



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0044551
(43) 공개일자 2022년04월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 48/00 (2006.01) A61K 31/713 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)
C12N 15/113 (2010.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 48/00 (2013.01)
A61K 31/713 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7007372
- (22) 출원일자(국제) 2022년08월04일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년03월04일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2020/044879
- (87) 국제공개번호 WO 2021/026150
국제공개일자 2021년02월11일
- (30) 우선권주장
62/883,046 2019년08월05일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (71) 출원인
애로우헤드 파마슈티컬스 인코포레이티드
미국 91105 캘리포니아주 파사데나 스위트 700 이
스트 콜로라도 불러버드 177
- (72) 발명자
기븐, 브루스, 디.
미국 29492 사우스 캐롤라이나주 찰스턴 이태카우
크릭 스트리트 151
해밀턴, 제임스, 씨.
미국 91105 캘리포니아주 파사데나 스위트 700 이
스트 콜로라도 불러버드 177 애로우헤드 파마슈티
컬스 인코포레이티드
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이상남

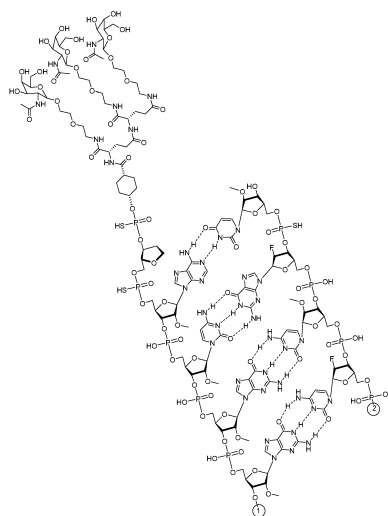
전체 청구항 수 : 총 102 항

(54) 발명의 명칭 APOC3-관련 질환 및 장애의 치료 방법

(57) 요약

APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물을 사용하여 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3 유전자 발현의 감소에 의해 부분적으로 매개될 수 있는 질환 및 장애를 치료하는 방법이 기재되어 있다. APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 개시된 제약 조성물은 본원에 개시된 방법에 따라 이를 필요로 하는 인간 대상체에게 투여될 때 상승된 트리글리세리드 (TG) 수준과 연관된 질환 및 장애, 예컨대 가족성 킬로미크론혈증 증후군 (PCS), 고트리글리세리드혈증, 비만, 이상지질혈증, 비알콜성 지방간염, 비알콜성 지방간 질환, 고지혈증, 비정상적인 지질 및/또는 콜레스테롤 대사, 죽상경화증, 심혈관 질환, 관상동맥 질환, 고트리글리세리드혈증 유도 췌장염, 대사 증후군, II형 당뇨병, 킬로미크론혈증, 다인성 킬로미크론혈증, 또는 가족성 부분 지방이영양증을 포함한 지방이영양증 증후군을 치료한다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61K 9/0021 (2013.01)

A61P 3/06 (2018.01)

C12N 15/113 (2013.01)

C12N 2310/14 (2013.01)

C12N 2310/315 (2013.01)

C12N 2310/317 (2013.01)

C12N 2310/332 (2013.01)

C12N 2310/351 (2013.01)

C12N 2320/35 (2013.01)

(72) 발명자

멜퀴스트, 스테이시

미국 91105 캘리포니아주 파사데나 스위트 700 이
스트 콜로라도 불러버드 177 애로우헤드 파마슈티
컬스 인코포레이티드

리, 켄

미국 07090 뉴저지주 웨스트필드 해튼 드라이브 6

주, 뤼

미국 92130 캘리포니아주 샌 디에고 카멜 크릭 로
드 11784 아파트먼트 204

페이, 타오

미국 53719 위스콘신주 매디슨 로자 로드 502
에스. 애로우헤드 파마슈티컬스 인코포레이티드

칸너, 스티븐

미국 94710 캘리포니아주 버클리 세븐쓰 스트리트
2929 스위트 105 카리부 바이오사이언시스, 인코포
레이티드

윙, 소

미국 53719 위스콘신주 매디슨 로자 로드 502
에스. 애로우헤드 파마슈티컬스 인코포레이티드

(30) 우선권주장

62/936,559 2019년11월17일 미국(US)

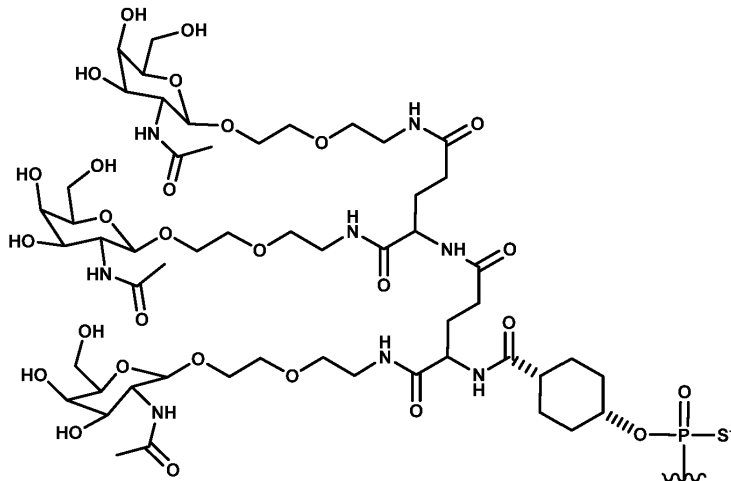
62/970,613 2020년02월05일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

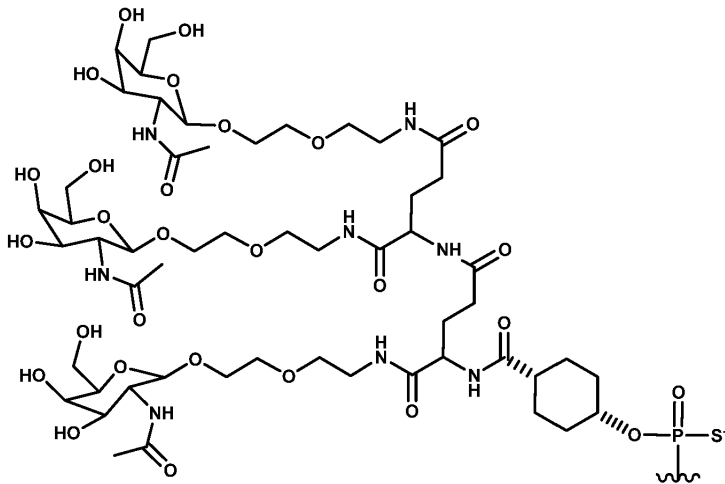
APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이며, 방법은 APOC3 RNAi 원료의약품을 바람직하게는 제약상 허용되는 염 형태로 포함하는 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 단계이며, APOC3 RNAi 원료의약품은 뉴클레오티드 서열: usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (서열식별번호(SEQ ID NO):2)을 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오티드 서열: (NAG37)s(invAb)sacgggacaGfUfAfuucucaguias(invAb) (서열식별번호:6)을 포함하는 센스 가닥을 포함하고, 여기서 a, c, g, i 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 이노신 및 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신 및 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타내고; (invAb)는 역위된 무염기성 데옥시리보스 잔기를 나타내고; (NAG37)s는 하기로 나타내어지는 구조를 포함하며:



여기서 APOC3 RNAi 원료의약품은 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 제1 용량으로 투여되는 것인 단계, 및 제1 용량 후 약 1개월에 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물의 제2 용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 제1 용량 및 제2 용량은 피하 주사에 의해 투여되는 것인 방법.

청구항 2

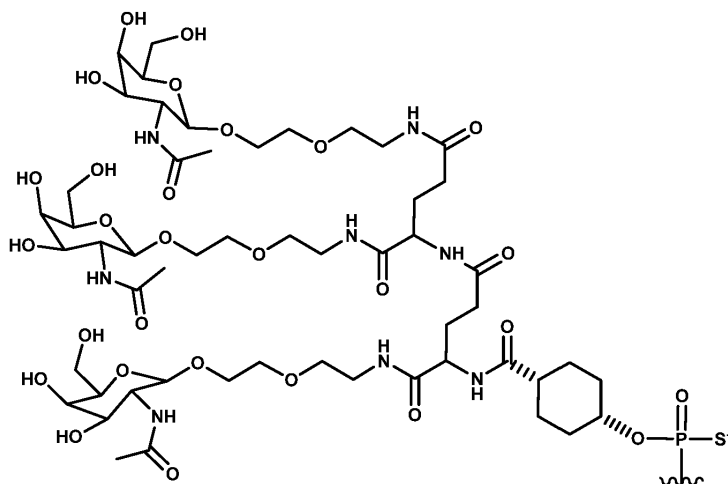
APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이며, 방법은 APOC3 RNAi 원료의약품을 바람직하게는 제약상 허용되는 염 형태로 포함하는 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 단계이며, APOC3 RNAi 원료의약품은 뉴클레오티드 서열: usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (서열식별번호:2)을 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오티드 서열: (NAG37)s(invAb)sacgggacaGfUfAfuucucaguias(invAb) (서열식별번호:6)을 포함하는 센스 가닥을 포함하고, 여기서 a, c, g, i 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 이노신 및 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신 및 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타내고; (invAb)는 역위된 무염기성 데옥시리보스 잔기를 나타내고; (NAG37)s는 하기로 나타내어지는 구조를 포함하며:



여기서 APOC3 RNAi 원료의약품은 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 제1 용량으로 투여되는 것인 단계, 및 제1 용량 후 약 3개월에 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물의 제2 용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 제1 용량 및 제2 용량은 피하 주사에 의해 투여되는 것인 방법.

청구항 3

APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이며, 방법은 APOC3 RNAi 원료의약품을 바람직하게는 제약상 허용되는 염 형태로 포함하는 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 단계이며, APOC3 RNAi 원료의약품은 뉴클레오티드 서열: usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (서열식별번호:2)을 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오티드 서열: (NAG37)s(invAb)sacgggacaGfUfAfuucucaguia(invAb) (서열식별번호:6)을 포함하는 센스 가닥을 포함하고, 여기서 a, c, g, i 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 이노신 및 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신 및 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타내고; (invAb)는 역위된 무염기성 데옥시리보스 잔기를 나타내고; (NAG37)s는 하기로 나타내어지는 구조를 포함하며:

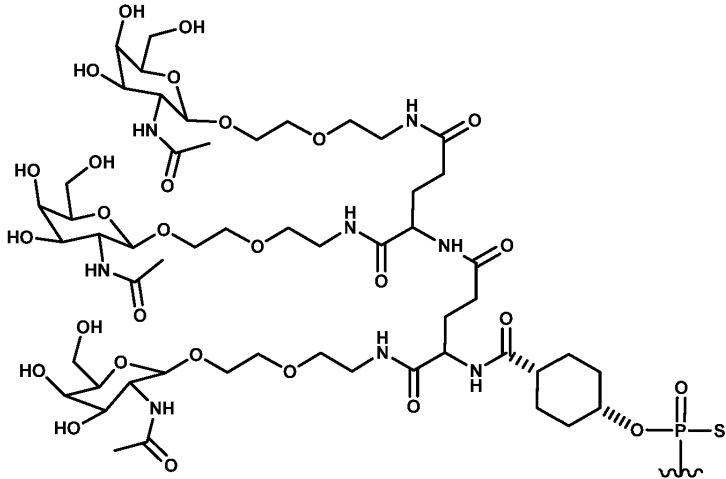


여기서 APOC3 RNAi 원료의약품은 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 제1 용량으로 투여되는 것인 단계, 및 제1 용량 후 약 4개월에 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물의 제2 용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 제1 용량 및 제2 용량은 피하 주사에 의해 투여되는 것인 방법.

청구항 4

APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법

이며, 방법은 APOC3 RNAi 원료의약품을 바람직하게는 제약상 허용되는 염 형태로 포함하는 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 단계이며, APOC3 RNAi 원료의약품은 뉴클레오티드 서열: usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (서열식별번호:2)을 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오티드 서열: (NAG37)s(invAb)sacgggacaGfUfAfuucucaguas(invAb) (서열식별번호:6)을 포함하는 센스 가닥을 포함하고, 여기서 a, c, g, i 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 이노신 및 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신 및 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타내고; (invAb)는 역위된 무염기성 데옥시리보스 잔기를 나타내고; (NAG37)s는 하기로 나타내어지는 구조를 포함하며:



여기서 APOC3 RNAi 원료의약품은 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 제1 용량으로 투여되는 것인 단계, 및 제1 용량 후 약 6개월에 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물의 제2 용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 제1 용량 및 제2 용량은 피하 주사에 의해 투여되는 것인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 용량 후 추가 용량을 투여하는 것을 추가로 포함하고, 여기서 추가 용량이 약 1개월 간격으로 투여되는 것인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 용량 후 추가 용량을 투여하는 것을 추가로 포함하고, 여기서 추가 용량이 약 3개월 간격으로 투여되는 것인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 용량 후 추가 용량을 투여하는 것을 추가로 포함하고, 여기서 추가 용량이 약 4개월 간격으로 투여되는 것인 방법.

청구항 8

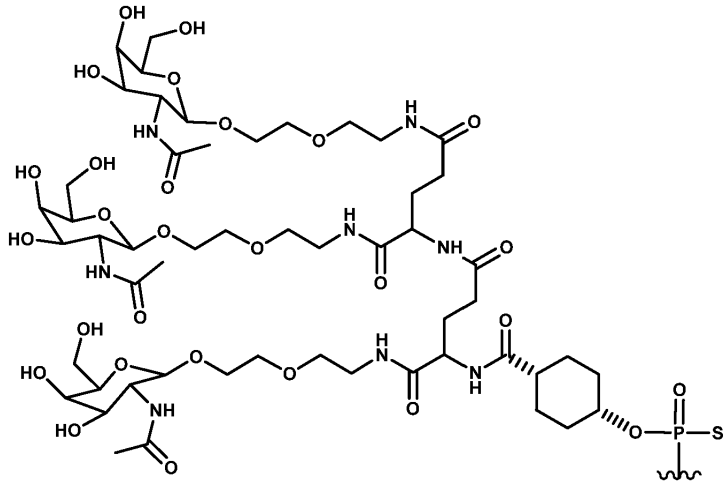
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 용량 후 추가 용량을 투여하는 것을 추가로 포함하고, 여기서 추가 용량이 약 6개월 간격으로 투여되는 것인 방법.

청구항 9

APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이며, 방법은

a. APOC3 RNAi 원료의약품을 바람직하게는 제약상 허용되는 염 형태로 포함하는 제약 조성물의 제1 용량을 인간 대상체에게 투여하는 단계이며, APOC3 RNAi 원료의약품은 뉴클레오티드 서열: usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (서열식별번호:2)을 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오티드 서열:

(NAG37)s(invAb)sacgggacaGfUfAfuucucaguias(invAb) (서열식별번호:6)을 포함하는 센스 가닥을 포함하고, 여기서 a, c, g, i 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 이노신 및 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신 및 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타내고; (invAb)는 역위된 무염기성 데옥시리보스 잔기를 나타내고; (NAG37)s는 하기로 나타내어지는 구조를 포함하며:



여기서 APOC3 RNAi 원료의약품은 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 용량으로 투여되는 것인 단계,

- b. 제1 용량 후 약 1개월 내지 약 6개월에 제약 조성물의 제2 용량을 인간 대상체에게 투여하는 단계, 및
- c. 제2 용량 후 약 3개월 내지 약 6개월에 제약 조성물의 제3 용량을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 제1 용량, 제2 용량 및 제3 용량은 각각 피하 주사에 의해 투여되는 것인 방법.

청구항 10

제5항에 있어서, 제2 용량이 제1 용량 후 약 1개월에 투여되는 것인 방법.

청구항 11

제5항에 있어서, 제2 용량이 제1 용량 후 약 3개월에 투여되는 것인 방법.

청구항 12

제5항에 있어서, 제2 용량이 제1 용량 후 약 4개월에 투여되는 것인 방법.

청구항 13

제5항에 있어서, 제2 용량이 제1 용량 후 약 6개월에 투여되는 것인 방법.

청구항 14

제5항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 제3 용량이 제2 용량 후 약 3개월에 투여되는 것인 방법.

청구항 15

제5항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 제3 용량이 제2 용량 후 약 4개월에 투여되는 것인 방법.

청구항 16

제5항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 제3 용량이 제2 용량 후 약 6개월에 투여되는 것인 방법.

청구항 17

제5항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 제3 용량 후 추가 용량을 투여하는 것을 추가로 포함하고, 여기서

추가 용량이 약 1개월 내지 약 6개월 간격으로 투여되는 것인 방법.

청구항 18

제5항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 제3 용량 후 추가 용량을 투여하는 것을 추가로 포함하고, 여기서 추가 용량이 약 3개월 내지 약 6개월 간격으로 투여되는 것인 방법.

청구항 19

제5항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 제3 용량 후 추가 용량을 투여하는 것을 추가로 포함하고, 여기서 추가 용량이 약 6개월 간격으로 투여되는 것인 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 각 용량이 약 10 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 각 용량이 약 10 mg 내지 약 50 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 각 용량이 약 25 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품인 방법.

청구항 23

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 각 용량이 약 25 mg 내지 약 50 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품인 방법.

청구항 24

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, APOC3 RNAi 원료의약품의 각 용량이 약 10 mg인 방법.

청구항 25

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, APOC3 RNAi 원료의약품의 각 용량이 약 25 mg인 방법.

청구항 26

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, APOC3 RNAi 원료의약품의 각 용량이 약 50 mg인 방법.

청구항 27

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, APOC3 RNAi 원료의약품의 각 용량이 약 100 mg인 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 위한 추가 치료제를 추가로 투여받는 것인 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, APOC3-관련 질환 또는 장애가 이상지질혈증인 방법.

청구항 30

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, APOC3-관련 질환 또는 장애가 고트리글리세리드혈증, 비만, 이상지질혈증, 비알콜성 지방간염, 비알콜성 지방간 질환, 고지혈증, 비정상적인 지질 및/또는 콜레스테롤 대사, 죽상경화증, 심혈관 질환, 관상동맥 질환, 고트리글리세리드혈증 유도 췌장염, 대사 증후군, II형 당뇨병, 가족성

킬로미크론혈증 증후군 (FCS), 킬로미크론혈증, 다인성 킬로미크론혈증, 지방이영양증 증후군, 또는 가족성 부분 지방이영양증인 방법.

청구항 31

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, APOC3-관련 질환 또는 장애가 킬로미크론혈증인 방법.

청구항 32

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, APOC3-관련 질환 또는 장애가 췌장염의 병력이 있거나 없는 고트리 글리세리드혈증인 방법.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물이 키트, 컨테이너, 팩, 디스펜서, 사전충전된 주사기 또는 바이알에 포장되는 것인 방법.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물이 약 200 mg/mL 농도의 APOC3 RNAi 원료의약품, 약 0.062 mg/mL 농도의 일염기성 인산나트륨 일수화물, 약 0.063 mg/mL 농도의 무수 이염기성 인산나트륨, 및 약 890 mg/mL 농도의 물로 구성된 표 3에 기재된 제형화된 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하거나 이로 이루어지거나 이로 본질적으로 이루어지는 것인 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 1회 이상의 용량의 제약 조성물의 투여가 대상체에 의해 수행되는 것인 방법.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 1회 이상의 용량의 제약 조성물의 투여가 의료 전문가에 의해 수행되는 것인 방법.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 혈청 APOC3 단백질 수준이 인간 대상체에서 기준선 수준으로부터 60% 초과만큼 감소되는 것인 방법.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 혈청 트리글리세리드 (TG) 수준이 인간 대상체에서 기준선 수준으로부터 50% 초과만큼 감소되는 것인 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 혈청 TG 수준이 인간 대상체에서 기준선 수준으로부터 75% 초과만큼 감소되는 것인 방법.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 혈청 초저밀도 지단백질 콜레스테롤 (VLDL-C) 수준, 혈청 저밀도 지단백질 콜레스테롤 (LDL-C) 수준, 또는 혈청 VLDL-C 및 LDL-C 수준 둘 모두가 기준선 수준과 비교하여 인간 대상체에서 감소되는 것인 방법.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 150 mg/dL 초과인 공복 또는 식후 기준선 트리글리세리드 수준을 갖는 것인 방법.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 500 mg/dL 초과 공복 또는 식후 기준선 트리글리세리드 수준을 갖는 것인 방법.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 1000 mg/dL 초과 공복 또는 식후 기준선 트리글리세리드 수준을 갖는 것인 방법.

청구항 44

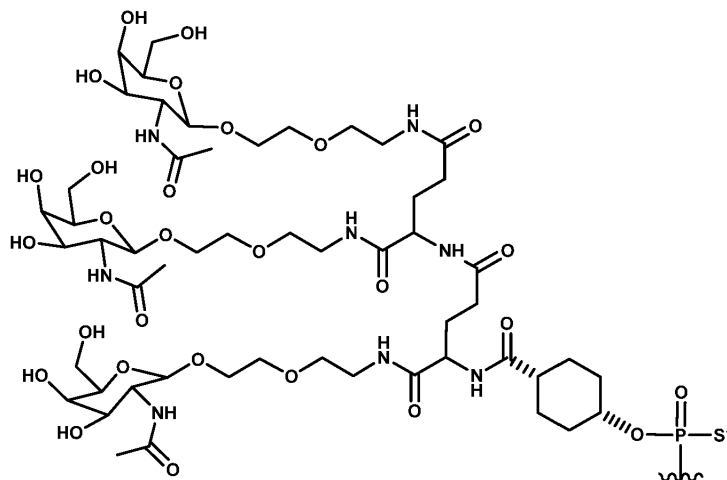
제1항 내지 제33항 및 제35항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, APOC3 RNAi 원료의약품이 제약상 허용되는 염, 제약상 허용되는 혼합 염, 유리 산, 또는 이들의 조합으로서 투여되는 것인 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, APOC3 RNAi 원료의약품이 제약상 허용되는 나트륨 염으로서 투여되는 것인 방법.

청구항 46

APOC3 RNAi 원료의약품을 바람직하게는 제약상 허용되는 염 형태로 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 양으로 포함하는 단위 투여 형태이며, APOC3 RNAi 원료의약품은 뉴클레오타이드 서열: usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (서열식별번호:2)을 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오타이드 서열: (NAG37)s(invAb)sacgggacaGfUfAfuucucaguias(invAb) (서열식별번호:6)을 포함하는 센스 가닥을 포함하고, 여기서 a, c, g, i 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 이노신 및 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신 및 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타내고; (invAb)는 역위된 무염기성 데옥시리보스 잔기를 나타내고; (NAG37)s는 하기로 나타내어지는 구조를 포함하는 것인 단위 투여 형태:



청구항 47

제46항에 있어서, APOC3 RNAi 원료의약품의 양이 약 10 mg 내지 약 50 mg인 단위 투여 형태.

청구항 48

제46항에 있어서, APOC3 RNAi 원료의약품의 양이 약 10 mg 내지 약 25 mg인 단위 투여 형태.

청구항 49

APOC3의 발현 억제를 필요로 하는 대상체에서 APOC3의 발현을 억제하는 방법이며, 방법은 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 대상체는 약 1 mg 내지 약 100 mg의 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품의 양으로 1회 이상의 용량을

a. 약 1개월의 과정에 걸쳐; 또는

- b. 약 3개월의 과정에 걸쳐, 또는
 - c. 약 6개월의 과정에 걸쳐
- 투여받는 것인 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 용량이 약 10 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품인 방법.

청구항 51

제49항에 있어서, 용량이 약 10 mg 내지 약 50 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품인 방법.

청구항 52

제49항에 있어서, 용량이 약 25 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품인 방법.

청구항 53

제49항에 있어서, 용량이 약 25 mg 내지 약 50 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품인 방법.

청구항 54

제49항에 있어서, 용량이 약 10 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품인 방법.

청구항 55

제49항에 있어서, 용량이 약 25 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품인 방법.

청구항 56

제49항에 있어서, 용량이 약 50 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품인 방법.

청구항 57

제49항에 있어서, 용량이 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품인 방법.

청구항 58

APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물이며, 여기서 상기 용도는 APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물의 투여를 포함하고, 여기서 제약 조성물은 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제의 제1 용량으로 대상체에게 투여되고, 여기서 제약 조성물은 제1 용량 후 약 1개월에 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제의 제2 용량으로 대상체에게 투여되고, 여기서 제1 용량 및 제2 용량은 피하 주사에 의해 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 59

APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물이며, 여기서 상기 용도는 APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물의 투여를 포함하고, 여기서 제약 조성물은 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제의 제1 용량으로 대상체에게 투여되고, 여기서 제약 조성물은 제1 용량 후 약 3개월에 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제의 제2 용량으로 대상체에게 투여되고, 여기서 제1 용량 및 제2 용량은 피하 주사에 의해 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 60

APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물이며, 여기서 상기 용도는 APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물의 투여를 포함하고, 여기서 제약 조성물은 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제의 제1 용량으로 대상체에게 투여되고, 여기서 제약 조성물은 제1 용량 후 약 4개월에 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제의 제2 용량으로 대상체에게 투여되고, 여기서 제1 용량 및 제2 용량은 피하 주사에 의해 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 61

APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물이며, 여기서 상기 용도는 APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물의 투여를 포함하고, 여기서 제약 조성물은 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제의 제1 용량으로 대상체에게 투여되고, 여기서 제약 조성물은 제1 용량 후 약 6개월에 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제의 제2 용량으로 대상체에게 투여되고, 여기서 제1 용량 및 제2 용량은 피하 주사에 의해 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 62

APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물이며, 여기서 상기 용도는 APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물의 투여를 포함하고, 여기서:

- 제약 조성물은 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제의 제1 용량으로 인간 대상체에게 투여되고,
- 제약 조성물은 제1 용량 후 약 1개월에 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제의 제2 용량으로 인간 대상체에게 투여되고,
- 제약 조성물은 제2 용량 후 약 3개월 내지 약 6개월에 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제의 제3 용량으로 인간 대상체에게 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 63

APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물이며, 여기서 상기 용도는 APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물의 투여를 포함하고, 여기서:

- 제약 조성물은 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제의 제1 용량으로 인간 대상체에게 투여되고,
- 제약 조성물은 제1 용량 후 약 1개월에 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제의 제2 용량으로 인간 대상체에게 투여되고,
- 제약 조성물은 제2 용량 후 약 6개월에 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제의 제3 용량으로 인간 대상체에게 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 64

APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물이며, 여기서 상기 용도는 APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물의 투여를 포함하고, 여기서:

- 제약 조성물은 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제의 제1 용량으로 인간 대상체에게 투여되고,
- 제약 조성물은 제1 용량 후 약 1개월 내지 약 6개월에 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제의 제2 용량으로 인간 대상체에게 투여되고,
- 제약 조성물은 제2 용량 후 약 3개월 내지 약 6개월에 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제의 제3 용량으로 인간 대상체에게 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 65

APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물이며, 여기서 상기 용도는 APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물의 투여를 포함하고, 여기서:

- 제약 조성물은 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제의 제1 용량으로 인간 대상체에게 투여되고,
- 제약 조성물은 제1 용량 후 약 3개월 내지 약 6개월에 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제의 제2 용량으로 인간 대상체에게 투여되고,

c. 제약 조성물은 제2 용량 후 약 6개월에 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제의 제3 용량으로 인간 대상체에게 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 66

제58항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, APOC3 RNAi 작용제의 각 용량이 약 10 mg 내지 약 100 mg인 제약 조성물.

청구항 67

제58항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 각 용량이 약 10 mg 내지 약 50 mg의 APOC3 RNAi 작용제인 제약 조성물.

청구항 68

제58항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 각 용량이 약 25 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제인 제약 조성물.

청구항 69

제58항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 각 용량이 약 25 mg 내지 약 50 mg의 APOC3 RNAi 작용제인 제약 조성물.

청구항 70

제58항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 각 용량이 약 10 mg의 APOC3 RNAi 작용제인 제약 조성물.

청구항 71

제58항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 각 용량이 약 25 mg의 APOC3 RNAi 작용제인 제약 조성물.

청구항 72

제58항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 각 용량이 약 50 mg의 APOC3 RNAi 작용제인 제약 조성물.

청구항 73

제58항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 각 용량이 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제인 제약 조성물.

청구항 74

제58항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 위한 추가 치료제가 인간 대상체에게 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 75

제58항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, APOC3-관련 질환 또는 장애가 이상지질혈증인 제약 조성물.

청구항 76

제58항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, APOC3-관련 질환 또는 장애가 고트리글리세리드혈증, 비만, 이상 지질혈증, 비알콜성 지방간염, 비알콜성 지방간 질환, 고지혈증, 비정상적인 지질 및/또는 콜레스테롤 대사, 죽상경화증, 심혈관 질환, 관상동맥 질환, 고트리글리세리드혈증 유도 체장염, 대사 증후군, II형 당뇨병, 가족성 킬로미크론혈증 증후군 (FCS), 킬로미크론혈증, 다인성 킬로미크론혈증, 지방이영양증 증후군, 또는 가족성 부분 지방이영양증인 제약 조성물.

청구항 77

제58항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, APOC3-관련 질환 또는 장애가 가족성 킬로미크론혈증 증후군, 킬로미크론혈증, 또는 다인성 킬로미크론혈증인 제약 조성물.

청구항 78

제58항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, APOC3-관련 질환 또는 장애가 췌장염의 병력이 있거나 없는 고트리글리세리드혈증인 제약 조성물.

청구항 79

제58항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 키트, 컨테이너, 팩, 디스펜서, 사전충전된 주사기 또는 바이알에 포장되는 제약 조성물.

청구항 80

제58항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 약 200 mg/mL 농도의 APOC3 RNAi 원료의약품, 약 0.062 mg/mL 농도의 일염기성 인산나트륨 일수화물, 약 0.063 mg/mL 농도의 무수 이염기성 인산나트륨, 및 약 890 mg/mL 농도의 물로 구성된 표 3에 기재된 제형화된 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하거나 이로 이루어지거나 이로 본질적으로 이루어진 제약 조성물.

청구항 81

제48항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1개월 간격으로 투여되는 추가 용량으로 대상체에게 추가로 투여되는 제약 조성물.

청구항 82

제48항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 약 3개월 간격으로 투여되는 추가 용량으로 대상체에게 추가로 투여되는 제약 조성물.

