

【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 2 年 10 月 1 日 (2020.10.1)

【公表番号】特表 2019-524151 (P2019-524151A)

【公表日】令和 1 年 9 月 5 日 (2019.9.5)

【年通号数】公開・登録公報 2019-036

【出願番号】特願 2019-511384 (P2019-511384)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/7105 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/113 Z N A Z

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/7105

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 8 月 24 日 (2020.8.24)

【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】

センス鎖およびアンチセンス鎖を含む RNA i コンストラクトであって、前記アンチセンス鎖は、A S G R 1 の m R N A 配列に対して相補的な配列を有する領域を含み、前記領域は、配列番号 2 6 5 1 のアンチセンス配列からの少なくとも 1 5 個の連続したヌクレオチドを含む、RNA i コンストラクト。

【請求項 2】

センス鎖およびアンチセンス鎖を含む RNA i コンストラクトであって、前記アンチセンス鎖は、A S G R 1 の m R N A 配列に対して相補的な配列を有する領域を含み、前記領域は、配列番号 2 6 5 0、配列番号 2 3 2 3、配列番号 2 3 2 1、配列番号 2 8 6 7、配列番号 2 8 6 5、配列番号 2 8 6 9、配列番号 1 6 0 6、配列番号 1 6 8 4、配列番号 1 7 0 8、配列番号 1 7 1 4、配列番号 1 7 4 3、配列番号 1 7 5 4、配列番号 1 8 8 1、配列番号 1 8 9 7、配列番号 2 4 9 1、配列番号 2 5 0 8、配列番号 2 5 5 3、配列番号 1 9 4 6、配列番号 2 0 0 2、配列番号 2 8 7 3、配列番号 2 9 6 9、配列番号 3 7 0 1、配列番号 3 7 0 2、配列番号 3 7 1 6、配列番号 3 7 1 8、配列番号 3 7 2 2、配列番号 4 6 1 8、配列番号 4 6 1 9、配列番号 4 6 2 1、配列番号 4 6 2 7、配列番号 4 6 3 0、配列番号 4 6 3 4、配列番号 4 6 3 8 または配列番号 4 6 3 9 から選択されるアンチセンス配列からの少なくとも 1 5 個の連続したヌクレオチドを含む、RNA i コンストラクト。

【請求項 3】

前記センス鎖は、約 1 5 ～ 約 3 0 塩基対長の二重鎖領域を形成する前記アンチセンス鎖の配列と十分に相補的な配列を含む、請求項 1 または 2 に記載の RNA i コンストラクト。

【請求項 4】

前記二重鎖領域は、約 1 9 ～ 約 2 1 塩基対長である、請求項 3 に記載の RNA i コンストラクト。

**【請求項 5】**

前記センス鎖および前記アンチセンス鎖は、それぞれ約 15 ～ 約 30 ヌクレオチド長である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の RNA i コンストラクト。

**【請求項 6】**

前記センス鎖および前記アンチセンス鎖は、それぞれ約 19 ～ 約 27 ヌクレオチド長である、請求項 5 に記載の RNA i コンストラクト。

**【請求項 7】**

前記センス鎖および前記アンチセンス鎖は、それぞれ約 21 ～ 約 25 ヌクレオチド長である、請求項 5 に記載の RNA i コンストラクト。

**【請求項 8】**

少なくとも 1 つの平滑末端を含む、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の RNA i コンストラクト。

**【請求項 9】**

1 ～ 4 個の不對ヌクレオチドの少なくとも 1 つのヌクレオチドオーバーハングを含む、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の RNA i コンストラクト。

**【請求項 10】**

前記ヌクレオチドオーバーハングは、2 個の不對ヌクレオチドを有する、請求項 9 に記載の RNA i コンストラクト。

**【請求項 11】**

前記センス鎖の 3' 末端、前記アンチセンス鎖の 3' 末端または前記センス鎖および前記アンチセンス鎖の両方の 3' 末端にヌクレオチドオーバーハングを含む、請求項 9 または 10 に記載の RNA i コンストラクト。

**【請求項 12】**

少なくとも 1 つの修飾ヌクレオチドを含む、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の RNA i コンストラクト。

