

【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7年6月9日(2025.6.9)

【国際公開番号】WO2022/256395
 【公表番号】特表2024-522996(P2024-522996A)
 【公表日】令和6年6月25日(2024.6.25)
 【年通号数】公開公報(特許)2024-117
 【出願番号】特願2023-574480(P2023-574480)
 【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/113(2010.01)
 A 6 1 K 31/713(2006.01)
 A 6 1 K 48/00(2006.01)
 A 6 1 P 1/16(2006.01)
 A 6 1 P 3/04(2006.01)
 A 6 1 P 29/00(2006.01)
 A 6 1 P 37/06(2006.01)
 A 6 1 P 43/00(2006.01)
 A 6 1 K 47/54(2017.01)
 G 0 1 N 33/68(2006.01)

20

【F I】

C 1 2 N 15/113 1 3 0 Z
 A 6 1 K 31/713 Z N A
 A 6 1 K 48/00
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 43/00 1 0 5
 A 6 1 K 47/54
 G 0 1 N 33/68

30

【手続補正書】

【提出日】令和7年5月30日(2025.5.30)

【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】

40

【請求項1】

細胞内のパタチン様ホスホリパーゼドメイン含有3(PNPLA3)の発現を阻害するための二本鎖リボ核酸(dsRNA)剤、または薬学的に許容されるその塩であって、前記dsRNA剤、または薬学的に許容されるその塩は、二本鎖領域を形成するセンス鎖およびアンチセンス鎖を含み、

a) 前記センス鎖は配列番号1のヌクレオチド687~709、1738~1760、1182~1204、1201~1223、または2186~2208のヌクレオチド配列のいずれか一つと、3ヌクレオチド以下だけ異なる少なくとも15個の連続するヌクレオチドを含み、前記アンチセンス鎖は、配列番号2の対応するヌクレオチド配列から少なくとも15個の連続するヌクレオチドを含む、

50

b) 前記アンチセンス鎖は、PNPLA3をコードするmRNAに対する相補性領域を含み、前記相補性領域は、表2、3、6、および7のいずれか一つのアンチセンスヌクレオチド配列のいずれか一つと3ヌクレオチド以下だけ異なる少なくとも15個の連続するヌクレオチドを含む、または、

c) 前記センス鎖は、配列番号1のヌクレオチド187~209、214~238、219~245、283~305、351~379、361~391、395~419、416~439、472~494、483~506、570~598、618~649、631~654、636~659、640~662、643~677、676~710、740~772、782~805、803~825、810~842、864~905、905~927、910~934、919~942、953~983、1062~1087、1069~1097、1078~1108、1094~112、1164~1187、1170~1199、1180~1212、1196~1224、1234~1262、1259~1297、1278~1318、1326~1351、1382~1411、1518~1545、1543~1568、1549~1574、1575~1597、1621~1643、1644~1692、1676~1700、1712~1734、1719~1745、1733~1778、1733~1760、1739~1770、1749~1778、1829~1856、1865~1890、1900~1925、2076~2098、2121~2148、2175~2208、または2243~2265のヌクレオチド配列のいずれか一つと、3ヌクレオチド以下だけ異なる少なくとも15個の連続するヌクレオチドを含み、前記アンチセンス鎖は、配列番号2の対応するヌクレオチド配列から少なくとも15個の連続するヌクレオチドを含む、

10

20

dsRNA剤、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項2】

a) 前記アンチセンス鎖が、AD-1526902.2、AD-1526891.3、AD-1526820.3、AD-1526960.2、およびAD-1526996.2からなる群から選択される薬剤のアンチセンス鎖ヌクレオチド配列のいずれか一つと3ヌクレオチド以下だけ異なる少なくとも15個の連続するヌクレオチドを含む、または、

b) 前記センス鎖および前記アンチセンス鎖が、AD-1526902.2、AD-1526891.3、AD-1526820.3、およびAD-1526960.2からなる群から選択される薬剤のセンス鎖およびアンチセンス鎖ヌクレオチド配列のいずれか一つと3ヌクレオチド以下だけ異なる少なくとも15個の連続するヌクレオチドを含む、請求項1に記載のdsRNA剤、または薬学的に許容されるその塩。

