

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】令和3年12月9日(2021.12.9)

【公表番号】特表2021-500903(P2021-500903A)

【公表日】令和3年1月14日(2021.1.14)

【年通号数】公開・登録公報2021-002

【出願番号】特願2020-523976(P2020-523976)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/11 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/7115 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/712 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/7125 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/713 (2006.01)  
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 48/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/404 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/47 (2006.01)  
 A 6 1 K 9/12 (2006.01)  
 A 6 1 K 9/14 (2006.01)  
 A 6 1 K 9/08 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/02 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/12 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/11 Z N A Z  
 A 6 1 K 31/7115  
 A 6 1 K 31/712  
 A 6 1 K 31/7125  
 A 6 1 K 31/713  
 A 6 1 P 11/00  
 A 6 1 P 11/06  
 A 6 1 P 29/00  
 A 6 1 P 43/00 1 0 5  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 A 6 1 K 48/00  
 A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 K 31/404  
 A 6 1 K 31/47  
 A 6 1 P 43/00 1 2 1  
 A 6 1 K 9/12  
 A 6 1 K 9/14  
 A 6 1 K 9/08  
 A 6 1 K 47/02  
 A 6 1 K 47/12

【手続補正書】

【提出日】令和3年11月1日(2021.11.1)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

12～50結合ヌクレオシドからなり、配列番号1113、6-1112、1114-1954の核酸塩基配列のいずれか1つの、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、または少なくとも15個の隣接する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾されたオリゴヌクレオチド、を含む化合物。

【請求項2】

8～50結合ヌクレオシドからなる修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物であって、前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、配列番号2の核酸塩基17、951～24、120の同長部分と少なくとも85%、90%、95%、または100%相補的である、前記化合物。

【請求項3】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、16～50結合ヌクレオシドからなり、配列番号1113、426、593、または1812のうちのいずれか1つの核酸塩基を含む核酸塩基配列を有し、そして、前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、

結合された2'-デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント；

結合されたヌクレオシドからなる5'ウイングセグメント；および

結合されたヌクレオシドからなる3'ウイングセグメント、を有し、

前記ギャップセグメントが、前記5'ウイングセグメントと前記3'ウイングセグメントとの間に配置され、各末端ウイングヌクレオシドが、修飾された糖を含む、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

8～50結合ヌクレオシドからなる修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物であって、前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、配列番号2の核酸塩基32、129～33、174の同長部分と少なくとも85%、90%、95%、または100%相補的である、前記化合物。

【請求項5】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、16～50結合ヌクレオシドからなり、配列番号239または配列番号1541の核酸塩基を含む核酸塩基配列を有し、そして、前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、

結合された2'-デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント；

結合されたヌクレオシドからなる5'ウイングセグメント；および

結合されたヌクレオシドからなる3'ウイングセグメント、を有し、

前記ギャップセグメントが、前記5'ウイングセグメントと前記3'ウイングセグメントとの間に配置され、各末端ウイングヌクレオシドが、修飾された糖を含む、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、16結合ヌクレオシドからなり、配列番号1113、239、426、593、1541、または1812に列挙される前記配列のうちのいずれか1つからなる核酸塩基配列を有し、そして、前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、

10個の結合された2'-デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント；

3個の結合されたヌクレオシドからなる5'ウイングセグメント；および

3 個の結合されたヌクレオシドからなる 3' ウィングセグメントと、を含み、  
前記ギャップセグメントが、前記 5' ウィングセグメントと前記 3' ウィングセグメントとの間に配置され、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドが、c E t 糖部分を含み、各ヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエート結合であり、各シトシンが、5 - メチルシトシンである、

