

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-532167

(P2021-532167A)

(43) 公表日 令和3年11月25日(2021.11.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	4 C 0 8 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 8 6
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 D	
A 6 1 K 38/02 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 16 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2021-518029 (P2021-518029)
 (86) (22) 出願日 令和1年6月4日 (2019. 6. 4)
 (85) 翻訳文提出日 令和2年12月23日 (2020. 12. 23)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2019/035310
 (87) 国際公開番号 W02019/236528
 (87) 国際公開日 令和1年12月12日 (2019. 12. 12)
 (31) 優先権主張番号 62/680, 896
 (32) 優先日 平成30年6月5日 (2018. 6. 5)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)

(71) 出願人 520478231
 アンジ ファーマ (ユーエス) エルエルシ
 ー
 アメリカ合衆国 01921 マサチュー
 セッツ州, ボックスフォード, ダナ ロー
 ド 4
 (74) 代理人 110002572
 特許業務法人平木国際特許事務所
 (72) 発明者 マイヤーズ, チャールズ, ディー.
 アメリカ合衆国 01460 マサチュー
 セッツ州, リトルトン, アップル リッジ
 レーン 7

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 膵炎を治療するための組成物及び方法

(57) 【要約】

本開示は、膵炎の阻害または治療をそれを必要とする対象において行うことに関する方法であって、前駆タンパク質転換酵素サブチリシンケキシン9 (PCSK9) 阻害剤の使用を含む、方法を提供する。開示されるPCSK9阻害剤及びそれらを含む組成物は、対象における膵炎の治療、阻害、または予防のために使用され得る。治療方法は、治療の有効量のPCSK9阻害剤を対象に投与することを含み得る。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

膵炎の治療、阻害、または予防においてそれを必要とする対象において使用するための前駆タンパク質転換酵素サブチリシンケキシン 9 (P C S K 9) 阻害剤。

【請求項 2】

前記膵炎は、急性膵炎または慢性膵炎である、請求項 1 に記載の使用のための P C S K 9 阻害剤。

【請求項 3】

前記膵炎は、急性膵炎である、請求項 1 または 2 に記載の使用のための P C S K 9 阻害剤。

10

【請求項 4】

前記 P C S K 9 阻害剤は、抗体またはその抗原結合断片である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の使用のための P C S K 9 阻害剤。

【請求項 5】

前記 P C S K 9 阻害剤は、モノクローナル抗体またはその抗原結合断片である、請求項 4 に記載の使用のための P C S K 9 阻害剤。

【請求項 6】

前記 P C S K 9 阻害剤は、A M G 1 4 5 (エボロクマブ)、1 D 0 5 - I g G 2、S A R 2 3 6 5 5 3 / R E G N 7 2 7 (アリロクマブ)、R N - 3 1 6 (ボコシズマブ)、L G T 2 0 9、L Y 3 0 1 5 0 1 4 (フロボシマブ)、または R G 7 6 5 2 である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の使用のための P C S K 9 阻害剤。

20

【請求項 7】

前記 P C S K 9 阻害剤は、ペプチド模倣体である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の使用のための P C S K 9 阻害剤。

【請求項 8】

前記 P C S K 9 阻害剤は、E G F A ドメイン模倣物、E G F - A ペプチド、フィブロネクチンベースの骨格ドメインタンパク質、または中和性 P C S K 9 バリエーションである、請求項 7 に記載の使用のための P C S K 9 阻害剤。

【請求項 9】

前記 P C S K 9 阻害剤は、アンチセンスオリゴヌクレオチドである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の使用のための P C S K 9 阻害剤。

30

【請求項 10】

前記 P C S K 9 阻害剤は、B M S - P C S K 9 R x である、請求項 9 に記載の使用のための P C S K 9 阻害剤。

【請求項 11】

前記 P C S K 9 阻害剤は、R N A i 分子である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の使用のための P C S K 9 阻害剤。

【請求項 12】

前記 P C S K 9 阻害剤は、L N A A S O または A L N - P C S である、請求項 11 に記載の使用のための P C S K 9 阻害剤。

40

【請求項 13】

前記対象は、ヒトである、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の使用のための P C S K 9 阻害剤。

【請求項 14】

膵炎の治療、阻害、または予防において使用するための前駆タンパク質転換酵素サブチリシンケキシン 9 (P C S K 9) 阻害剤を含む薬学的組成物。

【請求項 15】

前記膵炎は、急性膵炎または慢性膵炎である、請求項 14 に記載の使用のための薬学的組成物。

【請求項 16】

50

前記膵炎は、急性膵炎である、請求項 1 4 または 1 5 に記載の使用のための薬学的組成物。

【請求項 1 7】

前記 P C S K 9 阻害剤は、抗体またはその抗原結合断片である、請求項 1 4 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の使用のための薬学的組成物。

