

【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 11 月 25 日 (2021.11.25)

【公表番号】特表 2020-537653 (P2020-537653A)

【公表日】令和 2 年 12 月 24 日 (2020.12.24)

【年通号数】公開・登録公報 2020-052

【出願番号】特願 2020-521451 (P2020-521451)

【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 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (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 9/04 (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 43/00 1 1 1

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 9/10 1 0 1

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 9/10

C 1 2 N 15/113 1 4 0 Z

C 1 2 N 15/113 Z N A

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 10 月 13 日 (2021.10.13)

【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 S G R 1 遺伝子の発現を阻害するための組成物であって、前記組成物は、R N A i 剤

を含み、前記RNAi剤は、

表2または表3に提供される配列のうちのいずれかのヌクレオチド2～18を含むアンチセンス鎖と、

前記アンチセンス鎖に対して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と

を含み、

前記センス鎖および/または前記アンチセンス鎖の少なくとも1つのヌクレオチドが、修飾されたヌクレオチドであるか、または修飾されたヌクレオチド間連結を含む、組成物。

【請求項2】

前記センス鎖およびアンチセンス鎖が、それぞれ、約17～約26個のヌクレオチドの長さである、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記ヌクレオチドのすべてまたは実質的にすべてが、修飾されたヌクレオチドである、請求項1から2のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項4】

前記修飾されたヌクレオチドが、デオキシリボヌクレオチド、脱塩基ヌクレオチド、2'-修飾ヌクレオチド、逆位ヌクレオチド、2', 3'-セコ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、5'-Me, 2'-フルオロヌクレオチド、イノシン含有ヌクレオチド、またはこれらの組合せである、請求項1から3のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項5】

前記センス鎖が、少なくとも1つのイノシン含有ヌクレオチドおよび/または少なくとも1つの2', 3'-セコ-ヌクレオチドを含む、請求項4に記載の組成物。

【請求項6】

前記アンチセンス鎖が、表2に提供されるアンチセンス配列のうちのいずれかのヌクレオチド配列を含む、請求項1から5のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項7】

前記センス鎖が、表2に提供されるセンス配列のうちのいずれかのヌクレオチド配列を含む、請求項6に記載の組成物。

【請求項8】

前記アンチセンス鎖が、表3に提供される修飾されたアンチセンス配列のうちのいずれかの修飾された配列を含む、および/または前記センス鎖が、表4に提供される修飾されたセンス配列のうちのいずれかの修飾された配列を含む、請求項1から5のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項9】

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1から8のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項10】

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9に記載の組成物。

【請求項11】

前記標的化リガンドが、表6内の標的化リガンドから選択される、請求項9に記載の組成物。

【請求項12】

前記標的化リガンドが、(NAG25)、(NAG25)s、(NAG37)、または(NAG37)sである、請求項9に記載の組成物。

【請求項13】

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9から12のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 4】

前記センス鎖が、1つまたは2つの逆位脱塩基残基を含む、請求項1から13のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記アンチセンス鎖が、以下のヌクレオチド配列(5'から3')

【化 1 5 3】

UACUCCUUGGUCAUGAUAGGU (配列番号 3);
AGCGACUUCAUCUUUCUCCG (配列番号 6);
AGCGACUUCAUCUUUCUUCGU (配列番号 8);
ACUUCAUCUUUCUCCCCACGC (配列番号 11);または
UGAAAUAAAUAAAGGAGAGG (配列番号 27)

のうちの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、本質的にそれからなるか、またはそれを含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項 1 6】

前記センス鎖が、以下のヌクレオチド配列(5'から3')

【化 1 5 4】

ACCUAUCAUGACCAAGGAIUA (配列番号 12);
ACCUAUCAUGACCAAGGAGUA (配列番号 13);
ACCUAUCAUGACCAAIGAIUA (配列番号 14);
CGGAAGAAAGAUGAAGUCICU (配列番号 15);
ACGAAGAAAGAUGAAGUCICU (配列番号 16);
ACGAAGAAAGAUGAAGUCGCU (配列番号 17);
GCGUGGGAAGAAAGAUGAAGU (配列番号 18);
CGGAAGAAAGAUGAAIUCICU (配列番号 31);
CGGAAGAAAGAUGAAGUCGCU (配列番号 33);または
CCUCUCCUUUAAUUUAUUUCA (配列番号 35)

のうちの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、本質的にそれからなるか、またはそれを含み、

Iは、イノシンヌクレオチドを表す、請求項15に記載の組成物。

【請求項 1 7】

前記ヌクレオチドのすべてまたは実質的にすべてが、修飾されたヌクレオチドである、
ならびに/あるいは前記センス鎖が、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3'末端および5'末端の両方に、逆位脱塩基残基をさらに含む、請求項15または16に記載の組成物。

【請求項 1 8】

前記アンチセンス鎖が、以下のヌクレオチド配列(5'から3')

【化 1 5 5】

usAfscUfcCfuUfgGfuCfaUfgAfuAfgsGfsu (配列番号 2);

【化 1 5 6】

usAfscUfcCfU_{UNA}UfgGfuCfaUfgAfuAfgsGfsu (配列番号 4);
 asGfscGfaCfuucacUfuUfuCfuUfcsCfsg (配列番号 5);
 asGfscGfaCfuucacUfuUfuCfuUfcsGfsu (配列番号 7);
 asGfscsgacuucacUfuUfuCfuUfcGfsu (配列番号 9);
 asCfsusUfcAfuCfuUfuCfuUfcCfcAfcGfsc (配列番号 10); または
 usGfsaAfaUfaAfaUfuAfaAfgGfaGfasGfsg (配列番号 28);

