



(21)申請案號：109126581

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 08 月 05 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/713 (2006.01)**C12N15/113 (2010.01)**A61P3/00 (2006.01)*

(30)優先權：2019/08/05

美國

62/883,046

2019/11/17

美國

62/936,559

2020/02/05

美國

62/970,613

(71)申請人：美商愛羅海德製藥公司 (美國) ARROWHEAD PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：齊文 布魯斯 GIVEN, BRUCE (US)；漢彌頓 詹姆士 C HAMILTON, JAMES C. (US)；梅爾柯斯特 史黛西 MELQUIST, STACEY (US)；李 LI, ZHEN (US)；朱 銳 ZHU, RUI (US)；裴 濤 PEI, TAO (US)；坎納 史蒂芬 KANNER, STEVEN (US)；黃 素珍 WONG, SO (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：102 項 圖式數：27 共 120 頁

(54)名稱

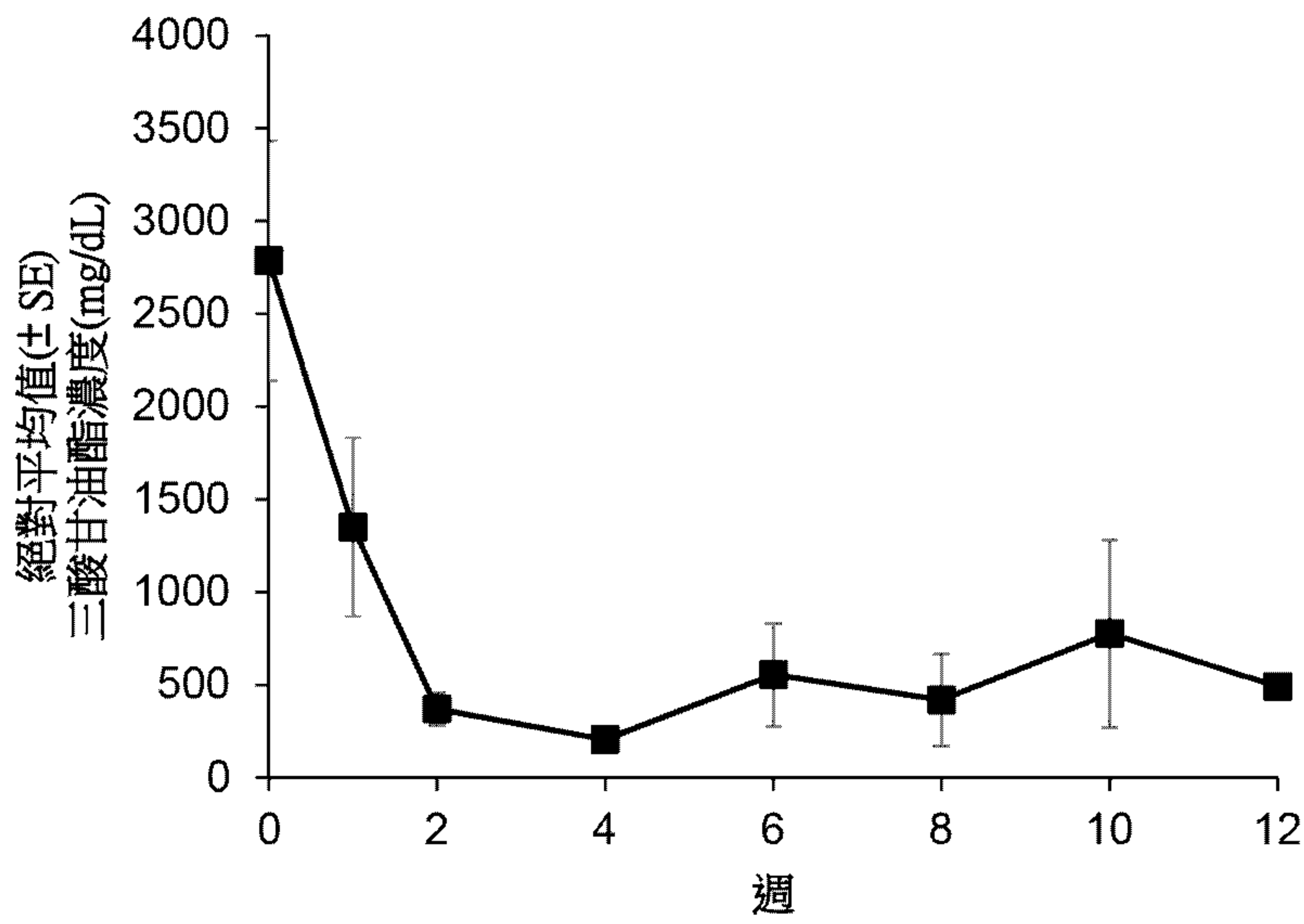
用於治療 APOC3 相關疾病及病症之方法

(57)摘要

本發明描述使用包含 APOC3 RNAi 劑之醫藥組合物為需要治療的人類個體治療可部分藉由降低 APOC3 基因表現所介導之疾病及病症的方法。所揭示的包含 APOC3 RNAi 劑之醫藥組合物在根據本文所揭示之方法投與有此需要的人類個體時，治療與升高之三酸甘油酯(TG)濃度相關之疾病及病症，諸如家族性乳糜微粒血症症候群(FCS)、高三酸甘油脂血症、肥胖、血脂異常、非酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪肝病、高血脂症、異常脂質及/或膽固醇代謝、動脈粥樣硬化、心血管疾病、冠狀動脈疾病、高三酸甘油脂血症誘發性胰臟炎、代謝症候群、II 型糖尿病、乳糜微粒血症、多因子乳糜微粒血症或脂質營養不良症候群(包括家族性部分性脂質營養不良)。

Described are methods for treating diseases and disorders that can be mediated in part by a reduction in APOC3 gene expression in a human subject in need of treatment, using pharmaceutical compositions that include APOC3 RNAi agents. The disclosed pharmaceutical compositions that include APOC3 RNAi agents, when administered to a human subject in need thereof according to the methods disclosed herein, treat diseases and disorders associated with elevated triglyceride (TG) levels, such as familial chylomicronemia syndrome (FCS), hypertriglyceridemia, obesity, dyslipidemia, non-alcoholic steatohepatitis, non-alcoholic fatty liver disease, hyperlipidemia, abnormal lipid and/or cholesterol metabolism, atherosclerosis, cardiovascular disease, coronary artery disease, hypertriglyceridemia induced pancreatitis, metabolic syndrome, type II diabetes mellitus, chylomicronemia, multifactorial chylomicronemia, or lipodystrophy syndromes including familial partial lipodystrophy.

指定代表圖：



【圖27】



202120104

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療APOC3相關疾病及病症之方法

【英文發明名稱】

METHODS FOR THE TREATMENT OF APOC3-RELATED DISEASES AND DISORDERS

【中文】

本發明描述使用包含APOC3 RNAi劑之醫藥組合物為需要治療的人類個體治療可部分藉由降低APOC3基因表現所介導之疾病及病症的方法。所揭示的包含APOC3 RNAi劑之醫藥組合物在根據本文所揭示之方法投與有此需要的人類個體時，治療與升高之三酸甘油酯(TG)濃度相關之疾病及病症，諸如家族性乳糜微粒血症症候群(FCS)、高三酸甘油脂血症、肥胖、血脂異常、非酒精性脂肪肝炎、非酒精性脂肪肝病、高脂血症、異常脂質及/或膽固醇代謝、動脈粥樣硬化、心血管疾病、冠狀動脈疾病、高三酸甘油脂血症誘發性胰臟炎、代謝症候群、II型糖尿病、乳糜微粒血症、多因子乳糜微粒血症或脂質營養不良症候群(包括家族性部分性脂質營養不良)。

【英文】

Described are methods for treating diseases and disorders that can be mediated in part by a reduction in APOC3 gene expression in a human subject in need of treatment, using pharmaceutical compositions that include APOC3 RNAi agents. The disclosed pharmaceutical compositions that include APOC3 RNAi agents, when administered to a

human subject in need thereof according to the methods disclosed herein, treat diseases and disorders associated with elevated triglyceride (TG) levels, such as familial chylomicronemia syndrome (FCS), hypertriglyceridemia, obesity, dyslipidemia, non-alcoholic steatohepatitis, non-alcoholic fatty liver disease, hyperlipidemia, abnormal lipid and/or cholesterol metabolism, atherosclerosis, cardiovascular disease, coronary artery disease, hypertriglyceridemia induced pancreatitis, metabolic syndrome, type II diabetes mellitus, chylomicronemia, multifactorial chylomicronemia, or lipodystrophy syndromes including familial partial lipodystrophy.

【指定代表圖】

圖27

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療APOC3相關疾病及病症之方法

【英文發明名稱】

METHODS FOR THE TREATMENT OF APOC3-RELATED DISEASES AND DISORDERS

【技術領域】

【0001】 本文揭示使用包含抑制 APOC3 基因表現之 RNA 干擾 (RNAi) 劑之醫藥組合物來治療可至少部分地藉由緘默或抑制載脂蛋白 C-III (亦稱為 APOC3、apoC-III、APOC-III 及 APO C-III) 基因表現介導之疾病及病症的方法。

【先前技術】

【0002】 由人類載脂蛋白 C-III 基因編碼的載脂蛋白 C-III (亦稱為 APOC3、apoC-III、APOC-III 及 APO C-III) 最近已成為用於治療與高三酸甘油脂血症相關之疾病之有希望的標靶。血清三酸甘油酯 (TG) 含量升高已經識別為心血管疾病之獨立危險因素，且為發展成動脈粥樣硬化之促成因素。患有嚴重高三酸甘油脂血症 (通常 > 1000 mg/dL) 的個體亦處在復發胰臟炎之風險中。三酸甘油酯主要作為極低密度脂蛋白膽固醇 (VLDL-C) 及乳糜微粒 (chylomicron) 顆粒 (其稱為富含 TG 之脂蛋白) 之主要組分在血液中運輸。脂蛋白由疏水性三醯基甘油及膽固醇酯核心、及磷脂、膽固醇及缺輔基蛋白之親水性外層組成。APOC3 為此等缺輔基蛋白之一。

【0003】 APOC3 主要在肝臟中合成且在自血漿產生、代謝及清除富含 TG 之脂蛋白中起著重要作用。已在 APOC3 基因之啟動子區域識別幾種

功能獲得型多態性，推測其為發展成高三酸甘油脂血症之促成因素(參見，例如，Wang, Y.等人，Association of Apolipoprotein C3 Genetic Polymorphisms with the Risk of Ischemic Stroke in the Northern Chinese Han Population，11 PLoS One e0163910 (2016)；Li, Y.等人，Apolipoprotein C3 gene variants and the risk of coronary heart disease: A meta-analysis 9 Meta Gene 104至109 (2016))。肝臟中APOC3合成之增加促進富含TG之VLDL-C之分泌。此外，過量的APOC3會抑制脂蛋白脂酶及肝脂酶之活性，藉由延遲富含TG之脂蛋白之分解代謝而進一步增加血清TG含量。此外，升高的APOC3亦藉由干擾富含TG之脂蛋白及其殘餘顆粒之結合至肝受體而延遲其肝清除。

【0004】 幾個大型遺傳分析研究已報告，具有APOC3功能喪失型突變的個體展現低含量之三酸甘油酯及降低之心血管疾病發生率。另外，與沒有APOC3突變的個體相比，APOC3缺乏個體亦具有增加之HDL-C。(參見，例如，Bernelot Moens, S. J.等人，Inhibition of ApoCIII: the next PCSK9? 25 Curr Opin Lipidol 418-422 (2014)；Saleheen, D.等人，Human knockouts and phenotypic analysis in a cohort with a high rate of consanguinity，544 Nature 235至239 (2017))。

【0005】 目前，在中等情況下，經常用菸鹼酸、微纖維酸類(fibrates)、他汀類(statins)及魚油中之一者或多者來治療高三酸甘油脂血症；然而，在大多數情況下，血清TG之降低係適度的。此外，由於大多數引起疾病之突變是在脂蛋白脂酶(LPL)中，且較低頻率地觀測到輔因子或LPL相互作用蛋白質載脂蛋白C-II (APOC2)、載脂蛋白AV (APOA5)、脂酶成熟因子1 (LMF1)及糖基磷脂醯肌醇錨定高密度脂蛋白結合蛋白1

(*GPIHBP1*)之突變，因此，在具有極嚴重高三酸甘油血症之單基因原因之患者(諸如患有家族性乳糜微粒血症症候群(FCS)的患者)中，可用治療方法經常無效。此等突變導致脂蛋白脂酶功能障礙，但需要功能性脂蛋白脂酶來達成對標準療法之最佳反應。需要可提供實質TG降低效應以治療諸如以下疾病的有效治療劑：家族性乳糜微粒血症症候群(FCS)、乳糜微粒血症、多因子乳糜微粒血症、高三酸甘油血症誘發型胰臟炎、代謝症候群、II型糖尿病、脂質營養不良症候群(包括家族性部分性脂質營養不良)、肥胖、血脂異常、非酒精性脂肪肝炎、非酒精性脂肪肝病、高血脂症、高三酸甘油血症、異常脂質及/或膽固醇代謝、動脈粥樣硬化、心血管疾病、冠狀動脈疾病及其他血脂異常及與代謝相關之病症及疾病。

【發明內容】

【0006】 本文描述在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病及病症之方法，該等方法包括對人類個體投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含描述於表2中之組合物(亦即APOC3 RNAi藥物物質，本文中亦稱為ADS-005)，其劑量在約1 mg與約100 mg APOC3 RNAi藥物物質之間，其中該醫藥組合物係經皮下投與且兩次給藥之間間隔約一個月(亦即，每月給藥)。在一些實施例中，用於本文所揭示之方法中之醫藥組合物包含如描述於表3中之經調配的APOC3 RNAi藥物物質(本文中亦稱為ADS-005-1)，由其組成，或基本上由其組成。

【0007】 本文所述的APOC3 RNAi藥物物質提供意外效力及效應持續時間。如本文提出的人類臨床研究之資料中所顯示，APOC3 RNAi藥物物質實施例僅以小於100 mg之單劑量即可持久抑制APOC3基因表現，該抑制持續幾個月且導致三酸甘油酯(TG)及其他相關脂質參數實質降低，

同時維持有利的安全性。此導致低劑量及不頻繁給藥方案於治療APOC3相關疾病及病症之新穎發現。

【0008】 本文所述之治療方法導致降低人類個體中之APOC3表現，此從而導致個體中尤其血清三酸甘油酯(TG)濃度之降低。

【0009】 另外，本文描述在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該等方法包括對人類個體投與包含劑量在約1 mg與約50 mg之間之如描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質(亦即，ADS-005)之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係經皮下投與且兩次劑量投藥之間間隔約一個月(亦即，每月給藥)。

【0010】 本文進一步描述在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該等方法包括對人類個體投與包含劑量在約1 mg與約100 mg之間之如描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係經皮下投與且兩次劑量投藥之間間隔約三個月(例如，每季度給藥或每12週給藥(q12w))。

【0011】 本文亦描述在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該等方法包括對人類個體投與包含劑量在約1 mg與約50 mg之間之如描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係經皮下投與且兩次劑量投藥之間間隔約三個月(例如，每季度給藥或每12週給藥(q12w))。

【0012】 本文描述在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該等方法包括對人類個體投與包含劑量在約1 mg與約100 mg之間之如描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係經皮下投與，且其中該初始劑量之後係約一個月後的第二

劑量，及此後對於隨後劑量，兩次劑量投藥之間間隔約三個月。

【0013】 本文描述在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該等方法包括對人類個體投與包含劑量在約1 mg與約50 mg之間之如描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係經皮下投與，且其中該初始劑量之後係約一個月後的第二劑量，及此後對於隨後劑量，兩次劑量投藥之間間隔約三個月。

【0014】 本文進一步描述在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該等方法包括對人類個體投與包含劑量在約1 mg與約100 mg之間之如描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係經皮下投與且兩次劑量投藥之間間隔約四個月。

【0015】 本文亦描述在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該等方法包括對人類個體投與包含劑量在約1 mg與約50 mg之間之如描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係經皮下投與且兩次劑量投藥之間間隔約四個月。

【0016】 本文描述在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該等方法包括對人類個體投與包含劑量在約1 mg與約100 mg之間之如描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係經皮下投與，且其中該初始劑量之後係約一個月後的第二劑量，及此後對於隨後劑量，兩次劑量投藥之間間隔約四個月。

【0017】 本文描述在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該等方法包括對人類個體投與包含劑量在約1 mg與約50 mg之間之如描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係經皮下投與，且其中該初始劑量之後係約一個月後的第二劑

量，及此後對於隨後劑量，兩次劑量投藥之間間隔約四個月。

【0018】 在一些實施例中，每次給藥中所投與的APOC3 RNAi藥物物質之劑量在約10 mg與約100 mg之間。在一些實施例中，每次給藥中所投與的APOC3 RNAi藥物物質之劑量在約10 mg與約50 mg之間。在一些實施例中，每次給藥中所投與的APOC3 RNAi藥物物質之劑量在約25 mg與約50 mg之間。在一些實施例中，每次給藥中所投與的APOC3 RNAi藥物物質之劑量為約25 mg。在一些實施例中，在每次給藥中所投與的APOC3 RNAi藥物物質的劑量為約50 mg。在一些實施例中，每次給藥中所投與的APOC3 RNAi藥物物質之劑量為約100 mg。在一些實施例中，每次給藥中所投與的APOC3 RNAi藥物物質之劑量為約10 mg。在一些實施例中，每次給藥中所投與的APOC3 RNAi藥物物質之劑量不大於100 mg。在一些實施例中，每次給藥中所投與的APOC3 RNAi藥物物質之劑量不大於50 mg。在一些實施例中，每次給藥中所投與的APOC3 RNAi藥物物質之劑量不大於25 mg。

【0019】 本文所揭示的治療方法可提供實質TG降低效應以治療APOC3相關疾病及病症，諸如高三酸甘油脂血症誘發性胰臟炎、代謝症候群、II型糖尿病、家族性乳糜微粒血症症候群(FCS)、乳糜微粒血症、多因子乳糜微粒血症、脂質營養不良症候群(包括家族性部分性脂質營養不良)、肥胖、血脂異常、非酒精性脂肪肝炎、非酒精性脂肪肝病、高血脂症、高三酸甘油脂血症、脂質異常及/或膽固醇代謝異常、動脈粥樣硬化、心血管疾病、冠狀動脈疾病及其他血脂異常及與代謝相關之病症及疾病。在一些實施例中，本文所揭示之方法可藉由實質上降低TG濃度來治療APOC3相關疾病或病症，且藉此降低發展出高三酸甘油脂血症誘發性

胰臟炎、代謝症候群、II型糖尿病、家族性乳糜微粒血症症候群(FCS)、乳糜微粒血症、多因子乳糜微粒血症、脂質營養不良症候群(包括家族性部分性脂質營養不良)、肥胖、血脂異常、非酒精性脂肪肝炎、非酒精性脂肪肝病、高血脂症、高三酸甘油酯血症、脂質異常及/或膽固醇代謝異常、動脈粥樣硬化、心血管疾病、冠狀動脈疾病或其他血脂異常或與代謝相關之病症及疾病之風險。

【0020】可對人類個體投與包含本文所揭示的APOC3 RNAi劑之醫藥組合物以抑制該個體中APOC3基因之表現。在一些實施例中，該個體為先前已經診斷具有升高之三酸甘油酯濃度、APOC3蛋白質之過度表現、或一或多種APOC3相關疾病或病症之人類。

【0021】自以下詳細描述、附圖，及自申請專利範圍，當可明瞭本發明之其他目標、特徵、態樣及優點。

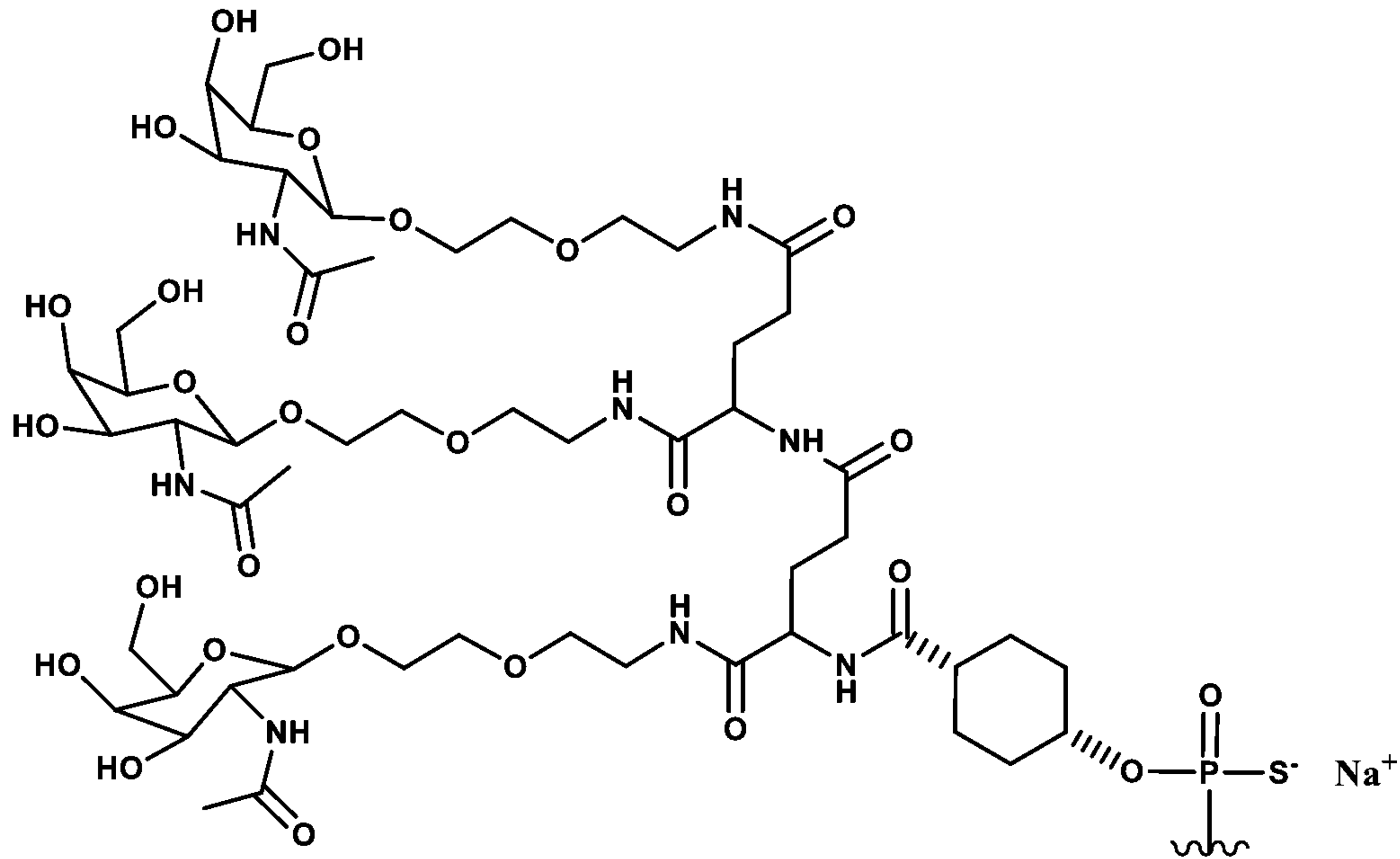
【圖式簡單說明】

【0022】圖1A至1D. 以游離酸形式顯示的描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質(本文中稱為ADS-005；亦即在有義股(sense strand)的5'末端共軛至三齒N-乙醯基-半乳糖胺靶向基團之APOC3 RNAi劑)之化學結構表示。

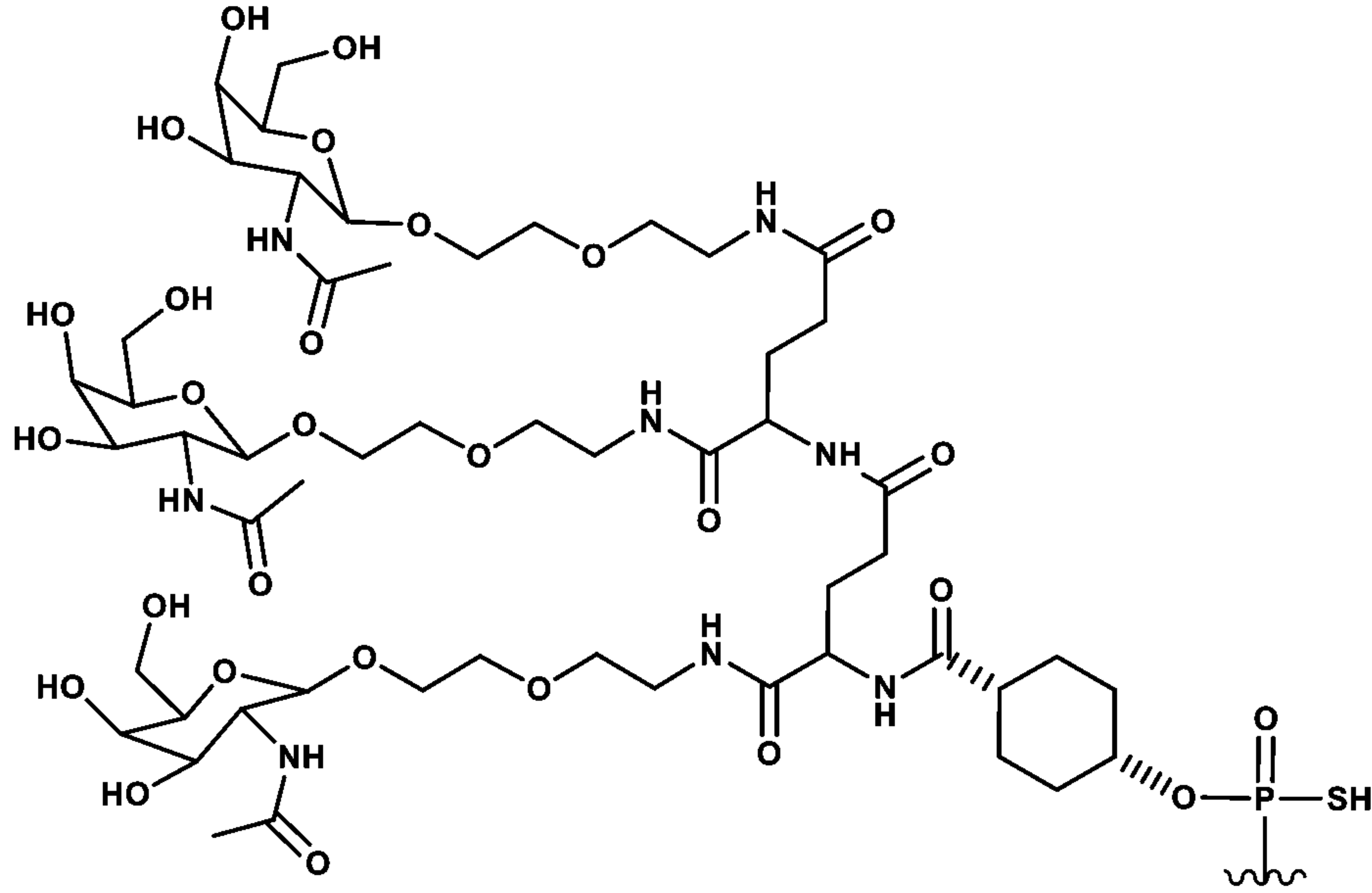
【0023】圖2A至2D. 以鈉鹽形式顯示的描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之化學結構表示。

【0024】圖3. 描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質(本文中稱為ADS-005；亦即在有義股的5'末端共軛至三齒N-乙醯基-半乳糖胺靶向基團之APOC3 RNAi劑)之經修飾有義股及反義股之示意圖。圖3中使用以下縮寫：a、c、g、i及u係經2'-O-甲基修飾之核苷酸(i表示肌苷)；Af、Cf、

Gf及Uf係2'-氟(本技術中亦稱為2'-去氧-2'-氟)修飾之核苷酸；o為磷酸二酯鍵；s為硫代磷酸酯鍵；invAb係倒置無鹼基殘基或亞單元；及(NAG37)s係具有以下化學結構之三齒N-乙醯基-半乳糖胺靶向配體：



(以鈉鹽形式顯示)，



(以游離酸形式顯示)。

【0025】 圖 4. 描述於實例2中之I期臨床研究之I期研究設計及劑量遞增時間表(經修訂)。

【0026】 圖5. 描述於實例2中之I期臨床研究(經修訂)之群組的概

述。

【0027】 **圖6.** 顯示來自描述於實例2中之I期臨床研究之接受投與安慰劑(所有群組)或25 mg APOC3 RNAi藥物物質(群組1)之健康人類志願者之血清APOC3蛋白質濃度的圖。如圖6至16中所顯示，顯示於每個圖式中的圖中之mg數係指描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質的給藥量(呈如表3中所述的經調配APOC3 RNAi藥物物質投與)。

【0028】 **圖7.** 顯示來自描述於實例2中之I期臨床研究之接受投與安慰劑(所有群組)或單次50 mg劑量之APOC3 RNAi藥物物質(群組2)之健康人類志願者之血清APOC3蛋白質濃度的圖。

【0029】 **圖8.** 顯示來自描述於實例2中之I期臨床研究之接受投與安慰劑(所有群組)或單次100 mg劑量之APOC3 RNAi藥物物質(群組3)之健康人類志願者之血清APOC3蛋白質濃度的圖。

【0030】 **圖9.** 顯示來自描述於實例2中之I期臨床研究之接受投與安慰劑(所有群組)或單次10 mg劑量之APOC3 RNAi藥物物質(群組3)之健康人類志願者之血清APOC3蛋白質濃度的圖。

【0031】 **圖10.** 顯示來自描述於實例2中之I期臨床研究之接受投與安慰劑(所有群組)或單次25 mg劑量之APOC3 RNAi藥物物質(群組1)之健康人類志願者之血清三酸甘油酯(TG)濃度的圖。

【0032】 **圖11.** 顯示來自描述於實例2中之I期臨床研究之接受投與安慰劑(所有群組)或單次50 mg劑量之APOC3 RNAi藥物物質(群組2)之健康人類志願者之血清三酸甘油酯(TG)濃度的圖。

【0033】 **圖12.** 顯示來自描述於實例2中之I期臨床研究之接受投與安慰劑(所有群組)或單次100 mg劑量之APOC3 RNAi藥物物質(群組3)之

健康人類志願者之血清三酸甘油酯(TG)濃度的圖。

【0034】 **圖13.** 顯示來自描述於實例2中之I期臨床研究之接受投與安慰劑(所有群組)或單次10 mg劑量之APOC3 RNAi藥物物質(群組4)之健康人類志願者之血清三酸甘油酯(TG)濃度的圖。

【0035】 **圖14.** 顯示來自描述於實例2中之I期臨床研究之接受投與安慰劑(所有群組)或單次25 mg劑量之APOC3 RNAi藥物物質(群組1)之健康人類志願者之血清極低密度脂蛋白膽固醇(VLDL-C)濃度的圖。

【0036】 **圖15.** 顯示來自描述於實例2中之I期臨床研究之接受投與安慰劑(所有群組)或單次50 mg劑量之APOC3 RNAi藥物物質(群組2)之健康人類志願者之血清VLDL-C濃度的圖。

【0037】 **圖16.** 顯示來自描述於實例2中之I期臨床研究之接受投與安慰劑(所有群組)或單次100 mg劑量之APOC3 RNAi藥物物質(群組3)之健康人類志願者之血清VLDL-C濃度的圖。

【0038】 **圖17.** 顯示來自描述於實例2中之I期臨床研究之接受投與安慰劑(所有群組)或單次10 mg劑量之APOC3 RNAi藥物物質(群組4)之健康人類志願者之血清VLDL-C濃度的圖。

【0039】 **圖18.** 顯示來自描述於實例2中之I期臨床研究之接受投與安慰劑(所有群組)或單次25 mg劑量之APOC3 RNAi藥物物質(群組1)之健康人類志願者之血清極高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)濃度的圖。

【0040】 **圖19.** 顯示來自描述於實例2中之I期臨床研究之接受投與安慰劑(所有群組)或單次50 mg劑量之APOC3 RNAi藥物物質(群組2)之健康人類志願者之血清HDL-C濃度的圖。

【0041】 **圖20.** 顯示來自描述於實例2中之I期臨床研究之接受投與

安慰劑(所有群組)或單次100 mg劑量之APOC3 RNAi藥物物質(群組3)之健康人類志願者之血清HDL-C濃度的圖。

【0042】 圖21. 顯示來自描述於實例2中之I期臨床研究之接受投與安慰劑(所有群組)或單次10 mg劑量之APOC3 RNAi藥物物質(群組4)之健康人類志願者之血清HDL-C濃度的圖。

【0043】 圖 22. 顯示來自描述於實例2中之I期臨床研究之接受投與安慰劑(所有群組)或單次25 mg劑量之APOC3 RNAi藥物物質(群組1)之健康人類志願者之血清低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)濃度的圖。

【0044】 圖23. 顯示來自描述於實例2中之I期臨床研究之接受投與安慰劑(所有群組)或單次50 mg劑量之APOC3 RNAi藥物物質(群組2)之健康人類志願者之血清LDL-C濃度的圖。

【0045】 圖24. 顯示來自描述於實例2中之I期臨床研究之接受投與安慰劑(所有群組)或單次100 mg劑量之APOC3 RNAi藥物物質(群組3)之健康人類志願者之血清LDL-C濃度的圖。

【0046】 圖25. 顯示來自描述於實例2中之I期臨床研究之接受投與安慰劑(所有群組)或單次10 mg劑量之APOC3 RNAi藥物物質(群組4)之健康人類志願者之血清LDL-C濃度的圖。

【0047】 圖26. 顯示來自描述於實例2中之I期臨床研究之接受投與50 mg劑量之APOC3 RNAi藥物物質之乳糜微粒血症患者(群組5)之血清APOC3蛋白質濃度的圖。

【0048】 圖27. 顯示來自描述於實例2中之I期臨床研究之接受投與50 mg劑量之APOC3 RNAi藥物物質之乳糜微粒血症患者(群組5)之血清三酸甘油酯濃度的圖。

【實施方式】**相關申請案之交叉參考**

【0049】 本申請案主張2019年8月5日申請之美國臨時專利申請案序號 62/883,046、2019年11月17日申請之美國臨時專利申請案序號 62/936,559及2020年2月5日申請之美國臨時專利申請案序號62/970,613之優先權，該等案各者之內容係以其全文引用之方式併入本文中。

序列表

【0050】 本申請案包含序列表，其已以ASCII格式提交且係以全文引用之方式併入本文中。ASCII複本名為30683_WO_SequenceListing.txt及係3 kb大小。

RNAi劑

【0051】 本文所述之方法包括對人類個體投與醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含含有能夠抑制APOC3基因之表現之RNA干擾(RNAi)劑(在本文及此項技術中稱為RNAi劑或RNAi觸發劑)之組合物。在一些實施例中，本文所述之方法包括對人類個體投與醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質(亦稱為ADS-005)。適用於本文所揭示之方法中之組合物包含抑制人類個體中APOC3基因之表現之RNAi劑及靶向部分或靶向基團。在一些實施例中，該RNAi劑包含提供於表1A及1B中之核苷酸序列，及該RNAi劑之有義股係進一步連接或共軛至包含三個N-乙醯基-半乳糖胺靶向部分之靶向基團(參見，例如，表B)。抑制人類個體中APOC3基因之表現之RNAi劑稱為「APOC3 RNAi劑」。

【0052】 一般而言，APOC3 RNAi劑包含經退火以形成雙鏈體(duplex)之有義股(亦稱為過客股(passenger strand))及反義股(亦稱為導引

股)。本文所揭示的APOC3 RNAi劑包括能夠以序列特異性方式降解或抑制APOC3 mRNA之信使RNA (mRNA)轉錄本之轉譯之RNA或RNA樣(例如，經化學修飾之RNA)寡核苷酸分子。本文所揭示的APOC3 RNAi劑可透過RNA干擾機制(亦即，透過與哺乳動物細胞之RNA干擾途徑機制(RNA誘導之緘默複合物或RISC)相互作用來誘導RNA干擾)，或藉由任何替代機制或途徑來起作用。儘管據信如本文所使用的該術語，APOC3 RNAi劑主要透過RNA干擾機制起作用，但所揭示的RNAi劑不受任何特定途徑或作用機制約束或限制。一般而言，RNAi劑包含長度各為16至49個核苷酸之有義股及反義股，且包括但不限於：短或小干擾RNA(siRNA)、雙股RNA(dsRNA)、微型RNA(miRNA)、短髮夾RNA(shRNA)及切丁酶(dicer)受質。

【0053】 APOC3 RNAi劑有義股通常為16至49個核苷酸長度，及APOC3 RNAi劑反義股通常為18至49個核苷酸長度。在一些實施例中，該等有義股及反義股獨立地為17至26個核苷酸長度。在一些實施例中，該等有義股及反義股獨立地為21至26個核苷酸長度。在一些實施例中，該等有義股及反義股獨立地為21至24個核苷酸長度。在一些實施例中，該等有義股及/或反義股獨立地為16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30個核苷酸長度。在一些實施例中，該等有義股及反義股均為21個核苷酸長度。該等有義股及反義股可係相同長度或不同長度。該等有義股及反義股亦可在APOC3 RNAi劑的一端或兩端形成突出的核苷酸。

【0054】 APOC3 RNAi劑抑制、緘默或敲低APOC3基因表現。如本文所用，在提及APOC3之表現時，術語「緘默」、「減少」、「抑制」、「下

調」或「敲低」意指基因之表現(如藉由自基因轉錄之RNA之濃度或自其中基因經轉錄之細胞、細胞組、組織、器官或個體中mRNA轉譯之多肽、蛋白質或蛋白質亞單元之濃度來衡量)在用RNAi劑處理細胞、細胞組、組織、器官或個體時與未經如此處理之第二細胞、細胞組、組織、器官或個體相比減小。在一些情況下，基因表現之降低係藉由將人類個體中在投與包含APOC3 RNAi劑之組合物之前之APOC3 mRNA或APOC3蛋白質之基線濃度與在投與治療劑之後之APOC3 mRNA或APOC3蛋白質濃度進行比較來衡量。

【0055】 APOC3基因抑制、緘默或敲低可藉由此項技術中已知的任何適宜檢定或方法來測量。本文所述的非限制性實例、以及在國際專利申請公開案第WO 2019/051402號(專利申請案第PCT/US2018/050248號)(該案之全文係以引入之方式併入本文中)中所述的實例提供用於測量APOC3基因表現抑制之適宜檢定之某些實例。正常人類之參考APOC3 mRNA基因轉錄本(稱為轉錄本變體1；GenBank NM_000040.1)可參見SEQ ID NO:1。

【0056】 適用於本文所揭示之方法之APOC3 RNAi劑可共價連接或共軛至包含一或多個N-乙醯基-半乳糖胺部分之靶向基團。在一些實施例中，將適用於本文所揭示之方法中之APOC3 RNAi劑共價連接或共軛至包含一或多個N-乙醯基-半乳糖胺部分之靶向基團從而形成描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質。在一些實施例中，本文所述之方法包括投與描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質。描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質包含顯示於表1A(反義股)及表1B(有義股)中之APOC3 RNAi劑。N-乙醯基-半乳糖胺部分有助於將APOC3 RNAi劑靶向容易存在於肝細胞之表

面上之去唾液酸糖蛋白受體(ASGPr)，此導致APOC3 RNAi劑藉由內吞作用或其他手段內化。

【0057】 可適用於本文所揭示之方法中之APOC3 RNAi劑包含反義股，該反義股具有與APOC3 mRNA之至少一部分互補之區域。適用於所揭示之方法中之APOC3 RNAi劑及APOC3 RNAi藥物物質描述於國際專利申請公開案第WO 2019/051402號(專利申請案第PCT/US2018/050248號)中，該案如前所述以全文引入之方式併入本文中。

【0058】 如本文所用，術語「序列」及「核苷酸序列」意指核苷鹼基或核苷酸之連續或順序，使用標準命名法用連續字母來描述。如本文所用，術語「核苷鹼基」及「核苷酸」具有如此項技術中通常所瞭解的相同含義。

【0059】 如本文所用，術語「互補」在用於描述第一核苷酸序列(例如，RNAi劑反義股)與第二核苷酸序列(例如，RNAi劑有義股或靶向mRNA序列)之關聯時意指包含第一核苷酸序列之寡核苷酸與包含第二核苷酸序列之寡核苷酸雜交(在哺乳動物生理條件(或其他適宜條件)下形成鹼基對氫鍵及在某些標準條件下形成雙鏈體或雙螺旋結構)之能力。一般技術者將能夠選擇最適於雜交測試之條件組。互補序列包含Watson-Crick鹼基對或非Watson-Crick鹼基對且至少在滿足以上雜交要求之程度上包含天然或經修飾之核苷酸或核苷酸模擬物。序列同一性或互補性與修飾無關。例如，出於確定同一性或互補性之目的，如本文所定義的a及Af與U(或T)互補且與A相同。