**【請求項 13】**

前記修飾ヌクレオチドは、2' - 修飾ヌクレオチドである、請求項 12 に記載の RNA i コンストラクト。

**【請求項 14】**

前記修飾ヌクレオチドは、2' - フルオロ修飾ヌクレオチド、2' - O - メチル修飾ヌクレオチド、2' - O - メトキシエチル修飾ヌクレオチド、2' - O - アリル修飾ヌクレオチド、二環性核酸 (BNA) またはこれらの組み合わせである、請求項 12 に記載の RNA i コンストラクト。

**【請求項 15】**

前記センス鎖および前記アンチセンス鎖中のヌクレオチドの全ては、修飾ヌクレオチドである、請求項 12 に記載の RNA i コンストラクト。

**【請求項 16】**

前記修飾ヌクレオチドは、2' - O - メチル修飾ヌクレオチド、2' - フルオロ修飾ヌクレオチドまたはこれらの組み合わせである、請求項 15 に記載の RNA i コンストラクト。

**【請求項 17】**

少なくとも 1 つのホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含む、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の RNA i コンストラクト。

**【請求項 18】**

前記アンチセンス鎖の 3' 末端に 2 つの連続したホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含む、請求項 17 に記載の RNA i コンストラクト。

**【請求項 19】**

前記アンチセンス鎖の 3' 末端および 5' 末端の両方に 2 つの連続したホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含み、かつ前記センス鎖の 5' 末端に 2 つの連続したホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含む、請求項 17 に記載の RNA i コンストラクト。

## 【請求項 20】

前記アンチセンス鎖は、配列番号 2 6 5 1、配列番号 2 6 5 0、配列番号 2 3 2 3、配列番号 2 3 2 1、配列番号 2 8 6 7、配列番号 2 8 6 5、配列番号 2 8 6 9、配列番号 1 6 0 6、配列番号 1 6 8 4、配列番号 1 7 0 8、配列番号 1 7 1 4、配列番号 1 7 4 3、配列番号 1 7 5 4、配列番号 1 8 8 1、配列番号 1 8 9 7、配列番号 2 4 9 1、配列番号 2 5 0 8、配列番号 2 5 5 3、配列番号 1 9 4 6、配列番号 2 0 0 2、配列番号 2 8 7 3、配列番号 2 9 6 9、配列番号 3 7 0 1、配列番号 3 7 0 2、配列番号 3 7 1 6、配列番号 3 7 1 8、配列番号 3 7 2 2、配列番号 4 6 1 8、配列番号 4 6 1 9、配列番号 4 6 2 1、配列番号 4 6 2 7、配列番号 4 6 3 0、配列番号 4 6 3 4、配列番号 4 6 3 8 または配列番号 4 6 3 9 から選択される配列を含む、請求項 1 ～ 19 のいずれか一項に記載の RNA i コンストラクト。

## 【請求項 21】

前記センス鎖は、配列番号 1 1 4 8、配列番号 1 1 4 7、配列番号 8 2 0、配列番号 8 1 8、配列番号 1 3 6 4、配列番号 1 3 6 2、配列番号 1 3 6 6、配列番号 1 0 3、配列番号 1 8 1、配列番号 2 0 5、配列番号 2 1 1、配列番号 2 4 0、配列番号 2 5 1、配列番号 3 7 8、配列番号 3 9 4、配列番号 9 8 8、配列番号 1 0 0 5、配列番号 1 0 5 0、配列番号 4 4 3、配列番号 4 9 9、配列番号 1 3 7 0、配列番号 1 4 6 6、配列番号 3 0 5 0、配列番号 3 0 5 1、配列番号 3 0 6 5、配列番号 3 0 6 7、配列番号 3 0 7 1、配列番号 4 4 4 3、配列番号 4 4 4 4、配列番号 4 4 4 6、配列番号 4 4 5 2、配列番号 4 4 5 5、配列番号 4 4 5 9、配列番号 4 4 6 3 または配列番号 4 4 6 4 から選択される配列を含む、請求項 20 に記載の RNA i コンストラクト。

