(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-504017
(P2025-504017A)
(43)公表日　令和7年2月6日(2025.2.6)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/4375(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4375		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*31/20 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/20		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ａ６１Ｋ	*31/7088(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7088		
Ａ６１Ｋ	*48/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	48/00		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全41頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-544889(P2024-544889)
(86)(22)出願日　令和5年1月26日(2023.1.26)
(85)翻訳文提出日　令和6年9月26日(2024.9.26)
(86)国際出願番号　PCT/IB2023/050687
(87)国際公開番号　WO2023/144750
(87)国際公開日　令和5年8月3日(2023.8.3)
(31)優先権主張番号　63/304,091
(32)優先日　令和4年1月28日(2022.1.28)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,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
最終頁に続く

(71)出願人　513032275
グラクソスミスクライン、インテレクチュアル、プロパティー、ディベロップメント、リミテッド
ＧＬＡＸＯＳＭＩＴＨＫＬＩＮＥ ＩＮＴＥＬＬＥＣＴＵＡＬ ＰＲＯＰＥＲＴＹ ＤＥＶＥＬＯＰＭＥＮＴ ＬＩＭＩＴＥＤ
イギリス国スティーブニッジ、ガネルズ、ウッド、ロード、ジーエスケー、メディスンズ、リサーチ、センター
(74)代理人　100120031
弁理士　宮嶋 学
(74)代理人　100120617
弁理士　浅野 真理
(74)代理人　100172557
最終頁に続く

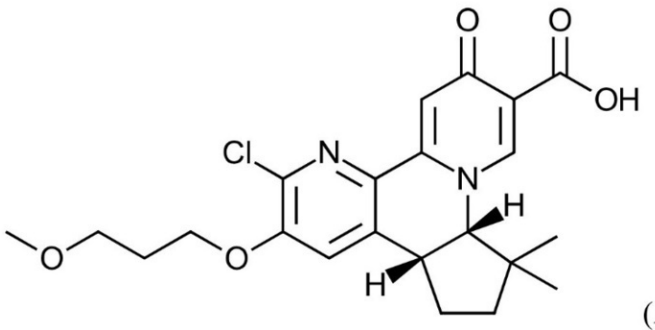
(54)【発明の名称】　Ｂ型肝炎ウイルス感染症を処置するための組合せ療法

(57)【要約】
本開示は、Ｂ型肝炎感染症を処置するための方法に関する。本方法は、それを必要とする対象に、ＰＡＰＤ５／７阻害剤およびＨＢＶ ｍＲＮＡを標的とする修飾ＡＳＯを投与する工程を含む。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
それを必要とするヒトにおいてＢ型慢性肝炎を処置するための方法であって、
前記方法は、
以下の構造：
【化１】



(A)

を有する治療有効量の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を対象に投与する工程と、
２０個の連結されたヌクレオシドを含み、配列番号１の核酸塩基配列を有する治療有効量の一本鎖修飾オリゴヌクレオチドを前記対象に投与する工程と
を含み、
前記一本鎖修飾オリゴヌクレオチドは、
１０個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント、
５個の連結されたヌクレオシドからなる５’ウイングセグメント、および、
５個の連結されたヌクレオシドからなる３’ウイングセグメント
を含み、
前記ギャップセグメントは、前記５’ウイングセグメントと前記３’ウイングセグメントとの間に位置し、
各ウイングセグメントの各ヌクレオシドは、２’－Ｏ－メトキシエチル糖を含み、
各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエート結合であり、
各シトシンは、５－メチルシトシンである、前記方法。
【請求項２】
前記化合物Ａが、遊離酸として投与される、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記一本鎖修飾オリゴヌクレオチドが、ベピロビルセンである、請求項１または２に記載の方法。
【請求項４】
前記対象が、安定なヌクレオシド又はヌクレオチド類似体（ＮＡ）療法中である、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５】
前記ＮＡ療法が、ラミブジン、アデホビル、アデホビルジピボキシル、テルビブジン、エンテカビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩もしくはテノホビルアラフェナミドまたはそれらの薬学的に許容される塩である、請求項１～４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６】
前記化合物Ａが、経口的に投与される、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
前記化合物Ａが、約０．５ｍｇまたは約１ｍｇの用量で１日２回投与される、請求項６に記載の方法。
【請求項８】

前記一本鎖修飾オリゴヌクレオチドが、皮下注射によって投与される、請求項１～７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項９】

前記一本鎖修飾オリゴヌクレオチドが、約１５０ｍｇまたは約３００ｍｇの用量で週１回投与される、請求項１～８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１０】

前記化合物Ａおよび前記一本鎖修飾オリゴヌクレオチドが、同時に投与される、請求項１～９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１１】

前記化合物Ａおよび前記一本鎖修飾オリゴヌクレオチドが、約４週間にわたって同時に投与される、請求項１０に記載の方法。

【請求項１２】

同時投与後に、修飾オリゴヌクレオチドが、第２の処置期間の間、単独で投与される、請求項１０または１１に記載の方法。

【請求項１３】

前記第２の処置期間が、約８～約２０週間である、請求項１２に記載の方法。

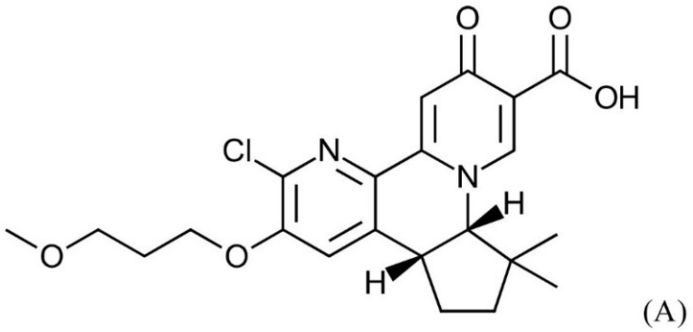
【請求項１４】

ヒトにおけるＢ型慢性肝炎の処置で使用するための組合せ物であって、

前記組合せ物は、

以下の構造：

【化２】



(A)

を有する化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩と、

２０個の連結されたヌクレオシドを含み、配列番号１の核酸塩基配列を有する一本鎖修飾オリゴヌクレオチドと

を含み、

前記一本鎖修飾オリゴヌクレオチドは、

１０個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント、

５個の連結されたヌクレオシドからなる５’ウイングセグメント、および、

５個の連結されたヌクレオシドからなる３’ウイングセグメント

を含み、

前記ギャップセグメントは、前記５’ウイングセグメントと前記３’ウイングセグメントとの間に位置し、

各ウイングセグメントの各ヌクレオシドは、２’－Ｏ－メトキシエチル糖を含み、

各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエート結合であり、

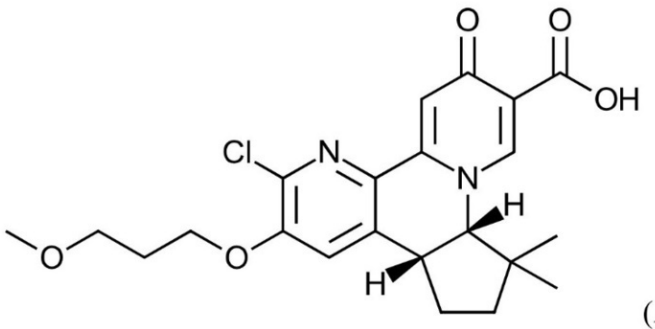
各シトシンは、５－メチルシトシンである、前記組合せ物。

【請求項１５】

ヒトにおけるＢ型慢性肝炎の処置のための医薬の製造における化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の使用であって、

前記化合物Ａは、以下の構造：

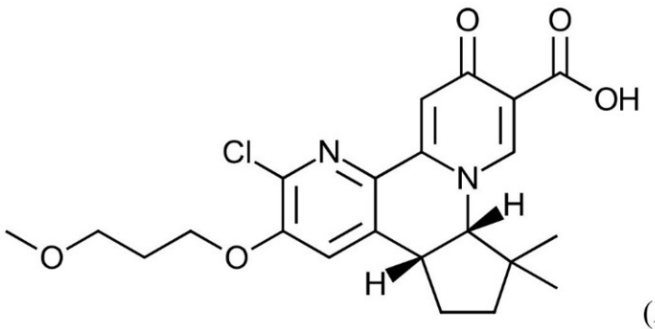
【化３】



(A)

を有し、
前記化合物Ａは、一本鎖修飾オリゴヌクレオチドであって、２０個の連結されたヌクレオシドを含み、配列番号１の核酸塩基配列を有する一本鎖修飾オリゴヌクレオチドと共に投与され、
前記一本鎖修飾オリゴヌクレオチドは、
１０個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント、
５個の連結されたヌクレオシドからなる５’ウイングセグメント、および、
５個の連結されたヌクレオシドからなる３’ウイングセグメント
を含み、
前記ギャップセグメントは、前記５’ウイングセグメントと前記３’ウイングセグメントとの間に位置し、
各ウイングセグメントの各ヌクレオシドは、２’－Ｏ－メトキシエチル糖を含み、
各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエート結合であり、
各シトシンは、５－メチルシトシンである、前記使用。
【請求項１６】
ヒトにおけるＢ型慢性肝炎の処置のための医薬の製造における、２０個の連結されたヌクレオシドを含み、配列番号１の核酸塩基配列を有する一本鎖修飾オリゴヌクレオチドの使用であって、
前記一本鎖修飾オリゴヌクレオチドは、
１０個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント、
５個の連結されたヌクレオシドからなる５’ウイングセグメント、および、
５個の連結されたヌクレオシドからなる３’ウイングセグメント
を含み、
前記ギャップセグメントは、前記５’ウイングセグメントと前記３’ウイングセグメントとの間に位置し、
各ウイングセグメントの各ヌクレオシドは、２’－Ｏ－メトキシエチル糖を含み、
各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエート結合であり、
各シトシンは、５－メチルシトシンであり、
前記一本鎖修飾オリゴヌクレオチドは、以下の構造：

【化４】



(A)

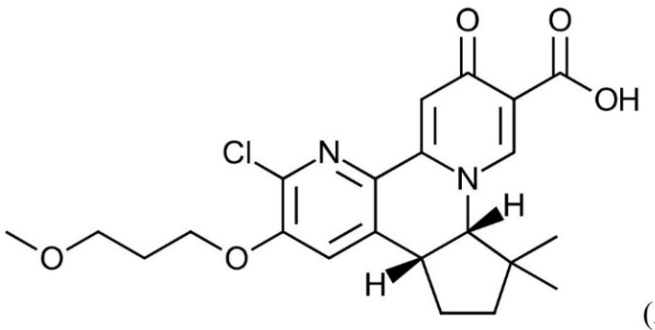
を有する化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩と共に投与される、前記使用。

【請求項１７】

ヒトにおけるＢ型慢性肝炎の処置のための医薬の製造における、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩および一本鎖修飾オリゴヌクレオチドの組合せ物の使用であって、

前記化合物Ａは、以下の構造：

【化５】



(A)

を有し、

前記一本鎖修飾オリゴヌクレオチドは、２０個の連結されたヌクレオシドを含み、配列番号１の核酸塩基配列を有し、かつ、

１０個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント、

５個の連結されたヌクレオシドからなる５’ウイングセグメント、および、

５個の連結されたヌクレオシドからなる３’ウイングセグメント

を含み、

前記ギャップセグメントは、前記５’ウイングセグメントと前記３’ウイングセグメントとの間に位置し、

各ウイングセグメントの各ヌクレオシドは、２’－Ｏ－メトキシエチル糖を含み、

各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエート結合であり、

各シトシンは、５－メチルシトシンである、前記使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本開示は、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）感染症を処置するための方法に関する。本方法は、それを必要とする対象に、ＲＮＡポリメラーゼ結合ドメイン（RNA polymerase associated domain）含有タンパク質５および７（ＰＡＰＤ５／７）阻害剤を投与する工程と、修飾アンチセンスオリゴヌクレオチド（ＡＳＯ）を投与する工程とを含む。

【背景技術】

【０００２】

Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）は、厳密な肝臓指向性の二本鎖ＤＮＡ含有ウイルスである。ＤＮＡは遺伝物質であるが、複製サイクルは、プレゲノムＲＮＡをＤＮＡにコピーする

逆転写工程を伴う。ＨＢＶによる一次感染は、臓器炎症、発熱、黄疸、および血中の肝臓トランスアミナーゼの増加という症状を伴って、急性肝炎を引き起こす。ウイルス感染に打ち勝つことができない患者は、長年にわたって慢性的な疾患の進行を患い、肝硬変または肝臓がんの発生の危険性が増大する。

【０００３】

ＨＢＶ感染は、以下の２つの異なる粒子の産生をもたらす：１）ＨＢＶコア抗原タンパク質（ＨＢｃＡｇ）からアセンブルされたウイルスカプシドを含み、Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）で覆われ、細胞に再感染することができる、ＨＢＶウイルスそれ自体（またはデーン粒子）、ならびに２）脂質、コレステロール、コレステロールエステル、ならびに小型および中型の非感染性のＢ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）から構成される高密度リポタンパク質様粒子である、サブウイルス粒子（またはＳＶＰ）。産生された各ウイルス粒子につき、１，０００～１０，０００個のＳＶＰが血中に放出される。したがって、ＳＶＰ（およびそれが保有するＨＢｓＡｇタンパク質）は、血中のウイルスタンパク質の圧倒的大多数を占める。ＨＢＶ感染細胞は、ＨＢＶｅ抗原（ＨＢｅＡｇ）と呼ばれる、プレコアタンパク質の可溶性タンパク質分解産物も分泌する。

【０００４】

米国肝臓病学会（ＡＡＳＬＤ）および欧州肝臓学会（ＥＡＳＬ）によって現在推奨される、慢性のＨＢＶ感染症のための療法は、インターフェロンアルファ（ＩＮＦα）、ペグ化インターフェロンアルファ－２ａ（Ｐｅｇ－ＩＦＮ２α）、エンテカビル、およびテノホビルを含む。しかし、典型的なインターフェロン療法は４８週間であり、重大で不快な副作用をもたらし、ＨＢｅＡｇのセロコンバージョンは、療法が中止されてから２４週後で、わずか２７～３６％の範囲である。ＨＢｓＡｇのセロコンバージョンはさらに低く、処置中止の直後に３％しか観察されず、５年後には１２％を超えるまで増加する。

【０００５】

ヌクレオシドおよびヌクレオチド療法、エンテカビルおよびテノホビルは、ウイルス負荷を低減させるのに成功したが、ＨＢｅＡｇのセロコンバージョン率およびＨＢｓＡｇの消失率は、ＩＦＮα療法を使用して得られるものよりもさらに低い。ラミブジン（３ＴＣ）、テルビブジン（ＬｄＴ）およびアデホビルを含めて、他の同様の療法も使用されるが、ヌクレオシド／ヌクレオチド療法では、一般に、耐性の出現が治療効果を制限する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

