生み出すために、1つ以上の本明細書に記載する医薬組成物と、1つ以上の他の医薬剤とを同時に投与することを含む。特定の実施形態では、方法は、相乗効果を生み出すために、1つ以上の本明細書に記載する医薬組成物と、1つ以上の他の医薬剤とを同時に投与することを含む。特定の実施形態では、医薬組成物は化合物 9 5 7 9 4 3 番を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、化合物 9 5 7 9 4 3 番と、薬理学的に許容される担体または希釈剤とからなるかまたは本質的にそれからなる。

【0252】

特定の実施形態では、方法は、1つ以上の本明細書に記載する医薬組成物と1つ以上の他の医薬剤とを同時に同時に投与することを含む。特定の実施形態では、方法は、1つ以上の本明細書に記載する医薬組成物と1つ以上の他の医薬剤とを異なる時間に同時に投与することを含む。特定の実施形態では、1つ以上の本明細書に記載する医薬組成物及び1つ以上の他の医薬剤を併せて調製し単一製剤にする。特定の実施形態では、1つ以上の本明細書に記載する医薬組成物及び1つ以上の他の医薬剤を別々に調製する。

【0253】

特定の実施形態では、本明細書に記載する医薬組成物と同時に投与され得る医薬剤には、抗凝固薬または抗血小板薬が含まれる。特定の実施形態では、本明細書に記載する医薬組成物と同時に投与され得る医薬剤には、アスピリンなどの N S A I D / シクロオキシゲナーゼ阻害薬が含まれる。特定の実施形態では、本明細書に記載する医薬組成物と同時に投与され得る医薬剤には、クロピドグレル (P L A V I X) 及びチクロピジン (T I C L I D) などのアデノシン二リン酸 (A D P) 受容体阻害薬が含まれる。特定の実施形態では、本明細書に記載する医薬組成物と同時に投与され得る医薬剤には、シロスタゾール (P L E T A L) などのホスホジエステラーゼ阻害薬が含まれる。特定の実施形態では、本明細書に記載する医薬組成物と同時に投与され得る医薬剤には、アブキシマブ (R E O P R O) 、エプチフィバチド (I N T E G R I L I N) 、チロフィバン (A G G R A S T A T) 、及びデフィプロチドなどの糖タンパク質 I I B / I I I A 阻害剤が含まれる。特定の実施形態では、本明細書に記載する医薬組成物と同時に投与され得る医薬剤には、ジピリダモール (ペルサンチン) などのアデノシン再取り込み阻害薬が含まれる。特定の実施形態では、本明細書に記載する医薬組成物と同時に投与され得る医薬剤には、ワルファリン (及び関連するクマリン) 、ヘパリン、直接トロンビン阻害薬 (レピルジン、ビバリルジンなど) 、アピキサバン、L O V E N O X (エノキサパリン) 、及び特定の凝固因子の酵素作用を直接妨げる小分子化合物 (例えば、第 X a 因子を妨げるリバロキサバン) が含まれるが、これに限定されるものではない。特定の実施形態では、抗凝固薬または抗血小板薬は、本明細書に記載する医薬組成物の投与前に投与する。特定の実施形態では、抗凝固薬または抗血小板薬は、本明細書に記載する医薬組成物を投与した後に投与する。特定の実施形態で

は、抗凝固薬または抗血小板薬は、本明細書に記載する医薬組成物と同時に投与する。特定の実施形態では、同時投与される抗凝固薬または抗血小板薬の投与単位は、抗凝固薬または抗血小板薬の単剤投与の場合に投与されるであろう投与単位と同じである。特定の実施形態では、同時投与される抗凝固薬または抗血小板薬の投与単位は、抗凝固薬または抗血小板薬の単剤投与の場合に投与されるであろう投与単位よりも少ない。特定の実施形態では、同時投与される抗凝固薬または抗血小板薬の投与単位は、抗凝固薬または抗血小板薬の単剤投与の場合に投与されるであろう投与単位よりも多い。

【0254】

特定の実施形態では、方法は、本明細書に記載する医薬組成物を抗炎症剤と同時に投与することを含んでよい。特定の実施形態では、抗炎症剤は、炎症性疾患または病態の症状を
10 改変する。特定の実施形態では、抗炎症剤は、炎症性疾患または病態の進行を改変する。炎症性の疾患及び病態の非限定的な例は、自己免疫疾患（例えば、関節炎、大腸炎または糖尿病）、外傷、手術、敗血症、アレルギー性炎症、及び喘息である。抗炎症剤の非限定的な例には、メトトレキサート、アバタセプト、インフリキシマブ、シクロホスファミド、アザチオプリン、コルチコステロイド、シクロスポリンA、アミノサリチル酸、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン、レフルノミド、エタネルセプト、エファリズマブ、6-メルカプトプリン（6-MP）、ならびに腫瘍壊死因子-アルファ（TNF α ）、及び他のサイトカイン遮断薬または拮抗薬が含まれるが、これに限定されるものではない。特定の実施形態では、抗炎症剤は非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）を含む。特定
20 の実施形態では、NSAIDは動物における炎症性反応を抑制する。NSAIDには、アセチルサリチル酸、サリチル酸コリンマグネシウム、ジフルニサル、サリチル酸マグネシウム、サルサラート、サリチル酸ナトリウム、ジクロフェナク、エトドラク、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラク、メクロフェナム酸、ナプロキセン、ナブメトン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、スリンダク、トルメチン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、Cox-2阻害薬、メロキシカム及びトラマドールが含まれるが、これに限定されるものではない。特定の実施形態では、方法
30 は、本明細書に開示する医薬組成物と抗炎症剤を同時または順次に投与することを含む。特定の実施形態では、方法は、本明細書に記載する医薬組成物を投与する前に抗炎症剤を投与することを含む。特定の実施形態では、方法は、本明細書に記載する医薬組成物を投与した後に抗炎症剤を投与することを含む。特定の実施形態では、方法は、抗炎症剤と本明細書に記載する医薬組成物を同時に投与することを含む。特定の実施形態では、同時
40 投与される抗炎症剤の投与単位は、抗炎症剤の単剤投与の場合に投与されるであろう投与単位と同じである。特定の実施形態では、同時投与される抗炎症剤の投与単位は、抗炎症剤の単剤投与の場合に投与されるであろう投与単位よりも少ない。特定の実施形態では、同時投与される抗炎症剤の投与単位は、抗凝固薬または抗血小板薬の単剤投与の場合に投与されるであろう投与単位よりも多い。

【0255】

特定の実施形態では、第2の医薬剤を同時投与することにより本明細書に記載する医薬組成物の抗凝固作用または抗炎症作用が増強され、2剤を同時投与することによって本明細書に記載する医薬組成物の投与による抗凝固作用または抗炎症作用より大きい作用がも
40 たらされる。特定の実施形態では、同時投与により、2剤の単独投与時の作用が相加的に作用する、抗凝固作用または抗炎症作用がもたらされる。特定の実施形態では、同時投与により、2剤の単剤投与時の作用が相乗的に作用する、抗凝固作用または抗炎症作用がもたらされる。特定の実施形態では、第2の医薬剤を同時投与することにより医薬組成物の抗血栓活性または抗炎症活性を、医薬組成物単独で得られるそのような活性よりも増大させ、出血リスクは増大させない。

【0256】

特定の実施形態では、方法は、本明細書に記載する医薬組成物及び抗血小板薬を、それを必要とする動物に同時投与することを含む。特定の実施形態では、それを必要とする動物は、血栓塞栓症、心房細動、心臓弁障害、心臓弁膜症、脳卒中、冠動脈疾患（CAD）
50

、及び機械弁置換、ならびにその組み合わせから選択される病態にある動物であってよい。特定の実施形態では、本明細書に記載する医薬組成物を抗血小板薬と組み合わせることで、抗血小板薬単独の場合と比較して検出可能な出血リスクの増大はほとんどないかまったくなくなる。特定の実施形態では、リスク特性またはリスク指標は抗血小板薬単独に対し未変化である。

【0257】

特定の実施形態では、方法は、末期腎疾患（ESRD）または慢性腎臓病（CKD）の動物が含まれるが、これに限定されない透析患者に対し本明細書に記載する医薬組成物を投与することを含み、ここで、動物は、ヘパリン、エリスロポエチン、ダルボポエチン（darbopoetin）、鉄、ビタミンDまたはその類似体、リン酸結合剤、及びその組み合わせから選択される少なくとも1つの医薬剤を同時投与される。特定の実施形態では、動物は透析を受ける。特定の実施形態では、医薬組成物の投与を行わない処方の場合の比較用量と変わらない用量にて医薬剤を投与する。

【0258】

X. 特定の適応症

特定の実施形態では、方法は、血栓塞栓性病態にある動物に、本明細書に記載する医薬組成物を投与することを含む。特定の実施形態では、方法は、血栓塞栓性病態のリスクがある動物に、本明細書に記載する医薬組成物を投与することを含む。血栓塞栓性病態には、血栓症、塞栓症、血栓塞栓症、梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症、心筋梗塞、脳卒中、及び冠動脈疾患（CAD）が含まれるが、これに限定されるものではない。血栓塞栓性病態を発症する危険因子には、遺伝因子、状況的因子、疾患因子、もしくは環境因子、またはその組み合わせが含まれる。特定の実施形態では、そのような因子には、手術、がん、悪性疾患、妊娠、高齢、経口避妊薬の使用、旅行関連の不活動性などの不活動性、敗血症、機械弁置換、心臓弁膜症、心房細動、アテローム性動脈硬化心房細動、遺伝的素因、抗リン脂質抗体症候群、及び第V因子ライデン変異などの遺伝性または後天性の血栓形成性凝血塊形成疾患が含まれるが、これに限定されるものではない。血栓塞栓性病態を発症するリスクがある動物の同定は、動物の病歴評価及び標準的な臨床検査または臨床評価など、任意の方法によって達成され得る。特定の実施形態では、医薬組成物は化合物957943を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、化合物957943番と、薬理学的に許容される担体または希釈剤とからなるかまたは本質的にそれからなる。

【0259】

特定の実施形態では、方法は、腎臓の疾患または病態を有する動物に、本明細書に記載する医薬組成物を投与することを含む。特定の実施形態では、病態は腎毒性薬物曝露である。特定の実施形態では、病態は、嚢胞性腎疾患によって生じる奇形のような、腎臓の遺伝性奇形または発生奇形である。嚢胞性腎疾患の非限定的な例は、常染色体優性多発性嚢胞腎、常染色体劣性多発性嚢胞腎、髓質性嚢胞腎及び糸球体嚢胞腎である。特定の実施形態では、病態は、原発性または続発性の膀胱尿管逆流である。特定の実施形態では、病態は尿道狭窄である。特定の実施形態では、病態は、原発性または続発性のネフローゼ症候群である。特定の実施形態では、病態は、原発性または続発性の糸球体腎炎である。特定の実施形態では、病態は、ループス腎炎、巨細胞動脈炎、慢性尿流出路閉塞、または腎結石症である。特定の実施形態では、病態は腎不全である。特定の実施形態では、疾患は慢性腎臓病（CKD）である。特定の実施形態では、疾患は末期腎疾患（ESRD）である。特定の実施形態では、動物は、CKDまたはESRDのリスクがあるヒト対象である。CKDまたはESRDのリスクがある対象には、喫煙者である、肥満（例えば、体格指数が30超）である、高血圧である、真性糖尿病である、透析を受けている、またはその組み合わせであるヒト対象が含まれる。特定の実施形態では、ヒト対象は透析患者である。透析患者は、以前に透析を受けたことがある、透析を受けている、透析を受ける予定である、またはその組み合わせであってよい。特定の実施形態では、ヒト対象はESRDまたはCKDの透析患者である。透析患者は、血栓性イベントのリスクが高い患者であってよい。透析患者は、出血イベントのリスクがある患者であってよい。例えば、ESRD患者

の血管は損なわれている場合があり、血栓性イベントまたは出血性イベントのリスクが増大し得る。したがって、透析患者は、抗凝固作用があるが出血のリスクを増大させない、本明細書に記載する医薬組成物のような治療薬による利益を受ける場合がある。特定の実施形態では、医薬組成物は化合物 957943 番を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、化合物 957943 番と、薬理学的に許容される担体または希釈剤とからなるかまたは本質的にそれからなる。

【0260】

特定の実施形態では、方法は、抗凝固療法が必要であると同定されている動物に、本明細書に記載する医薬組成物を投与することを含む。そのような動物の例には、大きな整形外科手術（例えば、人工股関節／人工膝関節の置換手術または大腿骨頸部骨折手術）を受けている動物、及び心房細動に苦しむ患者など脳卒中を予防するために長期治療を要する患者が含まれるが、これに限定されるものではない。特定の実施形態では、方法は、本明細書に記載するオリゴマー化合物を投与し、それにより動物における F X I RNA またはタンパク質を予防的に低下させることを含む。特定の実施形態には、治療を必要とする動物に対し、ヒト F X I をコードする核酸に相補的な修飾オリゴヌクレオチドを含む医薬組成物を治療的有効量にて投与することによって動物を治療することが含まれる。特定の実施形態では、医薬組成物は化合物 957943 番を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、化合物 957943 番と、薬理学的に許容される担体または希釈剤とからなるかまたは本質的にそれからなる。

【0261】

特定の実施形態では、方法は、本明細書に記載する医薬組成物の 1 つ以上を、炎症性病態を有する動物に投与することを含む。特定の実施形態では、炎症性病態とは、発赤（redness）（発赤（rubor））、温度（熱）、膨張（腫瘍）、疼痛（pain）（痛み（dolor））及び／または組織の機能喪失（loss of function）（機能喪失（function laesa））が増大するという臨床徴候により特徴付けられる、傷害または刺激に対する炎症反応に関連した任意の疾患または病態を意味する。特定の実施形態では、そのような疾患、障害、及び病態の例には、関節炎、大腸炎、糖尿病、敗血症、アレルギー性炎症、喘息、免疫増殖性疾患、抗リン脂質抗体症候群、移植片関連障害、外傷、自己免疫疾患、血管炎、または手術関連障害が含まれるが、これに限定されるものではない。関節炎の例には、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、尿酸塩関節炎（arthritis uratica）、痛風、慢性多発性関節炎、肩関節周囲炎、頸椎関節炎、腰仙部関節炎、変形性関節症、乾癬性関節炎、腸炎性関節炎及び強直性脊椎炎が含まれるが、これに限定されるものではない。大腸炎の例には、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患（IBD）及びクローン病が含まれるが、これに限定されるものではない。移植片に関連した障害の例には、移植片対宿主病（GVHD）、移植片移植拒絶、慢性拒絶、及び組織もしくは細胞の同種移植または異種移植片に関連した障害が含まれるが、これに限定されるものではない。免疫増殖性疾患の例には、がん（例えば、肺癌）及び良性肥大症が含まれるが、これに限定されるものではない。自己免疫疾患の例には、狼瘡（例えば、エリテマトーデス、ループス腎炎）、橋本甲状腺炎、原発性粘液水腫、グレーブス病、悪性貧血、自己免疫性萎縮性胃炎、アジソン病、糖尿病（例えば、インスリン依存性真性糖尿病、I 型真性糖尿病、II 型真性糖尿病）、グッドパスチャー症候群、重症筋無力症、天疱瘡、クローン病、交感性眼炎、自己免疫性ブドウ膜炎、多発性硬化症、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少症、原発性胆汁性肝硬変、慢性活動性肝炎、潰瘍性大腸炎、シェーグレン症候群、リウマチ性疾患（例えば、関節リウマチ）、多発性筋炎、強皮症、乾癬、及び混合性結合組織病が含まれるが、これに限定されるものではない。特定の実施形態では、そのような動物は、炎症性病態発症のリスクがあるとして同定されている。特定の実施形態では、動物はプロテイン C 欠乏症またはプロテイン S 欠乏症である。特定の実施形態では、そのような動物は、さまざまな遺伝因子、状況的因子、疾患因子、または環境因子による炎症性病態を発症するリスクがある。特定の実施形態では、そのような因子には、糖尿病、大腸炎または関節炎などの炎症性疾患の家族歴、花粉などのアレ

10

20

30

40

50

ルゲンへの曝露、アスベストまたは環境汚染物質などの物質への曝露が含まれ得るが、これに限定されるものではない。炎症性病態を発症するリスクがある動物の同定は、動物の病歴評価及び標準的な臨床検査または臨床評価など、任意の方法によって達成され得る。特定の実施形態では、動物は、抗炎症療法の必要があるとして同定されている。そのような動物の例には、炎症性病態であると診断されている動物、及び炎症性病態を発症する危険因子を有する動物が含まれるが、これに限定されるものではない。特定の実施形態では、医薬組成物は化合物 9 5 7 9 4 3 番を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、化合物 9 5 7 9 4 3 番と、薬理学的に許容される担体または希釈剤とからなるかまたは本質的にそれからなる。

【0262】

XI. 効力及び有効性

特定の実施形態では、本明細書に開示する医薬組成物は、動物において F X I RNA、F X I タンパク質、F X I 活性、またはその組み合わせを低下させるのに十分に強力である。特定の実施形態では、本明細書に開示する医薬組成物の単一投与単位は、動物において F X I RNA、F X I タンパク質、F X I 活性、またはその組み合わせを低下させるのに十分に強力である。特定の実施形態では、効力は、本明細書に開示するオリゴマー化合物を含む医薬組成物を投与する前の F X I RNA、F X I タンパク質、または F X I 活性の第 1 の量を測定し、投与後の関連する時点において F X I RNA、F X I タンパク質、または F X I 活性の第 2 の量を測定し、第 1 の量と第 2 の量を比較することによって決定することができる。特定の実施形態では、投与後の関連する時点は、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、5 時間、6 時間、7 時間、8 時間、9 時間、10 時間、11 時間、12 時間、13 時間、14 時間、15 時間、16 時間、17 時間、18 時間、19 時間、20 時間、21 時間、22 時間、23 時間、または 24 時間である。特定の実施形態では、投与後の関連する時点は、1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、7 日、8 日、9 日、10 日、11 日、12 日、13 日、14 日、15 日、16 日、17 日、18 日、19 日、20 日、21 日、22 日、23 日、24 日、25 日、26 日、27 日、28 日、29 日、または 30 日である。特定の実施形態では、投与後の関連する時点は 30 日を超える。特定の実施形態では、投与後の関連する時点は、オリゴマー化合物の最終投与単位を動物に投与した後である。特定の実施形態では、関連する時点は、オリゴマー化合物の中間投与単位を動物に投与した後である。第 1 の量に対し第 2 の量で減少した量は、効力の指標として使用され得る。減少量は、本明細書で示すように低下率として表され得る。

【0263】

特定の実施形態では、方法は、動物における F X I RNA を低下させることを含む。特定の実施形態では、方法は、動物における F X I タンパク質を低下させることを含む。F X I は肝臓に発現するが、分泌されるのは F X I が活性な血液中である。したがって、F X I RNA、F X I タンパク質、及び F X I 活性レベルは血漿または血清中で測定され得る。特定の実施形態では、本明細書に開示する方法は、F X I RNA、F X I タンパク質、及び／または F X I 活性を低下させる。F X I 活性は、動物の血液凝固活性の変化を生じさせ得る。F X I 活性は、動物の血液凝固活性の低下を引き起こし得る。血液凝固は、例えば、活性化部分トロンボプラスチン時間 (a P T T) 検査、プロトロンビン時間 (P T) 検査、トロンビン時間 (T C T)、出血時間、または動物の血液試料中の D-ダイマーの存在など、これに限定されない標準的検査で測定してよい。特定の実施形態では、F X I RNA は、動物の肝臓または血漿／血清において 1 ~ 100 %、またはこれらの値のうち任意の 2 つの値によって定義される範囲で低下される。特定の実施形態では、F X I RNA、F X I タンパク質、または F X I 活性は、1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、10 %、11 %、12 %、13 %、14 %、15 %、16 %、17 %、18 %、19 %、20 %、21 %、22 %、23 %、24 %、25 %、26 %、27 %、28 %、29 %、30 %、31 %、32 %、33 %、34 %、35 %、36 %、37 %、38 %、39 %、40 %、41 %、42 %、43 %、44 %、45 %、46 %、47 %、48 %、49 %、50 %、51 %、52 %、53 %、54 %、55 %、5

6 %、57 %、58 %、59 %、60 %、61 %、62 %、63 %、64 %、65 %、66 %、67 %、68 %、69 %、70 %、71 %、72 %、73 %、74 %、75 %、76 %、77 %、78 %、79 %、80 %、81 %、82 %、83 %、84 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、または100 %低下される。

【0264】

特定の実施形態では、本明細書に記載する医薬組成物及び方法は、動物において心血管転帰を改善させるので、有効である。特定の実施形態では、医薬組成物及び方法は、本明細書に開示する医薬組成物及び／または本明細書に開示する方法に従った医薬組成物で治療される集団の心血管転帰を、かかる医薬組成物及び／またはかかる方法で治療されない集団のそれよりも改善する。特定の実施形態では、改善された心血管転帰は、血栓塞栓性病態を発症するリスクの低下である。特定の実施形態では、改善された心血管転帰は、1つ以上の主な心血管イベントの出現の減少である。心血管イベントには、死亡、心筋梗塞、再梗塞、脳卒中、心原性ショック、肺水腫、心停止、及び心房性不整脈が含まれるが、これに限定されるものではない。特定の実施形態では、心血管イベントは虚血性脳卒中である。特定の実施形態では、心血管イベントは、末梢動脈虚血イベント、例えば、切断虚血 (amputation ischemia) または下肢虚血である。特定の実施形態では、改善された心血管転帰は、頸動脈内膜中膜厚の改善により証明される。特定の実施形態では、頸動脈内膜中膜厚の改善は膜厚の減少である。特定のそのような実施形態では、頸動脈内膜中膜厚の改善は内膜中膜厚の増大防止である。

