

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-511854

(P2025-511854A)

(43)公表日 令和7年4月16日(2025.4.16)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/713(2006.01)	A 6 1 K 31/713	4 C 0 7 6
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	4 C 0 8 4
A 6 1 K 48/00 (2006.01)	A 6 1 K 48/00	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/54 (2017.01)	A 6 1 K 47/54	
C 1 2 N 15/113(2010.01)	C 1 2 N 15/113 1 3 0 Z	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全57頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2024-559398(P2024-559398)	(71)出願人	512219840
(86)(22)出願日	令和5年4月7日(2023.4.7)		アローヘッド ファーマシューティカルズ
(85)翻訳文提出日	令和6年12月3日(2024.12.3)		インコーポレイテッド
(86)国際出願番号	PCT/US2023/065487		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 1
(87)国際公開番号	WO2023/196941		0 5 , パサデナ , イースト コロラド
(87)国際公開日	令和5年10月12日(2023.10.12)		ブルバード 1 7 7 , スイート 7 0 0
(31)優先権主張番号	63/329,081	(74)代理人	100120031
(32)優先日	令和4年4月8日(2022.4.8)		弁理士 宮嶋 学
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100120617
			弁理士 浅野 真理
(31)優先権主張番号	63/401,858	(74)代理人	100210675
(32)優先日	令和4年8月29日(2022.8.29)		弁理士 下山 潤
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	ジェイムズ、シー、ハミルトン
			アメリカ合衆国カリフォルニア州、パサ
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ		デナ、イースト、コロラド、ブルバー
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 非アルコール性脂肪肝疾患の治療

(57)【要約】

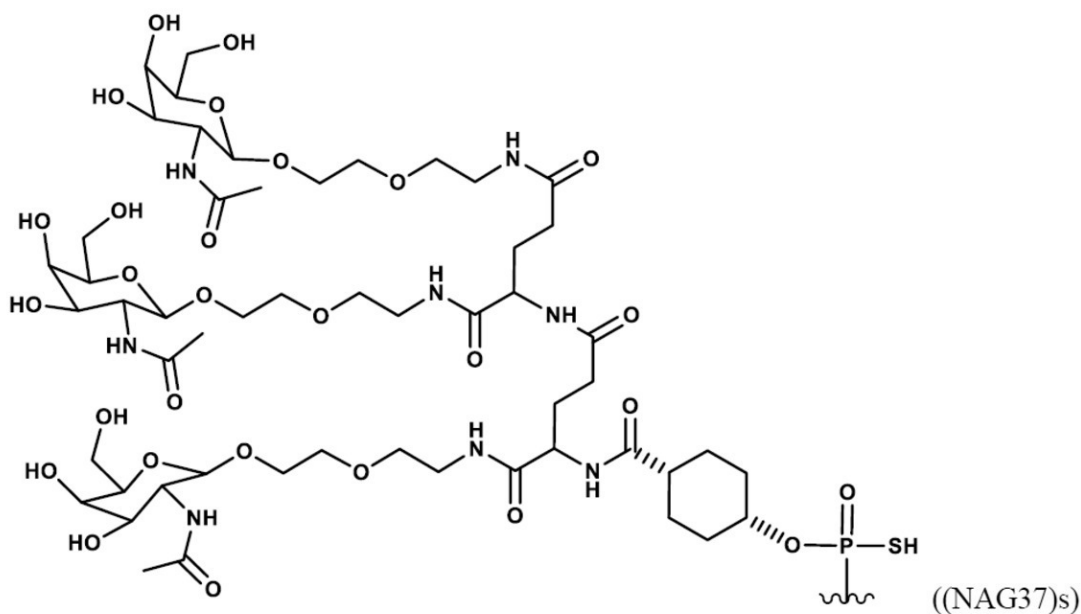
治療を必要とするヒト対象におけるHSD17B13発現の低減による非アルコール性脂肪肝疾患の治療方法が記載される。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

必要とするヒト対象において非アルコール性脂肪肝疾患を治療するための方法であって、前記ヒト対象に化合物またはその薬学上許容可能な塩を約 25 ~ 約 200 mg の用量で投与することを含んでなり、前記用量は遊離酸形態の前記化合物に基づいて計算され、前記化合物は、リガンドに結合された二本鎖オリゴヌクレオチドを含んでなり、前記二本鎖オリゴヌクレオチドは、前記ヒト対象における HSD17 13 の発現を低減し、前記リガンドは、

## 【化 1】



10

20

の化学構造、その立体異性体、またはその薬学上許容可能な塩を含んでなる、方法。

## 【請求項 2】

前記投与が単回用量である、請求項 1 に記載の方法。

30

## 【請求項 3】

前記投与が約 28 日、約 12 週間、または約 3 か月の投与間隔で、場合により約 52 週間または約 1 年間繰り返される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記用量が約 50 mg ~ 約 100 mg 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】

前記用量が約 100 mg ~ 約 200 mg である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

40

## 【請求項 6】

用量が約 50 mg ~ 約 200 mg である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 7】

前記化合物がナトリウム塩の形態である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 8】

前記化合物が注射により投与される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 9】

前記注射が皮下注射である、請求項 8 に記載の方法。

## 【請求項 10】

前記化合物が単一の単位剤形で存在する、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

50

## 【請求項 1 1】

前記非アルコール性脂肪肝疾患が非アルコール性脂肪性肝炎 ( N A S H ) である、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 1 2】

前記ヒト対象が H S D 1 7 1 3 r s 7 2 6 1 3 5 6 7 変異、 P N P L A 3 r s 7 3 8 4 0 9 ( I 1 4 8 M ) 変異、またはそれらの組合せを有する、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 1 3】

前記二本鎖オリゴヌクレオチドが、以下の配列 ( 5 ' 3 ' ) :

u s C f s a s U f c U f a u c a g A f c U f u C f u U f a C f s g (ヌクレオチド配列 配列番号 1 ) ;

u s C f s a s U f c U f a U f c A f g A f c U f u C f u U f a C f s g (ヌクレオチド配列 配列番号 5 ) ;

u s G f s a s U f c C f a A f a A f a U f g U f c C f u A f g G f s c (ヌクレオチド配列 配列番号 6 ) ; または

u s G f s a s U f c C f a a a a U f g U f c C f u A f g G f s c (ヌクレオチド配列 配列番号 7 )

ここで、 a 、 c 、 g 、 および u は、それぞれ 2 ' - O - メチルアデノシン、 2 ' - O - メチルシチジン、 2 ' - O - メチルグアノシン、 および 2 ' - O - メチルウリジンを表し ; A f 、 C f 、 G f 、 および U f は、それぞれ 2 ' - フルオロアデノシン、 2 ' - フルオロシチジン、 2 ' - フルオログアノシン、 および 2 ' - フルオロウリジンを表し ; s は、ホスホ

チオエート結合を表す、  
の 1 つから 0 または 1 個のヌクレオチドが異なる修飾ヌクレオチド配列を含んでなるアンチセンス鎖を含んでなる、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 1 4】

前記二本鎖オリゴヌクレオチドが、以下の配列 ( 5 ' 3 ' ) :

c g u a a g a a G f u C f u G f a u a g a u g a (ヌクレオチド配列 配列番号 3 ) ;

c g u a a g a a G f U f C f u g a u a g a u g a (ヌクレオチド配列 配列番号 8 ) ;

g c c u a g g a C f A f U f u u u g i a u c a (ヌクレオチド配列 配列番号 9 )

; または

g c c u a g g a C f a U f u U f u u g i a u c a (ヌクレオチド配列 配列番号 1 0 )

ここで、 a 、 c 、 g 、 i 、 および u は、それぞれ 2 ' - O - メチルアデノシン、 2 ' - O - メチルシチジン、 2 ' - O - メチルグアノシン、 2 ' - O - メチルイノシン、 および 2 ' - O - メチルウリジンを表し ; A f 、 C f 、 G f 、 および U f は、それぞれ 2 ' - フルオロアデノシン、 2 ' - フルオロシチジン、 2 ' - フルオログアノシン、 および 2 ' - フルオロウリジンを表し ; s は、ホスホ

チオエート結合を表す、  
の 1 つから 0 または 1 個のヌクレオチドが異なる修飾ヌクレオチド配列を含んでなるセンス鎖を含んでなる、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 1 5】

前記二本鎖オリゴヌクレオチドが、配列 ( 5 ' 3 ' ) :

u s C f s a s U f c U f a u c a g A f c U f u C f u U f a C f s g (ヌクレオチド配列 配列番号 1 )

を含んでなるアンチセンス鎖と、配列 ( 5 ' 3 ' ) :

( N A G 3 7 ) s ( i n v A b ) s c g u a a g a a G f u C f u G f a u a g a u g a s ( i n v A b ) (ヌクレオチド配列 配列番号 1 1 )

を含んでなるセンス鎖を含んでなり、

a 、 c 、 g 、 および u は、それぞれ 2 ' - O - メチルアデノシン、 2 ' - O - メチルシチジン、 2 ' - O - メチルグアノシン、 および 2 ' - O - メチルウリジンを表し ; A f 、 C f 、 G f 、 および U f は、それぞれ 2 ' - フルオロアデノシン、 2 ' - フルオロシチジン、 2 ' - フルオログアノシン、 および 2 ' - フルオロウリジンを表し ; s は、ホスホ

チオエート結合を表す、

ト結合を表し；(invAb)は、反転脱塩基デオキシリボース残基を表す、請求項1～14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項16】

ヒト対象におけるHSD17 13 mRNAの発現を、前記ヒト対象からの肝生検サンプルを用いた定量的逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応(qRT-PCR)により測定した場合に投与前に比べて少なくとも約50%低減する、請求項1～15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項17】

ヒト対象におけるHSD17 13タンパク質の発現を、前記ヒト対象からの肝生検サンプルを用いたウエスタンブロットにより測定した場合に投与前に比べて少なくとも約30%低減する、請求項1～16のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項18】

ヒト対象におけるALT(アラニンアミノトランスフェラーゼ)レベルを、ヒト対象の血清において測定した場合に投与前に比べて少なくとも約40%低減する、請求項1～17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項19】

ヒト対象におけるAST(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)レベルを、ヒト対象の血清において測定した場合に投与前に比べて少なくとも約20%低減する、請求項1～18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項20】

ヒト対象における肝脂肪率の増加を、磁気共鳴画像法により測定した場合に投与前に比べて低減または緩徐化する、請求項1～19のいずれか一項に記載の方法。

20

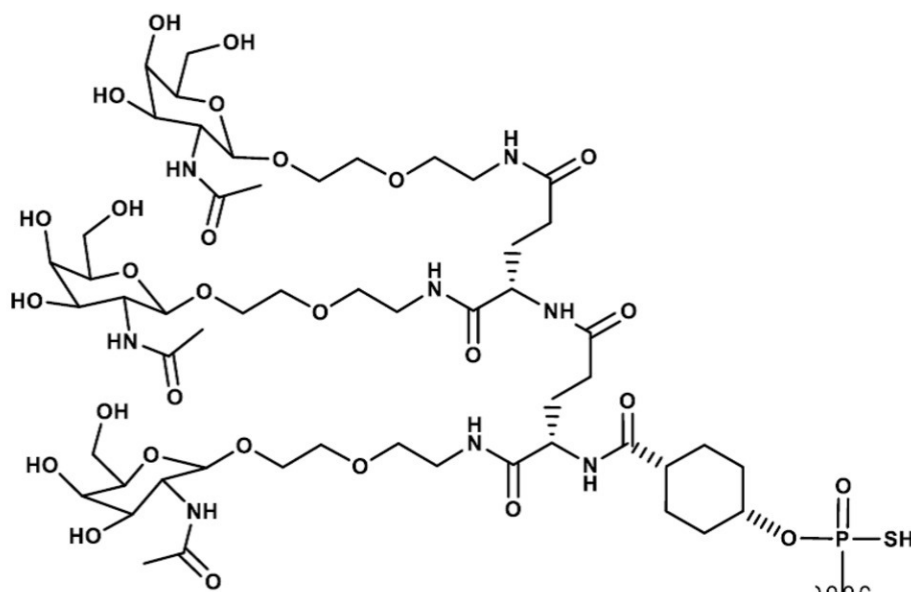
【請求項21】

ヒト対象における肝硬度の増加を、トランジェントエラストグラフィにより測定した場合に投与前に比べて低減または緩徐化する、請求項1～20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項22】

前記リガンドの化学構造が

【化2】



30

40

を含んでなる、請求項1～21のいずれか一項に記載の方法。

【請求項23】

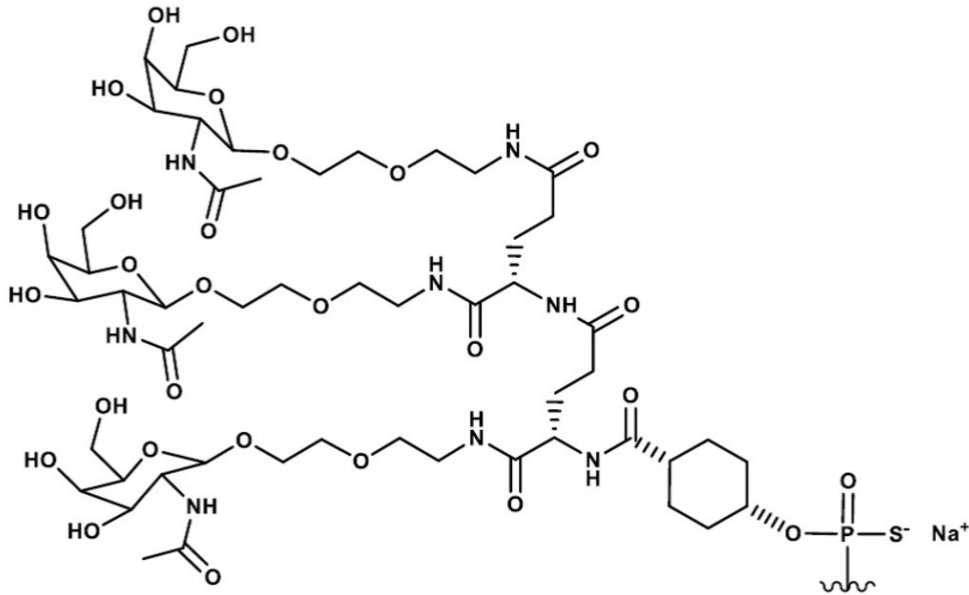
50

前記化合物が図 5 A ~ 5 D に示される化学構造を有する遊離酸形態である、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記リガンドの化学構造が

【化 3】



10

20

を含んでなる、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記化合物が図 6 A ~ 6 D に示される化学構造を有するナトリウム塩形態である、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記用量が約 5 0 m g である、請求項 1 ~ 3 および 7 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 2 7】

前記用量が約 1 0 0 m g である、請求項 1 ~ 3 および 7 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 8】

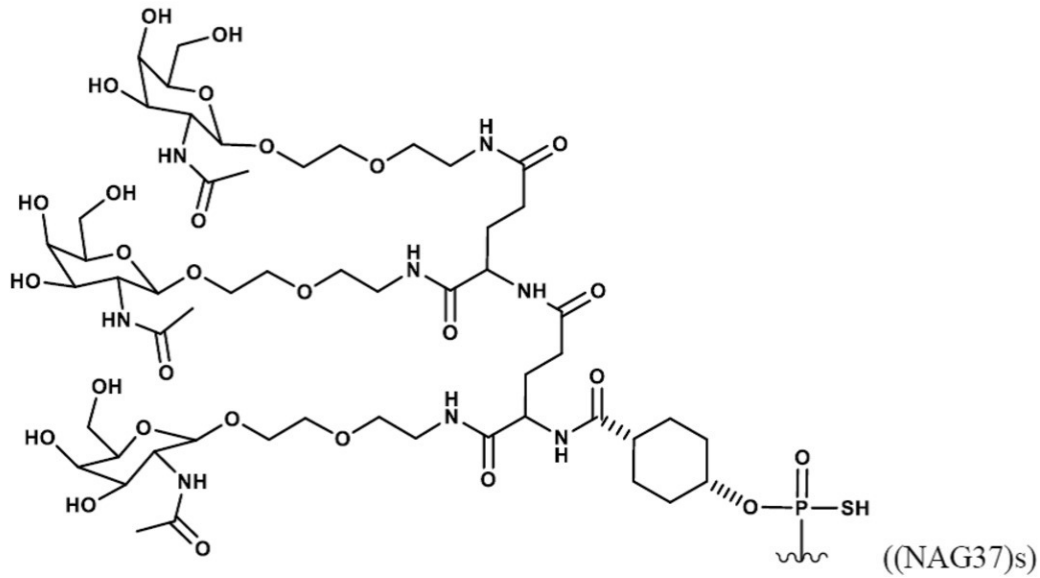
前記用量が約 2 0 0 m g である、請求項 1 ~ 3 および 7 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 9】

ヒト対象における非アルコール性脂肪肝疾患の治療に使用するための化合物またはその薬学上許容可能な塩であって、前記使用は、前記ヒト対象に前記化合物またはその薬学上許容可能な塩を約 2 5 ~ 約 2 0 0 m g の用量で投与することを含んでなり、前記用量は遊離酸形態の前記化合物に基づいて計算され、前記化合物は、リガンドに結合された二本鎖オリゴヌクレオチドを含んでなり、前記二本鎖オリゴヌクレオチドは、ヒト対象における H S D 1 7 1 3 の発現を低減し、前記リガンドは、

40

## 【化 4】



10

20

の化学構造、その立体異性体、またはその薬学上許容可能な塩を含んでなる、化合物またはその薬学上許容可能な塩。

## 【請求項 30】

図 5 A ~ 5 D に示される化学構造を有する遊離酸形態または図 6 A ~ 6 D に示される化学構造を有するナトリウム塩形態である、請求項 29 に記載の使用のための化合物またはその薬学上許容可能な塩。

## 【請求項 31】

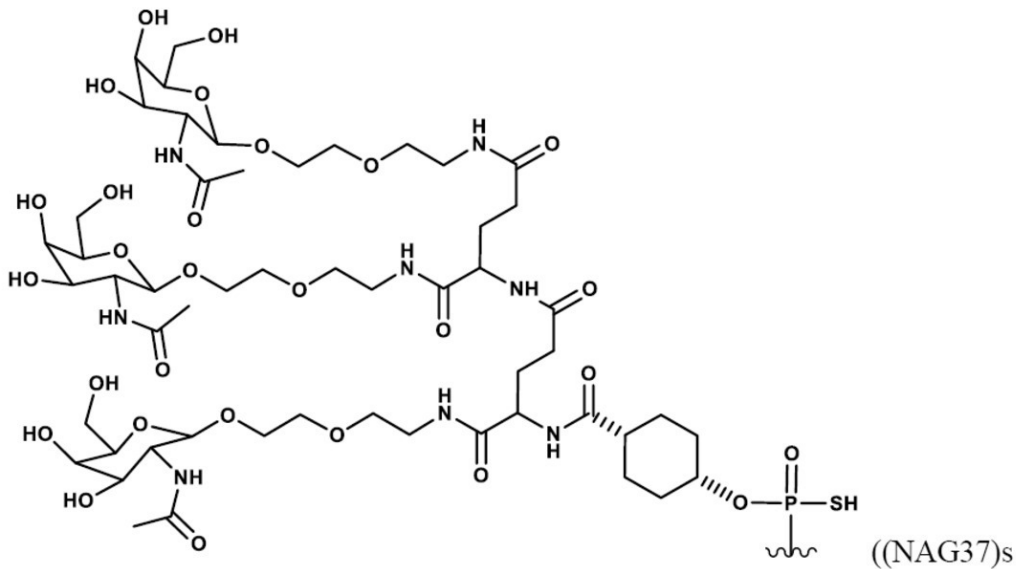
非アルコール性脂肪肝疾患の治療のための医薬の製造のための化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用であって、前記化合物またはその薬学上許容可能な塩が約 25 ~ 約 200 mg の用量で使用され、前記用量は遊離酸形態の前記化合物に基づいて計算され、前記化合物は、リガンドに結合された二本鎖オリゴヌクレオチドを含んでなり、前記二本鎖オリゴヌクレオチドは、ヒト対象における HSD17 13 の発現を低減し、前記リガンドは、

30

40

50

## 【化 5】



の化学構造、その立体異性体、またはその薬学上許容可能な塩を含んでなる、使用。

## 【請求項 3 2】

図 5 A ~ 5 D に示される化学構造を有する遊離酸形態または図 6 A ~ 6 D に示される化学構造を有するナトリウム塩形態である、請求項 3 1 に記載の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## 関連出願の相互参照

本出願は、2022年4月8日に出願された米国仮出願第63/329,081号、および2022年8月29日出願の米国仮出願第63/401,858号の利益を主張するものであり、それらはそれぞれ全体が参照により本明細書の一部とされる。

## 【0002】

## 配列表

本出願は、XML形式で提出された配列表を含み、参照によりその全体が本明細書に援用される。XMLコピーの名称は70162WO01\_\_SL.xmlであり、サイズは約115,715バイトであり、2023年3月7日に作成されたものである。

## 【0003】

## 発明の分野

本明細書では、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）の治療方法であって、肝脂肪滴タンパク質17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ13型（HSD17B13、17 - HSD13、HSD17 13、17 - HSD13、17 - HSD13型、または17 - HSD13とも呼ばれる）の遺伝子発現およびそのタンパク質発現を低減する（例えば、阻害またサイレンシングする）ことができる方法である。

