

【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3部門第2区分

【発行日】令和3年10月14日(2021.10.14)

【公表番号】特表2020-534268(P2020-534268A)

【公表日】令和2年11月26日(2020.11.26)

【年通号数】公開・登録公報2020-048

【出願番号】特願2020-514926(P2020-514926)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	31/712	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 K	31/40	(2006.01)
A 6 1 K	31/366	(2006.01)
A 6 1 K	31/47	(2006.01)
A 6 1 K	31/22	(2006.01)
A 6 1 K	31/404	(2006.01)
A 6 1 K	31/505	(2006.01)
C 1 2 N	15/113	(2010.01)

【F I】

A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	31/712	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 K	31/40	
A 6 1 K	31/366	
A 6 1 K	31/47	
A 6 1 K	31/22	
A 6 1 K	31/404	
A 6 1 K	31/505	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
C 1 2 N	15/113	Z N A Z

【手続補正書】

【提出日】令和3年9月3日(2021.9.3)

【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】**

A N G P T L 3 遺伝子の発現を阻害するための R N A i 剤であつて、

表 2 または表 3 に提供される配列のいずれか 1 つと 0 または 1 個のヌクレオチドが異なる少なくとも 17 個の連続するヌクレオチドを含むアンチセンス鎖；および

前記アンチセンス鎖と少なくとも部分的に相補的であるヌクレオチド配列を含むセンス鎖

を含む、 R N A i 剤。

【請求項 2】

前記アンチセンス鎖が、表 2 または表 3 に提供される配列のいずれか 1 つのヌクレオチド 2 ~ 18 を含む、請求項 1 に記載の R N A i 剤。

【請求項 3】

前記センス鎖が、表 2 または表 4 に提供されるセンス鎖配列のいずれか 1 つと 0 または 1 個のヌクレオチドが異なる少なくとも 17 個の連続するヌクレオチドのヌクレオチド配列を含み、前記センス鎖が、前記アンチセンス鎖の 17 個の連続するヌクレオチドにわたって少なくとも 85 % の相補性の領域を有する、請求項 1 または請求項 2 に記載の R N A i 剤。

【請求項 4】

前記 R N A i 剤の少なくとも 1 個のヌクレオチドが、改変ヌクレオチドであるか、または改変ヌクレオシド間結合を含む、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の R N A i 剤。

【請求項 5】

前記 R N A i 剤の前記センスおよび / またはアンチセンス鎖の前記ヌクレオチドの全部または実質的に全部が、改変ヌクレオチドである、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の R N A i 剤。

【請求項 6】

前記改変ヌクレオチドが、 2' - O - メチルヌクレオチド、 2' - フルオロヌクレオチド、 2' - デオキシヌクレオチド、 2', 3' - s e c o ヌクレオチド模倣体、 ロックドヌクレオチド、 2' - F - アラビノヌクレオチド、 2' - メトキシエチルヌクレオチド、 脱塩基ヌクレオチド、 リビトール、 反転ヌクレオチド、 反転 2' - O - メチルヌクレオチド、 反転 2' - デオキシヌクレオチド、 2' - アミノ改変ヌクレオチド、 2' - アルキル改変ヌクレオチド、 モルホリノヌクレオチド、 ビニルホスホン酸デオキシリボヌクレオチド、 および 3' - O - メチルヌクレオチドからなる群から選択される、請求項 4 または 5 に記載の R N A i 剤。

【請求項 7】

前記改変ヌクレオチドの全部または実質的に全部が、 2' - O - メチルヌクレオチドおよび 2' - フルオロヌクレオチドである、請求項 5 に記載の R N A i 剤。

【請求項 8】

前記アンチセンス鎖が、表 3 に提供される改変アンチセンス鎖配列のいずれか 1 つのヌクレオチド配列を含む、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の R N A i 剤。

【請求項 9】

前記センス鎖が、表 4 に提供される改変センス鎖配列のいずれかのヌクレオチド配列を含む、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の R N A i 剤。

【請求項 10】

前記アンチセンス鎖が、表 3 に提供される改変配列のいずれか 1 つのヌクレオチド配列を含み、前記センス鎖が、表 4 に提供される改変配列のいずれか 1 つのヌクレオチド配列を含む、請求項 1 に記載の R N A i 剤。

【請求項 11】

標的化リガンドに連結されている、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の R N A i 剤。