10

20

【0265】

XII. 特定の比較対照組成物

特定の実施形態では、参照により本明細書に組み込まれる先のWO2010/045509に記載された化合物416858番は、(5'から3'方向に)ACGGCATTGTGTCACAGTTTという配列(本明細書では配列番号3として組み込まれる)を有する5'-10'-5MOEギャップマーであり、ここで、各ヌクレオシド間結合はホスホロチオアートヌクレオシド間結合であり、各シトシンは5'-メチルシトシンであり、ヌクレオシドの1~5及び16~20(5'から3'方向に)の各々は2'-MOE修飾糖を含み、この化合物が比較対照化合物である。化合物416858番を比較対照化合物として選択した理由は、この化合物が臨床開発用に選択されて、第1相臨床試験で忍容性があることが確認されたためであり、現在は第2相臨床試験中である。例えば、BETHUNE, et al, "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ionis-FXIRx, an Antisense Inhibitor of Factor XI, in Patients with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis," Blood (2017) 130:1116、BULLER, et al, "Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis." N Engl J Med (2015) 372 (3): 232-240、及びLIU, et al, "ISIS-FXIRx, A Novel and Specific Antisense Inhibitor of Factor XI, Caused Significant Reduction in FXI Antigen and Activity and Increased aPTT without Causing Bleeding in Healthy Volunteers" Blood (2011) 118:209を参照のこと。

30

40

【0266】

特定の実施形態では、本明細書に記載する化合物957943番は、効力及び忍容性などの1つ以上の改善された特性を示すことから、化合物416858番より優れている。化合物957943番は、化合物416858番よりも低量で投与され得る。化合物957943番は、化合物416858番よりも少ない回数で投与され得る。例えば、以下の実施例5に記載のように、化合物957943番の第1相ヒト臨床試験では、個人に化

50

物 9 5 7 9 4 3 番を 4 週間に 1 回投与した。

【 0 2 6 7 】

例えば、実施例 1（下記）に記載のように、化合物 9 5 7 9 4 3 番は、h F X I トランスジェニックマウスにおいて 0 . 4 1 m g / k g という F X I R N A 低下の E D ₅₀ を示した。比較対照化合物 4 1 6 8 5 8 番は、同一試験において 8 . 3 5 m g / k g という R N A 低下の E D ₅₀ を示した。したがって、化合物 9 5 7 9 4 3 番は、h F X I トランスジェニックマウスでは R N A 低下について比較対照化合物 4 1 6 8 5 8 番よりも明らかに強力である。

【 0 2 6 8 】

例えば、実施例 1（下記）に記載のように、化合物 9 5 7 9 4 3 番を化合物 4 1 6 8 5 8 番の 1 0 分の 1 の量で投与した場合、化合物 9 5 7 9 4 3 番は各用量レベルにおいて化合物 4 1 6 8 5 8 番よりも F X I タンパク質の大幅な低下を示した。

【 0 2 6 9 】

例えば、実施例 2（下記）に記載のように、化合物 9 5 7 9 4 3 番はカニクイザルにおいて血小板減少がないことを示した。また、実施例 4（下記）に記載のように、化合物 9 5 7 9 4 3 番はヒト対象において血小板減少がないことを示した。

【 0 2 7 0 】

例えば、実施例 3（下記）に記載のように、化合物 9 5 7 9 4 3 番は H e p a t o P a c（登録商標）細胞において、プライマープローブセット R T S 2 9 6 6 では 0 . 0 2 μ M、及びプライマープローブセット R T S 3 6 8 0 7 では 0 . 0 3 μ M という F X I R N A 低下の E C ₅₀ を示した。比較対照化合物 4 1 6 8 5 8 番は同一試験において、プライマープローブセット R T S 2 9 6 6 では 0 . 9 8 μ M、及びプライマープローブセット R T S 3 6 8 0 7 では 1 . 0 7 μ M という F X I R N A 低下の E C ₅₀ を示した。したがって、化合物 9 5 7 9 4 3 番はこの試験では比較対照化合物 4 1 6 8 5 8 番よりも明らかに強力である。

【 0 2 7 1 】

例えば、実施例 4 及び実施例 5（以下に記載）に記載のように、化合物 9 5 7 9 4 3 番は、週 1 回及び月 1 回投与した場合、試験したいずれの用量及びいずれの時点においてもヒト対象での F X I タンパク質の血漿濃度及び F X I 活性を効果的に低下させた。

【 0 2 7 2 】

X I I I . 特定の組成物

1 . 化合物 9 5 7 9 4 3 番

特定の実施形態では、化合物 9 5 7 9 4 3 番は、結合基及び修飾オリゴヌクレオチドからなるオリゴマー化合物として特徴付けられ、ここで、結合基は、修飾オリゴヌクレオチドの 5 ' 末端にホスホジエステル結合を介して (T H A - G a l N A c ₃) o のように直接結合させた T H A - G a l N A c ₃ であり、ここで、 (T H A - G a l N A c ₃) o は以下の構造

10

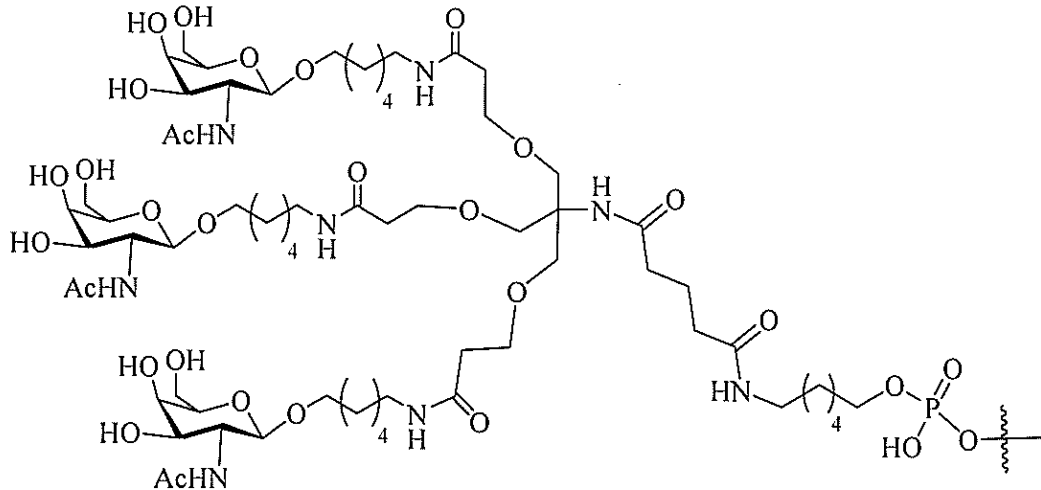
20

30

40

50

【化 18】



10

で表され、修飾オリゴヌクレオチドは、（5'から3'方向に）ACGGCATTGGTG
CACA GTTTという配列（本明細書では配列番号3として組み込まれる）を有する5
-10-5 MOEギャップマーであり、ヌクレオシドの1～5及び16～20（5'から
3'方向に）の各々は2'-MOE修飾を含み、ヌクレオシドの6～15の各々は2'-デ
オキシヌクレオシドであり、ヌクレオシドの2～3間、3～4間、4～5間、5～6間、
16～17間、及び17～18間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
間結合であり、ヌクレオシドの1～2間、6～7間、7～8間、8～9間、9～10間、
10～11間、11～12間、12～13間、13～14間、14～15間、15～16
間、18～19間、及び19～20間のヌクレオシド間結合はホスホロチオアートヌクレ
オシド間結合であり、各シトシンは5'-メチルシトシンである。

20

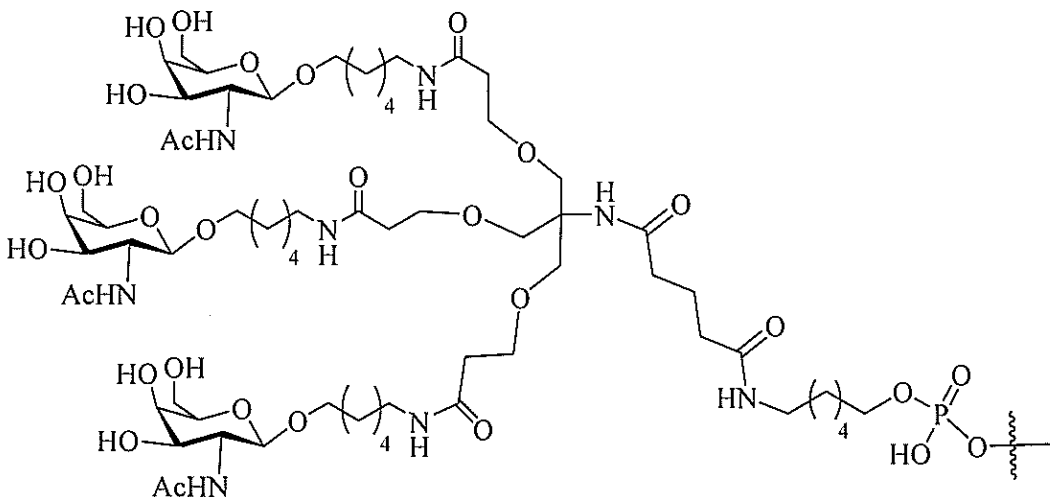
【0273】

特定の実施形態では、化合物957943番は以下の化学表記法：(THA-GalNAc₃)_o Aes mCeo Geo Geo mCeo Ads Tds Tds G
ds Gds Tds Gds mCds Ads mCds AeO Geo Tes
Tes Teを特徴とし、ここで、

30

(THA-GalNAc₃)_oは以下の構造

【化 19】



40

で表され、また

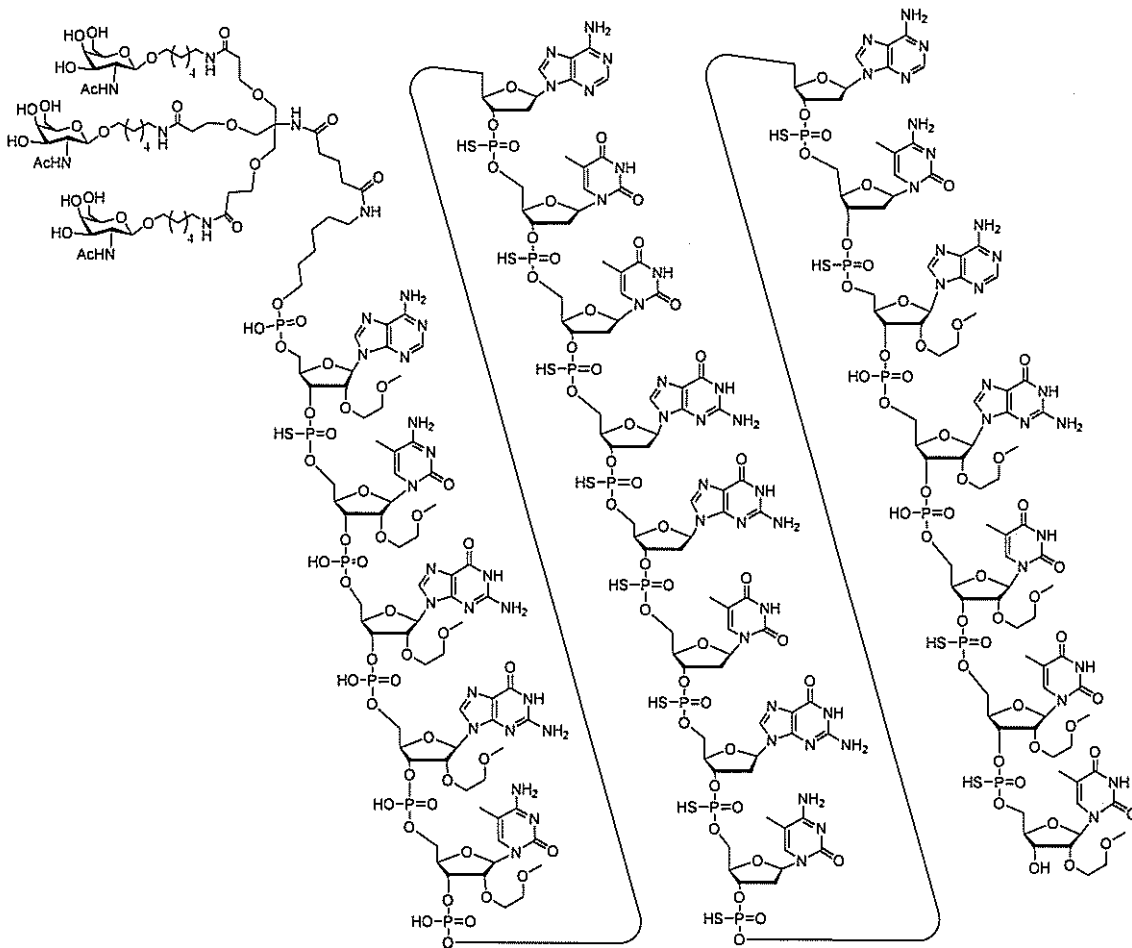
50

A = アデニン核酸塩基、
 mC = 5'-メチルシトシン核酸塩基、
 G = グアニン核酸塩基、
 T = チミン核酸塩基、
 e = 2'-MOE修飾糖、
 d = 2'-デオキシリボース糖、
 s = ホスホロチオアートヌクレオシド間結合、及び
 o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合
 である。

【0274】

特定の実施形態では、化合物957943番は以下の化学構造で表される。

【化20】



構造1. 化合物957943番 (配列番号3)

【0275】

特定の実施形態では、化合物957943番のナトリウム塩は以下の化学構造で表される。

10

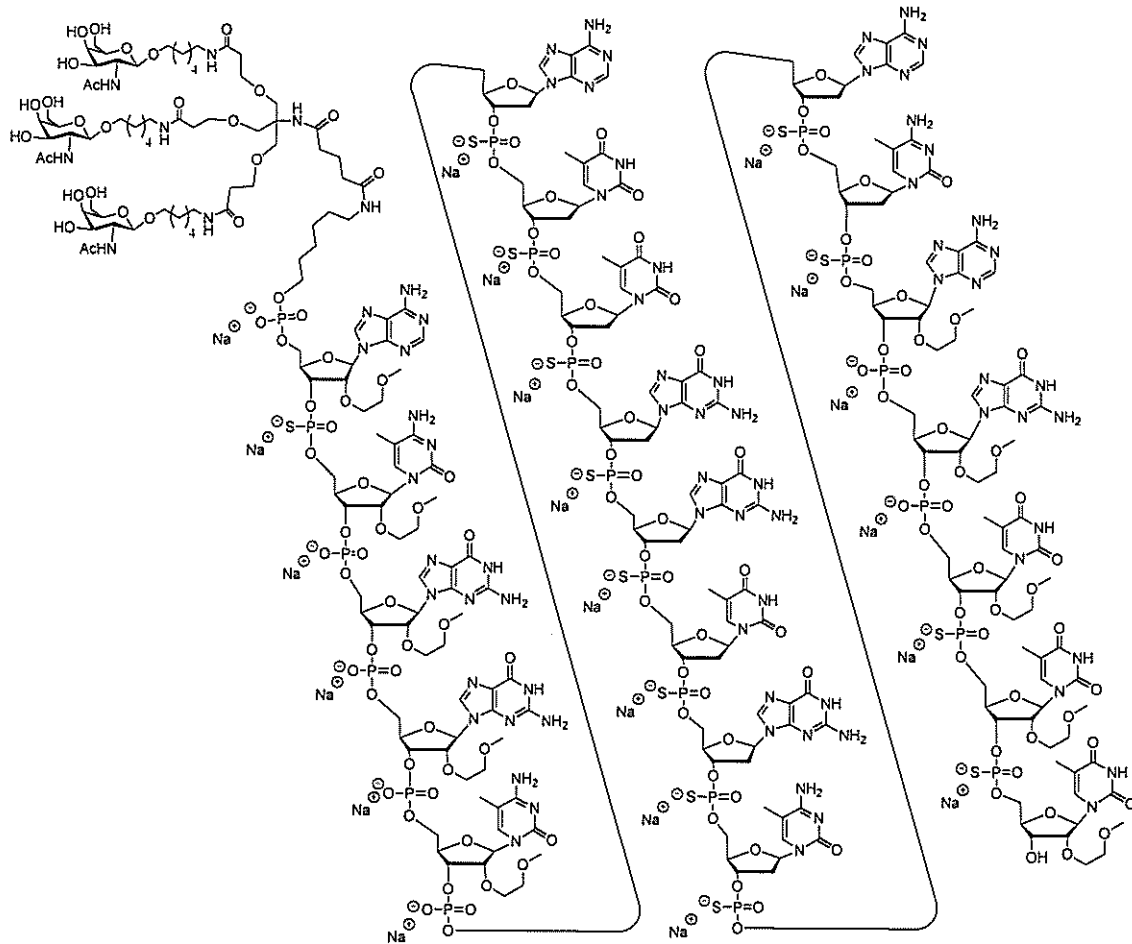
20

30

40

50

【化 2 1】



10

20

構造 2. 化合物 9 5 7 9 4 3 番のナトリウム塩 (配列番号 3)

【実施例】

【0276】

30

以下の例は本開示の特定の実施形態を例示するものであり、限定するものではない。さらに、具体的な実施形態が記載されている場合には、それらの具体的な実施形態の一般的な適用を発明者が意図したものである。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により、同一または類似のモチーフを有するさらなるオリゴヌクレオチドについての合理的裏付けが提供される。また、例えば、特定の高親和性修飾が特定の位置に出現する場合には、特に明記しない限り、同じ位置における他の高親和性修飾は適切であるとみなされる。

【0277】

実施例 1：化合物 4 1 6 8 5 8 番及び化合物 9 5 7 9 4 3 番のトランスジェニックマウスでの効力

40

WT ヒト第 X I 因子遺伝子全体を含有している細菌 P 1 人工染色体 (PAC) を用いる第 X I 因子 PAC トランスジェニックマウスモデルでオリゴマー化合物 4 1 6 8 5 8 番及び 9 5 7 9 4 3 番を試験した。約 2.4 Kb のヒト F X I 導入遺伝子全体ならびに 9 Kb の上流域及び 6 Kb の下流域を含有しているヒト F X I 遺伝子断片からマウスモデルを作製した。遺伝子断片をマウス受精卵の前核に微量注入し、導入遺伝子が BAC に完全に組み込まれたことを、ヒト特異的プライマープロブセットを使用して PCR で確認した。確立された創始マウスは、ヒト F X I RNA を肝臓で優勢発現し、ヒト F X I を血漿で循環させる。

表 1. ヒト F X I に相補的なオリゴマー化合物

50

【表 1】

化合物番号	5' 修飾	化学表記(5' から3' 方向)	配列番号
416858	なし	$A_{es}^m C_{es} G_{es} G_{es}^m C_{es} A_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds} T_{ds} G_{ds}^m C_{ds} A_{ds}^m C_{ds} A_{es} G_{es} T_{es} T_{es} T_e$	3
957943	(THA-GalNAc ₃) _o	$A_{es}^m C_{eo} G_{eo} G_{eo}^m C_{eo} A_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds} T_{ds} G_{ds}^m C_{ds} A_{ds}^m C_{ds} A_{eo} G_{eo} T_{es} T_{es} T_e$	3

下付き文字の「d」は2'-デオキシリボース糖を表し、「e」は2'-MOE修飾糖を表す。各ギャップマー全体を通してシトシン残基はすべて5'-メチルシトシンであり、上付き文字「m」で表される。ヌクレオシド間結合は下付き文字「o」または「s」で表され、ここで、「o」はホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、「s」はホスホロチオアートヌクレオシド間結合を表す。

【0278】

処置

トランスジェニックhFXIマウスを、各群がマウス雄4匹及び雌4匹の8匹からなる群に分けた。5群のマウスに化合物416858番を1.0mg/kg、2.5mg/kg、5.0mg/kg、10.0mg/kg、または25.0mg/kg投与した。5群のマウスに化合物957943番を0.1mg/kg、0.25mg/kg、0.50mg/kg、1.00mg/kg、または2.50mg/kg投与した。マウスに、オリゴマー化合物を週2回、2週間皮下注射で投与し、試験終了時に殺した。マウス6匹（雄3匹及び雌3匹）からなる群にPBSを週2回、2週間投与し、試験終了時に殺した。PBS注入群は、オリゴマー化合物処置群と比較する対照群として使用した。