## 【発明の概要】

## 【0004】

## 簡単な概要

いくつかの側面では、本発明開示は、ヒト対象において非アルコール性脂肪肝疾患を治療するための方法であって、上記ヒト対象に化合物またはその薬学上許容可能な塩を、遊離酸形態の化合物に基づいて計算して約25~約200mgの用量で投与することを含んでなり、上記化合物は、リガンドに結合された二本鎖オリゴヌクレオチドを含んでなり、上記二本鎖オリゴヌクレオチドは、ヒト対象におけるHSD17 13の発現を低減し、上記リガンドは、

10

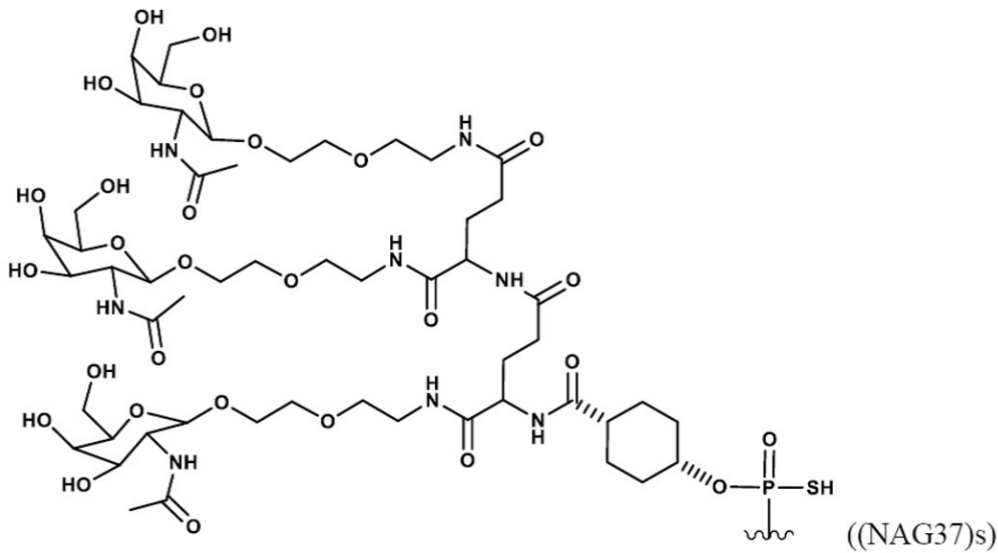
20

30

40

50

## 【化 1】



10

の化学構造、その立体異性体、またはその薬学上許容可能な塩を含んでなる方法を提供する。

20

【図面の簡単な説明】

【0005】

【図 1】図 1 は、NASH（非アルコール性脂肪性肝炎）またはNAFLD患者におけるベースラインと比較した71日目のSD17 13 mRNAの発現に対する試験化合物の効果を示す。四角はQ1、中央値、およびQ3を示す。十字は平均値、ひげは最小値と最大値に延びる。

【図 2 A】図 2 A および図 2 B は、NASHまたはNAFLD患者における肝臓酵素に対する試験化合物の効果をALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）およびAST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）のそれぞれで示す。

30

【図 2 B】図 2 A および図 2 B は、NASHまたはNAFLD患者における肝臓酵素に対する試験化合物の効果をALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）およびAST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）のそれぞれで示す。

【図 3 A】図 3 A および図 3 B は、HSD17 13 rs72613567（図 3 A、四角はQ1、中央値、およびQ3、十字は平均値、ひげは最小値と最大値に延びる）、およびPNPLA3 rs738409（図 3 B、四角はQ1、中央値およびQ3、菱形は平均値を示し、ひげは最小値と最大値に延びる）を有するNASHまたはNAFLD患者における遺伝子型によるベースラインと比較した17日目のメッセンジャーRNAノックダウンに対する試験化合物の効果を示す。

【図 3 B】図 3 A および図 3 B は、HSD17 13 rs72613567（図 3 A、四角はQ1、中央値、およびQ3、十字は平均値、ひげは最小値と最大値に延びる）、およびPNPLA3 rs738409（図 3 B、四角はQ1、中央値およびQ3、菱形は平均値を示し、ひげは最小値と最大値に延びる）を有するNASHまたはNAFLD患者における遺伝子型によるベースラインと比較した17日目のメッセンジャーRNAノックダウンに対する試験化合物の効果を示す。

40

【図 4】図 4 は、試験化合物の臨床試験計画および投与スケジュールを示す。

【図 5 A】図 5 A ~ 5 D は、遊離酸形態における実施例 2 に記載される試験化合物の化学構造を示す。丸で囲んだ数字は、長いために4頁に分割した構造部分の接続点を示す。

【図 5 B】図 5 A ~ 5 D は、遊離酸形態における実施例 2 に記載される試験化合物の化学構造を示す。丸で囲んだ数字は、長いために4頁に分割した構造部分の接続点を示す。

50

【図 5 C】図 5 A ~ 5 D は、遊離酸形態における実施例 2 に記載される試験化合物の化学構造を示す。丸で囲んだ数字は、長いために 4 頁に分割した構造部分の接続点を示す。

【図 5 D】図 5 A ~ 5 D は、遊離酸形態における実施例 2 に記載される試験化合物の化学構造を示す。丸で囲んだ数字は、長いために 4 頁に分割した構造部分の接続点を示す。

【図 6 A】図 6 A ~ 6 D は、ナトリウム塩形態における実施例 2 に記載の試験化合物の化学構造を示す。丸で囲んだ数字は、長いために 4 頁に分割した構造部分の接続点を示す。

【図 6 B】図 6 A ~ 6 D は、ナトリウム塩形態における実施例 2 に記載の試験化合物の化学構造を示す。丸で囲んだ数字は、長いために 4 頁に分割した構造部分の接続点を示す。

【図 6 C】図 6 A ~ 6 D は、ナトリウム塩形態における実施例 2 に記載の試験化合物の化学構造を示す。丸で囲んだ数字は、長いために 4 頁に分割した構造部分の接続点を示す。

10

【図 6 D】図 6 A ~ 6 D は、ナトリウム塩形態における実施例 2 に記載の試験化合物の化学構造を示す。丸で囲んだ数字は、長いために 4 頁に分割した構造部分の接続点を示す。

【図 7】図 7 は、12 週間または 3 か月ごとに 200 mg の用量をさらに支持するための、実施例 2 の臨床結果に基づく標的関与のシミュレーションを示す。

【発明を実施するための形態】

【0006】

#### 詳細な説明

いくつかの例では、本明細書に開示される治療は、NAFLD および潜在的に他の慢性肝疾患を有するまたはその疑いのあるヒト対象において、HSD17 13 の肝細胞産生を低減し、治療および/または保護効果を提供することができる。NASH (例えば、高 ALT を伴う NAFLD) またはその疑いのあるヒト患者のいくつかの例において、本治療は、投与後 71 日目の生検に基づいて、約 25 ~ 約 200 mg の用量レベルで、HSD17 13 mRNA 発現の低減、例えば最大に近い低減 (例えば、少なくとも約 90% の低減) をもたらし得る。本明細書に開示された用量、例えば 100 mg および 200 mg について、治療は、NASH 肝硬変のリスクの増大と関連する PNPLA3 rs738409 CG または GG 遺伝子型を有する対象において HSD17 13 を阻害し、そのような阻害効果は、PNPLA3 変異を欠く対象と実質的に同じであり得る。いくつかの例では、HSD17 13 発現の低減は、NASH における肝炎の代用マーカーである ALT および AST の低減につながるか、またはそれに伴うことがある。

20

【0007】

特に断りのない限り、本明細書で使用する「約」という用語は、参照される数値のプラスマイナス 5% を意味する。

30

【0008】

特に断りのない限り、「1つの(a)」、「1つの(an)」、および「その(the)」という用語は、単数および複数の指示対象を含む。

【0009】

#### 使用のための化合物

本明細書に開示されるヒト対象を治療するのに使用される化合物は、例えば、HSD17B13 の発現を低減する RNA 干渉 (RNAi) 薬「HSD17B13 RNAi 薬」を含んでなり得る。いくつかの場合では、肝細胞に優先的に取り込まれて肝特異性を増進することができるガラクトース含有リガンドに結合された HSD17 13 標的二本鎖オリゴヌクレオチドを含んでなり、その後、化合物は細胞の RNAi 機構に関与して HSD17 13 mRNA を標的としてそれを分解し、それによって翻訳のための遊離の HSD17 13 mRNA の量を低減する。これらの因子は、化合物のオフターゲット効果または肝外阻害を最小化し、化合物の許容可能な安全性プロファイルに寄与する可能性がある。いくつかの場合では、本明細書の化合物は、NASH における LOF (機能喪失型) 変異を模倣して、HSD17 13 のノックダウンを伴う関与を標的とする。

40

【0010】

本明細書で使用される場合、HSD17B13 の発現に関して「低減する」、「サイレンシングする」、「阻害する」、「下方調節する」、または「ノックダウンする」という

50

用語は、遺伝子が転写される細胞、細胞群、組織、器官、または対象において、遺伝子から転写される mRNA (メッセンジャー RNA) のレベル、または mRNA から翻訳されるタンパク質 (またはタンパク質サブユニット) のレベルにより測定される遺伝子の発現が、細胞、細胞群、組織、器官、または対象が薬で処理された場合に、そのような処理を受けていない第 2 の細胞、細胞群、組織、器官、または対象に比べて低減されることを意味する。HSD17B13 の低減は、当技術分野で公知のいずれの適当なアッセイまたは方法によって測定してもよい。限定されないアッセイ例として、HSD17B13 遺伝子の定量のためのマイクロアレイ、Affymetrix 遺伝子チップ、および qRT-PCR (定量的逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応)、ならびに HSD17B13 タンパク質の測定のためのウエスタンブロットなどのゲル電気泳動および質量分析、ならびに参照によりその全体が本明細書の一部とされる国際公開第 2020/061177 号 (特許出願第 PCT/US2019/051707 号) に示されるアッセイが挙げられる。正常なヒトの参照 HSD17B13 mRNA 遺伝子転写産物は、転写変異体 A、GenBank NM\_178135.4 であり得る。いくつかの場合では、遺伝子発現の低減は、本明細書に開示される治療前のヒト対象における HSD17B13 mRNA または HSD17B13 タンパク質のベースラインレベルを、化合物の投与後の HSD17B13 mRNA または HSD17B13 タンパク質レベルと比較することにより測定される。

10

**【0011】**

本明細書に開示される化合物は、1 以上の不斉中心 (キラル中心とも呼ばれる) を含んでよく、従って、個々の鏡像異性体、ジアステレオ異性体、もしくはその他の形態の立体異性体、またはそれらの混合物として存在し得る。キラル炭素原子などのキラル中心はまた、アルキル基などの置換基中に存在してもよい。化学構造にキラル中心の立体化学が示されていない場合、その構造は、立体異性体およびその総ての混合物を包含することが意図される。いくつかの場合では、1 以上のキラル中心を含む本明細書に開示される化合物は、ラセミ混合物およびラセミ化合物、鏡像異性体的に濃縮された混合物、または鏡像異性体的に純粋な個々の立体異性体を含むラセミ修飾物として使用することができる。いくつかの場合では、本明細書の化合物は、塩、塩混合物、または遊離酸として提供される。

20

**【0012】**

1 以上の不斉中心を含む個々の立体異性体は、当業者に公知の方法により分割することができる。例えば、このような分割は、(1) ジアステレオ異性体塩、錯体もしくは他の誘導体の形成によって、(2) 例えば酵素的酸化もしくは還元による立体異性体特異的試薬との選択的反応によって、または (3) キラル環境下、例えばキラル配位子を伴うシリカなどのキラル支持体上で、もしくはキラル溶媒の存在下で、気液もしくは液体クロマトグラフィーによって実施することができる。所望の立体異性体が上述の分割手順の 1 つによって別の化学的実体に変換される場合、所望の形態を遊離させるためにさらなる工程が必要となることが理解されるであろう。あるいは、特定の立体異性体は、光学的に活性な試薬、基質、触媒または溶媒を用いた不斉合成によって、または一方の鏡像異性体を他方に不斉変換により変換することによって合成することができる。いくつかの例では、本明細書で使用するための化合物は、アニーリングして二重鎖としたセンス鎖 (パッセージ鎖とも呼ばれる) とアンチセンス鎖 (ガイド鎖とも呼ばれる) を含んでなる。

30

40

**【0013】**

いくつかの場合では、化合物は、例えば、RNA、化学的修飾 RNA、DNA、または化学的修飾 DNA オリゴヌクレオチド分子を含んでなる二本鎖オリゴヌクレオチドを含んでなり、それらはいずれも 2 本の相補配列鎖を有し得る。いくつかの場合では、二本鎖オリゴヌクレオチドは、HSD17B13 mRNA のメッセンジャー RNA (mRNA) 転写産物の翻訳を配列特異的に分解または阻害し得る。いくつかの場合では、本明細書に開示される化合物は、RNA 干渉機構 (すなわち、哺乳類細胞の RNA 干渉経路装置 (RNA 誘導サイレンシング複合体もしくは RISC) との相互作用を介した RNA 干渉、または任意の別の機構もしくは経路を介して機能し得る。HSD17B13 RNAi 薬は、この用語が本明細書で使用される場合、主として RNA 干渉機構を介して機能すると考

50

えられているが、開示されるRNAi薬は特定の経路または作用機序に拘束または限定されない。いくつかの場合では、化合物は、短鎖または低分子干渉RNA ( siRNA )、二本鎖RNA ( dsRNA )、マイクロRNA ( miRNA )、短鎖ヘアピンRNA ( shRNA )、またはダイサー基質を含んでなる。いくつかの場合では、本明細書で使用するための化合物は、HSD17B13 mRNAの少なくとも一部に相補な領域を有するアンチセンス鎖を含む。

#### 【0014】

いくつかの場合では、本明細書で使用するための化合物は、15~49ヌクレオチド長のセンス鎖と18~49ヌクレオチド長のアンチセンス鎖を有する。いくつかの場合では、センス鎖とアンチセンス鎖は、独立に18~26ヌクレオチド長である。いくつかの場合では、センス鎖とアンチセンス鎖は、独立に21~26ヌクレオチド長である。いくつかの場合では、センス鎖とアンチセンス鎖は、独立に21~24ヌクレオチド長である。いくつかの場合では、センス鎖は、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または30ヌクレオチド長である。いくつかの場合では、アンチセンス鎖は、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または30ヌクレオチド長である。いくつかの場合では、センス鎖とアンチセンス鎖は、両方とも21ヌクレオチド長である。センス鎖とアンチセンス鎖は、同じ長さであっても異なる長さであってもよい。センス鎖とアンチセンス鎖はまた、ヌクレオチド鎖の一端または両端にオーバーハングヌクレオチドを形成していてもよい。

10

20

#### 【0015】

本明細書での使用に好適な化合物は、1以上のN-アセチル-ガラクトサミン部分を含むリガンドに共有結合させることができる。N-アセチル-ガラクトサミン部分は、肝細胞表面に容易に存在するアシア口糖タンパク質受容体 ( ASGPR ) へのHSD17B13 RNAi薬剤の標的化を容易にすることができ、エンドサイトーシスまたは他の手段によるHSD17B13 RNAi薬の内在化をもたらす。

#### 【0016】

##### 修飾ヌクレオチドおよび修飾ヌクレオシド間結合

本明細書に開示される化合物、例えば、HSD17B13 RNAi薬は、修飾ヌクレオチドを含んでなり得、これにより、RNAi薬の活性を保持すると同時に血清安定性を高めることができ、また、ヒトにおけるインターフェロン活性を活性化する可能性を最小限に抑えることができる。本明細書で使用される場合、「修飾ヌクレオチド」とは、リボヌクレオチド ( 2'-ヒドロキシルヌクレオチド ) 以外のヌクレオチドである。いくつかの場合では、ヌクレオチドの少なくとも50% ( 例えば、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100% ) が修飾ヌクレオチドである。本明細書で使用される場合、修飾ヌクレオチドには、限定されるものではないが、デオキシリボヌクレオチド、ヌクレオチド模倣体、2'-修飾ヌクレオチド、反転ヌクレオチド、修飾核酸塩基を含んでなるヌクレオチド、架橋ヌクレオチド、ペプチド核酸 ( PNA )、2', 3'セロヌクレオチド模倣体 ( 非ロック核酸塩基類似体 )、ロックヌクレオチド、3'-O-メトキシ ( 2'ヌクレオシド間結合 ) ヌクレオチド、2'-F-アラビノヌクレオチド、5'-Me, 2'-フルオロヌクレオチド、モルホリノヌクレオチド、ホスホン酸ビニル含有ヌクレオチド、およびホスホン酸シクロプロピル含有ヌクレオチドが含まれる。いくつかの場合では、HSD17B13 RNAi薬の修飾ヌクレオチドは、2'-修飾ヌクレオチド ( すなわち、5員の糖環の2'位にヒドロキシル基以外の基を有するヌクレオチド ) である。2'-修飾ヌクレオチドには、限定されるものではないが、2' Oメチルヌクレオチド、2'-デオキシ-2'-フルオロヌクレオチド ( 一般に、単に2'-フルオロヌクレオチドと呼ばれる )、2'-デオキシヌクレオチド、2'-メトキシエチル ( 2'-O-2'-メトキシエチル ) ヌクレオチド、2'-アミノヌクレオチド、および2'-アルキルヌクレオチドが含まれる。所与のRNAi薬の総てのヌクレオチドが一様に修飾されて

30

40

50

いる必要はない。いくつかの場合では、単一の H S D 1 7 B 1 3 R N A i 薬において、またさらにはその単一のヌクレオチドにも、1以上の修飾を組み込むことができる。H S D 1 7 B 1 3 R N A i 薬のセンス鎖およびアンチセンス鎖は、当技術分野で公知の方法により合成および/または修飾することができる。あるヌクレオチドにおける修飾は、別のヌクレオチドにおける修飾とは独立であり得る。

【0017】

いくつかの場合では、本明細書に開示される核酸塩基（しばしば単に「塩基」と呼ばれる）が修飾され得る。天然の核酸塩基は、基本プリン塩基であるアデニンおよびグアニンと基本ピリミジン塩基であるシトシン、チミン、およびウラシルを含み得る。核酸塩基は、限定されるものではないが、ユニバーサル塩基、疎水性塩基、プロミスキャス塩基、サイズ拡大塩基、およびフッ素化塩基を含むように修飾されていてもよい。このような修飾核酸塩基（修飾核酸塩基を含むホスホロアミダイト化合物を含む）の合成は当技術分野で公知である。

10

【0018】

修飾核酸塩基には、例えば、5-置換ピリミジン、6-アザピリミジンおよびN-2、N-6およびO-6置換プリン、（例えば、2アミノプロピルアデニン、5-プロピニルウラシル、または5-プロピニルシトシン）、5-メチルシトシン（5-me-C）、5ヒドロキシメチルシトシン、イノシン、キサンチン、ヒポキサンチン、2-アミノアデニン、アデニンおよびグアニンの6-アルキル（例えば、6-メチル、6-エチル、6-イソプロピル、または6-n-ブチル）誘導体、アデニンおよびグアニンの2-アルキル（例えば、2-メチル、2-エチル、2-イソプロピル、または2-n-ブチル）およびその他のアルキル誘導体、2-チオウラシル、2-チオチミン、2-チオシトシン、5-ハロウラシル、シトシン、5プロピニルウラシル、5プロピニルシトシン、6-アゾウラシル、6-アゾシトシン、6-アゾチミン、5-ウラシル（シュードウラシル）、4チオウラシル、8-ハロ、8アミノ、8-スルフヒドリル、8-チオアルキル、8-ヒドロキシルおよびその他の8-置換アデニンおよびグアニン、5-ハロ（例えば、5-プロモ）、5-トリフルオロメチル、およびその他の5-置換ウラシルおよびシトシン、7メチルグアニンおよび7-メチルアデニン、8-アザグアニンおよび8-アザアデニン、7デアザグアニン、7デアザアデニン、3-デアザグアニン、および3-デアザアデニンが含まれる。

20

30

【0019】

いくつかの場合では、本明細書に開示される化合物、例えば、H S D 1 7 B 1 3 R N A i 薬の総てのまたは実質的に総てのヌクレオチドが修飾ヌクレオチドである。本明細書で使用される場合、実質的に総てのヌクレオチドが修飾ヌクレオチドであるRNAi薬は、センス鎖およびアンチセンス鎖の両方の個以下（すなわち、0、1、2、3、または4個）のヌクレオチドがリボヌクレオチドである（すなわち、修飾されていない）RNAi薬である。本明細書で使用される場合、実質的に総てのヌクレオチドが修飾ヌクレオチドであるセンス鎖は、センス鎖の2個以下（すなわち、0、1、または2個）のヌクレオチドがリボヌクレオチドであるセンス鎖である。本明細書で使用される場合、実質的に総てのヌクレオチドが修飾ヌクレオチドであるアンチセンス鎖は、センス鎖の2個以下（すなわち、0、1、または2個）のヌクレオチドがリボヌクレオチドであるアンチセンス鎖である。

40

【0020】

いくつかの場合では、本明細書に開示される化合物、例えば、H S D 1 7 B 1 3 R N A i 薬の1以上のヌクレオチドが非標準的結合または骨格（すなわち、修飾ヌクレオシド間結合または修飾骨格）により結合されている。修飾ヌクレオシド間結合または骨格には、限定されるものではないが、ホスホロチオエート基、キラルホスホロチオエート、チオホスフェート、ホスホロジチオエート、ホスホトリエステル、アミノアルキル-ホスホトリエステル、アルキルホスホネート（例えば、メチルホスホネートまたは3'-アルキレンホスホネート）、キラルホスホネート、ホスフィネート、ホスホルアミダイト（例えば