30

【請求項3】

前記センス鎖のすべてのヌクレオチドおよび前記アンチセンス鎖のすべてのヌクレオチドがヌクレオチド修飾を含む、請求項1に記載のdsRNA剤、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項4】

前記ヌクレオチド修飾のうちの少なくとも一つが、デオキシ-ヌクレオチド修飾、3'-末端デオキシチミン(dT)ヌクレオチド修飾、2'-O-メチルヌクレオチド修飾、2'-フルオロヌクレオチド修飾、2'-デオキシヌクレオチド修飾、ロックヌクレオチド修飾、アンロックヌクレオチド修飾、立体配座的に制限されたヌクレオチド修飾、拘束されたエチルヌクレオチド修飾、脱塩基ヌクレオチド修飾、2'-アミノヌクレオチド修飾、2'-O-アリルヌクレオチド修飾、2'-C-アルキルヌクレオチド修飾、2'-ヒドロキシヌクレオチド修飾、2'-メトキシエチルヌクレオチド修飾、2'-O-アルキルヌクレオチド修飾、モルホリノヌクレオチド修飾、ホスホラミデートヌクレオチド修飾、ヌクレオチド修飾を含む非天然の塩基、テトラヒドロピランヌクレオチド修飾、1,5-アンヒドロヘキシトールヌクレオチド修飾、シクロヘキセニルヌクレオチド修飾、ホスホロチオエート基修飾を含むヌクレオチド、メチルホスホネート基修飾を含むヌクレオチド、5'-ホスフェー修飾を含むヌクレオチド、5'-ホスフェート模倣修飾を含むヌクレオチド、熱不安定化ヌクレオチド修飾、グリコールヌクレオチド(GNA)修飾、2'ホ

40

50

スフェート修飾を含むヌクレオチド、および 2 - O - (N - メチルアセトアミド) ヌクレオチド修飾、ならびにそれらの組み合わせ、からなる群から選択される、請求項 3 に記載の dsRNA 剤、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 5】

前記二本鎖領域が、19 ~ 30 ヌクレオチド対の長さである、請求項 1 に記載の dsRNA 剤、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 6】

各鎖が独立して、30 ヌクレオチド以下の長さである、請求項 1 に記載の dsRNA 剤、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 7】

少なくとも一方の鎖が、少なくとも 1 ヌクレオチドの 3' オーバーハングを含む、請求項 1 に記載の dsRNA 剤、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 8】

リガンドをさらに含む、請求項 1 に記載の dsRNA 剤、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 9】

前記リガンドが、前記 dsRNA 剤、または薬学的に許容されるその塩の前記センス鎖の 3' 末端にコンジュゲートされる、請求項 1 に記載の dsRNA 剤、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 10】

前記リガンドが、N - アセチルガラクトサミン (GalNAc) 誘導体を含む、請求項 8 に記載の dsRNA 剤、または薬学的に許容されるその塩。

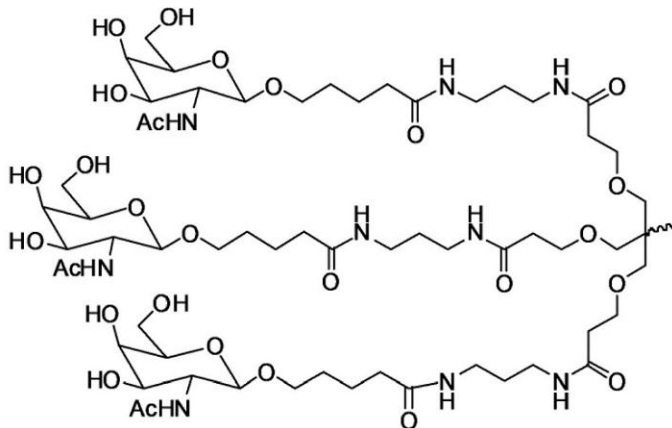
【請求項 11】

前記リガンドが、一価、二価、または三価の分枝リンカーを介して結合した一つまたは複数の GalNAc 誘導体を含む、請求項 8 に記載の dsRNA 剤、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 12】