したがって、新しい抗ＨＢＶ療法、より詳細にはＨＢｅＡｇおよび／またはＨＢｓＡｇセロコンバージョン率を増加させることができる療法を発見および開発する必要がある。

【課題を解決するための手段】

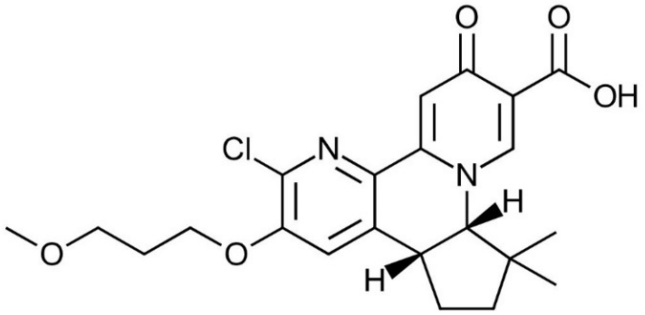
【０００７】

一態様において、本開示は、それを必要とする対象においてＢ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）感染症を処置するための方法であって、

方法は、

以下の構造：

【化１】



を有する治療有効量の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を対象に投与する工程と、
５’－ＧＣＡＧＡＧＧＴＧＡＡＧＣＧＡＡＧＴＧＣ－３’（配列番号１）の核酸塩基配列を有する２０個の連結されたヌクレオシドを含む治療有効量の一本鎖修飾オリゴヌクレオチドを対象に投与する工程と
を含み、
一本鎖修飾オリゴヌクレオチドは、
１０個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント、
５個の連結されたヌクレオシドからなる５’ウイングセグメント、および、
５個の連結されたヌクレオシドからなる３’ウイングセグメント
を含み、
ギャップセグメントは、５’ウイングセグメントと３’ウイングセグメントとの間に位置し、
各ウイングセグメントの各ヌクレオシドは、２’－Ｏ－メトキシエチル糖を含み、
各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエート結合であり、
各シトシンは、５－メチルシトシンである、方法（図１参照）を提供する。

【０００８】

本明細書に記載の化合物Ａは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるＷＯ２０１９／０６９２９３に化合物番号２２０として開示されるＰＡＰＤ５／７阻害剤である。

【０００９】

本明細書に記載の一本鎖修飾オリゴヌクレオチドは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるＷＯ２０１２／１４５６９７に開示されているアンチセンスオリゴヌクレオチド（ＡＳＯ）である。一実施形態において、ＡＳＯは、ＷＯ２０１２／１４５６９７に開示されている化合物ＩＳＩＳ番号５０５３５８であり、これは、ベピロビルセン（bepirovirsen）とも称される。

【００１０】

一実施形態において、本開示は、それを必要とするヒトにおいてＢ型慢性肝炎（ＣＨＢ）を処置するための方法であって、治療有効量の化合物Ａおよび治療有効量のベピロビルセンを対象に投与する工程を含む方法を提供する。

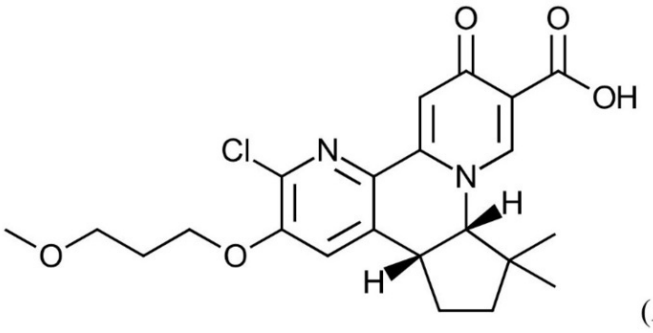
【００１１】

別の態様において、本開示は、それを必要とする対象において血清ＨＢｓＡｇレベルを低減させるための方法であって、治療有効量の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を対象に投与する工程と、治療有効量の本明細書に記載の一本鎖修飾オリゴヌクレオチドを対象に投与する工程とを含む方法を提供する。

【００１２】

別の態様において、本開示は、それを必要とする対象において血清ＨＢＶ　ＤＮＡレベルを低減させるための方法であって、治療有効量の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を対象に投与する工程と、治療有効量の本明細書に記載の一本鎖修飾オリゴヌクレオ

チドを対象に投与する工程とを含む方法を提供する。
【００１３】
別の態様において、Ｂ型慢性肝炎の処置で使用するための組合せ物であって、
組合せ物は、
以下の構造：
【化２】



(A)

を有する化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩と、
配列番号１の核酸塩基配列を有する２０個の連結されたヌクレオシドを含む一本鎖修飾オリゴヌクレオチドと
を含み、
一本鎖修飾オリゴヌクレオチドは、
１０個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント、
５個の連結されたヌクレオシドからなる５’ウイングセグメント、および、
５個の連結されたヌクレオシドからなる３’ウイングセグメント
を含み、
ギャップセグメントは、５’ウイングセグメントと３’ウイングセグメントとの間に位置し、
各ウイングセグメントの各ヌクレオシドは、２’－Ｏ－メトキシエチル糖を含み、
各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエート結合であり、
各シトシンは、５－メチルシトシンである、組合せ物が提供される。
【００１４】
一実施形態において、組合せ物は、対象においてＢ型慢性肝炎を処置する方法であって、化合物Ａおよび一本鎖修飾オリゴヌクレオチドを対象に同時に投与する工程を含む方法で使用するためのものである。
【００１５】
一実施形態において、組合せ物は、それを必要とするヒトにおいてＢ型慢性肝炎（ＣＨＢ）を処置する方法であって、治療有効量の化合物Ａおよび治療有効量のベピロビルセンを対象に投与する工程を含む方法で使用するためのものである。
【００１６】
別の実施形態において、組合せ物は、それを必要とする対象において血清ＨＢｓＡｇレベルを低減させる方法であって、治療有効量の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を対象に投与する工程と、治療有効量の本明細書に記載の一本鎖修飾オリゴヌクレオチドを対象に投与する工程とを含む方法で使用するためのものである。
【００１７】
さらなる実施形態において、組合せ物は、それを必要とする対象において血清ＨＢＶＤＮＡレベルを低減させる方法であって、治療有効量の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を対象に投与する工程と、治療有効量の本明細書に記載の一本鎖修飾オリゴヌクレオチドを対象に投与する工程とを含む方法で使用するためのものである。
【図面の簡単な説明】

【００１８】
【図１】図１は、キメラ２’－ＭＯＥホスホロチオエートオリゴヌクレオチド（ＭＯＥギャップマー）の構造を示す図である。
【図２】図２は、化合物ＡおよびＲＧ７８３４についての生化学的なアッセイにおけるＰＡＰＤ５およびＰＡＰＤ７の酵素活性を示す図である。
【図３】図３は、ＡＡＶ－ＨＢＶマウスにおける、化合物Ａを用いた単独処置のＨＢｓＡｇレベルに対する効果を示す図である。
【図４】図４は、ＡＡＶ－ＨＢＶマウスにおける、化合物Ａおよびベピロビルセンを用いた併用処置のＨＢｓＡｇレベルに対する効果を示す図である。
【図５】図５は、ＡＡＶ－ＨＢＶマウスにおける、化合物Ａおよびベピロビルセンを用いた連続的処置のＨＢｓＡｇレベルに対する効果を示す図である。
【発明を実施するための形態】
【００１９】
定義
別段規定されない限り、本明細書で使用するすべての技術用語および科学用語は、当業者によって通常理解されるものと同じ意味を有する。例えば、本明細書で使用されるある特定の用語は、「Ａ ｍｕｌｔｉｌｉｎｇｕａｌ ｇｌｏｓｓａｒｙ ｏｆ ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｃａｌ ｔｅｒｍｓ：（ＩＵＰＡＣ Ｒｅｃｏｍｍｅｎｄａｔｉｏｎｓ）」，Ｌｅｕｅｎｂｅｒｇｅｒ，Ｈ．Ｇ．Ｗ，Ｎａｇｅｌ，ＢおよびＫｌｂｌ，Ｈ．編（１９９５），Ｈｅｌｖｅｔｉｃａ Ｃｈｉｍｉｃａ Ａｃｔａ，ＣＨ－４０１０ Ｂａｓｅｌ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ）に記載されているように定義される。
【００２０】
本明細書およびそれに続く特許請求の範囲全体にわたって、文脈上別段必要でない限り、単語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」および変形、例えば、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」および「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」は、記載される要素、整数もしくは工程、または一群の要素、整数もしくは工程の包含を意味するが、任意の他の要素、整数もしくは工程、または一群の要素、整数または工程の排除を意味するものではないと理解される。
【００２１】
別段指示がない限り、以下の用語は以下の意味を有する。
【００２２】
「２’－Ｏ－メトキシエチル」（同様に、２’－ＭＯＥおよび２’－Ｏ（ＣＨ$_2$－ＯＣＨ$_3$）は、フラノース環の２’位のＯ－メトキシ－エチル修飾を指す。２’－Ｏ－メトキシエチル修飾糖は修飾糖である。
【００２３】
「２’－Ｏ－メトキシエチルヌクレオシド」（同様に２’－ＭＯＥヌクレオシド）は、２’－Ｏ－メトキシエチル修飾糖部分を含むヌクレオシドを指す。
【００２４】
「５－メチルシトシン」は、５位に結合したメチル基で修飾されたシトシンを指す。５－メチルシトシンは修飾核酸塩基である。
【００２５】
「約」は、本明細書で使用される場合、それが修飾する数値を限定し、そのような値を誤差範囲内の変数として示すことが意図される。データのチャートまたは表に与えられた平均値に対して特定の誤差範囲（例えば、標準偏差）が記載されていない場合、用語「約」は、記載された値の±１０％を包含する範囲が、記載された範囲とともに含まれることを意味すると理解されるべきある。
【００２６】
「医薬品原薬（ａｃｔｉｖｅ ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ ａｇｅｎｔ）」は、対象に投与される場合に治療的利益をもたらす、医薬組成物中の１種または複数の物質を指す。例えば、いくつかの実施形態において、ＨＢＶを標的にするアンチセンスオリゴヌクレオチドは医薬品原薬である。いくつかの実施形態において、ＰＡＰＤ５／７阻害剤は医薬品原薬である。

【００２７】
「同時に投与される」（または併用投与）は、投与された第１の医薬品原薬が、第２の医薬品原薬が投与されるときに治療有効量で依然として対象中に存在するようないずれかの形で、ある期間に２つの医薬品原薬を対象に共投与することを指す。同時投与は、両方の薬剤が、単一の医薬組成物中で、同じ剤形中で、または同じ投与経路によって、投与されることを必要としない。両方の薬剤の効果はある期間にわたって重複している可能性があり、同一の範囲である必要はない。
【００２８】
「連続して投与される」は、投与された第１の医薬品原薬が、第２の医薬品原薬が投与されるときには治療有効量で対象中に存在しないように、第１の医薬品原薬を投与して相当の時間が経ってから第２の医薬品原薬を投与することを指す。２つの連続的な投与の間の期間は、１週間～２４週間、例えば、２週間～１２週間、例えば、１週間、２週間、４週間、６週間、８週間、１０週間または１２週間であり得る。
【００２９】
「動物」は、ヒトまたは非ヒト動物、例えば、限定されないが、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタおよび非ヒト霊長類、例えば、限定されないが、サルおよびチンパンジーを指す。
【００３０】
「アンチセンス化合物」は、水素結合を介して標的核酸へのハイブリダイゼーションを起こすことができるオリゴマー化合物を指す。アンチセンス化合物の例は、一本鎖および二本鎖の化合物、例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ｓｉＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、ｓｎｏＲＮＡ、ｍｉＲＮＡおよびサテライトリピートを含む。
【００３１】
「アンチセンスオリゴヌクレオチド」は、標的核酸の対応する領域またはセグメントへのハイブリダイゼーションを可能にする核酸塩基配列を有する一本鎖オリゴヌクレオチドを指す。
【００３２】
「化学的に異なる領域」は、同じアンチセンス化合物の別の領域と何らかの点で化学的に違う、アンチセンス化合物の領域を指す。例えば、２’－Ｏ－メトキシエチルヌクレオシド又は２’－Ｏ－メトキシエチルヌクレオチド（２’-O-methoxyethyl nucleos(t)ide）を有する領域は、２’－Ｏ－メトキシエチル修飾がないヌクレオシド又はヌクレオチド（nucleos(t)ide）を有する領域と化学的に異なる。
【００３３】
「キメラアンチセンス化合物」は、少なくとも２つの化学的に異なる領域を有し、各領域が複数のサブユニットを有するアンチセンス化合物を指す。
【００３４】
「Ｂ型慢性肝炎（ＣＨＢ）感染症」は、初期に急性感染症を罹患するが、次いで、感染症を撃退することができない場合に生じる。出生時に感染した乳児の約９０％は、慢性疾患に進行する。しかし、年を取るにしたがって、慢性の感染症の危険性は低下し、その結果、小児時に感染した人々の２０％～５０％および成人時に感染した人々の１０％未満が急性から慢性の感染症に進行する。
【００３５】
「デオキシリボヌクレオシド」は、ヌクレオシドの糖部分の２’位に水素を有するヌクレオシドを指す。デオキシリボヌクレオシドは、様々な置換基のうちのいずれかで改変され得る。
【００３６】
「用量」は、単回投与における、または、指定された期間における、提供される医薬品の指定された分量を指す。ある特定の実施形態において、用量は、２回以上のボーラス、錠剤または注射で投与され得る。例えば、ある特定の実施形態において、皮下投与が所望される場合、所望の用量は、単回注射に容易に収容されない体積を必要とする。そのよう

な実施形態において、所望の用量を達成するために、２回以上の注射が使用され得る。ある特定の実施形態において、個体において注射部位反応を最小限にするために、用量は２回以上の注射で投与され得る。

【００３７】

「投与レジメン」は、１または２以上の所望の効果を達成するように設計された用量の組合せである。

【００３８】

「継続期間」は、活性または事象が続く間の期間を指す。ある特定の実施形態において、処置の継続期間は、医薬品の用量が投与される間の期間である。

【００３９】

活性をモジュレートする、または、状態を処置もしくは予防するという文脈における「有効量」は、単回用量において、または、シリーズの一部として、そのようなモジュレーション、処置または予防を必要とする対象に投与される活性成分の量であって、その活性のモジュレーションに有効な、または、その状態の処置もしくは予防もしくは改善に有効な活性成分の量の投与を指す。

【００４０】

「ギャップマー」は、ＲＮａｓｅ　Ｈの切断をサポートする複数のヌクレオシドを有する内部領域が外部領域間に位置し、内部領域を含むヌクレオシドが、外部領域を含むヌクレオシドと化学的に異なる、キメラアンチセンス化合物を指す。内部領域は、「ギャップ」、「ギャップ領域」または「ギャップセグメント」と称され得、外部領域は、「ウイング」、「ウイング領域」、または「ウイングセグメント」と称され得る。

【００４１】

「ＨＢＶ」は、ヒトＢ型肝炎ウイルスを含めた哺乳動物Ｂ型肝炎ウイルスを指す。本用語は、Ｂ型肝炎ウイルス、特にヒトＢ型肝炎ウイルスの地理的遺伝子型、およびＢ型肝炎ウイルスの地理的遺伝子型の変異体系統を包含する。ＨＢＶのヒト地理的遺伝子型は、遺伝子型：Ａ（北西ヨーロッパ、北アメリカ、中央アメリカ）；Ｂ（インドネシア、中国、ベトナム）；Ｃ（東アジア、韓国、中国、日本、ポリネシア、ベトナム）；Ｄ（地中海地域、中東、インド）；Ｅ（アフリカ）；Ｆ（ネイティブアメリカン、ポリネシア）；Ｇ（米国、フランス）；およびＨ（中央アメリカ）を含む。

