



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0079394
(43) 공개일자 2023년06월07일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 48/00 (2006.01) A61K 31/7125 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01) C12N 15/113 (2010.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
A61K 48/00 (2013.01)
A61K 31/7125 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2023-7013301</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2021년09월24일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2023년04월19일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2021/052001</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2022/072244
국제공개일자 2022년04월07일</p> <p>(30) 우선권주장
63/087,095 2020년10월02일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
아이오니스 파마수티컬즈, 인코포레이티드
미합중국 캘리포니아주 92010 칼스바드 2855 가젤
코트</p> <p>(72) 발명자
치미카스, 소티리오스
미국 92010 캘리포니아 칼스바드 가젤 코트 2855
알렉산더, 베로니카, 제이.
미국 92010 캘리포니아 칼스바드 가젤 코트 2855
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
양영준, 김영</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 95 항

(54) 발명의 명칭 **APOCIII 발현을 감소시키는 방법**

(57) 요약

본 명세서에는 가족성 킬로미크론혈증 증후군(FCS), 가족성 부분 지질 이상증(FPL), 중증 고중성지방혈증(SHTG)을 개선시키거나, APOCIII RNA를 감소시키거나 APOCIII 단백질을 감소시키는 것을 필요로 하는 인간 대상체에서 FCS, FPL, SHTG를 개선시키거나, APOCIII RNA를 감소시키거나 APOCIII 단백질을 감소시키기 위해서 ISIS 678354를 투여하는 방법이 제공된다. 특정 예에서, 방법은 FCS, FPL 또는 SHTG의 적어도 하나의 증상을 개선시키는 데 유용하다. FCS의 이러한 증상 복통, 신체 피로, 사고 장애, 설사, 재발성 급성 췌장염, 발진성 피부 황색종 및 간비종대 또는 이들의 조합의 에피소드를 동반한 킬로미크론의 심각한 상승 및 극도로 상승된 TG 수준(항상 1000 mg/dl 초과에 도달하고 드물지 않게 10,000mg/dl 이상만큼 높게 증가함)을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

(52) CPC특허분류

A61P 3/06 (2018.01)
C12N 15/113 (2013.01)
C12N 2310/11 (2013.01)
C12N 2310/315 (2013.01)
C12N 2310/321 (2013.01)
C12N 2310/341 (2013.01)
C12N 2310/3525 (2013.01)
C12N 2320/32 (2013.01)
C12N 2320/35 (2013.01)

(72) 발명자

크룩, 스탠리, 티.

미국 92010 캘리포니아 칼즈배드 가젤 코트 2855

기어리, 리처드, 에스.

미국 92010 캘리포니아 칼즈배드 가젤 코트 2855

모니아, 브레트, 피.

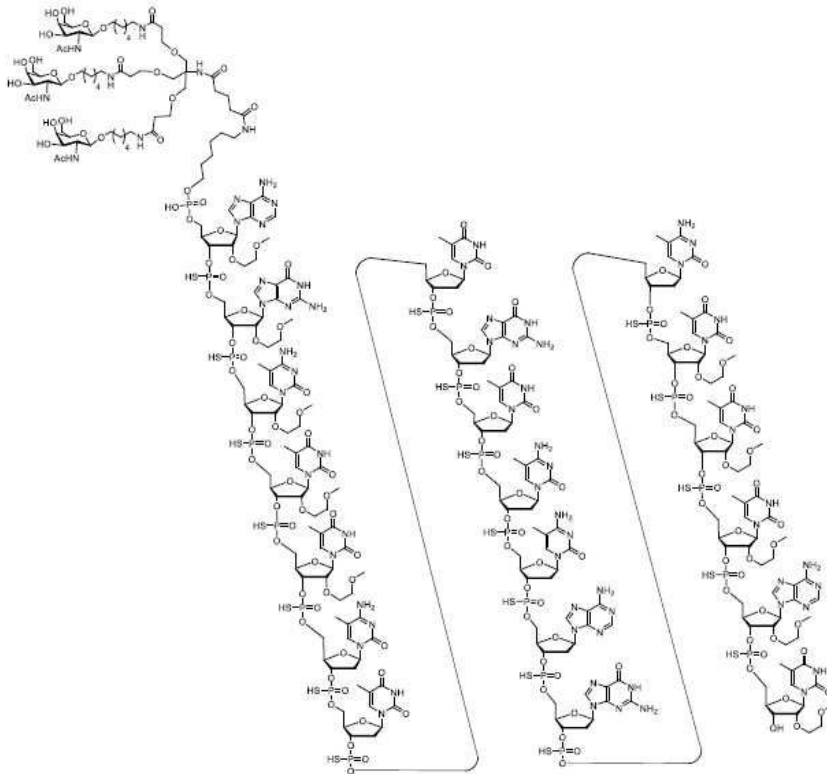
미국 92010 캘리포니아 칼즈배드 가젤 코트 2855

명세서

청구범위

청구항 1

가족성 킬로미크론혈증 증후군(Familial Chylomicronemia Syndrome: FCS)의 개선을 필요로 하는 인간 대상체에서 FCS를 개선시키는 방법으로서, 상기 인간 대상체에게 치료적 유효량의 하기 화학 구조에 따른 화합물 또는 이의 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법:



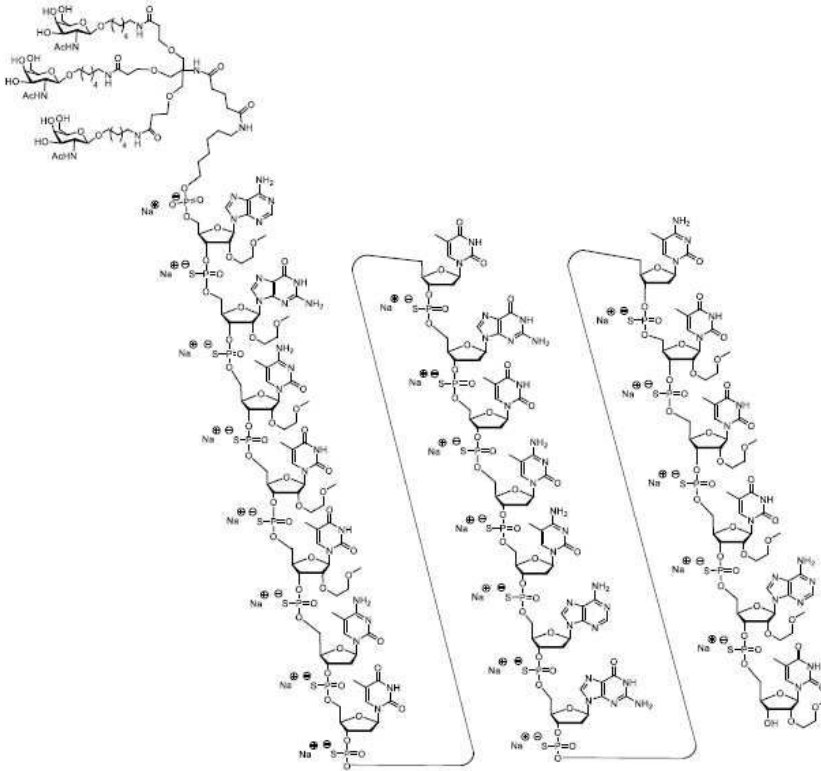
(서열번호 3)

청구항 2

제1항에 있어서, 나트륨염 또는 칼륨염인, 화합물.

청구항 3

FCS의 개선을 필요로 하는 인간 대상체에서 FCS를 개선시키는 방법으로서, 상기 인간 대상체에게 치료적 유효량의 하기 화학 구조에 따른 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법:



(서열번호 3).

청구항 4

FCS의 개선을 필요로 하는 인간 대상체에서 FCS를 개선시키는 방법으로서, 상기 인간 대상체에게 치료적 유효량의 화합물을 투여하는 단계를 포함하되, 상기 화합물은 (5'에서 3'로) 하기 화학 표기법을 갖는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하며:



(여기서,

A = 아데닌 핵염기이고,

mC = 5-메틸 사이토신 핵염기이며,

G = 구아닌 핵염기이고,

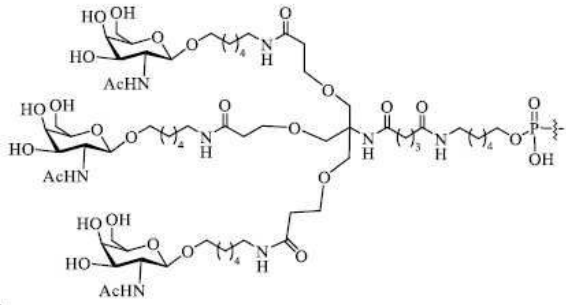
T = 티민 핵염기이며,

e = 2'-OCH₂CH₂OCH₃ 변형된 당 모이어티이고,

d = 2'-β-D-데옥시리보실 당 모이어티이고,

s = 포스포로티오에이트 뉴클레오사이드간 링키지임),

상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 하기 구조로 표현되는 5'-트리스핵실아미노-(THA)-C₆Ga1NAC₃ 단부캡을 갖되, 포스페이트기는 5'-뉴클레오사이드의 5'-산소 원자에 부착된 것인, 방법:



청구항 5

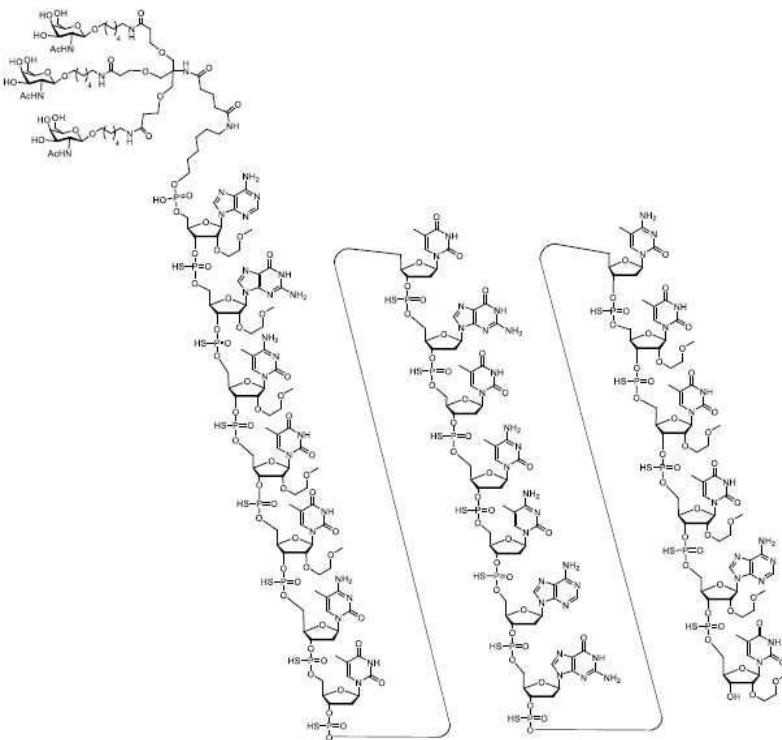
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, FCS의 적어도 하나의 증상이 개선되는, 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 적어도 하나의 증상은 복통, 신체 피로, 사고 장애(difficulty thinking), 설사, 재발성 급성 췌장염, 발진성 피부 황색종(erythematous xanthomata) 및 간비종대 또는 이들의 조합의 에피소드를 동반한 킬로미크론의 심각한 상승 및 극도로 상승된 TG 수준(항상 1000mg/dl 초과에 도달하고 드물지 않게 10,000mg/dl 이상만큼 높게 증가함)을 포함하는, 방법.

청구항 7

APOCIII RNA의 감소를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOCIII RNA를 감소시키는 방법으로서, 상기 인간 대상체에 게 치료적 유효량의 하기 화학 구조에 따른 화합물 또는 이의 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법:



(서열번호 3)

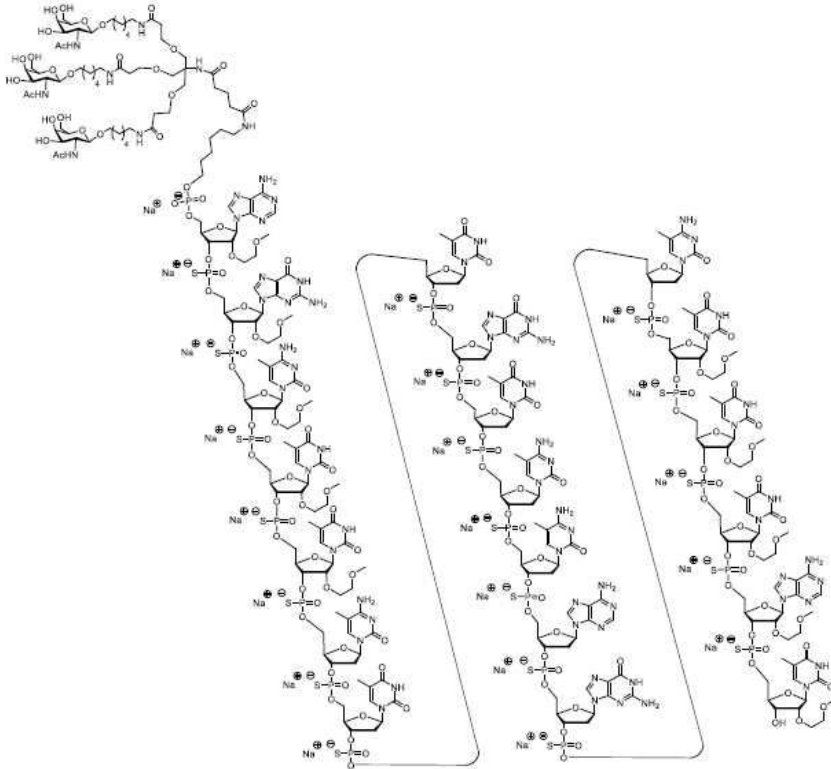
청구항 8

제7항에 있어서, 나트륨염 또는 칼륨염인, 화합물.

청구항 9

APOCIII RNA의 감소를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOCIII RNA를 감소시키는 방법으로서, 상기 인간 대상체에

게 치료적 유효량의 하기 화학 구조에 따른 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법:



(서열번호 3).

청구항 10

APOCIII RNA의 감소를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOCIII RNA를 감소시키는 방법으로서, 상기 인간 대상체에 게 치료적 유효량의 화합물을 투여하는 단계를 포함하되, 상기 화합물은 (5'에서 3'로) 하기 화학 표기법을 갖는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하며:



(여기서,

A = 아데닌 핵염기이고,

mC = 5-메틸 사이토신 핵염기이며,

G = 구아닌 핵염기이고,

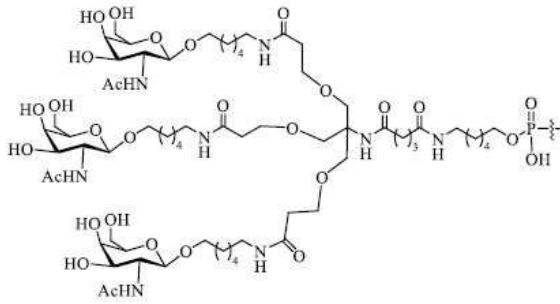
T = 티민 핵염기이며,

e = 2'-OCH₂CH₂OCH₃ 변형된 당 모이어티이고,

d = 2'-β-D-데옥시리보실 당 모이어티이고,

s = 포스포로티오에이트 뉴클레오사이드간 링키지임),

상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 하기 구조로 표현되는 5'-트리스핵실아미노-(THA)-C₆GalNAc₃ 단부캡을 갖되, 포스페이트기는 5'-뉴클레오사이드의 5'-산소 원자에 부착된 것인, 방법:



청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 유효량은 50mg인, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 유효량은 60mg인, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 유효량은 70mg인, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 유효량은 80mg인, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 유효량은 40mg, 45mg, 50mg, 55mg, 60mg, 65mg, 70mg, 75mg, 80mg, 85mg, 90mg, 95mg 및 100mg 중 어느 하나인, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 유효량은 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg 및 약 100mg 중 어느 하나인, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 유효량은 40.0mg, 40.1mg, 40.2mg, 40.3mg, 40.4mg, 40.5mg, 40.6mg, 40.7mg, 40.8mg, 40.9mg, 41.0mg, 41.1mg, 41.2mg, 41.3mg, 41.4mg, 41.5mg, 41.6mg, 41.7mg, 41.8mg, 41.9mg, 42.0mg, 42.1mg, 42.2mg, 42.3mg, 42.4mg, 42.5mg, 42.6mg, 42.7mg, 42.8mg, 42.9mg, 43.0mg, 43.1mg, 43.2mg, 43.3mg, 43.4mg, 43.5mg, 43.6mg, 43.7mg, 43.8mg, 43.9mg, 44.0mg, 44.1mg, 44.2mg, 44.3mg, 44.4mg, 44.5mg, 44.6mg, 44.7mg, 44.8mg, 44.9mg, 45.0mg, 45.1mg, 45.2mg, 45.3mg, 45.4mg, 45.5mg, 45.6mg, 45.7mg, 45.8mg, 45.9mg, 46.0mg, 46.1mg, 46.2mg, 46.3mg, 46.4mg, 46.5mg, 46.6mg, 46.7mg, 46.8mg, 46.9mg, 47.0mg, 47.1mg, 47.2mg, 47.3mg, 47.4mg, 47.5mg, 47.6mg, 47.7mg, 47.8mg, 47.9mg, 48.0mg, 48.1mg, 48.2mg, 48.3mg, 48.4mg, 48.5mg, 48.6mg, 48.7mg, 48.8mg, 48.9mg, 49.0mg, 49.1mg, 49.2mg, 49.3mg, 49.4mg, 49.5mg, 49.6mg, 49.7mg, 49.8mg, 49.9mg, 50.0mg, 50.1mg, 50.2mg, 50.3mg, 50.4mg, 50.5mg, 50.6mg, 50.7mg, 50.8mg, 50.9mg, 51.0mg, 51.1mg, 51.2mg, 51.3mg, 51.4mg, 51.5mg, 51.6mg, 51.7mg, 51.8mg, 51.9mg, 52.0mg, 52.1mg, 52.2mg, 52.3mg, 52.4mg, 52.5mg, 52.6mg, 52.7mg, 52.8mg, 52.9mg, 53.0mg, 53.1mg, 53.2mg, 53.3mg, 53.4mg, 53.5mg, 53.6mg, 53.7mg, 53.8mg, 53.9mg, 54.0mg, 54.1mg, 54.2mg, 54.3mg, 54.4mg, 54.5mg, 54.6mg, 54.7mg, 54.8mg, 54.9mg, 55.0mg, 55.1mg, 55.2mg, 55.3mg, 55.4mg, 55.5mg, 55.6mg, 55.7mg, 55.8mg, 55.9mg, 55.0mg, 55.1mg, 55.2mg, 55.3mg, 55.4mg, 55.5mg, 55.6mg, 55.7mg, 55.8mg, 55.9mg, 56.0mg, 56.1mg, 56.2mg, 56.3mg, 56.4mg, 56.5mg, 56.6mg, 56.7mg, 56.8mg, 56.9mg, 57.0mg, 57.1mg, 57.2mg, 57.3mg, 57.4mg, 57.5mg, 57.6mg, 57.7mg,

57.8mg, 57.9mg, 58.0mg, 58.1mg, 58.2mg, 58.3mg, 58.4mg, 58.5mg, 58.6mg, 58.7mg, 58.8mg, 58.9mg, 59.0mg, 59.1mg, 59.2mg, 59.3mg, 59.4mg, 59.5mg, 59.6mg, 59.7mg, 59.8mg, 59.9mg, 60.0mg, 60.1mg, 60.2mg, 60.3mg, 60.4mg, 60.5mg, 60.6mg, 60.7mg, 60.8mg, 60.9mg, 61.0mg, 61.1mg, 61.2mg, 61.3mg, 61.4mg, 61.5mg, 61.6mg, 61.7mg, 61.8mg, 61.9mg, 62.0mg, 62.1mg, 62.2mg, 62.3mg, 62.4mg, 62.5mg, 62.6mg, 62.7mg, 62.8mg, 62.9mg, 63.0mg, 63.1mg, 63.2mg, 63.3mg, 63.4mg, 63.5mg, 63.6mg, 63.7mg, 63.8mg, 63.9mg, 64.0mg, 64.1mg, 64.2mg, 64.3mg, 64.4mg, 64.5mg, 64.6mg, 64.7mg, 64.8mg, 64.9mg, 65.0mg, 65.1mg, 65.2mg, 65.3mg, 65.4mg, 65.5mg, 65.6mg, 65.7mg, 65.8mg, 65.9mg, 66.0mg, 66.1mg, 66.2mg, 66.3mg, 66.4mg, 66.5mg, 66.6mg, 66.7mg, 66.8mg, 66.9mg, 67.0mg, 67.1mg, 67.2mg, 67.3mg, 67.4mg, 67.5mg, 67.6mg, 67.7mg, 67.8mg, 67.9mg, 68.0mg, 68.1mg, 68.2mg, 68.3mg, 68.4mg, 68.5mg, 68.6mg, 68.7mg, 68.8mg, 68.9mg, 69.0mg, 69.1mg, 69.2mg, 69.3mg, 69.4mg, 69.5mg, 69.6mg, 69.7mg, 69.8mg, 69.9mg, 70.0mg, 70.1mg, 70.2mg, 70.3mg, 70.4mg, 70.5mg, 70.6mg, 70.7mg, 70.8mg, 70.9mg, 71.0mg, 71.1mg, 71.2mg, 71.3mg, 71.4mg, 71.5mg, 71.6mg, 71.7mg, 71.8mg, 71.9mg, 72.0mg, 72.1mg, 72.2mg, 72.3mg, 72.4mg, 72.5mg, 72.6mg, 72.7mg, 72.8mg, 72.9mg, 73.0mg, 73.1mg, 73.2mg, 73.3mg, 73.4mg, 73.5mg, 73.6mg, 73.7mg, 73.8mg, 73.9mg, 74.0mg, 74.1mg, 74.2mg, 74.3mg, 74.4mg, 74.5mg, 74.6mg, 74.7mg, 74.8mg, 74.9mg, 75.0mg, 75.1mg, 75.2mg, 75.3mg, 75.4mg, 75.5mg, 75.6mg, 75.7mg, 75.8mg, 75.9mg, 76.0mg, 76.1mg, 76.2mg, 76.3mg, 76.4mg, 76.5mg, 76.6mg, 76.7mg, 76.8mg, 76.9mg, 77.0mg, 77.1mg, 77.2mg, 77.3mg, 77.4mg, 77.5mg, 77.6mg, 77.7mg, 77.8mg, 77.9mg, 78.0mg, 78.1mg, 78.2mg, 78.3mg, 78.4mg, 78.5mg, 78.6mg, 78.7mg, 78.8mg, 78.9mg, 79.0mg, 79.1mg, 79.2mg, 79.3mg, 79.4mg, 79.5mg, 79.6mg, 79.7mg, 79.8mg, 79.9mg, 80.0mg, 80.1mg, 80.2mg, 80.3mg, 80.4mg, 80.5mg, 80.6mg, 80.7mg, 80.8mg, 80.9mg, 81.0mg, 81.1mg, 81.2mg, 81.3mg, 81.4mg, 81.5mg, 81.6mg, 81.7mg, 81.8mg, 81.9mg, 82.0mg, 82.0mg, 82.1mg, 82.2mg, 82.3mg, 82.4mg, 82.5mg, 82.6mg, 82.7mg, 82.8mg, 82.9mg, 83.0mg, 83.1mg, 83.2mg, 83.3mg, 83.4mg, 83.5mg, 83.6mg, 83.7mg, 83.8mg, 83.9mg, 84.0mg, 84.1mg, 84.2mg, 84.3mg, 84.4mg, 84.5mg, 84.6mg, 84.7mg, 84.8mg, 84.9mg, 85.0mg, 85.0mg, 85.1mg, 85.2mg, 85.3mg, 85.4mg, 85.5mg, 85.6mg, 85.7mg, 85.8mg, 85.9mg, 86.0mg, 86.1mg, 86.2mg, 86.3mg, 86.4mg, 86.5mg, 86.6mg, 86.7mg, 86.8mg, 86.9mg, 87.0mg, 87.1mg, 87.2mg, 87.3mg, 87.4mg, 87.5mg, 87.6mg, 87.7mg, 87.8mg, 87.9mg, 88.0mg, 88.1mg, 88.2mg, 88.3mg, 88.4mg, 88.5mg, 88.6mg, 88.7mg, 88.8mg, 88.9mg, 89.0mg, 89.0mg, 89.1mg, 89.2mg, 89.3mg, 89.4mg, 89.5mg, 89.6mg, 89.7mg, 89.8mg, 89.9mg, 90.0mg, 90.1mg, 90.2mg, 90.3mg, 90.4mg, 90.5mg, 90.6mg, 90.7mg, 90.8mg, 90.9mg, 91.0mg, 91.1mg, 91.2mg, 91.3mg, 91.4mg, 91.5mg, 91.6mg, 91.7mg, 91.8mg, 91.9mg, 92.0mg, 92.0mg, 92.1mg, 92.2mg, 92.3mg, 92.4mg, 92.5mg, 92.6mg, 92.7mg, 92.8mg, 92.9mg, 93.0mg, 93.1mg, 93.2mg, 93.3mg, 93.4mg, 93.5mg, 93.6mg, 93.7mg, 93.8mg, 93.9mg, 94.0mg, 94.1mg, 94.2mg, 94.3mg, 94.4mg, 94.5mg, 94.6mg, 94.7mg, 94.8mg, 94.9mg, 95.0mg, 95.1mg, 95.2mg, 95.3mg, 95.4mg, 95.5mg, 95.6mg, 95.7mg, 95.8mg, 95.9mg, 96.0mg, 96.1mg, 96.2mg, 96.3mg, 96.4mg, 96.5mg, 96.6mg, 96.7mg, 96.8mg, 96.9mg, 97.0mg, 97.1mg, 97.2mg, 97.3mg, 97.4mg, 97.5mg, 97.6mg, 97.7mg, 97.8mg, 97.9mg, 98.0mg, 98.1mg, 98.2mg, 98.3mg, 98.4mg, 98.5mg, 98.6mg, 98.7mg, 98.8mg, 98.9mg, 99.0mg, 99.1mg, 99.2mg, 99.3mg, 99.4mg, 99.5mg, 99.6mg, 99.7mg, 99.8mg, 99.9mg 및 100.0mg 중 어느 하나인, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 유효량은 약 40.0mg, 약 40.1mg, 약 40.2mg, 약 40.3mg, 약 40.4mg, 약 40.5mg, 약 40.6mg, 약 40.7mg, 약 40.8mg, 약 40.9mg, 약 41.0mg, 약 41.1mg, 약 41.2mg, 약 41.3mg, 약 41.4mg, 약 41.5mg, 약 41.6mg, 약 41.7mg, 약 41.8mg, 약 41.9mg, 약 42.0mg, 약 42.1mg, 약 42.2mg, 약 42.3mg, 약 42.4mg, 약 42.5mg, 약 42.6mg, 약 42.7mg, 약 42.8mg, 약 42.9mg, 약 43.0mg, 약 43.1mg, 약 43.2mg, 약 43.3mg, 약 43.4mg, 약 43.5mg, 약 43.6mg, 약 43.7mg, 약 43.8mg, 약 43.9mg, 약 44.0mg, 약 44.1mg, 약 44.2mg, 약 44.3mg, 약 44.4mg, 약 44.5mg, 약 44.6mg, 약 44.7mg, 약 44.8mg, 약 44.9mg, 약 45.0mg, 약 45.1mg, 약 45.2mg, 약 45.3mg, 약 45.4mg, 약 45.5mg, 약 45.6mg, 약 45.7mg, 약 45.8mg, 약 45.9mg, 약 46.0mg, 약 46.1mg, 약 46.2mg, 약 46.3mg, 약 46.4mg, 약 46.5mg, 약 46.6mg, 약 46.7mg, 약 46.8mg, 약 46.9mg, 약 47.0mg, 약 47.1mg, 약 47.2mg, 약 47.3mg, 약 47.4mg, 약 47.5mg, 약 47.6mg, 약 47.7mg, 약 47.8mg, 약 47.9mg, 약 48.0mg, 약 48.1mg, 약 48.2mg, 약 48.3mg, 약 48.4mg, 약 48.5mg, 약 48.6mg, 약 48.7mg, 약 48.8mg, 약 48.9mg, 약 49.0mg, 약 49.1mg, 약 49.2mg, 약 49.3mg, 약 49.4mg, 약 49.5mg, 약 49.6mg, 약 49.7mg, 약 49.8mg, 약 49.9mg, 약 50.0mg, 약 50.1mg, 약 50.2mg, 약 50.3mg, 약 50.4mg, 약 50.5mg, 약 50.6mg, 약 50.7mg, 약 50.8mg, 약 50.9mg, 약 51.0mg, 약 51.1mg, 약 51.2mg, 약 51.3mg, 약 51.4mg, 약 51.5mg, 약 51.6mg, 약 51.7mg, 약 51.8mg, 약 51.9mg, 약 52.0mg, 약 52.1mg, 약 52.2mg, 약 52.3mg, 약 52.4mg, 약 52.5mg, 약 52.6mg, 약 52.7mg, 약 52.8mg, 약 52.9mg, 약 53.0mg, 약 53.1mg, 약 53.2mg, 약 53.3mg. 약

99.9mg 및 약 100.0mg 중 어느 하나인, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 유효량은 40mg 내지 100mg, 40mg 내지 80mg, 40mg 내지 70mg, 40mg 내지 60mg, 40mg 내지 50mg, 50mg 내지 100mg, 50mg 내지 80mg, 50mg 내지 70mg, 50mg 내지 60mg, 60mg 내지 100mg, 60mg 내지 80mg, 60mg 내지 70mg, 70mg 내지 100mg, 70mg 내지 80mg, 80mg 내지 100mg, 80mg 내지 90mg 및 90mg 내지 100mg 중 어느 하나의 범위 이내인, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 유효량은 100mg 미만, 95mg 미만, 90mg 미만, 85mg 미만, 80mg 미만, 75mg 미만, 70mg 미만, 65mg 미만, 60mg 미만, 55mg 미만, 50mg 미만, 45mg 미만 및 40mg 미만 중 어느 하나인, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 유효량은 약 100mg 미만, 약 95mg 미만, 약 90mg 미만, 약 85mg 미만, 약 80mg 미만, 약 75mg 미만, 약 70mg 미만, 약 65mg 미만, 약 60mg 미만, 약 55mg 미만, 약 50mg 미만, 약 45mg 미만 및 약 40mg 미만 중 어느 하나인, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 유효량은 적어도 40mg, 적어도 45mg, 적어도 50mg, 적어도 55mg, 적어도 60mg, 적어도 65mg, 적어도 70mg, 적어도 75mg, 적어도 80mg, 적어도 85mg, 적어도 90mg, 적어도 95mg 및 적어도 약 100mg 중 어느 하나인, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 유효량은 적어도 약 40mg, 적어도 약 45mg, 적어도 약 50mg, 적어도 약 55mg, 적어도 약 60mg, 적어도 약 65mg, 적어도 약 70mg, 적어도 약 75mg, 적어도 약 80mg, 적어도 약 85mg, 적어도 약 90mg, 적어도 약 95mg 및 적어도 약 100mg 중 어느 하나인, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 4주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 25

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 8주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 26

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 12주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 27

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 16주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 28

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 20주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 29

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 약 4주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 30

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 약 8주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 31

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 약 12주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 32

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 약 16주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 33

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 약 20주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 34

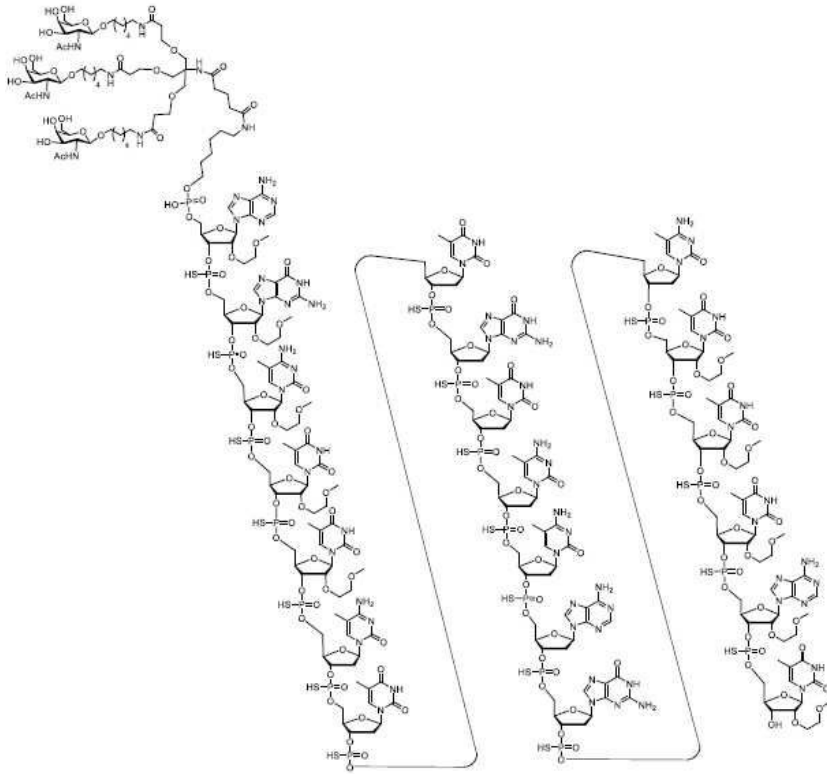
제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 1주마다 1회마다, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 5주마다 1회, 6주마다 1회, 7주마다 1회, 8주마다 1회, 9주마다 1회, 10주마다 1회, 11주마다 1회, 12주마다 1회, 13주마다 1회, 14주마다 1회, 15주마다 1회, 16주마다 1회, 17주마다 1회, 18주마다 1회, 19주마다 1회, 및 20주마다 1회 중 어느 하나로 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 35