前記リガンドが、以下を含む、請求項 10 に記載の dsRNA 剤、または薬学的に許容されるその塩。

【化 1】



【請求項 13】

前記 dsRNA 剤、または薬学的に許容されるその塩が、以下の図に示すように前記リガンドにコンジュゲートされ、

10

20

30

40

50

識するか、または通例の実験のみを使用して確認することができるであろう。こうした均等物は、添付の特許請求の範囲に包含されることを意図する。

本開示は例えば以下を提供する：

[項 1]

細胞内のパタチン様ホスホリパーゼドメイン含有3 (P N P L A 3) の発現を阻害するための二本鎖リボ核酸 (d s R N A) 剤であって、前記 d s R N A 剤は、二本鎖領域を形成するセンス鎖およびアンチセンス鎖を含み、前記アンチセンス鎖は、 P N P L A 3 をコードする m R N A に対する相補性領域を含み、前記相補性領域は、表 2、3、6、および 7 のいずれか一つのアンチセンスヌクレオチド配列のいずれか一つと 3 ヌクレオチド以下だけ異なる少なくとも 15 個の連続するヌクレオチドを含む、 d s R N A 剤。

10

[項 2]

細胞内のパタチン様ホスホリパーゼドメイン含有3 (P N P L A 3) の発現を阻害するための二本鎖リボ核酸 (d s R N A) 剤であって、前記 d s R N A 剤は、二本鎖領域を形成するセンス鎖およびアンチセンス鎖を含み、前記センス鎖は、配列番号 1 のヌクレオチド 1 8 7 ~ 2 0 9、2 1 4 ~ 2 3 8、2 1 9 ~ 2 4 5、2 8 3 ~ 3 0 5、3 5 1 ~ 3 7 9、3 6 1 ~ 3 9 1、3 9 5 ~ 4 1 9、4 1 6 ~ 4 3 9、4 7 2 ~ 4 9 4、4 8 3 ~ 5 0 6、5 7 0 ~ 5 9 8、6 1 8 ~ 6 4 9、6 3 1 ~ 6 5 4、6 3 6 ~ 6 5 9、6 4 0 ~ 6 6 2、6 4 3 ~ 6 7 7、6 7 6 ~ 7 1 0、7 4 0 ~ 7 7 2、7 8 2 ~ 8 0 5、8 0 3 ~ 8 2 5、8 1 0 ~ 8 4 2、8 6 4 ~ 9 0 5、9 0 5 ~ 9 2 7、9 1 0 ~ 9 3 4、9 1 9 ~ 9 4 2、9 5 3 ~ 9 8 3、1 0 6 2 ~ 1 0 8 7、1 0 6 9 ~ 1 0 9 7、1 0 7 8 ~ 1 1 0 8、1 0 9 4 ~ 1 1 2、1 1 6 4 ~ 1 1 8 7、1 1 7 0 ~ 1 1 9 9、1 1 8 0 ~ 1 2 1 2、1 1 9 6 ~ 1 2 2 4、1 2 3 4 ~ 1 2 6 2、1 2 5 9 ~ 1 2 9 7、1 2 7 8 ~ 1 3 1 8、1 3 2 6 ~ 1 3 5 1、1 3 8 2 ~ 1 4 1 1、1 5 1 8 ~ 1 5 4 5、1 5 4 3 ~ 1 5 6 8、1 5 4 9 ~ 1 5 7 4、1 5 7 5 ~ 1 5 9 7、1 6 2 1 ~ 1 6 4 3、1 6 4 4 ~ 1 6 9 2、1 6 7 6 ~ 1 7 0 0、1 7 1 2 ~ 1 7 3 4、1 7 1 9 ~ 1 7 4 5、1 7 3 3 ~ 1 7 7 8、1 7 3 3 ~ 1 7 6 0、1 7 3 9 ~ 1 7 7 0、1 7 4 9 ~ 1 7 7 8、1 8 2 9 ~ 1 8 5 6、1 8 6 5 ~ 1 8 9 0、1 9 0 0 ~ 1 9 2 5、2 0 7 6 ~ 2 0 9 8、2 1 2 1 ~ 2 1 4 8、2 1 7 5 ~ 2 2 0 8、または 2 2 4 3 ~ 2 2 6 5 のヌクレオチド配列のいずれか一つと、3 ヌクレオチド以下だけ異なる少なくとも 15 個の連続するヌクレオチドを含み、前記アンチセンス鎖は、配列番号 2 の対応するヌクレオチド配列から少なくとも 15 個の連続するヌクレオチドを含む、 d s R N A 剤。