【００４２】

「ＨＢＶ抗原」は、コアタンパク質、例えば、「Ｂ型肝炎コア抗原（hepatitis B core antigen）」または「ＨＢｃＡｇ」、「Ｂ型肝炎ｅ抗原（hepatitis B E antigen）」または「ＨＢｅＡｇ」、および、外被タンパク質、例えば、「ＨＢＶ表面抗原（HBV surface antigen）」または「ＨＢｓＡｇ」を含めて、任意のＢ型肝炎ウイルス抗原またはタンパク質を指す。

【００４３】

「Ｂ型肝炎ｅ抗原」または「ＨＢｅＡｇ」は、ＨＢＶコアタンパク質の分泌性非粒子形態である。ＨＢＶ抗原ＨＢｅＡｇおよびＨＢｃＡｇは一次アミノ酸配列が共通であるので、Ｔ細胞レベルで交差反応性を示す。ＨＢｅＡｇはウイルスの構築または複製に必要とされないが、研究は、これは慢性感染を確立するのに必要とされ得ることを示唆する。

【００４４】

「ＨＢＶ表面抗原」または「ＨＢｓＡｇ」は、感染性ＨＢＶウイルス粒子（デーン粒子）の外被タンパク質であるが、これはまた、ＨＢＶウイルス粒子よりも血清レベルが１０００倍高い非感染性サブウイルス粒子（ＳＶＰ）として分泌される。感染した人間または動物におけるＨＢｓＡｇの血清レベルは、１０００μｇ／ｍＬほどの高さである（ＫａｎｎおよびＧｅｈｒｌｉｃｈ（１９９８）Ｔｏｐｌｅｙ　＆　Ｗｉｌｓｏｎ’ｓ　Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌｏｇｙ　ａｎｄ　Ｍｉｃｒｏｂｉａｌ　Ｉｎｆｅｃｔｉｏｎｓ，第９版７４５）。

【００４５】

「Ｂ型肝炎関連状態」または「ＨＢＶ関連状態」は、Ｂ型肝炎の感染、曝露または疾病によって悪化させられる、これらによって引き起こされる、これらに関係している、これ

らに関連する、または、これらに起因する、任意の疾患、生物学的状態、医学的状態または事象を指す。Ｂ型肝炎関連状態という用語は、Ｂ型肝炎ウイルス、Ｂ型肝炎ウイルス抗原の存在に対する陽性試験結果またはＢ型肝炎ウイルス抗原に対して特異的な抗体の存在に対する陽性試験結果と相まって、慢性のＨＢＶ感染症、炎症、線維症、硬変、肝臓がん、血清肝炎、黄疸、肝炎、肝線維症、肝不全、びまん性肝細胞炎症性疾患、血球貪食症候群、ＨＢＶウイルス血症、移植に関係している肝疾患、および、以下のいずれかまたはすべてを含み得る症状を有する状態を含む：インフルエンザ様疾病、衰弱、痛み、頭痛、発熱、食欲不振、下痢、悪心および嘔吐、体の肝臓領域にわたる疼痛、粘土色または灰色の便、体中のかゆみ、ならびに暗色の尿。

【００４６】

「誘導する」、「阻害する」、「増強する」、「上昇させる」、「増加する」、「減少する」などは、一般に、２つの状態の量的な差を示す。そのような用語は、２つの状態の間の統計的に有意な差を指すことができる。例えば、「ＨＢＶの活性または発現を阻害するのに有効な量」は、未処理細胞におけるＨＢＶの活性または発現のレベルと量的に異なり、統計的に有意であり得る、処理細胞におけるＨＢＶの活性または発現のレベルを指す。そのような用語は、例えば、発現のレベルおよび活性のレベルに適用される。

【００４７】

「ヌクレオシド間結合」は、ヌクレオシド間の化学結合を指す。ホスホジエステルおよびホスホロチオエートはヌクレオシド間結合の例である。

【００４８】

「連結されたヌクレオシド」は、ヌクレオシド間結合によって互いに連結された、隣接するヌクレオシドを指す。

【００４９】

「修飾ヌクレオシド間結合」は、天然に存在するヌクレオシド間結合（すなわち、ホスホジエステルヌクレオシド間結合）からの置換または任意の変化、例えば、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を指す。

【００５０】

「修飾核酸塩基」は、アデニン、シトシン、グアニン、チミジンおよびウラシル以外の任意の核酸塩基を指す。「非修飾核酸塩基」は、プリン塩基のアデニン（Ａ）およびグアニン（Ｇ）ならびにピリミジン塩基のチミン（Ｔ）、シトシン（Ｃ）およびウラシル（Ｕ）を指す。修飾核酸塩基はメチル－シトシンを含む。

【００５１】

「修飾ヌクレオシド」は、修飾糖部分および／または修飾核酸塩基を独立に有するヌクレオシドを指す。

【００５２】

「修飾ヌクレオチド」は、修飾糖部分、修飾ヌクレオシド間結合および／または修飾核酸塩基を独立に有するヌクレオチドを指す。

【００５３】

「修飾オリゴヌクレオチド」は、少なくとも１つの修飾ヌクレオシド間結合、修飾糖および／または修飾核酸塩基を含むオリゴヌクレオチドを指す。本開示のいくつかの実施形態によれば、修飾オリゴヌクレオチドは、外部領域の間、例えば、２つの外部領域、例えば、５’外部領域と３’外部領域との間に位置する、ＲＮａｓｅ　Ｈの切断をサポートする複数のヌクレオシドを有する内部領域を含み、各外部領域が、１または２以上のヌクレオシドを有し、内部領域に含まれるヌクレオシドは、外部領域に含まれるヌクレオシドと化学的に異なる、キメラアンチセンス化合物であってもよい。修飾オリゴヌクレオチドは、遊離酸もしくはその薬学的に許容される塩（例えば、ナトリウム塩）またはそれらの混合物の形態であり得る。

【００５４】

「核酸」は、モノマーヌクレオチドからなる分子を指す。核酸は、限定されないが、リボ核酸（ＲＮＡ）、デオキシリボ核酸（ＤＮＡ）、一本鎖核酸、二本鎖核酸、短鎖干渉リ

ボ核酸（ｓｉＲＮＡ）およびマイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）を含む。核酸は、限定されないが、修飾および／または非修飾ヌクレオチドを含むことができる。

【００５５】

「核酸塩基」は、別の核酸の塩基と対形成することができる複素環部分を指す。

【００５６】

「核酸塩基配列」は、任意の糖、結合および／または核酸塩基修飾と無関係に、連続的な核酸塩基の順序を指す。

【００５７】

「オリゴヌクレオチド」は、それぞれが、互いに独立して、修飾されていても修飾されていなくてもよい、連結されたヌクレオシドのポリマーを指す。

【００５８】

「薬学的に許容される塩」は、化合物の生理的および薬学的に許容される塩、すなわち、親活性成分の所望の生物活性を保持し、望まれない毒性効果をそれに与えない塩を指す。

【００５９】

「医薬品」は、対象に投与される場合に治療的利益をもたらす物質を指す。例えば、ＰＡＰＤ５／７阻害剤および／またはＨＢＶ　ＲＮＡを標的にするアンチセンスオリゴヌクレオチドは医薬品である。

【００６０】

「ホスホロチオエート結合」は、ホスホジエステル結合が、非架橋酸素原子のうちの１つの原子を硫黄原子と置き換えることによって修飾されている、ヌクレオシド間の結合を指す。ホスホロチオエート結合は修飾ヌクレオシド間結合である。

【００６１】

「領域」は、例えば、少なくとも１つの特定可能な構造、機能または特徴を有する核酸の一部と定義される。

【００６２】

「セグメント」は、例えば核酸内の、より小さな領域または核酸内の領域のサブ部分を指すことができる。

【００６３】

「血清クリアランス」は、ＣＨＢ患者における定量下限未満（すなわち＜ＬＬＯＱ）のＨＢｓＡｇおよび／またはＨＢＶ　ＤＮＡレベルを指す。ヒト試料の試験では、ＣＯＢＡＳ　ＨＢｓＡｇ　ｑｕａｎｔ　ＩＩ（Ｒｏｃｈｅ）でサンドイッチイムノアッセイによって血清ＨＢｓＡｇレベルが測定される場合、ＬＬＯＱは０．０５ＩＵ／ｍＬである。ヒト試料の試験では、ＣＯＢＡＳ　Ａｍｐｌｉｐｒｅｐ／ＣＯＢＡＳ　Ｔａｑｍａｎ　ＨＢＶ　ｔｅｓｔ　ｖ．２．０（Ｒｏｃｈｅ）で血清ＨＢＶ　ＤＮＡレベルが測定される場合、ＬＬＯＱは２０ＩＵ／ｍＬである。

【００６４】

「対象」は、処置または療法のために選択されるヒトまたは非ヒト動物を指す。一実施形態において、対象はヒトである。

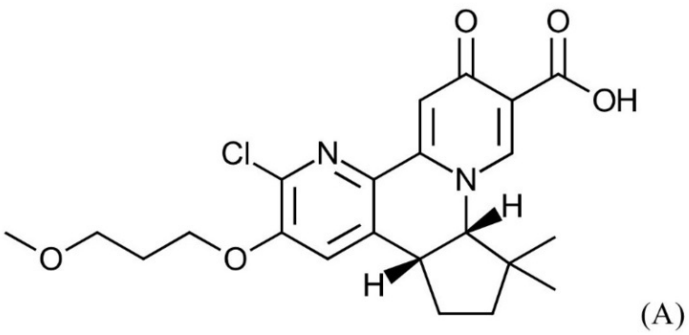
【００６５】

「治療有効量」は、単独で、または、医薬組成物の一部として、および、単回用量において、または、一連の用量の一部として、対象に投与される薬剤の量であって、対象に投与される場合に、疾患または状態の任意の症状、態様または特徴に対する任意の検出可能な正の効果を有し得る薬剤の量の投与を指す。

【００６６】

「処置」は、疾患または状態の変化または改善に影響を及ぼすように、組成物を対象に投与することを指す。用語「処置する」は、Ｂ型慢性肝炎感染症との関連において本明細書で使用される場合、ＣＨＢの症状を低減させる、ＣＨＢの進行を予防する、またはＣＨＢの１もしくは２以上の検出可能なマーカーのレベルを低減させることを意図した、適切な組成物の投与を指す。

【００６７】
方法
本開示は、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）感染症を処置するための方法を提供する。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ感染症はＢ型慢性肝炎（ＣＨＢ）である。
【００６８】
いくつかの実施形態において、それを必要とする対象においてＨＢＶ感染症を処置するための方法は、治療有効量のＰＡＰＤ５／７阻害剤およびアンチセンスオリゴヌクレオチドを対象に投与する工程を含む。
【００６９】
いくつかの実施形態において、それを必要とする対象においてＨＢＶ感染症を処置するための方法は、以下の構造：
【化３】



(A)

を有する治療有効量の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を対象に投与する工程を含む。
【００７０】
別の実施形態において、方法は、
治療有効量の化合物Ａを対象に投与する工程と、
２０個の連結されたヌクレオシドを含み、核酸塩基配列：
５’－ＧＣＡＧＡＧＧＴＧＡＡＧＣＧＡＡＧＴＧＣ－３’（配列番号１）
を有する一本鎖修飾オリゴヌクレオチドを対象に投与する工程と
を含み、
一本鎖修飾オリゴヌクレオチドは、
１０個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント、
５個の連結されたヌクレオシドからなる５’ウイングセグメント、および、
５個の連結されたヌクレオシドからなる３’ウイングセグメント
を含み、
ギャップセグメントは、５’ウイングセグメントと３’ウイングセグメントとの間に位置し、
各ウイングセグメントの各ヌクレオシドは、２’－Ｏ－メトキシエチル糖を含み、
各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエート結合であり、
各シトシンは、５－メチルシトシンである。
【００７１】
一実施形態において、化合物Ａは、遊離酸として投与される。別の実施形態において、化合物Ａは、その薬学的に許容される塩として投与される。
【００７２】
いくつかの実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、２０個の連結されたヌクレオシドからなり、配列番号１の核酸塩基配列を有する。いくつかの実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、ベピロビルセンである。いくつかの実施形態において、ベピロビルセンは、遊離酸、その薬学的に許容される塩（例えば、ナトリウム塩）またはこれら

の組合せとして投与される。いくつかの実施形態において、ベピロビルセンは、遊離酸として投与される。いくつかの実施形態において、ベピロビルセンは、その薬学的に許容される塩（例えば、ナトリウム塩）として投与される。いくつかの実施形態において、ベピロビルセンは、遊離酸とナトリウム塩との組合せとして投与される。

【００７３】

いくつかの実施形態において、それを必要とする対象においてＨＢＶ感染症を処置するための方法は、治療有効量の化合物Ａおよび治療有効量のベピロビルセンを対象に投与する工程を含む。ベピロビルセンの治療有効量は、ベピロビルセン遊離酸の量に基づいて計算される。対象は、ヒトであり得る。

【００７４】

一実施形態において、本開示は、それを必要とするヒトにおいてＢ型慢性肝炎（ＣＨＢ）を処置するための方法であって、治療有効量の化合物Ａおよび治療有効量のベピロビルセンを対象に投与する工程を含む方法を提供する。

【００７５】

一実施形態において、対象は、安定なヌクレオシド又はヌクレオチド類似体（nucleos(t)ide analogue：ＮＡ）療法（例えば、テノホビルジソプロキシル（tenofovir disoproxil）、テノホビルアラフェナミド（tenofovir alafenamide）またはエンテカビル（entecavir））中である。「安定な」は、処置より前に少なくとも６カ月間にわたってヌクレオシド又はヌクレオチドレジメン（nucleos(t)ide regimen）に変更がなく、処置の継続期間にわたってレジメンに計画された変更がないと定義される。いくつかの実施形態において、ＮＡ療法は、ラミブジン（lamivudine）、アデホビル（adefovir）、アデホビルジピボキシル（adefovir dipivoxil）、テルビブジン（telbivudine）、エンテカビル（entecavir）、テノホビル（tenofovir）、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（tenofovir disoproxil fumarate：ＴＤＦ）もしくはテノホビルアラフェナミド（tenofovir alafenamide：ＴＡＦ）またはそれらの薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態において、ＮＡ療法は、エンテカビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩またはテノホビルアラフェナミドである。いくつかの実施形態において、ＮＡ療法は、エンテカビルである。いくつかの実施形態において、ＮＡ療法は、テノホビルである。いくつかの実施形態において、ＮＡ療法は、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩である。いくつかの実施形態において、ＮＡ療法は、テノホビルアラフェナミドである。