【請求項 1 8】

前記 P C S K 9 阻害剤は、モノクローナル抗体またはその抗原結合断片である、請求項 1 7 に記載の使用のための薬学的組成物。

【請求項 1 9】

前記 P C S K 9 阻害剤は、A M G 1 4 5 (エボロクマブ)、1 D 0 5 - I g G 2、S A R 2 3 6 5 5 3 / R E G N 7 2 7 (アリロクマブ)、R N - 3 1 6 (ボコシズマブ)、L G T 2 0 9、L Y 3 0 1 5 0 1 4 (フロボシマブ)、または R G 7 6 5 2 である、請求項 1 8 に記載の使用のための薬学的組成物。

10

【請求項 2 0】

前記 P C S K 9 阻害剤は、ペプチド模倣体である、請求項 1 4 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の使用のための薬学的組成物。

【請求項 2 1】

前記 P C S K 9 阻害剤は、E G F A ドメイン模倣物、E G F - A ペプチド、フィブロネクチンベースの骨格ドメインタンパク質、または中和性 P C S K 9 バリエーションである、請求項 2 0 に記載の使用のための薬学的組成物。

20

【請求項 2 2】

前記 P C S K 9 阻害剤は、アンチセンスオリゴヌクレオチドである、請求項 1 4 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の使用のための薬学的組成物。

【請求項 2 3】

前記 P C S K 9 阻害剤は、B M S - P C S K 9 R x である、請求項 2 2 に記載の使用のための薬学的組成物。

【請求項 2 4】

前記 P C S K 9 阻害剤は、R N A i 分子である、請求項 1 4 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の使用のための薬学的組成物。

【請求項 2 5】

前記 P C S K 9 阻害剤は、L N A A S O または A L N - P C S である、請求項 2 4 に記載の使用のための薬学的組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願

本出願は、2018年6月5日に提出された米国仮出願第62/680,896号のより早い出願日の優先権及び利益を主張し、これはその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0 0 0 2】

本開示は、膵炎の阻害または治療をそれを必要とする対象において行うことに関する方法であって、前駆タンパク質転換酵素サブチリシンケキシン9 (P C S K 9) 阻害剤の使用を含む、方法を提供する。開示される P C S K 9 阻害剤及びそれらを含む組成物は、対象における膵炎の治療、阻害、または予防のために使用され得る。治療方法は、治療的有効量の P C S K 9 阻害剤を対象に投与することを含み得る。

40

【背景技術】

【0 0 0 3】

膵炎は、急性または慢性のいずれかであり得る膵臓の炎症である。重度の高トリグリセリド血症 (トリグリセリド > 1,000 mg / d L) は、トリグリセリドに富むリポタンパク質が膵臓に浸潤し、膵リパーゼによる脂肪分解を受け、毒性の遊離脂肪酸を放出し、

50

炎症のカスケードを引き起こすため、生命を脅かす急性膵炎を誘発し得る。膵炎発病の重症度及び持続期間は一般に、高トリグリセリド血症の重大性に比例するが、トリグリセリドの急激な減少は、臨床経過を改善する可能性が高い。

【0004】

現在利用可能なトリグリセリド低下剤は、そのほとんどがトリグリセリドの合成を減少させることを標的としており、典型的には、トリグリセリドを低下させるためには数週間から数ヶ月を必要とし、急性膵炎では何の役割も果たさない。膵炎の重症度及び持続期間を低下させつつ、トリグリセリドを急激に低下させる治療を明らかにする必要性が残っている。

【発明の概要】

【0005】

所定の態様では、本開示は、膵炎、特に急性膵炎の阻害または治療を、それを必要とする対象において行うための方法であって、治療的有効量のPCSK9阻害剤を対象に投与することを含む、方法を提供する。所定の態様では、本開示は、膵炎を治療するためのPCSK9阻害剤を提供する。

