

【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つて、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'~1'8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シド間連結を含む、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、ロツクドヌクレオチド、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1\_3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);  
AGCGACUUCAUCUUUCUUCG(配列番号 6);  
AGCGACUUCAUCUUUCUUCGU(配列番号 8);  
ACUUCAUCUUUCUUCACGC(配列番号 11);または  
UGAAAUAAAUAAGGAGAGG(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);  
ACCUAUCAUGACCAAIIGAIUA(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  
CCUCUCCUUUAUUUAUUUCA(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1\_5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1\_5または1\_6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156】

usAfscUfcCfu<sub>UNA</sub>UfgGfuCfaUfgAfuAfgsGfsu (配列番号 4);  
 asGfscGfaCfuucauCfuUfuCfuUfcscFfsg (配列番号 5);  
 asGfscGfaCfuucauCfuUfuCfuUfcscGfsu (配列番号 7);  
 asGfscsgacuucauCfuUfuCfuUfcGfsu (配列番号 9);  
 asCfsusUfcAfuCfuUfuCfuUfcCfcAfcGfsc (配列番号 10); または  
 usGfsaAfaUfaAfaUfaAfaAfgGfaGfasGfsg (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 <sub>UNA</sub>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19】

前記センス鎖が、以下のヌクレオチド配列(5'から3')

## 【化157】

accuaucuUfGfAfccaaggaiua (配列番号 19);  
 accuaucuUfGfAfccaaggagua (配列番号 20);  
 accuaucuUfGfAfcCaaggagua (配列番号 21);  
 accuaucuUfGfAfcCaaigaiua (配列番号 22);  
 cggaagaaAfGfAfugaagucicu (配列番号 23);  
 acgaagaaAfGfAfugaagucicu (配列番号 24);  
 acgaagaaAfGfAfugaagucgcu (配列番号 25);  
 gcgugggaAfGfAfaagaugaagu (配列番号 26);  
 gscgugggaAfGfAfaagaugaagu (配列番号 29);  
 accuaucuUfGfAfccaaiigaiua (配列番号 30);  
 cggaagaaAfGfAfugaaiucicu (配列番号 32);  
 cggaagaaAfGfAfugaagucgcu (配列番号 34); または  
 ccucuccuUfUfAfauuuauuuca (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20】