のうちの 1 つと 0 または 1 個のヌクレオチドが異なる修飾されたヌクレオチド配列を含むか、それからなるか、または本質的にそれからなり、a が、2' - O - メチルアデノシンを表し、c が、2' - O - メチルシチジンを表し、g が、2' - O - メチルグアノシンを表し、u が、2' - O - メチルウリジンを表し、A f が、2' - フルオロアデノシンを表し、C f が、2' - フルオロシチジンを表し、G f が、2' - フルオログアノシンを表し、U f が、2' - フルオロウリジンを表し、U_{UNA} が、2' , 3' - セコ - ウリジンを表し、s が、ホスホロチオエート連結を表し、前記センス鎖におけるヌクレオチドのすべてまたは実質的にすべてが、修飾されたヌクレオチドである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

前記センス鎖が、以下のヌクレオチド配列 (5' から 3')

【化 1 5 7】

accuaucaUfGfAfccaaggaiua (配列番号 19);
 accuaucaUfGfAfccaaggagua (配列番号 20);
 accuaucaUfGfAfcCaaggagua (配列番号 21);
 accuaucaUfGfAfcCaaigaiua (配列番号 22);
 cggaagaaAfGfAfugaagucicu (配列番号 23);
 acgaagaaAfGfAfugaagucicu (配列番号 24);
 acgaagaaAfGfAfugaagucgcu (配列番号 25);
 gcgugggaAfGfAfaaugaugaagu (配列番号 26);
 gscgugggaAfGfAfaaugaugaagu (配列番号 29);
 accuaucaUfGfAfccaagaiua (配列番号 30);
 cggaagaaAfGfAfugaaiucicu (配列番号 32);
 cggaagaaAfGfAfugaagucgcu (配列番号 34); または
 ccucuccuUfUfAfauuuauuua (配列番号 36)

のうちの 1 つと 0 または 1 個のヌクレオチドが異なる修飾されたヌクレオチド配列を含むか、それからなるか、または本質的にそれからなり、a が、2' - O - メチルアデノシンを表し、c が、2' - O - メチルシチジンを表し、g が、2' - O - メチルグアノシンを表し、i が、2' - O - メチルイノシンを表し、u が、2' - O - メチルウリジンを表し、A f が、2' - フルオロアデノシンを表し、C f が、2' - フルオロシチジンを表し、G f が、2' - フルオログアノシンを表し、そして U f が、2' - フルオロウリジンを表す、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 2 0】

二重鎖対の前記センス鎖およびアンチセンス鎖が、以下のヌクレオチド配列対 (5' から 3')

【化 1 5 8】

usAfscUfcCfuUfgGfuCfaUfgAfuAfgsGfsu (配列番号 2) および
 accuaucaUfGfAfccaaggaiua (配列番号 19);

usAfscUfcCfuU_{UNA}UfgGfuCfaUfgAfuAfgsGfsu (配列番号 4) および
 accuaucaUfGfAfccaaggagua (配列番号 20);

usAfscUfcCfuUfgGfuCfaUfgAfuAfgsGfsu (配列番号 2) および
 accuaucaUfGfAfcCaaggagua (配列番号 21);

usAfscUfcCfuUfgGfuCfaUfgAfuAfgsGfsu (配列番号 2) および
 accuaucaUfGfAfcCaaigaiua (配列番号 22);

asGfscGfaCfucauUfuCfuUfcsCfsg (配列番号 5) および
 cggaagaaAfGfAfugaagucicu (配列番号 23);

asGfscGfaCfucauUfuCfuUfcsGfsu (配列番号 7) および
 acgaagaaAfGfAfugaagucicu (配列番号 24);

asGfscgacucauUfuCfuUfcGfsu (配列番号 9) および
 acgaagaaAfGfAfugaagucgcu (配列番号 25);

asCfsusUfcAfuCfuUfuCfuUfcCfcAfcGfsc (配列番号 10) および
 gcgugggaAfGfAfaaugaagu (配列番号 26);

asCfsusUfcAfuCfuUfuCfuUfcCfcAfcGfsc (配列番号 10) および
 gscgugggaAfGfAfaaugaagu (配列番号 29);

asCfsusUfcAfuCfuUfuCfuUfcCfcAfcGfsc (配列番号 10) および
 accuaucaUfGfAfccaagaiua (配列番号 30);

asGfscGfaCfucauUfuCfuUfcsCfsg (配列番号 5) および
 cggaagaaAfGfAfugaaiucicu (配列番号 32);

asGfscGfaCfucauUfuCfuUfcsCfsg (配列番号 5) および
 cggaagaaAfGfAfugaagucgcu (配列番号 34); または