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 약 1주마다 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 약 4주마다 1회, 약 5주마다 1회, 약 6주마다 1회, 약 7주마다 1회, 약 8주마다 1회, 약 9주마다 1회, 약 10주마다 1회, 약 11주마다 1회, 약 12주마다 1회, 약 13주마다 1회, 약 14주마다 1회, 약 15주마다 1회, 약 16주마다 1회, 약 17주마다 1회, 약 18주마다 1회, 약 19주마다 1회 및 약 20주마다 1회 중 어느 하나로 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 36

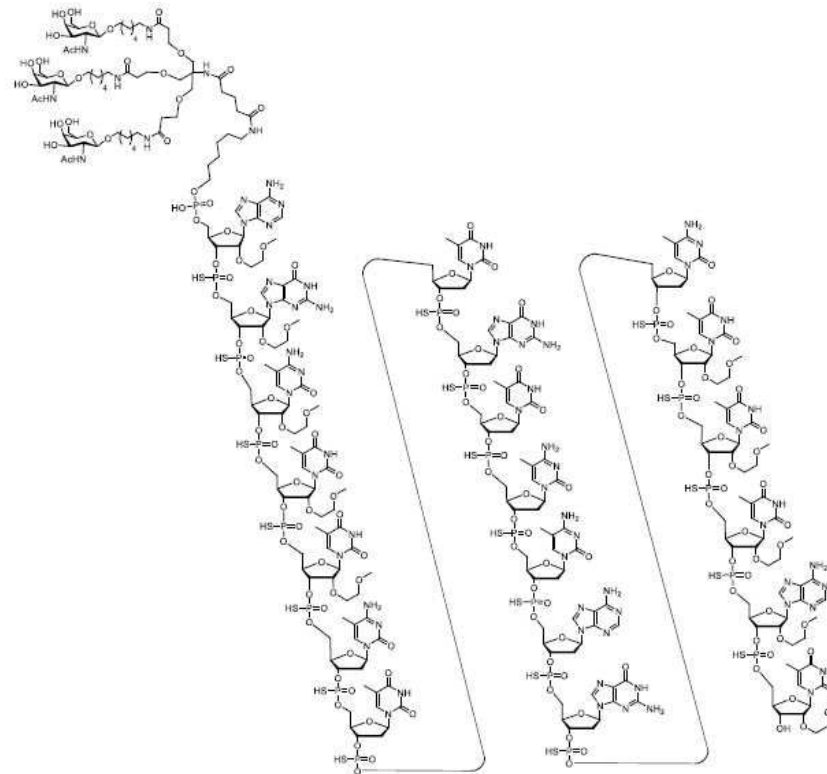
FCS를 개선시키거나, APOCIII RNA를 감소시키거나, APOCIII 단백질을 감소시키는 것을 필요로 하는 인간 대상체에서 FCS를 개선시키거나, APOCIII RNA를 감소시키거나, APOCIII 단백질을 감소시키는 방법으로서, 상기 인간 대상체에게 치료적 유효량의 50mg 또는 약 50mg의 하기 화학 구조에 따른 화합물 또는 이의 염을 피하로 투여하는 단계를 포함하는 방법:



(서열번호 3)

청구항 37

FCS를 개선시키거나, APOCIII RNA를 감소시키거나, APOCIII 단백질을 감소시키는 것을 필요로 하는 인간 대상체에서 FCS를 개선시키거나, APOCIII RNA를 감소시키거나, APOCIII 단백질을 감소시키는 방법으로서, 상기 인간 대상체에게 치료적 유효량의 80mg 또는 약 80mg의 하기 화학 구조에 따른 화합물 또는 이의 염을 피하로 투여하는 단계를 포함하는 방법:



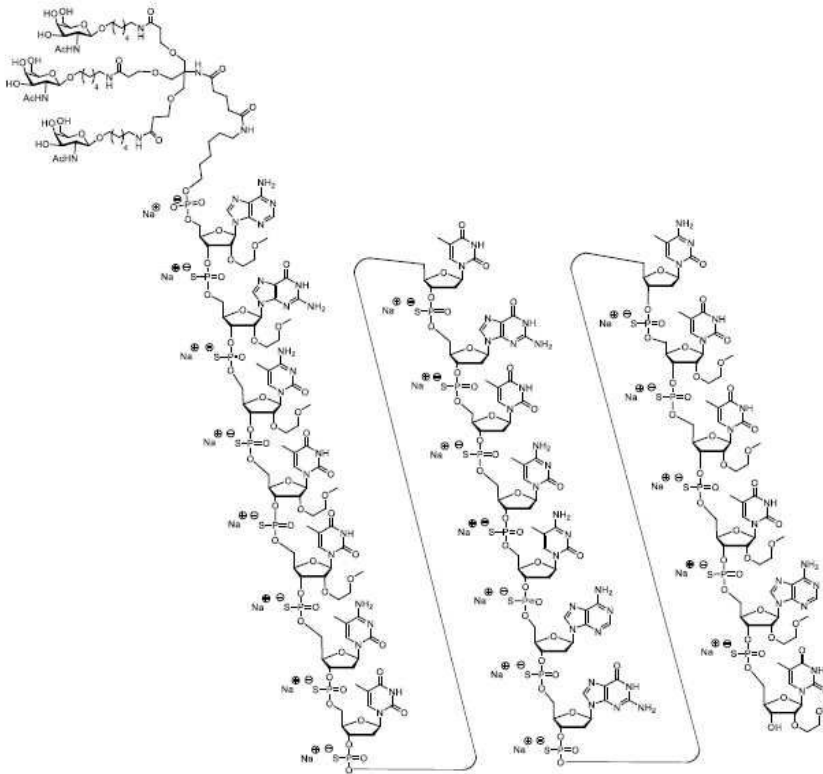
(서열번호 3)

청구항 38

제36항 또는 제37항에 있어서, 나트륨염 또는 칼륨염인, 변형된 올리고뉴클레오타이드.

청구항 39

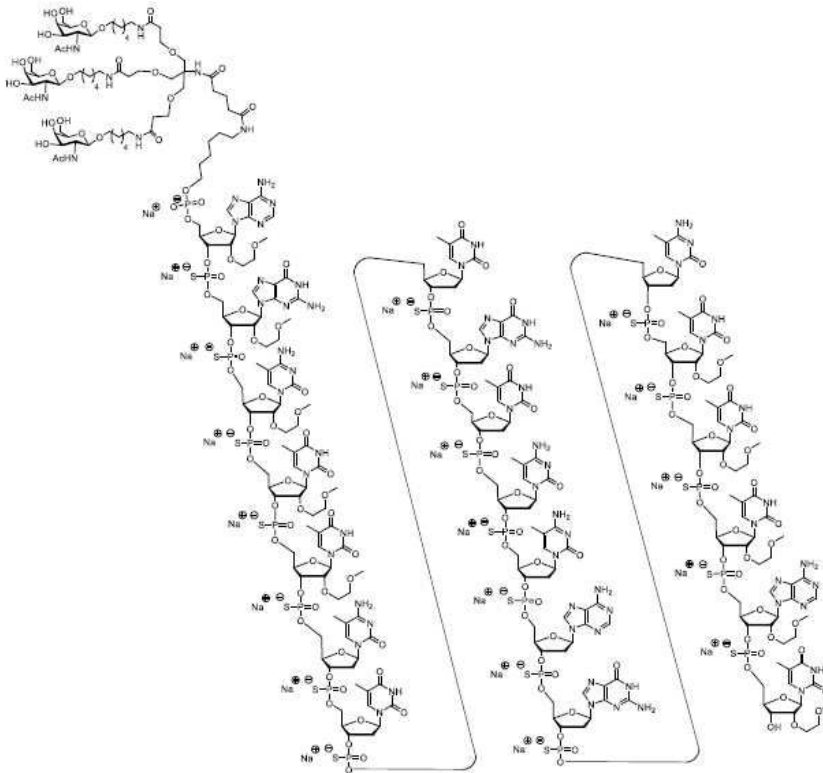
FCS를 개선시키거나, APOCIII RNA를 감소시키거나, APOCIII 단백질을 감소시키는 것을 필요로 하는 인간 대상체에서 FCS를 개선시키거나, APOCIII RNA를 감소시키거나, APOCIII 단백질을 감소시키는 방법으로서, 상기 인간 대상체에게 치료적 유효량의 50mg 또는 약 50mg의 하기 화학 구조에 따른 화합물을 척추강내로 투여하는 단계를 포함하는 방법:



(서열번호 3).

청구항 40

FCS를 개선시키거나, APOCIII RNA를 감소시키거나, APOCIII 단백질을 감소시키는 것을 필요로 하는 인간 대상체에서 FCS를 개선시키거나, APOCIII RNA를 감소시키거나, APOCIII 단백질을 감소시키는 방법으로서, 상기 인간 대상체에게 치료적 유효량의 80mg 또는 약 80mg의 하기 화학 구조에 따른 화합물을 피하로 투여하는 단계를 포함하는 방법:



(서열번호 3).

청구항 41

FCS를 개선시키거나, APOCIII RNA를 감소시키거나, APOCIII 단백질을 감소시키는 것을 필요로 하는 인간 대상체에서 FCS를 개선시키거나, APOCIII RNA를 감소시키거나, APOCIII 단백질을 감소시키는 방법으로서, 상기 인간 대상체에게 치료적 유효량의 50mg 또는 약 50mg의 화합물을 피하로 투여하는 단계를 포함하되, 상기 화합물은 (5'에서 3'로) 하기 화학 표기법을 갖는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하며:



(여기서,

A = 아데닌 핵염기이고,

mC = 5-메틸 사이토신 핵염기이며,

G = 구아닌 핵염기이고,

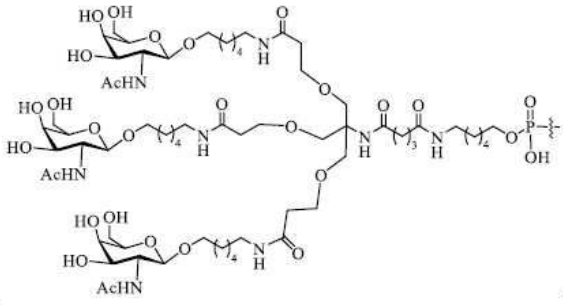
T = 티민 핵염기이며,

e = 2'-OCH₂CH₂OCH₃ 변형된 당 모이어티이고,

d = 2'-β-D-테옥시리보실 당 모이어티이고,

s = 포스포로티오에이트 뉴클레오사이드간 링키지임),

상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 하기 구조로 표현되는 5'-트리스헥실아미노-(THA)-C₆GalNAc₃ 단부캡을 갖되, 포스페이트기는 5'-뉴클레오사이드의 5'-산소 원자에 부착된 것인, 방법:



청구항 42

FCS를 개선시키거나, APOCIII RNA를 감소시키거나, APOCIII 단백질을 감소시키는 것을 필요로 하는 인간 대상체에서 FCS를 개선시키거나, APOCIII RNA를 감소시키거나, APOCIII 단백질을 감소시키는 방법으로서, 상기 인간 대상체에게 치료적 유효량의 80mg 또는 약 80mg의 화합물을 피하로 투여하는 단계를 포함하되, 상기 화합물은 (5'에서 3'로) 하기 화학 표기법을 갖는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하며:



(여기서,

A = 아데닌 핵염기이고,

mC = 5-메틸 사이토신 핵염기이며,

G = 구아닌 핵염기이고,

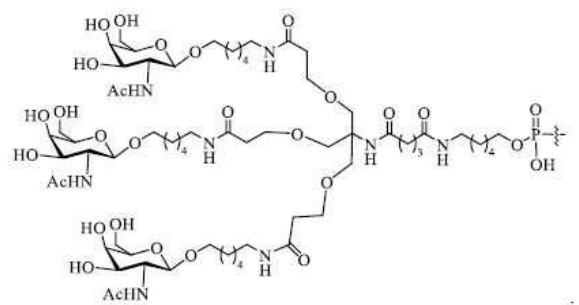
T = 티민 핵염기이며,

e = 2'-OCH₂CH₂OCH₃ 변형된 당 모이어티이고,

d = 2'-β-D-테옥시리보실 당 모이어티이고,

s = 포스포로티오에이트 뉴클레오사이드간 링키지임),

상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 하기 구조로 표현되는 5'-트리스핵실아미노-(THA)-C₆GalNAc₃ 단부캡을 갖되, 포스페이트기는 5'-뉴클레오사이드의 5'-산소 원자에 부착된 것인, 방법:



청구항 43

제36항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 약 4주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 44

제36항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 약 8주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 45

제36항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 약 16주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 46

제36항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, FCS의 적어도 하나의 증상이 개선되는, 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 적어도 하나의 증상은 복통, 신체 피로, 사고 장애, 설사, 재발성 급성 췌장염, 발진성 피부 황색종 및 간비종대 또는 이들의 조합의 에피소드를 동반한 킬로미크론의 심각한 상승 및 극도로 상승된 TG 수준(항상 1000mg/dl 초과에 도달하고 드물지 않게 10,000mg/dl 이상만큼 높게 증가함)을 포함하는, 방법.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, APOCIII RNA가 감소되는, 방법.

청구항 49

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, APOCIII 단백질이 감소되는, 방법.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 대상체로부터의 생물학적 샘플에서 공복 트라이글리세리드 수준을 검출하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 51

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 대상체로부터의 생물학적 샘플에서 공복 apoB-48 수준을 검출하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 52

제50항 또는 제51항에 있어서, 상기 생물학적 샘플은 혈장인, 방법.

청구항 53

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 대상체의 판정된 급성 췌장염 사례 비율을 기록하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 54

제50항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 검출하는 단계는 상기 투여하는 단계 이전에 일어나는, 방법.

청구항 55

제50항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 검출하는 단계는 상기 투여하는 단계 이후에 일어나는, 방법.

청구항 56

제50항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 검출하는 단계는 상기 투여하는 단계 전 및 후에 일어나는, 방법.

청구항 57

제50항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, APOCIII RNA 또는 APOCIII 단백질 또는 이의 조합의 양을 검출한 후에 투여되는 초기 치료적 유효량을 조정하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 58

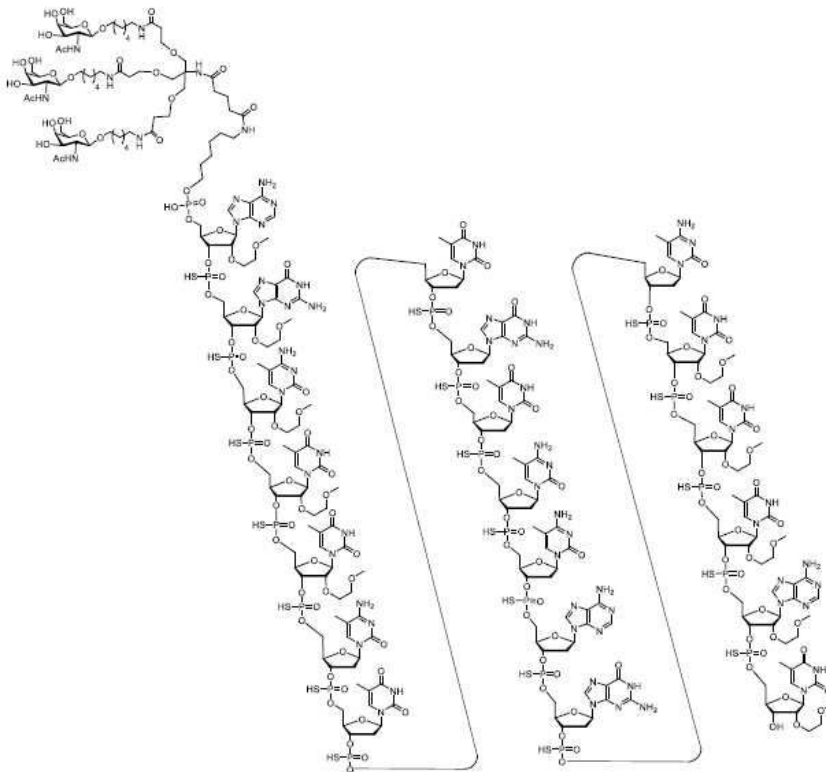
제57항에 있어서, 상기 용량은 상기 치료적 유효량보다 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 90% 또는 적어도 약 100% 더 많은, 방법.

청구항 59

제50항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 유효량은 약 50mg 또는 80mg인, 방법.

청구항 60

가족성 킬로미크론혈증 증후군(FCS), 중증 고중성지방혈증(severe hypertriglyceridemi: SHTG) 또는 가족성 부분 지질 이상증(Familial Partial Lypodystrophy: FPL)의 개선을 필요로 하는 인간 대상체에서 FCS, SHTG 또는 FPL을 개선시키는 방법으로서, 상기 인간 대상체에게 치료적 유효량의 하기 화학 구조에 따른 화합물 또는 이의 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법:



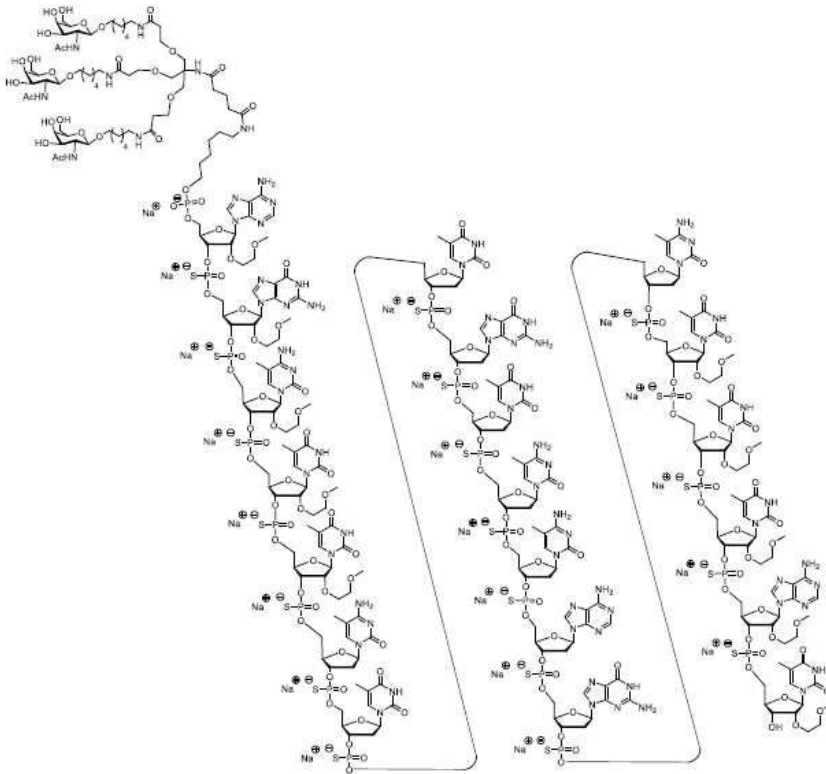
(서열번호 3)

청구항 61

제1항에 있어서, 나트륨염 또는 칼륨염인, 화합물.

청구항 62

가족성 킬로미크론혈증 증후군(FCS), 중증 고중성지방혈증(SHTG) 또는 가족성 부분 지질 이상증(FPL)의 개선을 필요로 하는 인간 대상체에서 FCS, SHTG 또는 FPL을 개선시키는 방법으로서, 상기 인간 대상체에게 치료적 유효량의 하기 화학 구조에 따른 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법:



(서열번호 3).

청구항 63

가족성 키로미크론혈증 증후군(FCS), 중증 고중성지방혈증(SHTG) 또는 가족성 부분 지질 이상증(FPL)의 개선을 필요로 하는 인간 대상체에서 FCS, SHTG 또는 FPL을 개선시키는 방법으로서, 상기 인간 대상체에게 치료적 유효량의 (5'에서 3'로) 하기 화학 표기법을 갖는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 투여하는 단계를 포함하되:



(여기서,

A = 아데닌 핵염기이고,

mC = 5-메틸 사이토신 핵염기이며,

G = 구아닌 핵염기이고,

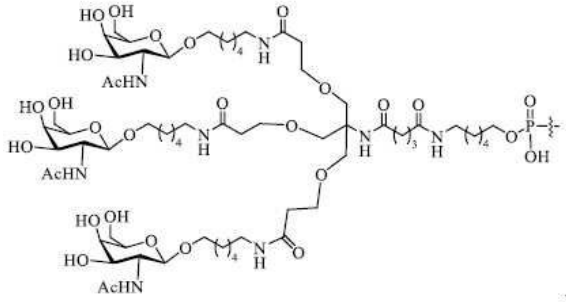
T = 티민 핵염기이며,

e = 2'- OCH₂CH₂OCH₃ 변형된 당 모이어티이고,

d = 2'-β-D-데옥시리보실 당 모이어티이고,

s = 포스포로티오에이트 뉴클레오사이드간 링키지임),

상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 하기 구조로 표현되는 5'-트리스핵실아미노-(THA)-C₆GalNAc₃ 단부캡을 갖되, 포스페이트기는 5'-뉴클레오사이드의 5'-산소 원자에 부착된 것인, 방법:



청구항 64

제60항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 가족성 킬로미크론혈증 증후군(FCS), 중증 고중성지방혈증(SHTG), 또는 가족성 부분 지질 이상증(FPL)의 적어도 하나의 증상이 개선된, 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, FCS의 적어도 하나의 증상은 킬로미크론혈증, 적어도 1000mg/dl 트라이글리세리드의 고중성지방혈증, 복통, 급경련통, 신체 피로, 사고 장애, 설사, 급성 췌장염, 발진성 황색종, 망막 지질혈증 및 간비종대 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 66

제64항에 있어서, SHTG의 적어도 하나의 증상은 킬로미크론혈증, 복통, 급경련통, 신체 피로, 사고 장애, 설사, 급성 췌장염, 발진성 황색종, 망막 지질혈증 및 간비종대 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 67

제64항에 있어서, FPL의 적어도 하나의 증상은 킬로미크론혈증, 복통, 급경련통, 신체 피로, 사고 장애, 설사, 급성 췌장염, 발진성 황색종, 망막 지질혈증 및 간비종대 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 68

제60항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 유효량은 50mg인, 방법.

청구항 69

제60항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 유효량은 60mg인, 방법.

청구항 70

제60항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 유효량은 70mg인, 방법.

청구항 71

제60항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 유효량은 80mg인, 방법.

청구항 72

제60항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 유효량은 40mg, 45mg, 50mg, 55mg, 60mg, 65mg, 70mg, 75mg, 80mg, 85mg, 90mg, 95mg 및 100mg 중 어느 하나인, 방법.

청구항 73

제60항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 유효량은 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg 및 약 100mg 중 어느 하나인, 방법.

청구항 74

제60항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 유효량은 40.0mg, 40.1mg, 40.2mg, 40.3mg, 40.4mg,

83.1mg, 약 83.2mg, 약 83.3mg, 약 83.4mg, 약 83.5mg, 약 83.6mg, 약 83.7mg, 약 83.8mg, 약 83.9mg, 약 84.0mg, 약 84.1mg, 약 84.2mg, 약 84.3mg, 약 84.4mg, 약 84.5mg, 약 84.6mg, 약 84.7mg, 약 84.8mg, 약 84.9mg, 약 85.0mg, 약 85.1mg, 약 85.2mg, 약 85.3mg, 약 85.4mg, 약 85.5mg, 약 85.6mg, 약 85.7mg, 약 85.8mg, 약 85.9mg, 약 86.0mg, 약 86.1mg, 약 86.2mg, 약 86.3mg, 약 86.4mg, 약 86.5mg, 약 86.6mg, 약 86.7mg, 약 86.8mg, 약 86.9mg, 약 87.0mg, 약 87.1mg, 약 87.2mg, 약 87.3mg, 약 87.4mg, 약 87.5mg, 약 87.6mg, 약 87.7mg, 약 87.8mg, 약 87.9mg, 약 88.0mg, 약 88.1mg, 약 88.2mg, 약 88.3mg, 약 88.4mg, 약 88.5mg, 약 88.6mg, 약 88.7mg, 약 88.8mg, 약 88.9mg, 약 89.0mg, 약 89.1mg, 약 89.2mg, 약 89.3mg, 약 89.4mg, 약 89.5mg, 약 89.6mg, 약 89.7mg, 약 89.8mg, 약 89.9mg, 약 90.0mg, 약 90.1mg, 약 90.2mg, 약 90.3mg, 약 90.4mg, 약 90.5mg, 약 90.6mg, 약 90.7mg, 약 90.8mg, 약 90.9mg, 약 91.0mg, 약 91.1mg, 약 91.2mg, 약 91.3mg, 약 91.4mg, 약 91.5mg, 약 91.6mg, 약 91.7mg, 약 91.8mg, 약 91.9mg, 약 92.0mg, 약 92.1mg, 약 92.2mg, 약 92.3mg, 약 92.4mg, 약 92.5mg, 약 92.6mg, 약 92.7mg, 약 92.8mg, 약 92.9mg, 약 93.0mg, 약 93.1mg, 약 93.2mg, 약 93.3mg, 약 93.4mg, 약 93.5mg, 약 93.6mg, 약 93.7mg, 약 93.8mg, 약 93.9mg, 약 94.0mg, 약 94.1mg, 약 94.2mg, 약 94.3mg, 약 94.4mg, 약 94.5mg, 약 94.6mg, 약 94.7mg, 약 94.8mg, 약 94.9mg, 약 95.0mg, 약 95.1mg, 약 95.2mg, 약 95.3mg, 약 95.4mg, 약 95.5mg, 약 95.6mg, 약 95.7mg, 약 95.8mg, 약 95.9mg, 약 96.0mg, 약 96.1mg, 약 96.2mg, 약 96.3mg, 약 96.4mg, 약 96.5mg, 약 96.6mg, 약 96.7mg, 약 96.8mg, 약 96.9mg, 약 97.0mg, 약 97.1mg, 약 97.2mg, 약 97.3mg, 약 97.4mg, 약 97.5mg, 약 97.6mg, 약 97.7mg, 약 97.8mg, 약 97.9mg, 약 98.0mg, 약 98.1mg, 약 98.2mg, 약 98.3mg, 약 98.4mg, 약 98.5mg, 약 98.6mg, 약 98.7mg, 약 98.8mg, 약 98.9mg, 약 99.0mg, 약 99.1mg, 약 99.2mg, 약 99.3mg, 약 99.4mg, 약 99.5mg, 약 99.6mg, 약 99.7mg, 약 99.8mg, 약 99.9mg 및 약 100.0mg 중 어느 하나인, 방법.

청구항 76

제60항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 유효량은 40mg 내지 100mg, 40mg 내지 80mg, 40mg 내지 70mg, 40mg 내지 60mg, 40mg 내지 50mg, 50mg 내지 100mg, 50mg 내지 80mg, 50mg 내지 70mg, 50mg 내지 60mg, 60mg 내지 100mg, 60mg 내지 80mg, 60mg 내지 70mg, 70mg 내지 100mg, 70mg 내지 80mg, 80mg 내지 100mg, 80mg 내지 90mg 및 90mg 내지 100mg 중 어느 하나의 범위 이내인, 방법.

청구항 77

제60항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 유효량은 100mg 미만, 95mg 미만, 90mg 미만, 85mg 미만, 80mg 미만, 75mg 미만, 70mg 미만, 65mg 미만, 60mg 미만, 55mg 미만, 50mg 미만, 45mg 미만 및 40mg 미만 중 어느 하나인, 방법.

청구항 78

제60항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 유효량은 약 100mg 미만, 약 95mg 미만, 약 90mg 미만, 약 85mg 미만, 약 80mg 미만, 약 75mg 미만, 약 70mg 미만, 약 65mg 미만, 약 60mg 미만, 약 55mg 미만, 약 50mg 미만, 약 45mg 미만 및 약 40mg 미만 중 어느 하나인, 방법.

청구항 79

제60항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 유효량은 적어도 40mg, 적어도 45mg, 적어도 50mg, 적어도 55mg, 적어도 60mg, 적어도 65mg, 적어도 70mg, 적어도 75mg, 적어도 80mg, 적어도 85mg, 적어도 90mg, 적어도 95mg 및 적어도 약 100mg 중 어느 하나인, 방법.

청구항 80

제60항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 유효량은 적어도 약 40mg, 적어도 약 45mg, 적어도 약 50mg, 적어도 약 55mg, 적어도 약 60mg, 적어도 약 65mg, 적어도 약 70mg, 적어도 약 75mg, 적어도 약 80mg, 적어도 약 85mg, 적어도 약 90mg, 적어도 약 95mg 및 적어도 약 100mg 중 어느 하나인, 방법.

청구항 81

제60항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 4주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 82

제60항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 8주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 83

제60항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 12주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 84

제60항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 16주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 85

제60항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 20주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 86

제60항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 약 4주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 87

제60항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 약 8주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 88

제60항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 약 12주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 89

제60항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 약 16주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 90

제60항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 약 20주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 91

제60항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 1주마다 1회마다, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 5주마다 1회, 6주마다 1회, 7주마다 1회, 8주마다 1회, 9주마다 1회, 10주마다 1회, 11주마다 1회, 12주마다 1회, 13주마다 1회, 14주마다 1회, 15주마다 1회, 16주마다 1회, 17주마다 1회, 18주마다 1회, 19주마다 1회, 및 20주마다 1회 중 어느 하나로 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 92

제60항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 약 1주마다 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 약 4주마다 1회, 약 5주마다 1회, 약 6주마다 1회, 약 7주마다 1회, 약 8주마다 1회, 약 9주마다 1회, 약 10주마다 1회, 약 11주마다 1회, 약 12주마다 1회, 약 13주마다 1회, 약 14주마다 1회, 약 15주마다 1회, 약 16주마다 1회, 약 17주마다 1회, 약 18주마다 1회, 약 19주마다 1회 및 약 20주마다 1회 중 어느 하나로 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 93

제60항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 FCS를 갖는, 방법.

청구항 94

제60항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 FPL을 갖는, 방법.

청구항 95

제60항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 SHTG를 갖는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

서열 목록

본 출원은 전자 형식의 서열 목록과 함께 출원된다. 상기 서열 목록은 크기가 8KB이고, 2021년 9월 23일에 작성된 BIOL0406WOSEQ_ST25.txt의 파일명으로 제공된다. 서열 목록의 이러한 전자 포맷의 정보는 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함된다.

기술분야

본 명세서에는 가족성 킬로미크론혈증 증후군(Familial Chylomicronemia Syndrome: FCS), 가족성 부분 지질 이상증(Familial Partial Lipodystrophy: FPL), 중증 고중성지방혈증(Severe Hypertriglyceridemia: SHTG)을 개선시키거나, APOCIII RNA를 감소시키거나 APOCIII 단백질을 감소시키는 것을 필요로 하는 인간 대상체에서 FCS, FPL, SHTG를 개선시키거나, APOCIII RNA를 감소시키거나 APOCIII 단백질을 감소시키기 위해서 ISIS 678354를 투여하는 방법이 제공된다. 특정 예에서, 방법은 FCS, FPL 또는 SHTG의 적어도 하나의 증상을 개선시키는 데 유용하다. FCS의 이러한 증상 보통, 신체 피로, 사고 장애(difficulty thinking), 설사, 재발성 급성 췌장염, 발진성 피부 황색종 및 간비종대 또는 이들의 조합의 에피소드를 동반한 킬로미크론(chylomicron)(중증 킬로미크론혈증(chylomicronemia))의 심각한 상승 및 극도로 상승된 TG 수준(항상 1000mg/dl 초과에 도달하고 드물지 않게 10,000mg/dl 이상만큼 높게 증가함)을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

배경 기술

가족성 킬로미크론혈증 증후군(FCS) 고중성지방혈증 및 킬로미크론혈증을 특징으로 하는 유전병이다. 이것은 소아기 또는 성인기에 진단될 수 있는 드문 상염색체 열성 질환이다. FCS는 빈번하고 심한 보통, 반복적인 급경련 통, 잠재적으로 치명적인 급성 췌장염의 반복적인 에피소드를 특징으로 하며, 소아에서는 성장 장애를 초래할 수 있다(Familial Lipoprotein Lipase Deficiency. In GeneReviews. edited by Adam MP Pagon RA, Bird TD, et al. 1999-2011. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; Etiology and risk of lactescent plasma and severe hypertriglyceridemia. J Clin Lipidol 2011; 5: 37-44). 신체 검사에서 종종 발진성 황색종, 망막 지방혈증 및 간비종대를 발견하고, 환자의 혈장은 젓빛으로 보이며, 다른 실험실 매개변수의 결정을 방해한다. FCS 환자의 공복 혈장 TG 수치는 극단적인 식이 지방 제한(20g 또는 일일 칼로리 섭취량의 대략 15 내지 20%)에도 불구하고 전형적으로 정상보다 10배 내지 100배(1,500 내지 15,000mg/dl) 더 높다. FCS 환자는 종종 보통 또는 췌장염, 발진성 황색종 또는 간비대증의 재발성 에피소드와 함께 유아기 또는 아동기에 나타난다. 그 후 FCS의 진단은 유전형분석 또는 헤파린 처리 후 혈장에서 매우 낮거나 존재하지 않는 지단백질 리파제(lipoprotein lipase: LPL) 효소 활성의 확인에 의해 확립된다. FCS 또는 가족성 부분 지질 이상증(Familial Partial Lipodystrophy: FPL)과 같은 다른 가족성 장애가 있는 환자는 중증 고중성지방혈증을 나타낼 수 있다.

