



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I887846 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 06 月 21 日

(21)申請案號：112143652

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 09 月 14 日

(51)Int. Cl.：

*C12N15/113 (2010.01)**A61K31/7088(2006.01)**A61K31/7105(2006.01)**A61K31/7115(2006.01)**A61K48/00 (2006.01)**A61P3/06 (2006.01)**A61P3/00 (2006.01)*

(30)優先權：2017/09/14

美國

62/558,819

2017/11/09

美國

62/583,919

2018/04/02

美國

62/651,284

2018/07/07

美國

62/694,976

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

(72)發明人：李 LI, ZHEN (US)；朱銳 ZHU, RUI (CN)；黃 素珍 WONG, SO (US)

(74)代理人：陳長文；王淑靜；呂光

(56)參考文獻：

WO 2016/168286A1

WO 2017/059223A1

審查人員：吳珮諄

申請專利範圍項數：27 項 圖式數：5 共 361 頁

(54)名稱

用於抑制類血管生成素蛋白-3 (ANGPTL3)表現的 RNAi 藥劑及組合物及使用方法

(57)摘要

本發明係關於能夠抑制類血管生成素蛋白-3 (Angiopoietin-like 3，亦稱為 ANGPTL3、ANGPL3、類血管生成素蛋白-3 (angiopoietin-like protein 3))基因表現之 RNAi 藥劑，例如雙股 RNAi 藥劑，及包括 ANGPTL3 RNAi 藥劑之組合物。亦揭示 ANGPTL3 RNAi 藥劑及組合物之使用方法。本文中所示之該等 ANGPTL3 RNAi 藥劑可與靶向配位體結合以促進向細胞的遞送，包括向肝細胞的遞送。本發明描述包括一或多種 ANGPTL3 RNAi 藥劑的醫藥組合物，該等醫藥組合物視情況含有一或多種額外治療劑。該等 ANGPTL3 RNAi 藥劑之活體內遞送提供對 ANGPTL3 基因表現之抑制，且能夠引起受試者中三酸甘油酯及/或膽固醇含量降低。該等 RNAi 藥劑可用於 ANGPTL3 相關疾病及病症之治療方法中，該等疾病及病症包括心血管代謝疾病，諸如高三酸甘油脂血症及高脂血症。

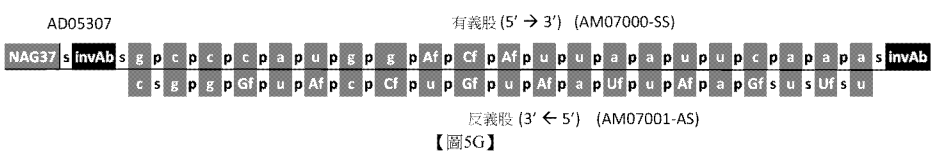
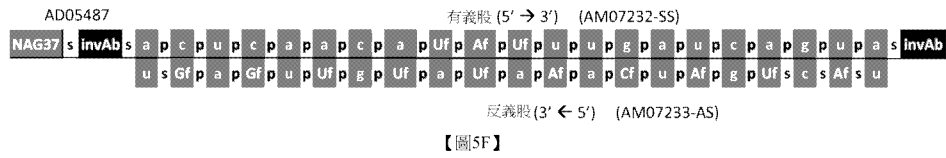
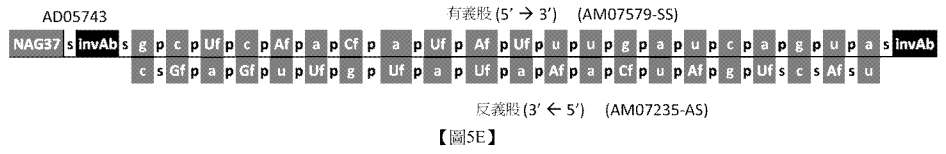
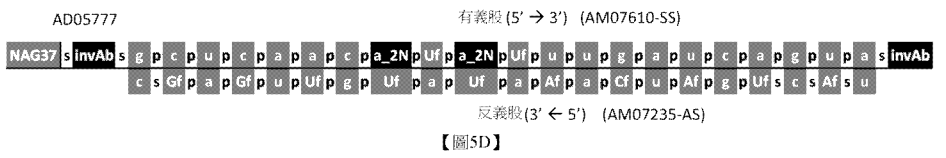
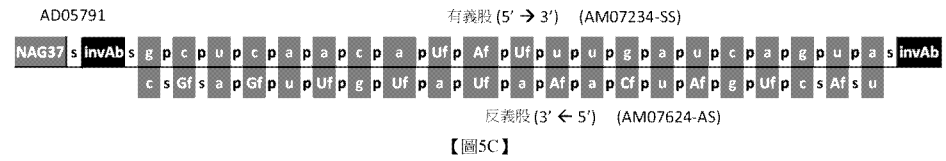
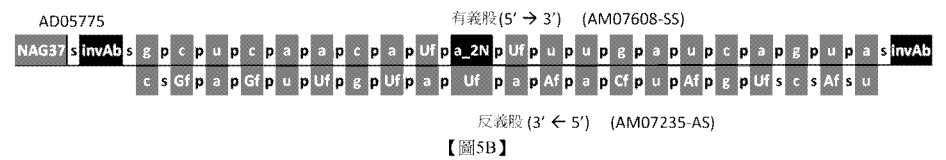
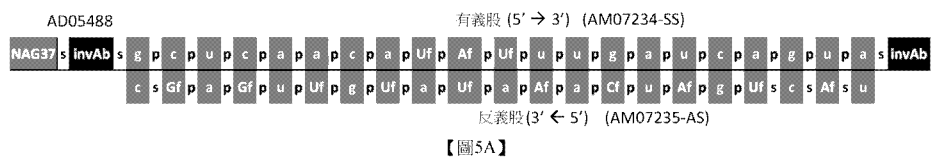
The present disclosure relates to RNAi agents, e.g., double stranded RNAi agents, able to inhibit Angiopoietin-like 3 (also called ANGPTL3, ANGPL3, angiopoietin-like protein 3) gene expression, and compositions that include ANGPTL3 RNAi agents. Also disclosed are methods of use of ANGPTL3 RNAi agents and compositions. The ANGPTL3 RNAi agents disclosed herein may be conjugated to targeting ligands to facilitate the delivery to cells, including to hepatocytes. Pharmaceutical compositions that include one or more ANGPTL3 RNAi agents, optionally with one or more additional therapeutics, are described. Delivery of the ANGPTL3 RNAi agents in vivo provides for inhibition of ANGPTL3 gene expression, and can result in lower triglycerides and/or cholesterol levels in the subject. The RNAi agents can be used in

I887846

TW I887846 B

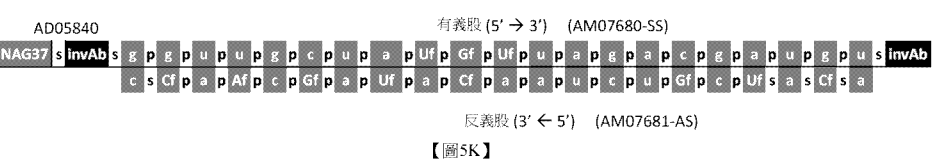
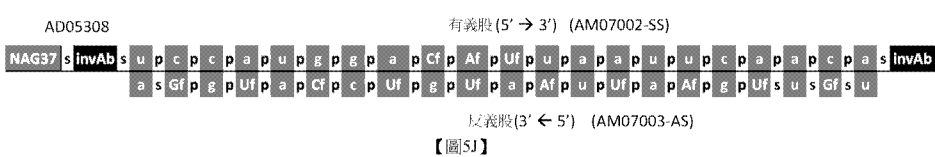
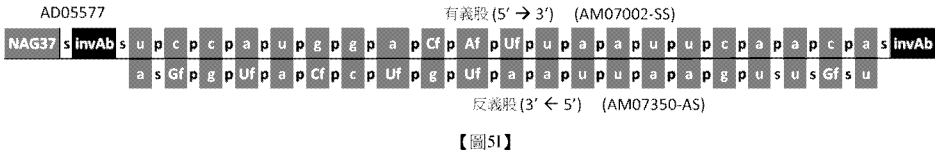
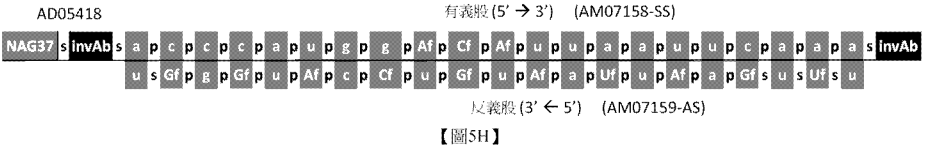
methods of treatment of ANGPTL3-related diseases and disorders, including cardiometabolic diseases such as hypertriglyceridemia and hyperlipidemia.

指定代表圖：



I887846

TW I887846 B





I887846

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於抑制類血管生成素蛋白-3 (ANGPTL3)表現的RNAi藥劑及組合物及使用方法

【英文發明名稱】

RNAi AGENTS AND COMPOSITIONS FOR INHIBITING
EXPRESSION OF ANGIOPOIETIN-LIKE 3 (ANGPTL3), AND
METHODS OF USE

【中文】

本發明係關於能夠抑制類血管生成素蛋白-3 (Angiopoietin-like 3，亦稱為ANGPTL3、ANGPL3、類血管生成素蛋白-3 (angiopoietin-like protein 3))基因表現之RNAi藥劑，例如雙股RNAi藥劑，及包括ANGPTL3 RNAi藥劑之組合物。亦揭示ANGPTL3 RNAi藥劑及組合物之使用方法。本文中所揭示之該等ANGPTL3 RNAi藥劑可與靶向配位體結合以促進向細胞的遞送，包括向肝細胞的遞送。本發明描述包括一或多種ANGPTL3 RNAi藥劑的醫藥組合物，該等醫藥組合物視情況含有一或多種額外治療劑。該等ANGPTL3 RNAi藥劑之活體內遞送提供對ANGPTL3基因表現之抑制，且能夠引起受試者中三酸甘油酯及/或膽固醇含量降低。該等RNAi藥劑可用於ANGPTL3相關疾病及病症之治療方法中，該等疾病及病症包括心血管代謝疾病，諸如高三酸甘油脂血症及高脂血症。

【英文】

The present disclosure relates to RNAi agents, e.g., double stranded RNAi agents, able to inhibit Angiopoietin-like 3 (also called ANGPTL3,

ANGPL3, angiotensin-like protein 3) gene expression, and compositions that include ANGPTL3 RNAi agents. Also disclosed are methods of use of ANGPTL3 RNAi agents and compositions. The ANGPTL3 RNAi agents disclosed herein may be conjugated to targeting ligands to facilitate the delivery to cells, including to hepatocytes. Pharmaceutical compositions that include one or more ANGPTL3 RNAi agents, optionally with one or more additional therapeutics, are described. Delivery of the ANGPTL3 RNAi agents *in vivo* provides for inhibition of ANGPTL3 gene expression, and can result in lower triglycerides and/or cholesterol levels in the subject. The RNAi agents can be used in methods of treatment of ANGPTL3-related diseases and disorders, including cardiometabolic diseases such as hypertriglyceridemia and hyperlipidemia.

【指定代表圖】

圖5A-5K

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於抑制類血管生成素蛋白-3 (ANGPTL3)表現的RNAi藥劑及組合物及使用方法

【英文發明名稱】

RNAi AGENTS AND COMPOSITIONS FOR INHIBITING
EXPRESSION OF ANGIOPOIETIN-LIKE 3 (ANGPTL3), AND
METHODS OF USE

【技術領域】

【0001】 本發明係關於用於抑制類血管生成素蛋白-3基因表現之RNA干擾(RNAi)藥劑(例如雙股RNAi藥劑)、包括類血管生成素蛋白-3 RNAi藥劑之組合物以及其使用方法。

【先前技術】

【0002】 類血管生成素蛋白-3 (Angiopoietin-like 3, 亦稱為ANGPTL3、ANGPL3、ANG3或類血管生成素蛋白-3 (angiopoietin-like protein 3))為一種由人類類血管生成素蛋白-3基因編碼之血管生成素蛋白, 據報導, 該基因參與調節脂質代謝。ANGPTL3為460個胺基酸的多肽, 其由信號肽、N端捲曲螺旋結構域及C端類血纖維蛋白原(FBN)結構域組成。已知ANGPTL3主要產生於人體內之肝細胞中, 且在合成後分泌到循環中。ANGPTL3充當脂蛋白脂肪酶及內皮脂肪酶之抑制劑, 脂蛋白脂肪酶催化三酸甘油酯之水解, 內皮脂肪酶水解脂蛋白磷脂。此等酶之抑制會引起三酸甘油酯、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)及磷脂之血漿含量增加。此外, ANGPTL3中之功能損失型突變(loss-of-

function mutation)導致家族性低- β -脂蛋白血症，其特徵在於血漿中之三酸甘油酯及低密度脂蛋白(LDL-C)之含量低。在人類中，ANGPTL3中之功能損失亦與降低的動脈粥樣硬化性心血管疾病風險相關。

【0003】 靶向ANGPTL3之有效治療可為心血管代謝疾病之治療(包括防治性治療)提供有益的影響，心血管代謝疾病諸如高三酸甘油血症、肥胖、高脂血症、異常脂質及/或膽固醇代謝、動脈粥樣硬化、第II型糖尿病、心血管疾病、冠狀動脈疾病、非酒精性脂肪變性肝炎、非酒精性脂肪肝病、同型接合及異型接合家族性高膽固醇血症、斯他汀抗性高膽固醇血症(statin resistant hypercholesterolemia)及其他代謝相關病症及疾病。雖然某些以雙股RNA為基礎的化合物已被鑑定為能夠抑制ANGPTL3基因表現(參見例如國際專利申請公開案第WO 2012/177784號、第WO 2016/168286號及第WO 2016/154127號)，但是本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑先前未曾揭示或不曾知曉，且提供對ANGPTL3基因表現之強力、高效及ANGPTL3特異性抑制。

【發明內容】

【0004】 需要能夠選擇性且有效地抑制ANGPTL3基因表現的新穎ANGPTL3特異性RNA干擾(RNAi)藥劑(本文中亦稱為RNAi藥劑、RNAi觸發劑或觸發劑)，例如雙股RNAi藥劑。此外，需要包括新穎ANGPTL3特異性RNAi藥劑的組合物來治療尤其與三酸甘油酯(TG)含量升高相關的疾病。

【0005】 一般而言，本發明之特徵在於ANGPTL3基因特異性RNAi藥劑、包括ANGPTL3 RNAi藥劑之組合物，以及使用本文中所描述之ANGPTL3 RNAi藥劑及包括ANGPTL3 RNAi藥劑之組合物來抑制活體外

及/或活體內ANGPTL3基因表現的方法。本文中所描述之ANGPTL3 RNAi藥劑可選擇性且有效地降低或抑制ANGPTL3基因之表現，且藉此降低受試者(例如人類或動物受試者)之TG含量及/或膽固醇含量。

【0006】 所描述之ANGPTL3 RNAi藥劑可用於用以治療性治療(包括防治性及預防性治療)與TG含量升高及/或膽固醇含量升高相關之症狀及疾病的方法中，該等症狀及疾病包括(但不限於)高三酸甘油酯血症、肥胖、高脂血症、異常脂質及/或膽固醇代謝、動脈粥樣硬化、第II型糖尿病、心血管疾病、冠狀動脈疾病、非酒精性脂肪變性肝炎、非酒精性脂肪肝病、同型接合及異型接合家族性高膽固醇血症、斯他汀抗性高膽固醇血症及其他代謝相關病症及疾病。本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑能夠選擇性降低受試者中之ANGPTL3基因表現，這尤其可以引起TG含量及/或膽固醇含量之降低。本文中所揭示之方法包括：使用此項技術中已知之任何適合方法，諸如皮下注射或靜脈內投藥，向受試者(例如人類或動物受試者)投與一或多種ANGPTL3 RNAi藥劑。

【0007】 在一個態樣中，本發明之特徵在於用於抑制人類ANGPTL3基因表現之RNAi藥劑，其中該RNAi藥劑包括有義股及反義股。

【0008】 本文中亦描述包括能夠抑制ANGPTL3基因表現之RNAi藥劑或由該RNAi藥劑組成的組合物，其中該RNAi藥劑包括有義股及反義股或由有義股及反義股組成，且該組合物進一步包含至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。本文中所描述之包括所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑中之一或多者的組合物能夠選擇性且有效地降低ANGPTL3基因表現。包括一或多種ANGPTL3 RNAi藥劑之組合物可以向受試者(諸如人類或動物受試

