(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-537202
(P2024-537202A)
(43)公表日　令和6年10月10日(2024.10.10)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*1/16 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/16		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
Ａ６１Ｋ	*48/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	48/00		
Ａ６１Ｋ	*31/7088(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7088		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全55頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-520992(P2024-520992)
(86)(22)出願日　令和4年10月4日(2022.10.4)
(85)翻訳文提出日　令和6年5月29日(2024.5.29)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/077511
(87)国際公開番号　WO2023/060064
(87)国際公開日　令和5年4月13日(2023.4.13)
(31)優先権主張番号　63/252,919
(32)優先日　令和3年10月6日(2021.10.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　505369158
アルナイラム ファーマシューティカルズ， インコーポレイテッド
ＡＬＮＹＬＡＭ ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬＳ， ＩＮＣ．
アメリカ合衆国０２１４２マサチューセッツ州ケンブリッジ、ウエスト・ケンドール・ストリート６７５、ヘンリ・エイ・ターミア・スクエア
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100122301
弁理士　冨田 憲史
(74)代理人　100170520
弁理士　笹倉 真奈美
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　急性肝性ポルフィリン症（ＡＨＰ）のバイオマーカーとしての腎障害マーカー

(57)【要約】
本開示は、急性肝性ポルフィリン症（ＡＨＰ）の診断およびモニタリングのためのバイオマーカーを提供する。本開示は、バイオマーカーを使用した、ＡＨＰの処置のための薬を選択する方法をさらに提供する。本開示は、本明細書で提供される方法を実践するためのキットをさらに提供する。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
急性肝性ポルフィリン症（ＡＨＰ）を有するヒト対象を処置する方法であって、
対象における、参照レベルと比較して上昇したバイオマーカー、例えば腎障害バイオマーカーのレベルの決定に応じて、５’－アミノレブリン酸シンターゼ（ＡＬＡＳ１）の発現を低下させる治療薬を対象に投与し、
それによって対象を処置すること、
を含む、方法。
【請求項２】
ＡＨＰを有する、またはＡＨＰを有するリスクのあるヒト対象を処置する方法であって、
対象から生物学的試料を得ること、または得ていること、
生物学的試料中のバイオマーカー、例えば腎障害バイオマーカーのレベルを決定するためのアッセイを行うこと、または行っていること、および、
対象が参照値と比較して上昇したバイオマーカーのレベルを有する場合、ＡＬＡＳ１の発現を低下させる治療薬を対象に投与し、
それによって対象を処置すること、
を含む、方法。
【請求項３】
ＡＨＰを有する、またはＡＨＰを有するリスクのあるヒト対象を処置する方法であって、
ＡＬＡＳ１の発現を低下させる治療薬を提供すること、
対象における、参照レベルと比較して上昇したバイオマーカー、例えば腎障害バイオマーカーのレベルを検出すること、および
バイオマーカーのレベルが参照レベルよりも高い場合、治療薬を対象に投与し、
それによって対象を投与すること
を含む、方法。
【請求項４】
バイオマーカーが、ＫＩＭ１、ＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、またはＣＨＩ３Ｌ１のうち1つ以上（例えば２つ、３つ、４つ、５つ、または全て）から選択される、請求項１－３のいずれかに記載の方法。
【請求項５】
バイオマーカーが腎障害バイオマーカーである、請求項１－３のいずれかに記載の方法。
【請求項６】
腎障害バイオマーカーが、ＫＩＭ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、またはＣＨＩ３Ｌ１のうち1つ以上（例えば２つ、３つ、４つ、または全て）から選択される、請求項５に記載の方法。
【請求項７】
ＡＬＡＳ１の発現を低下させる治療薬が核酸治療薬である、請求項１－４のいずれかに記載の方法。
【請求項８】
核酸治療薬がＲＮＡｉ剤またはアンチセンスオリゴヌクレオチドである、請求項7に記載の方法。
【請求項９】
核酸治療薬がギボシランである、請求項７または８に記載の方法。
【請求項１０】
対象が慢性高排泄者である、請求項１－９のいずれかに記載の方法。
【請求項１１】
対象が再発性の急性発作を有する、請求項１－９のいずれかに記載の方法。

【請求項１２】
対象がＡＨＰと診断されていない、請求項１－１１のいずれかに記載の方法。
【請求項１３】
対象がポルフィリン症を有すると診断されていない、請求項１－１２のいずれかに記載の方法。
【請求項１４】
対象がＡＨＰの診断基準に合致しない、請求項１－１３のいずれかに記載の方法。
【請求項１５】
対象が上昇したＡＬＡおよび／またはＰＢＧのレベルを有する、請求項１－１４のいずれかに記載の方法。
【請求項１６】
対象がＡＨＰに関連する変異を有する、請求項１－１５のいずれかに記載の方法。
【請求項１７】
対象がＡＨＰに関連する変異を有さない、請求項１－１５のいずれかに記載の方法。
【請求項１８】
対象が腎機能障害の病歴を有する、請求項１－１７のいずれかに記載の方法。
【請求項１９】
対象が腎障害と診断されている、請求項１－１８のいずれかに記載の方法。
【請求項２０】
対象が低下した推算糸球体濾過量（ｅＧＦＲ）を有する、請求項１－１９のいずれかに記載の方法。
【請求項２１】
参照レベルが健常コントロールのレベルまたは同一の対象における以前のレベルである、請求項１－２０のいずれかに記載の方法。
【請求項２２】
バイオマーカー、例えば腎障害バイオマーカーのレベルが、バイオマーカー、例えば腎障害バイオマーカーの参照レベルと比較して少なくとも２倍上昇している、請求項１－２１のいずれかに記載の方法。
【請求項２３】
対象が第２の治療薬で処置されている、請求項１－２２のいずれかに記載の方法。
【請求項２４】
第２の治療薬が、ヘム製剤（例えばヘミン、アルギン酸ヘム、またはアルブミン－ヘム）、グルコース（例えばＩＶグルコース）、デキストロース、またはそれらの組み合わせを含む、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
対象が上昇したバイオマーカー、例えば腎障害バイオマーカーのレベルを有する場合に、第２の治療薬による処置を中止することをさらに含む、請求項２３または２４に記載の方法。
【請求項２６】
レベルが、血液、血漿、血清、尿、または糞便から選択される対象の試料において決定される、請求項１－２５のいずれかに記載の方法。
【請求項２７】
対象がＡＨＰと関連する１つ以上の症状をさらに患っている、請求項１－２６のいずれかに記載の方法。
【請求項２８】
ＡＨＰを有するヒト対象の処置において使用するための、ＡＬＡＳ１の発現を低下させる治療薬であって、対象が、参照レベルと比較して上昇したバイオマーカー、例えば腎障害バイオマーカーのレベルを有する、治療薬。
【請求項２９】
ＡＨＰを有するヒト対象の処置の方法において使用するための、ＡＬＡＳ１の発現を低

下させる治療薬であって、方法が、患者がバイオマーカー、例えば腎障害バイオマーカーの参照レベルと比較して上昇したバイオマーカー、例えば腎障害バイオマーカーのレベルを有するかどうかを決定するステップを含む、治療薬。

【請求項３０】

バイオマーカーが、ＫＩＭ１、ＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、またはＣＨＩ３Ｌ１のうち1つ以上（例えば２つ、３つ、４つ、５つ、または全て）から選択される、請求項２８または２９に記載の治療薬。

【請求項３１】

バイオマーカーが腎障害バイオマーカーである、請求項２８または２９に記載の治療薬。

【請求項３２】

腎障害バイオマーカーが、ＫＩＭ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、またはＣＨＩ３Ｌ１のうち1つ以上（例えば２つ、３つ、４つ、または全て）から選択される、請求項２８または２９に記載の治療薬。

【請求項３３】

ＡＬＡＳ１の発現を低下させる治療薬が核酸治療薬である、請求項２８または２９に記載の治療薬。

【請求項３４】

核酸治療薬がＲＮＡｉ剤またはアンチセンスオリゴヌクレオチドである、請求項３３に記載の治療薬。

【請求項３５】

核酸治療薬がギボシランである、請求項３４に記載の核酸治療薬。

【請求項３６】

対象が慢性高排泄者である、請求項２８または２９に記載の治療薬。

【請求項３７】

対象が再発性の急性発作を有する、請求項２８または２９に記載の治療薬。

【請求項３８】

対象がＡＨＰと診断されていない、請求項２８または２９に記載の治療薬。

【請求項３９】

対象がポルフィリン症を有すると診断されていない、請求項２８または２９に記載の治療薬。

【請求項４０】

対象がＡＨＰの診断基準に合致しない、請求項２８または２９に記載の治療薬。

【請求項４１】

対象が上昇したＡＬＡおよび／またはＰＢＧのレベルを有する、請求項２８または２９に記載の治療薬。

【請求項４２】

対象がＡＨＰに関連する変異を有する、請求項２８または２９に記載の治療薬。

【請求項４３】

対象がＡＨＰに関連する変異を有さない、請求項２８または２９に記載の治療薬。

【請求項４４】

対象が腎機能障害の病歴を有する、請求項２８または２９に記載の治療薬。

【請求項４５】

対象が腎障害と診断されている、請求項２８または２９に記載の治療薬。

【請求項４６】

対象が低下した推算糸球体濾過量（ｅＧＦＲ）を有する、請求項２８または２９に記載の治療薬。

【請求項４７】

参照レベルが健常コントロールのレベルまたは同一の対象の以前のレベルである、請求項２８－４６のいずれかに記載の治療薬。

【請求項４８】
バイオマーカー、例えば腎障害バイオマーカーのレベルが、バイオマーカー、例えば腎障害バイオマーカーの参照レベルと比較して、少なくとも２倍上昇している、請求項２８－４７のいずれかに記載の治療薬。
【請求項４９】
対象が第２の治療薬で処置されている、請求項２８－４８のいずれかに記載の治療薬。
【請求項５０】
第２の治療薬が、ヘム製剤（例えばヘミン、アルギン酸ヘム、アルブミン－ヘム）、グルコース（例えばＩＶグルコース）、デキストロース、またはそれらの組み合わせを含む、請求項４９に記載の治療薬。
【請求項５１】
処置の方法が、対象が上昇したバイオマーカー、例えば腎障害バイオマーカーのレベルを有する場合に、第２の治療薬による処置を中止することをさらに含む、請求項５０に記載の治療薬。
【請求項５２】
レベルが、血液、血漿、血清、尿、または糞便から選択される対象の試料において決定される、請求項２８－５１のいずれかに記載の治療薬。
【請求項５３】
対象がＡＨＰに関連する１つ以上の症状をさらに患っている、請求項２８－５２に記載の治療薬。
【請求項５４】
対象においてＡＨＰを診断するインビトロの方法であって、方法が：
（ａ）対象の試料におけるバイオマーカー、例えば腎障害バイオマーカーのレベルを決定すること；
（ｂ）ステップ（ａ）で決定したバイオマーカーのレベルを、バイオマーカー、例えば腎障害バイオマーカーのレベルと比較すること；および
（ｃ）対象がＡＨＰを患っているか否かを評価すること、ここで、バイオマーカー、例えば腎障害バイオマーカーの参照レベルと比較した、ステップ（ａ）で決定したバイオマーカーのレベルの上昇は、対象がＡＨＰを患っていることを示す；
を含む、方法。
【請求項５５】
バイオマーカーが、ＫＩＭ１、ＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、またはＣＨＩ３Ｌ１のうち１つ以上（例えば２つ、３つ、４つ、５つ、または全て）から選択される、請求項５４に記載の方法。
【請求項５６】
バイオマーカーが腎障害バイオマーカーである、請求項５４に記載の方法。
【請求項５７】
腎障害バイオマーカーが、ＫＩＭ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、またはＣＨＩ３Ｌ１のうち１つ以上（例えば２つ、３つ、４つ、または全て）から選択される、請求項５６に記載の方法。
【請求項５８】
対象がＡＨＰと診断されている、請求項５４に記載の方法。
【請求項５９】
対象が上昇したＡＬＡおよび／またはＰＢＧのレベルを有する、請求項５４に記載の方法。
【請求項６０】
対象がＡＨＰに関連する変異を有する、請求項５４－５９のいずれかに記載の方法。
【請求項６１】
対象がＡＨＰに関連する変異を有さない、請求項５４－５９のいずれかに記載の方法。
【請求項６２】

対象が腎障害と診断されている、請求項５４－６１のいずれかに記載の方法。
【請求項６３】
対象が低下した推算糸球体濾過量（ｅＧＦＲ）を有する、請求項５４－６２のいずれかに記載の方法。
【請求項６４】
参照レベルが健常コントロールのレベルまたは同一の対象の以前のレベルである、請求項５４－６３のいずれかに記載の方法。
【請求項６５】
バイオマーカー、例えば腎障害バイオマーカーのレベルが、バイオマーカー、例えば腎障害バイオマーカーの参照レベルと比較して、少なくとも２倍上昇している、請求項５４－６４のいずれかに記載の方法。
【請求項６６】
対象がＡＬＡＳ１の発現を低下させる治療薬で処置されている、請求項５４－６５のいずれかに記載の方法。
【請求項６７】
ＡＬＡＳ１の発現を低下させる治療薬が核酸治療薬である、請求項６６に記載の方法。
【請求項６８】
核酸治療薬がＲＮＡｉ剤またはアンチセンスオリゴヌクレオチドである、請求項６７に記載の方法。
【請求項６９】
核酸治療薬がギボシランである、請求項６７または６８に記載の方法。
【請求項７０】
対象が第２の治療薬で処置されている、請求項６６－６９のいずれかに記載の方法。
【請求項７１】
第２の治療薬が、ヘム製剤（例えばヘミン、アルギン酸ヘム、アルブミン－ヘム）、グルコース（例えばＩＶグルコース）、デキストロース、またはそれらの組み合わせを含む、請求項７０に記載の方法。
【請求項７２】
レベルが、血液、血漿、血清、尿、または糞便から選択される対象の試料において決定される、請求項５４－７１のいずれかに記載の方法。
【請求項７３】
請求項５４－７２のいずれかで定義された方法を使用してＡＨＰを患っていると特定された対象におけるＡＨＰの処置に使用するための、ＡＬＡＳ１の発現を低下させる治療薬。
【請求項７４】
ＡＨＰを処置する方法において使用するための、ＡＬＡＳ１の発現を低下させる治療薬であって、方法が：
（ａ）対象の試料におけるバイオマーカー、例えば腎障害バイオマーカーのレベルを決定すること；
（ｂ）ステップ（ａ）で決定したバイオマーカーのレベルを、バイオマーカー、例えば腎障害バイオマーカーの参照レベルと比較すること；
（ｃ）対象がＡＨＰを患っているか否かを評価すること、ここで、バイオマーカー、例えば腎障害バイオマーカーの参照レベルと比較した、ステップ（ａ）で決定したバイオマーカーのレベルの上昇は、対象がＡＨＰを患っていることを示す；および
（ｄ）ステップ（ｃ）でＡＨＰを患っていると特定された対象に、ＡＬＡＳ１の発現を低下させる治療薬を投与すること；
を含む、治療薬。
【請求項７５】
バイオマーカーが、ＫＩＭ１、ＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、またはＣＨＩ３Ｌ１のうち１つ以上（例えば２つ、３つ、４つ、５つ、または全て）から選択され

る、請求項７４に記載の治療薬。
【請求項７６】
バイオマーカーが腎障害バイオマーカーである、請求項７４に記載の治療薬。
【請求項７７】
腎障害バイオマーカーが、ＫＩＭ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、またはＣＨＩ３Ｌ１のうち１つ以上（例えば２つ、３つ、４つ、または全て）から選択される、請求項７６に記載の治療薬。
【請求項７８】
参照レベルが健常コントロールのレベルまたは同一の対象の以前のレベルである、請求項７４に記載の治療薬。
【請求項７９】
腎障害バイオマーカーのレベルが、腎障害バイオマーカーの参照レベルと比較して少なくとも２倍上昇している、請求項７４に記載の治療薬。
【請求項８０】
ＡＬＡＳ１の発現を低下させる治療薬が核酸治療薬である、請求項７４に記載の治療薬。
【請求項８１】
核酸治療薬がＲＮＡｉ剤またはアンチセンスオリゴヌクレオチドである、請求項８０に記載の治療薬。
【請求項８２】
核酸治療薬がギボシランである、請求項８１に記載の治療薬。
【請求項８３】
対象がＡＨＰと診断されていない、請求項７４に記載の治療薬。
【請求項８４】
対象がポルフィリン症を有すると診断されていない、請求項７４に記載の核酸治療薬。
【請求項８５】
対象がＡＨＰの診断基準に合致しない、請求項７４に記載の治療薬。
【請求項８６】
対象がＡＨＰに関連する変異を有する、請求項７４に記載の治療薬。
【請求項８７】
対象がＡＨＰに関連する変異を有さない、請求項７４に記載の治療薬。
【請求項８８】
対象が第２の治療薬で処置されている、請求項７４－８７のいずれかに記載の治療薬。
【請求項８９】
第２の治療薬が、ヘム製剤（例えば、ヘミン、アルギン酸ヘム、またはアルブミン－ヘム）、グルコース（例えばＩＶグルコース）、デキストロース、またはそれらの組み合わせを含む、請求項８８に記載の治療薬。
【請求項９０】
方法が、対象が上昇したバイオマーカー、例えば腎障害バイオマーカーのレベルを有する場合に、第２の治療薬による処置を中止することをさらに含む、請求項８９に記載の治療薬。
【請求項９１】
レベルが、血液、血漿、血清、尿、または糞便から選択される対象の試料において決定される、請求項７４－９０のいずれかに記載の治療薬。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本願は、２０２１年１０月６日に出願された米国仮出願第６３／２５２，９１９号の優先権の利益を主張する。前記出願の内容の全体が、参照によって本明細書に組み込まれる

。
【０００２】
配列表
本願はＸＭＬ形式で電子的に提出された配列表ＸＭＬファイルを含み、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる。２０２２年９月２９日に作成された前記ＸＭＬコピーの名称は121301-18820_SeqListing.xmlであり、サイズは７５，３９４ｂｙｔｅである。
【０００３】
本開示の分野
本開示は急性肝性ポルフィリン症（ＡＨＰ）のバイオマーカーに関する。より具体的には、本開示はＡＨＰのバイオマーカーとしての腎障害（renal injury）バイオマーカーに関する。
【背景技術】
【０００４】
急性肝性ポルフィリン症（ＡＨＰ）はヘム生合成経路の酵素の欠損によって引き起こされる希少遺伝性疾患のグループである。ＡＨＰは４つのサブタイプ：急性間欠性ポルフィリン症（ＡＩＰ）、異型ポルフィリン症（ＶＰ）、遺伝性コプロポルフィリン症（ＨＣＰ）、およびＡＬＡＤ欠損性ポルフィリン症（ＡＤＰ）、を有する。最も一般的なサブタイプはＡＩＰである。
【０００５】
ＡＨＰの患者において、ヘム経路の中間体であるデルタ－アミノレブリン酸（ＡＬＡ）およびポルフォビリノーゲン（ＰＢＧ）の蓄積が、急性の発作、および、高血圧および生化学的に活性なＡＩＰの患者の３０－６０％に存在する慢性腎臓病を含む、長期の合併症を引き起こす。
【発明の概要】
【０００６】
ある態様によれば、急性肝性ポルフィリン症（ＡＨＰ）を有するヒト対象を処置する方法が提供される。前記方法は、例えば、対象における、参照レベルと比較して上昇したバイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）のレベルの決定に応じて、５’－アミノレブリン酸シンターゼ１（ＡＬＡＳ１）の発現を低下させる治療薬を対象に投与し、それによって対象を処置することを含む。
【０００７】
いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、ＫＩＭ１、ＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、またはＣＨＩ３Ｌ１、のうち１つ以上（例えば２つ、３つ、４つ、５つ、または全て）から選択される。
【０００８】
いくつかの実施形態において、バイオマーカーは腎障害バイオマーカーである。いくつかの実施形態において、腎障害バイオマーカーは、ＫＩＭ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、またはＣＨＩ３Ｌ１、のうち１つ以上（例えば２つ、３つ、４つ、または全て）から選択される。
【０００９】
いくつかの実施形態において、ＡＬＡＳ１の発現を低下させる治療薬は、核酸医薬である。いくつかの実施形態において、核酸医薬はＲＮＡｉ剤またはアンチセンスオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態において、核酸医薬は、本明細書において記載されるＲＮＡｉ剤である。いくつかの実施形態において、核酸医薬は、ギボシランである。
【００１０】
いくつかの実施形態において、対象は慢性高排泄者（Chronic high excreter: CHE）である。いくつかの実施形態において、対象は、再発性の急性発作を有する。いくつかの実施形態において、対象はＡＨＰと診断されていない。いくつかの実施形態において、対象はポルフィリン症を有すると診断されていない。いくつかの実施形態において、対象