請求項 3 または 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

前記化合物が、一本鎖である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

前記化合物が、二本鎖である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

複合群を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

前記化合物が、前記修飾されたオリゴヌクレオチド及び前記複合群からなる、請求項 9 に記載の化合物。

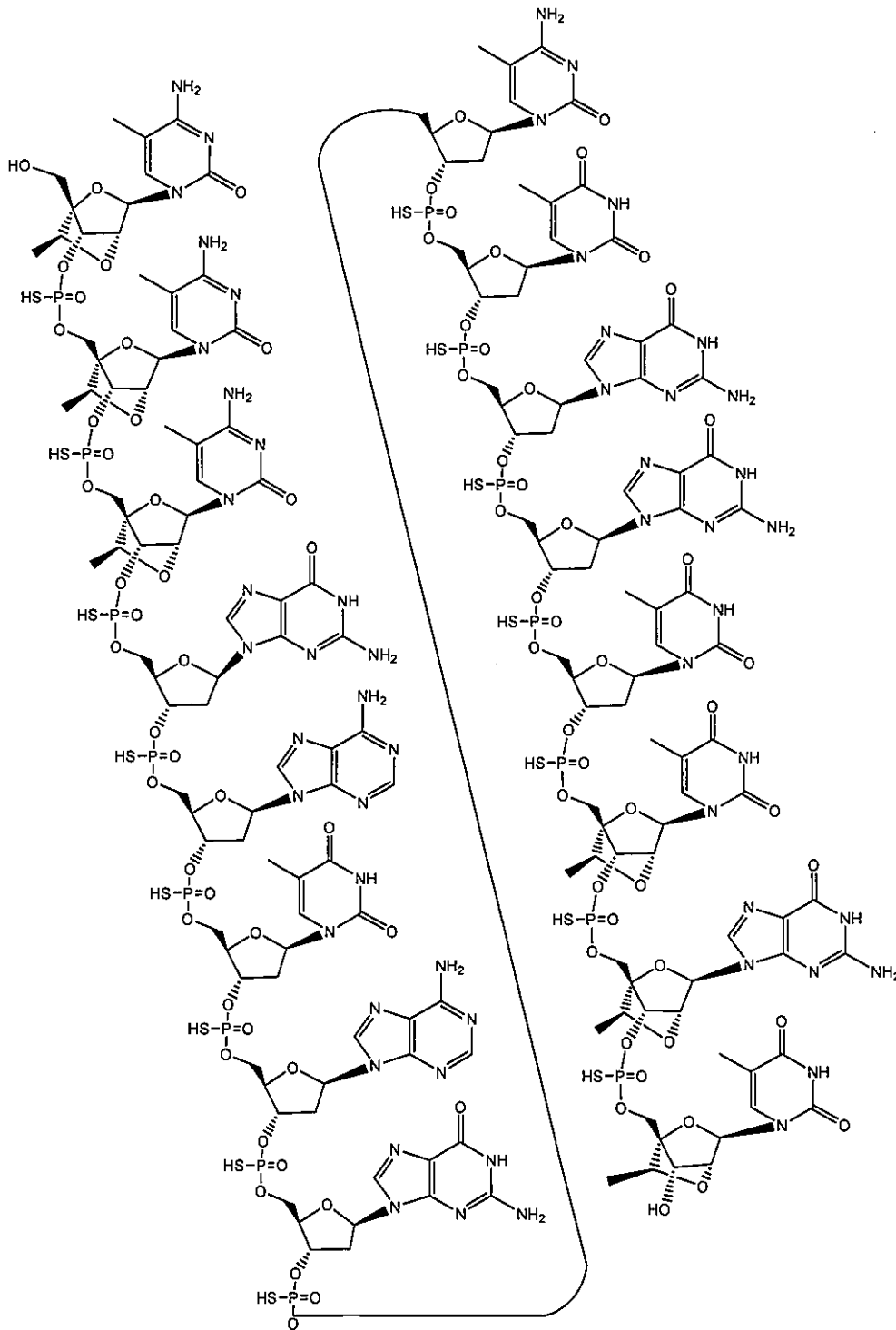
【請求項 11】

前記化合物が、前記修飾されたオリゴヌクレオチドからなる、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

次式：

## 【化 1】



【配列番号 1 1 1 3】の化学構造を有する、またはその塩である、修飾されたオリゴヌクレオチド。

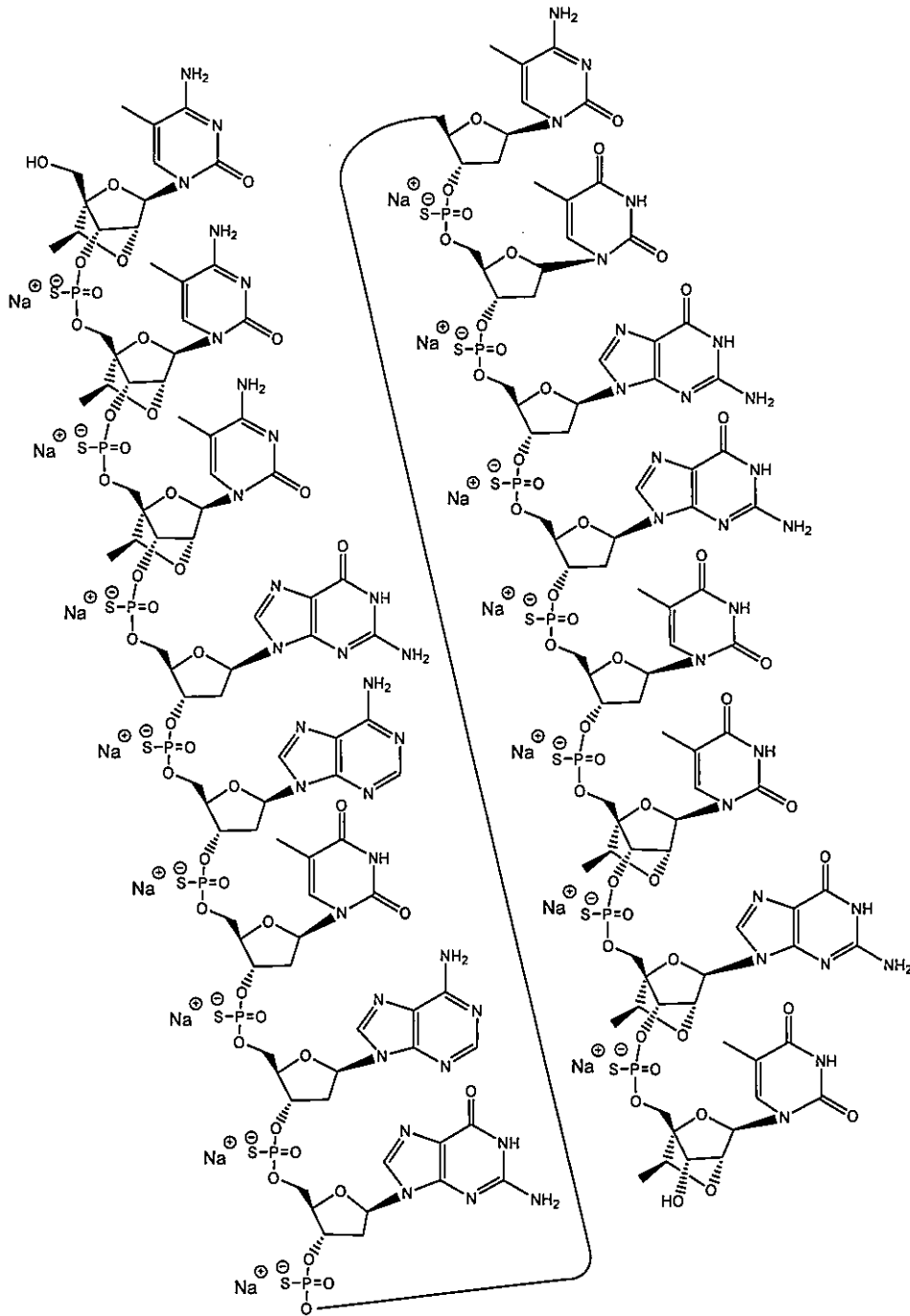
## 【請求項 1 3】

ナトリウム塩またはカリウム塩である、請求項 1 2 に記載の修飾されたオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 1 4】