## 【請求項 22】

(a) 前記センス鎖は、配列番号 1 1 4 8 の配列を含み、かつ前記アンチセンス鎖は、配列番号 2 6 5 1 の配列を含むか、  
 (b) 前記センス鎖は、配列番号 1 1 4 7 の配列を含み、かつ前記アンチセンス鎖は、配列番号 2 6 5 0 の配列を含むか、  
 (c) 前記センス鎖は、配列番号 8 2 0 の配列を含み、かつ前記アンチセンス鎖は、配列番号 2 3 2 3 の配列を含むか、  
 (d) 前記センス鎖は、配列番号 1 8 1 の配列を含み、かつ前記アンチセンス鎖は、配列番号 1 6 8 4 の配列を含むか、  
 (e) 前記センス鎖は、配列番号 2 0 5 の配列を含み、かつ前記アンチセンス鎖は、配列番号 1 7 0 8 の配列を含むか、  
 (f) 前記センス鎖は、配列番号 2 1 1 の配列を含み、かつ前記アンチセンス鎖は、配列番号 1 7 1 4 の配列を含むか、  
 (g) 前記センス鎖は、配列番号 2 4 0 の配列を含み、かつ前記アンチセンス鎖は、配列番号 1 7 4 3 の配列を含むか、  
 (h) 前記センス鎖は、配列番号 1 3 6 4 の配列を含み、かつ前記アンチセンス鎖は、配列番号 2 8 6 7 の配列を含むか、  
 (i) 前記センス鎖は、配列番号 1 3 6 6 の配列を含み、かつ前記アンチセンス鎖は、配列番号 2 8 6 9 の配列を含むか、または  
 (j) 前記センス鎖は、配列番号 1 3 7 0 の配列を含み、かつ前記アンチセンス鎖は、配列番号 2 8 7 3 の配列を含む、請求項 20 または 21 に記載の RNA i コンストラクト。

## 【請求項 23】

D - 1 0 9 8、D - 1 1 7 6、D - 1 2 0 0、D - 1 2 0 6、D - 1 2 3 5、D - 1 2 4 6、D - 1 3 7 3、D - 1 3 8 9、D - 1 8 1 3、D - 1 8 1 5、D - 1 9 8 3、D - 2 0 0 0、D - 2 0 4 5、D - 2 1 4 2、D - 2 1 4 3、D - 1 4 3 8、D - 1 4 9 4、D - 2 3 5 7、D - 2 3 5 9、D - 2 3 6 1、D - 2 3 6 5、D - 2 4 6 1、D - 3 0 3 6、D - 3 0 3 7、D - 3 0 5 1、D - 3 0 5 3、D - 3 0 5 7、D - 3 7 7 9、D - 3 7 8 0、D - 3 7 8 2、D - 3 7 8 8、D - 3 7 9 1、D - 3 7 9 5、D - 3 7 9 9 または D - 3 8 0 0 である、請求項 1 ～ 22 のいずれか一項に記載の RNA i コンストラクト

。

【請求項 2 4】

リガンドをさらに含む、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の R N A i コンストラクト。

【請求項 2 5】

前記リガンドは、コレステロール部分、ビタミン、ステロイド、胆汁酸、葉酸部分、脂肪酸、炭水化物、グリコシドまたは抗体もしくはその抗原結合断片を含む、請求項 2 4 に記載の R N A i コンストラクト。

【請求項 2 6】

前記リガンドは、ガラクトース、ガラクトサミン、N - アセチル - ガラクトサミン、多価ガラクトース部分または多価 N - アセチル - ガラクトサミン部分を含む、請求項 2 4 に記載の R N A i コンストラクト。

【請求項 2 7】

前記リガンドは、必要に応じてリンカーを介して、前記センス鎖に共有結合的に結合される、請求項 2 4 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の R N A i コンストラクト。

【請求項 2 8】

前記リガンドは、前記センス鎖の 3 ' 末端または 5 ' 末端に共有結合的に結合される、請求項 2 7 に記載の R N A i コンストラクト。

【請求項 2 9】

請求項 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の R N A i コンストラクトと、薬学的に許容される担体、賦形剤または希釈剤とを含む医薬組成物。