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158】

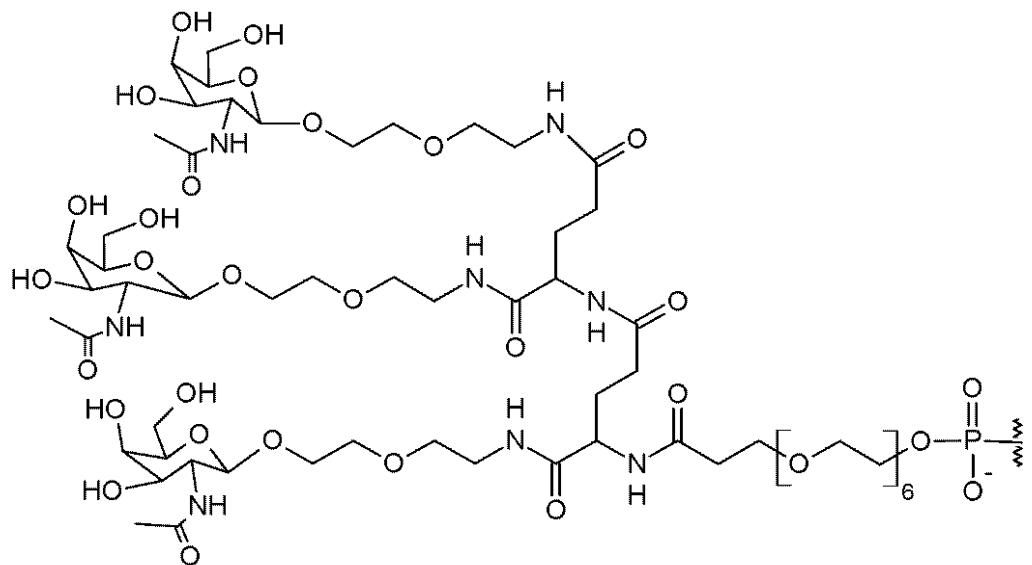
usAfscUfcCfuUfgGfuCfaUfgAfuAfgsGfsu (配列番号 2) および  
 accuaaucaUfGfAfccaaggaiua (配列番号 19);  
 usAfscUfcCfuU<sub>UNA</sub>UfgGfuCfaUfgAfuAfgsGfsu (配列番号 4) および  
 accuaaucaUfGfAfccaaggagua (配列番号 20);  
 usAfscUfcCfuUfgGfuCfaUfgAfuAfgsGfsu (配列番号 2) および  
 accuaaucaUfGfAfCcaggagua (配列番号 21);  
 usAfscUfcCfuUfgGfuCfaUfgAfuAfgsGfsu (配列番号 2) および  
 accuaaucaUfGfAfCcaggaiua (配列番号 22);  
 asGfscGfaCfuucauCfuUfuCfuUfcsCfsg (配列番号 5) および  
 cggaagaaAfGfAfugaagucicu (配列番号 23);  
 asGfscGfaCfuucauCfuUfuCfuUfcsGfsu (配列番号 7) および  
 acgaagaaAfGfAfugaagucicu (配列番号 24);  
 asGfscsgacuucauCfuUfuCfuUfcGfsu (配列番号 9) および  
 acgaagaaAfGfAfugaagucgcu (配列番号 25);  
 asCfsusUfcAfuCfuUfuCfuUfcCfcAfcGfsc (配列番号 10) および  
 gcgugggaAfGfAfaagaugaagu (配列番号 26);  
 asCfsusUfcAfuCfuUfuCfuUfcCfcAfcGfsc (配列番号 10) および  
 gscgugggaAfGfAfaagaugaagu (配列番号 29);  
 asCfsusUfcAfuCfuUfuCfuUfcCfcAfcGfsc (配列番号 10) および  
 accuaaucaUfGfAfccaaiigaiua (配列番号 30);  
 asGfscGfaCfuucauCfuUfuCfuUfcsCfsg (配列番号 5) および  
 cggaagaaAfGfAfugaaiucicu (配列番号 32);  
 asGfscGfaCfuucauCfuUfuCfuUfcsCfsg (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  
 ccucuccuUfUfAfauuuauuuca (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。