【0279】

RNA分析

2週間後、マウスを殺し、肝臓からRNAを抽出してリアルタイムPCR解析に供し、プライマープローブセットRTS2965（フォワード配列ACGGTGTTTGCA GACAGCAA（本明細書では配列番号4とする）、リバーズ配列TGCAGATTCTGGCCACAGA（本明細書では配列番号5とする）、プローブ配列ACAGTGTCTATGGCTCCCGATGCTTTT（本明細書では配列番号6とする））を使用してヒト第XI因子のRNA発現を測定した。結果は、Ribogreen（登録商標）で決定したトータルRNAレベルを基準として正規化した、PBS対照に対するRNAの変化率として示される。化合物416858番では8.35mg/kgというED50が得られ、化合物957943番では0.41mg/kgというED50が得られた。表2に報告するED50値は、1日1回投与のデータに基づいて計算したED50値の平均値である。

表2. 雌トランスジェニックマウスにおけるヒト第XI因子RNAの低下率

10

20

30

40

50

【表 2】

化合物番号	1日用量 (mg/kg/回)	肝臓の第XI因子 (対照と比べた割合(%))	ED ₅₀ (mg/kg)
PBS	—	100	
416858	1.0	80	8.35mg/kg
	2.5	85	
	5.0	79	
	10.0	40	
	25.0	28	
957943	0.10	74	0.41mg/kg
	0.25	62	
	0.50	56	
	1.00	27	
	2.50	7	

10

【0280】

タンパク質分析

FXI血漿タンパク質の低下がELISAで実証された。試験終了時、麻酔下で心臓穿刺により、クエン酸でコートした試料管内に血液を採取した。血液を4000gにて15分間、遠心分離にかけて乏血小板血漿を採取し、分析を行う前に-80℃で保存した。全群からのプールした血漿試料をVisulize FXI抗原キット(Affinity Biologicals INC)で分析した。データを個々の試料の平均として示す。

20

表3. トランスジェニックマウス血漿中のヒト第XI因子タンパク質の低下率

【表 3】

化合物番号	用量(mg/kg/回)	血漿第XI因子(対照と比べた割合(%))
PBS	—	100
416858	1.0	81
	2.5	82
	5.0	71
	10.0	56
	25.0	30
957943	0.1	77
	0.25	72
	0.50	59
	1.00	33
	2.50	21

30

40

【0281】

実施例2：ヒト第XI因子に相補的なオリゴマー化合物のカニクイザルにおける忍容性参照によりその全体が本明細書に組み込まれるHusam, et. al., “Anti sense inhibition of coagulation factor XI prolongs APTT without increased bleeding risk in cynomolgus monkeys”, Blood, 2012, 119:2401-2408に記載のように、化合物416858番をカニクイザルに皮下注射により4mg/kg/週、8mg/kg/週、12mg/kg/週、及び40m

50

g / k g / 週にて 1 3 週間投与した。

【 0 2 8 2 】

雌雄半々の 1 4 ~ 1 8 匹のカニクイザルからなる群に対し、化合物 9 5 7 9 4 3 番を 1 m g / k g 、 6 m g / k g 、 及び 2 5 m g / k g にて月 1 回または 1 . 5 m g / k g にて週 1 回、皮下注射で投与した。血小板レベルをルーチンの C B C 測定で測定した。

表 4 . 9 3 日目に測定した、化合物 4 1 6 8 5 8 番で処置した後のカニクイザルにおける血小板数

【 表 4 】

用量(週1回)	なし(PBS)	4mg/kg	8mg/kg	12mg/kg	40mg/kg
血小板数($\times 10^3/\mu$ L)	506	516	452	404	357

10

表 5 . 8 7 日目までの、化合物 9 5 7 9 4 3 番で処置した後のカニクイザルにおける血小板数

【 表 5 】

用量	なし(PBS)	1.5mg/kg、週1回	1mg/kg、月1回	6mg/kg、月1回	25mg/kg、月1回
ベースライン時(処置前9日)の血小板数($\times 10^3/\mu$ L)	367	380	355	398	409
31日目の血小板数($\times 10^3/\mu$ L)	378	366	347	372	370
59日目の血小板数($\times 10^3/\mu$ L)	381	386	359	391	396
87日目の血小板数($\times 10^3/\mu$ L)	373	369	352	378	379

20

【 0 2 8 3 】

実施例 3 : H e p a t o P a c (登録商標) 細胞におけるインビトロでの化合物 4 1 6 8 5 8 番及び化合物 9 5 7 9 4 3 番の効力

H e p a t o P a c (登録商標) キットは、支持となる間質細胞と共培養された「島状」のマイクロパターン肝細胞からなる B I O I V T 製の市販のインビトロ肝臓モデル系である。処置に先立ち、96 ウェル H e p a t o P a c プレートを新鮮な維持培地で 1 0 % C O ₂、3 7 ° C にて 4 8 時間平衡化させた。オリゴマー化合物を維持培地中に 0 . 0 0 0 2 μ M、0 . 0 0 2 0 μ M、0 . 0 2 0 0 μ M、0 . 2 0 0 0 μ M、2 . 0 0 0 0 μ M、または 2 0 . 0 0 0 0 μ M にて希釈し 4 8 時間置いた。4 8 時間後、さらなる化合物は用いずに培地を新鮮な維持培地と交換した。化合物添加の 9 6 時間後、細胞溶解物を採取し、プライマープローブセット R T S 2 9 6 6 (フォワード配列 C A G C C T G G A G C A T C G T A A C A (本明細書では配列番号 7 とする)、リバーズ配列 T T T A T C G A G C T T C G T T A T T C T G G T T (本明細書では配列番号 8 とする)、プローブ配列 T T G T C T A C T G A A G C A C A C C C A A A C A G G G A (本明細書では配列番号 9 とする)) を使用して R T - P C R で解析した。エクセルで行ったデータの対数 / 線形プロットに対する線形回帰を使用して I C ₅₀ を計算した。化合物 4 1 6 8 5 8 番は 0 . 9 8 μ M という I C ₅₀ を示し、化合物 9 5 7 9 4 3 番は 0 . 0 2 μ M という I C ₅₀ を示した。データを、第 2 のプライマープローブセット R T S 3 6 8 0 7 (フォワード配列 G C C A G G T A G T C T G C A C T T A C (本明細書では配列番号 1 0 とする)、リバーズ配列 G T C C T A T T C A C T C T T G G C A G T、(本明細書では配列番号 1 1 とする)、プローブ配列 C C A C C C G A T G G T T T A C T T G T G T C C T (本明細書では配列番号 1 2 とする)) を使用して確認した。I C ₅₀ を上記のように計算した。化合物 4 1 6 8 5 8 番は 1 . 0 7 μ M という I C ₅₀ を示し、化合物 9 5 7 9 4 3 番は 0 . 0 3 μ M という I C ₅₀ を示した。

30

40

表 6 . H e p a t o p a c (登録商標) 細胞におけるヒト第 X I 因子 m R N A の低下率

50

【表 6】

化合物番号	用量 (μM)	第XI因子(対照 と比べた割合(%) RTS2966	IC ₅₀ (μM) RTS2966	第XI因子(対照 と比べた割合(%) RTS36807	IC ₅₀ (μM) RTS36807
PBS	—	100		100	
416858	0.0002	104	0.98	125	1.07
	0.0020	107		110	
	0.0200	102		109	
	0.2000	93		100	
	2.0000	32		28	
	20.0000	8		6	
957943	0.0002	91	0.02	101	0.03
	0.0020	64		56	
	0.0200	62		63	
	0.2000	18		20	
	2.0000	9		7	
	20.0000	11		11	

10

20

【0284】

実施例4：化合物957943番を用いたヒトの第1相臨床試験（単回投与コホート）

健康志願者における化合物957943番の単回投与の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価するため、無作為化二重盲検プラセボ対照試験において化合物957943番を各種用量で評価した。

【0285】

被験者は表7による用量の投与を受けた。健康志願者の4つのコホートを順次登録し、化合物957943番またはプラセボの皮下注射による投与を受けるよう無作為化した。

表7．単回投与コホート

【表 7】

30

治療割付け	健康志願者	投与回数	化合物957943番 の総投与量
プラセボ	8	1	0mg
A	6	1	40mg
B	6	1	60mg
C	6	1	80mg
D	6	1	120mg

【0286】

40

血漿中のFXIタンパク質濃度を、ベースライン時、治療後8日目、治療後15日目、治療後30日目及び治療後60日目に測定した。血漿FXIタンパク質濃度を標準的なELISA法により測定した。FXI活性を定量するため、FXIが免疫除去された血漿試料に被験者の血漿試料を加え、各試料ごとの凝固時間を測定した。開始時に凝固時間以外のすべての因子は正常レベルで見られるので、凝固時間は患者の血漿ではFXI活性レベルに比例する。FXI欠失血漿及び標準的ヒト血漿の各種希釈を用いて作成した基準曲線から患者の血漿のFXI含量を決定した。対照血漿から得た基準値は1ミリリットル当たり1.0単位であった。

【0287】

単回投与試験の結果を表9～10及び図1A～図1B、及び図2A～図2Bに示す。表

50

9 及び図 1 A ～図 1 B は活性測定の結果を示す。表 1 0 及び図 2 A ～図 2 B は E L I S A 法の結果を示す。

表 9 . 単回投与コホートの血漿第 X I 因子活性

【表 8】

		ベースライン	8日目	15日目	30日目	60日目
プラセボ (N=8)	平均	0. 999	1. 076	1. 063	1. 034	0. 983
	平均SEM	0. 037	0. 055	0. 055	0. 039	0. 046
	変化率		8. 2	6. 2	3. 6	0. 7
	変化率のSEM		5. 6	2. 9	1. 6	3. 1
40mg (N=6)	平均	1. 07	0. 718	0. 605	0. 593	0. 702
	平均SEM	0. 042	0. 057	0. 098	0. 103	0. 07
	変化率		−33. 1	−44. 8	−45. 9	−34. 9
	変化率のSEM		3. 6	7. 5	8. 3	5. 3
	変化率のP値		<0. 00 1	<0. 001	<0. 001	0. 001
60mg (N=6)	平均	0. 978	0. 642	0. 487	0. 52	0. 656
	平均SEM	0. 041	0. 057	0. 071	0. 087	0. 074
	変化率		−34. 5	−50. 2	−47. 2	−34. 8
	変化率のSEM		4. 8	6. 8	8. 2	6
	変化率のP値		<0. 00 1	<0. 001	<0. 001	0. 003
80mg (N=6)	平均	0. 987	0. 588	0. 446	0. 417	0. 647
	平均SEM	0. 053	0. 067	0. 072	0. 071	0. 087
	変化率		−38. 8	−54. 0	−57. 8	−34. 7
	変化率のSEM		4. 6	5. 2	6. 5	7. 8
	変化率のP値		0. 002	0. 002	<0. 001	0. 001
120mg (N=6)	平均	0. 94	0. 438	0. 227	0. 245	0. 542
	平均SEM	0. 042	0. 029	0. 027	0. 058	0. 084
	変化率		−53. 4	−75. 9	−74. 4	−43. 1
	変化率のSEM		2. 3	2. 5	5. 5	7. 6
	変化率のP値		<0. 00 1	<0. 001	<0. 001	0. 001

入力データセット：A D S L 及び A D E F F。

注：ベースラインは、治験薬の初回投与より前の測定データのある最終時点と定義する。

〔A〕ANOVA検定P値、〔T〕近似的なウィルコクソン順位和t検定の両側P値、〔E〕正確なウィルコクソン順位和検定の両側P値。

表 1 0 . 単回投与コホートの血漿第 X I 因子タンパク質濃度

【表 9】

		ベースライン	8日目	15日目	30日目	60日目
プラセボ (N=8)	平均	1. 19	1. 22	1. 22	1. 22	1. 18
	平均SEM	0. 07	0. 06	0. 08	0. 1	0. 04
	変化率		3. 3	3. 1	3. 9	3. 0
	変化率のSEM		4. 6	5. 8	8. 5	6. 2
40mg (N=6)	平均	1. 14	0. 68	0. 54	0. 52	0. 81
	平均SEM	0. 03	0. 09	0. 1	0. 09	0. 1
	変化率		-41. 2	-53. 8	-55. 1	-29. 7
	変化率のSEM		6. 8	7. 6	7. 6	8. 6
	変化率のP値		<0. 001	<0. 001	<0. 001	0. 014
60mg (N=6)	平均	0. 93	0. 61	0. 45	0. 44	0. 68
	平均SEM	0. 04	0. 07	0. 08	0. 1	0. 08
	変化率		-35. 0	-52. 1	-53. 5	-26. 9
	変化率のSEM		5. 3	7. 4	9. 5	6. 8
	変化率のP値		<0. 001	<0. 001	0. 003	0. 018
80mg (N=6)	平均	1. 14	0. 56	0. 36	0. 4	0. 69
	平均SEM	0. 08	0. 08	0. 06	0. 08	0. 1
	変化率		-49. 2	-67. 0	-64. 9	-38. 9
	変化率のSEM		5. 4	4. 6	6. 9	9. 2
	変化率のP値		0. 002	0. 002	<0. 001	0. 005
120mg (N=6)	平均	1. 1	0. 44	0. 22	0. 2	0. 54
	平均SEM	0. 05	0. 02	0. 03	0. 05	0. 08
	変化率		-59. 8	-80. 0	-82. 4	-51. 5
	変化率のSEM		2. 2	2. 1	4. 3	6. 9
	変化率のP値		<0. 001	<0. 001	<0. 001	0. 001

10

20

30

40

50

入力データセット：A D S L 及び A D E F F。

注：ベースラインは、試験薬の初回投与より前の測定データのある最終時点と定義する。

【A】ANOVA検定P値、【T】近似的なウィルコクソン順位和t検定の両側P値、【E】正確なウィルコクソン順位和検定の両側P値。

【0288】

注目すべきことに、最低用量の40mgを含めたすべての用量で、単回投与を受けてから8日目の血漿FXIタンパク質の濃度及び活性が平均で少なくとも30%低下した。また、120mgの単回投与を受けてから8日目の血漿FXIタンパク質の濃度及び活性が平均で少なくとも50%低下したことに留意されたい。用量120mgの投与を受けてから15日目までには血漿FXIタンパク質の濃度及び活性がさらに平均でベースラインレベルの少なくとも30%低下した。この低下は投与後30日目まで維持された。これらのデータは、月1回の投与レジメンは、化合物957943番の単回投与の治療効果を得るのに十分であることを示唆する。

【0289】

安全性及び忍容性の評価

試験期間中、患者の安全性を注意深く観察した。安全性及び忍容性の評価には、身体診察、バイタルサイン（HR、BP、起立性の変化、体重）、ECG、有害事象及び併用薬、血漿臨床検査（臨床化学、血液学）、尿検査、ならびに全血球数算定（CBC）が含まれた。血小板レベルをルーチンのCBC測定で測定した。全体として、化合物975943番は忍容性が高かった。心拍数及び血圧などバイタルサインにおける安全性の問題はなく、また肝臓化学、腎機能、または血小板値における臨床的意義のある変化もなかった。

死亡、重篤有害事象または自然出血イベントはなかった。

【0290】

実施例5：化合物957943番を用いたヒトの第1相臨床試験（反復投与コホート）

健常志願者における化合物957943番の反復投与の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価するため、無作為化二重盲検プラセボ対照試験において化合物957943番を各種用量で評価した。被験者は表11による用量の投与を受けた。週1回の反復投与治療コホート（AA、BB、及びCC）に登録された健常志願者は、試験薬（化合物957943番またはプラセボ）の皮下投与を6回受け、これは、1週目の1日目に開始され、その後、2週目～6週目まで（8日目、15日目、22日目、29日目、及び36日目）週1回皮下投与された。反復投与治療コホート（DDD）に登録された健常志願者は、試験薬の皮下投与を4回受け、これは、1週目の1日目に開始され、その後、5週目（29日目）、9週目（57日目）、及び13週目（85日目）まで4週に1回皮下投与された。

10

表11．反復投与コホート

【表10】

コホート及び用量レベル	健常志願者	用量	化合物957943番の 総投与量
AA:10mgを週1回、6週間(3:1)	8	6	60mg
BB:20mgを週1回、6週間(3:1)	8	6	120mg
CC:30mgを週1回、6週間(3:1)	8	6	180mg
DDD:80mgを4週に1回、13週間(3:2)	10	4	320mg

20

【0291】

コホートAA、BB及びCCの血漿FXI濃度を標準的なELISA法によりさまざまな時点で測定した。ELISA法の結果を表12、図3A及び図3Bに示す。血漿FXI活性もさまざまな時点で測定した（実施例4に記載のとおり）。活性測定の結果を表13、図4A及び図4Bに示す。

表12．反復投与コホートAA、BB、CCの血漿第XI因子活性

30

40

50

【表 1 1】

		ベースライン	15日目	29日目	43日目	64日目	78日目	92日目
プラセボ (N=6)	平均	0.962	0.96	0.91	0.91	0.89	0.856	0.906
	平均SEM	0.074	0.078	0.06	0.07	0.041	0.07	0.073
	変化率		-0.2	-4.6	-5.1	-6.0	-11.4	-5.8
	変化率のSEM		2.9	3.5	2.2	4.1	5	7.3
10mgを 週1回 (N=6)	平均	1.035	0.89	0.635	0.515	0.615	0.637	0.75
	平均SEM	0.089	0.099	0.095	0.113	0.119	0.101	0.092
	変化率		-13.8	-38.2	-51.3	-41.6	-38.1	-26.8
	変化率のSEM		7.8	9.6	8.6	9.1	10	8.9
	変化率のP値		0.093	0.065	0.002	0.009	0.082	0.126
20mgを 週1回 (N=6)	平均	0.98	0.775	0.608	0.498	0.494	0.568	0.822
	平均SEM	0.083	0.091	0.14	0.136	0.082	0.096	0.091
	変化率		-20.6	-40.8	-51.4	-50.8	-43.7	-17.3
	変化率のSEM		7.3	10.2	11.6	7.7	6.8	8.2
	変化率のP値		0.065	0.017	0.004	0.004	0.008	0.31
30mgを 週1回 (N=6)	平均	0.812	0.448	0.22	0.15	0.215	0.372	0.49
	平均SEM	0.054	0.036	0.028	0.021	0.03	0.053	0.069
	変化率		-44.6	-73.2	-81.7	-74.1	-55.1	-41.1
	変化率のSEM		2.1	2.6	2.2	2.2	4.7	5.6
	変化率のP値		0.004	0.004	0.002	0.002	0.004	0.004

入力データセット：A D S L 及び A D E F F。

注：ベースラインは、治験薬の初回投与より前の測定データのある最終時点と定義する。

〔A〕ANOVA検定P値、〔T〕近似的なウィルコクソン順位和t検定の両側P値、〔E〕正確なウィルコクソン順位和検定の両側P値。

表 1 3．反復投与コホートA A、B B、C Cの血漿第X I 因子タンパク質濃度

10

20

30

40

50

【表 1 2】

		ベースライン	15日目	29日目	43日目	64日目	78日目	92日目
プラセボ (N=6)	平均	1.13	1.08	1.08	1.08	1.08	1.01	1.03
	平均SEM	0.06	0.08	0.08	0.08	0.08	0.05	0.06
	変化率		-4.6	-5.1	-4.9	-4.6	-9.1	-7.3
	変化率のSEM		3.5	3.6	3.4	4.6	3	1.6
10mgを 週1回 (N=6)	平均	1.17	0.94	0.74	0.54	0.68	0.78	0.9
	平均SEM	0.12	0.12	0.13	0.11	0.14	0.14	0.12
	変化率		-20.1	-38.5	-55.8	-44.1	-35.0	-23.6
	変化率のSEM		5.3	5.9	5.8	7.1	7.1	4.2
	変化率のP値		0.041	0.002	0.002	0.004	0.017	0.017
20mgを 週1回 (N=6)	平均	1.24	0.84	0.64	0.56	0.58	0.72	0.89
	平均SEM	0.16	0.14	0.2	0.15	0.11	0.11	0.14
	変化率		-31.5	-53.0	-57.1	-55.1	-43.9	-31.6
	変化率のSEM		8.3	10.1	10.6	7.3	6.2	4.6
	変化率のP値		0.065	0.004	0.004	0.004	0.008	0.008
30mgを 週1回 (N=6)	平均	1.05	0.51	0.23	0.15	0.23	0.39	0.57
	平均SEM	0.08	0.04	0.04	0.03	0.04	0.06	0.07
	変化率		-51.0	-78.7	-85.5	-78.2	-63.0	-46.3
	変化率のSEM		2.3	2.8	2.3	2.9	4.1	5.3
	変化率のP値		0.004	0.004	0.002	0.002	0.004	0.004

10

20

30

入力データセット：A D S L 及び A D E F F。

注：ベースラインは、治験薬の初回投与より前の測定データのある最終時点と定義する。

【A】ANOVA検定P値、【T】近似的なウィルコクソン順位和t検定の両側P値、【E】正確なウィルコクソン順位和検定の両側P値。

【0292】

コホートDDDの血漿FXI濃度を標準的なELISA法によりさまざまな時点で測定した。ELISA法の結果を表14ならびに図5A及び図5Bに示す。実施例4に記載のFXI除去血漿で行った定量法を用いて血漿FXI活性をさまざまな時点で測定した。FXI活性を表15、図6A及び図6Bに示す。