次式：

## 【化 2】

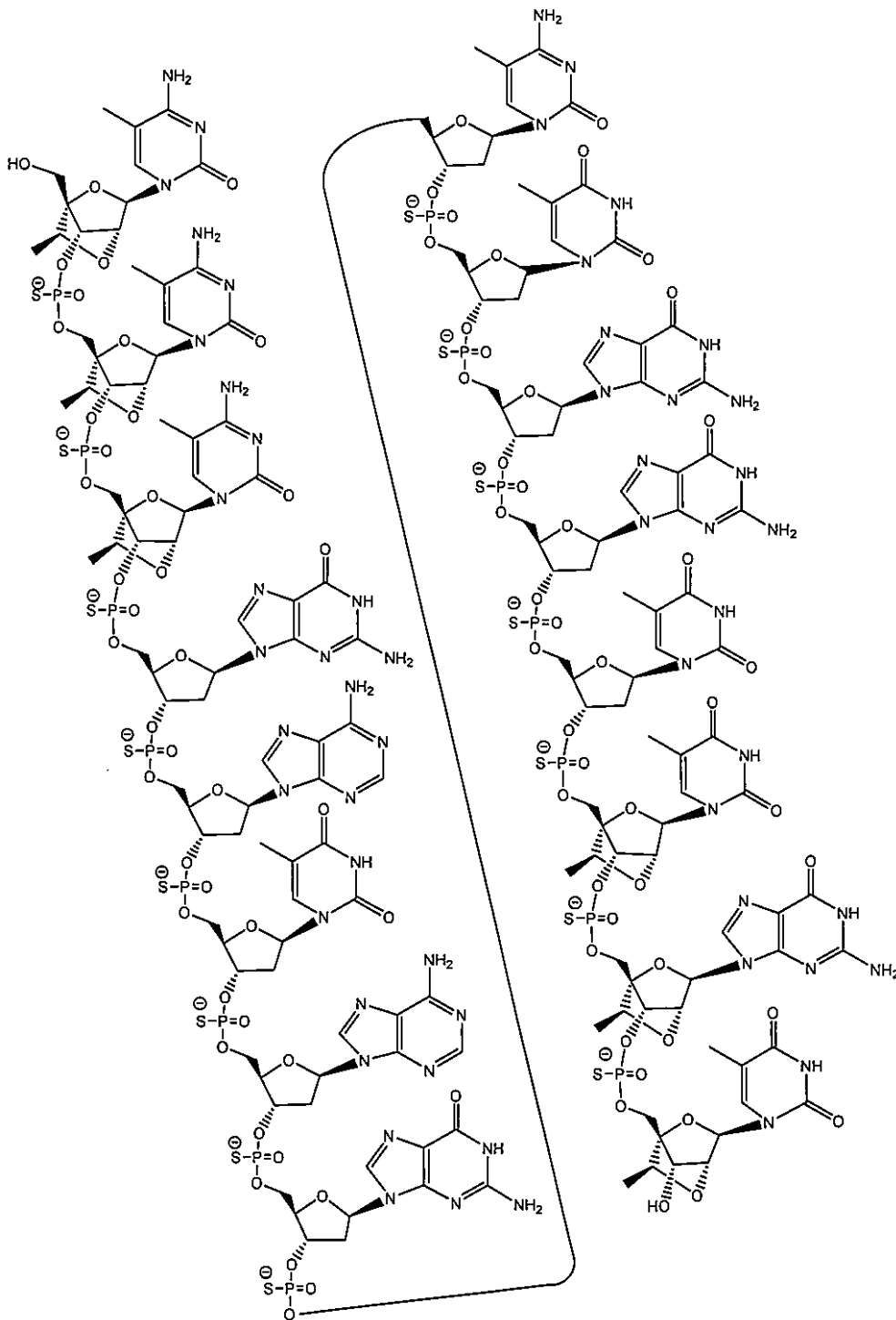


[ 配列番号 1 1 1 3 ] の化学構造を有する、修飾されたオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 1 5】

修飾されたオリゴヌクレオチドであって、前記修飾されたオリゴヌクレオチドのアニオンが、次式：

## 【化 3】



【配列番号 1 1 1 3】の化学構造を有する、前記修飾されたオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 1 6】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが塩であり、そして、前記塩のカチオンがナトリウムまたはカリウムである、請求項 1 5 に記載の修飾されたオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 1 7】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、または、請求項 1 2 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の修飾されたオリゴヌクレオチド、並びに、少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体または希釈剤を含む薬学的組成物。