【0060】 如本文所用，「完美互補(perfectly complementary)」或「完全互補(fully complementary)」意指第一寡核苷酸之連續序列中的所

有(100%)鹼基將與第二寡核苷酸之連續序列中之相同數目之核苷酸雜交。連續序列可包含第一或第二核苷酸序列之全部或一部分。

【0061】如本文所用，「部分互補」意指在核苷酸序列之雜交對中，第一寡核苷酸之連續序列中之至少70%(但非全部)鹼基將與第二多核苷酸之連續序列中之相同數目之鹼基雜交。

【0062】如本文所用，「實質上互補」意指在核苷酸序列之雜交對中，第一寡核苷酸之連續序列中之至少85%(但非全部)鹼基將與第二多核苷酸之連續序列中之相同數目之鹼基雜交。關於RNAi劑之有義股與反義股之間、或RNAi劑之反義股與APOC3 mRNA之序列之間的核苷酸匹配，使用本文術語「互補」、「完全互補」、「部分互補」及「實質上互補」。

【0063】如本文所用，如應用於核酸序列之術語「實質上相同」或「實質上同一性」意指核酸序列包含與參考序列相比具有至少約85%序列同一性或更高同一性(例如，至少90%、至少95%、或至少99%)之序列。序列同一性之百分比係藉由在比較窗口中比較兩個最佳比對序列來確定。百分比係藉由確定兩個序列中出現相同核酸鹼基的位置數以產生匹配位置數，將匹配位置數除以比較窗口中的位置總數，然後將結果乘以100以得到序列同一性之百分比來計算得。本文所揭示的發明涵蓋與彼等本文所揭示者實質上相同之核苷酸序列。

經修飾之核苷酸及經修飾之核苷間鍵

【0064】本文所揭示的APOC3 RNAi劑可包含經修飾之核苷酸，該等經修飾之核苷酸可保留RNAi劑之活性而同時增加血清穩定性，以及最小化活化人類中干擾素活性之可能性。如本文所用，「經修飾之核苷酸」係除核糖核苷酸(2'-羥基核苷酸)以外的核苷酸。在一些實施例中，至少

50%(例如，至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%、或100%)之核苷酸係經修飾之核苷酸。如本文所用，經修飾之核苷酸包括此項技術中已知的任何已知的經修飾之核苷酸，包括但不限於去氧核糖核苷酸、核苷酸模擬物、2'-修飾之核苷酸、反向核苷酸、包含經修飾之核苷鹼基之核苷酸、橋接核苷酸、肽核酸(PNA)、2',3'-閉聯核苷酸模擬物(未鎖定之核苷鹼基類似物)、鎖定之核苷酸、3'-O-甲氧基(2'核苷間連接之)核苷酸、2'-F-阿拉伯(arabino)核苷酸、5'-Me,2'-氟核苷酸、嗎啉基核苷酸、包含膦酸乙烯酯之核苷酸及包含膦酸環丙酯之核苷酸。在一些實施例中，APOC3 RNAi劑之經修飾之核苷酸係2'-修飾之核苷酸(亦即在五員糖環的2'位置具有除羥基以外的基團之核苷酸)。2'-修飾之核苷酸包括，但不限於，2'-O-甲基核苷酸、2'-脫氧-2'-氟核苷酸(通常簡稱為2'-氟核苷酸)、2'-脫氧核苷酸、2'-甲氧基乙基(2'-O-2-甲氧基乙基)核苷酸、2'-胺基核苷酸及2'-烷基核苷酸。此項技術中已知其他2'-修飾之核苷酸。給定RNAi劑中之所有核苷酸不必經均一地修飾。另外，可在單個APOC3 RNAi劑中或甚至在其單個核苷酸中併入超過一種修飾。APOC3 RNAi劑有義股及反義股可藉由此項技術中已知之方法來合成及/或修飾。一個核苷酸上的修飾係獨立於另一核苷酸上的修飾。

【0065】 在一些實施例中，可修飾核苷鹼基(通常簡稱為「鹼基」)。如此項技術中通常所用，天然核苷鹼基包括一級嘌呤鹼基腺嘌呤及鳥嘌呤、及一級嘧啶鹼基胞嘧啶、胸腺嘧啶及尿嘧啶。核苷鹼基可經修飾以包括，但不限於，通用鹼基、疏水性鹼基、混雜鹼基、尺寸擴大之鹼基及氟化鹼基。(參見，例如，Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine，Herdewijn, P.編 Wiley-VCH，2008)。此

類經修飾之核苷鹼基(包括包含經修飾之核苷鹼基之亞磷醯胺化合物)之合成係此項技術中已知的。

【0066】 經修飾之核苷鹼基包括(例如)5-取代之嘧啶、6-氮雜嘧啶及N-2、N-6及O-6取代之嘌呤(例如，2-胺基丙基腺嘌呤、5-丙炔基尿嘧啶或5-丙炔基胞嘧啶)、5-甲基胞嘧啶(5-me-C)、5-羥基甲基胞嘧啶、肌苷、黃嘌呤、次黃嘌呤、2-胺基腺嘌呤、腺嘌呤及鳥嘌呤之6-烷基(例如，6-甲基、6-乙基、6-異丙基或6-正丁基)衍生物、腺嘌呤及鳥嘌呤之2-烷基(例如，2-甲基、2-乙基、2-異丙基或2-正丁基)及其他烷基衍生物、2-硫基尿嘧啶、2-硫基胸腺嘧啶、2-硫基胞嘧啶、5-鹵基尿嘧啶、胞嘧啶、5-丙炔基尿嘧啶、5-丙炔基胞嘧啶、6-偶氮尿嘧啶、6-偶氮胞嘧啶、6-偶氮胸腺嘧啶、5-尿嘧啶(假尿嘧啶)、4-硫基尿嘧啶、8-鹵基、8-胺基、8-硫氫基、8-硫基烷基、8-羥基及其他8-取代之腺嘌呤及鳥嘌呤、5-鹵基(例如5-溴)、5-三氟甲基及其他5-取代之尿嘧啶及胞嘧啶、7-甲基鳥嘌呤及7-甲基腺嘌呤、8-氮雜鳥嘌呤及8-氮雜腺嘌呤、7-脫氮鳥嘌呤、7-脫氮腺嘌呤、3-脫氮鳥嘌呤及3-脫氮腺嘌呤。

【0067】 在一些實施例中，APOC3 RNAi劑之所有或實質上所有核苷酸係經修飾之核苷酸。如本文所用，其中實質上所有存在的核苷酸均係經修飾之核苷酸之RNAi劑係在有義股及反義股中均具有四個或更少(亦即，0、1、2、3或4個)核苷酸且反義股係核糖核苷酸(亦即，未經修飾)之RNAi劑。如本文所用，其中實質上所有存在的核苷酸均係經修飾之核苷酸之有義股係在為核糖核苷酸之有義股中具有兩個或更少(亦即，0、1、或2個)核苷酸之有義股。如本文所用，其中實質上所有存在的核苷酸均係經修飾之核苷酸之反義股係在為核糖核苷酸之有義股中具有兩個或更少

(亦即，0、1、或2個)核苷酸之反義股。

【0068】 在一些實施例中，APOC3 RNAi劑之一或多個核苷酸係藉由非標準鍵或主鏈(亦即，經修飾之核苷間鍵或經修飾之主鏈)連接。經修飾之核苷間鍵或主鏈包括，但不限於，硫代磷酸酯基、對掌性硫代磷酸酯、硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、磷酸三酯、胺基烷基-磷酸三酯、烷基膦酸酯(例如，甲基膦酸酯或3'-伸烷基膦酸酯)、對掌性膦酸酯、次膦酸酯、磷醯胺酯(例如，3'-胺基磷醯胺酯、胺基烷基磷醯胺酯或硫代磷醯胺酯)、硫基烷基-膦酸酯、硫基烷基磷酸三酸酯、嗎啉基鍵、具有正常3'-5'鍵之硼烷磷酸酯、硼烷磷酸酯之2'-5'鍵接類似物、或具有相反極性之硼烷磷酸酯(其中相鄰核苷單元對係經3'-5'連接至5'-3'或經2'-5'連接至5'-2')。在一些實施例中，經修飾之核苷間鍵或主鏈缺少磷原子。缺少磷原子之經修飾之核苷間鍵包括，但不限於，短鏈烷基或環烷基糖間鍵、混合雜原子及烷基或環烷基糖間鍵、或一或多個短鏈雜原子或雜環糖間鍵。在一些實施例中，經修飾之核苷間主鏈包括，但不限於，矽氧烷主鏈、硫化物主鏈、亞碲主鏈、碲主鏈、甲乙醯基及硫基甲乙醯基主鏈、亞甲基甲乙醯基及硫基甲乙醯基主鏈、包含烯烴之主鏈、胺基磺酸酯主鏈、亞甲基亞胺基及亞甲基胍基主鏈、磺酸酯及磺醯胺主鏈、醯胺主鏈及具有混合的N、O、S及CH₂成分之其他主鏈。

【0069】 在一些實施例中，APOC3 RNAi劑之有義股可包含1、2、3、4、5或6個硫代磷酸酯鍵，APOC3 RNAi劑之反義股可包含1、2、3、4、5或6個硫代磷酸酯鍵，或有義股及反義股均可獨立地包含1、2、3、4、5或6個硫代磷酸酯鍵。在一些實施例中，APOC3 RNAi劑之有義股可包含1、2、3或4個硫代磷酸酯鍵，APOC3 RNAi劑之反義股可包含1、

2、3或4個硫代磷酸酯鍵，或有義股及反義股均可獨立地包含1、2、3或4個硫代磷酸酯鍵。

【0070】 在一些實施例中，APOC3 RNAi劑有義股包含至少兩個硫代磷酸酯核苷間鍵。在一些實施例中，該至少兩個硫代磷酸酯核苷間鍵係在自有義股的3'端起的位置1至3的核苷酸之間。在一些實施例中，該至少兩個硫代磷酸酯核苷間鍵係在自有義股的5'端起的位置1至3、2至4、3至5、4至6、4至5、或6至8的核苷酸之間。在一些實施例中，硫代磷酸酯核苷間鍵係用於將有義股中的末端核苷酸連接至存在於核苷酸序列的5'端、3'端或5'端及3'端兩者的封端殘基。在一些實施例中，硫代磷酸酯核苷間鍵係用於將靶向基團連接至有義股。

【0071】 在一些實施例中，APOC3 RNAi劑反義股包含三個或四個硫代磷酸酯核苷間鍵。在一些實施例中，APOC3 RNAi劑反義股包含三個硫代磷酸酯核苷間鍵。在一些實施例中，該三個硫代磷酸酯核苷間鍵係在自反義股的5'端起的位置1至3的核苷酸之間及在自5'端起的位置19至21、20至22、21至23、22至24、23至25、或24至26的核苷酸之間。在一些實施例中，APOC3 RNAi劑在有義股中包含至少兩個硫代磷酸酯核苷間鍵及在反義股中包含三個或四個硫代磷酸酯核苷間鍵。

【0072】 在一些實施例中，APOC3 RNAi劑包含一或多個經修飾之核苷酸及一或多個經修飾之核苷間鍵。在一些實施例中，將2'修飾之核苷與經修飾之核苷間鍵組合。

封端殘基或部分

【0073】 在一些實施例中，有義股可包含一或多個封端殘基或部分，在此項技術中有時稱為「帽(cap)」、「端帽(terminal cap)」或「封端

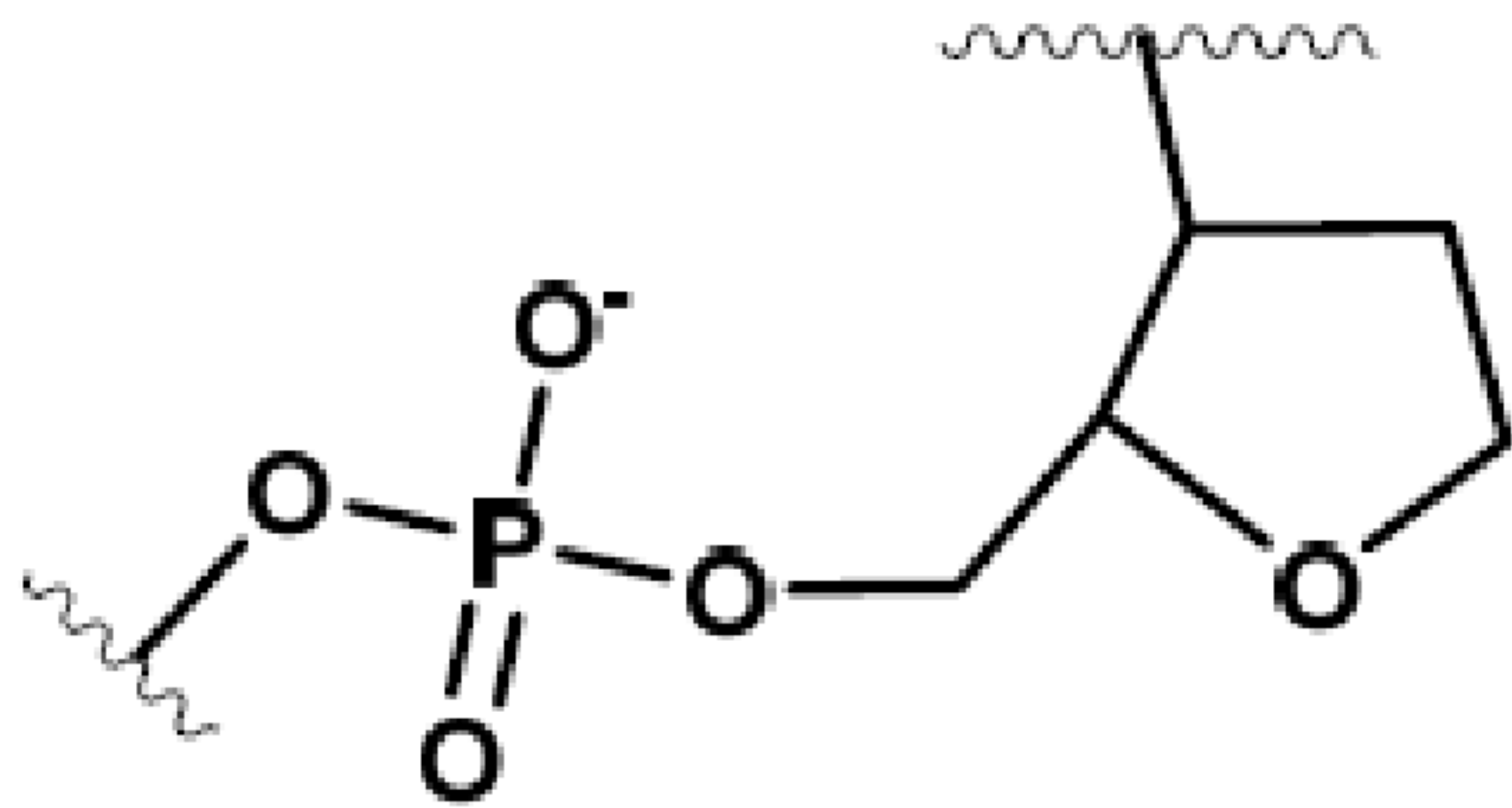
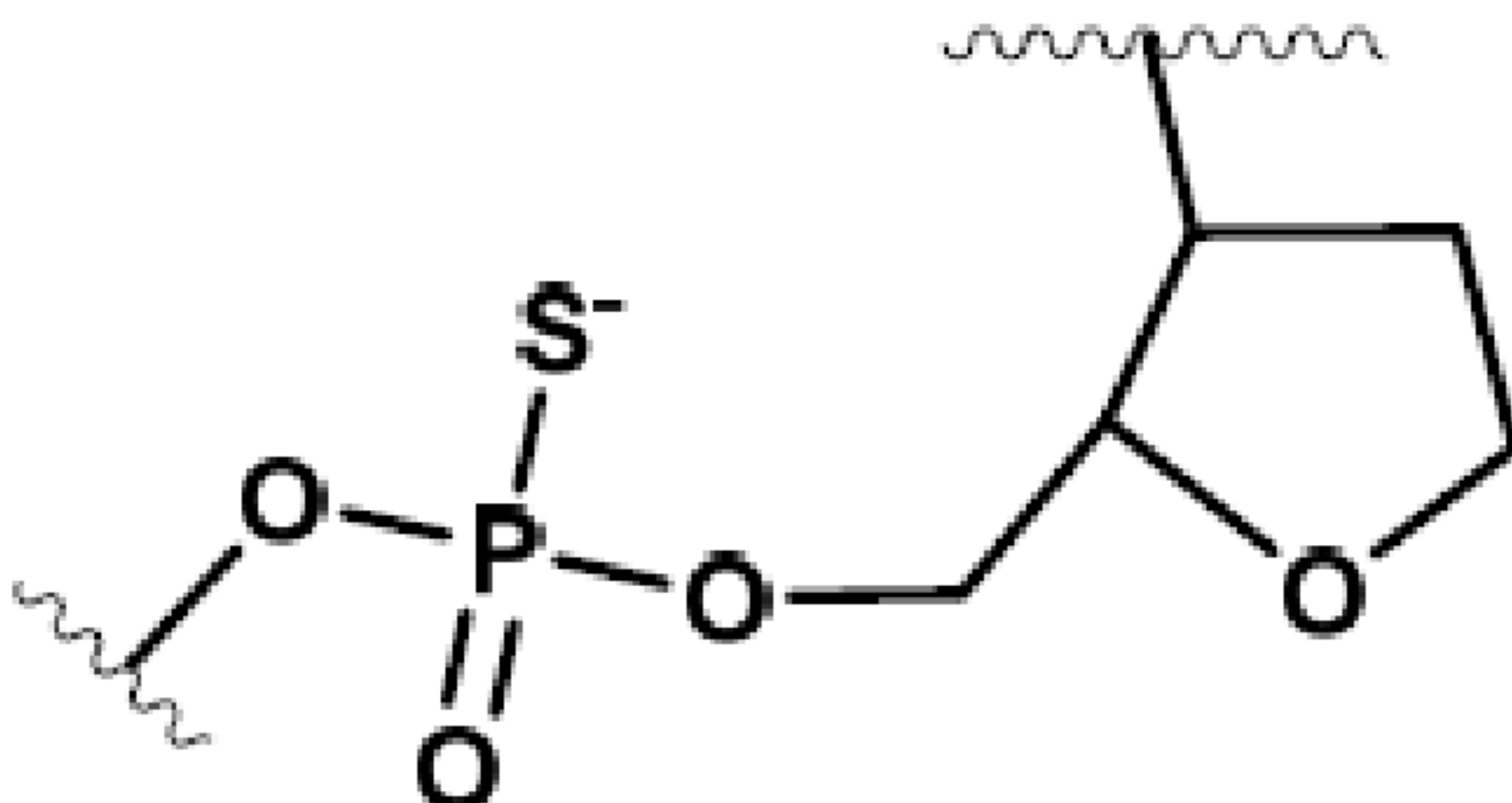
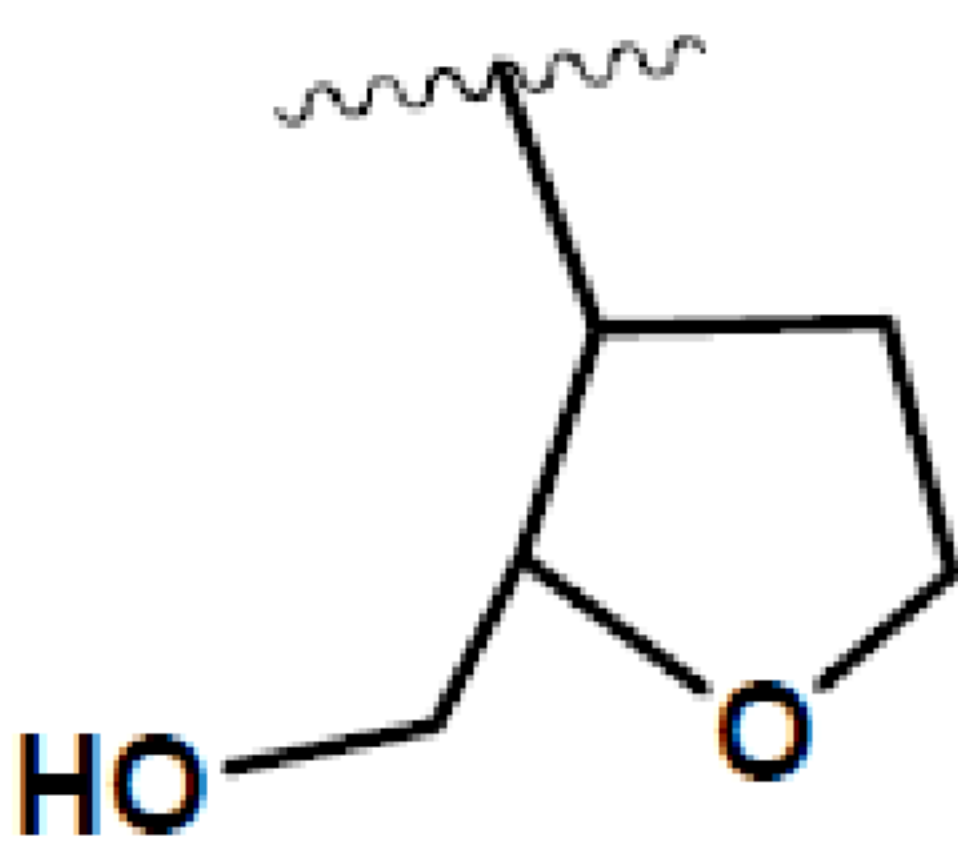
殘基」。如本文所用，「封端殘基」係非核苷酸化合物或可併在本文所揭示的RNAi劑之核苷酸序列的一或多個末端之其他部分。在一些情況下，封端殘基可為RNAi劑提供某些有益性質，諸如，例如，防止核酸外切酶降解。在一些實施例中，添加反向無鹼基殘基(invAb)(在此項技術中亦稱為「反向無鹼基位點」)作為封端殘基(參見表A)。(參見，例如，F. Czauderna, *Nucleic Acids Res.*, 2003, 31(11), 2705-16)。封端殘基係此項技術中一般已知的，且包括(例如)反向無鹼基殘基以及碳鏈，諸如末端 C_3H_7 (丙基)、 C_6H_{13} (己基)、或 $C_{12}H_{25}$ (十二烷基)基團。在一些實施例中，封端殘基係存在於有義股的5'末端、3'末端、或5'末端及3'末端兩端。在一些實施例中，有義股的5'端及/或3'端可包含超過一個反向無鹼基去氧核糖部分作為封端殘基。

【0074】 在一些實施例中，將一或多個反向無鹼基殘基(invAb)添加至有義股的3'端。在一些實施例中，將一或多個反向無鹼基殘基(invAb)添加至有義股的5'端。在一些實施例中，將一或多個反向無鹼基殘基或反向無鹼基位點插入靶向配體與RNAi劑之有義股之核苷酸序列之間。在一些實施例中，在RNAi劑之有義股的一或多個末端或附近包含一或多個反向無鹼基殘基或反向無鹼基位點可增強RNAi劑之活性或其他所需性質。

【0075】 在一些實施例中，將一或多個反向無鹼基殘基(invAb)添加至有義股的5'端。在一些實施例中，可將一或多個反向無鹼基殘基插入靶向配體與RNAi劑之有義股之核苷酸序列之間。反向無鹼基殘基可藉由磷酸酯、硫代磷酸酯(例如，本文中顯示為(invAb)s))或其他核苷間鍵連接。反向無鹼基去氧核糖殘基之化學結構顯示於下表A中、以及顯示於圖

1A至1D及圖2A至2D中之化學結構。

【0076】 表A. 反向無鹼基(去氧核糖)化學結構

當內部位於寡核苷酸上時：	
對寡核苷酸的5'端的鍵	
對寡核苷酸的3'端的鍵	
(invAb)	
當內部位於寡核苷酸上時：	
對寡核苷酸的5'端的鍵	
對寡核苷酸的3'端的鍵	
(invAb)s	
當位於寡核苷酸的3'末端時：	
對寡核苷酸的5'端的鍵	
(invAb)	

靶向部分及基團

【0077】 APOC3 RNAi劑可共軛至一或多個非核苷酸基團，包括，但不限於，靶向部分或靶向基團。靶向部分或靶向基團可增強RNAi劑之靶向或遞送。靶向部分及靶向基團之實例係此項技術中已知的。表B中提供描述於本文表2中之用於APOC3 RNAi藥物物質中之(NAG37)s靶向基團之特定實例，其包含三個N-乙醯基-半乳糖胺靶向部分。靶向部分或靶向基團可共價連接至有義股及/或反義股的3'及/或5'端。在一些實施例中，APOC3 RNAi劑包含連接至有義股的3'及/或5'端之靶向基團。在一些實施例中，靶向基團係連接至APOC3 RNAi劑有義股的5'端。在一些實施例中，靶向基團包含結構(NAG37)s，基本上由其組成，或由其組成，且係連接至APOC3 RNAi劑有義股的5'端。靶向基團可經連接子/連接基團直接或間接地連接至RNAi劑。在一些實施例中，靶向基團係經不穩定、可裂解或可逆之鍵或連接子連接至RNAi劑。在一些實施例中，靶向基團係在有義股的5'端連接至反向無鹼基殘基。

【0078】 靶向基團或靶向部分可增強其等所連接的共軛物或RNAi劑之藥物動力學或生物分佈特性以改良共軛物或RNAi劑之細胞特異性分佈及細胞特異性吸收。在一些實施例中，靶向基團增強RNAi劑之內吞作用。靶向基團可係單價、二價、三價、四價，或對於其所針對的標靶具有更高化合價。代表性靶向基團包括，但不限於，對細胞表面分子具有親和力之化合物、細胞受體配體、半抗原、抗體、單株抗體、抗體片段及對細胞表面分子具有親和力之抗體模擬物。

【0079】 在一些實施例中，靶向基團包含去唾液酸糖蛋白受體配體。在一些實施例中，去唾液酸糖蛋白受體配體包含一或多種半乳糖衍生

物或由其組成。如本文所用，術語半乳糖衍生物包括對去唾液酸糖蛋白受體之親和力等於或大於半乳糖之親和力之半乳糖及半乳糖之衍生物。半乳糖衍生物包括，但不限於：半乳糖、半乳糖胺、N-甲醯基半乳糖胺、N-乙醯基-半乳糖胺、N-丙醯基-半乳糖胺、N-正丁醯基-半乳糖胺及N-異丁醯基-半乳糖胺(參見(例如)：S.T. Iobst及K. Drickamer，J.B.C.，1996，271，6686)。可用於將寡核苷酸及其他分子活體內靶向肝臟之半乳糖衍生物及半乳糖衍生物簇係此項技術中已知的(參見，例如，Baenziger及Fiete，1980，Cell，22，611-620；Connolly等人，1982，J. Biol. Chem.，257，939至945)。

【0080】 半乳糖衍生物已透過其結合至表現於肝細胞之表面上之去唾液酸糖蛋白受體用於將分子活體內靶向肝細胞。去唾液酸糖蛋白受體配體結合至去唾液酸糖蛋白受體促進對肝細胞之細胞特異性靶向及分子內吞至肝細胞中。去唾液酸糖蛋白受體配體可係單體的(例如，具有單個半乳糖衍生物)或多聚的(例如，具有多個半乳糖衍生物)。可使用此項技術中已知之方法將半乳糖衍生物或半乳糖衍生物「簇」連接至RNAi劑之有義股或反義股的3'或5'端。

【0081】 在一些實施例中，靶向基團包括半乳糖衍生物簇。如本文所用，半乳糖衍生物簇包含具有兩個至四個末端半乳糖衍生物之分子。末端半乳糖衍生物係經其C-1碳連接至分子。在一些實施例中，半乳糖衍生物簇係半乳糖衍生物三聚物(亦稱為三觸角半乳糖衍生物或三價半乳糖衍生物)。在一些實施例中，半乳糖衍生物簇包含N-乙醯基-半乳糖胺。在一些實施例中，半乳糖衍生物簇包含三個N-乙醯基-半乳糖胺。在一些實施例中，半乳糖衍生物簇係半乳糖衍生物四聚物(亦稱為四觸角半乳糖衍生物)。

物或四價半乳糖衍生物)。在一些實施例中，半乳糖衍生物簇包含四個N-乙醯基-半乳糖胺。

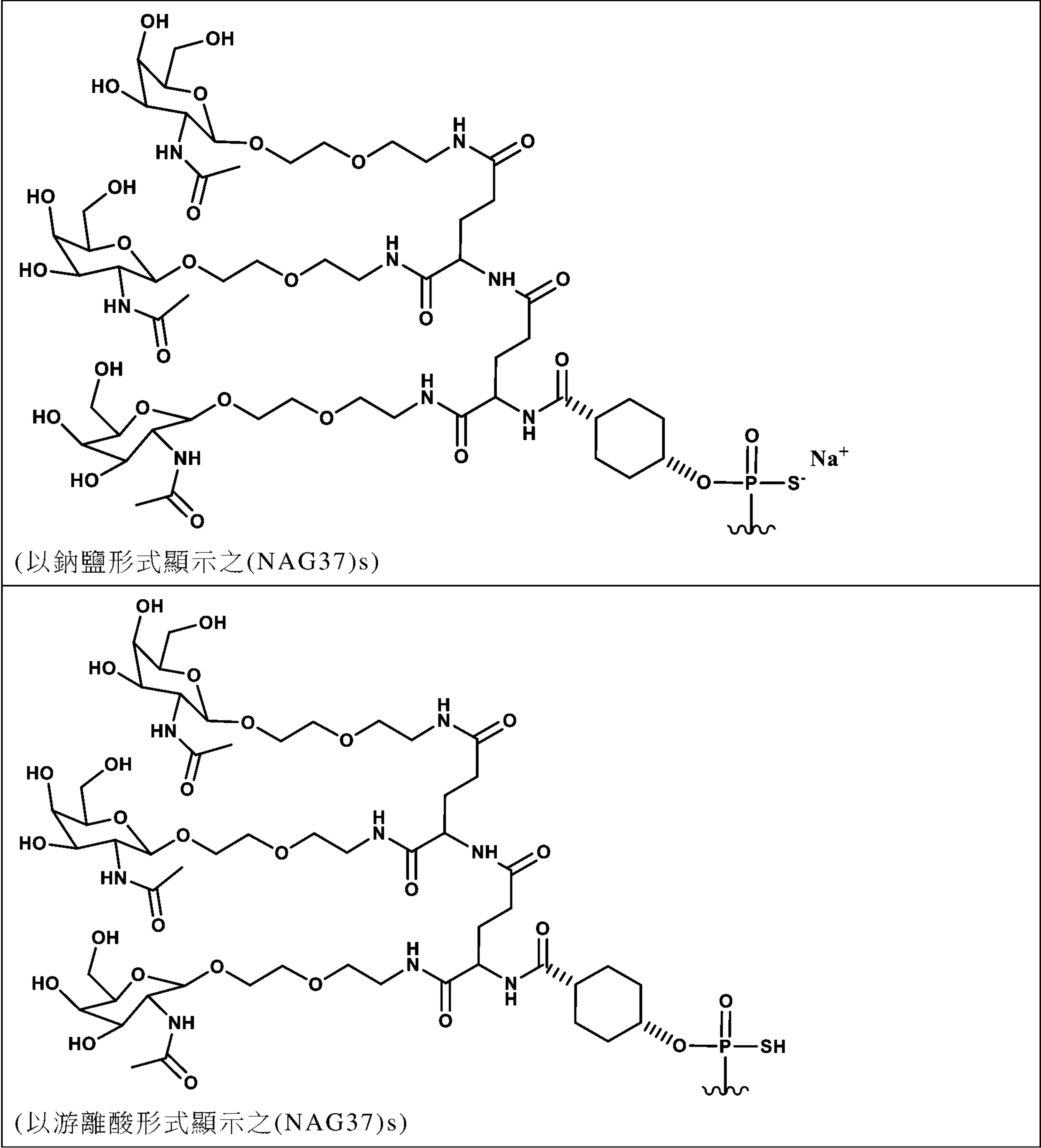
【0082】 如本文所用，半乳糖衍生物三聚物包含三個半乳糖衍生物，每個半乳糖衍生物係連接至中心分支點。如本文所用，半乳糖衍生物四聚物包含四個半乳糖衍生物，每個半乳糖衍生物係連接至中心分支點。半乳糖衍生物可經醣之C-1碳連接至中心分支點。在一些實施例中，半乳糖衍生物係經連接子或間隔子連接至分支點。在一些實施例中，該連接子或間隔子係撓性親水性間隔子，諸如PEG基(參見，例如，美國專利案第5,885,968號；Biessen等人J. Med. Chem. 1995 第39卷 第1538至1546頁)。分支點可係允許連接三個半乳糖衍生物及進一步允許分支點連接至RNAi劑之任何小分子。分支點基團之一個實例係二離胺酸或二麩胺酸。使分支點連接至RNAi劑可經連接子或間隔子發生。在一些實施例中，該連接子或間隔子包含撓性親水性間隔子，諸如，但不限於，PEG間隔子。在一些實施例中，該連接子包含剛性連接子，諸如環狀基團。在一些實施例中，半乳糖衍生物包含N-乙醯基-半乳糖胺或由其組成。在一些實施例中，半乳糖衍生物簇包含半乳糖衍生物四聚物，其可係(例如)N-乙醯基-半乳糖胺四聚物。

【0083】 靶向基團(諸如包含N-乙醯基-半乳糖胺之半乳糖衍生物簇)之製備描述於(例如)國際專利申請公開案第WO 2018/044350號(專利申請案第PCT/US2017/021147號)及國際專利申請公開案第WO 2017/156012號(專利申請案第PCT/US2017/021175號)，該兩案之全文係以引入之方式併入本文中。

【0084】 例如，共軛至描述於表1A及1B中之APOC3 RNAi劑之靶

向配體具有(NAG37)s之化學結構，如下表B中所顯示。

【0085】 表B. (NAG37)s之化學結構。



APOC3 RNAi劑及APOC3 RNAi藥物物質(ADS-005)

【0086】 在一些實施例中，用於本文所揭示之方法中之APOC3 RNAi劑具有顯示於表2中之APOC3 RNAi藥物物質(ADS-005)之核苷酸序列。在APOC3 RNAi藥物物質中發現的APOC3 RNAi劑之核苷酸序列包

含如下表1A中陳述的反義股核苷酸序列及如下表1B中陳述的有義股核苷酸序列。

【0087】 表1A. APOC3 RNAi劑反義股序列

SEQ ID NO.	反義序列(經修飾) (5' → 3')	SEQ ID NO.	基礎鹼基序列 (5' → 3')
2	usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCf cGfsu	3	UCACUGAGAAUACUGUCCC GU

【0088】 表1B. APOC3 RNAi劑有義股核苷酸序列(顯示為APOC3

RNAi藥物物質中不存在反向無鹼基殘基或NAG靶向基團之經修飾形式)

SEQ ID NO.	有義序列(經修飾) (5' → 3')	SEQ ID NO.	基礎鹼基序列 (5' → 3')
4	acgggacaGfUfAfuucucaguia	5	ACGGGACAGUAUUCUCAGU IA

【0089】 如本文表1A、1B及2中所使用，使用以下表示法來指示經修飾之核苷酸、靶向基團及連接基團：A、C、G、I及U分別表示腺苷、胞苷、鳥苷、肌苷及尿苷；a、c、g、i及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞苷、鳥苷、肌苷及尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞苷、鳥苷及尿苷；s表示硫代磷酸酯鍵；(invAb)表示反向無鹼基去氧核糖殘基(參見表A)；及(NAG37)s表示顯示於以上表B中之結構。

【0090】 如一般技術者將容易瞭解，除非以序列(諸如，例如，以硫代磷酸酯鍵「s」)另作指示，否則當存在於股中時，單體係經5'-3'-磷酸二酯鍵相互連接。如一般技術者將清楚地瞭解，如於本文所揭示的經修飾核苷酸序列中所顯示之包含硫代磷酸酯鍵取代通常存在於寡核苷酸中之磷酸二酯鍵(參見，例如，圖1至3顯示所有鍵)。另外，一般技術者將容易瞭解，給定寡核苷酸序列的3'端的末端核苷酸將通常在給定單體的相應3'位

置具有羥基(-OH)而不是離體磷酸酯部分。另外，對於本文所揭示的實施例，當觀察各別的股5' → 3'時，插入反向無鹼基殘基，使得去氧核糖的3'位置在各別股上的先前單體的3'端連接。此外，如一般技術者將容易瞭解並明瞭，儘管本文所描繪的硫代磷酸酯化學結構通常顯示硫原子上之陰離子，但本文所揭示的發明涵蓋所有硫代磷酸酯互變異構體(例如，其中該硫原子具有雙鍵且該陰離子係在氧原子上)。除非本文另外明確指出，否則當描述APOC3 RNAi劑及包含本文所揭示的APOC3 RNAi劑之組合物時，使用一般技術者的此種理解。

【0091】 每個有義股及/或反義股可具有以上所列出的任何靶向基團或連接基團、以及共軛至序列的5'及/或3'端之其他靶向或連接基團。

【0092】 APOC3 RNAi劑反義股序列係經設計以靶向來自人類個體之APOC3基因之mRNA轉錄本，從而針對具有APOC3的人類個體使用RNA干擾機制緘默APOC3蛋白質之轉譯。

【0093】 在一些實施例中，本文所揭示之方法使用陳述於下表2中之APOC3 RNAi藥物物質：

【0094】 表2. APOC3 RNAi藥物物質 (ADS-005)

有義股及反義股(有義股及反義股係經退火以形成雙鏈體)：		
有義股(經修飾之序列) (5' → 3')：	(NAG37)s(invAb)sacgggacaGfUfAfuucucaguias(invAb)	(SEQ ID NO:6)
反義股(經修飾之序列) (5' → 3'):	usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu	(SEQ ID NO:2)

【0095】 表2.1 描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質(ADS-005)之性質

化學式：	C ₄₉₃ H ₆₁₁ F ₁₁ N ₁₆₄ Na ₄₃ O ₃₁₁ P ₄₃ S ₇ (Na ⁺ 形式)
	C ₄₉₃ H ₆₅₄ F ₁₁ N ₁₆₄ O ₃₁₁ P ₄₃ S ₇ (H ⁺ 形式)
分子量：	16563.9 Da (Na+形式)
	15618.7 Da (H+形式)
物理外觀：	白色至灰白色粉末

【0096】 APOC3 RNAi藥物物質(ADS-005)之示意圖顯示於圖3中，及完整化學結構表示顯示於圖1A至1D(游離酸形式)及圖2A至2D(鈉鹽形式)中。在一些實施例中，將APOC3 RNAi藥物物質製備或提供為鹽、混合鹽或游離酸。在一些實施例中，該形式係鈉鹽。

醫藥組合物及調配物

【0097】 適用於本文所揭示之方法中之APOC3 RNAi劑可經製備為用於投與人類個體之醫藥組合物或調配物。該等醫藥組合物可用於治療患有將受益於抑制APOC3 mRNA之表現或降低APOC3蛋白質濃度之疾病或病症的個體，諸如患有APOC3相關疾病或病症之人類個體。在一些實施例中，該等方法包括對需要治療的個體投與連接至如本文所述的靶向基團或靶向配體之APOC3 RNAi劑。在一些實施例中，將一或多種醫藥上可接受之賦形劑(包括媒劑、載劑、稀釋劑及/或遞送聚合物)添加至包含APOC3 RNAi劑之醫藥組合物，從而形成適於活體內遞送至人類個體之醫藥調配物。

【0098】 當使用本文所揭示之方法投與人類個體時，包含APOC3 RNAi劑之醫藥組合物減小或降低個體中APOC3 mRNA之濃度。

【0099】 在一些實施例中，所描述的包含APOC3 RNAi劑之醫藥組合物係用於治療或管理患有APOC3相關疾病或病症的個體之臨床表現。在一些實施例中，將治療或預防有效量之一或多種醫藥組合物投與需要此種治療的個體。在一些實施例中，投與任何所揭示的APOC3 RNAi劑可用來減少個體中疾病症狀之數量、嚴重度及/或頻率。

【0100】 所描述的包含APOC3 RNAi劑之醫藥組合物可用於治療患有將受益於降低或抑制APOC3蛋白質濃度之表現之疾病或病症的個體之

至少一種症狀。在一些實施例中，將治療有效量之一或多種包含APOC3 RNAi劑之醫藥組合物投與個體從而治療症狀。在其他實施例中，將預防有效量之一或多種APOC3 RNAi劑投與個體，從而預防至少一種症狀。

【0101】 本文所揭示的APOC3 RNAi劑可以針對特定途徑適宜地定製的製劑經由任何適宜途徑投與。因此，本文所述的醫藥組合物可藉由注射(例如，靜脈內或皮下)來投與。在一些實施例中，本文所述的醫藥組合物係經由皮下注射投與。