40

表14．反復投与コホートDDDの血漿第XI因子活性

【表 1 3】

		ベースライン	15日目	29日目	43日目	71日目	99日目	113日目
プラセボ (N=4)	平均	0.975	0.958	0.95	0.953	1.03	0.898	0.838
	平均SEM	0.095	0.153	0.114	0.115	0.118	0.115	0.085
	変化率		-3.0	-3.0	-2.9	-2.1	-8.5	-14.1
	変化率のSEM		7.3	3.2	3.5	3.5	4.4	2
80mgを 4週に1 回 (N=6)	平均	1.145	0.467	0.422	0.238	0.192	0.147	0.198
	平均SEM	0.073	0.099	0.085	0.048	0.051	0.028	0.039
	変化率		-60.8	-63.7	-79.6	-83.9	-87.3	-82.8
	変化率のSEM		6.4	7.2	3.9	3.9	2.4	3.4
	変化率のP値		0.01	0.01	0.01	0.024	0.01	0.01

10

入力データセット：ADSL及びADEFF。

注：ベースラインは、試験薬の初回投与より前の測定データのある最終時点と定義する。

【A】ANOVA検定P値、【T】近似的なウィルコクソン順位和t検定の両側P値、【E】正確なウィルコクソン順位和検定の両側P値。

20

表 1 5 . 反復投与コホートDDDの血漿第XI因子タンパク質濃度

【表 1 4】

		ベースライン	15日目	29日目	43日目	71日目	99日目	113日目
プラセボ (N=4)	平均	1.09	1.17	1.02	1.06	1.15	1.1	1.01
	平均SEM	0.18	0.12	0.14	0.14	0.16	0.16	0.12
	変化率		12.0	-3.9	-0.7	-5.6	3.2	-4.4
	変化率のSEM		11.3	7.7	3.8	3.1	6.6	6
80mgを 4週に1 回 (N=6)	平均	1.33	0.51	0.45	0.26	0.23	0.19	0.25
	平均SEM	0.15	0.13	0.1	0.06	0.08	0.05	0.05
	変化率		-63.8	-66.1	-81.1	-83.9	-85.5	-80.6
	変化率のSEM		6.9	7	3.7	4.5	3.1	3.9
	変化率のP値		0.01	0.01	0.01	0.024	0.01	0.01

30

入力データセット：ADSL及びADEFF。

注：ベースラインは、試験薬の初回投与より前の測定データのある最終時点と定義する。

【A】ANOVA検定P値、【T】近似的なウィルコクソン順位和t検定の両側P値、【E】正確なウィルコクソン順位和検定の両側P値。

40

【0293】

化合物957943番の投与を受けた全対象において、どの用量、どの時点でもFXI血漿タンパク質及び活性は低下した。これらの試験結果から月1回の投与レジメンが支持される。

【0294】

安全性及び忍容性の評価

試験期間中、患者の安全性を注意深く観察した。安全性及び忍容性の評価には、身体診察、バイタルサイン（HR、BP、起立性の変化、体重）、ECG、有害事象及び併用薬

50

、血漿臨床検査（臨床化学、血液学）、尿検査、ならびに全血球数算定（CBC）が含まれた。血小板レベルをルーチンのCBC測定で測定した。全体として、化合物975943番は忍容性が高かった。心拍数及び血圧などバイタルサインにおける安全性の問題はなく、また肝臓化学、腎機能、または血小板値における臨床的意義のある変化もなかった。死亡、自然出血、または重篤有害事象は観察されなかった。

【0295】

実施例6：化合物957943番を用いたヒトの第2相臨床試験

血液透析を受けているESRD患者において、化合物957943番の複数用量を第2相多施設共同無作為化プラセボ対照試験で評価する。患者は、化合物957943番またはプラセボのいずれかの皮下投与治療（低用量、中用量、高用量）を受けるよう無作為化される。血液透析提供者により処方されている標準治療の血液透析療法はいずれも継続されるが、ただし、アセチルサリチル酸（例えば、アスピリン）以外の抗凝固薬または抗血小板薬は1日150mgまでとする。

10

【0296】

すべてのコホートは、スクリーニング及び約6か月の治療期間、それに続く治療後追跡期間からなる。

【0297】

薬力学及び有効性を複数の時点で評価する。試験期間中、患者の安全性を注意深く観察する。安全性及び忍容性の評価には、例えば、身体診察、バイタルサイン、有害事象、併用薬、及び血漿臨床検査が含まれ得る。

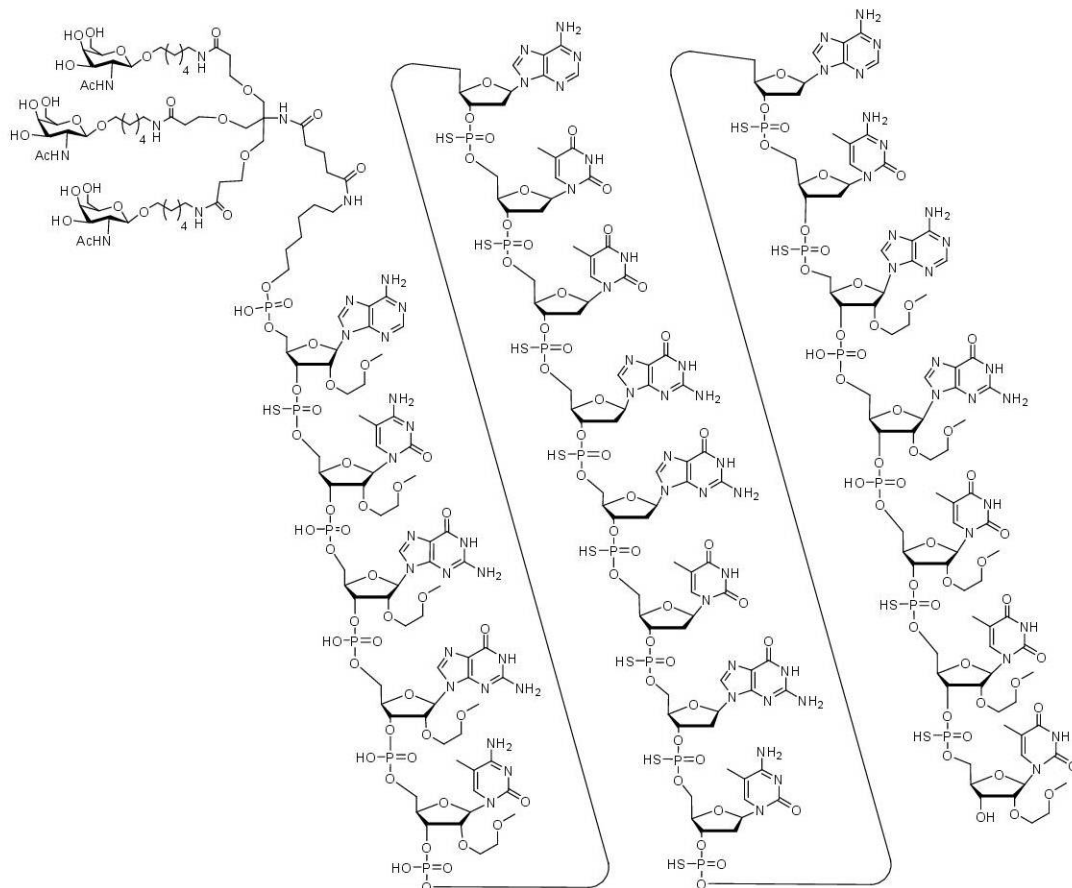
20

非限定的に、本発明は以下の態様を含む。

[態様1]

以下の式

【化22】



30

40

50

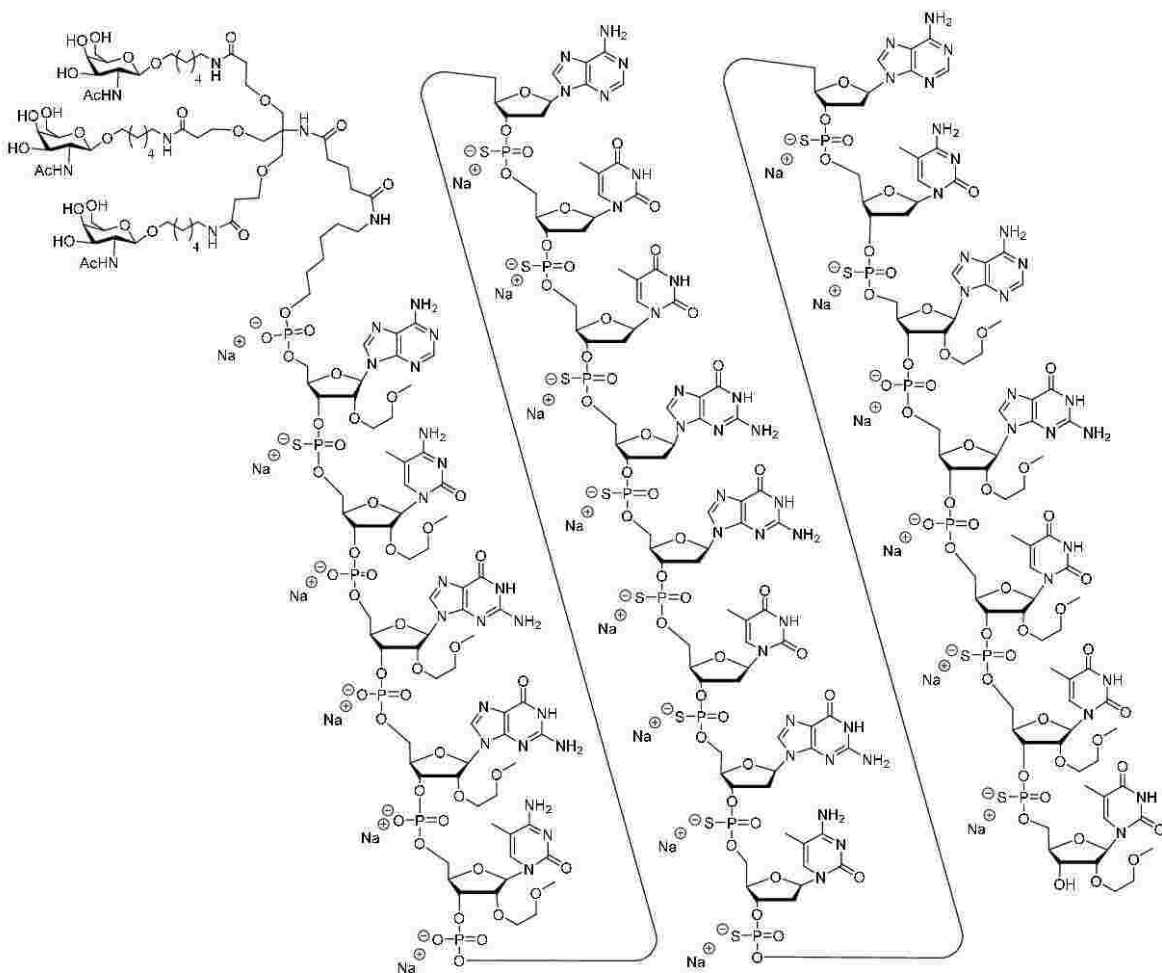
(配列番号 3)

に従ったオリゴマー化合物またはその塩。

[態様 2]

以下の式

[化 2 3]



10

20

30

(配列番号 3)

に従ったオリゴマー化合物。

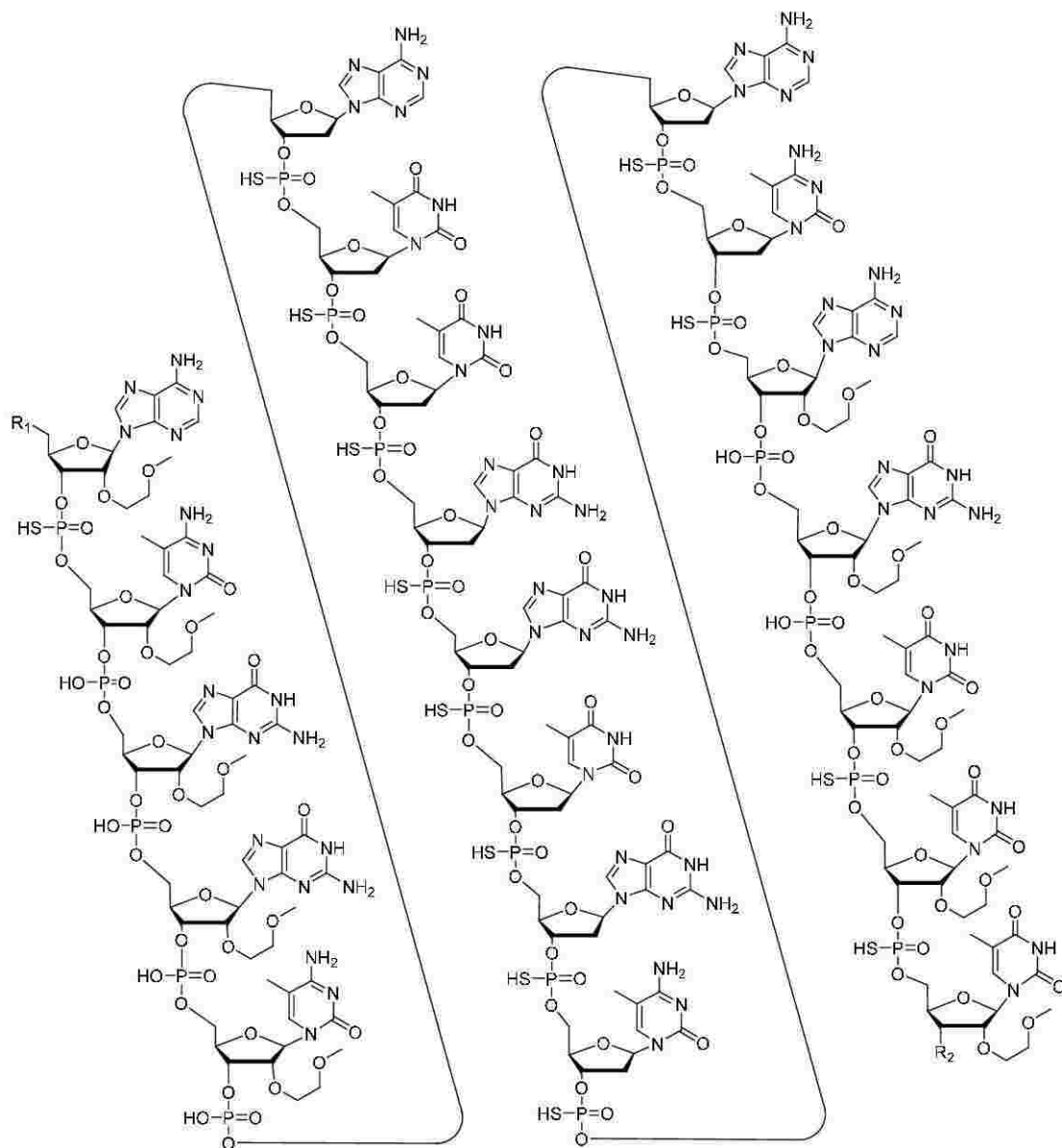
[態様 3]

以下の式

40

50

【化 2 4】



10

20

30

(配列番号 3)

[式中、 R_1 または R_2 のうち一方は、少なくとも 1 つ、2 つ、または 3 つの GalNAc リガンドを含む結合基であり、 R_1 または R_2 のもう一方は $-OH$ である]
に従った修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物、またはその塩。

[態様 4]

40

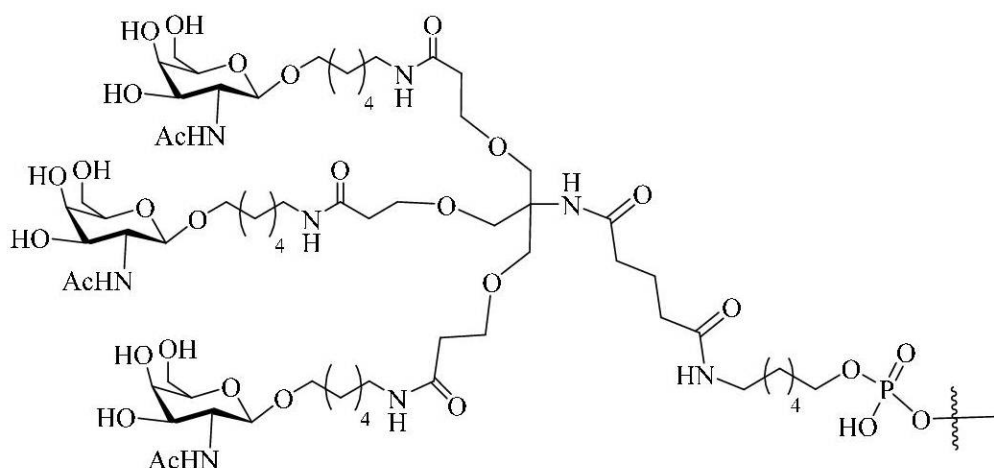
以下の式

(THA-GalNAc₃) o Aes mCeo Geo Geo mCeo Ads
Tds Tds Gds Gds Tds Gds mCds Ads mCds Ae o
Geo Tes Tes Te (配列番号 3)

[式中、(THA-GalNAc₃) o は以下の構造

50

【化 2 5】



10

で表され、また、

A = アデニン核酸塩基、

m C = 5' - メチルシトシン核酸塩基、

G = グアニン核酸塩基、

T = チミン核酸塩基、

e = 2' - MOE 修飾糖、

d = 2' - デオキシリボース糖、

s = ホスホロチオアートヌクレオシド間結合、及び

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合

である]

に従った修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物またはその塩。

[態様 5]

ナトリウム塩である、態様 1、3 または 5 のいずれか 1 項に記載のオリゴマー化合物。

[態様 6]

態様 1 ~ 5 のいずれかに記載のオリゴマー化合物のキラルが豊富な集団であって、特定の立体化学配置を有する少なくとも 1 つの特定のホスホロチオアートヌクレオシド間結合を含む修飾オリゴヌクレオチドを有するオリゴマー化合物が豊富である、前記集団。

[態様 7]

前記集団は、(S p) 立体配置を有する少なくとも 1 つの特定のホスホロチオアートヌクレオシド間結合を含む修飾オリゴヌクレオチドを有するオリゴマー化合物が豊富である、態様 6 に記載のキラルが豊富な集団。

[態様 8]

前記集団は、(R p) 立体配置を有する少なくとも 1 つの特定のホスホロチオアートヌクレオシド間結合を含む修飾オリゴヌクレオチドを有するオリゴマー化合物が豊富である、態様 6 または 7 に記載のキラルが豊富な集団。

[態様 9]

前記集団は、独立して選択される特定の立体化学配置を各ホスホロチオアートヌクレオシド間結合に有する修飾オリゴヌクレオチドを有するオリゴマー化合物が豊富である、態様 6 に記載のキラルが豊富な集団。

[態様 10]

前記集団は、各ホスホロチオアートヌクレオシド間結合に (S p) 立体配置を有する修飾オリゴヌクレオチドを有するオリゴマー化合物が豊富である、態様 9 に記載のキラルが

20

30

40

50

豊富な集団。

[態様 1 1]

前記集団は、各ホスホロチオアートヌクレオシド間結合に (R p) 立体配置を有する修飾オリゴヌクレオチドを有するオリゴマー化合物が豊富である、態様 9 に記載のキラルが豊富な集団。

[態様 1 2]

前記集団は、5' から 3' 方向へ向かって、S p - S p - R p 立体配置の少なくとも 3 つの連続するホスホロチオアートヌクレオシド間結合を有する修飾オリゴヌクレオチドを有するオリゴマー化合物が豊富である、態様 6 または態様 9 に記載のキラルが豊富な集団。

[態様 1 3]

態様 1 ~ 5 のいずれかに記載の修飾オリゴヌクレオチドを有するオリゴマー化合物の集団であって、前記修飾オリゴヌクレオチドのすべてのホスホロチオアートヌクレオシド間結合はステレオランダムである、前記集団。

[態様 1 4]

態様 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のオリゴマー化合物、態様 6 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載のキラルが豊富な集団、または態様 1 3 に記載の集団、及び薬理学的に許容される担体もしくは希釈剤を含む、医薬組成物。

[態様 1 5]

前記薬理学的に許容される希釈剤はリン酸緩衝食塩水である、態様 1 4 に記載の医薬組成物。

[態様 1 6]

前記医薬組成物は前記オリゴマー化合物及びリン酸緩衝食塩水からなるかまたは本質的にそれからなる、態様 1 4 に記載の医薬組成物。

[態様 1 7]