## 【請求項 1 8】

前記薬学的に許容される希釈剤が、リン酸緩衝食塩水である、請求項 17 に記載の薬学的組成物。

【請求項 19】

本質的に前記化合物またはオリゴヌクレオチド、並びに、リン酸緩衝食塩水からなる、請求項 18 に記載の薬学的組成物。

【請求項 20】

細胞内の - E N a C の発現を阻害する方法であって、前記細胞を、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物、または、請求項 12 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の修飾されたオリゴヌクレオチドと接触させて、それにより前記細胞内の - E N a C の発現を阻害することを含む、前記方法。

【請求項 21】

- E N a C に関連する疾患を治療または改善するための医薬品の製造における、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物、請求項 12 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の修飾されたオリゴヌクレオチド、または、請求項 17 ~ 19 に記載の薬学的組成物の使用。

【請求項 22】

前記 - E N a C に関連する疾患が、嚢胞性線維症、C O P D、喘息、及び慢性気管支炎である、請求項 21 に記載の使用。

【請求項 23】

前記化合物、前記修飾されたオリゴヌクレオチド、または、前記薬学的組成物が、少なくとも 1 つの二次薬剤と組み合わせて使用される、請求項 21 または 22 の使用。

【請求項 24】

前記少なくとも 1 つの二次薬剤が、テザカフトールおよびアイバカフトールから選択される、請求項 23 の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0237

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0237】

プロドラッグは、体内で内因性ヌクレアーゼによって切断される化合物の一方または両方の末端で追加のヌクレオシドの抱合を含み、活性化合物を形成し得る。

ある特定の実施形態では、化合物または組成物は、薬学的に許容される担体または希釈剤をさらに含む。

非限定的に、本発明は以下の内容を含む。

[ 態様 1 ]

配列番号 6 ~ 1954 の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも 8 個の隣接する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する 8 ~ 50 結合ヌクレオシド長の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物。

[ 態様 2 ]

配列番号 6 ~ 1954 の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも 9 個の隣接する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する 9 ~ 50 結合ヌクレオシド長の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物。

[ 態様 3 ]

配列番号 6 ~ 1954 の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも 10 個の隣接する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する 10 ~ 50 結合ヌクレオシド長の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物。

[ 態様 4 ]

配列番号 6 ~ 1954 の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも 11 個の隣接する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する 11 ~ 50 結合ヌクレオシド長の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物。

## [ 態様 5 ]

配列番号 6 ~ 1954 の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも 12 個、少なくとも 13 個、少なくとも 14 個、または少なくとも 15 個の隣接する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する 12 ~ 50 結合ヌクレオシド長の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物。

## [ 態様 6 ]

配列番号 6 ~ 1954 のうちのいずれかの核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する 16 ~ 50 結合ヌクレオシド長の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物。

## [ 態様 7 ]

配列番号 6 ~ 1954 のうちのいずれか 1 つからなる核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物。

## [ 態様 8 ]

配列番号 2 の核酸塩基 17, 951 ~ 24, 120 内で相補的な 8 ~ 50 結合ヌクレオシド長の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物であって、前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、配列番号 2 と少なくとも 85%、90%、95%、または 100% 相補的である、前記化合物。

## [ 態様 9 ]

配列番号 2 の核酸塩基 17, 951 ~ 24, 120 の等長部分と 100% 相補的な少なくとも 8 個の隣接する核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する 8 ~ 50 結合ヌクレオシド長の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物であって、前記修飾されたオリゴヌクレオチドの前記核酸塩基配列が、配列番号 2 と少なくとも 85%、90%、95%、または 100% 相補的である、前記化合物。

## [ 態様 10 ]

配列番号 2 の核酸塩基 32, 129 ~ 33, 174 内に相補的な 8 ~ 50 結合ヌクレオシド長の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物であって、前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、配列番号 2 と少なくとも 85%、90%、95%、または 100% 相補的である、前記化合物。

## [ 態様 11 ]

- E N a C プレ m R N A のイントロン 4 と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物。

## [ 態様 12 ]

- E N a C 核酸の 3' - U T R と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物。

## [ 態様 13 ]

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、配列番号 2 の核酸塩基配列を有する - E N a C 核酸の核酸塩基 17, 951 ~ 24, 120 内で相補的である、態様 11 に記載の化合物。

## [ 態様 14 ]

配列番号 2 の核酸塩基配列を有する - E N a C 核酸の核酸塩基 19, 022 ~ 19, 037、20, 415 ~ 20, 430、21, 750 ~ 21, 766、32, 844 ~ 32, 859、または 32, 989 ~ 33, 004 の等長部分と相補的な少なくとも 8 個の隣接する核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する 8 ~ 50 結合ヌクレオシド長の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物であって、前記修飾されたオリゴヌクレオチドの前記核酸塩基配列が、配列番号 2 と相補的である、前記化合物。

## [ 態様 15 ]

配列番号 2 の核酸塩基 19, 022 ~ 19, 037、20, 415 ~ 20, 430、21, 750 ~ 21, 766、32, 844 ~ 32, 859、または 32, 989 ~ 33, 004 内で相補的な 8 ~ 50 結合ヌクレオシド長の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物。

## [ 態様 16 ]



配列番号 239、426、593、1113、1541、または 1812 のうちのいずれかを含む核酸塩基配列を有する 16 ~ 50 結合ヌクレオシド長の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物。

[ 態様 17 ]

配列番号 239、426、593、1113、1541、または 1812 のうちのいずれか 1 つからなる核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物。

[ 態様 18 ]

配列番号 239、426、593、1113、1541、または 1812 のうちのいずれかを含む核酸塩基配列を有する 16 ~ 50 結合ヌクレオシド長の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物であって、前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、