【請求項 3 0】

A S G R 1 の発現の低減を、それを必要とする患者において行うための組成物であって、前記組成物は、請求項 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の R N A i コンストラクトを含み、前記組成物が、前記患者に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 3 1】

前記患者は、冠動脈疾患と診断されるか、または冠動脈疾患のリスクを有するか、あるいは心筋梗塞の病歴を有する、請求項 3 0 に記載の組成物。

【請求項 3 2】

前記患者は、非 H D L コレステロールの上昇したレベルを有する、請求項 3 0 に記載の組成物。

【請求項 3 3】

非 H D L コレステロールの低減を、それを必要とする患者において行うための組成物であって、前記組成物は、請求項 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の R N A i コンストラクトを含み、前記組成物が、前記患者に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 3 4】

心血管疾患の治療または予防を、それを必要とする患者において行うための組成物であって、前記組成物は、請求項 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の R N A i コンストラクトを含み、前記組成物が、前記患者に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 3 5】

前記心血管疾患は、冠動脈疾患または心筋梗塞である、請求項 3 4 に記載の組成物。

【請求項 3 6】

心筋梗塞のリスクの低減を、それを必要とする患者において行うための組成物であって、前記組成物は、請求項 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の R N A i コンストラクトを含み、前記組成物が、前記患者に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 3 7】

前記組成物は、非経口の投与経路を介して前記患者に投与されることを特徴とする、請求項 3 0 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 8】

前記非経口の投与経路は、静脈内または皮下である、請求項 3 7 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】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

本発明は、冠動脈疾患または心筋梗塞を含む心血管疾患の治療または予防を、それを必要とする患者において行うための医薬の調製における、ASGR1を標的化するRNAiコンストラクトの使用も包含する。ある種の実施形態では、本発明は、非HDLコレステロールの低減を、それを必要とする患者において行うための医薬の調製における、ASGR1を標的化するRNAiコンストラクトの使用を提供する。ある種の他の実施形態では、本発明は、心筋梗塞のリスクの低減を、それを必要とする患者において行うための医薬の調製における、ASGR1を標的化するRNAiコンストラクトの使用を提供する。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目1)

センス鎖およびアンチセンス鎖を含むRNAiコンストラクトであって、前記アンチセンス鎖は、ASGR1のmRNA配列に対して相補的な配列を有する領域を含み、前記領域は、表1、表6または表8に列記されるアンチセンス配列からの少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAiコンストラクト。

(項目2)

前記センス鎖は、約15～約30塩基対長の二重鎖領域を形成する前記アンチセンス鎖の配列と十分に相補的な配列を含む、項目1に記載のRNAiコンストラクト。

(項目3)

前記二重鎖領域は、約17～約24塩基対長である、項目2に記載のRNAiコンストラクト。

(項目4)

前記二重鎖領域は、約19～約21塩基対長である、項目2に記載のRNAiコンストラクト。

(項目5)

前記センス鎖および前記アンチセンス鎖は、それぞれ約15～約30ヌクレオチド長である、項目2～4のいずれか一項に記載のRNAiコンストラクト。

(項目6)

前記センス鎖および前記アンチセンス鎖は、それぞれ約19～約27ヌクレオチド長である、項目5に記載のRNAiコンストラクト。

(項目7)

前記センス鎖および前記アンチセンス鎖は、それぞれ約21～約25ヌクレオチド長である、項目5に記載のRNAiコンストラクト。

(項目8)

少なくとも1つの平滑末端を含む、項目1～7のいずれか一項に記載のRNAiコンストラクト。

(項目9)

1～4個の不對ヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオチドオーバーハングを含む、項目1～7のいずれか一項に記載のRNAiコンストラクト。

(項目10)

前記ヌクレオチドオーバーハングは、2個の不對ヌクレオチドを有する、項目9に記載のRNAiコンストラクト。

(項目11)

前記センス鎖の3'末端、前記アンチセンス鎖の3'末端または前記センス鎖および前記アンチセンス鎖の両方の3'末端にヌクレオチドオーバーハングを含む、項目9または10に記載のRNAiコンストラクト。

