

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7697889号
(P7697889)

(45)発行日 令和7年6月24日(2025.6.24)

(24)登録日 令和7年6月16日(2025.6.16)

(51)国際特許分類	F I	
A 6 1 K 31/713 (2006.01)	A 6 1 K 31/713	Z N A
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
C 1 2 N 15/113 (2010.01)	C 1 2 N 15/113	Z
C 1 2 N 15/12 (2006.01)	C 1 2 N 15/12	
請求項の数 24 (全38頁)		

(21)出願番号	特願2021-572103(P2021-572103)	(73)特許権者	512219840 アローヘッド ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 1 0 5 , パサデナ , イースト コロラド ブルバード 1 7 7 , スイート 7 0 0
(86)(22)出願日	令和2年6月5日(2020.6.5)	(74)代理人	100099759 弁理士 青木 篤
(65)公表番号	特表2022-535127(P2022-535127 A)	(74)代理人	100123582 弁理士 三橋 真二
(43)公表日	令和4年8月4日(2022.8.4)	(74)代理人	100092624 弁理士 鶴田 準一
(86)国際出願番号	PCT/US2020/036359	(74)代理人	100117019 弁理士 渡辺 陽一
(87)国際公開番号	WO2020/247774	(74)代理人	100108903
(87)国際公開日	令和2年12月10日(2020.12.10)		
審査請求日	令和5年6月5日(2023.6.5)		
(31)優先権主張番号	62/858,059		
(32)優先日	令和1年6月6日(2019.6.6)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
前置審査			

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 アルファ - 1 アンチトリプシン欠乏症 (A A T D) の治療法

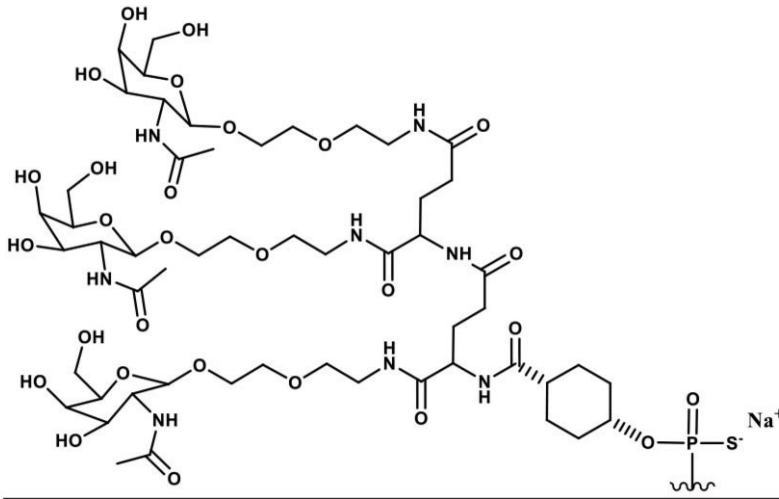
(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

A A T R N A i 原薬を含む、アルファ - 1 アンチトリプシン欠乏症 (A A T D) の治療を必要とするヒト対象におけるアルファ - 1 アンチトリプシン欠乏症 (A A T D) を治療するための医薬組成物であって、前記医薬組成物が、前記対象に対して、前記 A A T R N A i 原薬の約 1 0 0 m g ~ 約 3 0 0 m g の用量で投与され、
 ここで、前記 A A T R N A i 原薬は、(N A G 3 7) s (i n v A b) s a g c g u u u a G f G f C f a u g u u u a a c a s (i n v A b) (配列番号 6) の構造を含むセンス鎖、及び u s G f s u U f a A f a c a u g C f c U f a A f a C f g C f s u (配列番号 2) の構造を含むアンチセンス鎖を含み、前記センス鎖と前記アンチセンス鎖とはアニールされて二重鎖を形成し、
 ここで、a、c、g、及びuは、それぞれ、2'-O-メチルアデノシン、2'-O-メチルシチジン、2'-O-メチルグアノシン、2'-O-メチルウリジンを表し；A f、C f、G f、及びU fは、それぞれ、2'-フルオロアデノシン、2'-フルオロシチジン、2'-フルオログアノシン、2'-フルオロウリジンを表し；sは、ホスホロチオエート結合を表し；(i n v A b) は、反転脱塩基デオキシリボース残基を表し；(N A G 3 7) s は、以下の構造：

10

【化 1】



10

を表し、

前記医薬組成物が84日間に1回、皮下注射によって投与される、医薬組成物。

【請求項2】

AAT RNAi原薬を含む、アルファ-1アンチトリプシン欠乏症(AATD)の治療を必要とするヒト対象におけるアルファ-1アンチトリプシン欠乏症(AATD)を治療するための医薬組成物であって、

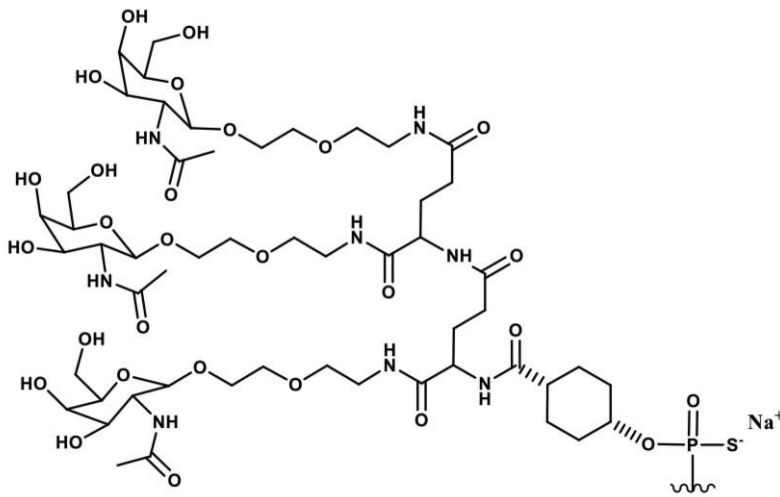
20

ここで、前記AAT RNAi原薬は、(NAG37)_s(invAb)_sagcguuuaGfGfCfauguuuaacas(invAb) (配列番号6)の構造を含むセンス鎖、及びusGfsuUfaAfacaugCfcUfaAfaCfGCfsu (配列番号2)の構造を含むアンチセンス鎖を含み、前記センス鎖と前記アンチセンス鎖とはアニールされて二重鎖を形成し、

ここで、a、c、g、及びuは、それぞれ、2'-O-メチルアデノシン、2'-O-メチルシチジン、2'-O-メチルグアノシン、2'-O-メチルウリジンを表し；Af、Cf、Gf、及びUfは、それぞれ、2'-フルオロアデノシン、2'-フルオロシチジン、2'-フルオログアノシン、2'-フルオロウリジンを表し；sは、ホスホロチオエート結合を表し；(invAb)は、反転脱塩基デオキシリボース残基を表し；(NAG37)_sは、以下の構造：

30

【化 2】



40

を表し、

50

前記対象に対して、前記医薬組成物の最初の用量が、前記 A A T R N A i 原薬約 1 0 0 m g ~ 約 3 0 0 m g の用量で皮下注射によって投与され、

前記対象に対して、前記医薬組成物の 2 回目の用量が、前記 A A T R N A i 原薬約 1 0 0 m g ~ 約 3 0 0 m g の用量で、前記最初の投与の約 2 8 日後に皮下注射によって投与され、及び

前記対象に対して、前記医薬組成物の 3 回目の用量が、前記 A A T R N A i 原薬約 1 0 0 g ~ 約 3 0 0 m g の用量で、前記 2 回目の投与の約 8 4 日後に皮下注射によって投与される、医薬組成物。

【請求項 3】

前記 A A T R N A i 原薬の前記用量が、約 1 0 0 m g ~ 約 2 0 0 m g である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 4】

前記 A A T R N A i 原薬の前記用量が、約 1 8 0 m g ~ 約 2 4 0 m g である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記 A A T R N A i 原薬の前記用量が、約 1 0 0 m g である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記 A A T R N A i 原薬の前記用量が、約 2 0 0 m g である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 7】

前記 A A T R N A i 原薬の前記用量が、約 2 0 0 m g 以下である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記 A A T R N A i 原薬の各用量が、約 1 0 0 m g ~ 約 2 0 0 m g である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記 A A T R N A i 原薬の各用量が、約 1 8 0 m g ~ 約 2 4 0 m g である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記 A A T R N A i 原薬の各用量が、約 1 0 0 m g である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 11】

前記 A A T R N A i 原薬の各用量が、約 2 0 0 m g である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記 A A T R N A i 原薬の各用量が、約 2 0 0 m g 以下である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

A A T D によって引き起こされる状態または疾患が、肝疾患である、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 14】

前記肝疾患が、慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌のリスクの増加、高トランスアミナーゼ血症、胆汁うっ滞、線維化、または劇症肝不全である、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記対象が、さらに、A A T D の治療のためのさらなる治療薬を投与される、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

肺障害、肺気腫、または内因的に分泌される A A T タンパク質の欠乏によって引き起こされる他の肺疾患もしくは障害の治療のための治療薬を更に含む、請求項 1 ~ 1 5 のい

50

れか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記治療薬が、ヒト AAT タンパク質、精製ヒトアルファ - 1 プロテアーゼ阻害物質、または組み換え AAT タンパク質を含む、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記医薬組成物が、キット、容器、パック、ディスペンサー、プレフィルドシリンジ、またはバイアルに包装される、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記医薬組成物が、表 3 に記載の製剤化 AAT RNAi 原薬を含むか、それからなるか、またはそれから本質的になる、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 20】

さらに、前記 3 回目の用量の投与後にさらなる投与が施用されることを含み、前記さらなる投与が、約 84 日間隔で施用される、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記医薬組成物の 1 回以上の用量の投与が、前記対象によって行われる、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記医薬組成物の 1 回以上の用量の投与が、医療専門家によって行われる、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

20

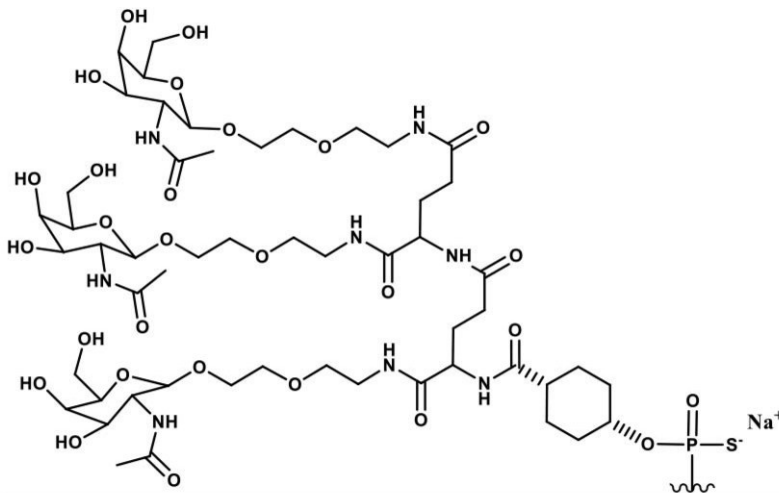
アルファ - 1 アンチトリプシン欠乏症 (AATD) の治療を必要とするヒト対象におけるアルファ - 1 アンチトリプシン欠乏症 (AATD) を治療するための医薬の製造のための、AAT RNAi 原薬の使用であって、

ここで、前記 AAT RNAi 原薬は、(NAG37) s (invAb) s a g c g u u u a G f G f C f a u g u u u a a c a s (invAb) (配列番号 6) の構造を含むセンス鎖、及び u s G f s u U f a A f a c a u g C f c U f a A f a C f g C f s u (配列番号 2) の構造を含むアンチセンス鎖を含み、前記センス鎖と前記アンチセンス鎖とはアニールされて二重鎖を形成し、

ここで、a、c、g、及び u は、それぞれ、2'-O-メチルアデノシン、2'-O-メチルシチジン、2'-O-メチルグアノシン、2'-O-メチルウリジンを表し；A f、C f、G f、及び U f は、それぞれ、2'-フルオロアデノシン、2'-フルオロシチジン、2'-フルオログアノシン、2'-フルオロウリジンを表し；s は、ホスホロチオエート結合を表し；(invAb) は、反転脱塩基デオキシリボース残基を表し；(NAG37) s は、以下の構造：

30

【化 3】



40

50

を表し、

前記治療は、前記医薬が、前記対象に対して、前記AAT RNAi原薬の約100mg～約300mgの用量で、84日に1回、皮下注射によって投与されることを含む、使用。

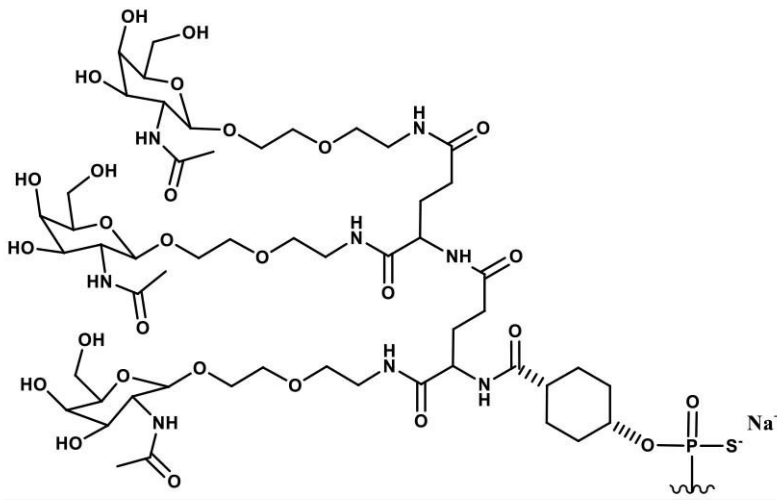
【請求項24】

AAT RNAi原薬を含む、アルファ-1アンチトリプシン欠乏症(AATD)の治療を必要とするヒト対象におけるアルファ-1アンチトリプシン欠乏症(AATD)を治療するための医薬組成物であって、

ここで、前記AAT RNAi原薬は、(NAG37)s(invAb)sagcguuuaGfGfCfauguuuaacas(invAb)(配列番号6)の構造を含むセンス鎖、及びusGfsuUfaAfacaugCfcUfaAfaCfGCfsu(配列番号2)の構造を含むアンチセンス鎖を含み、前記センス鎖と前記アンチセンス鎖とはアニールされて二重鎖を形成し、

ここで、a、c、g、及びuは、それぞれ、2'-O-メチルアデノシン、2'-O-メチルシチジン、2'-O-メチルグアノシン、2'-O-メチルウリジンを表し；A f、C f、G f、及びU fは、それぞれ、2'-フルオロアデノシン、2'-フルオロシチジン、2'-フルオログアノシン、2'-フルオロウリジンを表し；sは、ホスホロチオエート結合を表し；(invAb)は、反転脱塩基デオキシリボース残基を表し；(NAG37)sは、以下の構造：

【化4】



を表し、

前記対象に対して、前記医薬組成物の最初の用量が、前記AAT RNAi原薬約200mgの用量で皮下注射によって投与され、

前記対象に対して、前記医薬組成物の2回目の用量が、前記AAT RNAi原薬約200mgの用量で、前記最初の投与の約28日後に皮下注射によって投与され、及び

前記対象に対して、前記医薬組成物の3回目の用量が、前記AAT RNAi原薬約200mgの用量で、前記2回目の投与の約84日後に皮下注射によって投与される、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

配列表

本出願は、ASCII形式で提出された配列表を含むとともに、該配列表は、参照することにより全体として本明細書に組み込まれる。該ASCII原稿は、30674__WO1__SequenceListing.txtという名称であり、6kbのサイズである。