【請求項 12】

前記標的化リガンドが、n-アセチル-ガラクトサミンを含む、請求項11に記載のRNAi剤。

【請求項 13】

前記標的化リガンドが、(NAG13)、(NAG13)s、(NAG18)、(NAG18)s、(NAG24)、(NAG24)s、(NAG25)、(NAG25)s、(NAG26)、(NAG26)s、(NAG27)、(NAG27)s、(NAG28)、(NAG28)s、(NAG29)、(NAG29)s、(NAG30)、(NAG30)s、(NAG31)、(NAG31)s、(NAG32)、(NAG32)s、(NAG33)、(NAG33)s、(NAG34)、(NAG34)s、(NAG35)、(NAG35)s、(NAG36)、(NAG36)s、(NAG37)、(NAG37)s、(NAG37)、(NAG37)s、(NAG38)、(NAG38)s、(NAG39)、(NAG39)sからなる群から選択される構造を含む、請求項11または請求項12に記載のRNAi剤。

【請求項 14】

前記標的化リガンドが、(NAG37)または(NAG37)sの構造を含む、請求項13に記載のRNAi剤。

【請求項 15】

前記標的化リガンドが前記センス鎖に連結されている、請求項11から14のいずれか一項に記載のRNAi剤。

【請求項 16】

前記標的化リガンドが、前記センス鎖の5'末端に連結されている、請求項15に記載のRNAi剤。

【請求項 17】

前記センス鎖が、18~30ヌクレオチド長であり、前記アンチセンス鎖が、18~30ヌクレオチド長である、請求項1から16のいずれか一項に記載のRNAi剤。

【請求項 18】

前記センス鎖および前記アンチセンス鎖が、それぞれ18~27ヌクレオチド長である、請求項17に記載のRNAi剤。

【請求項 19】

前記センス鎖および前記アンチセンス鎖が、それぞれ18~24ヌクレオチド長である、請求項18に記載のRNAi剤。

【請求項 20】

前記センス鎖および前記アンチセンス鎖が、それぞれ21ヌクレオチド長である、請求項19に記載のRNAi剤。

【請求項 21】

2個の平滑末端を有する、請求項17から20のいずれか一項に記載のRNAi剤。

【請求項 22】

前記センス鎖が、1つまたは2つの末端キャップを含む、請求項1から21のいずれか一項に記載のRNAi剤。

【請求項 23】

前記センス鎖が、1つまたは2つの反転脱塩基残基を含む、請求項1から22のいずれか一項に記載のRNAi剤。

【請求項 24】

表5の二本鎖のいずれか1つの構造を有する二本鎖を形成するセンス鎖およびアンチセンス鎖を含む、請求項1に記載のRNAi剤。

【請求項 25】

以下のヌクレオチド配列(5' 3')

UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC(配列番号3);

UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU(配列番号6);

UUUGAACUUAUGUCGCAUGGGGC(配列番号8);

U U U G A A U U A A U G U C C A U G G G U (配列番号 10) ;
 U G U U G A A U U A A U G U C C A U G G A (配列番号 12) ; または
 A C A U C G U C U A A C A U A G C A A C C (配列番号 15)
 の 1 つと 0 または 1 個のヌクレオチドが異なるヌクレオチド配列からなる、から本質的になる、またはそれを含むアンチセンス鎖を含む、請求項 1 に記載の RNA i 剤。

【請求項 26】

前記センス鎖が、以下のヌクレオチド配列 (5' 3')
 G C U C A A C A U A U U U G A U C A G U A (配列番号 17) ;
 G C U C A A C A U (A^{2N}) U U U G A U C A G U A (配列番号 19) (ここで、(A^{2N}) は、2 - アミノアデノシンヌクレオチドを表す)
 G C U C A A C (A^{2N}) U (A^{2N}) U U U G A U C A G U A (配列番号 21) (ここで、(A^{2N}) は、2 - アミノアデノシンヌクレオチドを表す)
 A C U C A A C A U A U U U G A U C A G U A (配列番号 24) ;
 G C C C A U G G A C A U U A A U U C A A A (配列番号 26) ;
 A C C C A U G G A C A U U A A U U C A A A (配列番号 28) ;
 U C C A U G G A C A U U A A U U C A A C A (配列番号 30) ; または
 G G U U G C U A U G U U A G A C G A U G U (配列番号 32)

の 1 つと 0 または 1 個のヌクレオチドが異なるヌクレオチド配列からなる、から本質的になる、またはそれを含む、請求項 25 に記載の RNA i 剤。

【請求項 27】

前記ヌクレオチドの全部または実質的に全部が、改変ヌクレオチドである、請求項 25 または 26 に記載の RNA i 剤。

【請求項 28】

前記センス鎖が、前記ヌクレオチド配列の 3' 末端、前記ヌクレオチド配列の 5' 末端、または両方に反転脱塩基残基をさらに含む、請求項 25 または 26 に記載の RNA i 剤。