아포지질단백질(apolipoprotein) C-III(APOC3, APOC-III, ApoCIII 및 APO C-III라고도 함)는 HDL 및 트라이글리세리드(TG)가 풍부한 지질단백질의 구성 요소이다. 상승된 ApoCIII 수준은 상승된 TG 수준 및 질환, 예컨대, 심혈관 질환, 대사 증후군, 비만 및 당뇨병과 관련이 있다(Chan et al., *Int J Clin Pract*, 2008, 62:799-809; Onat et al., *Atherosclerosis*, 2003, 168:81-89; Mendivil et al., *Circulation*, 2011, 124:2065-2072; Mauger et al., *J. Lipid Res*, 2006, 47: 1212-1218; Chan et al., *Clin. Chem*, 2002, 278-283; Ooi et al., *Clin. Sci*, 2008, 114: 611-624; Davidsson et al., *J. Lipid Res*, 2005, 46: 1999-2006; Sacks et al., *Circulation*, 2000, 102: 1886-1892; Lee et al., *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23: 853-858).

ApoCIII는 지질단백질 리파제(LPL)의 저해를 통해 그리고 세포 표면 글리코사미노글리칸 매트릭스에 대한 지질 단백질 결합을 방해함으로써 지방분해를 저해함으로써 TG-풍부 지질단백질의 제거를 둔화시킨다(Shachter, *Curr. Opin. Lipidol*, 2001, 12, 297-304).

[0007] 안티센스 기술은 특정 유전자 산물의 발현을 감소시키는 효과적인 수단으로 부상하고 있으며 ApoCIII의 조절을 위한 다수의 요법, 진단 및 연구 응용 분야에서 특히 유용한 것으로 입증될 수 있다. ApoCIII를 표적으로 하는 안티센스 화합물 및 ApoCIII를 저해하기 위한 관련 방법은 이전에 개시되어 있다(예를 들어, 미국 특허 7,598,227, 미국 특허 7,750,141, PCT 공개 WO 2004/093783, PCT 공개 WO 2012/149495, PCT/US14/016546 및 WO 2014/179626, 이들 모두는 본 명세서에 참조에 의해 포함됨).

발명의 내용

[0008] 본 명세서에는 하기를 필요로 하는 인간 대상체에서 가족성 킬로미크론혈증 증후군(FCS), 가족성 부분 지질 이상증(FPL) 또는 중증 고중성지방혈증(SHTG)을 개선시키는 방법 및 APOCIII RNA 및/또는 APOCIII 단백질을 감소시키는 방법이 제공된다. 특정 실시형태에서, 방법은 치료적 유효량의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 ISIS 678354이다. 특정 실시형태에서, 치료적 유효량은 약 40mg 내지 약 100mg 범위 이내이다. 특정 실시형태에서, 치료적 유효량은 약 50mg이다. 특정 실시형태에서, 치료적 유효량은 약 80mg이다. 특정 실시형태에서, 치료적 유효량은 마다 약 4주마다 1회 투여된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0009] 전술한 일반적인 설명 및 하기의 상세한 설명은 단지 예시 및 설명을 위한 것이며 제한적인 것이 아님을 이해해야 한다. 본 명세서에서, 단수형의 사용은 달리 특별히 언급되지 않는 한, 복수형을 포함한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "또는"의 사용은 달리 언급되지 않는 한, "및/또는"을 의미한다. 더욱이, 용어 "포함하는" 뿐만 아니라 다른 형태들, 예컨대, "포함하다" 및 "포함된"의 사용은 제한적이지 않다. 또한, "요소" 또는 "성분"과 같은 용어는 달리 특별히 언급되지 않는 한, 하나의 단위를 포함하는 요소들 및 성분들 그리고 하나 이상의 소단위를 포함하는 요소들 및 성분들 둘 다를 포함한다.

[0010] 본 명세서에서 사용된 섹션 제목은 단지 구조화 목적을 위한 것이며 기재된 주제를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 특허, 특허 출원, 기사, 서적 및 논문을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 본 출원에 인용된 모든 문서 또는 문서의 일부는 본 명세서에 논의된 문서의 일부뿐만 아니라 그 전문이 명백히 본 명세서에 참조에 의해 포함된다.

[0011] **정의**

[0012] 특정 정의가 제공되지 않는 한, 본 명세서에 기재된 내용과 관련하여 사용되는 명명법, 및 본 명세서에 기재된 분석 화학, 합성 유기 화학 및 약물 및 제약학적 화학의 절차 및 기술은 당업계에 널리 공지되어 있으며 통상적으로 사용되는 것이다. 허용 가능한 한, 개시내용 전반에 걸쳐 언급되는 모든 특허, 출원, 공개 출원 및 기타 간행물 및 기타 데이터는 그 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함된다.

[0013] 달리 나타내지 않는 한, 하기 용어는 다음 의미를 갖는다:

[0014] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "2'-데옥시리보뉴클레오사이드"는 2'-H(H) 데옥시리보실 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오사이드를 의미한다. 특정 실시형태에서, 2'-데옥시리보뉴클레오사이드는 2'-β-D-데옥시리보뉴클레오사이드이고, 자연 발생 데옥시리보핵산(DNA)에서 발견되는 바와 같이 β-D 배위를 갖는 2'-β-D-데옥시리보실 당 모이어티를 포함한다. 특정 실시형태에서, 2'-데옥시리보뉴클레오사이드는 변형된 핵염기를 포함할 수 있거나 또는 RNA 핵염기(유라실)를 포함할 수 있다.

[0015] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "2'-MOE"는 리보실 당 모이어티의 2'-OH기 대신 2'-OCH₂CH₂OCH₃ 를 의미한다. "2'-MOE 당 모이어티"는 리보실 당 모이어티의 2'-OH기 대신 2'-OCH₂CH₂OCH₃기를 갖는 당 모이어티이다. 달리 제시되지 않는 한, 2'-MOE 당 모이어티는 β-D 입체화학 배위로 존재한다. "MOE"는 0-메톡시에틸을 의미한다.

[0016] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "2'-MOE 뉴클레오사이드"는 2'-MOE 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오사이드를 의미한다.

[0017] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "5-메틸 사이토신"은 5 위치에 부착된 메틸기로 변형된 사이토신을 의미한다.

5-메틸 사이토신은 변형된 핵염기이다.

- [0018] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "약"은 제공된 값의 $\pm 7\%$ 를 의미한다.
- [0019] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "투여하는"은 약제학적 작용제를 인간 대상체에게 제공하는 것을 의미한다.
- [0020] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 치료에 대한 언급에서 "개선하다"는 치료의 부재 하에서 동일한 증상에 비해 적어도 하나의 증상이 개선됨을 의미한다. 특정 실시형태에서, 개선은 증상의 중증도 또는 빈도의 감소 또는 발병 지연 또는 증상의 중증도 또는 빈도의 진행 둔화이다.
- [0021] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "관정된 췌장염 사례"은 공식적으로 확인된 췌장염 사례이다. 확인된 췌장염 사례는 급성, 만성 또는 알 수 없는 유형으로 더 분류될 수 있다(즉, 불확정: 췌장염의 정의를 충족할 수 있지만 급성 또는 만성으로 분류할 수 없는 사례).
- [0022] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "이상반응" 또는 "AE"는 AE가 의약품(연구용)과 관련되었다고 간주되는지 여부에 관계없이 의약품(연구용)의 사용과 일시적으로 관련된 바람직하지 않고 의도하지 않은 징후(예를 들어, 비정상적인 실험실 결과 포함), 증상 또는 질환일 수 있다. 특정 실시형태에서, 의약품(연구용)은 ISIS 678354이다.
- [0023] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "APOCIII RNA"는 인간 유전자인 *APOCIII*의 RNA 발현 산물이다.
- [0024] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "APOCIII 단백질"은 APOCIII RNA의 단백질 발현 산물이다.
- [0025] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "ApoCIII", "아포지질단백질 C-III" 또는 "ApoC3"은 ApoCIII를 암호화하는 임의의 핵산 또는 단백질 서열을 의미한다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, ApoCIII는 ApoCIII를 암호화하는 DNA 서열, ApoCIII를 암호화하는 DNA로부터 전사된 RNA 서열(인트론 및 엑손을 포함하는 게놈 DNA 포함), ApoCIII를 암호화하는 mRNA 서열 또는 ApoCIII를 암호화하는 펩타이드 서열을 포함한다.
- [0026] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "ApoCIII 핵산"은 ApoCIII를 암호화하는 임의의 핵산을 의미한다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, ApoCIII 핵산은 ApoCIII를 암호화하는 DNA 서열, ApoCIII를 암호화하는 DNA로부터 전사된 RNA 서열(인트론 및 엑손을 포함하는 게놈 DNA 포함) 및 ApoCIII를 암호화하는 mRNA 서열을 포함한다.
- [0027] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "기준선"은 모든 투여 전 측정 및/또는 평가의 평균으로 정의된다. 특정 실시형태에서, "기준선"은 약물의 첫 번째 투여 전 마지막 평가로 정의된다. 특정 실시형태에서, 약물은 ISIS 678354이다.
- [0028] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 "진성 당뇨병" 또는 "당뇨병"은 불충분한 수준의 인슐린 또는 감소된 인슐린 감수성으로 인한 대사 장애 및 비정상적으로 높은 혈당(고혈당증)을 특징으로 하는 증후군이다. 특징적인 증상은 고혈당 수치로 인한 과도한 소변 생성(다뇨증), 과도한 갈증 및 증가된 배뇨를 보상하기 위한 증가된 수분 섭취(다갈증), 눈의 광학에 대한 고혈당 효과로 인한 흐린 시력, 설명할 수 없는 체중 감소, 무기력이다.
- [0029] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "당뇨병성 이상지질혈증" 또는 "이상지질혈증을 동반한 제2형 당뇨병"은 제2형 당뇨병, 감소된 HDL-C, 상승된 트리글리세리드(TG) 및 상승된 작고 조밀한 LDL 입자를 특징으로 하는 병태를 의미한다.
- [0030] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "용량"은 투여되는 약제의 양을 의미한다.
- [0031] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "이상지질혈증"은 지질 및/또는 지질단백질 과잉 생산 또는 결핍을 포함하는 지질 및/또는 지질단백질 대사 장애를 의미한다. 이상지질혈증은 저밀도 지질단백질(LDL) 콜레스테롤과 같은 지질단백질뿐만 아니라 키로미크론, 콜레스테롤 및 트라이글리세리드와 같은 지질의 상승으로 나타날 수 있다.
- [0032] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "고콜레스테롤혈증"은 성인의 고콜레스테롤의 검출, 치료 평가의 국립 콜레스테롤 교육 프로그램(National Cholesterol Educational Program: NCEP)의 전문가 패널 보고서(문헌[Arch. Int. Med. (1988) 148, 36-39] 참조)의 지침에 따라 상승된 콜레스테롤 또는 순환(혈장) 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤 및 VLDL-콜레스테롤을 특징으로 하는 병태를 의미한다.
- [0033] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "고지혈증(hyperlipidemia)" 또는 "고지혈증(hyperlipemia)"은 상승된 혈청 지질 또는 순환(혈장) 지질을 특징으로 하는 병태이다. 이 병태는 비정상적으로 높은 지방 농도를 나타낸다. 순환 혈액의 지질 분획은 콜레스테롤, 저밀도 지질단백질, 초저밀도 지질단백질, 키로미크론 및 트라이글리세리드이다.
- [0034] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "고중성지방혈증"은 상승된 트라이글리세라이드 수준을 특징으로 하는 병태를

의미한다. 고중성지방혈증은 트라이글리세리드(TG)가 풍부한 지질단백질: VLDL 및 정도는 적지만 키로미크론(CM)의 생산 증가 및/또는 감소 또는 지연된 이화 작용의 결과이다.

- [0035] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "뉴클레오사이드간 링키지"는 올리고뉴클레오타이드 내의 인접한 뉴클레오사이드 간의 공유 링키지이다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "변형된 뉴클레오사이드간 링키지"는 포스포다이에스터 뉴클레오사이드간 링키지 이외의 임의의 뉴클레오사이드간 링키지를 의미한다. "포스포로티오에이트 뉴클레오사이드간 링키지"는 포스포다이에스터 뉴클레오사이드간 링키지의 비-가교 산소 원자 중 하나가 황 원자로 대체되는 변형된 뉴클레오사이드간 링키지이다.
- [0036] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "로딩 용량"은 약제의 정상 상태 농도가 달성되는 초기 투여 단계 동안 투여되는 약제의 치료적 유효량을 의미한다. "초기 로딩 용량"은 투여된 첫 로딩 용량을 의미한다. "마지막 로딩 용량"은 첫 번째 유지 용량을 투여하기 전에 가장 최근에 투여된 로딩 용량을 의미한다.
- [0037] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "유지 용량"은 약제의 정상 상태 농도가 달성된 후 투여 단계 동안 투여되는 약제의 치료적 유효량을 의미한다.
- [0038] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "핵염기"는 비변형된 핵염기 또는 변형된 핵염기를 의미한다. "비변형된 핵염기"는 아데닌(A), 티민(T), 사이토신(C), 유라실(U) 또는 구아닌(G)이다. "변형된 핵염기"는 적어도 하나의 비변형된 핵염기와 쌍을 지을 수 있는 비변형된 A, T, C, U 또는 G 이외의 원자의 군이다. "5-메틸 사이토신"은 변형된 핵염기이다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "핵염기 서열"은 임의의 당 또는 뉴클레오사이드간 링키지 변형과 관계없이 표적 핵산 또는 올리고뉴클레오타이드 내의 인접한 핵염기의 순서를 의미한다.
- [0039] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "뉴클레오사이드"는 핵염기 및 당 모이어티를 포함하는 화합물을 의미한다. 핵염기 및 당 모이어티는 각각 독립적으로 비변형되거나 변형된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "변형된 뉴클레오사이드"는 변형된 핵염기 및/또는 변형된 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오사이드를 의미한다. "연결된 뉴클레오사이드"는 인접한 서열 내에 연결되어 있는 뉴클레오사이드이다(즉, 연결되는 뉴클레오사이드 사이에 어떠한 추가의 뉴클레오사이드도 존재하지 않는다). 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "올리고뉴클레오타이드"는 뉴클레오사이드간 링키지를 통해 연결되는 연결된 뉴클레오사이드의 가닥을 의미하며, 여기서, 각각의 뉴클레오사이드 및 뉴클레오사이드간 링키지는 변형 또는 비변형될 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 올리고뉴클레오타이드는 8 내지 50개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어진다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "변형된 올리고뉴클레오타이드"는 적어도 하나의 뉴클레오사이드 또는 뉴클레오사이드간 링키지가 변형된 올리고뉴클레오타이드를 의미한다.
- [0040] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제"는 인간 대상체에 투여 시 사용하기에 적합한 임의의 물질을 의미한다. 이러한 특정 담체는 약제학적 조성물이, 예를 들어, 인간 대상체에 의한 경구 섭취를 위한 정제, 환제, 드라제, 캡슐, 액체, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁액 및 로젠지로 제형화될 수 있게 한다. 특정 실시형태에서, 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제는 멸균수, 멸균 식염수, 멸균 완충액 또는 멸균 인공 뇌척수액이다.
- [0041] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "약제학적으로 허용 가능한 염"은 화합물의 생리학적으로 그리고 약제학적으로 허용 가능한 염을 의미한다. 약제학적으로 허용 가능한 염은 모 화합물의 바람직한 생물학적 활성을 유지하며, 이에 바람직하지 않은 독물학적 효과를 부여하지 않는다.
- [0042] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "칼륨염"은 염의 양이온이 칼륨인 변형된 올리고뉴클레오타이드의 염을 의미한다.
- [0043] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "RNA"는 RNA 전사체를 의미하며, 달리 명시되지 않는 한 프리-mRNA 및 성숙 mRNA를 포함한다.
- [0044] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "나트륨염"은 염의 양이온이 나트륨인 변형된 올리고뉴클레오타이드의 염을 의미한다.
- [0045] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "대상체"는 인간 또는 비-인간 동물을 의미한다. 특정 실시형태에서, 대상체는 인간 대상체이다. "이를 필요로 하는 대상체"는 본 명세서에 개시된 변형된 올리고뉴클레오타이드의 투여로부터 이익을 얻을 대상체이다. 특정 실시형태에서, 이를 필요로 하는 대상체는 FCS를 갖는다.
- [0046] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "당 모이어티"는 비변형된 당 모이어티 또는 변형된 당 모이어티를 의미한다. "비변형된 당 모이어티"는 RNA에서 발견되는 바와 같은 2'-OH(H) β-D 리보실 모이어티("비변형된 RNA 당 모이

어티") 또는 DNA에서 발견되는 바와 같은 2'-H(H) β-D 데옥시리보실 모이어티("비변형된 DNA 당 모이어티")를 의미한다. 비변형된 당 모이어티는 각각 1', 3', 및 4' 위치에서 1개의 수소, 3' 위치에서 산소 및 5' 위치에서 2개의 수소를 갖는다. "변형된 당 모이어티" 또는 "변형된 당"은 변형된 퓨라노실 당 모이어티 또는 당 대용체를 의미한다.

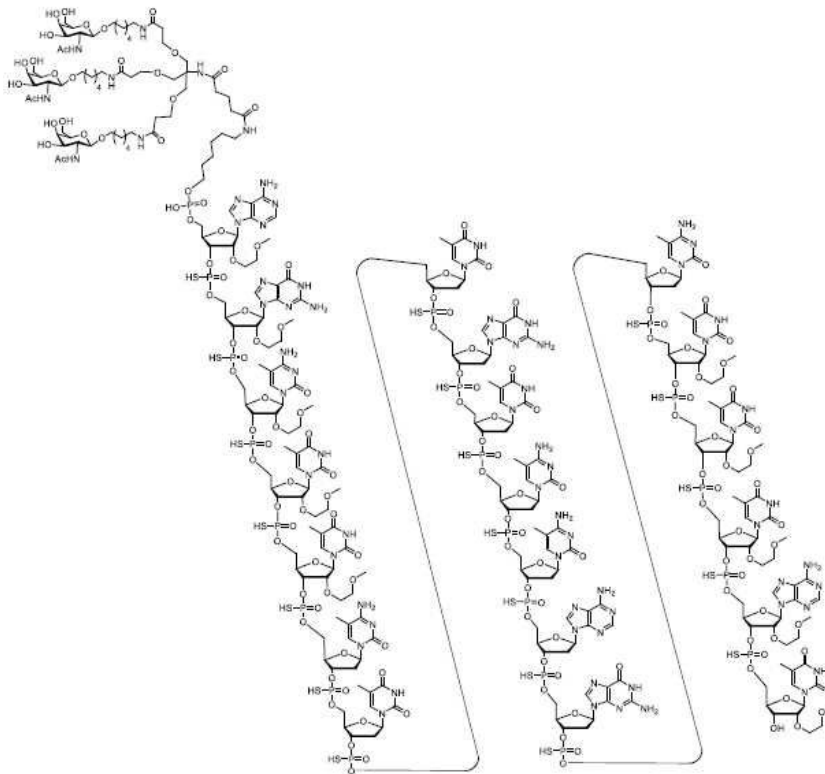
[0047] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "증상"은 질환 또는 장애의 존재 또는 정도를 나타내는 임의의 물리적 특징부 또는 시험 결과를 의미한다. 특정 실시형태에서, 증상은 대상체 또는 대상체를 조사하거나 시험하는 의료 전문가에게 자명하다.

[0048] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "치료적 유효량"은 인간 대상체에게 치료 유익을 제공하는 약제학적 작용제의 양을 의미한다. 예를 들어, 치료적 유효량은 질환의 증상을 개선시킨다.

[0049] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "주"는 7일을 의미한다.

[0050] **특정 실시형태**

[0051] 실시형태 1. 가족성 킬로미크론혈증 증후군(FCS)의 개선을 필요로 하는 인간 대상체에서 FCS를 개선시키는 방법으로서, 인간 대상체에게 치료적 유효량의 하기 화학 구조에 따른 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 염을 투여하는 단계를 포함하는, 방법:

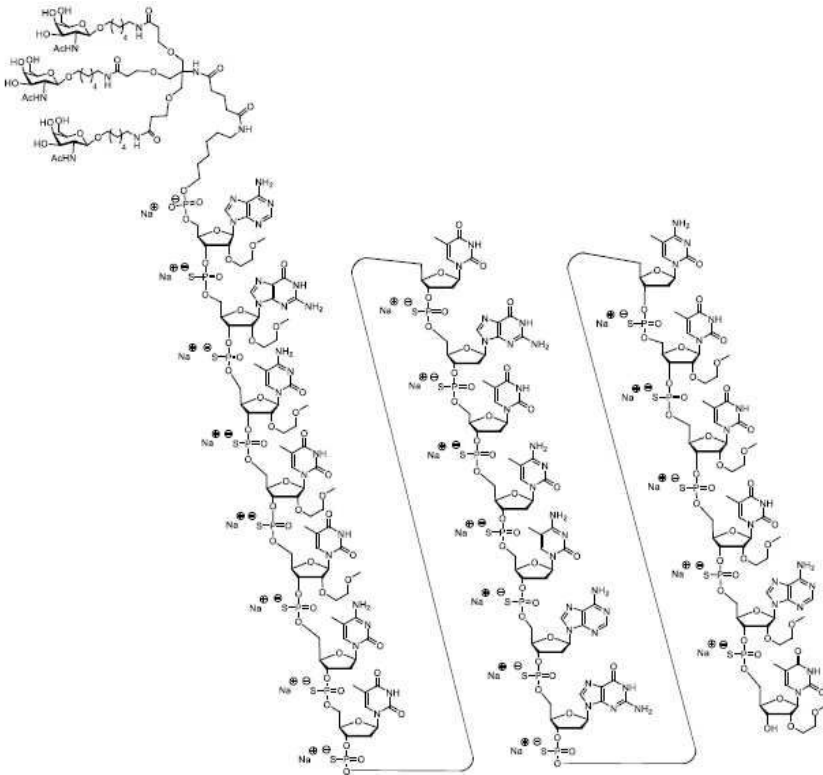


(서열번호 3)

[0052]

[0053] 실시형태 2. 실시형태 1에 있어서, 나트륨염 또는 칼륨염인, 변형된 올리고뉴클레오타이드.

[0054] 실시형태 3. FCS의 개선을 필요로 하는 인간 대상체에서 FCS를 개선시키는 방법으로서, 인간 대상체에게 치료적 유효량의 하기 화학 구조에 따른 변형된 올리고뉴클레오타이드를 투여하는 단계를 포함하는, 방법:



(서열번호 3).

[0055]

[0056]

실시형태 4. FCS의 개선을 필요로 하는 인간 대상체에서 FCS를 개선시키는 방법으로서, 인간 대상체에게 치료적 유효량의 하기 화학 구조에 따른 올리고뉴클레오타이드를 투여하는 단계를 포함하되, 올리고뉴클레오타이드는 (5'에서 3'로) 하기 화학 표기법을 갖고: $A_{es}G_{es}^mC_{es}T_{es}T_{es}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}C_{ds}A_{ds}G_{ds}^mC_{ds}T_{es}T_{es}A_{es}T_e$ (서열번호 3)(여기서,

[0057]

A = 아데닌 핵염기이고,

[0058]

mC = 5-메틸 사이토신 핵염기이며,

[0059]

G = 구아닌 핵염기이고,

[0060]

T = 티민 핵염기이며,

[0061]

e = 2'-MOE 당 모이어티이고,

[0062]

d = 2'-β-D-데옥시리보실 당 모이어티이고,

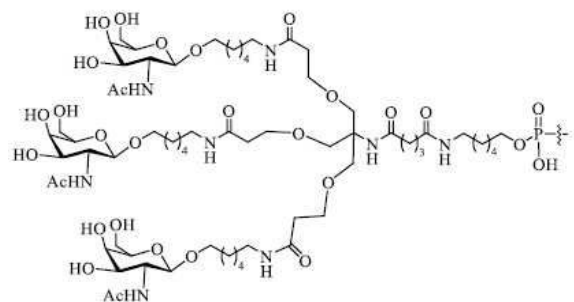
[0063]

s = 포스포로티오에이트 뉴클레오사이드간 링키지임),

[0064]

변형된 올리고뉴클레오타이드는 하기 구조로 표현되는 5'-트리스핵실아미노-(THA)-C₆GalNAC₃ 단부캡을 갖되, 포스페이트기는 5'-뉴클레오사이드의 5'-산소 원자에 부착된 것인, 방법:

[0065]



[0066]

실시형태 5. 실시형태 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 상기 FCS의 적어도 하나의 증상이 개선되는, 방법.

[0067] 실시형태 6. 실시형태 5에 있어서, 적어도 하나의 증상은 중증 킬로미크론혈증, 중증 고중성지방혈증(항상 1000 mg/dl 초과에 도달하고 드물지 않게 10,000mg/dl 이상만큼 높게 증가함), 빈번한 및 중증 복통, 반복적인 급경련통, 신체 피로, 사고 장애, 설사, 재발성 급성 췌장염, 발진성 황색종, 망막 지질혈증 및 간비종대 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.

[0068] 실시형태 7. APOCIII RNA의 감소를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOCIII RNA를 감소시키는 방법으로서, 상기 인간 대상체에게 치료적 유효량의 하기 화학 구조에 따른 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 염을 투여하는 단계를 포함하는, 방법:

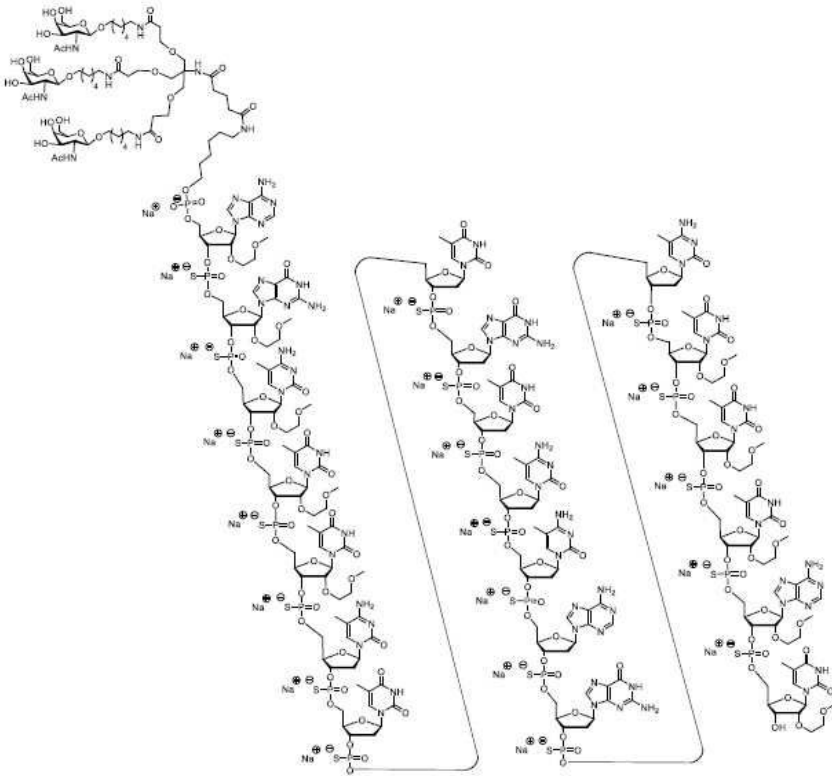


(서열번호 3).

[0069]

[0070] 실시형태 8. 실시형태 7에 있어서, 나트륨염 또는 칼륨염인, 변형된 올리고뉴클레오타이드.

[0071] 실시형태 9. APOCIII RNA의 감소를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOCIII RNA를 감소시키는 방법으로서, 인간 대상체에게 치료적 유효량의 하기 화학 구조에 따른 변형된 올리고뉴클레오타이드를 투여하는 단계를 포함하는, 방법:



(서열번호 3).