【0006】

一態様では、膵炎の治療、阻害、または予防を必要とする対象におけるそのための薬剤の製造における前駆タンパク質転換酵素サブチリシンケキシン9(PCSK9)阻害剤の使用が開示される。別の態様では、例えば、PCSK9阻害剤を少なくとも1つの物質、例えば、担体または賦形剤と混合して、薬学的組成物を形成することによって、膵炎を治療、阻害、または予防するための薬学的組成物を生成する方法が開示される。別の態様では、膵炎の治療、阻害、または予防において使用するためのPCSK9阻害剤を含む薬学的組成物が開示される。さらに別の態様では、膵炎の治療、阻害、または予防において使用するためのPCSK9阻害剤が開示される。一態様では、膵炎の治療、阻害、または予防をそれを必要とする非ヒト対象において行う方法であって、その方法は、対象にPCSK9阻害剤を投与し、例えば、それによって膵炎の症状を減少させることを含む、方法が開示される。一態様では、膵炎の治療、阻害、または予防のためのPCSK9阻害剤の使用が開示される。いくつかの態様では、膵炎の治療、阻害、または予防をそれを必要とする対象において行う方法であって、対象にPCSK9阻害剤を投与し、例えば、それによって膵炎の1つ以上の症状を減少させることを含む、方法が開示される。別の態様では、膵炎の治療、阻害、または予防をそれを必要とする対象において行う方法であって、対象にPCSK9阻害剤を含む薬学的組成物を投与することを含む、方法が開示される。

【0007】

これらの態様の各々は、様々な実施形態を有する。例えば、膵炎は、急性膵炎または慢性膵炎であり得；PCSK9阻害剤は、モノクローナル抗体またはその抗原結合断片(例えば、AMG145(エボロクマブ)、1D05-IgG2、SAR236553/REGN727(アリロクマブ)、RN-316(ボコシズマブ)、LGT209、LY3015014(フロボシマブ)、RG7652)であり得；PCSK9阻害剤は、ペプチド模倣体(例えば、EGFADメイン模倣物、EGF-Aペプチド、フィブロネクチンベースの骨格ドメインタンパク質、中和性PCSK9バリエーション)であり得；PCSK9阻害剤は、アンチセンスオリゴヌクレオチド(例えば、BMS-PCSK9Rx)であり得；PCSK9阻害剤は、RNAi分子(例えば、LNA ASO、ALN-PCS)であり得る。対象は、いくつかの実施形態では、ヒトである。

【発明を実施するための形態】

【0008】

低密度リポタンパク質(LDL)受容体は、apoB100を結合させ、粒子のエンドサイトーシスを促進することによって血流からコレステロールに富むLDL粒子を除去する。前駆タンパク質転換酵素サブチリシンケキシン9(PCSK9)は、LDL受容体の重要な調節因子であり、その調節因子は、これらの受容体の細胞表面へのリサイクルを防止し、その結果、LDL粒子の取り込みの効率が低下する。PCSK9の阻害は、細胞表

10

20

30

40

50

面のLDL受容体のレベルを増加させ、その結果、低密度リポタンパク質コレステロール(LDL-C)レベルを大幅に減少させることが示されている。最近の臨床データは、PCSK9阻害によって誘発されるLDL-Cの減少が、心血管アウトカムの改善と関連していることを示している。

【0009】

LDL受容体はまた、apoEを結合させ、粒子のエンドサイトーシスを促進することによって血流からトリグリセリドに富むリポタンパク質(例えば、超低密度リポタンパク質(VLDL)及びカイロミクロンレムナント)を除去する上で重要な役割を果たしている。PCSK9は、LDLの代謝と同様に、レムナント様リポタンパク質の代謝において重要な役割を果たしているようである。マウス及びヒトの両方において、PCSK9の機能の遺伝的喪失は、食後のトリグリセリドレベルの減少と関連しており、これは主にトリグリセリドに富むリポタンパク質レムナントのクリアランスの増加によって媒介されるようである。したがって、PCSK9の薬理的阻害は、トリグリセリドに富むリポタンパク質のクリアランスの増加につながる可能性が高い。

10

【0010】

薬理的なPCSK9阻害は、LDL受容体の発現を増加させ、トリグリセリドに富むレムナント様リポタンパク質を効果的に消去する。トリグリセリド誘発性膵炎の状況で与えられた場合、PCSK9阻害は、トリグリセリドを低下させ、膵炎の重症度及び持続時間を減少させ、入院持続期間、罹患率及び死亡率の低下を伴って患者の臨床経過に利益をもたらす。

20

【0011】

所定の態様では、本開示は、膵炎の阻害または治療をそれを必要とする対象において行うための方法であって、PCSK9阻害剤を対象に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、膵炎は、急性膵炎または慢性膵炎、好ましくは急性膵炎である。

【0012】

所定の態様では、本開示はまた、膵炎を治療するためのPCSK9阻害剤を提供する。

【0013】

いくつかの実施形態では、PCSK9阻害剤は、モノクローナル抗体またはその抗原結合断片などの抗体またはその抗原結合断片である。例えば、PCSK9阻害剤は、AMG145(エボロクマブ)、1D05-IgG2、SAR236553/REGN727(アリロクマブ)、RN-316(ボコシズマブ)、LGT209、LY3015014(フロボシマブ)、またはRG7652であり得る。他の実施形態では、PCSK9阻害剤は、EGFドメイン模倣物などのペプチド模倣体、EGF-Aペプチド、フィブロネクチンベースの骨格ドメインタンパク質、または中和性PCSK9バリエーションである。