者)投與，用於治療(包括防治性治療或抑制)與TG升高、膽固醇升高及/或ANGPTL3表現增強相關的症狀及疾病。

【0009】 本文中所描述之ANGPTL3 RNAi藥劑包括有義股(亦稱為隨從股)及反義股(亦稱為引導股)。有義股及反義股彼此可以部分互補、實質上互補或全部互補。本文中所描述之RNAi藥劑有義股及反義股之長度各自可為16至30個核苷酸的長度。在一些實施例中，有義股及反義股之長度獨立地為17至26個核苷酸。有義股及反義股可為相同長度或不同長度。在一些實施例中，有義股及反義股之長度獨立地為21至26個核苷酸。在一些實施例中，有義股及反義股之長度獨立地為21至24個核苷酸。在一些實施例中，有義股及反義股之長度均為21個核苷酸。在一些實施例中，有義股及/或反義股之長度獨立地為16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30個核苷酸。本文中所描述之RNAi藥劑在遞送至表現ANGPTL3之細胞之後，抑制一或多個ANGPTL3基因之活體內或活體外表現。

【0010】 本文中所描述之ANGPTL3 RNAi藥劑之有義股包括至少16個連續核苷酸，其與ANGPTL3 mRNA中相同數目核苷酸的核心伸長序列(core stretch sequence) (在本文中亦稱為「核心伸長段」或「核心序列」)具有至少85%一致性。在一些實施例中，此有義股核心伸長段之長度為16、17、18、19、20、21、22或23個核苷酸。在一些實施例中，此有義股核心伸長段之長度為17個核苷酸。在一些實施例中，此有義股核心伸長段之長度為19個核苷酸。

【0011】 本文中所描述之ANGPTL3 RNAi藥劑之反義股包括至少16個連續核苷酸，其與ANGPTL3 mRNA中相同數目核苷酸的核心伸長段

及相應有義股中相同數目核苷酸的核心伸長段具有至少85%互補性。在一些實施例中，此反義股核心伸長段之長度為16、17、18、19、20、21、22或23個核苷酸。在一些實施例中，此反義股核心伸長段之長度為19個核苷酸。在一些實施例中，此反義股核心伸長段之長度為17個核苷酸。

【0012】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑靶向具有表1所揭示之序列中之任一者的序列的ANGPTL3基因部分。

【0013】 可包括於本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑中的ANGPTL3 RNAi藥劑有義股及反義股之實例提供於表3及表4中。ANGPTL3 RNAi藥劑雙螺旋體之實例提供於表5中。由本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑之有義股及反義股組成或包括在該等有義股及反義股中的19個核苷酸的核心伸長序列之實例提供於表2中。

【0014】 在另一態樣中，本發明之特徵在於用於將ANGPTL3 RNAi藥劑活體內遞送至受試者(諸如哺乳動物)中之肝臟細胞的方法。本文中亦描述在該等方法中使用之組合物。一或多種ANGPTL3 RNAi藥劑可以使用此項技術中已知之任何寡核苷酸遞送技術遞送至目標細胞或組織。核酸遞送方法包括(但不限於)：藉由囊封於脂質體中；藉由離子導入療法(iontophoresis)；或藉由併入其他媒劑中，其他媒劑諸如水凝膠、環糊精、生物可降解奈米膠囊及生物黏附微球、蛋白質載體或Dynamic Polyconjugates™ (DPC) (參見例如WO 2000/053722、WO 2008/0022309、WO 2011/104169及WO 2012/083185，其各自以引用之方式併入本文中)。

【0015】 在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑藉由將該RNAi藥劑共價連接或結合至諸如脫唾液酸糖蛋白受體配位體(亦即，包括對脫唾

液酸糖蛋白受體具有親和力之化合物的配位體)之靶向基團而遞送至目標細胞或組織。在一些實施例中，脫唾液酸糖蛋白受體配位體包括、由以下組成或基本上由以下組成：半乳糖或半乳糖衍生物簇。在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑連接至包含半乳糖衍生物N-乙醯基-半乳糖胺的靶向配位體。在一些實施例中，半乳糖衍生物簇包括N-乙醯基-半乳糖胺三聚體或N-乙醯基-半乳糖胺四聚體。在一些實施例中，半乳糖衍生物簇為N-乙醯基-半乳糖胺三聚體或N-乙醯基-半乳糖胺四聚體。在一些實施例中，與包括N-乙醯基-半乳糖胺之靶向配位體結合的ANGPTL3 RNAi藥劑係由肝臟細胞(liver cell)且特別是肝細胞(hepatocyte)經由受體介導之內飲作用或藉由其他手段而被選擇性內化。適用於遞送RNAi藥劑之靶向基團之實例揭示於例如國際專利申請公開案第WO 2018/044350號及第WO 2017/156012號中，該等國際專利申請公開案以全文引用的方式併入本文中。

【0016】 靶向基團可連接至ANGPTL3 RNAi藥劑之有義股或反義股的3'端或5'端。在一些實施例中，靶向基團連接至有義股之3'端或5'端。在一些實施例中，靶向基團連接至有義股之5'端。在一些實施例中，靶向基團內部連接至RNAi藥劑之有義股及/或反義股上的核苷酸。在一些實施例中，靶向基團經由連接子連接至RNAi藥劑。

【0017】 含或不含連接子之靶向基團可連接至表2、表3及表4中所揭示之有義股及/或反義股中之任一者的5'端或3'端。含或不含靶向基團之連接子可附接至表2、表3及表4中所揭示之有義股及/或反義股中之任一者的5'端或3'端。

【0018】 在一些實施例中，本文中描述包括一或多種ANGPTL3

RNAi藥劑之組合物，該等RNAi藥劑具有表5中所揭示之雙螺旋結構。

【0019】 在另一態樣中，本文中描述包括視情況與一或多種額外(亦即，第二、第三等)治療劑組合的一或多種所描述之ANGPTL3 RNAi藥劑的醫藥組合物。在一些實施例中，包括視情況與一或多種額外(亦即，第二、第三等)治療劑組合的一或多種所描述之ANGPTL3 RNAi藥劑的醫藥組合物可以在醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑中調配。在一些實施例中，可以向諸如哺乳動物之受試者投與此等組合物。在一些實施例中，哺乳動物為人類。

【0020】 在一些實施例中，本文中描述包括具有不同核苷酸序列之至少兩種ANGPTL3 RNAi藥劑之組合或混合物的組合物。在一些實施例中，兩種或更多種不同的ANGPTL3 RNAi藥劑各自分別地且獨立地連接至靶向基團。在一些實施例中，兩種或更多種不同的ANGPTL3 RNAi藥劑各自連接至包括靶向配位體或由靶向配位體組成的靶向基團，該等靶向配位體包括一或多個靶向脫唾液酸糖蛋白受體的部分。在一些實施例中，兩種或更多種不同的ANGPTL3 RNAi藥劑各自連接至包括靶向配位體或由靶向配位體組成的靶向基團，該等靶向配位體包括一或多種半乳糖衍生物。在一些實施例中，兩種或更多種不同的ANGPTL3 RNAi藥劑各自連接至包括靶向配位體或由靶向配位體組成的靶向基團，該等靶向配位體包括一或多種N-乙醯基-半乳糖胺。

【0021】 在另一態樣中，本發明之特徵在於用於抑制ANGPTL3基因表現的方法，其中該等方法包括向受試者或受試者之細胞投與一定量的能夠抑制ANGPTL3基因表現之ANGPTL3 RNAi藥劑，其中該ANGPTL3 RNAi藥劑包含有義股及反義股，且其中該反義股包括表2或表3中之反義

股核苷酸序列中之任一者的序列。在一些實施例中，本文中揭示抑制ANGPTL3基因表現之方法，其中該等方法包括向受試者或細胞投與一定量的能夠抑制ANGPTL3基因表現之ANGPTL3 RNAi藥劑，其中該ANGPTL3 RNAi藥劑包含有義股及反義股，且其中該有義股包括表2或表4中之有義股核苷酸序列中之任一者的序列。本文中亦描述在該等方法中使用之組合物。

【0022】 在另一態樣中，本發明之特徵在於治療(包括預防性或防治性治療)由TG含量升高及/或膽固醇含量升高引起之疾病或症狀的方法，其中該等方法包括向有需要之受試者投與ANGPTL3 RNAi藥劑，該RNAi藥劑具有反義股，該反義股包括表2或表3中之序列中之任一者的序列。在一些實施例中，本文中描述治療(包括預防性治療)由TG含量升高及/或膽固醇含量升高引起之疾病或症狀的方法，其中該等方法包括向有需要之受試者投與ANGPTL3 RNAi藥劑，該RNAi藥劑具有有義股，該有義股包含表2或表4中之序列中之任一者的序列。本文中亦描述在該等方法中使用之組合物。

【0023】 亦描述治療具有至少部分地由ANGPTL3基因表現介導之病理狀態(諸如病狀或疾病)或有發展出該病理狀態之風險的人類受試者的方法，該等方法包含以下步驟：向受試者投與治療有效量之ANGPTL3 RNAi藥劑及/或含有ANGPTL3 RNAi藥劑之組合物。用ANGPTL3 RNAi藥劑及/或含有ANGPTL3 RNAi藥劑之組合物治療受試者之方法可以視情況與投與一或多種額外(亦即，第二、第三等)治療劑或治療的一或多個步驟組合。額外治療劑可為另一ANGPTL3 RNAi藥劑(例如，靶向ANGPTL3基因內之不同序列的ANGPTL3 RNAi藥劑)。額外治療劑亦可

為小分子藥物、抗體、抗體片段及/或適體。在一些實施例中，一或多種額外治療劑為士他汀，諸如阿托伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、羅素他汀(rosuvastatin)或辛伐他汀(simvastatin)。

【0024】 在一些實施例中，所描述之ANGPTL3 RNAi藥劑視情況與一或多種額外治療劑組合。ANGPTL3 RNAi藥劑及額外治療劑可以單一組合物形式投與或其可以分開投與。在一些實施例中，一或多種額外治療劑採用各別劑型與RNAi藥劑分開投與(例如，ANGPTL3 RNAi藥劑係藉由皮下注射投與，而治療方法給藥方案中所涉及的額外治療劑係口服)。在一些實施例中，所描述之ANGPTL3 RNAi藥劑係經由皮下注射向有需要之受試者投與，且一或多種視情況選用之額外治療劑係口服，兩者一起提供針對與TG及/或膽固醇含量升高相關之疾病及病狀的治療方案。在一些實施例中，所描述之ANGPTL3 RNAi藥劑係經由皮下注射向有需要之受試者投與，且一或多種視情況選用之額外治療劑係經由另一皮下注射來投與。在一些實施例中，將ANGPTL3 RNAi藥劑及一或多種額外治療劑組合成單一劑型(例如，調配成用於皮下注射之單一組合物的「混合物」)。含或不含一或多種額外治療劑之ANGPTL3 RNAi藥劑可與一或多種賦形劑組合形成醫藥組合物。

【0025】 在一些實施例中，本文中揭示用於抑制細胞或受試者中之ANGPTL3基因表現的方法，其中該等方法包括向該細胞或受試者投與ANGPTL3 RNAi藥劑，該RNAi藥劑具有有義股及反義股，該有義股包含表4中之序列中之任一者的序列，該反義股包含表3中之序列中之任一者的序列。

【0026】 在一些實施例中，描述用於將ANGPTL3 RNAi藥劑活體內遞送至肝臟細胞、特別是肝細胞的組合物，該等組合物包含：與靶向基團結合之ANGPTL3 RNAi藥劑。在一些實施例中，靶向基團為脫唾液酸糖蛋白受體配位體。

【0027】 在一些實施例中，本文中揭示用於抑制細胞中之ANGPTL3基因表現的方法，該等方法包含投與一或多種ANGPTL3 RNAi藥劑，該等RNAi藥劑具有表5中所闡述之雙螺旋體的雙螺旋結構。

【0028】 在一些實施例中，本文中揭示治療(包括防治性或預防性治療)由TG含量升高及/或膽固醇含量升高引起之疾病、病症或症狀的方法，其中該等方法包括向有需要之受試者投與治療有效量之ANGPTL3 RNAi藥劑，該RNAi藥劑包括反義股，該反義股與具有表1中之序列的ANGPTL3 mRNA部分至少部分互補。在一些實施例中，本文中揭示治療(包括防治性或預防性治療)由TG含量升高及/或膽固醇含量升高引起之疾病或症狀的方法，其中該等方法包括向有需要之受試者投與治療有效量之ANGPTL3 RNAi藥劑，該RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股包含表2或表3中之序列中之任一者的序列，該有義股包含表2或表4中之序列中之任一者，該有義股與該反義股至少部分互補。在一些實施例中，本文中揭示治療(包括防治性或預防性治療)由TG含量升高及/或膽固醇含量升高引起之疾病或症狀的方法，其中該等方法包括向有需要之受試者投與治療有效量之ANGPTL3 RNAi藥劑，該RNAi藥劑包括有義股及反義股，該有義股包含表2或表4中之序列中之任一者，該反義股包含表2或表3中之序列中之任一者的序列，該反義股與該有義股至少部分互補。

【0029】 在一些實施例中，本文中揭示用於抑制細胞中之

ANGPTL3基因表現的方法，其中該等方法包括向細胞投與ANGPTL3 RNAi藥劑，該RNAi藥劑包括反義股，該反義股與具有表1中之序列的ANGPTL3 mRNA部分至少部分互補。在一些實施例中，本文中揭示抑制細胞中之ANGPTL3基因表現的方法，其中該等方法包括向細胞投與ANGPTL3 RNAi藥劑，該RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股包含表2或表3中之序列中之任一者的序列，該有義股包含表2或表4中之序列中之任一者，該有義股與該反義股至少部分互補。在一些實施例中，本文中揭示抑制細胞中之ANGPTL3基因表現的方法，其中該等方法包括投與ANGPTL3 RNAi藥劑，該RNAi藥劑包括有義股及反義股，該有義股包含表2或表4中之序列中之任一者，該反義股包含表2或表3中之序列中之任一者的序列，該反義股與該有義股至少部分互補。

【0030】 在一些實施例中，本文中揭示用於抑制細胞中之ANGPTL3基因表現的方法，其中該等方法包括投與包含ANGPTL3 RNAi藥劑之組合物，該RNAi藥劑具有表5中所闡述之雙螺旋體的雙螺旋結構。

【0031】 在一些實施例中，本文中揭示用於將ANGPTL3 RNAi藥劑活體內遞送至肝臟細胞的組合物，該組合物包括與靶向基團結合或連接之ANGPTL3 RNAi藥劑。在一些實施例中，靶向基團為脫唾液酸糖蛋白受體配位體。在一些實施例中，描述用於將ANGPTL3 RNAi藥劑活體內遞送至肝臟細胞的組合物，該組合物包括與N-乙醯基-半乳糖胺靶向配位體連接之ANGPTL3 RNAi藥劑。

【0032】 本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑係設計成靶向ANGPTL3基因(SEQ ID NO: 1)上之特定位置。如本文中所定義，將反義股序列設計成當與ANGPTL3基因鹼基配對時，當反義股之5'端核鹼基與

該基因上在給定位置下游(朝向3'端) 19個核苷酸處的位置對準時，在該基因上之該給定位置靶向該基因。舉例而言，如本文中表1及表2中所說明，設計成在位置304處靶向ANGPTL3基因之反義股序列需要在與該基因鹼基配對時，該反義股之5'端核鹼基與ANGPTL3基因之位置322對準。

【0033】 如本文中所提供的ANGPTL3 RNAi藥劑不需要反義股之位置1 (5' → 3')處的核鹼基與該基因互補，其限制條件為該反義股與該基因在至少16個連續核苷酸之核心伸長序列內存在至少85%互補性(例如，至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%互補性)。例如，對於本文中所揭示之設計成靶向ANGPTL3基因之位置304的ANGPTL3 RNAi藥劑，ANGPTL3 RNAi藥劑之反義股之5'端核鹼基必須與該基因之位置322對準；然而，反義股之5'端核鹼基可以與ANGPTL3基因之位置322互補，但不是必須如此，其限制條件為該反義股及該基因在至少16個連續核苷酸之核心伸長序列內存在至少85%互補性(例如，至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%互補性)。如尤其藉由本文中所揭示之各種實例所示，ANGPTL3 RNAi藥劑之反義股對該基因之結合的特定位點(例如，不管該ANGPTL3 RNAi藥劑係設計成在位置304處、在位置921處、在位置922處還是在一些其他位置處靶向ANGPTL3基因)對於藉由ANGPTL3 RNAi藥劑達成之抑制程度很重要。