はＡＨＰの診断基準に合致しない。いくつかの実施形態において、対象は、上昇したＡＬＡおよび／またはＰＢＧのレベルを有する。いくつかの実施形態において、対象は、ＡＨＰに関連する変異を有する。いくつかの実施形態において、対象は、ＡＨＰに関連する変異を有さない。いくつかの実施形態において、対象は腎機能障害の病歴を有する。いくつかの実施形態において、対象は腎障害と診断されている。いくつかの実施形態において、対象は低下した推算糸球体濾過量（ｅＧＦＲ）を有する。いくつかの実施形態において、対象はＡＨＰに関連する１つ以上の症状をさらに患っている。

【００１１】

いくつかの実施形態において、参照レベルは、健常コントロールのレベル、または同一の対象の以前のレベルである。いくつかの実施形態において、バイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）のレベルは、バイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）の参照レベルと比較して、少なくとも２倍（例えば少なくとも３、４、５、６、７、８、９、または１０倍）増加している。いくつかの実施形態において、レベルは、対象の血液、血漿、血清、尿、または糞便から選択される試料において決定される。

【００１２】

いくつかの実施形態において、対象は第２の治療薬で処置されている。いくつかの実施形態において、第２の治療薬は、ヘム製剤（例えばヘミン、アルギン酸ヘム、またはアルブミン－ヘム）、グルコース（例えばＩＶグルコース）、デキストロース、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、方法は、対象が上昇したバイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）のレベルを有する場合に第２の治療薬による処置を中止することをさらに含む。

【００１３】

別の態様によれば、ＡＨＰを有する、またはＡＨＰを有するリスクのあるヒト対象を処置する方法が提供される。前記方法は、例えば、対象から生物学的試料を得ること、または得ていること、前記生物学的試料におけるバイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）のレベルを決定するためのアッセイを行うこと、または行っていること、および、対象が参照値と比較して上昇したバイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）のレベルを有する場合、ＡＬＡＳ１の発現を低下させる治療薬を対象に投与すること、を含む。

【００１４】

いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、ＫＩＭ１、ＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、またはＣＨＩ３Ｌ１、のうち１つ以上（例えば２つ、３つ、４つ、５つ、または全て）から選択される。

【００１５】

いくつかの実施形態において、バイオマーカーは腎障害バイオマーカーである。いくつかの実施形態において、腎障害バイオマーカーは、ＫＩＭ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、またはＣＨＩ３Ｌ１、のうち１つ以上（例えば２つ、３つ、４つ、または全て）から選択される。

【００１６】

いくつかの実施形態において、ＡＬＡＳ１の発現を低下させる治療薬は、核酸医薬である。いくつかの実施形態において、核酸医薬は、ＲＮＡｉ剤またはアンチセンスオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態において、核酸医薬は、本明細書において記載されるＲＮＡｉ剤である。いくつかの実施形態において、核酸医薬はギボシランである。

【００１７】

いくつかの実施形態において、対象は慢性高排泄者である。いくつかの実施形態において、対象は、再発性の急性発作を有する。いくつかの実施形態において、対象はＡＨＰと診断されていない。いくつかの実施形態において、対象はポルフィリン症を有すると診断されていない。いくつかの実施形態において、対象はＡＨＰの診断基準に合致しない。いくつかの実施形態において、対象は、上昇したＡＬＡおよび／またはＰＢＧのレベルを有する。いくつかの実施形態において、対象は、ＡＨＰに関連する変異を有する。いくつかの実施形態において、対象は、ＡＨＰに関連する変異を有さない。いくつかの実施形態に

おいて、対象は腎機能障害の病歴を有する。いくつかの実施形態において、対象は腎障害と診断されている。いくつかの実施形態において、対象は低下した推算糸球体濾過量（ｅＧＦＲ）を有する。いくつかの実施形態において、対象はＡＨＰに関連する１つ以上の症状をさらに患っている。

【００１８】

いくつかの実施形態において、参照レベルは、健常コントロールのレベル、または同一の対象の以前のレベルである。いくつかの実施形態において、バイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）のレベルは、バイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）の参照レベルと比較して、少なくとも２倍（例えば少なくとも３、４、５、６、７、８、９、または１０倍）増加している。いくつかの実施形態において、レベルは、対象の血液、血漿、血清、尿、または糞便から選択される試料において決定される。

【００１９】

いくつかの実施形態において、対象は第２の治療薬で処置されている。いくつかの実施形態において、第２の治療薬は、ヘム製剤（例えばヘミン、アルギン酸ヘム、またはアルブミン－ヘム）、グルコース（例えばＩＶグルコース）、デキストロース、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、方法は、対象が上昇したバイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）のレベルを有する場合に第２の治療薬による処置を中止することをさらに含む。

【００２０】

別の態様によれば、ＡＨＰを有する、またはＡＨＰを有するリスクのあるヒト対象を処置する方法が提供される。前記方法は、ＡＬＡＳ１の発現を低下させる治療薬を提供すること、対象において参照レベルと比較して上昇したバイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）のレベルを検出すること、および、バイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）のレベルが参照レベルよりも高い場合、前記治療薬を対象に投与すること、を含み得る。

【００２１】

いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、ＫＩＭ１、ＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、またはＣＨＩ３Ｌ１、のうち１つ以上（例えば２つ、３つ、４つ、５つ、または全て）から選択される。

【００２２】

いくつかの実施形態において、バイオマーカーは腎障害バイオマーカーである。いくつかの実施形態において、腎障害バイオマーカーは、ＫＩＭ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、またはＣＨＩ３Ｌ１、のうち１つ以上（例えば２つ、３つ、４つ、または全て）から選択される。

【００２３】

いくつかの実施形態において、ＡＬＡＳ１の発現を低下させる治療薬は、核酸医薬である。いくつかの実施形態において、核酸医薬は、ＲＮＡｉ剤またはアンチセンスオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態において、核酸医薬は、本明細書において記載されるＲＮＡｉ剤である。いくつかの実施形態において、核酸医薬はギボシランである。

【００２４】

いくつかの実施形態において、対象は慢性高排泄者である。いくつかの実施形態において、対象は、再発性の急性発作を有する。いくつかの実施形態において、対象はＡＨＰと診断されていない。いくつかの実施形態において、対象はポルフィリン症を有すると診断されていない。いくつかの実施形態において、対象はＡＨＰの診断基準に合致しない。いくつかの実施形態において、対象は、上昇したＡＬＡおよび／またはＰＢＧのレベルを有する。いくつかの実施形態において、対象は、ＡＨＰに関連する変異を有する。いくつかの実施形態において、対象は、ＡＨＰに関連する変異を有さない。いくつかの実施形態において、対象は腎機能障害の病歴を有する。いくつかの実施形態において、対象は腎障害と診断されている。いくつかの実施形態において、対象は低下した推算糸球体濾過量（ｅＧＦＲ）を有する。いくつかの実施形態において、対象はＡＨＰに関連する１つ以上の症

状をさらに患っている。
【００２５】
いくつかの実施形態において、参照レベルは、健常コントロールのレベル、または同一の対象の以前のレベルである。いくつかの実施形態において、バイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）のレベルは、バイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）の参照レベルと比較して、少なくとも２倍（例えば少なくとも３、４、５、６、７、８、９、または１０倍）増加している。いくつかの実施形態において、レベルは、対象の血液、血漿、血清、尿、または糞便から選択される試料において決定される。
【００２６】
いくつかの実施形態において、対象は第２の治療薬で処置されている。いくつかの実施形態において、第２の治療薬は、ヘム製剤（例えばヘミン、アルギン酸ヘム、またはアルブミン－ヘム）、グルコース（例えばＩＶグルコース）、デキストロース、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、方法は、対象が上昇したバイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）のレベルを有する場合に第２の治療薬による処置を中止することをさらに含む。
【００２７】
別の態様によれば、ＡＨＰを有するヒト対象の処置に使用するための、ＡＬＡＳ１の発現を低下させる治療薬が提供され、ここで前記対象は、参照レベルと比較して上昇したバイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）のレベルを有する。
【００２８】
いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、ＫＩＭ１、ＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、またはＣＨＩ３Ｌ１、のうち１つ以上（例えば２つ、３つ、４つ、５つ、または全て）から選択される。
【００２９】
いくつかの実施形態において、バイオマーカーは腎障害バイオマーカーである。いくつかの実施形態において、腎障害バイオマーカーは、ＫＩＭ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、またはＣＨＩ３Ｌ１、のうち１つ以上（例えば２つ、３つ、４つ、または全て）から選択される。
【００３０】
いくつかの実施形態において、ＡＬＡＳ１の発現を低下させる治療薬は、核酸医薬である。いくつかの実施形態において、核酸医薬は、ＲＮＡｉ剤またはアンチセンスオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態において、核酸医薬は、本明細書において記載されるＲＮＡｉ剤である。いくつかの実施形態において、核酸医薬はギボシランである。
【００３１】
いくつかの実施形態において、対象は慢性高排泄者である。いくつかの実施形態において、対象は、再発性の急性発作を有する。いくつかの実施形態において、対象は、上昇したＡＬＡおよび／またはＰＢＧのレベルを有する。いくつかの実施形態において、対象は、ＡＨＰに関連する変異を有する。いくつかの実施形態において、対象は、ＡＨＰに関連する変異を有さない。いくつかの実施形態において、対象は腎機能障害の病歴を有する。いくつかの実施形態において、対象は腎障害と診断されている。いくつかの実施形態において、対象は低下した推算糸球体濾過量（ｅＧＦＲ）を有する。いくつかの実施形態において、対象はＡＨＰに関連する１つ以上の症状をさらに患っている。
【００３２】
いくつかの実施形態において、参照レベルは、健常コントロールのレベル、または同一の対象の以前のレベルである。いくつかの実施形態において、バイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）のレベルは、バイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）の参照レベルと比較して、少なくとも２倍（例えば少なくとも３、４、５、６、７、８、９、または１０倍）増加している。いくつかの実施形態において、レベルは、対象の血液、血漿、血清、尿、または糞便から選択される試料において決定される。
【００３３】

いくつかの実施形態において、対象は第２の治療薬で処置されている。いくつかの実施形態において、第２の治療薬は、ヘム製剤（例えばヘミン、アルギン酸ヘム、またはアルブミン－ヘム）、グルコース（例えばＩＶグルコース）、デキストロース、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、方法は、対象が上昇したバイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）のレベルを有する場合に第２の治療薬による処置を中止することをさらに含む。

【００３４】

別の態様によれば、ＡＨＰを有するヒト対象を処置する方法において使用するための、ＡＬＡＳ１の発現を低下させる治療薬が提供され、ここで前記方法は、患者が腎障害バイオマーカーの参照レベルと比較して上昇したバイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）のレベルを有しているか否かを決定するステップを含む。

【００３５】

いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、ＫＩＭ１、ＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、またはＣＨＩ３Ｌ１、のうち１つ以上（例えば２つ、３つ、４つ、５つ、または全て）から選択される。

【００３６】

いくつかの実施形態において、バイオマーカーは腎障害バイオマーカーである。いくつかの実施形態において、腎障害バイオマーカーは、ＫＩＭ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、またはＣＨＩ３Ｌ１、のうち１つ以上（例えば２つ、３つ、４つ、または全て）から選択される。

【００３７】

いくつかの実施形態において、ＡＬＡＳ１の発現を低下させる治療薬は、核酸医薬である。いくつかの実施形態において、核酸医薬は、ＲＮＡｉ剤またはアンチセンスオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態において、核酸医薬は、本明細書において記載されるＲＮＡｉ剤である。いくつかの実施形態において、核酸医薬はギボシランである。

【００３８】

いくつかの実施形態において、対象は慢性高排泄者である。いくつかの実施形態において、対象は、再発性の急性発作を有する。いくつかの実施形態において、対象は、上昇したＡＬＡおよび／またはＰＢＧのレベルを有する。いくつかの実施形態において、対象は、ＡＨＰに関連する変異を有する。いくつかの実施形態において、対象は、ＡＨＰに関連する変異を有さない。いくつかの実施形態において、対象は腎機能障害の病歴を有する。いくつかの実施形態において、対象は腎障害と診断されている。いくつかの実施形態において、対象は低下した推算糸球体濾過量（ｅＧＦＲ）を有する。いくつかの実施形態において、対象はＡＨＰに関連する１つ以上の症状をさらに患っている。

【００３９】

いくつかの実施形態において、参照レベルは、健常コントロールのレベル、または同一の対象の以前のレベルである。いくつかの実施形態において、バイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）のレベルは、バイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）の参照レベルと比較して、少なくとも２倍（例えば少なくとも３、４、５、６、７、８、９、または１０倍）増加している。いくつかの実施形態において、レベルは、対象の血液、血漿、血清、尿、または糞便から選択される試料において決定される。

【００４０】

いくつかの実施形態において、対象は第２の治療薬で処置されている。いくつかの実施形態において、第２の治療薬は、ヘム製剤（例えばヘミン、アルギン酸ヘム、またはアルブミン－ヘム）、グルコース（例えばＩＶグルコース）、デキストロース、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、方法は、対象が上昇したバイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）のレベルを有する場合に第２の治療薬による処置を中止することをさらに含む。

【００４１】

別の態様によれば、対象においてＡＨＰを診断するインビトロ（in vitro）の方法が

提供される。前記方法は、例えば、（ａ）対象の試料におけるバイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）のレベルを決定すること；（ｂ）ステップ（ａ）で決定したバイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）のレベルを、バイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）の参照レベルと比較すること；および（ｃ）対象がＡＨＰを患っているか否かを評価することを含み、ここで、前記バイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）の参照レベルと比較した、ステップ（ａ）で決定したバイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）のレベルの上昇は、対象がＡＨＰを患っていることを示す。

【００４２】

いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、ＫＩＭ１、ＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、またはＣＨＩ３Ｌ１、のうち１つ以上（例えば２つ、３つ、４つ、５つ、または全て）から選択される。

【００４３】

いくつかの実施形態において、バイオマーカーは腎障害バイオマーカーである。いくつかの実施形態において、腎障害バイオマーカーは、ＫＩＭ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、またはＣＨＩ３Ｌ１、のうち１つ以上（例えば２つ、３つ、４つ、または全て）から選択される。

【００４４】

いくつかの実施形態において、ＡＬＡＳ１の発現を低下させる治療薬は、核酸医薬である。いくつかの実施形態において、核酸医薬は、ＲＮＡｉ剤またはアンチセンスオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態において、核酸医薬は、本明細書において記載されるＲＮＡｉ剤である。いくつかの実施形態において、核酸医薬はギボシランである。

【００４５】

いくつかの実施形態において、対象は慢性高排泄者である。いくつかの実施形態において、対象は、再発性の急性発作を有する。いくつかの実施形態において、対象はＡＨＰと診断されていない。いくつかの実施形態において、対象はポルフィリン症を有すると診断されていない。いくつかの実施形態において、対象はＡＨＰの診断基準に合致しない。いくつかの実施形態において、対象は、上昇したＡＬＡおよび／またはＰＢＧのレベルを有する。いくつかの実施形態において、対象は、ＡＨＰに関連する変異を有する。いくつかの実施形態において、対象は、ＡＨＰに関連する変異を有さない。いくつかの実施形態において、対象は腎機能障害の病歴を有する。いくつかの実施形態において、対象は腎障害と診断されている。いくつかの実施形態において、対象は低下した推算糸球体濾過量（ｅＧＦＲ）を有する。いくつかの実施形態において、対象はＡＨＰに関連する１つ以上の症状をさらに患っている。

【００４６】

いくつかの実施形態において、参照レベルは、健常コントロールのレベル、または同一の対象の以前のレベルである。いくつかの実施形態において、バイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）のレベルは、バイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）の参照レベルと比較して、少なくとも２倍（例えば少なくとも３、４、５、６、７、８、９、または１０倍）増加している。いくつかの実施形態において、レベルは、対象の血液、血漿、血清、尿、または糞便から選択される試料において決定される。

【００４７】

いくつかの実施形態において、対象は第２の治療薬で処置されている。いくつかの実施形態において、第２の治療薬は、ヘム製剤（例えばヘミン、アルギン酸ヘム、またはアルブミン－ヘム）、グルコース（例えばＩＶグルコース）、デキストロース、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、方法は、対象が上昇したバイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）のレベルを有する場合に第２の治療薬による処置を中止することをさらに含む。

【００４８】

別の態様によれば、本明細書で定義された方法を使用してＡＨＰを患っていると特定された対象におけるＡＨＰの処置に使用するための、ＡＬＡＳ１の発現を低下させる治療薬

が提供される。
【００４９】
いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、ＫＩＭ１、ＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、またはＣＨＩ３Ｌ１、のうち１つ以上（例えば２つ、３つ、４つ、５つ、または全て）から選択される。
【００５０】
いくつかの実施形態において、バイオマーカーは腎障害バイオマーカーである。いくつかの実施形態において、腎障害バイオマーカーは、ＫＩＭ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、またはＣＨＩ３Ｌ１、のうち１つ以上（例えば２つ、３つ、４つ、または全て）から選択される。
【００５１】
いくつかの実施形態において、ＡＬＡＳ１の発現を低下させる治療薬は、核酸医薬である。いくつかの実施形態において、核酸医薬は、ＲＮＡｉ剤またはアンチセンスオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態において、核酸医薬は、本明細書において記載されるＲＮＡｉ剤である。いくつかの実施形態において、核酸医薬はギボシランである。
【００５２】
いくつかの実施形態において、対象は慢性高排泄者である。いくつかの実施形態において、対象は、再発性の急性発作を有する。いくつかの実施形態において、対象はＡＨＰと診断されていない。いくつかの実施形態において、対象はポルフィリン症を有すると診断されていない。いくつかの実施形態において、対象はＡＨＰの診断基準に合致しない。いくつかの実施形態において、対象は、上昇したＡＬＡおよび／またはＰＢＧのレベルを有する。いくつかの実施形態において、対象は、ＡＨＰに関連する変異を有する。いくつかの実施形態において、対象は、ＡＨＰに関連する変異を有さない。いくつかの実施形態において、対象は腎機能障害の病歴を有する。いくつかの実施形態において、対象は腎障害と診断されている。いくつかの実施形態において、対象は低下した推算糸球体濾過量（ｅＧＦＲ）を有する。いくつかの実施形態において、対象はＡＨＰに関連する１つ以上の症状をさらに患っている。
【００５３】
いくつかの実施形態において、参照レベルは、健常コントロールのレベル、または同一の対象の以前のレベルである。いくつかの実施形態において、バイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）のレベルは、バイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）の参照レベルと比較して、少なくとも２倍（例えば少なくとも３、４、５、６、７、８、９、または１０倍）増加している。いくつかの実施形態において、レベルは、対象の血液、血漿、血清、尿、または糞便から選択される試料において決定される。
【００５４】
いくつかの実施形態において、対象は第２の治療薬で処置されている。いくつかの実施形態において、第２の治療薬は、ヘム製剤（例えばヘミン、アルギン酸ヘム、またはアルブミン－ヘム）、グルコース（例えばＩＶグルコース）、デキストロース、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、方法は、対象が上昇したバイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）のレベルを有する場合に第２の治療薬による処置を中止することをさらに含む。
【００５５】
別の態様によれば、ＡＨＰを処置する方法において使用するための、ＡＬＡＳ１の発現を低下させる治療薬が提供される。前記方法は、例えば、（ａ）対象の試料におけるバイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）のレベルを決定すること；（ｂ）ステップ（ａ）で決定したバイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）のレベルを、バイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）の参照レベルと比較すること；（ｃ）対象がＡＨＰを患っているか否かを評価すること、ここで、前記バイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）の参照レベルと比較した、ステップ（ａ）で決定したバイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）のレベルの上昇は、対象がＡＨＰを患っていることを示す；およ

び（ｄ）ステップ（ｃ）でＡＨＰを患っていると特定された対象に、ＡＬＡＳ１の発現を低下させる治療薬を投与すること、を含み得る。

【００５６】

いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、ＫＩＭ１、ＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、またはＣＨＩ３Ｌ１、のうち１つ以上（例えば２つ、３つ、４つ、５つ、または全て）から選択される。

【００５７】

いくつかの実施形態において、バイオマーカーは腎障害バイオマーカーである。いくつかの実施形態において、腎障害バイオマーカーは、ＫＩＭ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、またはＣＨＩ３Ｌ１、のうち１つ以上（例えば２つ、３つ、４つ、または全て）から選択される。

【００５８】

いくつかの実施形態において、ＡＬＡＳ１の発現を低下させる治療薬は、核酸医薬である。いくつかの実施形態において、核酸医薬は、ＲＮＡｉ剤またはアンチセンスオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態において、核酸医薬は、本明細書において記載されるＲＮＡｉ剤である。いくつかの実施形態において、核酸医薬はギボシランである。