30

【0014】

PCSK9阻害剤は、BMS-PCSK9Rxなどのアンチセンスオリゴヌクレオチドであり得る。代替的に、PCSK9阻害剤は、LNA ASOまたはALN-PCSKなどのRNAi分子であり得る。

【0015】

所定の好ましい実施形態では、対象は、ヒトである。

40

【0016】

膵炎

膵炎は、膵臓の炎症である。後腹膜内で胃の下に位置する膵臓は、食物の消化及び吸収に必要な消化酵素を分泌し、また、代謝を調節するためのホルモンを分泌する。急性膵炎及び慢性膵炎に分けられ得る膵炎は、膵臓の自己分解が消化酵素(例えば、アミラーゼ、トリプシン、及びリパーゼ)によって誘発された場合に発症する。

【0017】

急性膵炎の最も一般的な原因は、胆石及びアルコール大量摂取である。他の原因には、直接的な外傷、所定の薬剤、おたふく風邪などの感染症、及び腫瘍が含まれる。慢性膵炎は

50

、急性膵炎の結果として発症し得るが、長年のアルコール大量摂取が最も一般的な原因である。他の原因には、高レベルの血中脂肪（トリグリセリド）、高い血中カルシウム、いくつかの薬剤、及び嚢胞性線維症などの所定の遺伝子障害が含まれる。喫煙は、急性膵炎及び慢性膵炎の両方のリスクを増加させる。急性膵炎の診断は、アミラーゼまたはリパーゼのいずれかの血中の3倍の増加に基づく。慢性膵炎では、これらの検査は正常であり得る。

【0018】

膵炎は、膵腺房細胞に対する損傷、広範な間質性浮腫、出血、及び好中性顆粒球の傷害部位への遊走を引き起こす。膵炎患者のおよそ20%は、多発性臓器不全ならびに全身性合併症、例えば、膵臓壊死及び傷害を伴う重度の臨床経過をたどる。また、急性膵炎で入院した患者の致死率は10%である。

10

【0019】

膵炎の早期合併症には、ショック、感染症、全身性炎症反応症候群、低血中カルシウム、高血糖、脱水が含まれる。出血、脱水、及び腹腔内に漏出する流体（腹水）は、腎不全につながり得る。呼吸器合併症はしばしば重度である。通常は胸水が存在する。疼痛に由来する浅い呼吸は、肺虚脱につながり得る。膵臓酵素は、肺を攻撃し、炎症を引き起こし得る。重度の炎症は、腹腔内高血圧及び腹部コンパートメント症候群につながり、さらに腎臓及び呼吸器の機能を害し、圧力を緩和するために開腹での管理を潜在的に必要とし得る。

【0020】

後期合併症には、再発性膵炎及び癒痕組織によって壁に囲まれた膵臓分泌物の集合物である膵仮性嚢胞の発症が含まれる。これらは、疼痛を引き起こし、感染し、破裂して出血し、胆管を塞いで黄疸を引き起こし、または腹部の周りで移動し得る。急性壊死性膵炎は、壊死、液状化、及び感染によって引き起こされる膿の集合物である膵膿瘍につながり得る。これは、およそ3%の症例、または3つ以上の仮性嚢胞及び膵臓内のガスを伴う症例の約60%で起こる。

20

【0021】

膵炎の現在の治療は、炎症の重症度に依存し、概ね対症的であり、疾患によって引き起こされる疼痛を減少させることを目的としている。重度の急性膵炎は、約2~9%の死亡率を有し、これは膵臓の壊死が生じた場合はより高くなる。

30

【0022】

PCSK9及びPCSK9阻害剤

PCSK9は、主に肝臓及び小腸で発現する分泌タンパク質である。それは、前駆タンパク質転換酵素（PC）のファミリーの9番目のメンバーである。PCSK9は、基質としてそれ自体のみを有する点で他のPCとは異なり、それは、低密度リポタンパク質受容体（LDLR）を分解のためにリソソームまで送り届ける。

【0023】

PCSK9遺伝子は、プロテイナーゼKに関連するプロテイナーゼであるNarc1とも称される前駆タンパク質をコードする。PCSK9は、74kDaの前駆タンパク質として合成され、これは小胞体において切断を受け、その結果、非共有結合によって一緒に保持された約14kDaの断片及び約60kDaの断片が分泌される。約14kDaの断片のさらなる自己触媒的切断により、活性PCSK9が生成される。血漿中を循環する活性PCSK9タンパク質は、LDL受容体を結合させ、内在化後、受容体を細胞表面に戻すリサイクルを防止し、リソソームにおける受容体の分解を促進する。