【0034】 ANGPTL3 RNAi藥劑之使用提供了用於治療性(包括防治性)治療與TG及/或膽固醇含量升高及/或ANGPTL3表現增強或升高相關之疾病/病症的方法。所描述之ANGPTL3 RNAi藥劑介導RNA干擾來抑制產

生ANGPTL3所需要的一或多個基因之表現。ANGPTL3 RNAi藥劑亦可用於治療或預防各種疾病或病症，包括高三酸甘油脂血症、肥胖、高脂血症、異常脂質及/或膽固醇代謝、動脈粥樣硬化、糖尿病、心血管疾病、冠狀動脈疾病及其他代謝相關病症及疾病。此外，描述用於將ANGPTL3 RNAi藥劑活體內遞送至肝臟細胞的組合物。

【0035】 包括一或多種ANGPTL3 RNAi藥劑之醫藥組合物可以多種方式投與，投藥方式視期望局部治療還是全身性治療而定。投藥可為(但不限於)靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內、真皮下(例如經由植入裝置)及實質內投藥。在一些實施例中，藉由皮下注射投與本文中所描述之醫藥組合物。

【0036】 在一些實施例中，本文中揭示用於將ANGPTL3 RNAi藥劑活體內遞送至肝臟細胞的組合物，其中該組合物包括與靶向基團結合或連接之ANGPTL3 RNAi藥劑。在一些實施例中，靶向基團為脫唾液酸糖蛋白受體配位體。在一些實施例中，描述用於將ANGPTL3 RNAi藥劑活體內遞送至肝臟細胞的組合物，其中該組合物包括與靶向配位體連接之ANGPTL3 RNAi藥劑，該靶向配位體包括N-乙醯基-半乳糖胺。

【0037】 在一些實施例中，本文中所描述之ANGPTL3 RNAi藥劑可以包括一或多個具有以下結構之靶向基團：(NAG25)、(NAG25)s、(NAG26)、(NAG26)s、(NAG27)、(NAG27)s、(NAG28)、(NAG28)s、(NAG29)、(NAG29)s、(NAG30)、(NAG30)s、(NAG31)、(NAG31)s、(NAG32)、(NAG32)s、(NAG33)、(NAG33)s、(NAG34)、(NAG34)s、(NAG35)、(NAG35)s、(NAG36)、(NAG36)s、(NAG37)、(NAG37)s、(NAG38)、(NAG38)s、(NAG39)、(NAG39)s，各自如本文表6中所定

義。

【0038】 在一些實施例中，本文中所描述之ANGPTL3 RNAi藥劑在有義股之5'端包括一個具有以下結構之靶向基團：(NAG25)、(NAG25)s、(NAG26)、(NAG26)s、(NAG27)、(NAG27)s、(NAG28)、(NAG28)s、(NAG29)、(NAG29)s、(NAG30)、(NAG30)s、(NAG31)、(NAG31)s、(NAG32)、(NAG32)s、(NAG33)、(NAG33)s、(NAG34)、(NAG34)s、(NAG35)、(NAG35)s、(NAG36)、(NAG36)s、(NAG37)、(NAG37)s、(NAG38)、(NAG38)s、(NAG39)、(NAG39)s，各自如本文表6中所定義。

【0039】 所描述之ANGPTL3 RNAi藥劑及/或包括ANGPTL3 RNAi藥劑之組合物可以用於治療性治療由TG及/或膽固醇含量升高引起之疾病或病狀的方法中。該等方法包括向受試者、例如人類或動物受試者投與如本文中所描述之ANGPTL3 RNAi藥劑。

【0040】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由某個核鹼基序列組成、基本上由該核鹼基序列組成或包含該核鹼基序列，該核鹼基序列與核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUC AAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3)相差0或1個核鹼基。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由某一核苷酸序列組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，該核苷酸序列與核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUC AAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3)相差不超過1個核苷酸，其中所有或實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由某一

核鹼基序列組成、基本上由該核鹼基序列組成或包含該核鹼基序列，該核鹼基序列與核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3)相差0或1個核鹼基，其中SEQ ID NO:3位於反義股之位置1-21 (5' → 3')處。

【0041】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由經修飾之核苷酸序列組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，該經修飾之核苷酸序列與核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2)相差不超過1個核苷酸，其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵，且其中有義股與反義股至少實質上互補。如一般熟習此項技術者將清楚理解，包含如本文中所揭示之經修飾之核苷酸序列中所示的硫代磷酸酯鍵來替代寡核苷酸中通常所存在的磷酸二酯鍵(參見例如圖5A至圖5K，該等圖示出了所有的核苷間鍵)。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2)組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵，且其中有義股與反義股至少實質上互補。

【0042】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由經修飾之核苷酸序列組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，該經修飾之核苷酸序列與核

核苷酸序列(5' → 3') usAfscUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc (SEQ ID NO:4)相差不超過1個核苷酸，其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵，且其中有義股與反義股至少實質上互補。如一般熟習此項技術者將清楚理解，包含如本文中所揭示之經修飾之核苷酸序列中所示的硫代磷酸酯鍵來替代寡核苷酸中通常所存在的磷酸二酯鍵(參見例如圖5A至圖5K，該等圖示出了所有的核苷間鍵)。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由核苷酸序列(5' → 3') usAfscUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc (SEQ ID NO:4)組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵，且其中有義股與反義股至少實質上互補。

【0043】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由某個核鹼基序列組成、基本上由該核鹼基序列組成或包含該核鹼基序列，該核鹼基序列與核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (SEQ ID NO:6)相差0或1個核鹼基。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由某個核苷酸序列組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，該核苷酸序列與核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (SEQ ID NO:6)相差不超過1個核苷酸，其中所有或實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由某一

核鹼基序列組成、基本上由該核鹼基序列組成或包含該核鹼基序列，該核鹼基序列與核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (SEQ ID NO:6)相差0或1個核鹼基，其中SEQ ID NO:5位於反義股之位置1-21 (5' → 3')處。

【0044】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由經修飾之核苷酸序列組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，該經修飾之核苷酸序列與核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu (SEQ ID NO:5)相差不超過1個核苷酸，其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵，且其中有義股與反義股至少實質上互補。如一般熟習此項技術者將清楚理解，包含如本文中所揭示之經修飾之核苷酸序列中所示的硫代磷酸酯鍵來替代寡核苷酸中通常所存在的磷酸二酯鍵(參見例如圖5A至圖5K，該等圖示出了所有的核苷間鍵)。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu (SEQ ID NO:5)組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵，且其中有義股與反義股至少實質上互補。

【0045】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由某個核鹼基序列組成、基本上由該核鹼基序列組成或包含該核鹼基序列，該核鹼基序列與核苷酸序列(5' → 3')

UUUGAAUUA AUGUCCAUGGGC (SEQ ID NO:8)相差0或1個核鹼基。

在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由某個核苷酸序列組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，該核苷酸序列與核苷酸序列(5' → 3') UUUGAAUUA AUGUCCAUGGGC (SEQ ID NO:8)相差不超過1個核苷酸，其中所有或實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由某一核鹼基序列組成、基本上由該核鹼基序列組成或包含該核鹼基序列，該核鹼基序列與核苷酸序列(5' → 3') UUUGAAUUA AUGUCCAUGGGC (SEQ ID NO:8)相差0或1個核鹼基，其中SEQ ID NO:8位於反義股之位置1-21 (5' → 3')處。

【0046】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由經修飾之核苷酸序列組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，該經修飾之核苷酸序列與核苷酸序列(5' → 3') usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc (SEQ ID NO:7)相差不超過1個核苷酸，其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵，且其中有義股與反義股至少實質上互補。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由核苷酸序列(5' → 3') usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc (SEQ ID NO:7)組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺

苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵，且其中有義股與反義股至少實質上互補。

【0047】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由某個核鹼基序列組成、基本上由該核鹼基序列組成或包含該核鹼基序列，該核鹼基序列與核苷酸序列(5' → 3') UUUGAAUUA AUGUCCAUGGGU (SEQ ID NO:10)相差0或1個核鹼基。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由某個核苷酸序列組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，該核苷酸序列與核苷酸序列(5' → 3') UUUGAAUUA AUGUCCAUGGGU (SEQ ID NO:10)相差不超過1個核苷酸，其中所有或實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由某一核鹼基序列組成、基本上由該核鹼基序列組成或包含該核鹼基序列，該核鹼基序列與核苷酸序列(5' → 3') UUUGAAUUA AUGUCCAUGGGU (SEQ ID NO:10)相差0或1個核鹼基，其中SEQ ID NO:10位於反義股之位置1-21 (5' → 3')處。

【0048】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由經修飾之核苷酸序列組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，該經修飾之核苷酸序列與核苷酸序列(5' → 3') usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu (SEQ ID NO:9)相差不超過1個核苷酸，其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵，且其中有義股與反義股至少

實質上互補。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由核苷酸序列(5' → 3') usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu (SEQ ID NO:9)組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵，且其中有義股與反義股至少實質上互補。

【0049】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由某個核鹼基序列組成、基本上由該核鹼基序列組成或包含該核鹼基序列，該核鹼基序列與核苷酸序列(5' → 3') UGUUGAAUUA AUGUCCAUGGA (SEQ ID NO:12)相差0或1個核鹼基。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由某個核苷酸序列組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，該核苷酸序列與核苷酸序列(5' → 3') UGUUGAAUUA AUGUCCAUGGA (SEQ ID NO:12)相差不超過1個核苷酸，其中所有或實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由某一核鹼基序列組成、基本上由該核鹼基序列組成或包含該核鹼基序列，該核鹼基序列與核苷酸序列(5' → 3') UGUUGAAUUA AUGUCCAUGGA (SEQ ID NO:12)相差0或1個核鹼基，其中SEQ ID NO:12位於反義股之位置1-21 (5' → 3')處。

【0050】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由經修飾之核苷酸序列組成、基本上由該經修飾之核

核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，該經修飾之核苷酸序列與核苷酸序列(5' → 3') usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:11) 相差不超過1個核苷酸，其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵，且其中有義股與反義股至少實質上互補。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由核苷酸序列(5' → 3') usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:11)組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵，且其中有義股與反義股至少實質上互補。

【0051】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由經修飾之核苷酸序列組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，該經修飾之核苷酸序列與核苷酸序列(5' → 3') usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:13)相差不超過1個核苷酸，其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵，且其中有義股與反義股至少實質上互補。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由核苷酸序列(5' → 3') usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:13)組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，其中a、c、g及u分別表示2'-

O-甲基腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵，且其中有義股與反義股至少實質上互補。

【0052】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由某個核鹼基序列組成、基本上由該核鹼基序列組成或包含該核鹼基序列，該核鹼基序列與核苷酸序列(5' → 3') ACAUCGUCUAACAUAAGCAACC (SEQ ID NO:15)相差0或1個核鹼基。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由某個核苷酸序列組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，該核苷酸序列與核苷酸序列(5' → 3') ACAUCGUCUAACAUAAGCAACC (SEQ ID NO:15)相差不超過1個核苷酸，其中所有或實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由某一核鹼基序列組成、基本上由該核鹼基序列組成或包含該核鹼基序列，該核鹼基序列與核苷酸序列(5' → 3') ACAUCGUCUAACAUAAGCAACC (SEQ ID NO:15)相差0或1個核鹼基，其中SEQ ID NO:14位於反義股之位置1-21 (5' → 3')處。

【0053】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由經修飾之核苷酸序列組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，該經修飾之核苷酸序列與核苷酸序列(5' → 3') asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc (SEQ ID NO:14)相差不超過1個核苷酸，其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞嘧啶

核苷、鳥苷或尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵，且其中有義股與反義股至少實質上互補。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由核苷酸序列(5' → 3') asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc (SEQ ID NO:14)組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵，且其中有義股與反義股至少實質上互補。

【0054】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由某一核鹼基序列組成、基本上由該核鹼基序列組成或包含該核鹼基序列，該核鹼基序列與核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3)相差0或1個核鹼基，該有義股由某一核鹼基序列組成、基本上由該核鹼基序列組成或包含該核鹼基序列，該核鹼基序列與核苷酸序列(5' → 3') GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:17)相差0或1個核鹼基。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由某一核苷酸序列組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，該核苷酸序列與核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3)相差不超過1個核苷酸，其中所有或實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸，該有義股由某一核苷酸序列組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，該核苷酸序列與核苷酸序列(5' → 3') GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:17)相差不超過1個核苷酸，其中所有或實質上所有核苷酸均

為經修飾之核苷酸。

【0055】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由某一核鹼基序列組成、基本上由該核鹼基序列組成或包含該核鹼基序列，該核鹼基序列與核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3)相差0或1個核鹼基，該有義股由某一核鹼基序列組成、基本上由該核鹼基序列組成或包含該核鹼基序列，該核鹼基序列與核苷酸序列(5' → 3') GCUCAACAUA(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:19)相差0或1個核鹼基，其中(A^{2N})表示2-胺基腺嘌呤核苷酸。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由某一核苷酸序列組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，該核苷酸序列與核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3)相差不超過1個核苷酸，其中所有或實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸，該有義股由某一核苷酸序列組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，該核苷酸序列與核苷酸序列(5' → 3') GCUCAACAUA(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:19)相差不超過1個核苷酸，其中(A^{2N})表示2-胺基腺嘌呤核苷酸，且其中所有或實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸。

【0056】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由某一核鹼基序列組成、基本上由該核鹼基序列組成或包含該核鹼基序列，該核鹼基序列與核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3)相差0或1個核鹼基，該有義股由某一核鹼基序列組成、基本上由該核鹼基序列組成或包含該核

鹼基序列，該核鹼基序列與核苷酸序列(5' → 3') GCUCAAC(A^{2N})U(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:21)相差0或1個核鹼基，其中(A^{2N})表示2-胺基腺嘌呤核苷酸。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由某一核苷酸序列組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，該核苷酸序列與核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3)相差不超過1個核苷酸，其中所有或實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸，該有義股由某一核苷酸序列組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，該核苷酸序列與核苷酸序列(5' → 3') GCUCAAC(A^{2N})U(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:21)相差不超過1個核苷酸，其中(A^{2N})表示2-胺基腺嘌呤核苷酸，且其中所有或實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸。

【0057】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由某一核鹼基序列組成、基本上由該核鹼基序列組成或包含該核鹼基序列，該核鹼基序列與核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (SEQ ID NO:6)相差0或1個核鹼基，該有義股由某一核鹼基序列組成、基本上由該核鹼基序列組成或包含該核鹼基序列，該核鹼基序列與核苷酸序列(5' → 3') ACUCAACAUAUUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:24)相差0或1個核鹼基。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由某一核苷酸序列組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，該核苷酸序列與核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (SEQ ID NO:6)相差不超過1個核苷

酸，其中所有或實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸，該有義股由某一核苷酸序列組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，該核苷酸序列與核苷酸序列(5' → 3') ACUCAACAUAUUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:24)相差不超過1個核苷酸，其中所有或實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸。

【0058】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由某一核鹼基序列組成、基本上由該核鹼基序列組成或包含該核鹼基序列，該核鹼基序列與核苷酸序列(5' → 3') UUUGAAUUA AUGUCCAUGGGC (SEQ ID NO:8)相差0或1個核鹼基，該有義股由某一核鹼基序列組成、基本上由該核鹼基序列組成或包含該核鹼基序列，該核鹼基序列與核苷酸序列(5' → 3') GCCCAUGGACA UUA AUUCAA (SEQ ID NO:26)相差0或1個核鹼基。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由某一核苷酸序列組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，該核苷酸序列與核苷酸序列(5' → 3') UUUGAAUUA AUGUCCAUGGGC (SEQ ID NO:8)相差不超過1個核苷酸，其中所有或實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸，該有義股由某一核苷酸序列組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，該核苷酸序列與核苷酸序列(5' → 3') GCCCAUGGACA UUA AUUCAA (SEQ ID NO:26)相差不超過1個核苷酸，其中所有或實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸。