前記薬理学的に許容される担体または希釈剤中の前記オリゴマー化合物の濃度は、

a) 5 mg/ml、10 mg/ml、15 mg/ml、20 mg/ml、25 mg/ml、30 mg/ml、35 mg/ml、40 mg/ml、45 mg/ml、50 mg/ml、55 mg/ml、60 mg/ml、65 mg/ml、70 mg/ml、75 mg/ml、80 mg/ml、85 mg/ml、90 mg/ml、95 mg/ml、100 mg/ml、105 mg/ml、110 mg/ml、115 mg/ml、120 mg/ml、125 mg/ml、130 mg/ml、135 mg/ml、140 mg/ml、145 mg/ml、150 mg/ml、155 mg/ml、160 mg/ml、

b) 約 5 mg/ml、約 10 mg/ml、約 15 mg/ml、約 20 mg/ml、約 25 mg/ml、約 30 mg/ml、約 35 mg/ml、約 40 mg/ml、約 45 mg/ml、約 50 mg/ml、約 55 mg/ml、約 60 mg/ml、約 65 mg/ml、約 70 mg/ml、約 75 mg/ml、約 80 mg/ml、約 85 mg/ml、約 90 mg/ml、約 95 mg/ml、約 100 mg/ml、約 105 mg/ml、約 110 mg/ml、約 115 mg/ml、約 120 mg/ml、約 125 mg/ml、約 130 mg/ml、約 135 mg/ml、約 140 mg/ml、約 145 mg/ml、約 150 mg/ml、約 155 mg/ml、約 160 mg/ml、及び

c) 20 mg/ml、21 mg/ml、22 mg/ml、23 mg/ml、24 mg/ml、25 mg/ml、26 mg/ml、27 mg/ml、28 mg/ml、29 mg/ml、30 mg/ml、31 mg/ml、32 mg/ml、33 mg/ml、34 mg/ml、35 mg/ml、36 mg/ml、37 mg/ml、38 mg/ml、39 mg/ml、40 mg/ml、41 mg/ml、42 mg/ml、43 mg/ml、44 mg/ml、45 mg/ml、46 mg/ml、47 mg/ml、48 mg/ml、49 mg/ml、50 mg/ml、51 mg/ml、52 mg/ml、53 mg/ml、54 mg/ml、55 mg/ml、56 mg/ml、57 mg/ml、58 mg/ml、59 mg/ml、60 mg/ml、61 mg/ml、62 mg/ml、63 mg/ml、64 mg/ml、65 mg/ml、66 mg/ml、67 mg/ml、68 mg/ml、69 mg/ml、

10

20

30

40

50

ml、70mg/ml、71mg/ml、72mg/ml、73mg/ml、74mg/ml、75mg/ml、76mg/ml、77mg/ml、78mg/ml、79mg/ml、80mg/ml、81mg/ml、82mg/ml、83mg/ml、84mg/ml、85mg/ml、86mg/ml、87mg/ml、88mg/ml、89mg/ml、90mg/ml、91mg/ml、92mg/ml、93mg/ml、94mg/ml、95mg/ml、96mg/ml、97mg/ml、98mg/ml、99mg/ml、100mg/ml、101mg/ml、102mg/ml、103mg/ml、104mg/ml、105mg/ml、106mg/ml、107mg/ml、108mg/ml、109mg/ml、110mg/ml、111mg/ml、112mg/ml、113mg/ml、114mg/ml、115mg/ml、116mg/ml、117mg/ml、118mg/ml、119mg/ml、120mg/ml、121mg/ml、122mg/ml、123mg/ml、124mg/ml、125mg/ml、126mg/ml、127mg/ml、128mg/ml、129mg/ml、130mg/ml、131mg/ml、132mg/ml、133mg/ml、134mg/ml、135mg/ml、136mg/ml、137mg/ml、138mg/ml、139mg/ml、140mg/ml、

d) 約20mg/ml、約21mg/ml、約22mg/ml、約23mg/ml、約24mg/ml、約25mg/ml、約26mg/ml、約27mg/ml、約28mg/ml、約29mg/ml、約30mg/ml、約31mg/ml、約32mg/ml、約33mg/ml、約34mg/ml、約35mg/ml、約36mg/ml、約37mg/ml、約38mg/ml、約39mg/ml、約40mg/ml、約41mg/ml、約42mg/ml、約43mg/ml、約44mg/ml、約45mg/ml、約46mg/ml、約47mg/ml、約48mg/ml、約49mg/ml、約50mg/ml、約51mg/ml、約52mg/ml、約53mg/ml、約54mg/ml、約55mg/ml、約56mg/ml、約57mg/ml、約58mg/ml、約59mg/ml、約60mg/ml、約61mg/ml、約62mg/ml、約63mg/ml、約64mg/ml、約65mg/ml、約66mg/ml、約67mg/ml、約68mg/ml、約69mg/ml、約70mg/ml、約71mg/ml、約72mg/ml、約73mg/ml、約74mg/ml、約75mg/ml、約76mg/ml、約77mg/ml、約78mg/ml、約79mg/ml、約80mg/ml、約81mg/ml、約82mg/ml、約83mg/ml、約84mg/ml、約85mg/ml、約86mg/ml、約87mg/ml、約88mg/ml、約89mg/ml、約90mg/ml、約91mg/ml、約92mg/ml、約93mg/ml、約94mg/ml、約95mg/ml、約96mg/ml、約97mg/ml、約98mg/ml、約99mg/ml、約100mg/ml、約101mg/ml、約102mg/ml、約103mg/ml、約104mg/ml、約105mg/ml、約106mg/ml、約107mg/ml、約108mg/ml、約109mg/ml、約110mg/ml、約111mg/ml、約112mg/ml、約113mg/ml、約114mg/ml、約115mg/ml、約116mg/ml、約117mg/ml、約118mg/ml、約119mg/ml、約120mg/ml、約121mg/ml、約122mg/ml、約123mg/ml、約124mg/ml、約125mg/ml、約126mg/ml、約127mg/ml、約128mg/ml、約129mg/ml、約130mg/ml、約131mg/ml、約132mg/ml、約133mg/ml、約134mg/ml、約135mg/ml、約136mg/ml、約137mg/ml、約138mg/ml、約139mg/ml、及び約140mg/ml

から選択される、態様14～16のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[態様18]

前記薬理学的に許容される担体または希釈剤中の前記オリゴマー化合物の濃度は、20mg/ml～180mg/ml、20mg/ml～170mg/ml、20mg/ml～160mg/ml、20mg/ml～150mg/ml、20mg/ml～140mg/ml、

20mg/ml~130mg/ml、20mg/ml~120mg/ml、20mg/ml~110mg/ml、20mg/ml~100mg/ml、20mg/ml~90mg/ml、20mg/ml~80mg/ml、20mg/ml~70mg/ml、20mg/ml~60mg/ml、20mg/ml~50mg/ml、20mg/ml~40mg/ml、20mg/ml~30mg/ml、30mg/ml~180mg/ml、30mg/ml~170mg、30mg/ml~160mg/ml、30mg/ml~150mg/ml、30mg/ml~140mg/ml、30mg/ml~130mg/ml、30mg/ml~120mg/ml、30mg/ml~110mg/ml、30mg/ml~100mg/ml、30mg/ml~90mg/ml、30mg/ml~80mg/ml、30mg/ml~70mg/ml、30mg/ml~60mg/ml、30mg/ml~50mg/ml、30mg/ml~40mg/ml、40mg/ml~180mg/ml、40mg/ml~170mg、40mg/ml~160mg/ml、40mg/ml~150mg/ml、40mg/ml~140mg/ml、40mg/ml~130mg/ml、40mg/ml~120mg/ml、40mg/ml~110mg/ml、40mg/ml~100mg/ml、40mg/ml~90mg/ml、40mg/ml~80mg/ml、40mg/ml~70mg/ml、40mg/ml~60mg/ml、40mg/ml~50mg/ml、50mg/ml~180mg/ml、50mg/ml~170mg、50mg/ml~160mg/ml、50mg/ml~150mg/ml、50mg/ml~140mg/ml、50mg/ml~130mg/ml、50mg/ml~120mg/ml、50mg/ml~110mg/ml、50mg/ml~100mg/ml、50mg/ml~90mg/ml、50mg/ml~80mg/ml、50mg/ml~70mg/ml、50mg/ml~60mg/ml、60mg/ml~180mg/ml、60mg/ml~170mg、60mg/ml~160mg/ml、60mg/ml~150mg/ml、60mg/ml~140mg/ml、60mg/ml~130mg/ml、60mg/ml~120mg/ml、60mg/ml~110mg/ml、60mg/ml~100mg/ml、60mg/ml~90mg/ml、60mg/ml~80mg/ml、60mg/ml~70mg/ml、70mg/ml~180mg/ml、70mg/ml~170mg、70mg/ml~160mg/ml、70mg/ml~150mg/ml、70mg/ml~140mg/ml、70mg/ml~130mg/ml、70mg/ml~120mg/ml、70mg/ml~110mg/ml、70mg/ml~100mg/ml、70mg/ml~90mg/ml、70mg/ml~80mg/ml、80mg/ml~180mg/ml、80mg/ml~170mg、80mg/ml~160mg/ml、80mg/ml~150mg/ml、80mg/ml~140mg/ml、80mg/ml~130mg/ml、80mg/ml~120mg/ml、80mg/ml~110mg/ml、80mg/ml~100mg/ml、80mg/ml~90mg/ml、90mg/ml~180mg/ml、90mg/ml~170mg、90mg/ml~160mg/ml、90mg/ml~150mg/ml、90mg/ml~140mg/ml、90mg/ml~130mg/ml、90mg/ml~120mg/ml、90mg/ml~110mg/ml、90mg/ml~100mg/ml、100mg/ml~180mg/ml、100mg/ml~170mg、100mg/ml~160mg/ml、100mg/ml~150mg/ml、100mg/ml~140mg/ml、100mg/ml~130mg/ml、100mg/ml~120mg/ml、100mg/ml~110mg/ml、110mg/ml~180mg/ml、110mg/ml~170mg、110mg/ml~160mg/ml、110mg/ml~150mg/ml、110mg/ml~140mg/ml、110mg/ml~130mg/ml、110mg/ml~120mg/ml、120mg/ml~180mg/ml、120mg/ml~170mg、120mg/ml~160mg/ml、120mg/ml~150mg/ml、120mg/ml~140mg/ml、120mg/ml~130mg/ml、130mg/ml~180mg/ml、130mg/ml~170mg、130mg/ml~160mg/ml、130mg/ml~150mg

／ml、130mg／ml～140mg／ml、140mg／ml～180mg／ml、140mg／ml～170mg／ml、140mg／ml～160mg／ml、140mg／ml～150mg／ml、150mg／ml～180mg／ml、150mg／ml～170mg／ml、150mg／ml～160mg／ml、160mg／ml～180mg／ml、160mg／ml～170mg／ml、及び170mg／ml～180mg／mlから選択される、態様14～16のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[態様19]

前記医薬組成物は投与単位の形態にある、態様14～18のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[態様20]

前記オリゴマー化合物は、

a) 5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、105mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mg、200mg、205mg、210mg、215mg、220mg、225mg、230mg、235mg、240mg、245mg、250mg、255mg、260mg、265mg、270mg、275mg、280mg、285mg、290mg、295mg、300mg、

b) 約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、約100mg、約105mg、約110mg、約115mg、約120mg、約125mg、約130mg、約135mg、約140mg、約145mg、約150mg、約155mg、約160mg、約165mg、約170mg、約175mg、約180mg、約185mg、約190mg、約195mg、約200mg、約205mg、約210mg、約215mg、約220mg、約225mg、約230mg、約235mg、約240mg、約245mg、約250mg、約255mg、約260mg、約265mg、約270mg、約275mg、約280mg、約285mg、約290mg、約295mg、約300mg、

c) 20mg、21mg、22mg、23mg、24mg、25mg、26mg、27mg、28mg、29mg、30mg、31mg、32mg、33mg、34mg、35mg、36mg、37mg、38mg、39mg、40mg、41mg、42mg、43mg、44mg、45mg、46mg、47mg、48mg、49mg、50mg、51mg、52mg、53mg、54mg、55mg、56mg、57mg、58mg、59mg、60mg、61mg、62mg、63mg、64mg、65mg、66mg、67mg、68mg、69mg、70mg、71mg、72mg、73mg、74mg、75mg、76mg、77mg、78mg、79mg、80mg、81mg、82mg、83mg、84mg、85mg、86mg、87mg、88mg、89mg、90mg、91mg、92mg、93mg、94mg、95mg、96mg、97mg、98mg、99mg、100mg、101mg、102mg、103mg、104mg、105mg、106mg、107mg、108mg、109mg、110mg、111mg、112mg、113mg、114mg、115mg、116mg、117mg、118mg、119mg、120mg、121mg、122mg、123mg、124mg、125mg、126mg、127mg、128mg、129mg、130mg、131mg、132mg、133mg、134mg、135mg、136mg、137mg、138mg、139mg、140mg、

d) 約20mg、約21mg、約22mg、約23mg、約24mg、約25mg、約26mg、約27mg、約28mg、約29mg、約30mg、約31mg、約32mg

10

20

30

40

50

、約 33 mg、約 34 mg、約 35 mg、約 36 mg、約 37 mg、約 38 mg、約 39 mg、約 40 mg、約 41 mg、約 42 mg、約 43 mg、約 44 mg、約 45 mg、約 46 mg、約 47 mg、約 48 mg、約 49 mg、約 50 mg、約 51 mg、約 52 mg、約 53 mg、約 54 mg、約 55 mg、約 56 mg、約 57 mg、約 58 mg、約 59 mg、約 60 mg、約 61 mg、約 62 mg、約 63 mg、約 64 mg、約 65 mg、約 66 mg、約 67 mg、約 68 mg、約 69 mg、約 70 mg、約 71 mg、約 72 mg、約 73 mg、約 74 mg、約 75 mg、約 76 mg、約 77 mg、約 78 mg、約 79 mg、約 80 mg、約 81 mg、約 82 mg、約 83 mg、約 84 mg、約 85 mg、約 86 mg、約 87 mg、約 88 mg、約 89 mg、約 90 mg、約 91 mg、約 92 mg、約 93 mg、約 94 mg、約 95 mg、約 96 mg、約 97 mg、約 98 mg、約 99 mg、約 100 mg、約 101 mg、約 102 mg、約 103 mg、約 104 mg、約 105 mg、約 106 mg、約 107 mg、約 108 mg、約 109 mg、約 110 mg、約 111 mg、約 112 mg、約 113 mg、約 114 mg、約 115 mg、約 116 mg、約 117 mg、約 118 mg、約 119 mg、約 120 mg、約 121 mg、約 122 mg、約 123 mg、約 124 mg、約 125 mg、約 126 mg、約 127 mg、約 128 mg、約 129 mg、約 130 mg、約 131 mg、約 132 mg、約 133 mg、約 134 mg、約 135 mg、約 136 mg、約 137 mg、約 138 mg、約 139 mg、約 140 mg、

10

e) 75.0 mg、75.1 mg、75.2 mg、75.3 mg、75.4 mg、75.5 mg、75.6 mg、75.7 mg、75.8 mg、75.9 mg、76.0 mg、76.1 mg、76.2 mg、76.3 mg、76.4 mg、76.5 mg、76.6 mg、76.7 mg、76.8 mg、76.9 mg、77.0 mg、77.1 mg、77.2 mg、77.3 mg、77.4 mg、77.5 mg、77.6 mg、77.7 mg、77.8 mg、77.9 mg、78.0 mg、78.1 mg、78.2 mg、78.3 mg、78.4 mg、78.5 mg、78.6 mg、78.7 mg、78.8 mg、78.9 mg、79.0 mg、79.1 mg、79.2 mg、79.3 mg、79.4 mg、79.5 mg、79.6 mg、79.7 mg、79.8 mg、79.9 mg、80.0 mg、80.1 mg、80.2 mg、80.3 mg、80.4 mg、80.5 mg、80.6 mg、80.7 mg、80.8 mg、80.9 mg、81.0 mg、81.1 mg、81.2 mg、81.3 mg、81.4 mg、81.5 mg、81.6 mg、81.7 mg、81.8 mg、81.9 mg、82.0 mg、82.1 mg、82.2 mg、82.3 mg、82.4 mg、82.5 mg、82.6 mg、82.7 mg、82.8 mg、82.9 mg、83.0 mg、83.1 mg、83.2 mg、83.3 mg、83.4 mg、83.5 mg、83.6 mg、83.7 mg、83.8 mg、83.9 mg、84.0 mg、84.1 mg、84.2 mg、84.3 mg、84.4 mg、84.5 mg、84.6 mg、84.7 mg、84.8 mg、84.9 mg、85.0 mg、及び

20

30

f) 約 75.0 mg、約 75.1 mg、約 75.2 mg、約 75.3 mg、約 75.4 mg、約 75.5 mg、約 75.6 mg、約 75.7 mg、約 75.8 mg、約 75.9 mg、約 76.0 mg、約 76.1 mg、約 76.2 mg、約 76.3 mg、約 76.4 mg、約 76.5 mg、約 76.6 mg、約 76.6 mg、約 76.7 mg、約 76.8 mg、約 76.9 mg、約 77.0 mg、約 77.1 mg、約 77.2 mg、約 77.3 mg、約 77.4 mg、約 77.5 mg、約 77.6 mg、約 77.7 mg、約 77.8 mg、約 77.9 mg、約 78.0 mg、約 78.1 mg、約 78.2 mg、約 78.3 mg、約 78.4 mg、約 78.5 mg、約 78.6 mg、約 78.7 mg、約 78.8 mg、約 78.9 mg、約 79.0 mg、約 79.1 mg、約 79.2 mg、約 79.3 mg、約 79.4 mg、約 79.5 mg、約 79.6 mg、約 79.7 mg、約 79.8 mg、約 79.9 mg、約 80.0 mg、約 80.1 mg、約 80.2 mg、約 80.3 mg、約 80.4 mg、約 80.5 mg、約 80.6 mg、約 80.7 mg、約 80.8 mg、約 80.9 mg、約 81.0 mg、約 81.1 mg、約 81.2 mg、約 81.3 mg、約 81.4 mg、約 81.5 mg、約 81.6 mg、約 81.7 mg、約 81.8

40

50

mg、約81.9mg、約82.0mg、約82.1mg、約82.2mg、約82.3mg、約82.4mg、約82.5mg、約82.6mg、約82.7mg、約82.8mg、約82.9mg、約83.0mg、約83.1mg、約83.2mg、約83.3mg、約83.4mg、約83.5mg、約83.6mg、約83.7mg、約83.8mg、約83.9mg、約84.0mg、約84.1mg、約84.2mg、約84.3mg、約84.4mg、約84.5mg、約84.6mg、約84.7mg、約84.8mg、約84.9mg、及び約85.0mg

から選択される量にて前記投与単位中に存在する、態様19に記載の医薬組成物。

[態様21]

前記オリゴマー化合物は、約300mg未満、約295mg未満、約290mg未満、約285mg未満、約280mg未満、約275mg未満、約270mg未満、約265mg未満、約260mg未満、約255mg未満、約250mg未満、約245mg未満、約240mg未満、約235mg未満、約230mg未満、約225mg未満、約220mg未満、約215mg未満、約210mg未満、約205mg未満、約200mg未満、約195mg未満、約190mg未満、約185mg未満、約180mg未満、約175mg未満、約170mg未満、約165mg未満、約160mg未満、約150mg未満、約145mg未満、約140mg未満、約135mg未満、約130mg未満、約125mg未満、約120mg未満、約115mg未満、約110mg未満、約105mg未満、約100mg未満、約95mg未満、約90mg未満、約85mg未満、約80mg未満、約75mg未満、約70mg未満、約65mg未満、約60mg未満、約55mg未満、約50mg未満、約45mg未満、約40mg未満、約35mg未満、約30mg未満、約25mg未満、及び約20mg未満から選択される量にて前記投与単位中に存在する、態様17に記載の医薬組成物。

[態様22]

前記オリゴマー化合物は、

a) 10mg～140mg、10mg～130mg、10mg～120mg、10mg～110mg、10mg～100mg、10mg～90mg、10mg～80mg、10mg～70mg、10mg～60mg、10mg～50mg、10mg～40mg、10mg～30mg、10mg～20mg、20mg～140mg、20mg～130mg、20mg～120mg、20mg～110mg、20mg～100mg、20mg～90mg、20mg～80mg、20mg～70mg、20mg～60mg、20mg～50mg、20mg～40mg、20mg～30mg、30mg～140mg、30mg～130mg、30mg～120mg、30mg～110mg、30mg～100mg、30mg～90mg、30mg～80mg、30mg～70mg、30mg～60mg、30mg～50mg、30mg～40mg、40mg～140mg、40mg～130mg、40mg～120mg、40mg～110mg、40mg～100mg、40mg～90mg、40mg～80mg、40mg～70mg、40mg～60mg、40mg～50mg、50mg～140mg、50mg～130mg、50mg～120mg、50mg～110mg、50mg～100mg、50mg～90mg、50mg～80mg、50mg～70mg、50mg～60mg、60mg～140mg、60mg～130mg、60mg～120mg、60mg～110mg、60mg～100mg、60mg～90mg、60mg～80mg、60mg～70mg、70mg～140mg、70mg～130mg、70mg～120mg、70mg～110mg、70mg～100mg、70mg～90mg、70mg～80mg、80mg～140mg、80mg～130mg、80mg～120mg、80mg～110mg、80mg～100mg、80mg～90mg、90mg～140mg、90mg～130mg、90mg～120mg、90mg～110mg、90mg～100mg、100mg～140mg、100mg～130mg、100mg～120mg、100mg～110mg、110mg～140mg、110mg～130mg、110mg～120mg、120mg～140mg、120mg～130mg、130mg～140mg、65mg～95mg、65mg～90mg、65

mg～85mg、65mg～80mg、65mg～75mg、65mg～70mg、70mg～95mg、70mg～85mg、70mg～75mg、75mg～100mg、75mg～95mg、75mg～90mg、75mg～85mg、75mg～80mg、80mg～95mg、80mg～85mg、85mg～100mg、85mg～90mg、90mg～95mg、95mg～100mg、80mg～89mg、80mg～88mg、80mg～87mg、80mg～86mg、80mg～84mg、80mg～83mg、80mg～82mg、80mg～81mg、81mg～90mg、82mg～89mg、82mg～88mg、82mg～87mg、82mg～86mg、82mg～85mg、82mg～84mg、82mg～83mg、83mg～90mg、83mg～89mg、83mg～88mg、83mg～87mg、83mg～86mg、83mg～85mg、83mg～84mg、84mg～90mg、84mg～89mg、84mg～88mg、84mg～87mg、84mg～86mg、84mg～85mg、85mg～89mg、85mg～88mg、85mg～87mg、85mg～86mg、86mg～90mg、86mg～89mg、86mg～88mg、86mg～87mg、87mg～90mg、87mg～89mg、87mg～88mg、88mg～90mg、88mg～89mg、89mg～90mg、及び