【００７６】

別の実施形態において、対象は、ＮＡ療法中ではない。いくつかの実施形態において、対象は、処置を受けたことがない。

【００７７】

いくつかの実施形態において、化合物Ａは、経口的に投与される。一実施形態において、化合物Ａは、カプセル剤として投与される。一実施形態において、化合物Ａは、錠剤として投与される。いくつかの実施形態において、化合物Ａは、絶食条件下で対象に投与される。いくつかの実施形態において、化合物Ａは、摂食条件下で対象に投与される。いくつかの実施形態において、化合物Ａは、１週間、２週間、３週間または４週間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、化合物Ａは、４週間、８週間、または１２週間にわたって投与される。一実施形態において、化合物Ａは、４週間にわたって投与される。

【００７８】

いくつかの実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、皮下注射によって投与される。いくつかの実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、水溶液の形態で皮下注射によって投与される。いくつかの実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、約１５０ｍｇまたは約３００ｍｇの用量で週１回投与される。一実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、約１５０ｍｇの用量で週１回投与される。別の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、約３００ｍｇの用量で週１回投与される。いくつかの実施形態に

おいて、修飾オリゴヌクレオチドは、最初の２週間の４日目および１１日目の追加の負荷用量（loading doses）と共に、毎週投与される。別の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、４日目および１１日目の追加の負荷用量と共に、約３００ｍｇの用量で週１回投与される。

【００７９】

いくつかの実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、約１２～約２４週間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、１２週間、１４週間、１６週間、１８週間、２０週間、２２週間または２４週間にわたって投与される。一実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、１２週間にわたって投与される。一実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、２４週間にわたって投与される。一実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、ベピロビルセンであり、４日目および１１日目の追加の負荷用量と共に、１２週間または２４週間にわたって投与される。

【００８０】

いくつかの実施形態において、化合物Ａおよび修飾オリゴヌクレオチドは、同時に投与される。いくつかの実施形態において、化合物Ａおよび修飾オリゴヌクレオチドは、第１の処置期間の間、同時に投与される。いくつかの実施形態において、第１の処置期間は、２～１２週間、例えば、２週間、３週間、４週間、６週間、８週間、１０週間または１２週間である。いくつかの実施形態において、第１の処置期間は、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間または１２週間である。いくつかの実施形態において、第１の処置期間は、４～１２週間である。一実施形態において、化合物Ａおよびベピロビルセンは、第１の処置期間の間（例えば、４週間、８週間または１２週間）、同時に投与される。一実施形態において、化合物Ａおよびベピロビルセンは、４週間にわたって同時に投与される。一実施形態において、化合物Ａおよびベピロビルセンは、８週間にわたって同時に投与される。一実施形態において、化合物Ａおよびベピロビルセンは、１２週間にわたって同時に投与される。

【００８１】

いくつかの実施形態において、第１の処置期間の同時投与後、修飾オリゴヌクレオチドは、第２の処置期間の間、単独で投与される。いくつかの実施形態において、第２の処置期間は、８～２０週間である。いくつかの実施形態において、第２の処置期間は、８～４８週間である。いくつかの実施形態において、第２の処置期間は、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、１３週間、１４週間、１５週間、１６週間、１７週間、１８週間、１９週間または２０週間である。一実施形態において、第２の処置期間は、８週間である。一実施形態において、第２の処置期間は、２０週間である。

【００８２】

他の実施形態において、第１の処置期間の同時投与後、化合物Ａは、第２の処置期間の間、単独で投与される。いくつかの実施形態において、第２の処置期間は、４～１２週間である。いくつかの実施形態において、第２の処置期間は、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間または１２週間である。

【００８３】

いくつかの実施形態において、化合物Ａおよび修飾オリゴヌクレオチドは、第１の処置期間の間、同時に投与され、次いで、修飾オリゴヌクレオチドは単独で、第２の処置期間の間、投与される。いくつかの実施形態において、第１の処置期間は４週間であり、第２の処置期間は８～２０週間である。いくつかの実施形態において、４週間にわたって化合物Ａおよびベピロビルセンが同時に投与され、次いで、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、１３週間、１４週間、１５週間、１６週間、１７週間、１８週間、１９週間または２０週間にわたってベピロビルセンが単独で投与される。一実施形態において、４週間にわたって化合物Ａおよびベピロビルセンが同時に投与され、次いで、８週間にわたってベピロビルセンが単独で投与される。一実施形態において、４週間にわたって化合物Ａおよびベピロビルセンが同時に投与され、次いで、２０週間にわたってベピロビルセンが単独で投与される。

【００８４】
いくつかの実施形態において、化合物Ａおよび修飾オリゴヌクレオチドは、第１の処置期間の間、同時に投与され、次いで、化合物Ａは単独で、第２の処置期間の間、投与される。いくつかの実施形態において、第１の処置期間は１２週間であり、第２の処置期間は４～１２週間である。いくつかの実施形態において、１２週間にわたって化合物Ａおよびベピロビルセンが同時に投与され、次いで、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間または１２週間にわたって化合物Ａが単独で投与される。
【００８５】
本開示は、本明細書に記載されるように対象に投与される化合物Ａおよび／または一本鎖オリゴヌクレオチドの量が治療有効量であることを提供する。いくつかの実施形態において、化合物Ａは、１日２回投与される、いくつかの実施形態において、投与される化合物Ａの量は、用量あたり約０．０２～約２０ｍｇであるか、または、用量あたり約０．０２ｍｇ、約０．０５ｍｇ、約０．１ｍｇ、約０．３ｍｇ、約０．５ｍｇ、約１ｍｇ、約３ｍｇ、約１０ｍｇもしくは約２０ｍｇであるか、または、前述の値のいずれか２つの値の範囲内（例えば、０．０２～０．０５ｍｇ、０．０２～０．１ｍｇ、０．０２～０．３ｍｇ、０．０２～１ｍｇ、０．０２～３ｍｇ、０．０２～１０ｍｇ、０．０５～０．１ｍｇ、０．０５～０．３ｍｇ、０．０５～１ｍｇ、０．０５～３ｍｇ、０．０５～１０ｍｇ、０．１～０．３ｍｇ、０．１～１ｍｇ、０．１～３ｍｇ、０．１～１０ｍｇ、０．３～１ｍｇ、０．３～３ｍｇ、０．３～１０ｍｇ、０．５～１ｍｇ、０．５～３ｍｇ、０．５～１０ｍｇ、１～３ｍｇ、１～１０ｍｇもしくは３～１０ｍｇ）である。いくつかの実施形態において、化合物Ａは、用量あたり約０．５ｍｇ、約１ｍｇ、約２ｍｇ、約３ｍｇ、約４ｍｇ、約５ｍｇ、約６ｍｇ、約７ｍｇ、約８ｍｇ、約９ｍｇまたは約１０ｍｇで、または、前述の値のいずれか２つの値の範囲内、例えば、用量あたり約０．５～約１ｍｇ、約０．５～約２ｍｇ、約１～約１０ｍｇ、約２～約６ｍｇまたは約３～約５ｍｇで投与される。いくつかの実施形態において、化合物Ａは、用量あたり約０．５ｍｇ、約１ｍｇ、約３ｍｇまたは約１０ｍｇで投与される。いくつかの実施形態において、化合物Ａは、用量あたり約０．５ｍｇで投与される。いくつかの実施形態において、化合物Ａは、用量あたり約１ｍｇで投与される。いくつかの実施形態において、化合物Ａは、用量あたり約３ｍｇで投与される。
【００８６】
いくつかの実施形態において、化合物Ａは、約１～約１０ｍｇまたは約１～約２０ｍｇの用量で１日２回投与される。いくつかの実施形態において、化合物Ａは、約３ｍｇの用量で１日２回投与される。いくつかの実施形態において、化合物Ａは、約０．５ｍｇまたは約１ｍｇの用量で１日２回投与される。いくつかの実施形態において、化合物Ａは、約０．５ｍｇの用量で１日２回投与される。いくつかの実施形態において、化合物Ａは、約１ｍｇの用量で１日２回投与される。
【００８７】
ある特定の実施形態において、化合物Ａおよび修飾オリゴヌクレオチドの投与は、血中のＨＢＶ　ＲＮＡレベル、ＨＢＶ　ＤＮＡレベル、ＨＢＶタンパク質レベル、ＨＢｓＡｇレベルまたはＨＢｅＡｇレベルを少なくとも１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５または９９％低下させる。いくつかの実施形態において、化合物Ａおよびベピロビルセンの投与は、血清ＨＢＶＤＮＡレベルおよび／または血清ＨＢｓＡｇレベルを少なくとも１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５または９９％低下させる。
【００８８】
いくつかの実施形態において、Ｂ型肝炎ウイルス感染症は、ヒト地理的遺伝子型：Ａ（北西ヨーロッパ、北アメリカ、中央アメリカ）；Ｂ（インドネシア、中国、ベトナム）；Ｃ（東アジア、韓国、中国、日本、ポリネシア、ベトナム）；Ｄ（地中海地域、中東、インド）；Ｅ（アフリカ）；Ｆ（ネイティブアメリカン、ポリネシア）；Ｇ（米国、フラン

ス）；またはＨ（中央アメリカ）のうちのいずれかによって引き起こされる。いくつかの実施形態において、対象は、Ｂ型慢性肝炎（ＣＨＢ）を有する。

【００８９】

いくつかの実施形態において、対象は、処置の終了時にＢ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）の血清クリアランスを達成する。いくつかの実施形態において、対象は、処置の終了から２４週間後において、ＨＢｓＡｇの血清クリアランスを維持する。「処置の終了」は、本明細書に記載の方法についての化合物Ａの最終用量または修飾オリゴヌクレオチドの最終用量のどちらか遅い方の投与を指す。

【００９０】

いくつかの実施形態において、対象は、処置の終了時にＨＢＶ　ＤＮＡの血清クリアランスを達成する。いくつかの実施形態において、対象は、処置の終了から２４週間後において、ＨＢＶ　ＤＮＡの血清クリアランスを維持する。

【００９１】

いくつかの実施形態において、対象は、処置の終了時にＨＢｓＡｇの血清クリアランスを達成する。いくつかの実施形態において、対象は、処置の終了から２４週間後において、ＨＢｓＡｇの血清クリアランスを維持する。

【００９２】

いくつかの実施形態において、対象は、処置の終了時にＨＢｓＡｇおよびＨＢＶ　ＤＮＡの血清クリアランスを達成する。いくつかの実施形態において、対象は、処置の終了から２４週間後において、ＨＢｓＡｇおよびＨＢＶ ＤＮＡの血清クリアランスを維持する。

【００９３】

本明細書に記載の方法は、単独療法（化合物Ａまたはベピロビルセン）を受ける対象と比較して、組合せ療法（化合物Ａおよびベピロビルセン）を受ける対象により高い応答率を提供して、処置の終了時に、または処置の終了から２４週間後において、ＨＢＶ　ＤＮＡの血清クリアランスを達成する。いくつかの実施形態において、組合せ療法を受ける対象に対する応答率は、単独療法を受ける対象よりも少なくとも５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１１％、１２％、１３％、１４％または１５％高い。

【００９４】

本明細書に記載の方法はまた、単独療法（化合物Ａまたはベピロビルセン）を受ける対象と比較して、組合せ療法（化合物Ａおよびベピロビルセン）を受ける対象により高い応答率を提供して、処置の終了時に、または処置の終了から２４週間後において、ＨＢｓＡｇの血清クリアランスを達成する。いくつかの実施形態において、組合せ療法を受ける対象に対する応答率は、単独療法を受ける対象よりも少なくとも５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１１％、１２％、１３％、１４％または１５％高い。

【００９５】

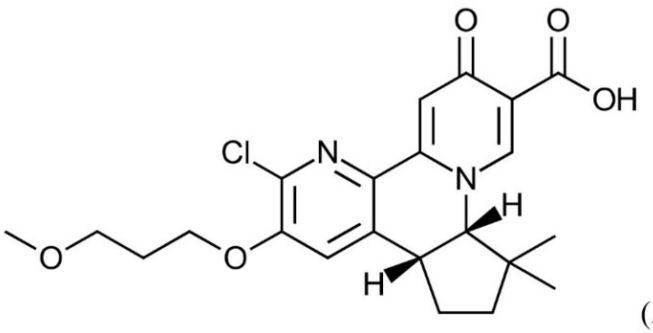
本明細書に記載の方法は、単独療法（化合物Ａまたはベピロビルセン）を受ける対象と比較して、組合せ療法（化合物Ａおよびベピロビルセン）を受ける対象により高い応答率をさらに提供して、処置の終了時にまたは処置の終了から２４週間後において、ＨＢｓＡｇおよびＨＢＶ　ＤＮＡの血清クリアランスを達成する。いくつかの実施形態において、組合せ療法を受ける対象に対する応答率は、単独療法を受ける対象よりも少なくとも５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１１％、１２％、１３％、１４％または１５％高い。

【００９６】

いくつかの実施形態において、対象は、処置の終了時に、ベースラインから少なくとも１、少なくとも１．５、少なくとも２、少なくとも２．５または少なくとも３ｌｏｇ１０ＩＵ／ｍＬのＨＢｓＡｇレベルの低減を達成する。いくつかの実施形態において、対象は、処置の終了から２４週間後において、ベースラインから少なくとも１、少なくとも１．５、少なくとも２、少なくとも２．５または少なくとも３ｌｏｇ１０ＩＵ／ｍＬのＨＢｓＡｇレベルの低減を維持する。

【００９７】

別の態様において、本開示は、ＨＢＶ感染症の処置で使用するための組合せ物であって、
組合せ物は、
以下の構造：
【化４】



(A)

を有する化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩と、
２０個の連結されたヌクレオシドを含み、配列番号１の核酸塩基配列を有する一本鎖修飾オリゴヌクレオチドと
を含み、
一本鎖修飾オリゴヌクレオチドは、
１０個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント、
５個の連結されたヌクレオシドからなる５’ウイングセグメント、および、
５個の連結されたヌクレオシドからなる３’ウイングセグメント
を含み、
ギャップセグメントは、５’ウイングセグメントと３’ウイングセグメントとの間に位置し、
各ウイングセグメントの各ヌクレオシドは、２’－Ｏ－メトキシエチル糖を含み、
各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエート結合であり、
各シトシンは、５－メチルシトシンである、組合せ物を提供する。
【００９８】
別の態様において、本開示は、ＨＢＶ感染症の処置のための医薬の製造における化合物Ａの使用であって、
化合物Ａは、一本鎖修飾オリゴヌクレオチドであって、２０個の連結されたヌクレオシドを含み、配列番号１の核酸塩基配列を有する一本鎖修飾オリゴヌクレオチドと共に投与され、
一本鎖修飾オリゴヌクレオチドは、
１０個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント、
５個の連結されたヌクレオシドからなる５’ウイングセグメント、および、
５個の連結されたヌクレオシドからなる３’ウイングセグメント
を含み、
ギャップセグメントは、５’ウイングセグメントと３’ウイングセグメントとの間に位置し、
各ウイングセグメントの各ヌクレオシドは、２’－Ｏ－メトキシエチル糖を含み、
各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエート結合であり、
各シトシンは、５－メチルシトシンである、使用に関する。
【００９９】
別の態様において、本開示は、ＨＢＶ感染症の処置のための医薬の製造における一本鎖修飾オリゴヌクレオチドの使用であって、
一本鎖修飾オリゴヌクレオチドは、２０個の連結されたヌクレオシドを含み、配列番号