【0102】 如本文所用，醫藥組合物或藥物包含藥理學有效量之至少一種APOC3 RNAi劑及一或多種醫藥上可接受之賦形劑。醫藥上可接受之賦形劑係有意包含在藥物遞送系統中之除活性醫藥成分(API、治療產品，例如APOC3 RNAi 劑)以外的物質。賦形劑不以所欲劑量發揮治療效應或不意欲以所欲劑量發揮治療效應。賦形劑可用於：a)在製造期間幫助藥物遞送系統之處理；b)保護、支持或增強API之穩定性、生物可利用性或患者可接受性；c)幫助產品識別；及/或d)增強儲藏或使用期間的API之整體安全性、有效性及遞送之任何其他屬性。醫藥上可接受之賦形劑可係或不係惰性物質。

【0103】 賦形劑可包括，但不限於：吸收增強劑、抗黏著劑、消泡劑、抗氧化劑、黏合劑、緩衝劑、載劑、包衣劑、色素、遞送增強劑、遞送聚合物、聚葡萄糖、右旋糖、稀釋劑、崩解劑、乳化劑、增積劑、填充劑、矯味劑、滑動劑、保濕劑、潤滑劑、油、聚合物、防腐劑、鹽水、鹽、溶劑、糖、懸浮劑、持續釋放型基質、甜味劑、增稠劑、張力劑、媒劑、拒水劑及潤濕劑。

【0104】 適於注射用途之醫藥組合物包含無菌水溶液(在水溶性之情

況下)。對於皮下或靜脈內投藥，適宜載劑可包含生理鹽水、抑菌水、Cremophor® ELTM (BASF，Parsippany，NJ)或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)。其在製造及儲藏條件下應係穩定的且應經保存以防微生物(諸如細菌及真菌)之污染作用。載劑可係溶劑或分散介質，其包含(例如)水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇及液體聚乙二醇)及其適宜混合物。

【0105】 無菌注射溶液可藉由將活性化合物以所需量與視需要的一種以上所列舉的成分或成分之組合併入適宜溶劑中，然後藉由過濾滅菌來製備。一般而言，分散液係藉由將活性化合物併入至無菌媒劑中來製備，該無菌媒劑包含基本分散液介質及來自彼等以上所列舉者之所需其他成分。

【0106】 在一些實施例中，適用於本文所揭示之方法中之醫藥組合物包含以提供於下表3中之經調配之APOC3 RNAi藥物物質識別的組分。

【0107】 可將APOC3 RNAi劑調配成劑量單位形式之組合物以便於投藥及劑量均勻。劑量單位形式係指適用作用於待治療的個體之單位劑量之物理上離散單位；每個單位包含經計算以產生所需治療效應之預定量之活性化合物結合所需醫藥載劑。在一些實施例中，該劑量單位為約1 mg至約100 mg之APOC3 RNAi藥物物質。在一些實施例中，該劑量單位為約10 mg至約100 mg之APOC3 RNAi藥物物質。在一些實施例中，該劑量單位為約10 mg至約50 mg之APOC3 RNAi藥物物質。在一些實施例中，該劑量單位為約10 mg之APOC3 RNAi藥物物質。在一些實施例中，該劑量單位為約25 mg之APOC3 RNAi藥物物質。在一些實施例中，該劑量單位為約50 mg之APOC3 RNAi藥物物質。在一些實施例中，該劑量單位為約100 mg之APOC3 RNAi藥物物質。在一些實施例中，該劑量單位為約1

mg、2 mg、4 mg、6 mg、8 mg、10 mg、12 mg、14 mg、16 mg、18 mg、20 mg、22 mg、24 mg、26 mg、28 mg、30 mg、32 mg、34 mg、36 mg、38 mg、40 mg、42 mg、44 mg、46 mg、48 mg、50 mg、52 mg、54 mg、56 mg、58 mg、60 mg、62 mg、64 mg、66 mg、68 mg、70 mg、72 mg、74 mg、76 mg、78 mg、80 mg、82 mg、84 mg、86 mg、88 mg、90 mg、92 mg、94 mg、96 mg或98 mg至約2 mg、4 mg、6 mg、8 mg、10 mg、12 mg、14 mg、16 mg、18 mg、20 mg、22 mg、24 mg、26 mg、28 mg、30 mg、32 mg、34 mg、36 mg、38 mg、40 mg、42 mg、44 mg、46 mg、48 mg、50 mg、52 mg、54 mg、56 mg、58 mg、60 mg、62 mg、64 mg、66 mg、68 mg、70 mg、72 mg、74 mg、76 mg、78 mg、80 mg、82 mg、84 mg、86 mg、88 mg、90 mg、92 mg、94 mg、96 mg或100 mg之APOC3 RNAi藥物物質。

【0108】醫藥組合物可包含在醫藥組合物中常見的其他另外組分。此類另外組分包括，但不限於：止癢藥、收斂劑、局部麻醉藥或抗發炎藥(例如，抗組織胺、苯海拉明(diphenhydramine)等)。

【0109】如本文所用，「藥理學有效量」、「治療有效量」或簡單地「有效量」係指產生藥理學、治療或預防結果之RNAi劑的量。

【0110】所描述的醫藥上可接受之調配物可經包裝成套組、容器、包裝或分配器。本文所描述的醫藥組合物可經包裝在預填充之注射器或小瓶中。

經調配之APOC3 RNAi藥物物質

【0111】在一些實施例中，將如提供於表2中之APOC3 RNAi藥物

物質(ADS-005)與一或多種醫藥上可接受之賦形劑調配以形成適於投與人類個體之醫藥組合物。在一些實施例中，描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質係在水性磷酸鈉緩衝液(0.5 mM磷酸二氫鈉、0.5 mM磷酸氫二鈉)中調配為200 mg/mL，形成顯示於表3中之經調配之APOC3 RNAi藥物物質(ADS-005-1)：

【0112】 表3. 經調配之APOC3 RNAi藥物物質之組合物/1.0 mL

組分	功能	品質/等級	濃度
ADS-005	活性成分	內部	200 mg
磷酸二氫鈉，單水合物	懸浮劑	USP，Ph. Eur	0.062 mg
磷酸氫二鈉，無水	懸浮劑	USP，Ph. Eur	0.063 mg
注射用水(WFI)	媒劑	USP，Ph. Eur	890.6 mg

【0113】 根據表3調配的APOC3 RNAi藥物物質係經製備為無菌調配物。在一些實施例中，將經調配的APOC3 RNAi藥物物質包裝在容器(例如玻璃小瓶)中。在一些實施例中，將經調配的APOC3 RNAi藥物物質包裝在具有約1.2 mL之填充體積之玻璃小瓶中，及可基於意欲投與的所需劑量來計算所需投藥體積。

【0114】 在一些實施例中，使用本文所揭示之方法將陳述於表3中之經調配的APOC3 RNAi藥物物質投與人類個體。

具有升高之三酸甘油酯濃度及/或APOC3之過度表現之人類個體

【0115】 本文所揭示之方法包括使用包含描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物治療有此需要的人類個體之疾病、病症或其他病狀或症狀，該等疾病、病症或其他病狀或症狀可至少部分地藉由減少或緘默APOC3基因表現來改善。在一些實施例中，本文所揭示之方法包括使用包含描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物來治療有

此需要的人類個體之與升高之三酸甘油酯相關之疾病或病狀。在一些實施例中，在投與之前，人類個體經診斷患有APOC3相關疾病或病症。在一些實施例中，人類個體已經診斷為患有心血管疾病、冠狀動脈疾病或動脈粥樣硬化。在一些實施例中，人類個體已經診斷為患有中度高三酸甘油脂血症(根據2018 AHA/ACC指南，TG濃度為150至499 mg/dL)、嚴重高三酸甘油脂血症(TG > 500 mg/dL)及/或乳糜微粒血症及/或家族性乳糜微粒血症症候群(FCS) (TG濃度經常為> 1000 mg/dL)。FCS係嚴重罕見遺傳病，盛行率為1,000,000分之一，經常由各種單基因突變(例如*LPL*、*GPIHBP1*、*APOC2*、*APOA5*或*LMF1*中之無效突變)引起，導致TG濃度極高，通常超過900 mg/dL。如本文實例中所顯示，描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質提供適於治療疾病及病症之實質TG降低效應。

給藥及APOC3基因表現之抑制

【0116】一般而言，APOC3 RNAi劑之有效量將在每次給藥約0.1至約10 mg/kg體重，例如，每次給藥約0.25至約5 mg/kg體重之範圍內。在一些實施例中，APOC3 RNAi劑之有效量將在每次給藥約0.5至約4 mg/kg體重之範圍內。在一些實施例中，該有效量係固定劑量。在一些實施例中，在1 mg至100 mg APOC3 RNAi藥物物質之間的固定劑量係有效劑量。在一些實施例中，在10 mg至50 mg APOC3 RNAi藥物物質之間的固定劑量係有效劑量。在一些實施例中，在20 mg至50 mg APOC3 RNAi藥物物質之間的固定劑量係有效劑量。在一些實施例中，在25 mg至50 mg APOC3 RNAi藥物物質之間的固定劑量係有效劑量。所投與的量可能取決於諸如以下變數：患者之總體年齡及健康狀況、所遞送化合物之相對生物學效力、藥物之調配物、調配物中賦形劑之存在及類型、及投藥途

徑。在一些實施例中，約5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或100 mg之固定劑量係有效劑量。在一些實施例中，約10 mg、約25 mg、約50 mg或約100 mg之固定劑量係有效劑量。

【0117】 此外，應瞭解，所投與的初始劑量可在一些情況下提高超過上述上限濃度，以迅速達成所需血液濃度或組織濃度，或初始劑量可在一些情況下小於最佳量。例如，在一些實施例中，投與約1 mg至約100 mg之APOC3 RNAi藥物物質之初始劑量或第一劑量，隨後係約1個月後的約1至100 mg之APOC3 RNAi藥物物質之第二劑量，及此後，每三個月一次(例如，依日曆之每季一次或每12週一次(q12w))投與另外劑量(類似於「維持劑量」之概念)。

【0118】 為治療疾病或為了形成用於治療疾病之藥物或組合物，本文所述的包含APOC3 RNAi劑之醫藥組合物可與賦形劑或與第二治療劑或治療法(包括，但不限於：第二或其他RNAi劑、小分子藥物、抗體、抗體片段、肽及/或適體)組合。

【0119】 在一些實施例中，接受投與所描述的APOC3 RNAi劑的個體之APOC3 mRNA濃度在肝臟中降低至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或大於99%。在一些實施例中，相對於接受投與APOC3 RNAi劑之前的個體或未接受APOC3 RNAi劑的個體，接受投與所描述的APOC3 RNAi劑的個體之APOC3 mRNA濃度在整個個體中降低至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%或

大於80%。在個體之細胞、細胞群及/或組織中，個體中之基因表現程度及/或mRNA量降低。

【0120】 在一些實施例中，相對於接受投與APOC3 RNAi劑之前的個體或未接受APOC3 RNAi劑的個體，接受投與所描述的APOC3 RNAi劑的個體之APOC3蛋白質濃度在肝臟中降低至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或大於99%。在一些實施例中，相對於接受投與APOC3 RNAi劑之前的個體或未接受APOC3 RNAi劑的個體，接受投與所描述的APOC3 RNAi劑的個體之APOC3蛋白質濃度在整體個體中降低至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%或大於80%。在個體之細胞、細胞群、組織、血液及/或其他流體中，個體之蛋白質濃度可降低。

【0121】 APOC3基因表現、APOC3 mRNA或APOC3蛋白質濃度之降低可藉由此項技術中已知的一般方法來評定及定量。本文所揭示的實例描述用於評估APOC3基因表現之抑制及APOC3蛋白質濃度降低之一般已知之方法。APOC3 mRNA濃度及/或蛋白質濃度之降低或減少在本文中統稱為APOC3之降低或減少或抑制或降低APOC3之表現。

【0122】 在一些實施例中，相對於接受投與APOC3 RNAi劑之前的個體或未接受APOC3 RNAi劑的個體，接受投與所描述的APOC3 RNAi劑的個體之三酸甘油酯濃度降低至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或大於95%。個體之三酸甘油酯濃度在該個體之血液/血

清中降低。

【0123】 在一些實施例中，相對於接受投與APOC3 RNAi劑之前的個體或未接受APOC3 RNAi劑的個體，接受投與所描述的APOC3 RNAi劑的個體之極低密度脂蛋白膽固醇(VLDL-C)濃度降低至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%或大於85%。個體之VLDL-C濃度在該個體之血液/血清中降低。

【0124】 在一些實施例中，相對於接受投與APOC3 RNAi劑之前的個體或未接受APOC3 RNAi劑的個體，接受投與所描述的APOC3 RNAi劑的個體之總膽固醇濃度降低至少約5%、10%、15%、20%、25%或大於25%。在個體之細胞、細胞群、組織、血液及/或其他流體中，個體中之總膽固醇濃度降低。

【0125】 在一些實施例中，相對於接受投與APOC3 RNAi劑之前的個體或未接受APOC3 RNAi劑的個體，接受投與所描述的APOC3 RNAi劑的個體之高密度脂蛋白膽固醇濃度(HDL-C)增加至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%或大於85%。在個體之細胞、細胞群、組織、血液及/或其他流體中，個體中之總HDL-C濃度增加。

【0126】 在一些實施例中，相對於接受投與APOC3 RNAi劑之前的個體或未接受APOC3 RNAi劑的個體，接受投與所描述的APOC3 RNAi劑的個體之載脂蛋白A1 (ApoA1)濃度增加至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或大於95%。在個體之細胞、細胞群、組

織、血液及/或其他流體中，個體中之ApoA1濃度降低。

【0127】如本文所用，術語「治療(treat)」、「治療(treatment)」及類似者意指為提供個體之疾病之一或多種症狀之數量、嚴重度及/或頻率之緩解或減輕所採取之方法或步驟。如本文所用，「治療(treat)」及「治療(treatment)」可包括預防、管理、預防性治療及/或抑制個體之疾病之一或多種症狀之數量、嚴重度及/或頻率。如本文所用，除非另有明確說明，否則片語「治療疾病或病症」包括治療疾病之潛在病狀及/或症狀，如一般技術者所瞭解。除非本文另外明確限制，否則此類片語不意欲為限制性的。

【0128】如本文所用，「APOC3相關疾病或病症」係指可至少部分地藉由使用APOC3 RNAi劑(包括藉由本文所述的治療方法)來減少或抑制APOC3基因表現而治療的任何疾病或病症。如本文所論述，本文所揭示的治療方法尤其導致接受投與APOC3 RNAi藥物物質的個體之TG濃度降低。APOC3相關疾病及病症包括，但不限於，家族性乳糜微粒血症症候群(FCS)、乳糜微粒血症、多因子乳糜微粒血症、高三酸甘油脂血症誘發性胰臟炎、代謝症候群、II型糖尿病、脂質營養不良症候群(包括家族性部分性脂質營養不良)、肥胖、血脂異常、非酒精性脂肪肝炎、非酒精性脂肪肝病、高血脂症、高三酸甘油脂血症、異常脂質及/或膽固醇代謝、動脈粥樣硬化、心血管疾病、冠狀動脈疾病、及其他血脂異常及與代謝相關之病症及疾病。

【0129】如本文所用，「每月給藥」或「每月」投藥意指每28天。如本文所用，「每季給藥」或「每季」投藥意指每84天。術語「約」在與每月給藥搭配使用時意指每月給藥 $\pm$ 5天。術語「約」在與每季給藥搭配

使用時意指每季給藥 $\pm$ 14天。

【0130】如本文所用，當提及RNAi劑時，片語「引入至細胞中」意指功能性地將RNAi劑遞送至細胞中。片語「功能性遞送」意指以使RNAi劑能夠具有預期生物學活性(例如，基因表現之序列特異性抑制)之方式將RNAi劑遞送至細胞。

【0131】除非另有說明，否則使用如本文所用的符號意指根據本文所述的發明範疇，可將任何一或多個基團連接至其。

【0132】如本文所用，除非在結構中被明確識別為具有特定構形，否則對於其中存在不對稱中心且因此產生對映異構體、非對映異構體或其他立體異構構型之每個結構，本文所揭示的每個結構意欲表示所有此類可能異構體，包括其光學上純且外消旋之形式。例如，本文所揭示的結構意欲涵蓋非對映異構體以及單一立體異構體之混合物。

【0133】如本文申請專利範圍中所使用，片語「由...組成」排除申請專利範圍中未指定的任何要素、步驟或成分。當在本文申請專利範圍中使用時，片語「基本上由...組成」將申請專利範圍之範疇限制為指定材料或步驟及彼等實質上不影響所主張發明之基本及新穎特徵之材料或步驟。

【0134】一般技術者將容易瞭解及知曉，取決於化合物或組合物所處的環境，本文所揭示的化合物及組合物可具有處在質子化或去質子化狀態中之某些原子(例如，N、O或S原子)。因此，如本文所用，本文所揭示的結構設想某些官能基(諸如(例如)OH、SH或NH)可經質子化或去質子化。如一般技術者將容易瞭解，本文揭示內容意欲涵蓋所揭示的化合物及組合物，而不考慮其基於環境(諸如pH)之質子化狀態。

【0135】除非另有定義，否則本文所使用的所有技術及科學術語具

有與一般技術者通常所瞭解者相同的含義。儘管可將類似或等效於彼等本文所述之方法及材料的方法及材料用於本發明之實踐或測試，但以下描述適宜方法及材料。本文提及的所有公開案、專利申請案、專利案及其他參考文獻係以全文引用之方式併入本文中。在發生衝突之情況下，以本說明書(包括定義)為準。另外，材料、方法及實例僅係例示性而非意欲具限制性。

【0136】 現利用以下非限制性實例來說明以上提供的實施例及項目。

實例

實例1. *APOC3 RNAi*藥物物質(ADS-005)之合成及調配

【0137】 適用於本文所揭示之方法中之APOC3 RNAi藥物物質可如此項技術中已知使用基於固相寡核苷酸合成之標準亞磷醯胺技術來合成。可使用市售寡核苷酸合成儀(例如，MerMade96E® (Bioautomation)或MerMade12® (Bioautomation))。合成可在由受控孔玻璃(CPG，500 Å或600Å，獲自Prime Synthesis，Aston，PA，USA)製成的固體支撐物上進行。可將位於各別股的3'端的單體連接至固體支撐物作為合成的起點。所有RNA、2'-修飾之RNA亞磷醯胺及反向無鹼基亞磷醯胺均可商購。可合成適於添加至有義股的5'端的含靶向基團之亞磷醯胺。可利用如此項技術中已知的標準裂解、脫保護、純化及退火步驟。與APOC3 RNAi劑之合成有關之其他描述可參見例如國際專利申請公開案第WO 2019/051402號(專利申請案第PCT/US2018/050248號)及WO 2018/044350(PCT/US2017/021147)，該等案之各者係以全文引用之方式併入本文中。然後，APOC3 RNAi藥物物質可藉由溶解在此項技術中大體上已知的標準

醫藥上可接受之賦形劑中進行調配。例如，表3顯示適用於本文所揭示之方法中之經調配的APOC3 RNAi藥物物質。

實例2. APOC3 RNAi 藥物物質(ADS-005) 在健康人類志願者及嚴重高三酸甘油酯血症患者及患有家族性乳糜微粒血症症候群(FCS)之患者中之I期臨床試驗。

【0138】 進行1期單次及多次劑量遞增研究以評估APOC3 RNAi藥物物質(ADS-005)在成年健康志願者以及嚴重高三酸甘油酯血症患者及患有FCS之患者中之安全性、耐受性、藥物動力學及藥效動力學效應。研究個體群體包括BMI在19.0 kg/m²與40.0 kg/m²之間的18至65歲的成年男性及女性，且：

- 群組1、2、3及4：所有個體均禁食篩選三酸甘油酯 > 80 mg/dL (>0.903 mmol/L)且未採行任何脂質或三酸甘油酯降低療法。每個雙盲群組將入選十(10)位個體(6位活性物質：4位安慰劑(PBO))，且所有群組均按照圖4及5以10 mg、25 mg、50 mg及100 mg之遞增劑量濃度接受單次遞增劑量之APOC3 RNAi藥物物質或PBO。

- 群組1b、2b、3b及4b：群組為雙盲且每個群組8位活性物質患者及2位安慰劑患者，篩選時空腹血清三酸甘油酯為至少300 mg/dL (3.38 mmol/L)。所有個體均以10 mg、25 mg、50 mg或100 mg之劑量濃度接受多次遞增劑量之APOC3 RNAi藥物物質或安慰劑。

- 群組5：群組為開放式(open label)且至多8位乳糜微粒血症患者。群組5個體將分別接受兩次50 mg劑量之APOC3 RNAi藥物物質。

- 群組6、7及8：所有個體均禁食篩選三酸甘油酯 > 80 mg/dL (>0.903 mmol/L)且未採行任何脂質或三酸甘油酯降低療法。每個雙盲群

組將入選十(10)位個體(6位活性物質: 4位安慰劑(PBO))，且所有群組均按照圖4及5以10 mg、25 mg、50 mg及100 mg之遞增劑量濃度接受單次遞增劑量之APOC3 RNAi藥物物質或PBO。

【0139】 鑑於以上論述標準將個體分至各個群組。(亦參見圖5) 將群組1至4隨機分組，以接受作為皮下注射投與的單次劑量25 mg (群組1)、50 mg (群組2)、100 mg (群組3)或10 mg (群組4)之APOC3 RNAi藥物物質或安慰劑(6位活性物質:4位安慰劑)。在其他群組中，將經由皮下注射投與兩次劑量(在第1天及第29天投與)之10 mg (群組1b及群組6)、50 mg (群組2b及群組8)、100 mg (群組3b)或25 mg (群組4b及群組7)。此外，將對乳糜微粒血症患者投與兩次50 mg之劑量(群組5)。群組1、2、3、4、1b、2b、3b及4b係雙盲的。群組5、6、7及8係開放式的。該研究可入選總共至多80位個體。圖4顯示經修訂的I期臨床試驗之研究設計。研究參數概述於下表4中。

【0140】 表4. I期臨床研究參數

開發階段	階段1：首次使用於人體(First-in-Human)
研究目標	主要目標： ●確定在健康志願者中使用遞增單次劑量及在嚴重高三酸甘油脂血症患者及患有家族性乳糜微粒血症症候群(FCS)之患者中使用遞增多次劑量可能或者或許與治療相關之不良事件之發生率及頻率作為APOC3 RNAi藥物物質(ADS-005)之安全性及耐受性之量度。 次要目標： ● 評估APOC3 RNAi藥物物質在健康志願者中之單次劑量藥物動力學。 ● 確定回應於單次劑量之APOC3 RNAi藥物物質之空腹血清APOC3自基線之減少作為在健康志願者中之藥物活性及多次劑量在嚴重高三酸甘油脂血症患者及患有FCS之患者中之藥物活性之量度。 探索目標： ● 評估APOC3 RNAi藥物物質對空腹LDL-C、總膽固醇、非

	HDL-C、HDL-C、VLDL-C、三酸甘油酯、apoB-48、apoB-100、APOC3、apoC-II、apoA-I、脂蛋白脂酶質量(若可行)、肝脂酶質量(若可行)、CETP質量(若可行)及apoA-V自基線變化之效應(所有值係在禁食至少8小時後得出)。 ● 評估APOC3 RNAi藥物物質對BMI自基線變化之效應。 ● 評估APOC3 RNAi藥物物質對空腹血清血液葡萄糖、血紅蛋白A1C、C肽、GTT及空腹血清胰島素自基線變化之效應。 ● 評估APOC3 RNAi藥物物質對指定群組中之餐後(標準化高脂肪/高碳水化合物餐後)血清TGs自基線變化之效應。 ● 在多次劑量健康志願者群組中評估ARO-APOC3(全長及代謝產物)之排泄及識別血漿及尿液中之代謝產物。
研究設計	群組1至4：隨機化，雙盲，安慰劑對照 群組1b、2b、3b及4b：隨機化，雙盲，安慰劑對照 群組5、6、7及8：開放式
研究群體	該研究係在年齡18至65歲且BMI在19.0 kg/m²與40.0 kg/m²之間的健康志願者、成年男性及女性中實施。
研究產品	APOC3 RNAi藥物物質(ADS-005) (參見表2)，呈經調配之APOC3 RNAi藥物物質(參見表3)投與
劑量及頻率	群組1至4：隨機分組以接受作為單次皮下注射投與之單次劑量25 mg、50 mg、100 mg或10 mg之APOC3 RNAi藥物物質(ADS-005)或安慰劑(6位活性物質:4位安慰劑)。 群組1b、2b、3b及4b：隨機分組以經由皮下注射接受兩次月劑量(亦即第1天及第29天)之10 mg (群組1b)、50 mg (群組2b)、100 mg (群組3b)或25 mg (群組4b)之APOC3 RNAi藥物物質或安慰劑(4位活性物質:1位安慰劑)。 群組5：經入選以經由皮下注射接受兩次月劑量(亦即第1天及第29天)之50 mg APOC3 RNAi藥物物質(8位全部活性物質)。 群組6至8：開放式，經入選以接受兩次月劑量之10 mg、25 mg或50 mg APOC3 RNAi藥物物質(ADS-005)，藉由皮下注射投與。
參考調配物	安慰劑(PBO)：生理鹽水(0.9%)，以匹配體積經皮下投與。
安全性評估標準	安全性將藉由不良事件、嚴重不良事件、身體檢查、生命徵象測量(血壓、心率、體溫及呼吸率)、ECG測量、臨床實驗室測試、合併用藥/療法、及治療中斷原因及最後一次給藥後90天的妊電話隨訪來評定。

藥物動力學評估	在第1劑量(群組1、2、3及4)後，按照評定時間表，自每位個體採集血液樣本以進行藥物動力學分析。在兩次劑量(群組6、7、8)後，按照評定時間表，自每位個體採集血液及尿液樣本。
數據分析	篩選、順服性、耐受性及安全性數據： 將進行安全性分析，且藉由群組概述結果。不良事件(AE)、嚴重不良事件(SAE)、相關AE、相關SAE及導致停藥之AE之發生率及頻率將藉由群組按SOC、PT及嚴重度進行概述。其他安全性參數將在每個計劃時間進行概述。 藥效動力學分析： 將由群組概述適用於以下之資料：血清APOC3、apoC-II、LDL-C、總膽固醇、非HDL-C、HDL-C、VLDL-C、三酸甘油酯、apoB-48、apoB-100、apoA-I、apoA-V、血紅蛋白A1C、C-肽、血清胰島素變化、血清葡萄糖變化、GTT變化、CETP質量變化、脂蛋白脂酶質量變化及肝脂酶質量變化。對於與脂質相關之脂蛋白及血清藥效動力學評定，基線係定義為最接近第一劑量獲得之給藥前值。 ● 針對每個血清標記自第1天給藥前基線至最低點之百分比變化 ● 針對每個血清標記自最低點恢復至基線以上50%之反應持續時間(若可藉由EOS得到) 生物標記(血清APOC3、apoC-II、LDL-C、總膽固醇、非HDL-C、HDL-C、VLDL-C、三酸甘油酯、apoB-100、apoB-48、apoA-I、apoA-V、脂蛋白脂酶質量(若可行)、肝脂酶質量(若可行)、CETP質量(若可行)、血紅蛋白A1C、C-肽、血清葡萄糖、血清胰島素、GTT)變化之描述性統計將包括平均值、中值SD、最小值及最大值。其他詳細內容將在統計分析計劃中提供。 對於具有升高之基線血紅蛋白A1C及/或糖尿病的個體，將依群組對個體進行預定的個別分析。除了針對每個群組進行的分析之外，將針對所有具有TGs ≥ 500 mg/dL (≥ 5.65 mmol/L)病史的個體(群組2b、3b及4b之組併)一起及針對組併的群組2b、3b、4b及5完成個別分析。 藥物動力學： 將使用APOC3 RNAi藥物物質產品成分之血漿濃度來計算以下PK參數：最大觀測血漿濃度(C_{max})、時間0至24小時之血漿濃度時間曲線下面積(AUC) (AUC_{0至24})、自時間0外推至無窮大之AUC (AUC_{inf})及末端排除半衰期(t_{1/2})。藥物動力學參數將使用非房室(non-compartmental)方法來確定。PK參數之描

	述性統計將包括平均值、標準偏差(SD)、變異係數、中值、最小值及最大值。分析PK結果之劑量比例及性別差異。 排泄及代謝： 根據評估時間表，在第1劑和第2劑(第29天)後，將進行尿液收集(群組6、7、8)以進行排泄和代謝分析，並進行劑量之間的抽查以測量排除PK。 PK群體：所有接受至少一劑活性物質研究治療(APOC3 RNAi藥物)的健康志願者(群組1、2、3、4、6、7和8)個體。 排泄及代謝群體：所有接受兩次劑量之活性物質研究治療(APOC3 RNAi藥物物質)之健康志願者群組(群組6、7及8)。
--	---

【0141】 起初，群組經提議作為每次給藥200 mg APOC3 RNAi藥物物質之臨床試驗方案之部分。然而，有鑑於在25 mg及50 mg劑量下之意外且驚人之效力，修訂研究方案以移除200 mg群組。將200 mg群組替換為以10 mg之較低劑量給藥之群組。10 mg、25 mg、50 mg及100 mg之劑量均發生實質血清APOC3降低。例如，在I期研究中，到第22天，在單次劑量後，25 mg及50 mg群組均達到約85%平均血清APOC3蛋白質降低，及在I期研究中，到第8天，在單次劑量後，100 mg群組達到約85%平均血清APOC3蛋白質降低。圖6至9報告I期研究中群組1、2、3及4之血清APOC3降低。

【0142】 該研究之血清APOC3降低結果顯示，與安慰劑相比，至少自10 mg、25 mg、50 mg及100 mg之劑量投與APOC3 RNAi藥物物質導致血清APOC3之深度且持久之降低。如本文所述，儘管APOC3主要係在肝臟之肝細胞中合成，但資料表明多達20%之APOC3蛋白質可在胃腸道之腸細胞中表現。驚人且意外地，僅25 mg APOC3 RNAi藥物物質之劑量程度產生APOC3基因表現之實質敲低，達到約85%(此為與利用較高50 mg及100 mg劑量所觀測到者相似的敲低程度)，指示達成肝細胞表現之

APOC3之接近完全抑制。同樣意外的是，僅10 mg APOC3 RNAi藥物物質之劑量程度產生實質敲低，與基線值相比，顯示至多約72% APOC3基因表現之減少。

【0143】 單次劑量25 mg之血清APOC3降低(>80%)之持續時間似乎亦意外地持久。在投藥後85天中，在第113天(研究結束)觀測到APOC3降低 $\geq 70\%$ 。在10 mg劑量下，效應之持續時間亦很長，且在給藥後57天中觀測到APOC3減少>60%。此等資料顯示，以10 mg、25 mg、50 mg或100 mg每月一次、每季度一次或甚至每6個月一次給藥可達成實質APOC3基因表現抑制。

【0144】 僅單次劑量之投與後的各個群組中亦觀測到血清三酸甘油酯(TG)濃度之實質降低。圖9至12報告I期研究中群組1、2、3及4之血清TG降低。與基線相比，25 mg (群組1)、50 mg (群組2)及100 mg (群組3)給藥組中之各者均達到約60%之最大TG降低。至第113天(研究結束)，25 mg (群組1)及50 mg (群組2)均維持約50%之血清TGs降低。此外，在第99天，10 mg (群組4)給藥組達成約50%之最大TG降低，且維持約40%之血清TG降低。

【0145】 吾人亦觀測到VLDL-C之降低與血清TG降低相似。例如，在第29天，25 mg (群組1)、50 mg (群組2)及100 mg (群組3)給藥組各達成約60%之VLDL-C濃度降低，及在第29天，10 mg給藥組(群組4)報告約50%之降低。此外，資料顯示個體之總膽固醇及低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)降低約10%至20%。

【0146】 另外，在1期研究中，以本文所揭示的劑量程度投與APOC3 RNAi藥物物質已顯示高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)及載脂蛋白

A1 (APOA1)濃度之約50%至70%之增加。自1期研究已觀察到，HDL-C之增加比在APOC3缺乏個體(純合子或雜合子)中所觀測到的增加略大。

【0147】 群組5患者之多劑量資料(n=5位，所有乳糜微粒血症患者之資料為至第29天的)亦顯示血清APOC3蛋白質濃度及脂質參數之降低。關於APOC3蛋白質濃度，在三位個體中觀測到96% (-62 mg/dL)之最大平均降低，平均基線APOC3濃度為66 mg/dL。在該五位個體中，觀測到三酸甘油酯之最大平均降低為92% (-2583 mg/dL)，平均基線值為2787 mg/dL $\pm$ 1444 mg/dL (標準偏差)。在該等個體中之一位個體中，在單次給與88 mg/dL之起始濃度後，觀測到99% (-86.7 mg/dL)之最大個體降低。此外，在第一次給藥後28天在一位個體中觀測到95% (-4410 mg/dL)之最大個體降低，其中該個體具有4636 mg/dL之起始三酸甘油酯值。圖26顯示APOC3蛋白質濃度及圖27顯示群組5之三酸甘油酯濃度。

【0148】 迄今為止，在I期研究中，尚無死亡、嚴重不良事件(SAE)及經評等為強度嚴重之不良事件(AE)。已報告大多數AE為輕度。

其他實施例

【0149】 在一些實施例中，本文揭示在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該方法包括對個體投與第一劑量之包含APOC3 RNAi劑之醫藥組合物，該第一劑量在約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi劑之間，及在該第一劑量後約一個月，對個體投與第二劑量之包含約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi劑之醫藥組合物，其中該第一劑量及該第二劑量係藉由皮下注射投與。

【0150】 在一些實施例中，本文揭示在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該方法包括對個體投與第一劑量之包含

APOC3 RNAi劑之醫藥組合物，該第一劑量在約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi劑之間，及在該第一劑量後約三個月(例如每季度給藥或每12週給藥(q12w))，對個體投與第二劑量之包含約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi劑之醫藥組合物，其中該第一劑量及該第二劑量係藉由皮下注射投與。

【0151】 在一些實施例中，本文揭示在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該方法包括對個體投與第一劑量之包含APOC3 RNAi劑之醫藥組合物，該第一劑量在約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi劑之間，及在該第一劑量後約四個月，對個體投與第二劑量之包含約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi劑之醫藥組合物，其中該第一劑量及該第二劑量係藉由皮下注射投與。

【0152】 在一些實施例中，本文揭示在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該方法包括對個體投與第一劑量之包含APOC3 RNAi劑之醫藥組合物，該第一劑量在約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi劑之間，及在該第一劑量後約六個月，對個體投與第二劑量之包含約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi劑之醫藥組合物，其中該第一劑量及該第二劑量係藉由皮下注射投與。

【0153】 在一些實施例中，本文揭示在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該方法包括：

- a. 藉由皮下投與對人類個體投與第一劑量之包含APOC3 RNAi劑之醫藥組合物，其劑量在約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi藥物物質之間，
- b. 在該第一劑量後約一個月對該人類個體投與第二劑量之醫藥組合物，及
- c. 在該第二劑量後約三個月至約六個月對該人類個體投與第三劑量

之醫藥組合物。

【0154】 在一些實施例中，本文揭示在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該方法包括：

- a. 藉由皮下投與對人類個體投與第一劑量之包含APOC3 RNAi劑之醫藥組合物，其劑量在約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi劑之間，
- b. 在該第一劑量後約一個月對該人類個體投與第二劑量之醫藥組合物，及
- c. 在該第二劑量後約六個月對該人類個體投與第三劑量之醫藥組合物。

【0155】 在一些實施例中，本文揭示在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該方法包括：

- a. 藉由皮下投與對人類個體投與第一劑量之包含APOC3 RNAi劑之醫藥組合物，其劑量在約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi劑之間，
- b. 在該第一劑量後約一個月至約六個月對該人類個體投與第二劑量之醫藥組合物，及
- c. 在該第二劑量後約三個月(例如每季度給藥或每12週給藥(q12w))至約六個月對該人類個體投與第三劑量之醫藥組合物。

【0156】 在一些實施例中，本文揭示在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該方法包括：

- a. 藉由皮下投與對人類個體投與第一劑量之包含APOC3 RNAi劑之醫藥組合物，其劑量在約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi藥物物質之間，
- b. 在該第一劑量後約三個月至約六個月對該人類個體投與第二劑量之醫藥組合物，及

c. 在該第二劑量後約六個月對該人類個體投與第三劑量之醫藥組合物。

【0157】 在一些實施例中，對於本文所揭示之方法，每個劑量係在約10 mg至約100 mg APOC3 RNAi劑之間。

【0158】 在一些實施例中，對於本文所揭示之方法，每個劑量係在約10 mg至約50 mg APOC3 RNAi劑之間。

【0159】 在一些實施例中，對於本文所揭示之方法，每個劑量係在約25 mg至約100 mg APOC3 RNAi劑之間。

【0160】 在一些實施例中，對於本文所揭示之方法，每個劑量係在約25 mg至約50 mg APOC3 RNAi劑之間。

【0161】 在一些實施例中，對於本文所揭示之方法，APOC3 RNAi劑之每個劑量為約10 mg。

【0162】 在一些實施例中，對於本文所揭示之方法，APOC3 RNAi劑之每個劑量為約25 mg。

【0163】 在一些實施例中，對於本文所揭示之方法，APOC3 RNAi劑之每個劑量為約50 mg。

【0164】 在一些實施例中，對於本文所揭示之方法，APOC3 RNAi劑之每個劑量為約100 mg。

【0165】 在一些實施例中，對於本文所揭示之方法，對個體進一步投與用於治療APOC3相關疾病或病症之一種另外治療劑。

【0166】 在一些實施例中，對於本文所揭示之方法，該APOC3相關疾病或病症為血脂異常。

【0167】 在一些實施例中，對於本文所揭示之方法，該APOC3相關

疾病或病症為高三酸甘油脂血症、肥胖、血脂異常、非酒精性脂肪肝炎、非酒精性脂肪肝病、高血脂症、異常脂質及/或膽固醇代謝、動脈粥樣硬化、心血管疾病、冠狀動脈疾病、高三酸甘油脂血症誘發性胰臟炎、代謝症候群、II型糖尿病、家族性乳糜微粒血症症候群(FCS)、乳糜微粒血症、多因子乳糜微粒血症或家族性部分性脂質營養不良。

【0168】 在一些實施例中，對於本文所揭示之方法，該APOC3相關疾病或病症為家族性乳糜微粒血症症候群(FCS)、乳糜微粒血症或多因子乳糜微粒血症。

【0169】 在一些實施例中，對於本文所揭示之方法，該APOC3相關疾病或病症為具有或沒有胰臟炎病史之高三酸甘油脂血症。

【0170】 在一些實施例中，對於本文所揭示之方法，該醫藥組合物係包裝在套組、容器、包裝、分配器、經預填充之注射器或小瓶中。

【0171】 在一些實施例中，本文揭示在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該方法包括對個體投與初始劑量之包含描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，該初始劑量在約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi藥物物質之間，及在該初始劑量後約一個月，對個體投與第二劑量之包含約1 mg至約100 mg描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，其中該初始劑量及該第二劑量係藉由皮下注射投與。

【0172】 在一些實施例中，本文揭示在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該方法包括對個體投與初始劑量之包含描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，該初始劑量在約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi藥物物質之間，及在該初始劑量後約三個月

(例如每季度給藥或每12週給藥(q12w))，對個體投與第二劑量之包含約1 mg至約100 mg 描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，其中該初始劑量及該第二劑量係藉由皮下注射投與。

【0173】 在一些實施例中，本文揭示在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該方法包括對個體投與初始劑量之包含描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，該初始劑量在約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi藥物物質之間，及在該初始劑量後約四個月，對個體投與第二劑量之包含約1 mg至約100 mg描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，其中該初始劑量及該第二劑量係藉由皮下注射投與。

【0174】 在一些實施例中，本文揭示在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該方法包括對個體投與初始劑量之包含描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，該初始劑量在約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi藥物物質之間，及在該初始劑量後約六個月，對個體投與第二劑量之包含約1 mg至約100 mg描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，其中該初始劑量及該第二劑量係藉由皮下注射投與。