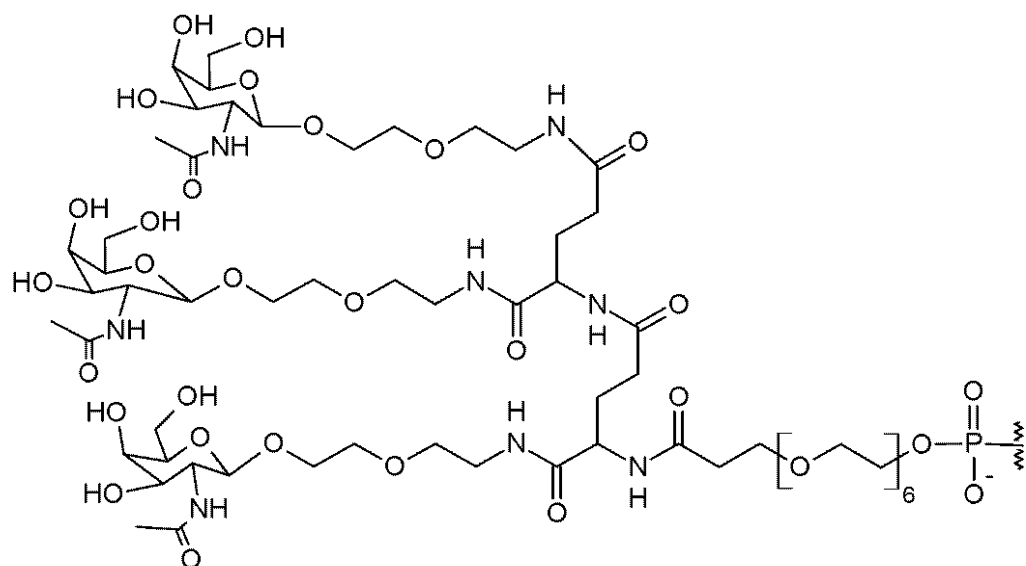
usGfsaAfaUfaAfaUfaAfaGfaGfasGfsg (配列番号 28) および
 ccucuccuUfUfAfauuuuuuca (配列番号 36)

のうちの 1 つと 0 または 1 個のヌクレオチドが異なる修飾されたヌクレオチド配列を含むか、それからなるか、または本質的にそれからなる、請求項 1 に記載の組成物。

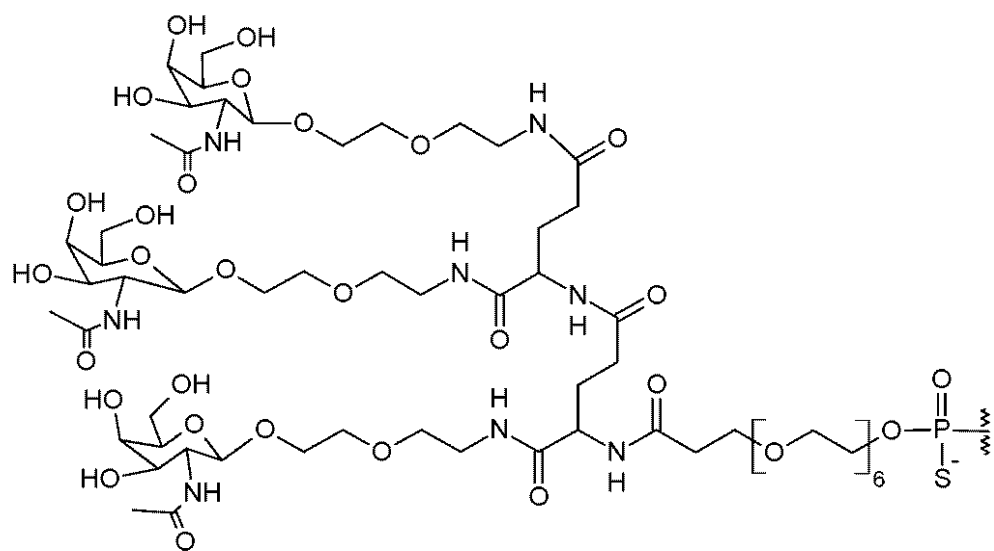
【請求項 2 1】

前記標的化リガンドが、N - アセチル - ガラクトサミンを含み、

【化 1 5 9】

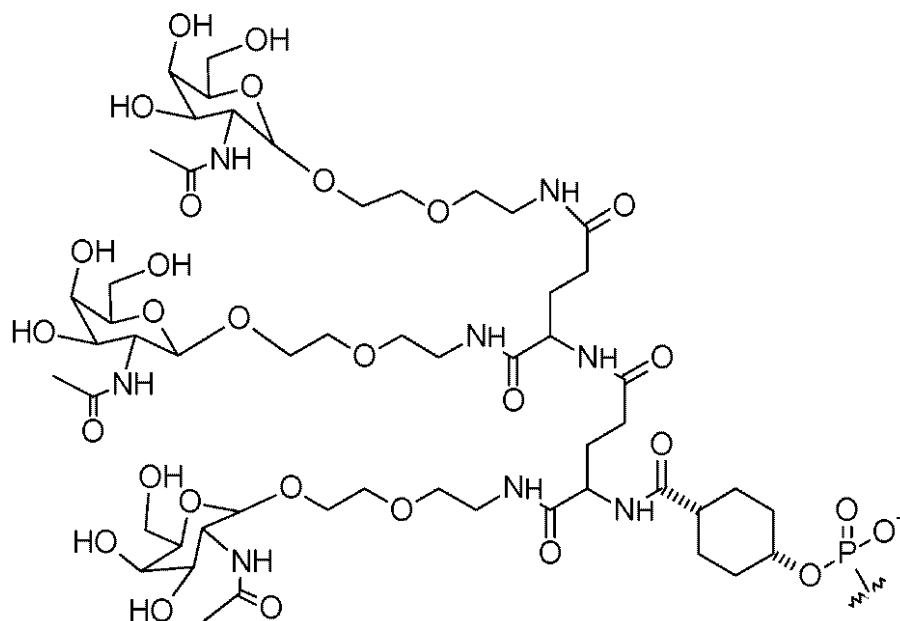


(NAG25);