20

30

[項 3]

細胞内のパタチン様ホスホリパーゼドメイン含有3 (P N P L A 3) の発現を阻害するための二本鎖リボ核酸 (d s R N A) 剤であって、前記 d s R N A 剤は、二本鎖領域を形成するセンス鎖およびアンチセンス鎖を含み、前記センス鎖は、配列番号 1 のヌクレオチド 6 8 7 ~ 7 0 9、1 1 8 2 ~ 1 2 0 4、1 2 0 1 ~ 1 2 2 3、1 7 3 8 ~ 1 7 6 0、または 2 1 8 6 ~ 2 2 0 8 のヌクレオチド配列のいずれか一つと 3 ヌクレオチド以下だけ異なる少なくとも 15 個の連続するヌクレオチドを含み、前記アンチセンス鎖は、配列番号 2 の対応するヌクレオチド配列から少なくとも 15 個の連続するヌクレオチドを含む、 d s R N A 剤。

40

[項 4]

前記アンチセンス鎖が、 A D - 1 5 2 6 9 0 2 . 2、A D - 1 5 2 6 8 9 1 . 3、A D - 1 5 2 6 8 2 0 . 3、A D - 1 5 2 6 9 6 0 . 2、および A D - 1 5 2 6 9 9 6 . 2 からなる群から選択される薬剤のアンチセンス鎖ヌクレオチド配列のいずれか一つと 3 ヌクレオチド以下だけ異なる少なくとも 15 個の連続するヌクレオチドを含む、項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の d s R N A 剤。

[項 5]

前記アンチセンス鎖が、 A D - 1 5 2 6 9 0 2 . 2、A D - 1 5 2 6 8 9 1 . 3、A D - 1 5 2 6 8 2 0 . 3、および A D - 1 5 2 6 9 6 0 . 2 からなる群から選択される薬剤のアンチセンス鎖ヌクレオチド配列のいずれか一つと 3 ヌクレオチド以下だけ異なる少な

50

くとも 15 個の連続するヌクレオチドを含む、項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

[項 6]

前記アンチセンス鎖が、AD - 1526902 . 2、AD - 1526891 . 3、AD - 1526820 . 3、および AD - 1526960 . 2 からなる群から選択される薬剤のアンチセンス鎖ヌクレオチド配列のいずれか一つと二ヌクレオチド以下だけ異なる少なくとも 15 個の連続するヌクレオチドを含む、項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

[項 7]

前記アンチセンス鎖が、AD - 1526902 . 2、AD - 1526891 . 3、AD - 1526820 . 3、および AD - 1526960 . 2 からなる群から選択される薬剤のアンチセンス鎖ヌクレオチド配列のいずれか一つと一ヌクレオチド以下だけ異なる、少なくとも 15 個の連続するヌクレオチドを含む、項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

10

[項 8]

前記センス鎖および前記アンチセンス鎖が、AD - 1526902 . 2、AD - 1526891 . 3、AD - 1526820 . 3、および AD - 1526960 . 2 からなる群から選択される薬剤のセンス鎖およびアンチセンス鎖ヌクレオチド配列のいずれか一つと 3 ヌクレオチド以下だけ異なる少なくとも 15 個の連続するヌクレオチドを含む、項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

20

[項 9]

前記センス鎖および前記アンチセンス鎖が、AD - 1526902 . 2、AD - 1526891 . 3、AD - 1526820 . 3、および AD - 1526960 . 2 からなる群から選択される薬剤のセンス鎖およびアンチセンス鎖ヌクレオチド配列のいずれか一つと二ヌクレオチド以下だけ異なる少なくとも 15 個の連続するヌクレオチドを含む、項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

[項 10]