【0002】

本明細書に開示するのは、ヒト対象におけるアルファ - 1 アンチトリプシン欠乏症 (A A T D) の治療法であり、アルファ - 1 アンチトリプシン遺伝子の発現を阻害する R N A 干渉 (R N A i) 剤を含む医薬組成物を使用した、 A A T D によって引き起こされる症状及び疾患の治療を含む。

【背景技術】

【 0 0 0 3 】

アルファ - 1 アンチトリプシン (A A T 、 1 - アンチトリプシン、または A 1 A T) は、ヒトにおいて、 S E R P I N A 1 遺伝子によってコードされるセルピンスーパーファミリーに属するプロテアーゼ阻害物質である。通常のア A T タンパク質は、主に肝臓において肝細胞によって合成され、血中に分泌される循環糖タンパク質プロテアーゼ阻害物質である。 A A T の既知の生理機能は、好中球プロテアーゼを阻害することであり、これは、炎症の段階で非特異的損傷から宿主組織を保護するのに役立つ。

10

【 0 0 0 4 】

アルファ - 1 アンチトリプシン欠乏症 (A A T D) は、常染色体性相互優性遺伝性疾患であり、 A A T の血中レベルが低くなり、成人で若年性肺疾患を引き起こし、小児及び成人で肝疾患を引き起こす。 A A T 欠乏症 (A A T D) の有病率の範囲は、 1 , 5 0 0 ~ 5 , 0 0 0 人に約 1 人であり、ヨーロッパ系の人が多く罹患する。

【 0 0 0 5 】

臨床的に最も重大な A A T D の形態は、 Z 型変異によって引き起こされる。 Z 型変異対立遺伝子は、単一点突然変異により、変異 Z 型 A A T タンパク質 (「 Z - A A T タンパク質」) を、フォールディング異常を起こしやすい状態にし、肝細胞の小胞体 (E R) での細胞内保持を引き起こす。よりまれな他の突然変異もまた、ミスフォールドして蓄積したタンパク質を肝細胞にもたらし、変異 Z - A A T タンパク質単量体は、蓄積して「小球」と呼ばれることもあるポリマー凝集体になることが可能である。該ポリマー小球塊は、 E R に圧力を加え、連続的な肝細胞の損傷と回復のサイクルを引き起こし、線維化、肝硬変、及び肝細胞癌のリスクの増加につながる。さらに、血中抗プロテアーゼ活性がないことが、特に肺炎症において、肺を好中球エラスターゼによる損傷に対して無防備な状態にし、呼吸器合併症、例えば、肺気腫または他の肺疾患の発症を引き起こす。

20

【 0 0 0 6 】

ホモ接合性 P i Z Z 遺伝子型を有する人は、機能性 A A T が極端に欠乏している。精製ヒト A A T を使用した A A T 増強療法を毎週使用することが、罹患者の肺障害防止に役立つ。かかる現在市販されている製剤としては、例えば、 P r o l a s t i n (登録商標) - C 、 P r o l a s t i n (登録商標) 、 G l a s s i a (商標) 、 A r a l a s t (登録商標) N P 、 及び Z e m a i r a (登録商標) が挙げられる。しかしながら、精製 A A T の投与は、内因的に分泌される A A T の欠如または低レベルによって引き起こされる肺障害を改善することができる場合もあれば、その防止に役立つ場合もあるが、 A A T D 患者 (ポリマー生成をもたらす A A T 変異を有する) は、過剰なフォールディング異常の A A T タンパク質の堆積及び蓄積によって引き起こされる小胞体肝臓蓄積症に対しては無防備なままである。肝細胞の「小球」コンフォメーションに蓄積された Z - A A T タンパク質は、 A A T D 肝疾患の周知の組織学的特徴であり、 A A T D 患者において肝細胞障害及び肝細胞死ならびに慢性肝障害を含めた肝損傷の誘発に關与するタンパク質毒性作用につながると考えられている (例えば、 D . L i n d b l a d e t a l . , H e p a t o l o g y 2 0 0 7 , 4 6 : 1 2 2 8 - 1 2 3 5 参照) 。 A A T を産生しないヌル / ヌル患者は、重症肺疾患を発症するが、正常な肝臓の形態を有することが報告されており、血中 A A T の欠如ではなく、変異 A A T の蓄積が、肝疾患につながるという証拠を提供している (F e l d m a n , G . e t a l , T h e U l t r a s t r u c t u r e o f H e p a t o c y t e s i n a l p h a - 1 a n t i t r y p s i n d e f i c i e n c y w i t h g e n o t y p e P i _ , G u t . 1 9 7 5 ; 1 6 : 7 9 6 - 7 9 9) 。

30

40

【 0 0 0 7 】

50

AA T Dは、小児及び成人では肝疾患に罹患しやすく、成人では若年発症性肺気腫に罹患しやすくする。AA T D患者は、多くの場合肝疾患を発症し、幼年期であっても重篤または致命的になり得る。一部のAA T D患者は、最初は検出を逃れるが、いずれは線維化が蓄積し、臨床的に明らかな肝疾患を引き起こす。肝臓の損傷の臨床症状としては、慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌のリスクの増加、高トランスアミナーゼ血症、胆汁うっ滞、線維化、さらには劇症肝不全が挙げられる。

【0008】

肝細胞におけるZ - A A Tタンパク質小球の蓄積は、AA T D患者における進行性肝疾患の原因としてはっきりと認められている。肝細胞における変異タンパク質の蓄積を排除すると、肝疾患の進行が停止する可能性がある。変異タンパク質損傷の除去はまた、既存の線維化の退行を可能にする場合もある。現在、AA T Dによって引き起こされる肝疾患の発症の予防、進行の遅延、またはそれ以外の治療に対して臨床的に承認された治療法は存在しない。

10

【0009】

R N A i 剤は、AA T D患者を治療するための有望な手段として浮上している。投薬方法は、R N A i 剤によるAA T Dの治療で考慮すべき重要な事柄である。投与頻度の減少は、患者にとって大事であり、服薬順守の向上につながり、少ない投与量は、薬物の全体的な安全性プロファイルに有利であり得る。従って、AA T Dの治療のための低用量で低頻度の方法が必要である。

【発明の概要】

20

【0010】

本明細書に記載するのは、アルファ - 1アンチトリプシン欠乏症 (A A T D) の治療を必要とするヒト対象におけるその治療法である。1つの態様では、該方法は、該ヒト対象に対して、表2に記載の組成物 (すなわち、A A T R N A i 原薬、本明細書ではA D S - 0 0 1とも呼ばれる) を含む医薬組成物を、A A T R N A i 原薬約5mg ~ 約300mgの用量で投与することを含むとともに、該医薬組成物は、皮下に投与され、投与間には、少なくとも約1か月が存在する (すなわち、少なくとも月1回の投与) 。いくつかの実施形態では、本明細書に開示する方法で使用される医薬組成物は、表3に記載の製剤化A A T R N A i 原薬 (本明細書ではA D S - 0 0 1 - 1とも呼ばれる) を含むか、それからなるか、またはそれから本質的になる。

30

【0011】

さらに、本明細書に記載するのは、AA T Dの治療を必要とするヒト対象におけるその治療法であり、該方法は、該ヒト対象に対して、表2に記載のA A T R N A i 原薬 (すなわち、A D S - 0 0 1) を含む医薬組成物を、約5mg ~ 約200mgの用量で投与することを含むとともに、該医薬組成物は、皮下に投与され、用量投与間には、少なくとも約1か月が存在する (すなわち、月1回の投与) 。

【0012】

さらに本明細書に記載するのは、AA T Dの治療を必要とするヒト対象におけるその治療法であり、該方法は、該ヒト対象に対して、表2に記載のA A T R N A i 原薬 (すなわち、A D S - 0 0 1) を含む医薬組成物を、約5mg ~ 約300mgの用量で投与することを含むとともに、該医薬組成物は、皮下に投与され、用量投与間には、約3か月が存在する (すなわち、3か月ごとの投与) 。

40

【0013】

同様に本明細書に記載するのは、AA T Dの治療を必要とするヒト対象におけるその治療法であり、該方法は、該ヒト対象に対して、表2に記載のA A T R N A i 原薬 (すなわち、A D S - 0 0 1) を含む医薬組成物を、約5mg ~ 約200mgの用量で投与することを含むとともに、該医薬組成物は、皮下に投与され、用量投与間には、約3か月が存在する (すなわち、3か月ごとの投与) 。

【0014】

本明細書に記載するのは、AA T Dの治療を必要とするヒト対象におけるその治療法で

50

あり、該方法は、該ヒト対象に対して、表2に記載のAAT RNAi原薬（すなわち、ADS-001）を含む医薬組成物を、約5mg～約300mgの用量で投与することを含むとともに、該医薬組成物は、皮下に投与され、最初の投与に続いて、約1か月後に2回目投与され、その後、次の投与に関しては、用量投与間に約3か月が存在する。

【0015】

本明細書に記載するのは、AATDの治療を必要とするヒト対象におけるその治療法であり、該方法は、該ヒト対象に対して、表2に記載のAAT RNAi原薬（すなわち、ADS-001）を含む医薬組成物を、約5mg～約200mgの用量で投与することを含むとともに、該医薬組成物は、皮下に投与され、最初の投与に続いて、約1か月後に2回目投与され、その後、次の投与に関しては、用量投与間に約3か月が存在する。

10

【0016】

いくつかの実施形態では、各投与で施用されるAAT RNAi原薬の用量は、約25mg～約200mgである。いくつかの実施形態では、各投与で施用されるAAT RNAi原薬の用量は、約100mg～約200mgである。いくつかの実施形態では、各投与で施用されるAAT RNAi原薬の用量は、約100mgである。いくつかの実施形態では、各投与で施用されるAAT RNAi原薬の用量は、約200mgである。いくつかの実施形態では、各投与で施用されるAAT RNAi原薬の用量は、200mg以下である。

【0017】

本明細書に開示する治療法は、AATDを有するヒト対象において、肝疾患の進行を減速または停止することができ、それにより、線維性組織の修復をさせることができる。本明細書に開示する方法により、いくつかの実施形態では、線維化、肝硬変、肝細胞癌のリスクの増加、慢性肝炎、高トランスアミナーゼ血症、胆汁うっ滞、劇症肝不全、ならびにAATDによって引き起こされる他の肝臓関連の状態及び疾患を含めたAATD肝疾患を治療することができる。

20

【0018】

本明細書に開示するAAT RNAi剤を含む医薬組成物をヒト対象に投与し、該対象におけるアルファ-1アンチトリプシン遺伝子の発現を阻害することができる。いくつかの実施形態では、該対象は、以前にAATDを有すると診断されたことがあるヒトである。

【0019】

本発明の別の態様は、アルファ-1アンチトリプシン欠乏症（AATD）の治療を必要とするヒト対象におけるその治療のための、表2に記載のAAT RNAi原薬の使用を提供し、該使用は、該患者に対して、表2に記載のAAT RNAi原薬を含む医薬組成物を、該AAT RNAi原薬約5mg～約300mgの用量で投与することを含むとともに、該医薬組成物は、毎月1回、皮下注射によって投与される。

30

【0020】

本発明の別の態様は、アルファ-1アンチトリプシン欠乏症（AATD）の治療を必要とするヒト対象におけるその治療のための、表2に記載のAAT RNAi原薬の使用を提供し、該使用は、該患者に対して、表2に記載のAAT RNAi原薬を含む医薬組成物を、該AAT RNAi原薬約5mg～約300mgの用量で投与することを含むとともに、該医薬組成物は、3か月に1回、皮下注射によって投与される。

40

【0021】

本発明の他の目的、特徴、態様、及び利点は、以下の発明を実施するための形態、添付の図面、及び特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1A】ナトリウム塩型で示される、表2に記載のAAT RNAi原薬の化学構造表現（本明細書では、ADS-001と呼ばれる。すなわち、センス鎖の5'末端で標的指向性三座N-アセチル-ガラクトサミン基にコンジュゲートしたAAT RNAi剤）。

【図1B】ナトリウム塩型で示される、表2に記載のAAT RNAi原薬の化学構造表

50

現（本明細書では、ADS-001と呼ばれる。すなわち、センス鎖の5'末端で標的指向性三座N-アセチル-ガラクトサミン基にコンジュゲートしたAAT RNAi剤）。

【図1C】ナトリウム塩型で示される、表2に記載のAAT RNAi原薬の化学構造表現（本明細書では、ADS-001と呼ばれる。すなわち、センス鎖の5'末端で標的指向性三座N-アセチル-ガラクトサミン基にコンジュゲートしたAAT RNAi剤）。

【図1D】ナトリウム塩型で示される、表2に記載のAAT RNAi原薬の化学構造表現（本明細書では、ADS-001と呼ばれる。すなわち、センス鎖の5'末端で標的指向性三座N-アセチル-ガラクトサミン基にコンジュゲートしたAAT RNAi剤）。

【図1E】ナトリウム塩型で示される、表2に記載のAAT RNAi原薬の化学構造表現（本明細書では、ADS-001と呼ばれる。すなわち、センス鎖の5'末端で標的指向性三座N-アセチル-ガラクトサミン基にコンジュゲートしたAAT RNAi剤）。

10

【図2A】遊離酸型で示される、表2に記載のAAT RNAi原薬の化学構造表現。

【図2B】遊離酸型で示される、表2に記載のAAT RNAi原薬の化学構造表現。

【図2C】遊離酸型で示される、表2に記載のAAT RNAi原薬の化学構造表現。

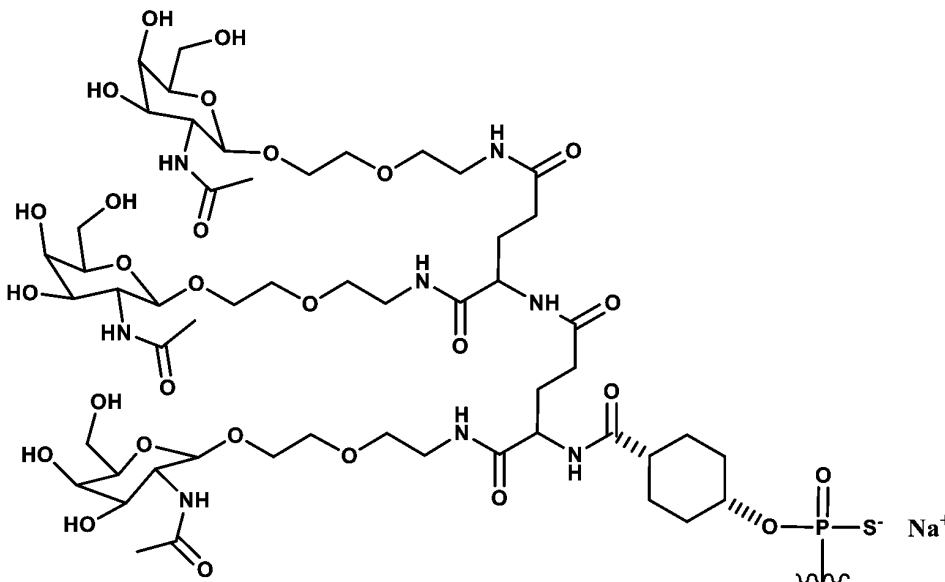
【図2D】遊離酸型で示される、表2に記載のAAT RNAi原薬の化学構造表現。

【図2E】遊離酸型で示される、表2に記載のAAT RNAi原薬の化学構造表現。

【図3】表2に記載のAAT RNAi原薬（本明細書では、ADS-001と呼ばれる。すなわち、センス鎖の5'末端で標的指向性三座N-アセチル-ガラクトサミン基にコンジュゲートしたAAT RNAi剤）の修飾センス鎖及びアンチセンス鎖の概略図。図3では、次の略語が使用されている：a、c、g、及びuは、2'-O-メチル修飾ヌクレオチドであり、Af、Cf、Gf、及びUfは、2'-フルオロ（当技術分野では2'-デオキシ-2'-フルオロとも呼ばれる）修飾ヌクレオチドであり、oは、ホスホジエステル結合であり、sは、ホスホロチオエート結合であり、invAbは、反転脱塩基残基またはサブユニットであり、(NAG37)sは、次の化学構造を有する標的指向性三座N-アセチル-ガラクトサミンリガンドである。