【0059】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由某一核鹼基序列組成、基本上由該核鹼基

序列組成或包含該核鹼基序列，該核鹼基序列與核苷酸序列(5' → 3') UUUGAAUUA AUGUCCAUGGGU (SEQ ID NO:10)相差0或1個核鹼基，該有義股由某一核鹼基序列組成、基本上由該核鹼基序列組成或包含該核鹼基序列，該核鹼基序列與核苷酸序列(5' → 3') ACCCAUGGACA UUA AUUCAA (SEQ ID NO:28)相差0或1個核鹼基。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由某一核苷酸序列組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，該核苷酸序列與核苷酸序列(5' → 3') UUUGAAUUA AUGUCCAUGGGU (SEQ ID NO:10)相差不超過1個核苷酸，其中所有或實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸，該有義股由某一核苷酸序列組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，該核苷酸序列與核苷酸序列(5' → 3') ACCCAUGGACA UUA AUUCAA (SEQ ID NO:28)相差不超過1個核苷酸，其中所有或實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸。

【0060】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由某一核鹼基序列組成、基本上由該核鹼基序列組成或包含該核鹼基序列，該核鹼基序列與核苷酸序列(5' → 3') UGUUGAAUUA AUGUCCAUGGA (SEQ ID NO:12)相差0或1個核鹼基，該有義股由某一核鹼基序列組成、基本上由該核鹼基序列組成或包含該核鹼基序列，該核鹼基序列與核苷酸序列(5' → 3') UCCAUGGACA UUA AUUCAACA (SEQ ID NO:30)相差0或1個核鹼基。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由某一核苷酸序列組成、基本上由該核苷酸序列組成或包

含該核苷酸序列，該核苷酸序列與核苷酸序列(5' → 3') UGUUGAAUUA AUGUCCAUGGA (SEQ ID NO:12)相差不超過1個核苷酸，其中所有或實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸，該有義股由某一核苷酸序列組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，該核苷酸序列與核苷酸序列(5' → 3') UCCAUGGACA UUA AUUCAACA (SEQ ID NO:30)相差不超過1個核苷酸，其中所有或實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸。

【0061】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由某一核鹼基序列組成、基本上由該核鹼基序列組成或包含該核鹼基序列，該核鹼基序列與核苷酸序列(5' → 3') ACAUCGUCUAACA UAGCAACC (SEQ ID NO:15)相差0或1個核鹼基，該有義股由某一核鹼基序列組成、基本上由該核鹼基序列組成或包含該核鹼基序列，該核鹼基序列與核苷酸序列(5' → 3') GGUUGCUAUGU UAGACGAUGU (SEQ ID NO:32)相差0或1個核鹼基。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由某一核苷酸序列組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，該核苷酸序列與核苷酸序列(5' → 3') ACAUCGUCUAACA UAGCAACC (SEQ ID NO:15)相差不超過1個核苷酸，其中所有或實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸，該有義股由某一核苷酸序列組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，該核苷酸序列與核苷酸序列(5' → 3') GGUUGCUAUGU UAGACGAUGU (SEQ ID NO:32)相差不超過1個核苷酸，其中所有或實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸。

【0062】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，該有義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') gcucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:16)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，該有義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') gcucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:16)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，且其中該有義股在核苷酸序列之3'末端及5'端進一步包括反向無鹼基殘基，且該有義股亦包括共價連接至5'末端之靶向配位體，其中該靶向配位體包括N-乙醯基-半乳糖胺。

【0063】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，該有義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') gcucaacaUfa_2NUfuugaucagua (SEQ ID NO:18)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核

核苷酸序列，其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；a₂N表示2'-O-甲基-2-胺基腺苷(參見表6)；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，該有義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') gcucaacaUfa₂Nufuugaucagua (SEQ ID NO:18)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，且其中該有義股在核苷酸序列之3'末端及5'端進一步包括反向無鹼基殘基，且該有義股亦包括共價連接至5'末端之靶向配位體，其中該靶向配位體包括N-乙醯基-半乳糖胺。

【0064】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') usAfscUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc (SEQ ID NO:4)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，該有義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') gcucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:16)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') usAfscUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc (SEQ ID NO:4)組成、基本

上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，該有義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') gcucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:16)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，且其中該有義股在核苷酸序列之3'末端及5'端進一步包括反向無鹼基殘基，且該有義股亦包括共價連接至5'末端之靶向配位體，其中該靶向配位體包括N-乙醯基-半乳糖胺。

【0065】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，該有義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') gcucaaca_2NUfa_2NUfuugaucagua (SEQ ID NO:20)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；a_2N表示2'-O-甲基-2-胺基腺苷(參見表6)；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，該有義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') gcucaaca_2NUfa_2NUfuugaucagua (SEQ ID NO:20)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，且其中該有義股在核苷酸序列之3'末端及5'端進一步包括反向無鹼基殘基，且該有義股亦包括共價連接至5'末端之靶向配位體，其中

該靶向配位體包括N-乙醯基-半乳糖胺。

【0066】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，該有義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') gcUfcAfaCfaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:22)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；a_{2N}表示2'-O-甲基-2-胺基腺苷(參見表6)；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，該有義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') gcUfcAfaCfaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:22)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，且其中該有義股在核苷酸序列之3'末端及5'端進一步包括反向無鹼基殘基，且該有義股亦包括共價連接至5'末端之靶向配位體，其中該靶向配位體包括N-乙醯基-半乳糖胺。

【0067】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu (SEQ ID NO:5)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，該有義股由

經修飾之核苷酸序列(5' → 3') *acucaacaUfAfUfuugaucagua* (SEQ ID NO:23)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') *usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu* (SEQ ID NO:5)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，該有義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') *acucaacaUfAfUfuugaucagua* (SEQ ID NO:23)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，且其中該有義股在核苷酸序列之3'末端及5'端進一步包括反向無鹼基殘基，且該有義股亦包括共價連接至5'末端之靶向配位體，其中該靶向配位體包括N-乙醯基-半乳糖胺。

【0068】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') *usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc* (SEQ ID NO:7)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，該有義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') *gcccauggAfCfAfuuaauucaaa* (SEQ ID NO:25)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由經修飾之核苷酸序列(5' →

3') usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc (SEQ ID NO:7)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，該有義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') gcccauggAfCfAfuuaauucaaa (SEQ ID NO:25)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，且其中該有義股在核苷酸序列之3'末端及5'端進一步包括反向無鹼基殘基，且該有義股亦包括共價連接至5'末端之靶向配位體，其中該靶向配位體包括N-乙醯基-半乳糖胺。

【0069】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu (SEQ ID NO:9)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，該有義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') acccauggAfCfAfuuaauucaaa (SEQ ID NO:27)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu (SEQ ID NO:9)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，該有義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') acccauggAfCfAfuuaauucaaa (SEQ ID NO:27)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，且其中該有義股在核苷酸序列之3'末端及5'端進一步包括反向無鹼基殘基，且該有義股亦包括共價連接至5'末端之靶向配位體，其中該

靶向配位體包括N-乙醯基-半乳糖胺。

【0070】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:11)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，該有義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') uccauggaCfAfUfuaauucaaca (SEQ ID NO:29)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:11)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，該有義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') uccauggaCfAfUfuaauucaaca (SEQ ID NO:29)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，且其中該有義股在核苷酸序列之3'末端及5'端進一步包括反向無鹼基殘基，且該有義股亦包括共價連接至5'末端之靶向配位體，其中該靶向配位體包括N-乙醯基-半乳糖胺。

【0071】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:13)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，該有義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') uccauggaCfAfUfuaauucaaca (SEQ ID

NO:29)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:13)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，該有義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') uccauggaCfAfUfuaauucaaca (SEQ ID NO:29)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，且其中該有義股在核苷酸序列之3'末端及5'端進一步包括反向無鹼基殘基，且該有義股亦包括共價連接至5'末端之靶向配位體，其中該靶向配位體包括N-乙醯基-半乳糖胺。

【0072】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc (SEQ ID NO:14)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，該有義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') gguugcuaUfGfUfuagacgaugu (SEQ ID NO:31)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc (SEQ ID NO:14)組成、基本上

由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，該有義股由經修飾之核苷酸序列(5' → 3') cccuaaaaGfGfGfacaguaauucu (SEQ ID NO:31)組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，且其中該有義股在核苷酸序列之3'末端及5'端進一步包括反向無鹼基殘基，且該有義股亦包括共價連接至5'末端之靶向配位體，其中該靶向配位體包括N-乙醯基-半乳糖胺。

【0073】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由某一核苷酸序列組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，該核苷酸序列與以下核苷酸序列(5' → 3')中之一者相差0或1個核苷酸：

- UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3)；
- UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (SEQ ID NO:6)；
- UUUGAAUUA AUGUCCAUGGGC (SEQ ID NO:8)；
- UUUGAAUUA AUGUCCAUGGGU (SEQ ID NO:10)；
- UGUUGAAUUA AUGUCCAUGGA (SEQ ID NO:12)；或
- ACAUCGUCUAACA UAGCAACC (SEQ ID NO:15)；

其中該ANGPTL3 RNAi藥劑進一步包括與該反義股至少部分互補的有義股；且其中該反義股及該有義股上之所有或實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸。

【0074】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由某一核苷酸序列組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，該核苷酸序列與以下核苷酸序列(5' → 3')中之一者相差0或1個核苷酸：

UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3) ;
UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (SEQ ID NO:6) ;
UUUGAAUUA AUGUCCAUGGGC (SEQ ID NO:8) ;
UUUGAAUUA AUGUCCAUGGGU (SEQ ID NO:10) ;
UGUUGAAUUA AUGUCCAUGGA (SEQ ID NO:12) ; 或
ACAUCGUCUAACA UAGCAACC (SEQ ID NO:15) ;

其中該ANGPTL3 RNAi藥劑進一步包括與該反義股至少部分互補的有義股；其中該反義股及該有義股上之所有或實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸；且其中該有義股在核苷酸序列之3'末端及5'端進一步包括反向無鹼基殘基，且該有義股亦包括共價連接至5'末端之靶向配位體，其中該靶向配位體包括N-乙醯基-半乳糖胺。

【0075】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由某一核苷酸序列組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，該核苷酸序列與以下核苷酸序列(5' → 3')中之一者相差0或1個核苷酸：

UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3) ;
UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (SEQ ID NO:6) ;
UUUGAAUUA AUGUCCAUGGGC (SEQ ID NO:8) ;
UUUGAAUUA AUGUCCAUGGGU (SEQ ID NO:10) ;
UGUUGAAUUA AUGUCCAUGGA (SEQ ID NO:12) ; 或
ACAUCGUCUAACA UAGCAACC (SEQ ID NO:15) ;

其中該ANGPTL3 RNAi藥劑進一步包括與該反義股至少部分互補的有義股；其中該反義股及該有義股上之所有或實質上所有核苷酸均為經修

飾之核苷酸；且其中該有義股在核苷酸序列之3'末端及5'端進一步包括反向無鹼基殘基，且該有義股亦包括共價連接至5'末端之靶向配位體，其中該靶向配位體包括N-乙醯基-半乳糖胺；且其中相應反義股序列位於該反義股之位置1-21處。

【0076】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，其中該反義股及該有義股由某些核苷酸序列組成、基本上由該等核苷酸序列組成或包含該等核苷酸序列，該等核苷酸序列與以下核苷酸序列(5' → 3')對中之一者相差0或1個核苷酸：

UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3)及GCUCAACA
UAUUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:17)；

UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3)及GCUCAA
CAU(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:19)，其中(A^{2N})表示2-胺基腺
嘌呤核苷酸；

UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3)及GCUCAAC
(A^{2N})U(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:21)，其中(A^{2N})表示2-胺基
腺嘌呤核苷酸；

UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (SEQ ID NO:6)及ACUCAAC
AUAUUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:24)；

UUUGAAUUA AUGUCCAUGGGC (SEQ ID NO:8)及GCCCAUGG
ACAUUA AUUCAA (SEQ ID NO:26)；

UUUGAAUUA AUGUCCAUGGGU (SEQ ID NO:10)及ACCCAUG
GACAUUA AUUCAA (SEQ ID NO:28)；

UGUUGAAUUA AUGUCCAUGGA (SEQ ID NO:12)及UCCAUGGA

CAUUA AUUCAACA (SEQ ID NO:30)；或

ACAUCGUCUAACA UAGCAACC (SEQ ID NO:15)及GGUUGCUA
UGUUAGACGAUGU (SEQ ID NO:32)；

其中該反義股及該有義股上之所有或實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸。

【0077】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，其中該反義股及該有義股由某些核苷酸序列組成、基本上由該等核苷酸序列組成或包含該等核苷酸序列，該等核苷酸序列與以下核苷酸序列(5' → 3')對中之一者相差0或1個核苷酸：

UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3)及GCUCAAC
AUAUUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:17)；

UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3)及GCUCAA
CAU(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:19)，其中(A^{2N})表示2-胺基腺
嘌呤核苷酸；

UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3)及GCUCAAC
(A^{2N})U(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:21)，其中(A^{2N})表示2-胺基
腺嘌呤核苷酸；

UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (SEQ ID NO:6)及ACUCAACA
UAUUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:24)；

UUUGAAUUA AUGUCCAUGGGC (SEQ ID NO:8)及GCCCAU
GGACA UUA AUUCAA (SEQ ID NO:26)；

UUUGAAUUA AUGUCCAUGGGU (SEQ ID NO:10)及ACCCAUG
GACA UUA AUUCAA (SEQ ID NO:28)；

UGUUGAAUUA AUGUCCAUGGA (SEQ ID NO:12)及UCCAUGGA
CAUUA AUUCAACA (SEQ ID NO:30)；或

ACAUCGUCUAACA UAGCAACC (SEQ ID NO:15)及GGUUGCUA
UGUUAGACGAUGU (SEQ ID NO:32)；

其中該反義股及該有義股上之所有或實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸；且其中該有義股在核苷酸序列之3'末端及5'端進一步包括反向無鹼基殘基，且該有義股亦包括共價連接至5'末端之靶向配位體，其中該靶向配位體包括N-乙醯基-半乳糖胺。

【0078】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由經修飾之核苷酸序列組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，該經修飾之核苷酸序列與以下核苷酸序列(5' → 3')中之一者相差0或1個核苷酸：

usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2)；

usAfscUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc (SEQ ID NO:4)；

usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu (SEQ ID NO:5)；

usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc (SEQ ID NO:7)；

usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu (SEQ ID NO:9)；

usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:11)；

usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:13)；

asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc (SEQ ID NO:14)；

其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；s表示硫代磷酸酯鍵；且其中該ANGPTL3 RNAi藥劑進一步包括與該反義股

至少部分互補的有義股；且其中該有義股上之所有或實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸。

【0079】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股由經修飾之核苷酸序列組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，該經修飾之核苷酸序列與以下核苷酸序列(5' → 3')中之一者相差0或1個核苷酸：

usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2)；

usAfscUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc (SEQ ID NO:4)；

usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu (SEQ ID NO:5)；

usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc (SEQ ID NO:7)；

usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu (SEQ ID NO:9)；

usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:11)；

usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:13)；

asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc (SEQ ID NO:14)；

其中該ANGPTL3 RNAi藥劑進一步包括與該反義股至少部分互補的有義股；其中該有義股上之所有或實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸；其中該反義股及有義股上之所有或實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸；且其中該有義股在核苷酸序列之3'末端及5'端進一步包括反向無鹼基殘基，且該有義股亦包括共價連接至5'末端之靶向配位體，其中該靶向配位體包括N-乙醯基-半乳糖胺。

【0080】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，其由經修飾之核苷酸序列組成、基本上由該經修飾之核苷酸序列組成或包含該經修飾之核苷酸序列，該經修飾之核苷酸序列與

以下核苷酸序列對(5' → 3')中之一者相差0或1個核苷酸：

usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2)及
gcucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:16)；
usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2)及
gcucaacaUfa_2NUfuugaucagua (SEQ ID NO:18)；
usAfscUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc (SEQ ID NO:4)及
gcucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:16)；
usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2)及
gcucaaca_2NUfa_2NUfuugaucagua (SEQ ID NO:20)；
usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2)及
gcUfcAfaCfaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:22)；
usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu (SEQ ID NO:5)及
acucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:23)；
usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc (SEQ ID NO:7)及
gcccAuggAfCfAfuuaaucaaaa (SEQ ID NO:25)；
usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu (SEQ ID NO:9)及
acccauggAfCfAfuuaaucaaaa (SEQ ID NO:27)；
usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:11)及
uccauggaCfAfUfuuaaucaaca (SEQ ID NO:29)；
usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:13)及
uccauggaCfAfUfuuaaucaaca (SEQ ID NO:29)；或
asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc (SEQ ID NO:14)及
gguugcuaUfGfUfuagacgaugu (SEQ ID NO:31)；