【0175】 在一些實施例中，本文揭示在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該方法包括：

a. 藉由皮下投與對人類個體投與初始劑量之包含描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，其劑量在約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi藥物物質之間，

b. 在該初始劑量後約一個月對該人類個體投與第二劑量之醫藥組合

物，及

c. 在該第二劑量後約三個月至約六個月對該人類個體投與第三劑量之醫藥組合物。

【0176】 在一些實施例中，本文揭示在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該方法包括：

a. 藉由皮下投與對人類個體投與初始劑量之包含描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，其劑量在約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi藥物物質之間，

b. 在該初始劑量後約一個月對該人類個體投與第二劑量之醫藥組合物，及

c. 在該第二劑量後約六個月對該人類個體投與第三劑量之醫藥組合物。

【0177】 在一些實施例中，本文揭示在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該方法包括：

a. 藉由皮下投與對人類個體投與初始劑量之包含描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，其劑量在約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi藥物物質之間，

b. 在該初始劑量後約一個月至約六個月對該人類個體投與第二劑量之醫藥組合物，及

c. 在該第二劑量後約三個月(例如每季度給藥或每12週給藥(q12w))至約六個月對該人類個體投與第三劑量之醫藥組合物。

【0178】 在一些實施例中，本文揭示在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該方法包括：

a. 藉由皮下投與對人類個體投與初始劑量之包含描述於表2中之 APOC3 RNAi 藥物物質之醫藥組合物，其劑量在約 1 mg 至約 100 mg APOC3 RNAi 藥物物質之間，

b. 在該初始劑量後約三個月至約六個月對該人類個體投與第二劑量之醫藥組合物，及

c. 在該第二劑量後約六個月對該人類個體投與第三劑量之醫藥組合物。

【0179】 在一些實施例中，對於本文所揭示之方法，每個劑量係在約 10 mg 至約 100 mg APOC3 RNAi 藥物物質之間。

【0180】 在一些實施例中，對於本文所揭示之方法，每個劑量係在約 10 mg 至約 50 mg APOC3 RNAi 藥物物質之間。

【0181】 在一些實施例中，對於本文所揭示之方法，每個劑量係在約 25 mg 至約 100 mg APOC3 RNAi 藥物物質之間。

【0182】 在一些實施例中，對於本文所揭示之方法，每個劑量係在約 25 mg 至約 50 mg APOC3 RNAi 藥物物質之間。

【0183】 在一些實施例中，對於本文所揭示之方法，APOC3 RNAi 藥物物質之每個劑量為約 10 mg。

【0184】 在一些實施例中，對於本文所揭示之方法，APOC3 RNAi 藥物物質之每個劑量為約 25 mg。

【0185】 在一些實施例中，對於本文所揭示之方法，APOC3 RNAi 藥物物質之每個劑量為約 50 mg。

【0186】 在一些實施例中，對於本文所揭示之方法，APOC3 RNAi 藥物物質之每個劑量為約 100 mg。

【0187】 在一些實施例中，對於本文所揭示之方法，該醫藥組合物包含描述於表3中之經調配之APOC3 RNAi藥物物質，由其組成，或基本上由其組成。

【0188】 在一些實施例中，對於本文所揭示之方法，該方法進一步包括在第一劑量後投與另外劑量，其中該等另外劑量係間隔約一個月、間隔約三個月(諸如每間隔12週或依日曆之每季一次)、間隔約四個月或間隔約六個月投與。

【0189】 在一些實施例中，對於本文所揭示之方法，該方法進一步包括在第二劑量後投與另外劑量，其中該等另外劑量係間隔約一個月、間隔約三個月(諸如每間隔12週或依日曆之每季一次)、間隔約四個月或間隔約六個月投與。

【0190】 在一些實施例中，對於本文所揭示之方法，該方法進一步包括在第三劑量後投與另外劑量，其中該等另外劑量係間隔約一個月、間隔約三個月(諸如每間隔12週或依日曆之每季一次)、間隔約四個月或間隔約六個月投與。

【0191】 在一些實施例中，對於本文所揭示之方法，該方法進一步包括間隔約三個月至約六個月投與另外劑量。

【0192】 在一些實施例中，本文揭示在有此需要的個體中抑制APOC3之表現之方法，該方法包括對該個體投與描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質，其中該個體係在約一個月的過程中以約1 mg至約100 mg描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質的量投與一或多個劑量。

【0193】 在一些實施例中，本文揭示在有此需要的個體中抑制APOC3之表現之方法，該方法包括對該個體投與描述於表2中之APOC3

RNAi藥物物質，其中該個體係在約三個月的過程中以約1 mg至約100 mg描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質的量投與一或多個劑量。

【0194】 在一些實施例中，對於本文所揭示之方法，該劑量係在約10 mg至約100 mg APOC3 RNAi藥物物質之間。

【0195】 在一些實施例中，對於本文所揭示之方法，該劑量係在約10 mg至約50 mg APOC3 RNAi藥物物質之間。

【0196】 在一些實施例中，對於本文所揭示之方法，該劑量係在約25 mg至約100 mg APOC3 RNAi藥物物質之間。

【0197】 在一些實施例中，對於本文所揭示之方法，該劑量係在約25 mg至約50 mg APOC3 RNAi藥物物質之間。

【0198】 在一些實施例中，對於本文所揭示之方法，該劑量為約10 mg APOC3 RNAi藥物物質。

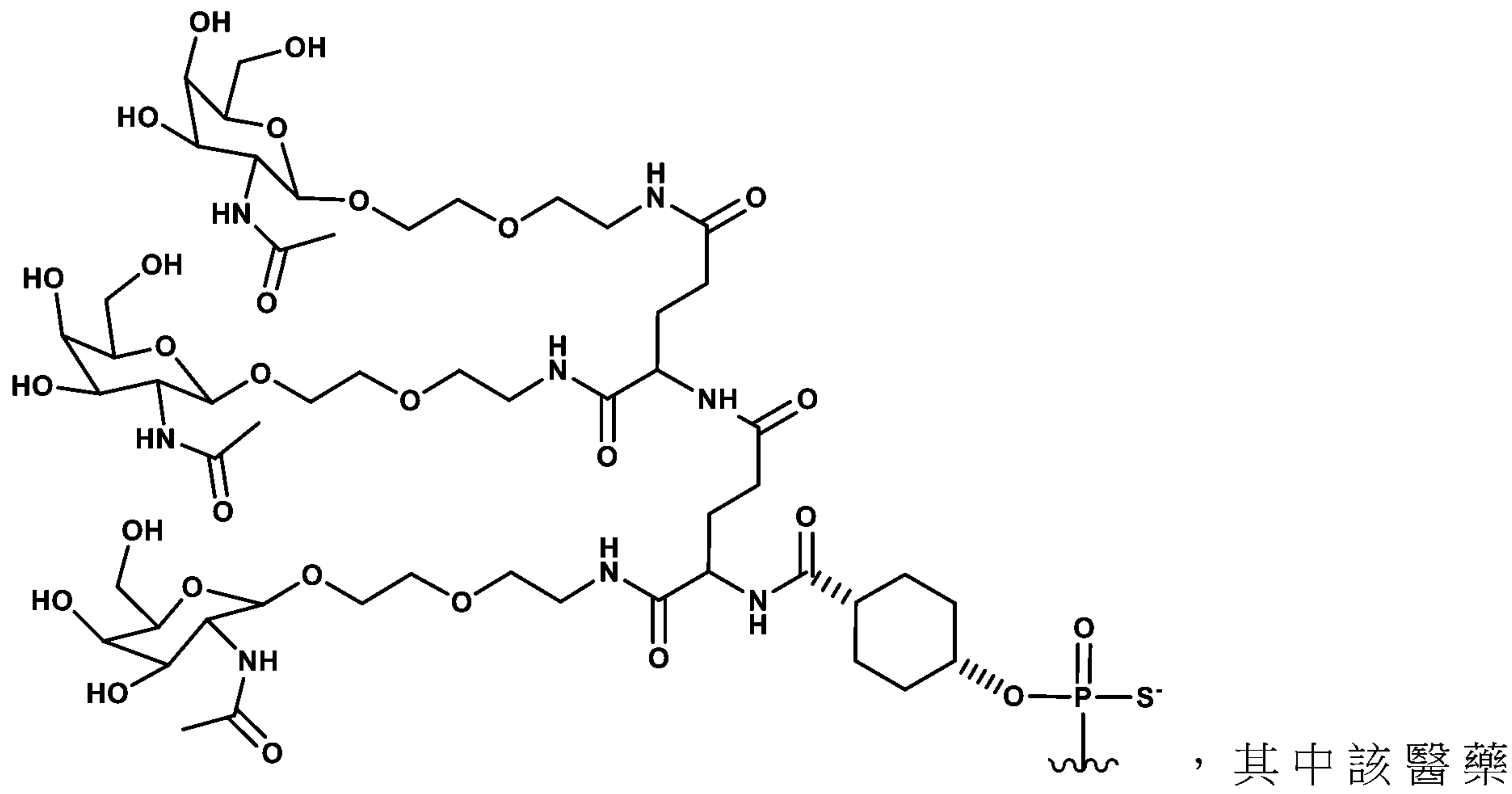
【0199】 在一些實施例中，對於本文所揭示之方法，該劑量為約25 mg APOC3 RNAi藥物物質。

【0200】 在一些實施例中，對於本文所揭示之方法，該劑量為約50 mg APOC3 RNAi藥物物質。

【0201】 在一些實施例中，對於本文所揭示之方法，該劑量為約100 mg APOC3 RNAi藥物物質。

【0202】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，其係用於在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症，其中該用途包括投與包含描述於表2中之較佳呈醫藥上可接受之鹽形式之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，該APOC3 RNAi藥物物質包括：包含核苷酸序列：usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO:2)之反義股，及包

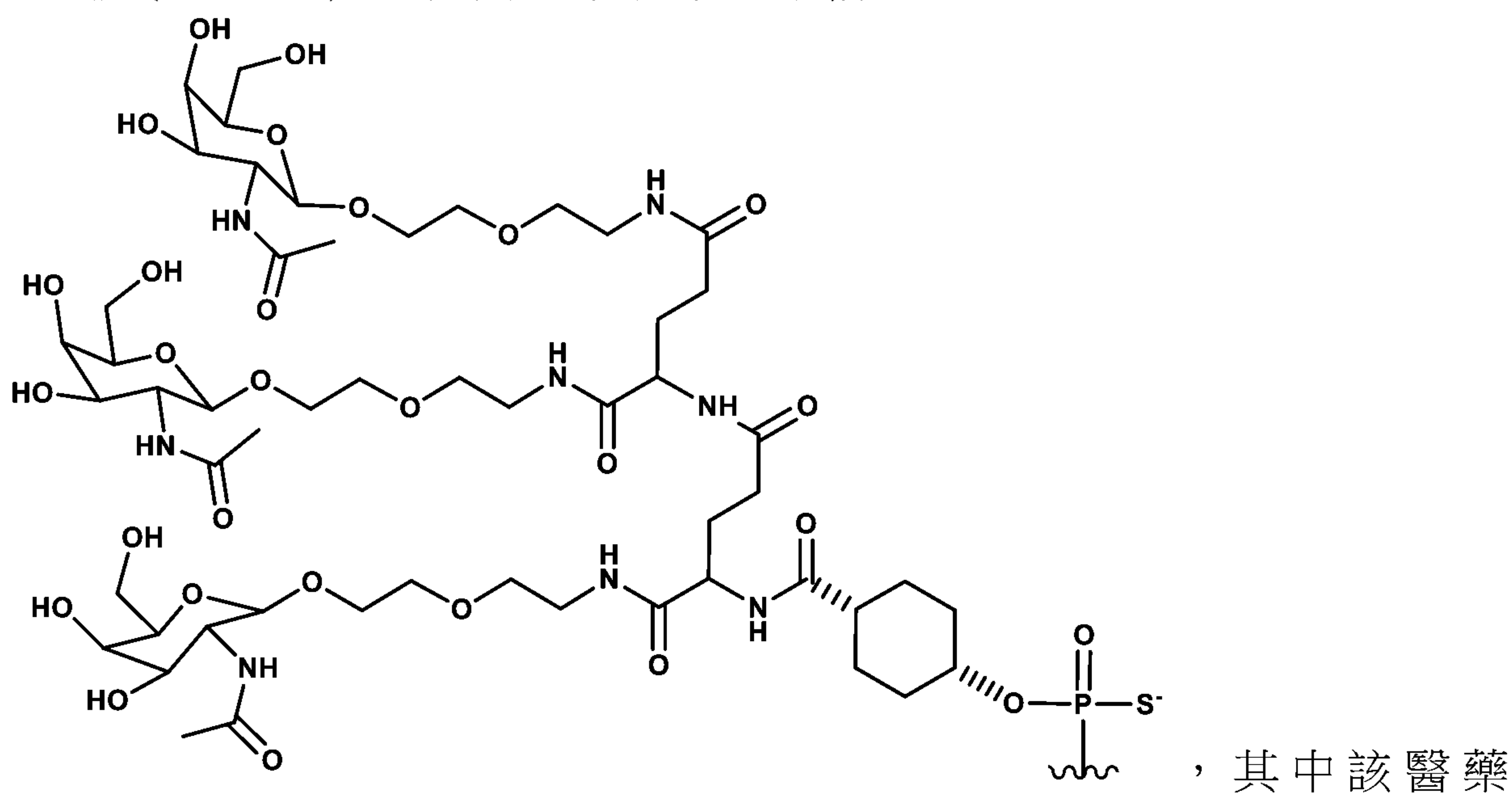
含核苷酸序列：(NAG37)s(invAb)sacgggacaGfUfAfuucucaguias(invAb) (SEQ ID NO:6)之有義股，其中a、c、g、i及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞苷、鳥苷、肌苷、及尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞苷、鳥苷、及尿苷；s表示硫代磷酸酯鍵；(invAb)表示反向無鹼基去氧核糖殘基；及(NAG37)s包含由以下表示之結構：



組合物係以約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi藥物物質之初始劑量投與個體，及其中該醫藥組合物係在該初始劑量後約一個月以約1 mg至約100 mg描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之第二劑量投與個體，其中該初始劑量及該第二劑量係藉由皮下注射投與。

【0203】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，其係用於在
有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症，其中該用途包括投
與包含描述於表2中之較佳呈醫藥上可接受之鹽形式之APOC3 RNAi藥物
物質之醫藥組合物，該APOC3 RNAi藥物物質包括：包含核苷酸序列：
usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO:2)之反義股，及包
含核苷酸序列：(NAG37)s(invAb)sacgggacaGfUfAfuucucaguias(invAb)

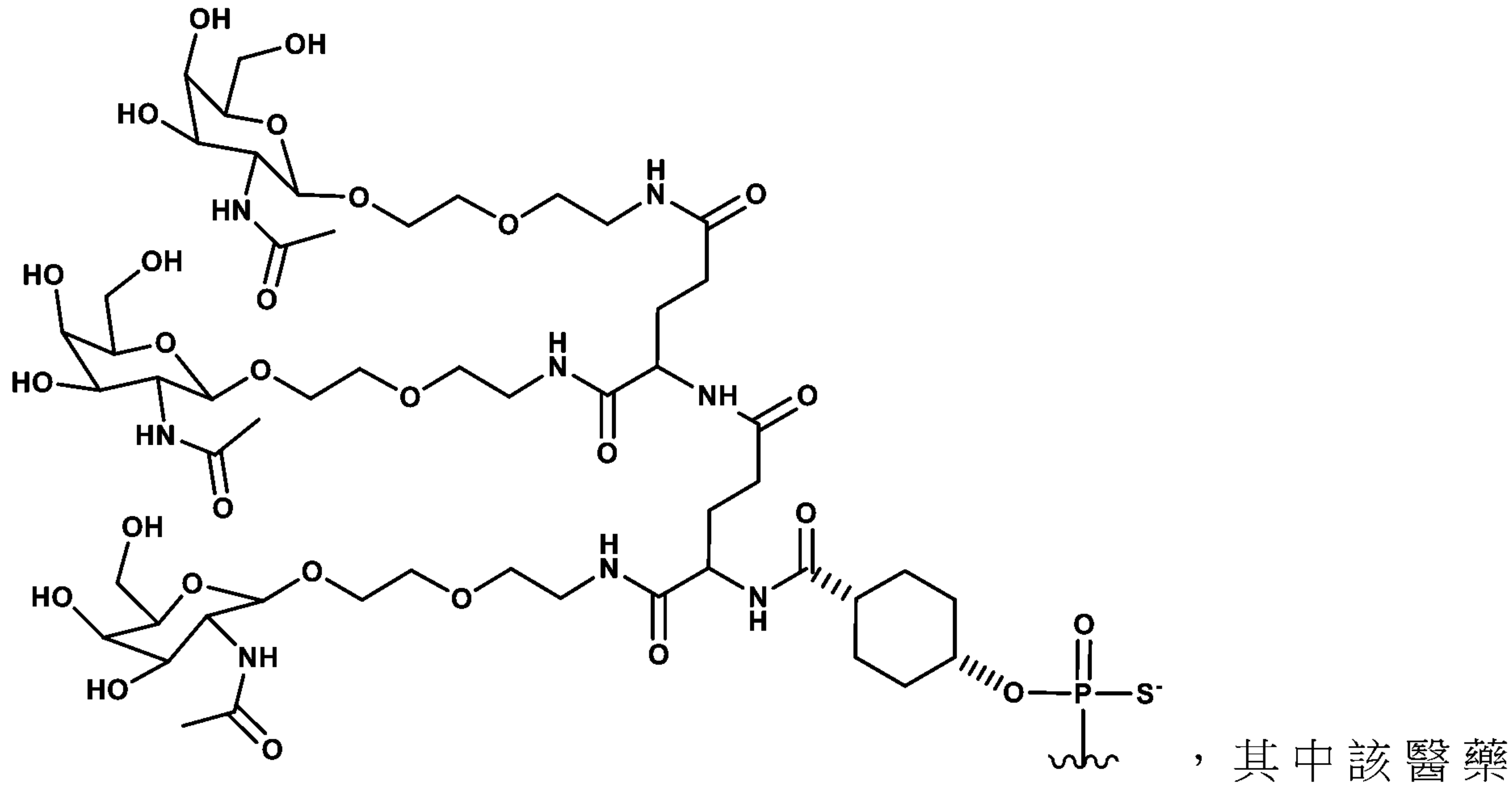
(SEQ ID NO:6)之有義股，其中a、c、g、i及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞苷、鳥苷、肌苷、及尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞苷、鳥苷、及尿苷；s表示硫代磷酸酯鍵；(invAb)表示反向無鹼基去氧核糖殘基；及(NAG37)s包含由以下表示之結構：



組合物係以約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi藥物物質之初始劑量投與個體，及其中該醫藥組合物係在該初始劑量後約三個月以約1 mg至約100 mg描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之第二劑量投與個體，其中該初始劑量及該第二劑量係藉由皮下注射投與。

【0204】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，其係用於在
有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症，其中該用途包括投
與包含描述於表2中之較佳呈醫藥上可接受之鹽形式之APOC3 RNAi藥物
物質之醫藥組合物，該APOC3 RNAi藥物物質包括：包含核苷酸序列：
usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO:2)之反義股，及包
含核苷酸序列：(NAG37)s(invAb)sacgggacaGfUfAfuucucaguias(invAb)
(SEQ ID NO:6)之有義股，其中a、c、g、i及u分別表示2'-O-甲基腺苷、

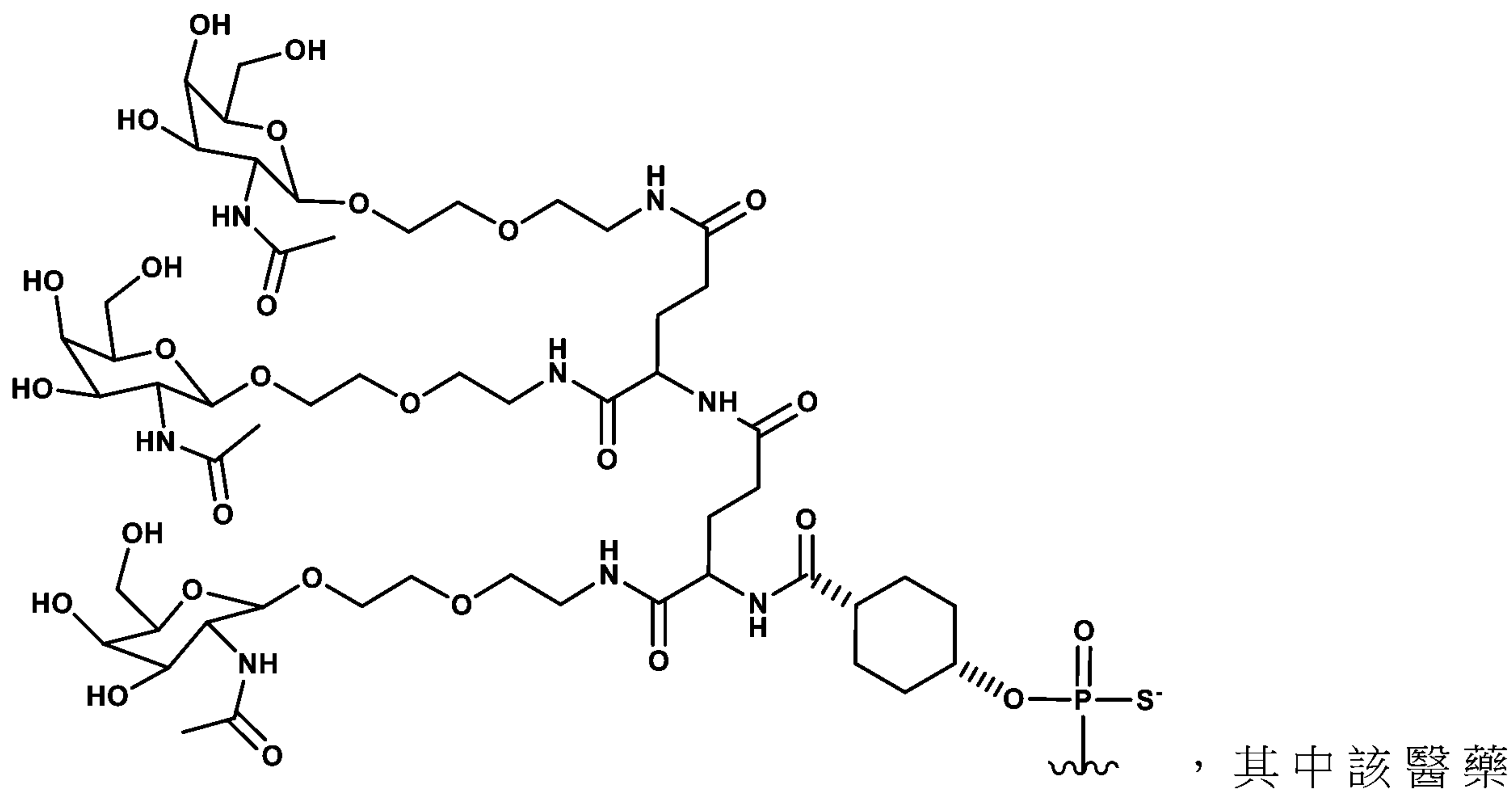
胞苷、鳥苷、肌苷、及尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞苷、鳥苷、及尿苷；s表示硫代磷酸酯鍵；(invAb)表示反向無鹼基去氧核糖殘基；及(NAG37)s包含由以下表示之結構：



組合物係以約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi藥物物質之初始劑量投與個體，及其中該醫藥組合物係在該初始劑量後約四個月以約1 mg至約100 mg描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之第二劑量投與個體，其中該初始劑量及該第二劑量係藉由皮下注射投與。

【0205】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，其係用於在
有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症，其中該用途包括投
與包含描述於表2中之較佳呈醫藥上可接受之鹽形式之APOC3 RNAi藥物
物質之醫藥組合物，該APOC3 RNAi藥物物質包括：包含核苷酸序列：
usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO:2)之反義股，及包
含核苷酸序列：(NAG37)s(invAb)sacgggacaGfUfAfuucucaguias(invAb)
(SEQ ID NO:6)之有義股，其中a、c、g、i及u分別表示2'-O-甲基腺苷、
胞苷、鳥苷、肌苷、及尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞
苷、鳥苷、肌苷、及尿苷；

苷、鳥苷、及尿苷；s表示硫代磷酸酯鍵；(invAb)表示反向無鹼基去氧核糖殘基；及(NAG37)s包含由以下表示之結構：



組合物係以約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi藥物物質之初始劑量投與個體，及其中該醫藥組合物係在該初始劑量後約六個月以約1 mg至約100 mg描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之第二劑量投與個體，其中該初始劑量及該第二劑量係藉由皮下注射投與。

【0206】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，其係用於在 有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症，其中該用途包括投與包含描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，其中：

- a. 該醫藥組合物係以約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi藥物物質之初始劑量投與人類個體，
- b. 該醫藥組合物係在該初始劑量後約一個月以約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi藥物物質之第二劑量投與人類個體，及
- c. 該醫藥組合物係在該第二劑量後約三個月至約六個月以約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi藥物物質之第三劑量投與人類個體。

【0207】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，其係用於在
有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症，其中該用途包括投
與包含描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，其中：

a. 該醫藥組合物係以約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi藥物物質之初
始劑量投與人類個體，

b. 該醫藥組合物係在該初始劑量後約一個月以約1 mg至約100 mg
APOC3 RNAi藥物物質之第二劑量投與人類個體，及

c. 該醫藥組合物係在該第二劑量後約六個月以約1 mg至約100 mg
APOC3 RNAi藥物物質之第三劑量投與人類個體。

【0208】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，其係用於在
有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症，其中該用途包括投
與包含描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，其中：

a. 該醫藥組合物係以約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi藥物物質之初
始劑量投與人類個體，

b. 該醫藥組合物係在該初始劑量後約一個月至約六個月以約1 mg至
約100 mg APOC3 RNAi藥物物質之第二劑量投與人類個體，及

c. 該醫藥組合物係在該第二劑量後約三個月至約六個月以約1 mg至
約100 mg APOC3 RNAi藥物物質之第三劑量投與人類個體。

【0209】 一種醫藥組合物，其係用於在有此需要的人類個體中治療
APOC3相關疾病或病症，其中該用途包括投與包含描述於表2中之APOC3
RNAi藥物物質之醫藥組合物，其中：

a. 該醫藥組合物係以約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi藥物物質之初
始劑量投與人類個體，

b. 該醫藥組合物係在該初始劑量後約三個月至約六個月以約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi藥物物質之第二劑量投與人類個體，及

c. 該醫藥組合物係在該第二劑量後約六個月以約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi藥物物質之第三劑量投與人類個體。

【0210】 在一些實施例中，對於該等醫藥組合物，在如本文中所揭示使用之情況下，APOC3 RNAi藥物物質之每個劑量為約10 mg至約100 mg。

【0211】 在一些實施例中，對於該等醫藥組合物，在如本文中所揭示使用之情況下，每個劑量為約10 mg至約50 mg APOC3 RNAi藥物物質。

【0212】 在一些實施例中，對於該等醫藥組合物，在如本文中所揭示使用之情況下，每個劑量為約25 mg至約100 mg APOC3 RNAi藥物物質。

【0213】 在一些實施例中，對於該等醫藥組合物，在如本文中所揭示使用之情況下，每個劑量為約25 mg至約50 mg APOC3 RNAi藥物物質。

【0214】 在一些實施例中，對於該等醫藥組合物，在如本文中所揭示使用之情況下，每個劑量為約10 mg APOC3 RNAi藥物物質。

【0215】 在一些實施例中，對於該等醫藥組合物，在如本文中所揭示使用之情況下，每個劑量為約25 mg APOC3 RNAi藥物物質。

【0216】 在一些實施例中，對於該等醫藥組合物，在如本文中所揭示使用之情況下，每個劑量為約50 mg APOC3 RNAi藥物物質。

【0217】 在一些實施例中，對於該等醫藥組合物，在如本文中所揭

示使用之情況下，每個劑量為約100 mg APOC3 RNAi藥物物質。

【0218】 在一些實施例中，在如本文中所揭示使用之情況下，該等醫藥組合物係與用於治療APOC3相關疾病或病症之一種另外治療劑一起投與人類個體。

【0219】 在一些實施例中，在如本文中所揭示使用之情況下，該等醫藥組合物係用於治療血脂異常。

【0220】 在一些實施例中，在如本文中所揭示使用之情況下，該等醫藥組合物係用於治療高三酸甘油血症、肥胖、血脂異常、非酒精性脂肪肝炎、非酒精性脂肪肝病、高血脂症、異常脂質及/或膽固醇代謝、動脈粥樣硬化、心血管疾病、冠狀動脈疾病、高三酸甘油血症誘發性胰臟炎、代謝症候群、II型糖尿病、家族性乳糜微粒血症症候群(FCS)、乳糜微粒血症、多因子乳糜微粒血症或家族性部分性脂質營養不良。

【0221】 在一些實施例中，在如本文中所揭示使用之情況下，該等醫藥組合物係用於治療家族性乳糜微粒血症症候群(FCS)、乳糜微粒血症或多因子乳糜微粒血症。

【0222】 在一些實施例中，在如本文中所揭示使用之情況下，該等醫藥組合物係用於治療具有或沒有胰臟炎病史之高三酸甘油血症。

【0223】 在一些實施例中，在如本文中所揭示使用之情況下，該等醫藥組合物係包裝在套組、容器、包裝、分配器、經預填充之注射器或小瓶中。

【0224】 在一些實施例中，在如本文中所揭示使用之情況下，該等醫藥組合物包含描述於表3中之經調配之APOC3 RNAi藥物物質，由其組成，或基本上由其組成。

【0225】 在一些實施例中，在如本文中所揭示使用之情況下，該等醫藥組合物係以間隔約一個月投與的另外劑量投與個體。

【0226】 在一些實施例中，在如本文中所揭示使用之情況下，該等醫藥組合物係以間隔約三個月投與的另外劑量投與個體。

【0227】 在一些實施例中，在如本文中所揭示使用之情況下，該等醫藥組合物係以間隔約四個月投與的另外劑量投與個體。

【0228】 在一些實施例中，在如本文中所揭示使用之情況下，該等醫藥組合物係以間隔約六個月投與的另外劑量投與個體。

【0229】 在一些實施例中，在如本文中所揭示使用之情況下，該等醫藥組合物係以間隔約三個月至約六個月投與的另外劑量投與個體。

【0230】 在一些實施例中，在如本文中所揭示使用之情況下，該等醫藥組合物係由個體自投與的。

【0231】 在一些實施例中，在如本文中所揭示使用之情況下，該等醫藥組合物係由醫療專業人員自投與的。

【0232】 在一些實施例中，在如本文中所揭示使用之情況下，與基線濃度相比，該等醫藥組合物使人類個體中之血清APOC3蛋白質濃度降低超過60%。

【0233】 在一些實施例中，在如本文中所揭示使用之情況下，與基線濃度相比，該等醫藥組合物使人類個體中之血清三酸甘油酯(TG)濃度降低超過50%。

【0234】 在一些實施例中，在如本文中所揭示使用之情況下，該等醫藥組合物使人類個體中之血清三酸甘油酯(TG)濃度降低超過75%。

【0235】 在一些實施例中，在如本文中所揭示使用之情況下，與基

線濃度比較，該等醫藥組合物使人類個體中之極低密度脂蛋白膽固醇(VLDL-C)濃度、血清低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)濃度、或血清VLDL-C及LDL-C濃度二者降低。

【0236】 在一些實施例中，在如本文中所揭示使用之情況下，該等醫藥組合物包含呈鹽、混合鹽、游離酸或其組合之形式之APOC3 RNAi藥物物質。

【0237】 在一些實施例中，在如本文中所揭示使用之情況下，該等醫藥組合物包含呈醫藥上可接受之鈉鹽形式之APOC3 RNAi藥物物質。

【0238】 在一些實施例中，本文揭示藉由投與包含描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物來抑制有此需要的人類個體中APOC3之表現之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係在約一個月的過程中以約1 mg至約100 mg描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質的量投與一或多個劑量。

【0239】 在一些實施例中，本文揭示藉由投與包含描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物來抑制有此需要的人類個體中APOC3之表現之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係在約三個月的過程中以約1 mg至約100 mg描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質的量投與一或多個劑量。

【0240】 在一些實施例中，本文揭示藉由投與包含描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物來抑制有此需要的人類個體中APOC3之表現之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係在約一個月的過程中以約10 mg至約100 mg描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質的量投與一或多個劑量。

【0241】 在一些實施例中，本文揭示藉由投與包含描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物來抑制有此需要的人類個體中APOC3之表現之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係在約三個月的過程中以約10 mg至約100 mg描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質的量投與一或多個劑量。

【0242】 在一些實施例中，本文揭示藉由投與包含描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物來抑制有此需要的人類個體中APOC3之表現之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係在約六個月的過程中以約10 mg至約100 mg描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質的量投與一或多個劑量。

【0243】 在一些實施例中，本文揭示藉由投與包含描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物來抑制有此需要的人類個體中APOC3之表現之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係在約一個月的過程中以約25 mg至約50 mg描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質的量投與一或多個劑量。

【0244】 在一些實施例中，本文揭示藉由投與包含描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物來抑制有此需要的人類個體中APOC3之表現之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係在約三個月的過程中以約25 mg至約50 mg描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質的量投與一或多個劑量。

【0245】 在一些實施例中，本文揭示藉由投與包含描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物來抑制有此需要的人類個體中APOC3之表現之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係在約六個月的過程中

以約25 mg至約50 mg描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質的量投與一或多個劑量。

【0246】 在一些實施例中，本文揭示在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該方法包括對個體投與包含描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，其劑量不大於約100 mg APOC3 RNAi藥物物質，及對該個體投與後續劑量，其中兩次給藥之間間隔至少一個月，其中該等劑量係藉由皮下注射投與。

【0247】 在一些實施例中，本文揭示在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該方法包括對個體投與包含描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，其劑量不大於約100 mg APOC3 RNAi藥物物質，及對個體投與後續劑量，其中兩次給藥之間間隔至少約十二週(q12w給藥)，其中該等劑量係藉由皮下注射投與。

【0248】 在一些實施例中，本文揭示在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該方法包括對個體投與包含描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，其劑量不大於約100 mg APOC3 RNAi藥物物質，及對個體投與後續劑量，其中兩次給藥之間間隔至少約三個月，其中該等劑量係藉由皮下注射投與。

【0249】 在一些實施例中，本文揭示在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該方法包括對個體投與包含描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，其劑量不大於約100 mg APOC3 RNAi藥物物質，及對個體投與後續劑量，其中兩次給藥之間間隔至少約六個月，其中該等劑量係藉由皮下注射投與。

【0250】 在一些實施例中，本文揭示在有此需要的人類個體中治療

APOC3相關疾病或病症之方法，該方法包括對個體投與包含描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，其劑量不大於約50 mg APOC3 RNAi藥物物質，及對個體投與後續劑量，其中兩次給藥之間間隔至少一個月，其中該等劑量係藉由皮下注射投與。

【0251】 在一些實施例中，本文揭示在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該方法包括對個體投與包含描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，其劑量不大於約50 mg APOC3 RNAi藥物物質，及對個體投與後續劑量，其中兩次給藥之間間隔至少約十二週(q12w給藥)，其中該等劑量係藉由皮下注射投與。

【0252】 在一些實施例中，本文揭示在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該方法包括對個體投與包含描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，其劑量不大於約50 mg APOC3 RNAi藥物物質，及對個體投與後續劑量，其中兩次給藥之間間隔至少約三個月，其中該等劑量係藉由皮下注射投與。

【0253】 在一些實施例中，本文揭示在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該方法包括對個體投與包含描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，其劑量不大於約50 mg APOC3 RNAi藥物物質，及對個體投與後續劑量，其中兩次給藥之間間隔至少約六個月，其中該等劑量係藉由皮下注射投與。

【0254】 在一些實施例中，本文揭示在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該方法包括：

a. 對人類個體投與一劑量之包含不大於約100 mg APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，

b. 在該初始劑量後約一個月至約六個月對該人類個體投與第二劑量之醫藥組合物，及

c. 在該第二劑量後約六個月對該人類個體投與第三劑量之醫藥組合物，

其中該等劑量係藉由皮下投與來投與。

【0255】 在一些實施例中，本文揭示在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該方法包括：

a. 對人類個體投與一劑量之包含不大於約100 mg APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，

b. 在該初始劑量後約一個月對該人類個體投與第二劑量之醫藥組合物，及

c. 在該第二劑量後約三個月(例如依日曆之每季給藥或每12週一次給藥(q12w))至約六個月對該人類個體投與第三劑量之醫藥組合物，

其中該等劑量係藉由皮下投與來投與。

【0256】 在一些實施例中，本文揭示在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該方法包括：

a. 對人類個體投與一劑量之包含不大於約100 mg APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，

b. 在該初始劑量後約三個月(例如依日曆之每季給藥或每12週一次給藥(q12w))至約六個月對該人類個體投與第二劑量之醫藥組合物，及

c. 在該第二劑量後約六個月對該人類個體投與第三劑量之醫藥組合物，

其中該等劑量係藉由皮下投與來投與。

【0257】 應瞭解，儘管已結合本發明之詳細描述說明本發明，但前述描述旨在說明而不是限制本發明之範疇，本發明之範疇係由隨附申請專利範圍之範疇限定。其他態樣、優點及修改係在隨後申請專利範圍之範疇內。

【序列表】

<110> 美商愛羅海德製藥公司(ARROWHEAD PHARMACEUTICALS, INC.)