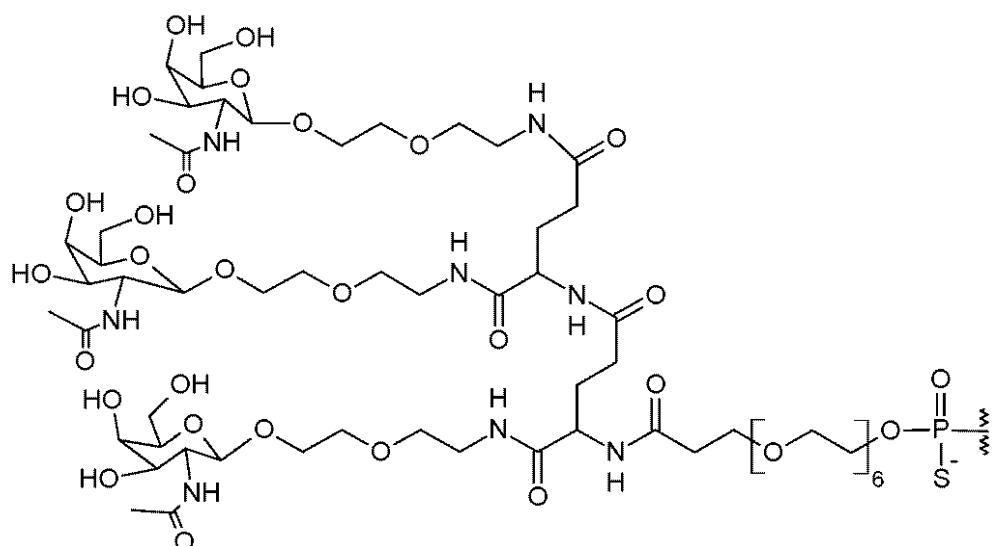
## 【請求項 21】

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159】

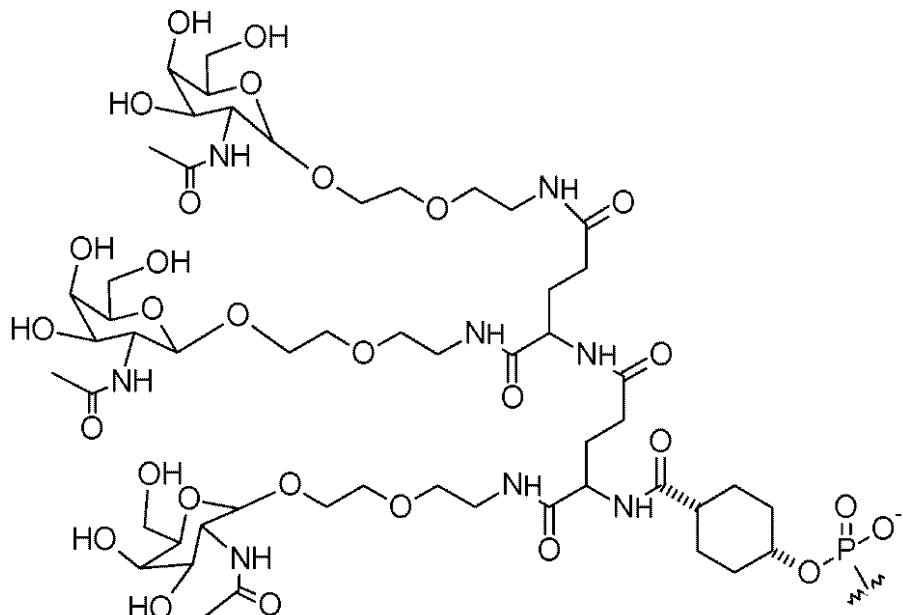


(NAG25);

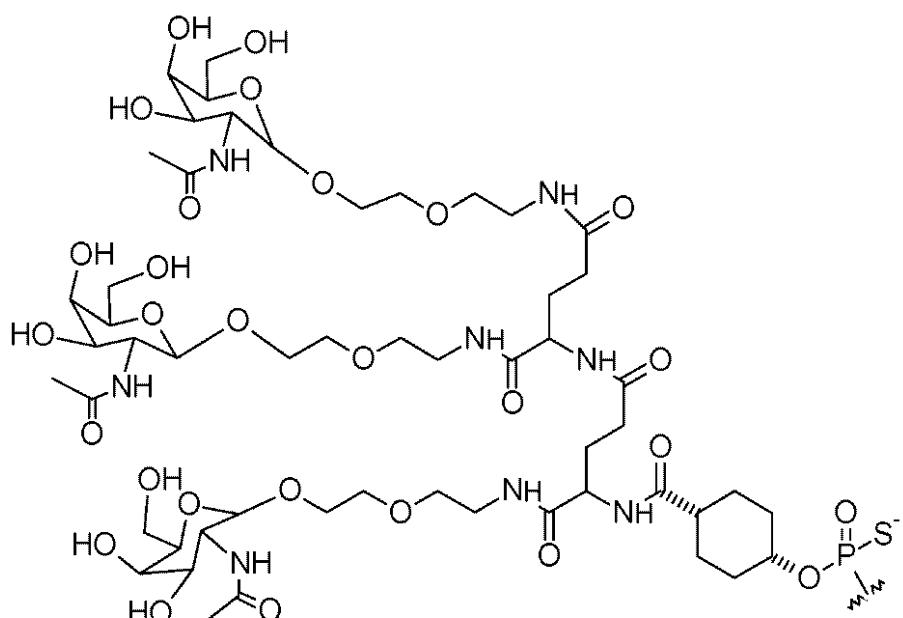


(NAG25)s;