20

【化1】



30

40

（ナトリウム塩型で示される）、

50

とも呼ばれる)を含む。本明細書に開示する方法での使用に適した組成物は、ヒト対象においてAAT遺伝子の発現を阻害するRNAi剤、及び標的指向性部分または標的指向性基から構成される。いくつかの実施形態では、該RNAi剤は、表1A及び1Bに示すヌクレオチド配列を含むとともに、該RNAi剤のセンス鎖は、さらに、3つの標的指向性N-アセチル-ガラクトサミン部分を含む標的指向性基に連結またはコンジュゲートされる(例えば、表B参照)。ヒト対象においてAAT遺伝子の発現を阻害するRNAi剤は、「AAT RNAi剤」と呼ばれる。

【0024】

一般に、AAT RNAi剤は、センス鎖(パッセンジャー鎖とも呼ばれる)及びアンチセンス鎖(ガイド鎖とも呼ばれる)を含み、これらはアニールされて二重鎖を形成する。本明細書に開示するAAT RNAi剤は、配列特異的に、AATのメッセンジャーRNA(mRNA)のmRNA転写物を分解することまたはその翻訳を阻害することが可能なRNAまたはRNA様(例えば、化学修飾RNA)オリゴヌクレオチド分子を含む。本明細書に開示するAAT RNAi剤は、RNA干渉メカニズム(すなわち、哺乳類細胞のRNA干渉経路機構(RNA誘導サイレンシング複合体もしくはRISC)との相互作用を介してRNA干渉を誘導する)、または任意の代替的なメカニズム(複数可)もしくは経路(複数可)を介して動作し得る。本明細書で使用される用語、AAT RNAi剤は、主にRNA干渉メカニズムを介して動作すると考えられているが、本開示のRNAi剤は、いかなる特定の経路にも作用機序にも拘束されることも限定されることもない。RNAi剤は一般に、各々16~49ヌクレオチド長のセンス鎖及びアンチセンス鎖から構成され、低分子(short)または低分子(small)干渉RNA(siRNA)、二本鎖RNA(dsRNA)、マイクロRNA(miRNA)、低分子ヘアピン型RNA(shRNA)、及びダイサー基質を含むが、これらに限定されない。

【0025】

AAT RNAi剤のセンス鎖の長さは、通常、16~49ヌクレオチド長であり、AAT RNAi剤のアンチセンス鎖の長さは、通常、18~49ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、該センス鎖及びアンチセンス鎖は、独立して、17~26ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、該センス鎖及びアンチセンス鎖は、独立して、21~26ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、該センス鎖及びアンチセンス鎖は、独立して、21~24ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、該センス鎖及び/またはアンチセンス鎖は、独立して、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または30ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、該センス鎖及びアンチセンス鎖は、ともに21ヌクレオチド長である。該センス鎖及びアンチセンス鎖は、同じ長さでも異なる長さでもよい。該センス鎖及びアンチセンス鎖はまた、当該AAT RNAi剤の一端または両端にオーバーハングヌクレオチドを形成することもできる。

【0026】

AAT RNAi剤は、AAT遺伝子の発現を阻害、サイレンシング、またはノックダウンする。本明細書で使用される、AATの発現に言及する場合の「サイレンシングする」、「低減する」、「阻害する」、「下方制御する」、または「ノックダウンする」という用語は、該遺伝子から転写されたRNAのレベル、または該遺伝子が転写される細胞、細胞群、組織、器官、もしくは対象のmRNAから翻訳されるポリペプチド、タンパク質、もしくはタンパク質のサブユニットのレベルによって測定される該遺伝子の発現が、該細胞、細胞群、組織、器官、または対象が、該RNAi剤で処理された場合に、かかる処理をされなかった第二の細胞、細胞群、組織、器官、または対象と比較して低下することを意味する。場合によっては、該遺伝子発現の低下は、AAT RNAi剤を含む組成物を投与する前のヒト対象におけるAAT mRNAまたはAATタンパク質のベースラインレベルを、該治療を施した後のAAT mRNAまたはAATタンパク質のレベルと比較することによって測定される。

【0027】

10

20

30

40

50

AAT 遺伝子の阻害、サイレンシング、またはノックダウンは、当技術分野で既知の任意の適切なアッセイまたは方法によって測定してもよい。本明細書に記載の非限定的な実施例、及び参照することにより全体として本明細書に組み込まれる国際特許出願公開第WO2018/132432号(特許出願第PCT/US2018/013102号)に記載の実施例は、AAT 遺伝子の発現阻害を測定するために適切なアッセイのある特定の例を示している。健康なヒトの参照AAT mRNA 遺伝子転写物(SERPINA1)(転写物バリエーション1と呼ばれる。GenBank NM_000295.4)は、配列番号1に見出すことができる。

【0028】

本明細書に開示する方法での使用に適したAAT RNAi 剤は、1つ以上のN-アセチル-ガラクトサミン部分を含む標的指向性基に共有結合的に連結またはコンジュゲートされ得る。実施形態では、本明細書に開示する方法での使用に適したAAT RNAi 剤は、1つ以上のN-アセチル-ガラクトサミン部分を含む標的指向性基に共有結合的に連結またはコンジュゲートされ、それにより、表2に記載のAAT RNAi 原薬を形成する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、表2に記載のAAT RNAi 原薬を投与することを含む。表2に記載のAAT RNAi 原薬は、表1A(アンチセンス鎖)及び表1B(センス鎖)に示すAAT RNAi 剤を含む。該N-アセチル-ガラクトサミン部分は、肝細胞の表面に容易に存在するアシアロ糖タンパク質受容体(ASGPr)への該AAT RNAi 剤の標的化を促進し、これが、エンドサイトーシスまたは他の手段による該AAT RNAi 剤の内在化につながる。

【0029】

本明細書に開示する方法での使用に適し得るAAT RNAi 剤は、AAT mRNAの少なくとも一部に対して相補性の領域を有するアンチセンス鎖を含む。本開示の方法での使用に適したAAT RNAi 剤及びAAT RNAi 原薬は、前述の通り、参照することにより全体として本明細書に組み込まれる国際特許出願公開第WO2018/132432号(特許出願第PCT/US2018/013102号)に記載されている。

【0030】

本明細書で使用される、「配列」及び「ヌクレオチド配列」という用語は、核酸塩基またはヌクレオチドの並びまたは順序を意味し、標準的な命名法を使用した一連の文字で示される。本明細書で使用される、「核酸塩基」及び「ヌクレオチド」という用語は、当技術分野で一般に理解されているものと同じ意味を有する。

【0031】

本明細書で使用される、第一のヌクレオチド配列(例えば、RNAi 剤のアンチセンス鎖)を第二のヌクレオチド配列(例えば、RNAi 剤のセンス鎖または標的mRNA配列)との関連で示すために使用される場合の「相補的」という用語は、該第一のヌクレオチド配列を含むオリゴヌクレオチドが、該第二のヌクレオチド配列を含むオリゴヌクレオチドと、哺乳類の生理的条件(または他の適切な条件)下でハイブリダイズし(塩基対の水素結合を形成し)、ある特定の標準条件下で二重鎖または二重らせん構造を形成する能力を意味する。当業者には、ハイブリダイゼーション試験に最適な一連の条件を選択することが可能であろう。相補的配列には、ワトソン・クリック塩基対または非ワトソン・クリック塩基対が含まれ、少なくとも上記のハイブリダイゼーション要件が満たされる範囲で、天然もしくは修飾ヌクレオチドまたはヌクレオチド模倣物が含まれる。配列の同一性または相補性は、修飾とは無関係である。例えば、本明細書で定義される、a及びAfは、U(またはT)と相補的であり、同一性または相補性の決定においてはAと同一である。

【0032】

本明細書で使用される、「完全に相補的」または「十分に相補的」とは、第一のオリゴヌクレオチドの連続した配列における塩基のすべて(100%)が、第二のオリゴヌクレオチドの連続した配列における同数のヌクレオチドとハイブリダイズすることを意味する。該連続した配列は、第一または第二のヌクレオチド配列のすべてを含む場合もあれば、一部を含む場合もある。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 3 】

本明細書で使用される、「部分的に相補的」とは、ヌクレオチド配列のハイブリダイズした対において、第一のオリゴヌクレオチドの連続した配列における塩基のすべてではないが、少なくとも70%が、第二のポリヌクレオチドの連続した配列における同数の塩基とハイブリダイズすることを意味する。

【 0 0 3 4 】

本明細書で使用される、「実質的に相補的」とは、ヌクレオチド配列のハイブリダイズした対において、第一のオリゴヌクレオチドの連続した配列における塩基のすべてではないが、少なくとも85%が、第二のポリヌクレオチドの連続した配列における同数の塩基とハイブリダイズすることを意味する。本明細書において、「相補的」、「十分に相補的」、「部分的に相補的」、及び「実質的に相補的」という用語は、RNAi剤のセンス鎖とアンチセンス鎖との間、またはRNAi剤のアンチセンス鎖とAATmRNAの配列の間のヌクレオチドの一致に関して使用される。

【 0 0 3 5 】

本明細書で使用される、核酸配列に適用される「実質的に同一」または「実質的に同一性」という用語は、ある核酸配列が、参照配列に対して、少なくとも約85%以上の配列同一性、例えば、少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも99%の同一性を有する配列を含むことを意味する。配列同一性のパーセンテージは、比較ウィンドウにわたって最適に整列された2つの配列を比較することによって決定される。該パーセンテージは、一致した位置の数を得るために両配列に同一の核酸塩基が生じる位置の数を測定し、一致した位置の数を比較ウィンドウ内の全位置数で除し、配列同一性のパーセンテージを得るためにその結果に100をかけることによって計算される。本明細書に開示する本発明は、本明細書に開示するものと実質的に同一のヌクレオチド配列を包含する。

【 0 0 3 6 】

修飾ヌクレオチド及び修飾ヌクレオシド間結合

本明細書に開示するAAT RNAi剤は、修飾ヌクレオチドから構成される場合があり、該修飾ヌクレオチドは、ヒトにおいて、該RNAi剤の活性を維持することができると同時にその血清安定性を高め、インターフェロン活性を活性化する可能性を最小限に抑えることができる。本明細書で使用される、「修飾ヌクレオチド」は、リボヌクレオチド(2'-ヒドロキシルヌクレオチド)以外のヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、該ヌクレオチドの少なくとも50%(例えば、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%)が修飾ヌクレオチドである。本明細書で使用される、修飾ヌクレオチドとしては、当技術分野で既知の任意の既知の修飾ヌクレオチドが挙げられ、デオキシリボヌクレオチド、ヌクレオチド模倣物、2'-修飾ヌクレオチド、反転ヌクレオチド、修飾核酸塩基含有ヌクレオチド、架橋ヌクレオチド、ペプチド核酸(PNA)、2',3'-secoヌクレオチド模倣物(アンロックド核酸塩基アナログ)、ロックドヌクレオチド、3'-O-メトキシ(2'ヌクレオシド間結合)ヌクレオチド、2'-F-アラビノヌクレオチド、5'-Me, 2'-フルオロヌクレオチド、モルホリノヌクレオチド、ビニルホスホネート含有ヌクレオチド、及びシクロプロピルホスホネート含有ヌクレオチドが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、AAT RNAi剤の該修飾ヌクレオチドは、2'-修飾ヌクレオチド(すなわち、5員糖環の2'位にヒドロキシル基以外の基を有するヌクレオチド)である。2'-修飾ヌクレオチドとしては、2'-O-メチルヌクレオチド、2'-デオキシ-2'-フルオロヌクレオチド(一般には、単に2'-フルオロヌクレオチドと呼ばれる)、2'-デオキシヌクレオチド、2'-メトキシエチル(2'-O-2-メトキシエチル)ヌクレオチド、2'-アミノヌクレオチド、及び2'-アルキルヌクレオチドが挙げられるが、これらに限定されない。さらなる2'-修飾ヌクレオチドが当技術分野で既知である。所与のRNAi剤のすべてのヌクレオチドが均一に修飾される必要はない。さらに、複数の修飾を単一のAAT RNAi剤に組み込むこともできれば、その単一のヌクレオチドにさえ組み込むこともできる。A

A T R N A i 剤のセンス鎖及びアンチセンス鎖は、当技術分野で既知の方法によって合成及び/または修飾され得る。一方のヌクレオチドの修飾は、他方のヌクレオチドの修飾とは無関係である。

【0037】

いくつかの実施形態では、核酸塩基（多くの場合、単に「塩基」と呼ばれる）が修飾され得る。当技術分野で一般に使用される、天然の核酸塩基としては、主要なプリン塩基であるアデニン及びグアニン、ならびに主要なピリミジン塩基であるシトシン、チミン、及びウラシルが挙げられる。核酸塩基を修飾して、これらに限定されないが、ユニバーサル塩基、疎水性塩基、無差別塩基、サイズ拡張塩基、及びフッ素化塩基を含めてもよい。（例えば、*Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine*, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008 参照）。かかる修飾核酸塩基（修飾核酸塩基を含むホスホロアミダイト化合物等）の合成は、当技術分野で既知である。

10

【0038】

修飾核酸塩基としては、例えば、5 - 置換ピリミジン、6 - アザピリミジンならびに N - 2、N - 6 及び O - 6 置換プリン（例えば、2 - アミノプロピルアデニン、5 - プロピニルウラシル、または 5 - プロピニルシトシン）、5 - メチルシトシン（5 - me - C）、5 - ヒドロキシメチルシトシン、イノシン、キサンチン、ヒポキサンチン、2 - アミノアデニン、アデニン及びグアニンの 6 - アルキル（例えば、6 - メチル、6 - エチル、6 - イソプロピル、または 6 - n - ブチル）誘導体、アデニン及びグアニンの 2 - アルキル（例えば、2 - メチル、2 - エチル、2 - イソプロピル、または 2 - n - ブチル）及び他のアルキル誘導体、2 - チオウラシル、2 - チオチミン、2 - チオシトシン、5 - ハロウラシル、シトシン、5 - プロピニルウラシル、5 - プロピニルシトシン、6 - アゾウラシル、6 - アゾシトシン、6 - アゾチミン、5 - ウラシル（プソイドウラシル）、4 - チオウラシル、8 - ハロ、8 - アミノ、8 - スルフヒドリル、8 - チオアルキル、8 - ヒドロキシならびに他の 8 - 置換アデニン及びグアニン、5 - ハロ（例えば、5 - プロモ）、5 - トリフルオロメチル、ならびに他の 5 - 置換ウラシル及びシトシン、7 - メチルグアニン及び 7 - メチルアデニン、8 - アザグアニン及び 8 - アザアデニン、7 - デアザグアニン、7 - デアザアデニン、3 - デアザグアニン、ならびに 3 - デアザアデニンが挙げられる。

20

30

【0039】

いくつかの実施形態では、A A T R N A i 剤のすべてまたは実質的にすべてのヌクレオチドは、修飾ヌクレオチドである。本明細書で使用される、存在するヌクレオチドの実質的にすべてが修飾ヌクレオチドである R N A i 剤とは、センス鎖及びアンチセンス鎖の両方において 4 つ以下（すなわち、0、1、2、3、または 4 つ）のヌクレオチドがリボヌクレオチドである（すなわち、未修飾の）R N A i 剤である。本明細書で使用される、存在するヌクレオチドの実質的にすべてが修飾ヌクレオチドであるセンス鎖とは、該センス鎖において 2 つ以下（すなわち、0、1、または 2 つ）のヌクレオチドがリボヌクレオチドであるセンス鎖である。本明細書で使用される、存在するヌクレオチドの実質的にすべてが修飾ヌクレオチドであるアンチセンス鎖とは、該センス鎖において 2 つ以下（すなわち、0、1、または 2 つ）のヌクレオチドがリボヌクレオチドであるアンチセンス鎖である。