<120> 用於治療APOC3相關疾病及病症之方法

<160> 6

<210> 1

<211> 533

<212> DNA

<213> 現代人

<220>

<223> 現代人載脂蛋白C3 (APOC3) 轉錄本，GenBank NM_000040.1

<400> 1

tgtctcagttc atccctagag gcagctgctc caggaacaga ggtgccatgc agccccgggt	60
actccttggtt gttgccctcc tggcgctcct ggctcttgcc cgagcttcag aggccgagga	120
tgcctccctt ctcagcttca tgcagggtta catgaagcac gccaccaaga ccgccaagga	180
tgcactgagc agcgtgcagg agtcccaggt ggcccagcag gccaggggct gggtgaccga	240
tggcttcagt tccctgaaag actactggag caccgttaag gacaagttct ctgagttctg	300
ggatttggac cctgaggtea gaccaacttc agccgtggct gcctgagacc tcaatacccc	360
aagtccacct gcctatccat cctgcgagct ccttgggtcc tgcaatctcc agggctgccc	420
ctgtaggttg cttaaaaggg acagtattct cagtgtctct ctaccccacc tcatgcctgg	480
ccccctcca ggcatgctgg cctcccaata aagctggaca agaagctgct atg	533

<210> 2

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> APOC3 RNAi劑反義股修飾序列

<400> 2

ucacugagaa uacugucccg u	21
-------------------------	----

<210> 3

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> APOC3 RNAi劑反義股基礎鹼基序列

<400> 3
ucacugagaa uacugucccg u 21

<210> 4
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> APOC3 RNAi劑有義股修飾序列

<220>
<221> 經修飾_鹼基
<222> 20
<223> n = 2'-O-甲基肌苷-3'-磷酸鹽

<400> 4
acgggacagu auucucagun a 21

<210> 5
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> APOC3 RNAi劑有義股基礎鹼基序列

<220>
<221> 經修飾_鹼基
<222> 20
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 5
acgggacagu auucucagun a 21

<210> 6
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> APOC3 RNAi劑有義股修飾序列

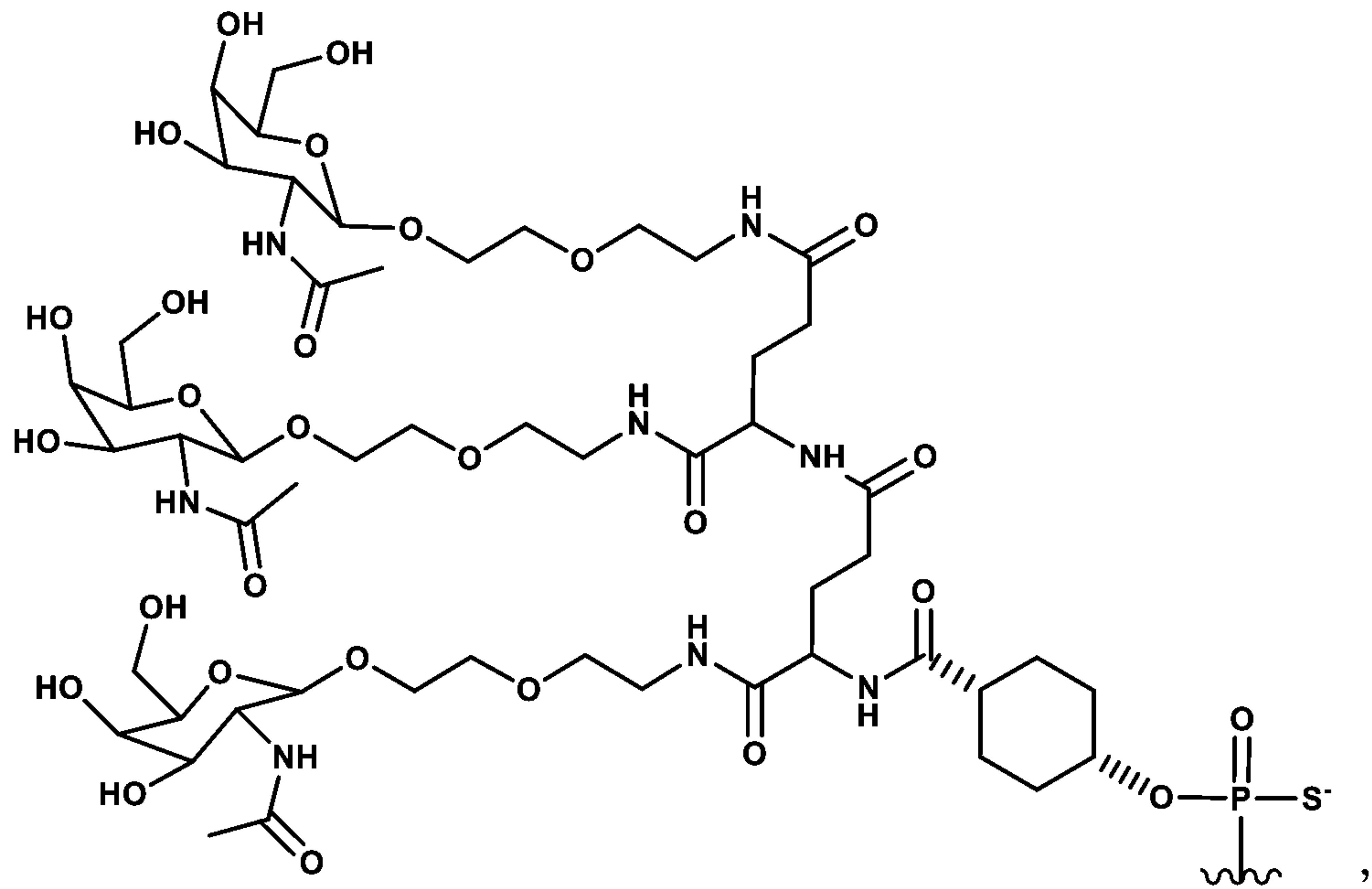
<220>
<221> 經修飾_鹼基
<222> 20
<223> n = 2'-0-甲基肌苷-3'-磷酸鹽

<400> 6
acgggacagu auucucagun a 21

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該方法包括對該個體投與包含較佳呈醫藥上可接受之鹽形式之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，該APOC3 RNAi藥物物質包括：包含核苷酸序列：usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO:2)之反義股，及包含核苷酸序列：(NAG37)s(invAb)sacgggacaGfUfAfuucucaguias(invAb) (SEQ ID NO:6)之有義股，其中a、c、g、i及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞苷、鳥苷、肌苷、及尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞苷、鳥苷、及尿苷；s表示硫代磷酸酯鍵；(invAb)表示反向無鹼基去氧核糖殘基；及(NAG37)s包含由以下表示之結構：

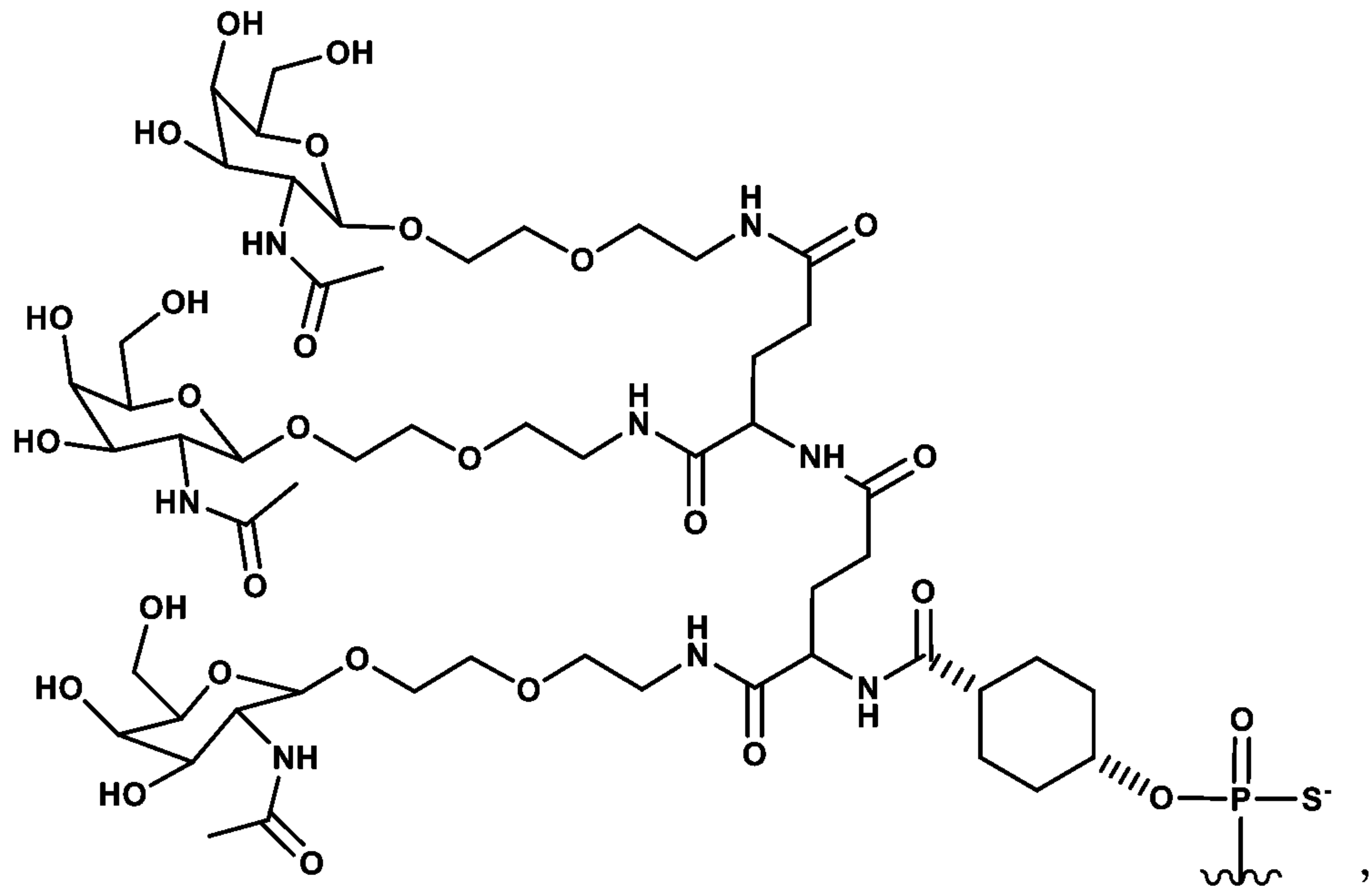


其中該APOC3 RNAi藥物物質係以約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi藥物物質之第一劑量投與，及在該第一劑量後約一個月對該個體投與第二劑量之包含約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，其

中該第一劑量及該第二劑量係藉由皮下注射投與。

【請求項2】

一種在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該方法包括對該個體投與包含較佳呈醫藥上可接受之鹽形式之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，該APOC3 RNAi藥物物質包括：包含核苷酸序列：usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO:2)之反義股，及包含核苷酸序列：(NAG37)s(invAb)sacgggacaGfUfAfuucucaguias(invAb) (SEQ ID NO:6)之有義股，其中a、c、g、i及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞苷、鳥苷、肌苷、及尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞苷、鳥苷、及尿苷；s表示硫代磷酸酯鍵；(invAb)表示反向無鹼基去氧核糖殘基；及(NAG37)s包含由以下表示之結構：

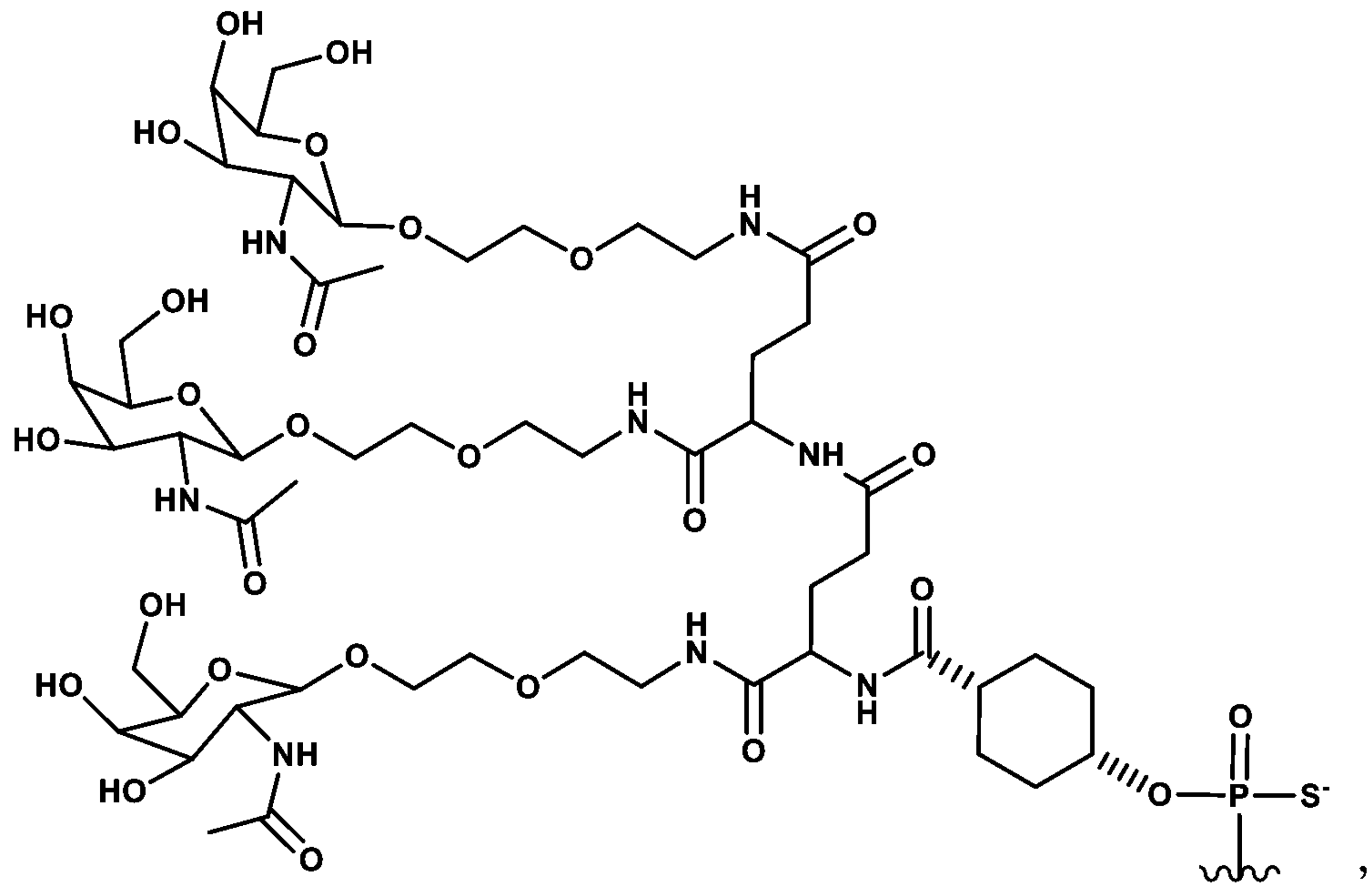


其中該APOC3 RNAi藥物物質係以約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi藥物物質之第一劑量投與，及在該第一劑量後約三個月對該個體投與第二劑量之包含約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，其

中該第一劑量及該第二劑量係藉由皮下注射投與。

【請求項3】

一種在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該方法包括對該個體投與包含較佳呈醫藥上可接受之鹽形式之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，該APOC3 RNAi藥物物質包括：包含核苷酸序列：usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO:2)之反義股，及包含核苷酸序列：(NAG37)s(invAb)sacgggacaGfUfAfuucucaguias(invAb) (SEQ ID NO:6)之有義股，其中a、c、g、i及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞苷、鳥苷、肌苷、及尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞苷、鳥苷、及尿苷；s表示硫代磷酸酯鍵；(invAb)表示反向無鹼基去氧核糖殘基；及(NAG37)s包含由以下表示之結構：

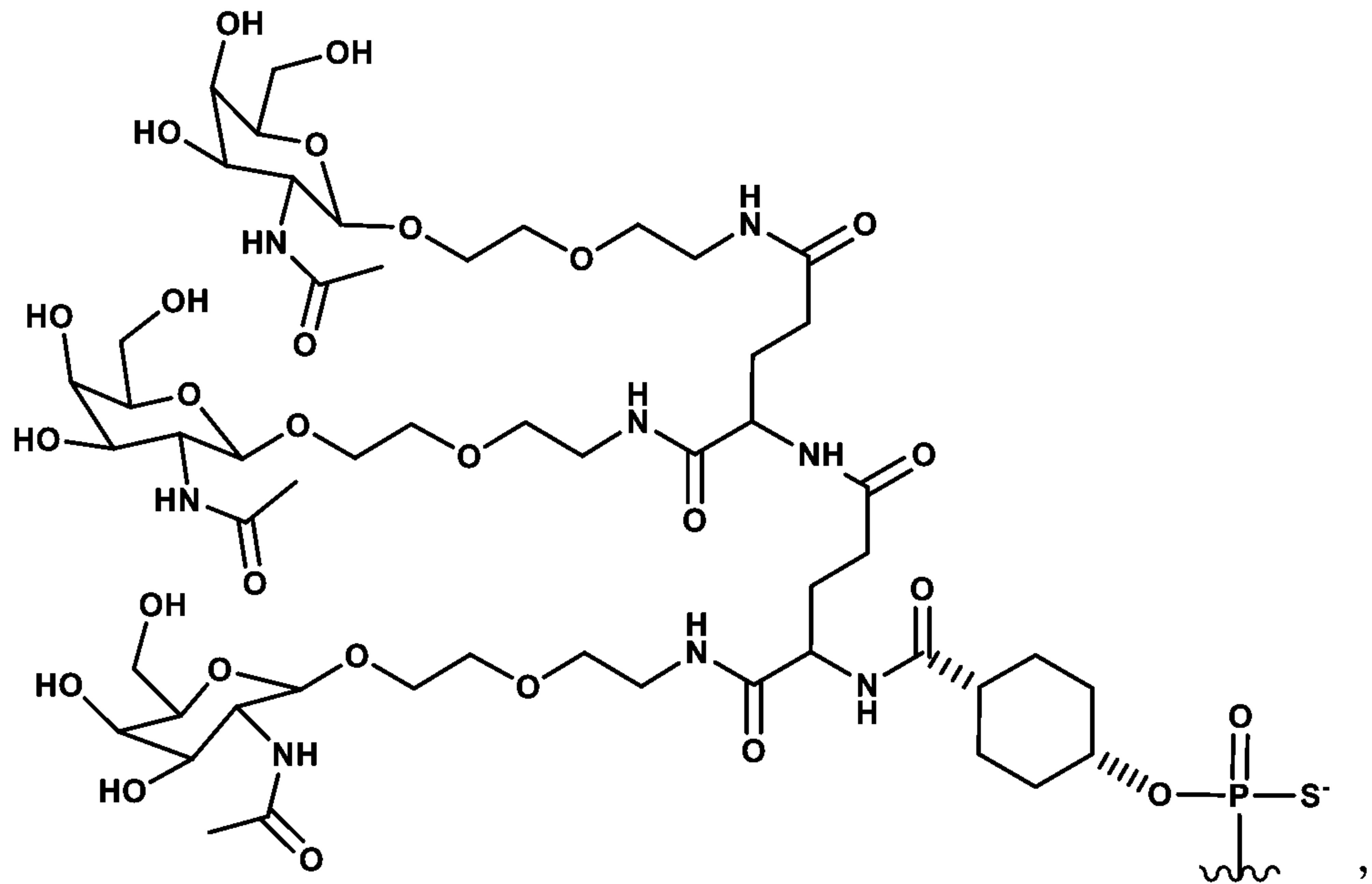


其中該APOC3 RNAi藥物物質係以約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi藥物物質之第一劑量投與，及在該第一劑量後約四個月對該個體投與第二劑量之包含約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，其

中該第一劑量及該第二劑量係藉由皮下注射投與。

【請求項4】

一種在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該方法包括對該個體投與包含較佳呈醫藥上可接受之鹽形式之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，該APOC3 RNAi藥物物質包括：包含核苷酸序列：usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO:2)之反義股，及包含核苷酸序列：(NAG37)s(invAb)sacgggacaGfUfAfuucucaguias(invAb) (SEQ ID NO:6)之有義股，其中a、c、g、i及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞苷、鳥苷、肌苷、及尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞苷、鳥苷、及尿苷；s表示硫代磷酸酯鍵；(invAb)表示反向無鹼基去氧核糖殘基；及(NAG37)s包含由以下表示之結構：



其中該APOC3 RNAi藥物物質係以約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi藥物物質之第一劑量投與，及在該第一劑量後約六個月對該個體投與第二劑量之包含約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，其

中該第一劑量及該第二劑量係藉由皮下注射投與。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之方法，其進一步包括在該第二劑量後投與另外劑量，其中該等另外劑量係間隔約一個月投與。

【請求項6】

如請求項1至4中任一項之方法，其進一步包括在該第二劑量後投與另外劑量，其中該等另外劑量係間隔約三個月投與。

【請求項7】

如請求項1至4中任一項之方法，其進一步包括在該第二劑量後投與另外劑量，其中該等另外劑量係間隔約四個月投與。

【請求項8】

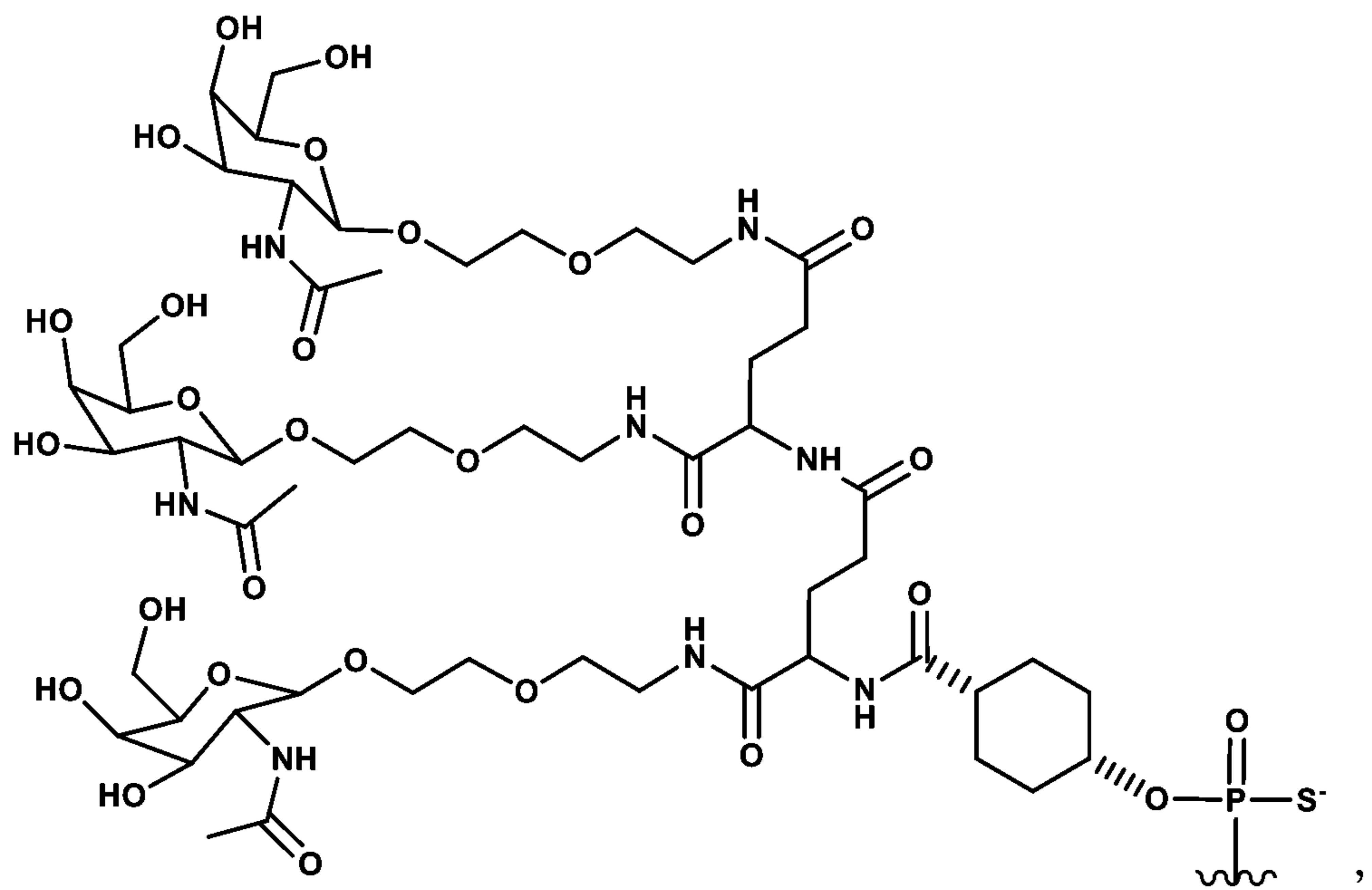
如請求項1至4中任一項之方法，其進一步包括在該第二劑量後投與另外劑量，其中該等另外劑量係間隔約六個月投與。

【請求項9】

一種在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症之方法，該方法包括：

a. 對該人類個體投與第一劑量之包含較佳呈醫藥上可接受之鹽形式之APOC3 RNAi藥物物質之醫藥組合物，該APOC3 RNAi藥物物質包括：包含核苷酸序列：usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO:2) 之反義股，及包含核苷酸序列：(NAG37)s(invAb)sacgggacaGfUfAfuucucaguias(invAb) (SEQ ID NO:6) 之有義股，其中a、c、g、i及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞苷、鳥苷、肌苷、及尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞苷、鳥苷、及尿

昔；s表示硫代磷酸酯鍵；(invAb)表示反向無鹼基去氧核糖殘基；及 (NAG37)s包含由以下表示之結構：



其中該APOC3 RNAi藥物物質係以約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi 藥物物質之劑量投與，

b. 在該第一劑量後約一個月至約六個月對該人類個體投與第二劑量之醫藥組合物，及

c. 在該第二劑量後約三個月至約六個月對該人類個體投與第三劑量之醫藥組合物，

其中該第一劑量、該第二劑量及該第三劑量各係藉由皮下注射投與。

【請求項10】

如請求項5之方法，其中該第二劑量係在該第一劑量後約一個月投與。

【請求項11】

如請求項5之方法，其中該第二劑量係在該第一劑量後約三個月投

與。

【請求項12】

如請求項5之方法，其中該第二劑量係在該第一劑量後約四個月投與。

【請求項13】

如請求項5之方法，其中該第二劑量係在該第一劑量後約六個月投與。

【請求項14】

如請求項5至13中任一項之方法，其中該第三劑量係在該第二劑量後約三個月投與。

【請求項15】

如請求項5至13中任一項之方法，其中該第三劑量係在該第二劑量後約四個月投與。

【請求項16】

如請求項5至13中任一項之方法，其中該第三劑量係在該第二劑量後約六個月投與。

【請求項17】

如請求項5至13中任一項之方法，其進一步包括在該第三劑量後投與另外劑量，其中該等另外劑量係間隔約一個月至約六個月投與。

【請求項18】

如請求項5至13中任一項之方法，其進一步包括在該第三劑量後投與另外劑量，其中該等另外劑量係間隔約三個月至約六個月投與。

【請求項19】

如請求項5至13中任一項之方法，其進一步包括在該第三劑量後投與另外劑量，其中該等另外劑量係間隔約六個月投與。

【請求項20】

如請求項1至19中任一項之方法，其中每個劑量為約10 mg至約100 mg APOC3 RNAi藥物物質。

【請求項21】

如請求項1至19中任一項之方法，其中每個劑量為約10 mg至約50 mg APOC3 RNAi藥物物質。

【請求項22】

如請求項1至19中任一項之方法，其中每個劑量為約25 mg至約100 mg APOC3 RNAi藥物物質。

【請求項23】

如請求項1至19中任一項之方法，其中每個劑量為約25 mg至約50 mg APOC3 RNAi藥物物質。

【請求項24】

如請求項1至19中任一項之方法，其中該APOC3 RNAi藥物物質之每個劑量為約10 mg。

【請求項25】

如請求項1至19中任一項之方法，其中該APOC3 RNAi藥物物質之每個劑量為約25 mg。

【請求項26】

如請求項1至19中任一項之方法，其中該APOC3 RNAi藥物物質之每個劑量為約50 mg。

【請求項27】

如請求項1至19中任一項之方法，其中該APOC3 RNAi藥物物質之每個劑量為約100 mg。

【請求項28】

如請求項1至27中任一項之方法，其中該個體經進一步投與另一種用以治療APOC3相關疾病或病症之治療劑。

【請求項29】

如請求項1至28中任一項之方法，其中該APOC3相關疾病或病症為血脂異常。

【請求項30】

如請求項1至28中任一項之方法，其中該APOC3相關疾病或病症為高三酸甘油脂血症、肥胖、血脂異常、非酒精性脂肪肝炎、非酒精性脂肪肝病、高血脂症、異常脂質及/或膽固醇代謝、動脈粥樣硬化、心血管疾病、冠狀動脈疾病、高三酸甘油脂血症誘發性胰臟炎、代謝症候群、II型糖尿病、家族性乳糜微粒血症症候群(FCS)、乳糜微粒血症、多因子乳糜微粒血症、脂質營養不良症候群或家族性部分性脂質營養不良。

【請求項31】

如請求項1至28中任一項之方法，其中該APOC3相關疾病或病症為乳糜微粒血症。

【請求項32】

如請求項1至28中任一項之方法，其中該APOC3相關疾病或病症為具有或沒有胰臟炎病史之高三酸甘油脂血症。

【請求項33】

如請求項1至32中任一項之方法，其中該醫藥組合物係包裝在套組、容器、包裝、分配器、經預填充之注射器或小瓶中。

【請求項34】

如請求項1至33中任一項之方法，其中該醫藥組合物包含描述於表3中之經調配之APOC3 RNAi藥物物質，由其組成，或基本上由其組成，該經調配之APOC3 RNAi藥物物質包含濃度為約200 mg/mL之APOC3 RNAi藥物物質、濃度為約0.062 mg/mL之單水合磷酸二氫鈉、濃度為約0.063 mg/mL之無水磷酸氫二鈉及濃度為約890 mg/mL之水。

【請求項35】

如請求項1至34中任一項之方法，其中一或多個劑量之該醫藥組合物之投與係由該個體執行。

【請求項36】

如請求項1至35中任一項之方法，其中一或多個劑量之該醫藥組合物之投與係由醫療專業人員執行。

【請求項37】

如請求項1至36中任一項之方法，其中血清APOC3蛋白質濃度係比該人類個體之基線濃度降低超過60%。

【請求項38】

如請求項1至37中任一項之方法，其中血清三酸甘油酯(TG)濃度係比該人類個體之基線濃度降低超過50%。

【請求項39】

如請求項38之方法，其中血清TG濃度係比該人類個體之基線濃度降低超過75%。

【請求項40】

如請求項1至39中任一項之方法，其中該人類個體中血清極低密度脂蛋白膽固醇(VLDL-C)濃度、血清低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)濃度、或血清VLDL-C及LDL-C濃度二者係比基線濃度降低。

【請求項41】

如請求項1至40中任一項之方法，其中該個體之空腹或餐後基線三酸甘油酯濃度大於150 mg/dL。

【請求項42】

如請求項1至41中任一項之方法，其中該個體之空腹或餐後基線三酸甘油酯濃度大於500 mg/dL。

【請求項43】

如請求項1至42中任一項之方法，其中該個體之空腹或餐後基線三酸甘油酯濃度大於1000 mg/dL。

【請求項44】

如請求項1至33或35至43中任一項之方法，其中該APOC3 RNAi藥物物質係呈醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之混合鹽、游離酸或其組合投與。

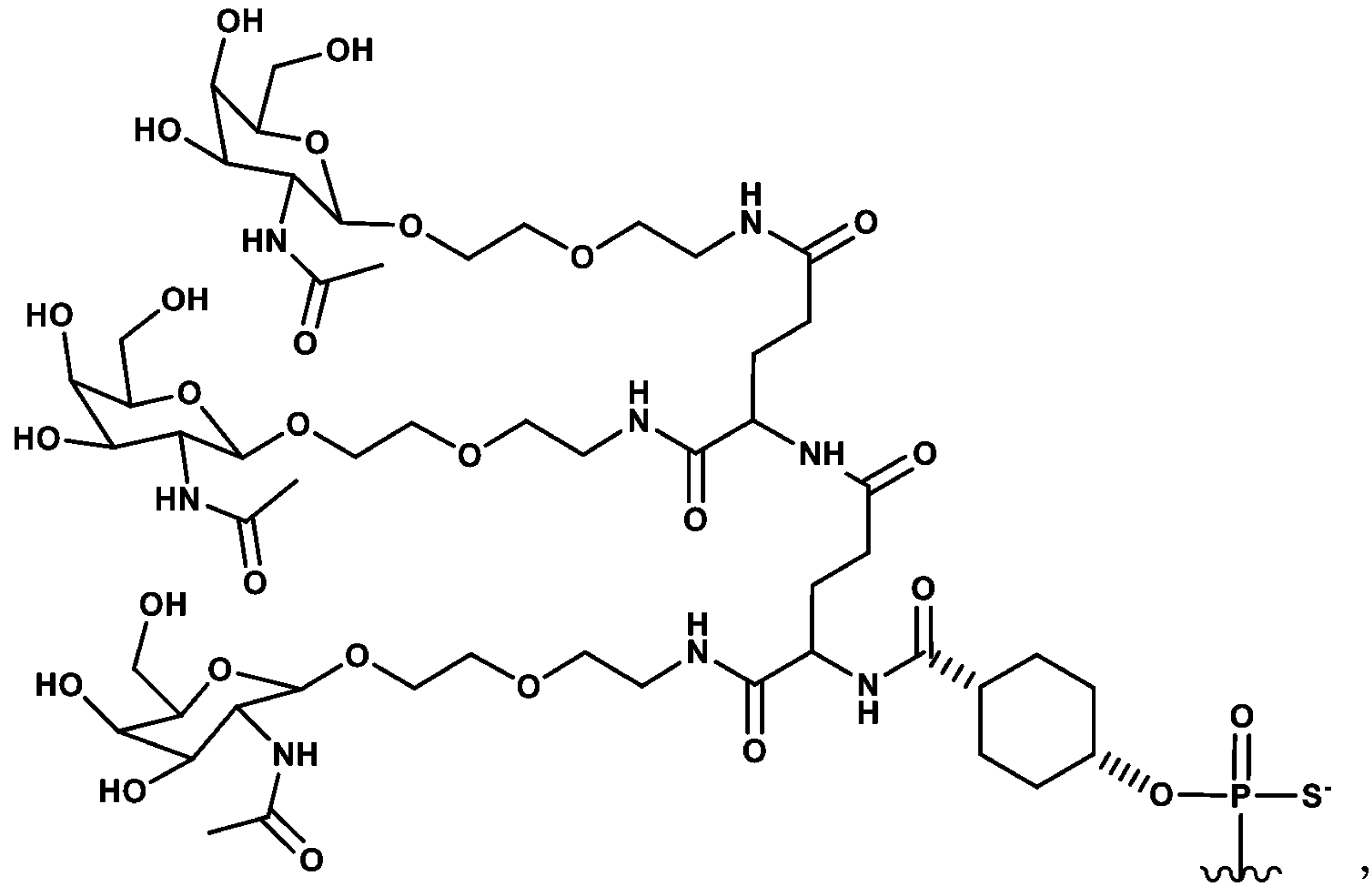
【請求項45】

如請求項44之方法，其中該APOC3 RNAi藥物物質係呈醫藥上可接受之鈉鹽投與。

【請求項46】

一種包含較佳呈醫藥上可接受之鹽形式之APOC3 RNAi藥物物質之單位劑型，該APOC3 RNAi藥物物質包括：包含核苷酸序列：

usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO:2)之反義股，及包含核苷酸序列：(NAG37)s(invAb)sacgggacaGfUfAfuucucaguias(invAb) (SEQ ID NO:6)之有義股，其中a、c、g、i及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞苷、鳥苷、肌苷、及尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞苷、鳥苷、及尿苷；s表示硫代磷酸酯鍵；(invAb)表示反向無鹼基去氧核糖殘基；及(NAG37)s包含由以下表示之結構：



其量為約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi藥物物質。

【請求項47】

如請求項46之單位劑型，其中該APOC3 RNAi藥物物質的量為約10 mg至約50 mg。

【請求項48】

如請求項46之單位劑型，其中該APOC3 RNAi藥物物質的量為約10 mg至約25 mg。

【請求項49】

一種在有此需要的個體中抑制APOC3之表現之方法，該方法包括對

該個體投與描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質，其中該個體係依如下時程投與一或多個劑量之約1 mg至約100 mg描述於表2中之APOC3 RNAi藥物物質的量：

- a. 在約一個月的過程中；或
- b. 在約三個月的過程中；或
- c. 在約六個月的過程中。

【請求項50】

如請求項49之方法，其中該劑量為約10 mg至約100 mg APOC3 RNAi藥物物質。

【請求項51】

如請求項49之方法，其中該劑量為約10 mg至約50 mg APOC3 RNAi藥物物質。

【請求項52】

如請求項49之方法，其中該劑量為約25 mg至約100 mg APOC3 RNAi藥物物質。

【請求項53】

如請求項49之方法，其中該劑量為約25 mg至約50 mg APOC3 RNAi藥物物質。

【請求項54】

如請求項49之方法，其中該劑量為約10 mg APOC3 RNAi藥物物質。

【請求項55】

如請求項49之方法，其中該劑量為約25 mg APOC3 RNAi藥物物質。

質。

【請求項56】

如請求項49之方法，其中該劑量為約50 mg APOC3 RNAi藥物物質。

【請求項57】

如請求項49之方法，其中該劑量為約100 mg APOC3 RNAi藥物物質。

【請求項58】

一種醫藥組合物，其係用於在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症，其中該用途包括投與包含APOC3 RNAi劑之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係以約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi劑之第一劑量投與該個體，及其中該醫藥組合物係在該第一劑量後約一個月以約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi劑之第二劑量投與該個體，其中該第一劑量及該第二劑量係藉由皮下注射投與。

【請求項59】

一種醫藥組合物，其係用於在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症，其中該用途包括投與包含APOC3 RNAi劑之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係以約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi劑之第一劑量投與該個體，及其中該醫藥組合物係在該第一劑量後約三個月以約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi劑之第二劑量投與該個體，其中該第一劑量及該第二劑量係藉由皮下注射投與。

【請求項60】

一種醫藥組合物，其係用於在有此需要的人類個體中治療APOC3相

關疾病或病症，其中該用途包括投與包含APOC3 RNAi劑之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係以約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi劑之第一劑量投與該個體，及其中該醫藥組合物係在該第一劑量後約四個月以約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi劑之第二劑量投與該個體，其中該第一劑量及該第二劑量係藉由皮下注射投與。

【請求項61】

一種醫藥組合物，其係用於在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症，其中該用途包括投與包含APOC3 RNAi劑之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係以約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi劑之第一劑量投與該個體，及其中該醫藥組合物係在該第一劑量後約六個月以約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi劑之第二劑量投與該個體，其中該第一劑量及該第二劑量係藉由皮下注射投與。

【請求項62】

一種醫藥組合物，其係用於在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症，其中該用途包括投與包含APOC3 RNAi劑之醫藥組合物，其中：

- a. 該醫藥組合物係以約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi劑之第一劑量投與該人類個體，
- b. 該醫藥組合物係在該第一劑量後約一個月以約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi劑之第二劑量投與該人類個體，及
- c. 該醫藥組合物係在該第二劑量後約三個月至約六個月以約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi劑之第三劑量投與該人類個體。

【請求項63】

一種醫藥組合物，其係用於在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症，其中該用途包括投與包含APOC3 RNAi劑之醫藥組合物，其中：

- a. 該醫藥組合物係以約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi劑之第一劑量投與該人類個體，
- b. 該醫藥組合物係在該第一劑量後約一個月以約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi劑之第二劑量投與該人類個體，及
- c. 該醫藥組合物係在該第二劑量後約六個月以約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi劑之第三劑量投與該人類個體。

【請求項64】

一種醫藥組合物，其係用於在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症，其中該用途包括投與包含APOC3 RNAi劑之醫藥組合物，其中：

- a. 該醫藥組合物係以約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi劑之第一劑量投與該人類個體，
- b. 該醫藥組合物係在該第一劑量後約一個月至約六個月以約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi劑之第二劑量投與該人類個體，及
- c. 該醫藥組合物係在該第二劑量後約三個月至約六個月以約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi劑之第三劑量投與該人類個體。

【請求項65】

一種醫藥組合物，其係用於在有此需要的人類個體中治療APOC3相關疾病或病症，其中該用途包括投與包含APOC3 RNAi劑之醫藥組合物，其中：

a. 該醫藥組合物係以約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi劑之第一劑量投與該人類個體，

b. 該醫藥組合物係在該第一劑量後約三個月至約六個月以約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi劑之第二劑量投與該人類個體，及

c. 該醫藥組合物係在該第二劑量後約六個月以約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi劑之第三劑量投與該人類個體。

【請求項66】

如請求項58至65中任一項之醫藥組合物，其中該APOC3 RNAi劑之每個劑量為約10 mg至約100 mg。

【請求項67】

如請求項58至65中任一項之醫藥組合物，其中每個劑量為約10 mg至約50 mg APOC3 RNAi劑。

【請求項68】

如請求項58至65中任一項之醫藥組合物，其中每個劑量為約25 mg至約100 mg APOC3 RNAi劑。

【請求項69】

如請求項58至65中任一項之醫藥組合物，其中每個劑量為約25 mg至約50 mg APOC3 RNAi劑。

【請求項70】

如請求項58至65中任一項之醫藥組合物，其中每個劑量為約10 mg APOC3 RNAi劑。

【請求項71】

如請求項58至65中任一項之醫藥組合物，其中每個劑量為約25 mg

APOC3 RNAi劑。

【請求項72】

如請求項58至65中任一項之醫藥組合物，其中每個劑量為約50 mg APOC3 RNAi劑。

【請求項73】

如請求項58至65中任一項之醫藥組合物，其中每個劑量為約100 mg APOC3 RNAi劑。

【請求項74】

如請求項58至73中任一項之醫藥組合物，其中將另一種用於治療 APOC3相關疾病或病症之治療劑投與該人類個體。

【請求項75】

如請求項58至74中任一項之醫藥組合物，其中該APOC3相關疾病或病症為血脂異常。

【請求項76】

如請求項58至74中任一項之醫藥組合物，其中該APOC3相關疾病或病症為高三酸甘油脂血症、肥胖、血脂異常、非酒精性脂肪肝炎、非酒精性脂肪肝病、高血脂症、異常脂質及/或膽固醇代謝、動脈粥樣硬化、心血管疾病、冠狀動脈疾病、高三酸甘油脂血症誘發性胰臟炎、代謝症候群、II型糖尿病、家族性乳糜微粒血症症候群(FCS)、乳糜微粒血症、多因子乳糜微粒血症、脂質營養不良症候群或家族性部分性脂質營養不良。

【請求項77】

如請求項58至74中任一項之醫藥組合物，其中該APOC3相關疾病或病症為家族性乳糜微粒血症症候群、乳糜微粒血症或多因子乳糜微粒血

症。

【請求項78】

如請求項58至74中任一項之醫藥組合物，其中該APOC3相關疾病或病症為具有或沒有胰臟炎病史之高三酸甘油脂血症。

【請求項79】

如請求項58至78中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係包裝在套組、容器、包裝、分配器、經預填充之注射器或小瓶中。

【請求項80】

如請求項58至79中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含描述於表3中之經調配之APOC3 RNAi藥物物質，由其組成，或基本上由其組成，該經調配之APOC3 RNAi藥物物質包含濃度為約200 mg/mL之APOC3 RNAi藥物物質、濃度為約0.062 mg/mL之單水合磷酸二氫鈉、濃度為約0.063 mg/mL之無水磷酸氫二鈉及濃度為約890 mg/mL之水。

【請求項81】

如請求項48至80中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物進一步以間隔約一個月投與之另外劑量投與該個體。

【請求項82】

如請求項48至80中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物進一步以間隔約三個月投與之另外劑量投與該個體。

【請求項83】

如請求項48至80中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物進一步以間隔約四個月投與之另外劑量投與該個體。

【請求項84】

如請求項48至80中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物進一步在該第二劑量後以另外劑量投與該個體，其中該等另外劑量係間隔約六個月投與。

【請求項85】

如請求項48至80中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物進一步在該第三劑量後以另外劑量投與該個體，其中該等另外劑量係間隔約三個月至約六個月投與。