청구항 83

제48항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 약 4개월 간격으로 투여되는 추가 용량으로 대상체에게 추가로 투여되는 제약 조성물.

청구항 84

제48항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물이 제2 용량 후 추가 용량으로 대상체에게 추가로 투여되고, 여기서 추가 용량이 약 6개월 간격으로 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 85

제48항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물이 제3 용량 후 추가 용량으로 대상체에게 추가로 투여되고, 여기서 추가 용량이 약 3 내지 약 6개월 간격으로 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 86

제48항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 1회 이상의 용량의 제약 조성물의 투여가 대상체에 의해 수행되는 것인 제약 조성물.

청구항 87

제48항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 1회 이상의 용량의 제약 조성물의 투여가 의료 전문가에 의해 수행되는 것인 제약 조성물.

청구항 88

제48항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 혈청 APOC3 단백질 수준이 인간 대상체에서 기준선 수준과 비교하여 60% 초과만큼 감소되는 것인 제약 조성물.

청구항 89

제48항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 혈청 트리글리세리드 (TG) 수준이 인간 대상체에서 기준선 수준과

비교하여 50% 초과만큼 감소되는 것인 제약 조성물.

청구항 90

제89항에 있어서, 혈청 TG 수준이 인간 대상체에서 기준선 수준과 비교하여 75% 초과만큼 감소되는 것인 제약 조성물.

청구항 91

제48항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 혈청 초저밀도 지단백질 콜레스테롤 (VLDL-C) 수준, 혈청 저밀도 지단백질 콜레스테롤 (LDL-C) 수준, 또는 혈청 VLDL-C 및 LDL-C 수준 둘 모두가 기준선 수준과 비교하여 인간 대상체에서 감소되는 것인 제약 조성물.

청구항 92

제48항 내지 제79항 및 제81항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, APOC3 RNAi 작용제가 염, 혼합 염, 유리 산, 또는 이들의 조합으로서 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 93

제92항에 있어서, APOC3 RNAi 작용제가 제약상 허용되는 나트륨 염으로서 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 94

APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물의 투여에 의해 APOC3의 발현 억제를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3의 발현을 억제하기 위한 제약 조성물이며, 여기서 제약 조성물은 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제의 양으로 1회 이상의 용량으로

- a. 약 1개월의 과정에 걸쳐, 또는
- b. 약 3개월의 과정에 걸쳐, 또는
- c. 약 6개월의 과정에 걸쳐

투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 95

제94항에 있어서, 용량이 약 10 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제인 제약 조성물.

청구항 96

제94항에 있어서, 용량이 약 10 mg 내지 약 50 mg의 APOC3 RNAi 작용제인 제약 조성물.

청구항 97

제94항에 있어서, 용량이 약 25 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제인 제약 조성물.

청구항 98

제94항에 있어서, 용량이 약 25 mg 내지 약 50 mg의 APOC3 RNAi 작용제인 제약 조성물.

청구항 99

제94항에 있어서, 용량이 약 10 mg의 APOC3 RNAi 작용제인 제약 조성물.

청구항 100

제94항에 있어서, 용량이 약 25 mg의 APOC3 RNAi 작용제인 제약 조성물.

청구항 101

제94항에 있어서, 용량이 약 50 mg의 APOC3 RNAi 작용제인 제약 조성물.

청구항 102

제94항에 있어서, 용량이 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제인 제약 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2019년 8월 5일에 출원된 미국 가특허 출원 일련 번호 62/883,046, 2019년 11월 17일에 출원된 미국 가특허 출원 일련 번호 62/936,559, 및 2020년 2월 5일에 출원된 미국 가특허 출원 일련 번호 62/970,613을 우선권 주장하며, 이들 각각의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 ASCII 형식으로 제출된 서열 목록을 포함하고, 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. ASCII 사본은 명칭이 30683_WO_SequenceListing.txt이고, 크기가 3 kb이다.

[0005] 발명의 분야

[0006] APOC3 유전자 발현을 억제하는 RNA 간섭 (RNAi) 작용제를 포함하는 제약 조성물을 사용하여, 아포지단백질 C-III (APOC3, apoC-III, APOC-III, 및 APO C-III이라고도 함) 유전자 발현의 침묵 또는 억제에 의해 적어도 부분적으로 매개될 수 있는 질환 및 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있다.

배경 기술

[0007] 인간 아포지단백질 C-III 유전자에 의해 코딩되는 아포지단백질 C-III (APOC3, apoC-III, APOC-III, 및 APO C-III이라고도 함)은 최근에 고트리글리세리드혈증과 연관된 질환의 치료를 위한 유망한 표적으로 부상하였다. 상승된 혈청 트리글리세리드 (TG) 수준은 심혈관 질환에 대한 독립적인 위험 인자 및 죽상경화증의 발병에 기여하는 인자로 식별되었다. 중증 고트리글리세리드혈증 (중증 > 1000 mg/dL)을 갖는 개체는 또한 재발성 췌장염의 위험이 있다. 트리글리세리드는 주로 TG-풍부 지단백질로 공지된 초저밀도 지단백질 콜레스테롤 (VLDL-C) 및 키로미크론 입자의 주요 성분으로 혈액에서 수송된다. 지단백질은 소수성 트리아실글리세롤 및 콜레스테릴 에스테르 코어, 및 인지질, 콜레스테롤 및 아포단백질의 친수성 외부 층으로 구성된다. APOC3은 이들 아포단백질 중 하나이다.

[0008] APOC3은 주로 간에서 합성되며, 혈장으로부터 TG-풍부 지단백질의 생성, 대사 및 청소에 중요한 역할을 한다. APOC3 유전자의 프로모터 영역에서 여러 기능-획득 다형성이 식별되었으며, 이는 고트리글리세리드혈증의 발병에 기여하는 인자인 것으로 상정된다 (예를 들어, 문헌 [Wang, Y., et al., 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., et al., Apolipoprotein C3 gene variants and the risk of coronary heart disease: A meta-analysis 9 Meta Gene 104-109 (2016)] 참조). 간에서 증가된 APOC3 합성은 TG-풍부 VLDL-C의 분비를 촉진한다. 또한, APOC3의 과잉은 지단백질 리파제 및 간 리파제의 활성을 억제하여, TG-풍부 지단백질의 이화작용을 지연시킴으로써 혈청 TG 수준을 추가로 증가시킨다. 더욱이, 상승된 APOC3은 또한 간 수용체에 대한 이들의 결합을 방해함으로써 TG-풍부 지단백질 및 이들의 잔여 입자의 간 청소를 지연시킨다.

[0009] 여러 대규모 유전자 분석 연구는 APOC3의 기능-상실 돌연변이를 갖는 개체가 낮은 수준의 트리글리세리드 및 심혈관 질환의 감소된 발생률을 나타낸다고 보고하였다. 또한, APOC3-결핍된 개체는 또한 APOC3 돌연변이를 갖지 않는 개체와 비교하여 증가된 HDL-C를 갖는다 (예를 들어, 문헌 [Bernelot Moens, S. J., et al., Inhibition of ApoCIII: the next PCSK9? 25 Curr Opin Lipidol 418-422 (2014)]; [Saleheen, D., et al., Human knockouts and phenotypic analysis in a cohort with a high rate of consanguinity, 544 Nature 235-239 (2017)] 참조).

[0010] 현재, 고트리글리세리드혈증은 중등도 사례에서 니아신, 피브레이트, 스타틴 및 피쉬오일 중 하나 이상으로 종종 치료되지만; 대부분의 사례에서, 혈청 TG의 감소는 미미하다. 또한, 이용가능한 치료제는 종종 매우 중증인 고트리글리세리드혈증의 단일유전자 원인을 갖는 환자 (예컨대 가족성 키로미크론혈증 증후군 (FCS)을 갖는 환자)에서 비효과적이며, 이는 질환-유발 돌연변이의 대부분이 지단백질 리파제 (LPL)에 있기 때문이며, 보조인자

또는 LPL 상호작용 단백질 아포지단백질 C-II (APOC2), 아포지단백질 AV (APOA5), 리파제 성숙 인자 1 (LMF1), 및 글리코실포스파티딜이노시톨 고정 고밀도 지단백질 결합 단백질 1 (GPIHBP1)의 돌연변이가 덜 빈번하게 관찰된다. 이들 돌연변이는 기능장애 지단백질 리파제를 유발하지만, 기능적 지단백질 리파제는 표준 요법에 대한 최적의 반응을 위해 필요하다. 질환, 예컨대 가족성 킬로미크론혈증 증후군 (FCS), 킬로미크론혈증, 다인성 킬로미크론혈증, 고트리글리세리드혈증 유도 췌장염, 대사 증후군, II형 당뇨병, 가족성 부분 지방이영양증을 포함한 지방이영양증 증후군, 비만, 이상지질혈증, 비알콜성 지방간염, 비알콜성 지방간 질환, 고지혈증, 고트리글리세리드혈증, 비정상적인 지질 및/또는 콜레스테롤 대사, 죽상경화증, 심혈관 질환, 관상동맥 질환, 및 기타 이상지질혈증 및 대사-관련 장애 및 질환의 치료를 위해 실질적인 TG 저하 효과를 제공할 수 있는 효과적인 치료제에 대한 필요성이 있다.

발명의 내용

- [0011] 요약
- [0012] APOC3-관련 질환 및 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 및 장애를 치료하는 방법이 본원에 기재되어 있으며, 방법은 표 2에 기재된 조성물 (즉, APOC3 RNAi 원료의약품, 본원에서 ADS-005로도 지칭됨)을 포함하는 제약 조성물을 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 용량으로 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 제약 조성물은 피하로 투여되고, 용량 사이에 약 1개월이 있다 (즉, 매월 투여). 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 사용된 제약 조성물은 표 3에 기재된 바와 같은 제형화된 APOC3 RNAi 원료의약품 (본원에서 ADS-005-1로도 지칭됨)을 포함하거나 이로 이루어지거나 이로 본질적으로 이루어진다.
- [0013] 본원에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품은 예상치 못한 효력 및 효과 지속기간을 제공하였다. 본원에 제시된 인간 임상 연구로부터의 데이터에 나타난 바와 같이, 100 mg 미만의 단지 단일 용량의 APOC3 RNAi 원료의약품 실시양태는 APOC3 유전자 발현의 항구적인 억제를 제공하여 몇 개월 동안 지속되었고 유리한 안전성 프로파일을 유지하면서 트리글리세리드 (TG) 및 기타 관련 지질 파라미터의 실질적인 감소를 발생시켰다. 이는 APOC3-관련 질환 및 장애의 치료를 위한 저용량 및 드문 투여 요법의 새로운 발견으로 이어졌다.
- [0014] 본원에 기재된 치료 방법은 인간 대상체에서 APOC3 발현의 감소를 유발하고, 이에 의해 무엇보다도 대상체에서 혈청 트리글리세리드 (TG) 수준의 감소를 발생시킨다.
- [0015] 또한, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 기재되어 있으며, 방법은 표 2에 기재된 바와 같은 APOC3 RNAi 원료의약품 (즉, ADS-005)을 포함하는 제약 조성물을 약 1 mg 내지 약 50 mg의 용량으로 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 제약 조성물은 피하로 투여되고, 용량 투여 사이에 약 1개월이 있다 (즉, 매월 투여).
- [0016] 또한, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 기재되어 있으며, 방법은 표 2에 기재된 바와 같은 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물을 약 1 mg 내지 약 100 mg의 용량으로 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 제약 조성물은 피하로 투여되고, 용량 투여 사이에 약 3개월이 있다 (예를 들어, 분기별 투여 또는 12주마다 투여 (q12w)).
- [0017] 또한, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 기재되어 있으며, 방법은 표 2에 기재된 바와 같은 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물을 약 1 mg 내지 약 50 mg의 용량으로 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 제약 조성물은 피하로 투여되고, 용량 투여 사이에 약 3개월이 있다 (예를 들어, 분기별 투여 또는 12주마다 투여 (q12w)).
- [0018] APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 기재되어 있으며, 방법은 표 2에 기재된 바와 같은 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물을 약 1 mg 내지 약 100 mg의 용량으로 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 제약 조성물은 피하로 투여되고, 여기서 초기 용량에 이어서 약 1개월 후에 제2 용량이 뒤따르고, 그 후 후속 용량의 경우 용량 투여 사이에 약 3개월이 있다.
- [0019] APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 기재되어 있으며, 방법은 표 2에 기재된 바와 같은 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물을 약 1 mg 내지 약 50 mg의 용량으로 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 제약 조성물은 피하로 투여되고, 여기서 초기 용량에 이어서 약 1개월 후에 제2 용량이 뒤따르고, 그 후 후속 용량의 경우 용량 투여 사

이에 약 3개월이 있다.

- [0020] 또한, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 기재되어 있으며, 방법은 표 2에 기재된 바와 같은 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물을 약 1 mg 내지 약 100 mg의 용량으로 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 제약 조성물은 피하로 투여되고, 용량 투여 사이에 약 4개월이 있다.
- [0021] 또한, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 기재되어 있으며, 방법은 표 2에 기재된 바와 같은 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물을 약 1 mg 내지 약 50 mg의 용량으로 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 제약 조성물은 피하로 투여되고, 용량 투여 사이에 약 4개월이 있다.
- [0022] APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 기재되어 있으며, 방법은 표 2에 기재된 바와 같은 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물을 약 1 mg 내지 약 100 mg의 용량으로 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 제약 조성물은 피하로 투여되고, 여기서 초기 용량에 이어서 약 1개월 후에 제2 용량이 뒤따르고, 그 후 후속 용량의 경우 용량 투여 사이에 약 4개월이 있다.
- [0023] APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 기재되어 있으며, 방법은 표 2에 기재된 바와 같은 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물을 약 1 mg 내지 약 50 mg의 용량으로 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 제약 조성물은 피하로 투여되고, 여기서 초기 용량에 이어서 약 1개월 후에 제2 용량이 뒤따르고, 그 후 후속 용량의 경우 용량 투여 사이에 약 4개월이 있다.
- [0024] 일부 실시양태에서, 각 용량으로 투여되는 APOC3 RNAi 원료의약품의 용량은 약 10 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 각 용량으로 투여되는 APOC3 RNAi 원료의약품의 용량은 약 10 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 각 용량으로 투여되는 APOC3 RNAi 원료의약품의 용량은 약 25 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 각 용량으로 투여되는 APOC3 RNAi 원료의약품의 용량은 약 25 mg이다. 일부 실시양태에서, 각 용량으로 투여되는 APOC3 RNAi 원료의약품의 용량은 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 각 용량으로 투여되는 APOC3 RNAi 원료의약품의 용량은 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 각 용량으로 투여되는 APOC3 RNAi 원료의약품의 용량은 약 10 mg이다. 일부 실시양태에서, 각 용량으로 투여되는 APOC3 RNAi 원료의약품의 용량은 100 mg 이하이다. 일부 실시양태에서, 각 용량으로 투여되는 APOC3 RNAi 원료의약품의 용량은 50 mg 이하이다. 일부 실시양태에서, 각 용량으로 투여되는 APOC3 RNAi 원료의약품의 용량은 25 mg 이하이다.
- [0025] 본원에 개시된 치료 방법은 APOC3-관련 질환 및 장애, 예컨대 고트리글리세리드혈증 유도 채장염, 대사 증후군, II형 당뇨병, 가족성 킬로미크론혈증 증후군 (FCS), 킬로미크론혈증, 다인성 킬로미크론혈증, 가족성 부분 지방이영양증을 포함한 지방이영양증 증후군, 비만, 이상지질혈증, 비알콜성 지방간염, 비알콜성 지방간 질환, 고지혈증, 고트리글리세리드혈증, 비정상적인 지질 및/또는 콜레스테롤 대사, 죽상경화증, 심혈관 질환, 관상동맥 질환, 및 기타 이상지질혈증 및 대사-관련 장애 및 질환의 치료를 위해 실질적인 TG 저하 효과를 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 실질적으로 더 낮은 TG 수준에 의해 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하고, 이에 의해 고트리글리세리드혈증 유도 채장염, 대사 증후군, II형 당뇨병, 가족성 킬로미크론혈증 증후군 (FCS), 킬로미크론혈증, 다인성 킬로미크론혈증, 가족성 부분 지방이영양증을 포함한 지방이영양증 증후군, 비만, 이상지질혈증, 비알콜성 지방간염, 비알콜성 지방간 질환, 고지혈증, 고트리글리세리드혈증, 비정상적인 지질 및/또는 콜레스테롤 대사, 죽상경화증, 심혈관 질환, 관상동맥 질환, 또는 기타 이상지질혈증 또는 대사-관련 장애 및 질환의 발병 위험을 감소시킬 수 있다.
- [0026] 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물은 대상체에서 APOC3 유전자의 발현을 억제하기 위해 인간 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 상승된 트리글리세리드 수준, APOC3 단백질의 과발현, 또는 하나 이상의 APOC3-관련 질환 또는 장애를 갖는 것으로 이전에 진단된 인간이다.
- [0027] 본 발명의 다른 목적, 특징, 측면 및 장점은 하기 상세한 설명, 첨부 도면 및 청구범위로부터 명백할 것이다.

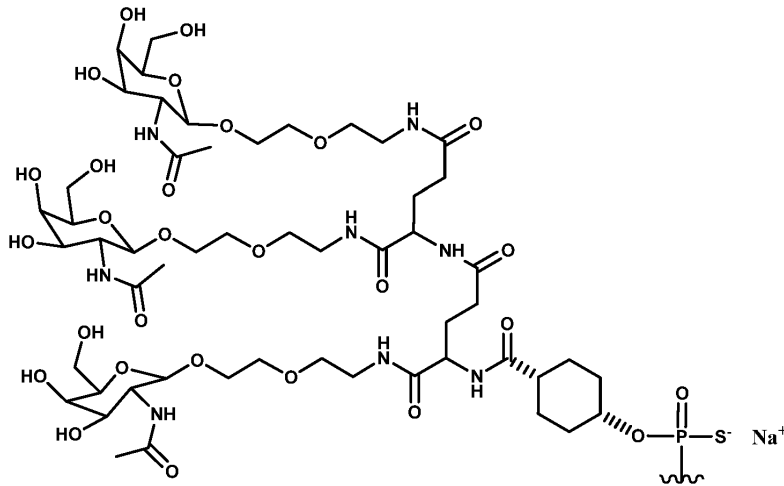
도면의 간단한 설명

- [0028] 도 1a 내지 1d. 유리 산 형태로 표시된 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품 (본원에서 ADS-005로 지칭됨; 즉, 센스 가닥의 5' 말단 종결부에서 세자리 N-아세틸-갈락토사민 표적화 기에 접합된 APOC3 RNAi 작용제)의 화

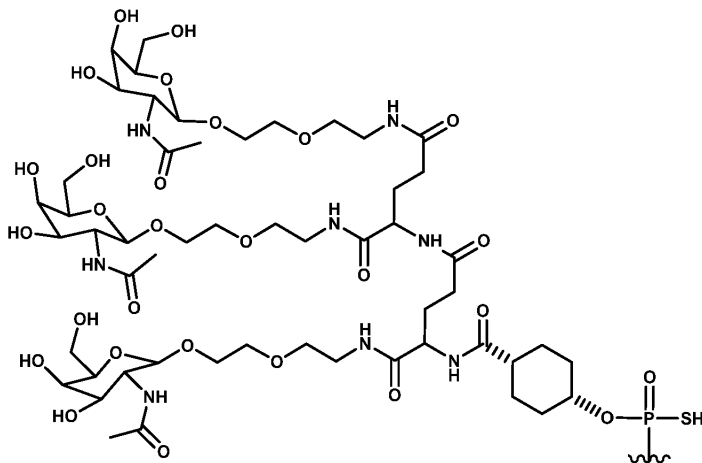
학 구조 표시.

도 2a 내지 2d. 나트륨 염 형태로 표시된 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품의 화학 구조 표시.

도 3. 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품 (본원에서 ADS-005로 지칭됨; 즉, 센스 가닥의 5' 말단 종결부에서 세자리 N-아세틸-갈락토사민 표적화 기에 접합된 APOC3 RNAi 작용제)의 변형된 센스 및 안티센스 가닥의 개략적 다이어그램. 하기 약어가 도 3에서 사용된다: a, c, g, i 및 u는 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오타이드이고 (i는 이노신을 나타냄); Af, Cf, Gf 및 Uf 2'-플루오로 (또한 관련 기술분야에서 2'-데옥시-2'-플루오로로 지칭됨) 변형된 뉴클레오타이드이고; o는 포스포디에스테르 연결이고; s는 포스포로티오에이트 연결이고; invAb는 역위된 무염기성 잔기 또는 서브유닛이고; (NAG37)s는 하기 화학 구조를 갖는 세자리 N-아세틸-갈락토사민 표적화 리간드이다:



(나트륨 염 형태로 표시됨),



(유리 산 형태로 표시됨).

도 4. 실시예 2에 기재된 I상 임상 연구에 대한 I상 연구 설계 및 용량 증량 스케줄 (수정된 바와 같음).

도 5. 실시예 2에 기재된 I상 임상 연구 (수정된 바와 같음)에 대한 코호트 요약.

도 6. 실시예 2에 기재된 I상 임상 연구로부터 위약 (모든 코호트) 또는 25 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품 (코호트 1)을 투여받은 건강한 인간 지원자에서 혈청 APOC3 단백질 수준을 보여주는 그래프. 도 6 내지 16에 나타낸 바와 같이, 각 도면에 대한 그래프에 표시된 mg 수는 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품 (표 3에 기재된 바와 같은 제형화된 APOC3 RNAi 원료의약품으로 투여됨)의 투여되는 양을 지칭한다.

도 7. 실시예 2에 기재된 I상 임상 연구로부터 위약 (모든 코호트) 또는 단일 50 mg 용량의 APOC3 RNAi 원료의약품 (코호트 2)을 투여받은 건강한 인간 지원자에서 혈청 APOC3 단백질 수준을 보여주는 그래프.

- 도 8. 실시예 2에 기재된 I상 임상 연구로부터 위약 (모든 코호트) 또는 단일 100 mg 용량의 APOC3 RNAi 원료 의약품 (코호트 3)을 투여받은 건강한 인간 지원자에서 혈청 APOC3 단백질 수준을 보여주는 그래프.
- 도 9. 실시예 2에 기재된 I상 임상 연구로부터 위약 (모든 코호트) 또는 단일 10 mg 용량의 APOC3 RNAi 원료 의약품 (코호트 3)을 투여받은 건강한 인간 지원자에서 혈청 APOC3 단백질 수준을 보여주는 그래프.
- 도 10. 실시예 2에 기재된 I상 임상 연구로부터 위약 (모든 코호트) 또는 단일 25 mg 용량의 APOC3 RNAi 원료 의약품 (코호트 1)을 투여받은 건강한 인간 지원자에서 혈청 트리글리세리드 (TG) 수준을 보여주는 그래프.
- 도 11. 실시예 2에 기재된 I상 임상 연구로부터 위약 (모든 코호트) 또는 단일 50 mg 용량의 APOC3 RNAi 원료 의약품 (코호트 2)을 투여받은 건강한 인간 지원자에서 혈청 트리글리세리드 (TG) 수준을 보여주는 그래프.
- 도 12. 실시예 2에 기재된 I상 임상 연구로부터 위약 (모든 코호트) 또는 단일 100 mg 용량의 APOC3 RNAi 원료 의약품 (코호트 3)을 투여받은 건강한 인간 지원자에서 혈청 트리글리세리드 (TG) 수준을 보여주는 그래프.
- 도 13. 실시예 2에 기재된 I상 임상 연구로부터 위약 (모든 코호트) 또는 단일 10 mg 용량의 APOC3 RNAi 원료 의약품 (코호트 4)을 투여받은 건강한 인간 지원자에서 혈청 트리글리세리드 (TG) 수준을 보여주는 그래프.
- 도 14. 실시예 2에 기재된 I상 임상 연구로부터 위약 (모든 코호트) 또는 단일 25 mg 용량의 APOC3 RNAi 원료 의약품 (코호트 1)을 투여받은 건강한 인간 지원자에서 혈청 초저밀도 지단백질 콜레스테롤 (VLDL-C) 수준을 보여주는 그래프.
- 도 15. 실시예 2에 기재된 I상 임상 연구로부터 위약 (모든 코호트) 또는 단일 50 mg 용량의 APOC3 RNAi 원료 의약품 (코호트 2)을 투여받은 건강한 인간 지원자에서 혈청 VLDL-C 수준을 보여주는 그래프.
- 도 16. 실시예 2에 기재된 I상 임상 연구로부터 위약 (모든 코호트) 또는 단일 100 mg 용량의 APOC3 RNAi 원료 의약품 (코호트 3)을 투여받은 건강한 인간 지원자에서 혈청 VLDL-C 수준을 보여주는 그래프.
- 도 17. 실시예 2에 기재된 I상 임상 연구로부터 위약 (모든 코호트) 또는 단일 10 mg 용량의 APOC3 RNAi 원료 의약품 (코호트 4)을 투여받은 건강한 인간 지원자에서 혈청 VLDL-C 수준을 보여주는 그래프.
- 도 18. 실시예 2에 기재된 I상 임상 연구로부터 위약 (모든 코호트) 또는 단일 25 mg 용량의 APOC3 RNAi 원료 의약품 (코호트 1)을 투여받은 건강한 인간 지원자에서 혈청 초고밀도 지단백질 콜레스테롤 (HDL-C) 수준을 보여주는 그래프.
- 도 19. 실시예 2에 기재된 I상 임상 연구로부터 위약 (모든 코호트) 또는 단일 50 mg 용량의 APOC3 RNAi 원료 의약품 (코호트 2)을 투여받은 건강한 인간 지원자에서 혈청 HDL-C 수준을 보여주는 그래프.
- 도 20. 실시예 2에 기재된 I상 임상 연구로부터 위약 (모든 코호트) 또는 단일 100 mg 용량의 APOC3 RNAi 원료 의약품 (코호트 3)을 투여받은 건강한 인간 지원자에서 혈청 HDL-C 수준을 보여주는 그래프.
- 도 21. 실시예 2에 기재된 I상 임상 연구로부터 위약 (모든 코호트) 또는 단일 10 mg 용량의 APOC3 RNAi 원료 의약품 (코호트 4)을 투여받은 건강한 인간 지원자에서 혈청 HDL-C 수준을 보여주는 그래프.
- 도 22. 실시예 2에 기재된 I상 임상 연구로부터 위약 (모든 코호트) 또는 단일 25 mg 용량의 APOC3 RNAi 원료 의약품 (코호트 1)을 투여받은 건강한 인간 지원자에서 혈청 저밀도 지단백질 콜레스테롤 (LDL-C) 수준을 보여주는 그래프.
- 도 23. 실시예 2에 기재된 I상 임상 연구로부터 위약 (모든 코호트) 또는 단일 50 mg 용량의 APOC3 RNAi 원료 의약품 (코호트 2)을 투여받은 건강한 인간 지원자에서 혈청 LDL-C 수준을 보여주는 그래프.
- 도 24. 실시예 2에 기재된 I상 임상 연구로부터 위약 (모든 코호트) 또는 단일 100 mg 용량의 APOC3 RNAi 원료 의약품 (코호트 3)을 투여받은 건강한 인간 지원자에서 혈청 LDL-C 수준을 보여주는 그래프.
- 도 25. 실시예 2에 기재된 I상 임상 연구로부터 위약 (모든 코호트) 또는 단일 10 mg 용량의 APOC3 RNAi 원료 의약품 (코호트 4)을 투여받은 건강한 인간 지원자에서 혈청 LDL-C 수준을 보여주는 그래프.
- 도 26. 실시예 2에 기재된 I상 임상 연구로부터 50 mg 용량의 APOC3 RNAi 원료의약품 (코호트 5)을 투여받은 킬로미크론혈증 환자에서 혈청 APOC3 단백질 수준을 보여주는 그래프.
- 도 27. 실시예 2에 기재된 I상 임상 연구로부터 50 mg 용량의 APOC3 RNAi 원료의약품 (코호트 5)을 투여받은

킬로미크론혈증 환자에서 혈청 트리글리세리드 수준을 보여주는 그래프.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0029] 상세한 설명
- [0030] RNAi 작용제
- [0031] 본원에 기재된 방법은 인간 대상체에게 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 제약 조성물은 APOC3 유전자의 발현을 억제할 수 있는 RNA 간섭 (RNAi) 작용제 (본원 및 관련 기술분야에서 RNAi 작용제 또는 RNAi 촉발제로 지칭됨)를 함유하는 조성물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 인간 대상체에게 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 제약 조성물은 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품 (ADS-005로도 지칭됨)을 포함한다. 본원에 개시된 방법에서 사용하기에 적합한 조성물은 인간 대상체에서 APOC3 유전자의 발현을 억제하는 RNAi 작용제, 및 표적화 모이어티 또는 표적화 기로 구성된다. 일부 실시양태에서, RNAi 작용제는 표 1A 및 1B에 제공된 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, RNAi 작용제의 센스 가닥은 3개의 N-아세틸-갈락토사민 표적화 모이어티를 포함하는 표적화 기에 추가로 연결되거나 접합된다 (예를 들어, 표 B 참조). 인간 대상체에서 APOC3 유전자의 발현을 억제하는 RNAi 작용제는 "APOC3 RNAi 작용제"로 지칭된다.
- [0032] 일반적으로, APOC3 RNAi 작용제는 어닐링되어 듀플렉스를 형성하는 센스 가닥 (패시저 가닥으로도 지칭됨) 및 안티센스 가닥 (가이드 가닥으로도 지칭됨)을 포함한다. 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 서열 특이적 방식으로 APOC3 mRNA의 전령 RNA (mRNA) 전사체를 분해하거나 이의 번역을 억제할 수 있는 RNA 또는 RNA-유사 (예를 들어, 화학적으로 변형된 RNA) 올리고뉴클레오타이드 분자를 포함한다. 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 RNA 간섭 메커니즘 (즉, 포유동물 세포의 RNA 간섭 경로 기구 (RNA-유도된 침묵 복합체 또는 RISC)과의 상호작용을 통해 RNA 간섭 유도)을 통해, 또는 임의의 대안적인 메커니즘(들) 또는 경로(들)에 의해 작동할 수 있다. APOC3 RNAi 작용제는 본원에서 사용된 용어로서 주로 RNA 간섭 메커니즘을 통해 작동하는 것으로 믿어지지만, 개시된 RNAi 작용제는 임의의 특정 경로 또는 작용 메커니즘에 얽매이거나 이에 제한되지 않는다. RNAi 작용제는 일반적으로 각각 16 내지 49개 뉴클레오타이드 길이인 센스 가닥 및 안티센스 가닥으로 구성되고, 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 짧은 또는 작은 간섭 RNA (siRNA), 이중-가닥 RNA (dsRNA), 마이크로 RNA (miRNA), 짧은 헤어핀 RNA (shRNA), 및 다이버 기질.
- [0033] APOC3 RNAi 작용제 센스 가닥의 길이는 전형적으로 16 내지 49개 뉴클레오타이드 길이이고, APOC3 RNAi 작용제 안티센스 가닥의 길이는 전형적으로 18 내지 49개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 센스 및 안티센스 가닥은 독립적으로 17 내지 26개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 센스 및 안티센스 가닥은 독립적으로 21 내지 26개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 센스 및 안티센스 가닥은 독립적으로 21 내지 24개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 센스 및/또는 안티센스 가닥은 독립적으로 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 둘 모두 21개 뉴클레오타이드 길이이다. 센스 및 안티센스 가닥은 동일한 길이 또는 상이한 길이일 수 있다. 센스 및 안티센스 가닥은 또한 APOC3 RNAi 작용제의 한쪽 또는 양쪽 말단에서 돌출부 뉴클레오타이드를 형성할 수 있다.
- [0034] APOC3 RNAi 작용제는 APOC3 유전자 발현을 억제, 침묵 또는 녹다운한다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "침묵", "감소", "억제", "하향조절" 또는 "녹다운"은 APOC3의 발현을 언급할 때, 유전자로부터 전사된 RNA의 수준, 또는 유전자가 전사되는 세포, 세포군, 조직, 장기 또는 대상체에서 mRNA로부터 번역된 폴리펩티드, 단백질 또는 단백질 서브유닛의 수준에 의해 측정된 바와 같은 유전자의 발현이 세포, 세포군, 조직, 장기 또는 대상체가 RNAi 작용제로 처리될 때 그렇게 처리되지 않은 제2 세포, 세포군, 조직, 장기 또는 대상체와 비교하여 감소된다는 것을 의미한다. 일부 경우에, 유전자 발현의 감소는 APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 조성물의 투여 전 인간 대상체에서 APOC3 mRNA 또는 APOC3 단백질의 기준선 수준을 치료제의 투여 후 APOC3 mRNA 또는 APOC3 단백질 수준과 비교함으로써 측정된다.
- [0035] APOC3 유전자 억제, 침묵 또는 녹다운은 관련 기술분야에 공지된 임의의 적절한 검정 또는 방법에 의해 측정될 수 있다. 본원에 기재된 비제한적인 실시예, 뿐만 아니라 국제 특허 출원 공개 번호 WO 2019/051402 (특허 출원 번호 PCT/US2018/050248) (그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 예는 APOC3 유전자 발현 억제를 측정하기 위한 적절한 검정의 특정 예를 제공한다. 정상 인간에 대한 참조 APOC3 mRNA 유전자 전사체 (전사체 변이체 1로 지칭됨; 진뱅크(GenBank) NM_000040.1)는 서열식별번호(SEQ ID NO):1에서 찾을 수 있다.
- [0036] 본원에 개시된 방법에서 사용하기에 적합한 APOC3 RNAi 작용제는 하나 이상의 N-아세틸-갈락토사민 모이어티를

포함하는 표적화 기에 공유결합으로 연결되거나 접합될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 사용하기에 적합한 APOC3 RNAi 작용제는 하나 이상의 N-아세틸-갈락토사민 모이어티를 포함하는 표적화 기에 공유결합으로 연결되거나 접합되어 이에 의해 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 형성한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품의 투여를 포함한다. 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품은 표 1A (안티센스 가닥) 및 표 1B (센스 가닥)에 표시된 APOC3 RNAi 작용제를 포함한다. N-아세틸-갈락토사민 모이어티는 간세포 표면에 쉽게 존재하는 아시알로당단백질 수용체 (ASGPr)에 대한 APOC3 RNAi 작용제의 표적화를 촉진하며, 이는 세포내이입 또는 다른 수단에 의해 APOC3 RNAi 작용제의 내재화를 유발한다.