【化160】



(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のいづ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のいづれか  
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のいづれか一項に  
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)

前記 A S G R 1 遺伝子の発現を阻害するための RNAi 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、 RNAi 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 RNAi 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 RNAi 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 RNAi 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 RNAi 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 RNAi 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シド間連結を含む、項目 1 から 6 のいずれか一項に記載の RNAi 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 RNAi 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、ロツクドヌクレオチド、2' - F - アラビノヌクレオチド、5' - M e , 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 RNAi 剤。

(項目10)

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RNAi剤。

(項目11)

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RNAi剤。

(項目12)

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11のいずれか一項に記載のRNAi剤。

(項目13)

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12に記載のRNAi剤。

(項目14)

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11のいずれか一項に記載のRNAi剤。

(項目15)

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14に記載のRNAi剤。

(項目16)

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、N-アセチル-ガラクトサミンを含む、項目16に記載のRNAi剤。

(項目18)

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16に記載のRNAi剤。

(項目19)

前記標的化リガンドが、(NAG25)、(NAG25)s、(NAG37)、または(NAG37)sである、項目16に記載のRNAi剤。

(項目20)

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から19のいずれか一項に記載のRNAi剤。

(項目21)

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16から19のいずれか一項に記載のRNAi剤。

(項目22)

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21のいずれか一項に記載のRNAi剤。

(項目23)

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22のいずれか一項に記載のRNAi剤。

(項目24)【化151】

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152】**

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RNAi剤。

(項目25)

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153】**

UACUCCUUGGUCAUGAUAGGU(配列番号 3);  
AGCGACUUCAUCUUUCUUCG(配列番号 6);  
AGCGACUUCAUCUUUCUUCGU(配列番号 8);  
ACUUCAUCUUUCUUCCCACGC(配列番号 11);または  
UGAAAUAUAUAAAGGAGAGG(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RNAi剤。

(項目26)

前記センス鎖が、以下のヌクレオチド配列(5'から3')

**【化154】**

ACCUAUCAUGACCAAGGAIUA(配列番号 12),  
ACCUAUCAUGACCAAGGAGUA(配列番号 13);  
ACCUAUCAUGACCAAIIGAIUA(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  
CCUCUCCUUUAUUUAUUCA(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、項目25に記載のRNAi剤。

(項目27)

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25または26に記載のRNAi剤。

(項目28)

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27に記載のRNAi剤。

(項目29)

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155】

usAfscUfcCfuUfgGfuCfaUfgAfuAfgsGfsu (配列番号 2);

## 【化156】

usAfscUfcCfuUfgGfuCfaUfgAfuAfgsGfsu (配列番号 4);

asGfscGfaCfuucauCfuUfuCfuUfcsCfsg (配列番号 5);

asGfscGfaCfuucauCfuUfuCfuUfcsGfsu (配列番号 7);

asGfscsgacuucauCfuUfuCfuUfcGfsu (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 U N A 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RNAi剤。

(項目30)

前記センス鎖が、以下のヌクレオチド配列(5'から3')

## 【化157】

accuaugaUfGfAfccaaggaiua (配列番号 19);

accuaugaUfGfAfccaaggagua (配列番号 20);

accuaugaUfGfAfcCaaggagua (配列番号 21);

accuaugaUfGfAfcCaaigaiua (配列番号 22);

cggaagaaAfGfAfugaagucicu (配列番号 23);

acgaagaaAfGfAfugaagucicu (配列番号 24);

acgaagaaAfGfAfugaagucgcu (配列番号 25);

gcgugggaAfGfAfaagaugaagu (配列番号 26);

gscgugggaAfGfAfaagaugaagu (配列番号 29);

accuaugaUfGfAfccaaiigaiua (配列番号 30);

cggaagaaAfGfAfugaaiucicu (配列番号 32);

cggaagaaAfGfAfugaagucgcu (配列番号 34); または

ccucuccuUfUfAfauuuauuuca (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RNAi剤。

(項目31)

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')

ら 3 ' )