40

【0024】

例示的なPCSK9阻害剤は以下に記載されている。

【0025】

モノクローナル抗体

PCSK9に特異的に結合するモノクローナル抗体（mAb）は、PCSK9活性を阻害することが可能である。いくつかの例では、mAbは、低密度リポタンパク質受容体（

50

LDLR)と相互作用する触媒ドメインの近くで結合し、それによってLDLRに対するPCSK9の触媒活性を阻害する。多数のこれらのmAbが臨床試験中である(例えば、AMG145/エボロクマブ(Amgen)、1D05-IgG2(Merck & Co.)、及びSAR236553/REGN727/アリロクマブ(Aventis/Regeneron))。同様に、PCSK9を標的とする追加のmAbも開発中である(例えば、RN-316/ボコシズマブ(Pfizer)、LGT209(Novartis)、LY3015014/フロボシマブ(Eli Lilly)、RG7652(Roche/Genentech))。多数のPCSK9阻害性抗体及びその断片が以下のように特許文献に記載されている: Merck/Schering Corp. (PCT/US2008/081311)、Schering Corp. (PCT/US2011/056649)、Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (PCT/US2012/054756、PCT/US2012/048574、PCT/US2009/068013)、Sanofi (PCT/EP2012/051318、PCT/EP2012/051320、PCT/EP2012/051321)、Eli Lilly and Company (PCT/US2012/054737)、Afiris Ag (PCT/EP2012/067950)、Pfizer (PCT/IB2012/053534、PCT/IB2012/050924、PCT/IB2010/053784)、Novartis AG (PCT/EP2012/061045、PCT/US2012/041214、PCT/EP2008/054417)、IRM LLC及びNovartis AG (PCT/US2012/024633、PCT/US2010/059959)、Genentech Inc. 及びHoffmann La Roche (PCT/US2011/024633)、Merck Sharp & Dohme (PCT/US2010/054714、PCT/US2010/054640、PCT/US2010/048849)、Rinat Neuroscience Corp/Pfizer (PCT/IB2009/053990)、Merck & Co Inc. (PCT/US2009/033369、PCT/US2009/033341、PCT/US2007/02322、PCT/US2007/023213、PCT/US2007/023212、PCT/US2007/023169)、及びAmgen Inc. (PCT/US2008/074097)。

10

20

30

【0026】

細胞表面のLDLRに対するPCSK9媒介活性は、PCSK9上のエピトープを認識する抗体を使用して逆行した。特に、それらのエピトープが触媒ドメインに関連している場合である。PCSK9の触媒ドメインに特異的なAmgenのモノクローナル抗体(AMG145)の静脈内注入は、非ヒト霊長類では注射から8時間後には早くも循環LDL-Cレベルの有意な減少をもたらす。Merck & Co.のモノクローナル抗体(1D05-IgG2)は、LDLRのEGFAドメインを構造的に模倣している。また、1D05-IgG2の単回注射は、非ヒト霊長類においてPCSK9の機能に拮抗し、その結果、血漿LDL-Cレベルを最大50%減少させることが判明した。Pfizer-Rinat及びSanofi-Aventis/Regeneronもまた、臨床試験中のモノクローナル抗体(それぞれRN316及びSAR236553/REGN727)を有する。

40

【0027】

ペプチド

PCSK9に結合するLDLRのEGFAドメインを模倣するペプチドは、PCSK9を阻害するために開発されてきた。同様に、EGF-Aペプチド、PCSK9を結合させるフィブロネクチンベースの骨格ドメインタンパク質、及び中和性PCSK9バリエーション(例えば、Pro/Catドメインを有する)が開発されており、そのすべてがPCSK9活性を阻害することが示されている。

【0028】

多数のPCSK9阻害性ペプチドが以下のように特許文献に記載されている: Sche

50

ring Corp. (PCT/US2009/044883)、Genentech Inc. 及び Hoffmann La Roche (PCT/US2012/043315)、Squibb Bristol Myers Co. (PCT/US2011/032231、PCT/US2007/015298)、Angeletti P Ist Recherche Bio (PCT/EP2011/054646)、及び Amgen Inc. (PCT/US2009/034775)。

【0029】

オリゴヌクレオチド

Isis Pharmaceuticals/Bristol-Myers SquibbのPCSK9アンチセンスオリゴヌクレオチド(BMS-PCSK9Rx)は、マウスにおいてLDLRの発現を増加させ、循環総コレステロールレベルを低下させることが示されている。同様に、Santaris Pharmaのロック核酸(LNA ASO)は、マウスにおいてPCSK9のmRNAレベルを減少させた。ヒト及びマウスPCSK9のmRNA(アクセッション番号NM174936及びNM153565)に相補的なLNA ASOは、次の配列;GTctgtggaaGCG(大文字LNA、小文字DNA)及びホスホロチオエートヌクレオシド間結合を有する13ヌクレオチド長のギャップマーである。