50

、3'-アミノホスホルアミダート、アミノアルキルホスホルアミダート、またはチオノホスホルアミダート)、チオノアルキル-ホスホネート、チオノアルキルホスホトリエステ、ル、ホルホリノ結合、通常の3'-5'結合を有するボラノホスフェート、ボラノホスフェートの2'-5'結合類似体、またはヌクレオシド単位の隣接対が3'-5'と5'-3'または2'-5'と5'-2'で結合されている反転極性を有するボラノホスフェートが含まれる。いくつかの場合では、修飾ヌクレオシド間結合または骨格はリン原子を欠く。リン原子を欠く修飾ヌクレオシド間結合には、限定されるものではないが、短鎖アルキルまたはシクロアルキル糖間結合、混合ヘテロ原子およびアルキルまたはシクロアルキル糖間結合、または1以上の短鎖ヘテロ原子性または複素環式糖間結合が含まれる。いくつかの場合では、修飾ヌクレオシド間骨格には、限定されるものではないが、シロキサ骨格、スルフィド骨格、スルホキシド骨格、スルホン骨格、ホルムアセチルおよびチオホルムアセチル骨格、メチレンホルムセチルおよびチオホルムアセチル骨格、アルケン含有骨格、スルファメート骨格、メチレンイミノおよびメチレンヒドラジノ骨格、スルホネート骨格およびスルホンアミド骨格、アミド骨格、および混合N、O、S、およびCH<sub>2</sub>構成要素を有するその他の骨格が含まれる。

10

## 【0021】

いくつかの場合では、本明細書に開示される化合物、例えば、HSD17B13 RNAi薬のセンス鎖は、1、2、3、4、5、または6つのホスホロチオエート結合を含むことができ、HSD17B13 RNAi薬のアンチセンス鎖は、1、2、3、4、5、または6つのホスホロチオエート結合を含むことができ、またはセンス鎖とアンチセンス鎖の両方は独立に、1、2、3、4、5、または6つのホスホロチオエート結合を含むことができる。いくつかの場合では、HSD17B13 RNAi薬のセンス鎖は、1、2、3、または4つのホスホロチオエート結合を含むことができ、HSD17B13 RNAi薬のアンチセンス鎖は、1、2、3、または4つのホスホロチオエート結合を含むことができ、またはセンス鎖とアンチセンス鎖の両方は独立に、1、2、3、または4つのホスホロチオエート結合を含むことができる。

20

## 【0022】

いくつかの場合では、本明細書に開示される化合物、例えば、HSD17B13 RNAi薬のセンス鎖は、少なくとも2つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む。いくつかの場合では、少なくとも2つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合は、センス鎖の3'末端から1-3位のヌクレオチド間にある。いくつかの場合では、少なくとも2つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合は、センス鎖の5'末端から1-3、2-4、3-5、4-6、4-5、または6-8位のヌクレオチド間にある。いくつかの場合では、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合は、センス鎖の末端ヌクレオチドを連結して、ヌクレオチド配列の5'末端、3'末端、または5'末端と3'末端の両方に存在する残基にキャップをするために使用される。いくつかの場合では、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合は、リガンドとセンス鎖を連結するために使用される。

30

## 【0023】

いくつかの場合では、本明細書に開示される化合物、例えば、HSD17B13 RNAi薬のアンチセンス鎖は、3つまたは4つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む。いくつかの場合では、アンチセンス鎖は、3つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む。いくつかの場合では、これら3つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合は、アンチセンス鎖の5'末端から1-3位のヌクレオチド間と5'末端から19-21、20-22、21-23、22-24、23-25、または24-26位のヌクレオチド間にある。いくつかの場合では、化合物は、センス鎖に少なくとも2つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合、アンチセンス鎖に3または4つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む。

40

## 【0024】

いくつかの場合では、本明細書に開示される化合物、例えば、HSD17B13 RNAi薬は、1以上の修飾ヌクレオチドおよび1以上の修飾ヌクレオシド間結合を含む。い

50

くつかの場合では、2'修飾ヌクレオシドは、修飾ヌクレオシド間結合で結合されている。

【0025】

【表1】

表 1A. アンチセンス鎖配列例

配列 番号	アンチセンス配列(修飾) (5' → 3')	配列 番号	基礎塩基配列 (5' → 3')
1	usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfsg	2	UCAUCUAUCAGACUUCUACG

表 1B. センス鎖ヌクレオチド配列例(反転脱塩基残基またはNAGリガンドを含まない修飾型として示す)

配列 番号	センス配列(修飾) (5' → 3')	配列 番号	基礎塩基配列 (5' → 3')
3	cguaagaaGfuCfuGfauagauga	4	CGUAAGAAGUCUGAUAGAUGA

10

【0026】

本明細書の表 1 A、1 B、および 2 で使用される場合、修飾ヌクレオチド、リガンド基、および架橋基を示すために以下の表記法が使用される：A、C、G、およびUは、それぞれアデノシン、シチジン、グアノシン、およびウリジンを表し；a、c、g、およびuは、それぞれ2'-O-メチルアデノシン、シチジン、グアノシン、およびウリジンを表し；Af、Cf、Gf、およびUfは、それぞれ2'-フルオロアデノシン、シチジン、グアノシン、およびウリジンを表し；sは、ホスホロチオエート結合を表す；(invAb)は、反転脱塩基デオキシリボース残基を表す(表2参照)；および(NAG37)sは、以下の表3に示される構造を表す。

20

【0027】

配列によって(例えば、ホスホロチオエート結合「s」などによって)特に示されない限り、鎖中に存在する場合、モノマーは、5'-3'-ホスホジエステル結合によって相互に結合され得る。いくつかの場合では、本明細書に開示される修飾ヌクレオチド配列に示されるようなホスホロチオエート結合の包含は、オリゴヌクレオチド中に一般に存在するホスホジエステル結合に取って代わる。いくつかの場合では、所与のオリゴヌクレオチド配列の3'末端の末端ヌクレオチドは一般に、生体外でリン酸部分の代わりに、所与のモノマーのそれぞれの3'位にヒドロキシル(-OH)基を有する。いくつかの場合では、それぞれの鎖を5' → 3'の方向に見ていくと、反転脱塩基残基がデオキシリボースの3'位が各鎖上の先行するモノマーの3'末端で結合されるように挿入されている。さらに、当業者であれば容易に理解し、納得するであろうが、本明細書で描かれているホスホロチオエートの化学構造は通常は硫黄原子上のアニオンを示しているが、本開示はホスホロチオエートの互変異性体(例えば、硫黄原子が二重結合を有し、アニオンが酸素原子上にあるもの)を包含する。いくつかの場合では、各センス鎖および/またはアンチセンス鎖は、配列の5'末端および/または3'末端に結合された、本明細書中に開示される任意の架橋基を有し得る。

30

40

【0028】

#### キャッピング残基

いくつかの場合では、本明細書に開示されるセンス鎖は、1以上のキャッピング残基を含んでよく、「キャップ」、「末端キャップ」、または「キャッピング残基」と呼ばれることがある。本明細書で使用される場合、「キャッピング残基」は、本明細書に開示されるRNAi薬のヌクレオチド配列の1以上の末端に組み込むことができる非ヌクレオチド化合物または他の部分である。キャッピング残基は、RNAi薬に特定の有益な特性、例えば、エキソヌクレアーゼ分解からの保護を与えることができる。いくつかの場合では、

50

反転脱塩基残基 ( i n v A b ) ( 「反転脱塩基部位」とも呼ばれる ) がキャッピング残基として付加される ( 表 2 参照 ) 。キャッピング残基には、例えば、反転脱塩基残基ならびに末端 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> ( プロピル ) 、 C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> ( ヘキシル ) 、または C<sub>12</sub>H<sub>25</sub> ( ドデシル ) 基などの炭素鎖が含まれる。いくつかの場合では、キャッピング残基は、センス鎖の 5 ' 末端、 3 ' 末端、または 5 ' 末端と 3 ' 末端の両方に存在する。いくつかの場合では、センス鎖の 5 ' 末端および / または 3 ' 末端は、キャッピング残基として 2 つ以上の反転脱塩基デオキシリボース部分を含み得る。

【 0 0 2 9 】

いくつかの場合では、 1 以上の反転脱塩基残基 ( i n v A b ) は、センス鎖の 3 ' 末端に付加される。いくつかの場合では、 1 以上の反転脱塩基残基 ( i n v A b ) は、センス鎖の 5 ' 末端に付加される。いくつかの場合では、 1 以上の反転脱塩基残基または反転脱塩基部位は、リガンドと R N A i 薬のセンス鎖のヌクレオチド配列の間に挿入される。いくつかの場合では、 R N A i 薬のセンス鎖の 1 または複数の末端またはその近傍に 1 以上の反転脱塩基残基または反転脱塩基部位を含めることで、 R N A i 薬の活性または他の所望の特性を増強することができる。

10

【 0 0 3 0 】

いくつかの場合では、 1 以上の反転脱塩基残基 ( i n v A b ) がセンス鎖の 5 ' 末端に付加される。いくつかの場合では、 1 以上の反転脱塩基残基が、リガンドと R N A i 薬のセンス鎖のヌクレオチド配列の間に挿入される。反転脱塩基残基は、リン酸結合、ホスホロチオエート結合 ( 例えば、本明細書では ( i n v A b ) s ) として示される ) 、または他のヌクレオシド間結合を介して連結することができる。反転脱塩基デオキシリボース残基の化学構造は以下の表 2 に示され、また化学構造は図 5 A ~ 5 D および図 6 A ~ 6 D に示される。

20

【 0 0 3 1 】

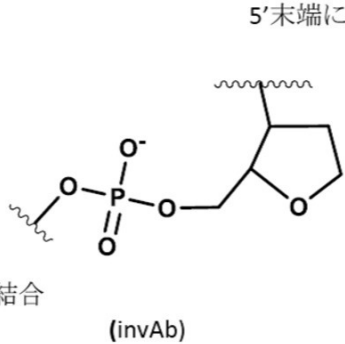
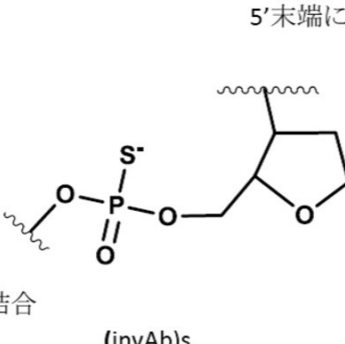
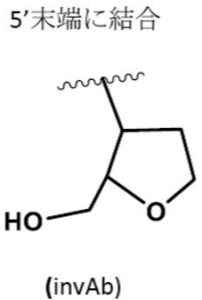
30

40

50

## 【表 2】

表 2. 反転脱塩基(デオキシリボース)の化学構造

<p>内部に配置される場合:</p> <p style="text-align: right;">5'末端に結合</p>  <p style="text-align: left;">3'末端に結合</p> <p style="text-align: center;">(invAb)</p>	10
<p>内部に配置される場合:</p> <p style="text-align: right;">5'末端に結合</p>  <p style="text-align: left;">3'末端に結合</p> <p style="text-align: center;">(invAb)s</p>	20
<p>3'末端に配置される場合:</p> <p style="text-align: center;">5'末端に結合</p>  <p style="text-align: center;">(invAb)</p>	30

40

## 【0032】

## 結合されたリガンド

いくつかの例では、本明細書で使用するための化合物は、RNAi薬の標的化または送達を促進し得るリガンドなどの1以上の非ヌクレオチド基に結合されたHSD17B13 RNAi薬などのRNA分子を含み得る。3つのN-アセチル-ガラクトサミン部分を含む例が、本開示に記載される。リガンドは、センス鎖および/またはアンチセンス鎖の3'末端および/または5'末端に共有結合させることができる。いくつかの場合では、化合物は、センス鎖の3'末端および/または5'末端に結合されたリガンドを含む。いくつかの場合では、リガンドは、センス鎖の5'末端に結合されている。いくつかの場合では、

50

リガンドは、構造 ( N A G 3 7 ) s を含んでなるか、から本質的になるか、またはからなり、センス鎖の 5 ' 末端に結合されている。リガンドは R N A i 薬に直接結合させてもよいし、またはリンカー / 架橋基を介して間接的に結合させてもよい。いくつかの場合では、リガンドは、不安定な、切断可能な、または可逆的な結合またはリンカーを介して R N A i 薬に結合される。いくつかの場合では、リガンドは、センス鎖の 5 ' 末端の反転脱塩基残基に結合される。

【 0 0 3 3 】

本明細書に開示されるリガンドは、それが付着している R N A i 薬の薬物動態または生体分布を増進して R N A i 薬の細胞特異的分布および細胞特異的取り込みを改善することができる。いくつかの場合では、リガンドは、R N A i 薬のエンドサイトーシスを増進する。いくつかの場合では、リガンドは、それが対象とする標的に対して一価、二価、三価、四価、またはそれを超える価数を持ち得る。代表的リガンドとしては、限定されるものではないが、細胞表面分子に対して親和性がある化合物、細胞受容体リガンド、ハプテン、抗体、モノクローナル抗体、抗体フラグメント、および細胞表面分子に対して親和性がある抗体模倣体が挙げられる。

10

【 0 0 3 4 】

N - アセチル - ガラクトサミンを含むガラクトース誘導体クラスターなどのリガンドの特性は、例えば、国際公開第 2 0 1 8 / 0 4 4 3 5 0 号 ( 特許出願第 P C T / U S 2 0 1 7 / 0 2 1 1 4 7 号 ) および国際公開第 2 0 1 7 / 1 5 6 0 1 2 号 ( 特許出願第 P C T / U S 2 0 1 7 / 0 2 1 1 7 5 号 ) に記載され、これら両方の内容は参照によりその全体が本明細書の一部とされる。

20

【 0 0 3 5 】

例えば、表 1 A および 1 B に記載される H S D 1 7 B 1 3 R N A i 薬に結合されたりリガンドは、表 3 に示されるような ( N A G 3 7 ) s の化学構造を有し得る。

【 0 0 3 6 】

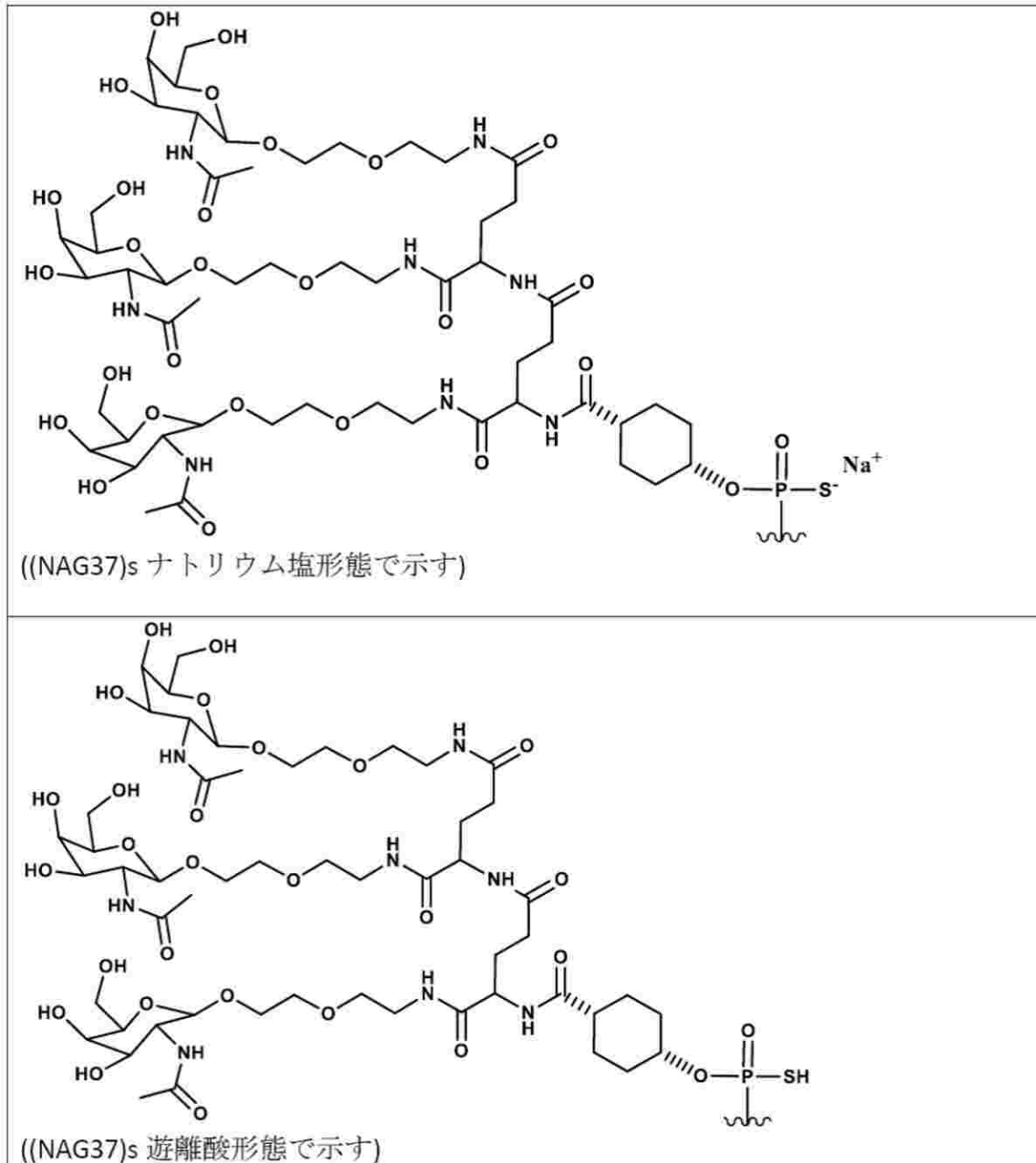
30

40

50

## 【表 3】

表 3. (NAG37)s の化学構造



10

20

30

40

## 【0037】

## 医薬組成物

本明細書での使用に好適な化合物、例えば、HSD17B13 RNAi薬は、ヒト対象に投与するための医薬組成物として処方することができる。医薬組成物は、非アルコール性脂肪肝疾患を有するヒト対象など、HSD17B13 mRNAの発現またはHSD17B13タンパク質のレベルの低減から利益が得られる疾患または障害を有する対象を治療または予防するために使用することができる。いくつかの場合では、1以上の薬学上許容可能な賦形剤（ビヒクル、担体、希釈剤、および/または送達ポリマーを含む）を、HSD17B13 RNAi薬を含む医薬組成物に添加し、それによりヒト対象への*in vivo*送達に好適な医薬製剤を形成する。

## 【0038】

50

本明細書で使用される場合、「薬理的に有効な量」、「治療上有効な量」、または単に「有効量」とは、薬理学的結果、治療結果または予防結果をもたらす有効薬剤の量を指す。いくつかの場合では、対象における疾患の症状の数、重症度、および/または頻度を低減するために、1以上の医薬組成物の治療上または予防上有効な量を、それを必要とする対象に投与する。

#### 【0039】

本明細書で使用される場合、医薬組成物または薬剤は、薬理的に有効な量の明細書に開示される少なくとも1つの化合物と1以上の薬学上許容可能な賦形剤を含む。賦形剤とは、薬物送達系に意図的に含まれる有効医薬品成分（API、治療製品、例えばHSD17B13 RNAi薬）以外の物質である。賦形剤は、意図された投与量では治療効果を発揮しないか、または発揮することは意図されていない。賦形剤は、a) 製造中の薬物送達系のプロセスを補助する、b) APIの安定性、バイオアベイラビリティまたは患者の容認性を保護、支持または増強する、c) 製品の同一性を補助する、および/またはd) 保存中または使用中のAPIの送達の全体的な安全性、有効性のその他の属性を増強する働きをし得る。

10

#### 【0040】

賦形剤には、限定されるものではないが、吸収促進剤、固結防止剤、消泡剤、抗酸化剤、結合剤、緩衝剤、担体、コーティング剤、着色剤、送達促進剤、送達ポリマー、デキストラン、デキストロース、希釈剤、崩壊剤、乳化剤、増量剤、充填剤、香味剤、流動促進剤、保湿剤、滑沢剤、油類、ポリマー、保存剤、生理食塩水、塩類、溶媒、糖類、沈殿防止剤、徐放性マトリックス、甘味剤、増粘剤、等張化剤、ビヒクル、撥水剤、および湿潤剤が挙げられる。

20

#### 【0041】

注射に好適な医薬組成物には、無菌水溶液（水に可溶な場合）が含まれる。皮下または静脈内または筋肉内投与の場合、好適な担体には、生理食塩水、静菌水、クレモフォール（登録商標）ELTM（BASf、パーシッパニ、NJ）またはリン酸緩衝液を含み得る。医薬組成物は、製造および貯蔵の条件下で安定でなければならず、細菌および真菌などの微生物の混入の影響から保存されなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコール）、およびそれらの好適な混合物を含有する溶媒または分散媒であり得る。

30

#### 【0042】

無菌注射溶液は、必要に応じて上記に列挙した一成分または成分の組合せとともに適当な溶媒に有効化合物を必要量で配合し、次いで濾過除菌を行うことによって調製することができる。いくつかの場合では、分散液は、基本分散媒と上記に列挙したものからの必要な他の成分とを含有する無菌ビヒクルに有効化合物を配合することによって調製される。

#### 【0043】

医薬組成物は、医薬組成物中に一般に見られる他の付加的成分を含み得る。このような付加的成分は、鎮痒薬、収斂薬、局所麻酔薬、抗炎症薬、または抗ヒスタミン薬などの有効薬剤から選択される。

#### 【0044】

記載された薬学上許容可能な製剤は、キット、容器、パック、またはディスペンサーに包装することができる。本明細書に記載される医薬組成物は、プレフィルドシリンジまたはバイアルに包装することができる。