１の核酸塩基配列を有し、かつ、
　１０個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント、
　５個の連結されたヌクレオシドからなる５’ウイングセグメント、および、
　５個の連結されたヌクレオシドからなる３’ウイングセグメント
を含み、
　ギャップセグメントは、５’ウイングセグメントと３’ウイングセグメントとの間に位置し、
　各ウイングセグメントの各ヌクレオシドは、２’－Ｏ－メトキシエチル糖を含み、
　各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエート結合であり、
　各シトシンは、５－メチルシトシンである、使用に関する。

【０１００】
　別の態様において、本開示は、ＨＢＶ感染症の処置のための医薬の製造における化合物Ａおよび一本鎖修飾オリゴヌクレオチドの組合せ物の使用であって、
　一本鎖修飾オリゴヌクレオチドは、２０個の連結されたヌクレオシドを含み、配列番号１の核酸塩基配列を有し、かつ、
　１０個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント、
　５個の連結されたヌクレオシドからなる５’ウイングセグメント、および、
　５個の連結されたヌクレオシドからなる３’ウイングセグメント
を含み、
　ギャップセグメントは、５’ウイングセグメントと３’ウイングセグメントとの間に位置し、
　各ウイングセグメントの各ヌクレオシドは、２’－Ｏ－メトキシエチル糖を含み、
　各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエート結合であり、
　各シトシンは、５－メチルシトシンである、使用に関する。

【０１０１】
　いくつかの実施形態において、化合物Ａおよび修飾オリゴヌクレオチド（例えば、ベピロビルセン）の組合せ物は、それを必要とするヒトにおけるＢ型慢性肝炎（ＣＨＢ）の処置で使用するためのものである。

【０１０２】
　いくつかの実施形態において、化合物Ａおよび修飾オリゴヌクレオチド（例えば、ベピロビルセン）の組合せ物は、それを必要とするヒトにおけるＣＨＢの処置のための医薬の製造で使用するためのものである。

【０１０３】
　本発明の方法との関連で上に記載される用量および投与間隔は、本発明の医学的使用にも適している。

【０１０４】
組合せ物
　本開示は、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）感染症を処置するための医薬組合せ物（pharmaceutical combination）も提供する。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ感染症はＢ型慢性肝炎（ＣＨＢ）である。以下に記載の特色に加え、本明細書に開示される組合せ物は、前述の方法のうちのいずれかにおいて使用することができる。

【０１０５】
　組合せ物は、２つの組成物：第１の医薬成分を含む第１の組成物と、第２の医薬成分を含む第２の組成物とを含む。例えば、一実施形態において、第１の組成物は、化合物ＡなどのＰＡＰＤ５／７阻害剤を含み、および／または、第２の組成物は、ベピロビルセンなどのアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。

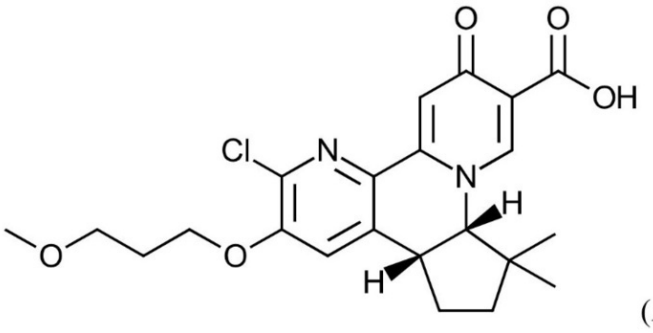
【０１０６】
　いくつかの実施形態において、組合せ物は、ＰＡＰＤ５／７阻害剤およびアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。特に、組合せ物は、ＰＡＰＤ５／７阻害剤を含む第１の組成物と、アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む第２の組成物とを含む。これらの実施形態

において、組合せ物は、それを必要とする対象におけるＨＢＶ感染症の処置で使用するためのものであってもよく、処置は、治療有効量のＰＡＰＤ５／７阻害剤およびアンチセンスオリゴヌクレオチドを対象に投与する工程を含む。

【０１０７】

いくつかの実施形態において、組合せ物は、以下の構造：

【化５】



(A)

を有する化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。

【０１０８】

別の実施形態において、組合せ物は、

化合物Ａと、

核酸塩基配列：

５’－ＧＣＡＧＡＧＧＴＧＡＡＧＣＧＡＡＧＴＧＣ－３’（配列番号１）

を有する、２０個の連結されたヌクレオシドを含む一本鎖修飾オリゴヌクレオチドと

を含み、

一本鎖修飾オリゴヌクレオチドは、

１０個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント、

５個の連結されたヌクレオシドからなる５’ウイングセグメント、および、

５個の連結されたヌクレオシドからなる３’ウイングセグメント

を含み、

ギャップセグメントは、５’ウイングセグメントと３’ウイングセグメントとの間に位置し、

各ウイングセグメントの各ヌクレオシドは、２’－Ｏ－メトキシエチル糖を含み、

各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエート結合であり、

各シトシンは、５－メチルシトシンである。

【０１０９】

一実施形態において、化合物Ａは、遊離酸である。別の実施形態において、化合物Ａは、その薬学的に許容される塩である。

【０１１０】

いくつかの実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、配列番号１の核酸塩基配列を有する２０個の連結されたヌクレオシドからなる。いくつかの実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、ベピロビルセンである。いくつかの実施形態において、ベピロビルセンは、遊離酸、その薬学的に許容される塩（例えば、ナトリウム塩）またはこれらの組合せとして投与される。いくつかの実施形態において、ベピロビルセンは、遊離酸として投与される。いくつかの実施形態において、ベピロビルセンは、その薬学的に許容される塩（例えば、ナトリウム塩）として投与される。いくつかの実施形態において、ベピロビルセンは、遊離酸とナトリウム塩との組合せとして投与される。

【０１１１】

いくつかの実施形態において、組合せ物は、それを必要とする対象においてＨＢＶ感染症を処置する方法であって、治療有効量の化合物Ａおよび治療有効量のベピロビルセンを

対象に投与する工程を含む方法で使用するためのものである。

【０１１２】

一実施形態において、本開示は、それを必要とするヒトにおいてＢ型慢性肝炎（ＣＨＢ）を処置する方法であって、治療有効量の化合物Ａおよび治療有効量のベピロビルセンをヒトに投与する工程を含む方法で使用するための組合せ物を提供する。

【０１１３】

一実施形態において、対象は、安定なヌクレオシド又はヌクレオチド類似体（ＮＡ）療法（例えば、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミド、またはエンテカビル）中である。いくつかの実施形態において、ＮＡ療法は、ラミブジン、アデホビル、アデホビルジピボキシル、テルビブジン、エンテカビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（ＴＤＦ）、テノホビルアラフェナミド（ＴＡＦ）またはそれらの薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態において、ＮＡ療法は、エンテカビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩またはテノホビルアラフェナミドである。いくつかの実施形態において、ＮＡ療法は、エンテカビルである。いくつかの実施形態において、ＮＡ療法は、テノホビルである。いくつかの実施形態において、ＮＡ療法は、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩である。いくつかの実施形態において、ＮＡ療法は、テノホビルアラフェナミドである。

【０１１４】

別の実施形態において、対象は、化合物Ａまたは修飾オリゴヌクレオチドの投与より前にＮＡ療法を受けていない。いくつかの実施形態において、対象は、処置を受けたことがない。

【０１１５】

いくつかの実施形態において、化合物Ａは、経口投与のためのものである。一実施形態において、化合物Ａは、カプセル剤として製剤化されている。一実施形態において、化合物Ａは、錠剤として製剤化されている。

【０１１６】

いくつかの実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、皮下注射による送達のために製剤化されている。いくつかの実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、水溶液である。いくつかの実施形態において、組合せ物は、１５０ｍｇまたは３００ｍｇの修飾オリゴヌクレオチドを含む。

【０１１７】

いくつかの実施形態において、組合せ物は、化合物Ａおよび修飾オリゴヌクレオチドが同時に投与される方法で使用するためのものである。いくつかの実施形態において、この同時投与は、第１の処置期間の間、行われる。いくつかの実施形態において、第１の処置期間は、２～１２週間、例えば、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間または１２週間である。いくつかの実施形態において、第１の処置期間は、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間または１２週間である。一実施形態において、第１の処置期間は、４週間である。一実施形態において、組合せ物は、方法で使用するための化合物Ａおよびベピロビルセンを含み、該方法では、化合物Ａおよびベピロビルセンは、第１の処置期間の間（例えば、４週間、８週間または１２週間）、同時に投与される。一実施形態において、組合せ物は、方法で使用するための化合物Ａおよびベピロビルセンを含み、該方法では、化合物Ａおよびベピロビルセンは、４週間にわたって同時に投与される。

【０１１８】

本開示は、治療有効量の化合物Ａおよび一本鎖修飾オリゴヌクレオチドを含む組合せ物を提供する。いくつかの実施形態において、組合せ物は、０．０２～２０ｍｇの化合物Ａ、または、０．０２ｍｇ、０．０５ｍｇ、０．１ｍｇ、０．３ｍｇ、０．５ｍｇ、１ｍｇ、３ｍｇ、１０ｍｇもしくは２０ｍｇの化合物Ａ、または、前述の値のいずれか２つの値の範囲内の量（例えば、０．０２～０．０５ｍｇ、０．０２～０．１ｍｇ、０．０２～０．３ｍｇ、０．０２～１ｍｇ、０．０２～３ｍｇ、０．０２～１０ｍｇ、０．０５～０．

１ｍｇ、０．０５～０．３ｍｇ、０．０５～１ｍｇ、０．０５～３ｍｇ、０．０５～１０ｍｇ、０．１～０．３ｍｇ、０．１～１ｍｇ、０．１～３ｍｇ、０．１～１０ｍｇ、０．３～１ｍｇ、０．３～３ｍｇ、０．３～１０ｍｇ、０．５～１ｍｇ、０．５～３ｍｇ、０．５～１０ｍｇ、１～３ｍｇ、１～１０ｍｇもしくは３～１０ｍｇ）を含む。いくつかの実施形態において、組合せ物は、０．５ｍｇ、１ｍｇ、２ｍｇ、３ｍｇ、４ｍｇ、５ｍｇ、６ｍｇ、７ｍｇ、８ｍｇ、９ｍｇもしくは１０ｍｇの化合物Ａ、または、前述の値のいずれか２つの値の間の量、例えば、約０．５～約１ｍｇ、約１～約１０ｍｇ、約２～約６ｍｇもしくは約３～約５ｍｇを含む。いくつかの実施形態において、組合せ物は、０．５ｍｇ、１ｍｇ、３ｍｇまたは１０ｍｇの化合物Ａを含む。いくつかの実施形態において、組合せ物は、３ｍｇの化合物Ａを含む。いくつかの実施形態において、組合せ物は、０．５ｍｇの化合物Ａを含む。いくつかの実施形態において、組合せ物は、１ｍｇの化合物Ａを含む。

【０１１９】

一実施形態において、組合せ物は、１５０ｍｇの修飾オリゴヌクレオチドおよび３ｍｇの化合物Ａを含む。別の実施形態において、組合せ物は、３００ｍｇの修飾オリゴヌクレオチドおよび３ｍｇの化合物Ａを含む。一実施形態において、組合せ物は、１５０ｍｇの修飾オリゴヌクレオチドおよび０．５～１ｍｇの化合物Ａを含む。別の実施形態において、組合せ物は、３００ｍｇの修飾オリゴヌクレオチドおよび０．５～１ｍｇの化合物Ａを含む。一実施形態において、組合せ物は、１５０ｍｇの修飾オリゴヌクレオチドおよび０．５ｍｇの化合物Ａを含む。別の実施形態において、組合せ物は、３００ｍｇの修飾オリゴヌクレオチドおよび０．５ｍｇの化合物Ａを含む。一実施形態において、組合せ物は、１５０ｍｇの修飾オリゴヌクレオチドおよび１ｍｇの化合物Ａを含む。別の実施形態において、組合せ物は、３００ｍｇの修飾オリゴヌクレオチドおよび１ｍｇの化合物Ａを含む。

【０１２０】

キット

本発明の一態様において、特に医薬組成物の形態の、本明細書に開示される医薬品原薬は、使用のための説明書と共にキットに含まれる。一実施形態において、キットは、ＨＢＶを標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド、すなわち、本明細書で開示される修飾オリゴヌクレオチド、および、本明細書で開示されるＰＡＰＤ５／７阻害剤をそれぞれ、別の容器に含む。一実施形態において、キットは、ベピロビルセンを含む。一実施形態において、キットは、化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。一実施形態において、キットは、ベピロビルセンおよび化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を含む。

【０１２１】

便宜のために、キットは、使用のための説明書と共に所定量の医薬品原薬を含むことができる。一実施形態において、所定量は、上記の組合せ物セクションに開示されている通りである。一実施形態において、キットは、３００ｍｇの修飾オリゴヌクレオチドを含む。一実施形態において、キットは、１５０ｍｇの修飾オリゴヌクレオチドを含む。

【０１２２】

一実施形態において、キットは、経口投与のために製剤化された化合物Ａを含む。一実施形態において、キットは、化合物Ａを含む１または２以上のカプセル剤または錠剤を含む。一実施形態において、キットは、０．０２～２０ｍｇの化合物Ａを含む１または２以上のカプセル剤または錠剤を含む。一実施形態において、各カプセル剤または錠剤は、０．５～１ｍｇの化合物Ａを含む。一実施形態において、各カプセル剤または錠剤は、０．５ｍｇの化合物Ａを含む。一実施形態において、各カプセル剤または錠剤は、１ｍｇの化合物Ａを含む。一実施形態において、化合物Ａは、錠剤として製剤化されている。一実施形態において、化合物Ａは、カプセル剤として製剤化されている。

【０１２３】

キットは、医薬組成物の投与に使用されるディバイスを含むこともできる。

【０１２４】

別の実施形態において、キットは、他の医薬を含む。

【実施例】

【０１２５】

本明細書で提供される本開示の態様は、いくつかの実施形態に従ってより詳細に記載されてきたが、本明細書に記載の開示の例示的実施形態のある特定の特色および特性を強調する以下の実施例は、本明細書に記載の開示を例示する役割のみを果たし、これを限定することを意図しない。

【０１２６】

実施例１：化合物Ａのインビトロ抗ウイルス活性

ＨＢＶ　ＨＢｓＡｇの低減に対する化合物Ａの効力（ｐＩＣ$_{50}$）を３人のドナー由来の一次ヒト肝細胞（ＰＨＨ）で研究した。ＨＢＶ感染ＰＨＨ試料を化合物Ａで２１日間処理し、分泌されたＨＢｓＡｇを、ＥＬＩＳＡアッセイを使用して測定して、反復測定（ＰＨＨドナーあたり２つ）の％阻害および平均効力を決定した。化合物Ａは、３人の異なるＰＨＨドナーにわたってＨＢｓＡｇ低減において同様の効力を示し、平均ｐＩＣ５０は９．０８であった。目視検査によって、細胞毒性の徴候は検出されなかった。