10

【0030】

Alnylam Pharmaceuticalsは、PCSK9の阻害のためのsiRNA(ALN-PCS)について臨床試験で肯定的な結果を示した。そのsiRNAは、毒性を最小化するためにリポイド粒子内に組み込まれ、ラット、マウス、及びサルにおいて静脈内注入され、その結果、投与後にLDL-Cレベルが減少した。

20

【0031】

多数のPCSK9阻害性オリゴヌクレオチドが以下のように特許文献に記載されている: Santaris Pharma A/S (PCT/EP2007/060703、PCT/EP2009/054499、PCT/EP2010/059257)、Isis Pharmaceutical Inc. (PCT/US2007/068404)、siRNA Therapeutics Inc. (PCT/US2007/073723)、Alnylam Pharmaceuticals Inc. (PCT/US2011/058682、PCT/US2010/047726、PCT/US2010/038707、PCT/US2009/032743、PCT/US2007/068655)、RXi Pharmaceuticals Corp. (PCT/US2010/000019)、Intradigm Corp. (PCT/US2009/036550)、及びNastech Pharm Co. (PCT/US2008/055554)。

30

【0032】

小分子

Serometrixは、PCSK9(SX-PCSK9)の小分子阻害剤を報告した。同様に、ベルベリンは、PCSK9阻害剤として使用され得る。

【0033】

これらの特許及び刊行物は、それらの全体が、特にPCSK9阻害剤のそれらの開示について参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0034】

本開示の方法及び組成物は、PCSK9阻害剤の使用に関する。本明細書に開示される組成物において有用なPCSK9阻害剤は、任意の好適なPCSK9阻害剤であり得る。

【0035】

定義

本出願で本明細書で使用される場合、「a」または「an」は、1つ以上を意味し得る。本出願で請求項(複数可)で使用される場合、用語「含む」と併せて使用される場合、用語「a」または「an」は、1または1を超えるを意味し得る。本明細書で使用される

50

場合、「別の」は、少なくとも2番目またはそれ以上を意味し得る。

【0036】

用語「投与」及び/または「投与すること」は、治療を必要とする対象に化合物または化合物のプロドラッグを提供することを意味すると理解されるべきである。

【0037】

本明細書で使用される場合、「モノクローナル抗体」または「mAb」は、実質的に均一な抗体の集団（すなわち、個々の抗体が、いくつかの自然に発生する変異は例外かもしれないが、互いに同一である）からの抗体を指す。mAbは、非常に特異的であり、単一の抗原部位に対して指向し、しばしば抗原上の単一の決定基に対して指向する。

【0038】

本明細書で使用される場合、「ヒト化」抗体は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小配列を含有するキメラ免疫グロブリン、免疫グロブリン鎖、またはその断片（Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂、または抗体の他の抗原結合部分配列など）である非ヒト（例えば、マウス）抗体の形態を指すことを意味している。多くのヒト化抗体は、レシピエントの相補性決定領域（CDR）の残基が、所望の特異性、親和性、及び能力を有するマウス、ラット、またはウサギなどの非ヒト種（ドナー抗体）のCDRの残基によって置き換えられたヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）である。

【0039】

語句「薬学的に許容可能な担体」は、本明細書で使用される場合、液体または固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル化物質などの薬学的に許容可能な物質を意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合性があり、かつ対象に有害ではないという意味で「許容可能」でなければならない。薬学的に許容可能な担体として機能し得る物質のいくつかの例には、（1）ラクトース、グルコース、及びスクロースなどの糖；（2）コーンデンプン及びジャガイモデンプンなどのデンプン；（3）カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロースなどのセルロース、及びその誘導体；（4）粉末トラガカント；（5）麦芽；（6）ゼラチン；（7）タルク；（8）ココアバター及び坐剤ワックスなどの賦形剤；（9）ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油及び大豆油などの油；（10）プロピレングリコールなどのグリコール；（11）グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコールなどのポリオール；（12）オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルなどのエステル；（13）寒天；（14）水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；（15）アルギン酸；（16）パイロゲンフリー水；（17）等張生理食塩水；（18）リンゲル溶液；（19）エチルアルコール；（20）リン酸緩衝液；ならびに（21）薬学的製剤に採用される他の非毒性適合性物質が含まれる。