【請求項86】

如請求項48至85中任一項之醫藥組合物，其中一或多個劑量之該醫藥組合物之投與係由該個體執行。

【請求項87】

如請求項48至85中任一項之醫藥組合物，其中一或多個劑量之該醫藥組合物之投與係由醫療專業人員執行。

【請求項88】

如請求項48至87中任一項之醫藥組合物，其中該人類個體中血清APOC3蛋白質濃度比基線濃度降低超過60%。

【請求項89】

如請求項48至88中任一項之醫藥組合物，其中該人類個體中血清三酸甘油酯(TG)濃度比基線濃度降低超過50%。

【請求項90】

如請求項89之醫藥組合物，其中該人類個體中血清TG濃度比基線濃度降低超過75%。

【請求項91】

如請求項48至90中任一項之醫藥組合物，其中該人類個體中血清極低密度脂蛋白膽固醇(VLDL-C)濃度、血清低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)濃度、或血清VLDL-C及LDL-C濃度二者係比基線濃度降低。

【請求項92】

如請求項48至79或81至91中任一項之醫藥組合物，其中該APOC3 RNAi劑係呈鹽、混合鹽、游離酸或其組合投與。

【請求項93】

如請求項92之醫藥組合物，其中該APOC3 RNAi劑係呈醫藥上可接受之鈉鹽投與。

【請求項94】

一種醫藥組合物，其係藉由投與包含APOC3 RNAi劑之醫藥組合物，在有此需要的人類個體中抑制APOC3之表現，其中該醫藥組合物係依如下時程投與一或多個劑量之約1 mg至約100 mg APOC3 RNAi劑的量：

- a. 在約一個月的過程中，或
- b. 在約三個月的過程中，或
- c. 在約六個月的過程中。

【請求項95】

如請求項94之醫藥組合物，其中該劑量為約10 mg至約100 mg APOC3 RNAi劑。

【請求項96】

如請求項94之醫藥組合物，其中該劑量為約10 mg至約50 mg APOC3 RNAi劑。

【請求項97】

如請求項94之醫藥組合物，其中該劑量為約25 mg至約100 mg APOC3 RNAi劑。

【請求項98】

如請求項94之醫藥組合物，其中該劑量為約25 mg至約50 mg APOC3 RNAi劑。

【請求項99】

如請求項94之醫藥組合物，其中該劑量為約10 mg APOC3 RNAi劑。

【請求項100】

如請求項94之醫藥組合物，其中該劑量為約25 mg APOC3 RNAi劑。

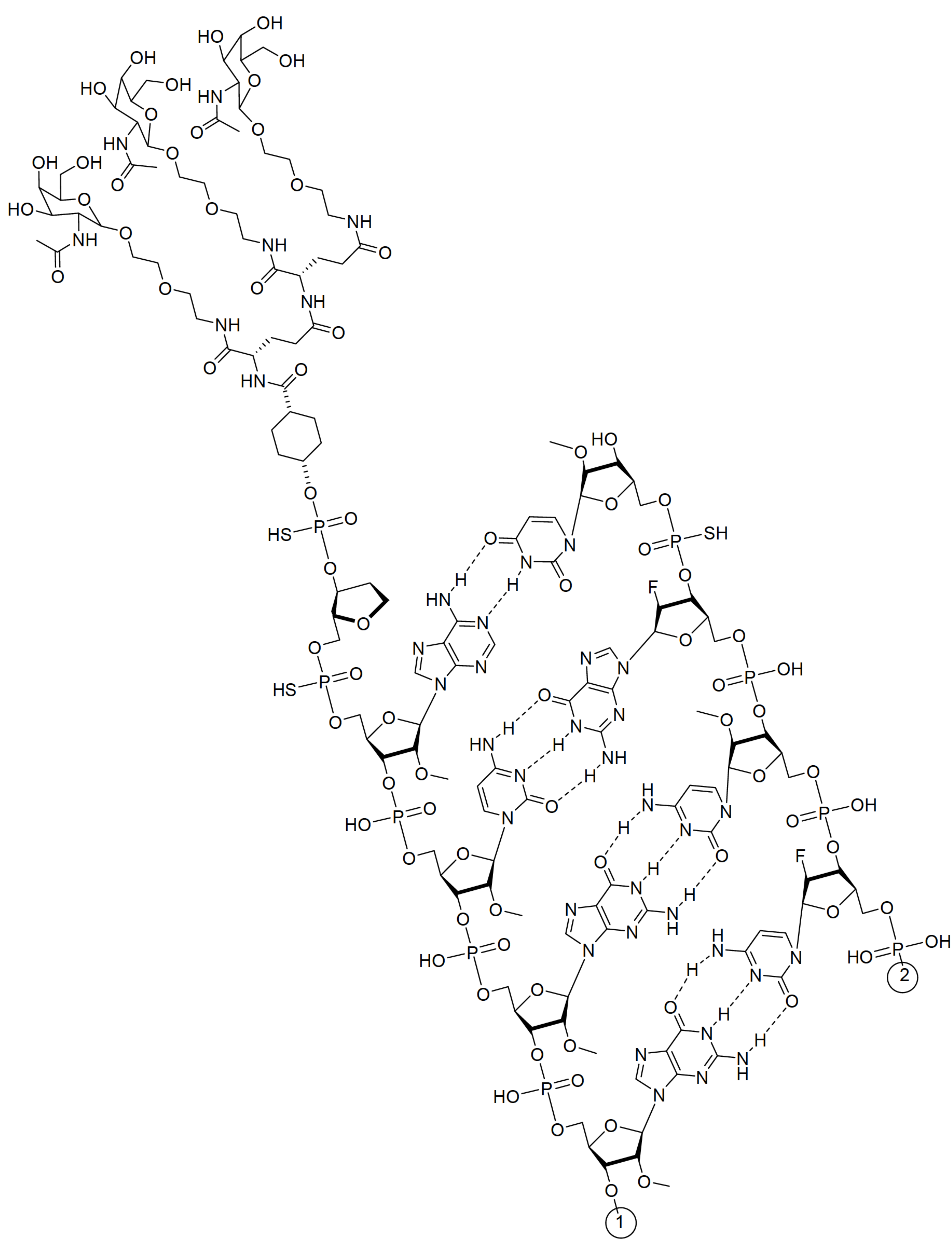
【請求項101】

如請求項94之醫藥組合物，其中該劑量為約50 mg APOC3 RNAi劑。

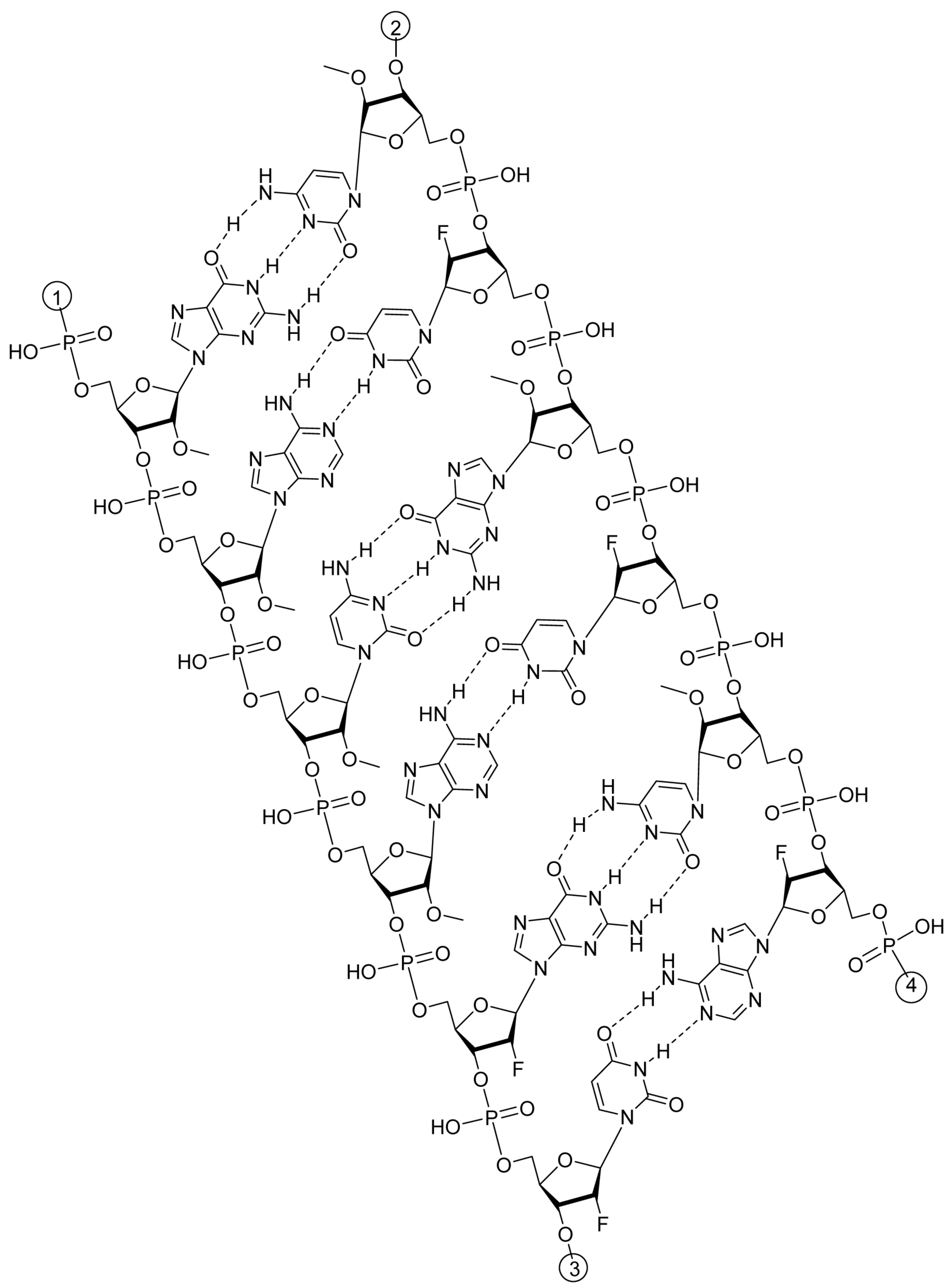
【請求項102】

如請求項94之醫藥組合物，其中該劑量為約100 mg APOC3 RNAi劑。

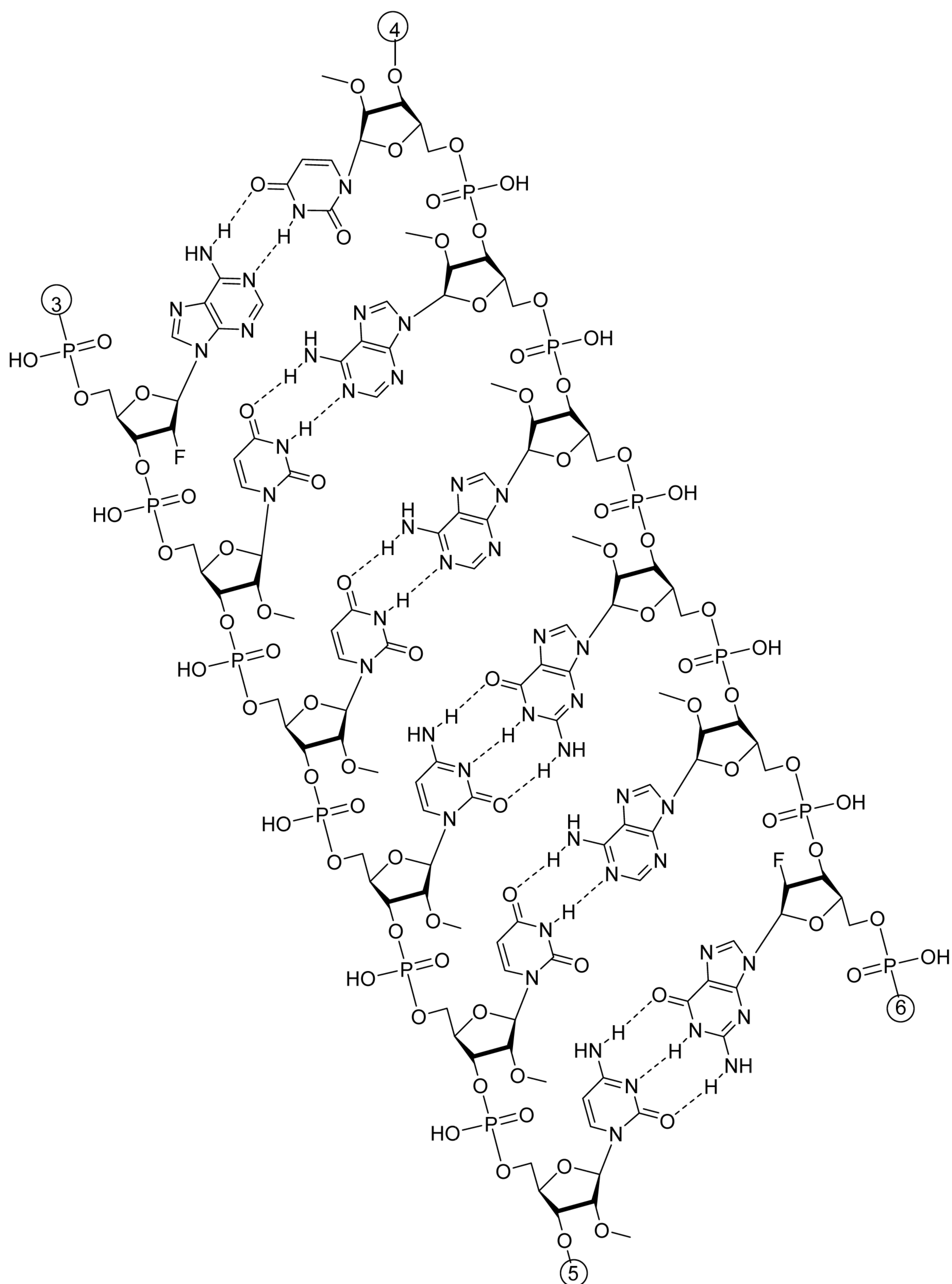
【發明圖式】



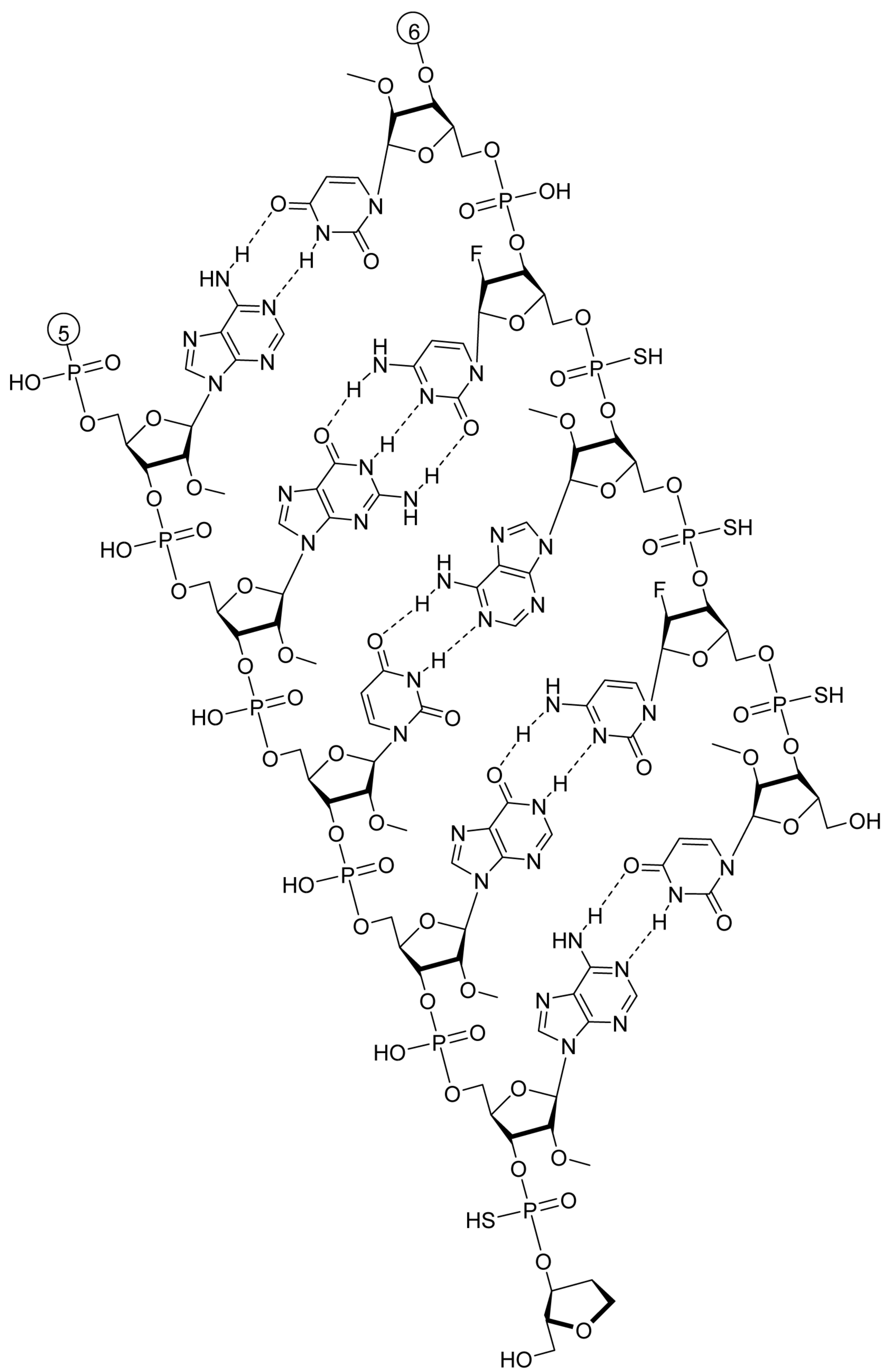
【圖1A】



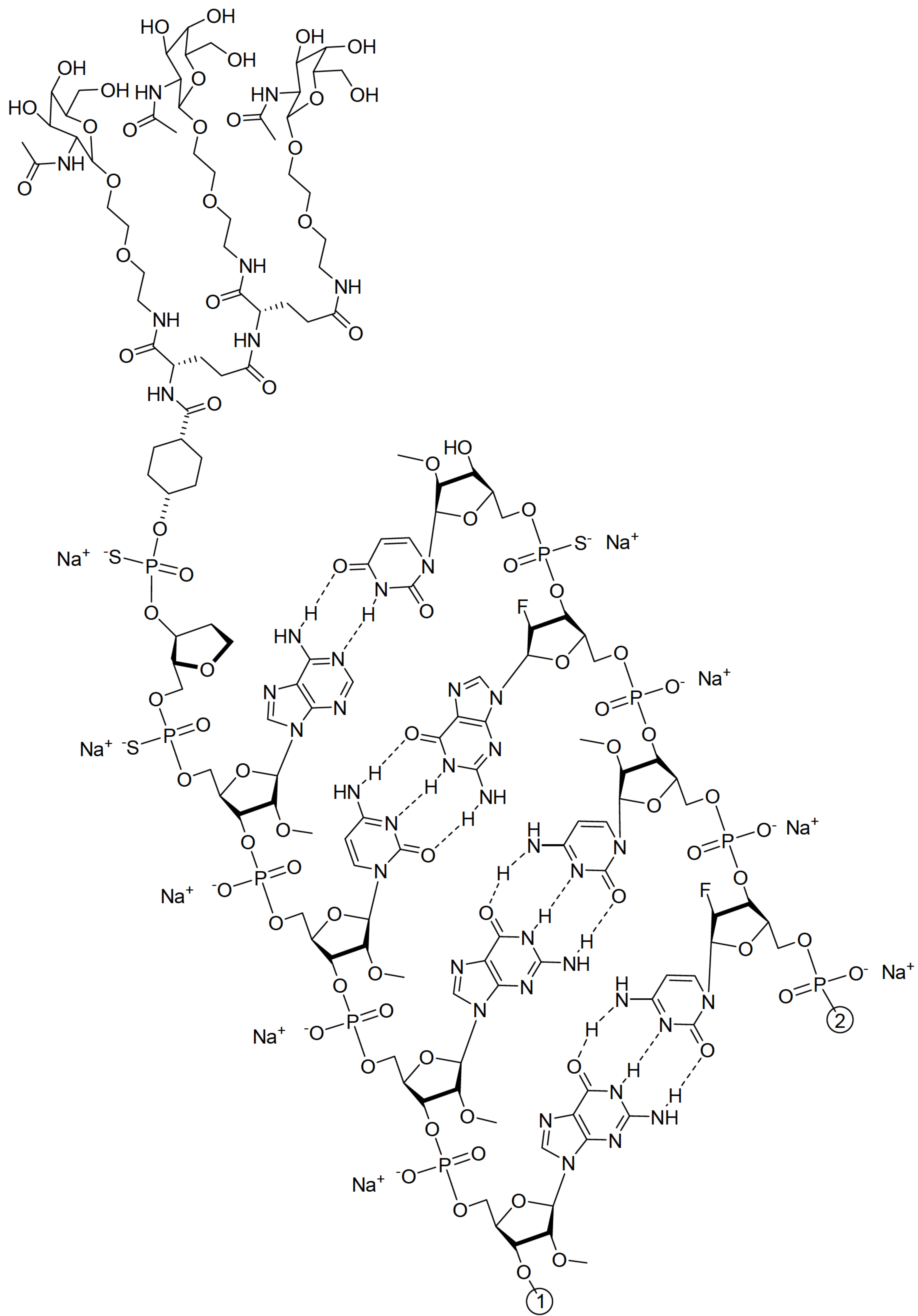
【圖1B】



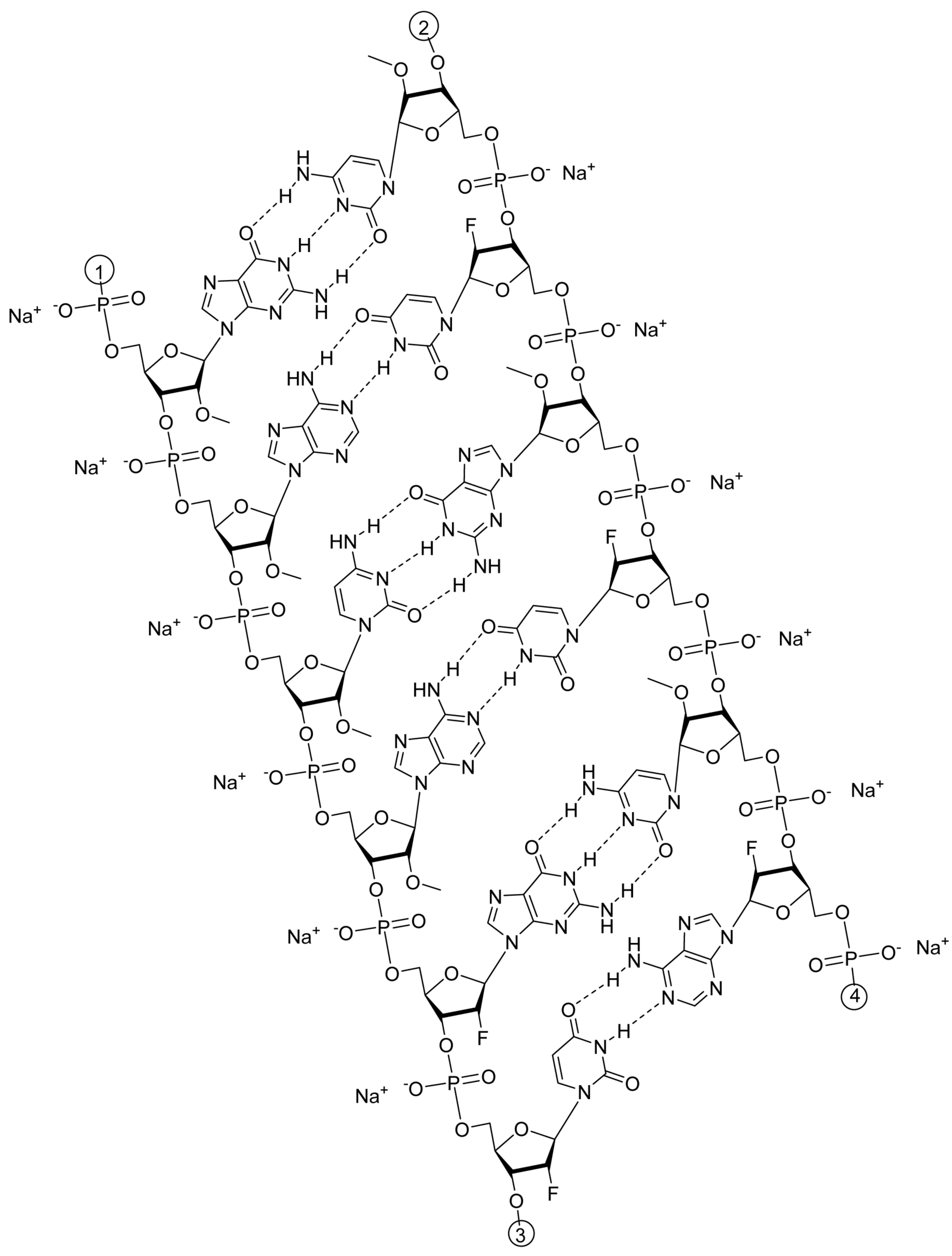
【圖1C】



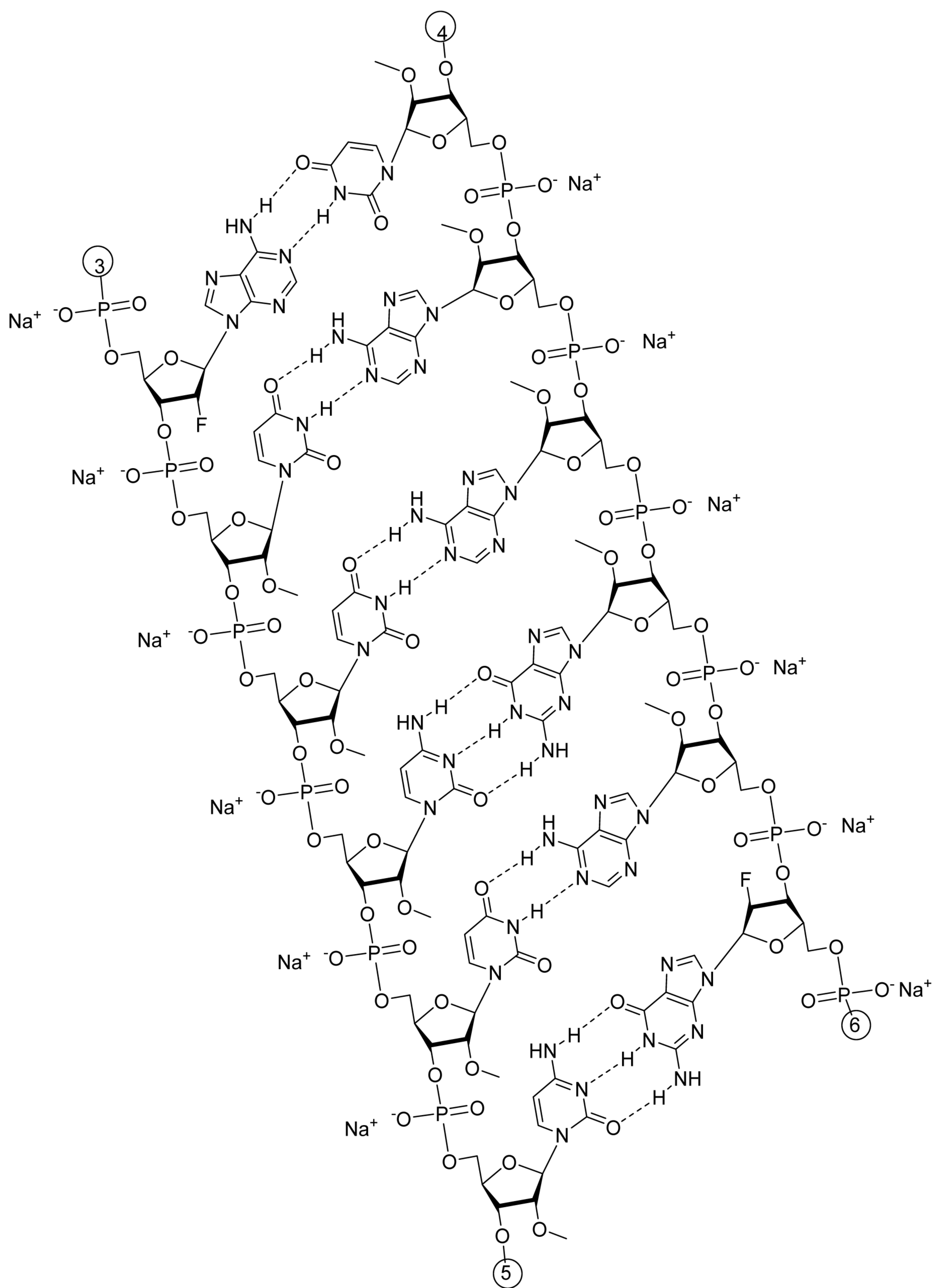
【圖1D】



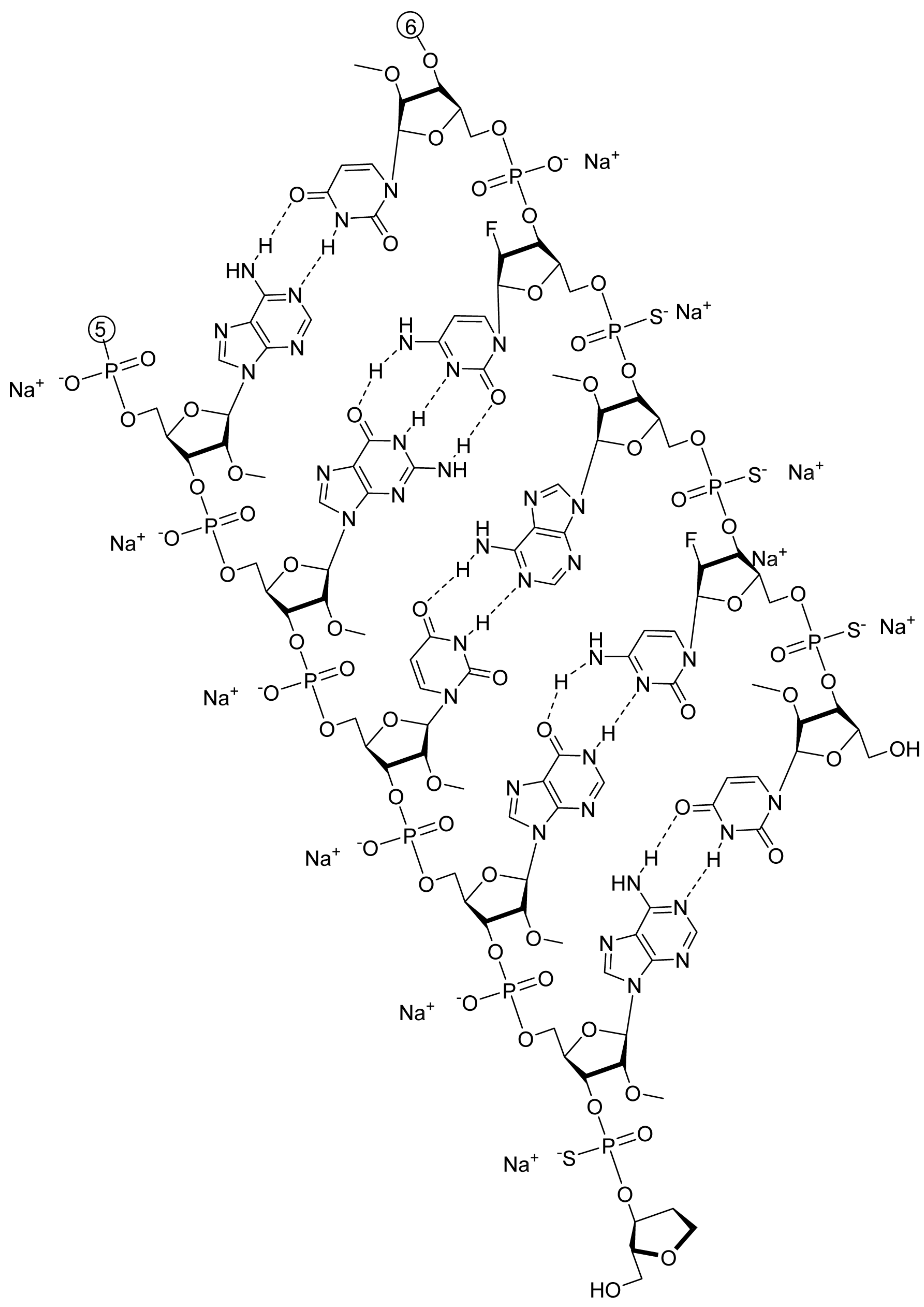
【圖2A】



【圖2B】



【圖2C】



【圖2D】

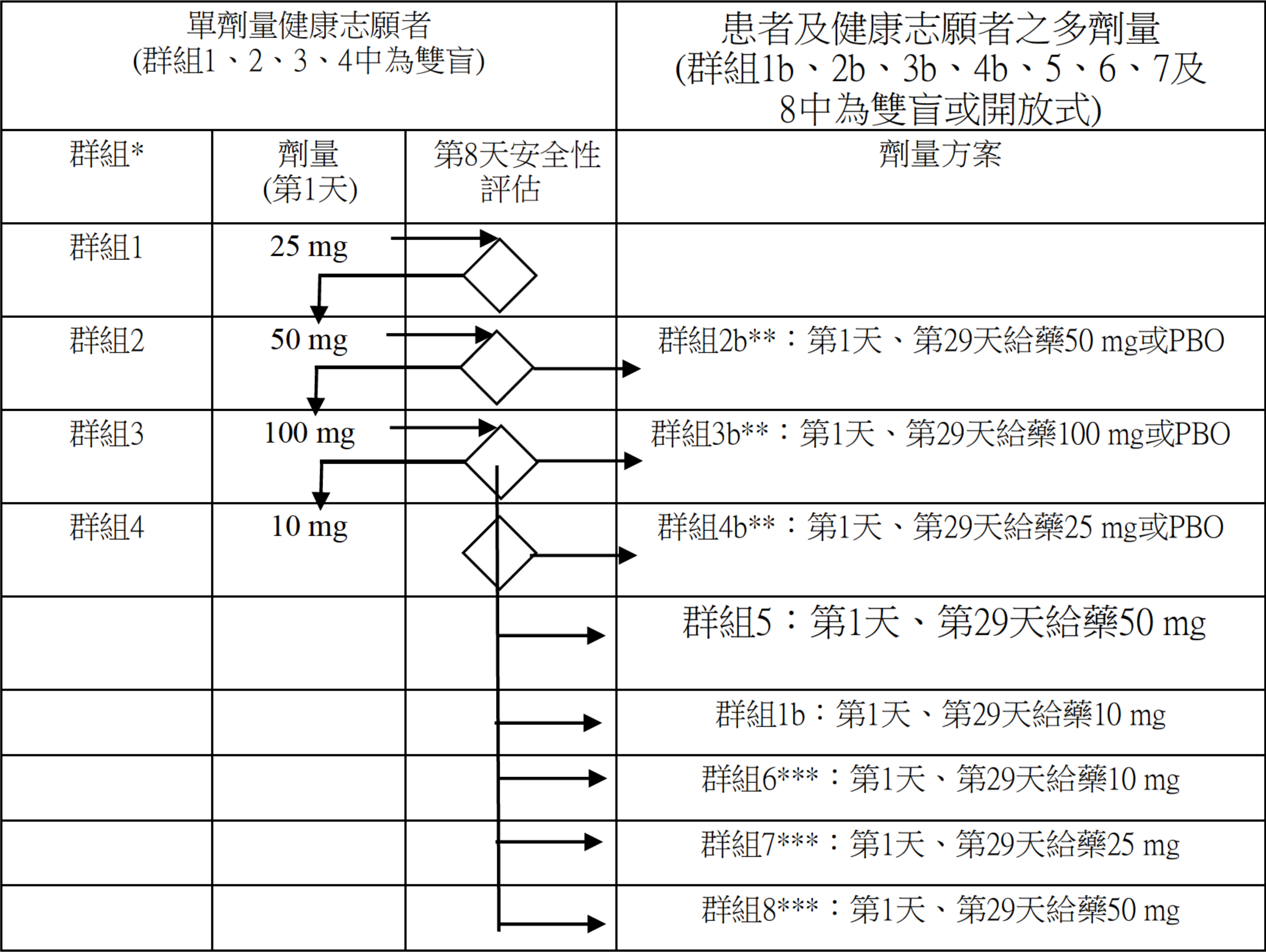
有義股 (5' → 3') (AM07748-SS)

AD05876

NAG37s	invAb	s	a	o	c	o	g	o	g	o	g	o	g	o	a	o	c	o	a	o	Gf	o	Uf	o	Af	o	u	o	u	o	c	o	u	o	c	o	a	o	g	o	u	o	i	o	a	s	invAb
			u	s	Gf	o	c	o	Cf	o	c	o	Cf	o	Uf	o	g	o	Uf	o	c	o	Af	o	u	o	a	o	a	o	g	o	a	o	Gf	o	u	o	Cf	s	a	S	u				

反義股 (3' ← 5') (AM06743-AS)

【圖3】



*群組1、2、3及4將使用警哨個體。

**在已藉由DSC評估群組1、2、3及4之所有累積安全性資料(包括至至少第8天者)之後，將發生群組2b、3b及4b中劑量遞增至下一最高劑量程度且進行多次給藥。

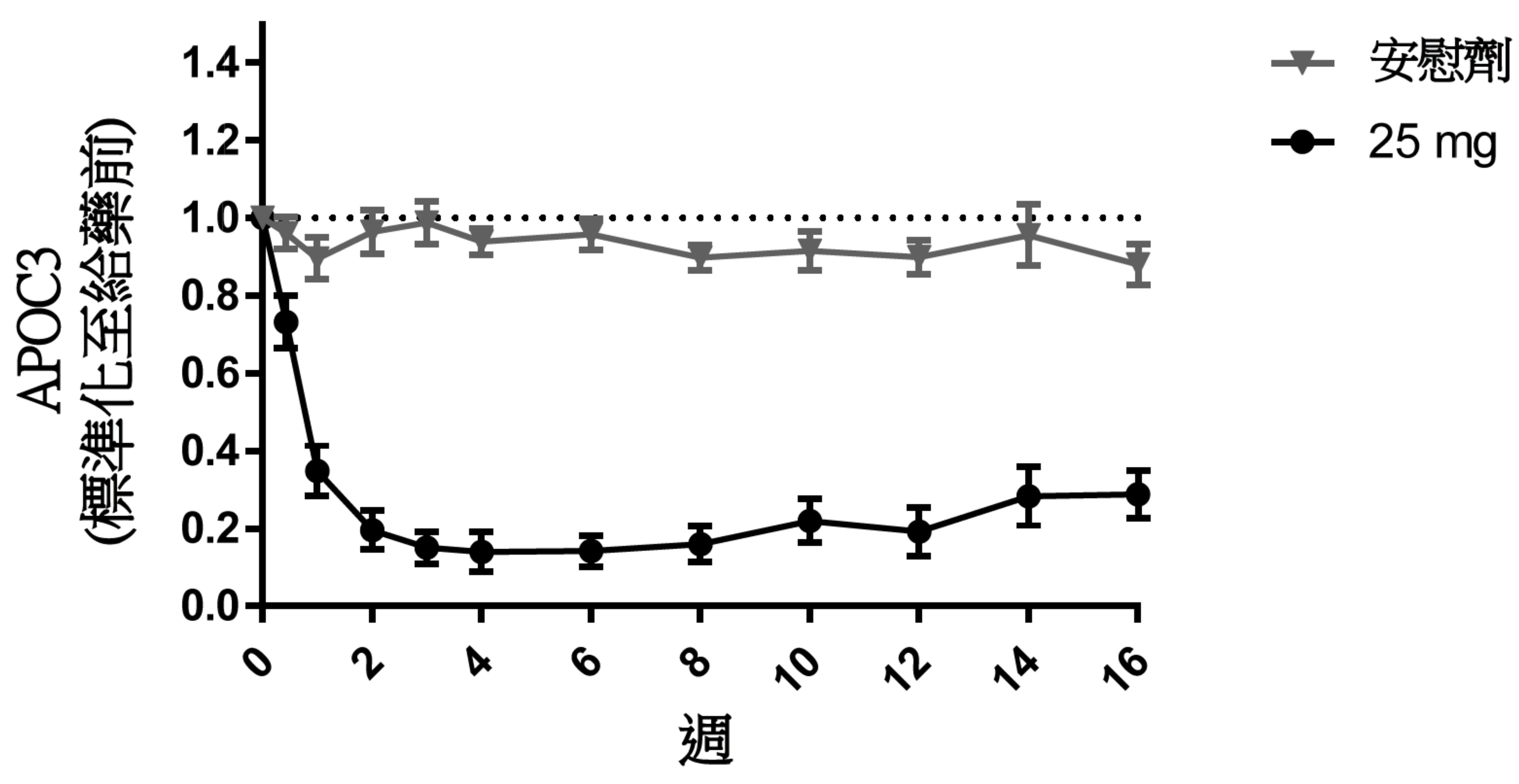
***群組1b、6、7、8可在EC批准後開放入選且可彼此及與其他群組平行地入選。此等群組不需要DSC投票即可開放。