40

#### 【0045】

### 治療方法

本明細書で使用される場合、「治療」という用語は、対象における疾患および/または疾患の1以上の症状の数、重症度、および/または頻度の予防、管理、予防的治療、低減、および/または阻害を含み得る。いくつかの例では、「治療」という用語は、対象における疾患および/または疾患の1以上の症状の数、重症度、および/または頻度の管理、低減、および/または阻害を意味する。特に明記しない限り、治療には、基礎病態および

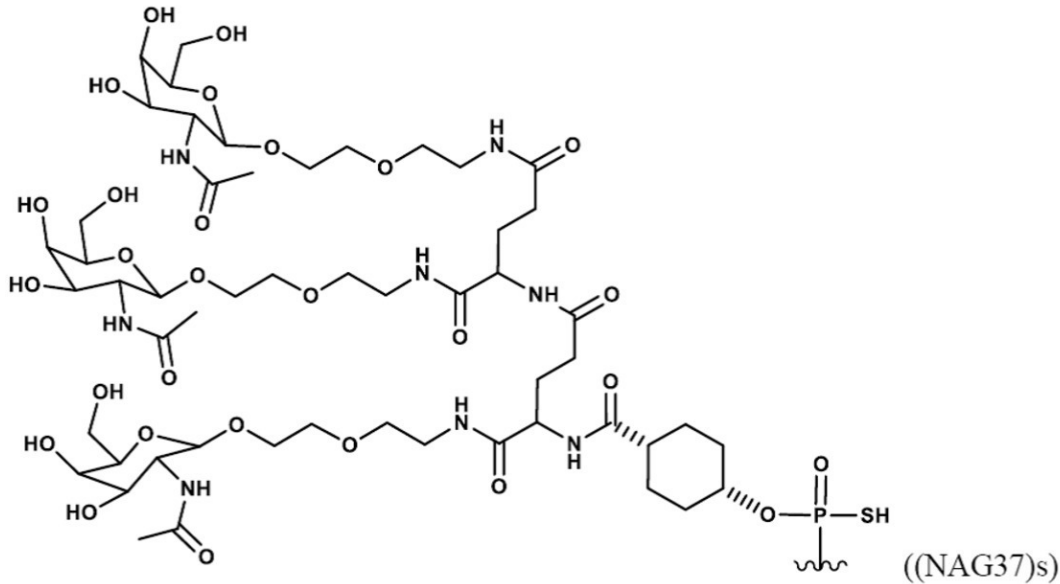
50

/または疾患の症状の緩和または軽減も含み得る。

【0046】

実施形態1：必要とするヒト対象において非アルコール性脂肪肝疾患を治療するための方法であって、上記ヒト対象に化合物またはその薬学上許容可能な塩を約25～約200mgの用量で投与することを含んでなり、上記用量は遊離酸形態の上記化合物に基づいて計算され、上記化合物は、リガンドに結合された二本鎖オリゴヌクレオチドを含んでなり、上記二本鎖オリゴヌクレオチドは、上記ヒト対象におけるHSD17 13の発現を低減し、上記リガンドは、

【化2】



の化学構造、その立体異性体、またはその塩（薬学上許容可能な塩）を含んでなる、方法。

【0047】

実施形態2：上記投与が単回用量である、実施形態1に記載の方法。

【0048】

実施形態3：上記投与が、例えば、約28日（すなわち4週間）、約12週間、または約3か月の投与間隔に1回、例えば、4週間ごとに約100mg、または12週間ごとに約200mgで、場合により、約52週間または約1年間繰り返される、実施形態1に記載の方法。いくつかの場合では、投与は、4週間ごとに、例えば、100mgの用量で繰り返される。いくつかの場合では、投与は、12週間ごとに、例えば、200mgの用量で繰り返される。

【0049】

実施形態4：上記用量が約50mg～約100mg、例えば約50mgである、実施形態1～3のいずれか一項に記載の方法。

【0050】

実施形態5：上記用量が約100mg～約200mg、例えば約100mgである、実施形態1～3のいずれか一項に記載の方法。

【0051】

実施形態6：上記用量が約50mg～約200mg、例えば約200mgである、実施形態1～3のいずれか一項に記載の方法。

【0052】

実施形態7：上記化合物がナトリウム塩形態である、実施形態1～6のいずれか一項に記

10

20

30

40

50

載の方法。

【0053】

実施形態8：上記化合物が例えば200mg/mlの濃度で注射により投与される、実施形態1～7のいずれか一項に記載の方法。

【0054】

実施形態9：上記注射が皮下注射である、実施形態8に記載の方法。

【0055】

実施形態10：上記化合物が、例えば単一（単位）剤形を含む単位剤形中に存在する、実施形態1～9のいずれか一項に記載の方法。

【0056】

実施形態11：上記非アルコール性脂肪肝疾患が非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、例えば、肝硬変前非アルコール性脂肪性肝炎、NASH-F3、ブリッジング線維化を有するNASH、または生検で証明されたNASHである、実施形態1～10のいずれか一項に記載の方法。

【0057】

実施形態12：上記ヒト対象がHSD17 13 rs72613567変異、PNPLA3 rs738409（I148M）変異、またはそれらの組合せを有する、実施形態1～11のいずれか一項に記載の方法。いくつかの場合では、ヒト対象は、HSD17 13 rs72613567変異を有する。いくつかの場合では、ヒト対象は、PNPLA3 rs738409（I148M）変異を有する。

【0058】

実施形態13：上記二本鎖オリゴヌクレオチドが、以下の配列（5' 3'）：

u s C f s a s U f c U f a u c a g A f c U f u C f u U f a C f s g（ヌクレオチド配列 配列番号1）；

u s C f s a s U f c U f a U f c A f g A f c U f u C f u U f a C f s g（ヌクレオチド配列 配列番号5）；

u s G f s a s U f c C f a A f a A f a U f g U f c C f u A f g G f s c（ヌクレオチド配列 配列番号6）；または

u s G f s a s U f c C f a a a a U f g U f c C f u A f g G f s c（ヌクレオチド配列 配列番号7）

ここで、a、c、g、およびuは、それぞれ2'-O-メチルアデノシン、2'-O-メチルシチジン、2'-O-メチルグアノシン、および2'-O-メチルウリジンを表し；A f、C f、G f、およびU fは、それぞれ2'-フルオロアデノシン、2'-フルオロシチジン、2'-フルオログアノシン、および2'-フルオロウリジンを表し；sは、ホスホロチオエート結合を表す、

の1つから0または1個のヌクレオチドが異なる修飾ヌクレオチド配列を含んでなるアンチセンス鎖を含んでなる、実施形態1～12のいずれか一項に記載の方法。

【0059】

実施形態14：上記二本鎖オリゴヌクレオチドが、以下の配列（5' 3'）：

c g u a a g a a G f u C f u G f a u a g a u g a（ヌクレオチド配列 配列番号3）；

c g u a a g a a G f U f C f u g a u a g a u g a（ヌクレオチド配列 配列番号8）；

g c c u a g g a C f A f U f u u u g i a u c a（ヌクレオチド配列 配列番号9）

；または

g c c u a g g a C f a U f u U f u u g i a u c a（ヌクレオチド配列 配列番号10）

ここで、a、c、g、i、およびuは、それぞれ2'-O-メチルアデノシン、2'-O-メチルシチジン、2'-O-メチルグアノシン、2'-O-メチルイノシン、および2'-O-メチルウリジンを表し；A f、C f、G f、およびU fは、それぞれ2'-フルオロアデノシン、2'-フルオロシチジン、2'-フルオログアノシン、および2'-フルオロウリジンを表し；sは、ホスホロチオエート結合を表す、

の1つから0または1個のヌクレオチドが異なる修飾ヌクレオチド配列を含んでなるセン

10

20

30

40

50

ス鎖を含んでなる、実施形態 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の方法。

【0060】

実施形態 15：上記二本鎖オリゴヌクレオチドが、配列：

u s C f s a s U f c U f a u c a g A f c U f u C f u U f a C f s g (ヌクレオチド配列 配列番号 1)

を含んでなるアンチセンス鎖と、配列：

( N A G 3 7 ) s ( i n v A b ) s c g u a a g a a G f u C f u G f a u a g a u g a s ( i n v A b ) (ヌクレオチド配列 配列番号 11)

を含んでなるセンス鎖を含んでなり、

ここで、a、c、g、およびuは、それぞれ2'-O-メチルアデノシン、2'-O-メチルシチジン、2'-O-メチルグアノシン、および2'-O-メチルウリジンを表し；A f、C f、G f、およびU fは、それぞれ2'-フルオロアデノシン、2'-フルオロシチジン、2'-フルオログアノシン、および2'-フルオロウリジンを表し；sは、ホスホリチオエート結合を表し；( i n v A b )は、反転脱塩基デオキシリボース残基を表す、実施形態 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法。

【0061】

実施形態 16：ヒト対象におけるHSD17 13 mRNAの発現レベルを、例えば初回投与から約71日目または113日目に、上記ヒト対象からの肝生検サンプルを用いた定量的逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応(qRT-PCR)により測定した場合に投与前に比べて少なくとも約50% (例えば、少なくとも約62%、少なくとも約79%、少なくとも約84%、少なくとも約90%、または少なくとも約96%)低減する、実施形態 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。

【0062】

実施形態 17：ヒト対象におけるHSD17 13タンパク質の発現を、例えば初回投与から約71日目または113日目に、上記ヒト対象からの肝生検サンプルを用いたウエスタンブロットにより測定した場合に投与前に比べて少なくとも約30% (例えば、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約83%、少なくとも約92%、または少なくとも約97%)低減する、実施形態 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の方法。

【0063】

実施形態 18：ヒト対象におけるALT (アラニンアミノトランスフェラーゼ)レベルを、例えば初回投与から約71日目または113日目に、ヒト対象の血清において測定した場合に投与前に比べて少なくとも約7.7% (例えば、少なくとも約14%、少なくとも約26%、少なくとも約36%、もしくは少なくとも約39%)、または少なくとも約40% (例えば、少なくとも約51%、少なくとも約53%、もしくは少なくとも約60%)低減する、実施形態 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の方法。

【0064】

実施形態 19：ヒト対象におけるAST (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)レベルを、例えば初回投与から約71日目または113日目に、ヒト対象の血清において測定した場合に投与前に比べて少なくとも約7.5% (例えば、少なくとも約15%)、または少なくとも約20% (例えば、少なくとも約24%、もしくは少なくとも約28%)低減する、実施形態 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の方法。

【0065】

実施形態 20：ヒト対象における肝脂肪率の増加を、例えば初回投与から約71日目または113日目に、磁気共鳴画像法により測定した場合に投与前に比べて低減または緩徐化する (例えば、少なくとも4~41%または少なくとも7~8%の低減)、実施形態 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の方法。

【0066】

実施形態 21：ヒト対象における肝硬度の増加を、例えば初回投与から約71日目または113日目に、トランジェントエラストグラフィにより測定した場合に投与前に比べて低減または緩徐化する (例えば、少なくとも4~37%の低減)、実施形態 1 ~ 20 のい

10

20

30

40

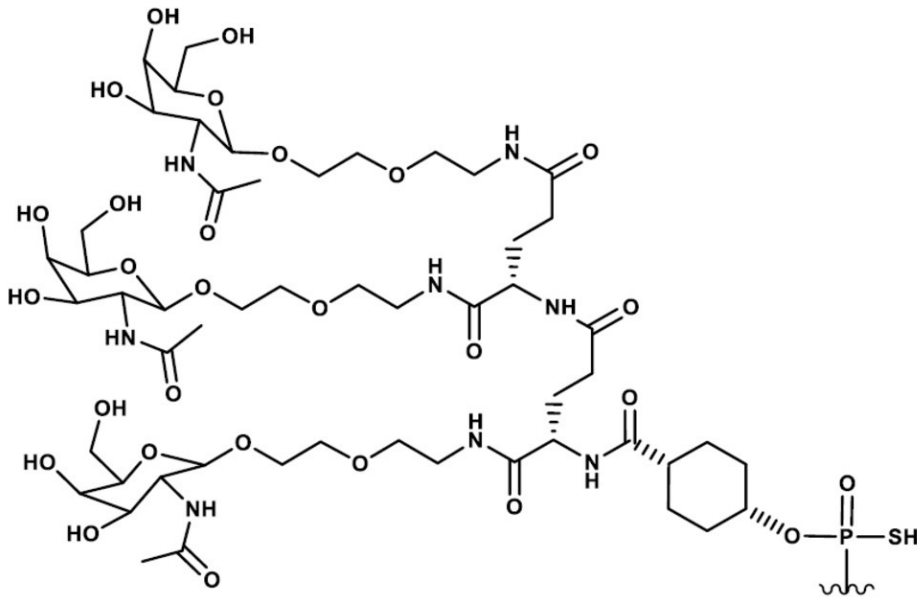
50

ずれか一項に記載の方法。

【 0 0 6 7 】

実施形態 2 2 : 上記リガンドの化学構造が

【 化 3 】



10

20

を含んでなる、実施形態 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

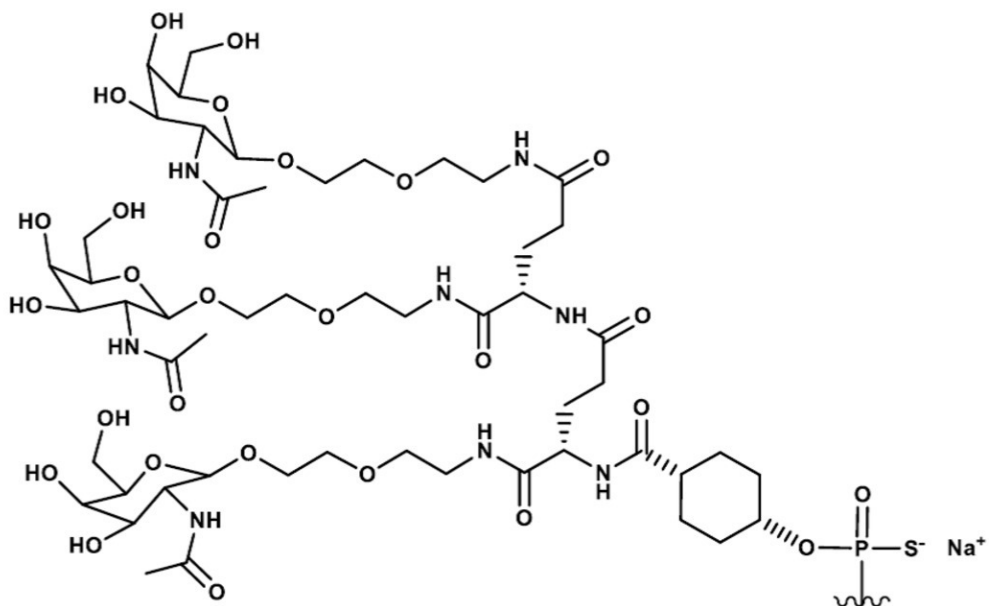
【 0 0 6 8 】

実施形態 2 3 : 上記化合物が図 5 A ~ 5 D に示される化学構造を有する遊離酸形態である、実施形態 2 2 に記載の方法。

【 0 0 6 9 】

実施形態 2 4 : 上記リガンドの化学構造が

【 化 4 】



40

50

を含んでなる、実施形態 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法。

【0070】

実施形態 25：上記化合物が図 6A ~ 6D に示される化学構造を有するナトリウム塩形態である、実施形態 24 に記載の方法。

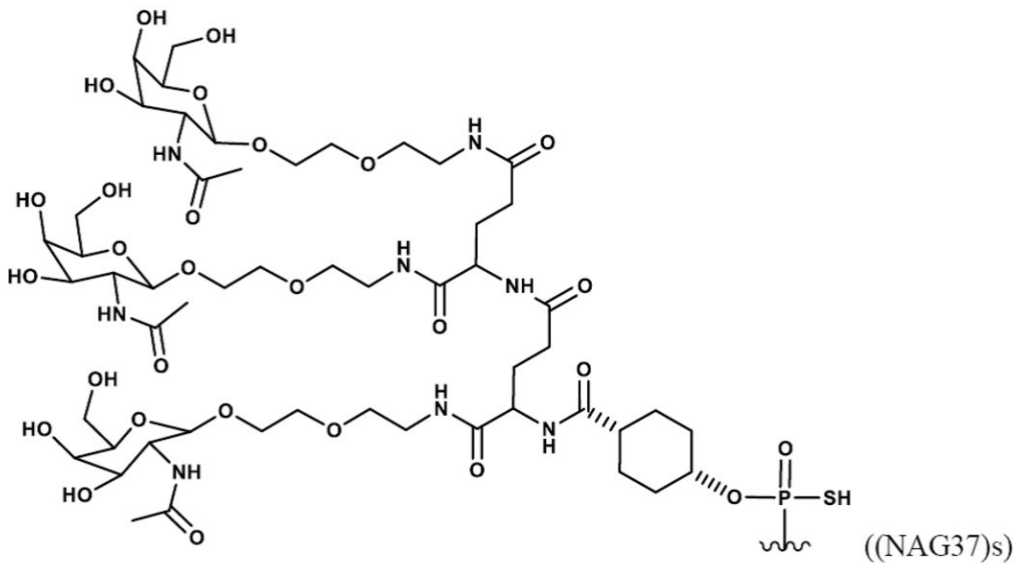
【0071】

実施形態 26：ヒト対象における GGT ( - グルタミルトランスフェラーゼ ) レベルを、例えば初回投与から約 71 日目または 113 日目に、ヒト対象の血清において測定した場合に投与前に比べて少なくとも約 1.4 % または少なくとも 8.3 % または少なくとも 9 % 低減する、実施形態 1 ~ 25 のいずれか一項に記載の方法。

【0072】

実施形態 27：ヒト対象における非アルコール性脂肪肝疾患の治療に使用するための化合物またはその薬学上許容可能な塩であって、上記使用は、上記ヒト対象に上記化合物またはその薬学上許容可能な塩を約 25 ~ 約 200 mg の用量で投与することを含んでなり、上記用量は遊離酸形態の上記化合物に基づいて計算され、上記化合物は、リガンドに結合された二本鎖オリゴヌクレオチドを含んでなり、上記二本鎖オリゴヌクレオチドは、ヒト対象における HSD17 13 の発現を低減し、上記リガンドは、

【化 5】



の化学構造、その立体異性体、またはその薬学上許容可能な塩を含んでなる、化合物またはその塩（例えば、薬学上許容可能な塩）。

【0073】

実施形態 28：上記投与が単回用量である、実施形態 27 に記載の使用のための化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【0074】

実施形態 29：上記投与が、例えば、約 28 日（すなわち 4 週間）、約 12 週間、または約 3 か月の投与間隔に 1 回、例えば、4 週間ごとに約 100 mg、または 12 週間ごとに約 200 mg で、場合により、約 52 週間または約 1 年間繰り返される、実施形態 28 に記載の使用のための化合物またはその薬学上許容可能な塩。実施形態 29a：上記投与が 4 週間ごとに約 100 mg、約 52 週間である実施形態 28 に記載の使用のための化合物またはその薬学上許容可能な塩。実施形態 29b：上記投与が 12 週間ごとに約 200 mg、約 52 週間である、実施形態 28 に記載の使用のための化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【0075】

実施形態 30：用量が約 50 mg ~ 約 100 mg、例えば約 50 mg である、実施形態 2

7 ~ 29 のいずれか一項に記載の使用のための化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【0076】

実施形態31：用量が約100mg ~ 約200mg、例えば約100mgである、実施形態27 ~ 29 のいずれか一項に記載の使用のための化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【0077】

実施形態32：用量が約50mg ~ 約200mg、例えば約200mgである、実施形態27 ~ 29 のいずれか一項の使用のための化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【0078】

実施形態33：ナトリウム塩形態である、実施形態27 ~ 32 のいずれか一項に記載の使用のための化合物またはその薬学上許容可能な塩。 10

【0079】

実施形態34：例えば200mg/mlの濃度で注射により投与される、実施形態27 ~ 33 のいずれか一項に記載の使用のための化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【0080】

実施形態35：注射が皮下である、実施形態34に記載の使用のための化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【0081】

実施形態36：例えば単一の単位剤形中に存在する単位剤形で投与される、実施形態27 ~ 35 のいずれか一項に記載の使用のための化合物またはその薬学上許容可能な塩。 20

【0082】

実施形態37：上記非アルコール性脂肪肝疾患が非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、例えば、前肝硬変非アルコール性脂肪性肝炎、NASH-F3、ブリッジング線維化を有するNASH、または生検で証明されたNASHである、実施形態27 ~ 36 のいずれか一項に記載の使用のための化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【0083】

実施形態38：上記ヒト対象がHSD17 13 rs72613567変異、PNPLA3 rs738409 (I148M)変異、またはそれらの組合せを有する、実施形態27 ~ 37 のいずれか一項に記載の使用のための化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【0084】

実施形態39：上記二本鎖オリゴヌクレオチドが、以下の配列(5' 3')：  
 usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfsg(ヌクレオチド配列 配列番号1)；  
 usCfsasUfcUfaUfcAfgAfcUfuCfuUfaCfsg(ヌクレオチド配列 配列番号5)；  
 usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc(ヌクレオチド配列 配列番号6)；または  
 usGfsasUfcCfaaaaaUfgUfcCfuAfgGfsc(ヌクレオチド配列 配列番号7) 30

ここで、a、c、g、およびuは、それぞれ2'-O-メチルアデノシン、2'-O-メチルシチジン、2'-O-メチルグアノシン、および2'-O-メチルウリジンを表し；A、f、C、G、およびUは、それぞれ2'-フルオロアデノシン、2'-フルオロシチジン、2'-フルオログアノシン、および2'-フルオロウリジンを表し；sは、ホスホリボチオエート結合を表す、 40