[0037] 본원에 개시된 방법에서 사용하기에 적합할 수 있는 APOC3 RNAi 작용제는 APOC3 mRNA의 적어도 일부에 대해 상보성 영역을 갖는 안티센스 가닥을 포함한다. 개시된 방법에서 사용하기에 적합한 APOC3 RNAi 작용제 및 APOC3 RNAi 원료의약품은 국제 특허 출원 공개 번호 WO 2019/051402 (특허 출원 번호 PCT/US2018/050248)에 기재되어 있으며, 이는 이전에 언급된 바와 같이 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0038] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "서열" 및 "뉴클레오타이드 서열"은 표준 명명법을 사용하여 문자의 연속으로 기재된 핵염기 또는 뉴클레오타이드의 연속 또는 순서를 의미한다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "핵염기" 및 "뉴클레오타이드"는 관련 기술분야에서 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0039] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "상보적"은 제1 뉴클레오타이드 서열 (예를 들어, RNAi 작용제 안티센스 가닥)을 제2 뉴클레오타이드 서열 (예를 들어, RNAi 작용제 센스 가닥 또는 표적화된 mRNA 서열)과 관련하여 기재하는데 사용될 때, 제1 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드가 제2 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드와 혼성화하고 (포유동물 생리학적 조건 (또는 달리 적합한 조건) 하에 염기 쌍 수소 결합을 형성하고) 특정 표준 조건 하에 듀플렉스 또는 이중 나선 구조를 형성하는 능력을 의미한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 혼성화 테스트에 가장 적절한 조건 세트를 선택할 수 있을 것이다. 상보적 서열은 왓슨-크릭 염기 쌍 또는 비-왓슨-크릭 염기 쌍을 포함하고, 적어도 상기 혼성화 요구사항이 충족되는 정도로 천연 또는 변형된 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 모방체를 포함한다. 서열 동일성 또는 상보성은 변형과 무관하다. 예를 들어, 본원에 정의된 바와 같이, a 및 Af는 U (또는 T)에 대해 상보적이고, 동일성 또는 상보성을 결정하기 위한 목적으로 A와 동일하다.

[0040] 본원에서 사용된 바와 같은 "완벽하게 상보적" 또는 "완전히 상보적"은 제1 올리고뉴클레오타이드의 인접 서열에 있는 모든 염기 (100%)가 제2 올리고뉴클레오타이드의 인접 서열에 있는 동일한 수의 뉴클레오타이드와 혼성화할 것임을 의미한다. 인접 서열은 제1 또는 제2 뉴클레오타이드 서열의 전부 또는 일부를 포함할 수 있다.

[0041] 본원에서 사용된 바와 같은 "부분적으로 상보적"은 뉴클레오타이드 서열의 혼성화된 쌍에서, 제1 올리고뉴클레오타이드의 인접 서열에 있는 염기의 전부는 아니지만 적어도 70%가 제2 폴리뉴클레오타이드의 인접 서열에 있는 동일한 수의 염기와 혼성화할 것임을 의미한다.

[0042] 본원에서 사용된 바와 같은 "실질적으로 상보적"은 뉴클레오타이드 서열의 혼성화된 쌍에서, 제1 올리고뉴클레오타이드의 인접 서열에 있는 염기의 전부는 아니지만 적어도 85%가 제2 폴리뉴클레오타이드의 인접 서열에 있는 동일한 수의 염기와 혼성화할 것임을 의미한다. 본원에서 용어 "상보적", "완전히 상보적", "부분적으로 상보적" 및 "실질적으로 상보적"은 RNAi 작용제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥 사이, 또는 RNAi 작용제의 안티센스 가닥 및 APOC3 mRNA의 서열 사이의 뉴클레오타이드 매칭과 관련하여 사용된다.

[0043] 본원에서 사용된 바와 같이, 핵산 서열에 적용되는 바와 같은 용어 "실질적으로 동일한" 또는 "실질적으로 동일성"은 핵산 서열이 참조 서열과 비교하여 적어도 약 85% 서열 동일성 또는 그 이상, 예를 들어 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 동일성을 갖는 서열을 포함함을 의미한다. 서열 동일성의 백분율은 비교 창에 걸쳐 2개의 최적으로 정렬된 서열을 비교함으로써 결정된다. 백분율은 두 서열 모두에서 동일한 핵산 염기가 발생하는 위치의 수를 결정하여 매치된 위치의 수를 산출하고, 매치된 위치의 수를 비교 창의 위치의 총수로 나누고, 그 결과에 100을 곱하여 서열 동일성의 백분율을 산출함으로써 계산된다. 본원에 개시된 발명은 본원에 개시된 것과 실질적으로 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0044] 변형된 뉴클레오타이드 및 변형된 뉴클레오타이드간 연결

[0045] 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 RNAi 작용제의 활성을 보존하는 동시에 혈청 안정성을 증가시킬 수 있을 뿐만 아니라 인간에서 인터페론 활성을 활성화시킬 가능성을 최소화할 수 있는 변형된 뉴클레오타이드로 구성될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같은 "변형된 뉴클레오타이드"는 리보뉴클레오타이드 (2'-히드록실 뉴클레오타이드) 이

의의 뉴클레오타이드이다. 일부 실시양태에서, 뉴클레오타이드의 적어도 50% (예를 들어, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%)는 변형된 뉴클레오타이드이다. 본원에서 사용된 바와 같이, 변형된 뉴클레오타이드는 데옥시리보뉴클레오타이드, 뉴클레오타이드 모방체, 2'-변형된 뉴클레오타이드, 역위된 뉴클레오타이드, 변형된 핵염기-포함 뉴클레오타이드, 가교된 뉴클레오타이드, 펩티드 핵산 (PNA), 2',3'-seco 뉴클레오타이드 모방체 (비잠금 핵염기 유사체), 잠금 뉴클레오타이드, 3'-O-메톡시 (2' 뉴클레오시드간 연결된) 뉴클레오타이드, 2'-F-아라비노 뉴클레오타이드, 5'-Me, 2'-플루오로 뉴클레오타이드, 모르폴리노 뉴클레오타이드, 비닐 포스포네이트-함유 뉴클레오타이드, 및 시클로프로필 포스포네이트-함유 뉴클레오타이드를 포함하나 이에 제한되지는 않는 관련 기술분야에 공지된 임의의 공지된 변형된 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제의 변형된 뉴클레오타이드는 2'-변형된 뉴클레오타이드 (즉, 5원 당 고리의 2' 위치에 히드록실 기 이외의 기를 갖는 뉴클레오타이드)이다. 2'-변형된 뉴클레오타이드는 2'-O-메틸 뉴클레오타이드, 2'-데옥시-2'-플루오로 뉴클레오타이드 (일반적으로 단순히 2'-플루오로 뉴클레오타이드로 지칭됨), 2'-데옥시 뉴클레오타이드, 2'-메톡시에틸 (2'-O-2-메톡시에틸) 뉴클레오타이드, 2'-아미노 뉴클레오타이드, 및 2'-알킬 뉴클레오타이드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 추가의 2'-변형된 뉴클레오타이드는 관련 기술분야에 공지되어 있다. 주어진 RNAi 작용제의 모든 뉴클레오타이드가 균일하게 변형될 필요는 없다. 또한, 하나 초과와 변형이 단일 APOC3 RNAi 작용제 또는 심지어 이의 단일 뉴클레오타이드에 혼입될 수 있다. APOC3 RNAi 작용제 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 관련 기술분야에 공지된 방법에 의해 합성 및/또는 변형될 수 있다. 한 뉴클레오타이드의 변형은 또 다른 뉴클레오타이드의 변형과 무관하다.

[0046] 일부 실시양태에서, 핵염기 (종종 단순히 "염기"로 지칭됨)가 변형될 수 있다. 관련 기술분야에서 일반적으로 사용되는 바와 같이, 천연 핵염기는 1차 퓨린 염기 아데닌 및 구아닌, 및 1차 피리미딘 염기 시토신, 티민 및 우라실을 포함한다. 핵염기는 범용 염기, 소수성 염기, 무차별 염기, 크기-확장 염기, 및 플루오린화된 염기를 포함하나 이에 제한되지는 않도록 변형될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008] 참조). 이러한 변형된 핵염기 (변형된 핵염기를 포함하는 포스포라미디트 화합물 포함)의 합성은 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0047] 변형된 핵염기는 예를 들어, 5-치환된 피리미딘, 6-아자피리미딘 및 N-2, N-6 및 O-6 치환된 퓨린, (예를 들어, 2-아미노프로필아데닌, 5-프로피닐우라실, 또는 5-프로피닐시토신), 5-메틸시토신 (5-me-C), 5-히드록시메틸 시토신, 이노신, 크산틴, 하이포크산틴, 2-아미노아데닌, 아데닌 및 구아닌의 6-알킬 (예를 들어, 6-메틸, 6-에틸, 6-이소프로필, 또는 6-n-부틸) 유도체, 아데닌 및 구아닌의 2-알킬 (예를 들어, 2-메틸, 2-에틸, 2-이소프로필, 또는 2-n-부틸) 및 기타 알킬 유도체, 2-티오우라실, 2-티오티민, 2-티오시토신, 5-할로우라실, 시토신, 5-프로피닐 우라실, 5-프로피닐 시토신, 6-아조 우라실, 6-아조 시토신, 6-아조 티민, 5-우라실 (슈도우라실), 4-티오우라실, 8-할로, 8-아미노, 8-술프히드릴, 8-티오알킬, 8-히드록실 및 기타 8-치환된 아데닌 및 구아닌, 5-할로 (예를 들어, 5-브로모), 5-트리플루오로메틸, 및 기타 5-치환된 우라실 및 시토신, 7-메틸구아닌 및 7-메틸아데닌, 8-아자구아닌 및 8-아자아데닌, 7-테아자구아닌, 7-테아자아데닌, 3-테아자구아닌, 및 3-테아자아데닌을 포함한다.

[0048] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제의 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드이다. 본원에서 사용된 바와 같이, 존재하는 실질적으로 모든 뉴클레오타이드가 변형된 뉴클레오타이드인 RNAi 작용제는 리보뉴클레오타이드 (즉, 비변형된)인 센스 가닥 및 안티센스 가닥 모두에 4개 이하 (즉, 0, 1, 2, 3 또는 4개)의 뉴클레오타이드를 갖는 RNAi 작용제이다. 본원에서 사용된 바와 같이, 존재하는 실질적으로 모든 뉴클레오타이드가 변형된 뉴클레오타이드인 센스 가닥은 리보뉴클레오타이드인 센스 가닥에 2개 이하 (즉, 0, 1 또는 2개)의 뉴클레오타이드를 갖는 센스 가닥이다. 본원에서 사용된 바와 같이, 존재하는 실질적으로 모든 뉴클레오타이드가 변형된 뉴클레오타이드인 안티센스 센스 가닥은 리보뉴클레오타이드인 센스 가닥에 2개 이하 (즉, 0, 1 또는 2개)의 뉴클레오타이드를 갖는 안티센스 가닥이다.

[0049] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제의 하나 이상의 뉴클레오타이드는 비-표준 연결 또는 백본 (즉, 변형된 뉴클레오시드간 연결 또는 변형된 백본)에 의해 연결된다. 변형된 뉴클레오시드간 연결 또는 백본은 포스포로티오에이트 기, 키랄 포스포로티오에이트, 티오포스페이트, 포스포로디티오에이트, 포스포트리에스테르, 아미노알킬-포스포트리에스테르, 알킬 포스포네이트 (예를 들어, 메틸 포스포네이트 또는 3'-알킬렌 포스포네이트), 키랄 포스포네이트, 포스포네이트, 포스포라미데이트 (예를 들어, 3'-아미노 포스포라미데이트, 아미노알킬포스포라미데이트, 또는 티오노포스포라미데이트), 티오노알킬-포스포네이트, 티오노알킬포스포트리에스테르, 모르폴리노 연결, 정상적인 3'-5' 연결을 갖는 보라노포스페이트, 보라노포스페이트의 2'-5' 연결된 유사체, 또는 역극성을 갖는 보라노포스페이트 (여기서 뉴클레오시드 단위의 인접한 쌍은 3'-5'에서 5'-3'으로 또는 2'-5'에서

5'-2'로 연결됨)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 변형된 뉴클레오시드간 연결 또는 백본은 인 원자가 결여되어 있다. 인 원자가 결여된 변형된 뉴클레오시드간 연결은 짧은 쇠 알킬 또는 시클로 알킬 당간 연결, 혼합된 헤테로원자 및 알킬 또는 시클로알킬 당간 연결, 또는 하나 이상의 짧은 쇠 헤테로원자 또는 헤테로시클릭 당간 연결을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 변형된 뉴클레오시드간 백본은 실록산 백본, 술폰드 백본, 술폰시드 백본, 술폰 백본, 포름아세틸 및 티오포름아세틸 백본, 메틸렌 포름아세틸 및 티오포름아세틸 백본, 알켄-함유 백본, 술파메이트 백본, 메틸렌이미노 및 메틸렌히드라지노 백본, 술폰네이트 및 술폰아미드 백본, 아미드 백본, 및 혼합된 N, O, S 및 CH₂ 성분을 갖는 기타 백본을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0050] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제의 센스 가닥은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 포스포로티오에이트 연결을 함유할 수 있거나, APOC3 RNAi 작용제의 안티센스 가닥은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 포스포로티오에이트 연결을 함유할 수 있거나, 또는 센스 가닥 및 안티센스 가닥 둘 모두는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 포스포로티오에이트 연결을 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제의 센스 가닥은 1, 2, 3 또는 4개의 포스포로티오에이트 연결을 함유할 수 있거나, APOC3 RNAi 작용제의 안티센스 가닥은 1, 2, 3 또는 4개의 포스포로티오에이트 연결을 함유할 수 있거나, 또는 센스 가닥 및 안티센스 가닥 둘 모두는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4개의 포스포로티오에이트 연결을 함유할 수 있다.

[0051] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제 센스 가닥은 적어도 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결을 함유한다. 일부 실시양태에서, 적어도 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결은 센스 가닥의 3' 말단으로부터 위치 1-3의 뉴클레오티드 사이에 있다. 일부 실시양태에서, 적어도 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결은 센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 1-3, 2-4, 3-5, 4-6, 4-5 또는 6-8의 뉴클레오티드 사이에 있다. 일부 실시양태에서, 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결은 센스 가닥의 말단 뉴클레오티드를 뉴클레오티드 서열의 5'-말단, 3'-말단, 또는 5'- 및 3'-말단 둘 모두에 존재하는 캡핑 잔기에 연결하는데 사용된다. 일부 실시양태에서, 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결은 표적화 기를 센스 가닥에 연결하는데 사용된다.

[0052] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제 안티센스 가닥은 3 또는 4개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결을 함유한다. 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제 안티센스 가닥은 3개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결을 함유한다. 일부 실시양태에서, 3개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결은 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 1-3의 뉴클레오티드 사이 및 5' 말단으로부터 위치 19-21, 20-22, 21-23, 22-24, 23-25, 또는 24-26의 뉴클레오티드 사이에 있다. 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 센스 가닥에 적어도 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결 및 안티센스 가닥에 3 또는 4개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결을 함유한다.

[0053] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 하나 이상의 변형된 뉴클레오티드 및 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드간 연결을 함유한다. 일부 실시양태에서, 2'-변형된 뉴클레오시드는 변형된 뉴클레오시드간 연결과 조합된다.

[0054] 캡핑 잔기 또는 모이어티

[0055] 일부 실시양태에서, 센스 가닥은 하나 이상의 캡핑 잔기 또는 모이어티 (관련 기술분야에서 때때로 "캡", "말단 캡" 또는 "캡핑 잔기"로 지칭됨)를 포함할 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같은 "캡핑 잔기"는 본원에 개시된 RNAi 작용제의 뉴클레오티드 서열의 하나 이상의 말단에 혼입될 수 있는 비-뉴클레오티드 화합물 또는 다른 모이어티이다. 캡핑 잔기는 일부 경우에 RNAi 작용제에 특정 유익한 특성, 예컨대, 예를 들어 엑소뉴클레아제 분해에 대한 보호를 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, 역위된 무염기성 잔기 (invAb) (또한 관련 기술분야에서 "역위된 무염기성 부위"로 지칭됨)가 캡핑 잔기로서 첨가된다 (표 A 참조). (예를 들어, 문헌 [F. Czauderna, Nucleic Acids Res., 2003, 31(11), 2705-16] 참조). 캡핑 잔기는 일반적으로 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 예를 들어 역위된 무염기성 잔기 뿐만 아니라 탄소 쇠, 예컨대 말단 C₆H₇ (프로필), C₆H₁₃ (헥실), 또는 C₁₂H₂₅ (도데실) 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡핑 잔기는 센스 가닥의 5' 말단 종결부, 3' 말단 종결부, 또는 5' 및 3' 말단 종결부 둘 모두에 존재한다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥의 5' 말단 및/또는 3' 말단은 하나 초과와 역위된 무염기성 데옥시리보스 모이어티를 캡핑 잔기로서 포함할 수 있다.

[0056] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 역위된 무염기성 잔기 (invAb)가 센스 가닥의 3' 말단에 첨가된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 역위된 무염기성 잔기 (invAb)가 센스 가닥의 5' 말단에 첨가된다. 일부 실시양태에서,

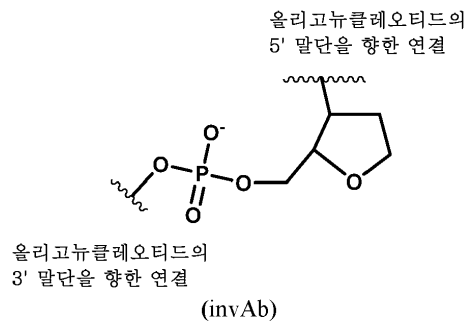
하나 이상의 역위된 무염기성 잔기 또는 역위된 무염기성 부위가 표적화 리간드 및 RNAi 작용제의 센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열 사이에 삽입된다. 일부 실시양태에서, RNAi 작용제의 센스 가닥의 말단 종결부 또는 말단 종결부들에 또는 그 근처에 하나 이상의 역위된 무염기성 잔기 또는 역위된 무염기성 부위의 포함은 RNAi 작용제의 향상된 활성 또는 다른 원하는 특성을 허용한다.

[0057] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 역위된 무염기성 잔기 (invAb)가 센스 가닥의 5' 말단에 첨가된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 역위된 무염기성 잔기가 표적화 리간드 및 RNAi 작용제의 센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열 사이에 삽입될 수 있다. 역위된 무염기성 잔기는 포스페이트, 포스포로티오에이트 (예를 들어, 본원에서 (invAb)s로 표시됨)), 또는 다른 뉴클레osi드간 연결을 통해 연결될 수 있다. 역위된 무염기성 데옥시리보스 잔기에 대한 화학 구조는 도 1a 내지 1d 및 도 2a 내지 2d에 표시된 화학 구조 뿐만 아니라 하기 표 A에 나타낸다.

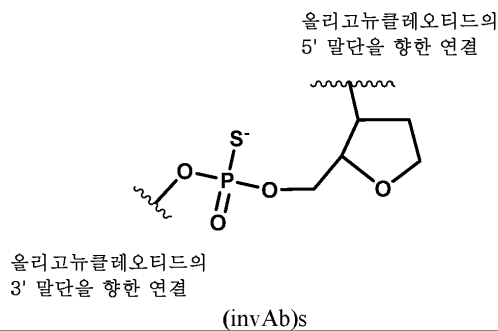
[0058] <표 A>

[0059] 역위된 무염기성 (데옥시리보스) 화학 구조

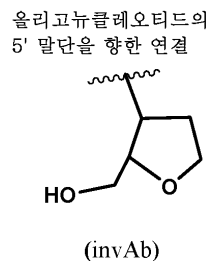
올리고뉴클레오타이드 내부에 위치하는 경우:



올리고뉴클레오타이드 내부에 위치하는 경우:



올리고뉴클레오타이드의 3' 말단 종결부에 위치하는 경우:



[0060]

[0061] 표적화 모이어티 및 기

[0062] APOC3 RNAi 작용제는 표적화 모이어티 또는 표적화 기를 포함하나 이에 제한되지는 않는 하나 이상의 비-뉴클레오타이드 기에 접합될 수 있다. 표적화 모이어티 또는 표적화 기는 RNAi 작용제의 표적화 또는 전달을 향상시킬 수 있다. 표적화 모이어티 및 표적화 기의 예는 관련 기술분야에 공지되어 있다. 3개의 N-아세틸-갈락토사민

표적화 모이어티를 포함하는, 본원의 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품에서 사용된 (NAG37)s 표적화 기의 특정 예는 표 B에 제공된다. 표적화 모이어티 또는 표적화 기는 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥의 3' 및/또는 5' 말단에 공유결합으로 연결될 수 있다. 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 센스 가닥의 3' 및/또는 5' 말단에 연결된 표적화 기를 함유한다. 일부 실시양태에서, 표적화 기는 APOC3 RNAi 작용제 센스 가닥의 5' 말단에 연결된다. 일부 실시양태에서, 표적화 기는 구조 (NAG37)s를 포함하거나 이로 본질적으로 이루어지거나 이로 이루어지고, APOC3 RNAi 작용제 센스 가닥의 5' 말단에 연결된다. 표적화 기는 링커/연결 기를 통해 RNAi 작용제에 직접적으로 또는 간접적으로 연결될 수 있다. 일부 실시양태에서, 표적화 기는 불안정한, 절단가능한 또는 가역적 결합 또는 링커를 통해 RNAi 작용제에 연결된다. 일부 실시양태에서, 표적화 기는 센스 가닥의 5' 말단에서 역위된 무염기성 잔기에 연결된다.

[0063] 표적화 기 또는 표적화 모이어티는 접합체 또는 RNAi 작용제의 세포-특이적 분포 및 세포-특이적 흡수를 개선하기 위해 이들이 부착된 접합체 또는 RNAi 작용제의 약동학적 또는 생체분포 특성을 향상시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 표적화 기는 RNAi 작용제의 세포내이입을 향상시킨다. 표적화 기는 1가, 2가, 3가, 4가일 수 있거나, 지시되는 표적에 대해 더 높은 원자가를 가질 수 있다. 대표적인 표적화 기는 세포 표면 분자에 대한 친화성을 갖는 화합물, 세포 수용체 리간드, 합텐, 항체, 모노클로날 항체, 항체 단편, 및 세포 표면 분자에 대한 친화성을 갖는 항체 모방체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0064] 일부 실시양태에서, 표적화 기는 아시알로당단백질 수용체 리간드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 아시알로당단백질 수용체 리간드는 하나 이상의 갈락토스 유도체를 포함하거나 이로 이루어진다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 갈락토스 유도체는 갈락토스, 및 아시알로당단백질 수용체에 대한 친화성이 갈락토스와 동일하거나 그 이상인 갈락토스의 유도체 둘 모두를 포함한다. 갈락토스 유도체는 갈락토스, 갈락토사민, N-포르밀갈락토사민, N-아세틸-갈락토사민, N-프로피오닐-갈락토사민, N-n-부타노일-갈락토사민, 및 N-이소-부타노일-갈락토사민을 포함하나 이에 제한되지는 않는다 (예를 들어: 문헌 [S.T. Iobst and K. Drickamer, J.B.C., 1996, 271, 6686] 참조). 간소어의 올리고뉴클레오타이드 및 다른 분자의 생체내 표적화에 유용한 갈락토스 유도체 및 갈락토스 유도체의 클러스터는 관련 기술분야에 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Baenziger and Fiete, 1980, Cell, 22, 611-620]; [Connolly et al., 1982, J. Biol. Chem., 257, 939-945] 참조).

[0065] 갈락토스 유도체는 간세포 표면에 발현되는 아시알로당단백질 수용체에 대한 이들의 결합을 통해 생체내 간세포에 분자를 표적화하는데 사용되어 왔다. 아시알로당단백질 수용체(들)에 대한 아시알로당단백질 수용체 리간드의 결합은 간세포에 대한 세포-특이적 표적화 및 분자의 간세포로의 세포내이입을 촉진한다. 아시알로당단백질 수용체 리간드는 단량체 (예를 들어, 단일 갈락토스 유도체를 가짐) 또는 다량체 (예를 들어, 다중 갈락토스 유도체를 가짐)일 수 있다. 갈락토스 유도체 또는 갈락토스 유도체 "클러스터"는 관련 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 RNAi 작용제의 센스 또는 안티센스 가닥의 3' 또는 5' 말단에 부착될 수 있다.

[0066] 일부 실시양태에서, 표적화 기는 갈락토스 유도체 클러스터를 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같은 갈락토스 유도체 클러스터는 2 내지 4개의 말단 갈락토스 유도체를 갖는 분자를 포함한다. 말단 갈락토스 유도체는 그의 C-1 탄소를 통해 분자에 부착된다. 일부 실시양태에서, 갈락토스 유도체 클러스터는 갈락토스 유도체 삼량체 (삼중-안테나 갈락토스 유도체 또는 3가 갈락토스 유도체로도 지칭됨)이다. 일부 실시양태에서, 갈락토스 유도체 클러스터는 N-아세틸-갈락토사민을 포함한다. 일부 실시양태에서, 갈락토스 유도체 클러스터는 3개의 N-아세틸-갈락토사민을 포함한다. 일부 실시양태에서, 갈락토스 유도체 클러스터는 갈락토스 유도체 사량체 (사중-안테나 갈락토스 유도체 또는 4가 갈락토스 유도체로도 지칭됨)이다. 일부 실시양태에서, 갈락토스 유도체 클러스터는 4개의 N-아세틸-갈락토사민을 포함한다.