其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；a_2N表示2'-O-甲基-2-胺基腺苷(參見表6)；且s表示硫代磷酸酯鍵。

【0081】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，其由以下核苷酸序列對(5' → 3')中之一者組成、基本上由該核苷酸序列對組成或包含該核苷酸序列對：

- usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2)及gcucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:16)；
- usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2)及gcucaacaUfa_2NUfuugaucagua (SEQ ID NO:18)；
- usAfscUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc (SEQ ID NO:4)及gcucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:16)；
- usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2)及gcucaaca_2NUfa_2NUfuugaucagua (SEQ ID NO:20)；
- usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2)及gcUfcAfaCfaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:22)；
- usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu (SEQ ID NO:5)及acucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:23)；
- usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc (SEQ ID NO:7)及gcccauggAfCfAfuuaauucaaa (SEQ ID NO:25)；
- usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu (SEQ ID NO:9)及acccauggAfCfAfuuaauucaaa (SEQ ID NO:27)；
- usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:11)及

uccauggaCfAfUfuaauucaaca (SEQ ID NO:29) ;
usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:13)及
uccauggaCfAfUfuaauucaaca (SEQ ID NO:29) ; 或
asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc (SEQ ID NO:14)及
gguugcuaUfGfUfuagacgaugu (SEQ ID NO:31) ;

其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞嘧啶核苷、鳥苷或尿苷；a_2N表示2'-O-甲基-2-胺基腺苷(參見表6)；s表示硫代磷酸酯鍵；且其中該有義股在核苷酸序列之3'末端及5'端進一步包括反向無鹼基殘基，且該有義股亦包括共價連接至5'末端之靶向配位體，其中該靶向配位體包括N-乙醯基-半乳糖胺。

【0082】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股包括與選自由以下組成之群的核苷酸序列(5' → 3')相差0或1個核鹼基的核鹼基序列：

UACUGAUCAAAUAUGUUGA (SEQ ID NO:50) ;
UGUUGAAUUA AUGUCCAUG (SEQ ID NO:55) ;
UUUGAAUUA AUGUCCAUGG (SEQ ID NO:60) ; 或
ACAUCGUCUAACA UAGCAA (SEQ ID NO:64) 。

【0083】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股包括與選自由以下組成之群的核苷酸序列(5' → 3')相差0或1個核鹼基的核鹼基序列：

UACUGAUCAAAUAUGUUGA (SEQ ID NO:50) ;
UGUUGAAUUA AUGUCCAUG (SEQ ID NO:55) ;

UUUGAAUUA AUGUCCAUGG (SEQ ID NO:60)；或
ACAUCGUCUAACA UAGCAA (SEQ ID NO:64)；及
其中所有或實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸。

【0084】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，該反義股包括與選自由以下組成之群的核苷酸序列(5' → 3')相差0或1個核鹼基的核鹼基序列：

UACUGAUCAAAUAUGUUGA (SEQ ID NO:50)；
UGUUGAAUUA AUGUCCAUG (SEQ ID NO:55)；
UUUGAAUUA AUGUCCAUGG (SEQ ID NO:60)；或
ACAUCGUCUAACA UAGCAA (SEQ ID NO:64)；及

其中所有或實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸，且其中SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:60或SEQ ID NO:64分別位於反義股之核苷酸位置1-19 (5' → 3')處。

【0085】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股及有義股，其各自包括與選自由以下組成之群的核苷酸序列對(5' → 3')相差0或1個核鹼基的核鹼基序列：

UACUGAUCAAAUAUGUUGA (SEQ ID NO:50)及UCAACAUA
UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:130)；
UACUGAUCAAAUAUGUUGA (SEQ ID NO:50)及UCAACAU
(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:131)，其中(A^{2N})表示2-胺基腺嘌呤核苷酸；

UACUGAUCAAAUAUGUUGA (SEQ ID NO:50)及UCAAC(A^{2N})U
(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:132)，其中(A^{2N})表示2-胺基腺嘌呤

核苷酸；

UGUUGAAUUA AUGUCCAUG (SEQ ID NO:55)及CAUGGACA
UUA AUUCAACA (SEQ ID NO:145)；

UUUGAAUUA AUGUCCAUGG (SEQ ID NO:60)及CCAUGGACA
UUA AUUCAAAA (SEQ ID NO:150)；

ACAUCGUCUAACA UAGCAA (SEQ ID NO:64)及UUGCUAU
GUUAGACGAUGU (SEQ ID NO:154)。

【0086】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑包
括反義股及有義股，其各自包括與選自由以下組成之群的核苷酸序列對
(5' → 3')相差0或1個核鹼基的核鹼基序列：

UACUGAUCAAAUAUGUUGA (SEQ ID NO:50)及UCAACAUA
UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:130)；

UACUGAUCAAAUAUGUUGA (SEQ ID NO:50)及UCAACA
(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:131)，其中(A^{2N})表示2-胺基腺嘌呤
核苷酸；

UACUGAUCAAAUAUGUUGA (SEQ ID NO:50)及UCAAC(A^{2N})U
(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:132)，其中(A^{2N})表示2-胺基腺嘌呤
核苷酸；

UGUUGAAUUA AUGUCCAUG (SEQ ID NO:55)及CAUGGACA
UUA AUUCAACA (SEQ ID NO:145)；

UUUGAAUUA AUGUCCAUGG (SEQ ID NO:60)及CCAUGGACA
UUA AUUCAAAA (SEQ ID NO:150)；

ACAUCGUCUAACA UAGCAA (SEQ ID NO:64)及UUGCUAUG

UUAGACGAUGU (SEQ ID NO:154)；及

其中所有或實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸。

【0087】 在一些實施例中，本文中所描述之包含一或多種 ANGPTL3 RNAi藥劑之組合物可封裝於套組、容器、藥包、分配器、預填藥注射器或小瓶中。在一些實施例中，本文中所描述之組合物係非經腸投與。

【0088】 如本文中所使用之術語「寡核苷酸」及「聚核苷酸」意謂連接的核苷的聚合物，該等核苷各自可獨立地經修飾或未經修飾。

【0089】 如本文中所使用之「RNAi藥劑」(亦稱為「RNAi觸發劑」)意謂含有RNA或類RNA (例如經化學修飾之RNA)寡核苷酸分子之組合物，其能夠以序列特異性方式降低或抑制(例如在適當條件下降低或抑制)目標mRNA之信使RNA (mRNA)轉錄物的轉譯。如本文中所使用之RNAi藥劑可經由RNA干擾機制(亦即，經由與哺乳動物細胞之RNA干擾路徑機制(RNA誘導沉默複合物或RISC)之相互相用誘導RNA干擾)或藉由任何替代性機制或路徑來起作用。儘管咸信RNAi藥劑(如本文中所使用之術語)主要經由RNA干擾機制起作用，但所揭示之RNAi藥劑不受任何特定路徑或作用機制的約束或限制。本文中所揭示之RNAi藥劑包含有義股及反義股，且包括(但不限於)：短(或小)干擾RNA (siRNA)、雙股RNA (dsRNA)、微小RNA (miRNA)、短髮夾RNA (shRNA)及切丁酶受質(dicer substrate)。本文中所描述之RNAi藥劑之反義股與所靶向之mRNA (亦即ANGPTL3 mRNA)至少部分互補。RNAi藥劑可以包括一或多個經修飾之核苷酸及/或一或多個非磷酸二酯鍵。

【0090】 如本文中的提及給定基因之表現時所使用之術語「沉

默」、「降低」、「抑制」、「下調」或「阻斷(knockdown)」意謂當用本文中所述之RNAi藥劑處理細胞、細胞群、組織、器官或受試者時，與尚未進行如此處理之第二細胞、細胞群、組織、器官或受試者相比，該基因之表現降低，如藉由細胞、細胞群、組織、器官或受試者中自該基因轉錄之RNA之含量或自該基因發生轉錄之mRNA轉譯之多肽、蛋白質或蛋白質次單元之含量所量測。

【0091】 如本文中所使用之術語「序列」及「核苷酸序列」意謂使用標準命名法用一系列字母描述的一系列或某種次序的核鹼基或核苷酸。

【0092】 如本文中所使用之「鹼基」、「核苷酸鹼基」或「核鹼基」係作為核苷酸組分之雜環嘧啶或嘌呤化合物，且包括主要嘌呤鹼基腺嘌呤及鳥嘌呤以及主要嘧啶鹼基胞嘧啶、胸腺嘧啶及尿嘧啶。核鹼基可經進一步修飾以包括(但不限於)通用鹼基、疏水性鹼基、混雜鹼基、大小擴展鹼基(size-expanded base)及氟化鹼基。(參見例如Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P.編Wiley-VCH, 2008)。此類經修飾核鹼基(包括含有經修飾核鹼基之胺基磷酸酯(phosphoramidite)化合物)之合成係此項技術中已知的。

【0093】 如本文所使用且除非另外指示，否則術語「互補」在用於相對於第二核鹼基或核苷酸序列(例如RNAi藥劑反義股或單股反義寡核苷酸)描述第一核鹼基或核苷酸序列(例如RNAi藥劑有義股或所靶向之mRNA)時，意謂包括第一核苷酸序列之寡核苷酸或聚核苷酸在某些標準條件下與包括第二核苷酸序列之寡核苷酸或聚核苷酸雜交(在哺乳動物生理條件(或類似的活體外條件)下形成鹼基對氫鍵)並形成雙螺旋體或雙螺旋結構的能力。互補序列包括瓦生-克立克鹼基對(Watson-Crick base

pairs)或非瓦生-克立克鹼基對且包括天然或經修飾之核苷酸或核苷酸模擬物，至少達到滿足以上雜交要求的程度。序列一致性或互補性與修飾無關。例如，出於測定一致性或互補性之目的，如本文中所定義之a及Af與U (或T)互補且與A相同。

【0094】 如本文中所使用之「完全互補」或「全部互補」意謂在核鹼基或核苷酸序列分子之雜交對中，第一寡核苷酸之連續序列中的所有(100%)鹼基將與第二寡核苷酸之連續序列中相同數目的鹼基雜交。連續序列可以包含第一或第二核苷酸序列的全部或一部分。

【0095】 如本文中所使用之「部分互補」意謂在核鹼基或核苷酸序列分子之雜交對中，第一寡核苷酸之連續序列中的至少70%而非所有的鹼基將與第二寡核苷酸之連續序列中相同數目的鹼基雜交。連續序列可以包含第一或第二核苷酸序列的全部或一部分。

【0096】 如本文中所使用之「實質上互補」意謂在核鹼基或核苷酸序列分子之雜交對中，第一寡核苷酸之連續序列中的至少85%而非所有的鹼基將與第二寡核苷酸之連續序列中相同數目的鹼基雜交。連續序列可以包含第一或第二核苷酸序列的全部或一部分。

【0097】 如本文中所使用之術語「互補」、「全部互補」、「部分互補」及「實質上互補」係關於RNAi藥劑之有義股與反義股之間或RNAi藥劑之反義股與ANGPTL3 mRNA之序列之間的核鹼基或核苷酸匹配而使用。

【0098】 如本文中所使用之術語「實質上相同」或「實質上的一致性」如應用於核酸序列時意謂核苷酸序列(或核苷酸序列之一部分)與參考序列相比具有至少約85%或更大的序列一致性，例如至少90%、至少95%

或至少99%的一致性。序列一致性之百分比係藉由在比較窗口內比較兩個最佳對準序列來測定。該百分比計算如下：測定兩個序列中存在相同類型核酸鹼基之位置的數目，得到匹配位置數，將匹配位置數除以比較窗口中之總位置數且將結果乘以100，得到序列一致性百分比。本文中所揭示之發明涵蓋與本文中所揭示者實質上相同的核苷酸序列。

【0099】如本文中所使用之術語「治療(treat)」、「治療(treatment)」及類似術語意謂為了減輕或緩解受試者之疾病之一或多個症狀之發生數目、嚴重程度及/或發生頻率而採取的方法或步驟。如本文中所使用之「治療(treat)」及「治療(treatment)」可以包括受試者之疾病之一或多個症狀之預防性治療、管理、防治性治療及/或抑制，或降低該一或多個症狀之發生次數、嚴重程度及/或發生頻率。

【0100】如本文中所使用之片語「引入至細胞中」在提及RNAi藥劑時意謂將RNAi藥劑功能性遞送至細胞中。片語「功能性遞送」意謂將RNAi藥劑以該RNAi藥劑能夠具有預期生物活性(例如，基因表現之序列特異性抑制)的方式遞送至細胞中。

【0101】除非另外說明，否則如本文中所使用之符號的使用意謂根據本文中所描述之發明範疇，任何基團都可與其連接。

【0102】如本文中所使用之術語「異構體」係指具有相同分子式，但在性質或其原子結合順序或其原子之空間排列方面不同的化合物。在原子空間排列方面不同的異構體稱為「立體異構體」。彼此不為鏡像之立體異構體稱為「非對映異構體」且為不可重疊之鏡像之立體異構體稱為「對映異構體」或有時稱為光學異構體。結合於四個不相同的取代基之碳原子稱為「對掌性中心」。

【0103】如本文中所使用，除非在結構上被特別鑑定為具有特定構形，否則對於存在不對稱中心且因此會產生對映異構體、非對映異構體或其他立體異構配置的每個結構，本文中所揭示之每個結構意欲表示所有此類可能的異構體，包括其光學純及外消旋形式。舉例而言，本文中所揭示之結構意欲涵蓋非對映異構體之混合物以及單一立體異構體。

【0104】如在本文申請專利範圍中所使用，片語「由……組成」不包括申請專利範圍中未說明的任何要素、步驟或成分。當用於本文申請專利範圍中時，片語「基本上由……組成」將申請專利範圍之範疇限制於指定材料或步驟及實質上不影響所主張發明之基礎及新穎特徵的材料或步驟。

【0105】一般熟習此項技術者將容易理解及瞭解，本文中所揭示之化合物及組合物可以視該化合物或組合物所處之環境而定，具有某些呈質子化或去質子化狀態的原子(例如，N、O或S原子)。因此，如本文中所使用，本文中所揭示之結構設想，某些官能基，諸如OH、SH或NH，可經質子化或去質子化。本文中之揭示內容意欲涵蓋所揭示之化合物及組合物，而不管其基於環境(諸如pH)之質子化狀態，如一般熟習此項技術者可容易地理解。

【0106】如本文中所使用之術語「連接」或「結合」意謂藉由共價鍵接合兩個化合物或分子。除非加以陳述，否則如本文中所使用之術語「連接」及「結合」可指第一化合物與第二化合物之間在存在或不存在任何插入原子或原子團的情況下的連接。

【0107】如本文中所使用之術語「包括」在本文中用於意謂片語

「包括(但不限於)」且可與該片語互換使用。除非上下文另外明確說明，否則術語「或」在本文中用於意謂術語「及/或」且可與術語「及/或」互換使用。

【0108】 除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術及科學術語均具有與一般熟習此項技術者通常理解相同之含義。儘管可使用與本文中所描述之方法及材料類似或等效的方法及材料來實踐或測試本發明，但適合方法及材料描述如下。本文中所提及之所有公開案、專利申請案、專利及其他參考文獻均以全文引用的方式併入本文中。在有衝突之情況下，將以本說明書為準，包括定義。另外，該等材料、方法及實例僅為說明性的且並不欲作為限制。

【0109】 本發明之其他目標、特徵、態樣及優勢自以下實施方式、附圖及申請專利範圍將變得顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0110】

圖1A至圖1D. ANGPTL3 RNAi藥劑AD05488之化學結構表示，該RNAi藥劑在有義股之5'末端與具有(NAG37)s之結構(參見表6)的N-乙醯基-半乳糖胺三牙配位體結合，以鈉鹽形式顯示。

圖2A至圖2D. ANGPTL3 RNAi藥劑AD05488之化學結構表示，該RNAi藥劑在有義股之5'末端與具有(NAG37)s之結構(參見表6)的N-乙醯基-半乳糖胺三牙配位體結合，以游離酸形式顯示。

圖3A至圖3D. ANGPTL3 RNAi藥劑AD05775之化學結構表示，該RNAi藥劑在有義股之5'末端與具有(NAG37)s之結構(參見表6)的N-乙醯基-半乳糖胺三牙配位體結合，以鈉鹽形式顯示。

圖4A至圖4D. ANGPTL3 RNAi藥劑AD05775之化學結構表示，該RNAi藥劑在有義股之5'末端與具有(NAG37)s之結構(參見表6)的N-乙醯基-半乳糖胺三牙配位體結合，以游離酸形式顯示。