40

【0040】

いくつかの実施形態では、A A T R N A i 剤の 1 つ以上のヌクレオチドは、非標準的な結合または骨格（すなわち、修飾ヌクレオシド間結合または修飾骨格）によって連結される。修飾ヌクレオシド間結合または骨格としては、ホスホロチオエート基、キラルホスホロチオエート、チオホスフェート、ホスホロジチオエート、ホスホトリエステル、アミノアルキル - ホスホトリエステル、アルキルホスホネート（例えば、メチルホスホネートまたは 3' - アルキレンホスホネート）、キラルホスホネート、ホスフィネート、ホスホロアミデート（例えば、3' - アミノホスホロアミデート、アミノアルキルホスホロアミデー

50

ト、またはチオノホスホロアミデート)、チオノアルキル-ホスホネート、チオノアルキルホスホトリエステル、モルホリノ結合、通常の3'-5'結合を有するボラノホスフェート、ボラノホスフェートの2'-5'連結アナログ、またはヌクレオシド単位の隣接対が、3'-5'から5'-3'もしくは2'-5'から5'-2'に連結される反転極性を有するボラノホスフェートが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオシド間結合または骨格は、リン原子を欠いている。リン原子を欠いている修飾ヌクレオシド間結合としては、短鎖アルキルまたはシクロアルキルの糖間結合、ヘテロ原子とアルキルもしくはシクロアルキルの混合糖間結合、または1つ以上の短鎖ヘテロ原子もしくはヘテロ環の糖間結合が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオシド間骨格としては、シロキサノ骨格、スルフィド骨格、スルホキシド骨格、スルホン骨格、ホルムアセチル及びチオホルムアセチル骨格、メチレンホルムアセチル及びチオホルムアセチル骨格、アルケン含有骨格、スルファメート塩骨格、メチレンイミノ及びメチレンヒドラジノ骨格、スルホネート及びスルホンアミド骨格、アミド骨格、ならびにN、O、S及びCH₂の混合成分を有する他の骨格が挙げられるが、これらに限定されない。

【0041】

いくつかの実施形態では、AAT RNAi剤のセンス鎖は、1、2、3、4、5、または6個のホスホロチオエート結合を含むことができるか、AAT RNAi剤のアンチセンス鎖は、1、2、3、4、5、または6個のホスホロチオエート結合を含むことができるか、または該センス鎖及びアンチセンス鎖の両方が、独立して、1、2、3、4、5、または6個のホスホロチオエート結合を含むことができる。いくつかの実施形態では、AAT RNAi剤のセンス鎖は、1、2、3、または4個のホスホロチオエート結合を含むことができるか、AAT RNAi剤のアンチセンス鎖は、1、2、3、または4個のホスホロチオエート結合を含むことができるか、または該センス鎖及びアンチセンス鎖の両方が、独立して、1、2、3、または4個のホスホロチオエート結合を含むことができる。

【0042】

いくつかの実施形態では、AAT RNAi剤のセンス鎖は、少なくとも2つのホスホロチオエートのヌクレオシド間結合を含む。いくつかの実施形態では、該少なくとも2つのホスホロチオエートのヌクレオシド間結合は、センス鎖の3'末端からの位置1~3のヌクレオチド間にある。いくつかの実施形態では、該少なくとも2つのホスホロチオエートのヌクレオシド間結合は、センス鎖の5'末端からの位置1~3、2~4、3~5、4~6、4~5、または6~8のヌクレオチド間にある。いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートのヌクレオシド間結合は、センス鎖の末端ヌクレオチドを、該ヌクレオチド配列の5'末端、3'末端、または5'及び3'の両末端に存在するキャッピング残基に連結するために使用される。いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートのヌクレオシド間結合は、標的指向性基をセンス鎖に連結するために使用される。

【0043】

いくつかの実施形態では、AAT RNAi剤のアンチセンス鎖は、3つまたは4つのホスホロチオエートのヌクレオシド間結合を含む。いくつかの実施形態では、AAT RNAi剤のアンチセンス鎖は、3つのホスホロチオエートのヌクレオシド間結合を含む。いくつかの実施形態では、該3つのホスホロチオエートのヌクレオシド間結合は、アンチセンス鎖の5'末端からの位置1~3のヌクレオチド間、及び該5'末端からの位置19~21、20~22、21~23、22~24、23~25、または24~26のヌクレオチド間にある。いくつかの実施形態では、AAT RNAi剤は、少なくとも2つのホスホロチオエートのヌクレオシド間結合をセンス鎖に含み、3つまたは4つのホスホロチオエートのヌクレオシド間結合をアンチセンス鎖に含む。

【0044】

いくつかの実施形態では、AAT RNAi剤は、1つ以上の修飾ヌクレオチド及び1つ以上のヌクレオシド間結合を含む。いくつかの実施形態では、2'-修飾ヌクレオチドは

、修飾ヌクレオシド間結合と組み合わされる。

【0045】

キャッピング残基または部分

いくつかの実施形態では、該センス鎖は、当技術分野で「キャップ」、「末端キャップ」、または「キャッピング残基」と呼ばれることもある1つ以上のキャッピング残基または部分を含み得る。本明細書で使用される、「キャッピング残基」とは、本明細書に開示するRNAi剤のヌクレオチド配列の1つ以上の末端に組み込むことができる非ヌクレオチド化合物または他の部分である。キャッピング残基は、場合によっては、ある特定の有益な特性、例えば、エキソヌクラーゼ分解からの防御等をRNAi剤に提供し得る。いくつかの実施形態では、反転脱塩基残基(invAb)(当技術分野では「反転脱塩基部位」とも呼ばれる)が、キャッピング残基として付加される(表A参照)。(例えば、F. Czauderna, Nucleic Acids Res., 2003, 31(11), 2705-16参照)。キャッピング残基は、当技術分野では一般に知られており、例えば、反転脱塩基残基及び末端C₃H₇(プロピル)、C₆H₁₃(ヘキシル)、またはC₁₂H₂₅(ドデシル)基等の炭素鎖を含む。いくつかの実施形態では、キャッピング残基は、該センス鎖の5'末端、3'末端、または5'及び3'の両末端に存在する。いくつかの実施形態では、該センス鎖の5'末端及び/または3'末端は、キャッピング残基として2つ以上の反転脱塩基デオキシリボース部分を含み得る。

10

【0046】

いくつかの実施形態では、1つ以上の反転脱塩基残基(invAb)が、該センス鎖の3'末端に付加される。いくつかの実施形態では、1つ以上の反転脱塩基残基(invAb)が、該センス鎖の5'末端に付加される。いくつかの実施形態では、1つ以上の反転脱塩基残基または反転脱塩基部位が、標的指向性リガンドとRNAi剤のセンス鎖のヌクレオチド配列との間に挿入される。いくつかの実施形態では、1つ以上の反転脱塩基残基または反転脱塩基部位を、RNAi剤のセンス鎖の末端(複数可)にまたはその近くに含むことにより、RNAi剤の活性の向上または他の所望の特性の向上が可能になる。

20

【0047】

いくつかの実施形態では、1つ以上の反転脱塩基残基(invAb)が、該センス鎖の5'末端に付加される。いくつかの実施形態では、1つ以上の反転脱塩基残基が、標的指向性リガンドとRNAi剤のセンス鎖のヌクレオチド配列との間に挿入され得る。該反転脱塩基残基は、ホスフェート、ホスホロチオエート(例えば、本明細書では(invAb)s)として示される)、または他のヌクレオシド間結合を介して結合され得る。反転脱塩基デオキシリボース残基の化学構造は、以下の表A、ならびに図1A~1E及び図2A~2Eに示す化学構造に示されている。

30

【0048】

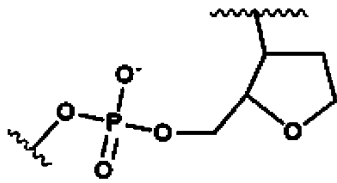
40

50

【表 1】

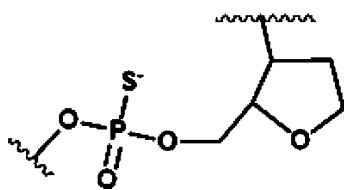
表A. 反転脱塩基（デオキシリボース）の化学構造

オリゴヌクレオチドの内部に配置される場合：

オリゴヌクレオチドの
5' 末端への結合オリゴヌクレオチドの
3' 末端への結合
(i n v A b)

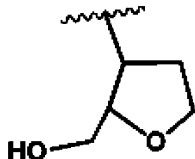
10

オリゴヌクレオチドの内部に配置される場合：

オリゴヌクレオチドの
5' 末端への結合オリゴヌクレオチドの
3' 末端への結合
(i n v A b) s

20

オリゴヌクレオチドの3' 末端に配置される場合：

オリゴヌクレオチドの
5' 末端への結合

(i n v A b)

30

【0049】

標的指向性部分及び標的指向性基

A A T RNA i 剤は、標的指向性部分または標的指向性基が挙げられるがこれらに限定されない1つ以上の非ヌクレオチド基にコンジュゲートされ得る。標的指向性部分または標的指向性基は、RNA i 剤の標的化または送達を増強することができる。標的指向性部分及び標的指向性基の例は当技術分野で既知である。3つの標的指向性N - アセチル - ガラクトサミン部分を含む本明細書の表2に記載のA A T RNA i 原薬で使用される標的指向性(N A G 3 7) s 基の特定の例を表Bに示す。該標的指向性部分または標的指向性基は、該センス鎖及び/またはアンチセンス鎖のいずれかの3' 及び/または5' 末端に

50

共有結合させることができる。いくつかの実施形態では、A A T R N A i 剤は、該センス鎖の3'及び/または5'末端に連結された標的指向性基を含む。いくつかの実施形態では、標的指向性基は、A A T R N A i 剤のセンス鎖の5'末端に連結される。いくつかの実施形態では、該標的指向性基は、構造(N A G 3 7) sを含むか、それから本質的になるか、またはそれからなり、A A T R N A i 剤のセンス鎖の5'末端に連結される。標的指向性基は、該R N A i 剤に、直接またはリンカー/連結基を介して間接的に連結され得る。いくつかの実施形態では、標的指向性基は、該R N A i 剤に、不安定な、切断可能な、または可逆的な結合またはリンカーを介して連結される。いくつかの実施形態では、標的指向性基は、該センス鎖の5'末端で、反転脱塩基残基に連結される。

【0050】

標的指向性基または標的指向性部分は、それらが結合しているコンジュゲートまたはR N A i 剤の薬物動態学的または生体内分布特性を増強して、該コンジュゲートまたはR N A i 剤の細胞特異的分布及び細胞特異的取り込みを改善することができる。いくつかの実施形態では、標的指向性基は、該R N A i 剤のエンドサイトーシスを増強する。標的指向性基は、それが向けられる標的に対して、一価、二価、三価、四価であるか、またはより高い価数を有し得る。代表的な標的指向性基としては、細胞表面分子に親和性のある化合物、細胞受容体リガンド、ハプテン、抗体、モノクローナル抗体、抗体断片、及び細胞表面分子に親和性のある抗体模倣物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0051】

いくつかの実施形態では、標的指向性基は、アシアロ糖タンパク質受容体リガンドを含む。いくつかの実施形態では、アシアロ糖タンパク質受容体リガンドは、1つ以上のガラクトース誘導体を含むか、またはそれからなる。本明細書で使用される、ガラクトース誘導体という用語は、ガラクトース及び、該アシアロ糖タンパク質受容体に対する親和性が、ガラクトースのものと同しいか、それより高いガラクトース誘導体の両方を含む。ガラクトース誘導体としては、ガラクトース、ガラクトサミン、N - ホルミルガラクトサミン、N - アセチル - ガラクトサミン、N - プロピオニル - ガラクトサミン、N - n - ブタノイル - ガラクトサミン、及びN - イソ - ブタノイル - ガラクトサミンが挙げられるが、これらに限定されない(例えば、S . T . I o b s t a n d K . D r i c k a m e r , J . B . C . , 1 9 9 6 , 2 7 1 , 6 6 8 6 参照)。オリゴヌクレオチド及び他の分子をインピボで肝臓に標的化するのに有用なガラクトース誘導体、及びガラクトース誘導体のク

【0052】

ガラクトース誘導体は、分子を、肝細胞の表面で発現するアシアロ糖タンパク質受容体への結合を介して、インピボで肝細胞に標的化するために使用されてきた。アシアロ糖タンパク質受容体リガンドのアシアロ糖タンパク質受容体(複数可)への結合は、肝細胞に対する細胞特異的標的化及び該分子の肝細胞へのエンドサイトーシスを促進する。アシアロ糖タンパク質受容体リガンドは、単量体(例えば、単一のガラクトース誘導体を有する)でも多量体(例えば、複数のガラクトース誘導体を有する)でもよい。該ガラクトース誘導体またはガラクトース誘導体の「クラスター」は、該R N A i 剤のセンス鎖またはアンチセンス鎖の3'または5'末端に、当技術分野で既知の方法を使用して結合され得る。

【0053】

いくつかの実施形態では、標的指向性基は、ガラクトース誘導体のクラスターを含む。本明細書で使用される、ガラクトース誘導体のクラスターは、2~4つの末端ガラクトース誘導体を有する分子を含む。末端ガラクトース誘導体は、そのC - 1炭素を介して分子に結合する。いくつかの実施形態では、該ガラクトース誘導体のクラスターは、ガラクトース誘導体の三量体(三分岐ガラクトース誘導体または三価ガラクトース誘導体とも呼ばれる)である。いくつかの実施形態では、該ガラクトース誘導体のクラスターは、N - アセチル - ガラクトサミンを含む。いくつかの実施形態では、該ガラクトース誘導体のク

10

20

30

40

50

スターは、3つのN - アセチル - ガラクトサミンを含む。いくつかの実施形態では、該ガラクトース誘導体のクラスターは、ガラクトース誘導体の四量体（四分岐ガラクトース誘導体または四価ガラクトース誘導体とも呼ばれる）である。いくつかの実施形態では、該ガラクトース誘導体のクラスターは、4つのN - アセチル - ガラクトサミンを含む。

【0054】

本明細書で使用される、ガラクトース誘導体の三量体は、3つのガラクトース誘導体を含み、その各々が中央の分岐点に連結されている。本明細書で使用される、ガラクトース誘導体の四量体は、4つのガラクトース誘導体を含み、その各々が中央の分岐点に連結されている。該ガラクトース誘導体は、該糖のC - 1炭素を介して中央の分岐点に結合され得る。いくつかの実施形態では、該ガラクトース誘導体は、リンカーまたはスペーサーを介して該分岐点に連結される。いくつかの実施形態では、該リンカーまたはスペーサーは、柔軟な親水性スペーサー、例えば、PEG基である（例えば、米国特許第5,885,968号、Biessen et al. J. Med. Chem. 1995 Vol. 39 p. 1538 - 1546参照）。該分岐点は、3つのガラクトース誘導体の結合を可能にし、さらに該分岐点の該RNAi剤への結合を可能にする任意の小分子であり得る。分岐点群の例は、ジリジンまたはジグルタミン酸である。該分岐点の該RNAi剤への結合は、リンカーまたはスペーサーを介して行うことができる。いくつかの実施形態では、該リンカーまたはスペーサーは、柔軟な親水性スペーサー、例えば、限定されないが、PEGスペーサーを含む。いくつかの実施形態では、該リンカーは、剛直なリンカー、例えば、環状基を含む。いくつかの実施形態では、ガラクトース誘導体は、N - アセチル - ガラクトサミンを含むか、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、該ガラクトース誘導体のクラスターは、ガラクトース誘導体の四量体から構成され、これは、例えば、N - アセチル - ガラクトサミン四量体であり得る。