( 項目 1 2 )

前記ヌクレオチドオーバーハングは、5' - UU - 3' ジヌクレオチドまたは5' - d T d T - 3' ジヌクレオチドを含む、項目 9 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の RNA i コンストラクト。

( 項目 1 3 )

少なくとも1つの修飾ヌクレオチドを含む、項目 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の RNA i コンストラクト。

( 項目 1 4 )

前記修飾ヌクレオチドは、2' - 修飾ヌクレオチドである、項目 1 3 に記載の RNA i コンストラクト。

( 項目 1 5 )

前記修飾ヌクレオチドは、2' - フルオロ修飾ヌクレオチド、2' - O - メチル修飾ヌクレオチド、2' - O - メトキシエチル修飾ヌクレオチド、2' - O - アリル修飾ヌクレオチド、二環性核酸 ( BNA ) またはこれらの組み合わせである、項目 1 3 に記載の RNA i コンストラクト。

( 項目 1 6 )

前記修飾ヌクレオチドは、2' - O - メチル修飾ヌクレオチド、2' - O - メトキシエチル修飾ヌクレオチド、2' - フルオロ修飾ヌクレオチドまたはこれらの組み合わせである、項目 1 5 に記載の RNA i コンストラクト。

( 項目 1 7 )

前記センス鎖および前記アンチセンス鎖中のヌクレオチドの全ては、修飾ヌクレオチドである、項目 1 3 に記載の RNA i コンストラクト。

( 項目 1 8 )

前記修飾ヌクレオチドは、2' - O - メチル修飾ヌクレオチド、2' - フルオロ修飾ヌクレオチドまたはこれらの組み合わせである、項目 1 7 に記載の RNA i コンストラクト。

( 項目 1 9 )

少なくとも1つのホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含む、項目 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の RNA i コンストラクト。

( 項目 2 0 )

前記アンチセンス鎖の3'末端に2つの連続したホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含む、項目 1 9 に記載の RNA i コンストラクト。

( 項目 2 1 )

前記アンチセンス鎖の3'末端および5'末端の両方に2つの連続したホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含み、かつ前記センス鎖の5'末端に2つの連続したホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含む、項目 1 9 に記載の RNA i コンストラクト。

( 項目 2 2 )

前記アンチセンス鎖は、表 1、表 6 または表 8 に列記される前記アンチセンス配列から選択される配列を含む、項目 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の RNA i コンストラクト。

( 項目 2 3 )

前記アンチセンス鎖は、配列番号 1 6 0 6、配列番号 1 6 8 4、配列番号 1 7 0 8、配列番号 1 7 1 4、配列番号 1 7 4 3、配列番号 1 7 5 4、配列番号 1 8 8 1、配列番号 1 8 9 7、配列番号 2 3 2 1、配列番号 2 3 2 3、配列番号 2 4 9 1、配列番号 2 5 0 8、配列番号 2 5 5 3、配列番号 2 6 5 0、配列番号 2 6 5 1、配列番号 1 9 4 6、配列番号 2 0 0 2、配列番号 2 8 6 5、配列番号 2 8 6 7、配列番号 2 8 6 9、配列番号 2 8 7 3、配列番号 2 9 6 9、配列番号 3 7 0 1、配列番号 3 7 0 2、配列番号 3 7 1 6、配列番号 3 7 1 8、配列番号 3 7 2 2、配列番号 4 6 1 8、配列番号 4 6 1 9、配列番号 4 6 2 1、配列番号 4 6 2 7、配列番号 4 6 3 0、配列番号 4 6 3 4、配列番号 4 6 3 8 または配列番号 4 6 3 9 から選択される配列を含む、項目 2 2 に記載の RNA i コンストラクト。

。

( 項目 2 4 )

前記センス鎖は、表 1、表 6 または表 8 に列記されるセンス配列から選択される配列を含む、項目 2 2 または項目 2 3 に記載の RNA i コンストラクト。

( 項目 2 5 )

