

【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7日(2021.10.7)

【公表番号】特表2020-533334(P2020-533334A)

【公表日】令和2年11月19日(2020.11.19)

【年通号数】公開・登録公報2020-047

【出願番号】特願2020-514257(P2020-514257)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/713	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/54	(2017.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/06	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
C 1 2 N	15/113	(2010.01)

【F I】

A 6 1 K	31/713	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	47/54	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	3/00	
C 1 2 N	15/113	Z N A Z

【手続補正書】

【提出日】令和3年8月27日(2021.8.27)

【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 P O C 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、表3、または表4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、RNA i 剤。

【請求項 2】

前記アンチセンス鎖が、表 2、表 3、または表 4 に提供される配列のいずれか 1 つの又クレオチド 2 ~ 18 を含む、請求項 1 に記載の RNA i 剤。

【請求項 3】

前記センス鎖が、表 2、表 3、または表 5 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 RNA i 剤。

【請求項 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、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の RNA i 剤。

【請求項 5】

前記 RNA 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 RNA 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' - 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、シクロプロピ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 のいずれか一項に記載の RNA 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または 2' - フルオロヌクレオチドのいずれかである、請求項 5 に記載の RNA i 剤。

【請求項 8】

前記アンチセンス鎖が、表 3 または表 4 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 RNA i 剤。

【請求項 9】

前記アンチセンス鎖が、表 4 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 8 に記載の RNA i 剤。

【請求項 10】

前記センス鎖が、表 3 または表 5 に提供される改変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 9 のいずれか一項に記載の RNA i 剤。

【請求項 11】

前記アンチセンス鎖が、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み、前記センス鎖が、表 5 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 RNA i 剤。

【請求項 12】

標的化リガンドに連結されている、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の RNA i 剤。

【請求項 13】

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 12 に記載の RNA i 剤。

【請求項 14】

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)、(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12または請求項13に記載のRNAi剤。

【請求項 15】

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14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にコンジュゲートされている、請求項12から15のいずれか一項に記載のRNAi剤。

【請求項 17】

前記標的化リガンドが、前記センス鎖の5'末端にコンジュゲートされている、請求項16に記載のRNAi剤。

【請求項 18】

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17のいずれか一項に記載の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18～27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18～24ヌクレオチド長である、請求項19に記載のRNAi剤。

【請求項 21】

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20に記載のRNAi剤。

【請求項 22】

2個の平滑末端を有する、請求項21に記載のRNAi剤。

【請求項 23】

前記センス鎖が、1つまたは2つの末端キャップを含む、請求項1から22のいずれか一項に記載のRNAi剤。

【請求項 24】

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23のいずれか一項に記載のRNAi剤。

【請求項 25】

表3または表6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 26】

以下のヌクレオチド配列(5'～3')：

【化18】

UCACUGAGAAUACUGGUCCCCUC(配列番号3);
 UCACUGAGAAUACUGGUCCCCGU(配列番号5);
 UUCUUGUCCAGCUUUAUUGGC(配列番号8);
 AGAAAUACUGGUCCCCUUUUAGGG(配列番号10);
 AGAAAUACUGGUCCCCUUUAAGC(配列番号12);または
 UGAGAAUACUGGUCCCCUUUGCC(配列番号14).

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RNAi剤。

【請求項27】

前記センス鎖が、以下のヌクレオチド配列(5' 3'):

【化19】

GAGGGACAGUAUUCUCAGUIA(配列番号16);
 ACGGGACAGUAUUCUCAGUIA(配列番号18);
 GAGGGACAGUAUUCUCAGUGA(配列番号21);
 GCCAAUAAAAGCUGGACAAGAA(配列番号23);
 GCCAAUAAAICUGGACAAGAA(配列番号25);
 CCCUAAAAGGGACAGUAUUCU(配列番号27);
 GCUUAAAAGGGACAGUAUUCU(配列番号29);または
 GGCAAAGGGACAGUAUUCUCA(配列番号31);

(ここで、Iはイノシンヌクレオチドを表す)

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26に記載のRNAi剤。

【請求項28】

前記アンチセンス鎖および前記センス鎖の両方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26または27に記載のRNAi剤。