【0055】

標的指向性基、例えば、N - アセチル - ガラクトサミンを含むガラクトース誘導体のクラスターの調製は、例えば、国際特許出願公開第WO2018/044350号（特許出願第PCT/US2017/021147号）及び国際特許出願公開第WO2007/156012号（特許出願第PCT/US2017/021175号）に記載されている。これら両公開の内容は、参照することにより全体として本明細書に組み込まれる。

【0056】

例えば、表1A及び1Bに記載のAAT RNAi剤にコンジュゲートした標的指向性リガンドは、次の表Bに示すように、化学構造(NAG37)sを有する。

【0057】

10

20

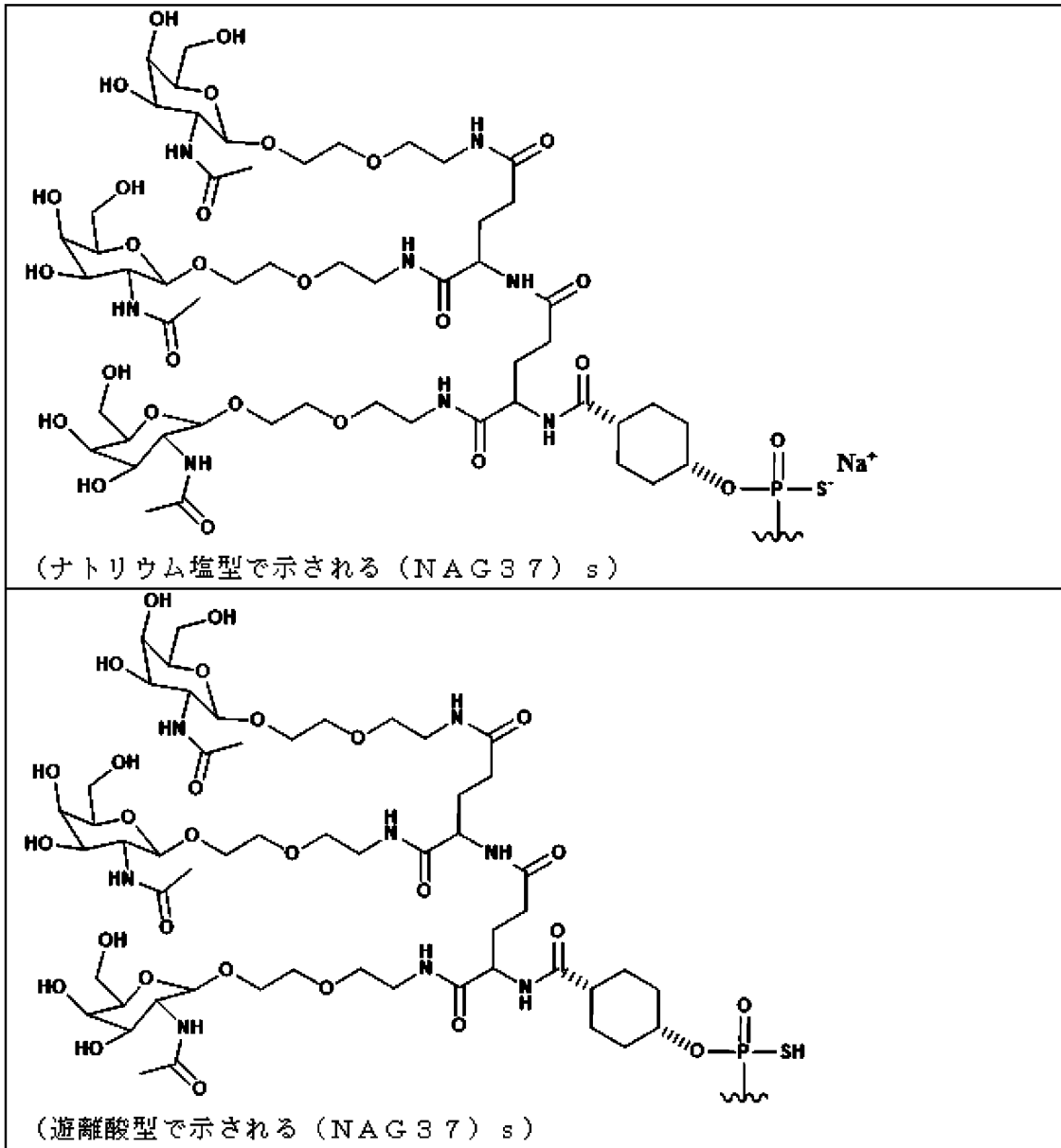
30

40

50

【表 2】

表 B. (NAG37) s の化学構造



10

20

30

【0058】

AAT RNAi 剤及び AAT RNAi 原薬 (ADS-001)

いくつかの実施形態では、本明細書に開示する方法で使用される AAT RNAi 剤は、表 2 に示す AAT RNAi 原薬 (ADS-001) のヌクレオチド配列を有する。AAT RNAi 原薬に見出される AAT RNAi 剤のヌクレオチド配列は、次の表 1 A に記載のアンチセンス鎖のヌクレオチド配列、及び次の表 1 B に記載のセンス鎖のヌクレオチド配列を含む。

40

【0059】

【表 3】

表 1 A. AAT RNAi 剤のアンチセンス鎖配列

配列番号	アンチセンス配列 (修飾)	配列番号	基礎となる塩基配列
号	(5' → 3')	号	(5' → 3')
2	usGfsuUfaAfacaugCfcUfaAfaCfgCfsu	3	UGUUAACAUGCCUAAACGCU

50

【 0 0 6 0 】

【表 4】

表 1 B. A A T R N A i 剤のセンス鎖のヌクレオチド配列 (A A T R N A i 原薬に存在する反転脱塩基残基または標的指向性 N A G 基を含まない修飾型として示される)

配列番号	センス配列 (修飾) (5' → 3')	配列番号	基礎となる塩基配列 (5' → 3')
4	agcguuuaGfGfCfauguuuuaca	5	AGCGUUUAGGCAUGUUUAACA

10

【 0 0 6 1 】

本明細書において表 1 A、1 B、及び 2 で使用される、以下の表記法は、修飾ヌクレオチド、標的指向性基、及び連結基を示すために使用される：A、G、C、及び U は、アデノシン、シチジン、グアノシン、またはウリジンを表し、a、c、g、及び u は、それぞれ、2'-O-メチルアデノシン、2'-O-メチルシチジン、2'-O-メチルグアノシン、または 2'-O-メチルウリジンを表し、A f、C f、G f、及び U f は、それぞれ、2'-フルオロアデノシン、2'-フルオロシチジン、2'-フルオログアノシン、または 2'-フルオロウリジンを表し、s は、ホスホロチオエート結合を表し、(i n v A b) は、反転脱塩基デオキシリボース残基を表し (表 A 参照)、(N A G 3 7) s は、上記表 B に示す構造を表す。

20

【 0 0 6 2 】

当業者には容易に理解されるように、配列によって (例えば、ホスホロチオエート結合「s」等によって) 別段の指示がない限り、鎖中に存在する場合、該単量体は、5'-3' のホスホジエステル結合によって相互に連結される。当業者には明確に理解されるように、本明細書に開示する修飾ヌクレオチド配列に示されるホスホロチオエート結合を含むことにより、オリゴヌクレオチドに通常存在するホスホジエステル結合を置き換える。さらに、当業者には、所与のオリゴヌクレオチド配列の 3' 末端における末端ヌクレオチドが、エキソピボでのリン酸部分の代わりに、通常はヒドロキシル (-OH) 基を、所与の単量体のそれぞれの 3' 位に有することが容易に理解されよう。さらに、本明細書に開示する実施形態では、それぞれの鎖を 5' 3' に見た場合、該反転脱塩基残基は、デオキシリボースの 3' 位が、それぞれの鎖の先行する単量体の 3' 末端で連結されるように挿入される。さらに、当業者には容易に理解及び認識されるように、本明細書に示すホスホロチオエートの化学構造は通常その硫黄原子上にアニオンを示すが、本明細書に開示する本発明は、すべてのホスホロチオエート互変異性体 (例えば、硫黄原子が二重結合を有し、アニオンが酸素原子上にある場合) を包含する。本明細書において別段の明確な指示がない限り、当業者のかかる理解は、本明細書に開示する A A T R N A i 剤及び A A T R N A i 剤を含む組成物を記載する際に使用される。

30

【 0 0 6 3 】

各センス鎖及び/またはアンチセンス鎖は、該配列の 5' 及び/または 3' 末端にコンジュゲートされた上記の任意の標的指向性基または連結基、及び他の標的指向性基または連結基を有し得る。

40

【 0 0 6 4 】

該 A A T R N A i 剤のアンチセンス鎖の配列は、正常及び変異の両 A A T 遺伝子由来の m R N A 転写物を標的とするように設計され、それにより、A A T D のヒト対象の R N A 干渉メカニズムを使用して変異 Z - A A T タンパク質の翻訳をサイレンシングする。

【 0 0 6 5 】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示する方法は、以下の表 2 に記載の A A T R N A i 原薬を使用する。

【 0 0 6 6 】

50

【表 5】

表 2. AAT RNAi 原薬 (ADS-001)

センス鎖及びアンチセンス鎖（これらのセンス鎖とアンチセンス鎖はアニールされて二重鎖を形成する）:	
センス鎖（修飾配列）（5' → 3'）:	(NAG37)s(invAb)sagcguuuuGfGfCfauguuuuacac(invAb) (配列番号 6)
アンチセンス鎖（修飾配列）（5' → 3'）:	usGfsuUfaAfacaugCfcUfaAfaCfcGfsu (配列番号 2)
化学式:	C ₄₉₃ H ₆₁₀ F ₁₁ N ₁₆₃ Na ₄₃ O ₃₁₂ P ₄₃ S ₆ (Na+型) C ₄₉₃ H ₆₅₃ F ₁₁ N ₁₆₃ O ₃₁₂ P ₄₃ S ₆ (H+型)
分子量:	16532.9Da (Na+型) 15587.6Da (H+型)
外観:	白色～オフホワイト粉体

10

【0067】

AAT RNAi 原薬 (ADS-001) の概略図を図 3 に示し、完全な化学構造の表現を図 1 A ~ 1 E (ナトリウム塩型) 及び図 2 A ~ 2 E (遊離酸型) に示す。いくつかの実施形態では、該 AAT RNAi 原薬は、塩、混合塩、または遊離酸として調製または提供される。好ましい実施形態では、その型はナトリウム塩である。

20

【0068】

医薬組成物及び製剤

本明細書に開示する方法での使用に適した AAT RNAi 剤は、ヒト対象に投与するための医薬組成物または製剤として調製され得る。該医薬組成物は、AAT mRNA の発現の阻害または AAT タンパク質のレベルの低下が有効であろう疾患または障害を有する対象、例えば、AATD を有するヒト対象を治療するために使用され得る。いくつかの実施形態では、該方法は、治療を必要とする対象に対して、本明細書に記載の標的指向性基または標的指向性リガンドに連結された AAT RNAi 剤を投与することを含む。いくつかの実施形態では、1 つ以上の医薬的に許容される賦形剤（媒体、担体、希釈剤、及び/または送達ポリマー等）が、AAT RNAi 剤を含む医薬組成物に添加され、それにより、ヒト対象へのインビボ送達に適した製剤が形成される。

30

【0069】

AAT RNAi 剤を含む医薬組成物は、本明細書に開示する方法を使用してヒト対象に投与された場合、該対象における AAT mRNA のレベルを低下させる。

【0070】

いくつかの実施形態では、AAT RNAi 剤を含む本記載の医薬組成物は、AATD、例えば、慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌のリスクの増加、高トランスアミナーゼ血症、胆汁うっ滞、線維化、さらには劇症肝不全の対象における臨床症状を治療するためまたは管理するために使用される。いくつかの実施形態では、治療有効量または予防有効量の 1 つ以上の医薬組成物が、かかる治療を必要とする対象に投与される。いくつかの実施形態では、本開示の AAT RNAi 剤のいずれかの投与は、対象における疾患の症状の数、重症度、及び/または頻度を減少させるために使用され得る。

40

【0071】

AAT RNAi 剤を含む本記載の医薬組成物は、AAT mRNA の発現の低下または阻害が有効であろう疾患または障害を有する対象における少なくとも 1 つの症状を治療するために使用され得る。いくつかの実施形態では、該対象は、該症状を治療する AAT RNAi 剤を含む 1 つ以上の医薬組成物の治療有効量の投与を受ける。他の実施形態では、該対象は、該少なくとも 1 つの症状を予防する 1 つ以上の AAT RNAi 剤の予防有効量の投与を受ける。

50

【 0 0 7 2 】

本明細書に開示する A A T R N A i 剤は、特定の経路に対して適切に調整された調製物で、任意の適切な経路を介して投与され得る。従って、本明細書に記載の医薬組成物は、注射によって、例えば、静脈内または皮下に投与され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、皮下注射を介して投与される。

【 0 0 7 3 】

本明細書で使用される、医薬組成物または薬剤は、薬理的に有効な量の少なくとも 1 つの A A T R N A i 剤及び 1 つ以上の医薬的に許容される賦形剤を含む。医薬的に許容される賦形剤（賦形剤）とは、医薬品有効成分（A P I、治療薬、例えば、A A T R N A i 剤）以外の物質であり、薬物送達システムに意図的に含まれる。賦形剤は、意図した投与量で治療効果を発揮せず、発揮することを意図もしない。賦形剤は、a) 製造中の薬物送達システムの処理を支援するように、b) A P I の安定性、バイオアベイラビリティ、または患者の受容性を保護、支持、または増強するように、c) 製剤の識別を支援するように、及び/または d) 保存中または使用中の A P I の全体的な安全性、有効性、または送達の任意の他の属性を増強するように作用し得る。医薬的に許容される賦形剤は、不活性物質であってもなくてもよい。

10

【 0 0 7 4 】

賦形剤としては、吸収促進剤、付着防止剤、消泡剤、酸化防止剤、結合剤、緩衝剤、担体、コーティング剤、着色剤、送達促進剤、送達ポリマー、デキストラン、デキストロース、希釈剤、崩壊剤、乳化剤、増量剤、充填剤、香料、流動促進剤、吸湿剤、滑沢剤、油、ポリマー、防腐剤、生理食塩水、塩、溶媒、糖、懸濁剤、徐放性マトリックス、甘味料、増粘剤、等張化剤、媒体、撥水剤、及び湿潤剤が挙げられ得るが、これらに限定されない。

20

【 0 0 7 5 】

注射用途に適した医薬組成物としては、滅菌水溶液（水溶性の場合）が挙げられる。皮下投与または静脈内投与の場合、適切な担体としては、生理食塩水、静菌水、C r e m o p h o r（登録商標）E L T M（B A S F, P a r s i p p a n y, N J）またはリン酸緩衝食塩水（P B S）が挙げられ得る。これは、製造及び保存の条件下で安定であるべきであり、微生物、例えば、細菌及び真菌の汚染作用に対して保護されるべきである。該担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコール）を含む溶媒または分散媒、ならびにそれらの適切な混合物であり得る。

30

【 0 0 7 6 】

滅菌注射剤は、必要量の活性化化合物を、適切な溶媒に、必要に応じて上記で列挙した成分の 1 つまたは組み合わせとともに入れ、その後濾過滅菌することによって調製され得る。一般に、分散液は、活性化化合物を、基本的な分散媒及び上記で列挙したものから必要とされる他の成分を含む滅菌媒体に入れることによって調製される。

【 0 0 7 7 】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示する方法での使用に適した医薬組成物は、以下の表 3 に示す製剤化 A A T R N A i 原薬で特定された成分を含む。