[0072]

[0073]

실시형태 10. APOCIII RNA의 감소를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOCIII RNA를 감소시키는 방법으로서, 상기 인간 대상체에게 치료적 유효량의 하기 화학 구조에 따른 올리고뉴클레오타이드를 투여하는 단계를 포함하되, 올리고뉴클레오타이드는 (5'에서 3'로) 하기 화학 표기법을 가지며:

$A_{es}G_{es}^mC_{es}T_{es}T_{es}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}^mC_{ds}T_{es}T_{es}T_{es}A_{es}T_{e}$ (서열번호 3)(여기서,

[0074]

A = 아데닌 핵염기이고,

[0075]

mC = 5-메틸 사이토신 핵염기이며,

[0076]

G = 구아닌 핵염기이고,

[0077]

T = 티민 핵염기이며,

[0078]

e = 2'-MOE 당 모이어티이고,

[0079]

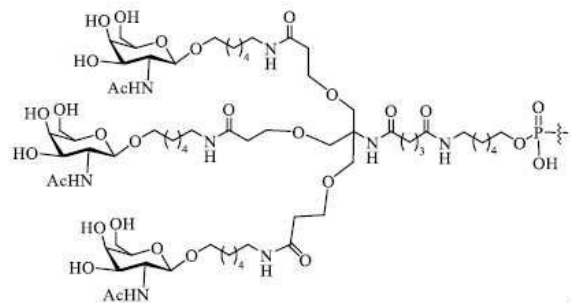
d = 2'-β-D-데옥시리보실 당 모이어티이고,

[0080]

s = 포스포로티오에이트 뉴클레오사이드간 링키지임)

[0081]

변형된 올리고뉴클레오타이드는 하기 구조로 표현되는 5'-트리스헥실아미노-(THA)-C₆GalNAc₃ 단부캡을 갖되, 포스페이트기는 5'-뉴클레오사이드의 5'-산소 원자에 부착된 것인, 방법:



[0082]

- [0083] 실시형태 11. 실시형태 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료적 유효량은 50mg인, 방법.
- [0084] 실시형태 12. 실시형태 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료적 유효량은 60mg인, 방법.
- [0085] 실시형태 13. 실시형태 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료적 유효량은 70mg인, 방법.
- [0086] 실시형태 14. 실시형태 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료적 유효량은 80mg인, 방법.
- [0087] 실시형태 15. 실시형태 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료적 유효량은 40mg, 45mg, 50mg, 55mg, 60mg, 65mg, 70mg, 75mg, 80mg, 85mg, 90mg, 95mg 및 100mg 중 어느 하나인, 방법.
- [0088] 실시형태 16. 실시형태 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료적 유효량은 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg 및 약 100mg 중 어느 하나인, 방법.
- [0089] 실시형태 17. 실시형태 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료적 유효량은 40.0mg, 40.1mg, 40.2mg, 40.3mg, 40.4mg, 40.5mg, 40.6mg, 40.7mg, 40.8mg, 40.9mg, 41.0mg, 41.1mg, 41.2mg, 41.3mg, 41.4mg, 41.5mg, 41.6mg, 41.7mg, 41.8mg, 41.9mg, 42.0mg, 42.1mg, 42.2mg, 42.3mg, 42.4mg, 42.5mg, 42.6mg, 42.7mg, 42.8mg, 42.9mg, 43.0mg, 43.1mg, 43.2mg, 43.3mg, 43.4mg, 43.5mg, 43.6mg, 43.7mg, 43.8mg, 43.9mg, 44.0mg, 44.1mg, 44.2mg, 44.3mg, 44.4mg, 44.5mg, 44.6mg, 44.7mg, 44.8mg, 44.9mg, 45.0mg, 45.1mg, 45.2mg, 45.3mg, 45.4mg, 45.5mg, 45.6mg, 45.7mg, 45.8mg, 45.9mg, 46.0mg, 46.1mg, 46.2mg, 46.3mg, 46.4mg, 46.5mg, 46.6mg, 46.7mg, 46.8mg, 46.9mg, 47.0mg, 47.1mg, 47.2mg, 47.3mg, 47.4mg, 47.5mg, 47.6mg, 47.7mg, 47.8mg, 47.9mg, 48.0mg, 48.1mg, 48.2mg, 48.3mg, 48.4mg, 48.5mg, 48.6mg, 48.7mg, 48.8mg, 48.9mg, 49.0mg, 49.1mg, 49.2mg, 49.3mg, 49.4mg, 49.5mg, 49.6mg, 49.7mg, 49.8mg, 49.9mg, 50.0mg, 50.1mg, 50.2mg, 50.3mg, 50.4mg, 50.5mg, 50.6mg, 50.7mg, 50.8mg, 50.9mg, 51.0mg, 51.1mg, 51.2mg, 51.3mg, 51.4mg, 51.5mg, 51.6mg, 51.7mg, 51.8mg, 51.9mg, 52.0mg, 52.1mg, 52.2mg, 52.3mg, 52.4mg, 52.5mg, 52.6mg, 52.7mg, 52.8mg, 52.9mg, 53.0mg, 53.1mg, 53.2mg, 53.3mg, 53.4mg, 53.5mg, 53.6mg, 53.7mg, 53.8mg, 53.9mg, 54.0mg, 54.1mg, 54.2mg, 54.3mg, 54.4mg, 54.5mg, 54.6mg, 54.7mg, 54.8mg, 54.9mg, 55.0mg, 55.1mg, 55.2mg, 55.3mg, 55.4mg, 55.5mg, 55.6mg, 55.7mg, 55.8mg, 55.9mg, 56.0mg, 56.1mg, 56.2mg, 56.3mg, 56.4mg, 56.5mg, 56.6mg, 56.7mg, 56.8mg, 56.9mg, 57.0mg, 57.1mg, 57.2mg, 57.3mg, 57.4mg, 57.5mg, 57.6mg, 57.7mg, 57.8mg, 57.9mg, 58.0mg, 58.1mg, 58.2mg, 58.3mg, 58.4mg, 58.5mg, 58.6mg, 58.7mg, 58.8mg, 58.9mg, 59.0mg, 59.1mg, 59.2mg, 59.3mg, 59.4mg, 59.5mg, 59.6mg, 59.7mg, 59.8mg, 59.9mg, 60.0mg, 60.1mg, 60.2mg, 60.3mg, 60.4mg, 60.5mg, 60.6mg, 60.7mg, 60.8mg, 60.9mg, 61.0mg, 61.1mg, 61.2mg, 61.3mg, 61.4mg, 61.5mg, 61.6mg, 61.7mg, 61.8mg, 61.9mg, 62.0mg, 62.1mg, 62.2mg, 62.3mg, 62.4mg, 62.5mg, 62.6mg, 62.7mg, 62.8mg, 62.9mg, 63.0mg, 63.1mg, 63.2mg, 63.3mg, 63.4mg, 63.5mg, 63.6mg, 63.7mg, 63.8mg, 63.9mg, 64.0mg, 64.1mg, 64.2mg, 64.3mg, 64.4mg, 64.5mg, 64.6mg, 64.7mg, 64.8mg, 64.9mg, 65.0mg, 65.1mg, 65.2mg, 65.3mg, 65.4mg, 65.5mg, 65.6mg, 65.7mg, 65.8mg, 65.9mg, 66.0mg, 66.1mg, 66.2mg, 66.3mg, 66.4mg, 66.5mg, 66.6mg, 66.7mg, 66.8mg, 66.9mg, 67.0mg, 67.1mg, 67.2mg, 67.3mg, 67.4mg, 67.5mg, 67.6mg, 67.7mg, 67.8mg, 67.9mg, 68.0mg, 68.1mg, 68.2mg, 68.3mg, 68.4mg, 68.5mg, 68.6mg, 68.7mg, 68.8mg, 68.9mg, 69.0mg, 69.1mg, 69.2mg, 69.3mg, 69.4mg, 69.5mg, 69.6mg, 69.7mg, 69.8mg, 69.9mg, 70.0mg, 70.1mg, 70.2mg, 70.3mg, 70.4mg, 70.5mg, 70.6mg, 70.7mg, 70.8mg, 70.9mg, 71.0mg, 71.1mg, 71.2mg, 71.3mg, 71.4mg, 71.5mg, 71.6mg, 71.7mg, 71.8mg, 71.9mg, 72.0mg, 72.1mg, 72.2mg, 72.3mg, 72.4mg, 72.5mg, 72.6mg, 72.7mg, 72.8mg, 72.9mg, 73.0mg, 73.1mg, 73.2mg, 73.3mg, 73.4mg, 73.5mg, 73.6mg, 73.7mg, 73.8mg, 73.9mg, 74.0mg, 74.1mg, 74.2mg, 74.3mg, 74.4mg, 74.5mg, 74.6mg, 74.7mg, 74.8mg, 74.9mg, 75.0mg, 75.1mg, 75.2mg, 75.3mg, 75.4mg, 75.5mg, 75.6mg, 75.7mg, 75.8mg, 75.9mg, 76.0mg, 76.1mg, 76.2mg, 76.3mg, 76.4mg, 76.5mg, 76.6mg, 76.7mg, 76.8mg, 76.9mg, 77.0mg, 77.1mg, 77.2mg, 77.3mg, 77.4mg, 77.5mg, 77.6mg, 77.7mg, 77.8mg, 77.9mg, 78.0mg, 78.1mg, 78.2mg, 78.3mg, 78.4mg, 78.5mg, 78.6mg, 78.7mg, 78.8mg, 78.9mg, 79.0mg, 79.1mg, 79.2mg, 79.3mg, 79.4mg, 79.5mg, 79.6mg, 79.7mg, 79.8mg, 79.9mg, 80.0mg, 80.1mg, 80.2mg, 80.3mg, 80.4mg, 80.5mg, 80.6mg, 80.7mg, 80.8mg, 80.9mg, 81.0mg, 81.1mg, 81.2mg, 81.3mg, 81.4mg, 81.5mg, 81.6mg, 81.7mg, 81.8mg, 81.9mg, 82.0mg, 82.0mg, 82.1mg, 82.2mg, 82.3mg, 82.4mg, 82.5mg, 82.6mg, 82.7mg, 82.8mg, 82.9mg, 83.0mg, 83.1mg, 83.2mg, 83.3mg, 83.4mg,

83.5mg, 83.6mg, 83.7mg, 83.8mg, 83.9mg, 84.0mg, 84.1mg, 84.2mg, 84.3mg, 84.4mg, 84.5mg, 84.6mg, 84.7mg, 84.8mg, 84.9mg, 85.0mg, 85.0mg, 85.1mg, 85.2mg, 85.3mg, 85.4mg, 85.5mg, 85.6mg, 85.7mg, 85.8mg, 85.9mg, 86.0mg, 86.1mg, 86.2mg, 86.3mg, 86.4mg, 86.5mg, 86.6mg, 86.7mg, 86.8mg, 86.9mg, 87.0mg, 87.1mg, 87.2mg, 87.3mg, 87.4mg, 87.5mg, 87.6mg, 87.7mg, 87.8mg, 87.9mg, 88.0mg, 88.1mg, 88.2mg, 88.3mg, 88.4mg, 88.5mg, 88.6mg, 88.7mg, 88.8mg, 88.9mg, 89.0mg, 89.0mg, 89.1mg, 89.2mg, 89.3mg, 89.4mg, 89.5mg, 89.6mg, 89.7mg, 89.8mg, 89.9mg, 90.0mg, 90.1mg, 90.2mg, 90.3mg, 90.4mg, 90.5mg, 90.6mg, 90.7mg, 90.8mg, 90.9mg, 91.0mg, 91.1mg, 91.2mg, 91.3mg, 91.4mg, 91.5mg, 91.6mg, 91.7mg, 91.8mg, 91.9mg, 92.0mg, 92.0mg, 92.1mg, 92.2mg, 92.3mg, 92.4mg, 92.5mg, 92.6mg, 92.7mg, 92.8mg, 92.9mg, 93.0mg, 93.1mg, 93.2mg, 93.3mg, 93.4mg, 93.5mg, 93.6mg, 93.7mg, 93.8mg, 93.9mg, 94.0mg, 94.1mg, 94.2mg, 94.3mg, 94.4mg, 94.5mg, 94.6mg, 94.7mg, 94.8mg, 94.9mg, 95.0mg, 95.1mg, 95.2mg, 95.3mg, 95.4mg, 95.5mg, 95.6mg, 95.7mg, 95.8mg, 95.9mg, 96.0mg, 96.1mg, 96.2mg, 96.3mg, 96.4mg, 96.5mg, 96.6mg, 96.7mg, 96.8mg, 96.9mg, 97.0mg, 97.1mg, 97.2mg, 97.3mg, 97.4mg, 97.5mg, 97.6mg, 97.7mg, 97.8mg, 97.9mg, 98.0mg, 98.1mg, 98.2mg, 98.3mg, 98.4mg, 98.5mg, 98.6mg, 98.7mg, 98.8mg, 98.9mg, 99.0mg, 99.1mg, 99.2mg, 99.3mg, 99.4mg, 99.5mg, 99.6mg, 99.7mg, 99.8mg, 99.9mg 및 100.0 mg 중 어느 하나인, 방법.

[0090]

실시형태 18. 실시형태 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료적 유효량은 약 40.0mg, 약 40.1mg, 약 40.2mg, 약 40.3mg, 약 40.4mg, 약 40.5mg, 약 40.6mg, 약 40.7mg, 약 40.8mg, 약 40.9mg, 약 41.0mg, 약 41.1 mg, 약 41.2mg, 약 41.3mg, 약 41.4mg, 약 41.5mg, 약 41.6mg, 약 41.7mg, 약 41.8mg, 약 41.9mg, 약 42.0mg, 약 42.1mg, 약 42.2mg, 약 42.3mg, 약 42.4mg, 약 42.5mg, 약 42.6mg, 약 42.7mg, 약 42.8mg, 약 42.9mg, 약 43.0mg, 약 43.1mg, 약 43.2mg, 약 43.3mg, 약 43.4mg, 약 43.5mg, 약 43.6mg, 약 43.7mg, 약 43.8mg, 약 43.9 mg, 약 44.0mg, 약 44.1mg, 약 44.2mg, 약 44.3mg, 약 44.4mg, 약 44.5mg, 약 44.6mg, 약 44.7mg, 약 44.8mg, 약 44.9mg, 약 45.0mg, 약 45.1mg, 약 45.2mg, 약 45.3mg, 약 45.4mg, 약 45.5mg, 약 45.6mg, 약 45.7mg, 약 45.8mg, 약 45.9mg, 약 46.0mg, 약 46.1mg, 약 46.2mg, 약 46.3mg, 약 46.4mg, 약 46.5mg, 약 46.6mg, 약 46.7 mg, 약 46.8mg, 약 46.9mg, 약 47.0mg, 약 47.1mg, 약 47.2mg, 약 47.3mg, 약 47.4mg, 약 47.5mg, 약 47.6mg, 약 47.7mg, 약 47.8mg, 약 47.9mg, 약 48.0mg, 약 48.1mg, 약 48.2mg, 약 48.3mg, 약 48.4mg, 약 48.5mg, 약 48.6mg, 약 48.7mg, 약 48.8mg, 약 48.9mg, 약 49.0mg, 약 49.1mg, 약 49.2mg, 약 49.3mg, 약 49.4mg, 약 49.5 mg, 약 49.6mg, 약 49.7mg, 약 49.8mg, 약 49.9mg, 약 50.0mg, 약 50.1mg, 약 50.2mg, 약 50.3mg, 약 50.4mg, 약 50.5mg, 약 50.6mg, 약 50.7mg, 약 50.8mg, 약 50.9mg, 약 51.0mg, 약 51.1mg, 약 51.2mg, 약 51.3mg, 약 51.4mg, 약 51.5mg, 약 51.6mg, 약 51.7mg, 약 51.8mg, 약 51.9mg, 약 52.0mg, 약 52.1mg, 약 52.2mg, 약 52.3 mg, 약 52.4mg, 약 52.5mg, 약 52.6mg, 약 52.7mg, 약 52.8mg, 약 52.9mg, 약 53.0mg, 약 53.1mg, 약 53.2mg, 약 53.3mg, 약 53.4mg, 약 53.5mg, 약 53.6mg, 약 53.7mg, 약 53.8mg, 약 53.9mg, 약 54.0mg, 약 54.1mg, 약 54.2mg, 약 54.3mg, 약 54.4mg, 약 54.5mg, 약 54.6mg, 약 54.7mg, 약 54.8mg, 약 54.9mg, 약 55.0mg, 약 55.1 mg, 약 55.2mg, 약 55.3mg, 약 55.4mg, 약 55.5mg, 약 55.6mg, 약 55.7mg, 약 55.8mg, 약 55.9mg, 약 55.0mg, 약 55.1mg, 약 55.2mg, 약 55.3mg, 약 55.4mg, 약 55.5mg, 약 55.6mg, 약 55.7mg, 약 55.8mg, 약 55.9mg, 약 56.0mg, 약 56.1mg, 약 56.2mg, 약 56.3mg, 약 56.4mg, 약 56.5mg, 약 56.6mg, 약 56.7mg, 약 56.8mg, 약 56.9 mg, 약 57.0mg, 약 57.1mg, 약 57.2mg, 약 57.3mg, 약 57.4mg, 약 57.5mg, 약 57.6mg, 약 57.7mg, 약 57.8mg, 약 57.9mg, 약 58.0mg, 약 58.1mg, 약 58.2mg, 약 58.3mg, 약 58.4mg, 약 58.5mg, 약 58.6mg, 약 58.7mg, 약 58.8mg, 약 58.9mg, 약 59.0mg, 약 59.1mg, 약 59.2mg, 약 59.3mg, 약 59.4mg, 약 59.5mg, 약 59.6mg, 약 59.7 mg, 약 59.8mg, 약 59.9mg, 약 60.0mg, 약 60.1mg, 약 60.2mg, 약 60.3mg, 약 60.4mg, 약 60.5mg, 약 60.6mg, 약 60.7mg, 약 60.8mg, 약 60.9mg, 약 61.0mg, 약 61.1mg, 약 61.2mg, 약 61.3mg, 약 61.4mg, 약 61.5mg, 약 61.6mg, 약 61.7mg, 약 61.8mg, 약 61.9mg, 약 62.0mg, 약 62.1mg, 약 62.2mg, 약 62.3mg, 약 62.4mg, 약 62.5 mg, 약 62.6mg, 약 62.7mg, 약 62.8mg, 약 62.9mg, 약 63.0mg, 약 63.1mg, 약 63.2mg, 약 63.3mg, 약 63.4mg, 약 63.5mg, 약 63.6mg, 약 63.7mg, 약 63.8mg, 약 63.9mg, 약 64.0mg, 약 64.1mg, 약 64.2mg, 약 64.3mg, 약 64.4mg, 약 64.5mg, 약 64.6mg, 약 64.7mg, 약 64.8mg, 약 64.9mg, 약 65.0mg, 약 65.1mg, 약 65.2mg, 약 65.3 mg, 약 65.4mg, 약 65.5mg, 약 65.6mg, 약 65.7mg, 약 65.8mg, 약 65.9mg, 약 66.0mg, 약 66.1mg, 약 66.2mg, 약 66.3mg, 약 66.4mg, 약 66.5mg, 약 66.6mg, 약 66.7mg, 약 66.8mg, 약 66.9mg, 약 67.0mg, 약 67.1mg, 약 67.2mg, 약 67.3mg, 약 67.4mg, 약 67.5mg, 약 67.6mg, 약 67.7mg, 약 67.8mg, 약 67.9mg, 약 68.0mg, 약 68.1 mg, 약 68.2mg, 약 68.3mg, 약 68.4mg, 약 68.5mg, 약 68.6mg, 약 68.7mg, 약 68.8mg, 약 68.9mg, 약 69.0mg, 약 69.1mg, 약 69.2mg, 약 69.3mg, 약 69.4mg, 약 69.5mg, 약 69.6mg, 약 69.7mg, 약 69.8mg, 약 69.9mg, 약 70.0mg, 약 70.1mg, 약 70.2mg, 약 70.3mg, 약 70.4mg, 약 70.5mg, 약 70.6mg, 약 70.7mg, 약 70.8mg, 약 70.9 mg, 약 71.0mg, 약 71.1mg, 약 71.2mg, 약 71.3mg, 약 71.4mg, 약 71.5mg, 약 71.6mg, 약 71.7mg, 약 71.8mg,

약 71.9mg, 약 72.0mg, 약 72.1mg, 약 72.2mg, 약 72.3mg, 약 72.4mg, 약 72.5mg, 약 72.6mg, 약 72.7mg, 약 72.8mg, 약 72.9mg, 약 73.0mg, 약 73.1mg, 약 73.2mg, 약 73.3mg, 약 73.4mg, 약 73.5mg, 약 73.6mg, 약 73.7mg, 약 73.8mg, 약 73.9mg, 약 74.0mg, 약 74.1mg, 약 74.2mg, 약 74.3mg, 약 74.4mg, 약 74.5mg, 약 74.6mg, 약 74.7mg, 약 74.8mg, 약 74.9mg, 약 75.0mg, 약 75.1mg, 약 75.2mg, 약 75.3mg, 약 75.4mg, 약 75.5mg, 약 75.6mg, 약 75.7mg, 약 75.8mg, 약 75.9mg, 약 76.0mg, 약 76.1mg, 약 76.2mg, 약 76.3mg, 약 76.4mg, 약 76.5mg, 약 76.6mg, 약 76.7mg, 약 76.8mg, 약 76.9mg, 약 77.0mg, 약 77.1mg, 약 77.2mg, 약 77.3mg, 약 77.4mg, 약 77.5mg, 약 77.6mg, 약 77.7mg, 약 77.8mg, 약 77.9mg, 약 78.0mg, 약 78.1mg, 약 78.2mg, 약 78.3mg, 약 78.4mg, 약 78.5mg, 약 78.6mg, 약 78.7mg, 약 78.8mg, 약 78.9mg, 약 79.0mg, 약 79.1mg, 약 79.2mg, 약 79.3mg, 약 79.4mg, 약 79.5mg, 약 79.6mg, 약 79.7mg, 약 79.8mg, 약 79.9mg, 약 80.0mg, 약 80.1mg, 약 80.2mg, 약 80.3mg, 약 80.4mg, 약 80.5mg, 약 80.6mg, 약 80.7mg, 약 80.8mg, 약 80.9mg, 약 81.0mg, 약 81.1mg, 약 81.2mg, 약 81.3mg, 약 81.4mg, 약 81.5mg, 약 81.6mg, 약 81.7mg, 약 81.8mg, 약 81.9mg, 약 82.0mg, 약 82.1mg, 약 82.2mg, 약 82.3mg, 약 82.4mg, 약 82.5mg, 약 82.6mg, 약 82.7mg, 약 82.8mg, 약 82.9mg, 약 83.0mg, 약 83.1mg, 약 83.2mg, 약 83.3mg, 약 83.4mg, 약 83.5mg, 약 83.6mg, 약 83.7mg, 약 83.8mg, 약 83.9mg, 약 84.0mg, 약 84.1mg, 약 84.2mg, 약 84.3mg, 약 84.4mg, 약 84.5mg, 약 84.6mg, 약 84.7mg, 약 84.8mg, 약 84.9mg, 약 85.0mg, 약 85.1mg, 약 85.2mg, 약 85.3mg, 약 85.4mg, 약 85.5mg, 약 85.6mg, 약 85.7mg, 약 85.8mg, 약 85.9mg, 약 86.0mg, 약 86.1mg, 약 86.2mg, 약 86.3mg, 약 86.4mg, 약 86.5mg, 약 86.6mg, 약 86.7mg, 약 86.8mg, 약 86.9mg, 약 87.0mg, 약 87.1mg, 약 87.2mg, 약 87.3mg, 약 87.4mg, 약 87.5mg, 약 87.6mg, 약 87.7mg, 약 87.8mg, 약 87.9mg, 약 88.0mg, 약 88.1mg, 약 88.2mg, 약 88.3mg, 약 88.4mg, 약 88.5mg, 약 88.6mg, 약 88.7mg, 약 88.8mg, 약 88.9mg, 약 89.0mg, 약 89.1mg, 약 89.2mg, 약 89.3mg, 약 89.4mg, 약 89.5mg, 약 89.6mg, 약 89.7mg, 약 89.8mg, 약 89.9mg, 약 90.0mg, 약 90.1mg, 약 90.2mg, 약 90.3mg, 약 90.4mg, 약 90.5mg, 약 90.6mg, 약 90.7mg, 약 90.8mg, 약 90.9mg, 약 91.0mg, 약 91.1mg, 약 91.2mg, 약 91.3mg, 약 91.4mg, 약 91.5mg, 약 91.6mg, 약 91.7mg, 약 91.8mg, 약 91.9mg, 약 92.0mg, 약 92.1mg, 약 92.2mg, 약 92.3mg, 약 92.4mg, 약 92.5mg, 약 92.6mg, 약 92.7mg, 약 92.8mg, 약 92.9mg, 약 93.0mg, 약 93.1mg, 약 93.2mg, 약 93.3mg, 약 93.4mg, 약 93.5mg, 약 93.6mg, 약 93.7mg, 약 93.8mg, 약 93.9mg, 약 94.0mg, 약 94.1mg, 약 94.2mg, 약 94.3mg, 약 94.4mg, 약 94.5mg, 약 94.6mg, 약 94.7mg, 약 94.8mg, 약 94.9mg, 약 95.0mg, 약 95.1mg, 약 95.2mg, 약 95.3mg, 약 95.4mg, 약 95.5mg, 약 95.6mg, 약 95.7mg, 약 95.8mg, 약 95.9mg, 약 96.0mg, 약 96.1mg, 약 96.2mg, 약 96.3mg, 약 96.4mg, 약 96.5mg, 약 96.6mg, 약 96.7mg, 약 96.8mg, 약 96.9mg, 약 97.0mg, 약 97.1mg, 약 97.2mg, 약 97.3mg, 약 97.4mg, 약 97.5mg, 약 97.6mg, 약 97.7mg, 약 97.8mg, 약 97.9mg, 약 98.0mg, 약 98.1mg, 약 98.2mg, 약 98.3mg, 약 98.4mg, 약 98.5mg, 약 98.6mg, 약 98.7mg, 약 98.8mg, 약 98.9mg, 약 99.0mg, 약 99.1mg, 약 99.2mg, 약 99.3mg, 약 99.4mg, 약 99.5mg, 약 99.6mg, 약 99.7mg, 약 99.8mg, 약 99.9mg 및 약 100.0mg 중 어느 하나인, 방법.

[0091] 실시형태 19. 실시형태 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료적 유효량은 40mg 내지 100mg, 40mg 내지 80mg, 40mg 내지 70mg, 40mg 내지 60mg, 40mg 내지 50mg, 50mg 내지 100mg, 50mg 내지 80mg, 50mg 내지 70mg, 50mg 내지 60mg, 60mg 내지 100mg, 60mg 내지 80mg, 60mg 내지 70mg, 70mg 내지 100mg, 70mg 내지 80mg, 80mg 내지 100mg, 80mg 내지 90mg 및 90mg 내지 100mg 중 어느 하나의 범위 이내인, 방법.

[0092] 실시형태 20. 실시형태 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료적 유효량은 100mg 미만, 95mg 미만, 90mg 미만, 85mg 미만, 80mg 미만, 75mg 미만, 70mg 미만, 65mg 미만, 60mg 미만, 55mg 미만, 50mg 미만, 45mg 미만 및 40mg 미만 중 어느 하나인, 방법.

[0093] 실시형태 21. 실시형태 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료적 유효량은 약 100mg 미만, 약 95mg 미만, 약 90mg 미만, 약 85mg 미만, 약 80mg 미만, 약 75mg 미만, 약 70mg 미만, 약 65mg 미만, 약 60mg 미만, 약 55mg 미만, 약 50mg 미만, 약 45mg 미만 및 약 40mg 미만 중 어느 하나인, 방법.

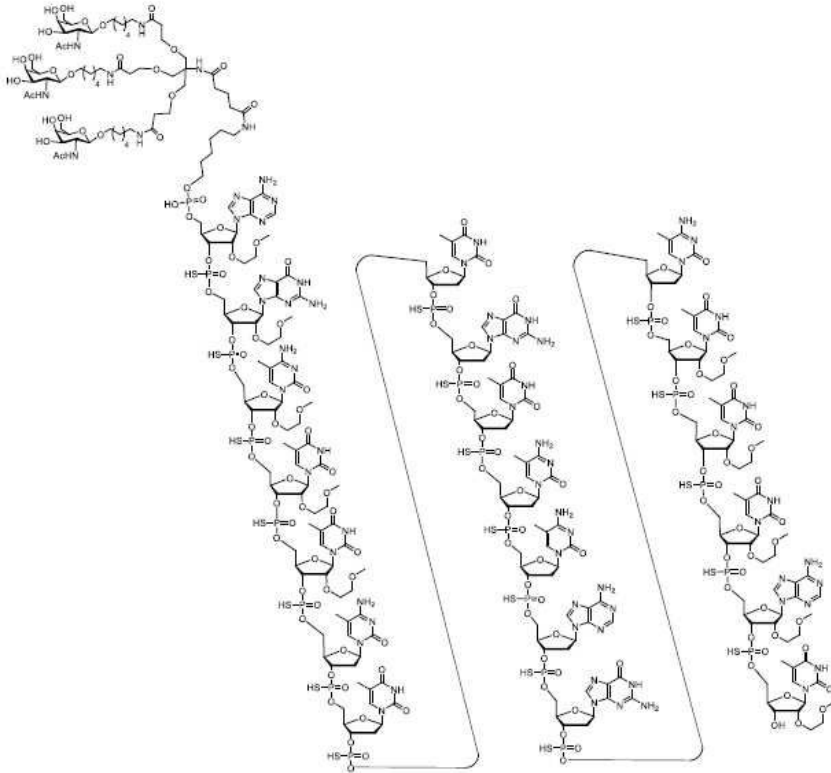
[0094] 실시형태 22. 실시형태 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료적 유효량은 적어도 40mg, 적어도 45mg, 적어도 50mg, 적어도 55mg, 적어도 60mg, 적어도 65mg, 적어도 70mg, 적어도 75mg, 적어도 80mg, 적어도 85mg, 적어도 90mg, 적어도 95mg 및 적어도 약 100mg 중 어느 하나인, 방법.

[0095] 실시형태 23. 실시형태 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료적 유효량은 적어도 약 40mg, 적어도 약 45mg, 적어도 약 50mg, 적어도 약 55mg, 적어도 약 60mg, 적어도 약 65mg, 적어도 약 70mg, 적어도 약 75mg, 적어도 약 80mg, 적어도 약 85mg, 적어도 약 90mg, 적어도 약 95mg 및 적어도 약 100mg 중 어느 하나인, 방법.

[0096] 실시형태 24. 실시형태 1 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 4주마다 1회 투

여하는 단계를 포함하는, 방법.

- [0097] 실시형태 25. 실시형태 1 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 8주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0098] 실시형태 26. 실시형태 1 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 12주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0099] 실시형태 27. 실시형태 1 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 16주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0100] 실시형태 28. 실시형태 1 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 20주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0101] 실시형태 29. 실시형태 1 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 약 4주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0102] 실시형태 30. 실시형태 1 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 약 8주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0103] 실시형태 31. 실시형태 1 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 약 12주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0104] 실시형태 32. 실시형태 1 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 약 16주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0105] 실시형태 33. 실시형태 1 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 약 20주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0106] 실시형태 34. 실시형태 1 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 1주마다 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 5주마다 1회, 6주마다 1회, 7주마다 1회, 8주마다 1회, 9주마다 1회, 10주마다 1회, 11주마다 1회, 12주마다 1회, 13주마다 1회, 14주마다 1회, 15주마다 1회, 16주마다 1회, 17주마다 1회, 18주마다 1회, 19주마다 1회, 및 20주마다 1회 중 어느 하나로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0107] 실시형태 35. 실시형태 1 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 약 1주마다 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 약 4주마다 1회, 약 5주마다 1회, 약 6주마다 1회, 약 7주마다 1회, 약 8주마다 1회, 약 9주마다 1회, 약 10주마다 1회, 약 11주마다 1회, 약 12주마다 1회, 약 13주마다 1회, 약 14주마다 1회, 약 15주마다 1회, 약 16주마다 1회, 약 17주마다 1회, 약 18주마다 1회, 약 19주마다 1회 및 약 20주마다 1회 중 어느 하나로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0108] 실시형태 36. FCS를 개선시키거나, APOCIII RNA를 감소시키거나, APOCIII 단백질을 감소시키는 것을 필요로 하는 인간 대상체에서 FCS를 개선시키거나, APOCIII RNA를 감소시키거나, APOCIII 단백질을 감소시키는 방법으로, 상기 인간 대상체에게 치료적 유효량의 50mg 또는 약 50mg의 하기 화학 구조에 따른 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 염을 피하로 투여하는 단계를 포함하는, 방법:

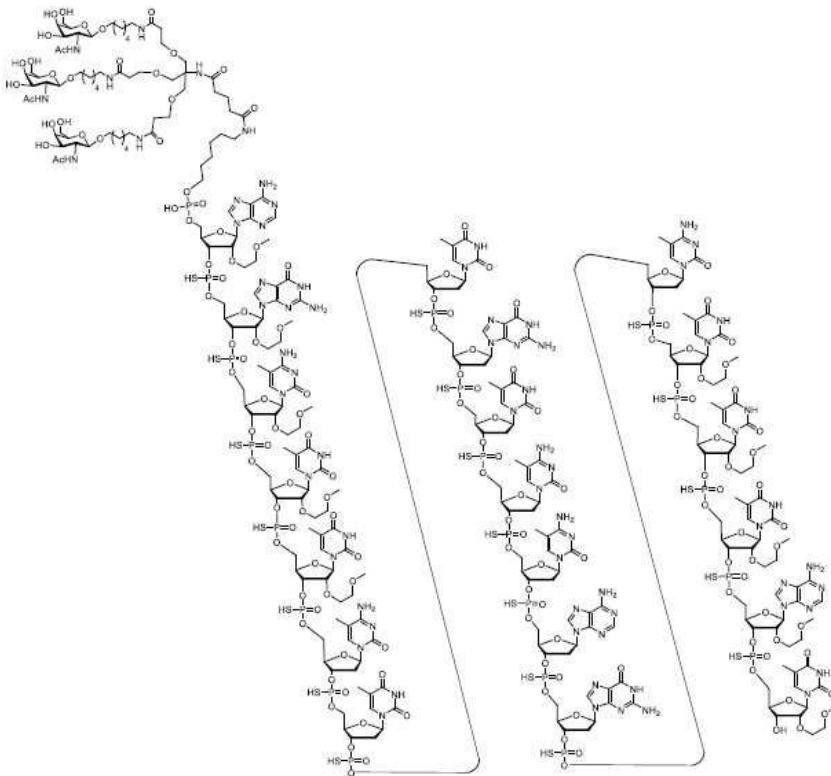


(서열번호 3).

[0109]

[0110]

실시형태 37. FCS를 개선시키거나, APOCIII RNA를 감소시키거나, APOCIII 단백질을 감소시키는 것을 필요로 하는 인간 대상체에서 FCS를 개선시키거나, APOCIII RNA를 감소시키거나, APOCIII 단백질을 감소시키는 방법으로, 상기 인간 대상체에게 치료적 유효량의 80mg 또는 약 80mg의 하기 화학 구조에 따른 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 염을 피하로 투여하는 단계를 포함하는, 방법:

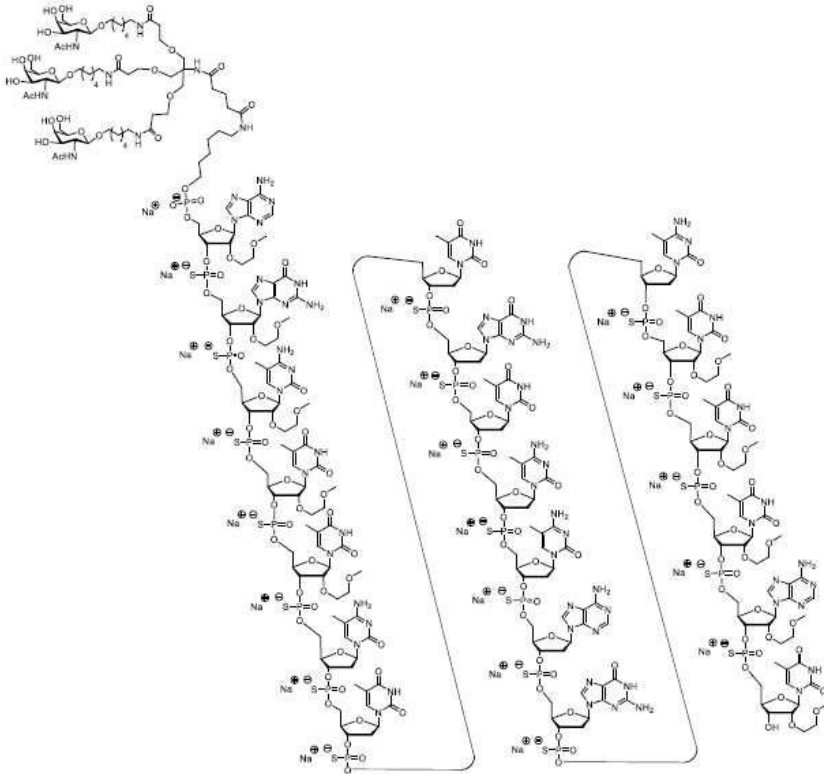


(서열번호 3).