【0040】

本明細書で使用される場合、「RNAi」は、転写後遺伝子サイレンシング（PTGS）法を含む、当該技術分野で知られている遺伝子サイレンシング法のいずれかを含むことを意味する。これらには、次のうちの任意の1つ以上が含まれ得るがこれらに限定されない：マイクロRNA（miRNA）、小干渉RNA（siRNA）、短ヘアピンRNA（shRNA）、一次マイクロRNA（pri-miRNA）、非対称干渉RNA（aiRNA）、小内部セグメント化（small internally segmented）RNA（sisRNA）、メロデュプレックスRNA（mdRNA）、RNA-DNAキメラデュプレックス、トランスキングダムRNA（tkRNA）、tRNA-shRNA、タンデムsiRNA（tsiRNA）、タンデムヘアピンRNA（thRNA）、pri-miRNA模倣クラスター、及び転写遺伝子サイレンシング（TGS）。

【0041】

用語「対象」は、ヒトまたは、ウシ、ウマ、イヌ、ヒツジ、もしくはネコなどの非ヒト哺乳動物を含むがこれらに限定されない哺乳動物を指す。

【0042】

本明細書で使用される場合、用語「治療すること」または「治療」には、対象の病態を

10

20

30

40

50

改善または安定化するための手法で病態の症状、臨床徴候、及び基礎となる病状を逆行、減少、または停止させることが含まれる。

【0043】

用語「療法的治療」は、当該技術分野で認識されており、膵炎などの望ましくない病態の発現後に組成物を対象に投与することを含む。

【0044】

用語「物質」には、薬学的組成物に含まれ得るすべての成分（例えば、水、他の溶媒、担体、賦形剤）が含まれる。

【0045】

治療方法

本明細書では、膵炎の阻害または治療をそれを必要とする対象において行う方法であって、前駆タンパク質転換酵素サブチリシンケキシン9（PCSK9）阻害剤を対象に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、その方法は、膵炎、例えば、急性膵炎または慢性膵炎に関する。また、膵炎の治療をそれを必要とする対象において行う方法であって、治療的有効量の本明細書に開示されるようなPCSK9阻害剤を含む薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法が提供される。

【0046】

組成物

いくつかの態様では、本発明は、膵炎を治療するためのPCSK9阻害剤を含む薬学的組成物に関する。その組成物は、薬学的に許容可能な担体を含み得る。本明細書に開示される薬学的組成物は、粉末、軟膏、点滴、液体、ゲル、錠剤、カプセル、丸剤、またはクリームによって、経口、頬側、舌下、非経口、及び直腸を含む任意の好適な投与経路によって送達され得る。所定の実施形態では、薬学的組成物は、（例えば、経口投与を介して）全身送達される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物は、静脈内に送達される。

【0047】

薬学的組成物中の活性成分の実際の投薬量レベルは、対象に対する毒性を伴わずに、対象、組成物、及び投与様式について所望の治療反応を達成するのに有効な有効成分の量を得るように変更され得る。

【0048】

選択される投薬量レベルは、採用される特定の薬剤の活性、投与経路、投与時間、採用される特定の化合物の排泄または代謝の速度、治療の持続時間、採用される特定の化合物と組み合わせて使用される他の薬物、化合物及び/または物質、治療されている対象の年齢、性別、体重、状態、一般的健康状態及び先行する病歴、ならびに医学分野でよく知られているそのような要因を含む様々な要因に依存する。

【0049】

当該技術分野における通常の知識を有する医師または獣医師は、必要とされる薬学的組成物の有効量を容易に決定し、処方し得る。例えば、医師または獣医師は、所望の治療効果を達成するために必要とされるものよりも低いレベルで薬学的組成物に採用される化合物の用量を処方及び/または投与し、所望の効果が達成されるまで投薬量を徐々に増加させ得るであろう。

【0050】

参照による組み込み

本明細書で挙げられたすべての刊行物及び特許は、各々の個々の刊行物または特許が参照により組み込まれることが具体的かつ個々に示されているかのようにそれらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。矛盾する場合は、本明細書の任意の定義を含む本出願が優先する。