圖5A. ANGPTL3 RNAi藥劑AD05488之經修飾之有義股及反義股(參見表3至表5)的示意圖，該RNAi藥劑與具有(NAG37)s之結構(參見表6)的N-乙醯基-半乳糖胺三牙配位體結合。圖5A揭示SEQ ID NO: 2及300。

在圖3A至圖3B中使用以下縮寫：a、c、g及u為經2'-O-甲基修飾之核苷酸；Af、Cf、Gf及Uf為經2'-氟修飾之核苷酸；p為磷酸二酯鍵；s為硫代磷酸酯鍵；invAb為反向無鹼基殘基；a_2N為經2'-O-甲基-2-氨基腺苷修飾之核苷酸(參見表6)；且(NAG37)s為具有表6中所描繪之結構的三牙N-乙醯基-半乳糖胺靶向配位體。

圖5B. ANGPTL3 RNAi藥劑AD05775之經修飾之有義股及反義股(參見表3至表5)的示意圖，該RNAi藥劑與具有(NAG37)s之結構(參見表6)的N-乙醯基-半乳糖胺三牙配位體結合。圖5B揭示SEQ ID NO: 2及334。

圖5C. ANGPTL3 RNAi藥劑AD05791之經修飾之有義股及反義股(參見表3至表5)的示意圖，該RNAi藥劑與具有(NAG37)s之結構(參見表6)的N-乙醯基-半乳糖胺三牙配位體結合。圖5C揭示SEQ ID NO: 4及300。

圖5D. ANGPTL3 RNAi藥劑AD05777之經修飾之有義股及反義股(參見表3至表5)的示意圖，該RNAi藥劑與具有(NAG37)s之結構(參見表6)的N-乙醯基-半乳糖胺三牙配位體結合。圖5D揭示SEQ ID NO: 2及336。

圖5E. ANGPTL3 RNAi藥劑AD05743之經修飾之有義股及反義股(參見表3至表5)的示意圖，該RNAi藥劑與具有(NAG37)s之結構(參見表6)的N-乙醯基-半乳糖胺三牙配位體結合。圖5E揭示SEQ ID NO: 2及326。

圖5F. ANGPTL3 RNAi藥劑AD05487之經修飾之有義股及反義股(參見表3至表5)的示意圖，該RNAi藥劑與具有(NAG37)s之結構(參見表6)的N-乙醯基-半乳糖胺三牙配位體結合。圖5F揭示SEQ ID NO: 5及299。

圖5G. ANGPTL3 RNAi藥劑AD05307之經修飾之有義股及反義股(參見表3至表5)的示意圖，該RNAi藥劑與具有(NAG37)s之結構(參見表6)的N-乙醯基-半乳糖胺三牙配位體結合。圖5G揭示SEQ ID NO: 7及278。

圖5H. ANGPTL3 RNAi藥劑AD05418之經修飾之有義股及反義股(參見表3至表5)的示意圖，該RNAi藥劑與具有(NAG37)s之結構(參見表6)的N-乙醯基-半乳糖胺三牙配位體結合。圖5H揭示SEQ ID NO: 9及292。

圖5I. ANGPTL3 RNAi藥劑AD05577之經修飾之有義股及反義股(參見表3至表5)的示意圖，該RNAi藥劑與具有(NAG37)s之結構(參見表6)的N-乙醯基-半乳糖胺三牙配位體結合。圖5I揭示SEQ ID NO: 11及279。

圖5J. ANGPTL3 RNAi藥劑AD05308之經修飾之有義股及反義股(參見表3至表5)的示意圖，該RNAi藥劑與具有(NAG37)s之結構(參見表6)的N-乙醯基-半乳糖胺三牙配位體結合。圖5J揭示SEQ ID NO: 13及279。

圖5K. ANGPTL3 RNAi藥劑AD05840之經修飾之有義股及反義股(參見表3至表5)的示意圖，該RNAi藥劑與具有(NAG37)s之結構(參見表6)的N-乙醯基-半乳糖胺三牙配位體結合。圖5K揭示SEQ ID NO: 15及357。

【實施方式】

【0111】

相關申請案之交叉參考

本申請案主張以下各者之優先權：2018年7月7日申請之美國臨時專

利申請案第62/694,976號、2018年4月2日申請之美國臨時專利申請案第62/651,284號、2017年11月9日申請之美國臨時專利申請案第62/583,919號及2017年9月14日申請之美國臨時專利申請案第62/558,819號，該等美國臨時專利申請案中之每一者之內容以全文引用之方式併入本文中。

【0112】

序列表

本申請案含有序列表，該序列表已以ASCII格式提交且以全文引用的方式併入本文中。ASCII複本之名稱為30658_序列表且大小為111 kb。

【0113】

RNAi藥劑

本文中描述用於抑制ANGPTL3基因表現的RNAi藥劑(本文中稱為ANGPTL3 RNAi藥劑或ANGPTL3 RNAi觸發劑)。各ANGPTL3 RNAi藥劑包含有義股及反義股。有義股及反義股之長度各自可為16至30個核苷酸。有義股及反義股可為相同長度或其可為不同長度。在一些實施例中，有義股及反義股之長度各自獨立地為17至27個核苷酸。在一些實施例中，有義股及反義股之長度各自獨立地為17-21個核苷酸。在一些實施例中，有義股及反義股之長度各自為21-26個核苷酸。在一些實施例中，有義股及反義股之長度各自為21-24個核苷酸。在一些實施例中，有義股之長度為約19個核苷酸，而反義股之長度為約21個核苷酸。在一些實施例中，有義股之長度為約21個核苷酸，而反義股之長度為約23個核苷酸。在一些實施例中，有義股之長度為23個核苷酸且反義股之長度為21個核苷酸。在一些實施例中，有義股及反義股之長度各自均為21個核苷酸。在一些實施例中，RNAi藥劑有義股及反義股之長度各自獨立地為16、17、

18、19、20、21、22、23、24、25、26或27個核苷酸。在一些實施例中，雙股RNAi藥劑具有約16、17、18、19、20、21、22、23或24個核苷酸之雙螺旋長度。

【0114】 在一些實施例中，有義股與反義股之間完全互補、實質上互補或部分互補的區域之長度為16-26(例如16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或26)個核苷酸，且存在於反義股之5'端或其附近(例如，此區域可與反義股之5'端間隔0、1、2、3或4個不是完全互補、實質上互補或部分互補的核苷酸)。

【0115】 有義股及反義股各自含有長度為16至23個核苷酸之核心伸長段(在本文中亦稱為「核心序列」或「核心伸長序列」)。反義股核心伸長段與ANGPTL3 mRNA目標中所存在的核苷酸序列(有時稱為例如目標序列)100% (完全)互補或至少約85% (實質上)互補。有義股核心伸長序列與反義股中之核心伸長序列100% (完全)互補或至少約85% (實質上)互補，因此有義股核心伸長序列與ANGPTL3 mRNA目標中所存在之核苷酸序列(目標序列)通常完全相同或至少約85%相同。有義股核心伸長序列可為與相應反義核心序列相同的長度或其可為不同長度。在一些實施例中，反義股核心伸長序列之長度為16、17、18、19、20、21、22或23個核苷酸。在一些實施例中，有義股核心伸長序列之長度為16、17、18、19、20、21、22或23個核苷酸。

【0116】 用於形成ANGPTL3 RNAi藥劑之核苷酸序列之實例提供於表2、表3及表4中。包括表2、表3及表4中之有義股及反義股序列的RNAi藥劑雙螺旋體之實例顯示於表5中。

【0117】 ANGPTL3 RNAi藥劑有義股及反義股黏接形成雙螺旋體。

ANGPTL3 RNAi藥劑之有義股及反義股可以彼此部分互補、實質上互補或全部互補。在互補雙螺旋區內，有義股核心伸長序列與反義核心伸長序列至少85%互補或100%互補。在一些實施例中，有義股核心伸長序列含有與反義股核心伸長序列之相應16、17、18、19、20、21、22或23個核苷酸序列至少85%或100%互補的至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個核苷酸的序列(亦即，ANGPTL3 RNAi藥劑之有義及反義核心伸長序列具有至少85%鹼基配對或100%鹼基配對的至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個核苷酸的區域)。

【0118】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑之反義股與表2或表3中之反義股序列中之任一者相差0、1、2或3個核苷酸。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑之有義股與表2或表4中之有義股序列中之任一者相差0、1、2或3個核苷酸。

【0119】 有義股及/或反義股可視情況且獨立地在核心伸長序列之3'端、5'端或3'端及5'端額外含有1、2、3、4、5或6個核苷酸(延伸部分(extension))。反義股額外核苷酸若存在，則與ANGPTL3 mRNA中之相應序列可以互補或可以不互補。有義股額外核苷酸若存在，則可以與ANGPTL3 mRNA中之相應序列相同或可以不相同。反義股額外核苷酸若存在，則與相應有義股之額外核苷酸(若存在)可以互補或可以不互補。

【0120】 如本文中所使用之延伸部分包含有義股核心伸長序列及/或反義股核心伸長序列之5'端及/或3'端之1、2、3、4、5或6個核苷酸。有義股上的延伸部分核苷酸與相應反義股中之核苷酸核心伸長序列核苷酸或延伸部分核苷酸可以互補或可以不互補。反之，反義股上的延伸部分核苷酸

與相應有義股中之核苷酸核心伸長核苷酸或延伸部分核苷酸可以互補可以不互補。在一些實施例中，RNAi藥劑之有義股及反義股均含有3'及5'延伸部分。在一些實施例中，一個股之一或多個3'延伸部分核苷酸與另一股之一或多個5'延伸部分核苷酸鹼基配對。在其他實施例中，一個股之一或多個3'延伸部分核苷酸不與另一股之一或多個5'延伸部分核苷酸鹼基配對。在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑具有含有3'延伸部分的反義股及含有5'延伸部分的有義股。在一些實施例中，延伸部分核苷酸為未配對的且形成突出物(overhang)。如本文中所使用之「突出物」係指位於有義股或反義股之末端處的一或多個未配對核苷酸的伸長段，其不形成本文中所揭示之RNAi藥劑之雜交部分或雙螺旋部分的部分。

【0121】 在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑包含具有長度為1、2、3、4、5或6個核苷酸之3'延伸部分的反義股。在其他實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑包含具有長度為1、2或3個核苷酸之3'延伸部分的反義股。在一些實施例中，反義股延伸部分核苷酸中之一或多者包含尿嘧啶或胸苷核苷酸或與相應ANGPTL3 mRNA序列互補之核苷酸。

【0122】 在一些實施例中，反義股之3'端可以包括無鹼基殘基(Ab)，其亦可被稱作「無鹼基位點」或「無鹼基核苷酸」。無鹼基殘基(Ab)為在糖部分之1'位置處沒有核鹼基的核苷酸或核苷。(參見例如美國專利第5,998,203號)。在一些實施例中，Ab或AbAb可添加至反義股之3'端。

【0123】 在一些實施例中，有義股或反義股可包括「端帽」，如本文所使用之「端帽」為可併入本文中所揭示之RNAi藥劑之股的一或多個末端處的非核苷酸化合物或其他部分，且在一些情況下可為RNAi藥劑提

供某些有利特性，諸如防止核酸外切酶降解。在一些實施例中，反向無鹼基殘基(invAb)可作為端帽添加(參見表6)。(參見例如F. Czauderna, *Nucleic Acids Res.*, 2003, 31(11), 2705-16)。端帽通常為此項技術中已知的，且包括例如反向無鹼基殘基以及諸如C3、C6或C12端基之碳鏈。在一些實施例中，端帽存在於有義股之5'末端、3'末端或5'末端及3'末端。

【0124】 在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑包含具有長度為1、2、3、4或5個核苷酸之3'延伸部分的有義股。在一些實施例中，有義股延伸部分核苷酸中之一或多者包含腺苷、尿嘧啶或胸苷核苷酸、AT二核苷酸，或與ANGPTL3 mRNA序列中之核苷酸對應的核苷酸。在一些實施例中，3'有義股延伸部分包括(但不限於)以下序列中之一者或由其組成：T、UT、TT、UU、UUT、TTT或TTTT (各自按5'至3'列出)。

【0125】 在一些實施例中，有義股之3'端可以包括額外無鹼基殘基或反向無鹼基端帽。在一些實施例中，將UUA_b、UA_b或A_b添加至有義股之3'端。

【0126】 在一些實施例中，將一或多個反向無鹼基殘基(invAb)添加至有義股之3'端。在一些實施例中，將一或多個反向無鹼基殘基或反向無鹼基位點插入於靶向配位體與RNAi藥劑之有義股的核鹼基序列之間。在一些實施例中，在RNAi藥劑之有義股之末端或末端附近包括一或多個反向無鹼基殘基或反向無鹼基位點能夠增強RNAi藥劑之活性或其他所需特性。

【0127】 在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑包含具有長度為1、2、3、4、5或6個核苷酸之5'延伸部分的有義股。在一些實施例中，有義股延伸部分核苷酸中之一或多者包含尿嘧啶或胸苷核苷酸或對應於

ANGPTL3 mRNA序列中之核苷酸的核苷酸。在一些實施例中，有義股5'延伸部分可為(但不限於)以下序列中之一者：CA、AUAGGC、AUAGG、AUAG、AUA、A、AA、AC、GCA、GGCA、GGC、UAUCA、UAUC、UCA、UAU、U、UU (各自按5'至3'列出)。有義股可具有3'延伸部分及/或5'延伸部分。

【0128】 在一些實施例中，有義股之5'端可包括一或多個額外無鹼基殘基(例如(Ab)或(AbAb))。在一些實施例中，將一或多個反向無鹼基殘基(invAb)添加至有義股之5'端。在一些實施例中，可將一或多個反向無鹼基殘基插入於靶向配位體與RNAi藥劑之有義股的核鹼基序列之間。在一些實施例中，在RNAi藥劑之有義股之末端或末端附近包括一或多個反向無鹼基殘基能夠增強RNAi藥劑之活性或其他所需特性。在一些實施例中，可用核糖醇(無鹼基核糖)殘基替代無鹼基(去氧核糖)殘基。

【0129】 在一些實施例中，反義股核心伸長序列之3'端或反義股序列之3'端可包括反向無鹼基殘基(invAb (參見表6))。

【0130】 用於形成ANGPTL3 RNAi藥劑之序列之實例提供於表2、表3及表4中。在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑反義股包括表2或表3中之序列中之任一者的序列。在某些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑反義股包含表3中之經修飾序列中之任一者或由其組成。在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑反義股包括表2或表3中之序列中之任一者的核苷酸(5'端→3'端)1至17、2至15、2至17、1至18、2至18、1至19、2至19、1至20、2至20、1至21、2至21、1至22、2至22、1至23、2至23、1至24或2至24的序列。在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑有義股包括表2或表4中之序列中之任一者的序列。在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑有義股包括表2或表4中之序列中之任一者的核苷酸(5'端→3'端) 1至18、1至

19、1至20、1至21、1至22、1至23、1至24、1至25、1至26、2至19、2至20、2至21、2至22、2至23、2至24、3至20、3至21、3至22、3至23、3至24、4至21、4至22、4至23、4至24、5至22、5至23或5至24的序列。在某些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑有義股包含表4中之經修飾序列中之任一者的經修飾序列或由其組成。

【0131】 在一些實施例中，本文中所描述之RNAi藥劑之有義股及反義股含有相同數目的核苷酸。在一些實施例中，本文中所描述之RNAi藥劑之有義股及反義股含有不同數目的核苷酸。在一些實施例中，RNAi藥劑之有義股5'端及反義股3'端形成鈍端。在一些實施例中，RNAi藥劑之有義股3'端及反義股5'端形成鈍端。在一些實施例中，RNAi藥劑之兩端均形成鈍端。在一些實施例中，RNAi藥劑之兩端均非鈍端。如本文中所使用之「鈍端」係指雙股RNAi藥劑中兩個黏接股之末端核苷酸互補(形成互補鹼基對)的一端。

【0132】 在一些實施例中，RNAi藥劑之有義股5'端及反義股3'端形成翻口端(frayed end)。在一些實施例中，RNAi藥劑之有義股3'端及反義股5'端形成翻口端。在一些實施例中，RNAi藥劑之兩端均形成翻口端。在一些實施例中，RNAi藥劑之兩端均非翻口端。如本文中所使用之翻口端係指雙股RNAi藥劑中兩個黏接股之末端核苷酸形成一對(亦即不形成突出物)但不互補(亦即形成非互補對)的一端。在一些實施例中，雙股RNAi藥劑之一個股之末端處的一或多個未配對核苷酸形成突出物。未配對核苷酸可位於有義股或反義股上，產生3'或5'突出物。在一些實施例中，RNAi藥劑含有：鈍端及翻口端、鈍端及5'突出端、鈍端及3'突出端、翻口端及5'突出端、翻口端及3'突出端、兩個5'突出端、兩個3'突出端、5'突出端及