[0111]

[0112] 실시형태 38. 실시형태 36 또는 실시형태 37에 있어서, 나트륨염 또는 칼륨염인, 변형된 올리고뉴클레오타이드.

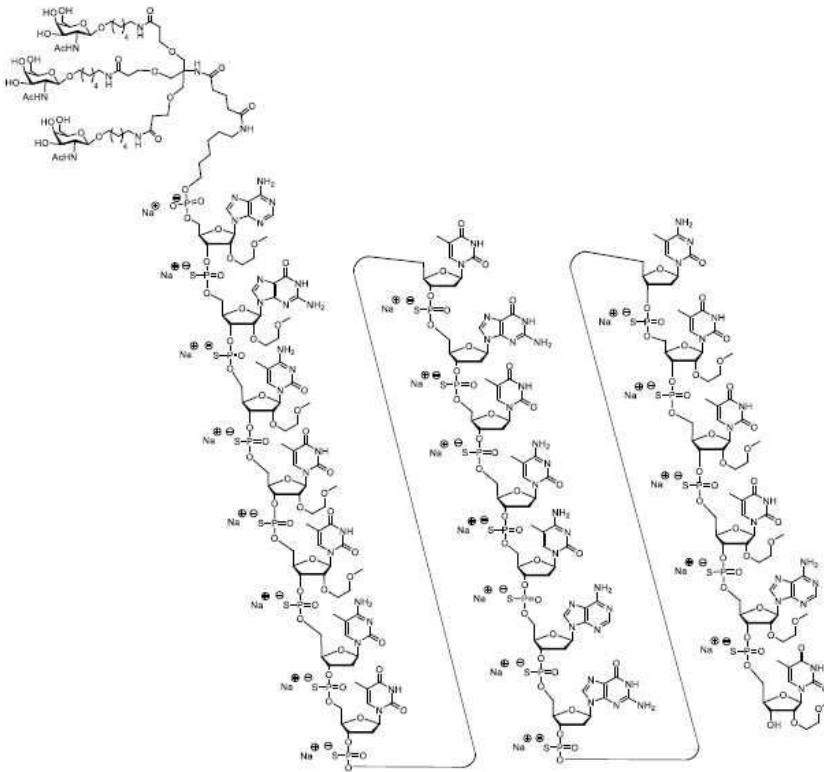
[0113] 실시형태 39. FCS를 개선시키거나, APOCIII RNA를 감소시키거나, APOCIII 단백질을 감소시키는 것을 필요로 하는 인간 대상체에서 FCS를 개선시키거나, APOCIII RNA를 감소시키거나, APOCIII 단백질을 감소시키는 방법으로, 상기 인간 대상체에게 치료적 유효량의 50mg 또는 약 50mg의 하기 화학 구조에 따른 변형된 올리고뉴클레오타이드를 척추강내로 투여하는 단계를 포함하는, 방법:



(서열번호 3).

[0114]

[0115] 실시형태 40. FCS를 개선시키거나, APOCIII RNA를 감소시키거나, APOCIII 단백질을 감소시키는 것을 필요로 하는 인간 대상체에서 FCS를 개선시키거나, APOCIII RNA를 감소시키거나, APOCIII 단백질을 감소시키는 방법으로, 상기 인간 대상체에게 치료적 유효량의 80mg 또는 약 80mg의 하기 화학 구조에 따른 변형된 올리고뉴클레오타이드를 피하로 투여하는 단계를 포함하는, 방법:



(서열번호 3).

[0116]

[0117]

실시형태 41. FCS를 개선시키거나, APOCIII RNA를 감소시키거나, APOCIII 단백질을 감소시키는 것을 필요로 하는 인간 대상체에서 FCS를 개선시키거나, APOCIII RNA를 감소시키거나, APOCIII 단백질을 감소시키는 방법으로, 상기 인간 대상체에게 치료적 유효량의 50mg 또는 약 50mg의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 피하로 투여하는 단계를 포함하되, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 (5'에서 3'로) 하기 화학 표기법을 갖고: $A_{es}G_{es}{}^mC_{es}T_{es}T_{es}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}T_{es}T_{es}T_{es}A_{es}T_e$ (서열번호 3)(여기서,

[0118]

A = 아데닌 핵염기이고,

[0119]

mC = 5-메틸 사이토신 핵염기이며,

[0120]

G = 구아닌 핵염기이고,

[0121]

T = 티민 핵염기이며,

[0122]

e = 2'-MOE 당 모이어티이고,

[0123]

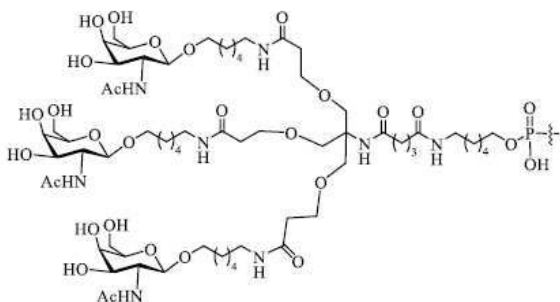
d = 2'-β-D-테옥시리보실 당 모이어티이고,

[0124]

s = 포스포로티오에이트 뉴클레오사이드간 링키지임),

[0125]

변형된 올리고뉴클레오타이드는 하기 구조로 표현되는 5'-트리스헥실아미노-(THA)-C₆GalNAc₃ 단부캡을 갖고, 포스페이트기는 5'-뉴클레오사이드의 5'-산소 원자에 부착된 것인, 방법:



[0126]

[0127] 실시형태 42. FCS를 개선시키거나, APOCIII RNA를 감소시키거나, APOCIII 단백질을 감소시키는 것을 필요로 하는 인간 대상체에서 FCS를 개선시키거나, APOCIII RNA를 감소시키거나, APOCIII 단백질을 감소시키는 방법으로서, 상기 인간 대상체에게 치료적 유효량의 80mg 또는 약 80mg의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 피하로 투여하는 단계를 포함하되, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 (5'에서 3'로) 하기 화학 표기법을 갖고: $A_{es}G_{es}^m C_{es}T_{es}T_{es}^m C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}^m C_{ds}^m C_{ds}A_{ds}G_{ds}^m C_{ds}T_{es}T_{es}T_{es}A_{es}T_e$ (서열번호 3)(여기서,

[0128] A = 아데닌 핵염기이고,

[0129] mC = 5-메틸 사이토신 핵염기이며,

[0130] G = 구아닌 핵염기이고,

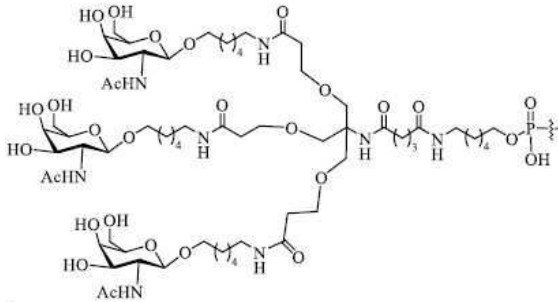
[0131] T = 티민 핵염기이며,

[0132] e = 2'-MOE 당 모이어티이고,

[0133] d = 2'-β-D-테옥시리보실 당 모이어티이고,

[0134] s = 포스포로티오에이트 뉴클레오사이드간 링키지임),

[0135] 변형된 올리고뉴클레오타이드는 하기 구조로 표현되는 5'-트리스헥실아미노-(THA)-C₆GalNAc₃ 단부캡을 갖고, 포스페이트기는 5'-뉴클레오사이드의 5'-산소 원자에 부착된 것인, 방법:



[0136]

[0137] 실시형태 43. 실시형태 36 내지 42 중 어느 하나에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 약 4주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0138] 실시형태 44. 실시형태 36 내지 42 중 어느 하나에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 약 8주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0139] 실시형태 45. 실시형태 36 내지 42 중 어느 하나에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 약 16주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0140] 실시형태 46. 실시형태 36 내지 45 중 어느 하나에 있어서, 상기 FCS의 적어도 하나의 증상이 개선되는, 방법.

[0141] 실시형태 47. 실시형태 46에 있어서, 적어도 하나의 증상은 중증 키로미크론혈증, 중증 고중성지방혈증(항상 1000mg/dl 초과에 도달하고 드물지 않게 10,000mg/dl 이상만큼 높게 증가함)빈번한 및 중증 복통, 반복적인 급경련통, 신체 피로, 사고 장애, 설사, 재발성 급성 췌장염, 발진성 황색종, 망막 지질혈증 및 간비종대 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.

[0142] 실시형태 48. 실시형태 1 내지 47 중 어느 하나에 있어서, APOCIII RNA가 감소되는, 방법.

[0143] 실시형태 49. 실시형태 1 내지 47 중 어느 하나에 있어서, APOCIII 단백질이 감소되는, 방법.

[0144] 실시형태 50. 실시형태 1 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 상기 인간 대상체로부터의 생물학적 샘플에서 공복 트라이글리세리드 수준을 검출하는 단계를 포함하는, 방법.

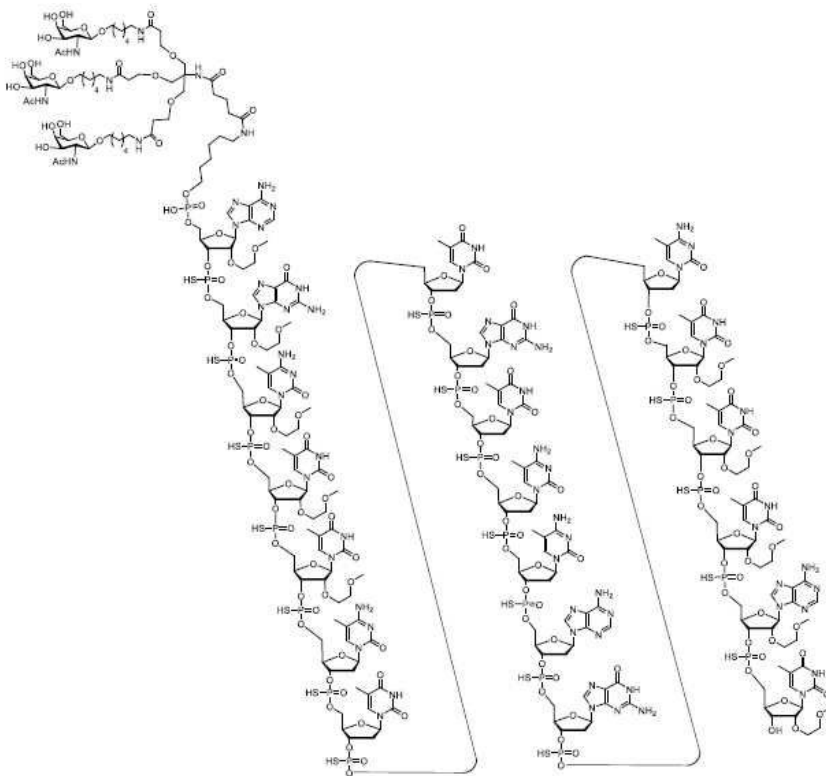
[0145] 실시형태 51: 실시형태 1 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 상기 인간 대상체로부터의 생물학적 샘플에서 공복 apoB-48 수준을 검출하는 단계를 포함하는, 방법.

[0146] 실시형태 52. 실시형태 50 또는 51에 있어서, 상기 생물학적 샘플은 혈장인, 방법.

[0147] 실시형태 53: 실시형태 1 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 상기 인간 대상체의 판정된 급성 췌장염 사례를 기록

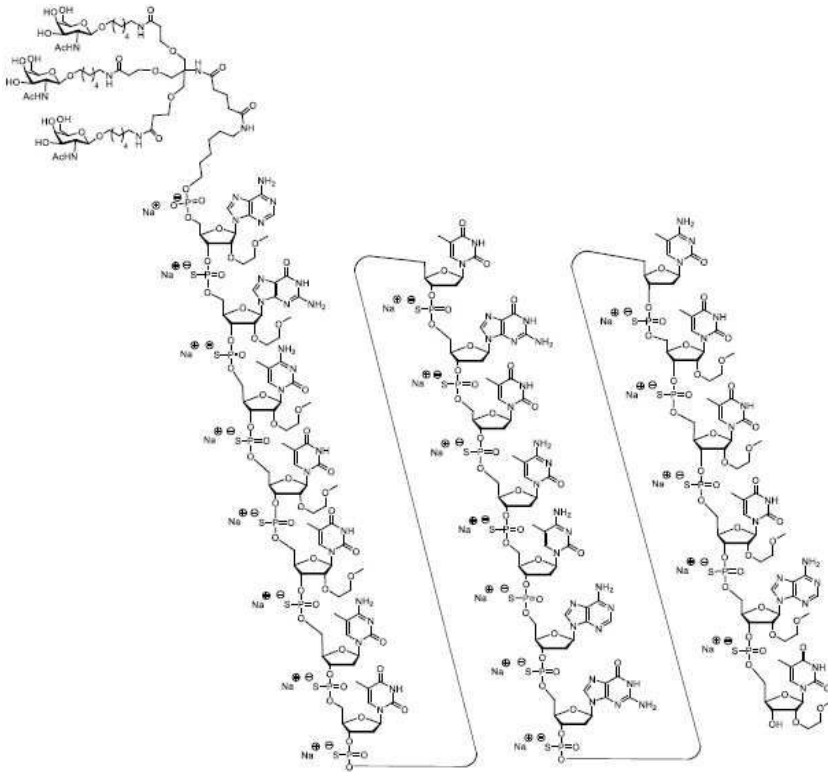
하는 단계를 포함하는, 방법.

- [0148] 실시형태 54. 실시형태 50 내지 52에 있어서, 상기 검출하는 단계는 상기 투여하는 단계 이전에 일어나는, 방법.
- [0149] 실시형태 55. 실시형태 50 내지 52에 있어서, 상기 검출하는 단계는 상기 투여하는 단계 이후에 일어나는, 방법.
- [0150] 실시형태 56. 실시형태 50 내지 52 중 어느 하나에 있어서, 상기 검출하는 단계는 상기 투여하는 단계 전 및 후에 일어나는, 방법.
- [0151] 실시형태 57. 실시형태 50 내지 56 중 어느 하나에 있어서, APOCIII RNA 또는 APOCIII 단백질 또는 이의 조합의 양을 검출한 후에 투여되는 초기 치료적 유효량을 조정하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0152] 실시형태 58. 실시형태 57에 있어서, 상기 용량은 상기 치료적 유효량보다 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 90% 또는 적어도 약 100%보다 많은, 방법.
- [0153] 실시형태 59. 실시형태 50 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료적 유효량은 약 50mg 또는 80mg인, 방법.
- [0154] 실시형태 60. 가족성 킬로미크론혈증 증후군(FCS), 중증 고중성지방혈증(SHTG) 또는 가족성 부분 지질 이상증(FPL)의 개선을 필요로 하는 인간 대상체에서 FCS, SHTG 또는 FPL을 개선시키는 방법으로서, 상기 인간 대상체에게 치료적 유효량의 하기 화학 구조에 따른 화합물 또는 이의 염을 투여하는 단계를 포함하는, 방법:



(서열번호 3)

- [0155] 실시형태 61. 실시형태 1에 있어서, 나트륨염 또는 칼륨염인, 화합물.
- [0157] 실시형태 62. 가족성 킬로미크론혈증 증후군(FCS), 중증 고중성지방혈증(SHTG) 또는 가족성 부분 지질 이상증(FPL)의 개선을 필요로 하는 인간 대상체에서 FCS, SHTG 또는 FPL을 개선시키는 방법으로서, 상기 인간 대상체에게 치료적 유효량의 하기 화학 구조에 따른 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법:



(서열번호 3).

[0158]

[0159]

실시형태 63. 가족성 킬로미크론혈증 증후군(FCS), 중증 고중성지방혈증(SHTG) 또는 가족성 부분 지질 이상증(FPL)의 개선을 필요로 하는 인간 대상체에서 FCS, SHTG 또는 FPL을 개선시키는 방법으로서, 상기 인간 대상체에게 치료적 유효량의 (5'에서 3'로) 하기 화학 표기법을 갖는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 투여하는 단계를 포함하고: $A_{es}G_{es}^m C_{es}T_{es}T_{es}^m C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}^m C_{ds}^m C_{ds}A_{ds}G_{ds}^m C_{ds}T_{es}T_{es}T_{es}A_{es}T_{e}$ (서열번호 3)(여기서,

[0160]

A = 아데닌 핵염기이고,

[0161]

mC = 5-메틸 사이토신 핵염기이며,

[0162]

G = 구아닌 핵염기이고,

[0163]

T = 티민 핵염기이며,

[0164]

e = 2'-OCH₂CH₂OCH₃ 변형된 당 모이어티이고,

[0165]

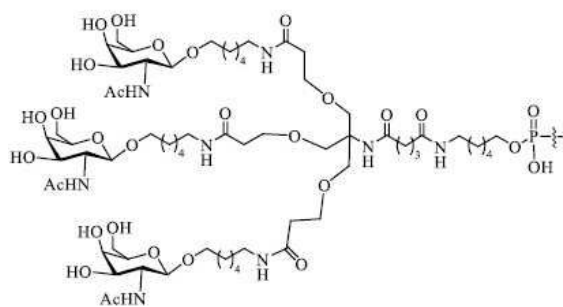
d = 2'-β-D-테옥시리보실 당 모이어티이고,

[0166]

s = 포스포로티오에이트 뉴클레오사이드간 링키지임),

[0167]

변형된 올리고뉴클레오타이드는 하기 구조로 표현되는 5'-트리스헥실아미노-(THA)-C₆GalNAc₃ 단부캡을 갖고, 포스페이트기는 5'-뉴클레오사이드의 5'-산소 원자에 부착된 것인, 방법:



[0168]

[0169]

실시형태 64. 실시형태 60 내지 63 중 어느 하나에 있어서, 가족성 킬로미크론혈증 증후군(FCS), 중증 고중성지

방혈증(SHTG), 또는 가족성 부분 지질 이상증(FPL)의 적어도 하나의 증상이 개선된, 방법.

- [0170] 실시형태 65. 실시형태 64에 있어서, 상기 FCS의 적어도 하나의 증상은 킬로미크론혈증, 적어도 1000mg/dl 트라이글리세리드의 고중성지방혈증, 복통, 급경련통, 신체 피로, 사고 장애, 설사, 급성 췌장염, 발진성 황색종, 망막 지질혈증 및 간비종대 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.
- [0171] 실시형태 66. 실시형태 64에 있어서, 상기 SHTG의 적어도 하나의 증상은 킬로미크론혈증, 복통, 급경련통, 신체 피로, 사고 장애, 설사, 급성 췌장염, 발진성 황색종, 망막 지질혈증 및 간비종대 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.
- [0172] 실시형태 67. 실시형태 64에 있어서, 상기 FPL의 적어도 하나의 증상은 킬로미크론혈증, 복통, 급경련통, 신체 피로, 사고 장애, 설사, 급성 췌장염, 발진성 황색종, 망막 지질혈증 및 간비종대 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.
- [0173] 실시형태 68. 실시형태 60 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료적 유효량은 50mg인, 방법.
- [0174] 실시형태 69. 실시형태 60 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료적 유효량은 60mg인, 방법.
- [0175] 실시형태 70. 실시형태 60 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료적 유효량은 70mg인, 방법.
- [0176] 실시형태 71. 실시형태 60 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료적 유효량은 80mg인, 방법.
- [0177] 실시형태 72. 실시형태 60 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료적 유효량은 40mg, 45mg, 50mg, 55mg, 60mg, 65mg, 70mg, 75mg, 80mg, 85mg, 90mg, 95mg 및 100mg 중 어느 하나인, 방법.
- [0178] 실시형태 73. 실시형태 60 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료적 유효량은 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg 및 약 100mg 중 어느 하나인, 방법.
- [0179] 실시형태 74. 실시형태 60 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료적 유효량은 40.0mg, 40.1mg, 40.2mg, 40.3mg, 40.4mg, 40.5mg, 40.6mg, 40.7mg, 40.8mg, 40.9mg, 41.0mg, 41.1mg, 41.2mg, 41.3mg, 41.4mg, 41.5mg, 41.6mg, 41.7mg, 41.8mg, 41.9mg, 42.0mg, 42.1mg, 42.2mg, 42.3mg, 42.4mg, 42.5mg, 42.6mg, 42.7mg, 42.8mg, 42.9mg, 43.0mg, 43.1mg, 43.2mg, 43.3mg, 43.4mg, 43.5mg, 43.6mg, 43.7mg, 43.8mg, 43.9mg, 44.0mg, 44.1mg, 44.2mg, 44.3mg, 44.4mg, 44.5mg, 44.6mg, 44.7mg, 44.8mg, 44.9mg, 45.0mg, 45.1mg, 45.2mg, 45.3mg, 45.4mg, 45.5mg, 45.6mg, 45.7mg, 45.8mg, 45.9mg, 46.0mg, 46.1mg, 46.2mg, 46.3mg, 46.4mg, 46.5mg, 46.6mg, 46.7mg, 46.8mg, 46.9mg, 47.0mg, 47.1mg, 47.2mg, 47.3mg, 47.4mg, 47.5mg, 47.6mg, 47.7mg, 47.8mg, 47.9mg, 48.0mg, 48.1mg, 48.2mg, 48.3mg, 48.4mg, 48.5mg, 48.6mg, 48.7mg, 48.8mg, 48.9mg, 49.0mg, 49.1mg, 49.2mg, 49.3mg, 49.4mg, 49.5mg, 49.6mg, 49.7mg, 49.8mg, 49.9mg, 50.0mg, 50.1mg, 50.2mg, 50.3mg, 50.4mg, 50.5mg, 50.6mg, 50.7mg, 50.8mg, 50.9mg, 51.0mg, 51.1mg, 51.2mg, 51.3mg, 51.4mg, 51.5mg, 51.6mg, 51.7mg, 51.8mg, 51.9mg, 52.0mg, 52.1mg, 52.2mg, 52.3mg, 52.4mg, 52.5mg, 52.6mg, 52.7mg, 52.8mg, 52.9mg, 53.0mg, 53.1mg, 53.2mg, 53.3mg, 53.4mg, 53.5mg, 53.6mg, 53.7mg, 53.8mg, 53.9mg, 54.0mg, 54.1mg, 54.2mg, 54.3mg, 54.4mg, 54.5mg, 54.6mg, 54.7mg, 54.8mg, 54.9mg, 55.0mg, 55.1mg, 55.2mg, 55.3mg, 55.4mg, 55.5mg, 55.6mg, 55.7mg, 55.8mg, 55.9mg, 56.0mg, 56.1mg, 56.2mg, 56.3mg, 56.4mg, 56.5mg, 56.6mg, 56.7mg, 56.8mg, 56.9mg, 57.0mg, 57.1mg, 57.2mg, 57.3mg, 57.4mg, 57.5mg, 57.6mg, 57.7mg, 57.8mg, 57.9mg, 58.0mg, 58.1mg, 58.2mg, 58.3mg, 58.4mg, 58.5mg, 58.6mg, 58.7mg, 58.8mg, 58.9mg, 59.0mg, 59.1mg, 59.2mg, 59.3mg, 59.4mg, 59.5mg, 59.6mg, 59.7mg, 59.8mg, 59.9mg, 60.0mg, 60.1mg, 60.2mg, 60.3mg, 60.4mg, 60.5mg, 60.6mg, 60.7mg, 60.8mg, 60.9mg, 61.0mg, 61.1mg, 61.2mg, 61.3mg, 61.4mg, 61.5mg, 61.6mg, 61.7mg, 61.8mg, 61.9mg, 62.0mg, 62.1mg, 62.2mg, 62.3mg, 62.4mg, 62.5mg, 62.6mg, 62.7mg, 62.8mg, 62.9mg, 63.0mg, 63.1mg, 63.2mg, 63.3mg, 63.4mg, 63.5mg, 63.6mg, 63.7mg, 63.8mg, 63.9mg, 64.0mg, 64.1mg, 64.2mg, 64.3mg, 64.4mg, 64.5mg, 64.6mg, 64.7mg, 64.8mg, 64.9mg, 65.0mg, 65.1mg, 65.2mg, 65.3mg, 65.4mg, 65.5mg, 65.6mg, 65.7mg, 65.8mg, 65.9mg, 66.0mg, 66.1mg, 66.2mg, 66.3mg, 66.4mg, 66.5mg, 66.6mg, 66.7mg, 66.8mg, 66.9mg, 67.0mg, 67.1mg, 67.2mg, 67.3mg, 67.4mg, 67.5mg, 67.6mg, 67.7mg, 67.8mg, 67.9mg, 68.0mg, 68.1mg, 68.2mg, 68.3mg, 68.4mg, 68.5mg, 68.6mg, 68.7mg, 68.8mg, 68.9mg, 69.0mg, 69.1mg, 69.2mg,

69.3mg, 69.4mg, 69.5mg, 69.6mg, 69.7mg, 69.8mg, 69.9mg, 70.0mg, 70.1mg, 70.2mg, 70.3mg, 70.4mg, 70.5mg, 70.6mg, 70.7mg, 70.8mg, 70.9mg, 71.0mg, 71.1mg, 71.2mg, 71.3mg, 71.4mg, 71.5mg, 71.6mg, 71.7mg, 71.8mg, 71.9mg, 72.0mg, 72.1mg, 72.2mg, 72.3mg, 72.4mg, 72.5mg, 72.6mg, 72.7mg, 72.8mg, 72.9mg, 73.0mg, 73.1mg, 73.2mg, 73.3mg, 73.4mg, 73.5mg, 73.6mg, 73.7mg, 73.8mg, 73.9mg, 74.0mg, 74.1mg, 74.2mg, 74.3mg, 74.4mg, 74.5mg, 74.6mg, 74.7mg, 74.8mg, 74.9mg, 75.0mg, 75.1mg, 75.2mg, 75.3mg, 75.4mg, 75.5mg, 75.6mg, 75.7mg, 75.8mg, 75.9mg, 76.0mg, 76.1mg, 76.2mg, 76.3mg, 76.4mg, 76.5mg, 76.6mg, 76.7mg, 76.8mg, 76.9mg, 77.0mg, 77.1mg, 77.2mg, 77.3mg, 77.4mg, 77.5mg, 77.6mg, 77.7mg, 77.8mg, 77.9mg, 78.0mg, 78.1mg, 78.2mg, 78.3mg, 78.4mg, 78.5mg, 78.6mg, 78.7mg, 78.8mg, 78.9mg, 79.0mg, 79.1mg, 79.2mg, 79.3mg, 79.4mg, 79.5mg, 79.6mg, 79.7mg, 79.8mg, 79.9mg, 80.0mg, 80.1mg, 80.2mg, 80.3mg, 80.4mg, 80.5mg, 80.6mg, 80.7mg, 80.8mg, 80.9mg, 81.0mg, 81.1mg, 81.2mg, 81.3mg, 81.4mg, 81.5mg, 81.6mg, 81.7mg, 81.8mg, 81.9mg, 82.0mg, 82.0mg, 82.1mg, 82.2mg, 82.3mg, 82.4mg, 82.5mg, 82.6mg, 82.7mg, 82.8mg, 82.9mg, 83.0mg, 83.1mg, 83.2mg, 83.3mg, 83.4mg, 83.5mg, 83.6mg, 83.7mg, 83.8mg, 83.9mg, 84.0mg, 84.1mg, 84.2mg, 84.3mg, 84.4mg, 84.5mg, 84.6mg, 84.7mg, 84.8mg, 84.9mg, 85.0mg, 85.0mg, 85.1mg, 85.2mg, 85.3mg, 85.4mg, 85.5mg, 85.6mg, 85.7mg, 85.8mg, 85.9mg, 86.0mg, 86.1mg, 86.2mg, 86.3mg, 86.4mg, 86.5mg, 86.6mg, 86.7mg, 86.8mg, 86.9mg, 87.0mg, 87.1mg, 87.2mg, 87.3mg, 87.4mg, 87.5mg, 87.6mg, 87.7mg, 87.8mg, 87.9mg, 88.0mg, 88.1mg, 88.2mg, 88.3mg, 88.4mg, 88.5mg, 88.6mg, 88.7mg, 88.8mg, 88.9mg, 89.0mg, 89.0mg, 89.1mg, 89.2mg, 89.3mg, 89.4mg, 89.5mg, 89.6mg, 89.7mg, 89.8mg, 89.9mg, 90.0mg, 90.1mg, 90.2mg, 90.3mg, 90.4mg, 90.5mg, 90.6mg, 90.7mg, 90.8mg, 90.9mg, 91.0mg, 91.1mg, 91.2mg, 91.3mg, 91.4mg, 91.5mg, 91.6mg, 91.7mg, 91.8mg, 91.9mg, 92.0mg, 92.0mg, 92.1mg, 92.2mg, 92.3mg, 92.4mg, 92.5mg, 92.6mg, 92.7mg, 92.8mg, 92.9mg, 93.0mg, 93.1mg, 93.2mg, 93.3mg, 93.4mg, 93.5mg, 93.6mg, 93.7mg, 93.8mg, 93.9mg, 94.0mg, 94.1mg, 94.2mg, 94.3mg, 94.4mg, 94.5mg, 94.6mg, 94.7mg, 94.8mg, 94.9mg, 95.0mg, 95.1mg, 95.2mg, 95.3mg, 95.4mg, 95.5mg, 95.6mg, 95.7mg, 95.8mg, 95.9mg, 96.0mg, 96.1mg, 96.2mg, 96.3mg, 96.4mg, 96.5mg, 96.6mg, 96.7mg, 96.8mg, 96.9mg, 97.0mg, 97.1mg, 97.2mg, 97.3mg, 97.4mg, 97.5mg, 97.6mg, 97.7mg, 97.8mg, 97.9mg, 98.0mg, 98.1mg, 98.2mg, 98.3mg, 98.4mg, 98.5mg, 98.6mg, 98.7mg, 98.8mg, 98.9mg, 99.0mg, 99.1mg, 99.2mg, 99.3mg, 99.4mg, 99.5mg, 99.6mg, 99.7mg, 99.8mg, 99.9mg 및 100.0 mg 중 어느 하나인, 방법.