【請求項 29】

以下のヌクレオチド配列 (5' 3') :
 u s A f s c s U f g A f u C f a A f a U f a U f g U f u G f a G f s c (配列番号 2) ;
 u s A f s c U f g A f u C f a A f a U f a U f g U f u G f a s G f s c (配列番号 4) ;
 u s A f s c s U f g A f u C f a A f a U f a U f g U f u G f a G f s u (配列番号 5) ;
 u s U f s u s G f a A f u U f a A f u G f u C f c A f u G f g g s c (配列番号 7) ;
 u s U f s u s G f a A f u U f a A f u G f u C f c A f u G f g G f s u (配列番号 9) ;
 u s G f s u s u g a a u u a a U f g U f c C f a U f g G f s a (配列番号 11) ;
 u s G f s u s U f g A f a U f u A f a U f g U f c C f a U f g G f s a (配列番号 13) ; または
 a s C f s a s U f c G f u c u a a C f a U f a G f c A f a C f s c (配列番号 14)
 (ここで、a、c、g および u は、それぞれ、2' - O - メチルアデノシン、シチジン、グアノシン、またはウリジンを表し；A f、C f、G f、および U f は、それぞれ、2' - フルオロアデノシン、シチジン、グアノシン、またはウリジンを表し；s は、ホスホロチオエート結合を表す)

の 1 つと 0 または 1 個のヌクレオチドが異なる改変ヌクレオチド配列を含む、からなる、またはから本質的になるアンチセンス鎖を含み、前記センス鎖上のヌクレオチドの全部ま

たは実質的に全部が、改変ヌクレオチドである、請求項 1 に記載の R N A i 剤。

【請求項 3 0】

前記センス鎖が、以下のヌクレオチド配列(5' 3')：

g c u c a a c a U f A f U f u u g a u c a g u a (配列番号 1 6) ;

g c u c a a c a U f a _ 2 N U f u u g a u c a g u a (配列番号 1 8) ;

g c u c a a c a _ 2 N U f a _ 2 N U f u u g a u c a g u a (配列番号 2 0) ;

g c U f c A f a C f a U f A f U f u u g a u c a g u a (配列番号 2 2) ;

a c u c a a c a U f A f U f u u g a u c a g u a (配列番号 2 3) ;

g c c c a u g g A f C f A f u u a a u u c a a a (配列番号 2 5) ;

a c c c a u g g A f C f A f u u a a u u c a a a (配列番号 2 7) ;

u c c a u g g a C f A f U f u a a u u c a a c a (配列番号 2 9) ; または

g g u u g c u a U f G f U f u a g a c g a u g u (配列番号 3 1)

(ここで、a、c、g および u は、それぞれ、2' - O - メチルアデノシン、シチジン、グアノシン、またはウリジンを表し；A f、C f、G f、および U f は、それぞれ、2' - フルオロアデノシン、シチジン、グアノシン、またはウリジンを表し；s は、ホスホロチオエート結合を表し；a _ 2 N は、2' - O - メチル - 2 - アミノアデノシンを表す) の 1 つと 0 または 1 個のヌクレオチドが異なる改変ヌクレオチド配列を含む、からなる、またはから本質的になり、前記センス鎖上のヌクレオチドの全部または実質的に全部が、改変ヌクレオチドである、請求項 3 2 に記載の R N A i 剤。

【請求項 3 1】

前記センス鎖が、前記ヌクレオチド配列の 3' 末端、前記ヌクレオチド配列の 5' 末端、または両方に反転脱塩基残基をさらに含む、請求項 2 5 から 3 0 のいずれか一項に記載の R N A i 剤。

【請求項 3 2】

前記 R N A i 剤の前記センス鎖が、標的化リガンドに連結されている、請求項 2 5 から 3 1 のいずれか一項に記載の R N A i 剤。

【請求項 3 3】

前記標的化リガンドが、アシアロ糖タンパク質受容体に対する親和性を有する、請求項 3 2 に記載の R N A i 剤。

【請求項 3 4】

前記標的化リガンドが N - アセチル - ガラクトサミンを含む、請求項 3 3 に記載の R N A i 剤。

【請求項 3 5】

A D 0 5 4 8 8 (配列番号 2 および 3 0 0) および A D 0 5 7 7 5 (配列番号 2 および 3 3 4) ; A D 0 5 7 9 1 (配列番号 4 および 3 0 0) ; A D 0 5 7 7 7 (配列番号 2 および 3 3 6) ; A D 0 5 7 4 3 (配列番号 2 および 3 2 6) ; A D 0 5 4 8 7 (配列番号 5 および 2 9 9) ; A D 0 5 3 0 7 (配列番号 7 および 2 7 8) ; A D 0 5 4 1 8 (配列番号 9 および 2 9 2) ; A D 0 5 5 7 7 (配列番号 1 1 および 2 7 9) ; A D 0 5 3 0 8 (配列番号 1 3 および 2 7 9) ; および A D 0 5 8 4 0 (配列番号 1 5 および 3 5 7) からなる群から選択される二本鎖構造を有する、請求項 1 に記載の R N A i 剤。