40

【 0 0 7 8 】

投与の簡便性及び用量の均一性のため、該 A A T R N A i 剤は、組成物に投薬単位形態で製剤化され得る。投薬単位形態とは、治療を受ける対象用の単一の用量として適した物理的に別々の単位を指し、各単位は、必要な医薬担体と共同して所望の治療効果を生じるように計算された所定量の活性化化合物を含む。いくつかの実施形態では、該投薬単位は、A A T R N A i 原薬約 5 m g ~ 約 3 0 0 m g である。いくつかの実施形態では、該投薬単位は、A A T R N A i 原薬約 2 5 m g ~ 約 2 0 0 m g である。いくつかの実施形態では、該投薬単位は、A A T R N A i 原薬約 1 0 0 m g ~ 約 2 0 0 m g である。いくつかの実施形態では、該投薬単位は、A A T R N A i 原薬約 1 0 0 m g である。いくつかの実施形態では、該投薬単位は、A A T R N A i 原薬約 2 0 0 m g である。

50

【0079】

医薬組成物は、医薬組成物に一般に見られる他のさらなる成分を含むことができる。かかるさらなる成分としては、鎮痒薬、収斂薬、局所麻酔薬、または抗炎症剤（例えば、抗ヒスタミン剤、ジフェンヒドラミン等）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0080】

本明細書で使用される、「薬理的に有効な量」、「治療有効量」、または単に「有効量」とは、RNAi剤が薬理的、治療的または予防的な効果を生じる量を指す。

【0081】

本記載の医薬的に許容される製剤は、キット、容器、パック、またはディスペンサーに包装され得る。本明細書に記載の医薬組成物は、プレフィルドシリンジまたはバイアルに包装され得る。

10

【0082】

製剤化AAT RNAi原薬

いくつかの実施形態では、表2に示すAAT RNAi原薬(ADS-001)は、1つ以上の医薬的に許容される賦形剤とともに製剤化され、ヒト対象に対する投与に適した医薬組成物を形成する。いくつかの実施形態では、表2に記載のAAT RNAi原薬は、水性リン酸ナトリウム緩衝液(0.5mMリン酸二水素ナトリウム、0.5mMリン酸水素二ナトリウム)中、230mg/mLで製剤化され、表3に示す製剤化AAT RNAi原薬(ADS-001-1)を形成する。

【0083】

20

【表6】

表3. 製剤化AAT RNAi原薬の組成、1.0mLあたり

成分	機能	品質/グレード	濃度
ADS-001	活性成分	自社製	230mg
リン酸二水素ナトリウム、一水和物	懸濁剤	USP, Ph. Eur	0.061mg
リン酸水素二ナトリウム、無水	懸濁剤	USP, Ph. Eur	0.062mg
注射用水(WFI)	媒体	USP, Ph. Eur	879.2mg

30

【0084】

表3の製剤化AAT RNAi原薬は、滅菌製剤として調製される。いくつかの実施形態では、該製剤化AAT RNAi原薬は、容器、例えば、ガラスバイアルに包装される。いくつかの実施形態では、該製剤化AAT RNAi原薬は、容量約1.1mLのガラスバイアルに包装され、投与に望ましい体積は、投与に望ましい用量レベルに基づいて計算され得る。

【0085】

いくつかの実施形態では、表3に記載の製剤化AAT RNAi原薬は、本明細書に開示する方法を使用してヒト対象に投与される。

40

【0086】

AATDのヒト対象及びAATDの診断

本明細書に開示する方法は、アルファ-1アンチトリプシン欠乏症(AATD)の治療を必要とするヒト対象におけるその治療を含み、表2に記載のAAT RNAi原薬を含む医薬組成物を使用した、該ヒト対象においてAATDによって引き起こされる症状及び疾患の治療を含む。いくつかの実施形態では、該ヒト対象は、AATDと診断された後に投与を受ける。本明細書で述べた通り、AATDは、フォールディング異常を起こしやすいいくつかの変異型が、肝細胞における細胞内保持につながるAATタンパク質の変異型の翻訳をもたらす遺伝子転写物の突然変異によって引き起こされる遺伝性障害である。SERPINA1遺伝子の様々な変異が特定されているが、AATDの最も一般的で重篤な

50

形態である P i Z Z 遺伝子型は、単一の塩基対置換によって引き起こされる。P i Z Z 遺伝子型の対象では、血中 A A T レベルは、多くの場合、健康なヒトのレベルの 15 % 未満であると報告される。多くの場合、患者は最初、基礎疾患が特定されることなく C O P D、喘息、または他の肺疾患と診断される。時間の経過とともに、ミスフォールドした (「Z - A A T」) タンパク質の細胞間保持及び肝細胞から該タンパク質を適切に分泌することができないことに起因して、肝疾患、例えば、線維化及び肝硬変が発症し得る。小児患者は通常、無症候性の慢性肝炎、成長障害、食欲不振、または肝腫大及び脾腫を含み得る肝疾患の臨床症状を示す。A A T D は、対象の血液サンプルの標準的な遺伝子型決定によって診断及び確認され得る。

【 0 0 8 7 】

投与及び A A T 遺伝子の発現阻害

一般に、A A T R N A i 剤の有効量は、約 0 . 1 ~ 約 1 0 m g / k g 体重 / 日の範囲、例えば、約 0 . 2 5 ~ 約 5 m g / k g 体重 / 日の範囲である。いくつかの実施形態では、A A T R N A i 剤の有効量は、1 用量あたり約 0 . 5 ~ 約 4 m g / k g 体重の範囲である。いくつかの実施形態では、該有効量は、固定用量である。いくつかの実施形態では、A A T R N A i 原薬 5 m g ~ 3 0 0 m g の固定用量が有効用量である。いくつかの実施形態では、A A T R N A i 原薬 2 5 m g ~ 2 0 0 m g の固定用量が有効用量である。投与量は、総合的な患者の年齢及び健康状態、送達される化合物の相対的な生物学的効率、薬物の製剤、当該製剤における賦形剤の存在及びタイプ、ならびに投与経路等の可変要素に依存する可能性がある。いくつかの実施形態では、約 1 0、1 5、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、4 5、5 0、5 5、6 0、6 5、7 0、7 5、8 0、8 5、9 0、9 5、1 0 0、1 2 0、1 4 0、1 6 0、1 8 0、2 0 0、2 2 0、2 4 0、2 6 0、または 2 8 0 m g ~ 約 1 5、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、4 5、5 0、5 5、6 0、6 5、7 0、7 5、8 0、8 5、9 0、9 5、1 0 0、1 2 0、1 4 0、1 6 0、1 8 0、2 0 0、2 2 0、2 4 0、2 6 0、2 8 0 または 3 0 0 m g の固定用量が有効用量である。いくつかの実施形態では、約 2 5 m g、約 1 0 0 m g、または約 2 0 0 m g の固定用量が有効用量である。

【 0 0 8 8 】

また、最初に施用される投与量を、場合によっては、上記の上限レベルを超えて増加させ、所望の血中レベルまたは組織レベルを迅速に達成してもよいし、該最初の投与量を、場合によっては、最適量より少なくしてもよいことが理解される。例えば、いくつかの実施形態では、約 2 5 m g ~ 約 2 0 0 m g の A A T R N A i 原薬の最初の用量が投与され、続いて約 1 か月後に、約 2 5 ~ 2 0 0 m g の A A T R N A i 原薬の 2 回目の用量が投与され、その後、さらなる用量 (「維持用量」と同様の概念) が 3 か月に 1 回 (すなわち、四半期に 1 回) 投与される。

【 0 0 8 9 】

疾患の治療または疾患の治療のための薬剤もしくは組成物の生成に関して、A A T R N A i 剤を含む本明細書に記載の医薬組成物は、賦形剤または、第二のもしくは他の R N A i 剤、低分子薬物、抗体、抗体断片、ペプチド及び / またはアプタマーが挙げられるがこれらに限定されない第二の治療薬もしくは治療と組み合わせることができる。

【 0 0 9 0 】

いくつかの実施形態では、記載の A A T R N A i 剤が投与される対象における A A T 遺伝子の遺伝子発現レベル及び / または m R N A レベルは、該 A A T R N A i 剤が投与される前の該対象または該 A A T R N A i 剤を受けない対象に対して、少なくとも約 5 %、1 0 %、1 5 %、2 0 %、2 5 %、3 0 %、3 5 %、4 0 %、4 5 %、5 0 %、5 5 %、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 9 9 % 超低下する。該対象における遺伝子発現レベル及び / または m R N A レベルは、該対象の細胞、細胞群、及び / または組織において低下する。

【 0 0 9 1 】

いくつかの実施形態では、記載の A A T R N A i 剤が投与された対象における A A T

10

20

30

40

50

のタンパク質のレベルは、該 A A T R N A i 剤が投与される前の該対象または該 A A T R N A i 剤を受けない対象に対して、少なくとも約 5 %、1 0 %、1 5 %、2 0 %、2 5 %、3 0 %、3 5 %、4 0 %、4 5 %、5 0 %、5 5 %、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 9 9 % 超低下する。該対象における該タンパク質のレベルは、該対象の細胞、細胞群、組織、血液、及び/または他の体液において低下する。

【 0 0 9 2 】

いくつかの実施形態では、記載の A A T R N A i 剤が投与された A A T D を有する対象における Z - A A T ポリマータンパク質のレベルは、該 A A T R N A i 剤が投与される前の該対象または該 A A T R N A i 剤を受けない対象に対して、少なくとも約 5 %、1 0 %、1 5 %、2 0 %、2 5 %、3 0 %、3 5 %、4 0 %、4 5 %、5 0 %、5 5 %、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 9 9 % 超低下する。いくつかの実施形態では、記載の A A T R N A i 剤が投与された対象における Z - A A T ポリマータンパク質のレベルは、該 A A T R N A i 剤が投与される前の該対象または該 A A T R N A i 剤を受けない対象に対して、少なくとも約 5 %、1 0 %、1 5 %、2 0 %、2 5 %、3 0 %、3 5 %、4 0 %、4 5 %、5 0 %、5 5 %、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 9 9 % 超低下する。

10

【 0 0 9 3 】

A A T 遺伝子の発現、A A T m R N A、または A A T タンパク質のレベルの低下は、当技術分野で既知の一般的な方法によって評価及び定量化することができる。本明細書に開示する実施例は、A A T 遺伝子の発現の阻害及び A A T タンパク質のレベルの低下を評価するための一般的に知られている方法である。該 A A T m R N A のレベル及び/またはタンパク質のレベル (Z - A A T ポリマー及び/または単量体等) の低下または減少は、本明細書では、A A T の低下もしくは減少、または A A T の発現の阻害もしくは低下と総称される。

20

【 0 0 9 4 】

本明細書で使用される、「治療する」、「治療」等の用語は、対象における疾患の 1 つ以上の症状の数、重症度、及び/または頻度の軽減または緩和を提供するために行われる方法またはステップを意味する。本明細書で使用される、「治療する」及び「治療」は、対象における疾患の 1 つ以上の症状の数、重症度、及び/または頻度の防止、管理、予防的治療、及び/または阻害を含み得る。

30

【 0 0 9 5 】

本明細書で使用される、「月 1 回の投与」または「月 1 回」の投与とは、2 8 日ごとを意味する。本明細書で使用される、「3 か月ごとの投与」または「3 か月ごと」の投与とは、8 4 日ごとを意味する。月 1 回の投与に関連して使用される場合の「約」という用語は、月 1 回の投与 + / - 3 日間を意味する。3 か月ごとの投与に関連して使用される場合の「約」という用語は、3 か月ごとの投与 + / - 9 日間を意味する。

【 0 0 9 6 】

本明細書で使用される、R N A i 剤に言及する場合の「細胞に導入する」という句は、該 R N A i 剤を細胞に機能的に送達することを意味する。「機能的送達」という句は、該 R N A i 剤が期待される生物活性、例えば、遺伝子発現の配列特異的阻害を有する方法で、該 R N A i 剤を細胞に送達することを意味する。

40

【 0 0 9 7 】

特に明記しない限り、本明細書で使用される、記号

【 0 0 9 8 】

【 化 3 】



50

【 0 0 9 9 】

の使用は、本明細書に記載の本発明の範囲に従って、任意の基（複数可）がそれに連結され得ることを意味する。

【 0 1 0 0 】

本明細書で使用される場合、不斉中心が存在し、ひいてはエナンチオマー、ジアステレオマー、または他の立体異性コンフィギュレーションを生じさせる構造ごとに、構造中に特定のコンフォメーションを有するとして具体的に特定されない限り、本明細書に開示する各構造は、それらの光学的に純粋な型及びラセミ体を含め、すべてのかかる可能な異性体を表すことを意図している。例えば、本明細書に開示する構造は、単一の立体異性体だけでなく、ジアステレオマーの混合物もまた含むことを意図している。

10

【 0 1 0 1 】

本明細書における特許請求の範囲で使用される、「～からなる」という句は、当該特許請求の範囲で指定されていない任意の要素、ステップ、または成分を除外する。本明細書における特許請求の範囲で使用される、「～から本質的になる」という句は、特許請求の範囲を、特定の材料またはステップならびに請求項にかかる基本的及び新規な特徴（複数可）に実質的に影響を与えないものに限定する。

【 0 1 0 2 】

当業者には、本明細書に開示する化合物及び組成物が、ある特定の原子（例えば、N、O、またはS原子）を、該化合物または組成物が置かれる環境に応じて、プロトン化または脱プロトン化状態で有し得ることが容易に理解及び認識されよう。従って、本明細書で使用される、本明細書に開示する構造は、ある特定の官能基、例えば、OH、SH、またはNH等がプロトン化される場合も脱プロトン化される場合もあることを想定している。本明細書の開示は、当業者には容易に理解されるように、環境（pH等）に基づくプロトン化の状態に関係なく、本開示の化合物及び組成物を含むことを意図している。

20

【 0 1 0 3 】

特に定義しない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語及び科学用語は、当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載のものと類似または同等の方法及び材料が、本発明の実施または試験において使用され得るが、適切な方法及び材料を以下に記載する。本明細書で言及されるすべての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、参照することにより全体として組み込まれる。矛盾する場合には、定義を含め、本明細書が統制する。さらに、該材料、方法、及び実施例は例示にすぎず、限定することを意図していない。

30

【 0 1 0 4 】

上記に示した実施形態及び項目を、以下の非限定的な実施例によりここで説明する。

【実施例】

【 0 1 0 5 】

実施例 1 . A A T R N A i 原薬 (A D S - 0 0 1) の合成及び製剤化

本明細書に開示する方法での使用に適した A A T R N A i 原薬は、当技術分野で既知の、固相オリゴヌクレオチド合成における標準的なホスホロアミダイト技術を使用して合成することができる。市販のオリゴヌクレオチド合成装置（例えば、Mer Made 96 E（登録商標）（Bio automation）またはMer Made 12（登録商標）（Bio automation））を使用してもよい。合成は、コントロールド・ポア・ガラス（CPG、500 または600、Prime Synthesis, Aston, PA, USAから入手）製の固体支持体上で行うことができる。それぞれの鎖の3'末端に配置された単量体が、合成の開始点としてこの固体支持体に結合され得る。すべてのRNA、2'-修飾RNAホスホロアミダイト、及び反転脱塩基ホスホロアミダイトは、商業的に入手することができる。センス鎖の5'末端への付加に適した標的指向性基含有ホスホロアミダイトを合成することができる。当技術分野で既知の標準的な切断、脱保護、精製、及びアニーリングステップを使用することができる。A A T R N A i 剤の合成に関するさらなる記載は、例えば、各々が参照することにより全体として本明細書に組み込ま