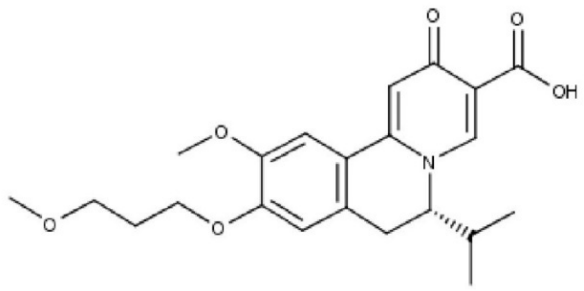
【０１２７】

実施例２：ＰＡＰＤ５／７阻害剤の毒性評価

ラットおよびサルにおいて、２８日間の投与、それに続く６週間の投与休止期間後に化合物Ａの神経毒性を研究する追加的なエンドポイントを含めて、毒性を評価するために研究を行った。両方の種において、化合物Ａに関して有害作用のある用量は確立されなかった。別のＰＡＰＤ５／７阻害剤であるＲＧ７８３４（以下に示される構造）は、前臨床で毒性が示され、有害作用のない用量を確立することができなかったので、第１相臨床試験で終了した。

【０１２８】

【化６】



RG7834

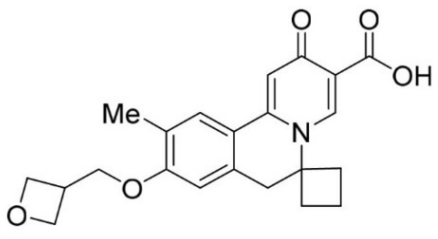
【０１２９】

実施例３：ＰＡＰＤ５／７阻害剤の抗ウイルス活性の比較

化合物Ａ、ＲＧ７８３４および化合物Ｂ（以下に示される構造）のＨＢＶ　ＨＢｓＡｇを低減させる効力をＨｅｐＡＤ３８細胞株で研究した。化合物Ａは、ＲＧ７８３４および化合物Ｂと比較してより高い効力を示した（表１）。

【０１３０】

【化７】



(B)

【０１３１】
コラーゲンでコーティングしたフラスコにおいて、細胞培養培地（１０％ウシ胎仔血清（ＦＢＳ）、ＧｌｕｔａＭａｘ－１、ペニシリン／ストレプトマイシン、非必須アミノ酸、Ｎａピルビン酸、２５０μｇ／ｍＬジェネテシンおよび１μｇ／ｍＬドキシサイクリンを含むＤＭＥＭ／Ｆ１２）中で、ＨｅｐＡＤ３８細胞を維持した。ＤＭＳＯ中で化合物溶液を調製し、４０００、１０００、２５０、６２．５、１５．６、３．９１、０．９７７、０．２４４、０．０６１および０．０１５ｎＭの終濃度に化合物を段階希釈した。次いで、細胞をトリプシン処理し、細胞をウェルあたり１０，０００細胞でプレーティングした。プレートを３７℃、５％CO_2で４日間インキュベートした。化合物処理をした新しい培地に培地を交換した。次いで、プレートを３７℃、５％CO_2でさらに３日間インキュベートして、全処理時間を７日間とした。抗ウイルス応答については、説明書が添付されているＨＢｓＡｇ　ＥＬＩＳＡキット（Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ　Ｉｍｍｕｎｏ－ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ）を使用して、ＨＢｓＡｇを測定した。１００μＬの細胞培地試料をＥＬＩＳＡに使用した。ＳＰＥＣＴＲＡＭＡＸ３８４プレートリーダー（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ）により４５０ｎｍでの吸光度を読み取った。細胞毒性については、ＣＥＬＬＴＩＴＥＲ－ＧＬＯ　Ｌｕｍｉｎｅｓｃｅｎｔ　Ｃｅｌｌ　Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ　Ａｓｓａｙ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ）に細胞を使用した。Ｅｎｖｉｓｉｏｎ　Ｍｕｌｔｉｌａｂｅｌ　Ｒｅａｄｅｒ（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）で発光を読み取った。ＤＭＳＯ対照と比較してデータを解析した。

【０１３２】
％阻害＝（１－（未知／高対照））＊１００

【０１３３】
次いで、２連アッセイプレートからの平均％阻害値をＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍでプロットして、ＥＣ値を決定した：式：Ｙ＝底部＋（上部－底部）／（１＋１０＾（（ＬｏｇＥＣ５０－Ｘ）＊Ｈｉｌｌｓｌｏｐｅ））での４－パラメーターロジスティック曲線。

【０１３４】
【表１】
表 1.　PAPD5/7 阻害剤の抗ウイルス活性

	化合物 A	RG7834	化合物 B
HBsAg (EC_{50})	0.3 nM	2 nM	3 nM

【０１３５】
実施例４：ＰＡＰＤ５／７阻害剤の生化学的酵素阻害の比較
ＰＡＰＤ５およびＰＡＰＤ７　Ａ１５　ＲＮＡ　ＳＰＡフォーマットで、化合物ＡおよびＲＧ７８３４に対して用量応答研究を行った。化合物Ａの４つの異なるバッチおよびＲＧ７８３４の２つの異なるバッチを両方のアッセイで使用した。反応物は、アッセイバッファー（２０ｍＭ　Ｔｒｉｓ　７．５，３ｍＭ　ＣＨＡＰＳ，０．０５％ｄＢＳＡ，１０ｍＭ　$MgCl_2$，１ｍＭ　ＤＴＴ，２５ｍＭ　ＫＣｌ）中に５μＭ　ＡＴＰ、０．００２５μＣｉ／μＬ　３Ｈ－ＡＴＰ、５０ｎＭ　Ａ１５　ＲＮＡ、１０ｎＭ酵素を含んでいた。ＳＰＡビーズ混合物を使用して反応生成物を検出し、終濃度は、１ｍｇ／ｍＬ　ＰＥＩ－ＰＳ、１．２５ｍＭ　ＡＴＰ、１１．２５ｍＭ　ＥＤＴＡであった。エンドポイントシグナル検出は、反応の時間経過の傾きと相関した。ＡｃｔｉｖｉｔｙＢａｓｅソフトウェアの４－パラメーターフィッティングを使用して、曲線の当てはめを行った。ＰＡＰＤ５およびＰＡＰＤ７アッセイにおける化合物Ａの平均ｐＩＣ５０値は、それぞれ７．９および７．７であった。このデータは、化合物ＡはＲＧ７８３４よりも＞０．５ｌｏｇ強力であったことを示す（図２参照）。

【０１３６】

実施例５：ＡＡＶ－ＨＢＶマウスモデルにおけるインビボ抗ウイルス活性
Ａ．単独処置
ＡＡＶ－ＨＢＶによる２８日間の感染後、化合物Ａまたはベピロビルセンのいずれかによる、感染した雄Ｃ５７ＢＬ／６マウスの単独処置を開始した。組み合わされたビヒクルおよび最低用量の化合物Ａ（０．３ｍｇ／ｋｇ）では、処置の過程にわたって、ＨＢｓＡｇの低減は最小であった。中用量（３ｍｇ／ｋｇ）または高用量（３０ｍｇ／ｋｇ）のいずれかの化合物Ａの投与を受けた動物は、組み合わされたビヒクル群と比較して、統計的に有意なＨＢｓＡｇの低減を示した。３および３０ｍｇ／ｋｇの化合物Ａ用量群のＨＢｓＡｇの低減は、処置の１週間以内に、それぞれほぼ１ｌｏｇおよび１ｌｏｇあり、低減レベルは、処置の継続期間全体にわたって持続的であった。１週間の処置休止後、ＨＢｓＡｇレベルはベースラインにリバウンドした。ＨＢｅＡｇのレベルに対する効果の測定において、化合物Ａによる処置中に用量依存的低減があり、これは、７日目以降に安定化し、処置の終了後１週間以内にリバウンドした。ＨＢｅＡｇの観察された最大の低減は、３０ｍｇ／ｋｇの化合物Ａの０．５ｌｏｇであった。組み合わされたビヒクル群と比較して、３および３０ｍｇ／ｋｇの化合物Ａ用量レベルでは、ＨＢＶ　ＤＮＡの小さな低減（０．２６～０．４０ｌｏｇ）があった。化合物Ａの処置によるＨＢｓＡｇの変化を図３に示す。
【０１３７】
２０ｍｇ／ｋｇまたは４０ｍｇ／ｋｇのいずれかのベピロビルセン処置では、それぞれ１ｌｏｇおよび２ｌｏｇを超えるＨＢｓＡｇの最大の低減が、処置の開始から２週間後に達成された。ベースラインへの戻りは、２０ｍｇ／ｋｇベピロビルセン群の場合、研究の終了まで漸進的であったが、４０ｍｇ／ｋｇベピロビルセン群は、研究の終了時にＨＢｓＡｇが低減した。２０ｍｇ／ｋｇおよび４０ｍｇ／ｋｇベピロビルセン群におけるＨＢｅＡｇの低減は、組み合わされたビヒクル群と比較して、それぞれ１．３５ｌｏｇおよび１．８５ｌｏｇで、処置の２週間以内に安定化した。処置の終了後に、ＨＢｅＡｇは緩徐にリバウンドしたが、２０ｍｇ／ｋｇベピロビルセンおよび４０ｍｇ／ｋｇ用量群において、それぞれ、０．３４ｌｏｇおよび０．８０ｌｏｇの低減が維持された。体重プロファイルに基づくと、すべての処置は忍容性が良好であった。
【０１３８】
Ｂ．併用処置
ＡＡＶ－ＨＢＶによる２８日間の感染後、化合物Ａおよびベピロビルセンを用いて、感染した雄Ｃ５７ＢＬ／６マウスの併用処置を開始した。両方の化合物の投与を受けた群については、２０ｍｇ／ｋｇまたは４０ｍｇ／ｋｇのベピロビルセンを伴う３ｍｇ／ｋｇまたは３０ｍｇ／ｋｇの化合物Ａについて、ＨＢｓＡｇの低減に対する効果が増強されることが観察された。ＨＢｓＡｇの観察された最大の低減は、３０ｍｇ／ｋｇ化合物Ａ＋２０ｍｇ／ｋｇベピロビルセン群および３０ｍｇ／ｋｇ化合物Ａ＋４０ｍｇ／ｋｇベピロビルセン群について、それぞれ、２ｌｏｇ超およびほぼ３ｌｏｇであった。ベピロビルセンありおよびなしでの最高用量の化合物ＡのＨＢｓＡｇのレベルに対する併用処置の効果を図４に示す。ＨＢｅＡｇの低減に対する効果を測定したところ、ＨＢｅＡｇは、３または３０ｍｇ／ｋｇ化合物Ａ＋２０または４０ｍｇ／ｋｇベピロビルセン用量群において、０．１５～０．４４ｌｏｇ低減した。これらの組合せ群におけるＨＢｅＡｇのリバウンドは、ベピロビルセンの単独療法用量群と同様に生じた。すべてのベピロビルセン用量群（化合物Ａの有無に関わらない）において、２．５ｌｏｇを超えるＨＢＶ　ＤＮＡの激しい低減があり、これは、処置の１４日目までに安定化した。研究終了時において、ＨＢＶ　ＤＮＡは、組み合わされたビヒクル群と比較して、２０ｍｇ／ｋｇベピロビルセンの投与を受けた群では０．８４～１．３５ｌｏｇ、および、４０ｍｇ／ｋｇベピロビルセンの投与を受けた群では１．７２～２．０１ｌｏｇの低減が維持された。体重プロファイルに基づくと、すべての処置は忍容性が良好であった。
【０１３９】
Ｃ．連続的処置

ＡＡＶ－ＨＢＶによる３５日間の感染後、感染した雄Ｃ５７ＢＬ／６マウスの連続的処置を、最初に化合物Ａ、それに続くベピロビルセンで始めた。３０ｍｇ／ｋｇ化合物Ａ単独による処置の１週間以内に、化合物Ａビヒクルの投与を受けた群と比較して、ＨＢｓＡｇの統計的に有意なほぼ１ｌｏｇの低減が観察され、化合物Ａによる導入（ｌｅａｄ－ｉｎ）処置の継続期間（２８日まで）の間、安定であった。１週間の処置休止内で、ＨＢｓＡｇはベースラインにリバウンドし、組み合わされたビヒクル群のレベルと識別不能であった。

【０１４０】

２０または４０ｍｇ／ｋｇのいずれかの濃度で化合物Ａビヒクルと共に投与されたベピロビルセンによる処置開始の１週間以内に、ＨＢｓＡｇの低減が観察され、２週目までに、それぞれ１ｌｏｇ超およびほぼ２ｌｏｇの最大低減に達した。この低減は、組み合わされたビヒクル群と比較して統計的に有意であった。最初に化合物Ａ、続いてベピロビルセン（３０ｍｇ／ｋｇ化合物Ａ、次いで、２０または４０ｍｇ／ｋｇのいずれかのベピロビルセン）が投与された群では、化合物Ａの導入処置の間に維持される低減と比較して、ＨＢｓＡｇのさらなる低減が、ベピロビルセン処置の２週目までに観察された。

【０１４１】

ベピロビルセンによる処置の最終日および最終日から１週後に、３０ｍｇ／ｋｇ化合物Ａ、続いて２０または４０ｍｇ／ｋｇのいずれかのベピロビルセンで処置した群は、ベピロビルセン単独で処置した群と比較して、ＨＢｓＡｇのさらなる低減を示すことができず、これは、連続的フォーマットに従った場合、ベピロビルセンのＨＢｓＡｇ低減効果に対して化合物Ａによる導入処置の付加利益がないことを示唆する。さらに、ＨＢｓＡｇレベルは、３０ｍｇ／ｋｇ化合物Ａの投与を受けたまたは受けなかった群において、同様にリバウンドした。体重プロファイルに基づくと、すべての治療レジメンは忍容性が良好であった。最高用量の化合物Ａおよびベピロビルセンにおける連続的処置の効果を図５に示す。

【０１４２】

実施例６：ヒト用量の予測のための研究

Ａ．ヒト薬物動態の予測

【０１４３】

ＧａｓｔｒｏＰｌｕｓを使用するコンパートメントディスポジションモデル（compartmental disposition model）に連結された先進的コンパートメント吸収および移行（advanced compartmental absorption and transit：ＡＣＡＴ）モデルを伴う生理学に基づいたＰＫ（ＰＢＰＫ）モデルを、インシリコ、インビトロおよびインビボの前臨床データを用いて確立した。ラット、イヌ、ミニブタおよびサルのＰＫデータを使用してＡＣＡＴモデルを開発し、デフォルトの胃腸生理学設定をすべての種に使用した。全体的に見て、確立されたＰＢＰＫモデルは前臨床ＰＫプロファイルの形状にマッチし、予測値および観測値の間が２倍未満の差で、ＰＫパラメーターのＡＵＣおよびＣｍａｘを十分に説明した。ＰＫ予測は、７０ｋｇの平均ヒト体重と仮定して行った。