前記センス鎖および前記アンチセンス鎖が、AD - 1526902 . 2、AD - 1526891 . 3、AD - 1526820 . 3、および AD - 1526960 . 2 からなる群から選択される薬剤のセンス鎖およびアンチセンス鎖ヌクレオチド配列のいずれか一つと一ヌクレオチド以下だけ異なる少なくとも 15 個の連続するヌクレオチドを含む、項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

30

[項 11]

前記センス鎖および前記アンチセンス鎖が、AD - 1526902 . 2、AD - 1526891 . 3、AD - 1526820 . 3、および AD - 1526960 . 2 からなる群から選択される薬剤のセンス鎖およびアンチセンス鎖ヌクレオチド配列を含む、項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

[項 12]

前記センス鎖および前記アンチセンス鎖が、AD - 1526902 . 2、AD - 1526891 . 3、AD - 1526820 . 3、および AD - 1526960 . 2 からなる群から選択される薬剤のセンス鎖およびアンチセンス鎖ヌクレオチド配列からなる、項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

40

[項 13]

前記 dsRNA 剤が、少なくとも一つの修飾ヌクレオチドを含む、項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

[項 14]

前記センス鎖の実質的にすべてのヌクレオチド；前記アンチセンス鎖の実質的にすべてのヌクレオチドが修飾ヌクレオチドであり；または前記センス鎖の実質的にすべてのヌクレオチドおよび前記アンチセンス鎖の実質的にすべてのヌクレオチドが修飾ヌクレオチドである、項 13 に記載の dsRNA 剤。

50

[項 1 5]

前記センス鎖のすべてのヌクレオチドが修飾ヌクレオチドであり；前記アンチセンス鎖のすべてのヌクレオチドが修飾ヌクレオチドであり；または前記センス鎖のすべてのヌクレオチドおよび前記アンチセンス鎖のすべてのヌクレオチドが修飾ヌクレオチドである、項 1 4 に記載の d s R N A 剤。

[項 1 6]

前記修飾ヌクレオチドのうち少なくとも一つが、デオキシ - ヌクレオチド、3' - 末端デオキシチミン (d T) ヌクレオチド、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、2' - デオキシ修飾ヌクレオチド、ロックヌクレオチド、アンロックヌクレオチド、立体配座的に制限されたヌクレオチド、拘束されたエチルヌクレオチド、脱塩基ヌクレオチド、2' - アミノ修飾ヌクレオチド、2' - O - アリル修飾ヌクレオチド、2' - C - アルキル修飾ヌクレオチド、2' - ヒドロキシ修飾ヌクレオチド、2' - メトキシエチル修飾ヌクレオチド、2' - O - アルキル修飾ヌクレオチド、モルホリノヌクレオチド、ホスホラミデート、ヌクレオチドを含む非天然の塩基、テトラヒドロピラン修飾ヌクレオチド、1, 5 - アンヒドロヘキシトール修飾ヌクレオチド、シクロヘキセニル修飾ヌクレオチド、ホスホロチオエート基を含むヌクレオチド、メチルホスホネート基を含むヌクレオチド、5' - ホスフェートを含むヌクレオチド、5' - ホスフェート模倣体を含むヌクレオチド、熱不安定化ヌクレオチド、グリコール修飾ヌクレオチド (G N A)、2' ホスフェートを含むヌクレオチド、および 2 - O - (N - メチルアセトアミド) 修飾ヌクレオチド、ならびにそれらの組み合わせ、からなる群から選択される、項 1 3 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の d s R N A 剤。

[項 1 7]

前記修飾ヌクレオチドが、L N A 修飾ヌクレオチド、H N A 修飾ヌクレオチド、C e N A 修飾ヌクレオチド、2' - メトキシエチル修飾ヌクレオチド、2' - O - アルキル修飾ヌクレオチド、2' - O - アリル修飾ヌクレオチド、2' - C - アリル修飾ヌクレオチド、2' - フルオロ修飾ヌクレオチド、2' - デオキシ修飾ヌクレオチド、2' - ヒドロキシル修飾ヌクレオチド、2' - O - メチル修飾ヌクレオチド、2' - ハロ修飾ヌクレオチド、およびグリコール；修飾ヌクレオチド、ならびにそれらの組み合わせからなる群から選択される、項 1 3 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の d s R N A 剤。