結合された 2' - デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、

結合されたヌクレオシドからなる 5' ウイングセグメントと、

結合されたヌクレオシドからなる 3' ウイングセグメントと、を含み、

前記ギャップセグメントが、前記 5' ウイングセグメントと前記 3' ウイングセグメントとの間に配置され、各末端ウイングヌクレオシドが、修飾された糖を含む、前記化合物。

[ 態様 19 ]

配列番号 239、426、593、1113、1541、または 1812 のうちのいずれかを含む 20 結合ヌクレオシド長の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物であって、前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、

10 個の結合された 2' - デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、

5 個の結合されたヌクレオシドからなる 5' ウイングセグメントと、

5 個の結合されたヌクレオシドからなる 3' ウイングセグメントと、を含み、

前記ギャップセグメントが、前記 5' ウイングセグメントと前記 3' ウイングセグメントとの間に配置され、各ウイングセグメントの各ヌクレオシドが、2' - O - メトキシエチル糖部分を含み、各ヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエート結合であり、各シトシンが、5 - メチルシトシンである、前記化合物。

[ 態様 20 ]

配列番号 239、426、593、1113、1541、または 1812 に列挙される前記配列のうちのいずれか 1 つからなる核酸塩基配列を有する 16 結合ヌクレオシド長の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物であって、前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、

10 個の結合された 2' - デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、

3 個の結合されたヌクレオシドからなる 5' ウイングセグメントと、

3 個の結合されたヌクレオシドからなる 3' ウイングセグメントと、を含み、

前記ギャップセグメントが、前記 5' ウイングセグメントと前記 3' ウイングセグメントとの間に配置され、各ウイングセグメントの各ヌクレオシドが、cEt 糖部分を含み、各ヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエート結合であり、各シトシンが、5 - メチルシトシンである、前記化合物。

[ 態様 21 ]

前記オリゴヌクレオチドが、配列番号 1、2、または 1957 のうちのいずれかと少なくとも 80%、85%、90%、95%、または 100% 相補的である、態様 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[ 態様 22 ]

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 つの修飾されたヌクレオシド間結合を含む、態様 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[ 態様 23 ]

前記少なくとも 1 つの修飾されたヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、態様 22 に記載の化合物。

[ 態様 24 ]

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの二環式糖を含む、態様1～18または21～23のいずれか1項に記載の化合物。

[態様25]

前記少なくとも1つの二環式糖が、LNA、ENA、及びcEtからなる群から選択される、態様24に記載の化合物。

[態様26]

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの2'-O-メトキシエチルまたは2'-O-メチル修飾された糖部分を含む、態様1～18または21～25のいずれか1項に記載の化合物。

[態様27]

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの5-メチルシトシンを含む、態様1～26のいずれか1項に記載の化合物。

[態様28]

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、  
結合された2'-デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、  
結合されたヌクレオシドからなる5'ウイングセグメントと、  
結合されたヌクレオシドからなる3'ウイングセグメントと、を含み、  
前記ギャップセグメントが、前記5'ウイングセグメント及び前記3'ウイングセグメントにすぐ隣接してかつそれらの間に配置され、各ウイングセグメントの各ヌクレオシドが、修飾された糖部分を含む、態様1～18または21～27のいずれか1項に記載の化合物。

[態様29]

前記化合物が、一本鎖である、態様1～28のいずれか1項に記載の化合物。

[態様30]

前記化合物が、二本鎖である、態様1～28のいずれか1項に記載の化合物。

[態様31]

前記化合物が、少なくとも1つの修飾されていないリボシル糖部分を含む、態様1～30のいずれか1項に記載の化合物。

[態様32]

前記化合物が、少なくとも1つの修飾されていないデオキシリボシル糖部分を含む、態様1～31のいずれか1項に記載の化合物。

[態様33]

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、10～30個の結合されたヌクレオシドからなる、態様1～32のいずれか1項に記載の化合物。

[態様34]

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、12～30個の結合されたヌクレオシドからなる、態様1～32のいずれか1項に記載の化合物。

[態様35]

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、15～30個の結合されたヌクレオシドからなる、態様1～32のいずれか1項に記載の化合物。

[態様36]

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、16～20個の結合されたヌクレオシドからなる、態様1～32のいずれか1項に記載の化合物。

[態様37]

次式： $m C k s \quad m C k s \quad m C k s \quad G d s \quad A d s \quad T d s \quad A d s \quad G d s \quad m C d s \quad T d s \quad G d s \quad G d s \quad T d s \quad T k s \quad G k s \quad T k$ による修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物であって、式中、

A = アデニン、

m C = 5-メチルシトシン、

G = グアニン、

T = チミン、

k = c E t 糖部分、

d = 2' - デオキシリボシル糖部分、及び

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、前記化合物。

[ 態様 3 8 ]