[0067] 본원에서 사용된 바와 같은 갈락토스 유도체 삼량체는 각각 중심 분기점에 연결된 3개의 갈락토스 유도체를 함유한다. 본원에서 사용된 바와 같은 갈락토스 유도체 사량체는 각각 중심 분기점에 연결된 4개의 갈락토스 유도체를 함유한다. 갈락토스 유도체는 사카라이드의 C-1 탄소를 통해 중심 분기점에 부착될 수 있다. 일부 실시양태에서, 갈락토스 유도체는 링커 또는 스페이서를 통해 분기점에 연결된다. 일부 실시양태에서, 링커 또는 스페이서는 가요성 친수성 스페이서, 예컨대 PEG 기이다 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,885,968; 문헌 [Biessen et al. J. Med. Chem. 1995 Vol. 39 p. 1538-1546] 참조). 분기점은 3개의 갈락토스 유도체의 부착을 허용하고 RNAi 작용제에 대한 분기점의 부착을 추가로 허용하는 임의의 소분자일 수 있다. 분기점 기의 예는 디-리신 또는 디-글루타메이트이다. RNAi 작용제에 대한 분기점의 부착은 링커 또는 스페이서를 통해 발생할 수 있다. 일부 실시양태에서, 링커 또는 스페이서는 PEG 스페이서와 같으나 이에 제한되지는 않는 가요성 친수성 스페이서를 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커는 강성 링커, 예컨대 시클릭 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 갈락토스 유도체는 N-아세틸-갈락토사민을 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 갈락토스 유도체 클

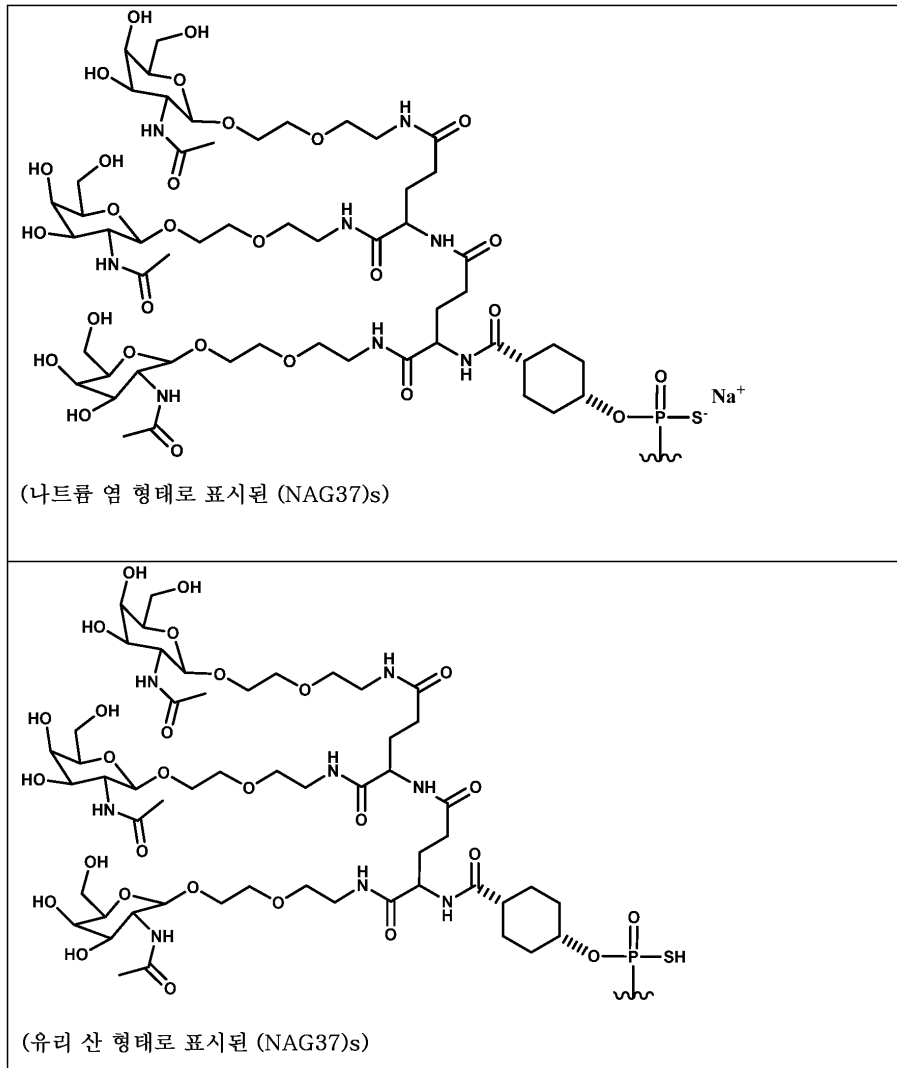
러스터는 예를 들어, N-아세틸-갈락토사민 사량체일 수 있는 갈락토스 유도체 사량체로 구성된다.

[0068] 표적화 기, 예컨대 N-아세틸-갈락토사민을 포함하는 갈락토스 유도체 클러스터의 제조는 예를 들어 국제 특허 출원 공개 번호 WO 2018/044350 (특허 출원 번호 PCT/US2017/021147) 및 국제 특허 출원 공개 번호 WO 2017/156012 (특허 출원 번호 PCT/US2017/021175)에 기재되어 있으며, 이들 모두의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0069] 예를 들어, 표 1A 및 1B에 기재된 APOC3 RNAi 작용제에 접합된 표적화 리간드는 하기 표 B에 나타낸 바와 같이 (NAG37)s의 화학 구조를 갖는다.

[0070] <표 B>

[0071] (NAG37)s의 화학 구조.



[0072]

[0073] APOC3 RNAi 작용제 및 APOC3 RNAi 원료의약품 (ADS-005)

[0074] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 사용된 APOC3 RNAi 작용제는 표 2에 표시된 APOC3 RNAi 원료의약품 (ADS-005)의 뉴클레오티드 서열을 갖는다. APOC3 RNAi 원료의약품에서 발견되는 APOC3 RNAi 작용제의 뉴클레오티드 서열은 하기 표 1A에 기재된 바와 같은 안티센스 가닥 뉴클레오티드 서열, 및 하기 표 1B에 기재된 바와 같은 센스 가닥 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0075] <표 1A>

[0076] APOC3 RNAi 작용제 안티센스 가닥 서열

SEQ ID NO.	안티센스 서열 (변형된) (5' → 3')	SEQ ID NO.	기본 염기 서열 (5' → 3')
2	usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu	3	UCACUGAGAAUACUGUCCCGU

[0077]

[0078] <표 1B>

[0079] APOC3 RNAi 작용제 센스 가닥 뉴클레오티드 서열 (APOC3 RNAi 원료의약품에 존재하는 역위된 무염기성 잔기 또는 NAG 표적화 기가 없는 변형된 버전으로 표시됨)

SEQ ID NO.	센스 서열 (변형된) (5' → 3')	SEQ ID NO.	기본 염기 서열 (5' → 3')
4	acgggacaGfUfAfuucucaguia	5	ACGGGACAGUAUUCUCAGUIA

[0080]

[0081] 본원의 표 1A, 1B 및 2에서 사용된 바와 같이, 하기 표기법은 변형된 뉴클레오티드, 표적화 기 및 연결 기를 표시하는데 사용된다: A, C, G, I 및 U는 각각 아데노신, 시티딘, 구아노신, 이노신 및 우리딘을 나타내고; a, c, g, i 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 이노신 및 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신 및 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타내고; (invAb)는 역위된 무염기성 데옥시리보스 잔기를 나타내고 (표 A 참조); 및 (NAG37)s는 상기 표 B에 표시된 구조를 나타낸다.

[0082] 관련 기술분야의 통상의 기술자가 쉽게 이해하는 바와 같이, 서열에 의해 달리 표시되지 않는 한 (예컨대, 예를 들어 포스포로티오에이트 연결 "s"에 의해), 가닥에 존재할 때, 단량체는 5'-3'-포스포디에스테르 결합에 의해 상호간에 연결된다. 관련 기술분야의 통상의 기술자가 분명하게 이해하는 바와 같이, 본원에 개시된 변형된 뉴클레오티드 서열에 나타난 바와 같은 포스포로티오에이트 연결의 포함은 올리고뉴클레오티드에 전형적으로 존재하는 포스포디에스테르 연결을 대체한다 (예를 들어, 모든 연결을 보여주는 도 1-3 참조). 또한, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 주어진 올리고뉴클레오티드 서열의 3' 말단에 있는 말단 뉴클레오티드가 생체의 포스페이트 모이어티 대신에 주어진 단량체의 각각의 3' 위치에 히드록실 (-OH) 기를 전형적으로 가질 것이라는 것을 쉽게 이해할 것이다. 또한, 본원에 개시된 실시양태의 경우, 각각의 가닥 5' → 3'를 볼 때, 역위된 무염기성 잔기가 삽입되어 데옥시리보스의 3' 위치가 각각의 가닥의 선행 단량체의 3' 말단에 연결된다. 더욱이, 통상의 기술자가 쉽게 이해하고 인식하는 바와 같이, 본원에 도시된 포스포로티오에이트 화학 구조는 전형적으로 황 원자 상의 음이온을 나타내지만, 본원에 개시된 발명은 모든 포스포로티오에이트 호변이성질체 (예를 들어, 황 원자가 이중-결합을 갖고 음이온이 산소 원자 상에 있음)를 포함한다. 본원에서 달리 명시적으로 나타내지 않는 한, 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이러한 이해는 APOC3 RNAi 작용제 및 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 조성물을 기술할 때 사용된다.

[0083] 각 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥은 서열의 5' 및/또는 3' 말단에 접합된, 상기 나열된 임의의 표적화 기 또는 연결 기, 뿐만 아니라 다른 표적화 또는 연결 기를 가질 수 있다.

[0084] APOC3 RNAi 작용제 안티센스 가닥 서열은 인간 대상체에서 APOC3 유전자로부터의 mRNA 전사체를 표적화하여, 이에 의해 APOC3을 갖는 인간 대상체에 대한 RNA 간섭 메커니즘을 사용하여 APOC3 단백질의 번역을 침묵시키도록 설계된다.

[0085] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 하기 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 사용한다:

[0086] <표 2>

[0087] APOC3 RNAi 원료의약품 (ADS-005)

센스 및 안티센스 가닥 (센스 및 안티센스 가닥은 이 배열되어 듀플렉스를 형성함):			
센스 가닥 (변형된 서열) (5' → 3'):	(NAG37)(inv/Ab)sacgggacaGfUfAfuucucaguias(inv/Ab)	(SEQ ID NO:6)	
안티센스 가닥 (변형된 서열) (5' → 3'):	usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu	(SEQ ID NO:2)	

[0088]

[0089] <문 2.1>

[0090] 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품 (ADS-005)의 특성

화학식:	$C_{493}H_{611}F_{11}N_{164}Na_3O_{311}P_{43}S_7 (Na^+ \text{ 형태})$
분자량:	$C_{493}H_{611}F_{11}N_{164}O_{311}P_{43}S_7 (H^+ \text{ 형태})$ 16563.9 Da (Na ⁺ 형태) 15618.7 Da (H ⁺ 형태)
물리적 외관:	백색 내지 회백색 분말

[0091]

[0092] APOC3 RNAi 원료의약품 (ADS-005)의 개략적 표시는 도 3에 나타내고, 전체 화학 구조 표시는 도 1a 내지 1d (유리 산 형태) 및 도 2a 내지 2d (나트륨 염 형태)에 나타낸다. 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 원료의약품은 염, 혼합 염 또는 유리 산으로서 제조되거나 제공된다. 일부 실시양태에서, 형태는 나트륨 염이다.

[0093]

제약 조성물 및 제형

[0094]

본원에 개시된 방법에서 사용하기에 적합한 APOC3 RNAi 작용제는 인간 대상체에게 투여하기 위한 제약 조성물 또는 제형으로서 제조될 수 있다. 제약 조성물은 APOC3 mRNA의 발현 억제 또는 APOC3 단백질 수준의 감소로부터 이익을 얻을 질환 또는 장애를 갖는 대상체, 예컨대 APOC3-관련 질환 또는 장애를 갖는 인간 대상체를 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 표적화 기 또는 표적화 리간드에 연결된 APOC3 RNAi 작용제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제 (비히클, 담체, 희석제, 및/또는 전달 중합체 포함)가 APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물에 첨가되어, 이에 의해 인간 대상체에게 생체내 전달에 적합한 제약 제형을 형성한다.

[0095]

APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물은 본원에 개시된 방법을 사용하여 인간 대상체에게 투여될 때, 대상체에서 APOC3 mRNA의 수준을 저하 또는 감소시킨다.

- [0096] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 기재된 제약 조성물은 APOC3-관련 질환 또는 장애를 갖는 대상체에서 임상적 제시를 치료 또는 관리하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 치료 또는 예방 유효량의 하나 이상의 제약 조성물은 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 개시된 APOC3 RNAi 작용제 중 임의의 것의 투여는 대상체에서 질환의 증상의 수, 중증도 및/또는 빈도를 감소시키는데 사용될 수 있다.
- [0097] APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 기재된 제약 조성물은 APOC3 단백질 수준의 발현의 감소 또는 억제로부터 이익을 얻을 질환 또는 장애를 갖는 대상체에서 적어도 하나의 증상을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 하나 이상의 제약 조성물의 치료 유효량을 투여받아, 이에 의해 증상을 치료한다. 다른 실시양태에서, 대상체는 하나 이상의 APOC3 RNAi 작용제의 예방 유효량을 투여받아, 이에 의해 적어도 하나의 증상을 예방한다.
- [0098] 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 특정 경로에 적절하게 조정된 제제에서 임의의 적합한 경로를 통해 투여될 수 있다. 그러므로, 본원에 기재된 제약 조성물은 주사에 의해, 예를 들어 정맥내로 또는 피하로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 피하 주사를 통해 투여된다.
- [0099] 본원에서 사용된 바와 같이, 제약 조성물 또는 의약품은 약리학적 유효량의 적어도 하나의 APOC3 RNAi 작용제 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함한다. 제약상 허용되는 부형제 (부형제)는 약물 전달 시스템에 의도적으로 포함된 활성 제약 성분 (API, 치료제 제품, 예를 들어 APOC3 RNAi 작용제) 이외의 물질이다. 부형제는 의도된 투여량에서 치료 효과를 발휘하지 않거나 발휘하도록 의도되지 않는다. 부형제는 a) 제조 동안 약물 전달 시스템의 프로세싱을 돕고/거나, b) API의 안정성, 생체이용률 또는 환자 수용성을 보호, 지원 또는 향상시키고/거나, c) 제품 식별을 돕고/거나, d) 저장 또는 사용 동안 API의 전달의 전반적인 안전성, 유효성의 임의의 다른 속성을 향상시키는 작용을 할 수 있다. 제약상 허용되는 부형제는 불활성 물질일 수 있거나 아닐 수 있다.
- [0100] 부형제는 하기를 포함할 수 있지만 이에 제한되지는 않는다: 흡수 향상제, 접착 방지제, 소포제, 항산화제, 결합제, 완충제, 담체, 코팅제, 착색제, 전달 향상제, 전달 중합체, 텍스트란, 텍스트로스, 희석제, 붕해제, 유화제, 증량제, 충전제, 향미, 활택제, 보습제, 윤활제, 오일, 중합체, 보존제, 염수, 염, 용매, 당, 현탁화제, 지속 방출 매트릭스, 감미료, 증점제, 등장화제, 비히클, 발수제, 및 습윤제.
- [0101] 주사용으로 적합한 제약 조성물은 멸균 수용액 (수용성인 경우)을 포함한다. 피하 또는 정맥내 투여를 위해, 적합한 담체는 생리식염수, 정균수, 크레모퍼(Cremophor)® ELTM (바스프(BASF), 미국 뉴저지주 파시페니) 또는 포스페이트 완충 염수 (PBS)를 포함할 수 있다. 제조 및 저장 조건 하에 안정해야 하며, 미생물, 예컨대 박테리아 및 진균의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 담체는 예를 들어 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 및 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.
- [0102] 멸균 주사가능한 용액은 필요에 따라 상기 열거된 성분 중 하나 또는 조합과 함께 적절한 용매에 필요한 양의 활성 화합물을 혼합한 후 필터 멸균화함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 염기성 분산 매질 및 상기 열거된 것들로부터 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클에 활성 화합물을 혼합함으로써 제조된다.
- [0103] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 사용하기에 적합한 제약 조성물은 하기 표 3에 제공된 제형화된 APOC3 RNAi 원료의약품에서 식별된 성분을 포함한다.
- [0104] APOC3 RNAi 작용제는 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위 형태의 조성물로 제형화될 수 있다. 투여 단위 형태는 치료될 대상체에 대한 단일 투여량으로 적당한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며; 각 단위는 필요한 제약 담체와 관련하여 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 활성 화합물의 미리 결정된 양을 함유한다. 일부 실시양태에서, 투여 단위는 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품이다. 일부 실시양태에서, 투여 단위는 약 10 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품이다. 일부 실시양태에서, 투여 단위는 약 10 mg 내지 약 50 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품이다. 일부 실시양태에서, 투여 단위는 약 10 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품이다. 일부 실시양태에서, 투여 단위는 약 25 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품이다. 일부 실시양태에서, 투여 단위는 약 50 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품이다. 일부 실시양태에서, 투여 단위는 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품이다. 일부 실시양태에서, 투여 단위는 약 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 또는 98 내지 약 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18,

20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98 또는 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품이다.

[0105] 제약 조성물은 제약 조성물에서 일반적으로 발견되는 다른 추가 성분을 함유할 수 있다. 이러한 추가 성분은 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 항소양제, 수렴제, 국소 마취제, 또는 항염증제 (예를 들어, 항히스타민제, 디펜히드라민 등).

[0106] 본원에서 사용된 바와 같은 "약리학적 유효량", "치료 유효량", 또는 단순히 "유효량"은 약리학적, 치료적 또는 예방적 결과를 생성하기 위한 RNAi 작용제의 양을 지칭한다.

[0107] 기재된 제약상 허용되는 제형은 키트, 컨테이너, 팩 또는 디스펜서에 포장될 수 있다. 본원에 기재된 제약 조성물은 사전충전된 주사기 또는 바이알에 포장될 수 있다.

[0108] 제형화된 APOC3 RNAi 원료의약품

[0109] 일부 실시양태에서, 표 2에 제공된 바와 같은 APOC3 RNAi 원료의약품 (ADS-005)은 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제와 함께 제형화되어, 인간 대상체에게 투여하기에 적합한 제약 조성물을 형성한다. 일부 실시양태에서, 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품은 수성 인산나트륨 완충액 (0.5 mM 일염기성 인산나트륨, 0.5 mM 이염기성 인산나트륨)에서 200 mg/mL로 제형화되어, 표 3에 표시된 제형화된 APOC3 RNAi 원료의약품 (ADS-005-1)을 형성한다:

[0110] <표 3>

[0111] 제형화된 APOC3 RNAi 원료의약품의 조성 (1.0 mL 당)

성분	기능	품질 / 등급	농도
ADS-005	활성 성분	사내	200 mg
일염기성 인산나트륨, 일수화물	현탁화제	USP, Ph. Eur	0.062 mg
이염기성 인산나트륨, 무수	현탁화제	USP, Ph. Eur	0.063 mg
주사용수 (WFI)	비히클	USP, Ph. Eur	890.6 mg

[0112]

[0113] 표 3에 따른 제형화된 APOC3 RNAi 원료의약품은 멸균 제형으로 제조된다. 일부 실시양태에서, 제형화된 APOC3 RNAi 원료의약품은 컨테이너, 예컨대 유리 바이알에 포장된다. 일부 실시양태에서, 제형화된 APOC3 RNAi 원료의약품은 약 1.2 mL의 충전 부피를 갖는 유리 바이알에 포장되고, 투여를 위한 원하는 부피는 투여될 원하는 용량 수준에 기초하여 계산될 수 있다.

[0114] 일부 실시양태에서, 표 3에 기재된 제형화된 APOC3 RNAi 원료의약품은 본원에 개시된 방법을 사용하여 인간 대상체에게 투여된다.

[0115] 상승된 트리글리세리드 수준 및/또는 APOC3의 과발현을 갖는 인간 대상체

[0116] 본원에 개시된 방법은 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물을 사용하여 이를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3 유전자 발현의 감소 또는 침묵에 의해 적어도 부분적으로 호전될 수 있는 질환, 장애, 또는 다른 상태 또는 증상을 치료하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물을 사용하여 이를 필요로 하는 인간 대상체에서 상승된 트리글리세리드와 연관된 질환 또는 상태를 치료하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 투여 전에 인간 대상체는 APOC3-관련 질환 또는 장애로 진단된다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 심혈관 질환, 관상동맥 질환 또는 죽상경화증을 갖는 것으로 진단되었다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 중등도 고트리글리세리드혈증 (2018 AHA/ACC 가이드라인에 따라 150-499 mg/dL의 TG 수준), 중증 고트리글리세리드혈증 (TG > 500 mg/dL), 및/또는 킬로미크론혈증 및/또는 가족성 킬로미크론혈증 증후군 (FCS) (중증 TG 수준 > 1000 mg/dL)을 갖는 것으로 진단되었다. FCS는 1,000,000분의 1의 유병률을 갖는 중증 희귀 유전 질환이며, 전형적으로 900 mg/dL 초과로 극도로 높은 TG 수준을 발생시키는 다양한 단일유전자 돌연변이 (예를 들어 LPL, GPIHBP1, APOC2, APOA5 또는 LMF1의 null 돌연변이)에 의해 종종 유발된다. 본원의 실시예에 나타난 바와 같이, 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품은 질환 및 장애의 치료에 적합한 실질적인 TG 저하 효과를 제공한다.

[0117] 투여 및 APOC3 유전자 발현의 억제

[0118] 일반적으로, APOC3 RNAi 작용제의 유효량은 용량 당 약 0.1 내지 약 10 mg/kg 체중, 예를 들어 용량 당 약 0.25

내지 약 5 mg/kg 체중의 범위일 것이다. 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제의 유효량은 용량 당 약 0.5 내지 약 4 mg/kg 체중의 범위일 것이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 고정 용량이다. 일부 실시양태에서, 1 mg 내지 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 고정 용량이 유효 용량이다. 일부 실시양태에서, 10 mg 내지 50 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 고정 용량이 유효 용량이다. 일부 실시양태에서, 20 mg 내지 50 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 고정 용량이 유효 용량이다. 일부 실시양태에서, 25 mg 내지 50 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 고정 용량이 유효 용량이다. 투여되는 양은 변수, 예컨대 환자의 전체 연령 및 건강 상태, 전달되는 화합물의 상대적 생물학적 효능, 약물의 제형, 제형 내 부형제의 존재 및 유형, 및 투여 경로에 따라 달라질 수 있다. 일부 실시양태에서, 약 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 또는 100 mg의 고정 용량이 유효 용량이다. 일부 실시양태에서, 약 10 mg, 약 25 mg, 약 50 mg 또는 약 100 mg의 고정 용량이 유효 용량이다.

[0119] 또한, 투여되는 초기 투여량은 일부 경우에 원하는 혈액-수준 또는 조직 수준을 신속하게 달성하기 위해 상한 수준 이상으로 증가될 수 있거나, 또는 초기 투여량은 일부 경우에 최적보다 더 작을 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 초기 용량 또는 제1 용량이 투여되고, 이어서 대략 1개월 후에 약 1 내지 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 제2 용량이 투여되고, 그 후 추가 용량 ("유지 용량"과 유사한 개념)이 3개월마다 1회 (예를 들어, 달력 분기 당 1회 또는 12주 당 1회 (q12w)) 투여된다.

[0120] 질환의 치료를 위해 또는 질환의 치료를 위한 의약 또는 조성물의 형성을 위해, APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 본원에 기재된 제약 조성물은 제2 또는 다른 RNAi 작용제, 소분자 약물, 항체, 항체 단편, 펩티드 및/또는 압타머를 포함하나 이에 제한되지는 않는 제2 치료제 또는 치료 또는 부형제와 조합될 수 있다.

[0121] 일부 실시양태에서, 기재된 APOC3 RNAi 작용제가 투여되는 대상체의 APOC3 mRNA 수준은 간에서 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 99% 초과만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, 기재된 APOC3 RNAi 작용제가 투여되는 대상체의 APOC3 mRNA 수준은 APOC3 RNAi 작용제를 투여받기 전의 대상체에 비해 또는 APOC3 RNAi 작용제를 투여받지 않은 대상체에 비해 전체 대상체에서 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 또는 80% 초과만큼 감소된다. 대상체의 유전자 발현 수준 및/또는 mRNA 수준은 대상체의 세포, 세포군 및/또는 조직에서 감소된다.

[0122] 일부 실시양태에서, 기재된 APOC3 RNAi 작용제가 투여된 대상체의 APOC3 단백질 수준은 APOC3 RNAi 작용제를 투여받기 전의 대상체에 비해 또는 APOC3 RNAi 작용제를 투여받지 않은 대상체에 비해 간에서 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 99% 초과만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, 기재된 APOC3 RNAi 작용제가 투여된 대상체의 APOC3 단백질 수준은 APOC3 RNAi 작용제를 투여받기 전의 대상체에 비해 또는 APOC3 RNAi 작용제를 투여받지 않은 대상체에 비해 전체 대상체에서 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 또는 80% 초과만큼 감소된다. 대상체의 단백질 수준은 대상체의 세포, 세포군, 조직, 혈액 및/또는 기타 체액에서 감소될 수 있다.

[0123] APOC3 유전자 발현, APOC3 mRNA 또는 APOC3 단백질 수준의 감소는 관련 기술분야에 공지된 일반적인 방법에 의해 평가 및 정량화될 수 있다. 본원에 개시된 실시예는 APOC3 유전자 발현의 억제 및 APOC3 단백질 수준의 감소를 평가하기 위한 일반적으로 공지된 방법을 제시한다. APOC3 mRNA 수준 및/또는 단백질 수준의 감소 또는 저하는 본원에서 APOC3의 감소 또는 저하 또는 APOC3 발현의 억제 또는 감소로 총괄적으로 지칭된다.

[0124] 일부 실시양태에서, 기재된 APOC3 RNAi 작용제가 투여되는 대상체의 트리글리세리드 수준은 APOC3 RNAi 작용제를 투여받기 전의 대상체에 비해 또는 APOC3 RNAi 작용제를 투여받지 않은 대상체에 비해 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 95% 초과만큼 감소된다. 대상체의 트리글리세리드 수준은 대상체의 혈액/혈청에서 감소된다.

[0125] 일부 실시양태에서, 기재된 APOC3 RNAi 작용제가 투여된 대상체의 초저밀도 지단백질 콜레스테롤 (VLDL-C) 수준은 APOC3 RNAi 작용제를 투여받기 전의 대상체에 비해 또는 APOC3 RNAi 작용제를 투여받지 않은 대상체에 비해 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 또는 85% 초과만큼 감소된다. 대상체의 VLDL-C 수준은 대상체의 혈액/혈청에서 감소된다.

[0126] 일부 실시양태에서, 기재된 APOC3 RNAi 작용제가 투여된 대상체의 총 콜레스테롤 수준은 APOC3 RNAi 작용제를

투여받기 전의 대상체에 비해 또는 APOC3 RNAi 작용제를 투여받지 않은 대상체에 비해 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 또는 25% 초과만큼 감소된다. 대상체의 총 콜레스테롤 수준은 대상체의 세포, 세포군, 조직, 혈액 및/또는 기타 체액에서 감소된다

- [0127] 일부 실시양태에서, 기재된 APOC3 RNAi 작용제가 투여된 대상체의 고밀도 지단백질 콜레스테롤 수준 (HDL-C)은 APOC3 RNAi 작용제를 투여받기 전의 대상체에 비해 또는 APOC3 RNAi 작용제를 투여받지 않은 대상체에 비해 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 또는 85% 초과만큼 증가된다. 대상체의 총 HDL-C 수준은 대상체의 세포, 세포군, 조직, 혈액 및/또는 기타 체액에서 증가된다.
- [0128] 일부 실시양태에서, 기재된 APOC3 RNAi 작용제가 투여된 대상체의 아포지단백질 A1 (ApoA1) 수준은 APOC3 RNAi 작용제를 투여받기 전의 대상체에 비해 또는 APOC3 RNAi 작용제를 투여받지 않은 대상체에 비해 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 95% 초과만큼 증가된다. 대상체의 ApoA1 수준은 대상체의 세포, 세포군, 조직, 혈액 및/또는 기타 체액에서 감소된다.
- [0129] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "치료하다", "치료" 등은 대상체에서 질환의 하나 이상의 증상의 수, 중증도 및/또는 빈도의 완화 또는 경감을 제공하기 위해 취해진 방법 또는 단계를 의미한다. 본원에서 사용된 바와 같은 "치료하다" 및 "치료"는 대상체에서 질환의 하나 이상의 증상의 수, 중증도 및/또는 빈도의 예방, 관리, 예방적 치료 및/또는 억제 포함할 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 달리 명시적으로 언급되지 않는 한, 문구 "질환 또는 장애의 치료"는 관련 기술분야의 통상의 기술자가 이해하는 바와 같이 질환의 기저 상태 및/또는 증상의 치료를 포함한다. 본원에서 달리 명시적으로 제한되지 않는 한, 이러한 문구는 제한하려는 의도가 아니다.
- [0130] 본원에서 사용된 바와 같은 "APOC3-관련 질환 또는 장애"는 본원에 기재된 치료 방법을 포함하여 APOC3 RNAi 작용제를 사용하여 APOC3 유전자 발현의 감소 또는 억제에 의해 적어도 부분적으로 치료될 수 있는 임의의 질환 또는 장애를 지칭한다. 본원에서 논의된 바와 같이, 본원에 개시된 치료 방법은 무엇보다도 APOC3 RNAi 원료의 약품이 투여되는 대상체에서 TG 수준의 감소를 발생시킨다. APOC3-관련 질환 및 장애는 가족성 킬로미크론혈증 증후군 (FCS), 킬로미크론혈증, 다인성 킬로미크론혈증, 고트리글리세리드혈증 유도 췌장염, 대사 증후군, II형 당뇨병, 가족성 부분 지방이영양증을 포함한 지방이영양증 증후군, 비만, 이상지질혈증, 비알콜성 지방간염, 비알콜성 지방간 질환, 고지혈증, 고트리글리세리드혈증, 비정상적인 지질 및/또는 콜레스테롤 대사, 죽상경화증, 심혈관 질환, 관상동맥 질환, 및 기타 이상지질혈증 및 대사-관련 장애 및 질환을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0131] 본원에서 사용된 바와 같은 "매월 투여" 또는 "매월" 투여는 28일마다를 의미한다. 본원에서 사용된 바와 같은 "분기별 투여" 또는 "분기별" 투여는 84일마다를 의미한다. 매월 투여와 관련하여 사용될 때 용어 "약"은 매월 투여 +/- 5일을 의미한다. 분기별 투여와 관련하여 사용될 때 용어 "약"은 분기별 투여 +/- 14일을 의미한다.
- [0132] 본원에서 사용된 바와 같은 문구 "세포에 도입하는"은 RNAi 작용제를 언급할 때, RNAi 작용제를 세포에 기능적으로 전달하는 것을 의미한다. 문구 "기능적 전달"은 RNAi 작용제가 예상되는 생물학적 활성, 예를 들어 유전자 발현의 서열-특이적 억제를 가질 수 있게 하는 방식으로 RNAi 작용제를 세포에 전달하는 것을 의미한다.
- [0133] 달리 언급되지 않는 한, 본원에서 사용된 바와 같은 기호 ¹⁰⁰⁰의 사용은 본원에 기재된 발명의 범위에 따라 임의의 그룹 또는 그룹들이 이에 연결될 수 있음을 의미한다.
- [0134] 본원에서 사용된 바와 같이, 구조에서 특정 형태를 갖는 것으로 구체적으로 식별되지 않는 한, 비대칭 중심이 존재하여 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 기타 입체이성질체 배열을 발생시키는 각 구조에 대해, 본원에 개시된 각 구조는 이들의 광학적으로 순수한 형태 및 라세미 형태를 포함하는 이러한 모든 가능한 이성질체를 나타내는 것으로 의도된다. 예를 들어, 본원에 개시된 구조는 부분입체이성질체 뿐만 아니라 단일 입체이성질체의 혼합물을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0135] 본원의 청구범위에서 사용된 바와 같은 문구 "로 이루어진"은 청구범위에 명시되지 않은 임의의 요소, 단계 또는 성분을 배제한다. 본원의 청구범위에서 사용될 때, 문구 "로 본질적으로 이루어진"은 청구범위를 특정된 재료 또는 단계 및 청구된 발명의 기본 및 신규 특징(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 것들로 제한한다.
- [0136] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본원에 개시된 화합물 및 조성물이, 화합물 또는 조성물이 배치되는 환경에

따라 양성자화된 또는 탈양성자화된 상태의 특정 원자 (예를 들어, N, O 또는 S 원자)를 가질 수 있음을 쉽게 이해하고 인식할 것이다. 따라서, 본원에서 사용된 바와 같이, 본원에 개시된 구조는 특정 관능기, 예컨대, 예를 들어 OH, SH 또는 NH가 양성자화 또는 탈양성자화될 수 있음을 예상한다. 본원의 개시내용은 관련 기술분야의 통상의 기술자가 쉽게 이해하는 바와 같이 환경 (예컨대 pH)에 기초한 이들의 양성자화 상태에 관계없이 개시된 화합물 및 조성물을 포함하도록 의도된다.