[0180]

실시형태 75. 실시형태 60 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료적 유효량은 약 40.0mg, 약 40.1mg, 약 40.2mg, 약 40.3mg, 약 40.4mg, 약 40.5mg, 약 40.6mg, 약 40.7mg, 약 40.8mg, 약 40.9mg, 약 41.0mg, 약 41.1mg, 약 41.2mg, 약 41.3mg, 약 41.4mg, 약 41.5mg, 약 41.6mg, 약 41.7mg, 약 41.8mg, 약 41.9mg, 약 42.0mg, 약 42.1mg, 약 42.2mg, 약 42.3mg, 약 42.4mg, 약 42.5mg, 약 42.6mg, 약 42.7mg, 약 42.8mg, 약 42.9mg, 약 43.0mg, 약 43.1mg, 약 43.2mg, 약 43.3mg, 약 43.4mg, 약 43.5mg, 약 43.6mg, 약 43.7mg, 약 43.8mg, 약 43.9mg, 약 44.0mg, 약 44.1mg, 약 44.2mg, 약 44.3mg, 약 44.4mg, 약 44.5mg, 약 44.6mg, 약 44.7mg, 약 44.8mg, 약 44.9mg, 약 45.0mg, 약 45.1mg, 약 45.2mg, 약 45.3mg, 약 45.4mg, 약 45.5mg, 약 45.6mg, 약 45.7mg, 약 45.8mg, 약 45.9mg, 약 46.0mg, 약 46.1mg, 약 46.2mg, 약 46.3mg, 약 46.4mg, 약 46.5mg, 약 46.6mg, 약 46.7mg, 약 46.8mg, 약 46.9mg, 약 47.0mg, 약 47.1mg, 약 47.2mg, 약 47.3mg, 약 47.4mg, 약 47.5mg, 약 47.6mg, 약 47.7mg, 약 47.8mg, 약 47.9mg, 약 48.0mg, 약 48.1mg, 약 48.2mg, 약 48.3mg, 약 48.4mg, 약 48.5mg, 약 48.6mg, 약 48.7mg, 약 48.8mg, 약 48.9mg, 약 49.0mg, 약 49.1mg, 약 49.2mg, 약 49.3mg, 약 49.4mg, 약 49.5mg, 약 49.6mg, 약 49.7mg, 약 49.8mg, 약 49.9mg, 약 50.0mg, 약 50.1mg, 약 50.2mg, 약 50.3mg, 약 50.4mg, 약 50.5mg, 약 50.6mg, 약 50.7mg, 약 50.8mg, 약 50.9mg, 약 51.0mg, 약 51.1mg, 약 51.2mg, 약 51.3mg, 약 51.4mg, 약 51.5mg, 약 51.6mg, 약 51.7mg, 약 51.8mg, 약 51.9mg, 약 52.0mg, 약 52.1mg, 약 52.2mg, 약 52.3mg, 약 52.4mg, 약 52.5mg, 약 52.6mg, 약 52.7mg, 약 52.8mg, 약 52.9mg, 약 53.0mg, 약 53.1mg, 약 53.2mg, 약 53.3mg, 약 53.4mg, 약 53.5mg, 약 53.6mg, 약 53.7mg, 약 53.8mg, 약 53.9mg, 약 54.0mg, 약 54.1mg, 약 54.2mg, 약 54.3mg, 약 54.4mg, 약 54.5mg, 약 54.6mg, 약 54.7mg, 약 54.8mg, 약 54.9mg, 약 55.0mg, 약 55.1mg, 약 55.2mg, 약 55.3mg, 약 55.4mg, 약 55.5mg, 약 55.6mg, 약 55.7mg, 약 55.8mg, 약 55.9mg, 약 55.0mg, 약 55.1mg, 약 55.2mg, 약 55.3mg, 약 55.4mg, 약 55.5mg, 약 55.6mg, 약 55.7mg, 약 55.8mg, 약 55.9mg, 약 56.0mg, 약 56.1mg, 약 56.2mg, 약 56.3mg, 약 56.4mg, 약 56.5mg, 약 56.6mg, 약 56.7mg, 약 56.8mg, 약 56.9mg, 약 57.0mg, 약 57.1mg, 약 57.2mg, 약 57.3mg, 약 57.4mg, 약 57.5mg, 약 57.6mg, 약 57.7mg, 약 57.8mg, 약 57.9mg, 약 58.0mg, 약 58.1mg, 약 58.2mg, 약 58.3mg, 약 58.4mg, 약 58.5mg, 약 58.6mg, 약 58.7mg, 약 58.8mg, 약 58.9mg, 약 59.0mg, 약 59.1mg, 약 59.2mg, 약 59.3mg, 약 59.4mg, 약 59.5mg, 약 59.6mg, 약 59.7mg, 약 59.8mg, 약 59.9mg, 약 60.0mg, 약 60.1mg, 약 60.2mg, 약 60.3mg, 약 60.4mg, 약 60.5mg, 약 60.6mg, 약 60.7mg, 약 60.8mg, 약 60.9mg, 약 61.0mg, 약 61.1mg, 약 61.2mg, 약 61.3mg, 약 61.4mg, 약 61.5mg, 약

미만, 약 90mg 미만, 약 85mg 미만, 약 80mg 미만, 약 75mg 미만, 약 70mg 미만, 약 65mg 미만, 약 60mg 미만, 약 55mg 미만, 약 50mg 미만, 약 45mg 미만 및 약 40mg 미만 중 어느 하나인, 방법.

- [0184] 실시형태 79. 실시형태 60 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료적 유효량은 적어도 40mg, 적어도 45mg, 적어도 50mg, 적어도 55mg, 적어도 60mg, 적어도 65mg, 적어도 70mg, 적어도 75mg, 적어도 80mg, 적어도 85mg, 적어도 90mg, 적어도 95mg 및 적어도 약 100mg 중 어느 하나인, 방법.
- [0185] 실시형태 80. 실시형태 60 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료적 유효량은 적어도 약 40mg, 적어도 약 45mg, 적어도 약 50mg, 적어도 약 55mg, 적어도 약 60mg, 적어도 약 65mg, 적어도 약 70mg, 적어도 약 75mg, 적어도 약 80mg, 적어도 약 85mg, 적어도 약 90mg, 적어도 약 95mg 및 적어도 약 100mg 중 어느 하나인, 방법.
- [0186] 실시형태 81. 실시형태 60 내지 80 중 어느 하나에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 4주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0187] 실시형태 82. 실시형태 60 내지 80 중 어느 하나에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 8주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0188] 실시형태 83. 실시형태 60 내지 80 중 어느 하나에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 12주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0189] 실시형태 84. 실시형태 60 내지 80 중 어느 하나에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 16주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0190] 실시형태 85. 실시형태 60 내지 80 중 어느 하나에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 20주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0191] 실시형태 86. 실시형태 60 내지 80 중 어느 하나에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 약 4주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0192] 실시형태 87. 실시형태 60 내지 80 중 어느 하나에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 약 8주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0193] 실시형태 88. 실시형태 60 내지 80 중 어느 하나에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 약 12주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0194] 실시형태 89. 실시형태 60 내지 80 중 어느 하나에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 약 16주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0195] 실시형태 90. 실시형태 60 내지 80 중 어느 하나에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 약 20주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0196] 실시형태 91. 실시형태 60 내지 80 중 어느 하나에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 1주마다 1회마다, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 5주마다 1회, 6주마다 1회, 7주마다 1회, 8주마다 1회, 9주마다 1회, 10주마다 1회, 11주마다 1회, 12주마다 1회, 13주마다 1회, 14주마다 1회, 15주마다 1회, 16주마다 1회, 17주마다 1회, 18주마다 1회, 19주마다 1회, 및 20주마다 1회 중 어느 하나로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0197] 실시형태 92. 실시형태 60 내지 80 중 어느 하나에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드를 약 1주마다 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 약 4주마다 1회, 약 5주마다 1회, 약 6주마다 1회, 약 7주마다 1회, 약 8주마다 1회, 약 9주마다 1회, 약 10주마다 1회, 약 11주마다 1회, 약 12주마다 1회, 약 13주마다 1회, 약 14주마다 1회, 약 15주마다 1회, 약 16주마다 1회, 약 17주마다 1회, 약 18주마다 1회, 약 19주마다 1회 및 약 20주마다 1회 중 어느 하나로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0198] 실시형태 93. 실시형태 60 내지 92 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 FCS를 갖는, 방법.
- [0199] 실시형태 94. 실시형태 60 내지 92 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 FPL를 갖는, 방법.
- [0200] 실시형태 95. 실시형태 60 내지 94 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 STHG를 갖는, 방법.

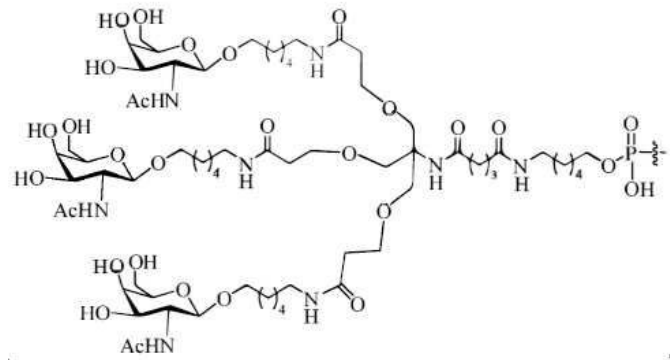
[0201] **I. APOCIII**

[0202] 특정 실시형태에서, 본 명세서에는 대상체의 세포 또는 생물학적 유체에서 APOCIII RNA 및/또는 APOCIII 단백질을 감소시키는 방법이 기재된다. APOCIII RNA는 인간 *APOCIII* 유전자에 의해 암호화된다. "APOCIII 단백질"은

APOCIII RNA의 단백질 발현 산물이다. 인간 *APOCIII* 유전자에 대한 대표적인 핵염기 서열은 핵염기 6238608에서 6242565로 절단된 진뱅크 수탁 번호 NT_035088.1에 제공되며, 서열번호 1로 본 명세서에 포함된다. 인간 APOCIII RNA에 대한 대표적인 핵염기 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM_000040.2로 제공되며, 서열번호 2로 본 명세서에 포함된다.

II. ISIS678354

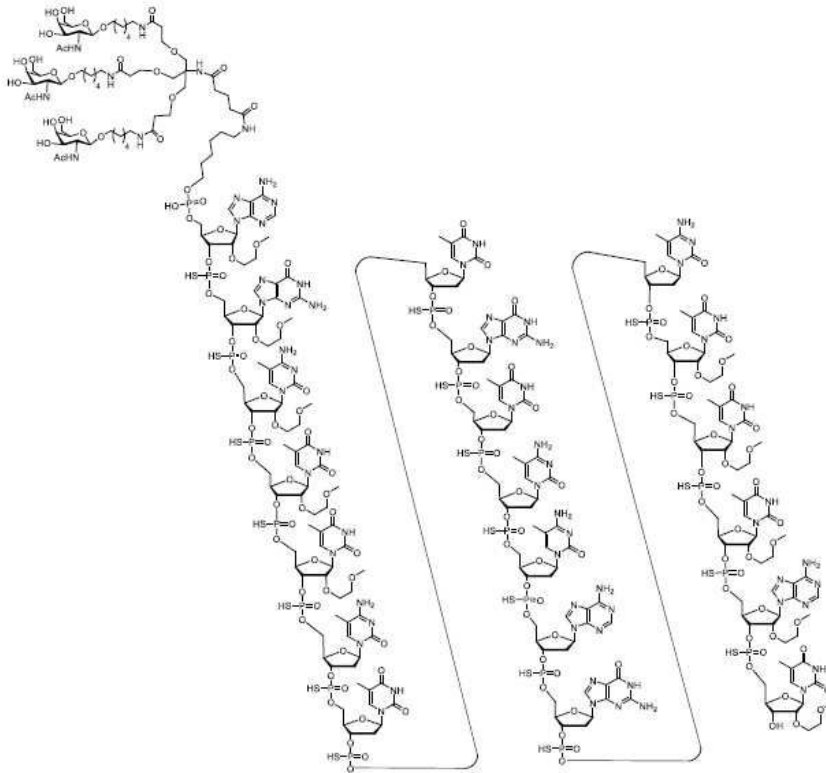
특정 실시형태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드, ISIS 678354를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 방법이 본 명세서에 기재된다. 특정 실시형태에서, ISIS 678354는 간세포-특이적 아시알로당단백질 수용체(ASGPR)에 대한 고친화성 리간드인 삼안테나형 N-아세틸 갈락토사민(GaINAc₃)에 5'-단부에서 공유 결합된 5-10-5 MOE 캡머를 특징으로 한다(Prakash TP, Graham MJ, Yu J, et al *Nucleic Acids Res* 2014; 42: 8796-8807). ISIS 678354는 (5'에서 3'로) AGCTTCTTGCCAGCTTTAT(본 명세서에서 서열번호 3로 포함됨)의 서열을 가지며, 여기서 각각의 뉴클레오사이드 1 내지 5 및 16 내지 20(5'에서 3'로)은 2'-MOE이고, 뉴클레오사이드 6 내지 15 각각은 2'-β-D-데옥시리보뉴클레오사이드이고, 뉴클레오사이드간 링키지는 포스포로티오에이트 뉴클레오사이드간 링키지이며, 각각의 사이토신은 5-메틸 사이토신이다. ISIS 678354는 하기 구조식으로 표현되는 5'-트리스핵실아미노-(THA)-C₆GaINAc₃ 단부캡을 갖되, 포스페이트기는 5'-뉴클레오사이드의 5'-산소 원자에 부착된다:



특정 실시형태에서, ISIS 678354는 하기 화학적 표기(5'에서 3'로)로 표현된다: THA-C₆-GaINAc₃ A_{es}G_{es}^mC_{es}T_{es}T_{es}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}^mC_{ds}T_{es}T_{es}T_{es}A_{es}T_e (서열번호 3); 식 중,

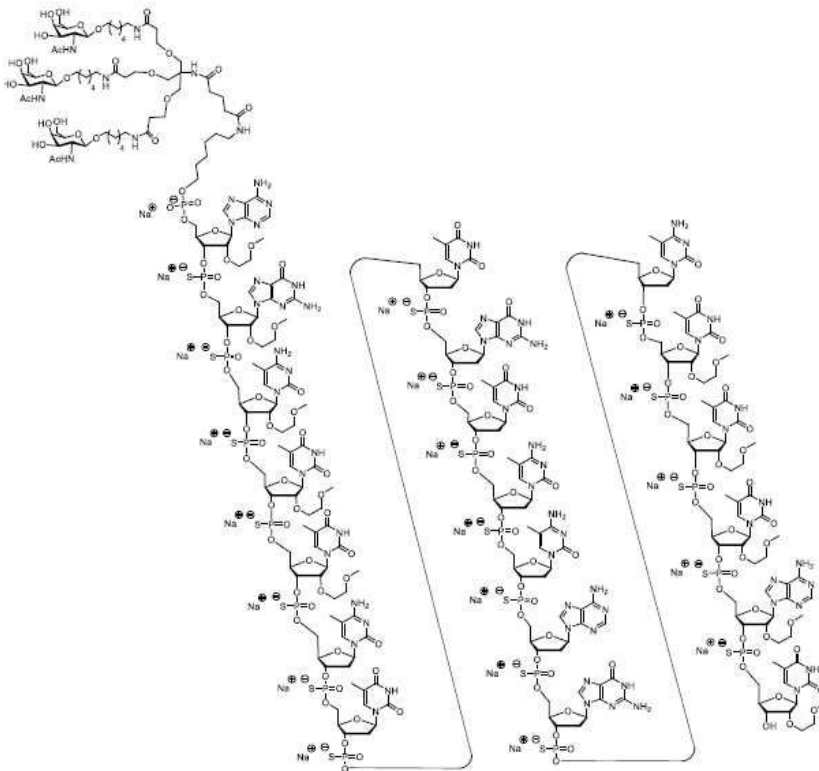
- [0207] A = 아데닌 핵염기이고,
- [0208] mC = 5-메틸 사이토신 핵염기이며,
- [0209] G = 구아닌 핵염기이고,
- [0210] T = 티민 핵염기이며,
- [0211] e = 2'-MOE 당 모이어티이고,
- [0212] d = 2'-β-D-데옥시리보실 당 모이어티이고,
- [0213] s = 포스포로티오에이트 뉴클레오사이드간 링키지이다.

[0214] 특정 실시형태에서, ISIS 678354는 하기 화학 구조 또는 또는 이의 염으로 표현된다:



[0215] (서열번호 3).

[0216] 특정 실시형태에서, ISIS 678354의 나트륨염은 하기 화학 구조로 표현된다:



(서열번호 3).

[0217]

[0218] 이전 임상 연구

[0219] 1상

[0220] ISIS 678354-CS1은 건강한 대상체(18 내지 65세)에게 피하(SC) 주사로 투여한 ISIS 678354의 단일 및 다중 용량의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하기 위해 설계된 1상, 이중 맹검, 위약 대조, 용량 증량 연구였다. 연구의 단일 상승 용량(single-ascending dose: SAD) 부분에서, 5가지 용량 수준(10, 30, 60, 90 및 120mg)을 순차적으로 평가하였다. 다중-상승 용량(multiple-ascending dose: MAD) 부분에서, 6주 동안 주 단위 투여에서 2가지 용량 수준(15 및 30mg)을 평가하고, 3개월 동안 4주 단위 투여에서 1가지 용량 수준(60mg)을 평가하였다. SAD 및 주 단위 MAD 용량 수준은 8명의 대상체의 코호트에서 연구되었으며, 여기서 6명은 ISIS 678354를 사용한 활성 치료에 무작위 배정되었고 2명은 위약에 무작위 배정되었다. 4주 단위 MAD 코호트에서 10명의 대상체가 연구되었다(활성 6명 및 위약 4명). 90 및 120mg SAD 및 모든 MAD 코호트에서, ISIS 678354 대 위약의 약력학적 효과를 트라이글리세리드가 상승된 건강한 대상체(TG>200mg/dl 및 ≤500mg/dl)에서 조사하였다.

[0221] 1상 연구의 SAD 부분의 결과는 공복 시 총 apoC-III 및 TG 수준에서 상당한 용량-의존적인 지속적인 감소를 나타내었다. apoB에서 약 -30%까지 상당한 용량 의존적 감소 및 HDL-C에서 약 100%까지의 증가가 또한 관찰되었다. 모든 용량군에서 LDL-C의 눈에 띄는 증가는 없었다. 효과는 마지막 투여 후 적어도 4주 동안 지속되었으며, 이는 약물의 긴 말단 제거 반감기와 일치한다. 종합하면, ISIS 678354는 내약성이 우수했으며 안전 문제가 없었다.

[0222] 2상

[0223] 2상 연구는 다기관, 무작위, 이중 맹검, 위약 대조, 용량 범위 연구였다. 확립된 심혈관 질환(CVD)이 있거나 CVD 위험이 있고, 공복 TG 수치가 200mg/dl 이상 내지 500mg/dl 미만이고 알려진 CVD 위험 인자에 대한 표준 치료 예방 요법을 받고 있는 총 114명의 환자를 4개의 병렬 투여 코호트 중 하나에 무작위 배정하였고, 각각의 코호트는 각각 ISIS 678354를 4:1 비율로 제공받거나 위약과 일치하는 양을 최대 12개월 동안 SC 주사로 제공받았다. 본 연구는 ISIS 678354의 3가지 다른 용량: 10, 15 및 50mg과, 3가지 다른 투여 요법: 매주, 2주마다 및 4주마다(Q4W)를 평가하였다. 투여 범위는 10mg 내지 50mg의 동등한 일 단위 약물 노출을 포함하였다. 치료 기간은 6 내지 12개월이었다. 연구의 치료 부분은 마지막 환자가 노출된 지 6개월이 되었을 때 완료되었다. 그런 다음 모든 환자는 치료 후 13주 추적 관찰 기간에 들어갔다.

[0224] 주 평가변수에 대한 1차 효능 분석은 ISIS 678354-치료군과 풀링된-위약군 사이의 공복 TG에서 기준선으로부터 1차 분석 시점까지의 백분율 변화의 쌍별 비교였다. 1차 효능 분석 시점은 4주마다 투여받은 환자의 경우 제25주, 2주마다 또는 매주 투여받은 환자의 경우는 제27주였다.

[0225] 위약과 비교하여 모든 ISIS 678354 치료군에서 기준선에서 1차 분석 시점까지 공복 TG 수준의 상당한 감소가 관찰되었다. 최고 용량군(50mg Q4W)은 위약과 비교하여 공복 TG 수준에서 기준선에서 평균 62% 감소를 달성하였는데, 이는 apoC-III 수준에서 기준선에서 평균 74% 감소와 관련이 있다. 150mg/dl 미만의 정상 공복 TG 수치에 도달한 환자의 비율은 모든 ISIS 678354 치료군에서 유의미한 용량 의존적 증가를 나타냈고(최고 용량의 50mg Q4W로 치료된 환자 중 90% 초과(20/22)), 위약으로 치료받은 환자는 4.2%(1/24)만 이 역치를 달성하였다. ISIS 678354는 내약성이 우수했으며 안전 문제가 없었다.

[0226] **III. 특정 약제학적 조성물**

[0227] 특정 실시형태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드, ISIS 678354를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 방법이 본 명세서에 기재된다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체를 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 무균 식염수 용액 및 변형된 올리고뉴클레오타이드 ISIS 678354를 포함하거나 이들로 본질적으로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 무균 식염수는 약제학적 등급 식염수이다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 무균수 및 변형된 올리고뉴클레오타이드 ISIS 678354를 포함하거나 이들로 본질적으로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 무균수는 약제학적 등급 물이다. 특정 실시형태에서, 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체는 물 또는 식염수이다. 물은 주사용수(WFI)일 수 있다. 식염수는 인산염 완충 식염수일 수 있다.

[0228] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 1종 이상의 부형제 및 변형된 올리고뉴클레오타이드 ISIS 678354를 포함한다. 특정 실시형태에서, 부형제는 물, 염 용액, 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 락토스, 아밀라제, 스테아르산마그네슘, 셀룰로스, 규산, 점성 파라핀, 하이드록시메틸셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈으로부터 선택된다.

[0229] 특정 실시형태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드 ISIS 678354를 포함하는 약제학적 조성물은 변형된 올리고뉴클레오타이드 ISIS 678354의 임의의 약제학적으로 허용 가능한 염, 변형된 올리고뉴클레오타이드 ISIS 678354의 에스터 또는 이러한 에스터의 염을 포함한다. 특정 실시형태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드 ISIS 678354를

포함하는 약제학적 조성물은 인간 대상체에게 투여될 때 생물학적으로 활성인 대사물질 또는 이의 잔류물을 (직접적으로 또는 간접적으로) 제공할 수 있다. 따라서, 예를 들어 본 개시내용은 또한 변형된 올리고뉴클레오타이드 ISIS 678354의 약제학적으로 허용 가능한 염, 변형된 올리고뉴클레오타이드 ISIS 678354의 전구약물, 이러한 전구약물의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 다른 생물등가물에 관한 것이다. 적합한 약제학적으로 허용 가능한 염은 나트륨염 및 칼륨염을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0230] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 1종 이상의 지질 모이어티 및 변형된 올리고뉴클레오타이드 ISIS 678354를 포함한다. 특정 실시형태에서, 지질 모이어티는 특정 세포 또는 조직에 대한 ISIS 678354의 분포를 증가시키기 위해 사용된다. 이러한 특정 방법에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드 ISIS 678354는 양이온성 지질 및 중성 지질의 혼합물로 이루어진 미리 형성된 리포솜 또는 리포플렉스에 도입된다. 특정 방법에서, 모노- 또는 폴리-양이온성 지질과의 DNA 복합체는 중성 지질의 존재 없이 형성된다.

[0231] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 전달 시스템을 포함한다. 전달 시스템의 예는 리포솜 및 에멀션을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 특정 전달 시스템은 약제학적 조성물, 예를 들어 소수성 화합물을 포함하는 것을 제조하는 데 유용하다. 특정 실시형태에서, 특정 유기 용매, 예컨대, 다이메틸설폭사이드를 사용한다.

[0232] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 특이적 조직 또는 세포 유형에 본 명세서에 기재된 변형된 올리고뉴클레오타이드를 전달하도록 설계된 하나 이상의 조직 특이적 전달 분자를 포함한다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 조직 특이적 항체로 코팅된 리포솜을 포함한다.

[0233] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 공용매 시스템을 포함한다. 이러한 특정 공용매 시스템은 예를 들어 벤질 알코올, 비극성 계면활성제, 수산화성 유기 중합체 및 수성 상을 포함한다. 특정 실시형태에서, 이러한 공용매 시스템은 소수성 화합물에 사용된다. 이러한 공용매 시스템의 비제한적인 예는 3% w/v의 벤질 알코올, 8% w/v의 비극성 계면활성제 폴리솔베이트 80™ 및 65% w/v의 폴리에틸렌 글리콜 300을 포함하는 절대 에탄올의 용액인 VPD 공용매 시스템이다. 이러한 공용매 시스템의 비율은 이의 용해도 및 독성 특징을 변경시키지 유의하게 않으면서 상당히 달라질 수 있다. 더욱이, 공용매 성분의 정체는 변할 수 있고, 예를 들어, 폴리솔베이트 80™ 대신에 다른 계면활성제를 사용할 수 있고, 폴리에틸렌 글리콜의 분율 크기는 변할 수 있고, 다른 생체적합성 중합체는 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어, 폴리비닐 피롤리돈을 대체할 수 있고, 다른 당 또는 다당류는 텍스트로스를 대체할 수 있다.

[0234] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 주사(예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내, 척추강내(IT), 뇌실내(ICV))에 의한 투여를 위해 제조된다. 이러한 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 담체를 포함하고, 수성 용액, 예컨대, aCSF, 물 또는 생리학적으로 상용성인 완충액, 예컨대, 헵크 용액, 링거액 또는 생리학적 식염수 완충액 중에 제형화된다. 특정 실시형태에서, 다른 성분(예를 들어, 용해성을 돕거나 보존제로서 작용하는 성분)이 포함된다. 특정 실시형태에서, 주사용 현탁액은 적절한 액체 담체, 현탁화제 등을 사용하여 제조된다. 특정 주사용 약제학적 조성물은 단위 투여 형태, 예를 들어, 앰플 또는 다회-용량 용기에 존재한다. 특정 주사용 약제학적 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 에멀션이고, 제형화제, 예컨대, 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 주사용 약제학적 조성물에서 사용하기에 적합한 특정 용매는 친유성 용매 및 지방 오일, 예컨대, 참깨유, 합성 지방산 에스터, 예컨대, 에틸 올레에이트 또는 트라이글리세리드 및 리포솜을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0235] 이러한 특정 조건 하에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드 ISIS 678354는 산으로 작용한다. ISIS 678354는 양성자화된(유리산) 형태 또는 이온화된 형태로 또는 양이온(염) 형태로 회합되어 도시되거나 기재되지만, ISIS 678354의 수성 용액은 이러한 형태 사이에서 평형으로 존재한다. 예를 들어, 수성 용액 중의 ISIS 678354의 포스페이트 링키지는 유리산, 음이온 및 염 형태 사이에서 평형으로 존재한다. 달리 제시되지 않는 한, 용어 "ISIS 678354"는 이러한 모든 형태를 포함하도록 의도된다. 더욱이, ISIS 678354는 수 개의 이러한 링키지를 갖고, 이들 각각은 평형으로 존재한다. 따라서, ISIS 678354는 모두 평형 상태의 다수의 위치에서의 형태의 앙상블로 용액 중에 존재한다. 용어 "ISIS 678354"는 이러한 모든 형태를 포함하도록 의도된다. 도시된 구조는 본질적으로 단일 형태를 도시한다. 그럼에도 불구하고, 달리 제시되지 않는 한, 이러한 도시는 마찬가지로 상응하는 형태를 포함하도록 의도된다. 본 명세서에서, 용어 "또는 이의 염" 앞의 ISIS 678354의 유리산을 도시한 구조는 완전히 또는 부분적으로 양성자화/탈양성자화/양이온과 회합될 수 있는 이러한 모든 형태를 명확하게 포함한다. 특정 예에서, 하나 이상의 특정 양이온이 식별된다.

[0236] 특정 실시형태에서, ISIS 678354는 나트륨을 함유하는 수용액 중에 존재한다. 특정 실시형태에서, ISIS 678354는 칼륨을 함유하는 수용액 중에 존재한다. 특정 실시형태에서, ISIS 678354는 PBS 중에 존재한다. 특정 실시형태에서, ISIS 678354는 물 중에 존재한다. 이러한 특정 실시형태에서, 용액의 pH는 NaOH 및/또는 HCl을 사용하여 조정되어 목적하는 pH를 달성한다.

[0237] 본 명세서에서, 특정 특이적 용량이 기재된다. 명확성을 위해서, 밀리그램 단위의 ISIS 678354의 용량은 ISIS 678354의 유리 산 형태의 질량을 나타낸다. 상기에 기재된 바와 같이, 수성 용액에서, 유리산은 음이온 형태 및 염 형태와 평형으로 존재한다. 그러나, 용량 계산의 목적으로, ISIS 678354는 용매-무함유, 아세트산나트륨 무함유, 무수, 유리산으로 존재한다고 가정한다. 예를 들어, ISIS 678354가 나트륨을 포함하는 용액(예를 들어, 식염수)에 존재하는 경우, ISIS 678354는 부분적으로 또는 완전히 탈양성자화되고, Na⁺ 이온과 회합하여 존재할 수 있다. 그러나, 그럼에도 불구하고 양성자의 질량은 용량의 중량에 대해서 계산되고, Na⁺ 이온의 질량은 용량의 중량에 대해서 계산되지 않는다. 따라서, 예를 들어, 80mg의 용량의 ISIS 678354는 80mg 중량의 완전히 양성자화된 분자의 수와 동일하다.

[0238] 특정 실시형태에서, 투여는 피하에 의한 것이다.

[0239] **IV. 특정 투여량**

[0240] 특정 실시형태에서, 치료적 유효량의 변형된 올리고뉴클레오타이드, ISIS 678354를 대상체에게 투여하는 방법이 본 명세서에 기재된다. 이 양은 본 명세서에 기재된 질환 또는 병태, 예를 들어, 가족성 킬로미크론혈증 증후군(FCS), 중증 고중성지방혈증(SHTG) 또는 가족성 부분 지질 이상증(FPL)을 갖는 인간 대상체를 치료 또는 개선시키기 위해 치료적으로 효과적일 수 있다. 특정 실시형태에서, 양은 가족성 킬로미크론혈증 증후군(FCS)을 치료하는데 치료적으로 유효하다. 특정 실시형태에서, 치료적 유효량은 50mg이다. 특정 실시형태에서, 치료적 유효량은 60mg이다. 특정 실시형태에서, 치료적 유효량은 70mg이다. 특정 실시형태에서, 치료적 유효량은 80mg이다.

[0241] 특정 실시형태에서, 치료적 유효량은 40mg, 45mg, 50mg, 55mg, 60mg, 65mg, 70mg, 75mg, 80mg, 85mg, 90mg, 95mg 및 100mg 중 어느 하나이다.

[0242] 특정 실시형태에서, 치료적 유효량은 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg 및 약 100mg 중 어느 하나이다.