10

b) 約300mg未満、約295mg未満、約290mg未満、約285mg未満、約280mg未満、約275mg未満、270mg未満、265mg未満、約260mg未満、255mg未満、約250mg未満、約245mg未満、約240mg未満、約235mg未満、約230mg未満、約225mg未満、約220mg未満、約215mg未満、約210mg未満、約205mg未満、約200mg未満、約195mg未満、約190mg未満、約185mg未満、約180mg未満、約175mg未満、約170mg未満、約165mg未満、約160mg未満、約150mg未満、約145mg未満、約140mg未満、約135mg未満、約130mg未満、約125mg未満、約120mg未満、約115mg未満、約110mg未満、約105mg未満、約100mg未満、約95mg未満、約90mg未満、約85mg未満、約80mg未満、約75mg未満、約70mg未満、約65mg未満、約60mg未満、約55mg未満、約50mg未満、約45mg未満、約40mg未満、約35mg未満、約30mg未満、約25mg未満、及び約20mg未満

20

から選択される量にて前記投与単位中に存在する、態様19に記載の医薬組成物。

30

[態様23]

前記オリゴマー化合物は、

a) 少なくとも約10mg、少なくとも約15mg、少なくとも約20mg、少なくとも約25mg、少なくとも約30mg、少なくとも約35mg、少なくとも約40mg、少なくとも約45mg、少なくとも約50mg、少なくとも約55mg、少なくとも約60mg、少なくとも約65mg、少なくとも約70mg、少なくとも約75mg、少なくとも約80mg、少なくとも約85mg、少なくとも約90mg、少なくとも約95mg、少なくとも約100mg、少なくとも約105mg、少なくとも約115mg、少なくとも約120mg、少なくとも約125mg、少なくとも約130mg、少なくとも約135mg、少なくとも約140mg、少なくとも約145mg、少なくとも約150mg、及び

40

b) 少なくとも10mg、少なくとも15mg、少なくとも20mg、少なくとも25mg、少なくとも30mg、少なくとも35mg、少なくとも40mg、少なくとも45mg、少なくとも50mg、少なくとも55mg、少なくとも60mg、少なくとも65mg、少なくとも70mg、少なくとも75mg、少なくとも80mg、少なくとも85mg、少なくとも90mg、少なくとも95mg、少なくとも約100mg、少なくとも約105mg、少なくとも約115mg、少なくとも約120mg、少なくとも約125mg、少なくとも約130mg、少なくとも約135mg、少なくとも約140mg、少なくとも約145mg、及び少なくとも150mg

から選択される量にて前記投与単位中に存在する、態様19に記載の医薬組成物。

50

[態様 24]

前記投与単位は、容量が

a) 0.1ml~1.5ml、0.1ml~1.4ml、0.1ml~1.3ml、0.1ml~1.2ml、0.1ml~1.1ml、0.1ml~1.0ml、0.1ml~0.9ml、0.1ml~0.8ml、0.1ml~0.7ml、0.1ml~0.6ml、0.1ml~0.5ml、0.1ml~0.4ml、0.1ml~0.3ml、0.1ml~0.2ml、0.2ml~1.5ml、0.2ml~1.4ml、0.2ml~1.3ml、0.2ml~1.2ml、0.2ml~1.1ml、0.2ml~1.0ml、0.2ml~0.9ml、0.2ml~0.8ml、0.2ml~0.7ml、0.2ml~0.6ml、0.2ml~0.5ml、0.2ml~0.4ml、0.2ml~0.3ml、0.3ml~1.5ml、0.3ml~1.4ml、0.3ml~1.3ml、0.3ml~1.2ml、0.3ml~1.1ml、0.3ml~1.0ml、0.3ml~0.9ml、0.3ml~0.8ml、0.3ml~0.7ml、0.3ml~0.6ml、0.3ml~0.5ml、0.3ml~0.4ml、0.4ml~1.5ml、0.4ml~1.4ml、0.4ml~1.3ml、0.4ml~1.2ml、0.4ml~1.1ml、0.4ml~1.0ml、0.4ml~0.9ml、0.4ml~0.8ml、0.4ml~0.7ml、0.4ml~0.6ml、0.4ml~0.5ml、0.5ml~1.5ml、0.5ml~1.4ml、0.5ml~1.3ml、0.5ml~1.2ml、0.5ml~1.1ml、0.5ml~1.0ml、0.5ml~0.9ml、0.5ml~0.8ml、0.5ml~0.7ml、0.5ml~0.6ml、0.6ml~1.5ml、0.6ml~1.4ml、0.6ml~1.3ml、0.6ml~1.2ml、0.6ml~1.1ml、0.6ml~1.0ml、0.6ml~0.9ml、0.6ml~0.8ml、0.6ml~0.7ml、0.7ml~1.5ml、0.7ml~1.4ml、0.7ml~1.3ml、0.7ml~1.2ml、0.7ml~1.1ml、0.7ml~1.0ml、0.7ml~0.9ml、0.7ml~0.8ml、0.8ml~1.5ml、0.8ml~1.4ml、0.8ml~1.3ml、0.8ml~1.2ml、0.8ml~1.1ml、0.8ml~1.0ml、0.8ml~0.9ml、0.9ml~1.5ml、0.9ml~1.4ml、0.9ml~1.3ml、0.9ml~1.2ml、0.9ml~1.1ml、0.9ml~1.0ml、1.0ml~1.5ml、1.0ml~1.4ml、1.0ml~1.3ml、1.0ml~1.2ml、1.0ml~1.1ml、1.1ml~1.5ml、1.1ml~1.4ml、1.1ml~1.3ml、1.1ml~1.2ml、1.2ml~1.5ml、1.2ml~1.4ml、1.2ml~1.3ml、1.3ml~1.5ml、1.3ml~1.4ml、1.4ml~1.5ml、及び

10

20

30

40

50

b) 約0.1ml~約1.5ml、約0.1ml~約1.4ml、約0.1ml~約1.3ml、約0.1ml~約1.2ml、約0.1ml~約1.1ml、約0.1ml~約1.0ml、約0.1ml~約0.9ml、約0.1ml~約0.8ml、約0.1ml~約0.7ml、約0.1ml~約0.6ml、約0.1ml~約0.5ml、約0.1ml~約0.4ml、約0.1ml~約0.3ml、約0.1ml~約0.2ml、約0.2ml~約1.5ml、約0.2ml~約1.4ml、約0.2ml~約1.3ml、約0.2ml~約1.2ml、約0.2ml~約1.1ml、約0.2ml~約1.0ml、約0.2ml~約0.9ml、約0.2ml~約0.8ml、約0.2ml~約0.7ml、約0.2ml~約0.6ml、約0.2ml~約0.5ml、約0.2ml~約0.4ml、約0.2ml~約0.3ml、約0.3ml~約1.5ml、約0.3ml~約1.4ml、約0.3ml~約1.3ml、約0.3ml~約1.2ml、約0.3ml~約1.1ml、約0.3ml~約1.0ml、約0.3ml~約0.9ml、約0.3ml~約0.8ml、約0.3ml~約0.7ml、約0.3ml~約0.6ml、約0.3ml~約0.5ml、約0.3ml~約0.4ml、約0.4ml~約1.5ml、約0.4ml~約1.4ml、約0.4ml~約1.3ml、約0.4ml~約1.2ml、約0.4ml~約1.1ml、約0.4ml~約1.0ml、約0.4ml~

約 0.9 ml、約 0.4 ml～約 0.8 ml、約 0.4 ml～約 0.7 ml、約 0.4 ml～約 0.6 ml、約 0.4 ml～約 0.5 ml、約 0.5 ml～約 1.5 ml、約 0.5 ml～約 1.4 ml、約 0.5 ml～約 1.3 ml、約 0.5 ml～約 1.2 ml、約 0.5 ml～約 1.1 ml、約 0.5 ml～約 1.0 ml、約 0.5 ml～約 0.9 ml、約 0.5 ml～約 0.8 ml、約 0.5 ml～約 0.7 ml、約 0.5 ml～約 0.6 ml、約 0.6 ml～約 1.5 ml、約 0.6 ml～約 1.4 ml、約 0.6 ml～約 1.3 ml、約 0.6 ml～約 1.2 ml、約 0.6 ml～約 1.1 ml、約 0.6 ml～約 1.0 ml、約 0.6 ml～約 0.9 ml、約 0.6 ml～約 0.8 ml、約 0.6 ml～約 0.7 ml、約 0.7 ml～約 1.5 ml、約 0.7 ml～約 1.4 ml、約 0.7 ml～約 1.3 ml、約 0.7 ml～約 1.2 ml、約 0.7 ml～約 1.1 ml、約 0.7 ml～約 1.0 ml、約 0.7 ml～約 0.9 ml、約 0.7 ml～約 0.8 ml、約 0.8 ml～約 1.5 ml、約 0.8 ml～約 1.4 ml、約 0.8 ml～約 1.3 ml、約 0.8 ml～約 1.2 ml、約 0.8 ml～約 1.1 ml、約 0.8 ml～約 1.0 ml、約 0.8 ml～約 0.9 ml、約 0.9 ml～約 1.5 ml、約 0.9 ml～約 1.4 ml、約 0.9 ml～約 1.3 ml、約 0.9 ml～約 1.2 ml、約 0.9 ml～約 1.1 ml、約 0.9 ml～約 1.0 ml、約 1.0 ml～約 1.5 ml、約 1.0 ml～約 1.4 ml、約 1.0 ml～約 1.3 ml、約 1.0 ml～約 1.2 ml、約 1.0 ml～約 1.1 ml、約 1.1 ml～約 1.5 ml、約 1.1 ml～約 1.4 ml、約 1.1 ml～約 1.3 ml、約 1.1 ml～約 1.2 ml、約 1.2 ml～約 1.5 ml、約 1.2 ml～約 1.4 ml、約 1.2 ml～約 1.3 ml、約 1.3 ml～約 1.5 ml、約 1.3 ml～約 1.4 ml、及び約 1.4 ml～約 1.5 ml から選択される、態様 19～23 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

10

20

[態様 25]

前記医薬組成物はプレフィルドシリンジに包装されている、態様 14～24 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[態様 26]

細胞を態様 1～5 のいずれかに記載のオリゴマー化合物と接触させることを含む方法。

[態様 27]

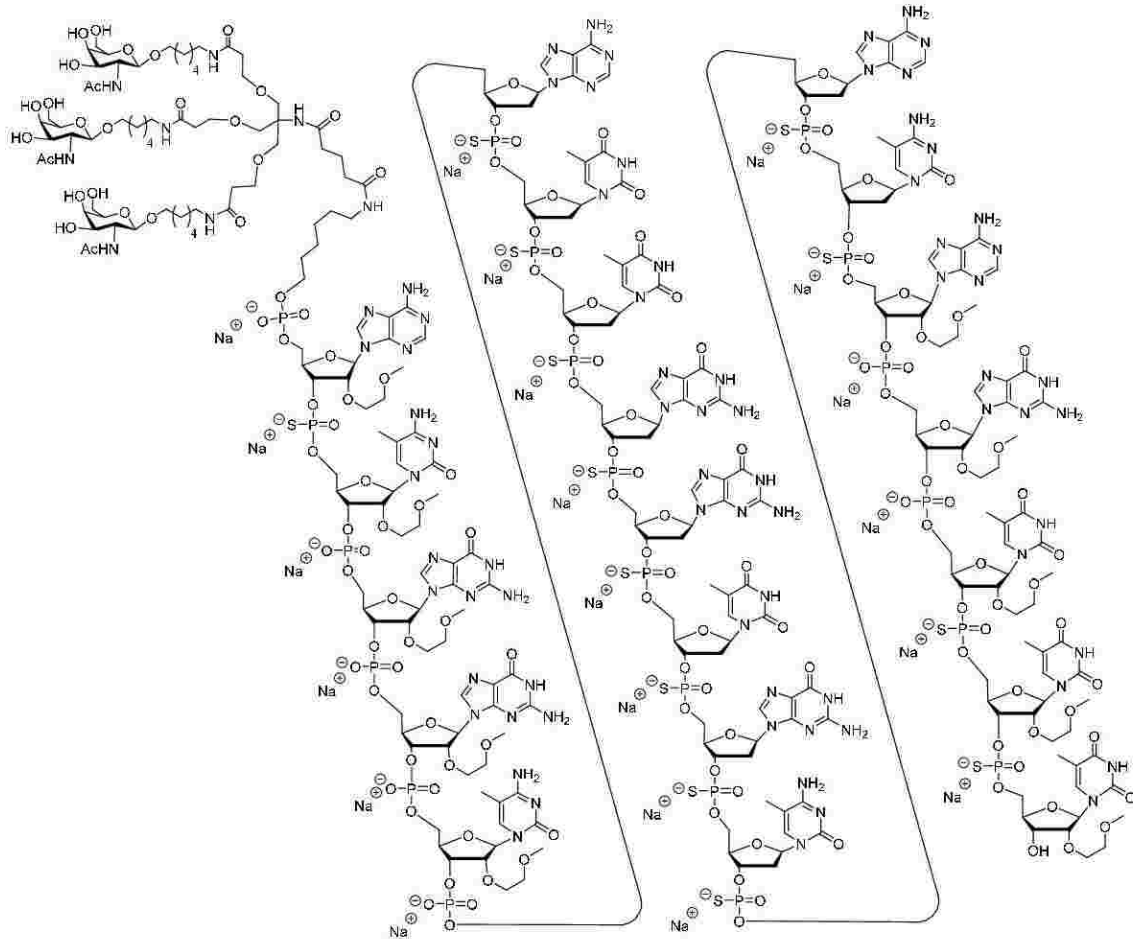
以下の式

30

40

50

【化 2 6】



10

20

〔配列番号 3〕

に従ったオリゴマー化合物を治療の有効量にて含む医薬組成物を動物に投与することを含む方法。

30

〔態様 2 8〕

医薬組成物の形態にある態様 1～5 のいずれかに記載のオリゴマー化合物を治療の有効量にて動物に投与することを含む方法。

〔態様 2 9〕

前記医薬組成物は前記オリゴマー化合物及びリン酸緩衝食塩水からなるかまたは本質的にそれからなる、態様 2 7 または 2 8 に記載の方法。

〔態様 3 0〕

態様 1 4～2 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物を動物に投与することを含む方法であって、前記医薬組成物が治療の有効量の前記オリゴマー化合物を含む、前記方法。

40

〔態様 3 1〕

前記治療の有効量は、前記医薬組成物を投与されていない動物と比較して、前記動物の血小板レベルまたは血小板活性を大幅に変化させない、または前記動物に出血を引き起こさない、態様 3 0 に記載の方法。

〔態様 3 2〕

前記オリゴマー化合物を、

a) 5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg、100 mg、105 mg、110 mg、115 mg、120 mg、125 mg、130 mg、135 mg、140 mg、145 mg、150

50

mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mg、200mg、205mg、210mg、215mg、220mg、225mg、230mg、235mg、240mg、245mg、250mg、255mg、260mg、265mg、270mg、275mg、280mg、285mg、290mg、295mg、300mg、

b) 約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、約100mg、約105mg、約110mg、約115mg、約120mg、約125mg、約130mg、約135mg、約140mg、約145mg、約150mg、約155mg、約160mg、約165mg、約170mg、約175mg、約180mg、約185mg、約190mg、約195mg、約200mg、約205mg、約210mg、約215mg、約220mg、約225mg、約230mg、約235mg、約240mg、約245mg、約250mg、約255mg、約260mg、約265mg、約270mg、約275mg、約280mg、約285mg、約290mg、約295mg、約300mg、

10

c) 20mg、21mg、22mg、23mg、24mg、25mg、26mg、27mg、28mg、29mg、30mg、31mg、32mg、33mg、34mg、35mg、36mg、37mg、38mg、39mg、40mg、41mg、42mg、43mg、44mg、45mg、46mg、47mg、48mg、49mg、50mg、51mg、52mg、53mg、54mg、55mg、56mg、57mg、58mg、59mg、60mg、61mg、62mg、63mg、64mg、65mg、66mg、67mg、68mg、69mg、70mg、71mg、72mg、73mg、74mg、75mg、76mg、77mg、78mg、79mg、80mg、81mg、82mg、83mg、84mg、85mg、86mg、87mg、88mg、89mg、90mg、91mg、92mg、93mg、94mg、95mg、96mg、97mg、98mg、99mg、100mg、101mg、102mg、103mg、104mg、105mg、106mg、107mg、108mg、109mg、110mg、111mg、112mg、113mg、114mg、115mg、116mg、117mg、118mg、119mg、120mg、121mg、122mg、123mg、124mg、125mg、126mg、127mg、128mg、129mg、130mg、131mg、132mg、133mg、134mg、135mg、136mg、137mg、138mg、139mg、140mg、

20

30

d) 約20mg、約21mg、約22mg、約23mg、約24mg、約25mg、約26mg、約27mg、約28mg、約29mg、約30mg、約31mg、約32mg、約33mg、約34mg、約35mg、約36mg、約37mg、約38mg、約39mg、約40mg、約41mg、約42mg、約43mg、約44mg、約45mg、約46mg、約47mg、約48mg、約49mg、約50mg、約51mg、約52mg、約53mg、約54mg、約55mg、約56mg、約57mg、約58mg、約59mg、約60mg、約61mg、約62mg、約63mg、約64mg、約65mg、約66mg、約67mg、約68mg、約69mg、約70mg、約71mg、約72mg、約73mg、約74mg、約75mg、約76mg、約77mg、約78mg、約79mg、約80mg、約81mg、約82mg、約83mg、約84mg、約85mg、約86mg、約87mg、約88mg、約89mg、約90mg、約91mg、約92mg、約93mg、約94mg、約95mg、約96mg、約97mg、約98mg、約99mg、約100mg、約101mg、約102mg、約103mg、約104mg、約105mg、約106mg、約107mg、約108mg、約109mg、約110mg、約111mg、約112mg、約113mg、約114mg、約115mg、約116mg、約117mg、約118mg、約119mg、約120mg、約121mg、約122mg、約123mg、約124mg、約125mg、約126mg、約127mg、約

40

50

128mg、約129mg、約130mg、約131mg、約132mg、約133mg、約134mg、約135mg、約136mg、約137mg、約138mg、約139mg、約140mg、

e) 75.0mg、75.1mg、75.2mg、75.3mg、75.4mg、75.5mg、75.6mg、75.7mg、75.8mg、75.9mg、76.0mg、76.1mg、76.2mg、76.3mg、76.4mg、76.5mg、76.6mg、76.7mg、76.8mg、76.9mg、77.0mg、77.1mg、77.2mg、77.3mg、77.4mg、77.5mg、77.6mg、77.7mg、77.8mg、77.9mg、78.0mg、78.1mg、78.2mg、78.3mg、78.4mg、78.5mg、78.6mg、78.7mg、78.8mg、78.9mg、79.0mg、79.1mg、79.2mg、79.3mg、79.4mg、79.5mg、79.6mg、79.7mg、79.8mg、79.9mg、80.0mg、80.1mg、80.2mg、80.3mg、80.4mg、80.5mg、80.6mg、80.7mg、80.8mg、80.9mg、81.0mg、81.1mg、81.2mg、81.3mg、81.4mg、81.5mg、81.6mg、81.7mg、81.8mg、81.9mg、82.0mg、82.1mg、82.2mg、82.3mg、82.4mg、82.5mg、82.6mg、82.7mg、82.8mg、82.9mg、83.0mg、83.1mg、83.2mg、83.3mg、83.4mg、83.5mg、83.6mg、83.7mg、83.8mg、83.9mg、84.0mg、84.1mg、84.2mg、84.3mg、84.4mg、84.5mg、84.6mg、84.7mg、84.8mg、84.9mg、85.0mg、及び

f) 約75.0mg、約75.1mg、約75.2mg、約75.3mg、約75.4mg、約75.5mg、約75.6mg、約75.7mg、約75.8mg、約75.9mg、約76.0mg、約76.1mg、約76.2mg、約76.3mg、約76.4mg、約76.5mg、約76.6mg、約76.6mg、約76.7mg、約76.8mg、約76.9mg、約77.0mg、約77.1mg、約77.2mg、約77.3mg、約77.4mg、約77.5mg、約77.6mg、約77.7mg、約77.8mg、約77.9mg、約78.0mg、約78.1mg、約78.2mg、約78.3mg、約78.4mg、約78.5mg、約78.6mg、約78.7mg、約78.8mg、約78.9mg、約79.0mg、約79.1mg、約79.2mg、約79.3mg、約79.4mg、約79.5mg、約79.6mg、約79.7mg、約79.8mg、約79.9mg、約80.0mg、約80.1mg、約80.2mg、約80.3mg、約80.4mg、約80.5mg、約80.6mg、約80.7mg、約80.8mg、約80.9mg、約81.0mg、約81.1mg、約81.2mg、約81.3mg、約81.4mg、約81.5mg、約81.6mg、約81.7mg、約81.8mg、約81.9mg、約82.0mg、約82.1mg、約82.2mg、約82.3mg、約82.4mg、約82.5mg、約82.6mg、約82.7mg、約82.8mg、約82.9mg、約83.0mg、約83.1mg、約83.2mg、約83.3mg、約83.4mg、約83.5mg、約83.6mg、約83.7mg、約83.8mg、約83.9mg、約84.0mg、約84.1mg、約84.2mg、約84.3mg、約84.4mg、約84.5mg、約84.6mg、約84.7mg、約84.8mg、及び約85.0mg