- [0137] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 관련 기술분야의 통상의 기술자가 일반적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 등가인 방법 및 재료가 본 발명의 실시 또는 테스트에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 재료가 하기 기재되어 있다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 다른 참고문헌은 그 전문이 참조로 포함된다. 충돌하는 경우, 정의를 포함한 본 명세서가 우선할 것이다. 또한, 재료, 방법 및 실시에는 예시일 뿐이며 제한하려는 의도가 아니다.
- [0138] 상기 제공된 실시양태 및 항목은 이제 하기 비제한적인 실시예로 예시된다.
- [0139] 실시예
- [0140] 실시예 1. APOC3 RNAi 원료의약품 (ADS-005)의 합성 및 제형화
- [0141] 본원에 개시된 방법에서 사용하기에 적합한 APOC3 RNAi 원료의약품은 관련 기술분야에 공지된 바와 같이 고체상 올리고뉴클레오타이드 합성에 대한 표준 포스포라미디트 기술을 사용하여 합성될 수 있다. 시판되는 올리고뉴클레오타이드 합성기 (예를 들어, MerMade96E® (바이오오토메이션(Bioautomation)) 또는 MerMade12® (바이오오토메이션))를 사용할 수 있다. 합성은 제어된 기공 유리 (CPG, 500 Å 또는 600 Å, 프라임 신세스(Prime Synthesis), 미국 펜실베이니아주 애스턴으로부터 수득됨)로 만든 고체 지지체에서 수행될 수 있다. 각각의 가닥의 3' 말단에 위치된 단량체는 합성을 위한 출발점으로서 고체 지지체에 부착될 수 있다. 모든 RNA, 2'-변형된 RNA 포스포라미디트, 및 역위된 무염기성 포스포라미디트는 상업적으로 구입될 수 있다. 센스 가닥의 5' 말단에 첨가하기에 적합한 표적화 기-함유 포스포라미디트는 합성될 수 있다. 표준 절단, 탈보호, 정제 및 어닐링 단계는 관련 기술분야에 공지된 바와 같이 활용될 수 있다. APOC3 RNAi 작용제의 합성과 관련된 추가 설명은 예를 들어 국제 특허 출원 공개 번호 WO 2019/051402 (특허 출원 번호 PCT/US2018/050248) 및 WO 2018/044350 (PCT/US2017/021147)에서 찾을 수 있으며, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 그 후, APOC3 RNAi 원료의약품은 일반적으로 관련 기술분야에 공지된 표준 제약상 허용되는 부형제에 용해시킴으로써 제형화될 수 있다. 예를 들어, 표 3은 본원에 개시된 방법에서 사용하기에 적합한 제형화된 APOC3 RNAi 원료의약품을 보여준다.
- [0142] 실시예 2. 건강한 인간 지원자 및 중증 고트리글리세리드혈증 환자 및 가족성 킬로미크론혈증 증후군 (FCS)을 갖는 환자에서 APOC3 RNAi 원료의약품 (ADS-005)의 I상 임상 시험.
- [0143] 성인 건강한 지원자 뿐만 아니라 중증 고트리글리세리드혈증 환자 및 FCS를 갖는 환자에서 APOC3 RNAi 원료의약품 (ADS-005)의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학 효과를 평가하기 위한 1상, 단일 및 다중 용량-증량 연구를 착수하였다. 연구 대상체 집단은 19.0 내지 40.0 kg/m²의 BMI를 갖는 18-65세의 성인 남성 및 여성을 포함하며:
- [0144] · 코호트 1, 2, 3 및 4: 모든 대상체는 공복 스크리닝 트리글리세리드 > 80 mg/dL (>0.903 mmol/L)를 갖고, 어떠한 지질 또는 트리글리세리드 저하 요법도 받고 있지 않다. 각 이중-맹검 코호트는 10명의 대상체 (6명 활성: 4명 위약 (PBO))를 등록할 것이며, 모든 코호트는 도 4 및 5에 따라 10, 25, 50 및 100 mg의 증량 용량 수준에서 단일 증량 용량의 APOC3 RNAi 원료의약품 또는 PBO를 투여받을 것이다.
- [0145] · 코호트 1b, 2b, 3b 및 4b: 코호트는 이중 맹검이며, 코호트 당 8명의 활성 및 2명의 위약 환자는 스크리닝 시 적어도 300 mg/dL (3.38 mmol/L)의 공복 혈청 트리글리세리드를 갖는다. 모든 대상체는 10, 25, 50 또는 100 mg의 용량 수준에서 다중 증량 용량의 APOC3 RNAi 원료의약품 또는 위약을 투여받는다.
- [0146] · 코호트 5: 코호트는 최대 8명의 킬로미크론혈증 환자를 대상으로 하는 개방 표지이다. 코호트 5 대상체는 각각 2개의 50 mg 용량의 APOC3 RNAi 원료의약품을 투여받을 것이다.
- [0147] · 코호트 6, 7 및 8: 모든 대상체는 공복 스크리닝 트리글리세리드 > 80 mg/dL (>0.903 mmol/L)를 갖고, 어떠한 지질 또는 트리글리세리드 저하 요법도 받고 있지 않다. 각 이중-맹검 코호트는 10명의 대상체 (6명 활성: 4명 위약 (PBO))를 등록할 것이며, 모든 코호트는 도 4 및 5에 따라 10, 25, 50 및 100 mg의 증량 용량 수준에서 단일 증량 용량의 APOC3 RNAi 원료의약품 또는 PBO를 투여받을 것이다.

[0148] 대상체는 상기 논의된 기준에 비추어 다양한 코호트로 분리될 것이다. (또한 도 5 참조) 코호트 1 내지 4는 무작위화되어 APOC3 RNAi 원료의약품 또는 위약 (6명 활성: 4명 위약)을 피하 주사로서 투여되는 25 mg (코호트 1), 50 mg (코호트 2), 100 mg (코호트 3), 또는 10 mg (코호트 4)의 단일 용량으로 투여받았다. 다른 코호트에서, 10 mg (코호트 1b 및 코호트 6), 50 mg (코호트 2b 및 코호트 8), 100 mg (코호트 3b), 또는 25 mg (코호트 4b 및 코호트 7)의 2회 용량 (1 및 29일차에 투여)이 피하 주사를 통해 투여될 것이다. 또한, 50 mg의 2회 용량이 킬로미크론혈증 환자 (코호트 5)에게 투여될 것이다. 코호트 1, 2, 3, 4, 1b, 2b, 3b 및 4b는 이중-맹검이다. 코호트 5, 6, 7 및 8은 개방 표지이다. 최대 총 80명의 대상체가 연구에 등록될 수 있다. 도 4는 수정된 바와 같은 1상 임상 시험에 대한 연구 설계를 보여준다. 연구 파라미터는 하기 표 4에 요약되어 있다.

[0149] <표 4>

[0150] 1상 임상 연구 파라미터

개발상	1상: 인간에서 최초
연구 목표	1차 목표: - 건강한 지원자에서 증량 단일 용량 및 증량 고트리글리세리드혈증 환자 및 가족성 킬로미크론혈증 증후군 (FCS)을 갖는 환자에서 증량 다중 용량을 사용하여 APOC3 RNAi 원료의약품 (ADS-005)의 안전성 및 내약성의 척도로서 치료와 가능하게 또는 아마도 관련된 유해 사건의 발생률 및 빈도를 결정함. 2차 목표: - 건강한 지원자에서 APOC3 RNAi 원료의약품의 단일-용량 약동학을 평가함. - 건강한 지원자에서 약물 활성의 척도로서 APOC3 RNAi 원료의약품의 단일 용량 및 증량 고트리글리세리드혈증 환자 및 FCS를 갖는 환자에서 다중 용량에 대한 반응으로 기준선으로부터 공복 혈청 APOC3의 감소를 결정함. 탐색적 목표: - 공복 LDL-C, 총 콜레스테롤, 비-HDL-C, HDL-C, VLDL-C, 트리글리세리드, apoB-48, apoB-100, APOC3, apoC-II, apoA-I, 지단백질 리파제 질량 (실현가능한 경우), 간 리파제 질량 (실현가능한 경우), CETP 질량 (실현가능한 경우) 및 apoA-V의 기준선으로부터 변화에 대한 APOC3 RNAi 원료의약품의 효과를 평가함 (모든 값은 적어도 8-시간 공복 후 도출됨). - BMI의 기준선으로부터의 변화에 대한 APOC3 RNAi 원료의약품의 효과를 평가함. - 공복 혈청 혈액 글루코스, 헤모글로빈 A1C, C-펩티드, GTT 및 공복 혈청 인슐린의 기준선으로부터의 변화에 대한 APOC3 RNAi 원료의약품의 효과를 평가함. - 특정된 코호트에서 식후 (표준화된 고지방/고탄수화물 식사 후) 혈청 TG의 기준선으로부터 변화에 대한 APOC3 RNAi 원료의약품의 효과를 평가함. - ARO-APOC3 (전장 및 대사물)의 배설을 평가하고, 다중-용량 건강한 지원자 코호트에서 혈장 및 소변 중 대사물을 식별함.
연구 설계	코호트 1 내지 4: 무작위, 이중-맹검, 위약-대조 코호트 1b, 2b, 3b 및 4b: 무작위, 이중-맹검, 위약-대조

[0151]

	코호트 5, 6, 7 및 8: 개방 표지
연구 집단	이 연구는 19.0 내지 40.0 kg/m ² 의 BMI를 갖는 18-65세의 건강한 지원자, 성인 남성 및 여성에서 수행되었다.
임상시험용 제품	APOC3 RNAi 원료의약품 (ADS-005) (표 2 참조), 제형화된 APOC3 RNAi 원료의약품 (표 3 참조)으로서 투여됨
투여량 및 빈도	코호트 1-4: APOC3 RNAi 원료의약품 (ADS-005) 또는 위약 (6명 활성: 4명 위약)을 단일 피하 주사로서 투여되는 25 mg, 50 mg, 100 mg 또는 10 mg의 단일 용량으로 투여받도록 무작위화됨. 코호트 1b, 2b, 3b 및 4b: 피하 주사를 통해 APOC3 RNAi 원료의약품 또는 위약 (4개의 활성: 1개의 위약)의 10 mg (코호트 1b), 50 mg (코호트 2b), 100 mg (코호트 3b), 또는 25 mg (코호트 4b)의 2회 매월 (즉, 1 및 29일차) 용량을 투여받도록 무작위화됨. 코호트 5: 피하 주사를 통해 50 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품 (8명 모두 활성)의 2회 매월 (즉, 1 및 29일차) 용량을 투여받도록 등록됨. 코호트 6-8: 개방 표지, 피하 주사에 의해 투여되는 10 mg, 25 mg 또는 50 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품 (ADS-005)의 2회 매월 용량을 투여받도록 등록됨.
참조 제형	위약 (PBO): 일치하는 부피로 피하로 투여되는 생리 염수 (0.9%).
안전성 평가 기준	안전성은 유해 사건, 심각한 유해 사건, 신체 검사, 활력 징후 측정 (혈압, 심박수, 체온 및 호흡률), ECG 측정, 임상 실험실 테스트, 병용 의약/요법, 및 치료 중단 이유, 및 마지막 용량 후 90일의 임신 추적 전화에 의해 평가될 것이다.
약동학 평가	혈액 샘플은 평가 스케줄에 따라 용량 1 (코호트 1, 2, 3 및 4) 후 약동학적 분석을 위해 각 대상체로부터 수집될 것이다. 혈액 및 소변 샘플은 평가 스케줄에 따라 두 용량 (코호트 6,7,8) 후 각 대상체로부터 수집될 것이다.
데이터 분석	스크리닝, 순응도, 내약성 및 안전성 데이터: 안전성 분석이 수행되고 결과는 코호트 별로 요약될 것이다. 유해 사건 (AE), 심각한 유해 사건 (SAE), 관련 AE, 관련 SAE, 및 중단으로 이어지는 AE의 발생률 및 빈도는 SOC, PT 및 중증도에 따라 코호트 별로 요약될 것이다. 기타 안전성 파라미터는 각 스케줄 시간에 요약될 것이다. 약력학적 분석:

[0152]

	데이터는 하기에 대해 적용가능한 대로 코호트 별로 요약될 것이다: 혈청 APOC3, apoC-II, LDL-C, 총 콜레스테롤, 비-HDL-C, HDL-C, VLDL-C, 트리글리세리드, apoB-48, apoB-100, apoA-I, apoA-V, 헤모글로빈 A1C, C-펩티드, 혈청 인슐린의 변화, 혈청 글루코스의 변화, GTT의 변화, CETP 질량의 변화, 지단백질 리파제 질량 및 간 리파제 질량. 지질 관련, 지단백질 및 혈청 약력학 평가의 경우, 기준선은 제1 용량에 가장 근접하게 수득된 투여전 값으로서 정의된다. • 각 혈청 마커에 대한 1일차 투여전 기준선으로부터 최저점까지의 퍼센트 변화 • 각 혈청 마커에 대한 최저점으로부터 다시 기준선의 50% 이상으로의 반응 지속기간 (이용가능한 경우 EOS에 의해) 바이오마커 (혈청APOC3, apoC-II, LDL-C, 총 콜레스테롤, 비-HDL-C, HDL-C, VLDL-C, 트리글리세리드, apoB-100, apoB-48, apoA-I, apoA-V, 지단백질 리파제 질량 (실현가능한 경우), 간 리파제 질량 (실현가능한 경우), CETP 질량 (실현가능한 경우), 헤모글로빈 A1C, C-펩티드, 혈청 글루코스, 혈청 인슐린, GTT,) 변화의 기술 통계는 평균, 중앙값 SD, 최소 및 최대를 포함할 것이다. 추가의 세부사항은 통계적 분석 계획에서 제공될 것이다. 상승된 기준선 헤모글로빈 A1C 및/또는 당뇨병을 갖는 대상체에 대해, 코호트 별로 대상체에 대해 미리 특정된 별도의 분석이 수행될 것이다. 각 코호트에 대해 수행된 분석에 대하여, $TG \geq 500 \text{ mg/dL}$ ($\geq 5.65 \text{ mmol/L}$)의 병력을 갖는 모든 대상체에 대해 함께 (코호트 2b, 3b 및 4b에 대해 조합됨) 및 조합된 코호트 2b, 3b, 4b 및 5에 대해 별도의 분석이 완료될 것이다. 약동학: APOC3 RNAi 원료의약품 생성물 구성성분의 혈장 농도는 하기 PK 파라미터를 계산하는데 사용될 것이다: 최대 관찰 혈장 농도 (C_{max}), 시간 0 내지 24시간의 혈장 농도 시간 곡선 아래 면적 (AUC) (AUC_{0-24}), 시간 0에서 무한대로 외삽된 AUC (AUC_{inf}), 및 말기 제거 반감기 ($t_{1/2}$). 약동학적 파라미터는 비-구획 방법을 사용하여 결정될 것이다. PK 파라미터의 기술 통계는 평균, 표준 편차 (SD), 변동 계수, 중앙값, 최소 및 최대를 포함할 것이다. PK 결과는 용량 비례성 및 성별 차이에 대해 분석될 것이다. 배설 및 대사:
--	--

[0153]

	평가 스케줄에 따라 용량 1 및 용량 2 (29일자) 후 배설 및 대사 분석을 위해 소변 수집을 수행하고 (코호트 6, 7, 8), 제거 PK를 측정하기 위해 용량 사이의 스팟 체크를 수행할 것이다. PK 집단: 활성 연구 치료 (APOC3 RNAi 원료의약품)의 적어도 1회의 용량을 투여받은 모든 건강한 지원자 (코호트 1, 2, 3 4, 6, 7 및 8) 대상체. 배설 및 대사 집단: 활성 연구 치료 (APOC3 RNAi 원료의약품)의 2회 용량을 투여받은 모든 건강한 지원자 코호트 (코호트 6, 7 및 8).
--	---

[0154]

[0155]

초기에, 코호트는 용량 당 200 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품에서 임상 시험 프로토콜의 일부로 제안되었다. 그

러나, 25 및 50 mg 용량에서 예상치 못한 놀라운 효력에 비추어, 연구 프로토콜을 수정하여 200 mg 코호트를 제거하였다. 200 mg 코호트를 10 mg의 더 낮은 용량으로 투여된 코호트로 대체하였다. 10 mg, 25 mg, 50 mg 및 100 mg의 용량은 모두 상당한 혈청 APOC3 감소를 산출하였다. 예를 들어, 25 mg 및 50 mg 코호트 둘 모두는 22 일차까지 I상 연구에서 단일 용량 후 대략 85% 평균 혈청 APOC3 단백질 감소에 도달하였고, 100 mg 코호트는 8 일차까지 I상 연구에서 단일 용량 후 대략 85% 평균 혈청 APOC3 단백질 감소에 도달하였다. 도 6 내지 9는 I상 연구에서 코호트 1, 2, 3 및 4의 혈청 APOC3 감소에 대해 보고한다.

[0156] 연구로부터의 혈청 APOC3 감소 결과는 적어도 10 mg, 25 mg, 50 mg 및 100 mg의 용량의 APOC3 RNAi 원료의약품의 투여가 위약과 비교될 때 혈청 APOC3의 깊고 항구적인 감소를 발생시켰음을 보여준다. 본원에 언급된 바와 같이, APOC3은 주로 간에서 간세포에서 합성되지만, 데이터는 APOC3 단백질의 20%만큼 많이 위장관의 장세포에서 발현될 수 있음을 시사한다. 놀랍게도 그리고 예기치 않게, 단지 25 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품에서의 용량 수준은 대략 85%에 도달하는 APOC3 유전자 발현의 실질적인 녹다운을 생성하였으며 (이는 더 높은 50 mg 및 100 mg 용량에서 관찰된 유사한 녹다운 수준이었음), 이는 간세포-발현된 APOC3의 거의-총 억제에 달성을 나타낸다. 또한 예기치 않게, 단지 10 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품에서의 용량 수준은 실질적인 녹다운을 생성하였으며, 이는 기준선 값과 비교하여 APOC3 유전자 발현의 최대 대략 72%의 감소를 보여준다.

[0157] 25 mg의 단일-용량으로부터의 혈청 APOC3 감소 (>80%)의 지속기간은 또한 예기치 않게 항구적인 것으로 보인다. 용량 투여 후 85일 동안, 113일차 (연구 종료)에 $\geq 70\%$ 의 APOC3 감소가 관찰되었다. 10 mg 용량에서, 효과 지속기간도 길었으며, 용량 투여 후 57일 동안 >60%의 APOC3 감소가 관찰되었다. 이들 데이터는 10 mg, 25 mg, 50 mg 또는 100 mg에서 매월, 분기별, 또는 심지어 6개월마다 1회 투여가 실질적인 APOC3 유전자 발현 억제를 달성할 수 있음을 보여준다.

[0158] 혈청 트리글리세리드 (TG) 수준의 실질적인 감소가 또한 단지 단일 용량의 투여 후 다양한 코호트에 걸쳐 관찰되었다. 도 9 내지 12는 I상 연구에서 코호트 1, 2, 3 및 4의 혈청 TG 감소에 대해 보고한다. 25 mg (코호트 1), 50 mg (코호트 2), 및 100 mg (코호트 3) 투여 그룹 각각은 기준선과 비교하여 대략 60%의 최대 TG 감소에 도달하였다. 113일차 (연구 종료)까지, 25 mg (코호트 1) 및 50 mg (코호트 2) 둘 모두는 대략 50%의 혈청 TG의 감소를 유지하였다. 또한, 10 mg (코호트 4) 투여 그룹은 대략 50%의 최대 TG 감소를 달성하였고, 99일차에 대략 40%의 혈청 TG의 감소를 유지하였다.

[0159] 혈청 TG의 것과 유사한 VLDL-C 감소가 또한 관찰되었다. 예를 들어, 29일차에, 25 mg (코호트 1), 50 mg (코호트 2), 및 100 mg (코호트 3) 투여 그룹은 각각 VLDL-C 수준의 대략 60% 감소를 달성하였고, 29일차에, 10 mg 투여 그룹 (코호트 4)은 대략 50%의 감소를 보고하였다. 또한, 데이터는 대상체에서 총 콜레스테롤 및 저밀도 지단백질 콜레스테롤 (LDL-C)의 대략 10% 내지 20%의 감소를 보여준다.

[0160] 또한, 본원에 개시된 용량 수준에서 APOC3 RNAi 원료의약품의 투여는 I상 연구에서 고밀도 지단백질 콜레스테롤 (HDL-C) 및 아포지단백질 A1 (APOA1) 수준의 대략 50% 내지 70%의 증가를 나타내었다. I상 연구로부터 HDL-C 증가가 APOC3-결핍된 개체 (동형접합 또는 이형접합)에서 관찰된 것보다 약간 더 크다는 것이 관찰되었다.

[0161] 코호트 5의 환자 (n=5, 29일차까지의 데이터를 갖는 모든 킬로미크론혈증 환자)로부터의 다중-용량 데이터는 또한 혈청 APOC3 단백질 수준 및 지질 파라미터의 감소를 나타내었다. APOC3 단백질 수준과 관련하여, 평균 기준선 APOC3 수준이 66 mg/dL인 96% (-62 mg/dL)의 최대 평균 감소가 3명의 대상체에서 관찰되었다. 이들 5명의 대상체에서, 평균 기준선 값이 2787 mg/dL $\pm$ 1444 mg/dL (표준 편차)인 92% (-2583 mg/dL)의 트리글리세리드의 최대 평균 감소가 관찰되었다. 대상체 중 1명에서, 88 mg/dL의 시작 농도로 단일 용량 후 99% (-86.7 mg/dL)의 최대 개별 감소가 관찰되었다. 또한, 95% (-4410 mg/dL)의 최대 개별 감소가 제1 용량 후 28일에 1명의 대상체에서 관찰되었으며, 여기서 대상체는 4636 mg/dL의 시작 트리글리세리드 값을 가졌다. 도 26은 APOC3 단백질 수준을 보여주고, 도 27은 코호트 5로부터의 트리글리세리드 수준을 보여준다.

[0162] 현재까지 I상 연구에서 사망은 없었고, 심각한 유해 사건 (SAE)은 없었고, 강도가 중증인 것으로 평가된 유해 사건 (AE)은 없었다. 대부분의 AE는 경미한 것으로 보고되었다.

[0163] 기타 실시양태

[0164] 일부 실시양태에서, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있으며, 방법은 APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물을 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제의 제1 용량으로 대상체에게 투여하는 단계, 및 제1 용량 후 약 1개월에 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물의 제2 용량을 대상체에게 투여하는 단계를

포함하고, 여기서 제1 용량 및 제2 용량은 피하 주사에 의해 투여된다.

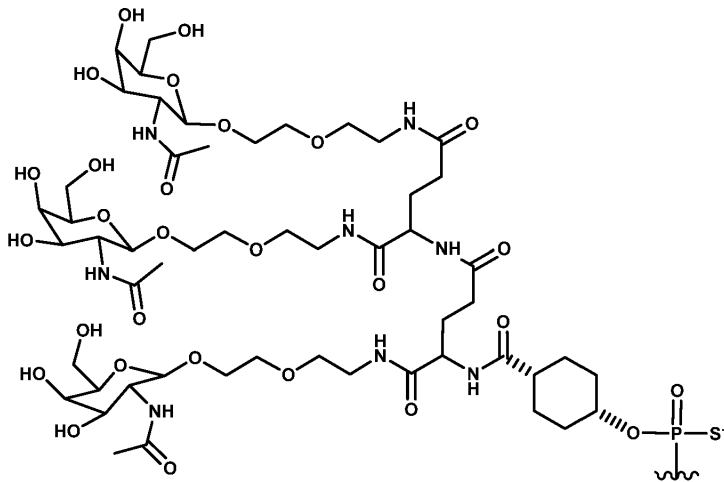
- [0165] 일부 실시양태에서, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있으며, 방법은 APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물을 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제의 제1 용량으로 대상체에게 투여하는 단계, 및 제1 용량 후 약 3개월 (예를 들어, 분기별 투여 또는 12주마다 투여 (q12w))에 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물의 제2 용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 제1 용량 및 제2 용량은 피하 주사에 의해 투여된다.
- [0166] 일부 실시양태에서, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있으며, 방법은 APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물을 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제의 제1 용량으로 대상체에게 투여하는 단계, 및 제1 용량 후 약 4개월에 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물의 제2 용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 제1 용량 및 제2 용량은 피하 주사에 의해 투여된다.
- [0167] 일부 실시양태에서, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있으며, 방법은 APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물을 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제의 제1 용량으로 대상체에게 투여하는 단계, 및 제1 용량 후 약 6개월에 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물의 제2 용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 제1 용량 및 제2 용량은 피하 주사에 의해 투여된다.
- [0168] 일부 실시양태에서, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있으며, 방법은 하기를 포함한다:
- [0169] a. APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물의 제1 용량을 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 용량으로 피하 투여에 의해 인간 대상체에게 투여하는 단계,
- [0170] b. 제1 용량 후 약 1개월에 제약 조성물의 제2 용량을 인간 대상체에게 투여하는 단계, 및
- [0171] c. 제2 용량 후 약 3 내지 약 6개월에 제약 조성물의 제3 용량을 인간 대상체에게 투여하는 단계.
- [0172] 일부 실시양태에서, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있으며, 방법은 하기를 포함한다:
- [0173] a. APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물의 제1 용량을 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제의 용량으로 피하 투여에 의해 인간 대상체에게 투여하는 단계,
- [0174] b. 제1 용량 후 약 1개월에 제약 조성물의 제2 용량을 인간 대상체에게 투여하는 단계, 및
- [0175] c. 제2 용량 후 약 6개월에 제약 조성물의 제3 용량을 인간 대상체에게 투여하는 단계.
- [0176] 일부 실시양태에서, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있으며, 방법은 하기를 포함한다:
- [0177] a. APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물의 제1 용량을 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제의 용량으로 피하 투여에 의해 인간 대상체에게 투여하는 단계,
- [0178] b. 제1 용량 후 약 1개월 내지 약 6개월에 제약 조성물의 제2 용량을 인간 대상체에게 투여하는 단계, 및
- [0179] c. 제2 용량 후 약 3개월 (예를 들어, 분기별 투여 또는 12주마다 투여 (q12w)) 내지 약 6개월에 제약 조성물의 제3 용량을 인간 대상체에게 투여하는 단계.
- [0180] 일부 실시양태에서, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있으며, 방법은 하기를 포함한다:
- [0181] a. APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물의 제1 용량을 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 용량으로 피하 투여에 의해 인간 대상체에게 투여하는 단계,
- [0182] b. 제1 용량 후 약 3개월 내지 약 6개월에 제약 조성물의 제2 용량을 인간 대상체에게 투여하는 단계, 및
- [0183] c. 제2 용량 후 약 6개월에 제약 조성물의 제3 용량을 인간 대상체에게 투여하는 단계.