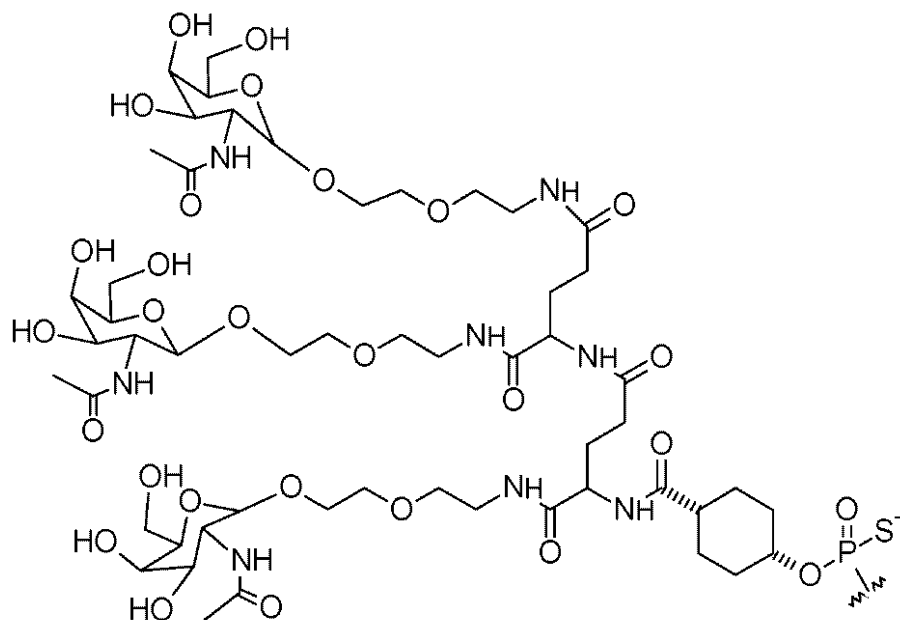


(NAG25)s;

【化 1 6 0】



(NAG37); および



(NAG37)s

からなる群から選択される構造を有する、三座リガンドである、請求項 18 から 20 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 22】

薬学的に許容される賦形剤をさらに含む、請求項 1 から 21 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 23】

細胞において ASGR1 遺伝子の発現を阻害するための、請求項 1 から 22 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 24】

ASGR1 関連疾患または障害を処置するための、請求項 1 から 22 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 25】

前記 A S G R 1 関連疾患または障害が、肥満、代謝症候群、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、脂質代謝異常および/もしくはコレステロール代謝異常、アテローム性動脈硬化症、糖尿病、心血管疾患、冠状動脈疾患、心筋梗塞、末梢血管疾患、または脳血管疾患である、請求項 24 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】0094

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0094】

本発明の他の目的、特性、態様、および利点は、以下の詳細な説明、添付の図面、および特許請求の範囲から明らか。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目 1)

A S G R 1 遺伝子の発現を阻害するための RNA i 剤であって、

表 2 または表 3 に提供されるアンチセンス鎖配列のうちのいずれかと 0 または 1 個のヌクレオチドが異なる少なくとも 16 個の連続したヌクレオチドを含むアンチセンス鎖と、

前記アンチセンス鎖に対して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と

を含む、RNA i 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うちのいずれかのヌクレオチド 2 ~ 18 を含む、項目 1 に記載の RNA i 剤。

(項目 3)

前記センス鎖が、前記アンチセンス鎖に対して少なくとも 85 % 相補的である少なくとも 16 個の連続したヌクレオチドのヌクレオチド配列を含む、項目 1 または 2 に記載の RNA i 剤。

(項目 4)

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うちのいずれかの少なくとも 16 個の連続したヌクレオチドを含む、項目 3 に記載の RNA i 剤。

(項目 5)

前記センス鎖およびアンチセンス鎖が、それぞれ、約 16 ~ 約 30 個のヌクレオチドの長さである、項目 1 から 4 のいずれか一項に記載の RNA i 剤。

(項目 6)

前記センス鎖およびアンチセンス鎖が、それぞれ、約 17 ~ 約 26 個のヌクレオチドの長さである、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の RNA i 剤。

(項目 7)

前記センス鎖および/または前記アンチセンス鎖の少なくとも 1 つのヌクレオチドが、修飾されたヌクレオチドであるか、または修飾されたヌクレオチド間連結を含む、項目 1 から 6 のいずれか一項に記載の RNA i 剤。

(項目 8)

前記ヌクレオチドのすべてまたは実質的にすべてが、修飾されたヌクレオチドである、項目 1 から 6 のいずれか一項に記載の RNA i 剤。

(項目 9)

前記修飾されたヌクレオチドが、デオキシリボヌクレオチド、脱塩基ヌクレオチド、2' - 修飾ヌクレオチド、逆位ヌクレオチド、2' , 3' - セコ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、5' - Me , 2' - フルオロヌクレオチド、イノシン含有ヌクレオチド、またはこれらの組合せである、項目 7 または 8 に記載の RNA i 剤。

(項目 1 0)

前記センス鎖が、少なくとも 1 つのイノシン含有ヌクレオチドを含む、項目 7 に記載の RNA i 剤。

(項目 1 1)