【００５９】

いくつかの実施形態において、対象は慢性高排泄者である。いくつかの実施形態において、対象は、再発性の急性発作を有する。いくつかの実施形態において、対象はＡＨＰと診断されていない。いくつかの実施形態において、対象はポルフィリン症を有すると診断されていない。いくつかの実施形態において、対象はＡＨＰの診断基準に合致しない。いくつかの実施形態において、対象は、上昇したＡＬＡおよび／またはＰＢＧのレベルを有する。いくつかの実施形態において、対象は、ＡＨＰに関連する変異を有する。いくつかの実施形態において、対象は、ＡＨＰに関連する変異を有さない。いくつかの実施形態において、対象は腎機能障害の病歴を有する。いくつかの実施形態において、対象は腎障害と診断されている。いくつかの実施形態において、対象は低下した推算糸球体濾過量（ｅＧＦＲ）を有する。いくつかの実施形態において、対象はＡＨＰに関連する１つ以上の症状をさらに患っている。

【００６０】

いくつかの実施形態において、参照レベルは、健常コントロールのレベル、または同一の対象の以前のレベルである。いくつかの実施形態において、バイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）のレベルは、バイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）の参照レベルと比較して、少なくとも２倍（例えば少なくとも３、４、５、６、７、８、９、または１０倍）増加している。いくつかの実施形態において、レベルは、対象の血液、血漿、血清、尿、または糞便から選択される試料において決定される。

【００６１】

いくつかの実施形態において、対象は第２の治療薬で処置されている。いくつかの実施形態において、第２の治療薬は、ヘム製剤（例えばヘミン、アルギン酸ヘム、またはアルブミン－ヘム）、グルコース（例えばＩＶグルコース）、デキストロース、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、方法は、対象が上昇したバイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）のレベルを有する場合に第２の治療薬による処置を中止することをさらに含む。

【図面の簡単な説明】

【００６２】

【図１】図１Ａ－１Ｂは、ＡＨＰ患者の２つのコホートと健常コントロールとの間の、血漿タンパク質のタンパク質発現の違いを示すグラフを含む。

【図２－１】図２Ａ－２Ｃは、調査した異なる集団における腎臓障害分子１（kidney injury molecule-1: KIM1）のレベル、腎機能障害の病歴を有する患者におけるＫＩＭ１のレベル、および推算糸球体濾過量（ｅＧＦＲ）に対してプロットしたＫＩＭ１のレベルを示すグラフを含む。

【図２－２】同上。
【図３－１】図３Ａ－３Ｃは、調査した異なる集団におけるマトリックスメタロプロテアーゼ７（matrix metalloproteinase-7: ＭＭＰ7）のレベル、腎機能障害の病歴を有する患者におけるＭＭＰ７のレベル、およびｅＧＦＲに対してプロットしたＭＭＰ７のレベルを示すグラフを含む。
【図３－２】同上。
【図４－１】図４Ａ－４Ｃは、調査した異なる集団における好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン（neutrophil gelatinase-associated lipocalin: NGAL）のレベル、腎機能障害の病歴を有する患者におけるＮＧＡＬのレベル、およびｅＧＦＲに対してプロットしたＮＧＡＬのレベルを示すグラフを含む。
【図４－２】同上。
【図５－１】図５Ａ－５Ｃは、調査した異なる集団におけるシスタチン３（cystatin 3: CST3）のレベル、腎機能障害の病歴を有する患者におけるＣＳＴ３のレベル、およびｅＧＦＲに対してプロットしたＣＳＴ３のレベルを示すグラフを含む。
【図５－２】同上。
【図６－１】図６Ａ－６Ｃは、調査した異なる集団におけるキチナーゼ３様タンパク質１（chitinase-3-like protein 1: CHI3L1）のレベル、腎機能障害の病歴を有する患者におけるＣＨＩ３Ｌ１のレベル、およびｅＧＦＲに対してプロットしたＣＨＩ３Ｌ１のレベルを示すグラフを含む。
【図６－２】同上。
【発明を実施するための形態】
【００６３】
遺伝性ポルフィリン症は、本明細書ではポルフィリン経路とも呼ぶ、ヘム生合成経路の特定の酵素活性の欠損によって生じる障害のファミリーである。ポルフィリン経路の酵素の欠損は、不十分なヘム産生をもたらし、かつ、高濃度においては組織に対して有毒である、ポルフィリン前駆体およびポルフィリンの蓄積をもたらす。
【００６４】
遺伝性ポルフィリン症のうち、急性間欠性ポルフィリン症（ＡＩＰ、例えば常染色体優性ＡＩＰ）、異型ポルフィリン症（ＶＰ、例えば常染色体優性ＶＰ）、遺伝性コプロポルフィリン症（ＨＣＰ、例えば常染色体優性ＨＣＰ）、および５’－アミノレブリン酸（δ－アミノレブリン酸またはＡＬＡとしても知られる）脱水酵素欠損性ポルフィリン症（ＡＤＰ、例えば常染色体劣性ＡＤＰ）は、急性肝性ポルフィリン症に分類され、かつ、生命を脅かし得る急性の神経性発作（neurological attack）を呈する。急性の発作は、激しい腹痛、高血圧、頻脈、便秘、運動機能低下（motor weakness）、麻痺およびてんかん発作を含む、自律神経、末梢神経、および中枢神経症状によって特徴づけられる。適切に処置されない場合、四肢麻痺、呼吸障害、および死に結果し得る。チトクロムＰ４５０誘導性薬剤、ダイエット、およびホルモンの変化を含む様々な要素が、ヘム生合成経路の第一酵素であり律速酵素である肝臓の５’－アミノレブリン酸シンターゼ１（ＡＬＡＳ１）の活性を上昇させることにより、急性発作を誘発する。急性ポルフィリン症、例えばＡＩＰ、ＶＰ、ＨＣＰおよびＡＤＰにおいて、それぞれの酵素の欠損が、神経毒性を有する１つ以上の基質（例えばポルフィリンおよび／またはポルフィリン前駆体、例えばＡＬＡおよび／またはＰＢＧ）の肝臓における産生および蓄積をもたらし、かつ、急性発作の発生をもたらし得る。（Balwani, M and Desnick, R.J., Blood, 120:4496-4504, 2012）を参照。
【００６５】
ポルフォビリノーゲン脱アミノ酸酵素（ＰＢＧＤ）欠乏症、またはヒドロキシメチルビランシンターゼ（ＨＭＢＳ）欠乏症とも呼ばれるＡＩＰは、最も一般的な急性肝性ポルフィリン症である。ＡＩＰの有病率は１００，０００人に５－１０人と推定され、その患者の約５－１０％が有症である。ＡＩＰは、ＨＭＢＳ酵素の活性を例えば通常の半分に低下させるＨＭＢＳ遺伝子の変異によって引き起こされる、常染色体優性の障害である。

【００６６】
現在、この疾患の診断は困難である。ポルフィリン症の診断は家族歴の評価、尿、血液または糞便中のポルフィリン前駆体のレベルの評価、および／または酵素活性の評価およびＤＮＡ変異解析を伴い得る。ポルフィリン症の異なる診断は、尿、糞便、および／または血漿中のポルフィリンまたはポルフィリン前駆体（例えばＡＬＡ、ＰＢＧ）の個々のレベルを（例えばクロマトグラフィーおよび蛍光光度法によって）測定することでポルフィリン症のタイプを決定することを伴ってもよい。しかしながら、一般的には、試料は発作の最中に得る必要がある。ＡＩＰの診断は、赤血球のＰＢＧ脱アミノ酸酵素活性が通常のレベルの５０％以下であることを証明することで確定され得る。ＤＮＡ変異の検査が、ＡＩＰを診断する別の方法であってもよい。

【００６７】
ＡＨＰは、再発性の急性発作、または慢性高排泄者（ＣＨＥ）の形態を呈し得る。ＣＨＥは、遺伝子変異を有し、かつ、上昇したＡＬＡおよびＰＢＧのレベルを有するが、急性発作を経験していないＡＨＰ患者のグループである。ＣＨＥの診断はより困難である。ＤＮＡ変異の検査が、患者およびリスクのある家族に対して要求されてもよい。すなわち、ＡＨＰ、特に、ＡＩＰの診断は、典型的には、ＤＮＡ検査および特定の病原遺伝子変異（例えばＨＭＢＳの変異）の特定による確定を必要とする。

【００６８】
急性発作の処置には、例えば腹痛、てんかん発作、脱水／低ナトリウム血症、吐き気／嘔吐、頻脈／高血圧、および尿閉／イレウスを含む、急性症状の制御および処置のために、典型的には入院が要求される。例えば、腹痛は例えば麻薬性鎮痛剤で処置されてもよく、てんかん発作は、てんかん発作の予防および場合により薬剤で処置されてもよく（ただし多くの抗てんかん薬は禁忌である）、吐き気／嘔吐は例えばフェノチアジンで処置されてもよく、かつ、頻脈／高血圧は例えばベータ遮断薬で処置されてもよい。処置は、安全でない薬剤の休薬、呼吸機能ならびに筋力および神経学的ステータスのモニタリングを含んでもよい。ヘミンがすぐに与えられるようになってきているが、軽度の発作（例えば麻痺または低ナトリウム血症を伴わない発作）は、１日あたり少なくとも３００ｇの静脈内１０％グルコースによって処置されてもよい。激しい発作は、典型的には、可能な限り早く、静脈内ヘミン（１日３－４ｍｇ／ｋｇを４－１４日間）によって処置され、かつ、ＩＶヘミンの効果が表れるのを待つ間、ＩＶグルコースによって処置される。通常は、ヘミンの投与開始から３－４日以内に、ＡＬＡおよびＰＢＧのレベル低下を伴った臨床的改善が見られる。

【００６９】
ヘミン（ＰＡＮＨＥＭＡＴＩＮ（登録商標）または注射用ヘミン、以前はヘマチンとして知られていた）は、急性の神経性発作に対する現存の治療の１つである。ＰＡＮＨＥＭＡＴＩＮ（登録商標）は、加工された赤血球（ＰＲＢＣ）に由来し、かつ塩化物リガンドを有する三価鉄イオン（ヘムＢ）を含有する、プロトポルフィリンＩＸである。ヘムは肝臓および／または骨髄におけるポルフィリンの合成を制限するよう作用する。ヘミンが肝性ポルフィリン症の急性症状を有する患者において症状の改善をもたらす正確なメカニズムは解明されていないが、その働きは、ポルフィリン／ヘム生合成経路の律速酵素であるδ－アミノレブリン酸（ＡＬＡ）シンターゼの（フィードバック）阻害によるものと思われる。ＰＡＮＨＥＭＡＴＩＮ（登録商標）はＡＬＡＳ１のフィードバック阻害のために外因性ヘムを供給し、またそれにより、ＡＬＡおよびＰＢＧの産生を低下させると考えられている。一般的に患者はよい反応を示すものの、その尿中のＡＬＡおよびＰＢＧ濃度を通常のレベルまで正常化する効果は、比較的緩徐である。静脈内ヘミンは素早く代謝されるため、急性発作を効果的に処置または予防するためには、通常３から４回の輸液が必要である。

【００７０】
ギボシラン（ＧＩＶＬＡＡＲＩ（登録商標））は、ＡＬＡＳ１　ｍＲＮＡを標的とし、その分解を引き起こして、神経毒性を有する中間体であるＡＬＡおよびＰＢＧの産生を低

下させる、ＡＨＰ治療薬である。ＧＩＶＬＡＡＲＩ（登録商標）の臨床試験により、ＡＬＡおよびＰＢＧの迅速かつ持続的な低下が実証されている。

【００７１】

治療薬の投与の遅れ、または増悪因子への持続的な曝露は、運動神経障害およびそれに伴う症状（例えば脱力、麻痺）を含む、より重篤な合併症をもたらし得る。重篤なケースでは呼吸不全および呼吸麻痺が起こり得る。神経症状からの回復には、解消のためかなり長い時間がかかり得る。したがって、迅速かつ正確な検出および診断により、ＡＨＰ患者における重篤な合併症の発生を減らすことができる。

【００７２】

ＡＨＰについてさらなる見識を得、かつ、ＡＨＰに関連するプロテオームの変化を特定するために、再発性の急性発作を経験している患者および慢性高排泄者（ＣＨＥ）を含むＡＨＰ患者における血漿プロテオミクス解析を、より詳細にプロテオームを理解するために行った。本研究により、侵襲性の低い尺度を提供するために使用することができ、それによって患者のより速い診断および治療介入の改善を促進し得る、ＡＨＰに関連する血漿バイオマーカーを特定した。

【００７３】

解析において、複数のコホートの試料にわたって１１９６種のユニークなタンパク質（unique protein）を測定した。２１２種のタンパク質の血漿レベルが健常コントロールとＡＨＰ患者との間で顕著に異なることが判明した。最も顕著なタンパク質は、アミロイド様タンパク質１（amyloid-like protein 1: APLP1）、腎臓障害分子１（ＫＩＭ１）およびマトリックスメタロプロテアーゼ７（ＭＭＰ７）を含む（図１Ａ－１Ｂ）。最も顕著なタンパク質のうち２つ、ＫＩＭ１およびＭＰ７は、いくつかの背景における腎障害のマーカーである。ベースラインにおいて、ＡＨＰ患者は健常コントロールと比較して顕著に上昇したＡＰＬＰ１、ＫＩＭ１、およびＭＭＰ７のレベルを有する。血漿プロテオミクス解析および腎障害における血漿レベルの特徴付けに基づいて、他の腎障害バイオマーカーを探索した。追加で３つの腎障害マーカー、好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン（ＮＧＡＬ）、シスタチン３（ＣＳＴ３）、およびキチナーゼ３様タンパク質１（ＣＨＩ３Ｌ１）が、ＡＨＰ患者において顕著な増加を示した。

【００７４】

ＡＨＰの処置における課題の１つは、適切な診断を得るのが遅れることである。ＡＨＰの有効な処置が存在する現在において、ＡＨＰを有する対象を迅速に特定し処置することの緊急性が増している。ＤＮＡは医療従事者によって簡便に採取され解析されてもよいが、ＡＨＰの病原遺伝子変異の評価を行うために要求される時間および技術は、日常的なケアにおける一般的な実践者の範疇ではない。本開示は、ＡＨＰを有する、またはＡＨＰを有するリスクのある対象、例えば上昇したＡＬＡおよび／またはＰＢＧのレベルを有する対象、またはＡＨＰ関連遺伝子における変異を有する対象を評価するための、腎障害バイオマーカーを含む、タンパク質バイオマーカーを提供する。上昇したバイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）のレベルの早期の検出は、ＡＬＡＳ１の発現を低下させる薬による対象の処置を迅速に開始し、明らかな症状が発症する前にＡＨＰを処置するために、使用することができる。

【００７５】

本開示は、ＡＰＬＰ１、ＫＩＭ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、および／またはＣＨＩ３Ｌ１を含むがこれらに限定されないバイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）のレベルに基づいてＡＨＰを有する対象を処置するために治療薬を選択する方法を、さらに提供する。ＡＬＡＳ１の発現を低下させる薬は、ピボタル試験において、再発性の急性発作を経験している対象およびＣＨＥを含むＡＨＰの処置に有効であることが証明されている。

【００７６】

本開示は、本明細書で開示される方法における使用のための、ＡＰＬＰ１、ＫＩＭ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、および／またはＣＨＩ３Ｌ１を含むがこれらに限定され

ないバイオマーカー（例えば腎障害バイオマーカー）の検出のための診断キットをさらに提供する。

【００７７】

定義

本開示がより容易に理解され得るように、まず特定の単語を定義する。加えて、パラメーターの値または値の範囲が記載されるいかなる場合においても、記載された値の間にある値および範囲もまた、本開示の範囲であると意図されることに留意すべきである。

【００７８】

本明細書において、冠詞“ａ”および“ａｎ”は、１つ以上の（すなわち少なくとも１つの）、その冠詞の文法上の目的語を表す。例として、“ａｎ ｅｌｅｍｅｎｔ”は、１つの要素、または１つより多くの要素、例えば複数の要素を意味する。

【００７９】

本明細書において、“含む”という用語は、“含むがこれ（ら）に限定されない”という語句を意味するために使用され、かつ、この語句と互換的に使用される。本明細書において、“または”という用語は、文脈上明確に他の意味が示されない限り、“および／または”という用語を意味するために使用され、かつ、この用語と互換的に使用される。

【００８０】

本明細書において、“約”という用語は、当業界における典型的な許容範囲を意味するために使用される。例えば、“約”は、平均値から標準偏差の約２倍までとして理解され得る。特定の実施形態において、約は±１０％を意味する。特定の実施形態において、約は±５％を意味する。約が複数の値または範囲の前に記載される場合、“約”は、複数の値または範囲の、それぞれの値を修飾し得ると理解される。

【００８１】

値または複数の値の前に記載される“少なくとも”という用語は、“少なくとも”という用語に隣り合った値、および、それに続く全ての値、または、文脈上明らかな、論理的に含まれ得る全ての整数を含むと理解される。例えば、核酸分子のヌクレオチドの数は整数でなくてはならない。例えば、“２１ヌクレオチドの核酸分子の少なくとも１８ヌクレオチド”は、１８、１９、２０、または２１ヌクレオチドが、指し示された特性を有することを意味する。少なくとも、が複数の値または範囲の前に記載される場合、“少なくとも”は、複数の値または範囲の、それぞれの値を修飾し得ると理解される。

【００８２】

本明細書で使用する“以下”または“未満（ｌｅｓｓ ｔｈａｎ）”は、この語句に隣り合った値、および、文脈上妥当であるような、妥当なより低い値または整数から、０までの値として理解される。例えば、“２ヌクレオチド以下”のオーバーハングを有する二重鎖は、２、１、または０ヌクレオチドのオーバーハングを有する。“以下”が複数の値または範囲の前に記載される場合、“以下”は、複数の値または範囲の、それぞれの値を修飾し得ると理解される。

【００８３】

本明細書で使用する“または”は、文脈上他に示されない限り、“および／または”として理解される。

【００８４】

本明細書で使用する検出の方法は、分析対象の量が方法の検出のレベルを下回ることを決定することを含み得る。

【００８５】

本明細書で使用する“ＡＨＰ治療薬”は、ＡＨＰの１つ以上の症状を軽減する治療薬として理解される。ＡＨＰ治療薬は、例えば、ＡＬＡＳ１の発現を低下させる治療薬、またはＡＬＡＳ１を安定化させる治療薬であってもよい。いくつかの実施形態において、ＡＨＰ治療薬は、ＡＬＡおよび／またはＰＢＧの産生および蓄積を防ぐ。

【００８６】

本明細書で使用する“ＡＬＡＳ１の発現を低下させる治療薬”などは、ＡＬＡＳ１　ＲＮ

Ａ、ＡＬＡＳ１タンパク質、またはＡＬＡＳ１　ＲＮＡおよびＡＬＡＳ１タンパク質の両方のレベルを低下させる治療薬として理解される。いくつかの実施形態において、ＡＬＡＳ１の発現を低下させる治療薬は、ＡＬＡＳ１をコードするｍＲＮＡの分解を促進する治療薬、またはＡＬＡＳ１をコードするｍＲＮＡの翻訳を阻害する治療薬である。このような薬は、例えばＲＮＡｉ干渉剤およびアンチセンスオリゴヌクレオチド薬などの核酸医薬を含むが、これらに限定されない。このような薬は、典型的には野生型および変異型のＡＬＡＳ１の両方の発現を阻害し得る。対象におけるＡＬＡＳ１の量が低下し、それによってＡＬＡおよび／またはＰＢＧの産生および蓄積が低下する。いくつかの実施形態において、治療薬はｉＲＮＡである。

【００８７】

本明細書で使用する“腎障害（renal injury）バイオマーカー”または“腎臓障害（kidney injury）バイオマーカー”は、過去に腎障害または腎臓障害と関連付けられてきたヒトのポリペプチド配列の少なくとも１つのフラグメントとして理解される。例えば、障害は慢性腎障害または慢性腎臓障害、あるいは急性腎障害または急性腎臓障害であってもよい。

【００８８】

本明細書で使用する“腎臓障害分子１”または“ＫＩＭ１”は、ヒトＫＩＭ１ポリペプチド配列の少なくとも１つのフラグメント、例えば、アクセッション番号ＮＰ＿０３６３３８．２（配列番号１）、ＮＰ＿００１１６６８６４．１（配列番号２）、またはＮＰ＿００１２９５０８５．１（配列番号３）として理解される。いくつかの実施形態において、ＫＩＭ１は、任意の臨床的に許容できる診断方法、例えば、抗体ベースの特定方法、例えばＥＬＩＳＡアッセイまたは免疫ブロッティング；クロマトグラフィー法；または１分子アレイ（Single molecule array: SIMOA）によって、特異的に特定され得る。

【００８９】

本明細書で使用する“マトリックスメタロプロテアーゼ７”または“ＭＭＰ７”は、ヒトＭＭＰ７ポリペプチド配列の少なくとも１つのフラグメント、例えば、アクセッション番号ＮＰ＿００２４１４．１（配列番号４）として理解される。いくつかの実施形態において、ＭＭＰ７は、任意の臨床的に許容できる診断方法、例えば、抗体ベースの特定方法、例えばＥＬＩＳＡアッセイまたは免疫ブロッティング；クロマトグラフィー法；または１分子アレイ（ＳＩＭＯＡ）によって、特異的に特定され得る。

