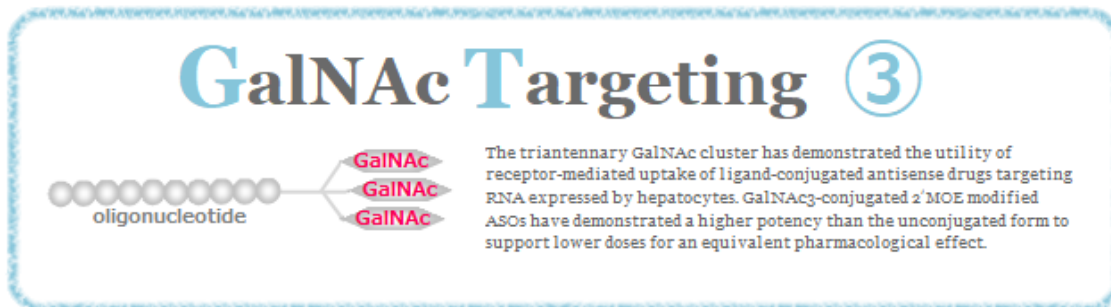


## 【論文紹介】 GalNAc による DDS(3)

～GalNAc<sub>3</sub>-2'MOEASO の安全性と忍容性の比較～



GalNAc を結合させた 2'-O-メトキシエチル (2'MOE) 修飾 ASO は、現在、多くの候補があらゆる臨床開発段階に進んでおり、その注目度の高さが窺えます。今回も、GalNAc を用いた肝臓へのドラッグデリバリーシステム (DDS) に関する論文をご紹介します。ここでは、GalNAc<sub>3</sub>2'MOE ASO と同配列の非結合型 2'MOE ASO とを比較評価しています。

▶ Safety and Tolerability of GalNAc<sub>3</sub>-Conjugated Antisense Drugs Compared to the Same-Sequence 2'-O-Methoxyethyl-Modified Antisense Drugs: Results from an Integrated Assessment of Phase 1 Clinical Trial Data

GalNAc<sub>3</sub> 結合型アンチセンス医薬品の安全性と忍容性、同一配列の 2'-O-メトキシエチル修飾アンチセンス医薬品との比較：第 1 相臨床試験データの統合的評価結果

4 種の GalNAc<sub>3</sub> 結合型 2'MOE ASO と同配列の非結合型 2'MOE ASO を用い、195 人の健康なボランティアにおいてプラセボを含めて比較評価しています。GalNAc<sub>3</sub>-2'MOE ASO は GalNAc を結合させることで効力が向上し、非結合型と比較して低用量で同等の薬理学的効果を得ることができると記されています。筆者らは、いずれの ASO 群においても安全性シグナルの異常発生は認められなかったこと、非結合型 2'MOE ASO 群の高用量範囲ではプラセボと比較してアラニントランスアミナーゼ平均値に有意な上昇が認められたこと、皮下注射で局所の皮膚反応に至った割合は GalNAc<sub>3</sub> 結合型 ASO 群で非結合型 ASO 群の 1/30 程度と低値 (0.9%対 28.6%) だったことやインフルエンザ様反応 (0.0%対 0.7%) の発現はほぼ認められなかったこと、非結合型 ASO 群では 3 例 (4.2%) が投与を中止したことを報告しています。これらの比較により、ASO に GalNAc を結合させることによる安全性と忍容性の改善が明確に示されたとしており、それと同時に、肝細胞以外への送達を目的としたリガンド結合アンチセンス薬剤においても、同様の改善が期待できる可能性を示唆しています。

Baker, Brenda F., et al. "Safety and Tolerability of GalNAc<sub>3</sub>-Conjugated Antisense Drugs Compared to the Same-Sequence 2'-O-Methoxyethyl-Modified Antisense Drugs: Results from an Integrated Assessment of Phase 1 Clinical Trial Data." *nucleic acid therapeutics* (2024).

### そのオリゴ合成、承ります！

文献のアプリケーションには、日本遺伝子研究所のオリゴヌクレオチドをお勧めします！

各種アンチセンスオリゴヌクレオチドの合成 (ホスホロチオエート、リボース 2'位修飾など) を承ります。

アンチセンスオリゴヌクレオチド (S 化、2'位修飾 (2'-MOE) )

⇒[詳細はこちら](#)

GalNAc 修飾オリゴヌクレオチド

⇒[詳細はこちら](#)