【請求項29】

前記センス鎖が、前記ヌクレオチド配列の3'末端および5'末端に反転脱塩基残基をさらに含む、請求項26から28のいずれか一項に記載のRNAi剤。

【請求項30】

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、請求項26から29のいずれか一項に記載のRNAi剤。

【請求項31】

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して親和性を有する、請求項30に記載のRNAi剤。

【請求項32】

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31に記載のRNAi剤。

【請求項33】

以下のヌクレオチド配列(5' 3'):

【化20】

usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (配列番号2);
 usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (配列番号4);
 usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (配列番号6);
 usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (配列番号7);
 asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfgGfsg (配列番号9);
 asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuAfaGfsc (配列番号11);および
 usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfgcsc (配列番号13);

(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RNAi剤。

【請求項34】

前記センス鎖が、以下のヌクレオチド配列(5' 3')：

【化21】

gagggacaGfUfAfuuucucaguia (配列番号15);
 acgggacaGfUfAfuuucucaguia (配列番号17);
 gagggacaGfuAfuUfcucaguia (配列番号19);
 gagggacaGfUfAfuuucucaguga (配列番号20);
 gccaauaaAfGfCfuggacaagaa (配列番号22);
 gccaauaaAflfCfuggacaagaa (配列番号24);
 cccuaaaaGfGfGfacaguauuucu (配列番号26);
 gcuuuaaaaGfGfGfacaguauuucu (配列番号28);および
 ggcaaaggGfAfCfaguauuucuca (配列番号30);

(ここで、a、c、g、i、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、イノシン、またはウリジンを表し；A f、C f、G f、I 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、イノシン、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、請求項33に記載のRNAi剤。

【請求項35】

前記センス鎖が、前記ヌクレオチド配列の3'末端および/または5'末端に反転脱塩基残基をさらに含む、請求項33または請求項34に記載のRNAi剤。

【請求項36】

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、請求項33から35のいずれか一項に記載のRNAi剤。

【請求項37】

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36に記載のRNAi剤。

【請求項38】

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37に記載のRNAi剤。

【請求項 3 9】

A D 0 5 2 5 1 (配列番号 2 および 5 0 1) ; A D 0 5 8 7 6 (配列番号 4 および 5 7 2) ; A D 0 5 7 6 9 (配列番号 6 および 5 5 7) ; A D 0 5 1 6 9 (配列番号 2 および 4 8 2) ; A D 0 5 2 2 0 (配列番号 7 および 4 9 4) ; A D 0 5 5 4 7 (配列番号 7 および 5 4 5) ; A D 0 5 2 9 9 (配列番号 9 および 5 2 1) ; A D 0 5 2 2 3 (配列番号 1 1 および 4 9 7) ; および A D 0 5 1 7 1 (配列番号 1 3 および 4 8 3) 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 RNAi 剤。

【請求項 4 0】

A D 0 5 2 5 1 (配列番号 2 および 5 0 1) および A D 0 5 8 7 6 (配列番号 4 および 5 7 2) 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 9 に記載の RNAi 剤。

【請求項 4 1】

薬学的に許容される賦形剤を含む、請求項 1 から 4 0 のいずれかに記載の RNAi 剤を含む組成物。

【請求項 4 2】

前記 RNAi 剤が標的化リガンドにコンジュゲートされている、請求項 4 1 に記載の組成物。

【請求項 4 3】

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 4 2 に記載の組成物。

【請求項 4 4】

前記標的化リガンドが、表 7 の標的化リガンドから選択される、請求項 4 3 に記載の組成物。

【請求項 4 5】

A P O C 3 の発現を阻害するための第 2 の RNAi 剤をさらに含む、請求項 4 1 から 4 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 4 6】

1 つまたは複数のさらなる治療剤をさらに含む、請求項 4 1 から 4 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 4 7】

細胞中での A P O C 3 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 4 0 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 4 1 から 4 6 のいずれか一項に記載の組成物であって、

前記方法が、細胞中に、請求項 1 から 4 0 のいずれか一項に記載の RNAi 剤または請求項 4 1 から 4 6 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ものである、組成物。