【００９０】

本明細書で使用する“好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン”または“ＮＧＡＬ”は、ヒトＮＧＡＬポリペプチド配列の少なくとも１つのフラグメント、例えば、アクセッション番号ＮＰ＿００５５５５．２（配列番号５）として理解される。いくつかの実施形態において、ＮＧＡＬは、任意の臨床的に許容できる診断方法、例えば、抗体ベースの特定方法、例えばＥＬＩＳＡアッセイまたは免疫ブロッティング；クロマトグラフィー法；または１分子アレイ（ＳＩＭＯＡ）によって、特異的に特定され得る。

【００９１】

本明細書で使用する“シスタチン３”または“ＣＳＴ３”は、ヒトＣＳＴ３ポリペプチド配列の少なくとも１つのフラグメント、例えば、アクセッション番号ＮＰ＿０００９０．１（配列番号６）またはＮＰ＿００１２７５５４３．１（配列番号７）として理解される。いくつかの実施形態において、ＣＳＴ３は、任意の臨床的に許容できる診断方法、例えば、抗体ベースの特定方法、例えばＥＬＩＳＡアッセイまたは免疫ブロッティング；クロマトグラフィー法；または１分子アレイ（ＳＩＭＯＡ）によって、特異的に特定され得る。

【００９２】

本明細書で使用する“キチナーゼ３様タンパク質１”または“ＣＨＩ３Ｌ１”は、ヒトＣＨＩ３Ｌ１ポリペプチド配列の少なくとも１つのフラグメント、例えば、アクセッション番号ＮＰ＿００１２６７．２（配列番号８）として理解される。いくつかの実施形態において、ＣＨＩ３Ｌ１は、任意の臨床的に許容できる診断方法、例えば、抗体ベースの特定方

法、例えばＥＬＩＳＡアッセイまたは免疫ブロッティング；クロマトグラフィー法；または１分子アレイ（ＳＩＭＯＡ）によって、特異的に特定され得る。

【００９３】

本明細書で使用する“アミロイド様タンパク質１”または“ＡＰＬＰ１”は、ヒトＡＰＬＰ１ポリペプチド配列の少なくとも１つのフラグメント、例えば、アクセッション番号ＮＰ＿００５１５７．１（配列番号９）またはＮＰ＿００１０１９９７８．１（配列番号１０）として理解される。いくつかの実施形態において、ＡＰＬＰ１は、任意の臨床的に許容できる診断方法、例えば、抗体ベースの特定方法、例えばＥＬＩＳＡアッセイまたは免疫ブロッティング；クロマトグラフィー法；または１分子アレイ（ＳＩＭＯＡ）によって、特異的に特定され得る。

【００９４】

本明細書で使用する“参照レベル”は、アッセイから得られるレベル、例えばバイオマーカーのレベル、例えばタンパク質バイオマーカーのレベルと比較される、予め定められたレベルとして理解される。特定の実施形態において、参照レベルは健常者の集団、例えば、バイオマーカーのレベルの変化と関連する疾患または状態を有さず、かつ、バイオマーカーのレベルの変化と関連する疾患または状態の素因、例えば遺伝的素因を有さない集団、について定められたコントロールのレベルであり得る。特定の実施形態において、集団は例えば年齢、性別などの特定の基準について一致しているべきである。特定の実施形態において、バイオマーカーの参照レベルは、同じ対象の以前のレベル、例えば症候性の疾患の発症前、または処置の開始の前のレベルである。典型的には、試料は対象から、臨床的に関連のある間隔、例えば、少なくとも３か月間隔、少なくとも６か月間隔、または少なくとも９か月間隔などの、例えばバイオマーカーの変化が観察され得るのに十分、時間的に離れた間隔で得られる。１人の対象から２つより多くの試料が得られる場合、過去のサンプルのいずれもが参照レベルとして機能し得ると理解される。

【００９５】

本明細書で使用する“参照レベルと比較した変化”などは、統計的または臨床的に顕著なバイオマーカーのレベルの変化、例えば、参照レベルと比較したタンパク質バイオマーカーのレベルの変化が、アッセイ手法の典型的な標準偏差よりも大きいこと、として理解される。さらに、変化は臨床的に関連しているべきである。参照レベルと比較した変化は、変化率として決定され得る。例えば、バイオマーカーＸについて参照レベルが１００ｐｇ／ｍｌであり、かつ、対象におけるバイオマーカーＸのレベルが１５０ｐｇ／ｍｌであった場合、（（１５０ｐｇ／ｍｌ－１００ｐｇ／ｍｌ）／１００ｐｇ／ｍｌ）Ｘ１００％＝５０％と計算され、レベルは５０％上昇している。対象におけるバイオマーカーＸのレベルが３００ｐｇ／ｍｌであった場合、レベルは３００％上昇している。対象におけるバイオマーカーのレベルが５０ｐｇ／ｍｌであった場合、レベルは５０％低下している。特定の実施形態において、参照レベルと比較した変化は、少なくとも５０％上昇している。特定の実施形態において、参照レベルと比較した変化は、少なくとも１００％、少なくとも２００％、または少なくとも３００％上昇している。特定の実施形態において、参照試料と比較した変化は、少なくとも２５％減少している。特定の実施形態において、参照試料と比較した変化は、少なくとも５０％減少している。

【００９６】

本明細書で使用する“対象の生物学的試料”または“対象の試料”は、対象から単離された、１つ以上の体液、細胞、または組織を含む。生物学的体液の例は、血液、血清、漿液、血漿、脳脊髄液、眼液、リンパ液、尿、糞便、唾液、などを含む。組織試料は、組織、臓器、または局所領域の試料を含んでもよい。例えば、試料は特定の臓器、臓器の部位、または、それらの臓器中の体液または細胞に由来してもよい。特定の実施形態において、試料は肝臓組織であってもよく、または肝臓に由来してもよい。いくつかの実施形態において、“対象の生物学的試料”は、対象の血液、または血液由来の血清あるいは血漿を指し得る。いくつかの実施形態において、体液は実質的に細胞を含まず、例えば、細胞を含まない。

【００９７】
本明細書で使用する“治療薬を投与すること”は、対象に治療薬を提供することとして理解される。実施形態において、治療薬は、例えば治療薬のラベルによって提供される、その治療薬の適切な投与量および投与経路で、提供される。
【００９８】
本明細書で使用する“ＡＬＡＳ１”（ＡＬＡＳ－１；δ－アミノレブリン酸シンターゼ１；δ－ＡＬＡシンターゼ１；５’－アミノレブリン酸シンターゼ１；ＡＬＡＳ－Ｈ；ＡＬＡＳＨ；ＡＬＡＳ－Ｎ；ＡＬＡＳ３；ＥＣ２．３．１．３７；非特異的ミトコンドリア５－アミノレブリン酸シンターゼ；ＡＬＡＳ；ＭＩＧ４；ＯＴＴＨＵＭＰ００００００２１２６１９；ＯＴＴＨＵＭＰ００００００２１２６２０；ＯＴＴＨＵＭＰ００００００２１２６２１；ＯＴＴＨＵＭＰ００００００２１２６２２；遊走誘導タンパク質４；ＥＣ２．３．１としても知られる）は、哺乳類のヘム生合成経路の第１の酵素であって、かつ典型的には律速酵素である、核でコードされるミトコンドリア酵素を指す。ＡＬＡＳ１はグリシンとスクシニル－ＣｏＡの縮合を触媒し、δ－アミノレブリン酸（ＡＬＡ）を形成する。ヒトＡＬＡＳ１遺伝子は一様に発現され、染色体３ｐ２１．１に存在し、かつ、典型的には６４０アミノ酸の配列をコードする。対照的に、アイソザイムをコードするＡＬＡＳ－２遺伝子は、赤血球においてのみ発現され、染色体Ｘｐ１１．２１に存在し、かつ、典型的には５５０アミノ酸の配列をコードする。
【００９９】
本明細書で使用する“ＡＬＡＳ１タンパク質”は、任意の生物種（例えばヒト、マウス、非ヒト霊長類）のＡＬＡＳ１の任意のタンパク質バリアント、ならびに、ＡＬＡＳ１活性を維持するそれらの任意の変異体およびフラグメントを意味する。同様に、“ＡＬＡＳ１転写産物”は、任意の生物種（例えばヒト、マウス、非ヒト霊長類）のＡＬＡＳ１の任意の転写産物バリアントを指す。ヒトＡＬＡＳ１　ｍＲＮＡ転写産物の配列は、例えば、ＮＭ＿０００６８８．４（配列番号１１）において見られ得る。コードされる成熟ＡＬＡＳ１タンパク質のレベルは、ヘムによって調節される：ミトコンドリアにおいて、高いヘムのレベルは成熟酵素をダウンレギュレートし、一方で低いヘムのレベルは成熟酵素をアップレギュレートする。同一のタンパク質をコードする、複数の選択的スプライシングバリアントが特定されている。
【０１００】
本明細書で使用する“ｉＲＮＡ”、“ＲＮＡｉ”、“ｉＲＮＡ剤”、または“ＲＮＡｉ剤”という用語は、本明細書で定義される用語であるＲＮＡを含有する薬であって、かつ、例えばＲＮＡ誘導サイレンシング複合体（ＲＩＳＣ）経路を介して、ＲＮＡ転写産物の標的化された切断を媒介する薬のことを指す。ある実施形態において、本明細書で記載されるｉＲＮＡは、ＡＬＡＳ１発現の阻害をもたらす。ＡＬＡＳ１発現の阻害は、ＡＬＡＳ１　ｍＲＮＡのレベルの低下またはＡＬＡＳ１タンパク質のレベルの低下に基づいて評価されてもよい。本明細書で使用する“標的配列”は、一次転写産物のＲＮＡプロセシングの産物であるｍＲＮＡを含む、ＡＬＡＳ１遺伝子の転写中に形成されるｍＲＮＡ分子の、ヌクレオチド配列の連続部分のことを指す。配列の標的部分は、少なくとも、その部分における、またはその部分の近くにおけるｉＲＮＡ指向切断の基質となるために、十分長いであろう。例えば、標的配列は、一般的には、長さ９－３６ヌクレオチド、例えば長さ１５－３０ヌクレオチドであり、これにはその間の全てのサブレンジ（ｓｕｂ ｒａｎｇｅ）も含まれるであろう。非限定的な例として、標的配列は、１５－３０ヌクレオチド、１５－２６ヌクレオチド、１５－２３ヌクレオチド、１５－２２ヌクレオチド、１５－２１ヌクレオチド、１５－２０ヌクレオチド、１５－１９ヌクレオチド、１５－１８ヌクレオチド、１５－１７ヌクレオチド、１８－３０ヌクレオチド、１８－２６ヌクレオチド、１８－２３ヌクレオチド、１８－２２ヌクレオチド、１８－２１ヌクレオチド、１８－２０ヌクレオチド、１９－３０ヌクレオチド、１９－２６ヌクレオチド、１９－２３ヌクレオチド、１９－２２ヌクレオチド、１９－２１ヌクレオチド、１９－２０ヌクレオチド、２０－３０ヌクレオチド、２０－２６ヌクレオチド、２０－２５ヌクレオチド、２０－２４ヌクレオチド、２

０－２３ヌクレオチド、２０－２２ヌクレオチド、２０－２１ヌクレオチド、２１－３０ヌクレオチド、２１－２６ヌクレオチド、２１－２５ヌクレオチド、２１－２４ヌクレオチド、２１－２３ヌクレオチド、または２１－２２ヌクレオチドであり得る。

【０１０１】

本明細書で使用する“核酸治療薬”は、細胞中の標的核酸の標的配列に特異的にハイブリダイズするために十分な長さのヌクレオチドを含み、ハイブリダイゼーションが、例えば標的核酸の転写を阻害、または配列特異的分解を促進することによって、標的核酸によってコードされるタンパク質のレベルを低下させる、治療薬として理解される。例示的な核酸治療薬は、ＲＮＡｉ剤およびアンチセンスオリゴヌクレオチド薬を含む。

【０１０２】

本明細書で互換的に使用する“アンチセンスポリヌクレオチド薬”、“アンチセンスオリゴヌクレオチド”、“アンチセンス化合物”、および“アンチセンス薬”という用語は、水素結合（ワトソン・クリック、フーグスティーン、または逆フーグスティーン水素結合）を介して標的核酸分子に特異的に結合し、アンチセンスの作用機序、例えばＲＮａｓｅＨによって、標的核酸の発現を阻害する、一本鎖オリゴヌクレオチドを含む薬のことを指す。いくつかの実施形態において、アンチセンス薬は、標的遺伝子の発現を低下させ、それにより、標的遺伝子によってコードされるポリペプチドの発現を低下させることによって作用する、核酸治療薬である。ＡＬＡＳ１の発現を低下させるかまたは阻害する例示的なアンチセンス薬は、ＡＤ－６０４８９、ＡＤ－６０５１９、ＡＤ－６１１９３、またはＡＤ－６０８１９のアンチセンス配列（または対応する未修飾のアンチセンス配列）を含むか、あるいは、これらからなる、アンチセンス鎖を含む（その全体が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第１０，１１９，１４３号を参照）。

【０１０３】

ＡＬＡＳ１の発現を低下させる例示的なＲＮＡｉ剤の１つであるギボシランは、例えば、“Compositions and methods for inhibiting expression of the ALAS1 gene”と題された、２０１６年４月４日出願の、米国特許第１０，１１９，１４３号において提供され、その全体が、全ての目的のために、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１０４】

【表１】

RNAi薬	センス鎖(5'から3')	アンチセンス鎖(5'から3')
ギボシラン	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96（配列番号16）	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu（配列番号17）

【０１０５】

Ａ、Ｃ、Ｇ、およびＵはそれぞれ、アデノシン－３’－リン酸、シチジン－３’－リン酸、グアノシン－３’－リン酸、およびウリジン－３’－リン酸であり；ａ、ｃ、ｇ、およびｕはそれぞれ、２’－Ｏ－メチルアデノシン－３’－リン酸、２’－Ｏ－メチルシチジン－３’－リン酸、２’－Ｏ－メチルグアノシン－３’－リン酸、２’－Ｏ－メチルウリジン－３’－リン酸であり；Ａｆ、Ｃｆ、Ｇｆ、およびＵｆはそれぞれ、２’－フルオロアデノシン－３’－リン酸、２’－フルオロシチジン－３’－リン酸、２’－フルオログアノシン－３’－リン酸、および２’－フルオロウリジン－３’－リン酸であり；ｄＴは２’－デオキシチミジン－３’－リン酸であり；ｓはホスホロチオエート結合であり、かつ、Ｌ９６はＮ－［トリス（ＧａｌＮＡｃ－アルキル）－アミドデカノイル］－４－ヒドロキシプロリノールである。

【０１０６】

本明細書で使用する“ＡＨＰと診断された対象”は、医療従事者によって、臨床的に決定的なＡＬＡおよび／またはＰＢＧのレベル、およびＡＨＰに関連する変異の、一方または両方に合致すると決定された対象のことである。

【０１０７】

本明細書で使用する“処置”、“処置すること”などは、疾患を患っている対象において、疾患または状態の進行速度を低下させるために、あるいは少なくとも１つの徴候または症状を軽減するために、治療薬を投与することとして理解される。特定の実施形態において、疾患の徴候は、疾患の明らかな症状の発症前の健常参照レベルからのバイオマーカーの変化であり得る。ＡＨＰの自然史研究および臨床試験は、処置されない場合の疾患の進行を証明してきた。

【０１０８】

本明細書で使用する“タンパク質の検出”、“バイオマーカーの検出”などは、例えば免疫学的方法、クロマトグラフィー法などの使用される方法による、タンパク質の同一性を決定するための、タンパク質または前記タンパク質の十分大きなフラグメントの検出として理解される。特定の実施形態において、タンパク質の検出は、様々なアイソフォーム間で区別を行わない場合、対象に存在するタンパク質の１つ以上のアイソフォームの検出を含み得る。特定の実施形態において、検出方法は、臨床的に許容されるか、または確かめられた方法である。

【０１０９】

ＡＨＰの診断および管理のためのバイオマーカー

血漿プロテオミクスおよび侵襲性の低いバイオマーカーの特定は、現代の創薬および臨床開発の不可欠な部分として現れつつある。このアプローチに影響を及ぼすための試みとして、ＡＨＰの臨床プロテオーム研究において、ＡＨＰ患者の血漿プロテオームを検討した。このプロテオミクスアプローチによって、調査された１１９６種のタンパク質のうち２１２種の血漿タンパク質が、健常コントロールとＡＨＰ患者との間で顕著に異なることが証明された。これら２１２種の血漿タンパク質の中で、ＡＨＰ患者と健常コントロールとの間で効果量の差が最も大きかった３つのタンパク質は、ＡＰＬＰ１、ＫＩＭ１、およびＭＭＰ７を含む（図１Ａ－１Ｂ）。ＡＨＰ患者と健常コントロールとの間で効果量が最も大きかった３つのうち２つのタンパク質（ＫＩＭ１、ＭＭＰ７）は、腎障害のバイオマーカーである。測定した血漿タンパク質、および過去の血漿レベルおよび腎障害の特徴付けに基づいて、追加の腎障害バイオマーカーを探索した。追加の３つの腎障害バイオマーカー（ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、ＣＨＩ３Ｌ１）が、ＡＨＰ患者において顕著な上昇を示した。

【０１１０】

腎障害バイオマーカーの血漿レベルがＡＨＰ患者において顕著に増加していることの証明は、ＡＨＰの進行の診断、処置、およびモニタリングに関連している。これらのバイオマーカーは再発性の急性発作を有するＡＨＰ患者ならびに慢性高排泄者（ＣＨＥ）において上昇することから、この結果は特に説得力が高い（図２Ａ、３Ａ、４Ａ、５Ａ、および６Ａ）。

【０１１１】

ＡＨＰ患者において、腎障害バイオマーカーのレベルとｅＧＦＲとの間に相関が見られた（図２Ｂ、３Ｂ、４Ｂ、５Ｂ、および６Ｂ）。糸球体濾過量（ＧＦＲ）は腎機能の尺度である。実際のＧＦＲを試験するのは、複雑かつ冗長な手順となり得るため、通常はＧＦＲの推定値（ｅＧＦＲ）が計算される。ＧＦＲの正確な推定は、しばしば腎臓が機能しなくなる直前まで症状のない腎疾患の、早期の特定のために重要である。ＡＨＰ患者におけるｅＧＦＲおよび腎障害バイオマーカーのレベルの相関は、ＡＨＰの重症度および疾患の進行と関連している。腎障害バイオマーカーのレベルと、腎不全および腎機能障害の病歴を有するまたは過去に診断を受けたことがあるＡＨＰ患者との相関も見られた。

【０１１２】

本明細書で証明されるように、ＡＨＰ患者において、腎障害バイオマーカーのレベルは上昇している。処置に際する疾患の後退のモニタリングに加え、腎障害タンパク質のレベルが、ＡＨＰ疾患の他の側面における潜在的バイオマーカーとして働いてもよい。ＡＨＰの発病初期の間に腎障害バイオマーカーのレベルが上昇する場合、その腎障害バイオマーカーは、ＣＨＥと比較した、例えば急性発作などの症候性疾患の発生についての予後の指

標として働いてもよい。加えて、腎障害バイオマーカーのレベルとｅＧＦＰとの相関は、腎障害バイオマーカーのレベルがＡＨＰ疾患の重症度と相関してもよいことを示唆する。最後に、腎障害バイオマーカーは、様々な処置の有効性を判断するために重要な役割を潜在的に果たしてもよい。本研究は、再発性の急性発作を有するＡＨＰ患者ならびにＣＨＥに基づいていた。したがって、腎障害マーカーの上昇の存在は、専ら急性発作ポルフィリン症を呈する患者に限定されない。

【０１１３】

特定の実施形態において、バイオマーカーは、ＫＩＭ１、ＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、またはＣＨＩ３Ｌ１のうち１つ以上（例えば、２つ、３つ、４つ、５つ、または全て）から選択される。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＡＰＬＰ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＭＭＰ７を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＮＧＡＬを含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＣＳＴ３を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、ＫＩＭ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、またはＣＨＩ３Ｌ１のうち１つ以上（例えば２つ、３つ、４つ、または全て）から選択される腎障害バイオマーカーである。

【０１１４】

いくつかの実施形態において、複数のバイオマーカーのレベルが決定される。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１およびＡＰＬＰ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１およびＭＭＰ７を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１およびＮＧＡＬを含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１およびＣＳＴ３を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＡＰＬＰ１およびＭＭＰ７を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＡＰＬＰ１およびＮＧＡＬを含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＡＰＬＰ１およびＣＳＴ３を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＡＰＬＰ１およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＭＭＰ７およびＮＧＡＬを含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＭＭＰ７およびＣＳＴ３を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＭＭＰ７およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＮＧＡＬおよびＣＳＴ３を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＮＧＡＬおよびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＣＳＴ３およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。