前記アンチセンス鎖が、少なくとも 1 つの 2' , 3' - セコ - ヌクレオチドを含む、項目 7 に記載の RNA i 剤。

(項目 1 2)

前記アンチセンス鎖が、表 2 に提供されるアンチセンス配列のうちのいずれかのヌクレオチド配列を含む、項目 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の RNA i 剤。

(項目 1 3)

前記センス鎖が、表 2 に提供されるセンス配列のうちのいずれかのヌクレオチド配列を含む、項目 1 2 に記載の RNA i 剤。

(項目 1 4)

前記アンチセンス鎖が、表 3 に提供される修飾されたアンチセンス配列のうちのいずれかの修飾された配列を含む、項目 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の RNA i 剤。

(項目 1 5)

前記センス鎖が、表 4 に提供される修飾されたセンス配列のうちのいずれかの修飾された配列を含む、項目 1 4 に記載の RNA i 剤。

(項目 1 6)

標的化リガンドにコンジュゲートされている、項目 1 から 1 5 のいずれか一項に記載の RNA i 剤。

(項目 1 7)

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 1 6 に記載の RNA i 剤。

(項目 1 8)

前記標的化リガンドが、表 6 内の標的化リガンドから選択される、項目 1 6 に記載の RNA i 剤。

(項目 1 9)

前記標的化リガンドが、(NAG 2 5)、(NAG 2 5) s、(NAG 3 7)、または (NAG 3 7) s である、項目 1 6 に記載の RNA i 剤。

(項目 2 0)

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 1 6 から 1 9 のいずれか一項に記載の RNA i 剤。

(項目 2 1)

前記標的化リガンドが、前記センス鎖の 3' 末端にコンジュゲートされている、項目 1 6 から 1 9 のいずれか一項に記載の RNA i 剤。

(項目 2 2)

前記センス鎖が、1 つまたは 2 つの逆位脱塩基残基を含む、項目 1 から 2 1 のいずれか一項に記載の RNA i 剤。

(項目 2 3)

表 5 に提供される二重鎖のうちのいずれかである、項目 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の RNA i 剤。

(項目 2 4)【化 1 5 1】

AD05126 (配列番号 10 および 631), AD05150 (配列番号 10 および 632),
AD05183 (配列番号 2 および 636), AD05186 (配列番号 2 および 639), AD05193
(配列番号 5 および 645), AD05195 (配列番号 5 および 647), AD05196 (配列番号
5 および 648), AD05206 (配列番号 28 および 658), AD05209 (配列番号 4

【化 1 5 2】

および 602), AD05256 (配列番号 2 および 674), AD05374 (配列番号 2 および 700),
AD05609 (配列番号 7 および 708), または AD05692 (配列番号 9 および 721)

から選択される二重鎖である、項目 1 に記載の RNA i 剤。

(項目 2 5)

前記アンチセンス鎖が、以下のヌクレオチド配列 (5' から 3')

【化 1 5 3】

UACUCCUUGGUCAUGAUAGGU (配列番号 3);
AGCGACUUCAUCUUUCUCCG (配列番号 6);
AGCGACUUCAUCUUUCUUCGU (配列番号 8);
ACUUCAUCUUUCUCCCCACGC (配列番号 11); または
UGAAAUAAAUAAAGGAGAGG (配列番号 27)

のうちの 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、本質的にそれからなるか、またはそれを含む、項目 1 に記載の RNA 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' から 3')

【化 1 5 4】

ACCUAUCAUGACCAAGGAIUA (配列番号 12);
ACCUAUCAUGACCAAGGAGUA (配列番号 13);
ACCUAUCAUGACCAAIGAIUA (配列番号 14);
CGGAAGAAAGAUGAAGUCICU (配列番号 15);
ACGAAGAAAGAUGAAGUCICU (配列番号 16);
ACGAAGAAAGAUGAAGUCGCU (配列番号 17);
GCGUGGGAAGAAAGAUGAAGU (配列番号 18);
CGGAAGAAAGAUGAAIUCICU (配列番号 31);
CGGAAGAAAGAUGAAGUCGCU (配列番号 33); または
CCUCUCCUUUAAUUUAUUUCA (配列番号 35)

のうちの 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、本質的にそれからなるか、またはそれを含む、

I は、イノシンヌクレオチドを表す、項目 2 5 に記載の RNA i 剤。

(項目 2 7)

前記ヌクレオチドのすべてまたは実質的にすべてが、修飾されたヌクレオチドである、項目 2 5 または 2 6 に記載の RNA i 剤。

(項目 2 8)

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 3' 末端および 5' 末端の両方に、逆位脱塩基残基をさらに含む、項目 2 7 に記載の RNA i 剤。

(項目 2 9)

前記アンチセンス鎖が、以下のヌクレオチド配列 (5' から 3')

【化 1 5 5】

usAfscUfcCfuUfgGfuCfaUfgAfuAfgsGfsu (配列番号 2);

【化 1 5 6】

usAfscUfcCfu_{UNA}UfgGfuCfaUfgAfuAfgsGfsu (配列番号 4);

asGfscGfaCfuucacfuUfuCfuUfcsCfsg (配列番号 5);

asGfscGfaCfuucacfuUfuCfuUfcsGfsu (配列番号 7);

asGfscgacucacfuUfuCfuUfcsGfsu (配列番号 9);

asCfsusUfcAfuCfuUfuCfuUfcCfcAfcGfsc (配列番号 10); または

usGfsaAfaUfaAfaUfuAfaAfgGfaGfasGfsg (配列番号 28);