[項 1 8]

前記修飾ヌクレオチドの少なくとも一つが、デオキシ - ヌクレオチド、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、2' - デオキシ修飾ヌクレオチド、グリコール修飾ヌクレオチド (G N A)、2' ホスフェートを含むヌクレオチド、ビニル - ホスホネートヌクレオチド、およびそれらの組合せからなる群から選択される、項 1 3 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の d s R N A 。

[項 1 9]

前記修飾ヌクレオチドの少なくとも一つが、熱不安定化ヌクレオチド修飾である、項 1 3 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の d s R N A 。

[項 2 0]

前記熱不安定化ヌクレオチド修飾が、脱塩基修飾；二本鎖の対向するヌクレオチドとのミスマッチ；ならびに不安定化糖修飾、2' - デオキシ修飾、非環状ヌクレオチド、アンロック核酸 (U N A)、およびグリセロール核酸 (G N A) からなる群から選択される、項 1 9 に記載の d s R N A 。

[項 2 1]

前記二本鎖領域が、1 9 ~ 3 0 ヌクレオチド対の長さである、項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の d s R N A 剤。

[項 2 2]

前記二本鎖領域が、1 9 ~ 2 5 ヌクレオチド対の長さである、項 2 1 に記載の d s R N A 剤。

[項 2 3]

10

20

30

40

50

前記二本鎖領域が、19～23ヌクレオチド対の長さである、項21に記載のdsRNA剤。

[項24]

前記二本鎖領域が、23～27ヌクレオチド対の長さである、項21に記載のdsRNA剤。

[項25]

前記二本鎖領域が、21～23ヌクレオチド対の長さである、項21に記載のdsRNA剤。

[項26]

各鎖が独立して、30ヌクレオチド以下の長さである、項1～25のいずれか一項に記載のdsRNA剤。 10

[項27]

前記センス鎖が、21ヌクレオチドの長さであり、前記アンチセンス鎖が、23ヌクレオチドの長さである、項1～26のいずれか一項に記載のdsRNA剤。

[項28]

前記相補性領域が、少なくとも17ヌクレオチドの長さである、項1～27のいずれか一項に記載のdsRNA剤。

[項29]

前記相補性領域が、19～23ヌクレオチドの長さである、項1～27のいずれか一項に記載のdsRNA剤。 20

[項30]

前記相補性領域が、19ヌクレオチドの長さである、項1～28のいずれか一項に記載のdsRNA剤。

[項31]

少なくとも一方の鎖が、少なくとも1ヌクレオチドの3'オーバーハングを含む、項1～30のいずれか一項に記載のdsRNA剤。

[項32]

少なくとも一方の鎖が、少なくとも2ヌクレオチドの3'オーバーハングを含む、項1～30のいずれか一項に記載のdsRNA剤。

[項33]

リガンドをさらに含む、項1～32のいずれか一項に記載のdsRNA剤。 30

[項34]

前記リガンドが、前記dsRNA剤の前記センス鎖の3'末端にコンジュゲートされる、項33に記載のdsRNA剤。

[項35]

前記リガンドが、N-アセチルガラクトサミン(GalNAc)誘導体を含む、項33または34に記載のdsRNA剤。

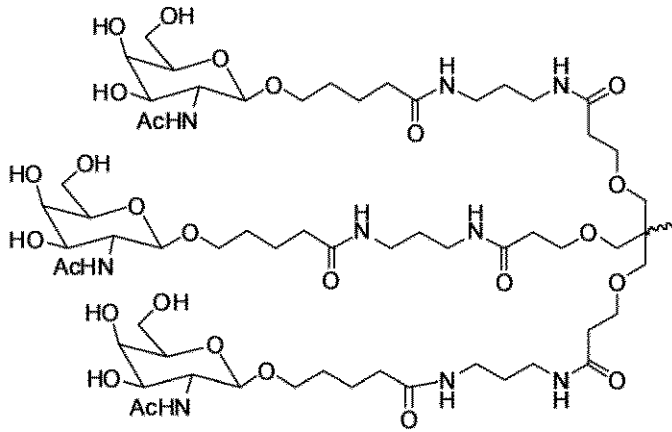
[項36]