- [0184] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법의 경우 각 용량은 약 10 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제이다.
- [0185] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법의 경우 각 용량은 약 10 mg 내지 약 50 mg의 APOC3 RNAi 작용제이다.
- [0186] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법의 경우 각 용량은 약 25 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 작용제이다.
- [0187] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법의 경우 각 용량은 약 25 mg 내지 약 50 mg의 APOC3 RNAi 작용제이다.
- [0188] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법의 경우 APOC3 RNAi 작용제의 각 용량은 약 10 mg이다.
- [0189] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법의 경우 APOC3 RNAi 작용제의 각 용량은 약 25 mg이다.
- [0190] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법의 경우 APOC3 RNAi 작용제의 각 용량은 약 50 mg이다.
- [0191] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법의 경우 APOC3 RNAi 작용제의 각 용량은 약 100 mg이다.
- [0192] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법의 경우 대상체는 APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 위한 추가 치료제를 추가로 투여받는다.
- [0193] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법의 경우 APOC3-관련 질환 또는 장애는 이상지질혈증이다.
- [0194] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법의 경우 APOC3-관련 질환 또는 장애는 고트리글리세리드혈증, 비만, 이상지질혈증, 비알콜성 지방간염, 비알콜성 지방간 질환, 고지혈증, 비정상적인 지질 및/또는 콜레스테롤 대사, 죽상경화증, 심혈관 질환, 관상동맥 질환, 고트리글리세리드혈증 유도 췌장염, 대사 증후군, II형 당뇨병, 가족성 킬로미크론혈증 증후군 (FCS), 킬로미크론혈증, 다인성 킬로미크론혈증, 또는 가족성 부분 지방이영양증이다.
- [0195] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법의 경우 APOC3-관련 질환 또는 장애는 가족성 킬로미크론혈증 증후군 (FCS), 킬로미크론혈증, 또는 다인성 킬로미크론혈증이다.
- [0196] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법의 경우 APOC3-관련 질환 또는 장애는 췌장염의 병력이 있거나 없는 고트리글리세리드혈증이다.
- [0197] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법의 경우 제약 조성물은 키트, 컨테이너, 팩, 디스펜서, 사전충전된 주사기 또는 바이알에 포장된다.
- [0198] 일부 실시양태에서, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있으며, 방법은 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물을 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 초기 용량으로 대상체에게 투여하는 단계, 및 초기 용량 후 약 1개월에 약 1 mg 내지 약 100 mg의 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물의 제2 용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 초기 용량 및 제2 용량은 피하 주사에 의해 투여된다.
- [0199] 일부 실시양태에서, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있으며, 방법은 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물을 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 초기 용량으로 대상체에게 투여하는 단계, 및 초기 용량 후 약 3개월 (예를 들어, 분기별 투여 또는 12주마다 투여 (q12w))에 약 1 mg 내지 약 100 mg의 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물의 제2 용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 초기 용량 및 제2 용량은 피하 주사에 의해 투여된다.
- [0200] 일부 실시양태에서, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있으며, 방법은 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물을 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 초기 용량으로 대상체에게 투여하는 단계, 및 초기 용량 후 약 4개월에 약 1 mg 내지 약 100 mg의 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물의 제2 용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 초기 용량 및 제2 용량은 피하 주사에 의해 투여된다.
- [0201] 일부 실시양태에서, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있으며, 방법은 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물을 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 초기 용량으로 대상체에게 투여하는 단계, 및

초기 용량 후 약 6개월에 약 1 mg 내지 약 100 mg의 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물의 제2 용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 초기 용량 및 제2 용량은 피하 주사에 의해 투여된다.

- [0202] 일부 실시양태에서, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있으며, 방법은 하기를 포함한다:
- [0203] a. 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물의 초기 용량을 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 용량으로 피하 투여에 의해 인간 대상체에게 투여하는 단계,
- [0204] b. 초기 용량 후 약 1개월에 제약 조성물의 제2 용량을 인간 대상체에게 투여하는 단계, 및
- [0205] c. 제2 용량 후 약 3 내지 약 6개월에 제약 조성물의 제3 용량을 인간 대상체에게 투여하는 단계.
- [0206] 일부 실시양태에서, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있으며, 방법은 하기를 포함한다:
- [0207] a. 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물의 초기 용량을 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 용량으로 피하 투여에 의해 인간 대상체에게 투여하는 단계,
- [0208] b. 초기 용량 후 약 1개월에 제약 조성물의 제2 용량을 인간 대상체에게 투여하는 단계, 및
- [0209] c. 제2 용량 후 약 6개월에 제약 조성물의 제3 용량을 인간 대상체에게 투여하는 단계.
- [0210] 일부 실시양태에서, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있으며, 방법은 하기를 포함한다:
- [0211] a. 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물의 초기 용량을 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 용량으로 피하 투여에 의해 인간 대상체에게 투여하는 단계,
- [0212] b. 초기 용량 후 약 1개월 내지 약 6개월에 제약 조성물의 제2 용량을 인간 대상체에게 투여하는 단계, 및
- [0213] c. 제2 용량 후 약 3개월 (예를 들어, 분기별 투여 또는 12주마다 투여 (q12w)) 내지 약 6개월에 제약 조성물의 제3 용량을 인간 대상체에게 투여하는 단계.
- [0214] 일부 실시양태에서, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있으며, 방법은 하기를 포함한다:
- [0215] a. 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물의 초기 용량을 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 용량으로 피하 투여에 의해 인간 대상체에게 투여하는 단계,
- [0216] b. 초기 용량 후 약 3개월 내지 약 6개월에 제약 조성물의 제2 용량을 인간 대상체에게 투여하는 단계, 및
- [0217] c. 제2 용량 후 약 6개월에 제약 조성물의 제3 용량을 인간 대상체에게 투여하는 단계.
- [0218] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법의 경우 각 용량은 약 10 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품이다.
- [0219] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법의 경우 각 용량은 약 10 mg 내지 약 50 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품이다.
- [0220] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법의 경우 각 용량은 약 25 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품이다.
- [0221] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법의 경우 각 용량은 약 25 mg 내지 약 50 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품이다.
- [0222] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법의 경우 APOC3 RNAi 원료의약품의 각 용량은 약 10 mg이다.
- [0223] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법의 경우 APOC3 RNAi 원료의약품의 각 용량은 약 25 mg이다.
- [0224] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법의 경우 APOC3 RNAi 원료의약품의 각 용량은 약 50 mg이다.
- [0225] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법의 경우 APOC3 RNAi 원료의약품의 각 용량은 약 100 mg이다.

- [0226] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법의 경우 제약 조성물은 표 3에 기재된 제형화된 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하거나 이로 이루어지거나 이로 본질적으로 이루어진다.
- [0227] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법의 경우 방법은 제1 용량 후 추가 용량을 투여하는 것을 추가로 포함하고, 여기서 추가 용량은 약 1개월 간격으로, 약 3개월 간격으로 (예컨대 매 12주 간격으로 또는 달력 분기 당 1회), 약 4개월 간격으로, 또는 약 6개월 간격으로 투여된다.
- [0228] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법의 경우 방법은 제2 용량 후 추가 용량을 투여하는 것을 추가로 포함하고, 여기서 추가 용량은 약 1개월 간격으로, 약 3개월 간격으로 (예컨대 매 12주 간격으로 또는 달력 분기 당 1회), 약 4개월 간격으로, 또는 약 6개월 간격으로 투여된다.
- [0229] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법의 경우 방법은 제3 용량 후 추가 용량을 투여하는 것을 추가로 포함하고, 여기서 추가 용량은 약 1개월 간격으로, 약 3개월 간격으로 (예컨대 매 12주 간격으로 또는 달력 분기 당 1회), 약 4개월 간격으로, 또는 약 6개월 간격으로 투여된다.
- [0230] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법의 경우 방법은 약 3 내지 약 6개월 간격으로 추가 용량을 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0231] 일부 실시양태에서, APOC3의 발현 억제를 필요로 하는 대상체에서 APOC3의 발현을 억제하는 방법이 본원에 개시되어 있으며, 방법은 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 대상체는 약 1 mg 내지 약 100 mg의 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품의 양으로 1회 이상의 용량을 약 1개월의 과정에 걸쳐 투여받는다.
- [0232] 일부 실시양태에서, APOC3의 발현 억제를 필요로 하는 대상체에서 APOC3의 발현을 억제하는 방법이 본원에 개시되어 있으며, 방법은 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 대상체는 약 1 mg 내지 약 100 mg의 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품의 양으로 1회 이상의 용량을 약 3개월의 과정에 걸쳐 투여받는다.
- [0233] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법의 경우, 용량은 약 10 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품이다.
- [0234] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법의 경우, 용량은 약 10 mg 내지 약 50 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품이다.
- [0235] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법의 경우, 용량은 약 25 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품이다.
- [0236] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법의 경우, 용량은 약 25 mg 내지 약 50 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품이다.
- [0237] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법의 경우, 용량은 약 10 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품이다.
- [0238] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법의 경우, 용량은 약 25 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품이다.
- [0239] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법의 경우, 용량은 약 50 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품이다.
- [0240] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법의 경우, 용량은 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품이다.
- [0241] 일부 실시양태에서, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물이 본원에 개시되어 있으며, 여기서 상기 용도는 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 바람직하게는 제약상 허용되는 염 형태로 포함하는 제약 조성물의 투여를 포함하고, APOC3 RNAi 원료의약품은 뉴클레오티드 서열: usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (서열식별번호:2)을 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오티드 서열: (NAG37)s(invAb)sacgggacaGfUfAfuucucaguias(invAb) (서열식별번호:6)을 포함하는 센스 가닥을 포함하고, 여기서 a, c, g, i 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 이노신 및 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신 및 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타내고; (invAb)는 역위된 무염기성 테옥시리보스 잔기를 나타내고; (NAG37)s는 하기로 나타내어지는 구조를 포함하며:



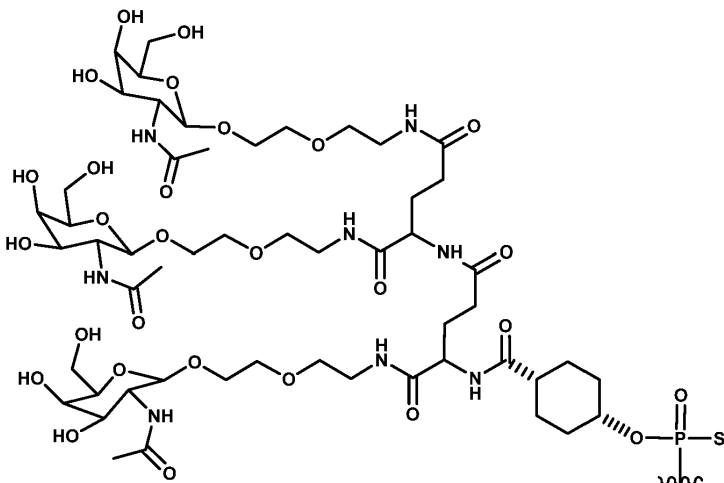
[0242]

[0243]

여기서 제약 조성물은 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 초기 용량으로 대상체에게 투여되고, 여기서 제약 조성물은 초기 용량 후 약 1개월에 약 1 mg 내지 약 100 mg의 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품의 제2 용량으로 대상체에게 투여되고, 여기서 초기 용량 및 제2 용량은 피하 주사에 의해 투여된다.

[0244]

일부 실시양태에서, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물이 본원에 개시되어 있으며, 여기서 상기 용도는 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 바람직하게는 제약상 허용되는 염 형태로 포함하는 제약 조성물의 투여를 포함하고, APOC3 RNAi 원료의약품은 뉴클레오티드 서열: usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (서열식별번호:2)을 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오티드 서열: (NAG37)s(invAb)sacgggacaGfUfAfuucucaguias(invAb) (서열식별번호:6)을 포함하는 센스 가닥을 포함하고, 여기서 a, c, g, i 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 이노신 및 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신 및 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타내고; (invAb)는 역위된 무염기성 데옥시리보스 잔기를 나타내고; (NAG37)s는 하기로 나타내어지는 구조를 포함하며:



[0245]

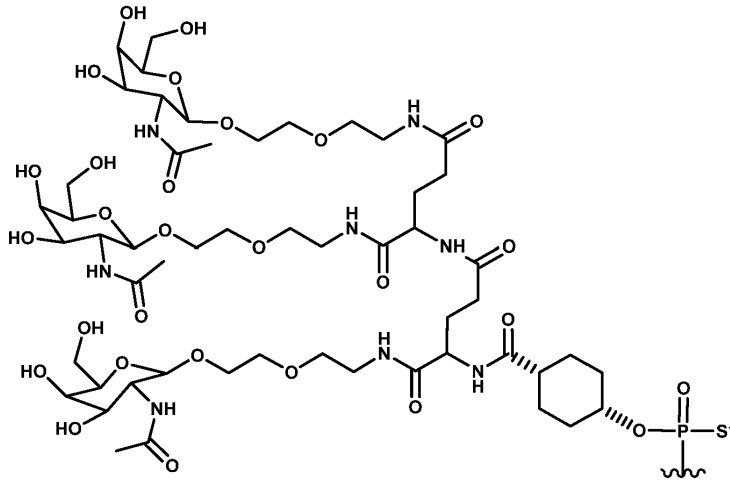
[0246]

여기서 제약 조성물은 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 초기 용량으로 대상체에게 투여되고, 여기서 제약 조성물은 초기 용량 후 약 3개월에 약 1 mg 내지 약 100 mg의 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품의 제2 용량으로 대상체에게 투여되고, 여기서 초기 용량 및 제2 용량은 피하 주사에 의해 투여된다.

[0247]

일부 실시양태에서, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물이 본원에 개시되어 있으며, 여기서 상기 용도는 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 바람직하게는 제약상 허용되는 염 형태로 포함하는 제약 조성물의 투여를 포함하고, APOC3 RNAi 원료의약품은 뉴클레오티드 서열: usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (서열식별번호:2)을 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오티드 서열: (NAG37)s(invAb)sacgggacaGfUfAfuucucaguias(invAb) (서열식별번호:6)을 포함하는 센스 가닥을 포함하고, 여기서 a, c, g, i 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노

신, 이노신 및 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신 및 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타내고; (invAb)는 역위된 무염기성 데옥시리보스 잔기를 나타내고; (NAG37)s는 하기로 나타내어지는 구조를 포함하며:



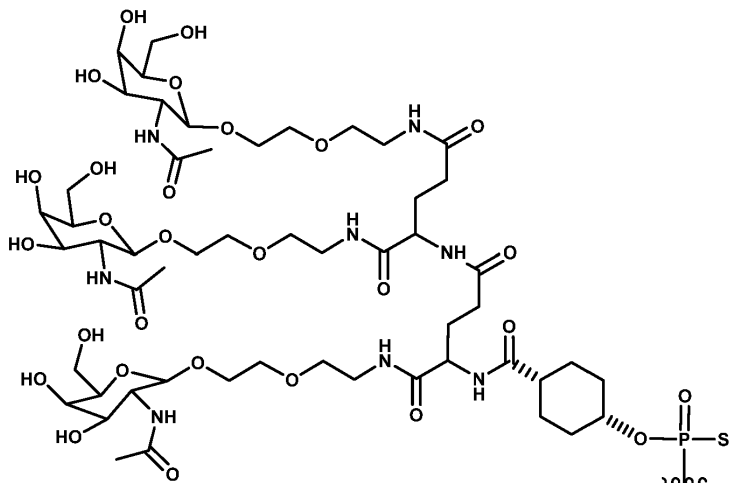
[0248]

[0249]

여기서 제약 조성물은 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 초기 용량으로 대상체에게 투여되고, 여기서 제약 조성물은 초기 용량 후 약 4개월에 약 1 mg 내지 약 100 mg의 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품의 제2 용량으로 대상체에게 투여되고, 여기서 초기 용량 및 제2 용량은 피하 주사에 의해 투여된다.

[0250]

일부 실시양태에서, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물이 본원에 개시되어 있으며, 여기서 상기 용도는 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 바람직하게는 제약상 허용되는 염 형태로 포함하는 제약 조성물의 투여를 포함하고, APOC3 RNAi 원료의약품은 뉴클레오타이드 서열: usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (서열식별번호:2)을 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오타이드 서열: (NAG37)s(invAb)sacgggacaGfUfAfuucucaguias(invAb) (서열식별번호:6)을 포함하는 센스 가닥을 포함하고, 여기서 a, c, g, i 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 이노신 및 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신 및 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타내고; (invAb)는 역위된 무염기성 데옥시리보스 잔기를 나타내고; (NAG37)s는 하기로 나타내어지는 구조를 포함하며:



[0251]

[0252]

여기서 제약 조성물은 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 초기 용량으로 대상체에게 투여되고, 여기서 제약 조성물은 초기 용량 후 약 6개월에 약 1 mg 내지 약 100 mg의 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품의 제2 용량으로 대상체에게 투여되고, 여기서 초기 용량 및 제2 용량은 피하 주사에 의해 투여된다.

[0253]

일부 실시양태에서, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물이 본원에 개시되어 있으며, 여기서 상기 용도는 표 2에 기재된

APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물의 투여를 포함하고, 여기서:

- [0254] a. 제약 조성물은 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 초기 용량으로 인간 대상체에게 투여되고,
- [0255] b. 제약 조성물은 초기 용량 후 약 1개월에 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 제2 용량으로 인간 대상체에게 투여되고,
- [0256] c. 제약 조성물은 제2 용량 후 약 3개월 내지 약 6개월에 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 제3 용량으로 인간 대상체에게 투여된다.
- [0257] 일부 실시양태에서, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물이 본원에 개시되어 있으며, 여기서 상기 용도는 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물의 투여를 포함하고, 여기서:
- [0258] a. 제약 조성물은 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 초기 용량으로 인간 대상체에게 투여되고,
- [0259] b. 제약 조성물은 초기 용량 후 약 1개월에 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 제2 용량으로 인간 대상체에게 투여되고,
- [0260] c. 제약 조성물은 제2 용량 후 약 6개월에 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 제3 용량으로 인간 대상체에게 투여된다.
- [0261] 일부 실시양태에서, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물이 본원에 개시되어 있으며, 여기서 상기 용도는 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물의 투여를 포함하고, 여기서:
- [0262] a. 제약 조성물은 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 초기 용량으로 인간 대상체에게 투여되고,
- [0263] b. 제약 조성물은 초기 용량 후 약 1개월 내지 약 6개월에 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 제2 용량으로 인간 대상체에게 투여되고,
- [0264] c. 제약 조성물은 제2 용량 후 약 3개월 내지 약 6개월에 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 제3 용량으로 인간 대상체에게 투여된다.
- [0265] APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물이며, 여기서 상기 용도는 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물의 투여를 포함하고, 여기서:
- [0266] a. 제약 조성물은 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 초기 용량으로 인간 대상체에게 투여되고,
- [0267] b. 제약 조성물은 초기 용량 후 약 3개월 내지 약 6개월에 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 제2 용량으로 인간 대상체에게 투여되고,
- [0268] c. 제약 조성물은 제2 용량 후 약 6개월에 약 1 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품의 제3 용량으로 인간 대상체에게 투여된다.
- [0269] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같이 사용될 때 제약 조성물의 경우 APOC3 RNAi 원료의약품의 각 용량은 약 10 mg 내지 약 100 mg이다.
- [0270] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같이 사용될 때 제약 조성물의 경우 각 용량은 약 10 mg 내지 약 50 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품이다.
- [0271] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같이 사용될 때 제약 조성물의 경우 각 용량은 약 25 mg 내지 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품이다.
- [0272] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같이 사용될 때 제약 조성물의 경우 각 용량은 약 25 mg 내지 약 50 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품이다.

- [0273] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같이 사용될 때 제약 조성물의 경우 각 용량은 약 10 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품이다.
- [0274] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같이 사용될 때 제약 조성물의 경우 각 용량은 약 25 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품이다.
- [0275] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같이 사용될 때 제약 조성물의 경우 각 용량은 약 50 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품이다.
- [0276] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같이 사용될 때 제약 조성물의 경우 각 용량은 약 100 mg의 APOC3 RNAi 원료의약품이다.
- [0277] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같이 사용될 때 제약 조성물은 APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 위한 추가 치료제와 함께 인간 대상체에게 투여된다.
- [0278] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같이 사용될 때 제약 조성물은 이상지질혈증을 치료하는데 사용된다.
- [0279] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같이 사용될 때 제약 조성물은 고트리글리세리드혈증, 비만, 이상지질혈증, 비알콜성 지방간염, 비알콜성 지방간 질환, 고지혈증, 비정상적인 지질 및/또는 콜레스테롤 대사, 죽상경화증, 심혈관 질환, 관상동맥 질환, 고트리글리세리드혈증 유도 췌장염, 대사 증후군, II형 당뇨병, 가족성 킬로미크론혈증 증후군 (FCS), 킬로미크론혈증, 다인성 킬로미크론혈증, 또는 가족성 부분 지방이영양증을 치료하는데 사용된다.
- [0280] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같이 사용될 때 제약 조성물은 가족성 킬로미크론혈증 증후군 (FCS), 킬로미크론혈증, 또는 다인성 킬로미크론혈증을 치료하는데 사용된다.
- [0281] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같이 사용될 때 제약 조성물은 췌장염의 병력이 있거나 없는 고트리글리세리드혈증을 치료하는데 사용된다.
- [0282] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같이 사용될 때 제약 조성물은 키트, 컨테이너, 팩, 디스펜서, 사전충전된 주사기 또는 바이알에 포장된다.
- [0283] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같이 사용될 때 제약 조성물은 표 3에 기재된 제형화된 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하거나 이로 이루어지거나 이로 본질적으로 이루어진다.
- [0284] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같이 사용될 때 제약 조성물은 약 1개월 간격으로 투여되는 추가 용량으로 대상체에게 투여된다.
- [0285] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같이 사용될 때 제약 조성물은 약 3개월 간격으로 투여되는 추가 용량으로 대상체에게 투여된다.
- [0286] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같이 사용될 때 제약 조성물은 약 4개월 간격으로 투여되는 추가 용량으로 대상체에게 투여된다.
- [0287] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같이 사용될 때 제약 조성물은 약 6개월 간격으로 투여되는 추가 용량으로 대상체에게 투여된다.
- [0288] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같이 사용될 때 제약 조성물은 약 3 내지 약 6개월 간격으로 투여되는 추가 용량으로 대상체에게 투여된다.
- [0289] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같이 사용될 때 제약 조성물은 대상체에 의해 자가-투여된다.
- [0290] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같이 사용될 때 제약 조성물은 의료 전문가에 의해 자가-투여된다.
- [0291] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같이 사용될 때 제약 조성물은 인간 대상체에서 혈청 APOC3 단백질 수준을 기준선 수준과 비교하여 60% 초과만큼 감소시킨다.
- [0292] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같이 사용될 때 제약 조성물은 인간 대상체에서 혈청 트리글리세리드 (TG) 수준을 기준선 수준과 비교하여 50% 초과만큼 감소시킨다.
- [0293] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같이 사용될 때 제약 조성물은 인간 대상체에서 혈청 트리글리세리드 (TG) 수준을 75% 초과만큼 감소시킨다.

- [0294] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같이 사용될 때 제약 조성물은 인간 대상체에서 초저밀도 지단백질 콜레스테롤 (VLDL-C) 수준, 혈청 저밀도 지단백질 콜레스테롤 (LDL-C) 수준, 또는 혈청 VLDL-C 및 LDL-C 수준 둘 모두를 기준선 수준과 비교하여 감소시킨다.
- [0295] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같이 사용될 때 제약 조성물은 염, 혼합 염, 유리 산, 또는 이들의 조합 형태인 APOC3 RNAi 원료의약품으로 구성된다.
- [0296] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같이 사용될 때 제약 조성물은 제약상 허용되는 나트륨 염 형태인 APOC3 RNAi 원료의약품으로 구성된다.
- [0297] 일부 실시양태에서, 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물의 투여에 의해 APOC3의 발현 억제를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3의 발현을 억제하기 위한 제약 조성물이 본원에 개시되어 있으며, 여기서 제약 조성물은 약 1 mg 내지 약 100 mg의 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품의 양으로 1회 이상의 용량으로 약 1개월의 과정에 걸쳐 투여된다.
- [0298] 일부 실시양태에서, 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물의 투여에 의해 APOC3의 발현 억제를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3의 발현을 억제하기 위한 제약 조성물이 본원에 개시되어 있으며, 여기서 제약 조성물은 약 1 mg 내지 약 100 mg의 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품의 양으로 1회 이상의 용량으로 약 3개월의 과정에 걸쳐 투여된다.
- [0299] 일부 실시양태에서, 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물의 투여에 의해 APOC3의 발현 억제를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3의 발현을 억제하기 위한 제약 조성물이 본원에 개시되어 있으며, 여기서 제약 조성물은 약 10 mg 내지 약 100 mg의 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품의 양으로 1회 이상의 용량으로 약 1개월의 과정에 걸쳐 투여된다.
- [0300] 일부 실시양태에서, 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물의 투여에 의해 APOC3의 발현 억제를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3의 발현을 억제하기 위한 제약 조성물이 본원에 개시되어 있으며, 여기서 제약 조성물은 약 10 mg 내지 약 100 mg의 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품의 양으로 1회 이상의 용량으로 약 3개월의 과정에 걸쳐 투여된다.
- [0301] 일부 실시양태에서, 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물의 투여에 의해 APOC3의 발현 억제를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3의 발현을 억제하기 위한 제약 조성물이 본원에 개시되어 있으며, 여기서 제약 조성물은 약 10 mg 내지 약 100 mg의 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품의 양으로 1회 이상의 용량으로 약 6개월의 과정에 걸쳐 투여된다.
- [0302] 일부 실시양태에서, 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물의 투여에 의해 APOC3의 발현 억제를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3의 발현을 억제하기 위한 제약 조성물이 본원에 개시되어 있으며, 여기서 제약 조성물은 약 25 mg 내지 약 50 mg의 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품의 양으로 1회 이상의 용량으로 약 1개월의 과정에 걸쳐 투여된다.
- [0303] 일부 실시양태에서, 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물의 투여에 의해 APOC3의 발현 억제를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3의 발현을 억제하기 위한 제약 조성물이 본원에 개시되어 있으며, 여기서 제약 조성물은 약 25 mg 내지 약 50 mg의 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품의 양으로 1회 이상의 용량으로 약 3개월의 과정에 걸쳐 투여된다.
- [0304] 일부 실시양태에서, 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물의 투여에 의해 APOC3의 발현 억제를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3의 발현을 억제하기 위한 제약 조성물이 본원에 개시되어 있으며, 여기서 제약 조성물은 약 25 mg 내지 약 50 mg의 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품의 양으로 1회 이상의 용량으로 약 6개월의 과정에 걸쳐 투여된다.
- [0305] 일부 실시양태에서, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있으며, 방법은 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물을 약 100 mg 이하의 APOC3 RNAi 원료의약품의 용량으로 대상체에게 투여하는 단계, 및 후속 용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 용량 사이에 적어도 1개월이 경과하고, 여기서 용량은 피하 주사에 의해 투여된다.
- [0306] 일부 실시양태에서, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있으며, 방법은 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제

약 조성물을 약 100 mg 이하의 APOC3 RNAi 원료의약품의 용량으로 대상체에게 투여하는 단계, 및 후속 용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 용량 사이에 적어도 약 12주가 경과하고 (q12w 투여), 여기서 용량은 피하 주사에 의해 투여된다.

[0307] 일부 실시양태에서, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있으며, 방법은 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제 약 조성물을 약 100 mg 이하의 APOC3 RNAi 원료의약품의 용량으로 대상체에게 투여하는 단계, 및 후속 용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 용량 사이에 적어도 약 3개월이 경과하고, 여기서 용량은 피하 주사에 의해 투여된다.

[0308] 일부 실시양태에서, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있으며, 방법은 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제 약 조성물을 약 100 mg 이하의 APOC3 RNAi 원료의약품의 용량으로 대상체에게 투여하는 단계, 및 후속 용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 용량 사이에 적어도 약 6개월이 경과하고, 여기서 용량은 피하 주사에 의해 투여된다.

[0309] 일부 실시양태에서, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있으며, 방법은 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제 약 조성물을 약 50 mg 이하의 APOC3 RNAi 원료의약품의 용량으로 대상체에게 투여하는 단계, 및 후속 용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 용량 사이에 적어도 1개월이 경과하고, 여기서 용량은 피하 주사에 의해 투여된다.

[0310] 일부 실시양태에서, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있으며, 방법은 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제 약 조성물을 약 50 mg 이하의 APOC3 RNAi 원료의약품의 용량으로 대상체에게 투여하는 단계, 및 후속 용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 용량 사이에 적어도 약 12주가 경과하고 (q12w 투여), 여기서 용량은 피하 주사에 의해 투여된다.

[0311] 일부 실시양태에서, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있으며, 방법은 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제 약 조성물을 약 50 mg 이하의 APOC3 RNAi 원료의약품의 용량으로 대상체에게 투여하는 단계, 및 후속 용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 용량 사이에 적어도 약 3개월이 경과하고, 여기서 용량은 피하 주사에 의해 투여된다.

[0312] 일부 실시양태에서, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있으며, 방법은 표 2에 기재된 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제 약 조성물을 약 50 mg 이하의 APOC3 RNAi 원료의약품의 용량으로 대상체에게 투여하는 단계, 및 후속 용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 용량 사이에 적어도 약 6개월이 경과하고, 여기서 용량은 피하 주사에 의해 투여된다.

[0313] 일부 실시양태에서, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있으며, 방법은 하기를 포함한다:

[0314] a. 약 100 mg 이하의 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제 약 조성물의 용량을 인간 대상체에게 투여하는 단계,

[0315] b. 초기 용량 후 약 1개월 내지 약 6개월에 제 약 조성물의 제2 용량을 인간 대상체에게 투여하는 단계, 및

[0316] c. 제2 용량 후 약 6개월에 제 약 조성물의 제3 용량을 인간 대상체에게 투여하는 단계,

[0317] 여기서 용량은 피하 투여에 의해 투여된다.

[0318] 일부 실시양태에서, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있으며, 방법은 하기를 포함한다:

[0319] a. 약 100 mg 이하의 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제 약 조성물의 용량을 인간 대상체에게 투여하는 단계,

[0320] b. 초기 용량 후 약 1개월에 제 약 조성물의 제2 용량을 인간 대상체에게 투여하는 단계, 및

[0321] c. 제2 용량 후 약 3개월 (예를 들어, 달력 분기마다 투여 또는 12주마다 1회 (q12w)) 내지 약 6개월에 제 약 조

성물의 제3 용량을 인간 대상체에게 투여하는 단계,

[0322]

여기서 용량은 피하 투여에 의해 투여된다.