から選択される量にて投与することを含む、態様27～31のいずれか1項に記載の方法。

[態様33]

前記オリゴマー化合物を、約300mg未満、約295mg未満、約290mg未満、約285mg未満、約280mg未満、約275mg未満、約270mg未満、約265mg未満、約260mg未満、約255mg未満、約250mg未満、約245mg未満、約240mg未満、約235mg未満、約230mg未満、約225mg未満、約220mg未満、約215mg未満、約210mg未満、約205mg未満、約200mg未

満、約195mg未満、約190mg未満、約185mg未満、約180mg未満、約175mg未満、約170mg未満、約165mg未満、約160mg未満、約150mg未満、約145mg未満、約140mg未満、約135mg未満、約130mg未満、約125mg未満、約120mg未満、約115mg未満、約110mg未満、約105mg未満、約100mg未満、約95mg未満、約90mg未満、約85mg未満、約80mg未満、約75mg未満、約70mg未満、約65mg未満、約60mg未満、約55mg未満、約50mg未満、約45mg未満、約40mg未満、約35mg未満、約30mg未満、約25mg未満、及び約20mg未満から選択される量にて投与することを含む、態様27～31のいずれか1項に記載の方法。

[態様34]

前記オリゴマー化合物を、

a) 10mg～140mg、10mg～130mg、10mg～120mg、10mg～110mg、10mg～100mg、10mg～90mg、10mg～80mg、10mg～70mg、10mg～60mg、10mg～50mg、10mg～40mg、10mg～30mg、10mg～20mg、20mg～140mg、20mg～130mg、20mg～120mg、20mg～110mg、20mg～100mg、20mg～90mg、20mg～80mg、20mg～70mg、20mg～60mg、20mg～50mg、20mg～40mg、20mg～30mg、30mg～140mg、30mg～130mg、30mg～120mg、30mg～110mg、30mg～100mg、30mg～90mg、30mg～80mg、30mg～70mg、30mg～60mg、30mg～50mg、30mg～40mg、40mg～140mg、40mg～130mg、40mg～120mg、40mg～110mg、40mg～100mg、40mg～90mg、40mg～80mg、40mg～70mg、40mg～60mg、40mg～50mg、50mg～140mg、50mg～130mg、50mg～120mg、50mg～110mg、50mg～100mg、50mg～90mg、50mg～80mg、50mg～70mg、50mg～60mg、60mg～140mg、60mg～130mg、60mg～120mg、60mg～110mg、60mg～100mg、60mg～90mg、60mg～80mg、60mg～70mg、70mg～140mg、70mg～130mg、70mg～120mg、70mg～110mg、70mg～100mg、70mg～90mg、70mg～80mg、80mg～140mg、80mg～130mg、80mg～120mg、80mg～110mg、80mg～100mg、80mg～90mg、90mg～140mg、90mg～130mg、90mg～120mg、90mg～110mg、90mg～100mg、100mg～140mg、100mg～130mg、100mg～120mg、100mg～110mg、110mg～140mg、110mg～130mg、110mg～120mg、120mg～140mg、120mg～130mg、130mg～140mg、65mg～95mg、65mg～90mg、65mg～85mg、65mg～80mg、65mg～75mg、65mg～70mg、70mg～95mg、70mg～85mg、70mg～75mg、75mg～100mg、75mg～95mg、75mg～90mg、75mg～85mg、75mg～80mg、80mg～95mg、80mg～85mg、85mg～100mg、85mg～90mg、90mg～95mg、95mg～100mg、80mg～89mg、80mg～88mg、80mg～87mg、80mg～86mg、80mg～84mg、80mg～83mg、80mg～82mg、80mg～81mg、81mg～90mg、82mg～89mg、82mg～88mg、82mg～87mg、82mg～86mg、82mg～85mg、82mg～84mg、82mg～83mg、83mg～90mg、83mg～89mg、83mg～88mg、83mg～87mg、83mg～86mg、83mg～85mg、83mg～84mg、84mg～90mg、84mg～89mg、84mg～88mg、84mg～87mg、84mg～86mg、84mg～85mg、85mg～89mg、85mg～88mg、85mg～87mg、85mg～86mg、86mg～90mg、86mg～89mg、86mg～88mg、86mg～87mg、87mg～90mg

10

20

30

40

50

、87mg～89mg、87mg～88mg、88mg～90mg、88mg～89mg、89mg～90mg、及び

b) 約300mg未満、約295mg未満、約290mg未満、約285mg未満、約280mg未満、約275mg未満、270mg未満、265mg未満、約260mg未満、255mg未満、約250mg未満、約245mg未満、約240mg未満、約235mg未満、約230mg未満、約225mg未満、約220mg未満、約215mg未満、約210mg未満、約205mg未満、約200mg未満、約195mg未満、約190mg未満、約185mg未満、約180mg未満、約175mg未満、約170mg未満、約165mg未満、約160mg未満、約150mg未満、約145mg未満、約140mg未満、約135mg未満、約130mg未満、約125mg未満、約120mg未満、約115mg未満、約110mg未満、約105mg未満、約100mg未満、約95mg未満、約90mg未満、約85mg未満、約80mg未満、約75mg未満、約70mg未満、約65mg未満、約60mg未満、約55mg未満、約50mg未満、約45mg未満、約40mg未満、約35mg未満、約30mg未満、約25mg未満、及び約20mg未満

10

から選択される量にて投与することを含む、態様27～31のいずれか1項に記載の方法。

[態様35]

前記オリゴマー化合物を、

a) 少なくとも約10mg、少なくとも約15mg、少なくとも約20mg、少なくとも約25mg、少なくとも約30mg、少なくとも約35mg、少なくとも約40mg、少なくとも約45mg、少なくとも約50mg、少なくとも約55mg、少なくとも約60mg、少なくとも約65mg、少なくとも約70mg、少なくとも約75mg、少なくとも約80mg、少なくとも約85mg、少なくとも約90mg、少なくとも約95mg、少なくとも約100mg、少なくとも約105mg、少なくとも約115mg、少なくとも約120mg、少なくとも約125mg、少なくとも約130mg、少なくとも約135mg、少なくとも約140mg、少なくとも約145mg、少なくとも約150mg、及び

20

b) 少なくとも10mg、少なくとも15mg、少なくとも20mg、少なくとも25mg、少なくとも30mg、少なくとも35mg、少なくとも40mg、少なくとも45mg、少なくとも50mg、少なくとも55mg、少なくとも60mg、少なくとも65mg、少なくとも70mg、少なくとも75mg、少なくとも80mg、少なくとも85mg、少なくとも90mg、少なくとも95mg、少なくとも約100mg、少なくとも約105mg、少なくとも約115mg、少なくとも約120mg、少なくとも約125mg、少なくとも約130mg、少なくとも約135mg、少なくとも約140mg、少なくとも約145mg、及び少なくとも150mg

30

から選択される量にて投与することを含む、態様27～31のいずれか1項に記載の方法。

[態様36]

前記薬理学的に許容される担体または希釈剤中の前記オリゴマー化合物の濃度は、

a) 5mg/ml、10mg/ml、15mg/ml、20mg/ml、25mg/ml、30mg/ml、35mg/ml、40mg/ml、45mg/ml、50mg/ml、55mg/ml、60mg/ml、65mg/ml、70mg/ml、75mg/ml、80mg/ml、85mg/ml、90mg/ml、95mg/ml、100mg/ml、105mg/ml、110mg/ml、115mg/ml、120mg/ml、125mg/ml、130mg/ml、135mg/ml、140mg/ml、145mg/ml、150mg/ml、155mg/ml、160mg/ml、

40

b) 約5mg/ml、約10mg/ml、約15mg/ml、約20mg/ml、約25mg/ml、約30mg/ml、約35mg/ml、約40mg/ml、約45mg/ml、約50mg/ml、約55mg/ml、約60mg/ml、約65mg/ml、約

50

70 mg/ml、約75 mg/ml、約80 mg/ml、約85 mg/ml、約90 mg/ml、約95 mg/ml、約100 mg/ml、約105 mg/ml、約110 mg/ml、約115 mg/ml、約120 mg/ml、約125 mg/ml、約130 mg/ml、約135 mg/ml、約140 mg/ml、約145 mg/ml、約150 mg/ml、約155 mg/ml、約160 mg/ml、及び

c) 20 mg/ml、21 mg/ml、22 mg/ml、23 mg/ml、24 mg/ml、25 mg/ml、26 mg/ml、27 mg/ml、28 mg/ml、29 mg/ml、30 mg/ml、31 mg/ml、32 mg/ml、33 mg/ml、34 mg/ml、35 mg/ml、36 mg/ml、37 mg/ml、38 mg/ml、39 mg/ml、40 mg/ml、41 mg/ml、42 mg/ml、43 mg/ml、44 mg/ml、45 mg/ml、46 mg/ml、47 mg/ml、48 mg/ml、49 mg/ml、50 mg/ml、51 mg/ml、52 mg/ml、53 mg/ml、54 mg/ml、55 mg/ml、56 mg/ml、57 mg/ml、58 mg/ml、59 mg/ml、60 mg/ml、61 mg/ml、62 mg/ml、63 mg/ml、64 mg/ml、65 mg/ml、66 mg/ml、67 mg/ml、68 mg/ml、69 mg/ml、70 mg/ml、71 mg/ml、72 mg/ml、73 mg/ml、74 mg/ml、75 mg/ml、76 mg/ml、77 mg/ml、78 mg/ml、79 mg/ml、80 mg/ml、81 mg/ml、82 mg/ml、83 mg/ml、84 mg/ml、85 mg/ml、86 mg/ml、87 mg/ml、88 mg/ml、89 mg/ml、90 mg/ml、91 mg/ml、92 mg/ml、93 mg/ml、94 mg/ml、95 mg/ml、96 mg/ml、97 mg/ml、98 mg/ml、99 mg/ml、100 mg/ml、101 mg/ml、102 mg/ml、103 mg/ml、104 mg/ml、105 mg/ml、106 mg/ml、107 mg/ml、108 mg/ml、109 mg/ml、110 mg/ml、111 mg/ml、112 mg/ml、113 mg/ml、114 mg/ml、115 mg/ml、116 mg/ml、117 mg/ml、118 mg/ml、119 mg/ml、120 mg/ml、121 mg/ml、122 mg/ml、123 mg/ml、124 mg/ml、125 mg/ml、126 mg/ml、127 mg/ml、128 mg/ml、129 mg/ml、130 mg/ml、131 mg/ml、132 mg/ml、133 mg/ml、134 mg/ml、135 mg/ml、136 mg/ml、137 mg/ml、138 mg/ml、139 mg/ml、140 mg/ml、

d) 約20 mg/ml、約21 mg/ml、約22 mg/ml、約23 mg/ml、約24 mg/ml、約25 mg/ml、約26 mg/ml、約27 mg/ml、約28 mg/ml、約29 mg/ml、約30 mg/ml、約31 mg/ml、約32 mg/ml、約33 mg/ml、約34 mg/ml、約35 mg/ml、約36 mg/ml、約37 mg/ml、約38 mg/ml、約39 mg/ml、約40 mg/ml、約41 mg/ml、約42 mg/ml、約43 mg/ml、約44 mg/ml、約45 mg/ml、約46 mg/ml、約47 mg/ml、約48 mg/ml、約49 mg/ml、約50 mg/ml、約51 mg/ml、約52 mg/ml、約53 mg/ml、約54 mg/ml、約55 mg/ml、約56 mg/ml、約57 mg/ml、約58 mg/ml、約59 mg/ml、約60 mg/ml、約61 mg/ml、約62 mg/ml、約63 mg/ml、約64 mg/ml、約65 mg/ml、約66 mg/ml、約67 mg/ml、約68 mg/ml、約69 mg/ml、約70 mg/ml、約71 mg/ml、約72 mg/ml、約73 mg/ml、約74 mg/ml、約75 mg/ml、約76 mg/ml、約77 mg/ml、約78 mg/ml、約79 mg/ml、約80 mg/ml、約81 mg/ml、約82 mg/ml、約83 mg/ml、約84 mg/ml、約85 mg/ml、約86 mg/ml、約87 mg/ml、約88 mg/ml、約89 mg/ml、約90 mg/ml、約91 mg/ml、約92 mg/ml、約93 mg/ml、約94 mg/ml、約95 mg/ml、約96 mg/ml、約97 mg/ml、約98 mg/ml、約99 mg/ml、約100 mg/ml、約101 mg/ml、約102 mg/ml、約103 mg/ml、

10

20

30

40

50

ml、約104mg/ml、約105mg/ml、約106mg/ml、約107mg/ml、約108mg/ml、約109mg/ml、約110mg/ml、約111mg/ml、約112mg/ml、約113mg/ml、約114mg/ml、約115mg/ml、約116mg/ml、約117mg/ml、約118mg/ml、約119mg/ml、約120mg/ml、約121mg/ml、約122mg/ml、約123mg/ml、約124mg/ml、約125mg/ml、約126mg/ml、約127mg/ml、約128mg/ml、約129mg/ml、約130mg/ml、約131mg/ml、約132mg/ml、約133mg/ml、約134mg/ml、約135mg/ml、約136mg/ml、約137mg/ml、約138mg/ml、約139mg/ml、及び約140mg/ml

10

から選択される、態様27～35のいずれか1項に記載の方法。

[態様37]

前記薬理学的に許容される担体または希釈剤中の前記オリゴマー化合物の濃度は、20mg/ml～180mg/ml、20mg/ml～170mg、20mg/ml～160mg/ml、20mg/ml～150mg/ml、20mg/ml～140mg/ml、20mg/ml～130mg/ml、20mg/ml～120mg/ml、20mg/ml～110mg/ml、20mg/ml～100mg/ml、20mg/ml～90mg/ml、20mg/ml～80mg/ml、20mg/ml～70mg/ml、20mg/ml～60mg/ml、20mg/ml～50mg/ml、20mg/ml～40mg/ml、20mg/ml～30mg/ml、30mg/ml～180mg/ml、30mg/ml～170mg、30mg/ml～160mg/ml、30mg/ml～150mg/ml、30mg/ml～140mg/ml、30mg/ml～130mg/ml、30mg/ml～120mg/ml、30mg/ml～110mg/ml、30mg/ml～100mg/ml、30mg/ml～90mg/ml、30mg/ml～80mg/ml、30mg/ml～70mg/ml、30mg/ml～60mg/ml、30mg/ml～50mg/ml、30mg/ml～40mg/ml、40mg/ml～180mg/ml、40mg/ml～170mg、40mg/ml～160mg/ml、40mg/ml～150mg/ml、40mg/ml～140mg/ml、40mg/ml～130mg/ml、40mg/ml～120mg/ml、40mg/ml～110mg/ml、40mg/ml～100mg/ml、40mg/ml～90mg/ml、40mg/ml～80mg/ml、40mg/ml～70mg/ml、40mg/ml～60mg/ml、40mg/ml～50mg/ml、50mg/ml～180mg/ml、50mg/ml～170mg、50mg/ml～160mg/ml、50mg/ml～150mg/ml、50mg/ml～140mg/ml、50mg/ml～130mg/ml、50mg/ml～120mg/ml、50mg/ml～110mg/ml、50mg/ml～100mg/ml、50mg/ml～90mg/ml、50mg/ml～80mg/ml、50mg/ml～70mg/ml、50mg/ml～60mg/ml、60mg/ml～180mg/ml、60mg/ml～170mg、60mg/ml～160mg/ml、60mg/ml～150mg/ml、60mg/ml～140mg/ml、60mg/ml～130mg/ml、60mg/ml～120mg/ml、60mg/ml～110mg/ml、60mg/ml～100mg/ml、60mg/ml～90mg/ml、60mg/ml～80mg/ml、60mg/ml～70mg/ml、70mg/ml～180mg/ml、70mg/ml～170mg、70mg/ml～160mg/ml、70mg/ml～150mg/ml、70mg/ml～140mg/ml、70mg/ml～130mg/ml、70mg/ml～120mg/ml、70mg/ml～110mg/ml、70mg/ml～100mg/ml、70mg/ml～90mg/ml、70mg/ml～80mg/ml、80mg/ml～180mg/ml、80mg/ml～170mg、80mg/ml～160mg/ml、80mg/ml～150mg/ml、80mg/ml～140mg/ml、80mg/ml～130mg/ml、80mg/ml～120mg/ml、80mg/ml～110mg/ml、80mg/ml～100mg/ml、

20

30

40

50

80mg/ml~90mg/ml、90mg/ml~180mg/ml、90mg/ml
 ~170mg、90mg/ml~160mg/ml、90mg/ml~150mg/ml
 、90mg/ml~140mg/ml、90mg/ml~130mg/ml、90mg/
 ml~120mg/ml、90mg/ml~110mg/ml、90mg/ml~100
 mg/ml、100mg/ml~180mg/ml、100mg/ml~170mg、1
 00mg/ml~160mg/ml、100mg/ml~150mg/ml、100mg
 /ml~140mg/ml、100mg/ml~130mg/ml、100mg/ml~
 120mg/ml、100mg/ml~110mg/ml、110mg/ml~180m
 g/ml、110mg/ml~170mg、110mg/ml~160mg/ml、11
 0mg/ml~150mg/ml、110mg/ml~140mg/ml、110mg/
 ml~130mg/ml、110mg/ml~120mg/ml、120mg/ml~1
 80mg/ml、120mg/ml~170mg、120mg/ml~160mg/ml
 、120mg/ml~150mg/ml、120mg/ml~140mg/ml、120
 mg/ml~130mg/ml、130mg/ml~180mg/ml、130mg/m
 l~170mg、130mg/ml~160mg/ml、130mg/ml~150mg
 /ml、130mg/ml~140mg/ml、140mg/ml~180mg/ml、
 140mg/ml~170mg/ml、140mg/ml~160mg/ml、140m
 g/ml~150mg/ml、150mg/ml~180mg/ml、150mg/ml
 ~170mg/ml、150mg/ml~160mg/ml、160mg/ml~180
 mg/ml、160mg/ml~170mg/ml、及び170mg/ml~180mg
 /mlから選択される、態様27~35のいずれか1項に記載の方法。

10

20

[態様38]

前記医薬組成物は投与単位の形態であり、ここで、前記投与単位は、

a) 0.1ml~1.5ml、0.1ml~1.4ml、0.1ml~1.3ml、0
 .1ml~1.2ml、0.1ml~1.1ml、0.1ml~1.0ml、0.1ml
 ~0.9ml、0.1ml~0.8ml、0.1ml~0.7ml、0.1ml~0.6
 ml、0.1ml~0.5ml、0.1ml~0.4ml、0.1ml~0.3ml、0
 .1ml~0.2ml、0.2ml~1.5ml、0.2ml~1.4ml、0.2ml
 ~1.3ml、0.2ml~1.2ml、0.2ml~1.1ml、0.2ml~1.0
 ml、0.2ml~0.9ml、0.2ml~0.8ml、0.2ml~0.7ml、0
 .2ml~0.6ml、0.2ml~0.5ml、0.2ml~0.4ml、0.2ml
 ~0.3ml、0.3ml~1.5ml、0.3ml~1.4ml、0.3ml~1.3
 ml、0.3ml~1.2ml、0.3ml~1.1ml、0.3ml~1.0ml、0
 .3ml~0.9ml、0.3ml~0.8ml、0.3ml~0.7ml、0.3ml
 ~0.6ml、0.3ml~0.5ml、0.3ml~0.4ml、0.4ml~1.5
 ml、0.4ml~1.4ml、0.4ml~1.3ml、0.4ml~1.2ml、0
 .4ml~1.1ml、0.4ml~1.0ml、0.4ml~0.9ml、0.4ml
 ~0.8ml、0.4ml~0.7ml、0.4ml~0.6ml、0.4ml~0.5
 ml、0.5ml~1.5ml、0.5ml~1.4ml、0.5ml~1.3ml、0
 .5ml~1.2ml、0.5ml~1.1ml、0.5ml~1.0ml、0.5ml
 ~0.9ml、0.5ml~0.8ml、0.5ml~0.7ml、0.5ml~0.6
 ml、0.6ml~1.5ml、0.6ml~1.4ml、0.6ml~1.3ml、0
 .6ml~1.2ml、0.6ml~1.1ml、0.6ml~1.0ml、0.6ml
 ~0.9ml、0.6ml~0.8ml、0.6ml~0.7ml、0.7ml~1.5
 ml、0.7ml~1.4ml、0.7ml~1.3ml、0.7ml~1.2ml、0
 .7ml~1.1ml、0.7ml~1.0ml、0.7ml~0.9ml、0.7ml
 ~0.8ml、0.8ml~1.5ml、0.8ml~1.4ml、0.8ml~1.3
 ml、0.8ml~1.2ml、0.8ml~1.1ml、0.8ml~1.0ml、0
 .8ml~0.9ml、0.9ml~1.5ml、0.9ml~1.4ml、0.9ml
 ~1.3ml、0.9ml~1.2ml、0.9ml~1.1ml、0.9ml~1.0