【０１１５】

いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＭＭＰ７、およびＡＰＬＰ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＭＭＰ７、およびＮＧＡＬを含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＭＭＰ７、およびＣＳＴ３を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＭＭＰ７、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＮＧＡＬ、およびＣＳＴ３を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＮＧＡＬ、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＣＳＴ３、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、およびＮＧＡＬを含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、およびＣＳＴ３を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＡＰＬＰ１、ＮＧＡＬ、およびＣＳＴ３を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＡＰＬＰ１、ＮＧＡＬ、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＡＰＬＰ１、ＣＳＴ３、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカー

はＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、およびＣＳＴ３を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＭＭＰ７、ＣＳＴ３、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。

【０１１６】

いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、およびＮＧＡＬを含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、およびＣＳＴ３を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＡＰＬＰ１、ＮＧＡＬ、およびＣＳＴ３を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＡＰＬＰ１、ＮＧＡＬ、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＡＰＬＰ１、ＣＳＴ３、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、およびＣＳＴ３を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＭＭＰ７、ＣＳＴ３、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、およびＣＳＴ３を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、ＣＳＴ３、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＡＰＬＰ１、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。

【０１１７】

いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、およびＣＳＴ３を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、ＣＳＴ３、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＡＰＬＰ１、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。

【０１１８】

いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。

【０１１９】

いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１をさらに含む。

いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＡＰＬＰ１をさらに含む。

いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＭＭＰ７をさらに含む。

いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＮＧＡＬをさらに含む。

いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＣＳＴ３をさらに含む。

いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＣＨＩ３Ｌ１をさらに含む。

【０１２０】

ＡＨＰの進行を管理するためのバイオマーカー

ＡＨＰ関連変異を有する対象を特定するために、遺伝子検査を利用できる。本開示は、ＡＨＰの素因を有する対象、例えば遺伝的素因を有する対象、または上昇したＡＬＡおよび／またはＰＢＧを有する対象が、ＡＬＡＳ１の発現を低下させる薬で処置されてもよい場合を決定するためのバイオマーカー、例えば腎障害バイオマーカーを、提供する。

【０１２１】
特定の実施形態において、バイオマーカーは、ＫＩＭ１、ＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、またはＣＨＩ３Ｌ１のうち１つ以上（例えば、２つ、３つ、４つ、５つ、または全て）から選択される。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＡＰＬＰ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＭＭＰ７を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＮＧＡＬを含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＣＳＴ３を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、ＫＩＭ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、またはＣＨＩ３Ｌ１のうち１つ以上（例えば２つ、３つ、４つ、または全て）から選択される腎障害バイオマーカーである。

【０１２２】
いくつかの実施形態において、複数のバイオマーカーのレベルが決定される。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１およびＡＰＬＰ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１およびＭＭＰ７を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１およびＮＧＡＬを含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１およびＣＳＴ３を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＡＰＬＰ１およびＭＭＰ７を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＡＰＬＰ１およびＮＧＡＬを含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＡＰＬＰ１およびＣＳＴ３を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＡＰＬＰ１およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＭＭＰ７およびＮＧＡＬを含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＭＭＰ７およびＣＳＴ３を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＭＭＰ７およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＮＧＡＬおよびＣＳＴ３を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＮＧＡＬおよびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＣＳＴ３およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。

【０１２３】
いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＭＭＰ７、およびＡＰＬＰ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＭＭＰ７、およびＮＧＡＬを含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＭＭＰ７、およびＣＳＴ３を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＭＭＰ７、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＮＧＡＬ、およびＣＳＴ３を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＮＧＡＬ、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＣＳＴ３、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、およびＮＧＡＬを含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、およびＣＳＴ３を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＡＰＬＰ１、ＮＧＡＬ、およびＣＳＴ３を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＡＰＬＰ１、ＮＧＡＬ、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＡＰＬＰ１、ＣＳＴ３、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、およびＣＳＴ３を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＭＭＰ７、ＣＳＴ３、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。

【０１２４】
いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、お

よびＮＧＡＬを含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、およびＣＳＴ３を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＡＰＬＰ１、ＮＧＡＬ、およびＣＳＴ３を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＡＰＬＰ１、ＮＧＡＬ、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＡＰＬＰ１、ＣＳＴ３、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、およびＣＳＴ３を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＭＭＰ７、ＣＳＴ３、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、およびＣＳＴ３を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、ＣＳＴ３、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＡＰＬＰ１、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。

【０１２５】

いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、およびＣＳＴ３を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、ＣＳＴ３、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＡＰＬＰ１、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。

【０１２６】

いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１、ＡＰＬＰ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、およびＣＨＩ３Ｌ１を含む。

【０１２７】

いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＫＩＭ１をさらに含む。
いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＡＰＬＰ１をさらに含む。
いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＭＭＰ７をさらに含む。
いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＮＧＡＬをさらに含む。
いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＣＳＴ３をさらに含む。
いくつかの実施形態において、バイオマーカーはＣＨＩ３Ｌ１をさらに含む。

【０１２８】

特定の実施形態において、対象がＡＨＰ関連変異を有していると特定された後、対象は、集団コントロールまたは同一の対象におけるバイオマーカー（例えば腎バイオマーカー）のレベルのいずれかの、参照レベルと比較したバイオマーカー（例えば腎バイオマーカー）のレベルの上昇について日常的にモニタリングされる。対象におけるバイオマーカー（例えば腎バイオマーカー）の上昇は、対象の処置、例えばＡＬＡＳ１の発現を低下させる薬による処置が開始されるべきことの指標である。特定の実施形態において、対象はまた、ＡＨＰの徴候または症状の発生についても日常的にモニタリングされる。特定の実施形態において、対象はまた、ＡＬＡおよびＰＢＧのうち１つ以上のレベルについてもモニタリングされ、ここで、参照レベルと比較したバイオマーカー（例えば腎バイオマーカー）のレベルの上昇は、ベータ係数（beta coefficient）が正の場合、ＡＨＰの悪化を示し、かつ、参照レベルと比較したバイオマーカー（例えば腎バイオマーカー）のレベルの

低下は、ベータ係数が負の場合、ＡＨＰの悪化を示す。

【０１２９】

バイオマーカー（例えば腎バイオマーカー）のモニタリングは、対象においてＡＨＰが進行しているか否かを決定するためにも使用でき、ここで、対象におけるバイオマーカー（例えば腎バイオマーカー）のレベルの上昇は、ＡＨＰの進行を示す。進行は、ＡＬＡおよびＰＢＧのうち１つ以上のレベルをさらに決定することによってもモニタリングでき、ここで、参照レベルと比較したバイオマーカー（例えば腎バイオマーカー）のレベルの上昇は、ベータ係数が正であるとき、ＡＨＰの悪化を示し、かつ、参照レベルと比較したバイオマーカー（例えば腎バイオマーカー）のレベルの低下は、ベータ係数が負である時、ＡＨＰの悪化を示す。

【０１３０】

バイオマーカーのレベルの参照基準の確立

本開示は、バイオマーカーのレベルとその対応する参照レベルとの間に違いがあるかどうかを決定するために、対象において１つ以上のバイオマーカー（例えばタンパク質バイオマーカー）のレベルを測定するステップ、および、バイオマーカーのレベルとその対応する参照レベルとを比較するステップを提供する。試料中のバイオマーカーのレベルを決定する方法および参照レベルのために参照レベルを決定する方法は同一であるべきと理解される。さらに、参照レベルからの変化は、試料中のバイオマーカーの定義された濃度、例えば試料のｐｇ／ｍｌ、の変化であってもよいと理解される。代わりに、変化は、参照試料からの変化割合、例えば参照サンプルの少なくとも１５０％または少なくとも２００％などの、相対量であり得る。レベルの変化は、統計的に顕著であるべきである。バイオマーカーのレベルを決定する方法は、典型的にはインビトロで行われ、診断方法のために使用される場合、および対象の処置を選択するために使用される方法のために使用される場合、しばしば臨床研究室で行われる。

【０１３１】

いくつかのバイオマーカー、例えばＮＴ－ｐｒｏＢＮＰおよびトロポニンＩなどのレベルを決定するために、市販のキットを利用することができる。これらのマーカーのレベルは、臨床研究室で、市販の診断テスト、例えば化学発光アッセイ（ＮＴ－ｐｒｏＢＮＰについてはRoche Diagnostic Cobas, Indianapolis, IN, USA；トロポニンＩについてはSiemens Centaur XP, Camberley, Surrey, UK）を使用して、実施することができる。このようなケースにおいて、バイオマーカーの参照レベル、および実施形態における適切なコントロールは、キットの製造者から提供され得る。

【０１３２】

過去の研究によって、一般的には、全ての対象に対して適切な単一の参照レベルは無いことが証明されている。代わりに、コントロール参照基準に一致した適切な年齢および性別が、集団ベースのコントロールに対する比較のために選択され得る。このような配慮は、当業界において理解される。

【０１３３】

対象の以前の時点が参照レベルとして使用される場合、バイオマーカーのレベルの変化を可能にする十分な間隔が与えられる必要がある。腎障害バイオマーカーのレベルの変化は、０日目およびその後の１つ以上の時点において、腎障害バイオマーカーのレベルが上昇しているコントロール対象、およびレベルが減少している処置された対象の両方において、観察された。腎障害バイオマーカーのレベルの変化のために十分な間隔は、腎障害バイオマーカーそれぞれについて定められてもよい。対象における特定のバイオマーカー、疾患の状態、および進行速度によって、例えば６か月、３か月、２か月、１か月、または１か月未満（less than）などの短い間隔が、対象における腎障害マーカーのレベルの変化を観察するのに十分であり得ると予測される。

【０１３４】

ポルフィリン症の徴候および症状

本明細書で開示される方法は、腹痛、四肢の痛み、背中の痛み、胸の痛み、吐き気、嘔

吐、錯乱、不安、てんかん発作、便秘、下痢、濃い赤色の尿、またはそれらの任意の組み合わせを含むが、これらに限定されない、ＡＨＰまたはＡＨＰの進行を示す１つ以上の徴候または症状について対象をモニタリングすることを、さらに含み得る。モニタリングされてもよいＡＨＰまたはＡＨＰの進行を示す併存疾患は、例えば、高血圧、慢性腎臓病、およびそれらの組み合わせを含む。１つ以上の徴候または症状の発症または進行は、参照レベルと比較した腎障害マーカーのレベル上昇の背景において、ＡＨＰのさらなる診断材料となる。

【０１３５】

ＡＬＡＳ１の発現を低下させる核酸治療薬

いくつかの実施形態において、本明細書で記載される方法は、ＡＬＡＳ１の発現を低下させる核酸治療薬（例えばＲＮＡｉ剤）の使用を伴う。特定の実施形態において、ＡＬＡＳ１遺伝子の発現は、ＡＬＡＳ１特異的ｉＲＮＡを使用して低下または阻害される。

【０１３６】

本明細書では、細胞または対象（例えばヒト対象などの哺乳類）などにおいて、ＲＮＡ誘導サイレンシング複合体（ＲＩＳＣ）を介したＡＬＡＳ１遺伝子のＲＮＡ転写産物の切断をもたらす組成物および方法が記載される。

【０１３７】

本明細書で取り上げる組成物に含まれるｉＲＮＡは、例えば、ＡＬＡＳ１遺伝子（例えばマウスまたはヒトＡＬＡＳ１遺伝子）のｍＲＮＡ転写産物の少なくとも一部に対して実質的に相補的な、長さ３０ヌクレオチド以下、一般的には１９－２４ヌクレオチドの領域などの領域を有する、ＲＮＡ鎖（アンチセンス鎖）を有するｄｓＲＮＡ（本明細書において“ＡＬＡＳ１特異的ｉＲＮＡ”とも呼ぶ）を包含する。代わりに、または組み合わせにおいて、ｉＲＮＡは、ＡＬＡＳ１遺伝子（例えばＡＬＡＳ１遺伝子のヒトバリアント１または２）のｍＲＮＡ転写産物の少なくとも一部に対して実質的に相補的な、長さ３０ヌクレオチド以下、一般的には１９－２４ヌクレオチドの領域を有する、ＲＮＡ鎖（アンチセンス鎖）を有するｄｓＲＮＡ（本明細書において“ＡＬＡＳ１特異的ｉＲＮＡ”とも呼ぶ）を包含する。

【０１３８】

実施形態において、本明細書で記載されるｉＲＮＡ（例えばｄｓＲＮＡ）は、ヒトＡＬＡＳ１の領域に対して実質的に相補的な領域を有するアンチセンス鎖を含む。実施形態において、ヒトＡＬＡＳ１はＮＭ＿０００６８８．４（配列番号１１）の配列を有する。実施形態において、ヒトＡＬＡＳ１はＮＭ＿１９９１６６．１（配列番号１２）の配列を有する。実施形態において、ｉＲＮＡ（例えばｄｓＲＮＡ）のアンチセンス配列は、ＡＬＡＳ１転写産物ＮＭ＿０００６８８．４の８７１から８９５番目（５’末端方向および／または３’末端方向のいずれかまたは両方に、５、４、３、２、または１ヌクレオチド、プラスまたはマイナス）の領域内を標的とする。実施形態において、前記アンチセンス配列は、ＡＬＡＳ１転写産物ＮＭ＿０００６８８．４の８７１から８９３番目、８７１から８９２番目、または８７３から８９５番目のヌクレオチドを標的とする。実施形態において、アンチセンス配列は、ＡＬＡＳ１転写産物ＮＭ＿０００６８８．４の８７１から８９３番目、８７１から８９２番目、８７３から８９５番目のヌクレオチドと完全に相補的であるか、または実質的に相補的である配列を含むか、またはその配列からなる。

【０１３９】

ある態様において、ＡＬＡＳ１の発現を阻害する二重鎖リボ核酸（ｄｓＲＮＡ）が提供され、ここで前記ｄｓＲＮＡは、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖はＡＬＡＳ１のＲＮＡ転写産物に対して相補的な領域を含み、アンチセンス鎖は、UAAGAUGAGACACUCUUUCUGGU（配列番号１３）またはUAAGAUGAGACACUCTUUCUGGU（配列番号１４）の配列から３以下、２以下、または１以下のヌクレオチド異なる、少なくとも１５（例えば少なくとも１６、１７、１８、１９、２２１、２２、または２３）の連続したヌクレオチドを含む。実施形態において、アンチセンス鎖は、UAAGAUGAGACACUCUUUCUGGU（配列番号１３）またはUAAGAUGAGACACUCTUUCUGG

Ｕ（配列番号１４）の配列を含む。実施形態において、センス鎖はＣＡＧＡＡＡＧＡＧＵＧＵＣＵＣＡＵＣＵＵＡ（配列番号１５）の配列を含む。実施形態において、アンチセンス鎖および／またはセンス鎖の１つ以上のヌクレオチドが、本明細書で記載されるように修飾される。

【０１４０】

いくつかの実施形態において、ｄｓＲＮＡは、肝臓におけるＡＬＡＳ１　ｍＲＮＡのレベルを抑制するために、例えば、少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、または８０％のサイレンシングを達成するために有効である（例えば、ＡＬＡＳ１　ｍＲＮＡのレベルが、肝臓におけるＡＬＡＳ１　ｍＲＮＡのコントロールのレベル、例えば未処置の個体または個体のグループ、例えばＰＢＳのみで処置された個体または個体のグループにおけるレベルの、９０％以下、８０％以下、７０％以下、６０％以下、５０％以下、４０％以下、３０％以下、または２０％以下まで低下するように）。

【０１４１】

いくつかの実施形態において、ｄｓＲＮＡは循環ＡＬＡＳ１　ｍＲＮＡのレベルを抑制するために、例えば、少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、または８０％のサイレンシングを達成するために有効である（例えば、ＡＬＡＳ１　ｍＲＮＡのレベルが、循環ＡＬＡＳ１　ｍＲＮＡのコントロールのレベル、例えばｄｓＲＮＡの処置前のレベル、または未処置の個体または個体のグループにおけるレベルの、９０％以下、８０％以下、７０％以下、６０％以下、５０％以下、４０％以下、３０％以下、または２０％以下まで低下するように）。

【０１４２】

本明細書で取り上げるｉＲＮＡ分子は、天然産生のヌクレオチドを含み得るか、または少なくとも１つの修飾ヌクレオチドを含み得る。実施形態において、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドは、ロック核酸（ＬＮＡ）、非環式ヌクレオチド、ヘキシトールまたはヘキソース核酸（ＨＮＡ）、シクロヘキセン核酸（ＣｅＮＡ）、２’－メトキシエチル、２’－Ｏ－アルキル、２’－Ｏ－アリル、２’－Ｃ－アリル、２’－フルオロ、２’－デオキシ、２’－ヒドロキシ、またはそれらの任意の組み合わせ、からなる群から選択される１つ以上のヌクレオチド修飾を含む。ある実施形態において、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチル修飾ヌクレオチド、２’－フルオロ修飾ヌクレオチド、５’－ホスホロチオエート基を有するヌクレオチド、および、例えばＮ－アセチルガラクトサミン（ＧａｌＮＡｃ）またはコレステリル誘導体などのリガンドと連結された末端のヌクレオチドを含むが、これらに限定されない。

【０１４３】

代わりに、修飾ヌクレオチドは、２’－デオキシ－２’－フルオロ修飾ヌクレオチド、２’－デオキシ修飾ヌクレオチド、ロックヌクレオチド（locked nucleotide）、非環式ヌクレオチド、脱塩基ヌクレオチド、２’－アミノ修飾ヌクレオチド、２’－アルキル修飾ヌクレオチド、モルフォリノヌクレオチド（morpholino nucleotide）、ホスホロアミダート、および非天然塩基を含むヌクレオチドの群から選択されてもよい。

【０１４４】

いくつかの実施形態において、相補性の領域は、長さ少なくとも１７ヌクレオチドである。いくつかの実施形態において、相補性の領域は、長さ１９から２１の間である。いくつかの実施形態において、相補性の領域は、長さ１９ヌクレオチドである。いくつかの実施形態において、各鎖は長さ３０ヌクレオチド以下である。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの鎖が、少なくとも１ヌクレオチドの３’オーバーハングを含む。実施形態において、アンチセンス鎖は少なくとも１ヌクレオチドの３’オーバーハングを含む。

【０１４５】

いくつかの実施形態において、少なくとも１つの鎖が、少なくとも２ヌクレオチドの３’オーバーハングを含む。実施形態において、アンチセンス鎖は少なくとも２ヌクレオチドの３’オーバーハングを含む。実施形態において、アンチセンス鎖は２ヌクレオチドの３’オーバーハングを含む。

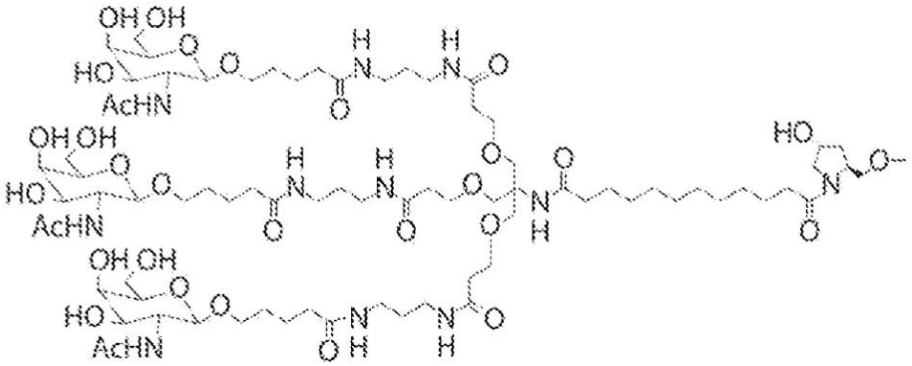
【０１４６】
ある実施形態において、本明細書で記載されるｉＲＮＡは、野生型のＡＬＡＳ１　ＲＮＡ転写産物バリアントを標的とし、かつ、別の実施形態において、ｉＲＮＡは変異型の転写産物（例えば対立遺伝子バリアントを有するＡＬＡＳ１　ＲＮＡ）を標的とする。例えば、本開示で取り上げるｉＲＮＡは、ＡＬＡＳ１の、一塩基多型（ＳＮＰ）などの多型バリアントを標的とし得る。別の実施形態において、ｉＲＮＡは、野生型および変異型のＡＬＡＳ１転写産物の両方を標的とする。さらに別の実施形態において、ｉＲＮＡは、ＡＬＡＳ１の特定の転写産物バリアント（例えばヒトＡＬＡＳ１バリアント１）を標的とする。さらに別の実施形態において、ｉＲＮＡ剤は、複数の転写産物バリアント（例えばヒトＡＬＡＳ１のバリアント１およびバリアント２の両方）を標的とする。