【請求項 3 6】

A D 0 5 4 8 8 (配列番号 2 および 3 0 0) および A D 0 5 7 7 5 (配列番号 2 および 3 3 4) からなる群から選択される二本鎖構造を有する、請求項 3 5 に記載の R N A i 剤。

【請求項 3 7】

薬学的に許容される賦形剤を含む、請求項 1 から 3 6 のいずれか一項に記載の R N A i 剤を含む組成物。

【請求項 3 8】

A N G P T L 3 の発現を阻害するための第 2 の R N A i 剤をさらに含む、請求項 3 7 に記載の組成物。

【請求項 3 9】

1つまたは複数のさらなる治療剤をさらに含む、請求項37または38に記載の組成物。

【請求項 4 0】

細胞中でのANGPTL3遺伝子の発現を阻害するための方法において使用するための、請求項1から36のいずれか一項に記載のRNAi剤を含む組成物または請求項37から39のいずれか一項に記載の組成物であって、前記方法は、細胞中に、請求項1から36のいずれか一項に記載のRNAi剤または請求項37から39のいずれか一項に記載の組成物を導入するステップを含む、組成物。

【請求項 4 1】

前記細胞が対象内にある、請求項40に記載の組成物。

【請求項 4 2】

前記対象がヒト対象である、請求項41に記載の組成物。

【請求項 4 3】

前記ANGPTL3遺伝子発現が少なくとも約30%阻害される、請求項40から42のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 4 4】

ANGPTL3関連疾患または障害を処置する方法において使用するための、請求項37から39のいずれか一項に記載の組成物であって、前記方法は、それを必要とするヒト対象に、治療有効量の請求項37から39のいずれか一項に記載の組成物を投与するステップを含む、組成物。

【請求項 4 5】

前記疾患が、心血管代謝疾患である、請求項44に記載の組成物。

【請求項 4 6】

疾患が、高トリグリセリド血症、肥満、高脂血症、異常な脂質および/またはコレステロール代謝、アテローム性動脈硬化症、I型糖尿病、心血管疾患、冠動脈疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪肝疾患、ホモ接合およびヘテロ接合家族性高コレステロール血症、またはスタチン抵抗性高コレステロール血症である、請求項44に記載の組成物。

【請求項 4 7】

前記RNAi剤が、約0.05mg/kgヒト対象体重～約5.0mg/kgヒト対象体重の用量で投与される、請求項40から46のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 4 8】

前記RNAi剤が、2つまたはそれより多い用量で投与される、請求項40から47のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 4 9】

対象におけるトリグリセリドレベルを低下させる方法において使用するための、請求項37から39のいずれかに記載の組成物であって、前記方法は、前記対象に、有効量の請求項37から39のいずれかに記載の組成物を投与するステップを含む、組成物。

【請求項 5 0】

対象におけるコレステロールレベルを低下させる方法において使用するための、請求項37から39のいずれかに記載の組成物であって、前記方法は、前記対象に、有効量の請求項37から39のいずれかに記載の組成物を投与するステップを含む、組成物。

【請求項 5 1】

対象における低密度リポタンパク質(LDL)レベルを低下させる方法において使用するための、請求項37から39のいずれかに記載の組成物であって、前記方法は、前記対象に、有効量の請求項37から39のいずれかに記載の組成物を投与するステップを含む、組成物。

【請求項 5 2】

スタチンの投与をさらに含む、請求項44から51のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5 3】

前記スタチンが、アトルバスタチン、フルバスタチン、プラバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、およびシンバスタチンからなる群から選択される、請求項 5 2 に記載の組成物。

【請求項 5 4】

A N G P T L 3 遺伝子発現によって少なくとも部分的に媒介される疾患、障害、または症状の処置のための、請求項 1 から 3 6 のいずれか一項に記載の R N A i 剤を含む組成物または請求項 3 7 から 3 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5 5】

前記症状が、上昇したトリグリセリドレベルおよび／または上昇したコレステロールレベルである、請求項 5 4 に記載の組成物。

【請求項 5 6】

A N G P T L 3 遺伝子発現によって少なくとも部分的に媒介される疾患、障害、または症状を処置するための医薬組成物の調製において使用するための、請求項 3 7 から 3 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5 7】

前記疾患が、高トリグリセリド血症、肥満、高脂血症、異常な脂質および／またはコレステロール代謝、アテローム性動脈硬化症、I I 型糖尿病、心血管疾患、冠動脈疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪肝疾患、ホモ接合およびヘテロ接合家族性高コレステロール血症、またはスタチン抵抗性高コレステロール血症である、請求項 5 4 から 5 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5 8】

前記疾患が、心血管代謝疾患である、請求項 5 4 から 5 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5 9】