[0323]

일부 실시양태에서, APOC3-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 APOC3-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있으며, 방법은 하기를 포함한다:

[0324]

a. 약 100 mg 이하의 APOC3 RNAi 원료의약품을 포함하는 제약 조성물의 용량을 인간 대상체에게 투여하는 단계,

[0325]

b. 초기 용량 후 약 3개월 (예를 들어, 달력 분기마다 투여 또는 12주마다 1회 (q12w)) 내지 약 6개월에 제약 조성물의 제2 용량을 인간 대상체에게 투여하는 단계, 및

[0326]

c. 제2 용량 후 약 6개월에 제약 조성물의 제3 용량을 인간 대상체에게 투여하는 단계,

[0327]

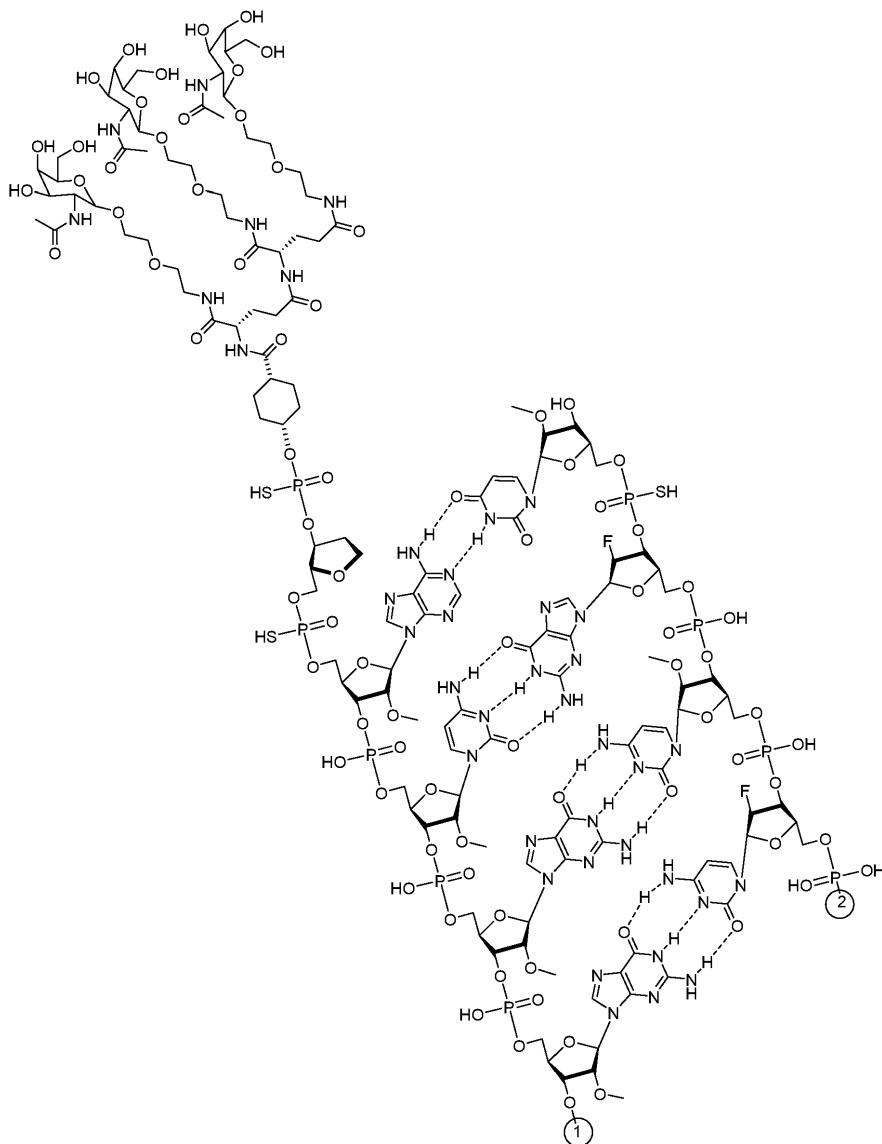
여기서 용량은 피하 투여에 의해 투여된다.

[0328]

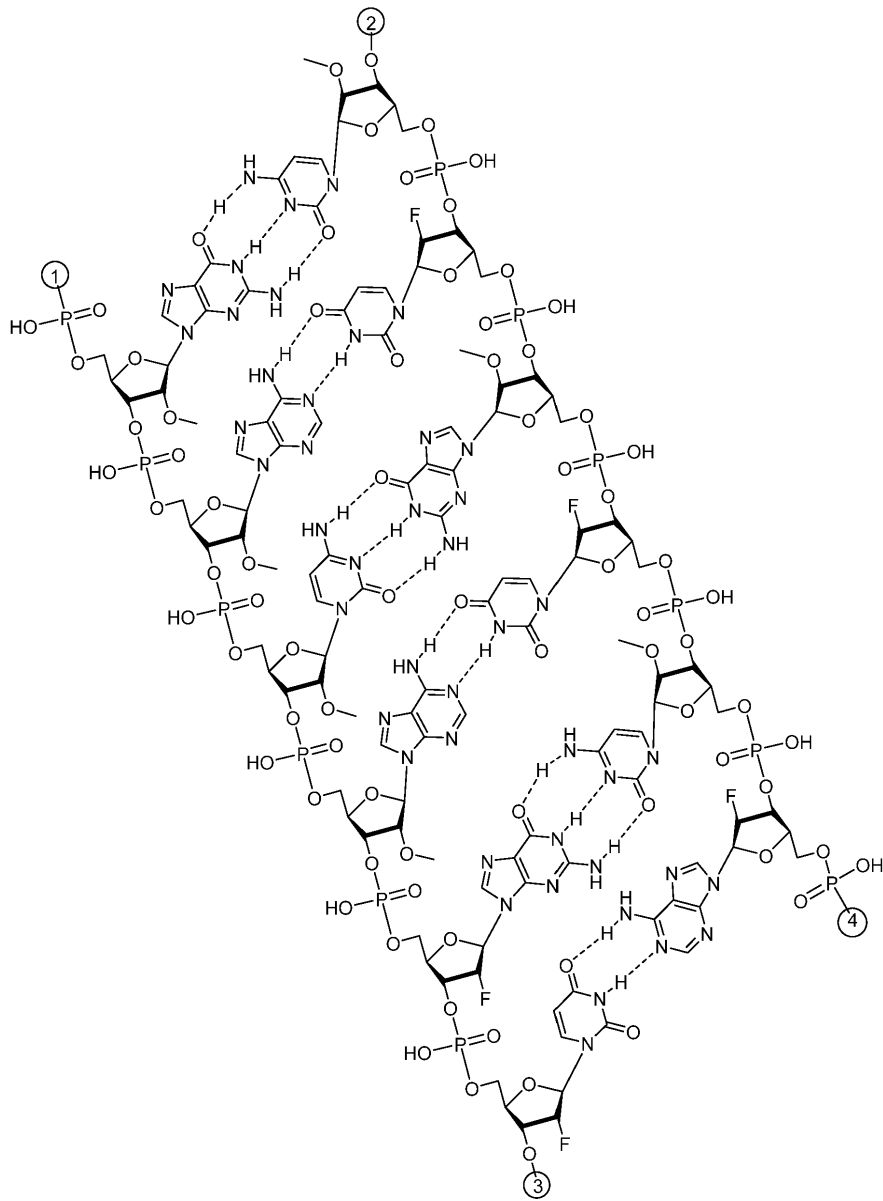
본 발명이 그의 상세한 설명과 함께 설명되었지만, 전술한 설명은 첨부된 청구범위에 의해 정의되는 본 발명의 범위를 제한하지 않고 예시하기 위한 것임을 이해해야 한다. 다른 측면, 장점 및 변형은 하기 청구범위 내에 있다.

도면

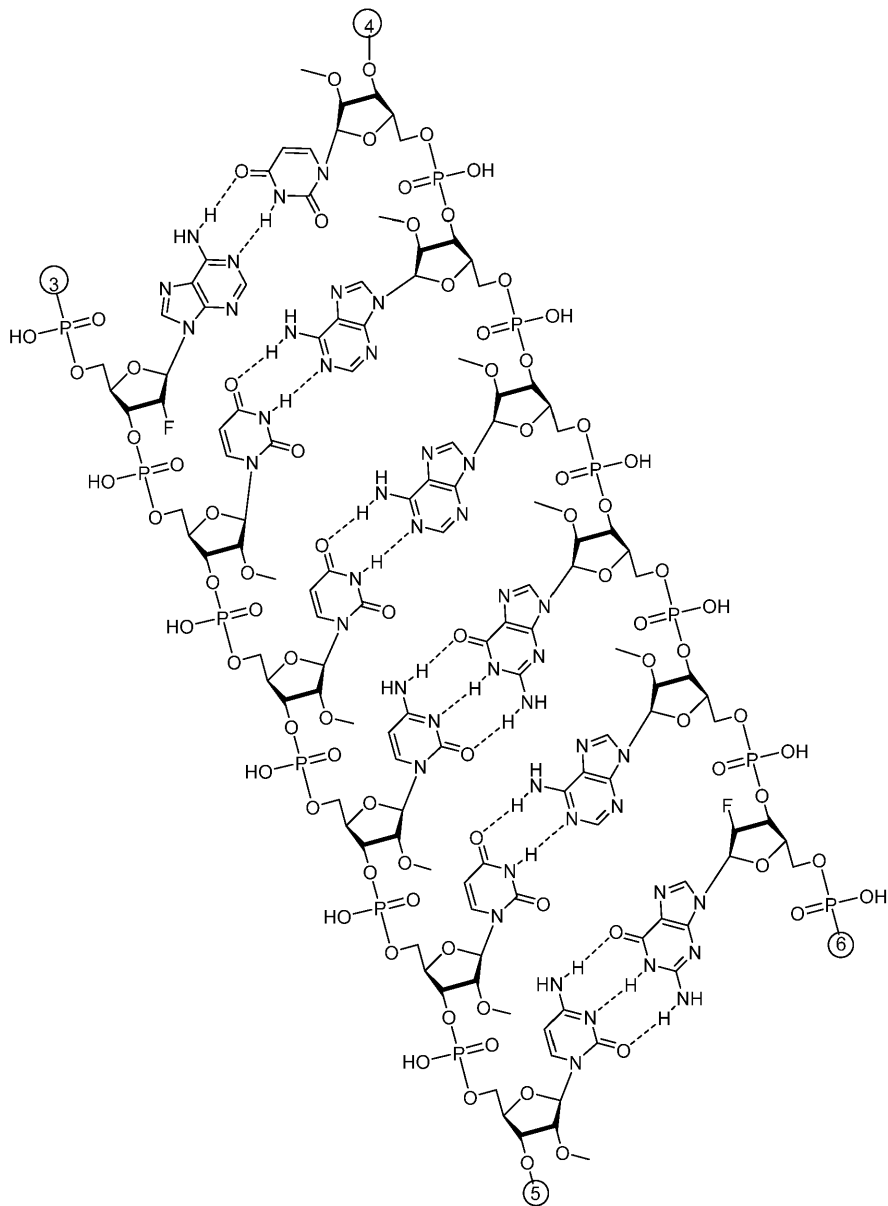
도면1a



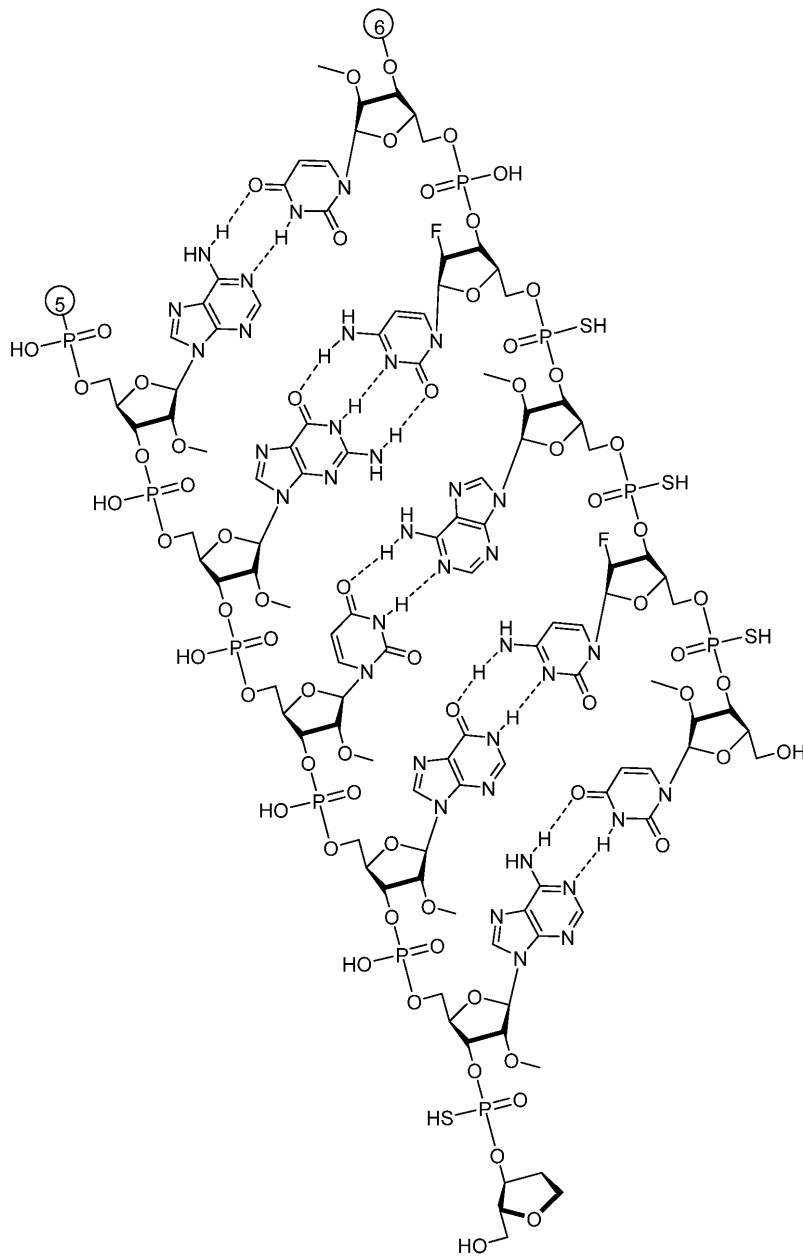
도면 1b



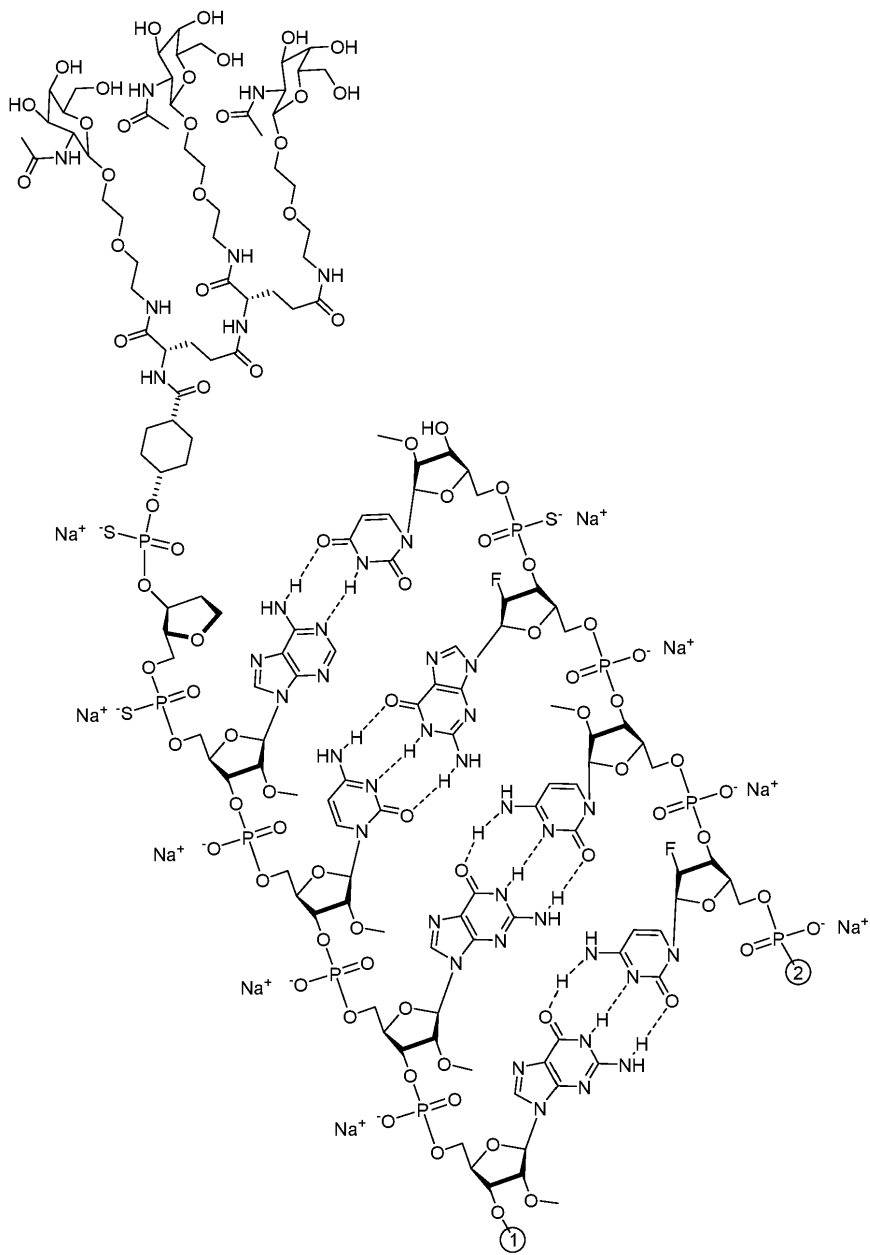
도면1c



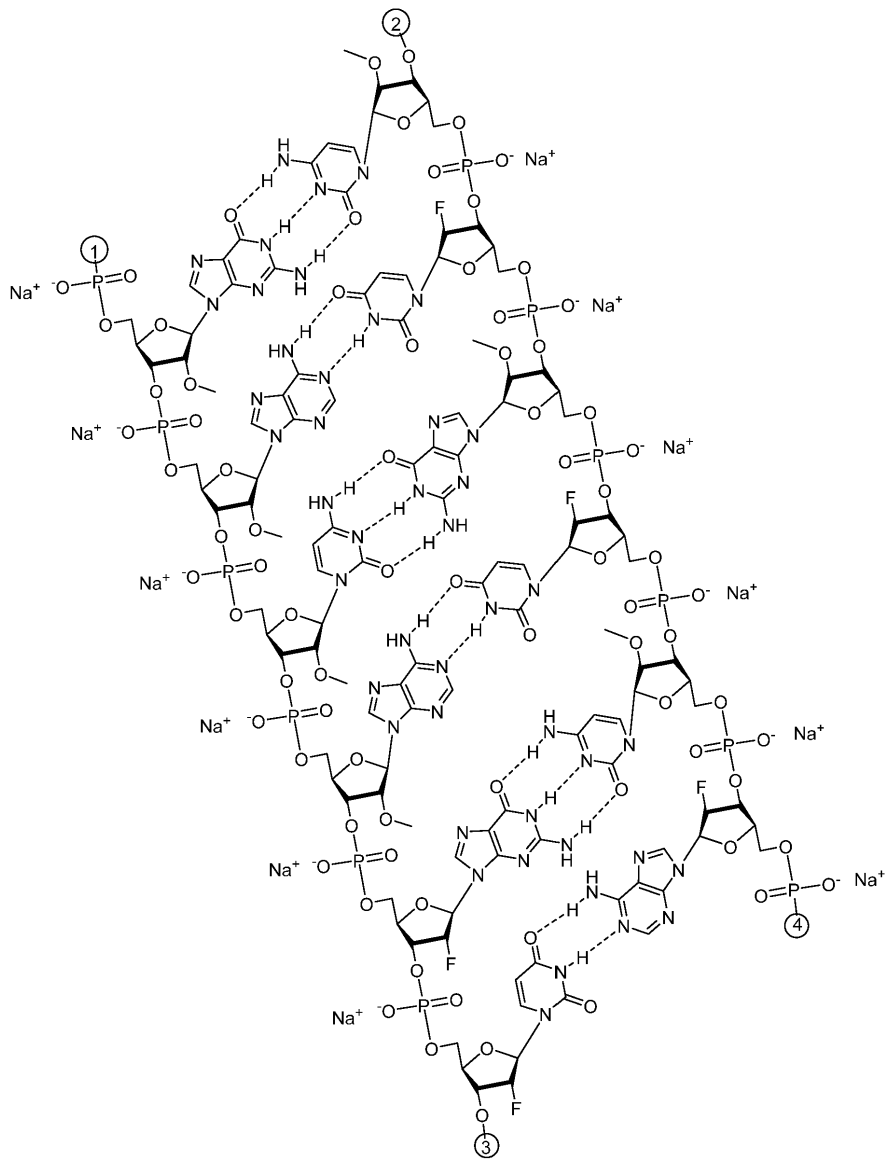
도면1d



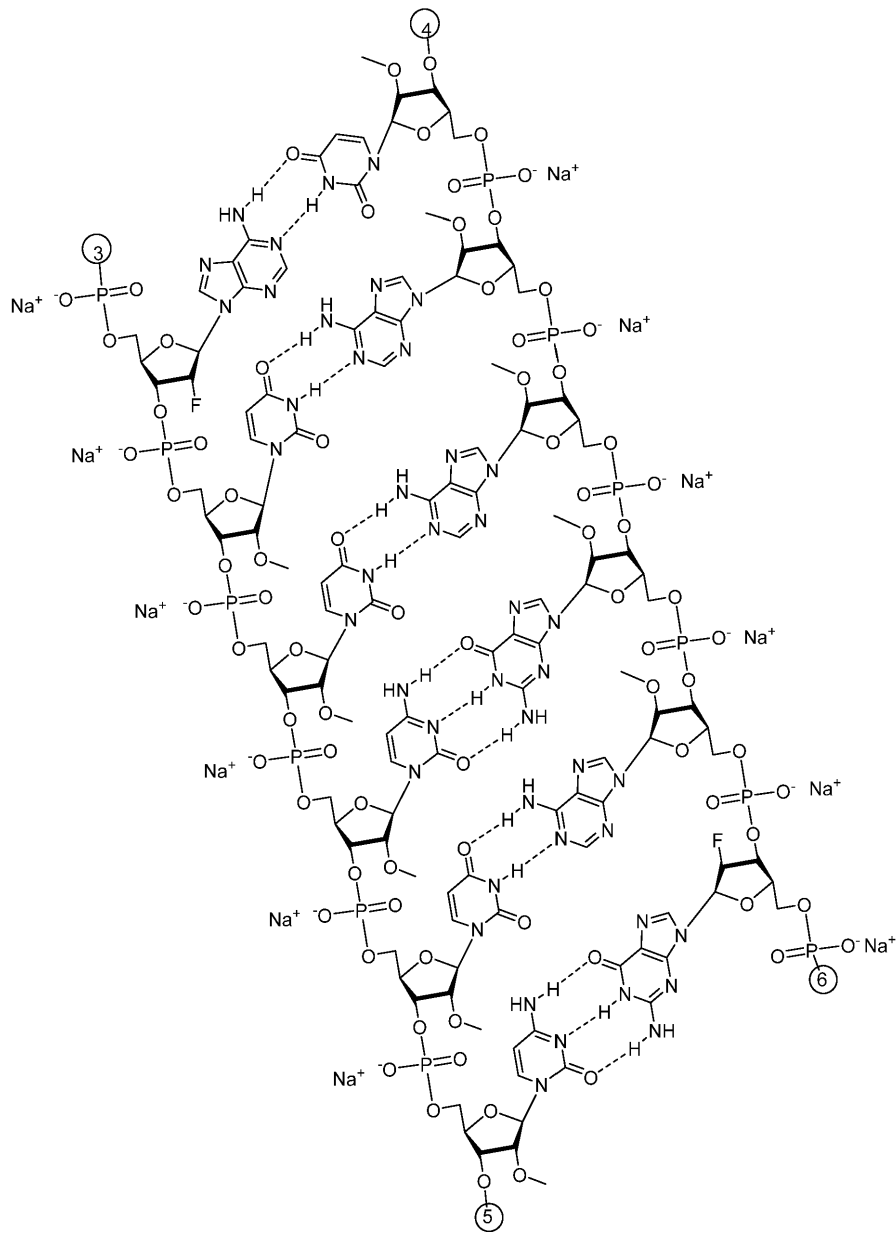
도면2a



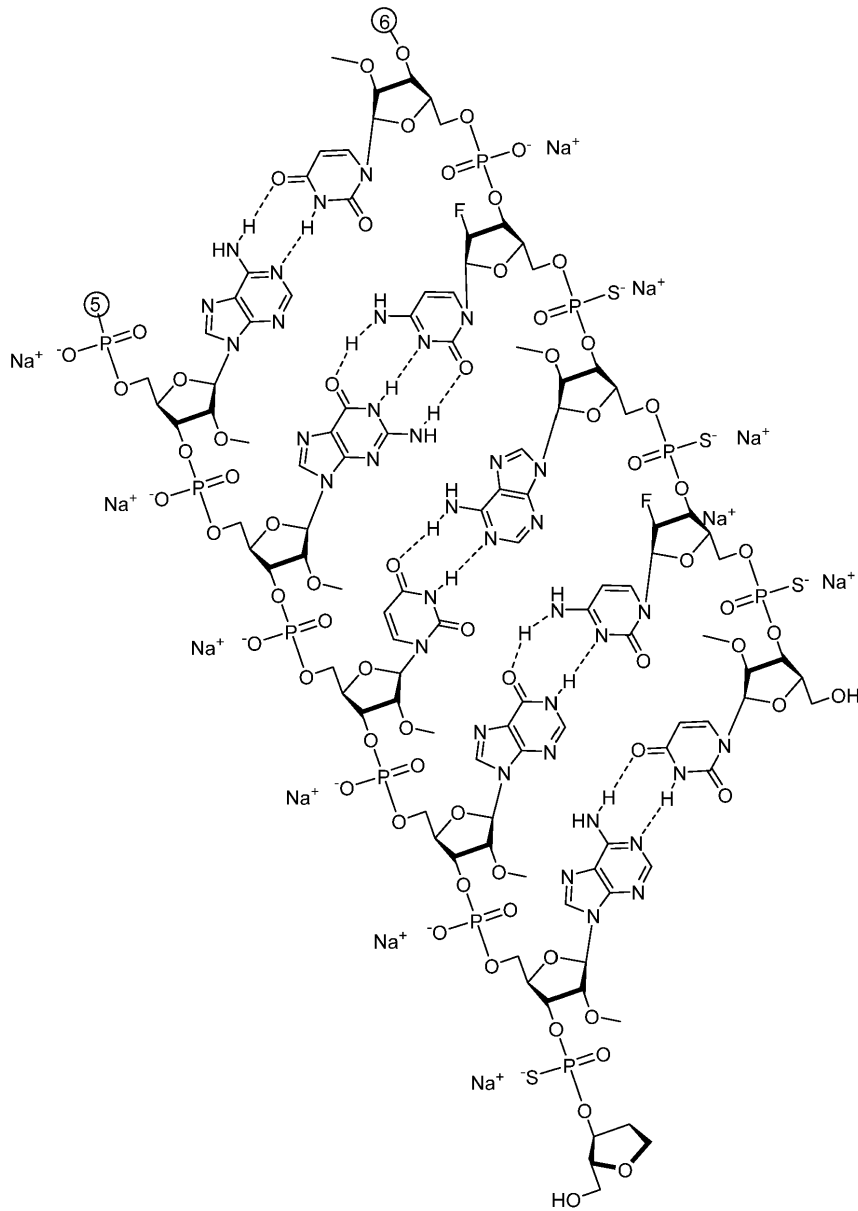
도면2b



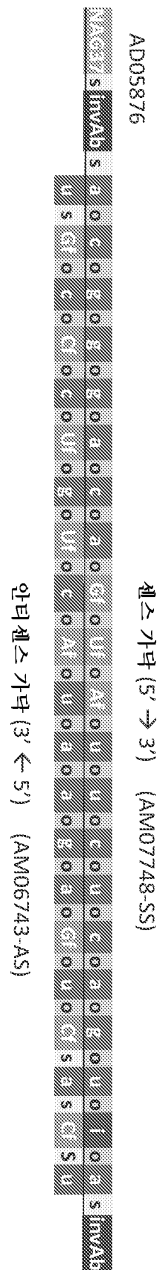
도면2c



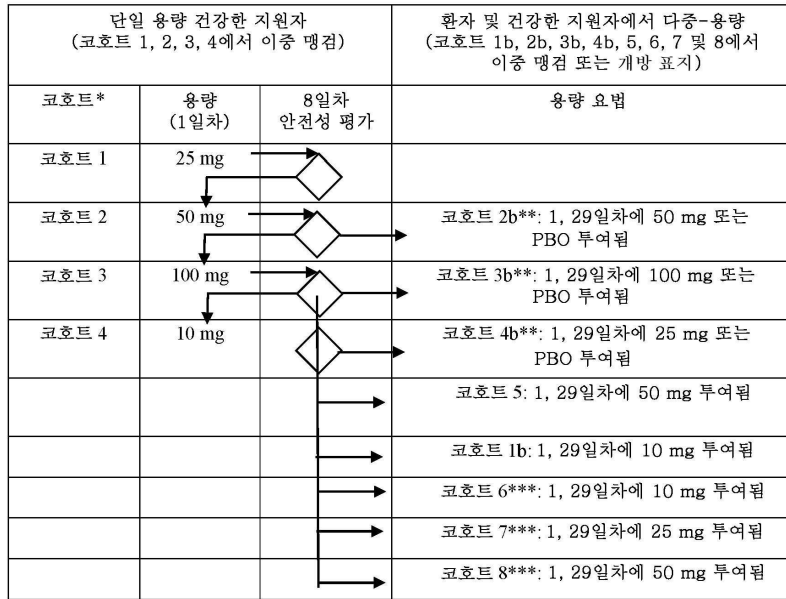
도면2d



도면3



도면4



*코호트 1, 2, 3 및 4는 보조 대상을 사용할 것이다.

** 코호트 2b, 3b 및 4b에서 다음으로 가장 높은 용량 수준 및 다중 투여로의 용량 증량은 코호트 1, 2, 3 및 4에 대해 적어도 8일차까지를 포함하는 모든 누적 안전성 데이터가 DSC에 의해 평가된 후에 발생할 것이다.