【化 1 5 8】

usAfscUfcCfuUfgGfuCfaUfgAfuAfsgsGfsu (配列番号 2) および  
 accuaucuUfGfAfccaaggaiua (配列番号 19);  
 usAfscUfcCfuUfgGfuCfaUfgAfuAfsgsGfsu (配列番号 4) および  
 accuaucuUfGfAfccaaggagua (配列番号 20);  
 usAfscUfcCfuUfgGfuCfaUfgAfuAfsgsGfsu (配列番号 2) および  
 accuaucuUfGfAfcaaggagua (配列番号 21);  
 usAfscUfcCfuUfgGfuCfaUfgAfuAfsgsGfsu (配列番号 2) および  
 accuaucuUfGfAfcaigaiua (配列番号 22);  
 asGfscGfaCfuucauCfuUfuCfuUfcsCfsg (配列番号 5) および  
 cggaagaaAfGfAfugaagucicu (配列番号 23);  
 asGfscGfaCfuucauCfuUfuCfuUfcsGfsu (配列番号 7) および  
 acgaagaaAfGfAfugaagucicu (配列番号 24);  
 asGfscsgacuucauCfuUfuCfuUfcGfsu (配列番号 9) および  
 acgaagaaAfGfAfugaagucgcu (配列番号 25);  
 asCfsusUfcAfuCfuUfuCfuUfcCfcAfcGfsc (配列番号 10) および  
 gcgugggaAfGfAfaagaugaagu (配列番号 26);  
 asCfsusUfcAfuCfuUfuCfuUfcCfcAfcGfsc (配列番号 10) および  
 gscgugggaAfGfAfaagaugaagu (配列番号 29);  
 asCfsusUfcAfuCfuUfuCfuUfcCfcAfcGfsc (配列番号 10) および  
 accuaucuUfGfAfccaigaiua (配列番号 30);  
 asGfscGfaCfuucauCfuUfuCfuUfcsCfsg (配列番号 5) および  
 cggaagaaAfGfAfugaaiucicu (配列番号 32);  
 asGfscGfaCfuucauCfuUfuCfuUfcsCfsg (配列番号 5) および  
 cggaagaaAfGfAfugaagucgcu (配列番号 34); または  
 usGfsaAfaUfaAfaUfaAfaAfgGfaGfsaGfsg (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 RNAi 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 RNAi 剤。

(項目 3 3)