前記センス鎖は、配列番号 1 0 3、配列番号 1 8 1、配列番号 2 0 5、配列番号 2 1 1、配列番号 2 4 0、配列番号 2 5 1、配列番号 3 7 8、配列番号 3 9 4、配列番号 8 1 8、配列番号 8 2 0、配列番号 9 8 8、配列番号 1 0 0 5、配列番号 1 0 5 0、配列番号 1 1 4 7、配列番号 1 1 4 8、配列番号 4 4 3、配列番号 4 9 9、配列番号 1 3 6 2、配列番号 1 3 6 4、配列番号 1 3 6 6、配列番号 1 3 7 0、配列番号 1 4 6 6、配列番号 3 0 5 0、配列番号 3 0 5 1、配列番号 3 0 6 5、配列番号 3 0 6 7、配列番号 3 0 7 1、配列番号 4 4 4 3、配列番号 4 4 4 4、配列番号 4 4 4 6、配列番号 4 4 5 2、配列番号 4 4 5 5、配列番号 4 4 5 9、配列番号 4 4 6 3 または配列番号 4 4 6 4 から選択される配列を含む、項目 2 4 に記載の RNA i コンストラクト。

( 項目 2 6 )

( a ) 前記センス鎖は、配列番号 1 8 1 の配列を含み、かつ前記アンチセンス鎖は、配列番号 1 6 8 4 の配列を含むか、

( b ) 前記センス鎖は、配列番号 2 0 5 の配列を含み、かつ前記アンチセンス鎖は、配列番号 1 7 0 8 の配列を含むか、

( c ) 前記センス鎖は、配列番号 2 1 1 の配列を含み、かつ前記アンチセンス鎖は、配列番号 1 7 1 4 の配列を含むか、

( d ) 前記センス鎖は、配列番号 2 4 0 の配列を含み、かつ前記アンチセンス鎖は、配列番号 1 7 4 3 の配列を含むか、

( e ) 前記センス鎖は、配列番号 8 2 0 の配列を含み、かつ前記アンチセンス鎖は、配列番号 2 3 2 3 の配列を含むか、

( f ) 前記センス鎖は、配列番号 1 1 4 7 の配列を含み、かつ前記アンチセンス鎖は、配列番号 2 6 5 0 の配列を含むか、

( g ) 前記センス鎖は、配列番号 1 1 4 8 の配列を含み、かつ前記アンチセンス鎖は、配列番号 2 6 5 1 の配列を含むか、

( h ) 前記センス鎖は、配列番号 1 3 6 4 の配列を含み、かつ前記アンチセンス鎖は、配列番号 2 8 6 7 の配列を含むか、

( i ) 前記センス鎖は、配列番号 1 3 6 6 の配列を含み、かつ前記アンチセンス鎖は、配列番号 2 8 6 9 の配列を含むか、または

( j ) 前記センス鎖は、配列番号 1 3 7 0 の配列を含み、かつ前記アンチセンス鎖は、配列番号 2 8 7 3 の配列を含む、項目 2 2 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の RNA i コンストラクト。

( 項目 2 7 )

表 1 ~ 1 0 のいずれか 1 つに列記される二重鎖化合物のいずれか 1 つである、項目 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の RNA i コンストラクト。

( 項目 2 8 )

D - 1 0 9 8、D - 1 1 7 6、D - 1 2 0 0、D - 1 2 0 6、D - 1 2 3 5、D - 1 2 4 6、D - 1 3 7 3、D - 1 3 8 9、D - 1 8 1 3、D - 1 8 1 5、D - 1 9 8 3、D - 2 0 0 0、D - 2 0 4 5、D - 2 1 4 2、D - 2 1 4 3、D - 1 4 3 8、D - 1 4 9 4、D - 2 3 5 7、D - 2 3 5 9、D - 2 3 6 1、D - 2 3 6 5、D - 2 4 6 1、D - 3 0 3 6、D - 3 0 3 7、D - 3 0 5 1、D - 3 0 5 3、D - 3 0 5 7、D - 3 7 7 9、D - 3 7 8 0、D - 3 7 8 2、D - 3 7 8 8、D - 3 7 9 1、D - 3 7 9 5、D - 3 7 9 9 または D - 3 8 0 0 である、項目 2 7 に記載の RNA i コンストラクト。