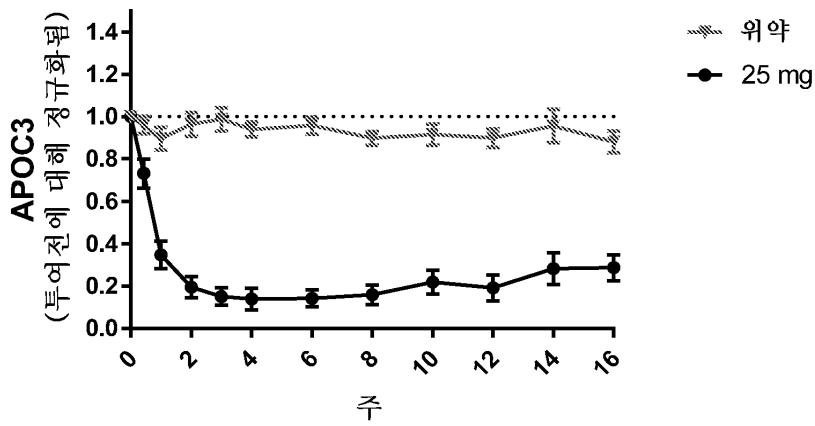
*** 코호트 1b, 6, 7, 8은 EC 승인 시 등록을 위해 개설될 수 있으며, 서로 및 다른 코호트와 병행하여 등록할 수 있다. 이들 코호트는 DSC 결정을 개설할 필요가 없을 것이다.

도면5

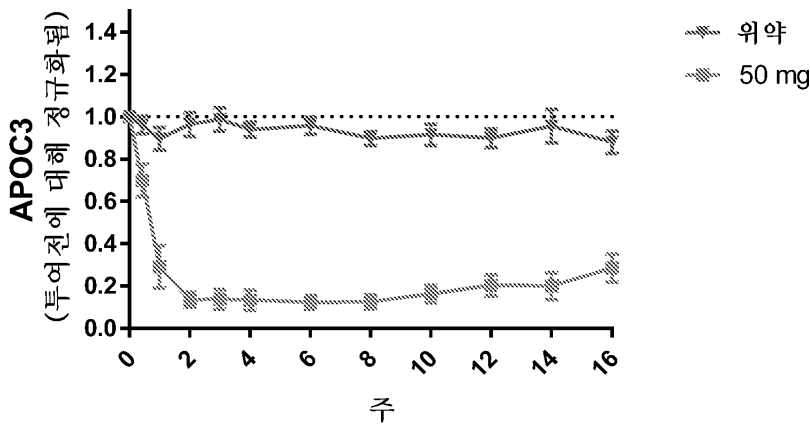
코호트	집단	맹검	# 대상체	투여 스케줄
1	NHVs TGs > 80 mg/dL (>0.903 mmol/L)	이중 맹검	10 (6명 활성: 4명 PBO)	1일차에만 25 mg
2	NHVs TGs > 80 mg/dL (>0.903 mmol/L)	이중 맹검	10 (6명 활성: 4명 PBO)	1일차에만 50 mg
3	NHVs TGs > 80 mg/dL (>0.903 mmol/L)	이중 맹검	10 (6명 활성: 4명 PBO)	1일차에만 100 mg
4	NHVs TGs > 80 mg/dL (>0.903 mmol/L)	이중 맹검	10 (6명 활성: 4명 PBO)	1일차에만 10 mg
1b	스크리닝 시 TGs ≥ 500 mg/dL (≥ 5.65 mmol/L) 및 TGs ≥ 300 mg/dL (3.38 mmol/L)의 병력	이중 맹검	5 (4명 활성: 1명 PBO)	1, 29일차에 10 mg
2b	스크리닝 시 TGs ≥ 500 mg/dL (≥ 5.65 mmol/L) 및 TGs ≥ 300 mg/dL (3.38 mmol/L)의 병력	이중 맹검	5 (4명 활성: 1명 PBO)	1, 29일차에 50 mg
3b	스크리닝 시 TGs ≥ 500 mg/dL (≥ 5.65 mmol/L) 및 TGs ≥ 300 mg/dL (3.38 mmol/L)의 병력	이중 맹검	5 (4명 활성: 1명 PBO)	1, 29일차에 100 mg
4b	스크리닝 시 TGs ≥ 500 mg/dL (≥ 5.65 mmol/L) 및 TGs ≥ 300 mg/dL (3.38 mmol/L)의 병력	이중 맹검	5 (4명 활성: 1명 PBO)	1, 29일차에 25 mg
5	FCS	개방 표지	≤ 8명 활성	1, 29일차에 50 mg
6	스크리닝 시 NHVs TGs > 80 mg/dL (>0.903 mmol/L)	개방 표지	4명 활성	1, 29일차에 10 mg
7	스크리닝 시 NHVs TGs > 80 mg/dL (>0.903 mmol/L)	개방 표지	4명 활성	1, 29일차에 25 mg
8	스크리닝 시 NHVs TGs > 80 mg/dL (>0.903 mmol/L)	개방 표지	4명 활성	1, 29일차에 50 mg

최대 총 80명의 대상체가 연구에 등록될 수 있다 (대체를 포함하지 않음).

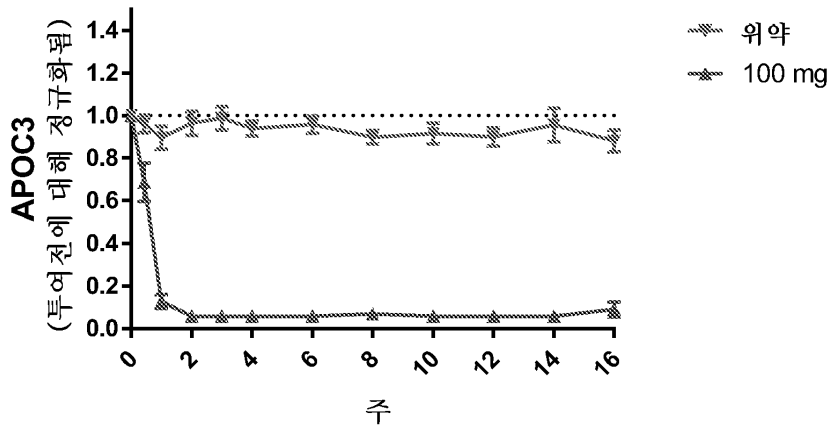
도면6



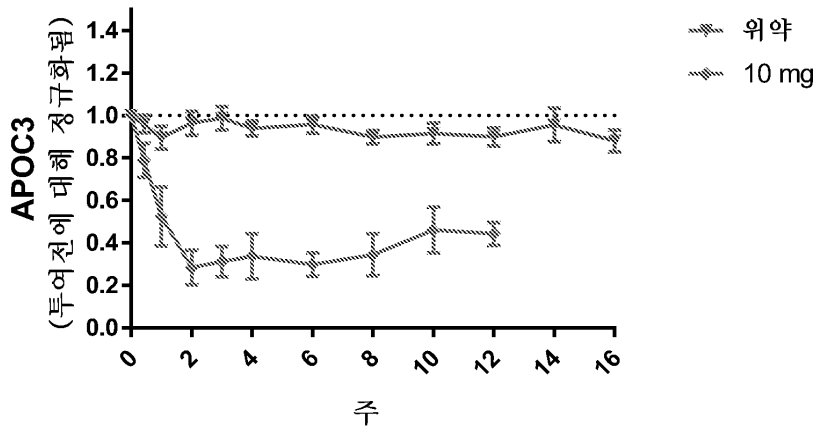
도면7



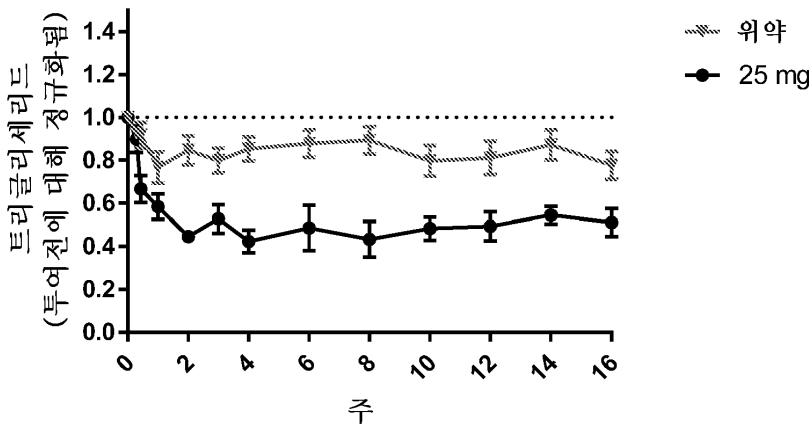
도면8



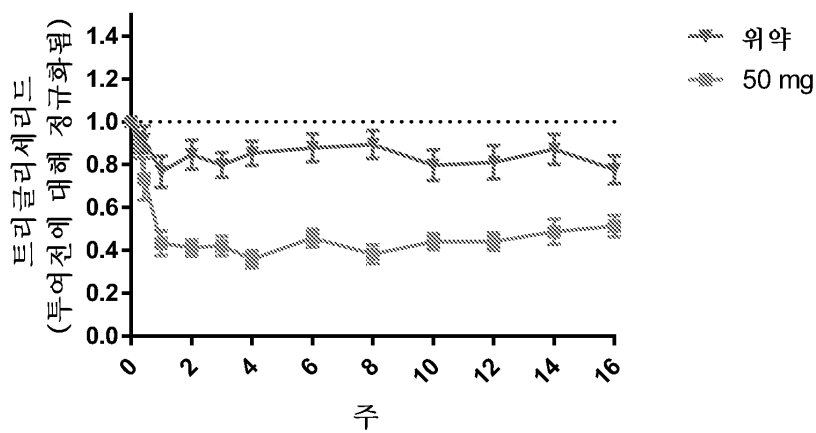
도면9



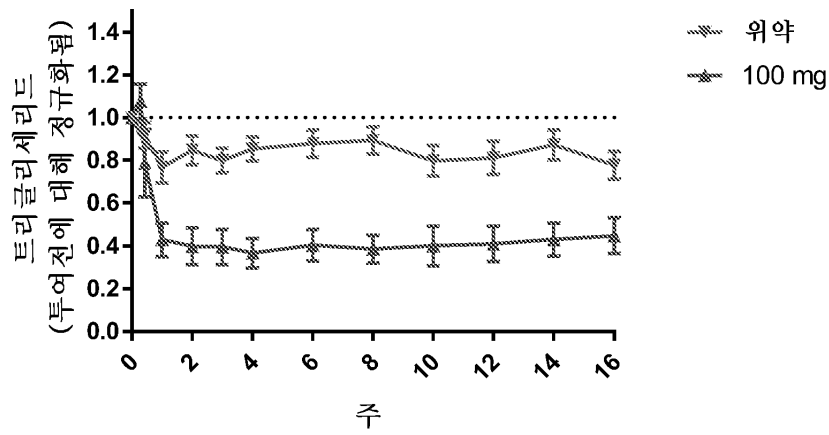
도면10



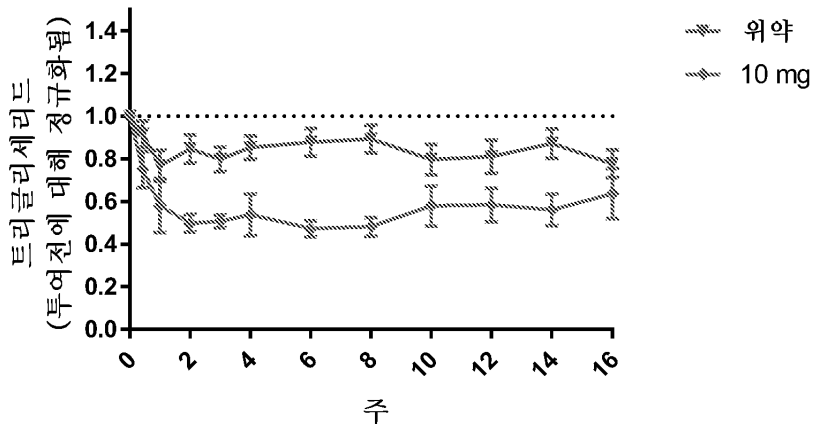
도면11



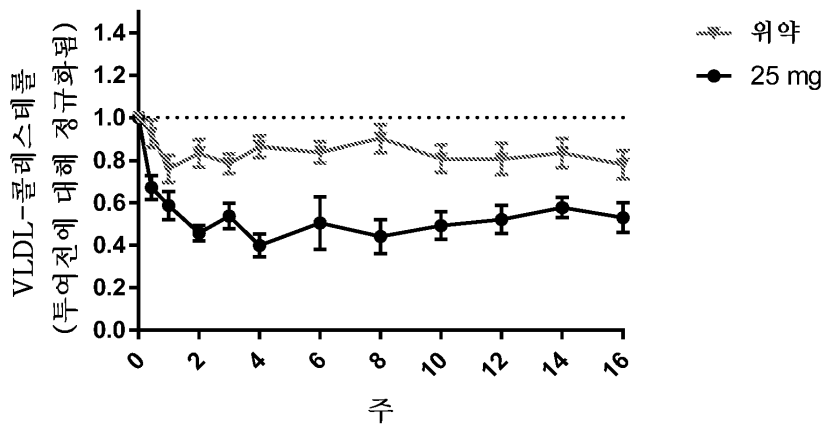
도면12



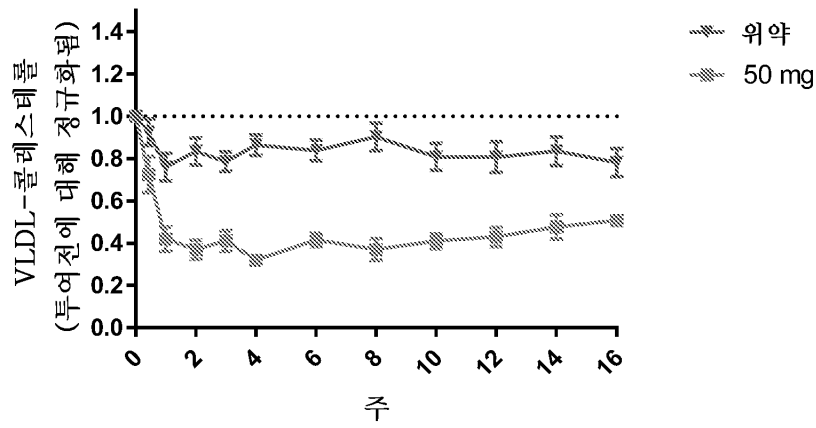
도면13



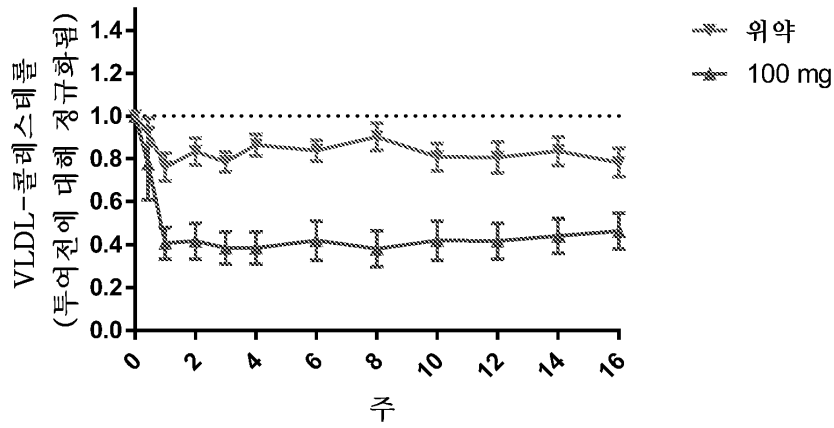
도면14



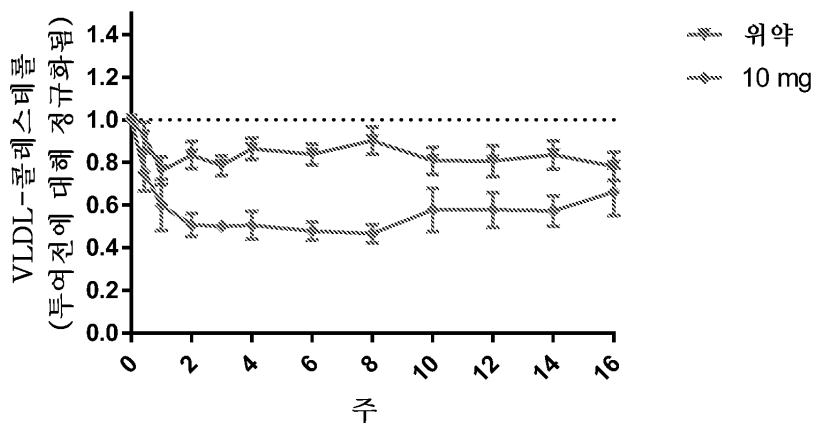
도면15



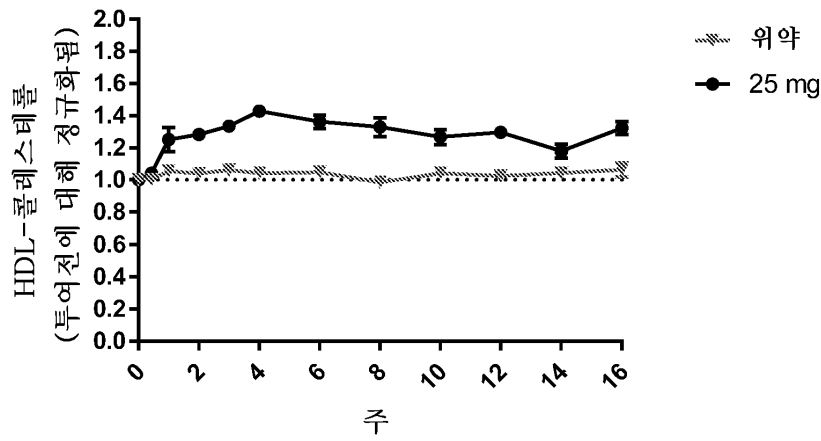
도면16



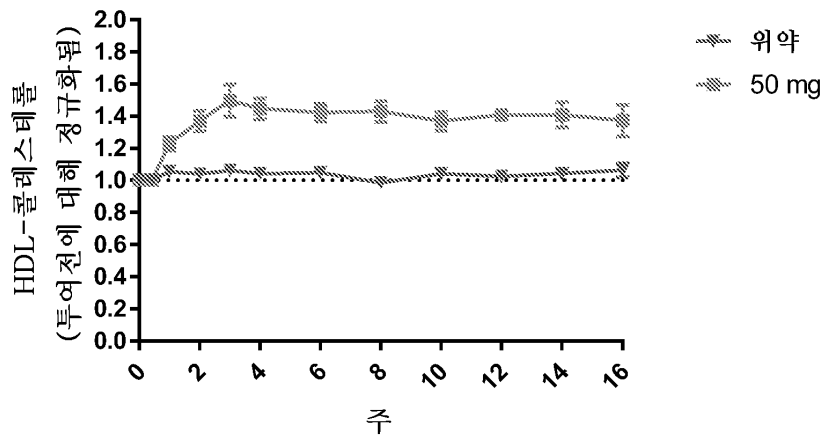
도면17



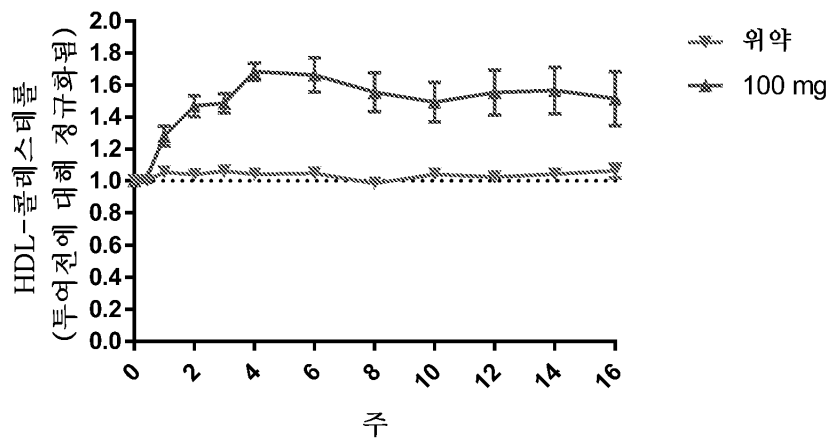
도면18



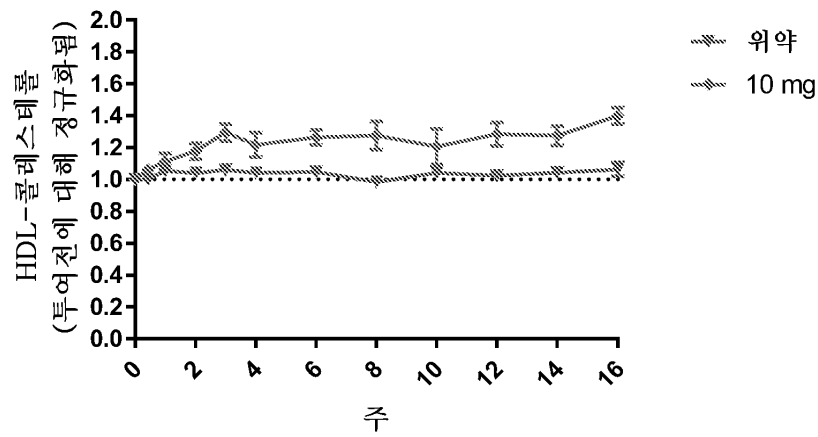
도면19



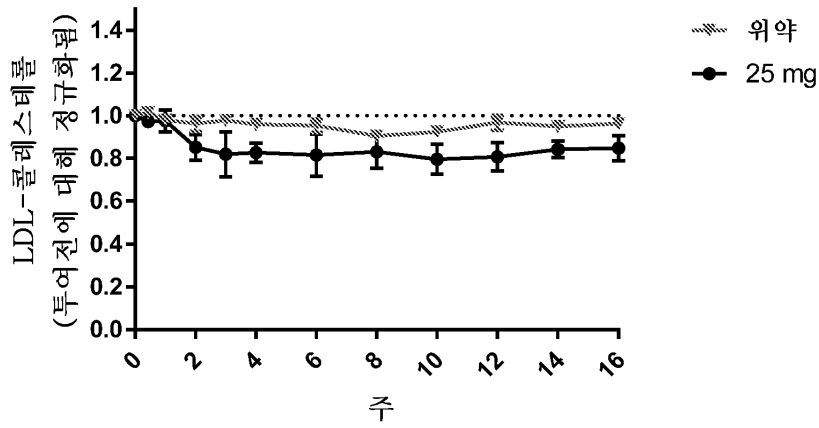
도면20



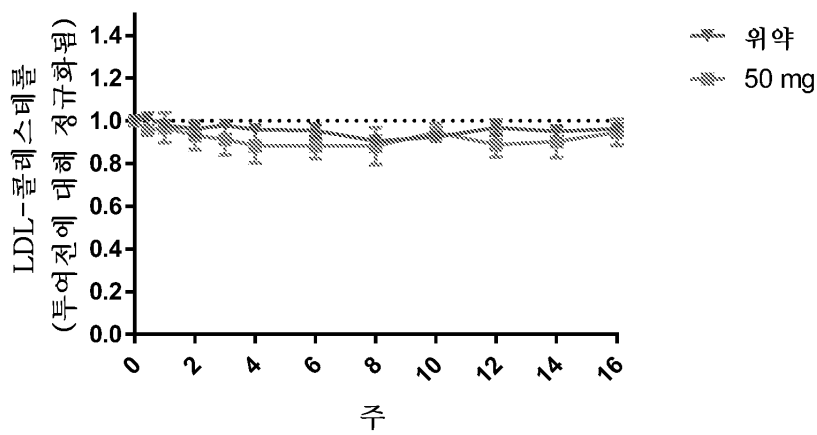
도면21



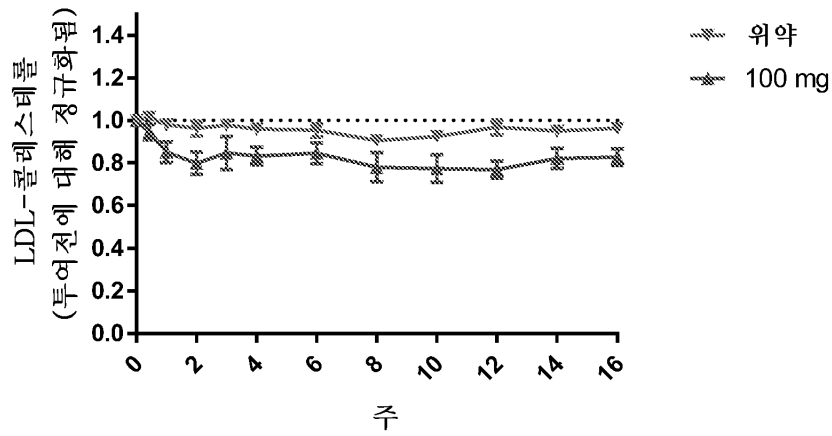
도면22



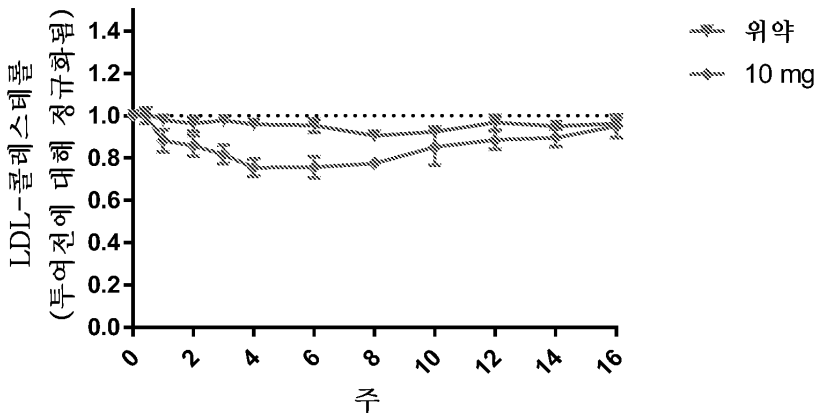
도면23



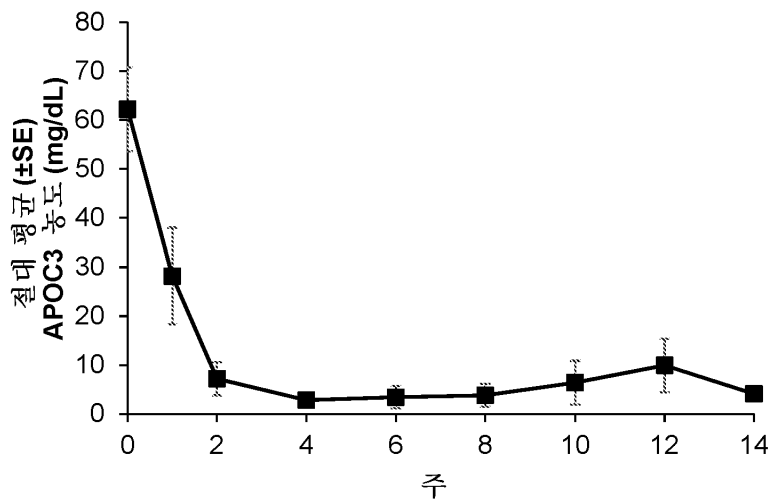
도면24



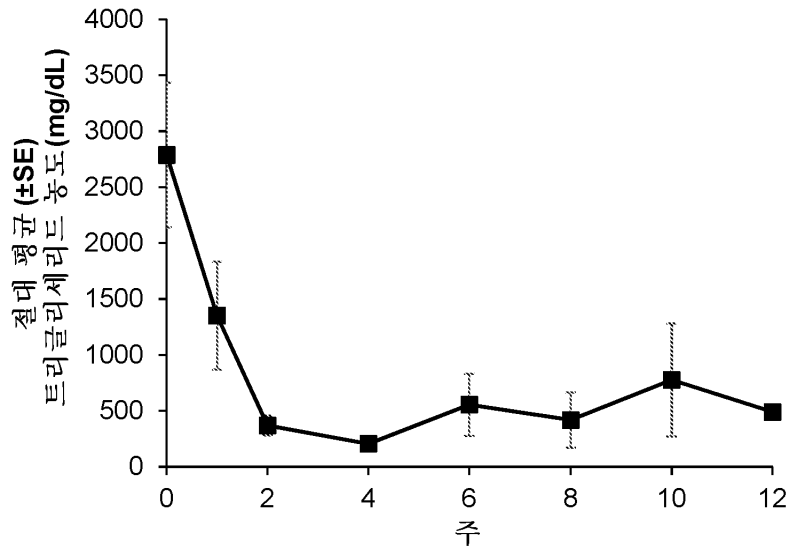
도면25



도면26



도면27



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> ARROWHEAD PHARMACEUTICALS, INC.

<120> Methods For The Treatment of APOC3-Related Diseases and Disorders

<130> 30683-WO

<160> 6

<210> 1

<211> 533

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> Homo Sapiens apolipoprotein C3 (APOC3) transcript, GenBank NM_000040.1

<400> 1

```

tgctcagttc atccctagag gcagctgctc caggaacaga ggtgccatgc agccccgggt    60
actccttggt gttgccctcc tggcgctcct ggccctctgcc cgagcttcag aggccgagga    120
tgctccctt ctcagttca tgcagggtta catgaagcac gccaccaaga ccgccaagga    180

tgcactgagc agcgtgcagg agtcccaggt ggcccagcag gccaggggct gggtgaccga    240
tggcttcagt tcctgaaag actactggag caccgttaag gacaagttct ctgagttctg    300
ggatttggac cctgaggta gaccaacttc agccgtggct gcctgagacc tcaatacccc    360
    
```

aagtccacct gcctatccat cctgcgagct ccttgggtcc tgcaatctcc agggctgccc 420
ctgtaggttg cttaaaaggg acagtattct cagtgtcttc ctaccccacc tcatgcctgg 480
ccccctcca ggcattgctgg cctcccaata aagctggaca agaagctgct atg 533

<210> 2

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220

><223> APOC3 RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 2

ucacugagaa uacugucccg u 21

<210> 3

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> APOC3 RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 3

ucacugagaa uacugucccg u 21

<210> 4

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> APOC3 RNAi agent sense strand modified sequence

<220><221> modified_base

<222> 20

<223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate

<400> 4

acgggacagu auucucagun a 21

<210> 5

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> APOC3 RNAi agent sense strand underlying base sequence

<220><221> modified_base

<222> 20
 <223> n = inosine (hypoxanthine)
 <400> 5
 acgggacagu auucucagun a 21
 <210> 6
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> APOC3 RNAi agent sense strand modified sequence

 <220><221> modified_base
 <222> 20
 <223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate
 <400> 6
 acgggacagu auucucagun a 21