のうちの 1 つと 0 または 1 個のヌクレオチドが異なる修飾されたヌクレオチド配列を含むか、それからなるか、または本質的にそれからなり、a、c、g、および u が、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 が、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、U_{UNA} が、2' , 3' - セコ - ウリジンを表し、s が、ホスホロチオエート連結を表し、前記センス鎖におけるヌクレオチドのすべてまたは実質的にすべてが、修飾されたヌクレオチドである、項目 1 に記載の RNA i 剤。

(項目 3 0)

前記センス鎖が、以下のヌクレオチド配列 (5' から 3')

【化 1 5 7】

accuaucaUfGfAfccaaggaiua (配列番号 19);

accuaucaUfGfAfccaaggagua (配列番号 20);

accuaucaUfGfAfcCaaggagua (配列番号 21);

accuaucaUfGfAfcCaaigaiua (配列番号 22);

cggaagaaAfGfAfugaagucicu (配列番号 23);

acgaagaaAfGfAfugaagucicu (配列番号 24);

acgaagaaAfGfAfugaagucgcu (配列番号 25);

gcgugggaAfGfAfaaugaagaugu (配列番号 26);

gscgugggaAfGfAfaaugaagaugu (配列番号 29);

accuaucaUfGfAfccaagaiua (配列番号 30);

cggaagaaAfGfAfugaaiucicu (配列番号 32);

cggaagaaAfGfAfugaagucgcu (配列番号 34); または

ccucuccuUfUfAfauuuuuuua (配列番号 36)

のうちの 1 つと 0 または 1 個のヌクレオチドが異なる修飾されたヌクレオチド配列を含むか、それからなるか、または本質的にそれからなり、a、c、g、i、および u が、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、および U f が、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す、項目 1 に記載の RNA i 剤。

(項目 3 1)

二重鎖対の前記センス鎖およびアンチセンス鎖が、以下のヌクレオチド配列対 (5' か

ら 3 ')

【化 1 5 8】

usAfscUfcCfuUfgGfuCfaUfgAfuAfgsGfsu (配列番号 2) および
accuaucaUfGfAfccaaggaiua (配列番号 19);
usAfscUfcCfuU_{UNA}UfgGfuCfaUfgAfuAfgsGfsu (配列番号 4) および
accuaucaUfGfAfccaaggagua (配列番号 20);
usAfscUfcCfuUfgGfuCfaUfgAfuAfgsGfsu (配列番号 2) および
accuaucaUfGfAfcCaaggagua (配列番号 21);
usAfscUfcCfuUfgGfuCfaUfgAfuAfgsGfsu (配列番号 2) および
accuaucaUfGfAfcCaagaiua (配列番号 22);
asGfscGfaCfuucuCfuUfuCfuUfcsCfsg (配列番号 5) および
cggaagaaAfGfAfugaagucicu (配列番号 23);
asGfscGfaCfuucuCfuUfuCfuUfcsGfsu (配列番号 7) および
acgaagaaAfGfAfugaagucicu (配列番号 24);
asGfscgacuucuCfuUfuCfuUfcGfsu (配列番号 9) および
acgaagaaAfGfAfugaagucgcu (配列番号 25);
asCfsusUfcAfuCfuUfuCfuUfcCfcAfcGfsc (配列番号 10) および
gcgugggaAfGfAfaaugaagu (配列番号 26);
asCfsusUfcAfuCfuUfuCfuUfcCfcAfcGfsc (配列番号 10) および
gscgugggaAfGfAfaaugaagu (配列番号 29);
asCfsusUfcAfuCfuUfuCfuUfcCfcAfcGfsc (配列番号 10) および
accuaucaUfGfAfccaagaiua (配列番号 30);
asGfscGfaCfuucuCfuUfuCfuUfcsCfsg (配列番号 5) および
cggaagaaAfGfAfugaaiucicu (配列番号 32);
asGfscGfaCfuucuCfuUfuCfuUfcsCfsg (配列番号 5) および
cggaagaaAfGfAfugaagucgcu (配列番号 34); または
usGfsaAfaUfaAfaUfaAfaAfgGfaGfasGfsg (配列番号 28) および
ccucuccuUfUfAfauuuuuuca (配列番号 36)

のうちの 1 つと 0 または 1 個のヌクレオチドが異なる修飾されたヌクレオチド配列を含むか、それからなるか、または本質的にそれからなる、項目 1 に記載の RNA i 剤。

(項目 3 2)