[0243] 특정 실시형태에서, 치료적 유효량은 40.0mg, 40.1mg, 40.2mg, 40.3mg, 40.4mg, 40.5mg, 40.6mg, 40.7mg, 40.8mg, 40.9mg, 41.0mg, 41.1mg, 41.2mg, 41.3mg, 41.4mg, 41.5mg, 41.6mg, 41.7mg, 41.8mg, 41.9mg, 42.0mg, 42.1mg, 42.2mg, 42.3mg, 42.4mg, 42.5mg, 42.6mg, 42.7mg, 42.8mg, 42.9mg, 43.0mg, 43.1mg, 43.2mg, 43.3mg, 43.4mg, 43.5mg, 43.6mg, 43.7mg, 43.8mg, 43.9mg, 44.0mg, 44.1mg, 44.2mg, 44.3mg, 44.4mg, 44.5mg, 44.6mg, 44.7mg, 44.8mg, 44.9mg, 45.0mg, 45.1mg, 45.2mg, 45.3mg, 45.4mg, 45.5mg, 45.6mg, 45.7mg, 45.8mg, 45.9mg, 46.0mg, 46.1mg, 46.2mg, 46.3mg, 46.4mg, 46.5mg, 46.6mg, 46.7mg, 46.8mg, 46.9mg, 47.0mg, 47.1mg, 47.2mg, 47.3mg, 47.4mg, 47.5mg, 47.6mg, 47.7mg, 47.8mg, 47.9mg, 48.0mg, 48.1mg, 48.2mg, 48.3mg, 48.4mg, 48.5mg, 48.6mg, 48.7mg, 48.8mg, 48.9mg, 49.0mg, 49.1mg, 49.2mg, 49.3mg, 49.4mg, 49.5mg, 49.6mg, 49.7mg, 49.8mg, 49.9mg, 50.0mg, 50.1mg, 50.2mg, 50.3mg, 50.4mg, 50.5mg, 50.6mg, 50.7mg, 50.8mg, 50.9mg, 51.0mg, 51.1mg, 51.2mg, 51.3mg, 51.4mg, 51.5mg, 51.6mg, 51.7mg, 51.8mg, 51.9mg, 52.0mg, 52.1mg, 52.2mg, 52.3mg, 52.4mg, 52.5mg, 52.6mg, 52.7mg, 52.8mg, 52.9mg, 53.0mg, 53.1mg, 53.2mg, 53.3mg, 53.4mg, 53.5mg, 53.6mg, 53.7mg, 53.8mg, 53.9mg, 54.0mg, 54.1mg, 54.2mg, 54.3mg, 54.4mg, 54.5mg, 54.6mg, 54.7mg, 54.8mg, 54.9mg, 55.0mg, 55.1mg, 55.2mg, 55.3mg, 55.4mg, 55.5mg, 55.6mg, 55.7mg, 55.8mg, 55.9mg, 56.0mg, 56.1mg, 56.2mg, 56.3mg, 56.4mg, 56.5mg, 56.6mg, 56.7mg, 56.8mg, 56.9mg, 57.0mg, 57.1mg, 57.2mg, 57.3mg, 57.4mg, 57.5mg, 57.6mg, 57.7mg, 57.8mg, 57.9mg, 58.0mg, 58.1mg, 58.2mg, 58.3mg, 58.4mg, 58.5mg, 58.6mg, 58.7mg, 58.8mg, 58.9mg, 59.0mg, 59.1mg, 59.2mg, 59.3mg, 59.4mg, 59.5mg, 59.6mg, 59.7mg, 59.8mg, 59.9mg, 60.0mg, 60.1mg, 60.2mg, 60.3mg, 60.4mg, 60.5mg, 60.6mg, 60.7mg, 60.8mg, 60.9mg, 61.0mg, 61.1mg, 61.2mg, 61.3mg, 61.4mg, 61.5mg, 61.6mg, 61.7mg, 61.8mg, 61.9mg, 62.0mg, 62.1mg, 62.2mg, 62.3mg, 62.4mg, 62.5mg, 62.6mg, 62.7mg, 62.8mg, 62.9mg, 63.0mg, 63.1mg, 63.2mg, 63.3mg, 63.4mg, 63.5mg, 63.6mg, 63.7mg, 63.8mg, 63.9mg, 64.0mg, 64.1mg, 64.2mg, 64.3mg, 64.4mg, 64.5mg,

64.6mg, 64.7mg, 64.8mg, 64.9mg, 65.0mg, 65.1mg, 65.2mg, 65.3mg, 65.4mg, 65.5mg, 65.6mg, 65.7mg, 65.8mg, 65.9mg, 66.0mg, 66.1mg, 66.2mg, 66.3mg, 66.4mg, 66.5mg, 66.6mg, 66.7mg, 66.8mg, 66.9mg, 67.0mg, 67.1mg, 67.2mg, 67.3mg, 67.4mg, 67.5mg, 67.6mg, 67.7mg, 67.8mg, 67.9mg, 68.0mg, 68.1mg, 68.2mg, 68.3mg, 68.4mg, 68.5mg, 68.6mg, 68.7mg, 68.8mg, 68.9mg, 69.0mg, 69.1mg, 69.2mg, 69.3mg, 69.4mg, 69.5mg, 69.6mg, 69.7mg, 69.8mg, 69.9mg, 70.0mg, 70.1mg, 70.2mg, 70.3mg, 70.4mg, 70.5mg, 70.6mg, 70.7mg, 70.8mg, 70.9mg, 71.0mg, 71.1mg, 71.2mg, 71.3mg, 71.4mg, 71.5mg, 71.6mg, 71.7mg, 71.8mg, 71.9mg, 72.0mg, 72.1mg, 72.2mg, 72.3mg, 72.4mg, 72.5mg, 72.6mg, 72.7mg, 72.8mg, 72.9mg, 73.0mg, 73.1mg, 73.2mg, 73.3mg, 73.4mg, 73.5mg, 73.6mg, 73.7mg, 73.8mg, 73.9mg, 74.0mg, 74.1mg, 74.2mg, 74.3mg, 74.4mg, 74.5mg, 74.6mg, 74.7mg, 74.8mg, 74.9mg, 75.0mg, 75.1mg, 75.2mg, 75.3mg, 75.4mg, 75.5mg, 75.6mg, 75.7mg, 75.8mg, 75.9mg, 76.0mg, 76.1mg, 76.2mg, 76.3mg, 76.4mg, 76.5mg, 76.6mg, 76.7mg, 76.8mg, 76.9mg, 77.0mg, 77.1mg, 77.2mg, 77.3mg, 77.4mg, 77.5mg, 77.6mg, 77.7mg, 77.8mg, 77.9mg, 78.0mg, 78.1mg, 78.2mg, 78.3mg, 78.4mg, 78.5mg, 78.6mg, 78.7mg, 78.8mg, 78.9mg, 79.0mg, 79.1mg, 79.2mg, 79.3mg, 79.4mg, 79.5mg, 79.6mg, 79.7mg, 79.8mg, 79.9mg, 80.0mg, 80.1mg, 80.2mg, 80.3mg, 80.4mg, 80.5mg, 80.6mg, 80.7mg, 80.8mg, 80.9mg, 81.0mg, 81.1mg, 81.2mg, 81.3mg, 81.4mg, 81.5mg, 81.6mg, 81.7mg, 81.8mg, 81.9mg, 82.0mg, 82.0mg, 82.1mg, 82.2mg, 82.3mg, 82.4mg, 82.5mg, 82.6mg, 82.7mg, 82.8mg, 82.9mg, 83.0mg, 83.1mg, 83.2mg, 83.3mg, 83.4mg, 83.5mg, 83.6mg, 83.7mg, 83.8mg, 83.9mg, 84.0mg, 84.1mg, 84.2mg, 84.3mg, 84.4mg, 84.5mg, 84.6mg, 84.7mg, 84.8mg, 84.9mg, 85.0mg, 85.0mg, 85.1mg, 85.2mg, 85.3mg, 85.4mg, 85.5mg, 85.6mg, 85.7mg, 85.8mg, 85.9mg, 86.0mg, 86.1mg, 86.2mg, 86.3mg, 86.4mg, 86.5mg, 86.6mg, 86.7mg, 86.8mg, 86.9mg, 87.0mg, 87.1mg, 87.2mg, 87.3mg, 87.4mg, 87.5mg, 87.6mg, 87.7mg, 87.8mg, 87.9mg, 88.0mg, 88.1mg, 88.2mg, 88.3mg, 88.4mg, 88.5mg, 88.6mg, 88.7mg, 88.8mg, 88.9mg, 89.0mg, 89.0mg, 89.1mg, 89.2mg, 89.3mg, 89.4mg, 89.5mg, 89.6mg, 89.7mg, 89.8mg, 89.9mg, 90.0mg, 90.1mg, 90.2mg, 90.3mg, 90.4mg, 90.5mg, 90.6mg, 90.7mg, 90.8mg, 90.9mg, 91.0mg, 91.1mg, 91.2mg, 91.3mg, 91.4mg, 91.5mg, 91.6mg, 91.7mg, 91.8mg, 91.9mg, 92.0mg, 92.0mg, 92.1mg, 92.2mg, 92.3mg, 92.4mg, 92.5mg, 92.6mg, 92.7mg, 92.8mg, 92.9mg, 93.0mg, 93.1mg, 93.2mg, 93.3mg, 93.4mg, 93.5mg, 93.6mg, 93.7mg, 93.8mg, 93.9mg, 94.0mg, 94.1mg, 94.2mg, 94.3mg, 94.4mg, 94.5mg, 94.6mg, 94.7mg, 94.8mg, 94.9mg, 95.0mg, 95.1mg, 95.2mg, 95.3mg, 95.4mg, 95.5mg, 95.6mg, 95.7mg, 95.8mg, 95.9mg, 96.0mg, 96.1mg, 96.2mg, 96.3mg, 96.4mg, 96.5mg, 96.6mg, 96.7mg, 96.8mg, 96.9mg, 97.0mg, 97.1mg, 97.2mg, 97.3mg, 97.4mg, 97.5mg, 97.6mg, 97.7mg, 97.8mg, 97.9mg, 98.0mg, 98.1mg, 98.2mg, 98.3mg, 98.4mg, 98.5mg, 98.6mg, 98.7mg, 98.8mg, 98.9mg, 99.0mg, 99.1mg, 99.2mg, 99.3mg, 99.4mg, 99.5mg, 99.6mg, 99.7mg, 99.8mg, 99.9mg 및 100.0mg 중 어느 하나이다.

[0244]

특정 실시형태에서, 치료적 유효량은 약 40.0mg, 약 40.1mg, 약 40.2mg, 약 40.3mg, 약 40.4mg, 약 40.5mg, 약 40.6mg, 약 40.7mg, 약 40.8mg, 약 40.9mg, 약 41.0mg, 약 41.1mg, 약 41.2mg, 약 41.3mg, 약 41.4mg, 약 41.5mg, 약 41.6mg, 약 41.7mg, 약 41.8mg, 약 41.9mg, 약 42.0mg, 약 42.1mg, 약 42.2mg, 약 42.3mg, 약 42.4mg, 약 42.5mg, 약 42.6mg, 약 42.7mg, 약 42.8mg, 약 42.9mg, 약 43.0mg, 약 43.1mg, 약 43.2mg, 약 43.3mg, 약 43.4mg, 약 43.5mg, 약 43.6mg, 약 43.7mg, 약 43.8mg, 약 43.9mg, 약 44.0mg, 약 44.1mg, 약 44.2mg, 약 44.3mg, 약 44.4mg, 약 44.5mg, 약 44.6mg, 약 44.7mg, 약 44.8mg, 약 44.9mg, 약 45.0mg, 약 45.1mg, 약 45.2mg, 약 45.3mg, 약 45.4mg, 약 45.5mg, 약 45.6mg, 약 45.7mg, 약 45.8mg, 약 45.9mg, 약 46.0mg, 약 46.1mg, 약 46.2mg, 약 46.3mg, 약 46.4mg, 약 46.5mg, 약 46.6mg, 약 46.7mg, 약 46.8mg, 약 46.9mg, 약 47.0mg, 약 47.1mg, 약 47.2mg, 약 47.3mg, 약 47.4mg, 약 47.5mg, 약 47.6mg, 약 47.7mg, 약 47.8mg, 약 47.9mg, 약 48.0mg, 약 48.1mg, 약 48.2mg, 약 48.3mg, 약 48.4mg, 약 48.5mg, 약 48.6mg, 약 48.7mg, 약 48.8mg, 약 48.9mg, 약 49.0mg, 약 49.1mg, 약 49.2mg, 약 49.3mg, 약 49.4mg, 약 49.5mg, 약 49.6mg, 약 49.7mg, 약 49.8mg, 약 49.9mg, 약 50.0mg, 약 50.1mg, 약 50.2mg, 약 50.3mg, 약 50.4mg, 약 50.5mg, 약 50.6mg, 약 50.7mg, 약 50.8mg, 약 50.9mg, 약 51.0mg, 약 51.1mg, 약 51.2mg, 약 51.3mg, 약 51.4mg, 약 51.5mg, 약 51.6mg, 약 51.7mg, 약 51.8mg, 약 51.9mg, 약 52.0mg, 약 52.1mg, 약 52.2mg, 약 52.3mg, 약 52.4mg, 약 52.5mg, 약 52.6mg, 약 52.7mg, 약 52.8mg, 약 52.9mg, 약 53.0mg, 약 53.1mg, 약 53.2mg, 약 53.3mg, 약 53.4mg, 약 53.5mg, 약 53.6mg, 약 53.7mg, 약 53.8mg, 약 53.9mg, 약 54.0mg, 약 54.1mg, 약 54.2mg, 약 54.3mg, 약 54.4mg, 약 54.5mg, 약 54.6mg, 약 54.7mg, 약 54.8mg, 약 54.9mg, 약 55.0mg, 약 55.1mg, 약 55.2mg, 약 55.3mg, 약 55.4mg, 약 55.5mg, 약 55.6mg, 약 55.7mg, 약 55.8mg, 약 55.9mg, 약 55.0mg, 약 55.1mg, 약 55.2mg, 약 55.3mg, 약 55.4mg, 약 55.5mg, 약 55.6mg, 약 55.7mg, 약 55.8mg, 약 55.9mg, 약 56.0mg, 약 56.1mg, 약 56.2mg, 약 56.3mg, 약 56.4mg, 약 56.5mg, 약 56.6mg, 약 56.7mg, 약 56.8mg, 약 56.9mg, 약 57.0mg, 약 57.1mg, 약 57.2mg, 약 57.3mg, 약 57.4mg, 약 57.5mg, 약 57.6mg, 약 57.7mg, 약 57.8mg, 약 57.9mg, 약 58.0mg, 약 58.1mg, 약 58.2mg, 약 58.3mg, 약 58.4mg, 약 58.5mg, 약 58.6mg, 약 58.7mg, 약 58.8mg, 약 58.9mg, 약 59.0mg, 약 59.1mg, 약

59.2mg, 약 59.3mg, 약 59.4mg, 약 59.5mg, 약 59.6mg, 약 59.7mg, 약 59.8mg, 약 59.9mg, 약 60.0mg, 약 60.1mg, 약 60.2mg, 약 60.3mg, 약 60.4mg, 약 60.5mg, 약 60.6mg, 약 60.7mg, 약 60.8mg, 약 60.9mg, 약 61.0mg, 약 61.1mg, 약 61.2mg, 약 61.3mg, 약 61.4mg, 약 61.5mg, 약 61.6mg, 약 61.7mg, 약 61.8mg, 약 61.9mg, 약 62.0mg, 약 62.1mg, 약 62.2mg, 약 62.3mg, 약 62.4mg, 약 62.5mg, 약 62.6mg, 약 62.7mg, 약 62.8mg, 약 62.9mg, 약 63.0mg, 약 63.1mg, 약 63.2mg, 약 63.3mg, 약 63.4mg, 약 63.5mg, 약 63.6mg, 약 63.7mg, 약 63.8mg, 약 63.9mg, 약 64.0mg, 약 64.1mg, 약 64.2mg, 약 64.3mg, 약 64.4mg, 약 64.5mg, 약 64.6mg, 약 64.7mg, 약 64.8mg, 약 64.9mg, 약 65.0mg, 약 65.1mg, 약 65.2mg, 약 65.3mg, 약 65.4mg, 약 65.5mg, 약 65.6mg, 약 65.7mg, 약 65.8mg, 약 65.9mg, 약 66.0mg, 약 66.1mg, 약 66.2mg, 약 66.3mg, 약 66.4mg, 약 66.5mg, 약 66.6mg, 약 66.7mg, 약 66.8mg, 약 66.9mg, 약 67.0mg, 약 67.1mg, 약 67.2mg, 약 67.3mg, 약 67.4mg, 약 67.5mg, 약 67.6mg, 약 67.7mg, 약 67.8mg, 약 67.9mg, 약 68.0mg, 약 68.1mg, 약 68.2mg, 약 68.3mg, 약 68.4mg, 약 68.5mg, 약 68.6mg, 약 68.7mg, 약 68.8mg, 약 68.9mg, 약 69.0mg, 약 69.1mg, 약 69.2mg, 약 69.3mg, 약 69.4mg, 약 69.5mg, 약 69.6mg, 약 69.7mg, 약 69.8mg, 약 69.9mg, 약 70.0mg, 약 70.1mg, 약 70.2mg, 약 70.3mg, 약 70.4mg, 약 70.5mg, 약 70.6mg, 약 70.7mg, 약 70.8mg, 약 70.9mg, 약 71.0mg, 약 71.1mg, 약 71.2mg, 약 71.3mg, 약 71.4mg, 약 71.5mg, 약 71.6mg, 약 71.7mg, 약 71.8mg, 약 71.9mg, 약 72.0mg, 약 72.1mg, 약 72.2mg, 약 72.3mg, 약 72.4mg, 약 72.5mg, 약 72.6mg, 약 72.7mg, 약 72.8mg, 약 72.9mg, 약 73.0mg, 약 73.1mg, 약 73.2mg, 약 73.3mg, 약 73.4mg, 약 73.5mg, 약 73.6mg, 약 73.7mg, 약 73.8mg, 약 73.9mg, 약 74.0mg, 약 74.1mg, 약 74.2mg, 약 74.3mg, 약 74.4mg, 약 74.5mg, 약 74.6mg, 약 74.7mg, 약 74.8mg, 약 74.9mg, 약 75.0mg, 약 75.1mg, 약 75.2mg, 약 75.3mg, 약 75.4mg, 약 75.5mg, 약 75.6mg, 약 75.7mg, 약 75.8mg, 약 75.9mg, 약 76.0mg, 약 76.1mg, 약 76.2mg, 약 76.3mg, 약 76.4mg, 약 76.5mg, 약 76.6mg, 약 76.7mg, 약 76.8mg, 약 76.9mg, 약 77.0mg, 약 77.1mg, 약 77.2mg, 약 77.3mg, 약 77.4mg, 약 77.5mg, 약 77.6mg, 약 77.7mg, 약 77.8mg, 약 77.9mg, 약 78.0mg, 약 78.1mg, 약 78.2mg, 약 78.3mg, 약 78.4mg, 약 78.5mg, 약 78.6mg, 약 78.7mg, 약 78.8mg, 약 78.9mg, 약 79.0mg, 약 79.1mg, 약 79.2mg, 약 79.3mg, 약 79.4mg, 약 79.5mg, 약 79.6mg, 약 79.7mg, 약 79.8mg, 약 79.9mg, 약 80.0mg, 약 80.1mg, 약 80.2mg, 약 80.3mg, 약 80.4mg, 약 80.5mg, 약 80.6mg, 약 80.7mg, 약 80.8mg, 약 80.9mg, 약 81.0mg, 약 81.1mg, 약 81.2mg, 약 81.3mg, 약 81.4mg, 약 81.5mg, 약 81.6mg, 약 81.7mg, 약 81.8mg, 약 81.9mg, 약 82.0mg, 약 82.0mg, 약 82.1mg, 약 82.2mg, 약 82.3mg, 약 82.4mg, 약 82.5mg, 약 82.6mg, 약 82.7mg, 약 82.8mg, 약 82.9mg, 약 83.0mg, 약 83.1mg, 약 83.2mg, 약 83.3mg, 약 83.4mg, 약 83.5mg, 약 83.6mg, 약 83.7mg, 약 83.8mg, 약 83.9mg, 약 84.0mg, 약 84.1mg, 약 84.2mg, 약 84.3mg, 약 84.4mg, 약 84.5mg, 약 84.6mg, 약 84.7mg, 약 84.8mg, 약 84.9mg, 약 85.0mg, 약 85.1mg, 약 85.2mg, 약 85.3mg, 약 85.4mg, 약 85.5mg, 약 85.6mg, 약 85.7mg, 약 85.8mg, 약 85.9mg, 약 86.0mg, 약 86.1mg, 약 86.2mg, 약 86.3mg, 약 86.4mg, 약 86.5mg, 약 86.6mg, 약 86.7mg, 약 86.8mg, 약 86.9mg, 약 87.0mg, 약 87.1mg, 약 87.2mg, 약 87.3mg, 약 87.4mg, 약 87.5mg, 약 87.6mg, 약 87.7mg, 약 87.8mg, 약 87.9mg, 약 88.0mg, 약 88.1mg, 약 88.2mg, 약 88.3mg, 약 88.4mg, 약 88.5mg, 약 88.6mg, 약 88.7mg, 약 88.8mg, 약 88.9mg, 약 89.0mg, 약 89.1mg, 약 89.2mg, 약 89.3mg, 약 89.4mg, 약 89.5mg, 약 89.6mg, 약 89.7mg, 약 89.8mg, 약 89.9mg, 약 90.0mg, 약 90.1mg, 약 90.2mg, 약 90.3mg, 약 90.4mg, 약 90.5mg, 약 90.6mg, 약 90.7mg, 약 90.8mg, 약 90.9mg, 약 91.0mg, 약 91.1mg, 약 91.2mg, 약 91.3mg, 약 91.4mg, 약 91.5mg, 약 91.6mg, 약 91.7mg, 약 91.8mg, 약 91.9mg, 약 92.0mg, 약 92.1mg, 약 92.2mg, 약 92.3mg, 약 92.4mg, 약 92.5mg, 약 92.6mg, 약 92.7mg, 약 92.8mg, 약 92.9mg, 약 93.0mg, 약 93.1mg, 약 93.2mg, 약 93.3mg, 약 93.4mg, 약 93.5mg, 약 93.6mg, 약 93.7mg, 약 93.8mg, 약 93.9mg, 약 94.0mg, 약 94.1mg, 약 94.2mg, 약 94.3mg, 약 94.4mg, 약 94.5mg, 약 94.6mg, 약 94.7mg, 약 94.8mg, 약 94.9mg, 약 95.0mg, 약 95.1mg, 약 95.2mg, 약 95.3mg, 약 95.4mg, 약 95.5mg, 약 95.6mg, 약 95.7mg, 약 95.8mg, 약 95.9mg, 약 96.0mg, 약 96.1mg, 약 96.2mg, 약 96.3mg, 약 96.4mg, 약 96.5mg, 약 96.6mg, 약 96.7mg, 약 96.8mg, 약 96.9mg, 약 97.0mg, 약 97.1mg, 약 97.2mg, 약 97.3mg, 약 97.4mg, 약 97.5mg, 약 97.6mg, 약 97.7mg, 약 97.8mg, 약 97.9mg, 약 98.0mg, 약 98.1mg, 약 98.2mg, 약 98.3mg, 약 98.4mg, 약 98.5mg, 약 98.6mg, 약 98.7mg, 약 98.8mg, 약 98.9mg, 약 99.0mg, 약 99.1mg, 약 99.2mg, 약 99.3mg, 약 99.4mg, 약 99.5mg, 약 99.6mg, 약 99.7mg, 약 99.8mg, 약 99.9mg 및 약 100.0mg 중 어느 하나이다.

[0245] 특정 실시형태에서, 치료적 유효량은 40mg 내지 100mg, 40mg 내지 80mg, 40mg 내지 70mg, 40mg 내지 60mg, 40mg 내지 50mg, 50mg 내지 100mg, 50mg 내지 80mg, 50mg 내지 70mg, 50mg 내지 60mg, 60mg 내지 100mg, 60mg 내지 80mg, 60mg 내지 70mg, 70mg 내지 100mg, 70mg 내지 80mg, 80mg 내지 100mg, 80mg 내지 90mg 및 90mg 내지 100mg 중 어느 하나이다.

[0246] 특정 실시형태에서, 치료적 유효량은 100mg 미만, 95mg 미만, 90mg 미만, 85mg 미만, 80mg 미만, 75mg 미만, 70

mg 미만, 65mg 미만, 60mg 미만, 55mg 미만 및 50mg 미만 중 어느 하나이다.

[0247] 특정 실시형태에서, 치료적 유효량은 약 100mg 미만, 약 95mg 미만, 약 90mg 미만, 약 85mg 미만, 약 80mg 미만, 약 75mg 미만, 약 70mg 미만, 약 65mg 미만, 약 60mg 미만, 약 55mg 미만 및 약 50mg 미만 중 어느 하나이다.

[0248] 특정 실시형태에서, 치료적 유효량은 적어도 40mg, 적어도 45mg, 적어도 50mg, 적어도 55mg, 적어도 60mg, 적어도 65mg, 적어도 70mg, 적어도 75mg, 적어도 80mg, 적어도 85mg, 적어도 90mg, 적어도 95mg 및 적어도 100mg 중 어느 하나이다.

[0249] 특정 실시형태에서, 치료적 유효량은 적어도 약 40mg, 적어도 약 45mg, 적어도 약 50mg, 적어도 약 55mg, 적어도 약 60mg, 적어도 약 65mg, 적어도 약 70mg, 적어도 약 75mg, 적어도 약 80mg, 적어도 약 85mg, 적어도 약 90mg, 적어도 약 95mg 및 적어도 약 100mg 중 어느 하나이다.

[0250] 특정 실시형태에서, 치료적 유효량은 주당 약 10 내지 25mg이고, 이것은 대상체에게 4주마다 1회 투여, 3주마다 1회 투여, 2주마다 1회 투여 또는 매주 1회 투여로 투여된다. 특정 실시형태에서, 치료적 유효량은 주당 약 12.5 내지 20mg이다. 특정 실시형태에서, 치료적 유효량은 주당 약 12.5mg이다. 특정 실시형태에서, 치료적 유효량은 주당 약 20mg이다.

[0251] **V. 특정 투여 요법**

[0252] 특정 실시형태에서, 치료적 유효량의 변형된 올리고뉴클레오타이드, ISIS 678354를 대상체에게 1회 이상 투여하는 방법이 본 명세서에 기재된다. 특정 실시형태에서, 방법은 치료적 유효량을 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10회 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 방법은 치료적 유효량을 2주마다 1회 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 방법은 치료적 유효량을 4주마다 1회 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 방법은 치료적 유효량을 8주마다 1회 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 방법은 치료적 유효량을 16주마다 1회 투여하는 단계를 포함한다.

[0253] 특정 실시형태에서, 방법은 치료적 유효량을 약 1주마다, 약 2주마다, 약 3주마다, 약 4주마다, 약 5주마다, 약 6주마다, 약 7주마다, 약 8주마다, 약 9주마다, 약 10주마다, 약 11주마다, 약 12주마다, 약 13주마다, 약 14주마다, 약 15주마다, 약 16주마다, 약 17주마다, 약 18주마다, 약 19주마다 및 약 20주마다 투여하는 단계를 포함한다.

[0254] 특정 실시형태에서, 방법은 치료적 유효량을 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월 또는 적어도 약 12개월 동안 투여하는 단계를 포함한다.

[0255] **VI. 효력 및 효능**

[0256] 특정 실시형태에서, 본 명세서에는 인간 대상체의 세포 또는 생물학적 유체에서 APOCIII RNA 및/또는 APOCIII 단백질을 감소시키는 방법이 기재되며, 이 방법은 치료적 유효량의 ISIS 678354를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 투여 전 얻은 제1 생물학적 샘플에서 APOCIII RNA 또는 APOCIII 단백질의 제1 양을 검출/정량화하고, 투여 후 얻은 제2 생물학적 샘플에서 APOCIII RNA 또는 APOCIII 단백질의 제2 양을 검출/정량화하고, 제1 양과 제2 양을 비교하여 APOCIII RNA 또는 APOCIII 단백질의 감소를 검출/정량화함으로써 APOCIII RNA 및/또는 APOCIII 단백질을 감소시키는지 여부를 결정할 수 있다.

[0257] 특정 실시형태에서, 방법은 APOCIII RNA 및/또는 APOCIII 단백질을 1 내지 100%, 또는 이들 값 중 임의의 둘에 의해서 정의된 범위만큼 감소시키는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 방법은 APOCIII RNA 및/또는 APOCIII 단백질을 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%만큼 감소시키는 단계를 포함한다.

[0258] 특정 실시형태에서, 방법은 APOCIII RNA 또는 APOCIII 단백질을 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도

약 85%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95%만큼 감소시키는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, APOCIII RNA 또는 APOCIII 단백질의 감소는 치료전 수준과 비교한 것이다.

- [0259] 특정 실시형태에서, 방법은 APOCIII RNA 또는 APOCIII 단백질을 약 5% 내지 약 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 25%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95%, 또는 약 95% 내지 100%만큼 감소시키는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, APOCIII RNA 또는 APOCIII 단백질의 감소는 치료전 수준과 비교한 것이다.
- [0260] 특정 실시형태에서, 방법은 트라이글리세리드를 치료전 수준과 비교할 때 약 5% 내지 약 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 25%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95% 또는 약 95% 내지 약 100%만큼 감소시키는 단계를 포함한다.
- [0261] 특정 실시형태에서, 방법은 트라이글리세리드를 약 50mg/dl, 약 100mg/dl, 약 150mg/dl, 약 200mg/dl, 약 250mg/dl, 약 300mg/dl, 약 400mg/dl 또는 약 500mg/dl 이하까지 감소시키는 단계를 포함한다. 트라이글리세리드 수준은 공복 수준일 수 있다.
- [0262] 특정 실시형태에서, 대상체는 적어도 500mg/dl의 트라이글리세리드를 갖는다. 특정 실시형태에서, 대상체는 적어도 880mg/dl의 트라이글리세리드를 갖는다. 특정 실시형태에서, 대상체는 적어도 1000mg/dl의 트라이글리세리드를 갖는다.
- [0263] 예를 들어, FCS, SHTG 및 FPL과 같은 본 명세서에 기재된 질환 및 병태는 하나 이상의 바이오마커에 의해 모니터링될 수 있다. 바이오마커는 예를 들어, 간 효소 및/또는 염증(예를 들어, 혈관 염증), 혈관 손상, 지질 및 지질단백질 대사, 단백질 및/또는 대식세포의 이동 및 침윤과 관련된 마커 중 하나 이상일 수 있다. 이러한 바이오마커는 hsCRP, IL6, IL10, IL1b, TNFa, IL8, INFg, ICAM1, OxPL-apoB, MCP1, LpPLA2 활성 및 피브리노겐을 포함한다. 특정 실시형태에서, FCS, SHTG 또는 FPL의 개선은 ISIS 678354의 투여 후 하나 이상의 바이오마커의 조절에 의해 결정된다.
- [0264] 예를 들어, FCS, SHTG 및 FPL과 같은 본 명세서에 기재된 질환 및 병태는 하나 이상의 증상에 의해 모니터링될 수 있다. 증상은 킬로미크론혈증, 복통, 반복적인 급경련통, 신체 피로, 사고 장애, 설사, 재발성 급성 췌장염, 발진성 황색종, 망막 지질혈증, 또는 간비종대 또는 이들의 조합일 수 있다. 특정 실시형태에서, FCS, SHTG 또는 FPL의 개선은 하나 이상의 증상의 조절에 의해 나타난다.
- [0265] 특정 실시형태에서, 방법은 대상체에게 ISIS 678354를 투여하는 단계, 대상체의 세포 또는 생물학적 유체에서 APOCIII RNA 또는 APOCIII 단백질의 양을 검출 또는 정량화하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 방법은 투여 전 얻은 제1 생물학적 샘플에서 APOCIII RNA 또는 APOCIII 단백질의 제1 양을 검출/정량화하는 단계, 투여 후 얻은 제2 생물학적 샘플에서 APOCIII RNA 또는 APOCIII 단백질의 제2 양을 검출/정량화하는 단계, 제1 양과 제2 양을 비교하여 APOCIII RNA 또는 APOCIII 단백질의 감소를 검출 또는 정량화하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 제2 생물학적 샘플은 투여 후 약 24시간 미만 이내에 얻어진다. 특정 실시형태에서, 제2 생물학적 샘플은 투여 후 약 1주 미만 이내에 얻어진다. 특정 실시형태에서, 제2 생물학적 샘플은 투여 후 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 5주, 약 6주, 약 7주, 약 8주, 약 9주, 약 10주, 약 11주, 약 12주, 약 13주, 약 14주, 약 15주, 약 16주, 약 17주 또는 약 18주에 얻어진다. 특정 실시형태에서, 방법은 제1 양을 제2 양과 비교한 후 용량을 증가시키거나 감소시키는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 방법은 제1 양을 제2 양과 비교한 후에 더 자주 또는 덜 자주 투여하는 것을 포함한다.
- [0266] 가족성 킬로미크론혈증 증후군의 개요
- [0267] 가족성 킬로미크론혈증 증후군(FCS)은 종종 고중성지방혈증 및 킬로미크론혈증을 특징으로 하는 유전성 질환이다. 이것은 소아기 또는 성인기에 진단될 수 있는 드문 상염색체 열성 질환이다.
- [0268] FCS는 빈번하고 심한 복통, 반복적인 급경련통, 잠재적으로 치명적인 급성 췌장염의 반복적인 에피소드를 특징으로 하며, 소아에서는 성장 장애를 초래할 수 있다(Brunzell JD. Familial Lipoprotein Lipase Deficiency. In GeneReviews edited by Adam MP Pagon RA, Bird TD, et al. 1999-2011. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; Tremblay K, Methot J, Brisson D, et al. J Clin Lipidol 2011; 5: 37-44). 신체 검사

에서 종종 발진성 황색종, 망막 지방혈증 및 간비종대를 발견하고, 환자의 혈장은 젓빛으로 보이며, 다른 실험실 매개변수의 결정을 방해한다. FCS 환자의 공복 혈장 TG 수치는 극단적인 식이 지방 제한(20g 또는 일일 칼로리 섭취량의 대략 15 내지 20%)에도 불구하고 전형적으로 정상보다 10배 내지 100배(1,500 내지 15,000mg/dl) 높다.

[0269] FCS 환자는 종종 복통 또는 췌장염, 발진성 황색종 또는 간비대증의 재발성 에피소드와 함께 유아기 또는 아동기에 나타난다. 그 후 FCS의 진단은 유전형분석 또는 해파린 후 혈장에서 매우 낮거나 존재하지 않는 지단백질 리파제(LPL) 효소 활성의 확인에 의해 확립된다.

[0270] FCS 환자는 의학적 합병증의 무거운 부담을 가지며, 가장 심각한 것은 재발성 및 잠재적으로 치명적인 췌장염의 극심한 위험이다. 급성 췌장염의 재발성 에피소드로 인해, 이들 환자는 만성 췌장염 및 진성 당뇨병을 포함하는 외분비 또는 내분비 췌장 부전의 징후를 나타낼 수도 있다((Gaudet D, Methot J, Dery S, et al. Gene Ther 2013; 20: 361-369). 킬로미크론-관련 췌장염의 근원적인 병리생리학은 완전히 밝혀지지 않았지만, 한 가지 가설은 췌장 모세혈관에 박힌 큰 킬로미크론이 췌장 리파제에 노출되어 킬로미크론-연관 TG의 가수분해를 통해 유리 지방산이 방출된다는 것이다. 고농도의 유리 지방산은 췌장 세포를 손상시켜 응급 췌장염을 유발하는 것으로 생각된다(Yang F, Wang Y, Sternfeld L, et al. Acta Physiol (Oxf) 2009; 195: 13-28.; Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 2969-2989).