【０１４７】
ある実施形態において、本開示で取り上げるｉＲＮＡは、転写産物の５’または３’非翻訳領域などの、ＡＬＡＳ１　ＲＮＡ転写産物のノンコーディング領域を標的とする。いくつかの実施形態において、本明細書において記載されるｉＲＮＡは、例えば炭水化物コンジュゲートなどの、本明細書において記載されるように、標的化部分および／またはリガンドとして働いてもよい、コンジュゲートの形態である。ある実施形態において、コンジュゲートはｄｓＲＮＡのセンス鎖の３’末端に接合される。いくつかの実施形態において、コンジュゲートは、例えば二価または三価の分岐リンカーなどの、リンカーを介して接合される。

【０１４８】
いくつかの実施形態において、コンジュゲートは１つ以上のＮアセチルガラクトサミン（ＧａｌＮＡｃ）誘導体を含む。このようなコンジュゲートは、本明細書において、ＧａｌＮＡｃコンジュゲートとも呼ばれる。いくつかの実施形態において、前記コンジュゲートは、ＲＮＡｉ剤を、例えば肝臓の細胞、例えば肝細胞などの特定の細胞へと標的化する。ＧａｌＮＡｃ誘導体は、例えば二価または三価の分岐リンカーなどのリンカーを介して接合され得る。いくつかの実施形態において、ＲＮＡｉ剤は、リンカーを介して炭水化物コンジュゲートに接合される。

【０１４９】
いくつかの実施形態において、ｄｓＲＮＡはセンス鎖およびアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖はＡＬＡＳ１　ＲＮＡ転写産物に対して相補的な領域を含み、センス鎖は、csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96（配列番号１６）の配列およびその全ての修飾を含み、かつ、アンチセンス鎖はusAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu（配列番号１７）の配列およびその全ての修飾を含み、
ここで、ｃ、ａ、ｇ、ｕ＝２’－ＯＭｅリボヌクレオシド；Ａｆ、Ｃｆ、Ｇｆ、Ｕｆ＝２’Ｆリボヌクレオシド；ｓ＝ホスホロチオエート、かつ、
ここで
【化１】

L96 =



【０１５０】
いくつかの実施形態において、ｄｓＲＮＡは、長さ２１－２３ヌクレオチド対の二重鎖

領域を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの鎖が、少なくとも２ヌクレオチドの３’オーバーハングを含む。いくつかの実施形態において、各鎖が長さ２６ヌクレオチド以下である。

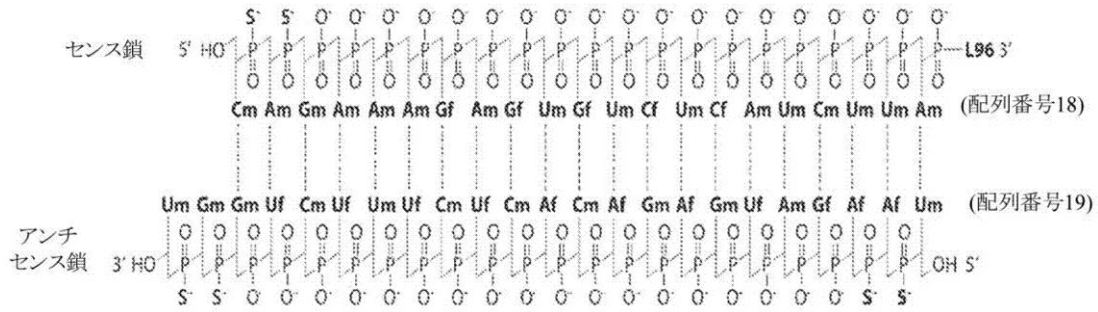
【０１５１】

いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖は、usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu（配列番号１７）の配列からなる。いくつかの実施形態において、センス鎖はcsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96（配列番号１６）の配列からなる。いくつかの実施形態において、センス鎖はcsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96（配列番号１６）の配列からなり、かつ、アンチセンス鎖はusAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu（配列番号１７）の配列からなる。

【０１５２】

いくつかの実施形態において、ｄｓＲＮＡはセンス鎖およびアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖はＡＬＡＳ１　ＲＮＡ転写産物に対して相補的な領域を含み、前記ｄｓＲＮＡは、以下の構造を有するコンジュゲートの形態：

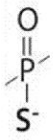
【化２】



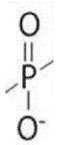
であるか、またはその薬学的に許容できる塩であり、

ここで、Ａｆ、Ｃｆ、Ｇｆ、Ｕｆ＝２’Ｆリボヌクレオシド；Ａｍ、Ｃｍ、Ｇｍ、Ｕｍ＝２’－ＯＭｅリボヌクレオシド；

【化３】

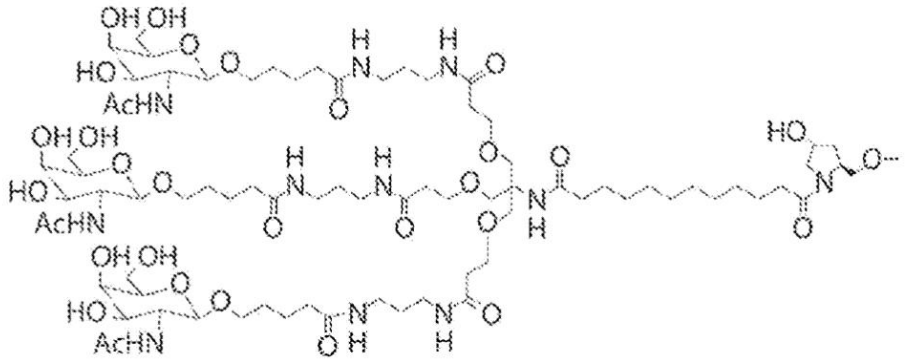

＝ホスホロチオエート；

【化４】


＝ホスホジエステル；

かつ

【化５】

L96 = 

【０１５３】
いくつかの実施形態において、ｄｓＲＮＡは、長さ２１ヌクレオチド対の二重鎖領域を含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖は、２ヌクレオチドの３’オーバーハングを含む。

【０１５４】
ＡＬＡＳ１の発現を低下させる他の例示的な核酸治療薬が、国際公開第ＷＯ２０１３／１５５２０４号およびＷＯ２０１５／０５１３１８号、米国特許第９，１３３，４６１号、９，６３１，１９３、１０，４００，２３９号、１０，１１９，１４３号、１０，１２５，３６４号および１１，０２８，３９２号、および米国出願公開第ＵＳ２０１３／０２８１５１１号、ＵＳ２０１５／０１１１８４１号、ＵＳ２０１６／０１１５４７６号、ＵＳ２０１６／０２４４７６６号、ＵＳ２０１８／００３７８８６号、ＵＳ２０１９／０１４４８７０号、ＵＳ２０１９／０２１８５４９号、ＵＳ２０２０／０１８１６１４号およびＵＳ２０２１／００８７５５８号において開示され、前記各文献の内容の全体が、参照によって組み込まれる。

【０１５５】
本明細書において提供されるある態様は、本明細書で記載されるｉＲＮＡの１つ以上および薬学的に許容できるキャリアーまたは送達媒体を含む、組成物、例えば医薬組成物である。ある実施形態において、前記組成物は、生物、一般的にはヒト対象において、ＡＬＡＳ１遺伝子の発現を阻害するために使用される。ある実施形態において、前記組成物は、例えばＡＨＰ、例えばＡＩＰなどの、ポルフィリン症を処置するために使用される。

【０１５６】
本明細書で記載される医薬組成物の実施形態において、ｉＲＮＡ（例えばｄｓＲＮＡ）は、非緩衝液（unbuffered solution）で投与される。実施形態において、非緩衝液は、生理食塩水または水、例えば注射用水である。

【０１５７】
いくつかの実施形態において、医薬組成物は、ｉＲＮＡおよび注射用水を含む。実施形態において、前記組成物は約１００から３００ｍｇ／ｍｌ、例えば２００ｍｇ／ｍｌのｉＲＮＡを含む。実施形態において、前記組成物は、６．０－７．５、例えば約７．０のｐＨを有する。実施形態において、前記組成物は皮下注射用である。実施形態において、前記医薬組成物は、容器（例えばガラス製バイアル、例えば２ｍＬのガラス製バイアル）に、約０．３から１ｍＬ、例えば０．５５ｍＬの容量で、包装される。

【０１５８】
本明細書で記載される医薬組成物の実施形態において、ｉＲＮＡ（例えばｄｓＲＮＡ）は、緩衝液で投与される。実施形態において、緩衝液は、酢酸塩、クエン酸塩、プロラミン、炭酸塩、またはリン酸塩、またはそれらの任意の組み合わせを含む。実施形態において、緩衝液はリン酸緩衝液（ＰＢＳ）である。

【０１５９】
本明細書で記載される医薬組成物の実施形態において、ｉＲＮＡ（例えばｄｓＲＮＡ）

は肝細胞に標的化される。

【０１６０】

本明細書で記載される医薬組成物の実施形態において、前記組成物は静脈内投与される。本明細書で記載される医薬組成物の実施形態において、前記組成物は皮下投与される。

【０１６１】

いくつかの実施形態において、ｄｓＲＮＡは、毎月、投与量０．０１ｍｇ／ｋｇから５ｍｇ／ｋｇ、または１ｍｇ／ｋｇから２．５ｍｇ／ｋｇ（対象の体重あたり）で投与される。いくつかの実施形態において、ｄｓＲＮＡは、毎月、投与量２．５ｍｇ／ｋｇ（対象の体重あたり）で投与される。

【０１６２】

実施形態において、医薬組成物は，ｉＲＮＡ（例えばｄｓＲＮＡ）を肝細胞へと標的化させるリガンド（例えばＧａｌＮＡｃリガンド）を含む、本明細書で記載されるｉＲＮＡ（例えばｄｓＲＮＡ）を含む。

【０１６３】

実施形態において、医薬組成物は、リガンド（例えばＧａｌＮＡｃリガンド）を含む、本明細書で記載されるｉＲＮＡ（例えばｄｓＲＮＡ）を含み、かつ、前記医薬組成物は皮下投与される。実施形態において、前記リガンドはｉＲＮＡ（例えばｄｓＲＮＡ）を肝細胞へと標的化させる。

【０１６４】

特定の実施形態において、医薬組成物、例えば本明細書で記載される組成物は、脂質製剤を含む。いくつかの実施形態において、ＲＮＡｉ剤はＬＮＰ製剤、例えばＭＣ３製剤に含まれる。いくつかの実施形態において、ＬＮＰ製剤はＲＮＡｉ剤を特定の細胞、例えば肝臓の細胞、例えば肝細胞へと標的化させる。実施形態において、脂質製剤はＬＮＰ１１製剤である。実施形態において、前記組成物は静脈内投与される。

【０１６５】

別の実施形態において、前記医薬組成物は、例えば４週ごとに１回以下、３週ごとに１回以下、２週ごとに１回以下、または１週ごとに１回以下などの、本明細書で記載される投与レジメンに従った投与のために製剤化される。別の実施形態において、医薬組成物の投与は１か月以上、例えば１か月、２か月、３か月、または６か月、または１年以上、継続され得る。

【０１６６】

別の実施形態において、本開示で取り上げるｉＲＮＡ、例えばＡＬＡＳ１を標的とするｄｓＲＮＡ、を含有する組成物は、ポルフィリン症（例えばＡＩＰ）またはポルフィリン症の症状（例えば痛み）を処置することが知られている薬などの、ｉＲＮＡでない治療薬と共に投与される。別の実施形態において、本開示で取り上げるｉＲＮＡ、例えばＡＩＰを標的とするｄｓＲＮＡを含有する組成物は、ヘミンまたはグルコース（例えばグルコース輸液（例えばＩＶグルコース））などの、ｉＲＮＡではない治療レジメンに沿って投与される。例えば、本開示で取り上げるｉＲＮＡは、グルコース、デキストロース、またはエネルギーバランスを回復させる同様の処置（例えば完全非経口栄養（total parenteral nutrition））の前、後、または同時に投与され得る。本開示で取り上げるｉＲＮＡは、ヘム製剤（例えばヘミン、アルギン酸ヘム、またはアルブミン－ヘム）、の投与の前、後、または同時にも投与され得、かつ、場合により、グルコース（例えばＩＶグルコース）などと組み合わせても投与され得る。

【０１６７】

典型的には、ポルフィリン症の処置のために投与されるグルコースは、静脈内（ＩＶ）投与される。グルコースの静脈内投与は、本明細書において“ＩＶグルコース”と呼ぶ。しかしながら、グルコースが他の手段によって投与される別の実施形態もまた、包含される。

【０１６８】

ある実施形態において、ＡＬＡＳ１　ｉＲＮＡが患者に投与され、次に、ｉＲＮＡでな

い薬または治療レジメン（例えばグルコースおよび／またはヘム製剤）が患者に投与される（あるいはその逆）。別の実施形態において、ＡＬＡＳ１　ｉＲＮＡおよびｉＲＮＡでない治療薬または治療レジメンが、同時に投与される。

【０１６９】

さらなる実施形態

本明細書では、ＡＨＰを有する、またはＡＨＰを有するリスクのあるヒト対象を処置するための方法が開示される。前記対象はＡＨＰの再発性の急性発作を有してもよい。前記対象は慢性高排泄者であってもよい。

【０１７０】

いくつかの実施形態において、前記対象はポルフィリン症を有すると診断されていない。いくつかの実施形態において、対象はＡＨＰと診断されていない。例えば、前記対象は、医療従事者によって、臨床的に決定的なＡＬＡおよび／またはＰＢＧのレベル、およびＡＨＰに関連する変異の一方または両方に合致すると決定されていなくてもよい。

【０１７１】

いくつかの実施形態において、前記対象はＡＨＰの診断基準に合致しない。例えば、前記対象は、（ｉ）臨床的に決定的なＡＬＡおよび／またはＰＢＧのレベルを有すること、および（ｉｉ）ＡＨＰに関連する変異を有すること、の一方または両方に合致していなくてもよい。

【０１７２】

いくつかの実施形態において、前記対象は、上昇したＡＬＡおよび／またはＰＢＧのレベルを有する。上昇したＡＬＡのレベルは、例えば、生物学的試料において３５μｍｏｌ／Ｌより上、または、２４時間の期間で６０μｍｏｌ／ｄより上であってもよい。上昇したＰＢＧのレベルは、例えば、２４時間の期間で８．８μｍｏｌ／ｄより上であってもよい。

【０１７３】

いくつかの実施形態において、前記対象は、ＡＨＰに関連する変異を有する。例えば、前記対象は、ＡＨＰの特定の病原遺伝子変異（例えばＨＭＢＳの変異）を有してもよい。

【０１７４】

いくつかの実施形態において、前記対象は、ＡＨＰに関連する変異を有さない。例えば、前記対象は、ＡＨＰの特定の病原遺伝子変異（例えばＨＭＢＳの変異）を有さなくてもよい。

【０１７５】

いくつかの実施形態において、前記対象は、腎機能障害の病歴を有する。例えば、前記対象は、過去に腎機能障害と診断されていてもよい。対象は腎機能障害から回復していてもよい。対象は腎機能障害を患っていてもよい。

【０１７６】

いくつかの実施形態において、前記対象は、腎障害と診断されている。例えば、前記対象は慢性腎臓病または急性腎障害と診断されていてもよい。

【０１７７】

いくつかの実施形態において、前記対象は、低下した推算糸球体濾過量（ｅＧＦＲ）を有する。対象は、ステージ１、ステージ２、ステージ３、ステージ４、またはステージ５のｅＧＦＲを有していてもよい。ステージ１（９０以上のｅＧＦＲ）は、軽度の腎臓へのダメージを示すが、腎臓はよく働いている。ステージ２（６０から８９の間のｅＧＦＲ）は、ステージ１より進んだ腎障害を示すが、腎臓はよく機能し続けている。ステージ３（３０から５９の間のｅＧＦＲ）は腎機能の低下を示し、かつ、対象は症状を経験していてもよい。ステージ４（１５から２９の間のｅＧＦＲ）は、腎機能の不良を示し、中程度から重度の腎臓へのダメージを伴う。ステージ５（１５より低いｅＧＦＲ）は、腎不全の徴候であり、１５％未満（less than）の腎機能を伴う。

【０１７８】

いくつかの実施形態において、前記対象におけるバイオマーカー（例えば腎障害バイオ

マーカー）のレベルは、腎障害バイオマーカーの参照レベルと比較して、少なくとも２倍、例えば、少なくとも３倍、少なくとも４倍、少なくとも５倍、少なくとも６倍、少なくとも７倍、少なくとも８倍、少なくとも９倍、少なくとも１０倍、少なくとも１１倍、少なくとも１２倍、少なくとも１３倍、少なくとも１４倍、少なくとも１５倍、少なくとも１６倍、少なくとも１７倍、少なくとも１８倍、少なくとも１９倍、または少なくとも２０倍、上昇している。前記参照レベルは、健常コントロールのレベルまたは同一の対象の以前のレベルであってもよい。

【０１７９】

バイオマーカー、例えば腎障害バイオマーカーのレベルは、血液、血漿、血清、尿、または糞便から選択される、対象の試料において決定されてもよい。

【０１８０】

いくつかの実施形態において、前記対象は、第２の治療薬で処置されている。第２の治療薬は、ＡＨＰの治療薬であってもよい。例えば、第２の治療薬は、ヘム製剤（例えばヘミン、アルギン酸ヘム、またはアルブミン－ヘム）、グルコース（例えばＩＶグルコース）、デキストロース、またはそれらの組み合わせを含む。第２の治療薬は、腎障害の治療薬であってもよい。例えば、第２の治療薬は、慢性腎障害または急性腎障害の治療薬であってもよい。第２の治療薬は、ＡＨＰの症状の治療薬であってもよい。第２の治療薬は、ＡＨＰの併存疾患の治療薬であってもよい。

【０１８１】

前記方法は、前記対象が上昇したバイオマーカー、例えば腎障害バイオマーカーのレベルを有する場合に、第２の治療薬による処置を中止することをさらに含んでもよい。

【０１８２】

いくつかの実施形態において、前記対象は、ＡＨＰに関連する１つ以上の症状をさらに患っている。例えば、前記対象は、腹痛、四肢の痛み、背中の痛み、胸の痛み、吐き気、嘔吐、錯乱、不安、てんかん発作、便秘、下痢、濃い赤色の尿、またはそれらの任意の組み合わせを患っていてもよい。

【０１８３】

いくつかの実施形態において、前記対象は、ＡＨＰに関連する１つ以上の併存疾患をさらに患っている。例えば、前記対象は、高血圧、慢性腎臓病、またはそれらの両方を患っていてもよい。

【実施例】

【０１８４】

実施例１：健常コントロールと比較してＡＨＰ患者で異なることが特定されたタンパク質

ＡＨＰに関連するプロテオームの変化を特定するため、観察的な症例対照研究を行った。この研究では、ＡＨＰ患者、慢性高排泄者（ＣＨＥ）、および健常コントロールのプロテオームを比較した。結果は図１Ａ－１Ｂのグラフに示される。

【０１８５】

同意を得た、第１のコホート（ｎ＝１０８）（ＡＨＰの自然史研究、識別子番号ＮＣＴ０２２４０７８４）、第２のコホート（ｎ＝８５）（ＡＨＰ患者におけるギボシランの有効性および安全性を評価するための研究、フェーズ３、識別子番号ＮＣＴ０３３３８８１６）における再発性の急性発作を有するＡＨＰ患者（＞９０％　ＡＩＰ）、およびＣＨＥ患者（ｎ＝２２）（ＡＩＰにおけるギボシランの研究、フェーズ１、識別子番号ＮＣＴ０２４５２３７２）において、プロテオミクス解析（OLINK（登録商標） platform, Olink Proteomics Inc., Watertown, MA）を使用し、ベースラインにおける、血漿中の１１９６のタンパク質を測定した。年齢および性別をコホート１の患者と一致させた、健常コントロールの別のコホートも解析した。ＡＨＰ患者またはＣＨＥ患者と健常コントロールとの間で顕著に異なるタンパク質を決定するため、年齢および性別を考慮した線形回帰を使用した。

【０１８６】

健常コントロールと比較したＡＨＰ疾患、ＣＨＥと比較した症候性疾患、およびＡＨＰ

疾患の重症度を示すバイオマーカーのセットを発見するため、プロテオミクスアッセイの血漿レベルを解析した。

【０１８７】

コホート１およびコホート２のそれぞれの患者を健常コントロールと比較した。合計２１２種の血漿タンパク質が、健常コントロールと比較してＡＨＰ患者で異なることが特定された。２１２種の血漿タンパク質は、図１Ａ（コホート１）および図１Ｂ（コホート２）のグラフにプロットされる。

【０１８８】

図１Ａ－１Ｂに表されたデータにおいて示されるように、２１２種の血漿タンパク質のうち、マトリックスメタロプロテアーゼ７（ＭＭＰ７）、アミロイド様タンパク質１（ＡＰＬＰ１）、および腎臓障害分子１（ＫＩＭ１）は、ＡＨＰ患者と健常コントロールとの間で最も効果量の大きいタンパク質であった。結果は２つのコホート間で一貫していた。２つの腎障害バイオマーカー、ＫＩＭ１およびＭＭＰ７が、最も大きい効果量を有すると特定された（ＫＩＭ１；３．４倍；ｐ値＝８．０ｅ－１３）（ＭＭＰ７；５倍；ｐ値＝１．５ｅ－２５）。