40

50

れる国際特許出願公開第WO2018/132432号(出願第PCT/US2018/013102号)及び第WO2018/044350号(第PCT/US2017/021147号)に見出され得る。AAT RNAi原薬は、次に、当技術分野で一般に知られている標準的な医薬的に許容される賦形剤に溶解することによって製剤化され得る。例えば、表3は、本明細書に開示する方法での使用に適した製剤化AAT RNAi原薬を示す。

【0106】

実施例2．健常ヒト志願者(NHV)におけるAAT RNAi原薬(ADS-001)の第I相臨床試験

健常志願者(NHV)におけるAAT RNAi原薬(ADS-001)の安全性、忍容性、薬物動態、及び血清AATレベルへの影響を評価するための第1相、単回及び複数回の用量漸増投与試験を行った。この試験の被験者集団には、18~52歳のBMIが19.0~35.0kg/m²の健常成人男女を含めた。

【0107】

NHV被験者を、合計7つのコホートに分けた。コホート1~4を、皮下注射として35mg(コホート1)の単回漸増及び100mg(コホート2)、200mg(コホート3)及び300mg(コホート4)の複数回漸増にて投与されるAAT RNAi原薬またはプラセボ(活性物質4:プラセボ4)を受けるようにランダム化した。コホート1~4は二重盲検であった。コホート2b、3b及び4bは、100、200、及び300mgのAAT RNAi原薬の単回投与を受ける4人の被験者からなる非盲検であった。合計44人の被験者が試験を完了した。図4は、第I相臨床試験の最終試験デザインを示す。試験パラメータを以下の表4に要約する。

【0108】

表4．第I相臨床試験パラメータ

10

20

30

40

50

【表 7 - 1】

試験のフェーズ	第1相：ファースト・イン・ヒューマン
試験の目的	<p>主要目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ AAT RNAi 原薬 (ADS-001) の安全性及び忍容性の尺度として、治療に関連する可能性のあるまたは恐らく関連している有害事象の発生率及び頻度を、健常ヒト志願者 (NHV) における漸増単回投与及び漸増複数回投与を使用して特定すること。 <p>副次目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ NHVにおけるAAT RNAi 原薬の単回投与及び複数回投与の薬物動態を評価すること。 ・ 薬物活性の尺度として、AAT RNAi 原薬に应答した血清AATの減少を特定すること。 <p>探索的目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ NHVにおいてAAT RNAi 原薬の単回投与がサイトカイン (サイトカインパネルA：インターロイキン-6 [IL-6]、単球走化性タンパク質-1 [MCP-1]、腫瘍壊死因子-アルファ [TNF-α]、インターロイキン-8 [IL-8]、インターロイキン-1ベータ [IL-1ベータ]、インターフェロンアルファ [IFNアルファ]、IL-10、IL-12 [p40]、IL-12 [p70]、マクロファージ炎症性タンパク質-1アルファ [Mip-1アルファ]) に与える影響を評価すること。 ・ NHVにおいてAAT RNAi 原薬の漸増単回投与が補体因子Bb、C5a、C4a、及びC3aに与える影響を評価すること。 ・ その後の代謝物同定のため、NHVの血漿サンプルを収集すること (本試験以外の別のレポートで報告される)。 ・ その後の尿中排泄物の測定及び代謝物同定のため、NHVの尿サンプルを収集すること (本試験以外の別のレポートで報告される)。
試験デザイン	コホート1～4：ランダム化、二重盲検、プラセボ対照 コホート2b、3b、及び4b：非盲検
試験対象集団	本試験は、18～52歳のBMIが19.0～35.0 kg/m ² の成人男女NHVにて実施した。
臨床試験用医薬品	AAT RNAi 原薬 (ADS-001) (表2参照)、製剤化AAT RNAi 原薬として投与 (表3参照)

10

20

30

40

【0109】

50

【表 7 - 2】

用量及び頻度	<p>コホート 1：単回皮下注射として 35 mg の単回投与にて投与される AAT RNAi 原薬 (ADS-001) またはプラセボ (活性物質 4：プラセボ 4) を受けるようにランダム化した。</p> <p>コホート 2～4：皮下注射によって 100 mg (コホート 2)、200 mg (コホート 3)、または 300 mg (コホート 4) の AAT RNAi 原薬またはプラセボ (活性物質 4：プラセボ 4) の投与を 3 回毎月 (すなわち、1 日目、29 日目、及び 57 日目) 受けるようにランダム化した。</p> <p>コホート 2 b、3 b、及び 4 b：単回皮下注射として投与される 100 mg (コホート 2 b)、200 mg (コホート 3 b)、または 300 mg (コホート 4 b) の AAT RNAi 原薬 (活性物質 4) の単回投与を受けるように組み入れた。</p>	10
参照製剤	プラセボ (PBO)：等体積で皮下投与される生理食塩水 (0.9%)	20
安全性評価基準	・安全性は、有害事象、重篤な有害事象、理学的検査、バイタルサイン測定 (血圧、心拍数、体温、呼吸数)、安静時 ECG 測定、臨床検査、併用薬/治療、注射部位反応 (ISR)、治療の中止理由、ならびに 29 日目の後 (コホート 1) 及び 113 日目の後 (他のすべてのコホート) の 90 日間の妊娠追跡によって評価した。	
薬物動態評価	血液サンプルは、各被験者から薬物動態分析用に 1 回目の投与後 (コホート 1) ならびに 1 回目及び 3 回目の投与後 (コホート 2、3、及び 4) 採取する	30

【 0 1 1 0 】

40

50

【表 7 - 3】

データ分析	<p>スクリーニング、服薬順守、忍容性及び安全性データ：安全性分析を行い、結果をコホートごとにまとめる。有害事象（AE）、重篤な有害事象（SAE）、関連AE、関連SAE、及び中止につながるAEの発生率及び頻度は、SOC、PT、及び重症度によってコホートごとにまとめる。他の安全パラメータを、各指定の時点でまとめる。</p> <p>薬物動態（NHV被験者のみ）： AA T RNA i 原薬成分の血漿濃度を使用し、以下のPKパラメータを計算する：最大観察血漿濃度（C_{max}）、0～24時間の血漿濃度時間曲線下面積（AUC）（AUC₀₋₂₄）、時間0から無限大まで外挿したAUC（AUC_{inf}）、及び終末排せつ半減期（t_{1/2}）。薬物動態パラメータは、非コンパートメント法を使用して特定する。PKパラメータの記述統計は、平均、標準偏差（SD）、変動係数、中央値、最小値、及び最大値を含む。PKの結果は、用量比例性及び性差について分析する。</p>
-------	--

10

20

【0111】

本試験の血清AA Tの低下の結果は、35～300mgの用量でAA T RNA i 原薬を投与することで、プラセボと比較した場合に血清AA Tが大幅に低下することを示した。当初、1用量あたり400mgのAA T RNA i 原薬でのコホートが、本臨床試験プロトコルの一部として提案された。しかしながら、35、100、200、及び300mgの用量での予想外の効力を考慮して、400mgのコホートを本試験のプロトコルから外した。本第I相試験において、35mg、100mg、及び200mgの用量で血清AA Tが大幅に低下し、100mg及び200mgの両方で複数回投与後、平均血清AA T低下が約90%に達した。図5～11は、本第I相試験における様々なコホートの血清AA T低下について報告する。

30

【0112】

驚くべきことにかつ予想外に、100mg及び200mgの用量レベルでは、かなりの（約90%に達する）及びより高用量の300mgと同様のノックダウンが生じたことから、全用量レベルにわたって明確な用量依存反応はなかった。最低用量の35mgでもかなり活性であったが、単回投与として施用された100mgほど活性ではなく、ある程度の用量反応を示した。

【0113】

35mgの単回投与からの血清AA T低下（>58%）の持続期間は、当初の予想よりも長く、用量投与後16週間まで続き、その後ベースラインに戻った。例えば、35mgの単回投与から34週間後、1人の被験者の血清AA Tレベルは、90mg/dL以上に戻ったが、2人目の被験者の血清AA Tレベルは、40mg/dLのままであった（ベースラインから60.4%低下）。100mg～300mgのAA T RNA i 原薬の単回投与による反応持続期間に有意差はなく、単回投与後8週間～16週間でベースラインに戻った。

40

【0114】

AA T RNA i 原薬の複数回投与は、概して、単回投与よりも長期間にわたって血清AA Tの大幅な低下を維持する。これらのデータは、29日目（すなわち、最初の投与から1か月後）に受けた2回目の投与が、血清AA Tレベルをさらに低下させるか、または低下を維持する可能性があり、その後の投与は、血清AA Tの最大の低下を維持するため

50

に12週間ごと(すなわち、3か月ごと)に施用してもよいことを示唆する。

【0115】

本第I相試験では、死亡、重篤な有害事象(SAE)、及び強度が重度と評価された有害事象(AE)はなかった。AAT RNAi原薬を受けた被験者全体で2人の被験者が、3つのAEの強度が中程度であることを報告した(上気道感染症、鼻漏、胸痛全般)。プラセボを受けた被験者全体で3人の被験者が、3つのAEの強度が中程度であることを報告した(胃腸炎2、筋骨格系胸痛-左側)。他のすべてのAEは、軽度と報告されている。被験者の大多数は、試験治療に関連しないAEを報告した。AAT投与中の被験者で生じた1つのAEは、治療の早期中止に至ったが、この被験者を引き続き試験で追跡した。少なくとも単回投与の製剤化AAT RNAi原薬を受けた28人の被験者で、94のAEが報告された。プラセボを受けた17人の被験者では46のAEが報告された。用量漸増に伴うAEの頻度または強度の増加に明確なパターンはない。

10

【0116】

全製剤化AAT RNAi原薬のコホート全体で、6人の被験者で注射部位での6つのAEが生じ、そのすべてが薬物を受けた被験者で生じた。プラセボ被験者では、注射部位のAEはなかった。報告された注射部位反応には、注射部位の内出血、紅斑、及び疼痛が含まれた。注射部位でのこれらの複合AEは、製剤化AAT RNAi原薬を受けた被験者の21.4%で報告された。製剤化AAT RNAi原薬の50回の注射のうち6回、すなわち、12%が、注射部位のAEをもたらした。単一の被験者で2回以上報告された注射部位のAEはなかった。すべての注射部位のAEは、強度が軽度であると見なされた。

20

【0117】

他の実施形態

本発明は、本発明の発明を実施するための形態と併せて記載してきたが、前述の記載は、本発明の範囲を説明することを意図し、限定することを意図せず、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲によって定義されると理解されるべきである。他の態様、利点、及び修正は、以下の特許請求の範囲内である。