[0271] FCS는 환자의 HRQoL에 상당한 영향을 미친다. 팽만감, 일반화된 복통, 무력증, 잠재적인 고통스러운 발작 및 전반적인 건강에 대한 불안, 집중력 저하 및 "브레인 포그(brain fog)"는 일반적으로 FCS의 증상으로 보고된다. FCS의 심리사회적 부담은 식이 지방 제한과 사회적 상호 작용 및 작업 능력에 대한 전반적인 간섭으로 인해 증가된다(Davidson M, Stevenson M, Hsieh A, et al. Expert Rev Cardiovasc Ther 2017; 15: 415-423; Gelrud A, Williams KR, Hsieh A, et al. Expert Rev Cardiovasc Ther 2017; 15: 879-887; Davidson M, Stevenson M, Hsieh A, et al. J Clin Lipidol 2018; 12: 898-907.e892; Fox RS, Peipert JD, Llonch MV, et al. Expert Rev Cardiovasc Ther 2020: 1-8).

[0272] FCS에서 극심한 고중성지방혈증의 병인은 극도로 낮은 수준의 LPL 활성으로 인한 비효과적인 TG 청소율로 간주된다. LPL은 일반적으로 주로 심장, 골격근 및 지방 조직에서 모세혈관의 내강 표면을 따라 킬로미크론에서 TG를 가수분해시키는 기능을 하여 순환계로부터 TG 제거를 촉진한다. LPL은 다수의 주요 유전자에 의해 조절되며 이러한 유전자 중 하나 또는 LPL 유전자 자체의 기능 상실 돌연변이는 FCS를 초래한다(Surendran RP, Visser ME, Heemelaar S, et al. J Intern Med 2012; 272: 185-196). LPL 유전자의 기능 상실 돌연변이, null 돌연변이 및 넌센스 돌연변이 외에도, 현재 FCS 환자에서 확인되고 LPL 활성에 직접적으로 영향을 미치는 것으로 알려진 다른 유전자는 다음을 포함한다: 아포지질단백질 C-II(APOC2), LPL에 대한 보조인자(Schuster KB, Wilfert W, Evans D, et al. Clin Chim Acta 2011; 412: 240-244); 아포지질단백질 A-V(APOA5)(Schaap FG, Rensen PC, Voshol PJ, et al. J Biol Chem 2004; 279: 27941-27947); 리파제 성숙 인자(lipase maturation Factor 1: LMF1), LPL 성숙에 관련된 막관통 단백질(Doolittle MH, Neher SB, Ben-Zeev O, et al J Biol Chem 2009; 284: 33623-33633), 글리코실포스포티딜이노시톨-고정된 HDL 결합 단백질 1(GP1HBP1), 킬로미크론의 LPL-매개 처리를 위한 플랫폼을 제공하는 모세관 내피 세포 단백질(Beigneux AP, Davies BS, Gin P, et al. Cell Metab 2007; 5: 279-291).

[0273] 가족성 부분 지질이상증의 개요

[0274] 가족성 부분 지질이상증은 신체의 다양한 부위에서 체지방(지방 조직)의 선택적이고 점진적인 손실을 특징으로 하는 가족성 장애를 지칭한다. FPL을 갖는 개체는 종종 팔과 다리의 피하 지방이 감소하고 머리와 몸통 부위에 지방 손실이 있을 수도 있고 없을 수도 있다. 반대로, 영향을 받은 개체는 신체의 다른 부위, 특히 목, 얼굴 및 복부 내 부위에 과도한 피하 지방 축적이 있을 수도 있다. 많은 경우에 지방 조직 손실은 사춘기 동안 시작된다. FPL은 다양한 대사 이상과 연관될 수 있다. FPL은 특정 대사 합병증과 관련이 있다. 이러한 합병증은 포도당 대사 불능, 트라이글리세리드 수치 상승 및 당뇨병을 포함할 수 있다. FPL의 6가지 하위 유형이 확인되어 있다. 각각의 하위 유형은 다른 유전자의 돌연변이로 인해 발생한다. 4가지 형태의 FPL이 상염색체 우성 형질로 유전되고; 한 형태는 상염색체 열성 형질로 유전된다. FPL, Kobberling 중의 상속 방식은 알려져 있지 않다.

[0275] FPL의 유형은 FPL2(Dunnigan 중), FPL1(Kobberling 중), FPL3(PPARG 돌연변이), FPL4(PLIN1 돌연변이), FPL5(AKT2 돌연변이) 및 상염색체 열성 FPL(유형 6, CIDEc 돌연변이)을 포함한다.

[0276] 중증 고중성지방혈증의 개요

[0277] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 중증 고중성지방혈증(SHTG)은 대상체가 혈액에 킬로미크론이 혈액에서 나타나는 수준의 트라이글리세리드를 갖는 병태를 지칭한다. 특정 실시형태에서, 대상체는 적어도 500mg/dl의 트라이글리세리드를 갖는다. SHTG는 후천적이거나 가족성일 수 있다. 예를 들어, FCS 또는 FPL을 갖는 대상체는 SHTG가 있는 것으로 진단될 수도 있다. 특정 실시형태에서, 대상체는 적어도 880mg/dl의 트라이글리세리드를 갖는다. 특정 실시형태에서, 대상체는 적어도 1000mg/dl의 트라이글리세리드를 갖는다. SHTG는 비만, 알코올 남용 이력 및/또는 당뇨병이 있는 대상체에서 발생할 수 있다. SHTG는 2차 인자, 예컨대, 특정 약물(예를 들어, 경구 에스트로겐, 글리코코티코스테로이드, 프로테아제 저해제, 일부 항고혈압 약물, 예컨대, 하이드로클로로티아자이드 및 비선택적 베타-차단제, 레티노산(아이소트레티노인), 타목시펜, 랄록시펜, 사이클로스포린, 시롤리무스, 담즙산 결합 수지 및 클로자핀 및 올란자핀을 포함한 항정신병 약물) 또는 대사 장애(예를 들어, 비만, 당뇨병, 갑상선 기능 저하증 또는 신장 질환)와 조합된 약한 유전적 인자의 조합으로 인해서 또는 유전적 요인 단독으로 인해서 발생할 수 있다. SHTG 환자는 급성 췌장염의 위험이 있다. (예를 들어, 문헌[Cybulska, B. et al., Kardiologia Polska 2013; 71, 10:1007-1012] 참조).

[0278] ISIS 678354의 효능 평가

[0279] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 인간 대상체에서 FCS의 적어도 하나의 증상을 개선시키기에 충분히 효과적이다. 특정 실시형태에서, 적어도 하나의 증상은 킬로미크론의 심각한 상승이다. 특정 실시형태에서, 적어도 하나의 증상은 극도로 상승된 TG 수준(항상 1000mg/dl 초과에 도달하고 드물지 않게 10,000mg/dl 이상만큼 높게 증가함)이다. 특정 실시형태에서, 적어도 하나의 증상은 복통의 에피소드이다. 특정 실시형태에서, 적어도 하나의 증상은 재발성 급성 췌장염이다. 특정 실시형태에서, 적어도 하나의 증상은 반복적인 급경련통이다. 특정 실시형태에서, 적어도 하나의 증상은 발진성 황색종이다. 특정 실시형태에서, 적어도 하나의 증상은 간비종대이다. 특정 실시형태에서, 적어도 하나의 증상은 신체 피로이다. 특정 실시형태에서, 적어도 하나의 증상은 사고 장애이다. 특정 실시형태에서, 적어도 하나의 증상은 설사이다. 특정 실시형태에서, 적어도 하나의 증상은 사고 장애이다. 특정 실시형태에서, 적어도 하나의 증상은 재발성 급성 췌장염이다. 특정 실시형태에서, 적어도 하나의 증상은 망막 지질혈증이다. 특정 실시형태에서, 적어도 하나의 증상은 중증 킬로미크론혈증, 중증 고중성지방혈증, 빈번한 및 중증 복통, 반복적인 급경련통, 신체 피로, 사고 장애, 설사, 재발성 급성 췌장염, 발진성 황색종, 망막 지질혈증 및 중 어느 하나의 조합이다.

[0280] 특정 실시형태에서, 방법은 중증 킬로미크론혈증, 중증 고중성지방혈증, 빈번한 및 중증 복통, 반복적인 급경련통, 신체 피로, 사고 장애, 설사, 재발성 급성 췌장염, 발진성 황색종, 망막 지질혈증 및 중 어느 하나를 개선시키기에 충분히 효과적이다.

[0281] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 임상 관련 시험, 점수 척도에 의해서 평가할 때 인간 대상체에서 FCS의 적어도 하나의 증상을 개선시키기에 충분히 효과적이다. 특정 실시형태에서, 임상 관련 척도는 중증도에 대한 환자의 전반적인 인상 척도(Patient Global Impression of Severity (PGIS) Scale)이다. 특정 실시형태에서, 임상 관련 척도는 환자의 전반적인 인상 변화 척도(Patient Global Impression of Change (PGIC) Scale)이다. 특정 실시형태에서, 임상 관련 시험은 공복 트라이글리세리드 수준이다. 특정 실시형태에서, 임상 관련 시험은 공복 apoB-48 수준이다. 특정 실시형태에서, 임상 관련 시험, 점수 또는 척도는 등록 전 5년 동안 2개 이상의 사례를 갖는 환자에서 판정된 췌장염 사례 비율의 감소이다. 특정 실시형태에서, 임상 관련 시험, 점수 또는 척도는 응급실(ER) 방문 횟수, 모든 원인으로 인한 입원 발생률 및 총 입원 일수이다. 특정 실시형태에서, 건강 관련 삶의 질은 PROMIS 29+2 프로파일 대 2.1 설문지에 의해 측정된다.

[0282] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 위약과 비교하여 ISIS 678354에 대한 유해 사례, 임상 실험실 시험, ECG, 병용 약물의 사용, 및 독립적으로 판정된 주요 심혈관 사례(MACE)의 사례 비율을 포함하는 안전성 및 내약성 평가에서 충분히 허용 가능하다.

[0283] **VII. 특정 병용 요법**

[0284] 특정 실시형태에서, 방법은 적어도 1종의 다른 약제와 함께 ISIS 678354를 병용 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 적어도 1종의 다른 약제는 HD 또는 이의 증상을 개선시킨다. 특정 실시형태에서, ISIS 678354는 적어도 1종의 다른 약제와 병용 투여되어 조합 효과를 생성시킨다. 특정 실시형태에서, ISIS 678354는 적어도 1종의 다른 약제와 병용 투여되어 상승작용 효과를 생성시킨다.

[0285] 특정 실시형태에서, ISIS 678354 및 적어도 1종의 다른 약제는 동시에 투여된다. 특정 실시형태에서, ISIS

678354 및 적어도 1종의 다른 약제는 다른 시간에 투여된다. 특정 실시형태에서, ISIS 678354 및 적어도 1종의 다른 약제는 단일 제형으로 함께 제조된다. 특정 실시형태에서, ISIS 678354 및 적어도 1종의 다른 약제는 별도로 제조된다.

[0286] **실시예**

[0287] 하기 실시예는 본 개시내용의 특정 실시형태를 예시하고, 제한이 아니다. 더구나, 구체적인 실시형태가 제공될 때, 본 발명자들은 이 구체적인 실시형태의 포괄적인 적용을 고려한다. 예를 들어, 특정 모티프를 갖는 올리고뉴클레오타이드의 개시내용이 동일하거나 유사한 모티프를 갖는 추가적인 올리고뉴클레오타이드에 대한 합당한 지원을 제공한다. 그리고, 예를 들어 특정 고친화도 변형이 특정 위치에서 나타날 때, 달리 표시되지 않는 다른 동일한 위치에서의 고친화도 변형은 적합하다고 간주된다.

[0288] **실시예 1: 투여 매개변수, 효능 중점 및 안전성 중점을 포함하는 임상 프로토콜**

[0289] 가족성 킬로미크론혈증 증후군(FCS) 환자에게 화합물 번호 678354를 피하 투여하여 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 3상 연구를 수행한다.

[0290] 코호트 A(대략 n=30으로 이루어짐)를 2:1로 무작위 배정하고, 이들에게 1 내지 25주 동안 4주마다 50mg의 화합물 번호 678354 또는 일치하는 부피의 위약(0.5ml)을 피하 투여한다. 제29주에 시작하여, 코호트 A는 80mg의 화합물 번호 678354의 증량 용량을 제공받거나 제29 내지 제49주 동안 4주마다 1회 일치하는 부피의 위약(0.8ml)을 계속하여 총 13회 용량으로 제공받는다. 코호트 B(대략 n=30으로 이루어짐)를 2:1로 무작위 배정하고, 이들에게 1 내지 49주 동안 총 13회 용량으로 4주마다 80mg의 화합물 번호 678354 또는 일치하는 부피의 위약(0.8ml)을 피하 투여한다.

[0291] 임상적인 혈액 화학 및 소변 샘플을 10 내지 12시간 동안 금식한 후 채취한다. 시험된 효능 매개변수는 위약과 비교하여 6개월(제23주, 제25주 및 제27주의 평균)에서 그리고 위약과 비교하여 12개월(제51주와 제53주의 평균)에서 기준선(투여 전 제1일 평가와 제1일 전 마지막 측정치의 평균으로 정의됨)으로부터 공복 트리글리세리드(TG)의 백분율 변화를 포함한다. 환자 포함 기준은 880mg/dl(10mmol/l) 이상의 치료 전 공복 트라이글리세리드 수준을 포함한다. 치료 후 평가는 기준선으로부터의 공복 TG의 변화가 40% 이상 달성된 환자의 비율, 750 mg/dl(8.4mmol/l) 이하의 공복 TG를 달성한 환자의 비율, 기준선으로부터 70% 이상의 공복 TG 감소를 달성한 환자의 비율 및 500mg/dl(5.7mmol/l) 이하의 공복 TG를 달성한 환자의 비율을 결정하는 것을 포함한다. 또한, 평가 기준은 기준선으로부터 공복 ApoB-48의 백분율 변화뿐만 아니라 판정된 급성 췌장염 사례 비율의 결정을 포함한다. 추가로, 약동학적 분석은 변형된 올리고뉴클레오타이드를 제공받은 모든 환자에서 화합물 번호 678354의 최저(투여 전) 및 치료 후 혈장 농도의 결정을 포함한다.

[0292] 시험된 안전성 매개변수는 혈소판 수치, 신장 기능 시험, 간 기능 시험을 포함한다. 모든 환자는 치료 기간의 처음 3개월 동안 14일(±2일)마다 간 기능이 모니터링되고, 그 후 치료 기간 동안 매월 검사를 받는다. 간 기능 검사는 간 손상의 징후(황달, 피로, 메스꺼움, 구토, 우상복부 통증 또는 압통, 발열, 발진, 비정상적인 출혈 또는 타박상, 또는 호산구증가증>ULN)의 출현에 대한 모니터링, 그 다음 간 손상의 징후가 있는 경우 간 효소 및 빌리루빈 평가를 포함한다. 모든 환자는 치료 기간의 처음 3개월 동안 14일(±2일)마다 신장 기능 시험이 모니터링되고, 그 후 치료 기간 동안 매월 검사를 받는다. 신장 기능 감시는 소변 알부민/크레아티닌 비(Urine Albumin/Creatinine Ratio: UACR), 소변 단백질/크레아티닌 비(Urine Protein/Creatinine Ratio: UPCR), 소변 적혈구(RBC)를 포함한 혈청 크레아티닌 및 소변 검사를 포함한다. 모든 환자는 연구 치료 기간 동안 그리고 모든 치료 후 후속 관찰 방문에서 적어도 14일마다(±2일) 혈소판 수치가 모니터링된다. 모든 환자는 치료 시작(제1일) 이후 추적 관찰 기간이 끝날 때까지 지속적으로 출혈 사례의 발생에 대해 평가된다.

[0293] 53주의 치료 및 평가 기간 후, 13주의 치료 후 평가 기간이 존재하며, 여기서 환자는 IRB/IEC 및 적절한 규제 당국에 의한 이러한 제안된 연구에 대해 승인 중인 OLE(Open Label Extension) 연구에 등록할 수 있다. 치료는 FCS를 개선 또는 치료하는데 치료적으로 효과적이다(하나 이상의 증상의 개선 또는 하나 이상의 바이오마커의 조절에 의해 관찰됨).

[0294] **실시예 2: 투여 매개변수, 효능 중점 및 안전성 중점을 포함하는 임상 프로토콜**

[0295] 가족성 부분 지질 이상증(FPL) 환자에게 화합물 번호 678354를 피하 투여하여 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 연구를 수행한다.

[0296] 코호트 A(대략 n=30으로 이루어짐)를 2:1로 무작위 배정하고, 이들에게 1 내지 25주 동안 4주마다 50mg의 화합

물 번호 678354 또는 일치하는 부피의 위약(0.5ml)을 피하 투여한다. 제29주에 시작하여, 코호트 A는 80mg의 화합물 번호 678354의 증량 용량을 제공받거나 제29 내지 제49주 동안 4주마다 1회 일치하는 부피의 위약(0.8ml)을 계속하여 총 13회 용량으로 제공받는다 코호트 B(대략 n=30으로 이루어짐)를 2:1로 무작위 배정하고, 이들에게 1 내지 49주 동안 총 13회 용량으로 4주마다 80mg의 화합물 번호 678354 또는 일치하는 부피의 위약(0.8ml)을 피하 투여한다.

[0297] 일상적인 혈액 화학 및 소변 샘플을 10 내지 12시간 동안 금식한 후 채취한다. 시험된 효능 매개변수는 위약과 비교하여 6개월(제23주, 제25주 및 제27주의 평균)에서 그리고 위약과 비교하여 12개월(제51주와 제53주의 평균)에서 기준선(투여 전 제1일 평가와 제1일 전 마지막 측정치의 평균으로 정의됨)으로부터 공복 트리글리세리드(TG)의 백분율 변화를 포함한다. 환자 포함 기준은 880mg/dl(10mmol/l) 이상의 치료 전 공복 트라이글리세리드 수준을 포함한다. 치료 후 평가는 기준선으로부터의 공복 TG의 변화가 40% 이상 달성된 환자의 비율, 750 mg/dl(8.4mmol/l) 이하의 공복 TG를 달성한 환자의 비율, 기준선으로부터 70% 이상의 공복 TG 감소를 달성한 환자의 비율 및 500mg/dl(5.7mmol/l) 이하의 공복 TG를 달성한 환자의 비율을 결정하는 것을 포함한다. 또한, 평가 기준은 기준선으로부터 공복 ApoB-48의 백분율 변화뿐만 아니라 판정된 급성 췌장염 사례 비율의 결정을 포함한다. 추가로, 약동학적 분석은 변형된 올리고뉴클레오타이드를 제공받은 모든 환자에서 화합물 번호 678354의 최저(투여 전) 및 치료 후 혈장 농도의 결정을 포함한다.

[0298] 시험된 안전성 매개변수는 혈소판 수치, 신장 기능 시험, 간 기능 시험을 포함한다. 모든 환자는 치료 기간의 처음 3개월 동안 14일(±2일)마다 간 기능이 모니터링되고, 그 후 치료 기간 동안 매월 검사를 받는다. 간 기능 검사는 간 손상의 징후(황달, 피로, 메스꺼움, 구토, 우상복부 통증 또는 압통, 발열, 발진, 비정상적인 출혈 또는 타박상, 또는 호산구증가증>ULN)의 출현에 대한 모니터링, 그 다음 간 손상의 징후가 있는 경우 간 효소 및 빌리루빈 평가를 포함한다. 모든 환자는 치료 기간의 처음 3개월 동안 14일(±2일)마다 신장 기능 시험이 모니터링되고, 그 후 치료 기간 동안 매월 검사를 받는다. 신장 기능 감시는 소변 알부민/크레아티닌 비(UACR), 소변 단백질/크레아티닌 비(UPCR), 소변 적혈구(RBC)를 포함한 혈청 크레아티닌 및 소변 검사를 포함한다. 모든 환자는 연구 치료 기간 동안 그리고 모든 치료 후 후속 관찰 방문에서 적어도 14일마다(±2일) 혈소판 수치가 모니터링된다. 모든 환자는 치료 시작(제1일) 이후 추적 관찰 기간이 끝날 때까지 지속적으로 출혈 사례의 발생에 대해 평가된다.

[0299] 53주의 치료 및 평가 기간 후, 13주의 치료 후 관찰 기간이 존재한다.

[0300] 치료는 FPL를 개선 또는 치료하는데 치료적으로 효과적이다(하나 이상의 증상의 개선 또는 하나 이상의 바이오마커의 조절에 의해 관찰됨).

[0301] **실시예 3: 투여 매개변수, 효능 종점 및 안전성 종점을 포함하는 임상 프로토콜**

[0302] 중증 고중성지방혈증(SHTG) 환자에게 화합물 번호 678354를 피하 투여하여 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 연구를 수행한다.

[0303] 코호트 A(대략 n=30으로 이루어짐)를 2:1로 무작위 배정하고, 이들에게 1 내지 25주 동안 4주마다 50mg의 화합물 번호 678354 또는 일치하는 부피의 위약(0.5ml)을 피하 투여한다. 제29주에 시작하여, 코호트 A는 80mg의 화합물 번호 678354의 증량 용량을 제공받거나 제29 내지 제49주 동안 4주마다 1회 일치하는 부피의 위약(0.8ml)을 계속하여 총 13회 용량으로 제공받는다 코호트 B(대략 n=30으로 이루어짐)를 2:1로 무작위 배정하고, 이들에게 1 내지 49주 동안 총 13회 용량으로 4주마다 80mg의 화합물 번호 678354 또는 일치하는 부피의 위약(0.8ml)을 피하 투여한다.

[0304] 일상적인 혈액 화학 및 소변 샘플을 10 내지 12시간 동안 금식한 후 채취한다. 시험된 효능 매개변수는 위약과 비교하여 6개월(제23주, 제25주 및 제27주의 평균)에서 그리고 위약과 비교하여 12개월(제51주와 제53주의 평균)에서 기준선(투여 전 제1일 평가와 제1일 전 마지막 측정치의 평균으로 정의됨)으로부터 공복 트리글리세리드(TG)의 백분율 변화를 포함한다. 환자 포함 기준은 500mg/dl 이상의 치료 전 공복 트라이글리세리드 수준을 포함한다. 치료 후 평가는 기준선으로부터의 공복 TG의 변화가 40% 이상 달성된 환자의 비율, 500mg/dl 이하의 공복 TG를 달성한 환자의 비율, 기준선으로부터 70% 이상의 공복 TG 감소를 달성한 환자의 비율 및 135mg/dl 이하의 공복 TG를 달성한 환자의 비율을 결정하는 것을 포함한다. 또한, 평가 기준은 기준선으로부터 공복 ApoB-48의 백분율 변화뿐만 아니라 판정된 급성 췌장염 사례 비율의 결정을 포함한다. 추가로, 약동학적 분석은 변형된 올리고뉴클레오타이드를 제공받은 모든 환자에서 화합물 번호 678354의 최저(투여 전) 및 치료 후 혈장 농도의 결정을 포함한다.

[0305] 시험된 안전성 매개변수는 혈소판 수치, 신장 기능 시험, 간 기능 시험을 포함한다. 모든 환자는 치료 기간의 처음 3개월 동안 14일(±2일)마다 간 기능이 모니터링되고, 그 후 치료 기간 동안 매월 검사를 받는다. 간 기능 검사는 간 손상의 징후(황달, 피로, 메스꺼움, 구토, 우상복부 통증 또는 압통, 발열, 발진, 비정상적인 출혈 또는 타박상, 또는 호산구증가증>ULN)의 출현에 대한 모니터링, 그 다음 간 손상의 징후가 있는 경우 간 효소 및 빌리루빈 평가를 포함한다. 모든 환자는 치료 기간의 처음 3개월 동안 14일(±2일)마다 신장 기능 시험이 모니터링되고, 그 후 치료 기간 동안 매월 검사를 받는다. 신장 기능 감시는 소변 알부민/크레아티닌 비(UACR), 소변 단백질/크레아티닌 비(UPCR), 소변 적혈구(RBC)를 포함한 혈청 크레아티닌 및 소변 검사를 포함한다. 모든 환자는 연구 치료 기간 동안 그리고 모든 치료 후 후속 관찰 방문에서 적어도 14일마다(±2일) 혈소판 수치가 모니터링된다. 모든 환자는 치료 시작(제1일) 이후 추적 관찰 기간이 끝날 때까지 지속적으로 출혈 사례의 발생에 대해 평가된다.

[0306] 53주의 치료 및 평가 기간 후, 13주의 치료 후 관찰 기간이 존재한다.

[0307] 치료는 SHTG를 개선 또는 치료하는데 치료적으로 효과적이다(하나 이상의 증상의 개선 또는 하나 이상의 바이오마커의 조절에 의해 관찰됨).

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Ionis Pharmaceuticals, Inc.

<120> METHODS FOR REDUCING APOCIII EXPRESSION

<130> WO/2022/072244

<140> PCT/US2021/052001

<141> 2021-09-24

<150> US 63/087,095

<151> 2020-10-02

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 3958

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

```

ctactccagg ctgtgttcag ggcttggggc tgggtggaggg aggggcctga aattccagtg      60
tgaaaggctg agatgggccc gagggcccctg gcctatgtcc aagccatttc cectctcacc      120
agcctctccc tggggagcca gtcagctagg aaggaatgag ggctccccag gccaccccc      180

agttcctgag ctcatctggg ctgcaggget ggcgggacag cagcgtggac tcagtctcct      240
agggatttcc caactctccc gcccgcttgc tgcattctgga caccctgcct caggccctca      300
tctccactgg tcagcaggtg acctttgcc agcgccttgg gtcctcagt cctgctgccc      360
tggagatgat ataaaacagg tcagaacct cctgcctgtc tgctcagttc atccctagag      420
    
```

gcagctgctc caggtaatgc cctctgggga ggggaaagag gaggggagga ghatgaagag 480
 gggcaagagg agctccctgc ccagcccagc cagcaagcct ggagaagcac ttgctagagc 540
 taaggaagcc tcggagctgg acgggtgccc cccaccctc atcataacct gaagaacatg 600

gaggcccggg aggggtgtca cttgccaaa gctacatagg gggtggggct ggaagtggct 660
 ccaagtgcag gttccccct cattcttcag gcttagggct ggaggaagcc ttagacagcc 720
 cagtctacc ccagacaggg aaactgaggc ctggagaggg ccagaaatca cccaaagaca 780
 cacagcatgt tggctggact ggacggagat cagtccagac cgcaggtgcc ttgatgttca 840
 gtctggtggg tttctgctc catcccacc acctcccttt gggcctcgat cctcgcgcc 900
 tcaccagtcc ccctctgag agcccgtatt agcaggagc cggcccctac tccttctggc 960
 agaccagct aaggttctac cttaggggcc acgccactc cccagggagg ggtccagagg 1020

catggggacc tggggtgccc ctcacaggac acttcttgc aggaacagag gtgceatgca 1080
 gccccgggta ctcttgttg ttgccctcct ggcgctcctg gcctctgcc gtaagcactt 1140
 ggtgggactg ggctgggggc aggggtggagg caacttgggg atcccagtcc caatgggtgg 1200
 tcaagcagga gccagggct cgtccatagg ccgatccacc ccactcagcc ctgctctttc 1260
 ctcaggagct tcagaggccg aggatgcctc cttctcagc ttcatgcagg gctacatgaa 1320
 gcacgccacc aagaccgcca aggatgcact gagcagcgtg caggagtccc aggtggccca 1380
 gcaggccagg tacaccgct ggctccctc cccatccccc ctgccagtg cctccattec 1440

caccacccc tgcctggtg agatcccaac aatggaatgg aggtgctcca gcctccctg 1500
 ggctgtgccc tcttcagcct cctcttctc cacaggcct ttgtcagct getgcgggag 1560
 agatgacaga gttgagactg cattctccc aggtccctcc tttctccca gagcagctct 1620
 agggcgcgcc gtttagccc tcatttccat tttctttcc tttcctttc tttcctttc 1680
 tatttcttc tttctttct ttttctttc tttctttct ttttctttc tttctttct 1740
 tctttcttc cttctttct tcttttctt cttctttct tctctttct tctctttct 1800
 tctttcttc tttctttct cttctttct cttctttct tctctttct cttctttct 1860

ctttttttt taatggagtc tccctctgc acccaggctg gagtgagtg gtgcatctc 1920
 ggctcactgc aacctcgtc tcccgggttc aaccattct cctgcctcag cctccaagt 1980
 agctgggatt acaggcacgc gccaccacac ccagctaatt tttgtatgt tagcagagat 2040
 ggggtttcac catgttgccc aggttggct tgaattcctg acctcagggg atcctcctgc 2100
 ctcgccctc caaagcgtg ggattacagg catgagccac tgcgctggc cccatcttc 2160
 tttctgaag gtctggctag agcagtggtc ctcagccttt ttggcaccag ggaccagttt 2220

tgtggtggac aatTTTTcca tgggccagcg gggatggttt tgggatgaag ctgttccacc 2280

 tcagatcadc aggcattaga ttctcataag gagccctcca cctagatccc tggcatgtgc 2340
 agttcacaac agggttcaca ctccatgag aatgtaagc cacttgatct gacaggagge 2400
 ggagctcagg cgglatigtct cactcaccca cactcactt cgtgctgtgc agccccggctc 2460
 ctaacagtcc atggaccagt acctatctat gacttggggg ttggggacce ctgggctagg 2520
 ggtttgcctt gggaggcccc acctgacctt attcaagccc gtgagtgtct ctgctttgtt 2580
 ctaagacctg gggccagtgt gagcagaagt gtgtccttcc tctccatcc tggccctgcc 2640
 catcagtact ctctctccc ctactccctt ctccacctca ccctgactgg cattagctgg 2700

 catagcagag gtgttcataa acattcttag tccccagaac cggctttggg gtaggtgtta 2760
 ttttctcact ttgcagatga gaaaattgag gctcagagcg attaggtgac ctgccccaga 2820
 tcacacaact aatcaatcct ccaatgactt tccaaatgag aggetgcctc cctctgtcct 2880
 acctgctca gagccaccag gttgtgcaac tccaggcggg gctgtttgca cagaaaacaa 2940
 tgacagcctt gacctttcac atctccccac cctgtcactt tgtgcctcag gcccaggggc 3000
 ataaacatct gaggtgacct ggagatggca gggtttgact tgtgctgggg ttctctcaag 3060
 gatatctctt ctcccagggt ggcagctgtg ggggattcct gcctgaggtc tcagggtctg 3120

 cgtccagtga agttgagagg gtgggtgtgt cctgactggg gtcgtccagt ggggacatgg 3180
 gtgtgggtcc catggttgcc tacagaggag ttctcatgcc ctgctctgtt gcttccctg 3240
 actgatttag gggtgggtg accgatggct tcagttcctt gaaagactac tggagcaccg 3300
 ttaaggacaa gtctctgag ttctgggatt tggacctga ggtcagacca acttcagccg 3360
 tggctgcctg agacctcaat accccaagtc cacctgccta tccatctgc cagctccttg 3420
 ggtctgcaa tctccagggc tggccctgta ggttgcttaa aaggacagt attctcagt 3480
 ctctctace ccacctcatg cctggcccc ctccaggcat gctggcctcc caataaagct 3540

 ggacaagaag ctgctatgag tgggccgtcg caagtgtgcc atctgtgtct gggcatggga 3600
 aagggccgag gctgttctgt ggggtggcac tggacagact ccaggtcagg caggcatgga 3660
 ggccagcgtc ctatccacct tctgtagct gggcagctc tgggcctcag tttcttcac 3720
 tctaaggtag gaatcacct ccgtaccctg ccttcttga cagctttgtg cggaaagtca 3780
 aacaggacaa taagtttctgatactttgataaactgtta ggtgctgcac aacatgactt 3840
 gagtgtgtgc ccatgccag ccactatgcc tggcacttaa gttgtcatca gatttgagac 3900
 tgtgtgtgtt tactcaaac tgtggagctg acctcccta tccaggccac ctagccct 3958

<210> 2

<211> 567

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

aaccctctg cctgtctgct cagttcatcc ctagggcag ctgctccagg aacagaggtg 60

ccatgcagcc ccgggtactc cttgtgttg ccctcctggc gctcctggcc tctgcccgag 120

cttcagagge cgaggatgcc tcccttctca gcttcatgca gggttacatg aagcacgcca 180

ccaagaccgc caaggatgca ctgagcagcg tgcaggagtc ccaggtggcc cagcaggcca 240

ggggctgggt gaccgatggc ttcagttccc tgaagacta ctggagcacc gttaaggaca 300

agttctctga gttctgggat ttggaccctg aggtcagacc aacttcagcc gtggtcct 360

gagacctcaa tacccaagt ccacctgcct atccatcctg cgagctcctt gggctctgca 420

atctccaggg ctgccctgt aggttgctta aaaggacag tattctcagt gctctctac 480

cccacctcat gcctggcccc cctccaggca tctggcctc ccaataaagc tggacaagaa 540

gctgctatga gtaaaaaaaaa aaaaaaa 567

<210> 3

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3

agcttcttgt ccagctttat 20