の1つから0または1個のヌクレオチドが異なる修飾ヌクレオチド配列を含んでなるアンチセンス鎖を含んでなる、実施形態27 ~ 38 のいずれか一項に記載の使用のための化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【0085】

実施形態40：上記二本鎖オリゴヌクレオチドが、以下の配列(5' 3')：  
 cguaagaGfuCfuGfaugauga(ヌクレオチド配列 配列番号3)； 50

c g u a a g a a G f U f C f u g a u a g a u g a (ヌクレオチド配列 配列番号 8) ;  
 g c c u a g g a C f A f U f u u u u g i a u c a (ヌクレオチド配列 配列番号 9)  
 ; または  
 g c c u a g g a C f a U f u U f u u g i a u c a (ヌクレオチド配列 配列番号 10)  
 ここで、a、c、g、i、およびuは、それぞれ2'-O-メチルアデノシン、2'-O-  
 メチルシチジン、2'-O-メチルグアノシン、2'-O-メチルイノシン、および2'-  
 O-メチルウリジンを表し; A f、C f、G f、およびU fは、それぞれ2'-フルオロ  
 アデノシン、2'-フルオロシチジン、2'-フルオログアノシン、および2'-フルオロ  
 ウリジンを表し; sは、ホスホロチオエート結合を表す、  
 の1つから0または1個のヌクレオチドが異なる修飾ヌクレオチド配列を含んでなるセン  
 ス鎖を含んでなる、実施形態27~39のいずれか一項に記載の使用のための化合物また  
 はその薬学上許容可能な塩。

【0086】

実施形態41: 上記二本鎖オリゴヌクレオチドが、配列:

u s C f s a s U f c U f a u c a g A f c U f u C f u U f a C f s g (ヌクレオチド  
 配列 配列番号 1)

を含んでなるアンチセンス鎖と、配列:

( N A G 3 7 ) s ( i n v A b ) s c g u a a g a a G f u C f u G f a u a g a u g a  
 s ( i n v A b ) (ヌクレオチド配列 配列番号 11)

を含んでなるセンス鎖を含んでなり、

a、c、g、およびuは、それぞれ2'-O-メチルアデノシン、2'-O-メチルシチ  
 ジン、2'-O-メチルグアノシン、および2'-O-メチルウリジンを表し; A f、C f  
 、G f、およびU fは、それぞれ2'-フルオロアデノシン、2'-フルオロシチジン、2  
 '-フルオログアノシン、および2'-フルオロウリジンを表し; sは、ホスホロチオエ  
 ート結合を表し; ( i n v A b )は、反転脱塩基デオキシリボース残基を表す、  
 実施形態27~40のいずれか一項に記載の使用のための化合物またはその薬学上許容可  
 能な塩。

【0087】

実施形態42: 上記使用が、ヒト対象におけるHSD17 13 mRNAの発現を、例  
 えば初回投与から約71日目または113日目に、上記ヒト対象からの肝生検サンプルを  
 用いた定量的逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応(qRT-PCR)により測定した場合に  
 投与前に比べて少なくとも約50%(例えば、少なくとも約62%、少なくとも約79%  
 、少なくとも約84%、少なくとも約90%、または少なくとも約96%)低減する、実  
 施形態27~41のいずれか一項に記載の使用のための化合物またはその薬学上許容可  
 能な塩。

【0088】

実施形態43: 上記使用が、ヒト対象におけるHSD17 13タンパク質の発現を、例  
 えば初回投与から約71日目または113日目に、上記ヒト対象からの肝生検サンプルを  
 用いたウエスタンブロットにより測定した場合に投与前に比べて少なくとも約30%(例  
 えば、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約83%、少なくとも約9  
 2%、または少なくとも約97%)低減する、実施形態27~42のいずれか一項に記載  
 の使用のための化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【0089】

実施形態44: 上記使用が、ヒト対象におけるALT(アラニンアミノトランスフェラー  
 ゼ)レベルを、例えば初回投与から約71日目または113日目に、ヒト対象の血清にお  
 いて測定した場合に投与前に比べて少なくとも約7.7%(例えば、少なくとも約14%  
 、少なくとも約26%、少なくとも約36%、もしくは少なくとも約39%)、または少  
 なくとも約40%(例えば、少なくとも約51%、少なくとも約53%、もしくは少なく  
 とも約60%)低減する、実施形態27~43のいずれか一項に記載の使用のための化  
 合物またはその薬学上許容可能な塩。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 9 0 】

実施形態 45：上記使用が、ヒト対象における A S T（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）レベルを、例えば初回投与から約 7 1 日目または 1 1 3 日目に、ヒト対象の血清において測定した場合に投与前に比べて少なくとも約 7 . 5 %（例えば、少なくとも約 1 5 %）、または少なくとも約 2 0 %（例えば、少なくとも約 2 4 %、もしくは少なくとも約 2 8 %）低減する、実施形態 2 7 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の使用のための化合物またはその薬学上許容可能な塩。

## 【 0 0 9 1 】

実施形態 46：上記使用が、ヒト対象における肝脂肪率の増加を、例えば初回投与から約 7 1 日目または 1 1 3 日目に、磁気共鳴画像法により測定した場合に投与前に比べて低減または緩徐化する（例えば、少なくとも 4 ~ 4 1 % または少なくとも 7 ~ 8 % の低減）、実施形態 2 7 ~ 4 5 のいずれか一項に記載使用のための化合物またはその薬学上許容可能な塩。

10

## 【 0 0 9 2 】

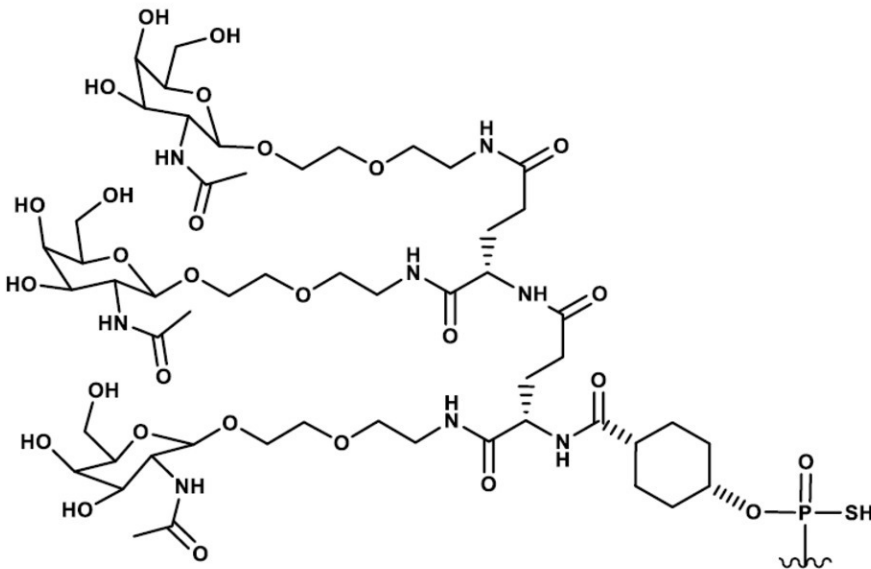
実施形態 47：上記使用が、ヒト対象における肝硬度の増加を、例えば初回投与から約 7 1 日目または 1 1 3 日目に、トランジェントエラストグラフィーにより測定した場合に投与前に比べて低減または緩徐化する（例えば、少なくとも 4 ~ 3 7 % の低減）、実施形態 2 7 ~ 4 6 のいずれか一項に記載の使用のための化合物またはその薬学上許容可能な塩。

## 【 0 0 9 3 】

実施形態 48：上記リガンドの化学構造が

20

## 【 化 6 】



30

40

を含んでなる、実施形態 2 7 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の使用のための化合物またはその薬学上許容可能な塩。

## 【 0 0 9 4 】

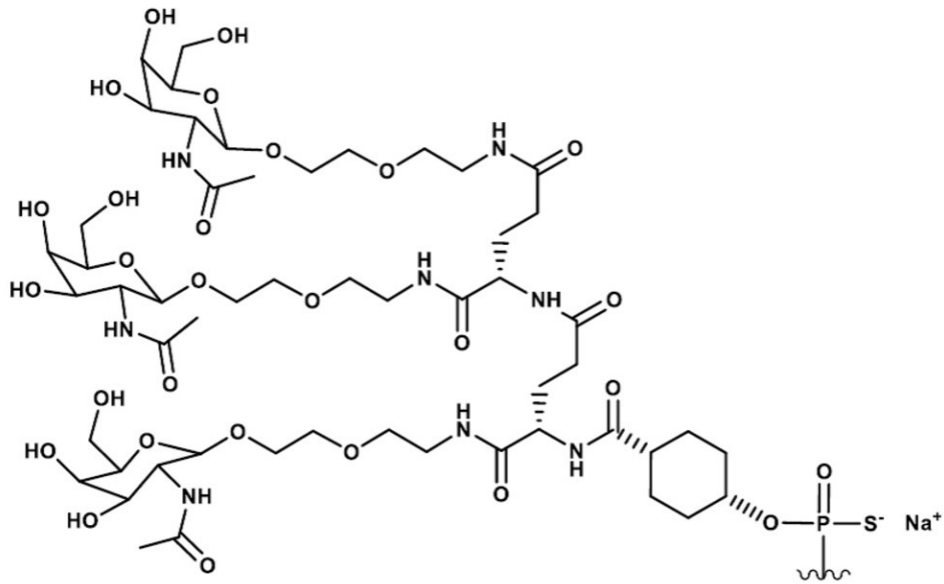
実施形態 49：上記化合物が図 5 A ~ 5 D に示される化学構造を有する遊離酸形態である、実施形態 4 8 に記載の使用のための化合物またはその薬学上許容可能な塩。

## 【 0 0 9 5 】

実施形態 50：上記リガンドの化学構造が

50

## 【化 7】



10

20

を含んでなる、実施形態 27 ~ 47 のいずれか一項に記載の使用のための化合物またはその薬学上許容可能な塩。

## 【0096】

実施形態 51：上記化合物が図 6A ~ 6D に示される化学構造を有するナトリウム塩形態である、実施形態 50 に記載の使用のための化合物またはその薬学上許容可能な塩。

## 【0097】

実施形態 52：上記使用が、ヒト対象における GGT (γ-グルタミルトランスフェラーゼ) レベルを、例えば初回投与から約 71 日目または 113 日目に、ヒト対象の血清において測定した場合に投与前に比べて少なくとも約 1.4% または少なくとも 8.3% または少なくとも 9% 低減する、実施形態 27 ~ 51 のいずれか一項に記載の使用のための化合物またはその薬学上許容可能な塩。

30

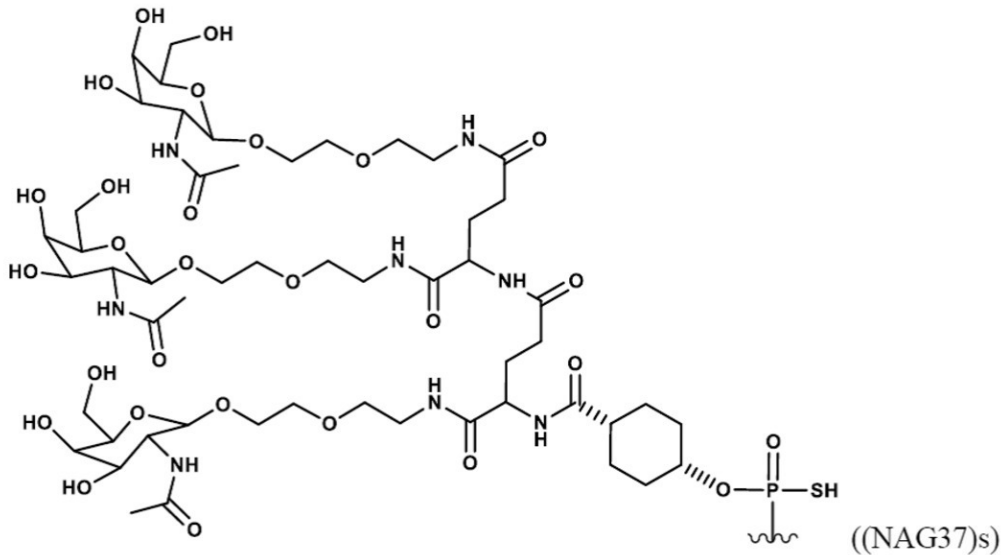
## 【0098】

実施形態 53：非アルコール性脂肪肝疾患の治療のための医薬の製造のための化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用であって、上記化合物またはその薬学上許容可能な塩は、約 25 ~ 約 200 mg の用量で使用され上記用量は遊離酸形態の上記化合物に基づいて計算され、上記化合物は、リガンドに結合された二本鎖オリゴヌクレオチドを含んでなり、上記二本鎖オリゴヌクレオチドは、HSD17β13 の発現を低減し、上記リガンドは、

40

50

## 【化 8】



の化学構造、その立体異性体、またはその薬学上許容可能な塩を含んでなる、使用。

20

## 【0099】

実施形態54：上記用量が単回用量である、実施形態53に記載の使用。

## 【0100】

実施形態55：上記用量が、例えば、約28日（すなわち4週間）、約12週間、または約3か月の投与間隔に1回、例えば、4週間ごとに約100mg、または12週間ごとに約200mgで、場合により、約52週間または約1年間繰り返される、実施形態53に記載の使用。実施形態55a：上記投与が4週間ごとに約100mg、52週間である実施形態53に記載の使用。実施形態55b：上記投与が12週間ごとに約200mg、52週間である、実施形態53に記載の使用。

## 【0101】

実施形態56：用量が約50mg～約100mg、例えば約50mgである、実施形態53～55のいずれか一項に記載の使用。

30

## 【0102】

実施形態57：用量が約100mg～約200mg、例えば約100mgである、実施形態53～55のいずれか一項に記載の使用。

## 【0103】

実施形態58：用量が約50mg～約200mg、例えば約200mgである、実施形態53～55のいずれか一項に記載の使用。

## 【0104】

実施形態59：上記化合物がナトリウム塩形態である、実施形態53～58のいずれか一項に記載の使用。

40

## 【0105】

実施形態60：上記化合物が例えば200mg/mlの濃度で注射により投与される、実施形態53～59のいずれか一項に記載の使用。

## 【0106】

実施形態61：上記注射が皮下である、実施形態60に記載の使用。

## 【0107】

実施形態62：上記化合物が単位剤形である、実施形態53～61のいずれか一項に記載の使用。

## 【0108】

50

実施形態63：上記非アルコール性脂肪肝疾患が非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、例えば、前肝硬変非アルコール性脂肪性肝炎、NASH-F3、ブリッジング線維化を有するNASH、または生検で証明されたNASHである、実施形態53～62のいずれか一項に記載の使用。

【0109】

実施形態64：上記治療がHSD17 13 rs72613567変異、PNPLA3 rs738409（I148M）変異、またはそれらの組合せを有する対象に対するものである、実施形態53～63のいずれか一項に記載の使用。

【0110】

実施形態65：上記二本鎖オリゴヌクレオチドが、以下の配列（5' 3'）：

usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfsg（ヌクレオチド配列 配列番号1）；

usCfsasUfcUfaUfcAfgAfcUfuCfuUfaCfsg（ヌクレオチド配列 配列番号5）；

usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc（ヌクレオチド配列 配列番号6）；または

usGfsasUfcCfaaaaaUfgUfcCfuAfgGfsc（ヌクレオチド配列 配列番号7）

ここで、a、c、g、およびuは、それぞれ2'-O-メチルアデノシン、2'-O-メチルシチジン、2'-O-メチルグアノシン、および2'-O-メチルウリジンを表し；A 20  
f、Cf、Gf、およびUfは、それぞれ2'-フルオロアデノシン、2'-フルオロシチジン、2'-フルオログアノシン、および2'-フルオロウリジンを表し；sは、ホスホロチオエート結合を表す、

の1つから0または1個のヌクレオチドが異なる修飾ヌクレオチド配列を含んでなるアンチセンス鎖を含んでなる、実施形態53～64のいずれか一項に記載の使用。

【0111】

実施形態66：上記二本鎖オリゴヌクレオチドが、以下の配列（5' 3'）：

cguaaGfUcFuGfauga（ヌクレオチド配列 配列番号3）；

cguaaGfUfCfugauga（ヌクレオチド配列 配列番号8）；

gccuaggACfAfuuuugiauca（ヌクレオチド配列 配列番号9） 30

；または

gccuaggACfaUfuUfuugiauca（ヌクレオチド配列 配列番号10）

ここで、a、c、g、i、およびuは、それぞれ2'-O-メチルアデノシン、2'-O-メチルシチジン、2'-O-メチルグアノシン、2'-O-メチルイノシン、および2'-O-メチルウリジンを表し；A 40  
f、Cf、Gf、およびUfは、それぞれ2'-フルオロアデノシン、2'-フルオロシチジン、2'-フルオログアノシン、および2'-フルオロウリジンを表し；sは、ホスホロチオエート結合を表す、

の1つから0または1個のヌクレオチドが異なる修飾ヌクレオチド配列を含んでなるセンス鎖を含んでなる、実施形態53～65のいずれか一項に記載の使用。

【0112】

実施形態67：上記二本鎖オリゴヌクレオチドが、配列：

usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfsg（ヌクレオチド配列 配列番号1）

を含んでなるアンチセンス鎖と、配列：

(NAG37)s(invAb)scguaaGfUcFuGfauga  
s(invAb)（ヌクレオチド配列 配列番号11）

を含んでなるセンス鎖を含んでなり、

a、c、g、およびuは、それぞれ2'-O-メチルアデノシン、2'-O-メチルシチジン、2'-O-メチルグアノシン、および2'-O-メチルウリジンを表し；A 50  
f、Cf、Gf、およびUfは、それぞれ2'-フルオロアデノシン、2'-フルオロシチジン、2

10

20

30

40

50

' - フルオログアノシン、および 2' - フルオロウリジンを表し；s は、ホスホロチオエート結合を表し；( i n v A b ) は、反転脱塩基デオキシリボース残基を表す、実施形態 53 ~ 66 のいずれか一項に記載の使用。

【0113】

実施形態 68：上記使用が、HSD17 13 mRNA の発現を、例えば初回使用から約 71 日目または 113 日目に、肝生検サンプルを用いた定量的逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応 ( q R T - P C R ) により測定した場合に使用前に比べて少なくとも約 50 % ( 例えば、少なくとも約 62 %、少なくとも約 79 %、少なくとも約 84 %、少なくとも約 90 %、または少なくとも約 96 % ) 低減する、実施形態 53 ~ 67 のいずれか一項に記載の使用。

10

【0114】

実施形態 69：上記使用が、HSD17 13 タンパク質の発現を、例えば初回使用から約 71 日目または 113 日目に、肝生検サンプルを用いたウエスタンブロットにより測定した場合に使用前に比べて少なくとも約 30 % ( 例えば、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 83 %、少なくとも約 92 %、または少なくとも約 97 % ) 低減する、実施形態 53 ~ 68 のいずれか一項に記載の使用。

【0115】

実施形態 70：上記使用が、ALT (アラニンアミノトランスフェラーゼ) レベルを、例えば初回使用から約 71 日目または 113 日目に、血清において測定した場合に使用前に比べて少なくとも約 7.7 % ( 例えば、少なくとも約 14 %、少なくとも約 26 %、少なくとも約 36 %、もしくは少なくとも約 39 % )、または少なくとも約 40 % ( 例えば、少なくとも約 51 %、少なくとも約 53 %、もしくは少なくとも約 60 % ) 低減する、実施形態 53 ~ 69 のいずれか一項に記載の使用。

20

【0116】

実施形態 71：上記使用が、AST (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ) レベルを、例えば初回投与から約 71 日目または 113 日目に、血清において測定した場合に使用前に比べて少なくとも約 7.5 % ( 例えば、少なくとも約 15 % )、または少なくとも約 20 % ( 例えば、少なくとも約 24 %、もしくは少なくとも約 28 % ) 低減する、実施形態 53 ~ 70 のいずれか一項に記載の使用。

【0117】

実施形態 72：上記使用が、肝脂肪率の増加を、例えば初回使用から約 71 日目または 113 日目に、磁気共鳴画像法により測定した場合に使用前に比べて低減または緩徐化する ( 例えば、少なくとも 4 ~ 41 % または少なくとも 7 ~ 8 % の低減 )、実施形態 53 ~ 71 のいずれか一項に記載の使用。

30

【0118】

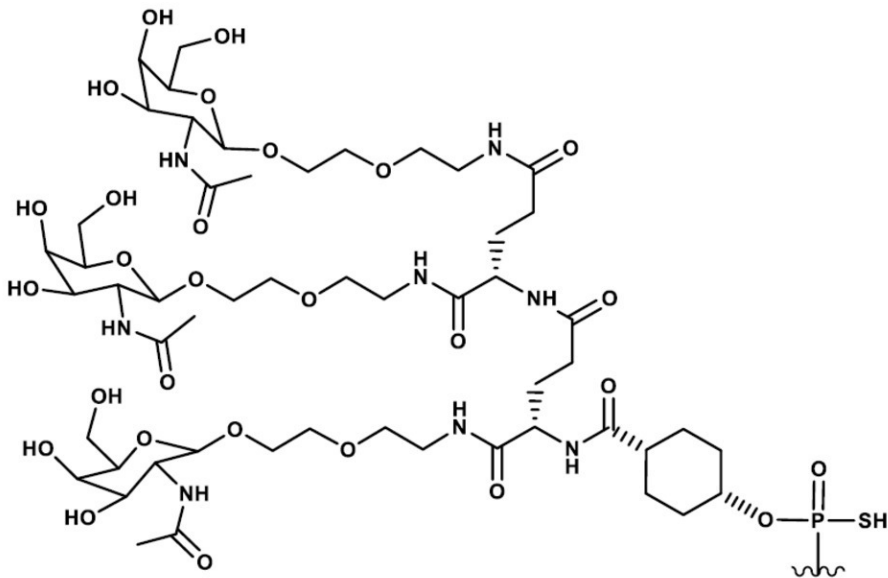
実施形態 73：上記使用が、肝硬度の増加を、例えば初回投与から約 71 日目または 113 日目に、トランジェントエラストグラフィーにより測定した場合に使用前に比べて低減または緩徐化する ( 例えば、少なくとも 4 ~ 37 % の低減 )、実施形態 53 ~ 72 のいずれか一項に記載の使用。