【請求項 4 8】

前記細胞が対象内にある、請求項 4 7 に記載の組成物。

【請求項 4 9】

前記対象がヒト対象である、請求項 4 8 に記載の組成物。

【請求項 5 0】

前記 A P O C 3 遺伝子発現が少なくとも約 3 0 % 阻害される、請求項 4 7 から 4 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5 1】

A P O C 3 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 4 1 から 4 6 のいずれか一項に記載の組成物であって、

前記方法が、それを必要とするヒト対象に、治療有効量の請求項 4 1 から 4 6 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ものである、組成物。

【請求項 5 2】

前記疾患が、心血管代謝疾患である、請求項 5 1 に記載の組成物。

【請求項 5 3】

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、心血管疾患、冠動脈疾患、高トリグリセリド血症誘発臍炎、メタボリックシンドローム、II型糖尿病、家族性カイロミクロン血症症候群、または家族性部分型リポジストロフィーである、請求項52に記載の組成物。

【請求項 5 4】

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ことを特徴とする、請求項51から53のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5 5】

前記RNAi剤が、2つまたはそれより多い用量で投与されることを特徴とする、請求項51から53のいずれかに記載の組成物。

【請求項 5 6】

用量が、皮下注射によって投与されることを特徴とする、請求項51から53のいずれかに記載の組成物。

【請求項 5 7】

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41から46のいずれか一項に記載の組成物であって、

前記方法が、前記対象に、有効量の請求項41から46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ものである、組成物。

【請求項 5 8】

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41から46のいずれか一項に記載の組成物であって、

前記方法が、前記対象に、有効量の請求項41から46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ものである、組成物。

【請求項 5 9】

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41から46のいずれか一項に記載の組成物であって、

前記方法が、前記対象に、有効量の請求項41から46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ものである、組成物。

【請求項 6 0】

APOC3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40のいずれか一項に記載のRNAi剤を含む組成物。

【請求項 6 1】

APOC3遺伝子発現、トリグリセリドレベルの上昇、またはコレステロールレベルの上昇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41から46のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6 2】

APOC3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医薬の製造のための、請求項41から46のいずれか一項に記載の組成物の使用。

【請求項 6 3】

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、心血管疾患、冠動脈疾患、高トリグリセリド血症誘発臍炎、メタボリックシンドローム、II型糖尿病、家族性カイロミクロン血症症候群、または家族性部分型リポジストロフィーである、請求項62に記載の使用。

【請求項 6 4】

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、心血管疾患、冠動脈疾患、高トリグリセリド血症誘発臍炎、メタボリックシンドローム、II型糖尿病、家族性カイロミクロン血症症

候群、または家族性部分型リポジストロフィーである、請求項 60 または 61 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】0346

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0346】

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。他の様様、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)

APOC3 遺伝子の発現を阻害するための RNAi 剤であって、
表 2、表 3、または表 4 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、RNAi 剤。

(項目 2)

前記アンチセンス鎖が、表 2、表 3、または表 4 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、項目 1 に記載の RNAi 剤。

(項目 3)

前記センス鎖が、表 2、表 3、または表 5 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 RNAi 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 のいずれかに記載の RNAi 剤。

(項目 5)

前記 RNAi 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 RNAi 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' - 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、シクロプロピ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 のいずれか一項に記載の 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または2' - フルオロヌクレオチドのいずれかである、項目5に記載のRNAi剤。

(項目8)

前記アンチセンス鎖が、表3または表4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、項目1から7のいずれか一項に記載のRNAi剤。

(項目9)

前記アンチセンス鎖が、表4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、項目8に記載のRNAi剤。

(項目10)

前記センス鎖が、表3または表5に提供される改変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、項目1から9のいずれか一項に記載のRNAi剤。

(項目11)

前記アンチセンス鎖が、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み、前記センス鎖が、表5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12)

標的化リガンドに連結されている、項目1から11のいずれか一項に記載のRNAi剤。

(項目13)

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12に記載のRNAi剤。

(項目14)