30

40

50

【図面】

【図 1 A】

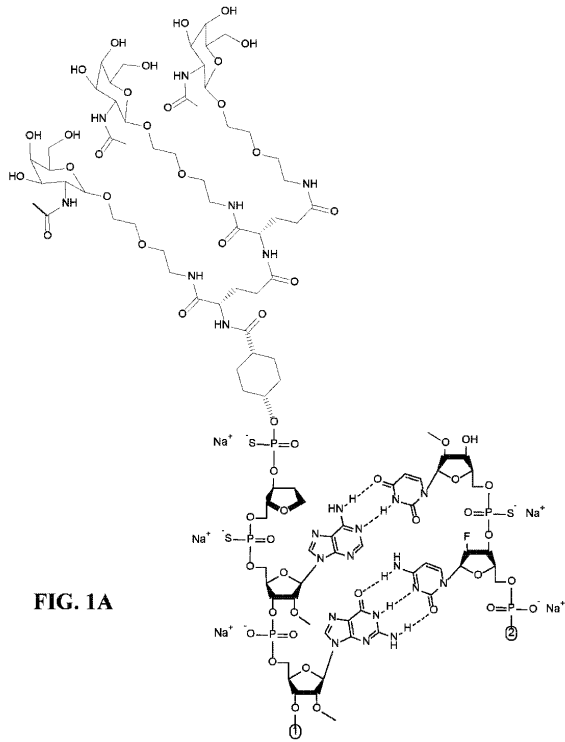


FIG. 1A

【図 1 B】

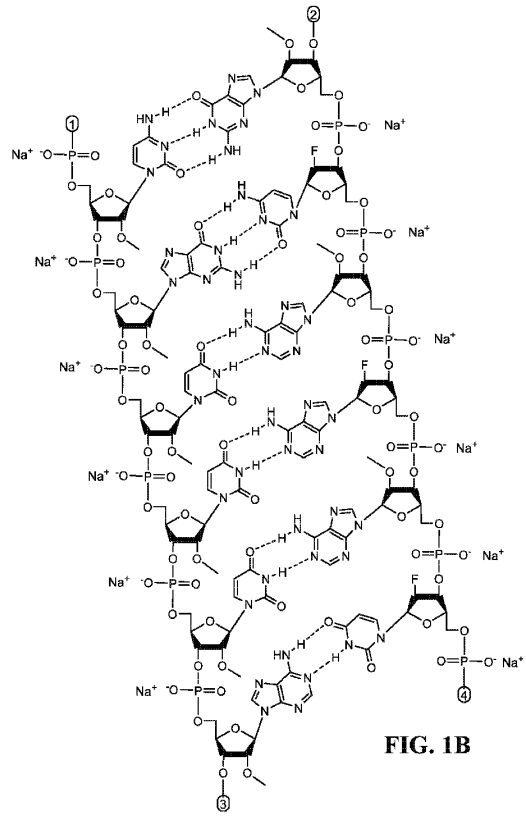


FIG. 1B

10

20

30

40

50

【 図 1 C 】

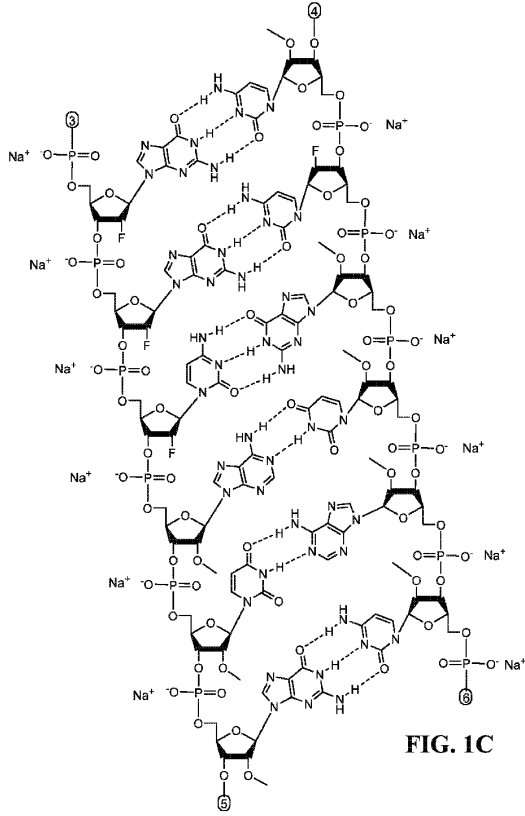


FIG. 1C

【 図 1 D 】

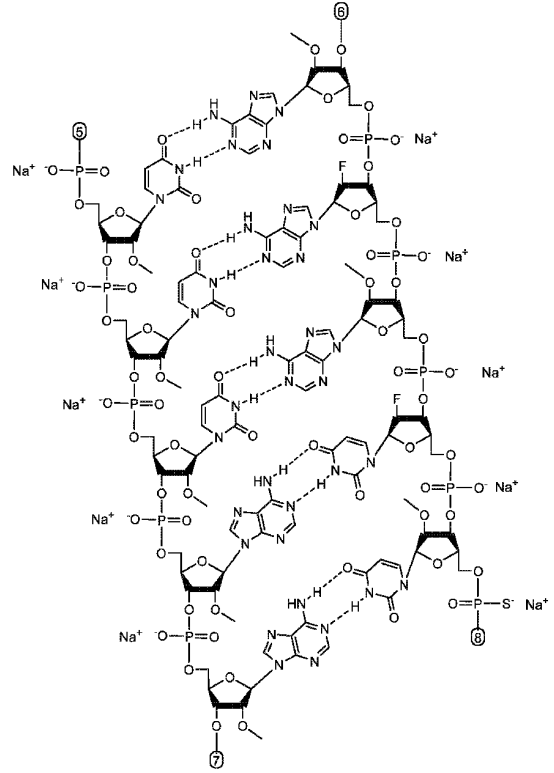


FIG. 1D

10

20

【 図 1 E 】

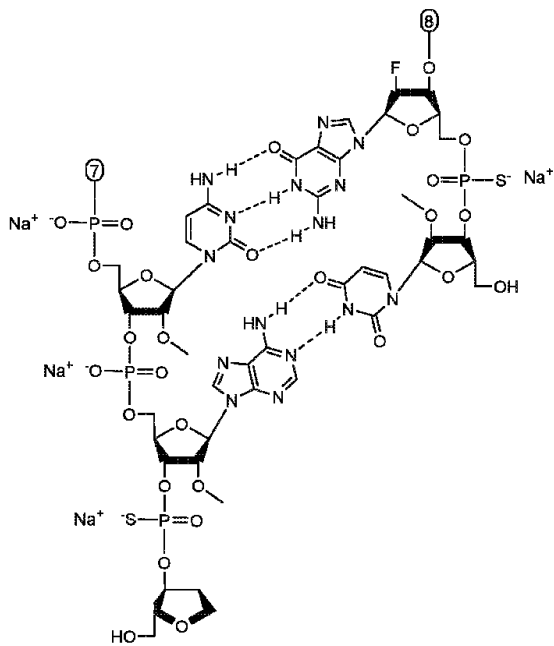


FIG. 1E

【 図 2 A 】

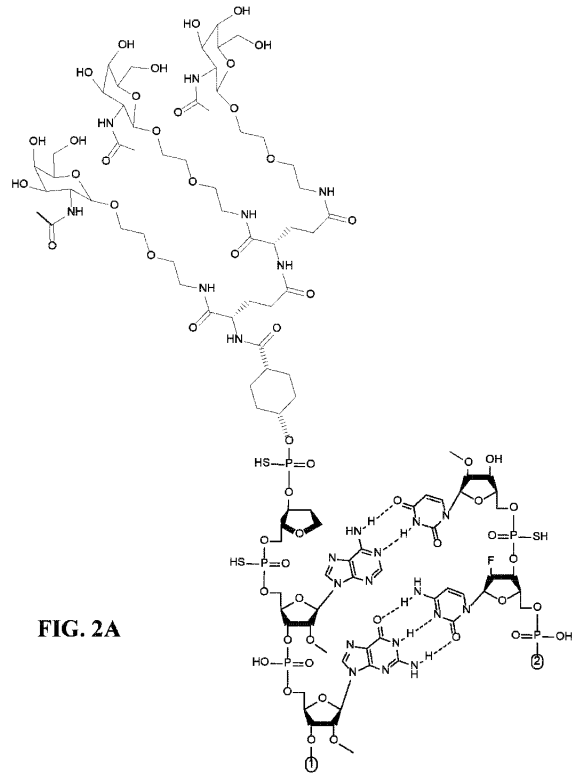


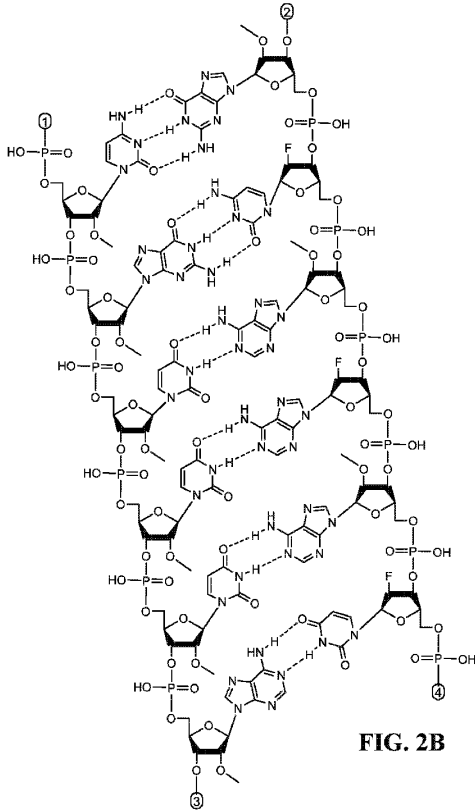
FIG. 2A

30

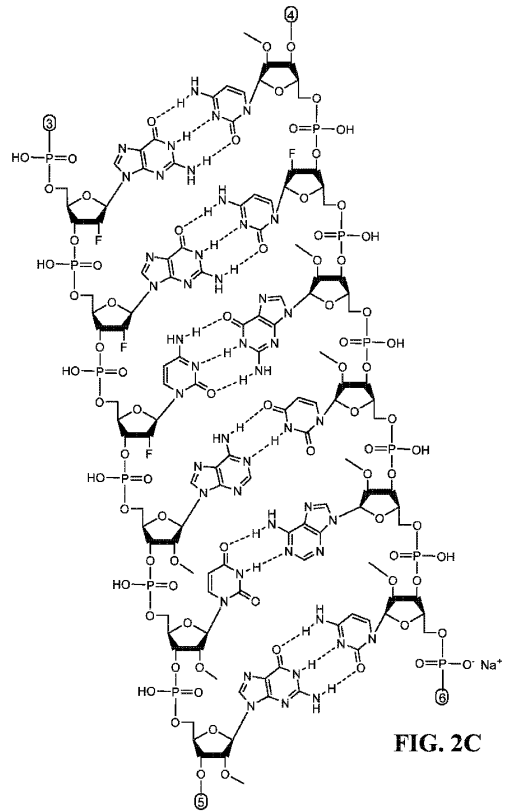
40

50

【 2 B 】



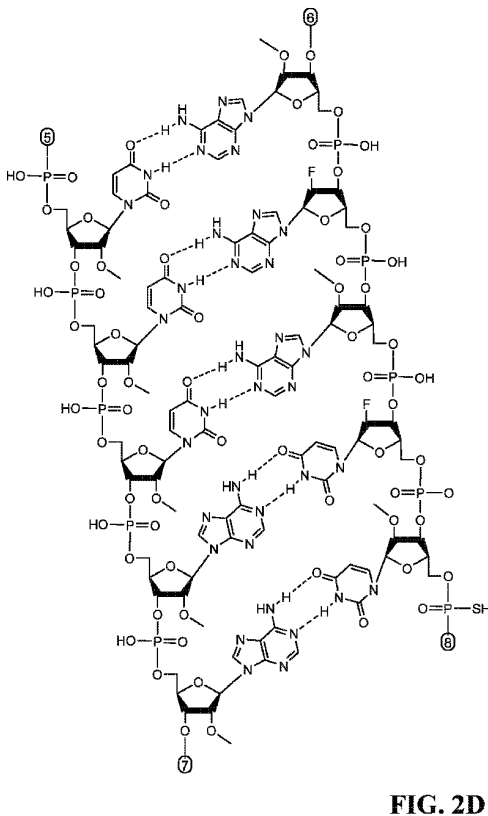
【 2 C 】



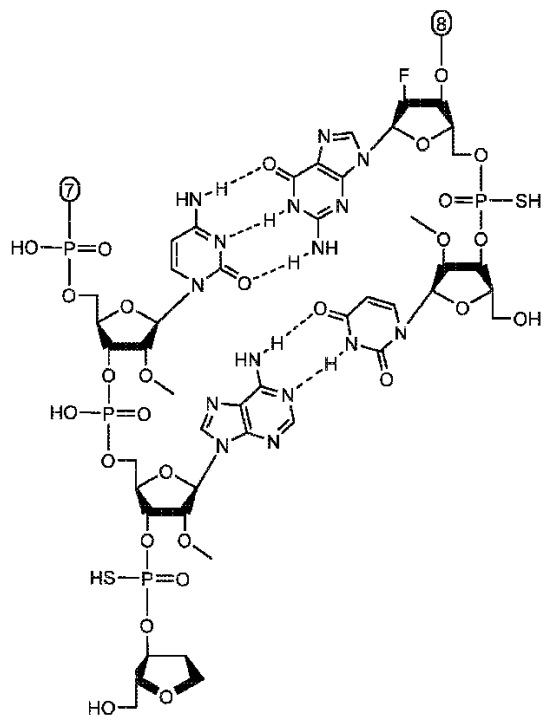
10

20

【 2 D 】



【 2 E 】



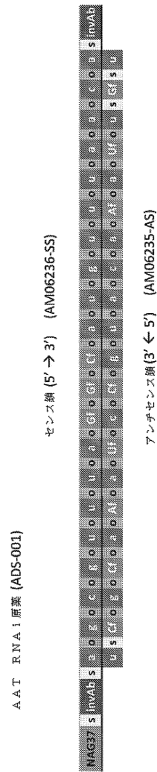
30

40

50

【 図 3 】

図 3



【 図 4 】

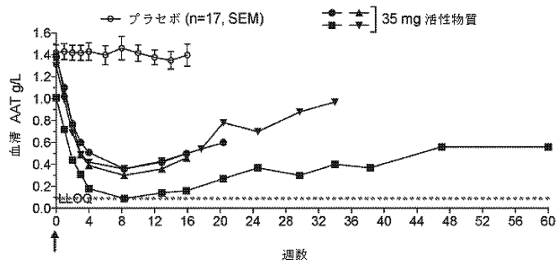
図 4

単回投与健常志願者 (コホート 1、2、3、4 は二重盲検であり、 コホート 2 b、3 b、4 b は非盲検である)		複数回投与健常志願者 (二重盲検)
コホート	用量 (1 日目)	1 5 日目 安全性評価
コホート 1	35 mg	→
コホート 2/2b	100 mg	→
コホート 3/3b	200 mg	→
コホート 4/4b	300 mg	→
投与レジメン		
N/A		
2 9 日目、5 7 日目に 1 0 0 m g 投与 / コホート 2 b : 単回投与のみ (1 日目)		
2 9 日目、5 7 日目に 2 0 0 m g 投与 / コホート 3 b : 単回投与のみ (1 日目)		
2 9 日目、5 7 日目に 3 0 0 m g 投与 / コホート 4 b : 単回投与のみ (1 日目)		

10

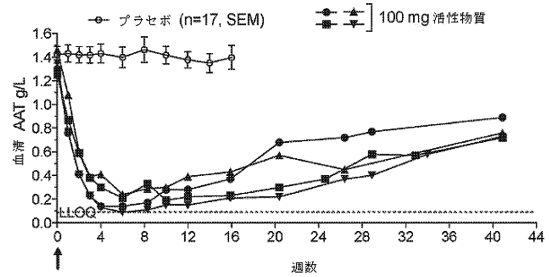
【 図 5 】

図 5



【 図 6 】

図 6



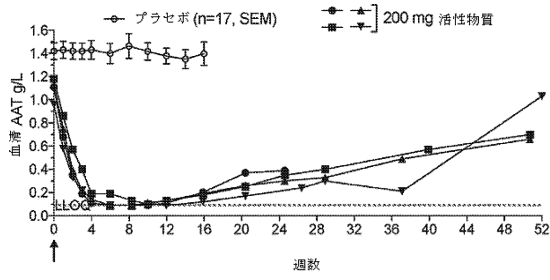
30

40

50

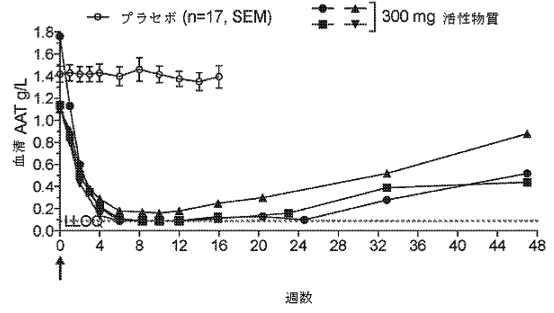
【 図 7 】

図 7



【 図 8 】

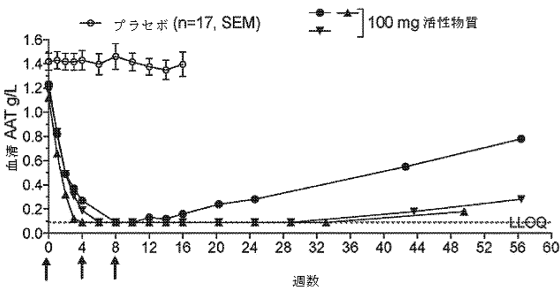
図 8



10

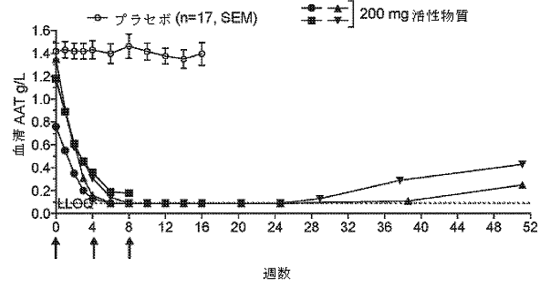
【 図 9 】

図 9



【 図 1 0 】

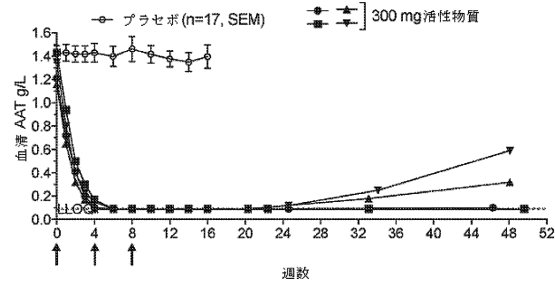
図 1 0



20

【 図 1 1 】

図 1 1



30

【 配 列 表 】

0007697889000001.app

40

50

フロントページの続き

- 弁理士 中村 和広
 (74)代理人 100114018
 弁理士 南山 知広
 (72)発明者 ブルース ギブン
 アメリカ合衆国, ウィスコンシン 53719, マディソン, サウス ローザ ロード 502, ア
 ローヘッド ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド
 (72)発明者 ドーン クリティアンソン
 アメリカ合衆国, カリフォルニア 91105, パサデナ, イースト コロラド ブールバード 1
 77, スイート 700, アローヘッド ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド
 (72)発明者 ジェイムズ ハミルトン
 アメリカ合衆国, カリフォルニア 91105, パサデナ, イースト コロラド ブールバード 1
 77, スイート 700, アローヘッド ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド
 (72)発明者 チェン リー
 アメリカ合衆国, ニュージャージー 07090, ウェストフィールド, ホウソーン ドライブ 6
 (72)発明者 ルイ チュー
 アメリカ合衆国, カリフォルニア 92130, サンディエゴ, カメル クリーク ロード 11
 784, アパートメント 204
 (72)発明者 クリスティーン ウッデル
 アメリカ合衆国, ウィスコンシン 53719, マディソン, サウス ローザ ロード 502, ア
 ローヘッド ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド
 (72)発明者 タオ ペイ
 アメリカ合衆国, ウィスコンシン 53719, マディソン, サウス ローザ ロード 502, ア
 ローヘッド ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド
 審査官 新熊 忠信
 (56)参考文献 国際公開第2018/132432(WO, A1)
 米国特許出願公開第2015/0361427(US, A1)
 国際公開第2017/214518(WO, A1)
 米国特許出願公開第2018/0258430(US, A1)
 米国特許出願公開第2019/0071670(US, A1)
 国際公開第2018/236273(WO, A1)
 米国特許出願公開第2005/0137153(US, A1)
 特表2008-516991(JP, A)
 (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
 A61K 31/00 - 33/44
 A61P 1/00
 A61P 11/00
 C12N 15/00 - 15/90
 JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)
 CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(ST
 N)