前記 R N A i 剤が、約 0 . 0 5 m g / k g ヒト対象体重～約 5 . 0 m g / k g ヒト対象体重の用量で投与される、請求項 5 4 から 5 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6 0】

対象における前記トリグリセリドレベル、コレステロールレベル、および／または低密度リポタンパク質 (L D L) レベルが低下する、請求項 5 4 から 5 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 1 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 1 6】

他の実施形態

本発明をその詳細な説明と共に説明してきたが、前記説明は、添付の特許請求の範囲によって定義される、本発明の範囲を例示することを意図するものであり、それを限定することを意図するものではないことが理解されるべきである。他の態様、利点、および改変は、以下の特許請求の範囲内にある。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

A N G P T L 3 遺伝子の発現を阻害するための R N A i 剤であって、

表 2 または表 3 に提供される配列のいずれか 1 つと 0 または 1 個のヌクレオチドが異なる少なくとも 1 7 個の連続するヌクレオチドを含むアンチセンス鎖；および

前記アンチセンス鎖と少なくとも部分的に相補的であるヌクレオチド配列を含むセンス鎖

を含む、RNAi剤。

(項目2)

前記アンチセンス鎖が、表 2 または表 3 に提供される配列のいずれか 1 つのスクレオチド 2 ~ 18 を含む、項目 1 に記載の RNAi 剤。

(項目3)

前記センス鎖が、表 2 または表 4 に提供されるセンス鎖配列のいずれか 1 つと 0 または 1 個のヌクレオチドが異なる少なくとも 17 個の連続するヌクレオチドのヌクレオチド配列を含み、前記センス鎖が、前記アンチセンス鎖の 17 個の連続するヌクレオチドにわたって少なくとも 85 % の相補性の領域を有する、項目 1 または項目 2 に記載の RNAi 剤

(項目4)

前記 RNA i 剤の少なくとも 1 個のヌクレオチドが、改変ヌクレオチドであるか、または改変ヌクレオシド間結合を含む、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の RNA i 剤。

(項目5)

前記 R N A i 剤の前記センスおよび / またはアンチセンス鎖の前記ヌクレオチドの全部または実質的に全部が、改変ヌクレオチドである、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の R N A i 剤。

(項目6)

前記改変ヌクレオチドが、2'-O-メチルヌクレオチド、2'-フルオロヌクレオチド、2'-デオキシヌクレオチド、2',3'-sec'oヌクレオチド模倣体、ロックドヌクレオチド、2'-F-アラビノヌクレオチド、2'-メトキシエチルヌクレオチド、脱塩基ヌクレオチド、リビトール、反転ヌクレオチド、反転2'-O-メチルヌクレオチド、反転2'-デオキシヌクレオチド、2'-アミノ改変ヌクレオチド、2'-アルキル改変ヌクレオチド、モルホリノヌクレオチド、ビニルホスホン酸デオキシリボヌクレオチド、および3'-O-メチルヌクレオチドからなる群から選択される、項目4または5に記載のRNAi剤。

(項目7)

前記改変ヌクレオチドの全部または実質的に全部が、2'-O-メチルヌクレオチドおよび2'-フルオロヌクレオチドである、項目5に記載のRNAi剤。

(項目8)

前記アンチセンス鎖が、表3に提供される改変アンチセンス鎖配列のいずれか1つの又
クレオチド配列を含む、項目1から7のいずれか一項に記載のRNAi剤。

(項目9)

前記センス鎖が、表 4 に提供される改変センス鎖配列のいずれかのヌクレオチド配列を含む、項目 1 から 8 のいずれか一項に記載の RNAi 剤。

(項目10)

前記アンチセンス鎖が、表3に提供される改変配列のいずれか1つのヌクレオチド配列を含み、前記センス鎖が、表4に提供される改変配列のいずれか1つのヌクレオチド配列を含む、項目1に記載のRNAi剤。

(項目 1 1)

標的化リガンドに連結されている、項目 1 から 10 のいずれか一項に記載の RNAi 剤

o

(項目 12) 前記標的化リガンドが、n-アセチル-ガラクトサミンを含む、項目 11 に記載の RN

A i 剤。

(項目13) 前記標的化リガンドが、(NAG13)、(NAG13)s、(NAG18)、(NAG18)s、(NAG24)、(NAG24)s、(NAG25)、(NAG25)s、(NAG26)、(NAG26)s、(NAG27)、(NAG27)s、(NAG28)、(NAG28)s、(NAG29)、(NAG29)s、(NAG30)、(NAG30)s