前記センス鎖の 5' 末端において標的化リガンドにコンジュゲートされている、項目 2 9 から 3 1 のいずれか一項に記載の RNA i 剤。

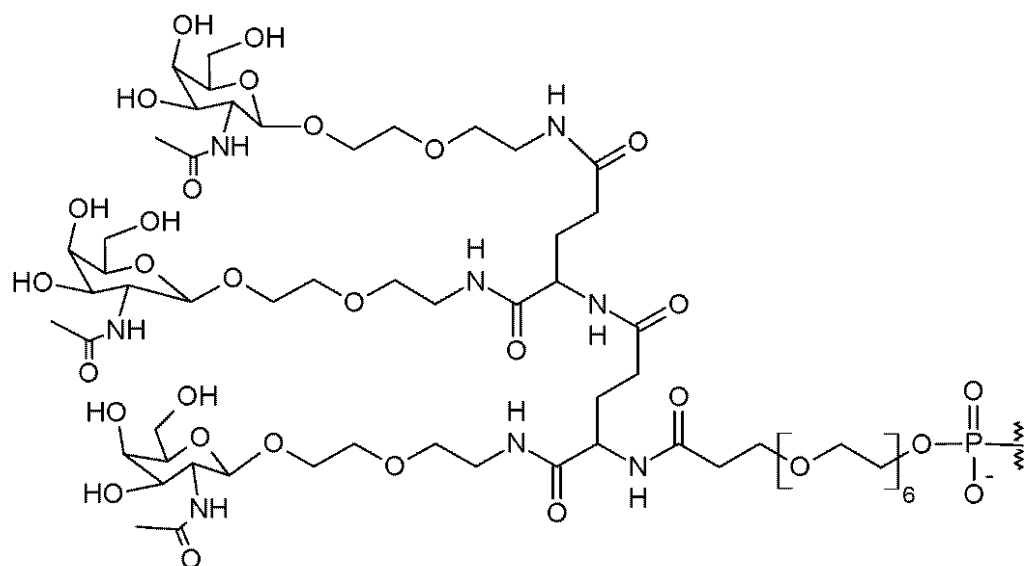
(項目 3 3)

前記標的化リガンドが、(NAG 2 5)、(NAG 2 5) s、(NAG 3 7)、または (NAG 3 7) s からなる群から選択される、項目 3 2 に記載の RNA i 剤。

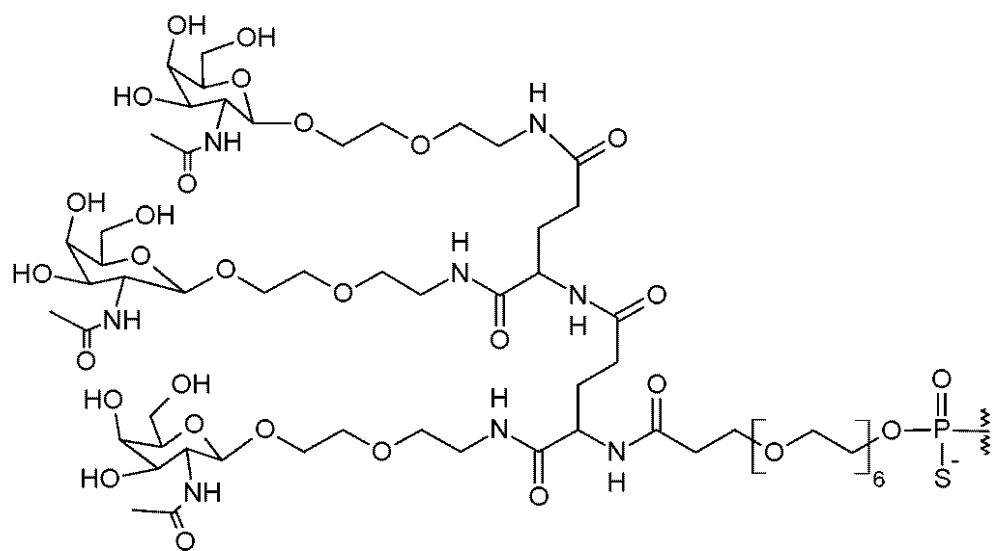
(項目 3 4)

前記標的化リガンドが、N - アセチル - ガラクトサミンを含み、

【化 1 5 9】

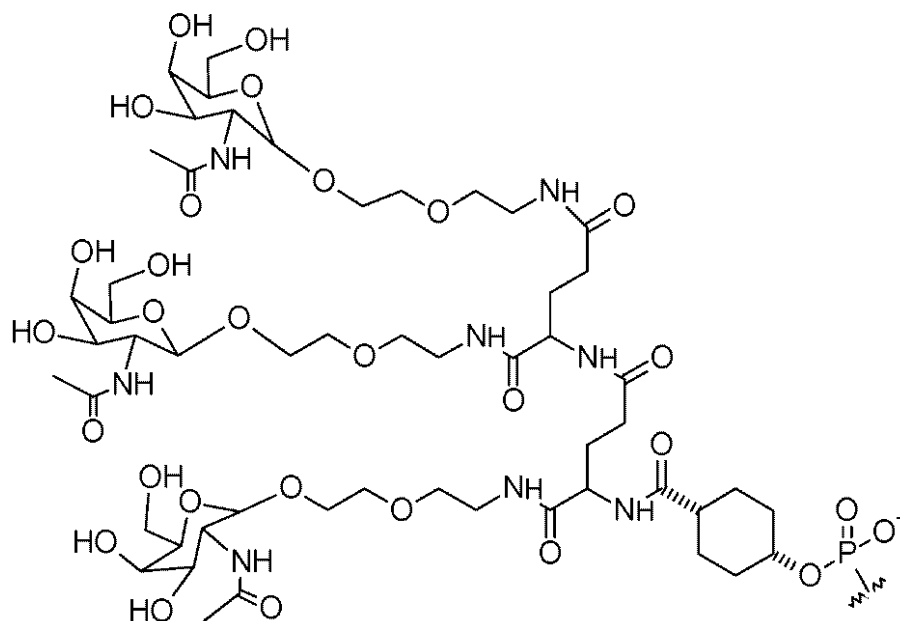


(NAG25);