【圖4】

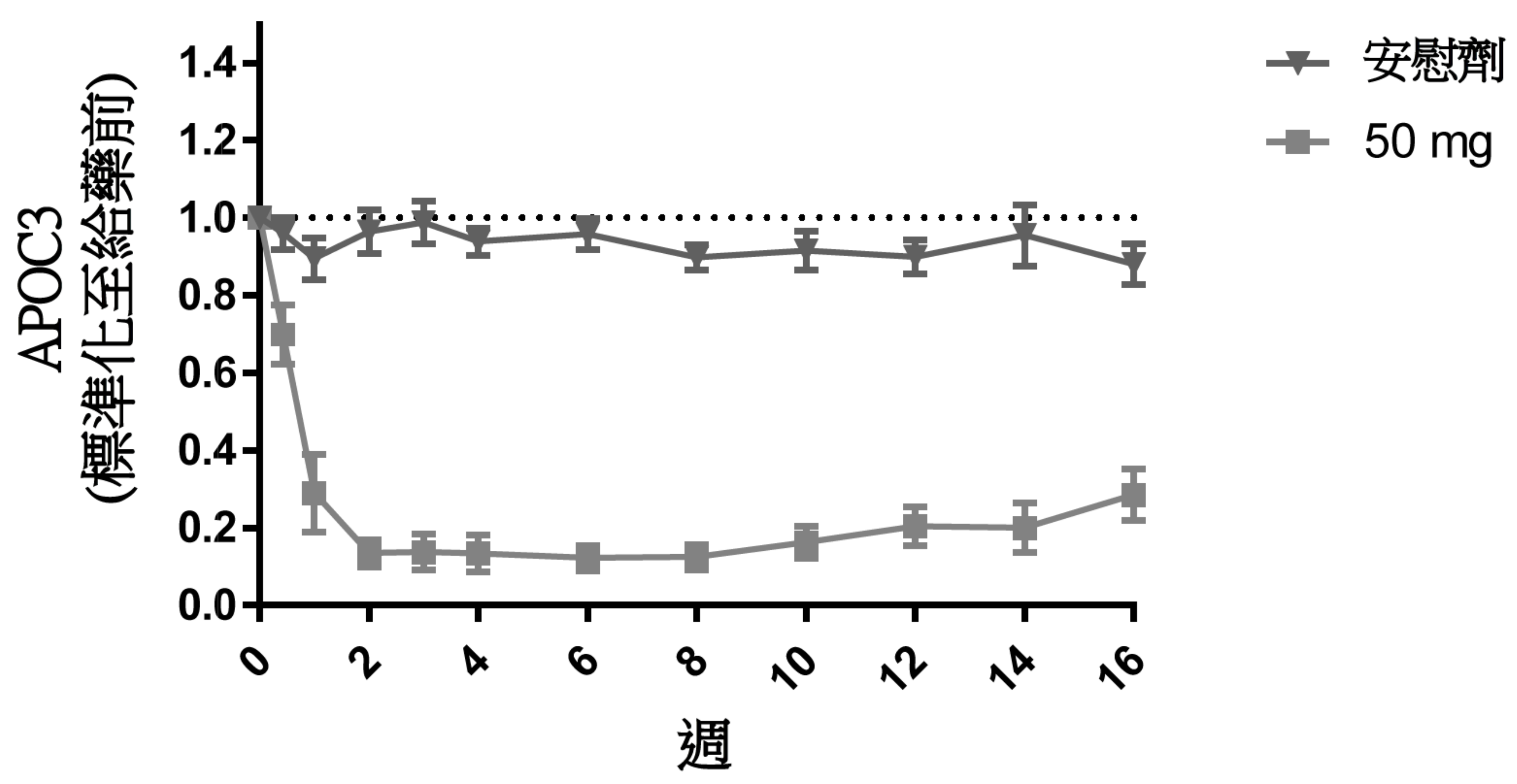
群組	群體	盲性	#個體	給藥時間表
1	NHVs TGs > 80 mg/dL (> 0.903 mmol/L)	雙盲	10位(6位活性物質: 4位 PBO)	25 mg，僅第1天
2	NHVs TGs > 80 mg/dL (> 0.903 mmol/L)	雙盲	10位(6位活性物質: 4位 PBO)	50 mg，僅第1天
3	NHVs TGs > 80 mg/dL (> 0.903 mmol/L)	雙盲	10位(6位活性物質: 4位 PBO)	100 mg，僅第1天
4	NHVs TGs > 80 mg/dL (>0.903 mmol/L)	雙盲	10位(6位活性物質: 4位 PBO)	10 mg，僅第1天
1b	篩選時TGs ≥ 500 mg/dL (≥ 5.65 mmol/L)及TGs為≥ 300 mg/dL (3.38 mmol/L)之病史	雙盲	5位(4位活性物質: 1位 PBO)	10 mg，第1天、第29天
2b	篩選時TGs ≥ 500 mg/dL (≥ 5.65 mmol/L)及TGs為≥ 300 mg/dL (3.38 mmol/L)之病史	雙盲	5位(4位活性物質: 1位 PBO)	50 mg，第1天、第29天
3b	篩選時TGs ≥ 500 mg/dL (≥ 5.65 mmol/L)及TGs為≥ 300 mg/dL (3.38 mmol/L)之病史	雙盲	5位(4位活性物質: 1位 PBO)	100 mg，第1天、第29天
4b	篩選時TGs ≥ 500 mg/dL (≥ 5.65 mmol/L)及TGs為≥ 300 mg/dL (3.38 mmol/L)之病史	雙盲	5位(4位活性物質: 1位 PBO)	25 mg，第1天、第29天
5	FCS	開放式	≤8位活性物質	50 mg，第1天、第29天
6	篩選時NHVs TGs > 80 mg/dL (> 0.903 mmol/L)	開放式	4位活性物質	10 mg，第1天、第29天
7	篩選時NHVs TGs > 80 mg/dL (> 0.903 mmol/L)	開放式	4位活性物質	25 mg，第1天、第29天
8	篩選時NHVs TGs > 80 mg/dL (> 0.903 mmol/L)	開放式	4位活性物質	50 mg，第1天、第29天