( 項目 2 9 )

D - 1 2 0 0、D - 1 2 0 6、D - 1 2 3 5、D - 1 8 1 5、D - 2 1 4 3、D - 2 3 5 9、D - 2 3 6 1、D - 2 3 6 5、D - 2 1 4 2、D - 1 1 7 6、D - 3 7 7 9、D - 3 7 8 2、D - 3 7 8 8、D - 3 7 9 9 または D - 3 8 0 0 である、項目 2 8 に記載の R

N A i コンストラクト。

( 項目 3 0 )

対照 R N A i コンストラクトとインキュベートされた肝臓細胞における A S G R 1 発現レベルと比較して、前記 R N A i コンストラクトとのインキュベーション後の肝臓細胞における A S G R 1 の発現レベルを低減する、項目 1 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の R N A i コンストラクト。

( 項目 3 1 )

前記肝臓細胞は、H e p 3 B 細胞、H e p G 2 細胞またはヒト初代肝細胞である、項目 3 0 に記載の R N A i コンストラクト。

( 項目 3 2 )

インビトロの H e p 3 B 細胞において、5 n M で A S G R 1 発現の少なくとも 4 5 % を阻害する、項目 1 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の R N A i コンストラクト。

( 項目 3 3 )

約 1 0 n M 未満の I C 5 0 で H e p 3 B 細胞における A S G R 1 発現を阻害する、項目 1 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の R N A i コンストラクト。

( 項目 3 4 )

約 1 n M 未満の I C 5 0 で H e p 3 B 細胞における A S G R 1 発現を阻害する、項目 1 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の R N A i コンストラクト。

( 項目 3 5 )

リガンドをさらに含む、項目 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の R N A i コンストラクト。

( 項目 3 6 )

前記リガンドは、コレステロール部分、ビタミン、ステロイド、胆汁酸、葉酸部分、脂肪酸、炭水化物、グリコシドまたは抗体もしくはその抗原結合断片を含む、項目 3 5 に記載の R N A i コンストラクト。

( 項目 3 7 )

前記リガンドは、前記 R N A i コンストラクトの肝細胞への送達を標的化する、項目 3 5 に記載の R N A i コンストラクト。

( 項目 3 8 )

前記リガンドは、ヒト A S G R 1 に特異的に結合するモノクローナル抗体またはその抗原結合断片を含む、項目 3 7 に記載の R N A i コンストラクト。

( 項目 3 9 )

前記モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、システインアミノ酸による少なくとも 1 つのアミノ酸の置換を含み、前記センス鎖は、前記システインアミノ酸の側鎖を介して前記モノクローナル抗体またはその抗原結合断片に共有結合的に結合される、項目 3 8 に記載の R N A i コンストラクト。

( 項目 4 0 )

前記リガンドは、ガラクトース、ガラクトサミンまたは N - アセチル - ガラクトサミンを含む、項目 3 5 に記載の R N A i コンストラクト。

( 項目 4 1 )

前記リガンドは、多価ガラクトース部分または多価 N - アセチル - ガラクトサミン部分を含む、項目 4 0 に記載の R N A i コンストラクト。

( 項目 4 2 )

前記多価ガラクトース部分または前記多価 N - アセチル - ガラクトサミン部分は、三価または四価である、項目 4 1 に記載の R N A i コンストラクト。

( 項目 4 3 )

前記リガンドは、必要に応じてリンカーを介して、前記センス鎖に共有結合的に結合される、項目 3 5 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の R N A i コンストラクト。

( 項目 4 4 )

前記リガンドは、前記センス鎖の 3 ' 末端または 5 ' 末端に共有結合的に結合される、



項目 4 3 に記載の R N A i コンストラクト。

( 項目 4 5 )

項目 1 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の R N A i コンストラクトと、薬学的に許容される担体、賦形剤または希釈剤とを含む医薬組成物。

( 項目 4 6 )

A S G R 1 の発現の低減を、それを必要とする患者において行う方法であって、項目 1 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の R N A i コンストラクトを前記患者に投与することを含む方法。

( 項目 4 7 )