3 0) s、(N A G 3 1)、(N A G 3 1) s、(N A G 3 2)、(N A G 3 2) s、(N A G 3 3)、(N A G 3 3) s、(N A G 3 4)、(N A G 3 4) s、(N A G 3 5)、(N A G 3 5) s、(N A G 3 6)、(N A G 3 6) s、(N A G 3 7)、(N A G 3 7) s、(N A G 3 8)、(N A G 3 8) s、(N A G 3 9)、(N A G 3 9) sからなる群から選択される構造を含む、項目 1 1 または項目 1 2 に記載の R N A i 剤。

(項目 1 4)

前記標的化リガンドが、(N A G 3 7) または(N A G 3 7) s の構造を含む、項目 1 3 に記載の R N A i 剤。

(項目 1 5)

前記標的化リガンドが前記センス鎖に連結されている、項目 1 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の R N A i 剤。

(項目 1 6)

前記標的化リガンドが、前記センス鎖の 5' 末端に連結されている、項目 1 5 に記載の R N A i 剤。

(項目 1 7)

前記センス鎖が、1 8 ~ 3 0 ヌクレオチド長であり、前記アンチセンス鎖が、1 8 ~ 3 0 ヌクレオチド長である、項目 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の R N A i 剤。

(項目 1 8)

前記センス鎖および前記アンチセンス鎖が、それぞれ 1 8 ~ 2 7 ヌクレオチド長である、項目 1 7 に記載の R N A i 剤。

(項目 1 9)

前記センス鎖および前記アンチセンス鎖が、それぞれ 1 8 ~ 2 4 ヌクレオチド長である、項目 1 8 に記載の R N A i 剤。

(項目 2 0)

前記センス鎖および前記アンチセンス鎖が、それぞれ 2 1 ヌクレオチド長である、項目 1 9 に記載の R N A i 剤。

(項目 2 1)

2 個の平滑末端を有する、項目 1 7 から 2 0 のいずれか一項に記載の R N A i 剤。

(項目 2 2)

前記センス鎖が、1 つまたは 2 つの末端キャップを含む、項目 1 から 2 1 のいずれか一項に記載の R N A i 剤。

(項目 2 3)

前記センス鎖が、1 つまたは 2 つの反転脱塩基残基を含む、項目 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の R N A i 剤。

(項目 2 4)

表 5 の二本鎖のいずれか 1 つの構造を有する二本鎖を形成するセンス鎖およびアンチセンス鎖を含む、項目 1 に記載の R N A i 剤。

(項目 2 5)

以下のヌクレオチド配列 (5' 3')

U A C U G A U C A A A U A U G U U G A G C (配列番号 3) ;

U A C U G A U C A A A U A U G U U G A G U (配列番号 6) ;

U U U G A A U U A A U G U C C A U G G G C (配列番号 8) ;

U U U G A A U U A A U G U C C A U G G G U (配列番号 1 0) ;

U G U U G A A U U A A U G U C C A U G G G A (配列番号 1 2) ; または

A C A U C G U C U A A C A U A G C A A C C (配列番号 1 5)

の 1 つと 0 または 1 個のヌクレオチドが異なるヌクレオチド配列からなる、から本質的になる、またはそれを含むアンチセンス鎖を含む、項目 1 に記載の R N A i 剤。

(項目 2 6)

前記センス鎖が、以下のヌクレオチド配列 (5' 3')

G C U C A A C A U A U U U G A U C A G U A (配列番号 1 7) ;

G C U C A A C A U (A ² N) U U U G A U C A G U A (配列番号 19) (ここで、 (A ² N) は、 2 - アミノアデノシンヌクレオチドを表す)

G C U C A A C (A ² N) U (A ² N) U U U G A U C A G U A (配列番号 21) (ここで、 (A ² N) は、 2 - アミノアデノシンヌクレオチドを表す)

A C U C A A C A U A U U U G A U C A G U A (配列番号 24) ;

G C C C A U G G A C A U U A A U U C A A A (配列番号 26) ;

A C C C A U G G A C A U U A A U U C A A A (配列番号 28) ;

U C C A U G G A C A U U A A U U C A A C A (配列番号 30) ; または

G G U U G C U A U G U U A G A C G A U G U (配列番号 32)

の 1 つと 0 または 1 個のヌクレオチドが異なるヌクレオチド配列からなる、から本質的になる、またはそれを含む、項目 25 に記載の RNA i 剤。

(項目 27)

前記ヌクレオチドの全部または実質的に全部が、改変ヌクレオチドである、項目 25 または 26 に記載の RNA i 剤。

(項目 28)

前記センス鎖が、前記ヌクレオチド配列の 3' 末端、前記ヌクレオチド配列の 5' 末端、または両方に反転脱塩基残基をさらに含む、項目 25 または 26 に記載の RNA i 剤。

(項目 29)