30

40

50

ml、1.0ml~1.5ml、1.0ml~1.4ml、1.0ml~1.3ml、1.0ml~1.2ml、1.0ml~1.1ml、1.1ml~1.5ml、1.1ml~1.4ml、1.1ml~1.3ml、1.1ml~1.2ml、1.2ml~1.5ml、1.2ml~1.4ml、1.2ml~1.3ml、1.3ml~1.5ml、1.3ml~1.4ml、1.4ml~1.5ml、及び

b) 約0.1ml~約1.5ml、約0.1ml~約1.4ml、約0.1ml~約1.3ml、約0.1ml~約1.2ml、約0.1ml~約1.1ml、約0.1ml~約1.0ml、約0.1ml~約0.9ml、約0.1ml~約0.8ml、約0.1ml~約0.7ml、約0.1ml~約0.6ml、約0.1ml~約0.5ml、約0.1ml~約0.4ml、約0.1ml~約0.3ml、約0.1ml~約0.2ml、約0.2ml~約1.5ml、約0.2ml~約1.4ml、約0.2ml~約1.3ml、約0.2ml~約1.2ml、約0.2ml~約1.1ml、約0.2ml~約1.0ml、約0.2ml~約0.9ml、約0.2ml~約0.8ml、約0.2ml~約0.7ml、約0.2ml~約0.6ml、約0.2ml~約0.5ml、約0.2ml~約0.4ml、約0.2ml~約0.3ml、約0.3ml~約1.5ml、約0.3ml~約1.4ml、約0.3ml~約1.3ml、約0.3ml~約1.2ml、約0.3ml~約1.1ml、約0.3ml~約1.0ml、約0.3ml~約0.9ml、約0.3ml~約0.8ml、約0.3ml~約0.7ml、約0.3ml~約0.6ml、約0.3ml~約0.5ml、約0.3ml~約0.4ml、約0.4ml~約1.5ml、約0.4ml~約1.4ml、約0.4ml~約1.3ml、約0.4ml~約1.2ml、約0.4ml~約1.1ml、約0.4ml~約1.0ml、約0.4ml~約0.9ml、約0.4ml~約0.8ml、約0.4ml~約0.7ml、約0.4ml~約0.6ml、約0.4ml~約0.5ml、約0.5ml~約1.5ml、約0.5ml~約1.4ml、約0.5ml~約1.3ml、約0.5ml~約1.2ml、約0.5ml~約1.1ml、約0.5ml~約1.0ml、約0.5ml~約0.9ml、約0.5ml~約0.8ml、約0.5ml~約0.7ml、約0.5ml~約0.6ml、約0.6ml~約1.5ml、約0.6ml~約1.4ml、約0.6ml~約1.3ml、約0.6ml~約1.2ml、約0.6ml~約1.1ml、約0.6ml~約1.0ml、約0.6ml~約0.9ml、約0.6ml~約0.8ml、約0.7ml~約1.5ml、約0.7ml~約1.4ml、約0.7ml~約1.3ml、約0.7ml~約1.2ml、約0.7ml~約1.1ml、約0.7ml~約1.0ml、約0.7ml~約0.9ml、約0.7ml~約0.8ml、約0.8ml~約1.5ml、約0.8ml~約1.4ml、約0.8ml~約1.3ml、約0.8ml~約1.2ml、約0.8ml~約1.1ml、約0.8ml~約1.0ml、約0.8ml~約0.9ml、約0.9ml~約1.5ml、約0.9ml~約1.4ml、約0.9ml~約1.3ml、約0.9ml~約1.2ml、約0.9ml~約1.1ml、約0.9ml~約1.0ml、約1.0ml~約1.5ml、約1.0ml~約1.4ml、約1.0ml~約1.3ml、約1.0ml~約1.2ml、約1.0ml~約1.1ml、約1.1ml~約1.5ml、約1.1ml~約1.4ml、約1.1ml~約1.3ml、約1.1ml~約1.2ml、約1.2ml~約1.5ml、約1.2ml~約1.4ml、約1.2ml~約1.3ml、約1.3ml~約1.5ml、約1.3ml~約1.4ml、及び約1.4ml~約1.5ml

から選択される容量により特徴付けられる、態様27~37のいずれか1項に記載の方法。

[態様39]

前記医薬組成物の初回用量及び第2の用量を投与することを含む、態様27~38のいずれか1項に記載の方法。

[態様40]

前記初回用量と前記第2の用量の間に5日、10日、15日、20日、25日、30日、35日または40日の間隔が置かれる、態様39に記載の方法。

[態様 4 1]

前記初回用量と前記第 2 の用量の間に 2 0 日、2 1 日、2 2 日、2 3 日、2 4 日、2 5 日、2 6 日、2 7 日、2 8 日、2 9 日、3 0 日、3 1 日、3 2 日、3 3 日、3 4 日、3 5 日、3 6 日、3 7 日、3 8 日、3 9 日または 4 0 日の間隔が置かれる、態様 3 9 に記載の方法。

[態様 4 2]

前記初回用量と前記第 2 の用量の間に 1 週間、2 週間、3 週間、4 週間、5 週間、6 週間、7 週間、8 週間、9 週間、または 1 0 週間の間隔が置かれる、態様 3 9 に記載の方法。

[態様 4 3]

前記初回用量と前記第 2 の用量の間に 1 か月、2 か月、3 か月、4 か月、5 か月、または 6 か月の間隔が置かれる、態様 3 9 に記載の方法。

[態様 4 4]

前記医薬組成物を月 1 回またはほぼ月 1 回投与することを含む、態様 3 9 に記載の方法。

[態様 4 5]

前記医薬組成物を、少なくとも 2 か月、少なくとも 3 か月、少なくとも 4 か月、少なくとも 5 か月、または少なくとも 6 か月にわたって投与することを含む、態様 4 4 に記載の方法。

[態様 4 6]

前記医薬組成物を週 1 回またはほぼ週 1 回投与することを含む、態様 3 9 に記載の方法。

[態様 4 7]

前記医薬組成物を前記動物に、週 1 回またはほぼ週 1 回にて 2 週間未満、3 週間未満、4 週間未満、5 週間未満、6 週間未満、8 週間未満、1 2 週間未満、1 6 週間未満、または 2 0 週間未満投与することを含む、態様 4 6 に記載の方法。

[態様 4 8]

投与することは、前記動物で皮下注射を実施することを含む、態様 2 7 ~ 4 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

[態様 4 9]

投与することは自己投与を含む、態様 2 7 ~ 4 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

[態様 5 0]

投与することは、前記動物で静脈内注射を実施することを含む、態様 2 7 ~ 4 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

[態様 5 1]

前記医薬組成物を少なくとも 1 回、少なくとも 2 回、少なくとも 3 回、少なくとも 4 回、少なくとも 5 回、少なくとも 6 回、少なくとも 8 回、または少なくとも 1 0 回投与することを含む、態様 2 7 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

[態様 5 2]

前記医薬組成物を 2 0 回未満、1 5 回未満、1 0 回未満、または 5 回未満投与することを含む、態様 2 7 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

[態様 5 3]

前記動物は、血栓塞栓性病態にあると同定されているかまたは血栓塞栓性病態になるリスクがあると同定されている、態様 2 7 ~ 5 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

[態様 5 4]

前記動物を、血栓塞栓性病態であるかまたは血栓塞栓性病態になるリスクがあると同定することをさらに含む、態様 5 3 に記載の方法。

[態様 5 5]

前記動物は、末期腎疾患 (E S R D)、慢性腎臓病 (C K D)、及び冠動脈疾患 (C A D) から選択される疾患に罹患していると同定されているか、または E S R D、C K D、

10

20

30

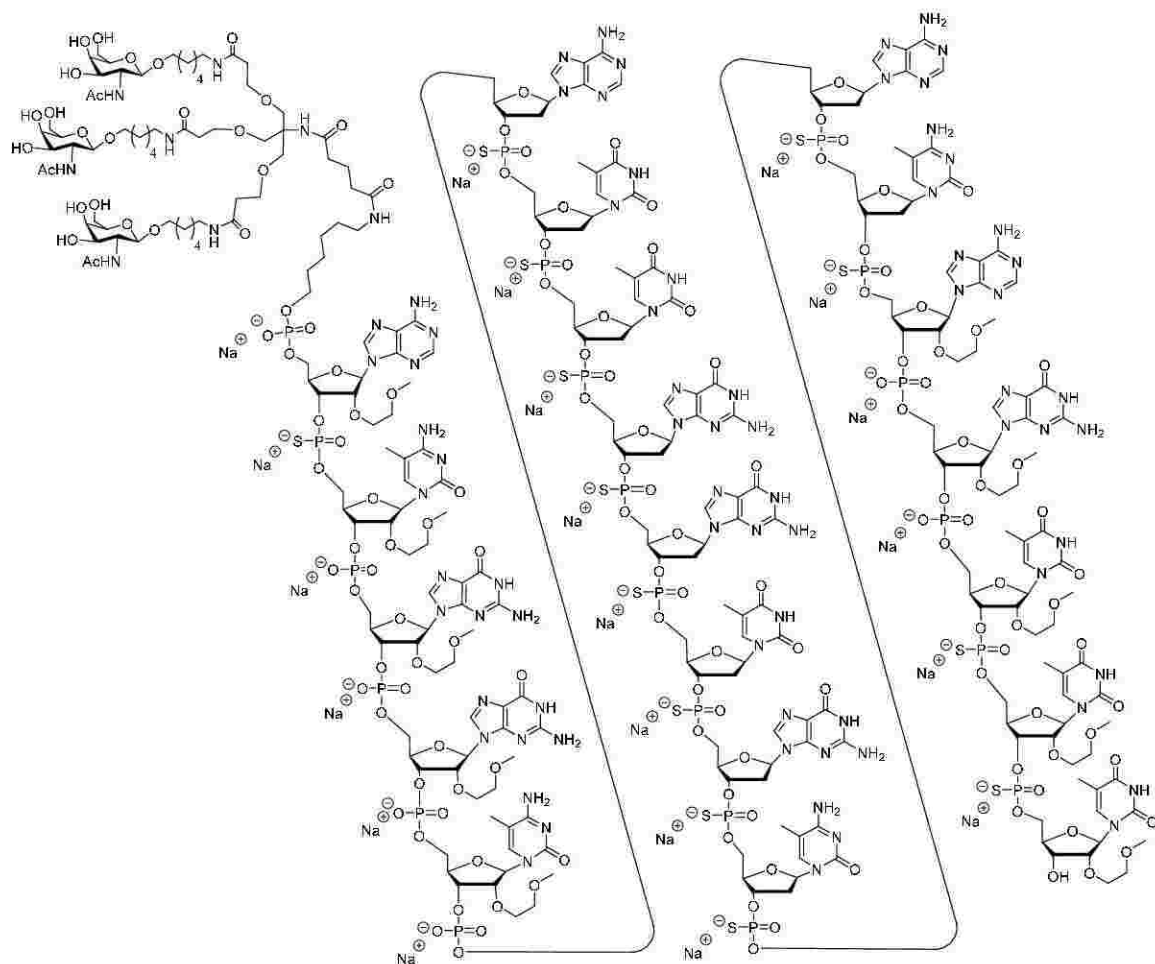
40

50

[態 様 5 6]

[熊 様 5 7]

【化 2 7】



(配列番号 3)

[熊 様 5 8]

[熊 様 5 9]

前記投与単位は、約 80 mg の前記オリゴマー化合物と、約 0.8 ml の前記薬理学的に許容される担体または希釈剤とからなるかまたは本質的にそれからなる、態様 57 に記載の方法。

[態様 60]

動物に投与単位を月 1 回投与することを含む方法であって、
前記投与単位は、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と、薬理学的に許容される担体または希釈剤とからなるかまたは本質的にそれからなり、かつ、前記オリゴマー化合物の濃度は 80 mg/ml～120 mg/ml である、前記方法。

[態様 61]

動物に投与単位を月 1 回投与することを含む方法であって、
前記投与単位は、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と、薬理学的に許容される担体または希釈剤とからなるかまたは本質的にそれからなり、かつ、前記オリゴマー化合物の濃度は約 100 mg/ml である、前記方法。

[態様 62]

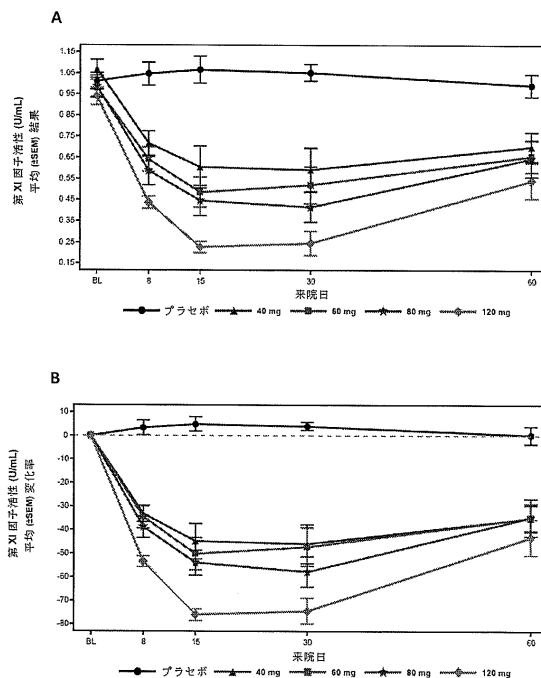
前記薬理学的に許容される担体または希釈剤はリン酸緩衝食塩水である、態様 57～61 のいずれか 1 項に記載の方法。

[態様 63]

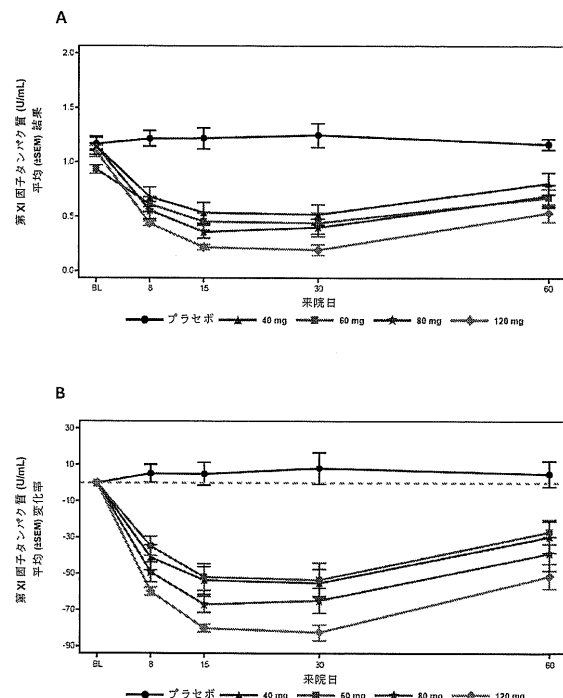
態様 1～5 のいずれか 1 項に記載のオリゴマー化合物を含む凍結乾燥粉末。

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

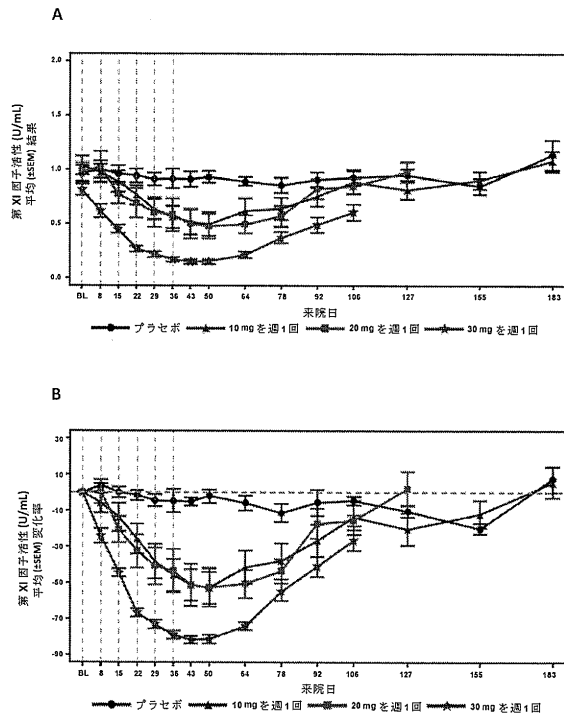
20

30

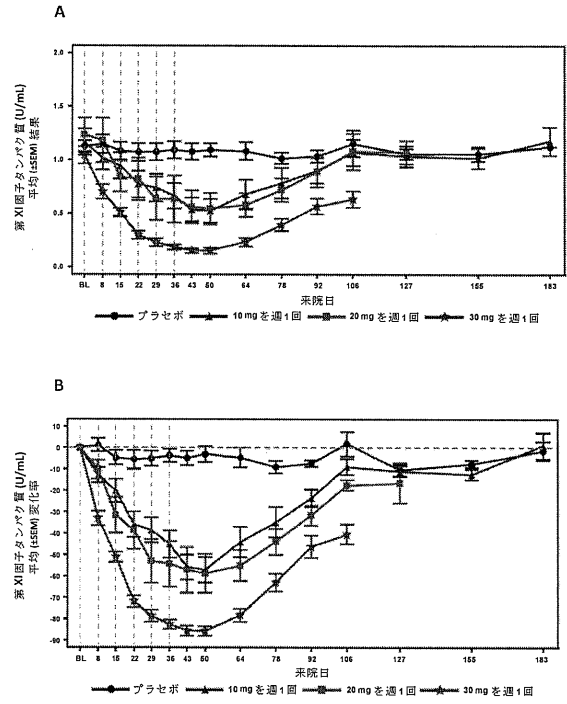
40

50

【図 3】



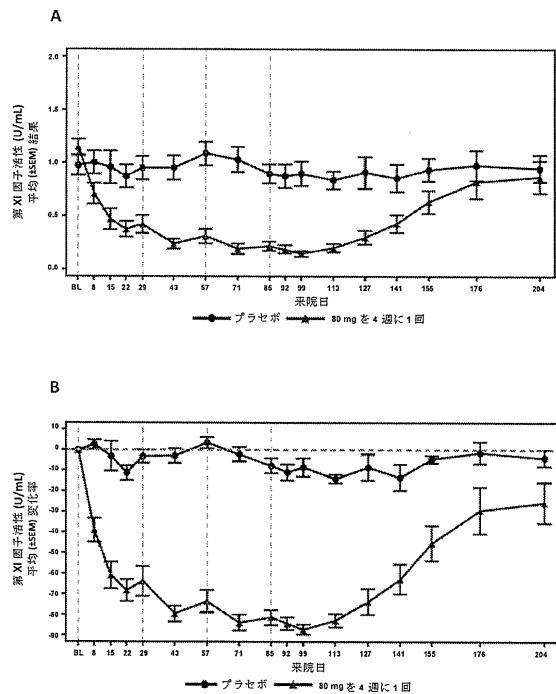
【図 4】



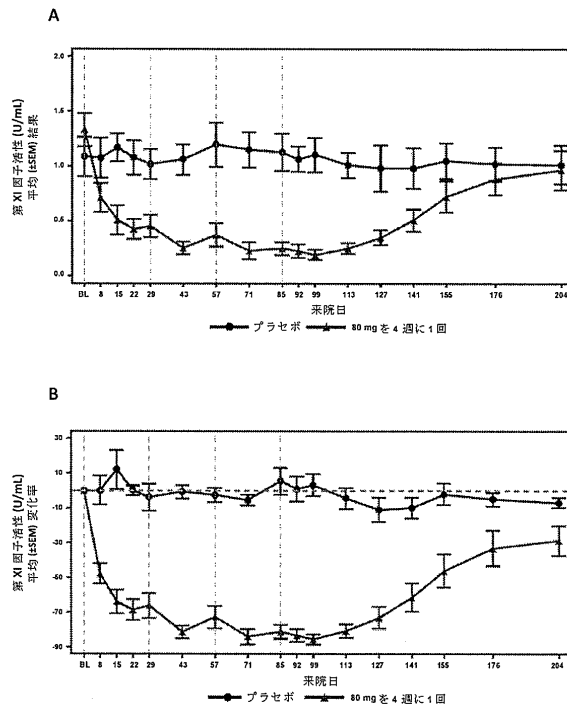
10

20

【図 5】



【図 6】



30

40

【配列表】

2024056830000001.app

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/7088(2006.01)

A 6 1 K 31/7088

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 K 31/712(2006.01)

A 6 1 K 31/712

A 6 1 K 31/7125(2006.01)

A 6 1 K 31/7125

C 1 2 N 15/88 (2006.01)

C 1 2 N 15/88

Z

C 0 7 K 14/745 (2006.01)

C 0 7 K 14/745

弁理士 泉谷 玲子

(72)発明者

ブイ, フィン・ホア

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