肝細胞における A S G R 1 の発現レベルは、前記 R N A i コンストラクトを受容していない患者の A S G R 1 発現レベルと比較して、前記 R N A i コンストラクトの投与後の前記患者において低減される、項目 4 6 に記載の方法。

( 項目 4 8 )

前記患者は、冠動脈疾患と診断されるか、または冠動脈疾患のリスクを有する、項目 4 6 に記載の方法。

( 項目 4 9 )

前記患者は、非 H D L コレステロールの上昇したレベルを有する、項目 4 6 に記載の方法。

( 項目 5 0 )

前記患者は、心筋梗塞の病歴を有する、項目 4 6 に記載の方法。

( 項目 5 1 )

非 H D L コレステロールの低減を、それを必要とする患者において行う方法であって、項目 1 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の R N A i コンストラクトを前記患者に投与することを含む方法。

( 項目 5 2 )

前記非 H D L コレステロールは、L D L コレステロールである、項目 5 1 に記載の方法。

( 項目 5 3 )

心血管疾患の治療または予防を、それを必要とする患者において行う方法であって、項目 1 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の R N A i コンストラクトを前記患者に投与することを含む方法。

( 項目 5 4 )

前記心血管疾患は、冠動脈疾患または心筋梗塞である、項目 5 3 に記載の方法。

( 項目 5 5 )

心筋梗塞のリスクの低減を、それを必要とする患者において行う方法であって、項目 1 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の R N A i コンストラクトを前記患者に投与することを含む方法。

( 項目 5 6 )

前記患者は、冠動脈疾患と診断される、項目 5 5 に記載の方法。

( 項目 5 7 )

前記患者は、非 H D L コレステロールの上昇したレベルを有する、項目 5 5 に記載の方法。

( 項目 5 8 )

前記 R N A i コンストラクトは、非経口の投与経路を介して前記患者に投与される、項目 4 6 ~ 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 5 9 )

前記非経口の投与経路は、静脈内または皮下である、項目 5 8 に記載の方法。

( 項目 6 0 )

非 H D L コレステロールの低減を、それを必要とする患者において行う方法における使用のための、項目 1 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の R N A i コンストラクト。

( 項目 6 1 )

前記非HDLコレステロールは、LDLコレステロールである、項目60に記載のRNAiコンストラクト。

( 項目 6 2 )

心血管疾患の治療または予防を、それを必要とする患者において行う方法における使用のための、項目1～44のいずれか一項に記載のRNAiコンストラクト。

( 項目 6 3 )

前記心血管疾患は、冠動脈疾患または心筋梗塞である、項目62に記載のRNAiコンストラクト。

( 項目 6 4 )

心筋梗塞のリスクの低減を、それを必要とする患者において行う方法における使用のための、項目1～44のいずれか一項に記載のRNAiコンストラクト。

( 項目 6 5 )

前記患者は、冠動脈疾患と診断される、項目64にRNAiコンストラクト。

( 項目 6 6 )

前記患者は、非HDLコレステロールの上昇したレベルを有する、項目64に記載のRNAiコンストラクト。

( 項目 6 7 )

非HDLコレステロールの低減を、それを必要とする患者において行うための医薬の調製における、項目1～44のいずれか一項に記載のRNAiコンストラクトの使用。

( 項目 6 8 )

前記非HDLコレステロールは、LDLコレステロールである、項目67に記載の使用。

( 項目 6 9 )

心血管疾患の治療または予防を、それを必要とする患者において行うための医薬の調製における、項目1～44のいずれか一項に記載のRNAiコンストラクトの使用。

( 項目 7 0 )

前記心血管疾患は、冠動脈疾患または心筋梗塞である、項目69に記載の使用。

( 項目 7 1 )

心筋梗塞のリスクの低減を、それを必要とする患者において行うための医薬の調製における、項目1～44のいずれか一項に記載のRNAiコンストラクトの使用。

( 項目 7 2 )

前記患者は、冠動脈疾患と診断される、項目71に記載の使用。

( 項目 7 3 )

前記患者は、非HDLコレステロールの上昇したレベルを有する、項目71に記載の使用。