以下のヌクレオチド配列 (5' 3') :

u s A f s c s U f g A f u C f a A f a U f a U f g U f u G f a G f s c (配列番号 2) ;

u s A f s c U f g A f u C f a A f a U f a U f g U f u G f a s G f s c (配列番号 4) ;

u s A f s c s U f g A f u C f a A f a U f a U f g U f u G f a G f s u (配列番号 5) ;

u s U f s u s G f a A f u U f a A f u G f u C f c A f u G f g g s c (配列番号 7) ;

u s U f s u s G f a A f u U f a A f u G f u C f c A f u G f g G f s u (配列番号 9) ;

u s G f s u s u g a a u u a a U f g U f c C f a U f g G f s a (配列番号 11) ;

u s G f s u s U f g A f a U f u A f a U f g U f c C f a U f g G f s a (配列番号 13) ; または

a s C f s a s U f c G f u c u a a C f a U f a G f c A f a C f s c (配列番号 14)

(ここで、 a 、 c 、 g および u は、それぞれ、 2' - O - メチルアデノシン、シチジン、グアノシン、またはウリジンを表し； A f 、 C f 、 G f 、および U f は、それぞれ、 2' - フルオロアデノシン、シチジン、グアノシン、またはウリジンを表し； s は、ホスホロチオエート結合を表す)

の 1 つと 0 または 1 個のヌクレオチドが異なる改変ヌクレオチド配列を含む、からなる、またはから本質的になるアンチセンス鎖を含み、前記センス鎖上のヌクレオチドの全部または実質的に全部が、改変ヌクレオチドである、項目 1 に記載の RNA i 剤。

(項目 30)

前記センス鎖が、以下のヌクレオチド配列 (5' 3') :

g c u c a a c a U f A f U f u u g a u c a g u a (配列番号 16) ;

g c u c a a c a U f a _ 2 N U f u u g a u c a g u a (配列番号 18) ;

g c u c a a c a _ 2 N U f a _ 2 N U f u u g a u c a g u a (配列番号 20) ;

g c U f c A f a C f a U f A f U f u u g a u c a g u a (配列番号 22) ;

a c u c a a c a U f A f U f u u g a u c a g u a (配列番号 23) ;

g c c c a u g g A f C f A f u u a a u u c a a a (配列番号 25) ;

a c c c a u g g A f C f A f u u a a u u c a a a (配列番号 27) ;
u c c a u g g a C f A f U f u a a u u c a a c a (配列番号 29) ; または
g g u u g c u a U f G f U f u a g a c g a u g u (配列番号 31)
(ここで、a、c、g および u は、それぞれ、2' - O - メチルアデノシン、シチジン、
グアノシン、またはウリジンを表し；A f、C f、G f、および U f は、それぞれ、2'
- フルオロアデノシン、シチジン、グアノシン、またはウリジンを表し；s は、ホスホロ
チオエート結合を表し；a_2N は、2' - O - メチル - 2 - アミノアデノシンを表す)
の 1 つと 0 または 1 個のヌクレオチドが異なる改変ヌクレオチド配列を含む、からなる、
またはから本質的になり、前記センス鎖上のヌクレオチドの全部または実質的に全部が、
改変ヌクレオチドである、項目 32 に記載の RNAi 剤。

(項目 31)

前記センス鎖が、前記ヌクレオチド配列の 3' 末端、前記ヌクレオチド配列の 5' 末端
、または両方に反転脱塩基残基をさらに含む、項目 25 から 30 のいずれか一項に記載の
RNAi 剤。

(項目 32)

前記 RNAi 剤の前記センス鎖が、標的化リガンドに連結されている、項目 25 から 31
のいずれか一項に記載の RNAi 剤。

(項目 33)

前記標的化リガンドが、アシアロ糖タンパク質受容体に対する親和性を有する、項目 3
2 に記載の RNAi 剤。

(項目 34)

前記標的化リガンドが N - アセチル - ガラクトサミンを含む、項目 33 に記載の RNAi
剤。

(項目 35)

A D 0 5 4 8 8 (配列番号 2 および 300) および A D 0 5 7 7 5 (配列番号 2 および
334) ; A D 0 5 7 9 1 (配列番号 4 および 300) ; A D 0 5 7 7 7 (配列番号 2 お
よび 336) ; A D 0 5 7 4 3 (配列番号 2 および 326) ; A D 0 5 4 8 7 (配列番号
5 および 299) ; A D 0 5 3 0 7 (配列番号 7 および 278) ; A D 0 5 4 1 8 (配列
番号 9 および 292) ; A D 0 5 5 7 7 (配列番号 11 および 279) ; A D 0 5 3 0 8
(配列番号 13 および 279) ; および A D 0 5 8 4 0 (配列番号 15 および 357) か
らなる群から選択される二本鎖構造を有する、項目 1 に記載の RNAi 剤。

(項目 36)