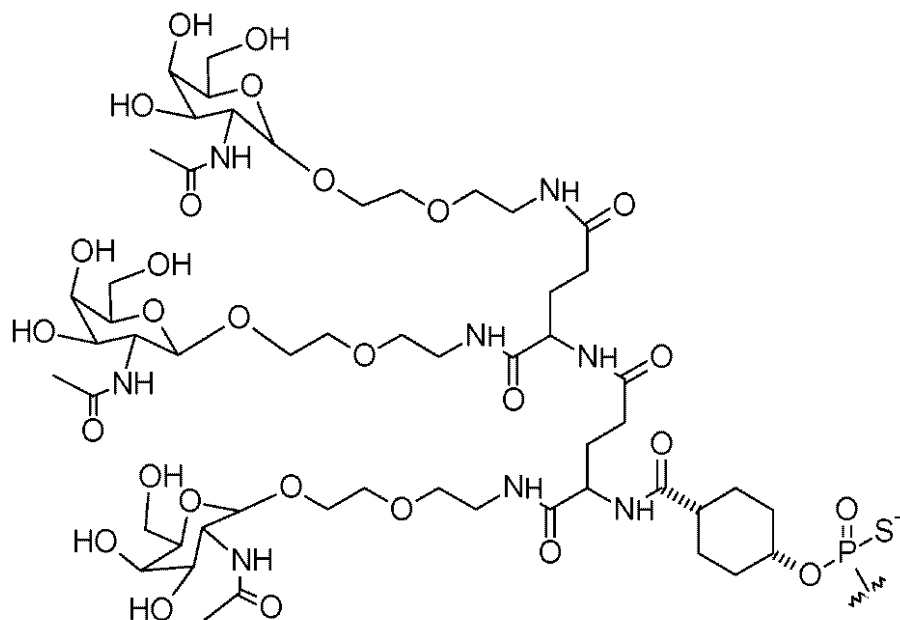


(NAG25)s;

【化 1 6 0】



(NAG37); および



(NAG37)s

からなる群から選択される構造を有する、三座リガンドである、項目 3 3 に記載の RNA i 剤。

(項目 3 5)

項目 1 から 3 1 のいずれか一項に記載の RNA i 剤と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、組成物。

(項目 3 6)

アンチセンス鎖およびセンス鎖を含む第 2 の ASGR1 RNA i 剤をさらに含み、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うちのいずれかのヌクレオチド 2 ~ 1 8 を含む、項目 3 4 に記載の組成物。

(項目 3 7)

1 つまたは複数の追加の治療薬をさらに含む、項目 3 5 または 3 6 に記載の組成物。

(項目 3 8)

細胞において A S G R 1 遺伝子の発現を阻害するための方法であって、前記細胞に、項目 1 から 3 4 のいずれか一項に記載の R N A i 剤を投与するステップを含む、方法。

(項目 3 9)

前記細胞が、ヒト対象内にある、項目 3 8 に記載の方法。

(項目 4 0)

対象において A S G R 1 遺伝子の発現を阻害するための方法であって、前記対象に、項目 3 5 から 3 7 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 4 1)

A S G R 1 関連疾患または障害を処置する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の項目 1 から 3 4 のいずれか一項に記載の R N A i 剤または項目 3 5 から 3 7 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 2)

前記 A S G R 1 関連疾患または障害が、肥満、代謝症候群、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、脂質代謝異常および / もしくはコレステロール代謝異常、アテローム性動脈硬化症、糖尿病、心血管疾患、冠状動脈疾患、心筋梗塞、末梢血管疾患、または脳血管疾患である、項目 4 1 に記載の方法。

(項目 4 3)

非 H D L コレステロールの低減をそれを必要とする対象において行うための方法であって、前記対象に、有効量の項目 1 から 3 4 のいずれか一項に記載の R N A i 剤または項目 3 5 から 3 7 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 4)

前記非 H D L コレステロールが、L D L コレステロールである、項目 4 3 に記載の方法。

(項目 4 5)

心筋梗塞の危険性の低減をそれを必要とする対象において行うための方法であって、前記対象に、有効量の項目 1 から 3 4 のいずれか一項に記載の R N A i 剤または項目 3 5 から 3 7 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 6)

前記対象が、冠状動脈疾患と診断されている、項目 4 5 に記載の方法。

(項目 4 7)

前記対象が、非 H D L コレステロールレベルの上昇を有する、項目 4 5 に記載の方法。

(項目 4 8)

前記 R N A i 剤が、ヒト対象の体重を基準として約 0 . 0 5 m g / k g ~ 約 5 . 0 m g / k g の用量で投与される、項目 3 8 から 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 9)

A S G R 1 関連疾患または障害の処置のための、項目 1 から 3 4 のいずれか一項に記載の R N A i 剤または項目 3 5 から 3 7 のいずれか一項に記載の組成物の使用。

(項目 5 0)

A S G R 1 関連疾患または障害の処置のための医薬の製造のための、項目 3 5 から 3 7 のいずれかに記載の組成物の使用。

(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対象において行うための医薬の製造のための、項目 1 から 3 4 のいずれか一項に記載の R N A i 剤の使用。

(項目 5 2)

心筋梗塞の危険性の低減をそれを必要とする対象において行うための医薬の製造のための、項目 1 から 3 4 のいずれか一項に記載の R N A i 剤の使用。