【０１８９】

したがって、例えばＫＩＭ１、ＡＰＬＰ１、およびＭＭＰ７を含む、特定のバイオマーカーは、ＡＨＰ患者の腎臓病の診断および管理に役立ってもよい。

【０１９０】

実施例２：健常コントロールと比較して、ＡＨＰ患者およびＣＨＥにおいて、腎障害のバイオマーカーが上昇している

腎障害のバイオマーカーがＡＨＰ患者と健常コントロールにおいて顕著に異なることが、実施例１で分かった。腎障害の他のバイオマーカーをさらに調査した。これらのタンパク質のうち５つについての結果は、図２Ａ－２Ｃ、３Ａ－３Ｃ、４Ａ－４Ｃ、５Ａ－５Ｃ、および６Ａ－６Ｃのグラフにおいてそれぞれ示される。

【０１９１】

腎障害バイオマーカーの血漿タンパク質レベルを、コホート１およびコホート２のＡＨＰ患者、ならびにＣＨＥ患者において測定し、健常コントロールと比較した。ＫＩＭ１およびＭＰ７は両方、両方のコホートのＡＨＰ患者およびＣＨＥにおいて、健常コントロールの試料と比較して顕著に上昇している。（ｐ値＜０．０１；それぞれ、図２Ａおよび３Ａ）。

【０１９２】

ＫＩＭ１のレベルは、腎不全および腎機能障害の病歴を有するコホート２の患者でさらに顕著に上昇している（ｐ値１ｅ－５；２．４Ｘ；図２Ｂ）。ＫＩＭ１のレベルはｅＧＦＲ（ｒ＝０．４７）および血清クレアチニン（ｒ＝０．４７）とよく相関する（図２Ｃ）。ＭＭＰ７は、腎不全および腎機能障害の病歴を有する患者において顕著に上昇しており（ｐ値０．０００３５；図３Ｂ）、かつ、ｅＧＦＲといくぶんか相関する（ｒ＝０．３６）（図３Ｃ）。

【０１９３】

実施例１においてＯＬＩＮＫ（登録商標）で測定したタンパク質、および、過去の血漿レベルおよび腎障害の特徴付けに基づいて、追加の腎障害バイオマーカーを選択して探索した。腎障害バイオマーカーである好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン（ＮＧＡＬ）、シスタチン３（ＣＳＴ３）およびキチナーゼ３様タンパク質１（ＣＨＩ３Ｌ１）は、ＡＨＰ患者において顕著な上昇を示した。（それぞれ図４Ａ、５Ａ、および６Ａ）。腎臓病と診断されたＡＨＰ患者では、そのような診断を受けていない患者よりも、これらの各バイオマーカーのレベルが顕著に高いことが証明された（ｐ値＜０．０１）（それぞれ図４Ｂ、５Ｂおよび６Ｂ）。これらの各バイオマーカーとｅＧＦＲとの間で、中程度から強い相関が見られた（相関係数－０．３３から－０．５４）（それぞれ図４Ｃ、５Ｃ、および６Ｃ）。ＣＳＴ３は、コントロールと比較して、ＣＨＥ患者においても顕著に上昇していた（図５Ａ）。

【０１９４】
図２Ａ－２Ｃ、３Ａ－３Ｃ、４Ａ－４Ｃ、５Ａ－５Ｃ、および６Ａ－６Ｃで表されたデータにおいて示されるように、腎障害のバイオマーカーである、ＫＩＭ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、およびＣＨＩ３Ｌ１は、健常コントロールと比較してＡＨＰ患者で上昇していることが分かり、ＫＩＭ１、ＭＭＰ７、およびＣＳＴ３は、ＣＨＥ患者においても上昇していることが分かり、かつ、ＫＩＭ１、ＭＭＰ７、ＮＧＡＬ、ＣＳＴ３、およびＣＨＩ３Ｌ１は、過去に腎障害の診断を受けた患者においてさらに上昇しており、かつ、ｅＧＦＲと中程度に相関していた。
【０１９５】
したがって、腎障害バイオマーカーは、再発性の急性発作を患うＡＨＰ患者ならびに慢性高排泄者における腎臓病の診断および管理に役立ち得る。これらのバイオマーカーは、ＡＨＰ患者における腎障害の診断およびモニタリングに有用であってもよい。
【０１９６】
例示的な配列
ＫＩＭ１
遺伝子座　　NP_036338　　364 aa　　直鎖　PRI 26-SEP-2021
定義　　A型肝炎ウイルス受容体１アイソフォームａ前駆体 [Homo sapiens]
アクセッション　NP_036338
バージョン　　NP_036338.2
1 mhpqvvilsl ilhladsvag svkvggeagp svtlpchysg avtsmcwnrg scslf
tcqng
61 ivwtngthvt yrkdtrykll gdlsrrdvsl tientavsds gvyccrvehr gwfnd
mkitv
121 sleivppkvt ttpivttvpt vttvrtsttv pttttvpmtt vptttvpttm sipttttvlt
181 tmtvstttsv ptttsipttt svpvtttvst fvppmplprq nhepvatsps spqpa
ethpt
241 tlqgairrep tssplysytt dgndtvtess dglwnnnqtq lflehsllta nttkgiy
agv
301 cisvlvllal lgviiakkyf fkkevqqlsv sfsslqikal qnavekevqa edniyiensl
361 yatd (配列番号１)
【０１９７】
遺伝子座　　NP_001166864　　364 aa　　直鎖　PRI 26-SEP-2021
定義　　A型肝炎ウイルス受容体１アイソフォームａ前駆体 [Homo sapiens]
アクセッション　NP_001166864
バージョン　　NP_001166864.1
1 mhpqvvilsl ilhladsvag svkvggeagp svtlpchysg avtsmcwnrg scslf
tcqng
61 ivwtngthvt yrkdtrykll gdlsrrdvsl tientavsds gvyccrvehr gwfnd
mkitv
121 sleivppkvt ttpivttvpt vttvrtsttv pttttvpmtt vptttvpttm sipttttvlt
181 tmtvstttsv ptttsipttt svpvtttvst fvppmplprq nhepvatsps spqpa
ethpt
241 tlqgairrep tssplysytt dgndtvtess dglwnnnqtq lflehsllta nttkgiy
agv
301 cisvlvllal lgviiakkyf fkkevqqlsv sfsslqikal qnavekevqa edniyiensl
361 yatd (配列番号２)
【０１９８】
遺伝子座　　NP_001295085　　364 aa　　直鎖　PRI 26-SEP-2021
定義　　A型肝炎ウイルス受容体１アイソフォームｂ前駆体 [Homo sapiens]
アクセッション　NP_001295085 XP_011532809

バージョン　　NP_001295085.1
1 mhpqvvilsl ilhladsvag svkvggeagp svtlpchysg avtsmcwnrg scslf
tcqng
61 ivwtngthvt yrkdtrykll gdlsrrdvsl tientavsds gvyccrvehr gwfnd
mkitv
121 sleivppkvt ttpivttvpt vttvrtsttv pttttvpmtt vptttvpttm sipttttvlt
181 tmtvstttsv ptttsipttt svpvtttvst fvppmplprq nhepvatsps spqpa
ethpt
241 tlqgairrep tssplysytt dgndtvtess dglwnnnqtq lflehsllta nttkgiy
agv
301 cisvlvllal lgviiakmfh laafklklck mqlkrkskqk tistlrivfm prtktqwcsl
361 rvyahecrrl nrhqhirrll dpktiflfqf hlafqhvsdt g（配列番号３）
【０１９９】
MMP7
遺伝子座　　NP_002414　　267 aa　　直鎖　PRI 19-SEP-2021
定義　　マトリライシン プレプロタンパク質 [Homo sapiens]
アクセッション　NP_002414
バージョン　　NP_002414.1
1 mrltvlcavc llpgslalpl pqeaggmsel qweqaqdylk rfylydsetk nansl
eaklk
61 emqkffglpi tgmlnsrvie imqkprcgvp dvaeyslfpn spkwtskvvt yriv
sytrdl
121 phitvdrlvs kalnmwgkei plhfrkvvwg tadimigfar gahgdsypfd gpg
ntlahaf
181 apgtglggda hfdederwtd gsslginfly aathelghsl gmghssdpna vmy
ptygngd
241 pqnfklsqdd ikgiqklygk rsnsrkk（配列番号４）
【０２００】
NGAL
遺伝子座　　NP_005555　　198 aa　　直鎖　PRI 19-SEP-2021
定義　　好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン前駆体 [Homo sapiens]
アクセッション　NP_005555
バージョン　　NP_005555.2
1 mplgllwlgl allgalhaqa qdstsdlipa pplskvplqq nfqdnqfqgk wyvvg
lagna
61 ilredkdpqk myatiyelke dksynvtsvl frkkkcdywi rtfvpgcqpg eftlg
niksy
121 pgltsylvrv vstnynqham vffkkvsqnr eyfkitlygr tkeltselke nfirfs
kslg
181 lpenhivfpv pidqcidg（配列番号５）
【０２０１】
CST3
遺伝子座　　NP_000090　　146 aa　　直鎖　PRI 12-SEP-2021
定義　　シスタチンＣ前駆体 [Homo sapiens].
アクセッション　NP_000090
バージョン　　NP_000090.1
1 magplrapll llailavala vspaagsspg kpprlvggpm dasveeegvr raldf
avgey
61 nkasndmyhs ralqvvrark qivagvnyfl dvelgrttct ktqpnldncp fhdq
phlkrk

121 afcsfqiyav pwqgtmtlsk stcqda (配列番号６)
【０２０２】
遺伝子座 NP_001275543 146 aa 直鎖 PRI 12-SEP-2021
定義 シスタチンＣ前駆体 [Homo sapiens]
アクセッション NP_001275543 XP_005260729
バージョン NP_001275543.1
1 magplrapll llailavala vspaagsspg kpprlvggpm dasveeegvr raldf
avgey
61 nkasndmyhs ralqvvrark qivagvnyfl dvelgrttct ktqpnldncp fhdq
phlkrk
121 afcsfqiyav pwqgtmtlsk stcqda (配列番号７)
【０２０３】
CHI3L1
遺伝子座 NP_001267 383 aa 直鎖 PRI 19-SEP-2021
定義 キチナーゼ３様タンパク質１前駆体 [Homo sapiens]
アクセッション NP_001267
バージョン NP_001267.2
1 mgvkasqtgf vvlvllqccs ayklvcyyts wsqyregdgs cfpdaldrfl cthiiy
sfan
61 isndhidtwe wndvtlygml ntlknrnpnl ktllsvggwn fgsqrfskia sntqs
rrtfi
121 ksvppflrth gfdgldlawl ypgrrdkqhf ttlikemkae fikeaqpgkk qllls
aalsa
181 gkvtidssyd iakisqhldf isimtydfhg awrgttghhs plfrgqedas pdrfs
ntdya
241 vgymlrlgap asklvmgipt fgrsftlass etgvgapisg pgipgrftke agtla
yyeic
301 dflrgatvhr ilgqqvpyat kgnqwvgydd qesvkskvqy lkdrqlagam vwa
ldlddfq
361 gsfcgqdlrf pltnaikdal aat (配列番号８)
【０２０４】
APLP1
遺伝子座 NP_005157 650 aa 直鎖 PRI 02-JUL-2021
定義 アミロイド様タンパク質１アイソフォーム２前駆体 [Homo sapiens]
アクセッション NP_005157
バージョン NP_005157.1
1 mgpaspaarg lsrrpgqppl plllplllll lraqpaigsl aggspgaaea pgsaqv
aglc
61 grltlhrdlr tgrwepdpqr srrclrdpqr vleycrqmyp elqiarveqa tqaip
merwc
121 ggsrsgscah phhqvvpfrc lpgefvseal lvpegcrflh qermdqcess trrh
qeaqea
181 cssqglilhg sgmllpcgsd rfrgveyvcc pppgtpdpsg tavgdpstrs wppg
srvega
241 edeeeeesfp qpvddyfvep pqaeeeeetv pppsshtlav vgkvtptprp tdg
vdiyfgm
301 pgeisehegf lrakmdleer rmrqinevmr ewamadnqsk nlpkadrqal ne
hfqsilqt
361 leeqvsgerq rlvethatrv ialindqrra alegflaalq adppqaervl lalrrylrae
421 qkeqrhtlrh yqhvaavdpe kaqqmrfqvh thlqvieerv nqslglldqn phla

qelrpq
481 iqellhsehl gpseleapap ggssedkggl qppdskddtp mtlpkgsteq daas
pekekm
541 npleqyerkv nasvprgfpf hsseiqrdel apagtgvsre avsgllimga gggsl
ivlsm
601 lllrrkkpyg aishgvvevd pmltleeqql relqrhgyen ptyrfleerp (配列
番号９)
【０２０５】
遺伝子座 NP_001019978 651 aa 直鎖 PRI 01-JUL-2021
定義 アミロイド様タンパク質１アイソフォーム１前駆体 [Homo sapiens]
アクセッション NP_001019978
バージョン NP_001019978.1
1 mgpaspaarg lsrrpgqppl plllplllll lraqpaigsl aggspgaaea pgsaqv
aglc
61 grltlhrdlr tgrwepdpqr srrclrdpqr vleycrqmyp elqiarveqa tqaip
merwc
121 ggsrsgscah phhqvvpfrc lpgefvseal lvpegcrflh qermdqcess trrh
qeaqea
181 cssqglilhg sgmllpcgsd rfrgveyvcc pppgtpdpsg tavgdpstrs wppg
srvega
241 edeeeeesfp qpvddyfvep pqaeeeeetv pppsshtlav vgkvtptprp tdg
vdiyfgm
301 pgeisehegf lrakmdleer rmrqinevmr ewamadnqsk nlpkadrqal ne
hfqsilqt
361 leeqvsgerq rlvethatrv ialindqrra alegflaalq adppqaervl lalrrylrae
421 qkeqrhtlrh yqhvaavdpe kaqqmrfqvh thlqvieerv nqslglldqn phla
qelrpq
481 iqellhsehl gpseleapap ggssedkggl qppdskdadt pmtlpkgste qdaa
spekek
541 mnpleqyerk vnasvprgfp fhsseiqrde lapagtgvsr eavsgllimg aggg
slivls
601 mlllrrkkpy gaishgvvev dpmltleeqq lrelqrhgye nptyrfleer p (配
列番号１０)
【０２０６】
ALAS1
遺伝子座 NM_000688 2407 bp mRNA 直鎖 PRI 19-NOV-2011
定義 Homo sapiens アミノレブリン酸、デルタ-、シンターゼ１（ALAS1）、
転写産物バリアント１、mRNA
アクセッション NM_000688
バージョン NM_000688.4
1 ctgtatatta aggcgccggc gatcgcggcc tgaggctgct cccggacaag ggcaa
cgagc
61 gtttcgtttg gacttctcga cttgagtgcc cgcctccttc gccgccgcct ctgcagtcct
121 cagcgcagtt atgcccagtt cttcccgctg tggggacacg accacggagg aatcc
ttgct
181 tcagggactc gggaccctgc tggacccctt cctcgggttt aggggatgtg gggac
cagga
241 gaaagtcagg atccctaaga gtcttccctg cctggatgga tgagtggctt cttctc
cacc
301 tagattcttt ccacaggagc cagcatactt cctgaacatg gagagtgttg ttcgcc

gctg

361 cccattctta tcccgagtcc cccaggcctt tctgcagaaa gcaggcaaat ctctgt
tgtt

421 ctatgcccaa aactgcccca agatgatgga agttggggcc aagccagccc ctcg
ggcatt

481 gtccactgca gcagtacact accaacagat caaagaaacc cctccggcca gtga
gaaaga

541 caaaactgct aaggccaagg tccaacagac tcctgatgga tcccagcaga gtcc
agatgg

601 cacacagctt ccgtctggac acccccttgcc tgccacaagc cagggcactg caagc
aaatg

661 ccctttcctg gcagcacaga tgaatcagag aggcagcagt gtcttctgca aagcc
agtct

721 tgagcttcag gaggatgtgc aggaaatgaa tgccgtgagg aaagaggttg ctga
aacctc

781 agcaggcccc agtgtggtta gtgtgaaaac cgatggaggg gatcccagtg gact
gctgaa

841 gaacttccag gacatcatgc aaaagcaaag accagaaaga gtgtctcatc ttctt
caaga

901 taacttgcca aaatctgttt ccacttttca gtatgatcgt ttctttgaga aaaaaattga

961 tgagaaaaag aatgaccaca cctatcgagt ttttaaaact gtgaaccggc gagca
cacat

1021 cttccccatg gcagatgact attcagactc cctcatcacc aaaaagcaag tgtca
gtctg

1081 gtgcagtaat gactacctag gaatgagtcg ccacccacgg gtgtgtgggg cagt
tatgga

1141 cactttgaaa caacatggtg ctggggcagg tggtactaga aatatttctg gaact
agtaa

1201 attccatgtg gacttagagc gggagctggc agacctccat gggaaagatg ccgc
actctt

1261 gttttcctcg tgctttgtgg ccaatgactc aaccctcttc accctggcta agatgatgcc

1321 aggctgtgag atttactctg attctgggaa ccatgcctcc atgatccaag ggattc
gaaa

1381 cagccgagtg ccaaagtaca tcttccgcca caatgatgtc agccacctca gaga
actgct

1441 gcaaagatct gacccctcag tccccaagat tgtggcattt gaaactgtcc attca
atgga

1501 tggggcggtg tgcccactgg aagagctgtg tgatgtggcc catgagtttg gagc
aatcac

1561 cttcgtggat gaggtccacg cagtggggct ttatggggct cgaggcggag ggat
tgggga

1621 tcgggatgga gtcatgccaa aaatggacat catttctgga acacttggca aagcc
tttgg

1681 ttgtgttgga gggtacatcg ccagcacgag ttctctgatt gacaccgtac ggtcct
atgc

1741 tgctggcttc atcttcacca cctctctgcc acccatgctg ctggctggag ccctgg
agtc

1801 tgtgcggatc ctgaagagcg ctgagggacg ggtgcttcgc cgccagcacc agcg
caacgt

1861 caaactcatg agacagatgc taatggatgc cggcctccct gttgtccact gcccc

agcca
1921 catcatccct gtgcgggttg cagatgctgc taaaaacaca gaagtctgtg atgaa
ctaat
1981 gagcagacat aacatctacg tgcaagcaat caattaccct acggtgcccc gggg
agaaga
2041 gctcctacgg attgccccca cccctcacca cacaccccag atgatgaact acttc
cttga
2101 gaatctgcta gtcacatgga agcaagtggg gctggaactg aagcctcatt cctca
gctga
2161 gtgcaacttc tgcaggaggc cactgcattt tgaagtgatg agtgaaagag agaa
gtccta
2221 tttctcaggc ttgagcaagt tggtatctgc tcaggcctga gcatgacctc aattatttca
2281 cttaacccca ggccattatc atatccagat ggtcttcaga gttgtcttta tatgtgaatt
2341 aagttatatt aaattttaat ctatagtaaa aacatagtcc tggaaataaa ttcttgctta
2401 aatggtg（配列番号１１）

【０２０７】

遺伝子座　　NM_199166　　2258 bp　mRNA　直鎖　PRI 19-NOV-2011
定義　　Homo sapiens アミノレブリン酸、デルタ-、シンターゼ１（ALAS1）、
転写産物バリアント２、mRNA
アクセッション　NM_199166
バージョン　　NM_199166.1
1 caaggcgcat gcgcagcggt cactcccgct gtatattaag gcgccggcga tcgcg
gcctg
61 aggctgctcc cggacaaggg caacgagcgt ttcgtttgga cttctcgact tgagtg
cccg
121 cctccttcgc cgccgcctct gcagtcctca gcgcagtctt tccacaggag ccagc
atact
181 tcctgaacat ggagagtgtt gttcgccgct gcccattctt atcccgagtc ccccag
gcct
241 ttctgcagaa agcaggcaaa tctctgttgt tctatgccca aaactgcccc aagatg
atgg
301 aagttggggc caagccagcc cctcgggcat tgtccactgc agcagtacac tacc
aacaga
361 tcaaagaaac ccctccggcc agtgagaaag acaaaactgc taaggccaag gtcc
aacaga
421 ctcctgatgg atcccagcag agtccagatg gcacacagct tccgtctgga caccc
cttgc
481 ctgccacaag ccagggcact gcaagcaaat gcccttcct ggcagcacag atga
atcaga
541 gaggcagcag tgtcttctgc aaagccagtc ttgagcttca ggaggatgtg cagga
aatga
601 atgccgtgag gaaagaggtt gctgaaacct cagcaggccc cagtgtggtt agtgt
gaaaa
661 ccgatggagg ggatcccagt ggactgctga agaacttcca ggacatcatg caaa
agcaaa
721 gaccagaaag agtgtctcat cttcttcaag ataacttgcc aaaatctgtt tccacttttc
781 agtatgatcg tttctttgag aaaaaaattg atgagaaaaa gaatgaccac acctat
cgag
841 tttttaaaac tgtgaaccgg cgagcacaca tcttccccat ggcagatgac tattca
gact