【０１４４】

化合物Ａの抗ウイルス活性をインビトロＨＢＶ系：（１）ＨＢＶの誘導性発現を有するヘパトーマ細胞株であるＨｅｐＡＤ３８、（２）ＨＢＶに感染した一次ヒト肝細胞（ＰＨＨ）で、および、ＡＡＶ－ＨＢＶに感染した雄Ｃ５７ＢＬ／６マウスにおいてインビボで評価した。全体的に見て、インビトロ効力（ＨｅｐＡＤ３８＆ＰＨＨ）とＡＡＶ－ＨＢＶインビボモデルのＨＢｓＡｇ阻害との間に相関がある。

【０１４５】

上記の３実験のＩＣ５０に基づいて計算されたＩＣ９０値を表２に示す。

【０１４６】

【表２】

表 2. インビトロおよびインビボ実験に基づいて計算されたヒト全 IC90 値

実験	IC50 ng/mL (nM)	IC90 (ng/mL) 計算値
HepAD38 細胞	0.56 ng/mL (1.3 nM)	5.04
PHH	0.95 ng/mL (2.19 nM)	8.55
インビボ **AAV-HBV** マウス	0.058 ng/mL (0.13 nM)	0.522

値は、タンパク質結合で調整したヒト全濃度である。

【０１４７】

Ｂ．治療用量の理論的根拠

最小治療用量は、予測最大薬理活性の９０％を超える活性に関連する定常状態でのＣｍｉｎ（Ｃｍｉｎ＞ＩＣ９０）をもたらす用量と定義される。

【０１４８】

およそ１３時間の予測半減期に基づいて、かつ安全性限界を考慮した最適化された投与と一致して、１日２回の投与頻度を化合物Ａについて選択した。さらに、治療用量の理論的根拠で記載されている解析は、このレジメンが、投与間隔にわたって薬理活性をもたらすことを支持する（すなわち、３ｍｇのＢＩＤ投与での予測Ｃｍｉｎ濃度で、予測有効用量が、それぞれ、ＨｅｐＡＤ３８細胞、ＰＨＨ、ＡＡＶ　ＨＢＶマウスの実験で、９１．９％、８７．０％および９９．１％の活性をもたらすことが推定される）。１日２回の投与はまた、標的（ＥＣ９０）を上回る濃度の維持に関連する曝露量（Ｃｍａｘ）を最小限にし、したがって、確固たる安全域を保証する。

【０１４９】

Ｃ．最大用量の理論的根拠

最大単回用量は、以下に基づいて定義される：

・およそ９９％の予測最大薬理活性（薬理活性限界）に関連する投与後２４時間の濃度（Ｃ２４）をもたらす用量。

・反復投与研究における最高計画用量での予測曝露量より高い曝露量に関連する用量（ＰＫ基準）。

【０１５０】

血漿Ｃ２４およびＣｍａｘデータを含めた予測ヒト薬物動態に基づいて、単回用量として投与される２０ｍｇという化合物Ａの最高用量が、ヒト試験に提唱される（表３参照）。反復投与における計画最高用量が３×治療ＢＩＤ用量（３×３ｍｇ＝９ｍｇ～１０ｍｇ）であることを考慮すれば、２０ｍｇの最高単回用量は、ＰＫ基準で、反復投与研究における計画最高用量（１０ｍｇ）の予測ＰＫをカバーすることが予想される（以下の表３および表４参照）。

【０１５１】

【表３】

表3. 化合物Aの単回用量に関する予測ヒト薬物動態の比較

		PKパラメーター			
用量 (mg)	用量 (mg/kg)	Cmax (ng/mL)	C24 (ng/mL)	AUC24 (ng*h/mL)	AUCinf (ng*h/mL)
0.02	0.0003	0.03	0.01	0.47	0.66
0.05	0.0007	0.07	0.03	1.18	1.64
0.1	0.001	0.15	0.06	2.36	3.28
0.3	0.004	0.44	0.17	7.06	9.93
1	0.014	1.46	0.56	23.49	32.87
3	0.043	4.32	1.68	70.06	98.07
10	0.143	13.68	5.60	228.36	322.43
20	0.286	25.55	11.22	442.22	631.39

【０１５２】

【表４】

表4. 化合物Aの反復投与に関する予測ヒト薬物動態の比較

		PKパラメーター			
BID用量 (mg)	用量 (mg/kg)	Cmax (ng/mL)	Cmin (ng/mL)	AUCss (ng*h/mL)	1日1回AUC** (ng*h/mL)
1	0.014	2.93	2.13	30.64	61.25
3	0.043	8.70	6.35	91.77	182.43
10	0.143	28.18	20.84	296.52	592.63

【０１５３】

実施例７：健康な参加者およびＣＨＢ患者における化合物Ａの単独療法；ならびにＣＨＢ患者におけるベピロビルセンと組み合わせた化合物Ａの安全性、忍容性、ＰＫおよびＰＤを評価するための、４部ランダム化二重盲検多施設プラセボ対照試験

本研究の最初の２部は、化合物Ａの単回（第１部）および反復用量（第２Ａ部）の安全性、忍容性および薬物動態（ＰＫ）、ならびに、健康な参加者における単回用量を含む錠剤／食品の効果（第２Ｂ部）を評価する。第３部は、Ｂ型慢性肝炎感染症と共に生きる参加者（ＰＬＷＣＨＢ）において化合物ＡがＨＢｓＡｇを低下させる能力を評価する。第４部は、化合物ＡおよびベピロビルセンをＰＬＷＣＨＢにおいて持続性のウイルス学的応答を生じさせる可能性を評価する。

【０１５４】

第４部は、研究の第３部に参加していない、安定なＮＡ療法中のＰＬＷＣＨＢにおける、ベピロビルセンと組み合わせた化合物Ａの１２週間の反復用量単回用量レベルの研究である。６０人の参加者を３：１の比（被験薬（active）に対して４５人の参加者およびプラセボに対して１５人の参加者）でランダム化して、２８日間にわたって１日２回（お

よそ１２時間の投与間隔）、経口錠剤として化合物Ａまたはプラセボのいずれかを投与した。化合物の用量は、本研究の第１～３部の結果に基づいて決定される。さらに、このコホートのすべての参加者は、非盲検のベピロビルセン（３００ｍｇ皮下［ＳＣ］、毎週＋４日目および１１日目の負荷用量）の投与も２８日間にわたって同時に受ける。ベピロビルセンの投与は、化合物Ａの投与が完了した後にさらに８週間続ける（合計で１２週間）。最後のベピロビルセン投与後に２４週間にわたって経過観察で患者をモニターする。

【０１５５】

主要有効性エンドポイントは持続性のウイルス学的応答であり、これは、ベピロビルセン処置後２４週間持続する、ベピロビルセン処置の終了時のＨＢｓＡｇ＜ＬＬＯＱ（０．０５ＩＵ／ｍＬ）およびＨＢＶ　ＤＮＡ＜ＬＬＯＱ（２０ＩＵ／ｍＬ）と定義される複合エンドポイントである。血清ＨＢｓＡｇレベルは、ＣＯＢＡＳ　ＨＢｓＡｇ　ｑｕａｎｔ　ＩＩ（Ｒｏｃｈｅ）でサンドイッチイムノアッセイによって測定される。血清ＨＢＶ　ＤＮＡレベルは、ＣＯＢＡＳ　Ａｍｐｌｉｐｒｅｐ／ＣＯＢＡＳ　Ｔａｑｍａｎ　ＨＢＶ　ｔｅｓｔ　ｖ．２．０（Ｒｏｃｈｅ）で測定される。本試験における血清クリアランスは、＜ＬＬＯＱのＨＢｓＡｇおよびＨＢＶ　ＤＮＡ（ＨＢｓ抗体の形成の有無に関わらない）を有する参加者を指す。セロコンバージョンは、＜ＬＬＯＱのＨＢｓＡｇおよびＨＢＶ　ＤＮＡ＋　ＨＢｓ抗体の形成を有する参加者を指す。両方の用語は、有効性を評価するために使用される。本研究において、持続性応答は、血清中のＨＢｓＡｇのレベルがＬＬＯＱ未満で維持され、かつＨＢＶ　ＤＮＡがＬＬＯＱ未満で維持される、ベピロビルセン処置の終了からの連続的な２４週間と定義される。

【０１５６】

本研究の第３部および第４部の目的およびエンドポイントは以下に列挙される。

【０１５７】

【表５】

表 5. 目的およびエンドポイント

目的	エンドポイント
主要	
・化合物 A の単独療法(第 3 部)およびベピロビルセンとの組合せ(第 4 部)の経口投与の安全性および忍容性を評価すること	・AE、SAE の発生率、AE による退薬の発生率 ・臨床的に有意な検査用パラメーター(血液学、臨床化学、尿検査)、バイタルサイン、心臓パラメーター(心電図)および感覚神経伝導速度の発生率
・PLWCHB において化合物 A の単独療法の薬力学的(PD)効果を評価すること(第 3 部)	・6 週間(4 週間の処置および処置後の 2 週間)のベースラインからの血清 HBsAg レベルの最大低減
・PLWCHB においてベピロビルセンと組み合わせた化合物 A の PD 効果を評価すること(第 4 部)	・持続性のウイルス学的応答(ベピロビルセンの処置の計画された終了後の連続した 6 カ月にわたる検出不能な血清 HBV DNA および HBsAg)の達成
二次	
・PLWCHB において反復用量の化合物 A の PK の特徴を評価すること(第 3 部)	・データが許す限り、AUC(0～tau)、Cmax、Tmax および見かけ上の終末相半減期(T1/2)を計算する
・PLWCHB において化合物 A の単独療法の薬力学的(PD)効果を評価すること(第 3 部)	・研究の間(処置中および処置後)の任意の時間における、ベースラインからの血清 HBsAg レベルの≧ 0.5×log IU/mL の低減
・PLWCHB においてベピロビルセンと組み合わせた化合物 A の PD 効果を評価すること(第 4 部)	・研究の間(処置中および処置後)の任意の時間における HBsAg の消失(定量化の限界未満である、HBsAg の 2 連続の測定値によって定義される)
探索的	
・HBV 関連バイオマーカーに対する化合物 A の効果を評価すること ・応答に対する遺伝子型の効果を評価すること ・ベースライン多型の存在および出現突然変異およびウイルス応答との関連を探索すること ・末梢血における化合物 A の標的の関与を研究すること(第 3 部のみ)	・HBV RNA、HBcrAg、HBeAg、HBsAb および HBeAb の定量化 ・処置前、処置中および処置後の来院時のウイルスの HBV DNA および/または HBV RNA のシークエンシング ・PAPD5/7 標的の RNA テールシークエンシング
・免疫バイオマーカーに対する化合物 A の効果を評価すること ・ウイルス学バイオマーカーと免疫学的バイオマーカーの間の関連性を説明すること	・(限定されないが)循環サイトカインおよびケモカインのレベルによって決定される、可溶性の免疫学的バイオマーカー ・(限定されないが)PBMC 中の免疫細胞サブセットの相対頻度によって測定される、免疫細胞機能のマーカー、フェノタイピングおよび遺伝子発現パターンによって決定される活性化状態、ならびに HBV 特異的サイトカインおよび/または抗体産生を含む機能アッセイ

【０１５８】

実施例８：ベピロビルセンおよび化合物Ａの組合せ物のインビトロでの抗ウイルス効果の評価

ＨＢＶ感染一次ヒト肝細胞（ＰＨＨ）を使用して、ベピロビルセンおよび化合物Ａの複合的抗ウイルス効果をインビトロで評価する。ＰＨＨをコラーゲンコーティング９６ウェルプレート中にプレーティング後３日間放置して、単層を確立し、インビトロ培養に同化させ、続いて、２００～５００ゲノム等量（ＧＥ）／細胞のＭＯＩでＨＢＶを感染させる。ＨＢＶ感染（または非感染対照）ＰＨＨをＨＢＶ感染後７日目に処理し、処理後２１日目／感染後２８日目の研究の終了まで、所定の投与頻度で処理を続ける。投与は、８段階

希釈のベピロビルセンおよび８段階希釈の化合物Ａが組み合わされるチェッカーボードマトリックスレイアウトで行う。０および最大％阻害をもたらすことが予想される濃度を含むように、各処理の最高評価濃度を３、４、５倍に段階希釈する。段階希釈スキームは、ＨＢＶ感染ＰＨＨの先のインビトロ研究で決定された各処理のＥＣ５０を、予想される用量反応曲線の中心近くに配置する。並行して、ビヒクル対照と組み合わされた場合の比較として単独療法を研究する。単一の９６ウェルプレート内の各処理は単体で試験するが、各プレートは、アッセイおよび生物学的変動性を評価するために２～３の反復で実施する。処理後７、１４および２１日目などの時点で、培養上清を収集し、解析まで－８０℃で保存する。培養上清中に分泌されたＨＢｓＡｇのレベルは、ベピロビルセンおよび化合物Ａの活性の主要な有効性の読み出し情報として働く。他のＨＢＶ抗原、ＨＢＶ　ＲＮＡおよびＨＢＶ　ＤＮＡの産生に対するベピロビルセンおよび化合物Ａの組合せ物の抗ウイルス効果を決定するために、さらなるウイルス性エンドポイントを評価することができる。ベピロビルセンおよび化合物Ａが組み合わされる場合に、相乗的、拮抗的または他の効果が観察されるかどうか決定するために、シナジーソフトウェアを使用して統計解析を行う。

【０１５９】

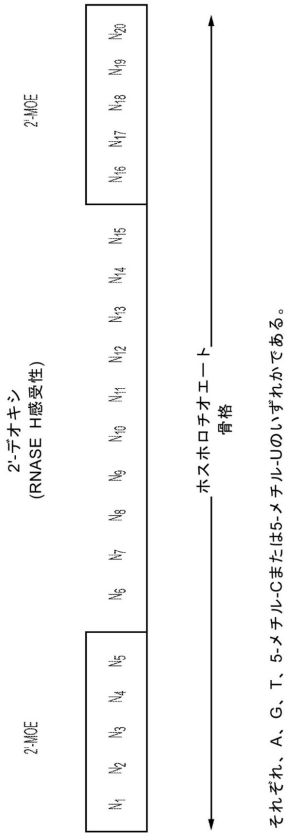
目的を達成し、言及される目標および利点ならびにそれらの固有のものを得るために本開示が十分に適合されていることを、当業者は容易に認識するであろう。本明細書に記載の特定の実施形態は、代表的および例示的であることが意図され、本発明の範囲の制限として意図されるものではない。その中の変更および他の使用は当業者に明白であり、これらは、特許請求の範囲によって定義される本発明の趣旨内に包含される。