複合群を含む、態様 1 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

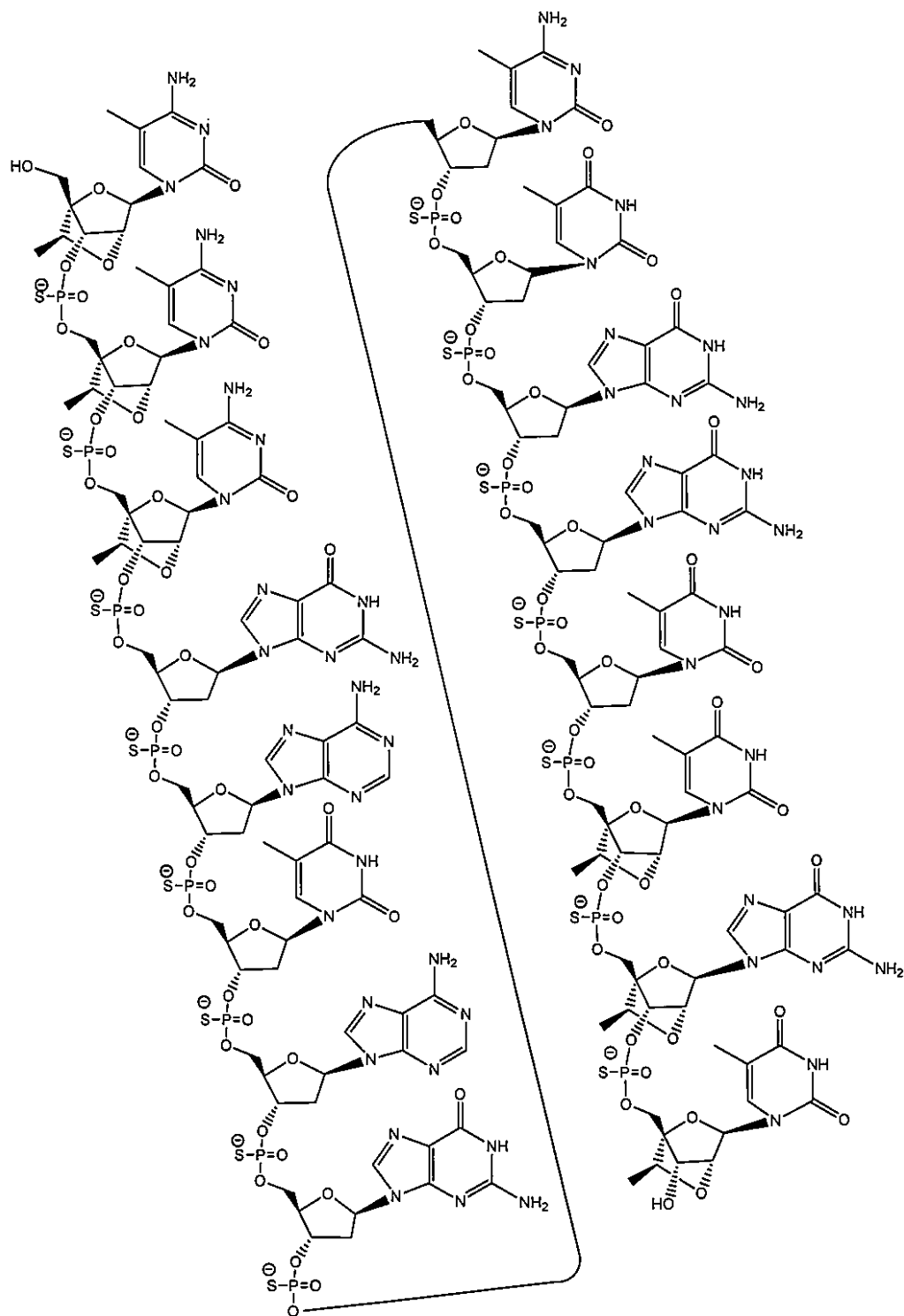
[ 態様 3 9 ]

前記化合物が、前記修飾されたオリゴヌクレオチド及び前記複合群からなる、態様 3 8 に記載の化合物。

[ 態様 4 0 ]

次式：

## 【化 1】



[ 配列番号 1 1 1 3 ] による化合物またはその塩。

[ 態様 4 1 ]

前記化合物が、  
前記修飾されたオリゴヌクレオチドからなる、態様 1 ~ 2 9 または 3 1 ~ 3 7 のいずれか  
1 項に記載の化合物。

[ 態様 4 2 ]

態様 1 ~ 4 1 に記載の化合物のうちのいずれか 1 つの薬学的に許容される塩の形態から  
なる化合物。

[ 態様 4 3 ]

前記薬学的に許容される塩が、ナトリウム塩である、態様 4 2 に記載の化合物。

[ 態様 4 4 ]

前記薬学的に許容される塩が、カリウム塩である、態様 4 2 に記載の化合物。

[ 態様 4 5 ]

態様 1 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の化合物及び少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体または希釈剤を含む薬学的組成物。

[ 態様 4 6 ]

態様 1 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の化合物のキラル的に濃縮された集団であって、前記集団が、特定の立体化学的配置を有する少なくとも 1 つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている、前記キラル的に濃縮された集団。

[ 態様 4 7 ]

前記集団が、

( S p ) 配置を有する少なくとも 1 つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている、態様 4 6 に記載のキラル的に濃縮された集団。

[ 態様 4 8 ]

前記集団が、

( R p ) 配置を有する少なくとも 1 つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている、態様 4 6 に記載のキラル的に濃縮された集団。

[ 態様 4 9 ]

前記集団が、

各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合において特定の、独立して選択される立体化学的配置を有する修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている、態様 4 6 に記載のキラル的に濃縮された集団。

[ 態様 5 0 ]

前記集団が、

各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合において ( S p ) 配置を有する修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている、態様 4 9 に記載のキラル的に濃縮された集団。

[ 態様 5 1 ]

前記集団が、

各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合において ( R p ) 配置を有する修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている、態様 4 9 に記載のキラル的に濃縮された集団。

[ 態様 5 2 ]

前記集団が、

1 つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合において ( R p ) 配置及び残りのホスホロチオエートヌクレオシド間結合の各々において ( S p ) 配置を有する修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている、態様 4 9 に記載のキラル的に濃縮された集団。

[ 態様 5 3 ]

前記集団が、

5' から 3' の方向で、S p、S p、及び R p 配置における少なくとも 3 個の隣接するホスホロチオエートヌクレオシド間結合を有する修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている、態様 4 6 または態様 4 9 に記載のキラル的に濃縮された集団。