901 ccctcatcac caaaaagcaa gtgtcagtct ggtgcagtaa tgactaccta ggaat
gagtc
961 gccacccacg ggtgtgtggg gcagttatgg acactttgaa acaacatggt gctgg
ggcag
1021 gtggtactag aaatatttct ggaactagta aattccatgt ggacttagag cggga
gctgg
1081 cagacctcca tgggaaagat gccgcactct tgttttcctc gtgctttgtg gccaat
gact
1141 caaccctctt caccctggct aagatgatgc caggctgtga gatttactct gattct
ggga
1201 accatgcctc catgatccaa gggattcgaa acagccgagt gccaaagtac atctt
ccgcc
1261 acaatgatgt cagccacctc agagaactgc tgcaaagatc tgacccctca gtccc
caaga
1321 ttgtggcatt tgaaactgtc cattcaatgg atggggcggt gtgcccactg gaaga
gctgt
1381 gtgatgtggc ccatgagttt ggagcaatca ccttcgtgga tgaggtccac gcagt
ggggc
1441 tttatggggc tcgaggcgga gggattgggg atcgggatgg agtcatgcca aaaa
tggaca
1501 tcatttctgg aacacttggc aaagcctttg gttgtgttgg agggtacatc gccagc
acga
1561 gttctctgat tgacaccgta cggtcctatg ctgctggctt catcttcacc acctctctgc
1621 cacccatgct gctggctgga gccctggagt ctgtgcggat cctgaagagc gctg
agggac
1681 gggtgcttcg ccgccagcac cagcgcaacg tcaaactcat gagacagatg ctaa
tggatg
1741 ccggcctccc tgttgtccac tgccccagcc acatcatccc tgtgcgggtt gcaga
tgctg
1801 ctaaaaacac agaagtctgt gatgaactaa tgagcagaca taacatctac gtgca
agcaa
1861 tcaattaccc tacggtgccc cggggagaag agctcctacg gattgccccc accc
ctcacc
1921 acacacccca gatgatgaac tacttccttg agaatctgct agtcacatgg aagca
agtgg
1981 ggctggaact gaagcctcat tcctcagctg agtgcaactt ctgcaggagg ccact
gcatt
2041 ttgaagtgat gagtgaaaga gagaagtcct atttctcagg cttgagcaag ttggt
atctg
2101 ctcaggcctg agcatgacct caattatttc acttaacccc aggccattat catatc
caga
2161 tggtcttcag agttgtcttt atatgtgaat taagttatat taaattttaa tctatagtaa
2221 aaacatagtc ctggaaataa attcttgctt aaatggtg（配列番号１２）

【図面】

【図１】

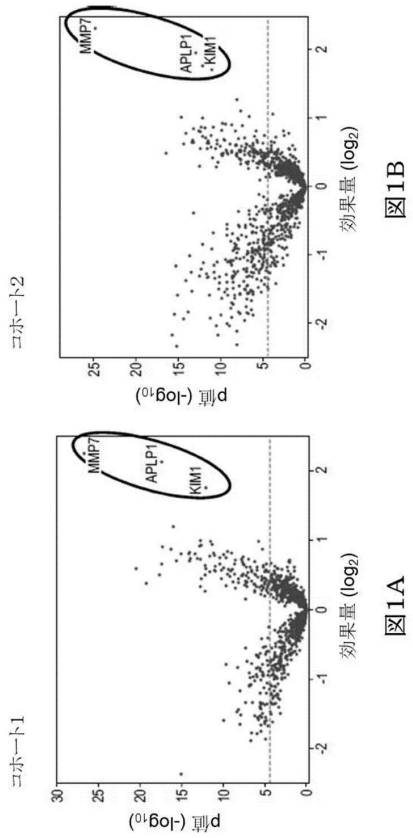


図1A　図1B

【図２－１】

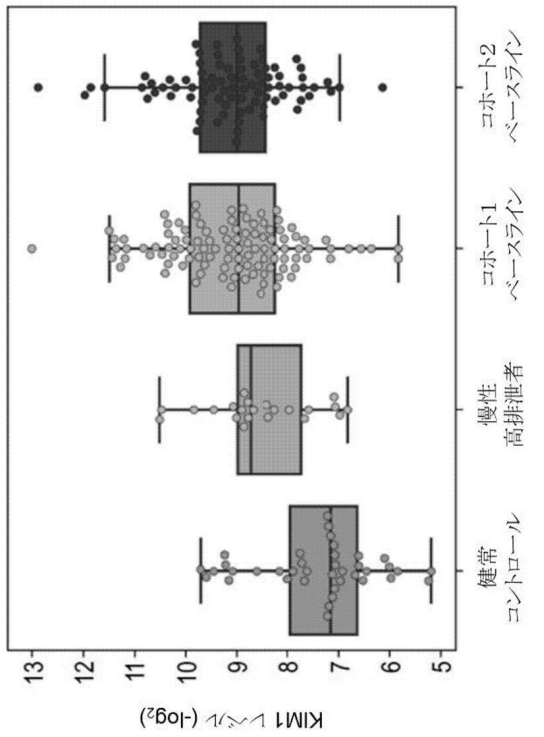


図2A

【図２－２】

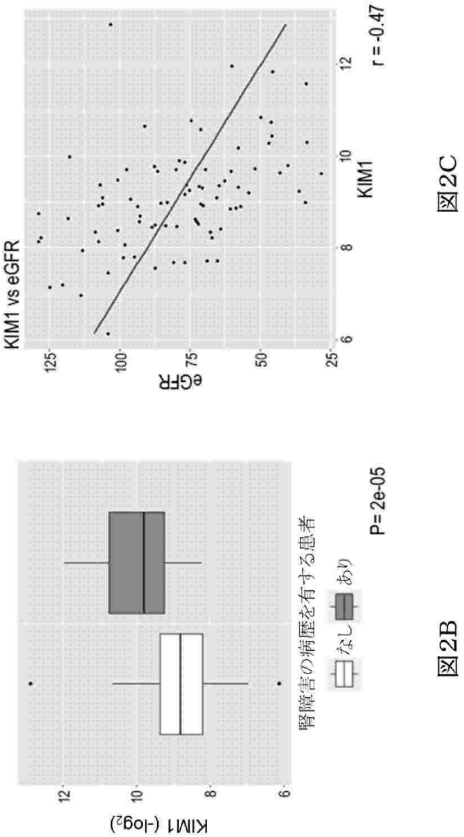


図2B　図2C

【図３－１】

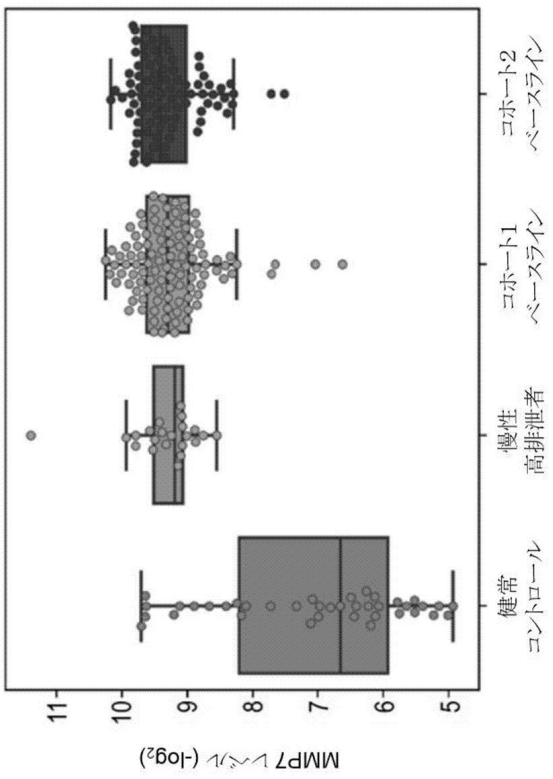


図3A

【図３－２】

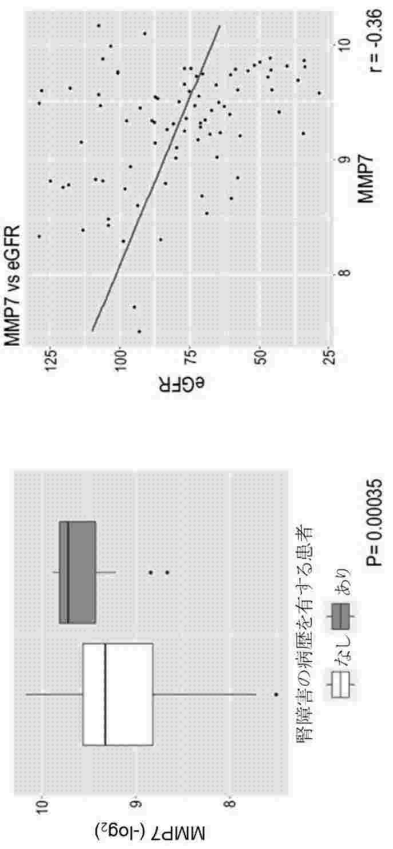


図3C

図3B

【図４－１】

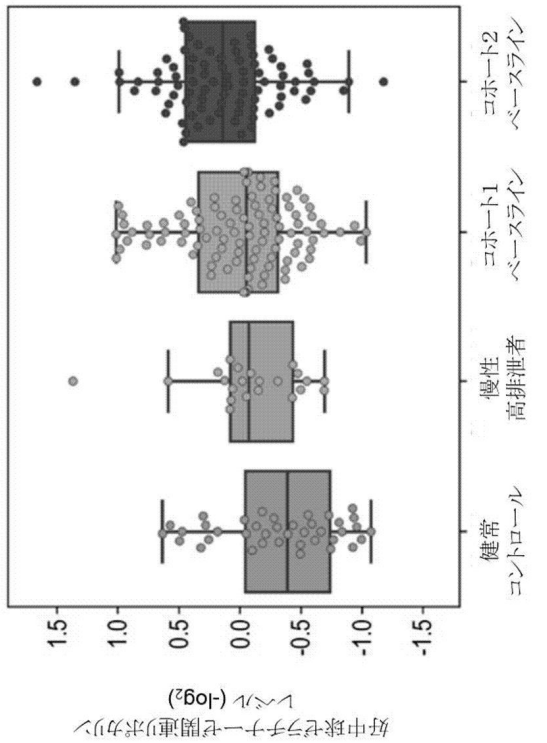


図4A

【図４－２】

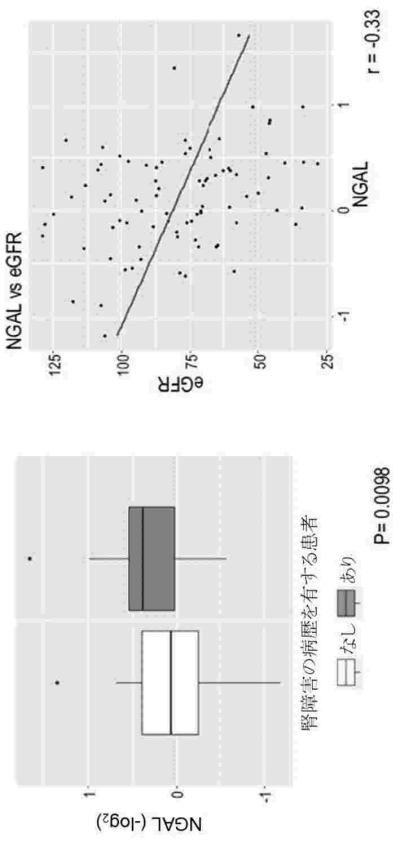


図4C

図4B

【図５－１】

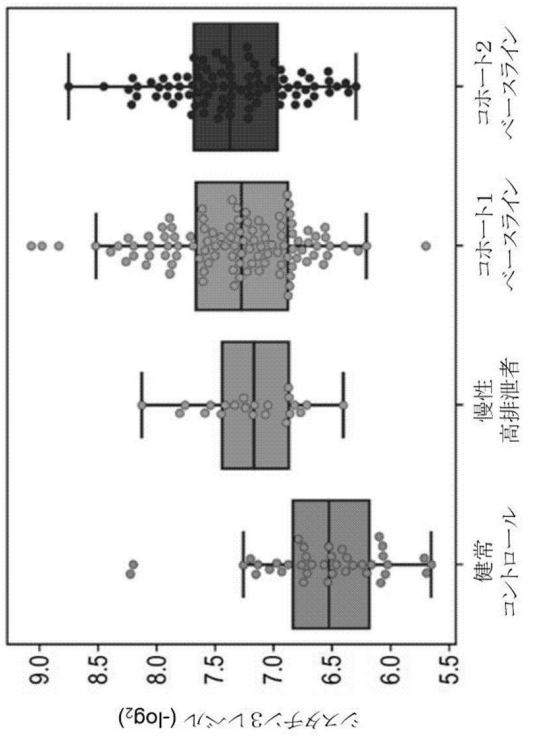


図5A

【図５－２】

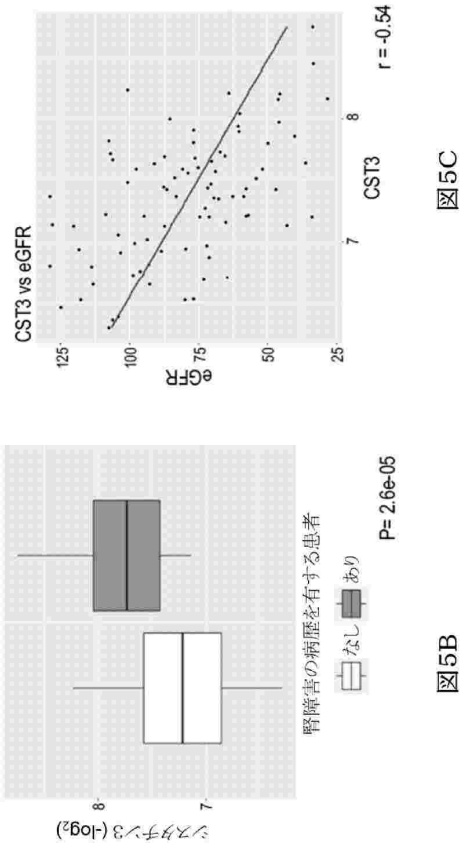


図5C

図5B

【図６－１】

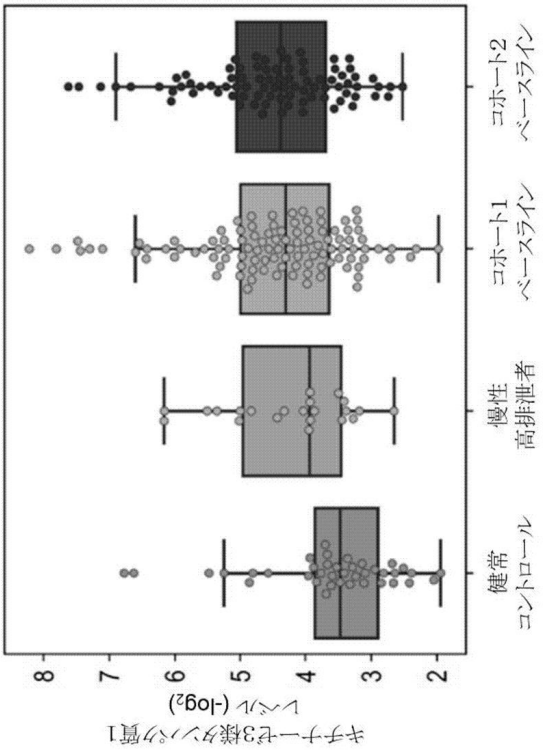


図6A

【図６－２】

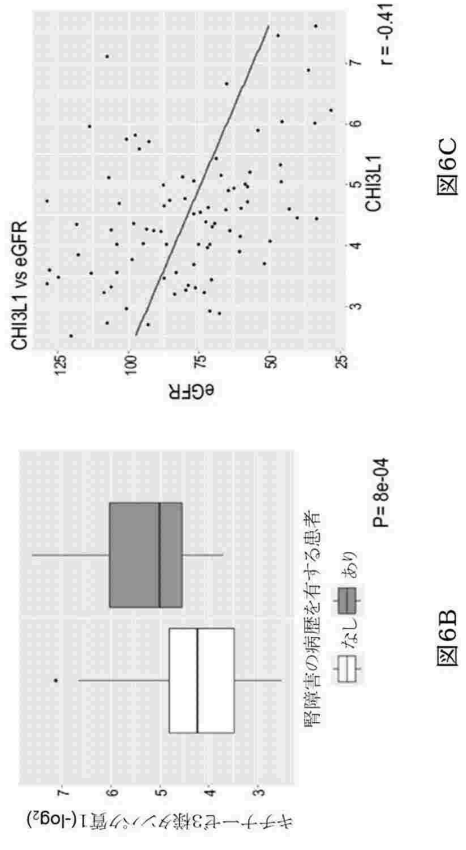


図6C

図6B

【配列表】
2024537202000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/077511

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. G01N33/68
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BALWANI MANISHA ET AL: "Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria", THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 382, no. 24, 11 June 2020 (2020-06-11), pages 2289-2301, XP93008456, US ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa1913147	1-54, 58-91
A	PG2290-2292, 2301	55-57

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
9 January 2023	27/01/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Kosten, Jonas

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/077511

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SERRANO-MENDIOROZ IRANTZU ET AL: "Vitamin D-binding protein as a biomarker of active disease in acute intermittent porphyria", JOURNAL OF PROTEOMICS, vol. 127, 8 September 2015 (2015-09-08), pages 377-385, XP93008470, AMSTERDAM, NL ISSN: 1874-3919, DOI: 10.1016/j.jprot.2015.05.004	55-57
A	page 377 - page 384; figures 2,4	1-54, 58-91
A	OSHIMA MEGUMI ET AL: "Trajectories of kidney function in diabetes: a clinicopathological update", NATURE REVIEWS. NEPHROLOGY, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 17, no. 11, 6 August 2021 (2021-08-06), pages 740-750, XP037589796, ISSN: 1759-5061, DOI: 10.1038/S41581-021-00462-Y [retrieved on 2021-08-06] page 747; table 1	1-91
A	FU HAIYAN ET AL: "Matrix metalloproteinase-7 protects against acute kidney injury by priming renal tubules for survival and regeneration", KIDNEY INTERNATIONAL, vol. 95, no. 5, 8 March 2019 (2019-03-08), pages 1167-1180, XP93008707, GB ISSN: 0085-2538, DOI: 10.1016/j.kint.2018.11.043 page 2	1-91
A	WO 2021/046329 A1 (OCTAVE BIOSCIENCE INC [US]; KATRIB AMAL [US] ET AL.) 11 March 2021 (2021-03-11) paragraphs [0154], [0278]; example 4	1-91
X,P	DATABASE EMBASE [Online] ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; 2021, TICAU S ET AL: "Renal injury biomarkers are elevated in acute hepatic porphyria", XP002808299, Database accession no. EMB-636331288 abstract	1-91

-/--

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/077511

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& TICAU S ET AL: "Renal injury biomarkers are elevated in acute hepatic porphyria", JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY 2021 AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY NLD, vol. 32, 2021, pages 185 CONF 20211102 to 20211107 San Diego, CA-Kidney We, ISSN: 1533-3450 -----	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/077511

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed.

   b. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. [ ] With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/077511

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021046329 A1	11-03-2021	AU 2020341564 A1	21-04-2022
		BR 112022004094 A2	31-05-2022
		CA 3150154 A1	11-03-2021
		CN 114730613 A	08-07-2022
		EP 4026132 A1	13-07-2022
		IL 290952 A	01-04-2022
		JP 2022547509 A	14-11-2022
		US 2022187295 A1	16-06-2022
		WO 2021046329 A1	11-03-2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*13/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12		
Ａ６１Ｋ	*31/555(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ａ６１Ｋ	*31/7004(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/555		
Ａ６１Ｋ	*45/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7004		
Ａ６１Ｋ	*31/7056(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/06		
Ｇ０１Ｎ	*33/53 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7056		
Ｃ１２Ｎ	*15/113 (2010.01)*	Ｇ０１Ｎ	33/53	Ｍ	
		Ｃ１２Ｎ	15/113	Ｚ ＺＮＡ	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者　ティカウ，シミーナ
アメリカ合衆国０２１４２マサチューセッツ州ケンブリッジ、ウエスト・ケンドール・ストリート６７５、ヘンリ・エイ・ターミア・スクエア
(72)発明者　ボロドフスキー，アナ
アメリカ合衆国０２１４２マサチューセッツ州ケンブリッジ、ウエスト・ケンドール・ストリート６７５、ヘンリ・エイ・ターミア・スクエア

Ｆターム（参考）　4C084　AA13 AA17 AA19 AA20 NA14 ZA75 ZA81 ZC20 ZC75
4C086　AA01 AA02 CB04 EA01 EA16 HA28 MA01 MA02 MA04 NA14
ZA75 ZA81 ZC20 ZC75