A D 0 5 4 8 8 (配列番号 2 および 300) および A D 0 5 7 7 5 (配列番号 2 および
334) からなる群から選択される二本鎖構造を有する、項目 35 に記載の RNAi 剤。

(項目 37)

薬学的に許容される賦形剤を含む、項目 1 から 36 のいずれか一項に記載の RNAi 剤
を含む組成物。

(項目 38)

A N G P T L 3 の発現を阻害するための第 2 の RNAi 剤をさらに含む、項目 37 に記
載の組成物。

(項目 39)

1 つまたは複数のさらなる治療剤をさらに含む、項目 37 または 38 に記載の組成物。

(項目 40)

細胞中での A N G P T L 3 遺伝子の発現を阻害するための方法であって、細胞中に、項
目 1 から 36 のいずれか一項に記載の RNAi 剤または項目 37 から 39 のいずれか一項
に記載の組成物の有効量を導入するステップを含む、方法。

(項目 41)

前記細胞が対象内にある、項目 40 に記載の方法。

(項目 42)

前記対象がヒト対象である、項目 41 に記載の方法。

(項目 4 3)

前記 A N G P T L 3 遺伝子発現が少なくとも約 3 0 % 阻害される、項目 4 0 から 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 4)

A N G P T L 3 関連疾患または障害を処置する方法であって、それを必要とするヒト対象に、治療有効量の項目 3 7 から 3 9 のいずれか一項に記載の組成物を投与するステップを含む、方法。

(項目 4 5)

前記疾患が、心血管代謝疾患である、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 6)

疾患が、高トリグリセリド血症、肥満、高脂血症、異常な脂質および／またはコレステロール代謝、アテローム性動脈硬化症、I I 型糖尿病、心血管疾患、冠動脈疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪肝疾患、ホモ接合およびヘテロ接合家族性高コレステロール血症、またはスタチン抵抗性高コレステロール血症である、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 7)

前記 R N A i 剤が、約 0 . 0 5 m g / k g ヒト対象体重～約 5 . 0 m g / k g ヒト対象体重の用量で投与される、項目 4 0 から 4 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 8)

前記 R N A i 剤が、2つまたはそれより多い用量で投与される、項目 4 0 から 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 9)

対象におけるトリグリセリドレベルを低下させる方法であって、前記対象に、有効量の項目 3 7 から 3 9 のいずれかに記載の組成物を投与するステップを含む、方法。

(項目 5 0)

対象におけるコレステロールレベルを低下させる方法であって、前記対象に、有効量の項目 3 7 から 3 9 のいずれかに記載の組成物を投与するステップを含む、方法。

(項目 5 1)

対象における低密度リポタンパク質 (L D L) レベルを低下させる方法であって、前記対象に、有効量の項目 3 7 から 3 9 のいずれかに記載の組成物を投与するステップを含む、方法。

(項目 5 2)

スタチンの投与をさらに含む、項目 4 4 から 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 3)

前記スタチンが、アトルバスタチン、フルバスタチン、プラバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、およびシンバスタチンからなる群から選択される、項目 5 2 に記載の方法。

(項目 5 4)

A N G P T L 3 遺伝子発現によって少なくとも部分的に媒介される疾患、障害、または症状の処置のための、項目 1 から 3 6 のいずれか一項に記載の R N A i 剤または項目 3 7 から 3 9 のいずれか一項に記載の組成物の使用。

(項目 5 5)

前記症状が、上昇したトリグリセリドレベルおよび／または上昇したコレステロールレベルである、項目 5 4 に記載の使用。

(項目 5 6)

A N G P T L 3 遺伝子発現によって少なくとも部分的に媒介される疾患、障害、または症状を処置するための医薬組成物の調製のための、項目 1 から 3 6 のいずれか一項に記載の R N A i 剤、または項目 3 7 から 3 9 のいずれか一項に記載の組成物の使用。

(項目 5 7)

前記疾患が、高トリグリセリド血症、肥満、高脂血症、異常な脂質および／またはコレ

ステロール代謝、アテローム性動脈硬化症、II型糖尿病、心血管疾患、冠動脈疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪肝疾患、木毛接合およびヘテロ接合家族性高コレステロール血症、またはスタチン抵抗性高コレステロール血症である、項目54から56のいずれか一項に記載の使用。

(項目58)

前記疾患が、心血管代謝疾患である、項目54から56のいずれか一項に記載の使用。

(項目59)

前記RNAi剤が、約0.05mg/kgヒト対象体重～約5.0mg/kgヒト対象体重の用量で投与される、項目54から58のいずれか一項に記載の使用。

(項目60)

対象における前記トリグリセリドレベル、コレステロールレベル、および／または低密度リポタンパク質(LDL)レベルが低下する、項目54から59のいずれか一項に記載の使用。