前記リガンドが、一価、二価、または三価の分枝リンカーを介して結合した一つまたは複数のGalNAc誘導体を含む、項33～35のいずれか一項に記載のdsRNA剤。 40

[項37]

前記リガンドが、以下を含む、項35または36に記載のdsRNA剤。

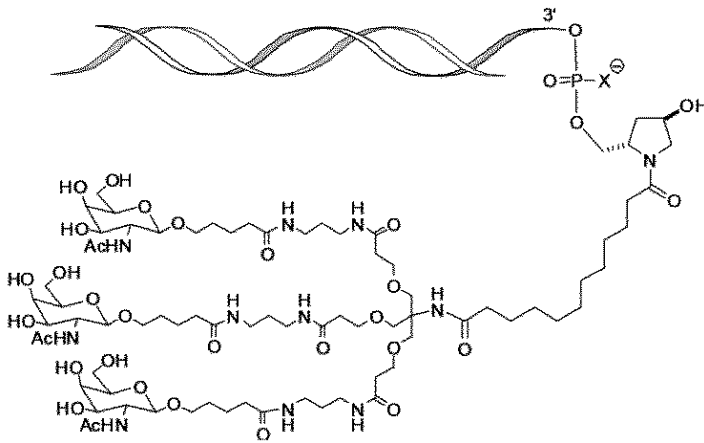
[化1]



10

[項 3 8]

前記 dsRNA 剤が、以下の図に示すように前記リガンドにコンジュゲートされ、
[化 2]



20

式中、X は O または S である、項 3 7 に記載の dsRNA 剤。

30

[項 3 9]

前記 X が、O である、項 3 8 に記載の dsRNA 剤。

[項 4 0]

前記 dsRNA 剤が、少なくとも一つのホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結を含む、項 1 ~ 3 9 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

[項 4 1]

前記ホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結が、一方の鎖の 3' 末端にある、項 4 0 に記載の dsRNA 剤。

[項 4 2]

前記鎖が、前記アンチセンス鎖である、項 4 1 に記載の dsRNA 剤。

40

[項 4 3]

前記鎖が、前記センス鎖である、項 4 1 に記載の dsRNA 剤。

[項 4 4]

前記ホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結が、一方の鎖の 5' 末端にある、項 4 0 に記載の dsRNA 剤。

[項 4 5]

前記鎖が、前記アンチセンス鎖である、項 4 4 に記載の dsRNA 剤。

[項 4 6]

前記鎖が、前記センス鎖である、項 4 4 に記載の dsRNA 剤。

[項 4 7]

50

前記ホスホロチオエートまたはメチルホスホネートヌクレオチド間連結が、一方の鎖の 5'末端および3'末端の両方にある、項40に記載の dsRNA 剤。

[項48]

前記鎖が、前記アンチセンス鎖である、項47に記載の dsRNA 剤。

[項49]

二本鎖の前記アンチセンス鎖の 5'末端の1位における塩基対が、AU塩基対である、項1~48のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

[項50]

項1~49のいずれか一項に記載の dsRNA 剤を含有する、細胞。

[項51]

項1~49のいずれか一項に記載の dsRNA 剤を含む、パタチン様ホスホリパーゼドメイン含有3(PNPLA3)をコードする遺伝子の発現を阻害するための医薬組成物。

[項52]

dsRNA 剤が、非緩衝溶液中にある、項51に記載の医薬組成物。

[項53]

前記非緩衝溶液が、生理食塩水または水である、項52に記載の医薬組成物。

[項54]

前記 dsRNA 剤が、緩衝溶液中にある、項51に記載の医薬組成物。

[項55]

前記緩衝溶液が、酢酸塩、クエン酸塩、プロラミン、炭酸塩、もしくはリン酸塩、またはそれらのいずれかの組み合わせを含む、項54に記載の医薬組成物。

[項56]

前記緩衝溶液が、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)である、項54に記載の医薬組成物。

[項57]

細胞内のパタチン様ホスホリパーゼドメイン含有3(PNPLA3)遺伝子の発現を阻害する方法であって、前記方法が、前記細胞を項1~49のいずれか一項に記載の dsRNA 剤、または項51~56のいずれか一項に記載の医薬組成物と接触させて、それによって前記細胞内の前記 PNPLA3 遺伝子の発現を阻害することを含む、方法。