[ 態様 5 4 ]

態様 1 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の化合物のキラル的に濃縮された集団であって、

前記修飾されたオリゴヌクレオチドの前記ホスホロチオエートヌクレオシド間結合の全

てが、ステレオランダムである、前記キラル的に濃縮された集団。

[ 態様 5 5 ]

態様 4 6 ~ 5 4 のいずれか 1 項に記載の化合物の集団及び少なくとも 1 つの薬学的に許容される希釈剤または担体を含む薬学的組成物。

[ 態様 5 6 ]

治療に使用するための、態様 1 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、態様 1 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の化合物及び少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体もしくは希釈剤を含む薬学的組成物、または態様 4 6 ~ 5 4 のいずれか 1 項に記載の化合物の集団及び少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体もしくは希釈剤を含む薬学的組成物。

[ 態様 5 7 ]

嚢胞性線維症、COPD、喘息、または慢性気管支炎を治療、予防、または改善するために使用するための、態様 5 5 に記載の化合物または組成物。

[ 態様 5 8 ]

前記組成物が、噴霧器を使用する肺経路を介した個体への投与に好適な溶液である、態様 4 5、5 5、または 5 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

[ 態様 5 9 ]

前記組成物が、吸入器を使用する肺経路を介した個体への投与に好適な溶液である、態様 4 5、5 5、または 5 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

[ 態様 6 0 ]

前記組成物が、吸入器を使用する肺経路を介した個体への投与に好適な粉末である、態様 4 5、5 5、または 5 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

[ 態様 6 1 ]

デバイス及び態様 4 5、5 5、または 5 6 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物を含むキット。

[ 態様 6 2 ]

前記デバイスが、吸入を介した個体への前記組成物の投与に好適である、態様 6 1 に記載のキット。

[ 態様 6 3 ]

前記デバイスが、肺経路を介した個体への前記組成物の投与に好適である、態様 6 1 に記載のキット。

[ 態様 6 4 ]

前記デバイスが、噴霧器である、態様 6 1 ~ 6 3 のいずれか 1 項に記載のキット。

[ 態様 6 5 ]

前記薬学的組成物が、液体である、態様 6 1 ~ 6 4 のいずれか 1 項に記載のキット。

[ 態様 6 6 ]

前記薬学的に許容される担体または希釈剤が、リン酸緩衝食塩水である、態様 6 1 ~ 6 5 のいずれか 1 項に記載のキット。

[ 態様 6 7 ]

前記噴霧器が、メッシュ式噴霧器である、態様 6 4 ~ 6 6 のいずれか 1 項に記載のキット。

[ 態様 6 8 ]

前記メッシュ式噴霧器が、振動メッシュ式噴霧器である、態様 6 7 に記載のキット。

[ 態様 6 9 ]

前記噴霧器が、ジェット式噴霧器である、態様 6 4 ~ 6 6 のいずれか 1 項に記載のキット。

[ 態様 7 0 ]

前記噴霧器が、超音波式噴霧器である、態様 6 4 ~ 6 6 のいずれか 1 項に記載のキット。

[ 態様 7 1 ]

前記デバイスが、吸入器である、態様 6 1 ~ 6 3、6 5、または 6 6 のいずれか 1 項に

記載のキット。

[ 態様 7 2 ]

前記薬学的組成物が、固体である、態様 7 1 に記載のキット。

[ 態様 7 3 ]

前記吸入器が、乾燥粉末粒子吸入器である、態様 7 2 に記載のキット。

[ 態様 7 4 ]

前記吸入器が、定量吸入器である、態様 7 1 に記載のキット。

[ 態様 7 5 ]

少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体または希釈剤が、酸化防止剤、塩、高張食塩水、またはカプリン酸ナトリウム ( C 1 0 ) である、態様 6 1 ~ 7 4 のいずれか 1 項に記載のキット。

[ 態様 7 6 ]

態様 4 5、5 5、または 5 6 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物を含む密封された容器。

[ 態様 7 7 ]

前記組成物が、噴霧器を使用する肺経路を介した個体への投与に好適な溶液である、態様 7 6 に記載の容器。

[ 態様 7 8 ]

前記容器が、噴霧器において使用するのに好適なバイアルである、態様 7 6 に記載の容器。

[ 態様 7 9 ]

前記組成物が、吸入器を使用する肺経路を介した個体への投与に好適な粉末である、態様 7 6 に記載の容器。

[ 態様 8 0 ]

前記容器が、吸入器において使用するのに好適なキャニスターである、態様 7 6 に記載の噴霧器。

[ 態様 8 1 ]

態様 4 5、5 5、または 5 6 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物を含む噴霧器。

[ 態様 8 2 ]

態様 4 5、5 5、または 5 6 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物を含む吸入器。

[ 態様 8 3 ]

個体における - E N a C に関連する疾患を治療、予防、または改善する方法であって、  
- E N a C 核酸転写物と 1 0 0 % 相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物を前記個体に投与し、それにより前記疾患を治療、予防、または改善することを含む、  
前記方法。

[ 態様 8 4 ]

前記化合物が、一本鎖である、態様 8 3 に記載の方法。

[ 態様 8 5 ]

前記 - E N a C 核酸転写物が、プレ m R N A である、態様 8 3 または 8 4 に記載の方法。

[ 態様 8 6 ]

前記疾患が、嚢胞性線維症、C O P D、喘息、または慢性気管支炎である、態様 8 3 ~ 8 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 8 7 ]