【０１６０】

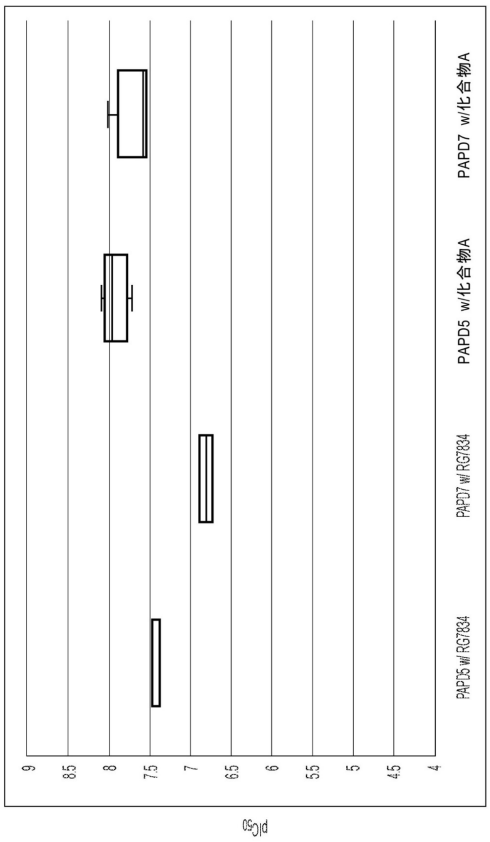
本明細書で引用されるすべての特許出願、特許および印刷された刊行物は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれ、ただし、任意の定義、主題の放棄または否認を除き、組み込まれた資料が本明細書で明示された開示と矛盾する範囲を除くものとし、矛盾する場合、本開示の文言が優先する。

【図面】

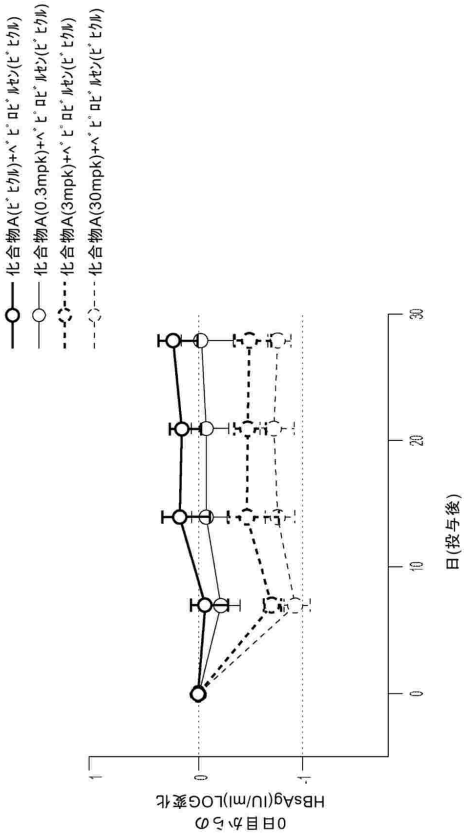
【図１】


2'-MOE
2'-デオキシ
(RNASE H感受性)
2'-MOE
N1 N2 N3 N4 N5
N6 N7 N8 N9 N10 N11 N12 N13 N14 N15
N16 N17 N18 N19 N20
ホスホロチオエート
骨格
それぞれ、A、G、T、5-メチル-Cまたは5-メチル-Uのいずれかである。

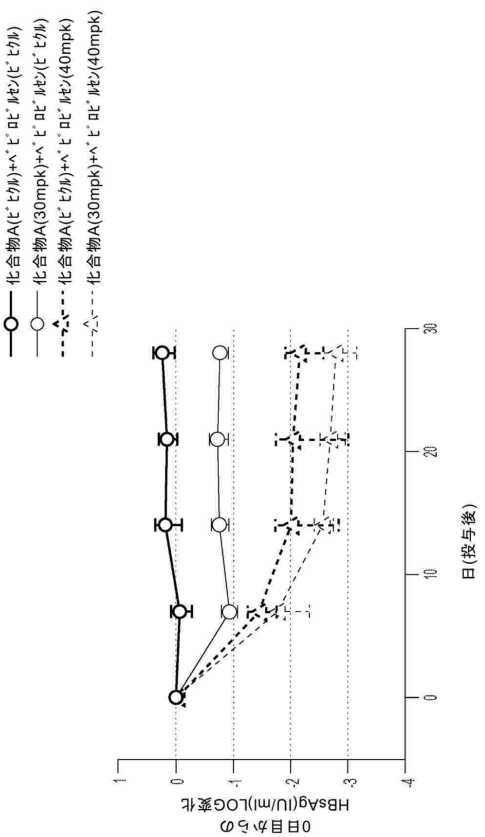
【図２】


pIC50
9
8.5
8
7.5
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
PAPD5 w/ RG7834
PAPD7 w/ RG7834
PAPD5 w/化合物A
PAPD7 w/化合物A

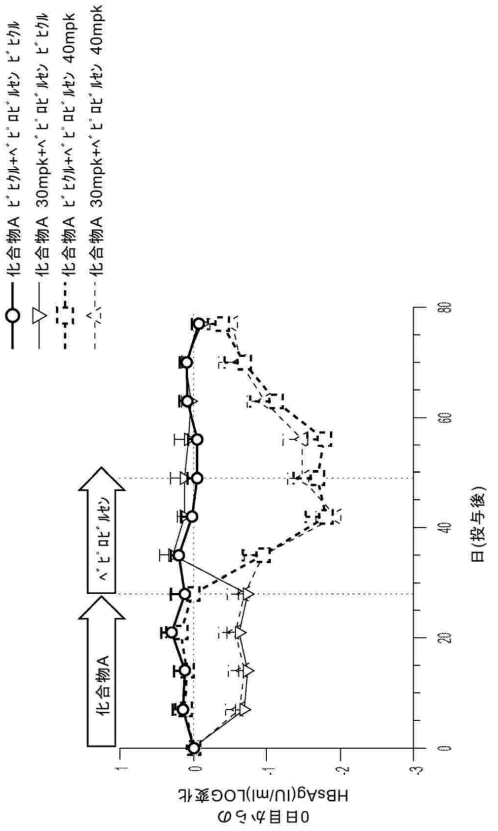
【図３】


化合物A(ビヒクル)+ベヒクル(ビヒクル)
化合物A(0.3mpk)+ベヒクル(ビヒクル)
化合物A(3mpk)+ベヒクル(ビヒクル)
化合物A(30mpk)+ベヒクル(ビヒクル)
0日目からのHBsAg(IU/ml)LOG変化
1
0
-1
0
10
20
30
日(投与後)

【図４】


化合物A(ビヒクル)+ベヒクル(ビヒクル)
化合物A(30mpk)+ベヒクル(ビヒクル)
化合物A(ビヒクル)+ベヒクル(40mpk)
化合物A(30mpk)+ベヒクル(40mpk)
0日目からのHBsAg(IU/ml)LOG変化
1
0
-1
-2
-3
-4
0
10
20
30
日(投与後)

【図５】



【配列表】

2025504017000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2023/050687

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61P31/20 A61K31/00 A61K31/7105 A61K31/7115
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)
A61P A61K

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, BIOSIS, Sequence Search, EMBASE, FSTA, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	YUEN MAN-FUNG ET AL: "Safety, tolerability and antiviral activity of the antisense oligonucleotide bepirovirsen in patients with chronic hepatitis B: a phase 2 randomized controlled trial", NATURE MEDICINE, NATURE PUBLISHING GROUP US, NEW YORK, vol. 27, no. 10, 1 October 2021 (2021-10-01), pages 1725-1734, XP037589817, ISSN: 1078-8956, DOI: 10.1038/S41591-021-01513-4 [retrieved on 2021-10-12] figures 1-3 ----- -/--	1-17

[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
17 April 2023	03/05/2023

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	Dolce, Luca

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2023/050687

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012/145697 A1 (ISIS PHARMACEUTICALS INC [US]; SWAYZE ERIC E [US] ET AL.) 26 October 2012 (2012-10-26) ex. 8, ASO with identifier 505358	1-17
A	WO 2019/069293 A1 (GLAXOSMITHKLINE IP DEV LTD [GB]) 11 April 2019 (2019-04-11) ex. 1, par. 374, compound 220	1-17
A	WO 2017/216390 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; HOFFMANN LA ROCHE [US]) 21 December 2017 (2017-12-21) the whole document	1-17
A	LIANG T JAKE: "Hepatitis B: a new weapon against an old enemy", NATURE MEDICINE, NATURE PUBLISHING GROUP US, NEW YORK, vol. 27, no. 10, 1 October 2021 (2021-10-01), pages 1672-1673, XP037589816, ISSN: 1078-8956, DOI: 10.1038/S41591-021-01512-5 [retrieved on 2021-10-12] the whole document	1-17
A	WO 2017/223421 A1 (UNIV EMORY [US]) 28 December 2017 (2017-12-28) the whole document	1-17
A	HENRIK MUELLER ET AL: "A novel orally available small molecule that inhibits hepatitis B virus expression", JOURNAL OF HEPATOLOGY, vol. 68, no. 3, 1 March 2018 (2018-03-01), pages 412-420, XP055531925, AMSTERDAM, NL ISSN: 0168-8278, DOI: 10.1016/j.jhep.2017.10.014 the whole document	1-17

2

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2023/050687

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/IB2023/050687

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012145697 A1	26-10-2012	AU 2012245243 A1	02-05-2013
		BR 112013027046 A2	29-11-2016
		CA 2833766 A1	26-10-2012
		CL 2013003053 A1	08-08-2014
		CN 103582648 A	12-02-2014
		CN 106191060 A	07-12-2016
		CN 111172162 A	19-05-2020
		CO 6862103 A2	10-02-2014
		CR 20130551 A	21-02-2014
		CR 20190207 A	26-06-2019
		DK 3505528 T3	08-02-2021
		DO P2013000246 A	30-04-2014
		EA 201391572 A1	30-06-2014
		EP 2699583 A1	26-02-2014
		EP 3312189 A1	25-04-2018
		EP 3505528 A1	03-07-2019
		EP 3816288 A2	05-05-2021
		ES 2856266 T3	27-09-2021
		HR P20210244 T1	30-04-2021
		HU E053401 T2	28-06-2021
		IL 268257 A	26-09-2019
		JP 6042871 B2	14-12-2016
		JP 6426678 B2	21-11-2018
		JP 6743106 B2	19-08-2020
		JP 2014513954 A	19-06-2014
		JP 2017046713 A	09-03-2017
		JP 2019022521 A	14-02-2019
		KR 20140026498 A	05-03-2014
		KR 20190140485 A	19-12-2019
		KR 20200110822 A	25-09-2020
		LT 3505528 T	26-04-2021
		MX 340408 B	07-07-2016
		MX 347253 B	20-04-2017
		NZ 616512 A	29-05-2015
		NZ 705820 A	27-11-2015
		PE 20141177 A1	19-09-2014
		PE 20181267 A1	03-08-2018
		PH 12013502157 A1	29-05-2017
		PL 3505528 T3	02-08-2021
		PT 3505528 T	23-02-2021
		RU 2013151843 A	27-05-2015
		SG 194555 A1	30-12-2013
		SG 10201604074T A	28-07-2016
		SI 3505528 T1	30-04-2021
		TW 201249988 A	16-12-2012
		UA 118951 C2	10-04-2019
		US 2013035366 A1	07-02-2013
		US 2014107184 A1	17-04-2014
		US 2014357701 A1	04-12-2014
		US 2016046945 A1	18-02-2016
		US 2017369883 A1	28-12-2017
		US 2020190520 A1	18-06-2020
		US 2022064650 A1	03-03-2022
		WO 2012145697 A1	26-10-2012
		ZA 201307620 B	27-08-2014
WO 2019069293 A1	11-04-2019	AU 2018344926 A1	16-04-2020
		AU 2021203650 A1	01-07-2021

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2023/050687

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		BR 112020006456 A2	06-10-2020
		CA 3078312 A1	11-04-2019
		CL 2020000912 A1	19-02-2021
		CN 111433206 A	17-07-2020
		CO 2020004202 A2	24-04-2020
		DK 3692040 T3	13-03-2023
		EP 3692040 A1	12-08-2020
		IL 273769 A	31-05-2020
		JP 7248665 B2	29-03-2023
		JP 2020536110 A	10-12-2020
		KR 20200065024 A	08-06-2020
		PH 12020550145 A1	04-01-2021
		SG 10202111648Y A	29-11-2021
		SG 11202002771X A	29-04-2020
		US 2020255428 A1	13-08-2020
		US 2022144834 A1	12-05-2022
		WO 2019069293 A1	11-04-2019
WO 2017216390 A1	21-12-2017	AU 2017285350 A1	20-12-2018
		AU 2017285351 A1	13-12-2018
		BR 112018075682 A2	02-04-2019
		BR 112018075960 A2	01-10-2019
		CA 3027305 A1	21-12-2017
		CA 3027811 A1	21-12-2017
		CL 2018003561 A1	15-03-2019
		CL 2020003329 A1	04-06-2021
		CL 2020003330 A1	04-06-2021
		CN 109328237 A	12-02-2019
		CN 109414448 A	01-03-2019
		CR 20180590 A	05-03-2019
		EP 3472346 A1	24-04-2019
		EP 3472362 A1	24-04-2019
		IL 263552 A	31-01-2019
		IL 263558 A	31-01-2019
		JP 7007304 B2	10-02-2022
		JP 2019518037 A	27-06-2019
		JP 2019523649 A	29-08-2019
		JP 2022019747 A	27-01-2022
		JP 2022036182 A	04-03-2022
		KR 20190018515 A	22-02-2019
		KR 20190019164 A	26-02-2019
		KR 20220056252 A	04-05-2022
		MA 45496 A	24-04-2019
		MX 367541 B	22-08-2019
		MX 367543 B	22-08-2019
		PE 20190443 A1	29-03-2019
		RU 2019100094 A	17-07-2020
		SG 11201810594R A	28-12-2018
		US 2019194768 A1	27-06-2019
		US 2019216846 A1	18-07-2019
		US 2022096527 A1	31-03-2022
		WO 2017216390 A1	21-12-2017
		WO 2017216391 A1	21-12-2017
WO 2017223421 A1	28-12-2017	AU 2017281531 A1	17-01-2019
		BR 112018076913 A2	02-04-2019
		CA 3029315 A1	28-12-2017
		CN 109689065 A	26-04-2019

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2023/050687

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		EA 201990059 A1	31-07-2019
		EP 3474863 A1	01-05-2019
		IL 263859 A	31-01-2019
		JP 2019525905 A	12-09-2019
		JP 2022116024 A	09-08-2022
		KR 20190057277 A	28-05-2019
		PH 12018550207 A1	15-04-2019
		SG 11201811316Y A	30-01-2019
		US 2019350954 A1	21-11-2019
		US 2022280542 A1	08-09-2022
		WO 2017223421 A1	28-12-2017
		ZA 201900156 B	28-08-2019

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）
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		
Ｃ１２Ｎ	*15/113 (2010.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/113	１００Ｚ	
		Ｃ１２Ｎ	15/113	ＺＮＡ	

,MC,ME,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,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

弁理士　鈴木 啓靖

(72)発明者　ジャレッド、ローレン、デラヘイ
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、１２５０

(72)発明者　マーティン、アール、レイバース
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、１２５０

(72)発明者　マレク、オコア
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、１２５０

(72)発明者　シヒョン、キーファー、ユ
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、１２５０

Ｆターム（参考）　4C084　AA13 AA22 MA02 MA66 NA05 NA14 ZB331 ZB332 ZC75
4C086　AA01 AA02 CB09 EA16 MA02 MA03 MA04 MA52 MA66 NA05 NA14 ZB33 ZC75