

【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 12 N 15/113 (2010.01)

A 61 K 48/00 (2006.01)

A 61 K 31/7105 (2006.01)

【F I】

C 12 N 15/113 Z N A Z

A 61 K 48/00

A 61 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、配列番号2651の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。

【請求項2】

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、配列番号2650、配列番号2323、配列番号2321、配列番号2867、配列番号2865、配列番号2869、配列番号1606、配列番号1684、配列番号1708、配列番号1714、配列番号1743、配列番号1754、配列番号1881、配列番号1897、配列番号2491、配列番号2508、配列番号2553、配列番号1946、配列番号2002、配列番号2873、配列番号2969、配列番号3701、配列番号3702、配列番号3716、配列番号3718、配列番号3722、配列番号4618、配列番号4619、配列番号4621、配列番号4627、配列番号4630、配列番号4634、配列番号4638または配列番号4639から選択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。

【請求項3】

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、請求項1または2に記載のRNAiコンストラクト。

【請求項4】

前記二重鎖領域は、約19～約21塩基対長である、請求項3に記載のRNAi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 RNAi 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 RNAi 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 RNAi 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 RNAi コンストラクト。

【請求項 9】

1 ~ 4 個の不対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 RNAi 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 個の不対ヌクレオチドを有する、請求項 9 に記載の RNAi 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 RNAi 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 RNAi 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 RNAi 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 RNAi 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 RNAi 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 RNAi 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 RNAi 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 RNAi 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 RNAi コンストラクト。

【請求項 2 0】

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 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の RNAi コンストラクト。

【請求項 2 1】

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 2 0 に記載の RNAi コンストラクト。

【請求項 2 2】

(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 2 0 または 2 1 に記載の RNAi コンストラクト。

【請求項 2 3】

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 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の RNAi 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 RNA 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 RNA 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 RNA 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 RNA 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 RNA 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 RNA 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 RNA 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 RNA 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 RNA 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 RNA 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個の不対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個の不対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12)

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' - dTdT - 3' ジヌクレオチドを含む、項目9~11のいずれか一項に記載のRNAiコンストラクト。

(項目13)

少なくとも1つの修飾ヌクレオチドを含む、項目1~12のいずれか一項に記載のRNAiコンストラクト。

(項目14)

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13に記載のRNAiコンストラクト。

(項目15)

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13に記載のRNAiコンストラクト。

(項目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' - 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15に記載のRNAiコンストラクト。

(項目17)

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13に記載のRNAiコンストラクト。

(項目18)

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17に記載のRNAiコンストラクト。

(項目19)

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1~18のいずれか一項に記載のRNAiコンストラクト。

(項目20)

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19に記載のRNAiコンストラクト。

(項目21)

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19に記載のRNAiコンストラクト。

(項目22)

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1~21のいずれか一項に記載のRNAiコンストラクト。

(項目23)

前記アンチセンス鎖は、配列番号1606、配列番号1684、配列番号1708、配列番号1714、配列番号1743、配列番号1754、配列番号1881、配列番号1897、配列番号2321、配列番号2323、配列番号2491、配列番号2508、配列番号2553、配列番号2650、配列番号2651、配列番号1946、配列番号2002、配列番号2865、配列番号2867、配列番号2869、配列番号2873、配列番号2969、配列番号3701、配列番号3702、配列番号3716、配列番号3718、配列番号3722、配列番号4618、配列番号4619、配列番号4621、配列番号4627、配列番号4630、配列番号4634、配列番号4638または配列番号4639から選択される配列を含む、項目22に記載のRNAiコンストラクト。

。

(項目24)

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22または項目23に記載のRNAiコンストラクト。

(項目25)

前記センス鎖は、配列番号103、配列番号181、配列番号205、配列番号211、配列番号240、配列番号251、配列番号378、配列番号394、配列番号818、配列番号820、配列番号988、配列番号1005、配列番号1050、配列番号1147、配列番号1148、配列番号443、配列番号499、配列番号1362、配列番号1364、配列番号1366、配列番号1370、配列番号1466、配列番号3050、配列番号3051、配列番号3065、配列番号3067、配列番号3071、配列番号4443、配列番号4444、配列番号4446、配列番号4452、配列番号4455、配列番号4459、配列番号4463または配列番号4464から選択される配列を含む、項目24に記載のRNAiコンストラクト。