[項58]

前記細胞が、対象内にある、項57に記載の方法。

[項59]

前記対象が、ヒトである、項58に記載の方法。

[項60]

前記対象が、PNPLA3関連障害を有する、項58に記載の方法。

[項61]

前記 PNPLA3 関連障害が、脂肪肝(脂肪症)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、肝臓の肝硬変、肝臓における脂肪の蓄積、肝臓の炎症、肝細胞壊死、肝線維症、肥満、および非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)からなる群から選択される、項60に記載の方法。

[項62]

前記細胞を前記 dsRNA 剤と接触させることで、PNPLA3の発現が少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、または95%阻害される、項57~61のいずれか一項に記載の方法。

[項63]

PNPLA3の発現を阻害することにより、前記対象の血清中のPNPLA3タンパク質レベルを少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、または95%減少させる、項57~62のいずれか一項に記載の方法。

[項64]

パタチン様ホスホリパーゼドメイン含有3(PNPLA3)発現の減少から利益を得る

10

20

30

40

50

であろう障害のある対象を治療する方法であって、項 1 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤または項 5 1 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物の治療有効量を前記対象に投与し、それによって P N P L A 3 発現の減少から利益を得るであろう前記障害がある前記対象を治療することを含む、方法。

[項 6 5]

パタチン様ホスホリパーゼドメイン含有 3 (P N P L A 3) 発現の減少から利益を得るであろう障害のある対象における少なくとも一つの症状を予防する方法であって、項 1 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤または項 5 1 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物の予防的有効量を前記対象に投与し、それによって P N P L A 3 発現の減少から利益を得るであろう前記障害がある前記対象における少なくとも一つの症状を予防することを含む、方法。

10

[項 6 6]

前記障害が、P N P L A 3 関連障害である、項 6 4 または 6 5 に記載の方法。

[項 6 7]

前記 P N P L A 3 関連障害が、脂肪肝 (脂肪症) 、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H) 、肝臓の肝硬変、肝臓における脂肪の蓄積、肝臓の炎症、肝細胞壊死、肝線維症、肥満、および非アルコール性脂肪肝疾患 (N A F L D) からなる群から選択される、項 6 6 に記載の方法。

[項 6 8]

前記 P N P L A 3 関連障害が、N A F L D である、項 6 6 に記載の方法。

20

[項 6 9]

前記対象が、ヒトである、項 6 6 に記載の方法。

[項 7 0]

前記対象への前記薬剤の投与が、P N P L A 3 タンパク質の蓄積の減少を引き起こす、項 6 4 または 6 5 に記載の方法。

[項 7 1]

前記 dsRNA 剤が、約 0 . 0 1 m g / k g ~ 約 5 0 m g / k g の用量で前記対象に投与される、項 6 4 ~ 7 0 のいずれか一項に記載の方法。

[項 7 2]

前記 dsRNA 剤が、前記対象に皮下投与される、項 6 4 ~ 7 1 のいずれか一項に記載の方法。

30

[項 7 3]

前記対象からの試料中の P N P L A 3 レベルを判定することをさらに含む、項 6 4 ~ 7 2 のいずれか一項に記載の方法。

[項 7 4]

前記対象試料中の前記 P N P L A 3 レベルが、血液または血清試料中の P N P L A 3 タンパク質レベルである、項 7 3 に記載の方法。

[項 7 5]

P N P L A 3 関連障害の治療のために、追加の治療薬を前記対象に投与することをさらに含む、項 6 4 ~ 7 4 のいずれか一項に記載の方法。

40

[項 7 6]

項 1 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤、または項 5 1 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物を含む、キット。

[項 7 7]

項 1 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤、または項 5 1 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物を含む、バイアル。

[項 7 8]

項 1 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤、または項 5 1 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物を含む、シリンジ。

[項 7 9]

50

項 1 ~ 4 9 に記載のいずれかの d s R N A 剤のアンチセンス鎖を含む、R N A 誘導サイレンシング複合体 (R I S C) 。

10

20

30

40

50