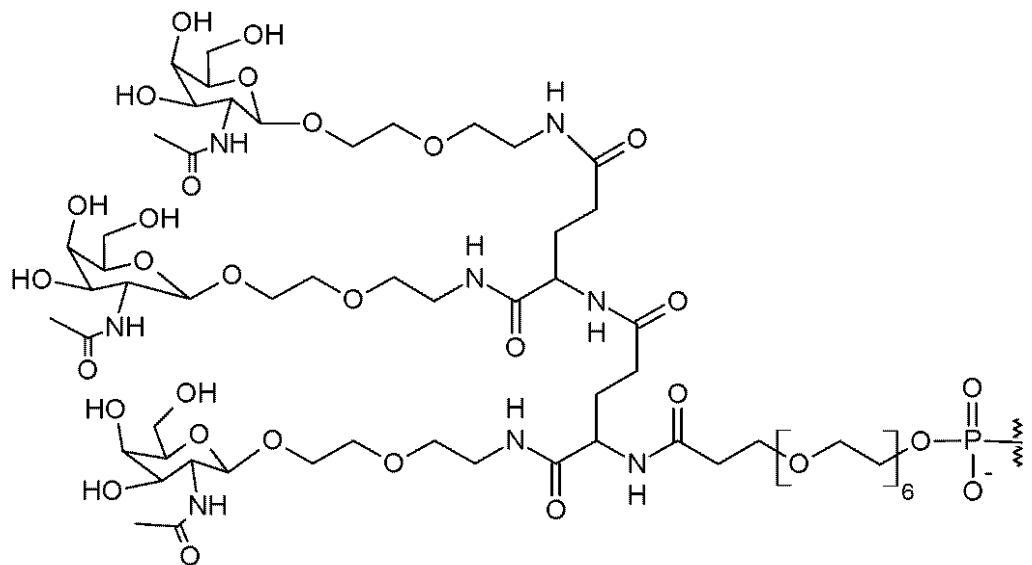
前記標的化リガンドが、

(NAG25)、(NAG25)s、(NAG37)、または(NAG37)s からなる群から選択される、項目 3 2 に記載の RNAi 剤。

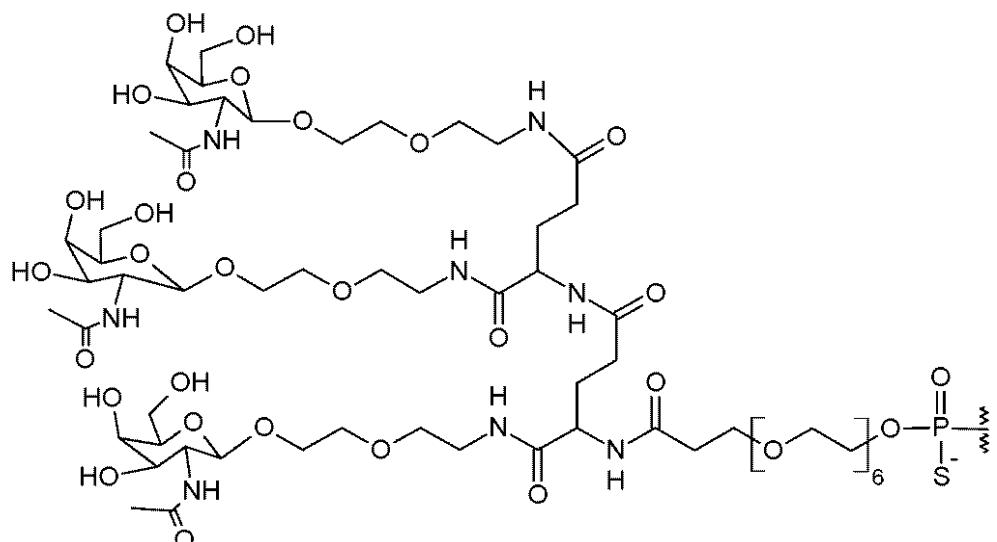
(項目 3 4)

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】

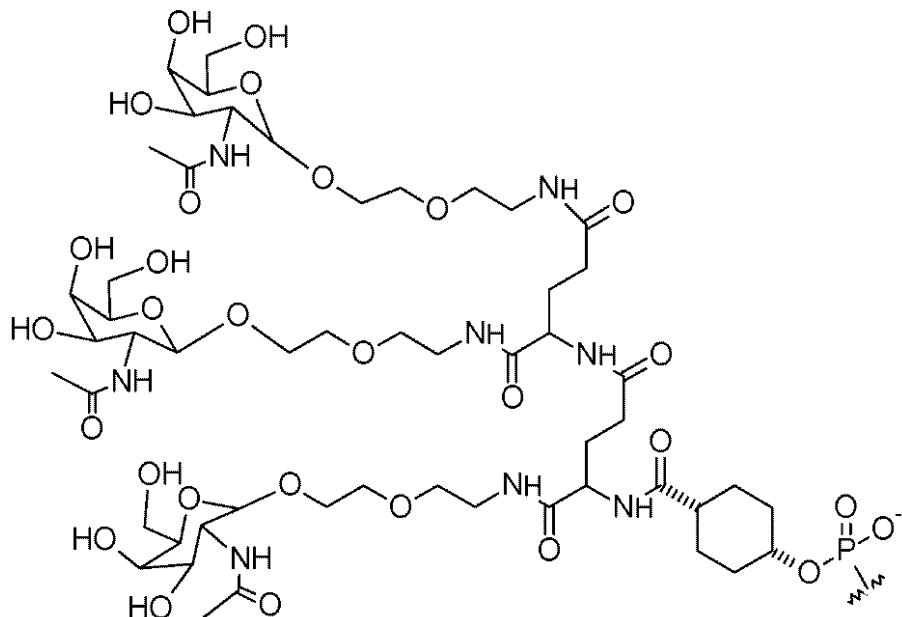


(NAG25);