【0051】

均等物

本発明の特定の実施形態が論述されているが、上記の明細書は、例示的であり、限定的

10

20

30

40

50

ではない。本発明の多くの類型が、本明細書及び以下の特許請求の範囲を検討すると当業者に明らかになる。本発明の完全な範囲は、特許請求の範囲と、それらの完全な範囲の均等物、及び明細書と、そのような類型を参照することによって決定されるべきである。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2019/035310
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER See extra sheet. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC (20190101) A61K 31/7105, C12N 15/113, A61K 31/712, A61K 39/395 CPC (20130101) A61K 31/7105, C12N 2310/11, C12N 2310/14, C07K 2317/76, C12N 15/1137, A61K 31/712 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Databases consulted: PATENTSCOPE, THOMSON INNOVATION, Esp@cenet, Google Patents, Google Scholar Search terms used: PCSK9 inhibitor pancreatitis acute chronic		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2015140005 A1 WALLEY et al 21 May 2015 (2015/05/21) paragraphs 9-19,21,87,107	1,4-14,17-25
Y	paragraphs 9-19,21,87,107	2,3,15,16
Y	US 2011262386 A1 BERNHAGEN et al 27 Oct 2011 (2011/10/27) paragraph 100	2,3,15,16
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 04 Sep 2019		Date of mailing of the international search report 08 Sep 2019
Name and mailing address of the ISA: Israel Patent Office Technology Park, Bldg.5, Malcha, Jerusalem, 9695101, Israel Facsimile No. pctoffice@justice.gov.il		Authorized officer POUNY Yehonathan Telephone No. 972-73-3927124

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2019/035310

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

IPC (20190101) A61K 39/395, C12N 15/113, A61K 31/7105, A61K 31/712, A61K 38/00

CPC (20130101) A61K 39/3955, C12N 15/1137, A61K 31/7105, A61K 31/712, C12N 2310/14, C07K 2317/76, C12N 2310/11, A61K 38/00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No. PCT/US2019/035310
--

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
		IL 207752 D0	30 Dec 2010
		JP 2011515416 A	19 May 2011
		JP 2011526244 A	06 Oct 2011
		KR 20110014141 A	10 Feb 2011
		MX 2010010198 A	21 Dec 2010
		NZ 588033 A	30 Nov 2012
		US 2011044988 A1	24 Feb 2011
		WO 2009117706 A2	24 Sep 2009
		WO 2009117706 A3	21 Jan 2010
		WO 2009117710 A2	24 Sep 2009
		WO 2009117710 A3	21 Jan 2010
		ZA 201006046 B	30 Jan 2013

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No. PCT/US2019/035310
--

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
US 2015140005 A1	21 May 2015	US 2015140005 A1	21 May 2015
		AU 2013262397 A1	18 Dec 2014
		AU 2013262397 B2	27 Jul 2017
		CA 2873808 A1	21 Nov 2013
		EP 2849788 A1	25 Mar 2015
		EP 2849788 A4	21 Oct 2015
		EP 2849788 B1	03 Jan 2018
		MX 2014013989 A	02 Jun 2015
		MX 352457 B	24 Nov 2017
		NZ 702315 A	28 Oct 2016
		RU 2014151002 A	10 Jul 2016
		RU 2636820 C2	28 Nov 2017
		WO 2013170367 A1	21 Nov 2013
		WO 2013170367 A8	06 Feb 2014
		ZA 201409210 B	23 Dec 2015
US 2011262386 A1	27 Oct 2011	US 2011262386 A1	27 Oct 2011
		AU 2009225385 A1	24 Sep 2009
		AU 2009225389 A1	24 Sep 2009
		BR PI0910259 A2	01 Dec 2015
		CA 2717071 A1	24 Sep 2009
		CA 2717365 A1	24 Sep 2009
		CN 102046199 A	04 May 2011
		CN 102088993 A	08 Jun 2011
		CO 6300848 A2	21 Jul 2011
		EA 201001529 A1	30 Jun 2011
		EP 2252318 A2	24 Nov 2010
		EP 2252318 A4	18 Apr 2012
		EP 2254597 A2	01 Dec 2010
		EP 2254597 A4	18 Apr 2012

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/7088 (2006.01)	A 6 1 K 38/02	
A 6 1 K 31/7105 (2006.01)	A 6 1 K 31/7088	
	A 6 1 K 31/7105	

(81) 指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72) 発明者 ハバード, ブライアン, ケー.

アメリカ合衆国 0 1 9 2 1 マサチューセッツ州, ボックスフォード, ダナ ロード 4

(72) 発明者 セラーノ-ウー, マイケル, エイチ.

アメリカ合衆国 0 2 4 7 8 マサチューセッツ州, ベルモント, エリザベス ロード 4

F ターム(参考) 4C084 AA01 AA02 AA17 BA03 BA44 MA16 MA17 MA28 MA35 MA37
 MA43 MA52 MA55 MA60 MA66 NA14 ZA661 ZA662 ZC201 ZC202
 4C085 AA13 AA14 BB11 BB41 BB43 CC22 CC23 EE01 GG01 GG02
 GG08
 4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 MA16 MA17 MA28 MA35 MA37
 MA43 MA52 MA55 MA60 MA66 NA14 ZA66 ZC20