【0119】

実施形態 74：上記リガンドの化学構造が

40

## 【化 9】



10

を含んでなる、実施形態 53 ~ 73 のいずれか一項に記載の使用。

20

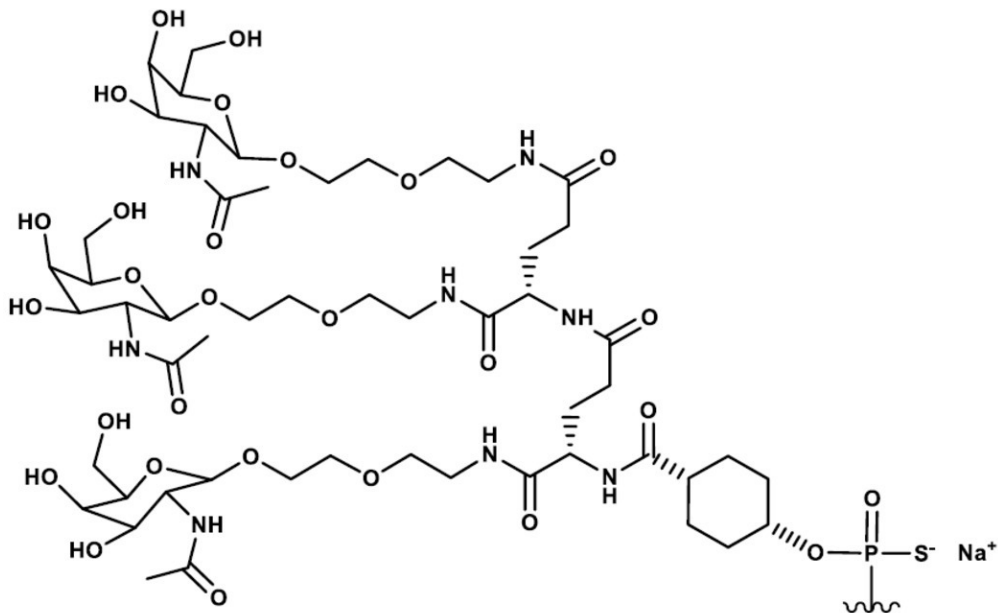
## 【0120】

実施形態 75：上記化合物が図 5A ~ 5D に示される化学構造を有する遊離酸形態である、実施形態 74 に記載の使用。

## 【0121】

実施形態 76：上記リガンドの化学構造が

## 【化 10】



30

40

を含んでなる、実施形態 53 ~ 73 のいずれか一項に記載の使用。

## 【0122】

実施形態 77：上記化合物が図 6A ~ 6D に示される化学構造を有するナトリウム塩形態である、実施形態 76 に記載の使用。

50

## 【0123】

実施形態78：上記使用が、GGT（ $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ）レベルを、例えば初回使用から約71日目または113日目に、血清において測定した場合に使用前に比べて少なくとも約1.4%または少なくとも8.3%または少なくとも9%低減する、実施形態53～77のいずれか一項に記載の使用。

## 【0124】

いくつかの例では、本明細書に記載の方法で治療した1人以上のヒト対象は、例えば治療開始から52週目に、NASHの悪化のない組織学的線維症の1段階（すなわち、1段階以上）の改善を達成する。いくつかの例では、組織学的線維症の改善は、臨床研究ネットワーク（CRN）スコアリングで評価される。いくつかの場合では、NASHの悪化がないことは、脂肪沈着、バルーン化、または炎症に関するNAFLD活動性スコア（NAS）に増加がないことと定義される。

10

## 【0125】

いくつかの例では、本明細書に記載の方法で治療された1人以上のヒト対象は、例えば治療開始から52週目に、線維症の悪化のないNASH消失を達成する。いくつかの場合では、NASH消失は、バルーン化スコアが0および炎症スコアが0～1として定義される。いくつかの場合では、線維症の悪化がないとは、CRN線維症スコアの増加がないことと定義される。

## 【0126】

いくつかの場合では、本明細書に記載の方法で治療された1人以上のヒト対象は、例えばMRI-PDFDによって測定される、治療開始から24週目および52週目におけるベースラインからの肝脂肪に30%の相対的低減を達成する。

20

## 【実施例】

## 【0127】

実施例1. HSD17B13 RNAi薬の合成および処方

本明細書での使用に適したRNAi薬の化合物は、当技術分野で知られているように、固相オリゴヌクレオチド合成で標準的なホスホロアミダイト技術を用いて合成することができる。市販のオリゴヌクレオチド合成装置（例えば、MerMade96E（登録商標）（Bioautomation）またはMerMade12（登録商標）（Bioautomation））を使用することができる。合成は、細孔制御ガラス（CPG、500または600、Prime Synthesis、アストン、PA、USA）からなる固体支持体上で行うことができる。各鎖の3'末端に位置するモノマーは、合成の出発点として固体支持体に付着させることができる。総ての2'-修飾RNAホスホロアミダイト、および反転脱塩基ホスホロアミダイトは市販品を購入できる。センス鎖の5'末端への付加に適したリガンド含有ホスホロアミダイトを合成することができる。当技術分野で知られているように標準的な切断、脱保護、精製、およびアニーリング工程を利用することができる。HSD17B13 RNAi薬の合成に関連するさらなる記載は、例えば、国際公開第2020/061177号（特許出願番号PCT/US2019/051707）および国際公開第2018/044350号（PCT/US2017/021147）に見出すことができ、これらはそれぞれ、参照によりその全体が本明細書の一部とされる。次いで、HSD17B13 RNAi薬は、好適な薬学上許容可能な賦形剤に溶解することによって処方することができる。

30

40

## 【0128】

実施例2. 正常な健康ボランティアならびにNASHまたはNAFLD患者におけるHSD17B13 RNAi薬の安全性、忍容性、薬物動態学、および薬力学的効果を評価するための第1/2a相試験

本明細書に例示される試験化合物は、肝細胞においてHSD17B13メッセンジャーRNA（mRNA）の発現を低減する。その配列は表4に示され、物理学的特性を表5に示す。

## 【0129】

50

## 【表 4】

表 4. 試験化合物

センス鎖およびアンチセンス鎖 (センス鎖とアンチセンス鎖はアニーリングされた二重鎖を形成する):		
センス鎖 (修飾配列) (5' → 3'):	(NAG37)s(invAb)scguagaaGfuCfuGfauagaugas(invAb)	(配列番号 11)
アンチセンス鎖(修飾配列) (5' → 3'):	usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfsg	(配列番号 1)

10

## 【0130】

## 【表 5】

表 5. 試験化合物の特性

化学式:	C <sub>493</sub> H <sub>610</sub> F <sub>11</sub> N <sub>163</sub> Na <sub>43</sub> O <sub>311</sub> P <sub>43</sub> S <sub>7</sub> (Na <sup>+</sup> 型)
	C <sub>493</sub> H <sub>653</sub> F <sub>11</sub> N <sub>163</sub> O <sub>311</sub> P <sub>43</sub> S <sub>7</sub> (H <sup>+</sup> 型)
分子量:	16548.9 Da (Na <sup>+</sup> 型)
	15309.7 Da (H <sup>+</sup> 型)
物理的外観:	白色～灰白色の粉末

20

## 【0131】

完全な化学構造表現を図 5 A ~ 図 5 D (遊離酸形態) および図 6 A ~ 図 6 D (ナトリウム塩形態) に示す。

## 【0132】

本臨床試験では、32人の健康ボランティア (NHV) および 18人の NASH を有するか、または NASH の疑いのある患者 (例えば、アラニンアミノトランスフェラーゼ [ALT] が高い非アルコール性脂肪肝疾患 [NAFLD]) において、試験物質の安全性、忍容性および薬力学を評価した。二重盲検 NHV コホートには、試験化合物 25 mg、50 mg、100 mg、もしくは 200 mg またはプラセボを 1 日目に皮下 (SC) に単回投与した。非盲検患者コホートでは、1 日目と 29 日目に試験化合物 25 mg、100 mg、または 200 mg を SC 投与した。投与前と 71 日目に患者の肝生検を行い、HSD17 13 mRNA およびタンパク質の発現量を評価した。

30

## 【0133】

NHV と患者の両方において、試験化合物による治療は十分な忍容性があり、治療に関連した重篤な有害事象 (SAE) または試験中の投薬中止はなかった。最も頻繁に報告された治療中に発現した有害事象 (TEAE) は軽度の注射部位反応であり、その重篤度は軽度で、持続期間も短かった。肝 HSD17 13 mRNA の低減は、投与 71 日目に 25 mg (-57%)、100 mg (-86%)、および 200 mg (-93%) の後に観察された。肝 HSD17 13 タンパク質レベルも総ての用量レベルで同様に低減した。

40

## 【0134】

患者における ALT および AST の平均最大低減率は、100 mg 以上の用量でそれぞれ -42% ~ -44% および -24% ~ -28% であった。

## 【0135】

試験化合物は、1 日目 (NHV) または 1 日目と 29 日目 (NASH または NAFLD

50

患者)に200mgまでの用量で十分な忍容性があり、本試験において治療に関連したSAEまたは投薬中止はなかった。TEAEの発現率は、NHVでは試験化合物群とプラセボ群で同程度であり、患者群全体でも一貫していた。この概念実証試験では、試験化合物が肝臓のHSD17 13 mRNAおよびタンパク質を低減し、ALTおよびASTの低減を伴うことが示された。

【0136】

#### 方法

##### 参加者および研究デザイン

これは、正常な健康ボランティア(NHV)およびNASHを有するか、またはNASHの疑いのある患者(例えば、高アラニンアミノトランスフェラーゼ[ALT]を伴うNAFLD)を対象において、試験化合物の注射の安全性、忍容性、薬物動態および薬力学的効果を評価するための多施設共同第1/2a相臨床試験であった。NAFLDの基準は、磁気共鳴画像法プロトン密度脂肪率(MRI-PDF) > 8%およびALT > 正常上限値(ULN)(ULN = 男性30U/L、女性19U/L)に基づいた。本試験は、体格指数(BMI) < 35 kg/m<sup>2</sup> (NHV)の18歳~55歳またはBMI 40.0 kg/m<sup>2</sup>の19歳~65歳(NASHまたはNAFLDの患者)の成人男女で行った。

【0137】

HSD17 13 rs72613567およびパタチン様ホスホリパーゼドメイン含有3(patatin like phospholipase domain containing 3)(PNPLA3) rs738409 (I148M)変異体の変異状態を決定するために、NASHまたはNAFLD患者のスクリーニング時に遺伝子型判定を行った。個体を分析したHSD17 13 rs726131567の遺伝子型により、T/T(同型接合野生型、または変異なし)群またはT/TA(異型接合変異)群に分けた。rs726131567:TAが同型接合性である個体は試験から除外した。同様に、個体を分析して、PNPLA3の遺伝子型により、C/C(同型接合野生型、または変異なし)群、C/G(異型接合変異)群、またはG/G(同型接合変異)群に分けた。

【0138】

被験者は、二重盲検法(NHVコホート1[25mg]、2[50mg]、3[100mg]、4[200mg])または非盲検法(患者コホート1b[25mg]、3b[100mg]、4b[200mg])で試験に登録した(表6)。NHV被験者は4:4(有効薬:プラセボ)の割合で無作為化し、1日目に試験化合物(25、50、100、もしくは200mg)またはプラセボ(コホート1~4)の単回皮下(SC)注射を行った。NASHまたはNAFLD患者には、1日目と29日目に試験化合物(コホート1b、3b、および4bでそれぞれ25、100、または200mg)を非盲検で投与した。試験計画を図4と表6に要約する。

【0139】

10

20

30

40

50

【表 6】

表 6: コホートの概要

コホート	集団	盲検化	# 被験者	投与計画
1	NHV	二重盲検	8(4有効薬:4プラセボ)	25mg、1日目のみ
1b	NAFLD患者(スクリーニング時と71日目に生検)	非盲検	最大6(総て有効薬)	25mg、1日目と29日目
2	NHV	二重盲検	8(4有効薬:4プラセボ)	50mg、1日目のみ
3	NHV	二重盲検	8(4有効薬:4プラセボ)	≤100mg、1日目のみ
4	NHV	二重盲検	8(4有効薬:4プラセボ)	≤200mg、1日目のみ
3b	NAFL患者(スクリーニング時および71日目に生検)	非盲検	最大6(総て有効薬)	≤100mg、1日目と29日目
4b	NAFLD患者(スクリーニング時および71日目に生検)	非盲検	最大6(総て有効薬)	≤200mg、1日目と29日目

NASH=非アルコール性脂肪性肝炎; NHV=正常な健康ボランティア

10

20

30

## 【0140】

コホート1～4では、試験化合物またはプラセボを2人のセンチネル被験者（試験化合物1人、プラセボ1人）に投与した。これらの被験者の3日目の評価の後、コホート内の残りの被験者に、2人の被験者が同時に投与されないように少なくとも30分ずらして投与した。コホート1～4は順次登録され、患者コホートは段階的に登録が開始された。患者コホートではセンチネル投与の必要はなかった。コホート別の用量の要約を表6に示す。NHVは1日目に投与するために3日間臨床施設に滞在した（コホート1、2、3、および4）。NHVは外来診察のために臨床施設に戻った。コホート1b、3b、および4bの患者は投与日（1日目と29日目）に約4時間（投与前2時間と投与後2時間）臨床施設に滞在した。

40

## 【0141】

## 試験治療

50人の被験者（32人のNHVと18人の患者）が登録された。スクリーニングされた58人のNHVのうち、8人はスクリーニングできず（ほとんどは選択基準または除外基準を満たさないため）、18人は割り付けられなかった（COVID-19の世界的大流行のため45日間のスクリーニング期間が経過したため）。NHVコホート1～4では、各二重盲検コホートに8人の被験者（有効薬4人：プラセボ4人）が登録された。総てのNHVコホートに、1日目に25mg（コホート1）、50mg（コホート2）、100mg（コホート3）、および200mg（コホート4）の用量レベルで試験化合物またはプラセボの単回投与を行った。

50

## 【0142】

スクリーニングを受けたNASHまたは34人のNAFLD患者うち、16人はスクリーニングができなかった（選択基準または除外基準を満たさないため）（表6）。非盲検コホート1b、3b、および4bに入った18人の患者については、コホートごとに6人が登録された。総ての患者コホートは、1日目と29日目に25mg（コホート1b）、100mg（コホート3b）、または200mg（コホート4b）の用量レベルで試験化合物を投与された。患者は113日目（16週目）まで追跡した。

## 【0143】

試験評価および手順

NASHまたはNAFLD患者において、試験化合物の薬力学的効果を、スクリーニング時および71日目に対応のある肝生検から採取した肝HSD17 13 mRNA（qRT-PCR）およびタンパク質（ウエスタンブロット）発現により測定し、HSD17 13に対する試験化合物の活性を測定した。qRT-PCRによる遺伝子発現測定では、HSD17B13と内因性対照である - アクチン（ACTB）およびmRNAを、71日目とスクリーニング時の両方の生検で測定した。相対発現は2（- C [ T ]）正規化法を用いて計算した。HSD17B13タンパク質発現の変化は、投与前のベースラインレベルに対する71日目のHSD17B13 / ビンキュリンタンパク質の比として評価した。ALTおよびASTなどの肝障害マーカーをスクリーニングから113日目まで測定した。肝画像法を行って、スクリーニング時と71日目にMRI-PDFPを用いて肝脂肪率の変化を評価し、トランジェントエラストグラフィ（FibroScan、kPa）を用いて肝硬度を評価した。HSD17B13 rs72613567とパタチン様ホスホリパーゼドメイン含有3（patatin like phospholipase domain containing 3）（PNPLA3） rs738409の一塩基多型（SNP）を全血でリアルタイムPCRにより検出し、結果はスクリーニング時にサンガーシーケンシングにより確認した。

10

20

## 【0144】

安全性評価には、NHVコホートと患者コホートの両方での、有害事象（AE）/重篤有害事象（SAE）の発生率の決定、身体検査の実施、およびバイタルサイン測定（血圧、心拍数、体温、および呼吸数）、心電図（ECG）、臨床検査（血液および尿）、併用薬/併用療法、および治療中止理由の記録が含まれた。

30

## 【0145】

統計分析

安全性結果、人口統計学的特性およびベースライン特性のデータ、ならびに薬力学的結果は総て、少なくとも1回の用量の有効薬またはプラセボを投与された登録被験者全員から収集されたデータに基づいてまとめられた。治療中に発現した有害事象は、Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA、バージョン24.0）を用いてコード化した。

## 【0146】

薬力学的パラメーターの解析については、HSD17 13 mRNAおよびタンパク質に、ベースラインからの記述統計要約および導出ノックダウンデータを与えた。ノンパラメトリックWilcoxon符号順位検定を行い、71日目におけるベースラインからの変化の有意性を検定した。また、ALTおよびASTなどの肝酵素パラメーターについては、ベースラインからの導出変化およびベースラインからの変化率要約とともに、記述統計要約が提供された。ノンパラメトリックWilcoxon符号順位検定も、ALTとASTの29日目、71日目、および113日目におけるベースラインからの変化の有意性を検定するために行った。肝画像（MRI-PDFPおよびFibroScan）については、記述統計要約およびベースラインからの導出変化率が提供された。ベースライン値は、各被験者の試験薬投与（すなわち、1日目の注射開始）前の、欠測のない最後の観察値（初回投与に最も近い投与前値）と定義した。データはSASソフトウェア（バージョン9.4）を用いて解析し、図はGraphPad Prismソフトウェア（バージョン

40

50

ョン 8 . 3 . 0 ) を用いて作成した。

【 0 1 4 7 】

#### 試験監督

各参加施設の倫理委員会はプロトコルを承認した。本試験は、ヘルシンキ宣言の原則、医薬品規制調和国際会議 (International Conference on Harmonisation) の適正臨床実施ガイドライン、および該当する規制要件に従って実施された。総ての被験者から登録前に書面によるインフォームド・コンセントを得た。

【 0 1 4 8 】

#### 結果

##### 患者の特徴と配置

健康なボランティアの人口統計学的特徴を表7に示す。登録された総てのNHVは、計画された総ての評価を完了した。

【 0 1 4 9 】

【表7】

表7: 人口統計学の要約-健康ボランティアコホート

パラメーター; 統計量	コホート 1 (25mg, 1 日 目) (N=4)	コホート 2 (50mg, 1 日 目) (N=4)	コホート 3 (100mg, 1 日 目) (N=4)	コホート 4 (200mg, 1 日 目) (N=4)
年齢(歳); 平均(最小, 最大)	23.5 (19, 31)	31.0 (24, 50)	32.3 (20, 45)	33.0 (22, 41)
男性: n (%)	3 (75.0%)	2 (50.0%)	3 (75.0%)	1 (25.0%)
民族: n (%)				
ヒスパニックまたはラテン系	0	0	2 (50.0%)	0
非ヒスパニックまたはラテン系	4 (100.0%)	3 (75.0%)	2 (50.0%)	4 (100.0%)
報告なし	0	1 (25.0%)	0	0
人種: n (%)				
アジア人	2 (50.0%)	0	1 (25.0%)	1 (25.0%)
ハワイ先住民または他の太平洋諸島の住民	0	0	0	1 (25.0%)
白人	2 (50.0%)	3 (75.0%)	2 (50.0%)	2 (50.0%)
その他	0	0	1 (25.0%)	0
複数の人種報告	0	1 (25.0%)	0	0
体重(kg); 平均(最小, 最大)	63.2 (53.2, 68.8)	72.8 (58.3, 88.6)	76.1 (64.0, 89.1)	78.5 (56.5, 93.0)
BMI(kg/cm <sup>2</sup> ); 平均(最小, 最大)	22.55 (21.9, 24.1)	23.78 (20.2, 27.3)	24.98 (20.6, 28.1)	28.40 (21.0, 31.5)

BMI=体格指数

【 0 1 5 0 】

NASHまたはNAFLD患者: 平均 (SD) 年齢は 44.5 (9.9) 歳であった。4人の被験者 (22.2%) が女性であり、14人 (77.8%) の被験者が男性であった。13人 (72.2%) の被験者がアジア人であり、3人の被験者 (16.7%) が白人であり、1人の被験者 (5.6%) が黒人またはアフリカ系アメリカ人であり、1人の被験者 (5.6%) がその他であった。ベースライン時に、MRI-PDFランクは 10.34% ~ 30.73% であり、ALTランクは 28 U/L (女性被験者) ~ 144 U

10

20

30

40

50

／Lであった。NASH疑い（例えば、高いALTを伴うNAFLD）は、MRI-PDFF > 8%とALT > ULN（男性ULN = 30 U/Lおよび女性19 U/L）により定義される。あるいは、スクリーニング診察後1年以内に生検でNASHが確認された場合も登録に含めることができる）。これらの患者は典型的なNAFLD合併症を示し、それぞれ50%（n = 9）、44.4%（n = 8）、および44.4%（n = 8）が高脂血症、2型糖尿病、および高血圧を有していた。