3'突出端、兩個翻口端或兩個鈍端。通常，當存在突出物時，突出物位於有義股、反義股或有義股及反義股之3'末端。

【0133】經修飾之核苷酸當用於多種聚核苷酸或寡核苷酸構築體中時，可保存化合物在細胞中之活性，同時增加此等化合物之血清穩定性，且亦可最小化在投與聚核苷酸或寡核苷酸構築體後活化人類中之干擾素活性的可能性。

【0134】在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑以鹽、混合鹽或游離酸形式製備或提供。在一些實施例中，將ANGPTL3 RNAi藥劑製備為鈉鹽。此項技術中所熟知的該等形式在本文中所揭示之發明之範疇內。

【0135】

經修飾之核苷酸

在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑含有一或多個經修飾之核苷酸。如本文中所使用之「經修飾之核苷酸」為不同於核糖核苷酸的核苷酸(2'-羥基核苷酸)。在一些實施例中，至少50% (例如，至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)之核苷酸為經修飾之核苷酸。如本文中所使用之經修飾之核苷酸可包括(但不限於)：去氧核糖核苷酸、核苷酸模擬物、無鹼基核苷酸(在本文中表示為Ab)、2'-經修飾之核苷酸、3'至3'鍵聯(反向)核苷酸(在本文中表示為invdN、invN、invn)、包含經修飾核鹼基之核苷酸、橋連核苷酸、肽核酸(PNA)、2',3'開環核苷酸模擬物(解鎖核鹼基(unlocked nucleobase)類似物，在本文中表示為N_{UNA}或NUNA)、鎖定核苷酸(locked nucleotide) (在本文中表示為N_{LNA}或NLNA)、3'-O-甲氧基(2'核苷間鍵聯)核苷酸(在本文中表示為3'-OMen)、2'-F-阿糖核苷酸(在本文中表示為

NfANA或Nf_{ANA})、5'-Me、2'-氟核苷酸(在本文中表示為5Me-Nf)、N-嗎啉基核苷酸、磷酸乙烯酯去氧核糖核苷酸(在本文中表示為vpdN)、含有磷酸乙烯酯之核苷酸及含有磷酸環丙酯之核苷酸(cPrpN)。2'-經修飾之核苷酸(亦即在五員糖環之2'位置含有除羥基以外之基團的核苷酸)包括(但不限於) 2'-O-甲基核苷酸(本文中在核苷酸序列中表示為小寫字母『n』)、2'-去氧-2'-氟核苷酸(在本文中亦稱為2'-氟核苷酸，且在本文中表示為Nf)、2'-去氧核苷酸(在本文中表示為dN)、2'-甲氧基乙基(2'-O-2-甲氧基乙基)核苷酸(在本文中亦稱為2'-MOE，且在本文中表示為NM)、2'-胺基核苷酸及2'-烷基核苷酸。沒必要對給定化合物之所有位置進行均一修飾。反之，可以將超過一個修飾併入單一ANGPTL3 RNAi藥劑中或甚至併入其單一核苷酸中。ANGPTL3 RNAi藥劑有義股及反義股可藉由此項技術中已知之方法合成及/或修飾。一個核苷酸上之修飾獨立於另一個核苷酸上之修飾。

【0136】 經修飾核鹼基包括合成及天然核鹼基，諸如5-取代的嘧啶、6-氮雜嘧啶及經N-2、N-6及O-6取代的嘌呤(例如2-胺基丙基腺嘌呤、5-丙炔基尿嘧啶或5-丙炔基胞嘧啶)、5-甲基胞嘧啶(5-me-C)、5-羥基甲基胞嘧啶、肌苷、黃嘌呤、次黃嘌呤、2-胺基腺嘌呤、腺嘌呤及鳥嘌呤之6-烷基(例如6-甲基、6-乙基、6-異丙基或6-正丁基)衍生物、腺嘌呤及鳥嘌呤之2-烷基(例如2-甲基、2-乙基、2-異丙基或2-正丁基)及其他烷基衍生物、2-硫代尿嘧啶、2-硫代胸腺嘧啶、2-硫代胞嘧啶、5-鹵代尿嘧啶、胞嘧啶、5-丙炔基尿嘧啶、5-丙炔基胞嘧啶、6-偶氮尿嘧啶、6-偶氮胞嘧啶、6-偶氮胸腺嘧啶、5-尿嘧啶(假尿嘧啶)、4-硫代尿嘧啶、8-鹵基、8-胺基、8-硫氫基、8-硫烷基、8-羥基及其他8-取代的腺嘌呤及鳥嘌呤、5-鹵基(例如5-溴)、5-三氟甲基及其他5-取代的尿嘧啶及胞嘧啶、7-

甲基鳥嘌呤及7-甲基腺嘌呤、8-氮雜鳥嘌呤及8-氮雜腺嘌呤、7-去氮鳥嘌呤、7-去氮腺嘌呤、3-去氮鳥嘌呤及3-去氮腺嘌呤。

【0137】 在一些實施例中，RNAi藥劑之所有或實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸。如本文中所使用，所存在的實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸的RNAi藥劑為在有義股及反義股中有四個或更少個(亦即0、1、2、3或4個)核苷酸為核糖核苷酸(亦即未經修飾)的RNAi藥劑。如本文中所使用，所存在的實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸的有義股為在有義股中有兩個或更少個(亦即0、1或2個)核苷酸為未經修飾之核糖核苷酸的有義股。如本文中所使用，所存在的實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸的反義股為在反義股中有兩個或更少個(亦即0、1或2個)核苷酸為未經修飾之核糖核苷酸的反義股。在一些實施例中，RNAi藥劑之一或多個核苷酸為未經修飾之核糖核苷酸。

【0138】

經修飾之核苷間鍵

在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑之一或多個核苷酸藉由非標準鍵或主鍵(亦即，經修飾之核苷間鍵或經修飾之主鍵)連接。經修飾之核苷間鍵或主鍵包含(但不限於)硫代磷酸酯基(在本文中表示為小寫字母「s」)、對掌性硫代磷酸酯、硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、磷酸三酯、胺基烷基-磷酸三酯、膦酸烷基酯(例如膦酸甲酯或3'-膦酸烷二酯)、對掌性膦酸酯、亞膦酸酯、胺基磷酸酯(例如3'-胺基胺基磷酸酯、胺基烷基胺基磷酸酯或硫羰基胺基磷酸酯)、硫羰基烷基-膦酸酯、硫羰基烷基磷酸三酯、N-嗎啉基鍵、具有正常3'-5'鍵之硼烷磷酸酯、硼烷磷酸酯之2'-5'連接之類似物或具有反向極性之硼烷磷酸酯，其中相鄰核苷單元對使3'-5'連接

至5'-3'或使2'-5'連接至5'-2'。在一些實施例中，經修飾之核苷間鍵或主鏈不含磷原子。不含磷原子之經修飾之核苷間鍵包括(但不限於)短鏈烷基或環烷基糖間鍵、混合雜原子及烷基或環烷基糖間鍵、或一或多個短鏈雜原子或雜環糖間鍵。在一些實施例中，經修飾之核苷間主鏈包括(但不限於)矽氧烷主鏈、硫醚主鏈、亞砷主鏈、砷主鏈、甲醯基及硫甲醯基主鏈、亞甲基甲醯基及硫甲醯基主鏈、含有烯烴之主鏈、胺基磺酸酯主鏈、亞甲基亞胺基及亞甲基胍基主鏈、磺酸酯及磺醯胺主鏈、醯胺主鏈及其他具有混合的N、O、S及CH₂組分之主鏈。

【0139】 在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑之有義股可含有1、2、3、4、5或6個硫代磷酸酯鍵，ANGPTL3 RNAi藥劑之反義股可含有1、2、3、4、5或6個硫代磷酸酯鍵，或有義股及反義股均可獨立地含有1、2、3、4、5或6個硫代磷酸酯鍵。在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑之有義股可含有1、2、3或4個硫代磷酸酯鍵，ANGPTL3 RNAi藥劑之反義股可含有1、2、3或4個硫代磷酸酯鍵，或有義股及反義股均可獨立地含有1、2、3或4個硫代磷酸酯鍵。

【0140】 在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑有義股含有至少兩個硫代磷酸酯核苷間鍵。在一些實施例中，至少兩個硫代磷酸酯核苷間鍵位於自有義股之3'端起之位置1-3處的核苷酸之間。在一些實施例中，一個硫代磷酸酯核苷間鍵位於有義股之5'端，且另一硫代磷酸酯鍵位於有義股之3'端。在一些實施例中，兩個硫代磷酸酯核苷間鍵位於有義股之5'端，且另一硫代磷酸酯鍵位於有義股之3'端。在一些實施例中，有義股不包括核苷酸之間的任何硫代磷酸酯核苷間鍵，但是含有在5'端及3'端之末端核苷酸之間的一個、兩個或三個硫代磷酸酯鍵及視情況存在之反向無鹼

基殘基端帽。在一些實施例中，靶向配位體經由硫代磷酸酯鍵連接至有義股。

【0141】 在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑反義股含有四個硫代磷酸酯核苷間鍵。在一些實施例中，四個硫代磷酸酯核苷間鍵位於自反義股之5'端起之位置1-3處的核苷酸之間以及自5'端起之位置19-21、20-22、21-23、22-24、23-25或24-26處的核苷酸之間。在一些實施例中，三個硫代磷酸酯核苷間鍵位於自反義股之5'端起之位置1-4之間，且第四個硫代磷酸酯核苷間鍵位於自反義股之5'端起之位置20-21之間。在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑在反義股中含有至少三個或四個硫代磷酸酯核苷間鍵。

【0142】 在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑含有一或多個經修飾之核苷酸及一或多個經修飾之核苷間鍵。在一些實施例中，2'-經修飾之核苷與經修飾之核苷間鍵組合。

【0143】
ANGPTL3 RNAi藥劑

在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑在表1中所示之ANGPTL3基因序列之位置處或該等位置附近靶向ANGPTL3基因。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑之反義股包括與表1中所揭示之目標ANGPTL3 19-mer序列全部互補、實質上互補或至少部分互補的核心伸長序列。

表1. ANGPTL3 19-mer mRNA目標序列(取自智人類血管生成素蛋白-3 (ANGPTL3)轉錄物，GenBank NM_014495.3 (SEQ ID NO:1))

SEQ ID No.	ANGPTL3 19-mer目標序列 (5' → 3')	SEQ ID NO: 1上之相應 位置
33	UCAACAUUUUGAUCAGUC	304-322
34	CAUGGACAUUAAUUCAACA	922-940
35	CCAUGGACAUUAAUUCAAC	921-939
36	UUGCUAUGUUAGACGAUGU	190-208
37	AAGAUAUACUCCAUAUGUGA	1035-1053
38	CAGAGCCAAAUAAGAUAU	172-190
39	GACAUGGUCUAAAGACUU	241-259
40	AGCACCAAGAACUACUCCC	743-761
41	GCACCAAGAACUACUCCCU	744-762
42	GAUGGAGAAUUUUGGUUGG	1008-1026
43	AUGGAGAAUUUUGGUUGGG	1009-1027
44	ACUCCAUAUGUGAAGCAAUC	1042-1060
45	CACGAAACCAACUAUACGC	1140-1158
46	CUACUUGGGAUCACAAAGC	1225-1243
47	CUUGGGAUCACAAAGCAA	1228-1246
48	UGUGGAGAAAACAACCUG	1302-1320
49	UGGAGAAAACAACCUGAAU	1304-1322

【0144】 在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，其中反義股之位置19 (5'→3')能夠與表1中所揭示之19-mer目標序列之位置1形成鹼基對。在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，其中反義股之位置1 (5'→3')能夠與表1中所揭示之19-mer目標序列之位置19形成鹼基對。

【0145】 在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，其中反義股之位置2 (5' → 3')能夠與表1中所揭示之19-mer目標序列之位置18形成鹼基對。在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑包括反義股，其中反義股之位置2至18 (5' → 3')能夠與位於表1中所揭示之19-mer目標序列之位置18至2之相應互補鹼基中之每一者形成鹼基對。

【0146】 對於本文中所揭示之RNAi藥劑，在反義股(5'端 → 3'端)之位置1處之核苷酸可以與ANGPTL3基因完全互補，或可以與ANGPTL3基因為非互補的。在一些實施例中，在反義股(5'端 → 3'端)之位置1處之核苷酸為U、A或dT。在一些實施例中，在反義股(5'端 → 3'端)之位置1處之核苷酸與有義股形成A:U或U:A鹼基對。

【0147】 在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑反義股包含表2或表3中之反義股序列中之任一者的核苷酸(5'端 → 3'端) 2-18或2-19的序列。在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi有義股包含表2或表4中之有義股序列中之任一者的核苷酸(5'端 → 3'端) 1-17、1-18或2-18的序列。

【0148】 在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑包含：(i)包含表2或表3中之反義股序列中之任一者的核苷酸(5'端 → 3'端) 2-18或2-19之序列的反義股；及(ii)包含表2或表4中之有義股序列中之任一者的核苷酸(5'端 → 3'端) 1-17或1-18之序列的有義股。

【0149】 在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑包括下表2中所示之核心19-mer核苷酸序列。

表2. ANGPTL3 RNAi藥劑反義股及有義股核心伸長鹼基序列(N=任何核鹼基)

SEQ ID No.	反義股鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID No.	有義股鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO: 1上 之相應位置
50	UACUGAUCAAAUAUGUUGA	130	UCAACAUAUUUGAUCAGUA	304-322
50	UACUGAUCAAAUAUGUUGA	131	UCAACAU(A ^{2N})UUUGAUCAGUA	304-322
50	UACUGAUCAAAUAUGUUGA	132	UCAAC(A ^{2N})U(A ^{2N})UUUGAUCAGUA	304-322
51	AACUGAUCAAAUAUGUUGA	133	UCAACAUAUUUGAUCAGUU	304-322
51	AACUGAUCAAAUAUGUUGA	134	UCAACAU(A ^{2N})UUUGAUCAGUU	304-322
51	AACUGAUCAAAUAUGUUGA	135	UCAAC(A ^{2N})U(A ^{2N})UUUGAUCAGUU	304-322
52	GACUGAUCAAAUAUGUUGA	136	UCAACAUAUUUGAUCAGUC	304-322
52	GACUGAUCAAAUAUGUUGA	137	UCAACAU(A ^{2N})UUUGAUCAGUC	304-322
52	GACUGAUCAAAUAUGUUGA	138	UCAAC(A ^{2N})U(A ^{2N})UUUGAUCAGUC	304-322
53	NACUGAUCAAAUAUGUUGA	139	UCAACAUAUUUGAUCAGUN	304-322
53	NACUGAUCAAAUAUGUUGA	140	UCAACAU(A ^{2N})UUUGAUCAGUN	304-322
53	NACUGAUCAAAUAUGUUGA	141	UCAAC(A ^{2N})U(A ^{2N})UUUGAUCAGUN	304-322
54	NACUGAUCAAAUAUGUUGN	142	NCAACAUAUUUGAUCAGUN	304-322
54	NACUGAUCAAAUAUGUUGN	143	NCAACAU(A ^{2N})UUUGAUCAGUN	304-322
54	NACUGAUCAAAUAUGUUGN	144	NCAAC(A ^{2N})U(A ^{2N})UUUGAUCAGUN	304-322
55	UGUUGAAUUA AUGUCCAUG	145	CAUGGACA UUA AUUCAACA	922-940
56	AGUUGAAUUA AUGUCCAUG	146	CAUGGACA UUA AUUCAACU	922-940