該研究中可入選總共至多80位個體(不包括替代者)。

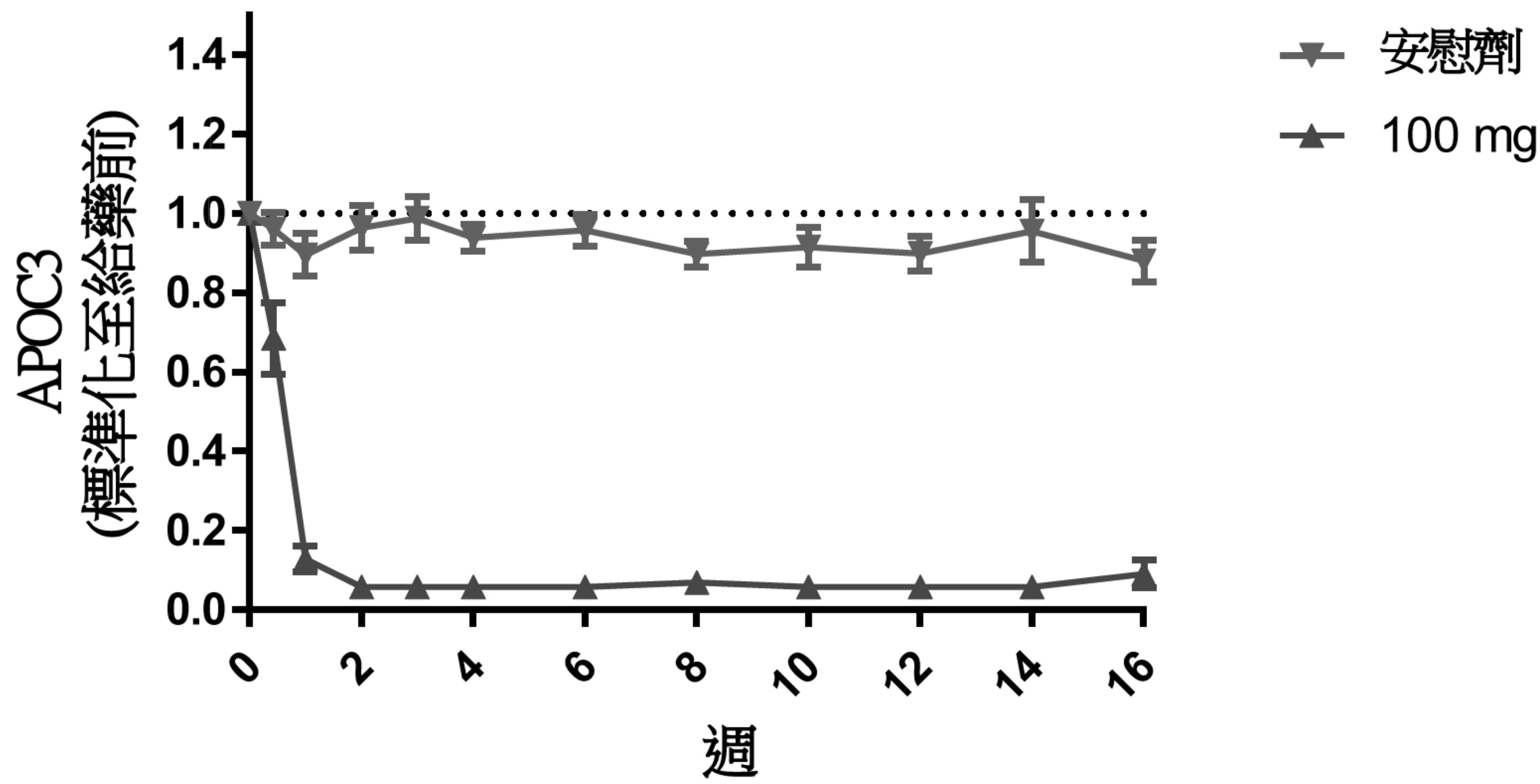
【圖5】



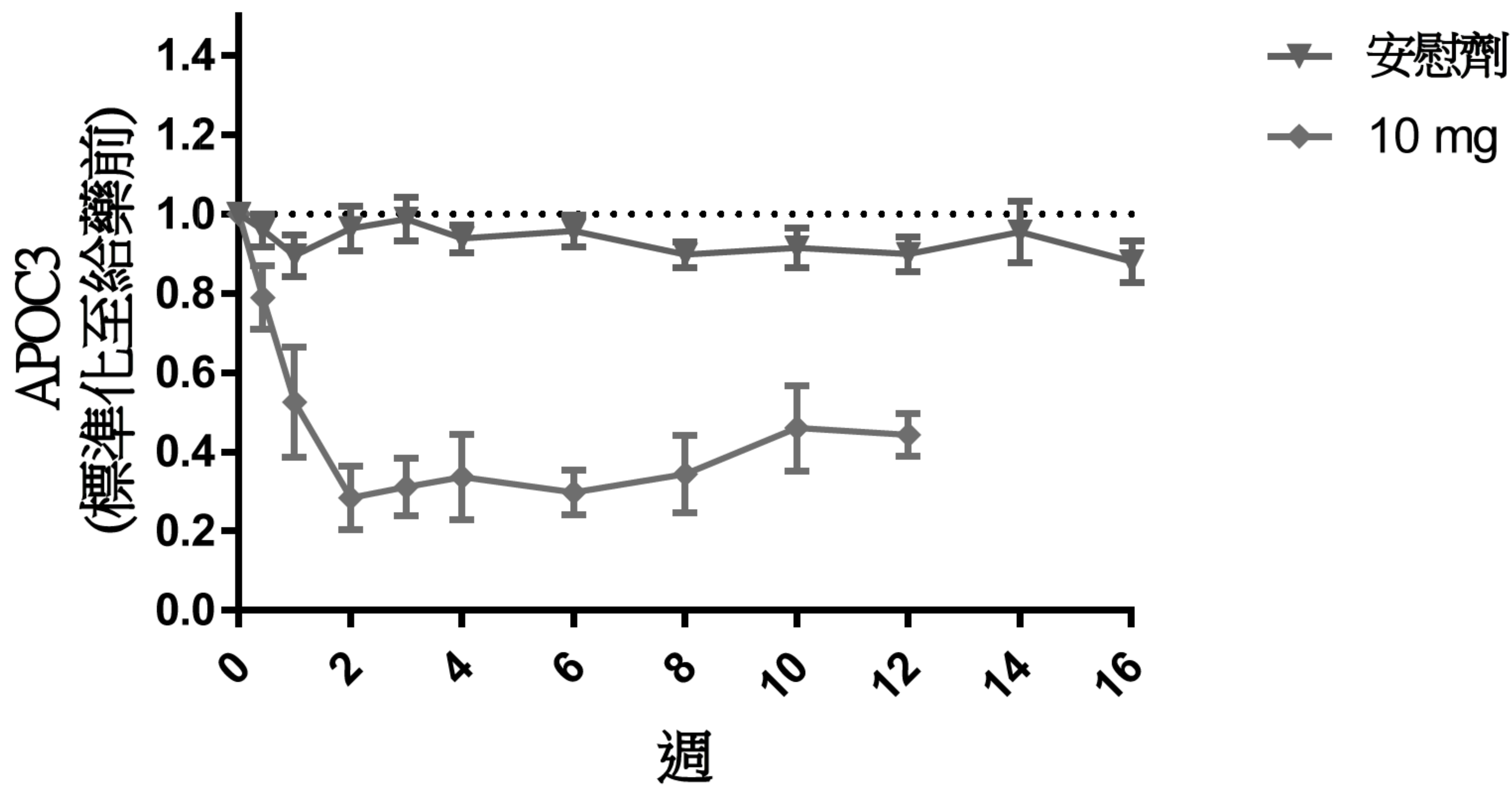
【圖6】



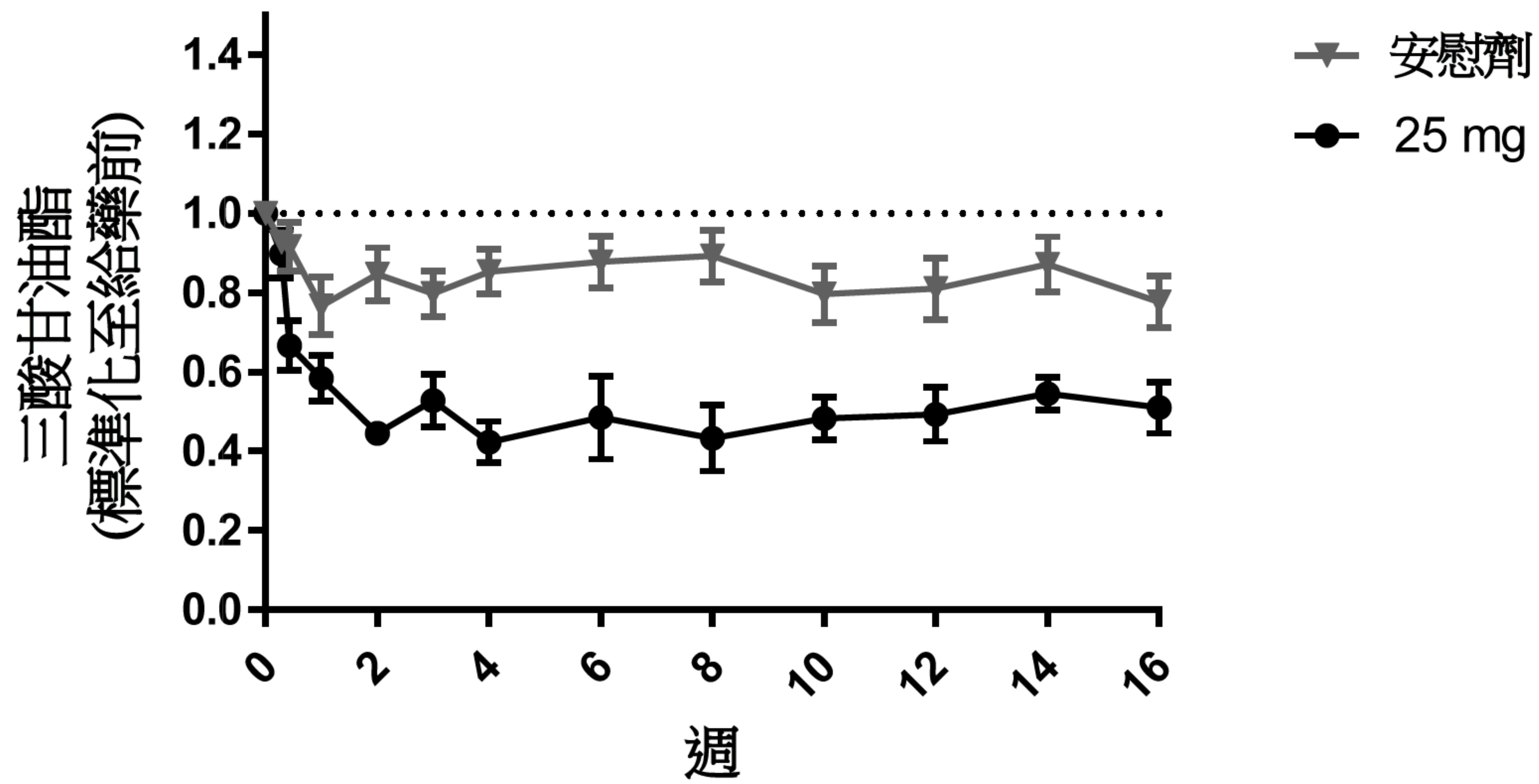
【圖7】



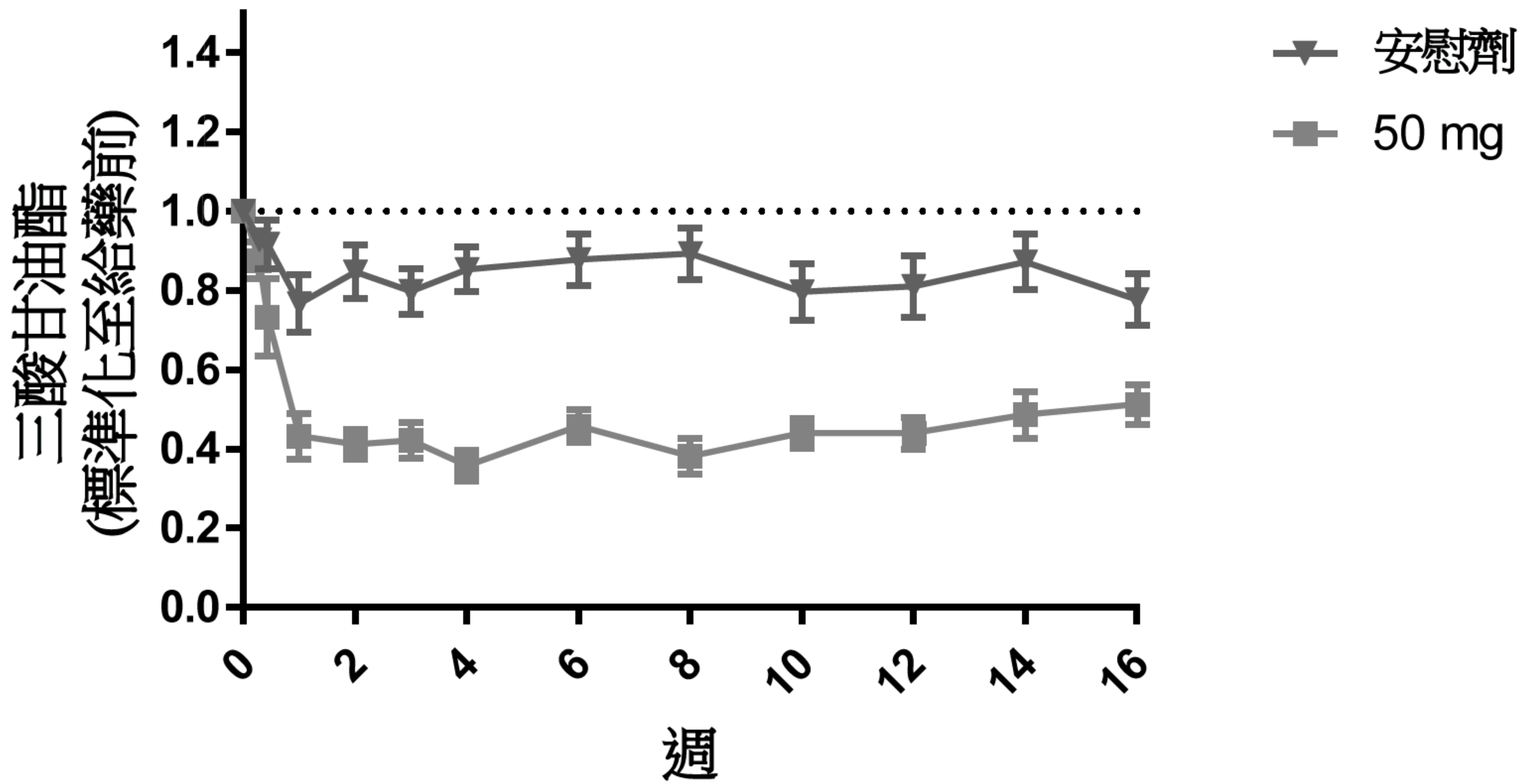
【圖8】



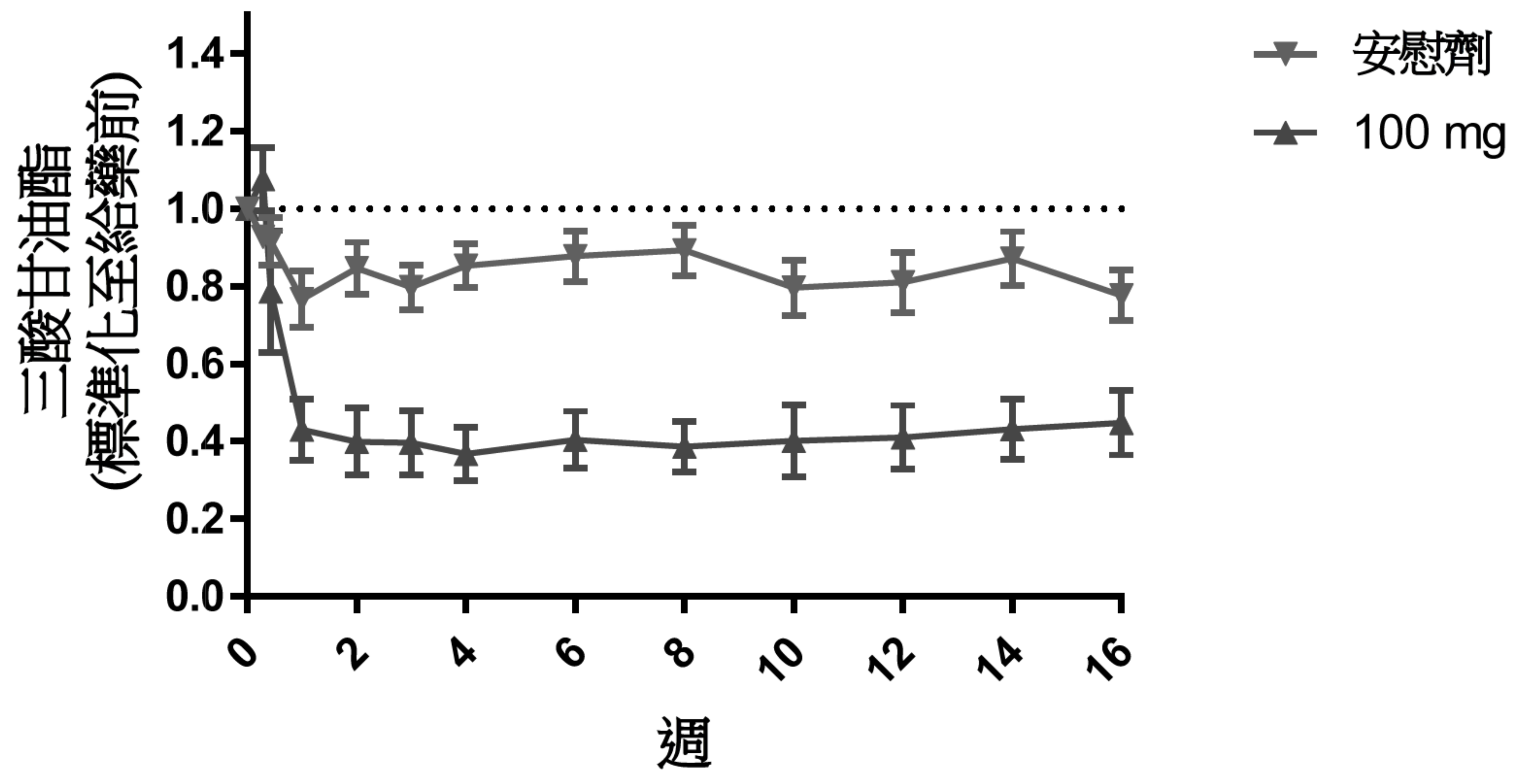
【圖9】



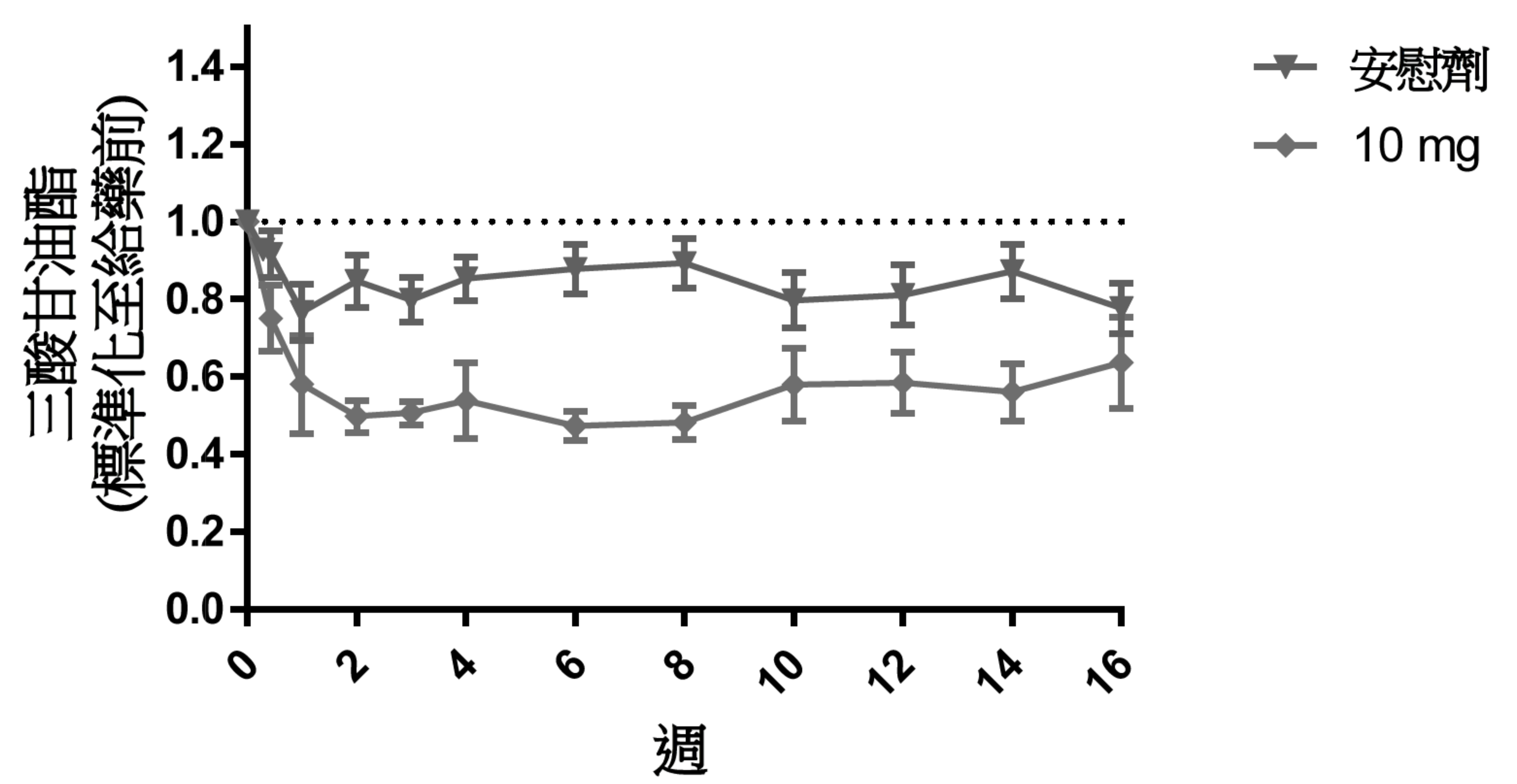
【圖10】



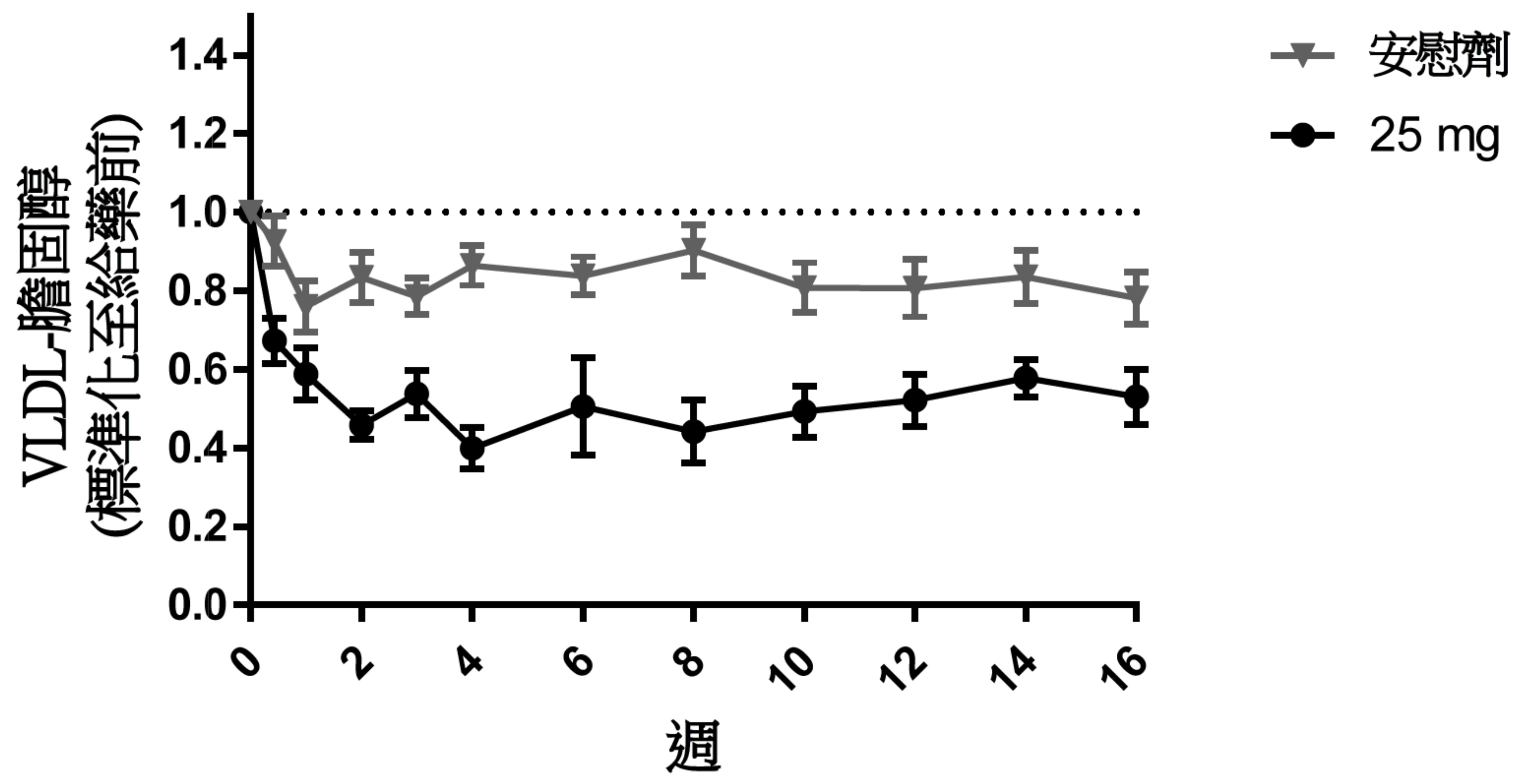
【圖11】



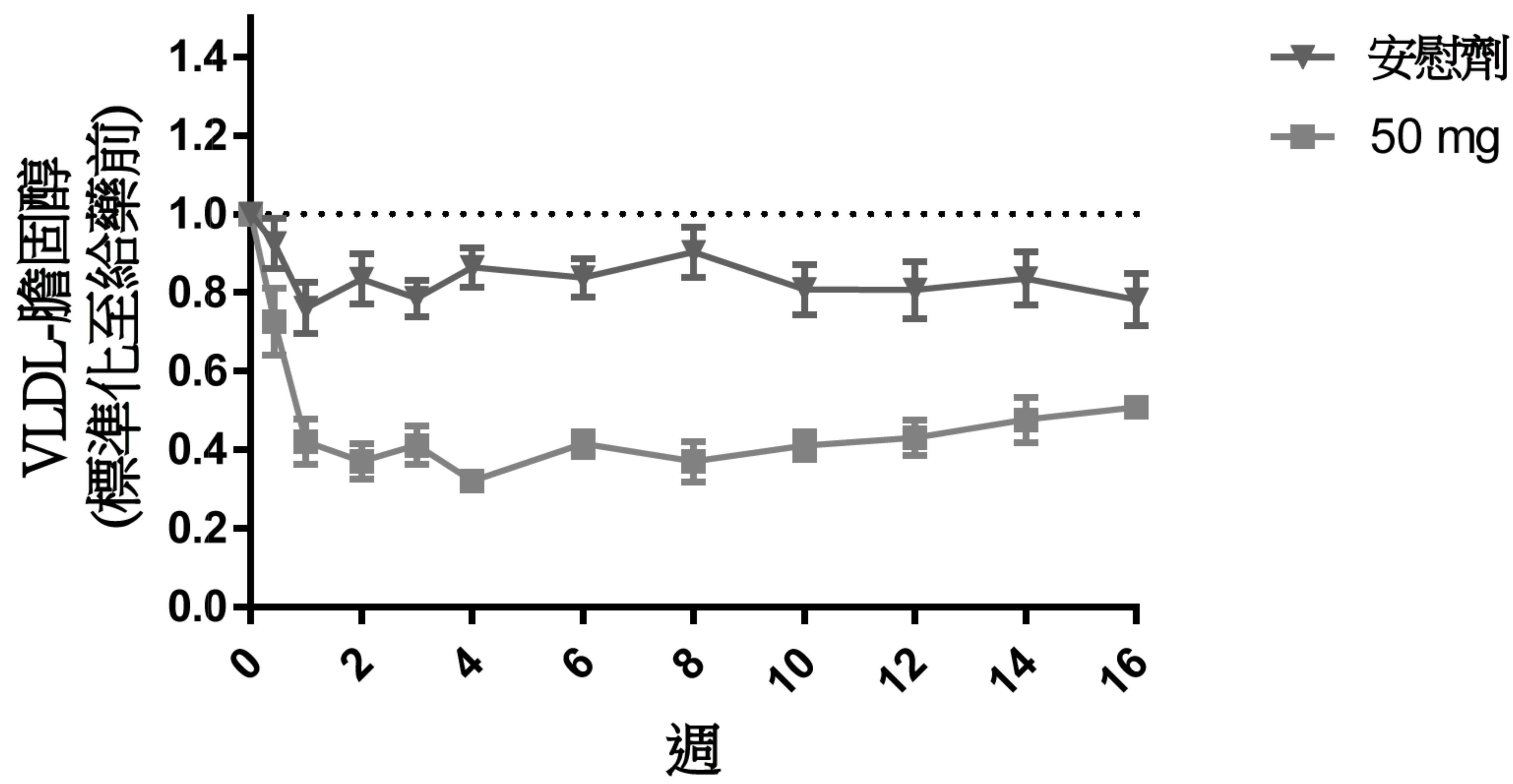
【圖12】



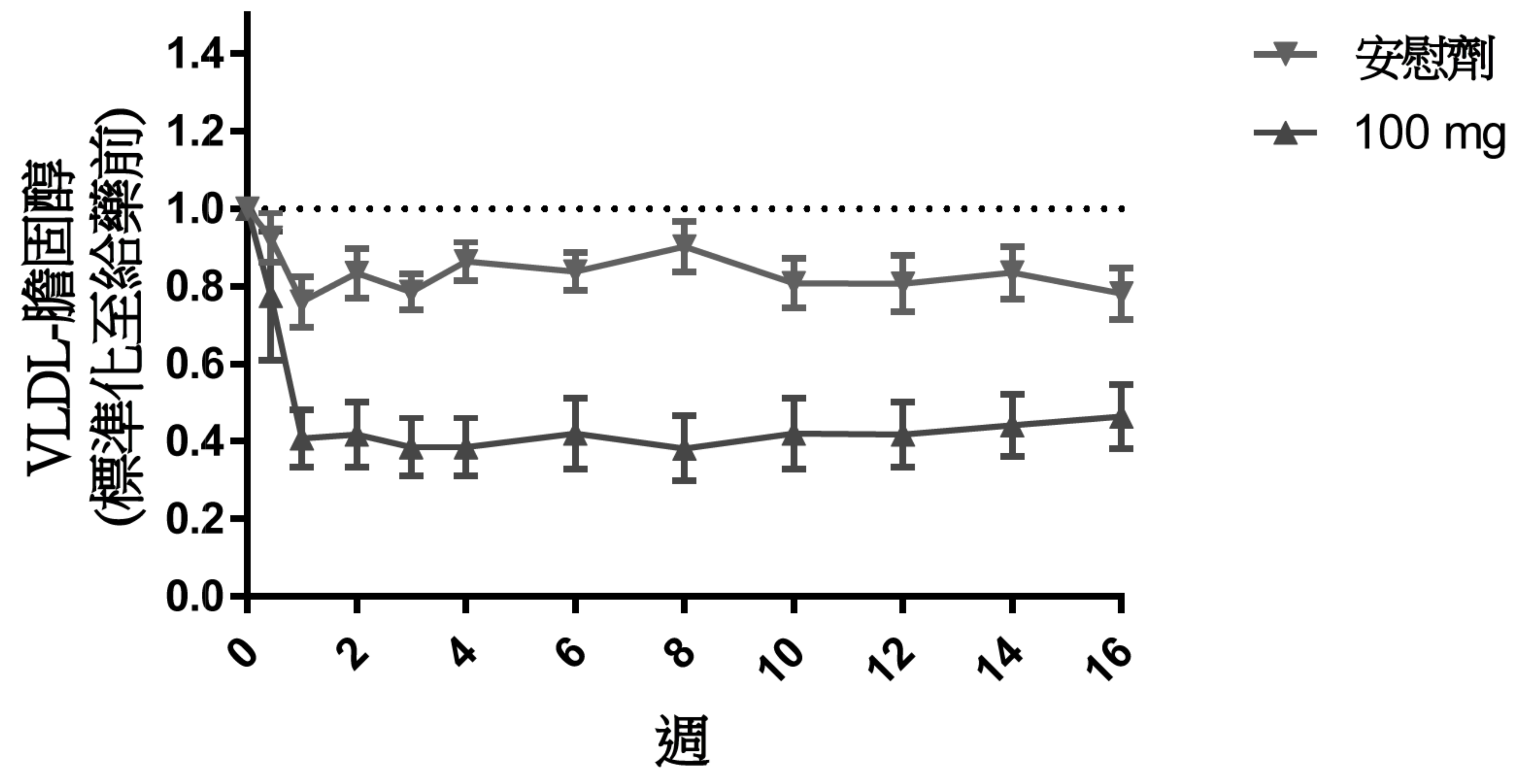
【圖13】



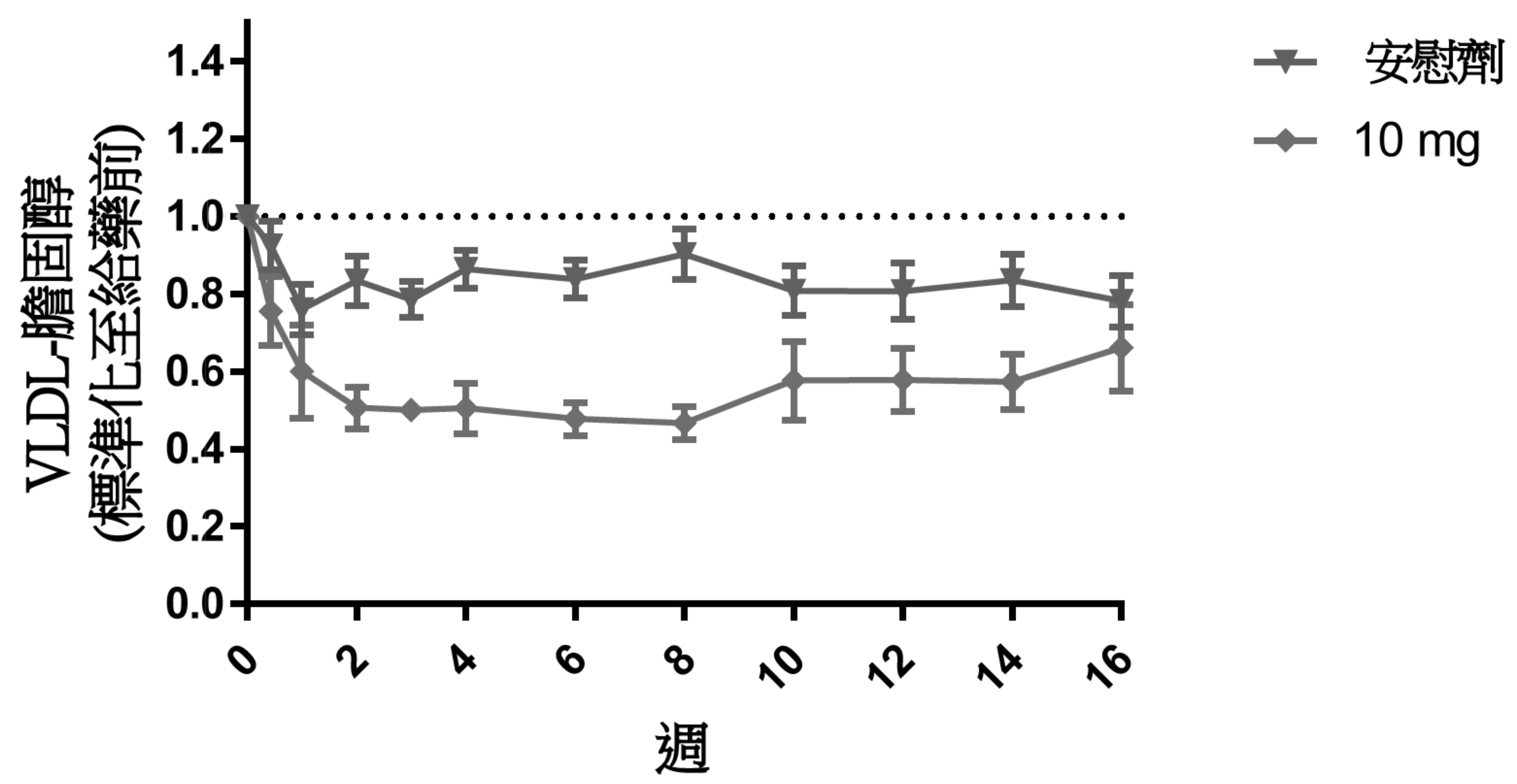
【圖14】



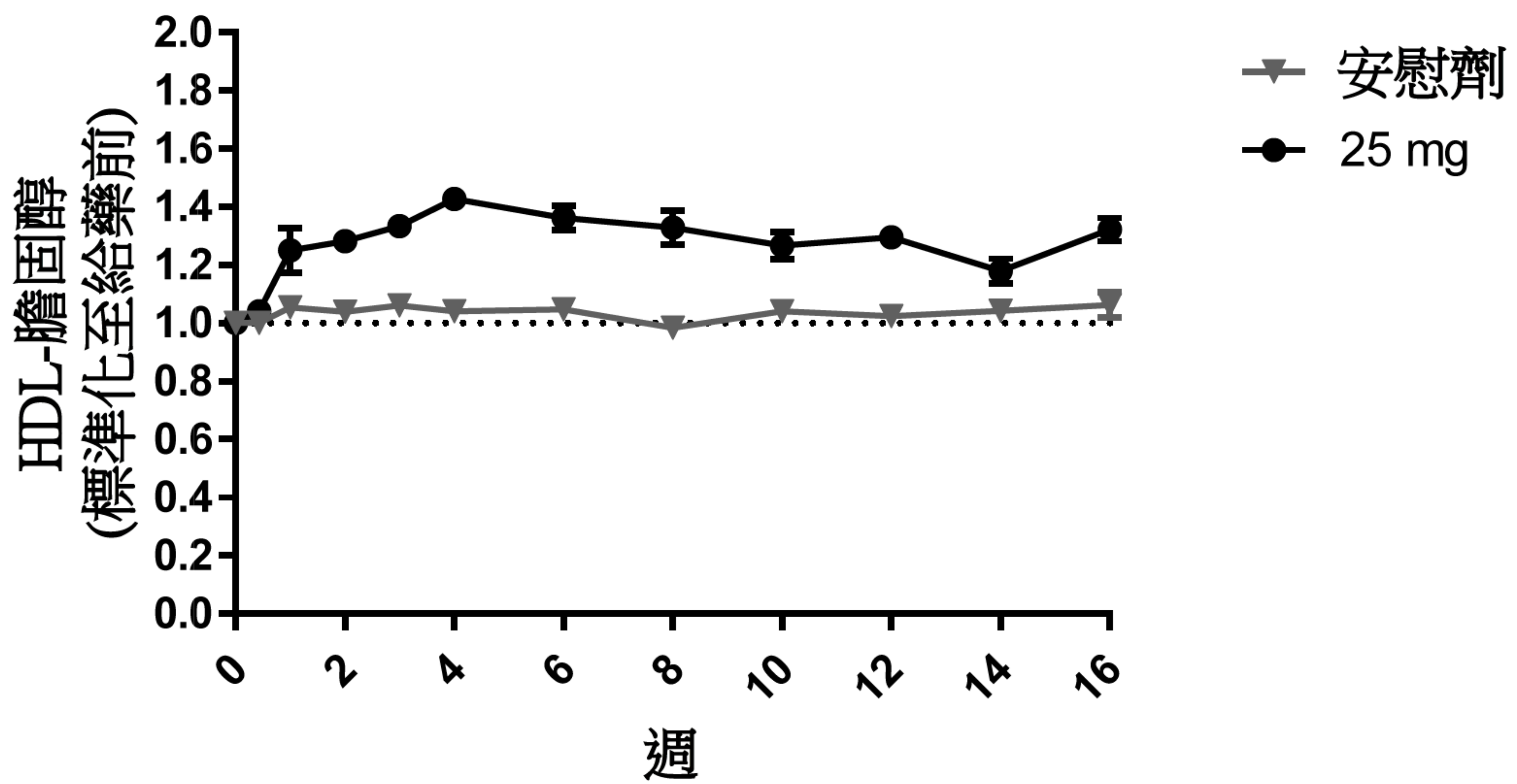
【圖15】



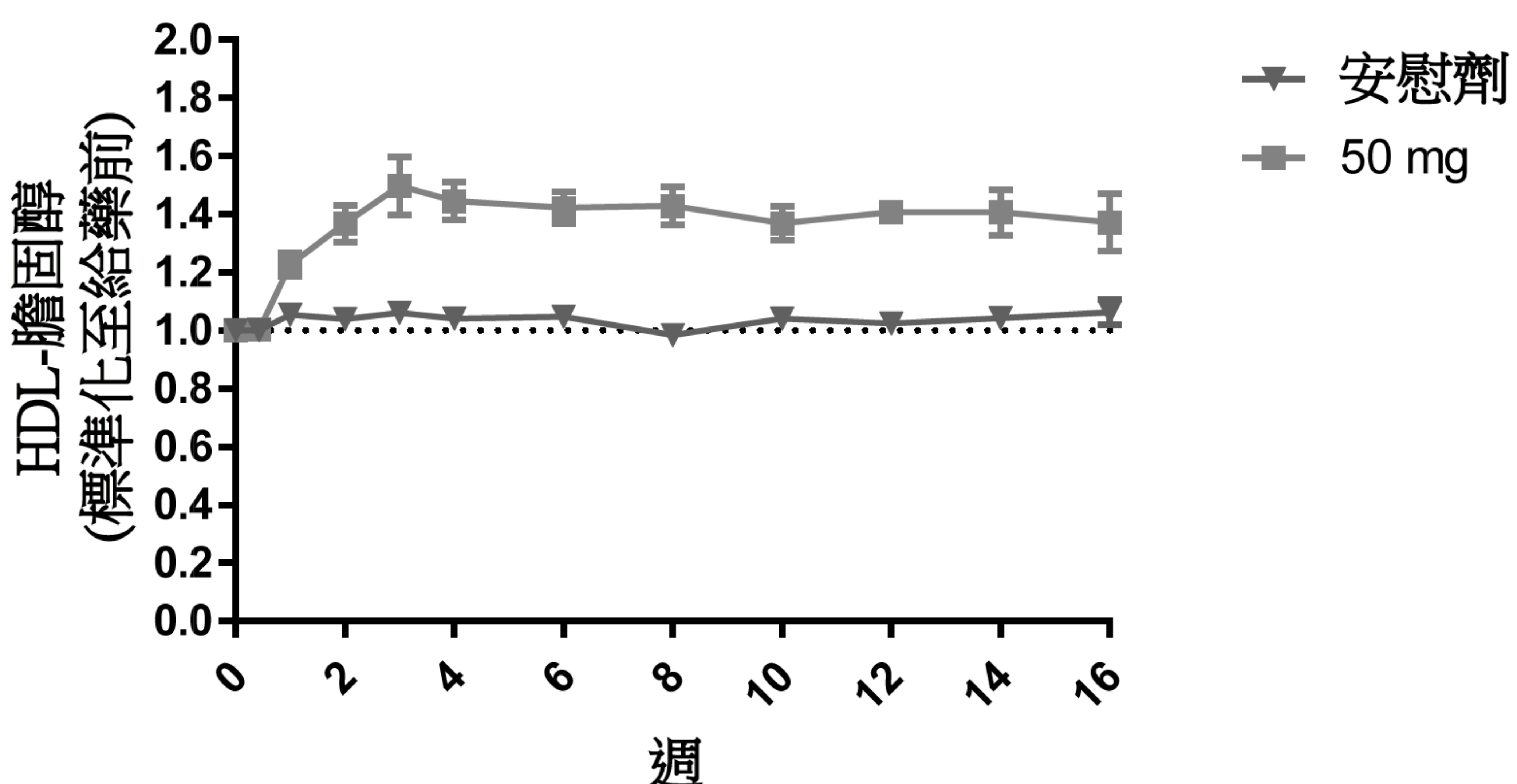
【圖16】



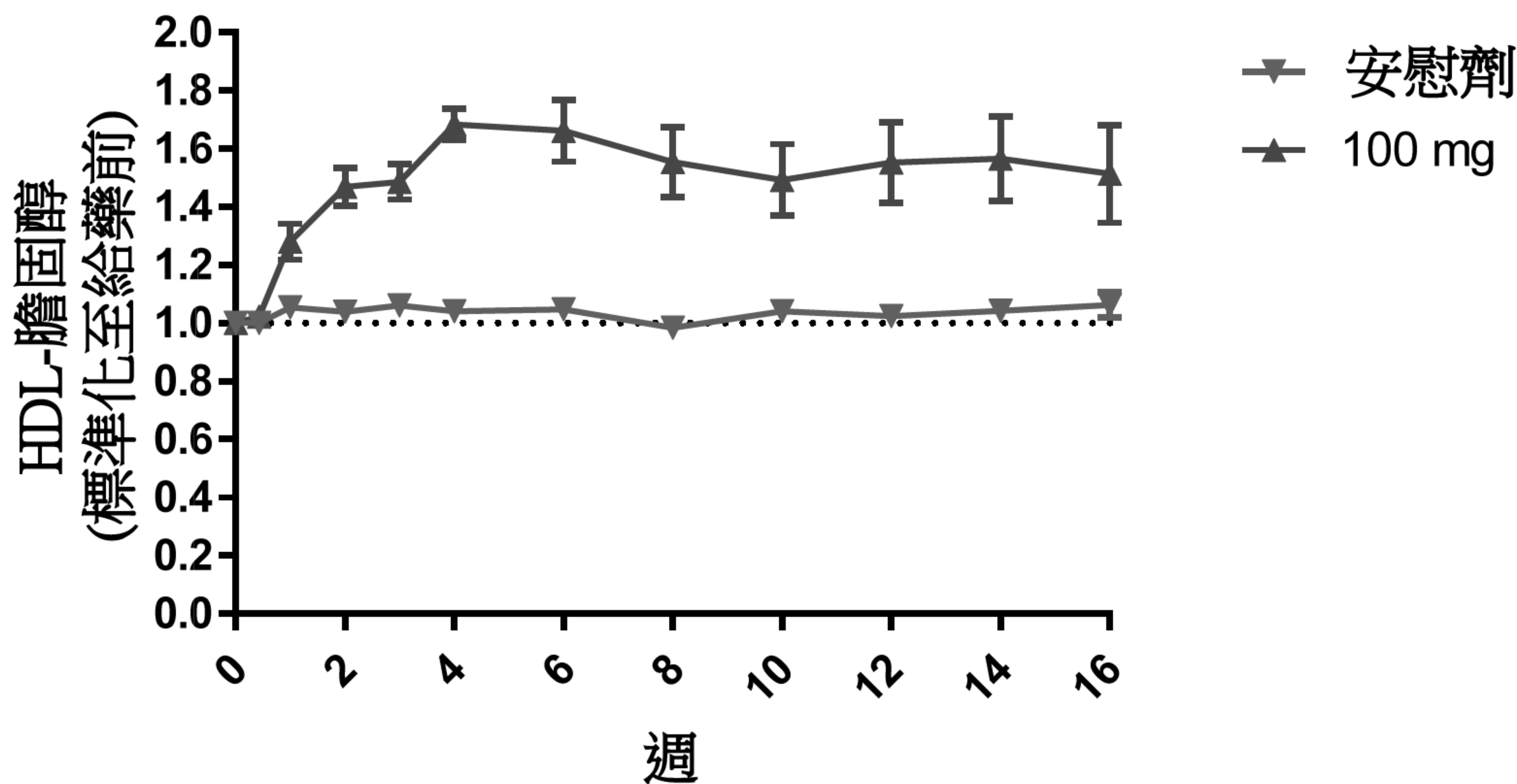
【圖17】



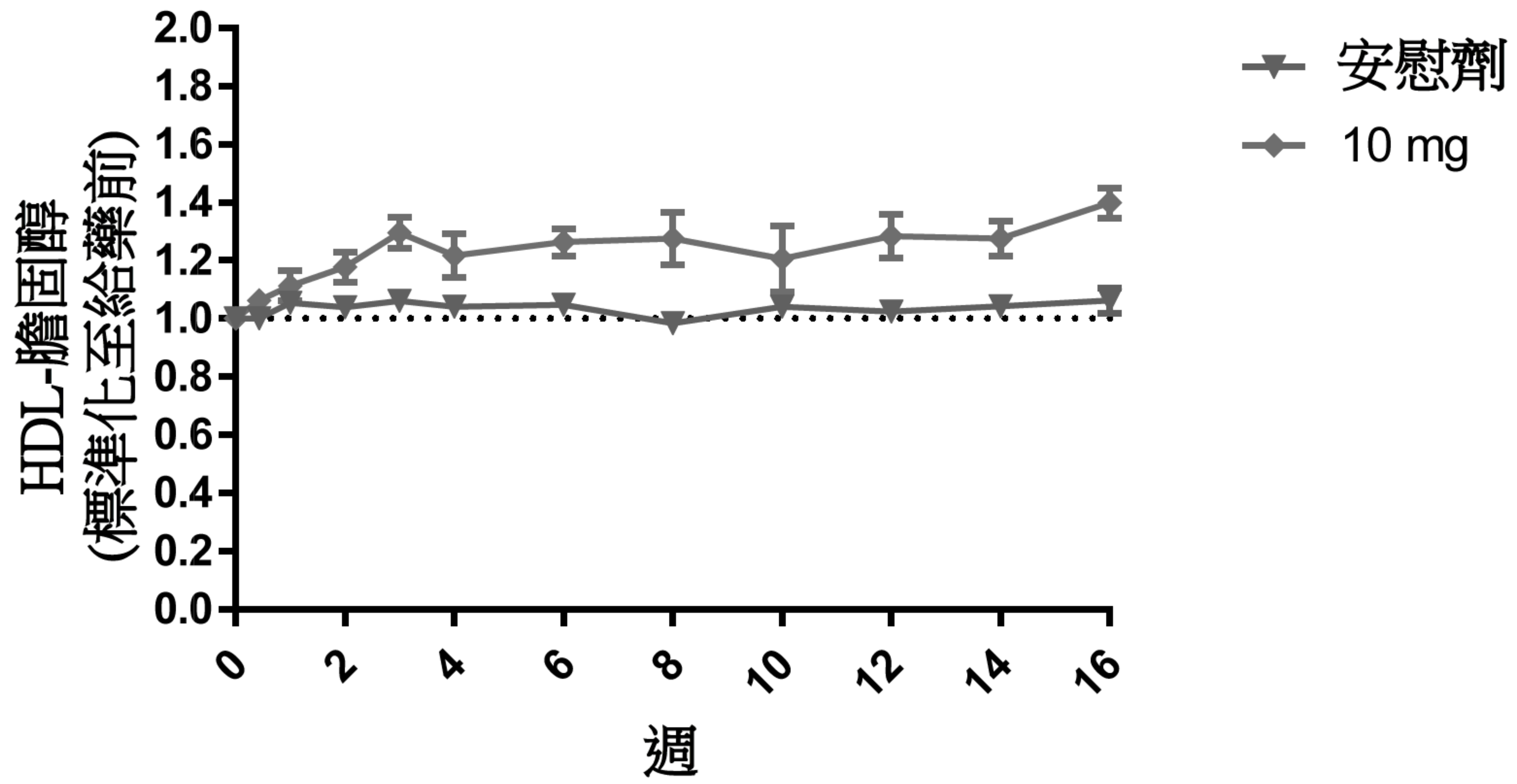
【圖18】



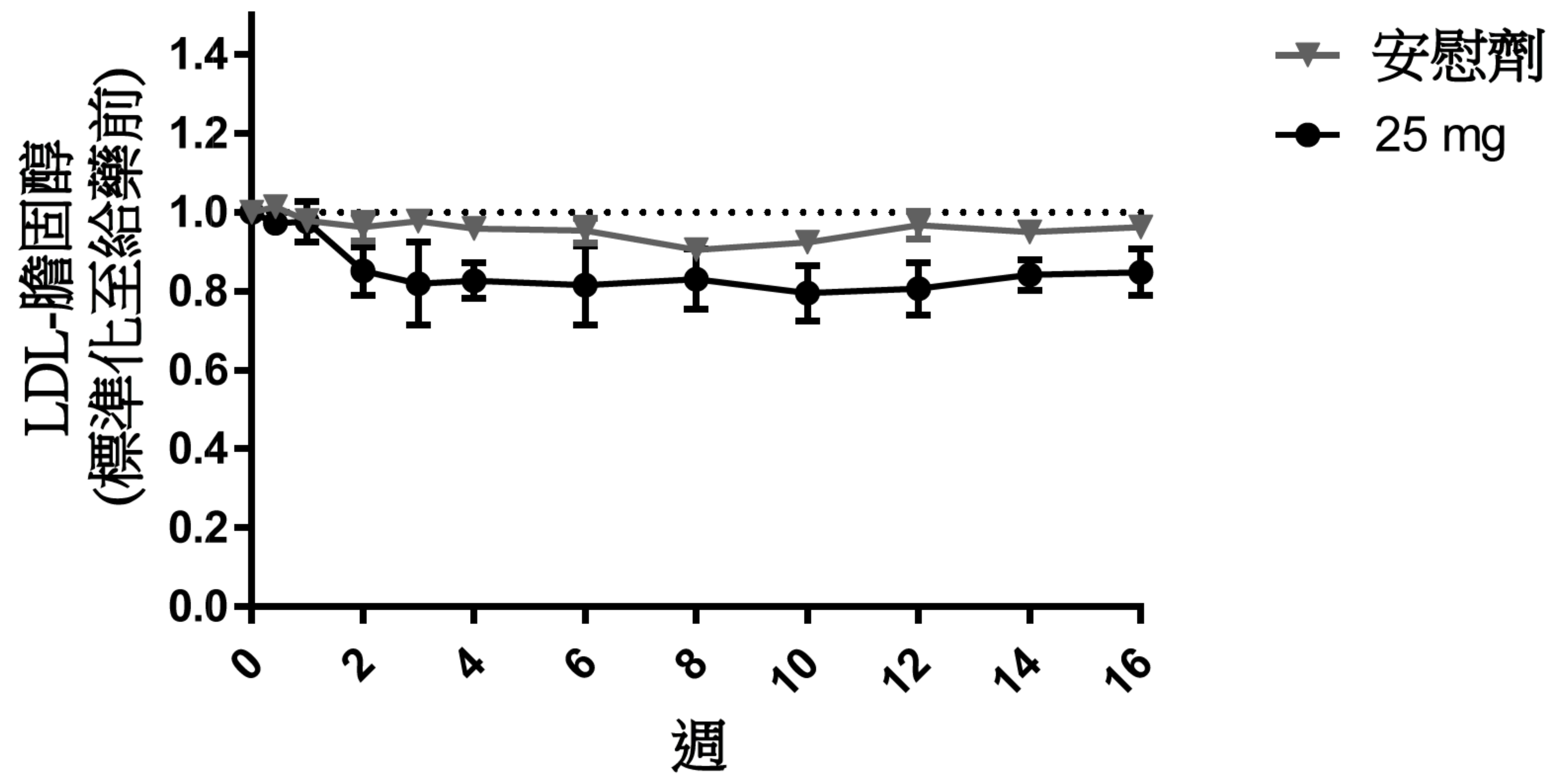
【圖19】



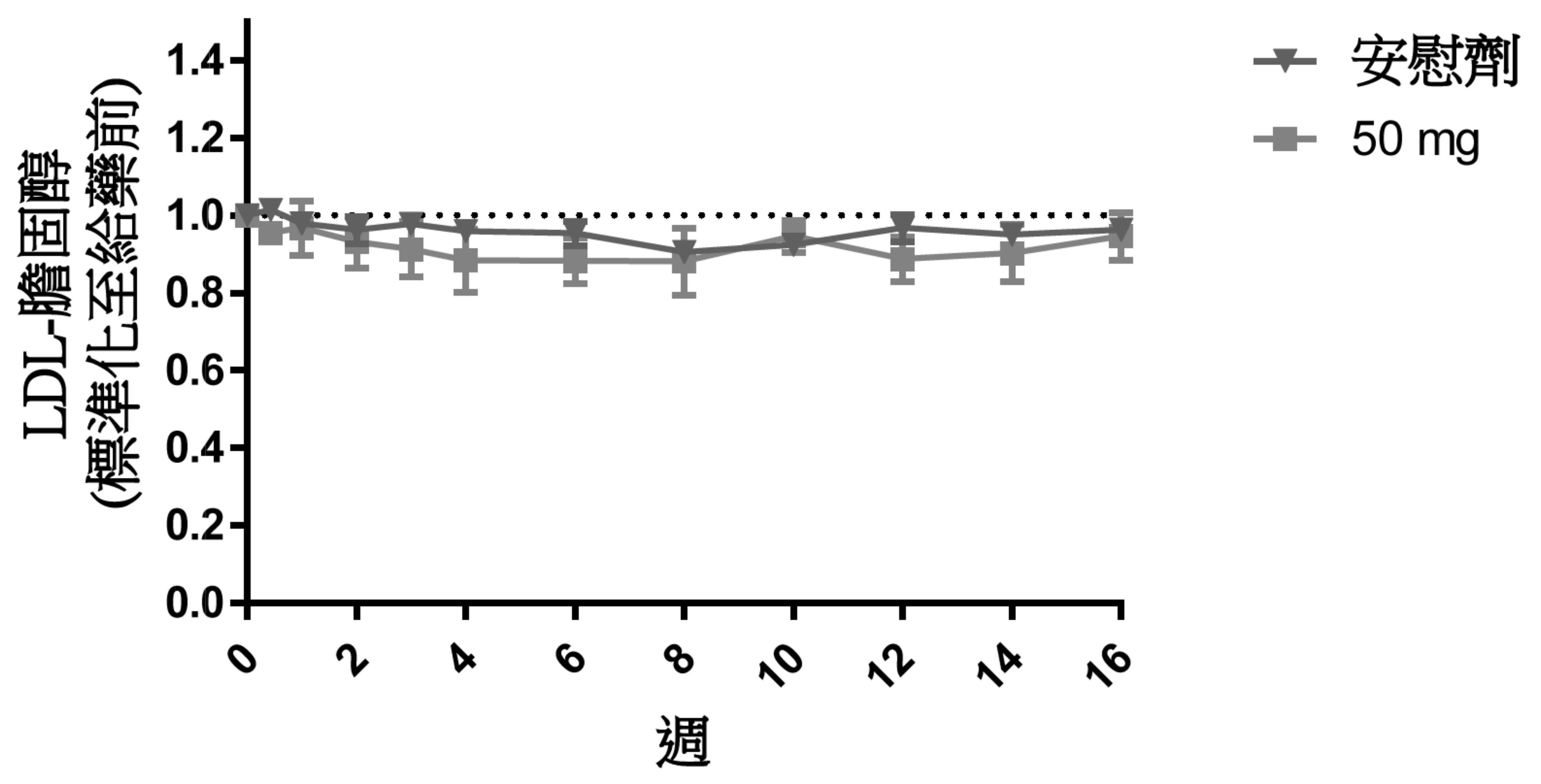
【圖20】



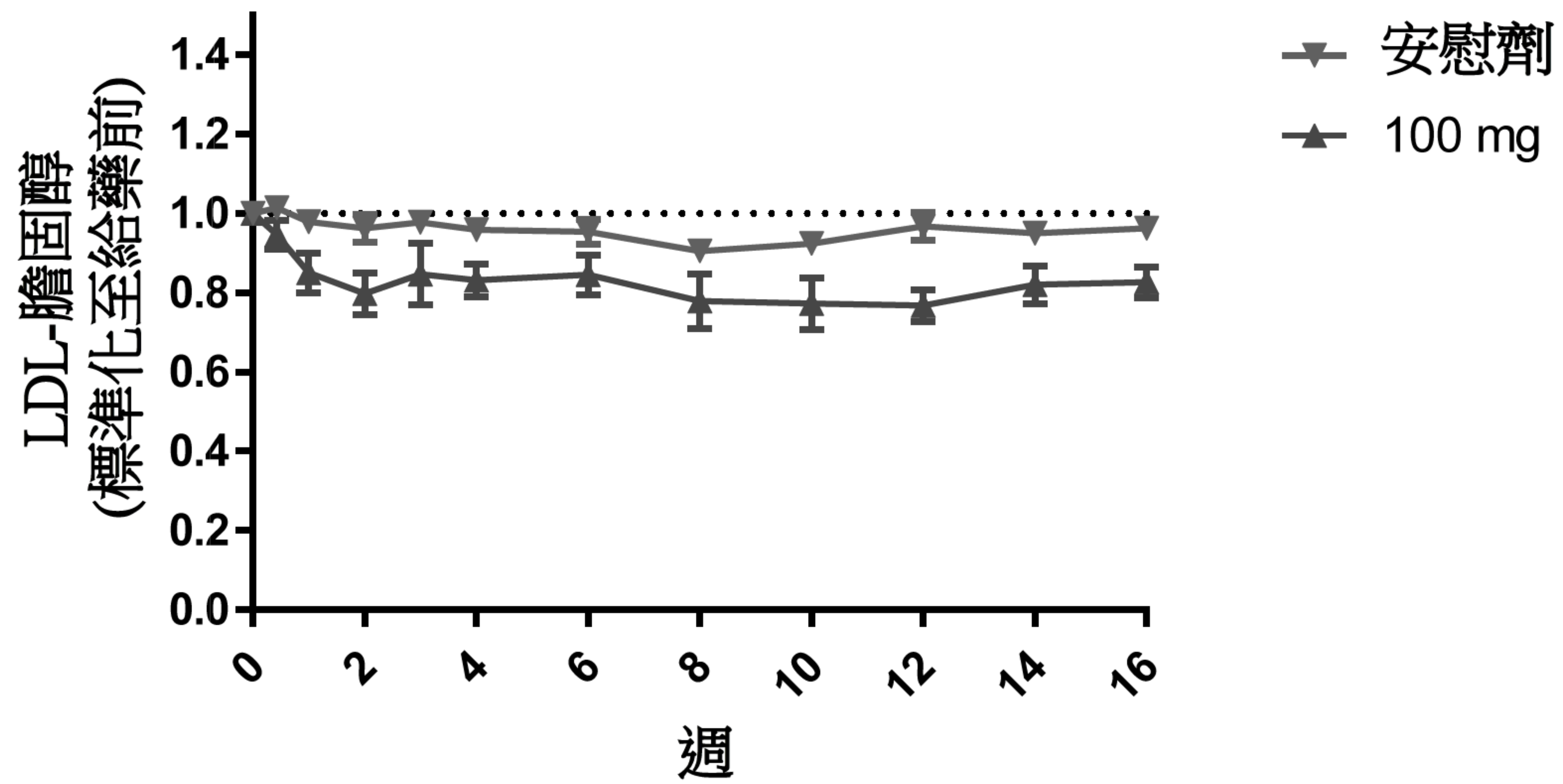
【圖21】



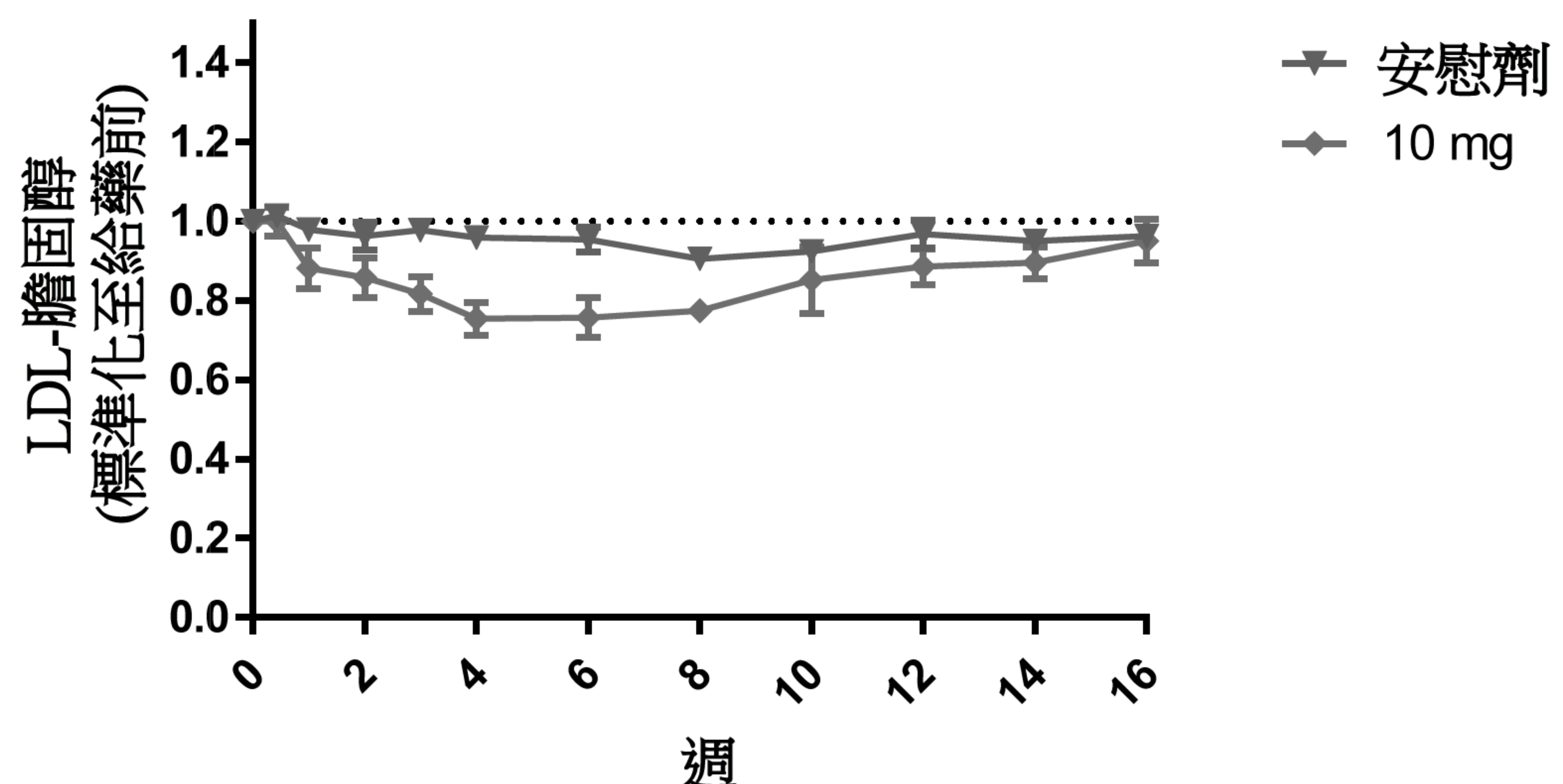
【圖22】



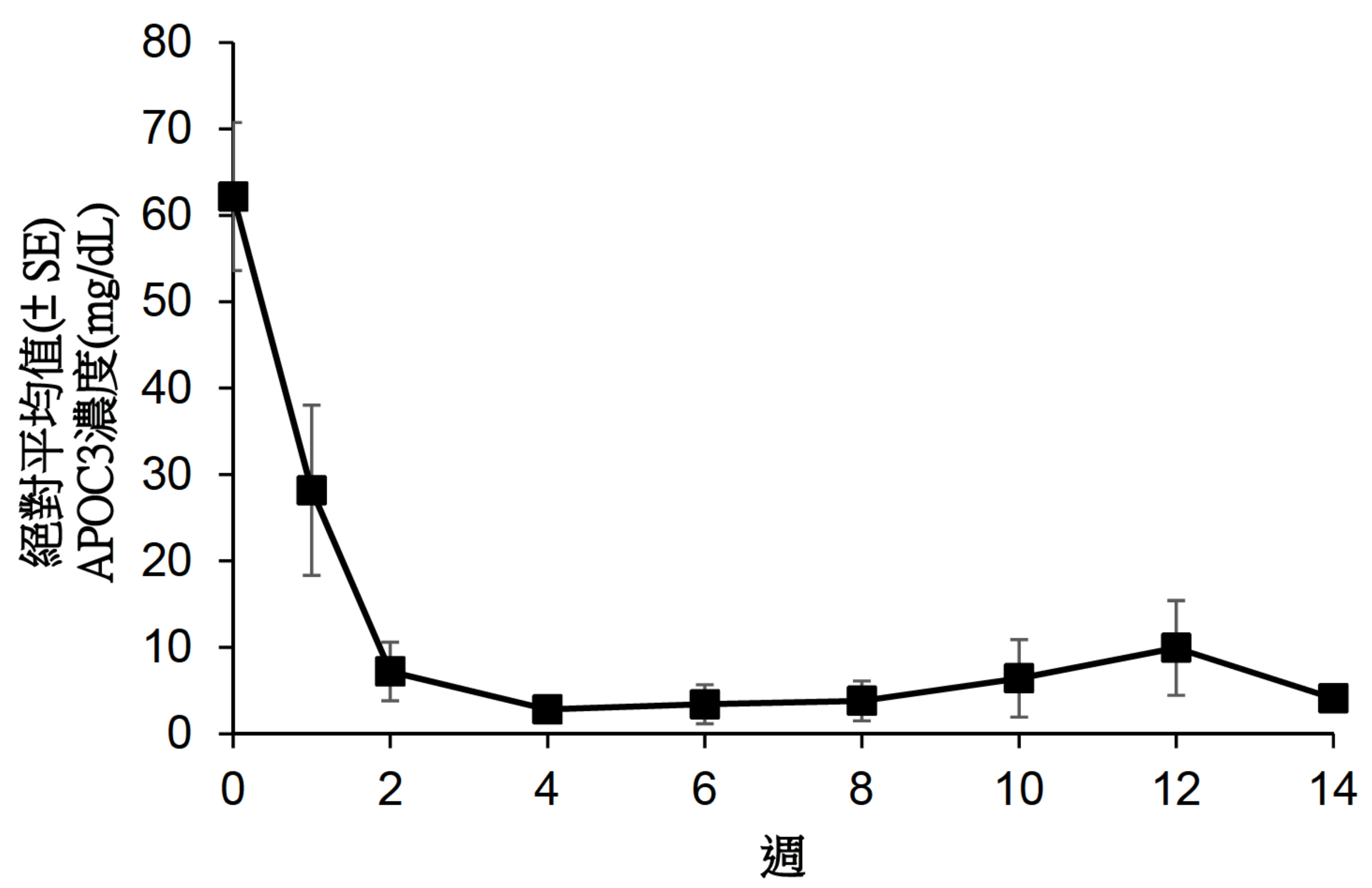
【圖23】



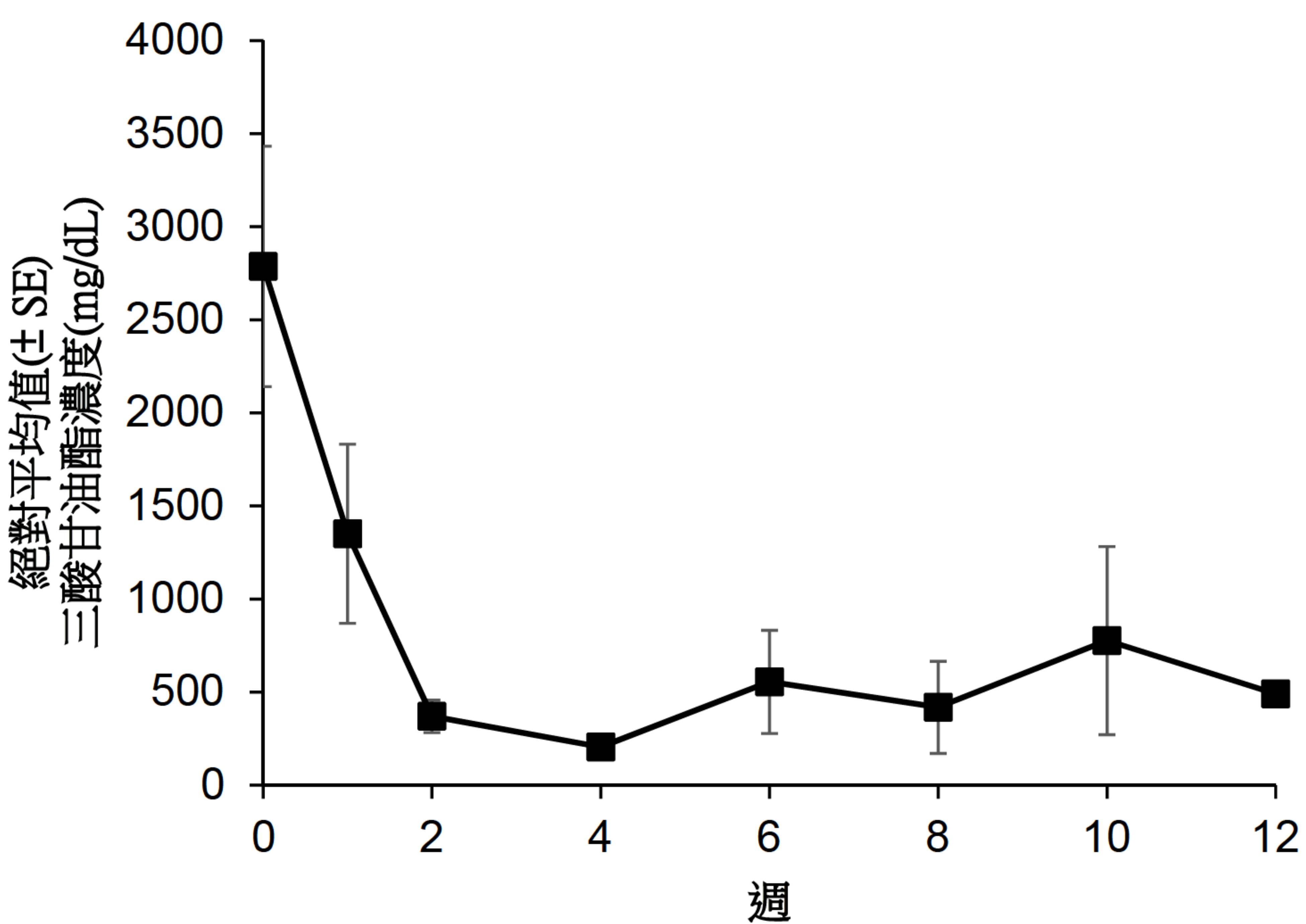
【圖24】



【圖25】



【圖26】



【圖27】