【0151】

コホート別のNAFLD患者の遺伝子型結果の要約を表8に示す。HSD17 13 rs72613567変異体では、12人の被験者（67%）で変異が検出されず（T/T）、6人の被験者（33%）が異型接合体性であった（T/TA）。PNPLA3 rs738409変異体では、11人の被験者（61%）で変異が検出されず（C/C）、4人の被験者（22%）が異型接合体性（C/G）、3人の被験者（17%）が同型接合体性（G/G）であった。ベースラインで、臨床試験でNASHまたはNAFLD患者が服用していた併用薬には、スタチン（HMG COA還元酵素阻害剤）（被験者の39%）、ビグアナイド（メトホルミン）（被験者の33%）、ACE阻害剤（被験者の28%）、アンジオテンシンII受容体遮断剤（被験者の22%）、カルシウムチャネル遮断剤（ジヒドロピリジン誘導体）（被験者の22%）、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）類似体（被験者の5.6%）、およびナトリウム-グルコース共輸送体2（SGLT2）阻害剤（被験者の5.6%）が含まれた。総ての被験者が早期終了することなく試験を完了した。

【0152】

10

20

30

40

50

【表 8】

表 8: NASH または NAFLD 患者の人口統計学および既往歴の要約

パラメーター; 統計量	コホート 1b (25mg, 1 日 目, 29 日目) (N=6)	コホート 3b (100mg, 1 日 目, 29 日目) (N=6)	コホート 4b (200mg, 1 日 目, 29 日目) (N=6)
人口統計学			
年齢(歳); 平均(最小, 最大)	46 (32,56)	45 (40,50)	43 (22,61)
男性(%)	5 (83%)	5 (83%)	4 (67%)
民族 - n (%)			
非ヒスパニックまたはラテン系	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
人種 - n (%)			
アジア人	4 (66.7)	5 (83.3)	4 (66.7)
ハワイ先住民または他の太平洋諸島の住民	0	1 (16.7)	0
白人	2 (33.3)	0	1 (16.7)
その他	0	0	1 (16.7)
体重(kg), 平均(min, max)	96.4 (68, 119.7)	87.2 (65.8, 115.7)	97.5 (74, 117.4)
BMI (kg/cm <sup>2</sup> ), 平均(min, max)	32.17 (25.7,41.1)	29.1 (25.1, 36.5)	33.7 (28.2,39.2)
ベースライン検査結果, ALT および AST			
ベースライン ALT (U/L), 平均(min, max)	45.7 (28, 69)	68.3 (30, 144)	76 (28, 100)
ベースライン AST (U/L), 平均(min, max)	21.7 (17, 27)	33.5 (22, 63)	50.3 (18, 131)
遺伝子型			
<i>HSD17B13</i> rs72613567, n (%)			
T/T	5 (83)	4 (67)	3 (50)
T/TA	1 (17)	2 (33)	3 (50)
<i>PNPLA3</i> rs738409, n (%)			
C/C	3 (50)	5 (83)	3 (50)
C/G	2 (33)	0	2 (33)
G/G	1 (17)	1 (17)	1 (17)

ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ; AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; BMI=体格指数; C/C=突然変異なし; C/G=異型接合性; G/G=同型接合性; max=最大; min=最小; NASH= 非アルコール性脂肪性肝炎; SD=標準偏差; T/T=突然変異; T/TA=異型接合性

<sup>a</sup> Medical Dictionary for Regulatory Activities version 23.0 を用いてコード化

10

20

30

40

50

## 【 0 1 5 3 】

## 薬力学

## 肝 H S D 1 7 B 1 3 タンパク質および m R N A

試験化合物は、71日目に、HSD1713タンパク質をコードする肝mRNAを、治療前のベースラインから、25mg、100mg、および200mg用量コホートにおいて、それぞれ平均(最小-最大)値の56.9%(50.7%~60.5%)、85.5%(61.6%~96.1%)および93.4%(90.8%~98.6%)低減した(図1)。プールされた全被験者のHSD1713mRNA低減率は78.6%(50.7%~98.6%、p値<0.0001)であった。200mg用量コホートでは、

6人の被験者全員がHSD17B13 mRNAの肝発現に90%を超える低減を示した。肝HSD17B13タンパク質レベルも同様に、25mg、100mg、および200mg用量コホートでそれぞれ平均34%、86%、および83%を超えて低減し、プールされたコホートのHSD17B13タンパク質のベースラインからの平均変化率は63%（-97.8%～53.8%の範囲、p値：0.0017）であり、複数の測定値（ベースライン時に3人の被験者、71日目に6人の被験者）がアッセイの定量レベルを下回っていた（表9）。

【0154】

【表9】

表9: NASHまたはNAFLD患者における試験化合物のHSD17B13 mRNAおよびタンパク質ノックダウンの要約

ベースラインからの変化率% (最小, 最大)	25mg (N=6)	100 mg (N=6)	200 mg (N=6)	プール
71日目の肝 HSD17B13 mRNA	-56.9% (-60.5%, -50.7%)	-85.5% (-96.1%, -61.6%)	-93.4% (-98.6%, -90.8%)	-78.6% (-98.6%, -50.7%) p<0.0001
71日目の肝 HSD17B13 タン パク質 <sup>a</sup>	<-33.8% (<-92.4%, 53.8%)	<-86% (-97.8%, <- 63.0%)	-83% (-85.2%, -80.8%) <sup>b</sup>	-63.2% (-97.8%, 53.8%) p=0.0017

LLOQ=定量化下限値; mRNA=メッセンジャーRNA; NASH=非アルコール性脂肪性肝炎。

<sup>a</sup>数人の患者の71日目のHSD17B13タンパク質レベルがLLOQ未満であった。この場合、平均値の計算にLLOQを使用した。

<sup>b</sup>n=2 (3サンプルはベースラインHSD17B13がLLOQ未満であり、1サンプルはアッセイ許容基準を満たさなかった)。

【0155】

HSD17B13 mRNAの低減について観察されたデータは、肝臓において強固なオンターゲットの薬理的応答が達成されたことを示唆し、100mgおよび200mgの用量レベルで用量依存性の傾向があり、ならびに25mgおよび100mgの用量レベルで明確な用量依存性があった。観察された薬力学的効果は、HSD17B13 (rs72613567、T>TA) および/またはPNPLA3 (rs738409、C>G) 変異による影響は受けていなかった。各用量レベルにおいて、rs72613567スプライス変異体について異型接合性であった患者と比較して、変異のない患者ではHSD17B13 mRNAに同様の低減が見られた（図3A）。一方、各用量レベルにおいて、PNPLA3 rs738409多型について異型接合性または同型接合性の患者と比較して、変異のない患者ではHSD17B13 mRNAに同様の低減が見られた（図3B）。従って、HSD17B13のノックダウンは、遺伝子型または変異の状態にかかわらず、この試験では一貫していた。

【0156】

A L T、A S T、およびG G T

NASHまたはNAFLD患者において、試験化合物での治療後、肝障害の血清バイオマーカーが低減され、25mgと100mgの用量レベルの間でALTの低減を示した。100mgと200mgの用量レベルでは、ALTに同様の低減が示された。71日目（生検と同時）におけるALTのベースラインからの平均変化率は、-7.7%（25mg投与群）～-39.3%（100mg）および-42.2%（200mg）の範囲であっ

10

20

30

40

50

た（プールされたコホートについて  $P < 0.001$ ）（図 2 A）。113 日目、すなわち試験終了時の ALT のベースラインからの平均変化率は、25 mg、100 mg、および 200 mg の用量レベルでそれぞれ -14%、-36%、および -39% であった（プールされたコホートについて  $P < 0.01$ ）（図 2 A）。ALT と同様に、AST も 25 mg と 100 mg の用量レベルの間で低減し、100 mg と 200 mg 用量の間でも同様の低減が見られた。AST の 71 日目におけるベースラインからの平均変化率は、25 mg、100 mg、および 200 mg の用量レベルでそれぞれ 4%、-24%、および -28% であった（プールされたコホートについて  $P < 0.01$ ）（図 2 B）。113 日目における AST のベースラインからの平均変化率は、25 mg、100 mg、および 200 mg の用量レベルでそれぞれ -7.5%、-14.7%、および -19.7% であった（図 2 B）。2 用量の試験化合物 25 mg、100 mg、および 200 mg を 1 日目と 29 日目に患者に投与し、試験終了時、すなわち 113 日目まで安全性と薬力学的パラメータを測定した。ALT 低減期間は、100 mg および 200 mg の用量レベルで 85 日目、すなわち最終投与後 8 週間まで持続した。AST 低減期間は、100 mg と 200 mg の用量レベルで 71 日目、すなわち投与後 6 週間まで持続した。\*\*\*  $P < .001$ ; \*\*  $P < .01$ 、\*  $P < .01$  は、プールされたコホートの p 値（ノンパラメトリック検定（Wilcoxon 符号順位検定）を用いて、指定された時点の 25、100、および 200 mg の用量レベル）である。平均体重は各用量群とも試験期間中安定していた。2 人の被験者は、試験中に体重が減少し、ベースラインからの最も大きな ALT 低減率を示した。これらの被験者は 71 日目までに体重が 4.6 kg（25 mg 用量群）および 2.2 kg（100 mg 群）でそれぞれ ALT の 60% および 51% の低減に相当する低減が見られた。他の総ての被験者は試験中、安定した体重を維持していたため、他の総ての肝酵素の低下は体重の変化とは無関係に見られた。血清中で測定した場合の GG T レベルは、約 25 mg、100 mg、および 250 mg の患者コホートにおいて、投与前に比べてそれぞれ約 1.4%、8.3%、および 9% 低減した。

10

20

30

40

50

#### 【0157】

##### 肝脂肪率および肝硬度

MRI - PDF F による肝脂肪率のベースラインから 71 日目までの平均相対変化は、用量 25 mg、100 mg、および 200 mg でそれぞれ 14.4%、-7.6%、および -7.3% であった（表 10）。

#### 【0158】

## 【表 10】

表 10: NASH または NAFLD 患者における肝脂肪率(MRI-PDF)および肝硬度 (FibroScan)の要約

ベースラインからの 変化率% 平均(最小, 最大)	25mg (N=6)	100mg (N=6)	200mg (N=6)
<b>肝脂肪率</b>			
ベースライン	17.25 (13.85, 19.95)	16.95 (10.34, 25.17)	25.42 (15.10, 30.73)
71 日目	14.41% (-36.0%, 87.9%)	-7.56% (-40.7%, 23.6%)	-7.33% (-24.1%, 5.9%)
<b>肝硬度(kPa)</b>			
ベースライン	5.47 (3.8, 9.9)	8.42 (5.3, 13.9)	8.30 (7.3, 9.0)
71 日目	16.70% (-5.3%, 37.5%)	2.18% (-16.5%, 33.9%)	4.18% (-36.8%, 54.4%)

kPa キロパスカル; MRI-PDF=磁気共鳴画像法のプロトン密度脂肪率

10

20

## 【0159】

71 日目における肝硬度のベースラインからの平均変化率 (kPa) は、用量 25 mg、100 mg、および 200 mg でそれぞれ +16.7%、+2.2%、および +4.2% であった (表 10)。

## 【0160】

100 mg と 200 mg の両用量レベルでは、71 日目のベースラインからの平均変化で示した場合、25 mg 用量レベルに比べて、肝硬度の顕著な増加は少なく、肝脂肪率は低減した。

## 【0161】

## 安全性

試験化合物は、NHV と NASH または NAFLD 患者の両方で十分な忍容性があり (表 11 および表 12)、AE に関連した試験または薬剤の中止も用量制限毒性も死亡もなかった。最終臓器毒性を示す有害検査所見の再発パターンはなかった。最も頻繁に報告された TEAE は注射部位反応 (注射部位内出血、注射部位紅斑、および注射部位腫脹) であり、重篤度は軽度で、持続時間は短かった。これらの事象は試験化合物を投与した 16 人の NHV のうち 5 人に発生し、NASH または NAFLD 患者はいなかった。残りの TEAE は臨床試験で一般的に見られたものであった (表 12)。入院を要する軟部組織損傷の治療緊急 SAE が 200 mg コホートで 1 例報告された。この被験者は、作中に発生した事故 (注射の時間および部位とは無関係) 後に右腕軟部組織損傷のため入院し、2 日後に退院した。この被験者はこの事故から回復し、試験を継続した。この SAE は試験薬とは無関係と考えられた。

30

40

## 【0162】

## 結論

試験化合物は、200 mg までの用量での 1 回 (NHV) または 2 回 (NASH または NAFLD 患者) 投与で十分な忍容性があり、治療関連の重篤な有害事象はなく、薬物関連の有害検査所見のパターンもなく、試験中の薬物中止もなかった。TEAE の発現率は、NHV では試験化合物群とプラセボ群で同程度であり、患者コホート全体でも一貫していた。肝脂肪の平均的な増加は認められず、総ての用量レベルにおいて肝障害のバイオマーカーに有害な変化はなかった。肝臓の HSD17 13 mRNA とタンパク質の低減が見られ、ALT と AST の低減と一致しており、これは臨床上意味のある肝障害低減の

50

シグナルである。AST濃度は、25 mg、100 mg、および200 mgの用量でそれぞれ平均7.5%、24.5%、および28.3%低減し、100 mgおよび200 mgの用量では12週間持続した。同様に、ALTレベルも25 mg、100 mg、および200 mgの用量でそれぞれ14.1%、43.6%、および42.3%まで低下し、1日目と29日目に100 mgおよび200 mgの用量では12週間持続した。肝臓のHSD17B13 mRNAとHSD17B13タンパク質の低減は、100 mgおよび200 mgの用量による肝臓での強固なオンターゲットの薬理的応答を示している。従って、このデータは少なくとも100 mgを4週間ごと(Q4W)という投与計画を支持する。

【0163】

HSD17 13タンパク質ノックダウンおよびALTの薬物動態学/薬力学(PK/PD)モデリングは、200 mg用量がHSD17 13タンパク質およびALTの低減を90日間維持することを予測し、200 mgを3か月または12週間ごとの試験投与計画を裏付ける。図7に示されるように、100 mgおよび200 mgの用量は、HSD17 13タンパク質のベースラインからの80%を超える低減を3か月以上維持する。タンパク質の $T_{1/2}$ が10.6日であることから、例えば約87%の低減を30日で完全にノックダウンすると仮定すると、200 mgの用量でHSD17 13タンパク質の完全ノックダウンが誘導されると推定される。

【0164】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

表 11: 有害事象の全体的な要約 (単回投与の健康ボランティアコホート)

	単回投与 (1 日目)				
	正常な健康ボランティア				
	試験化合物				
	コホート 1 (25mg, 1 日 目) (N=4) n (%) #	コホート 2 (50mg, 1 日 目) (N=4) n (%) #	コホート 3 (100mg, 1 日目) (N=4) n (%) #	コホート 4 (200mg, 1 日目) (N=4) n (%) #	プールした プラセボ (N=16) n (%) #
あらゆる AE	4 (100) 6	1 (25.0) 2	4 (100) 10	3 (75.0) 7	10 (62.5) 14
あらゆる TEAE	4 (100) 6	1 (25.0) 2	4 (100) 9	3 (75.0) 6	10 (62.5) 14
あらゆる治療関連 TEAE	0	0	1 (25.0) 1	3 (75.0) 5	0
あらゆるグレード 3+(重篤な)TEAE	0	0	0	0	0
注射部位のあらゆる TEAE	1 (25.0) 1	0	1 (25.0) 1	3 (75.0) 3	0
あらゆる LISR 関連 TEAE	0	0	0	2 (50.0) 2	0
あらゆる SAE	0	0	0	0	0
試験薬の休薬、試験中止、または死亡に至ったあらゆる AE	0	0	0	0	0
	反復投与 (1 日目および 29 日目)				
	NASH/NAFLD				
	試験化合物				
	コホート 1b (25mg, 1 日 目, 29 日目) (N=6) n (%) #	コホート 3b (100mg, 1 日目, 29 日 目) (N=6) n (%) #	コホート 4b (200mg, 1 日目, 29 日 目) (N=6) n (%) #	全体 (N=18) n (%) #	
あらゆる AE	3 (50.0) 9	2 (33.3) 6	4 (66.7) 11	9 (50.0) 26	
あらゆる TEAE	3 (50.0) 8	2 (33.3) 5	4 (66.7) 10	9 (50.0) 23	
あらゆる治療関連 TEAE	1 (16.7) 1	1 (16.7) 2	2 (33.3) 4	4 (22.2) 7	
あらゆるグレード 3+(重篤な)TEAE	0	0	0	0	
注射部位のあらゆる TEAE	0	0	0	0	
あらゆる LISR 関連 TEAE	0	0	0	0	
あらゆる SAE	0	0	1 (16.7) 1	1 ( 5.6) 1	
あらゆる TESAE	0	0	1 (16.7) 1	1 ( 5.6) 1	
あらゆる治療関連 TESAE	0	0	0	0	
試験薬の休薬、試験中止、または死亡に至ったあらゆる AE	0	0	0	0	

AE=有害事象; NA=該当せず; NASH=非アルコール性脂肪性肝炎; TEAE=治療中に発現した有害事象; LISR=局所的注射部位反応; SAE=重篤な有害事象; TESAE=治療中に発現した重篤な有害事象

注: カテゴリーは互いに排他的なものではない。n (%) #はそれぞれ各カテゴリーの被験者数、被験者の割合、および事象数を示す。

10

20

30

40

50

## 【表 1 2】

表 12: コホート(NHV および NASH または NAFLD)において 2 人以上の被験者に報告された基本語別の TEAE の要約

	単回投与 (1 日目)				
	正常な健康ボランティア				
	試験化合物				
基本語 (PT)	コホート 1 (25mg) (N=4) n (%) #	コホート 2 (50mg) (N=4) n (%) #	コホート 3 (100mg) (N=4) n (%) #	コホート 4 (200mg) (N=4) n (%) #	プールしたプラセボ (N=16) n (%) #
あらゆる TEAE	4 (100) 6	1 (25.0) 2	4 (100) 10	3 (75.0) 7	10 (62.5) 14
頭痛	0	0	1 (25.0) 1	0	2 (12.5) 2
皮膚炎	0	0	0	0	2 (12.5) 2
注射部位の紅斑	0	0	0	2 (12.5) 2	0
	反復投与(1 日目および 29 日目)				
	NASH/NAFLD				
	試験化合物				
基本語(PT)	コホート 1b (N=6) n (%) #	コホート 3b (N=6) n (%) #	コホート 4b (N=6) n (%) #		
あらゆる TEAE	3 (50.0) 8	2 (33.3) 5	4 (66.7) 10		
2 人以上の被験者における TEAE <sup>a</sup>	--	--	--		

NASH=非アルコール性脂肪性肝炎; NHV=正常な健康ボランティア; TEAE=治療中に発現した有害事象

<sup>a</sup> 報告された TEAE は総て、様々な器官別大分類にわたる単一事象の用語であった。

注: Medical Dictionary for Regulatory Activities バージョン 23.0 を用いてコード化した。被験者は各基本語内で 1 回カウントされる。事象はそれらが発生した回数を数えた。n(%)#はそれぞれ各カテゴリーの被験者数、被験者の割合、および事象数を示す。

## 【 0 1 6 5】

実施例 3 . N A S H 治療のための H S D 1 7 B 1 3 の最小化: 肝硬変前非アルコール性脂肪性肝炎の成人における H S D 1 7 B 1 3 R N A i 薬の有効性および安全性を評価する二重盲検プラセボ対照第 2 b 相試験

これは、N A S H とブリッジング ( F 3 ) 線維化を有する成人患者において、試験化合物 ( 表 4 ) の有効性および安全性を評価するために計画された二重盲検無作為化プラセボ対照第 2 b 相多施設共同試験である。

## 【 0 1 6 6】

この試験には、2 つの異なる投与計画で試験化合物を投与する 2 群と 1 つのプラセボ群を含む 3 つの治療群が含まれる。最大 7 0 日のスクリーニング期間の後、適格な参加者を

3つの治療群の1つに無作為化した。

- 1) 100mgの試験化合物を4週間ごとに1回(Q4W)、52週間、
- 2) 200mgの試験化合物を12週間ごとに1回(Q12W)、52週間、または
- 3) プラセボを4週間ごとに1回(Q4W)、52週間

【0167】

試験参加者は約246人を予定する。用量コホートは、各治療群に約82人の参加者を並行して登録し、1:1:1比で無作為に割り当てる。

【0168】

選択基準としては、限定されるものではないが、以下を含む。

- ・スクリーニング時の体格指数(BMI)が23キログラム毎平方メートル(kg/m<sup>2</sup>)以上の試験に適格なアジア人参加者を除き、BMIが25kg/m<sup>2</sup>以上(全民族)
- ・治験責任医師の見解で、代謝症候群の特徴があり、NAFLDが肝疾患の最も可能性の高い原因であること
- ・ベースライン時の肝生検でNAFLD活動性スコア(NAS)が4以上であり、脂肪症、炎症およびバルーン化が各少なくとも1点で、線維症CRNスコアが3であること
- ・52週目の肝生検を含む総ての試験評価に従う能力と意思があること

【0169】

除外基準としては、限限定されるものではないが、以下を含む。

- ・肝硬変(スクリーニング生検または過去の生検で肝硬変と確定診断されたもの)
- ・現在の飲酒量が女性で週に基準飲酒量14(24単位、エタノール196g)以上、男性で週に基準飲酒量21(37単位、エタノール294g)以上
- ・スクリーニング1の2年以内の減量手術(胃バンディングおよび胃内バルーン挿入を含む)
- ・スクリーニング1から過去2年以内に癌の既往歴(十分に切除された非黒色腫皮膚癌を除く)