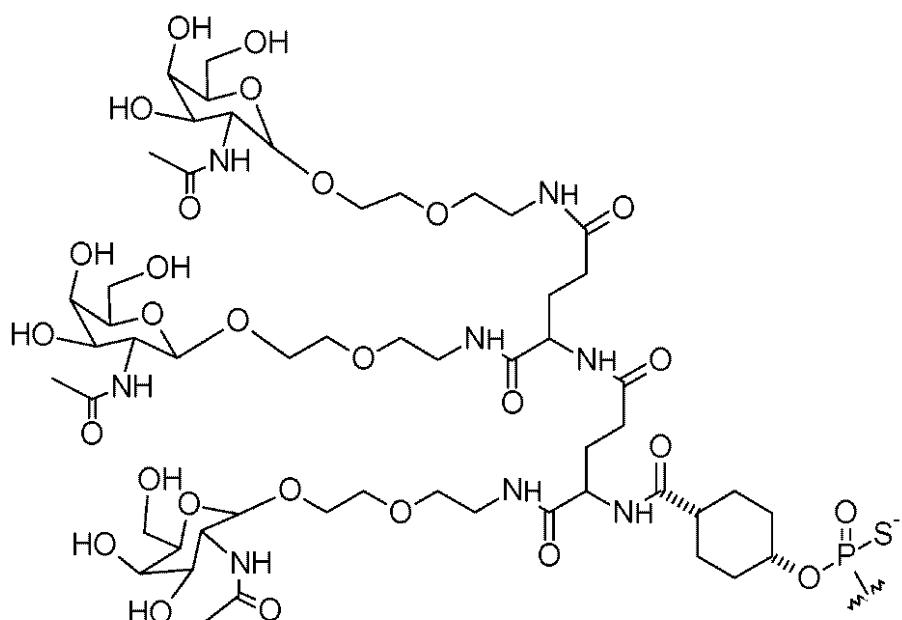


(NAG25)s;

【化160】



(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33に記載のRNAi剤。

(項目35)

項目1から31のいずれか一項に記載のRNAi剤と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、組成物。

(項目36)

アンチセンス鎖およびセンス鎖を含む第2のASGR1 RNAi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2～18を含む、項目34に記載の組成物。

(項目37)

1つまたは複数の追加の治療薬をさらに含む、項目35または36に記載の組成物。

(項目38)

細胞においてASGR1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34のいずれか一項に記載のRNAi剤を投与するステップを含む、方法。

(項目39)

前記細胞が、ヒト対象内にある、項目38に記載の方法。

(項目40)

対象においてASGR1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35から37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41)

ASGR1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34のいずれか一項に記載のRNAi剤または項目35から37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42)

前記ASGR1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41に記載の方法。

(項目43)

非HDL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34のいずれか一項に記載のRNAi剤または項目35から37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44)

前記非HDLコレステロールが、LDLコレステロールである、項目43に記載の方法。

。

(項目45)

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34のいずれか一項に記載のRNAi剤または項目35から37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46)

前記対象が、冠状動脈疾患と診断されている、項目45に記載の方法。

(項目47)

前記対象が、非HDLコレステロールレベルの上昇を有する、項目45に記載の方法。

(項目48)

前記RNAi剤が、ヒト対象の体重を基準として約0.05mg/kg～約5.0mg/kgの用量で投与される、項目38から47のいずれか一項に記載の方法。

(項目49)

ASGR1関連疾患または障害の処置のための、項目1から34のいずれか一項に記載のRNAi剤または項目35から37のいずれか一項に記載の組成物の使用。

(項目50)

ASGR1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35から37のいずれかに記載の組成物の使用。

(項目51)

非HDL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34のいずれか一項に記載のRNAi剤の使用。

(項目52)

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34のいずれか一項に記載のRNAi剤の使用。