前記投与することが、肺活量測定または粘液線毛クリアランスを改善する、態様 8 3 ~ 8 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 8 8 ]

細胞内の - E N a C の発現を阻害する方法であって、前記細胞を、  
- E N a C 核酸転写物と 1 0 0 % 相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドを含む一本鎖化合物と接触させて、それにより前記細胞内の - E N a C の発現を阻害することを含む、前記方法。

## [ 態様 89 ]

前記細胞が、個体の肺にある、態様 88 に記載の方法。

## [ 態様 90 ]

前記個体が、嚢胞性線維症、COPD、喘息、または慢性気管支炎を有するか、またはそれを有する危険性がある、態様 89 に記載の方法。

## [ 態様 91 ]

- ENaC に関連する疾患を有するか、またはそれを有する危険性がある個体の肺活量測定または粘液線毛クリアランスを改善する方法であって、- ENaC 核酸転写物と 100% 相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドを含む一本鎖化合物を前記個体に投与し、それにより前記個体の肺活量測定または粘液線毛クリアランスを改善することを含む、前記方法。

## [ 態様 92 ]

前記個体が、嚢胞性線維症、COPD、喘息、または慢性気管支炎を有するか、またはそれを有する危険性がある、態様 91 に記載の方法。

## [ 態様 93 ]

前記化合物が、態様 1 ~ 44 のいずれか 1 項に記載の化合物である、態様 83 ~ 92 のいずれか 1 項に記載の方法。

## [ 態様 94 ]

前記化合物が、態様 46 ~ 54 のいずれか 1 項に記載のキラル的に濃縮された集団のメンバーである、態様 83 ~ 92 のいずれか 1 項に記載の方法。

## [ 態様 95 ]

前記化合物が、態様 45、55、または 56 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物の構成成分である、態様 83 ~ 92 のいずれか 1 項に記載の方法。

## [ 態様 96 ]

前記化合物が、態様 61 ~ 75 のいずれか 1 項に記載のキットの構成要素である、態様 83 ~ 94 のいずれか 1 項に記載の方法。

## [ 態様 97 ]

前記化合物が、吸入を介して前記個体に投与される、態様 83 ~ 87 または 89 ~ 96 のいずれか 1 項に記載の方法。

## [ 態様 98 ]

前記化合物が、エアロゾルとして投与される、態様 97 に記載の方法。

## [ 態様 99 ]

前記エアロゾルが、噴霧器によって生成される、態様 98 に記載の方法。

## [ 態様 100 ]

前記化合物が、前記個体に全身投与される、態様 83 ~ 87 または 89 ~ 96 のいずれか 1 項に記載の方法。

## [ 態様 101 ]

前記化合物が、皮下投与を介して投与される、態様 100 に記載の方法。

## [ 態様 102 ]

- ENaC に関連する疾患を治療、予防、または改善するための、- ENaC 核酸転写物と 100% 相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドを含む一本鎖化合物の使用。

## [ 態様 103 ]

前記疾患が、嚢胞性線維症、COPD、喘息、及び慢性気管支炎である、態様 102 に記載の使用。

## [ 態様 104 ]

- ENaC に関連する疾患を治療、予防、または改善するための、態様 1 ~ 44 のいずれか 1 項に記載の化合物、態様 56 に記載の組成物、態様 61 ~ 75 のいずれか 1 項に記載のキット、または態様 76 ~ 80 のいずれか 1 項に記載の容器の使用。

## [ 態様 105 ]

- ENaC に関連する疾患を治療、予防、または改善するための医薬品の製造におけ



る、態様 1 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の化合物または態様 5 6 に記載の組成物の使用。

[ 態様 1 0 6 ]

前記疾患が、嚢胞性線維症、COPD、喘息、及び慢性気管支炎である、態様 1 0 4 または 1 0 5 に記載の使用。

[ 態様 1 0 7 ]

- ENaC に関連する疾患を治療、予防、または改善するための、医薬品の調製における、態様 1 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の化合物または態様 5 6 に記載の組成物の使用。

[ 態様 1 0 8 ]

前記疾患が、嚢胞性線維症、COPD、喘息、及び慢性気管支炎である、態様 1 0 7 に記載の使用。

[ 態様 1 0 9 ]

少なくとも 1 つの二次薬剤を前記個体に投与することを含む、態様 8 3 ~ 8 7 または 8 9 ~ 1 0 1 のいずれかに記載の方法。

[ 態様 1 1 0 ]

前記少なくとも 1 つの二次薬剤が、テザカフトールである、態様 1 0 9 に記載の方法。

[ 態様 1 1 1 ]

前記少なくとも 1 つの二次薬剤が、アイバカフトールである、態様 1 1 0 に記載の方法。

[ 態様 1 1 2 ]

前記化合物が、前記少なくとも 1 つの二次薬剤と同時に投与される、態様 1 0 9 ~ 1 1 1 のいずれかに記載の方法。

[ 態様 1 1 3 ]

2 つの二次薬剤を前記個体に投与することを含む、態様 1 0 9 ~ 1 1 4 のいずれかに記載の方法。

[ 態様 1 1 4 ]

前記 2 つの二次薬剤が、テザカフトール及びアイバカフトールである、態様 1 1 3 に記載の方法。

[ 態様 1 1 5 ]

前記化合物及び前記 2 つの二次薬剤が、同時に投与される、態様 1 1 3 または 1 1 4 に記載の方法。

[ 態様 1 1 6 ]

前記化合物が、少なくとも 1 つの二次薬剤と組み合わせて使用される、態様 1 0 2 ~ 1 0 8 のいずれかに記載の使用。