【0170】

【表13】

表 13: 主要評価項目

評価項目	時間枠	説明
NASHの悪化なく、組織学的線維症の1段階以上の果然を達成した参加者のパーセンテージ	52週目	組織学的線維症の改善は、臨床研究ネットワーク(CRN)スコアリングで評価し、NASHの悪化がないことは、脂肪症、バルーン化および炎症に関するNAFLD活動性スコア(NAS)に増加がないことと定義される。
線維症の悪化なくNASHの消失を達成した参加者のパーセンテージ	52週目	NASHの消失は、バルーン化スコア0および炎症スコア0~1と定義され、線維症の悪化がないことは、CRN線維症スコアに増加がないことと定義される。

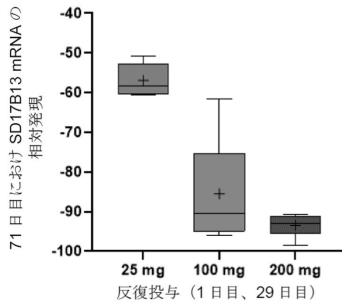
【0171】

副次的評価項目には、少なくとも、24週目および52週目において、MRI-PDF

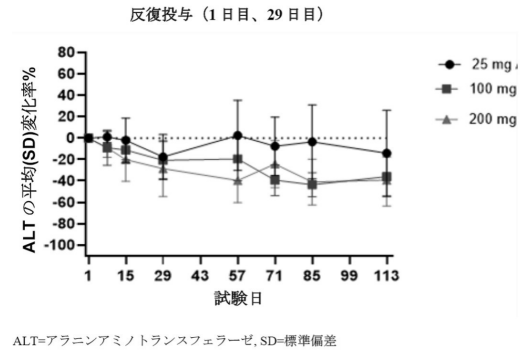
Fなどの磁気共鳴画像法を用いて、ベースラインからの肝脂肪の相対的低減が30%以上を達成した参加者のパーセンテージ、振動制御トランジェントエラストグラフィ（VCTE）などのトランジェントエラストグラフィによる肝硬度測定（LSM）のベースラインからの変化、ならびにアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）およびγ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）（単位/リットル）のベースラインからの変化〔時間枠〕：ベースライン（1日目）、24週目および52週目〕が含まれる。

【 図面 】

【 図 1 】



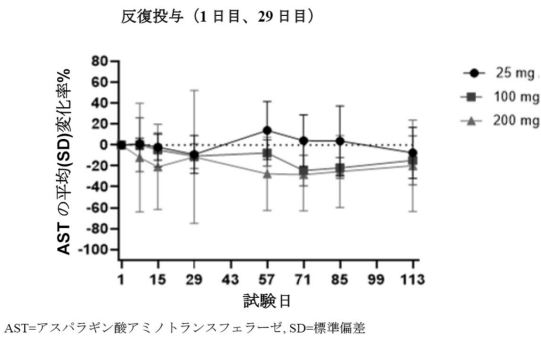
【 図 2 A 】



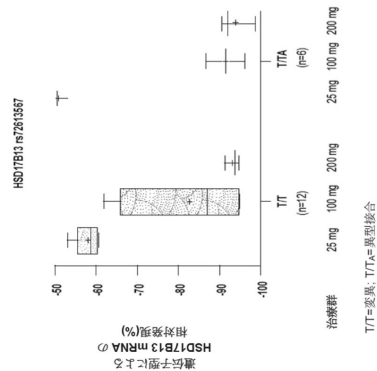
10

20

【 図 2 B 】



【 図 3 A 】

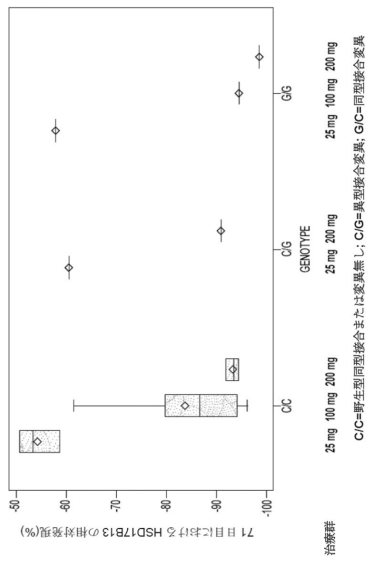


30

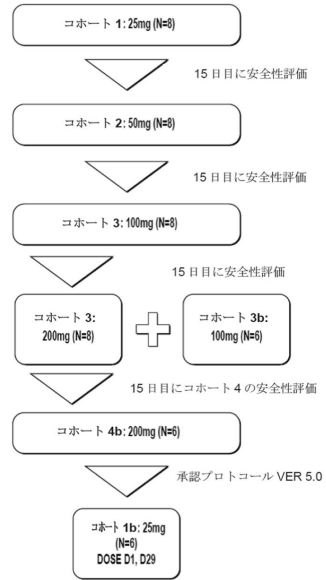
40

50

【 図 3 B 】



【 図 4 】



10

20

【 図 5 A 】

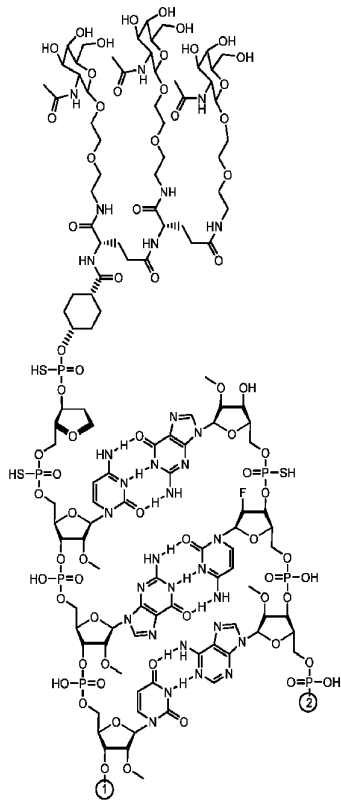


FIG. 5A

【 図 5 B 】

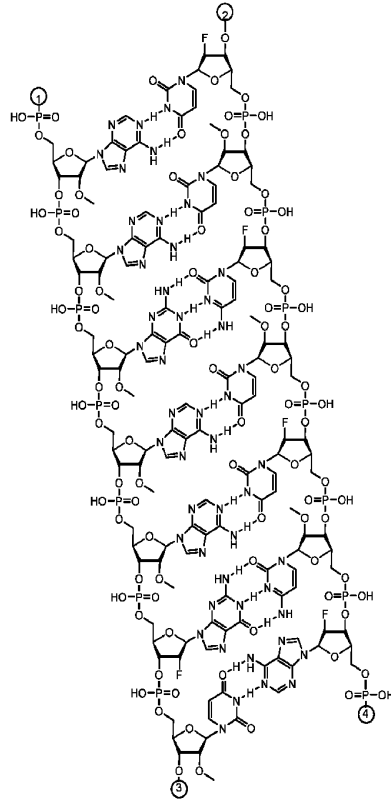


FIG. 5B

30

40

50

【 5 C 】

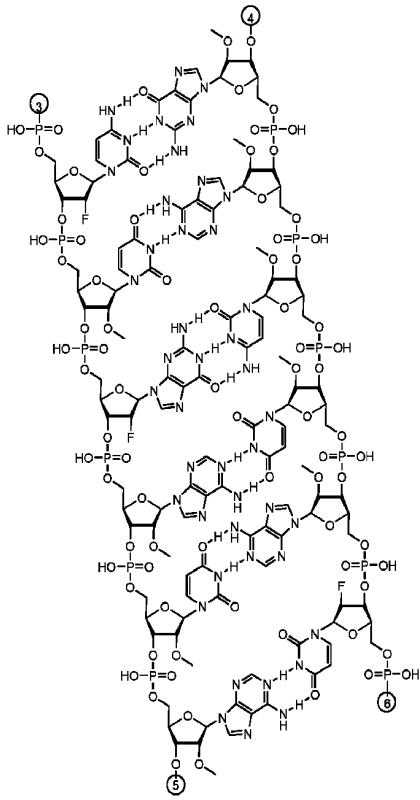


FIG. 5C

【 5 D 】

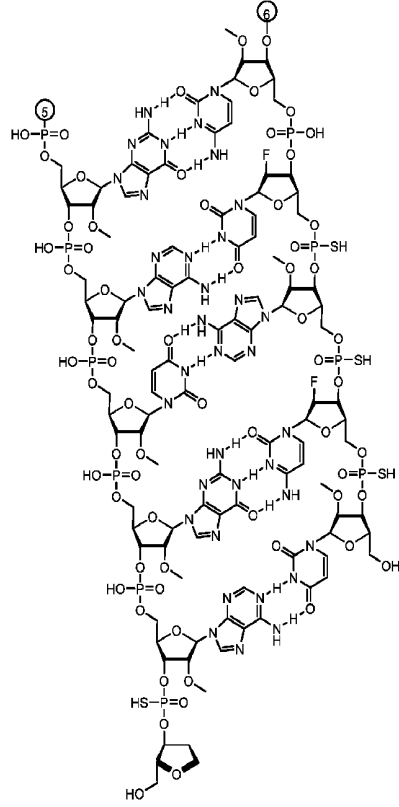


FIG. 5D

10

20

【 6 A 】

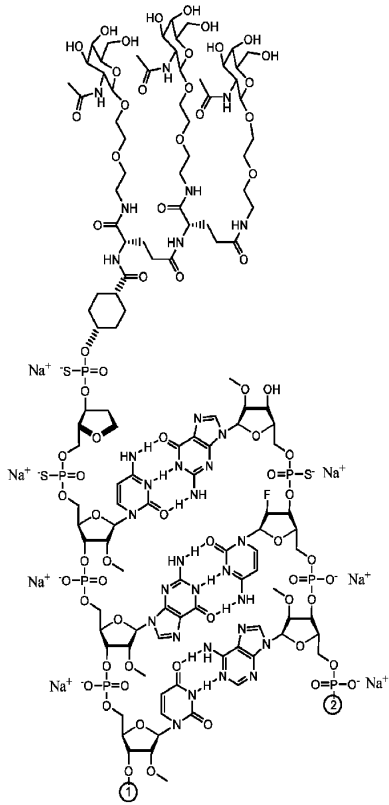


FIG. 6A

【 6 B 】

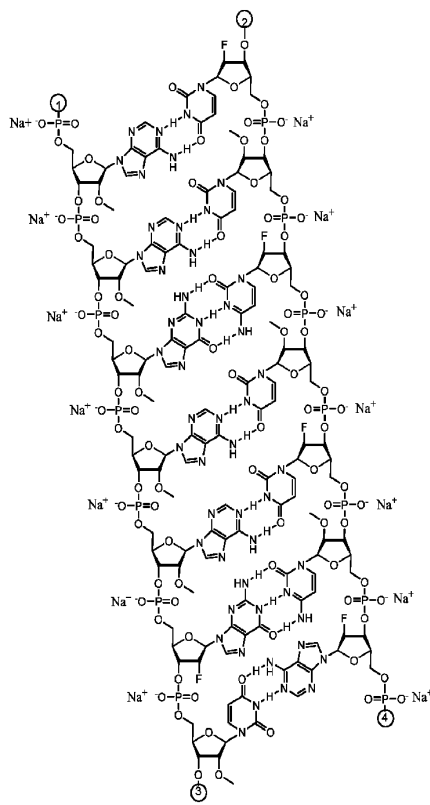


FIG. 6B

30

40

50

【 図 6 C 】

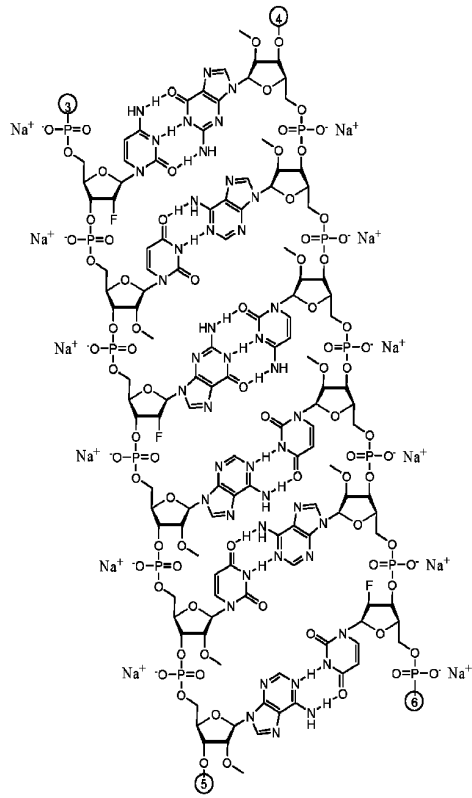


FIG. 6C

【 図 6 D 】

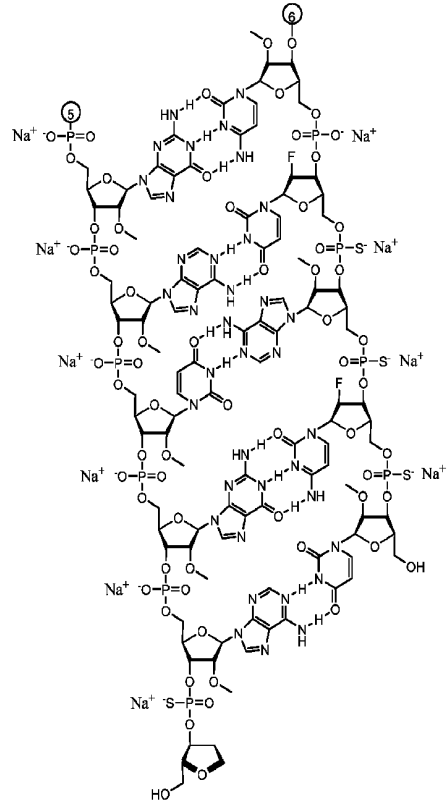
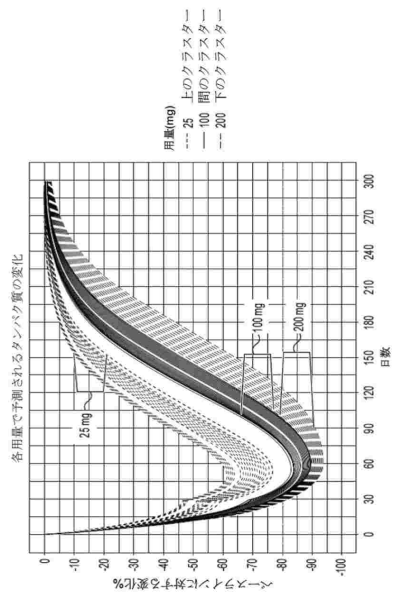


FIG. 6D

10

20

【 図 7 】



30

40

【 配列表 】

2025511854000001.xml

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2023/065487

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
INV. <b>A61P3/06</b> <b>A61K31/713</b> <b>A61K47/61</b>		
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
<b>A61P A61K</b>		
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)		
<b>EPO-Internal, INSPEC, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data</b>		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
<b>X</b>	<b>WO 2020/061177 A1 (ARROWHEAD PHARMACEUTICALS INC [US]) 26 March 2020 (2020-03-26) cited in the application</b>	<b>1-32</b>
<b>Y</b>	<b>the whole document claims; examples; compound (NAG37)s; sequences</b>	<b>12</b>
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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	"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	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	
"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)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
<b>20 June 2023</b>	<b>28/06/2023</b>	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  <b>Orlando, Michele</b>	

10

20

30

40

1

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/US2023/065487

**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.  forming part of the international application as filed.
  - b.  furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.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.28 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

10

20

30

40

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No  
**PCT/US2023/065487**

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p><b>PATERNOSTRO RAFAEL ET AL: "Combined effects of PNPLA3, TM6SF2 and HSD17B13 variants on severity of biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease", HEPATOLOGY INTERNATIONAL, SPRINGER INDIA, INDIA, vol. 15, no. 4, 2 June 2021 (2021-06-02), pages 922-933, XP037545726, ISSN: 1936-0533, DOI: 10.1007/s12072-021-10200-y [retrieved on 2021-06-02] the whole document</b></p> <p>-----</p>	12
A	<p><b>WO 2021/195467 A2 (ARROWHEAD PHARMACEUTICALS INC [US]) 30 September 2021 (2021-09-30)</b></p> <p>-----</p>	1-32
A	<p><b>WO 2019/055633 A1 (ARROWHEAD PHARMACEUTICALS INC [US]) 21 March 2019 (2019-03-21) the whole document</b></p> <p>-----</p>	1-32

10

20

30

40

1

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No  
**PCT/US2023/065487**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
<b>WO 2020061177 A1</b>	<b>26-03-2020</b>	<b>AU 2019342117 A1</b>	<b>04-03-2021</b>		
		<b>BR 112021005137 A2</b>	<b>15-06-2021</b>		
		<b>CA 3109553 A1</b>	<b>26-03-2020</b>		
		<b>CL 2021000669 A1</b>	<b>29-10-2021</b>		
		<b>CN 113164509 A</b>	<b>23-07-2021</b>		
		<b>CO 2021003446 A2</b>	<b>08-04-2021</b>		
		<b>CR 20210186 A</b>	<b>14-06-2021</b>		
		<b>EC SP21027262 A</b>	<b>31-05-2021</b>		
		<b>EP 3852769 A1</b>	<b>28-07-2021</b>		
		<b>IL 281597 A</b>	<b>31-05-2021</b>		
		<b>JP 2022501040 A</b>	<b>06-01-2022</b>		
		<b>KR 20210061380 A</b>	<b>27-05-2021</b>		
		<b>PE 20211212 A1</b>	<b>05-07-2021</b>		
		<b>PH 12021550423 A1</b>	<b>20-09-2021</b>		
		<b>SG 11202101698W A</b>	<b>29-04-2021</b>		
		<b>TW 202024324 A</b>	<b>01-07-2020</b>		
		<b>US 2022056454 A1</b>	<b>24-02-2022</b>		
		<b>UY 38382 A</b>	<b>31-03-2020</b>		
		<b>WO 2020061177 A1</b>	<b>26-03-2020</b>		
		<b>WO 2021195467 A2</b>	<b>30-09-2021</b>	<b>AR 121672 A1</b>	<b>29-06-2022</b>
<b>AU 2021242321 A1</b>	<b>06-10-2022</b>				
<b>BR 112022019241 A2</b>	<b>16-11-2022</b>				
<b>CA 3176418 A1</b>	<b>30-09-2021</b>				
<b>CL 2022002580 A1</b>	<b>24-03-2023</b>				
<b>CN 115397436 A</b>	<b>25-11-2022</b>				
<b>CO 2022013746 A2</b>	<b>31-10-2022</b>				
<b>CR 20220532 A</b>	<b>28-11-2022</b>				
<b>DO P2022000204 A</b>	<b>30-04-2023</b>				
<b>EC SP22075322 A</b>	<b>31-10-2022</b>				
<b>EP 4125932 A2</b>	<b>08-02-2023</b>				
<b>IL 296718 A</b>	<b>01-11-2022</b>				
<b>JP 2023519246 A</b>	<b>10-05-2023</b>				
<b>KR 20220158011 A</b>	<b>29-11-2022</b>				
<b>TW 202202153 A</b>	<b>16-01-2022</b>				
<b>US 2021301294 A1</b>	<b>30-09-2021</b>				
<b>UY 39138 A</b>	<b>30-09-2021</b>				
<b>WO 2021195467 A2</b>	<b>30-09-2021</b>				
<b>WO 2019055633 A1</b>	<b>21-03-2019</b>			<b>AU 2018331383 A1</b>	<b>23-04-2020</b>
				<b>BR 112020003126 A2</b>	<b>13-10-2020</b>
		<b>CA 3074320 A1</b>	<b>21-03-2019</b>		
		<b>CL 2020000666 A1</b>	<b>14-08-2020</b>		
		<b>CN 111343994 A</b>	<b>26-06-2020</b>		
		<b>CO 2020001740 A2</b>	<b>29-05-2020</b>		
		<b>EC SP20018305 A</b>	<b>30-06-2020</b>		
		<b>EP 3681513 A1</b>	<b>22-07-2020</b>		
		<b>IL 273173 A</b>	<b>30-04-2020</b>		
		<b>JP 7281452 B2</b>	<b>25-05-2023</b>		
		<b>JP 2020534268 A</b>	<b>26-11-2020</b>		
		<b>JP 2023054368 A</b>	<b>13-04-2023</b>		
		<b>KR 20200044837 A</b>	<b>29-04-2020</b>		
		<b>PE 20201287 A1</b>	<b>24-11-2020</b>		
		<b>PH 12020500309 A1</b>	<b>25-01-2021</b>		
		<b>SG 11201912188R A</b>	<b>30-01-2020</b>		
		<b>TN 2020000038 A1</b>	<b>04-10-2021</b>		
		<b>TW 201922264 A</b>	<b>16-06-2019</b>		
		<b>US 2019078089 A1</b>	<b>14-03-2019</b>		

10

20

30

40

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

**PCT/US2023/065487**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		<b>US 2021238602 A1</b>	<b>05-08-2021</b>
		<b>UY 37881 A</b>	<b>29-03-2019</b>
		<b>WO 2019055633 A1</b>	<b>21-03-2019</b>
		<b>ZA 202103669 B</b>	<b>29-03-2023</b>

---

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 1 2 N 15/113

Z N A

,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,D  
 E,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,S  
 M,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,L  
 A,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,P  
 H,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

ド、 1 7 7、スイート 7 0 0、ケアオブ

(72)発明者

ブルース、ディー、ギブン

アメリカ合衆国カリフォルニア州、パサデナ、イースト、コロラド、ブルバード、 1 7 7、スイ  
 ート 7 0 0、ケアオブ

F ターム (参考)

4C076 AA95 BB16 CC16 CC41 EE59

4C084 AA13 MA66 NA03 NA14 ZA751 ZA752

4C086 AA01 AA02 EA16 GA13 MA01 MA04 MA66 NA03 NA14 ZA75