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)、(NAG38)、(NAG38)s、(NAG39)、(NAG39)sからなる群から選択される構造を含む、項目12または項目13に記載のRNAi剤。

(項目15)

前記標的化リガンドが、(NAG37)または(NAG37)sの構造を含む、項目14に記載のRNAi剤。

(項目16)

前記標的化リガンドが前記センス鎖にコンジュゲートされている、項目12から15のいずれか一項に記載のRNAi剤。

(項目17)

前記標的化リガンドが、前記センス鎖の5'末端にコンジュゲートされている、項目16に記載のRNAi剤。

(項目18)

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、項目1から17のいずれか一項に記載のRNAi剤。

(項目19)

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

(項目20)

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、項目19に記載のRNAi剤。

(項目21)

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 2'0 に記載の RNAi 剤。

(項目 2'2)

2 個の平滑末端を有する、項目 2'1 に記載の RNAi 剤。

(項目 2'3)

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 2'2 のいずれか一項に記載の RNAi 剤。

(項目 2'4)

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 2'3 のいずれか一項に記載の RNAi 剤。

(項目 2'5)

表 3 または表 6 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 RNAi 剤。

(項目 2'6)

以下のヌクレオチド配列 (5' 3') :

【化 1'8】

UCACUGAGAAUACUGUCCUC (配列番号 3);

UCACUGAGAAUACUGUCCCCGU (配列番号 5);

UUCUUGUCCAGCUUUAUUGGC (配列番号 8);

AGAAUACUGUCCCCUUUUAGGG (配列番号 10);

AGAAUACUGUCCCCUUUUAGC (配列番号 12); または

UGAGAAUACUGUCCCCUUUGCC (配列番号 14).

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 RNAi 剤。

(項目 2'7)

前記センス鎖が、以下のヌクレオチド配列 (5' 3') :

【化 1'9】

GAGGGACAGUAUUCUCAGUIA (配列番号 16);

ACGGGACAGUAUUCUCAGUIA (配列番号 18);

GAGGGACAGUAUUCUCAGUGA (配列番号 21);

GCCAAUAAAAGCUGGACAAGAA (配列番号 23);

GCCAAUAAAICUGGACAAGAA (配列番号 25);

CCCUAAAAGGGACAGUAUUCU (配列番号 27);

GUUAAAAGGGACAGUAUUCU (配列番号 29); または

GGCAAAGGGACAGUAUUCUCA (配列番号 31);

(ここで、I はイノシンヌクレオチドを表す)

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 2'6 に記載の RNAi 剤。

(項目 2'8)

前記アンチセンス鎖および前記センス鎖の両方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 2'6 または 2'7 に記載の RNAi 剤。

(項目 2'9)

前記センス鎖が、前記ヌクレオチド配列の 3' 末端および 5' 末端に反転脱塩基残基を

さらに含む、項目 26 から 28 のいずれか一項に記載の RNAi 剤。

(項目 30)

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 26 から 29 のいずれか一項に記載の RNAi 剤。

(項目 31)

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して親和性を有する、項目 30 に記載の RNAi 剤。

(項目 32)

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 31 に記載の RNAi 剤。

(項目 33)

以下のヌクレオチド配列(5' - 3'):

【化 20】

usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (配列番号 2);

usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (配列番号 4);

usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (配列番号 6);

usUfsctsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (配列番号 7);

asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfgGfsg (配列番号 9);

asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfaGfsc (配列番号 11); および

usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfgcsc (配列番号 13);

(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 RNAi 剤。

(項目 34)

前記センス鎖が、以下のヌクレオチド配列(5' - 3'):

【化 21】

gagggacaGfUfAfuuucucaguia (配列番号 15);

acgggacaGfUfAfuuucucaguia (配列番号 17);

gagggacaGfuAfuUfcucaguia (配列番号 19);

gagggacaGfUfAfuuucucaguga (配列番号 20);

gccaaauaaAfGfCfuggacaagaa (配列番号 22);

gccaaauaaAfIfCfuggacaagaa (配列番号 24);

cccaaaggGfGfGfacaguauucu (配列番号 26);

gcuuaaaaGfGfGfacaguauucu (配列番号 28); および

ggcaaaggGfAfCfaguauucuca (配列番号 30);