(項目26)

(a) 前記センス鎖は、配列番号181の配列を含み、かつ前記アンチセンス鎖は、配列番号1684の配列を含むか、

(b) 前記センス鎖は、配列番号205の配列を含み、かつ前記アンチセンス鎖は、配列番号1708の配列を含むか、

(c) 前記センス鎖は、配列番号211の配列を含み、かつ前記アンチセンス鎖は、配列番号1714の配列を含むか、

(d) 前記センス鎖は、配列番号240の配列を含み、かつ前記アンチセンス鎖は、配列番号1743の配列を含むか、

(e) 前記センス鎖は、配列番号820の配列を含み、かつ前記アンチセンス鎖は、配列番号2323の配列を含むか、

(f) 前記センス鎖は、配列番号1147の配列を含み、かつ前記アンチセンス鎖は、配列番号2650の配列を含むか、

(g) 前記センス鎖は、配列番号1148の配列を含み、かつ前記アンチセンス鎖は、配列番号2651の配列を含むか、

(h) 前記センス鎖は、配列番号1364の配列を含み、かつ前記アンチセンス鎖は、配列番号2867の配列を含むか、

(i) 前記センス鎖は、配列番号1366の配列を含み、かつ前記アンチセンス鎖は、配列番号2869の配列を含むか、または

(j) 前記センス鎖は、配列番号1370の配列を含み、かつ前記アンチセンス鎖は、配列番号2873の配列を含む、項目22～25のいずれか一項に記載のRNAiコンストラクト。

(項目27)

表1～10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1～26のいずれか一項に記載のRNAiコンストラクト。

(項目28)

D - 1098、D - 1176、D - 1200、D - 1206、D - 1235、D - 1246、D - 1373、D - 1389、D - 1813、D - 1815、D - 1983、D - 2000、D - 2045、D - 2142、D - 2143、D - 1438、D - 1494、D - 2357、D - 2359、D - 2361、D - 2365、D - 2461、D - 3036、D - 3037、D - 3051、D - 3053、D - 3057、D - 3779、D - 3780、D - 3782、D - 3788、D - 3791、D - 3795、D - 3799またはD - 3800である、項目27に記載のRNAiコンストラクト。

(項目29)

D - 1200、D - 1206、D - 1235、D - 1815、D - 2143、D - 22359、D - 2361、D - 2365、D - 2142、D - 1176、D - 3779、D - 3782、D - 3788、D - 3799またはD - 3800である、項目28に記載のR

N A i コンストラクト。(項目30)

対照RNAi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ASGR1発現レベルと比較して、前記RNAi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ASGR1の発現レベルを低減する、項目1～29のいずれか一項に記載のRNAiコンストラクト。

(項目31)

前記肝臓細胞は、Hep3B細胞、HepG2細胞またはヒト初代肝細胞である、項目30に記載のRNAiコンストラクト。

(項目32)

インビトロのHep3B細胞において、5nMでASGR1発現の少なくとも45%を阻害する、項目1～29のいずれか一項に記載のRNAiコンストラクト。

(項目33)

約10nM未満のIC50でHep3B細胞におけるASGR1発現を阻害する、項目1～29のいずれか一項に記載のRNAiコンストラクト。

(項目34)

約1nM未満のIC50でHep3B細胞におけるASGR1発現を阻害する、項目1～29のいずれか一項に記載のRNAiコンストラクト。

(項目35)

リガンドをさらに含む、項目1～34のいずれか一項に記載のRNAiコンストラクト。

(項目36)

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35に記載のRNAiコンストラクト。

(項目37)

前記リガンドは、前記RNAiコンストラクトの肝細胞への送達を標的化する、項目35に記載のRNAiコンストラクト。

(項目38)

前記リガンドは、ヒトASGR1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37に記載のRNAiコンストラクト。

(項目39)

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38に記載のRNAiコンストラクト。

(項目40)

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35に記載のRNAiコンストラクト。

(項目41)

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40に記載のRNAiコンストラクト。

(項目42)

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41に記載のRNAiコンストラクト。

(項目43)

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35～42のいずれか一項に記載のRNAiコンストラクト。

(項目44)

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61)

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62)

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63)

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64)

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65)

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66)

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67)

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68)

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69)

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70)

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71)

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72)

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73)

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。