(ここで、a、c、g、i、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、イノシン、またはウリジンを表し；A f、C f、G f、I 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、イノシン、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、項目 3 3 に記載の RNA i 剤。

(項目 3 5)

前記センス鎖が、前記ヌクレオチド配列の 3' 末端および / または 5' 末端に反転脱塩基残基をさらに含む、項目 3 3 または項目 3 4 に記載の RNA i 剤。

(項目 3 6)

前記 RNA 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、項目 3 3 から 3 5 のいずれか一項に記載の RNA i 剤。

(項目 3 7)

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 6 に記載の RNA i 剤。

(項目 3 8)

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 3 7 に記載の RNA i 剤。

(項目 3 9)

A D 0 5 2 5 1 (配列番号 2 および 5 0 1) ; A D 0 5 8 7 6 (配列番号 4 および 5 7 2) ; A D 0 5 7 6 9 (配列番号 6 および 5 5 7) ; A D 0 5 1 6 9 (配列番号 2 および 4 8 2) ; A D 0 5 2 2 0 (配列番号 7 および 4 9 4) ; A D 0 5 5 4 7 (配列番号 7 および 5 4 5) ; A D 0 5 2 9 9 (配列番号 9 および 5 2 1) ; A D 0 5 2 2 3 (配列番号 1 1 および 4 9 7) ; および A D 0 5 1 7 1 (配列番号 1 3 および 4 8 3) 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 RNA i 剤。

(項目 4 0)

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

(項目 4 1)

薬学的に許容される賦形剤を含む、項目 1 から 4 0 のいずれかに記載の RNA i 剤を含む組成物。

(項目 4 2)

前記 RNA i 剤が標的化リガンドにコンジュゲートされている、項目 4 1 に記載の組成物。

(項目 4 3)

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 4 2 に記載の組成物。

(項目 4 4)

前記標的化リガンドが、表 7 の標的化リガンドから選択される、項目 4 3 に記載の組成物。

(項目 4 5)

A P O C 3 の発現を阻害するための第 2 の RNA i 剤をさらに含む、項目 4 1 から 4 4 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 4 6)

1 つまたは複数のさらなる治療剤をさらに含む、項目 4 1 から 4 4 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 4 7)

細胞中での A P O C 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 4 0 のいずれか一項に記載の RNA i 剤または項目 4 1 から 4 6 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 4 8)

前記細胞が対象内にある、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 4 9)

前記対象がヒト対象である、項目 4 8 に記載の方法。

(項目50)

前記APOC3遺伝子発現が少なくとも約30%阻害される、項目47から49のいずれか一項に記載の方法。

(項目51)

APOC3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41から46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52)

前記疾患が、心血管代謝疾患である、項目51に記載の方法。

(項目53)

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、心血管疾患、冠動脈疾患、高トリグリセリド血症誘発臍炎、メタボリックシンドローム、II型糖尿病、家族性カイロミクロン血症症候群、または家族性部分型リポジストロフィーである、項目52に記載の方法。

(項目54)

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51から53のいずれか一項に記載の方法。

(項目55)

前記RNAi剤が、2つまたはそれより多い用量で投与される、項目51から53のいずれかに記載の方法。

(項目56)

用量が、皮下注射によって投与される、項目51から53のいずれかに記載の方法。

(項目57)

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41から46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58)

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41から46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59)

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であって、前記対象に、有効量の項目41から46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60)

APOC3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40のいずれか一項に記載のRNAi剤の使用。

(項目61)

APOC3遺伝子発現、トリグリセリドレベルの上昇、またはコレステロールレベルの上昇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41から46のいずれか一項に記載の組成物の使用。

(項目62)

APOC3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医薬の製造のための、項目41から46のいずれか一項に記載の組成物の使用。

(項目63)

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、心血管疾患、冠動脈疾患、高トリグリセリド血症誘発臍炎、メタボリックシンドローム、II型糖尿病、家族性カイロミクロン血症症候群、または家族性部分型リポジストロフィーである、項目60から63のいずれか一項に記載の使用。