SEQ ID No.	反義股鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID No.	有義股鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO: 1上 之相應位置
57	NGUUGAAUUA AUGUCCAUG	147	CAUGGACAUUAAUUCAACN	922-940
58	NGUUGAAUUA AUGUCCAUN	148	NAUGGACAUUAAUUCAACN	922-940
59	GUUGAAUUA AUGUCCAUGG	149	CCAUGGACAUUAAUUCAAC	921-939
60	UUUGAAUUA AUGUCCAUGG	150	CCAUGGACAUUAAUUCAAA	921-939
61	AUUGAAUUA AUGUCCAUGG	151	CCAUGGACAUUAAUUCAAU	921-939
62	NUUGAAUUA AUGUCCAUGG	152	CCAUGGACAUUAAUUCAAN	921-939
63	NUUGAAUUA AUGUCCAUGN	153	NCAUGGACAUUAAUUCAAN	921-939
64	ACAUCGUCUAACA UAGCAA	154	UUGCUAUGUUAGACGAUGU	190-208
65	UCAUCGUCUAACA UAGCAA	155	UUGCUAUGUUAGACGAUGA	190-208
66	NCAUCGUCUAACA UAGCAA	156	UUGCUAUGUUAGACGAUGN	190-208
67	NCAUCGUCUAACA UAGCAN	157	NUGCUAUGUUAGACGAUGN	190-208
68	UCACUAUGGAGUAUAUCUU	158	AAGAUAUACUCCA UAGUGA	1035-1053
69	ACACUAUGGAGUAUAUCUU	159	AAGAUAUACUCCA UAGUGU	1035-1053
70	NCACUAUGGAGUAUAUCUU	160	AAGAUAUACUCCA UAGUGN	1035-1053
71	NCACUAUGGAGUAUAUCUN	161	NAGAUAUACUCCA UAGUGN	1035-1053
72	AAUCUUGAUUUUUGGCUCUG	162	CAGAGCCAAA AUCAAGAUU	172-190
73	UAUCUUGAUUUUUGGCUCUG	163	CAGAGCCAAA AUCAAGUA	172-190
74	NAUCUUGAUUUUUGGCUCUG	164	CAGAGCCAAA AUCAAGAUN	172-190
75	NAUCUUGAUUUUUGGCUCUN	165	NAGAGCCAAA AUCAAGAUN	172-190

SEQ ID No.	反義股鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID No.	有義股鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO: 1上 之相應位置
76	AAGUCUUUAAGACCAUGUC	166	GACAUGGUCUUAAGACUU	241-259
77	UAGUCUUUAAGACCAUGUC	167	GACAUGGUCUUAAGACUA	241-259
78	NAGUCUUUAAGACCAUGUC	168	GACAUGGUCUUAAGACUN	241-259
79	NAGUCUUUAAGACCAUGUN	169	NACAUGGUCUUAAGACUN	241-259
80	GGGAGUAGUUCUUGGUGCU	170	AGCACCAAGAACUACUCCC	743-761
81	UGGAGUAGUUCUUGGUGCU	171	AGCACCAAGAACUACUCCA	743-761
82	AGGAGUAGUUCUUGGUGCU	172	AGCACCAAGAACUACUCCU	743-761
83	NGGAGUAGUUCUUGGUGCU	173	AGCACCAAGAACUACUCCN	743-761
84	NGGAGUAGUUCUUGGUGCN	174	NGCACCAAGAACUACUCCN	743-761
85	AGGGAGUAGUUCUUGGUGC	175	GCACCAAGAACUACUCCCU	744-762
86	UGGGAGUAGUUCUUGGUGC	176	GCACCAAGAACUACUCCCA	744-762
87	NGGGAGUAGUUCUUGGUGC	177	GCACCAAGAACUACUCCCN	744-762
88	NGGGAGUAGUUCUUGGUGN	178	NCACCAAGAACUACUCCCN	744-762
89	AGAGAGUAGUUCUUGGUGC	179	GCACCAAGAACUACUCUCU	744-762
90	UGAGAGUAGUUCUUGGUGC	180	GCACCAAGAACUACUCUCA	744-762
91	NGAGAGUAGUUCUUGGUGC	181	GCACCAAGAACUACUCUCN	744-762
92	NGAGAGUAGUUCUUGGUGN	182	NCACCAAGAACUACUCUCN	744-762
93	CCAACCAAAAUUCUCCAUC	183	GAUGGAGAAUUUUGGUUGG	1008-1026
94	UCAACCAAAAUUCUCCAUC	184	GAUGGAGAAUUUUGGUUGA	1008-1026

SEQ ID No.	反義股鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID No.	有義股鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO: 1上 之相應位置
95	ACAACCAAAAUUCUCCAUC	185	GAUGGAGAAUUUUGGUUGU	1008-1026
96	NCAACCAAAAUUCUCCAUC	186	GAUGGAGAAUUUUGGUUGN	1008-1026
97	NCAACCAAAAUUCUCCAUN	187	NAUGGAGAAUUUUGGUUGN	1008-1026
98	CCCAACCAAAAUUCUCCAUC	188	AUGGAGAAUUUUGGUUGGG	1009-1027
99	UCCAACCAAAAUUCUCCAUC	189	AUGGAGAAUUUUGGUUGGA	1009-1027
100	ACCAACCAAAAUUCUCCAUC	190	AUGGAGAAUUUUGGUUGGU	1009-1027
101	NCCAACCAAAAUUCUCCAUC	191	AUGGAGAAUUUUGGUUGGN	1009-1027
102	NCCAACCAAAAUUCUCCAN	192	NUGGAGAAUUUUGGUUGGN	1009-1027
103	UAUUGCUUCACUAUGGAGU	193	ACUCCAUAUGUGAAGCAAUA	1042-1060
104	AAUUGCUUCACUAUGGAGU	194	ACUCCAUAUGUGAAGCAAUU	1042-1060
105	GAUUGCUUCACUAUGGAGU	195	ACUCCAUAUGUGAAGCAAUC	1042-1060
106	NAUUGCUUCACUAUGGAGU	196	ACUCCAUAUGUGAAGCAAUN	1042-1060
107	NAUUGCUUCACUAUGGAGN	197	ACUCCAUAUGUGAAGCAAUN	1042-1060
108	UCGUAAUAGUUGGUUUCGUG	198	CACGAAACCAACUAUACGA	1140-1158
109	ACGUAAUAGUUGGUUUCGUG	199	CACGAAACCAACUAUACGU	1140-1158
110	GCGUAAUAGUUGGUUUCGUG	200	CACGAAACCAACUAUACGC	1140-1158
111	NCGUAAUAGUUGGUUUCGUG	201	CACGAAACCAACUAUACGN	1140-1158
112	NCGUAAUAGUUGGUUUCGUN	202	NACGAAACCAACUAUACGN	1140-1158
113	UCUUUGUGAUCCCAAGUAG	203	CUACUUGGGAUCACAAAGA	1225-1243

SEQ ID No.	反義股鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID No.	有義股鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO: 1上 之相應位置
114	ACUUUGUGAUCCCAAGUAG	204	CUACUUGGGAUCACAAAGU	1225-1243
115	GCUUUGUGAUCCCAAGUAG	205	CUACUUGGGAUCACAAAGC	1225-1243
116	NCUUUGUGAUCCCAAGUAG	206	CUACUUGGGAUCACAAAGN	1225-1243
117	NCUUUGUGAUCCCAAGUAN	207	NUACUUGGGAUCACAAAGN	1225-1243
118	UUUGCUUUGUGAUCCCAAG	208	CUUGGGAUCACAAAGCAAA	1228-1246
119	AUUGCUUUGUGAUCCCAAG	209	CUUGGGAUCACAAAGCAAU	1228-1246
120	NUUGCUUUGUGAUCCCAAG	210	CUUGGGAUCACAAAGCAAN	1228-1246
121	NUUGCUUUGUGAUCCCAAN	211	NUUGGGAUCACAAAGCAAN	1228-1246
122	UUAGGUUGUUUUCUCCACA	212	UGUGGAGAAAACAACCUAA	1302-1320
123	AUAGGUUGUUUUCUCCACA	213	UGUGGAGAAAACAACCUAU	1302-1320
124	NUAGGUUGUUUUCUCCACA	214	UGUGGAGAAAACAACCUAN	1302-1320
125	NUAGGUUGUUUUCUCCACN	215	NGUGGAGAAAACAACCUAN	1302-1320
126	AUUUAGGUUGUUUUCUCCA	216	UGGAGAAAACAACCUAAAU	1304-1322
127	UUUUAGGUUGUUUUCUCCA	217	UGGAGAAAACAACCUAAAA	1304-1322
128	NUUUAGGUUGUUUUCUCCA	218	UGGAGAAAACAACCUAAAN	1304-1322
129	NUUUAGGUUGUUUUCUCCN	219	NGGAGAAAACAACCUAAAN	1304-1322

(A^{2N}) = 2-胺基腺嘌呤核苷酸

【0150】 包含表2中之序列或由該等序列組成之ANGPTL3 RNAi藥劑有義股及反義股可為經修飾之核苷酸或未經修飾之核苷酸。在一些實施例中，具有包含表2中之序列或由該等序列組成之有義股及反義股序列的ANGPTL3 RNAi藥劑全部或實質上全部為經修飾之核苷酸。

【0151】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑之反義股與表2中之反義股序列中之任一者相差0、1、2或3個核苷酸。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑之有義股與表2中之有義股序列中之任一者相差0、1、2或3個核苷酸。

【0152】 如本文中所使用，表2中所揭示之序列中所列的各N可獨立地選自任何及所有核鹼基(包括經修飾之核苷酸及未經修飾之核苷酸上所存在的核鹼基)。在一些實施例中，表2中所揭示之序列中所列的N核苷酸具有與另一股上對應位置的N核苷酸互補的核鹼基。在一些實施例中，表2中所揭示之序列中所列的N核苷酸具有與另一股上對應位置的N核苷酸不互補的核鹼基。在一些實施例中，表2中所揭示之序列中所列的N核苷酸具有與另一股上對應位置的N核苷酸相同的核鹼基。在一些實施例中，表2中所揭示之序列中所列的N核苷酸具有與另一股上對應位置的N核苷酸不同的核鹼基。

【0153】 某些經修飾之ANGPTL3 RNAi藥劑反義股以及其基礎未經修飾之核鹼基序列提供於表3中。某些經修飾之ANGPTL3 RNAi藥劑有義股以及其基礎未經修飾之核鹼基序列提供於表4中。在形成ANGPTL3 RNAi藥劑時，表3及表4以及上文表2中所列的基礎鹼基序列中之每一者中的各核苷酸可為經修飾之核苷酸。

【0154】 本文中所描述之ANGPTL3 RNAi藥劑藉由反義股與有義股

黏接而形成。含有表2或表4中所列序列之有義股可與含有表2或表3中所列序列之任何反義股雜交，其限制條件為兩個序列在連續16、17、18、19、20或21個核苷酸序列內具有至少85%互補的區域。

【0155】 在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑反義股包含表2或表3中之序列中之任一者的核苷酸序列。

【0156】 在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑包含以下或由以下組成：具有表2、表3或表4中之序列中之任一者的有義股及反義股核鹼基序列的雙螺旋體。

【0157】 含有經修飾之核苷酸之反義股的實例提供於表3中。含有經修飾之核苷酸之有義股的實例提供於表4中。

【0158】 如表3及表4中所使用，以下符號用以表示經修飾之核苷酸、靶向基團及連接基團：

- A = 腺苷-3'-磷酸酯；
- C = 胞嘧啶核苷-3'-磷酸酯；
- G = 鳥苷-3'-磷酸酯；
- U = 尿苷-3'-磷酸酯
- I = 肌苷-3'-磷酸酯
- n = 任何經2'-OMe修飾之核苷酸
- a = 2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸酯
- as = 2'-O-甲基腺苷-3'-硫代磷酸酯
- c = 2'-O-甲基胞嘧啶核苷-3'-磷酸酯
- cs = 2'-O-甲基胞嘧啶核苷-3'-硫代磷酸酯
- g = 2'-O-甲基鳥苷-3'-磷酸酯

gs	= 2'-O-甲基鳥苷-3'-硫代磷酸酯
t	= 2'-O-甲基-5-甲基尿苷-3'-磷酸酯
ts	= 2'-O-甲基-5-甲基尿苷-3'-硫代磷酸酯
u	= 2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸酯
us	= 2'-O-甲基尿苷-3'-硫代磷酸酯
i	= 2'-O-甲基肌苷-3'-磷酸酯
is	= 2'-O-甲基肌苷-3'-硫代磷酸酯
Nf	= 任何經2'-氟修飾之核苷酸
Af	= 2'-氟腺苷-3'-磷酸酯
Afs	= 2'-氟腺苷-3'-硫代磷酸酯
Cf	= 2'-氟胞嘧啶核苷-3'-磷酸酯
Cfs	= 2'-氟胞嘧啶核苷-3'-硫代磷酸酯
Gf	= 2'-氟鳥苷-3'-磷酸酯
Gfs	= 2'-氟鳥苷-3'-硫代磷酸酯
Tf	= 2'-氟-5'-甲基尿苷-3'-磷酸酯
Tfs	= 2'-氟-5'-甲基尿苷-3'-硫代磷酸酯
Uf	= 2'-氟尿苷-3'-磷酸酯
Ufs	= 2'-氟尿苷-3'-硫代磷酸酯
dN	= 任何2'-去氧核糖核苷酸
dA	= 2'-去氧腺苷-3'-磷酸酯
dAs	= 2'-去氧腺苷-3'-硫代磷酸酯
dC	= 2'-去氧胞嘧啶核苷-3'-磷酸酯
dCs	= 2'-去氧胞嘧啶核苷-3'-硫代磷酸酯

dG	=	2'-去氧鳥苷-3'-磷酸酯
dGs	=	2'-去氧鳥苷-3'-硫代磷酸酯
dT	=	2'-去氧胸苷-3'-磷酸酯
dTs	=	2'-去氧胸苷-3'-硫代磷酸酯
dU	=	2'-去氧尿苷-3'-磷酸酯
dUs	=	2'-去氧尿苷-3'-硫代磷酸酯
N _{UNA}	=	2',3'-開環核苷酸模擬物(解鎖核鹼基類似物)-3'-磷酸酯
N _{UNAS}	=	2',3'-開環核苷酸模擬物(解鎖核鹼基類似物)-3'-硫代磷酸酯
A _{UNA}	=	2',3'-開環-腺苷-3'-磷酸酯
A _{UNAS}	=	2',3'-開環-腺苷-3'-硫代磷酸酯
C _{UNA}	=	2',3'-開環-胞嘧啶核苷-3'-磷酸酯
C _{UNAS}	=	2',3'-開環-胞嘧啶核苷-3'-硫代磷酸酯
G _{UNA}	=	2',3'-開環-鳥苷-3'-磷酸酯
G _{UNAS}	=	2',3'-開環-鳥苷-3'-硫代磷酸酯
U _{UNA}	=	2',3'-開環-尿苷-3'-磷酸酯
U _{UNAS}	=	2',3'-開環-尿苷-3'-硫代磷酸酯
a_2N	=	參見表6
a_2Ns	=	參見表6
pu_2N	=	參見表6
pu_2Ns	=	參見表6
N _{LNA}	=	鎖定核苷酸
Nf _{ANA}	=	2'-F-阿糖核苷酸

NM	= 2'-O-甲氧基乙基核苷酸
AM	= 2'-O-甲氧基乙基腺苷-3'-磷酸酯
AMs	= 2'-O-甲氧基乙基腺苷-3'-硫代磷酸酯
GM	= 2'-O-甲氧基乙基鳥苷-3'-磷酸酯
GMs	= 2'-O-甲氧基乙基鳥苷-3'-硫代磷酸酯
TM	= 2'-O-甲氧基乙基胸苷-3'-磷酸酯
TMs	= 2'-O-甲氧基乙基胸苷-3'-硫代磷酸酯
mCM	= 參見表6
mCMs	= 參見表6
R	= 核糖醇
(invdN)	= 任何反向去氧核糖核苷酸(3'-3'連接之核苷酸)
(invAb)	= 反向(3'-3'連接)無鹼基去氧核糖核苷酸，參見表6
(invAb)s	= 反向(3'-3'連接)無鹼基去氧核糖核苷酸-5'-硫代磷酸酯，參見表6
(invn)	= 任何反向2'-OMe核苷酸(3'-3'連接之核苷酸)
s	= 硫代磷酸酯鍵
sp	= 參見表6
D2u	= 參見表6
pD2u	= 參見表6
vpdN	= 磷酸乙烯酯去氧核糖核苷酸
(5Me-Nf)	= 5'-Me, 2'-氟核苷酸
cPrp	= 磷酸環丙酯，參見表6
epTcPr	= 參見表6

epTM = 參見表6

【0159】如一般熟習此項技術者將容易地理解，除非藉由序列(諸如藉由硫代磷酸酯鍵「s」)另外指明，否則當存在於寡核苷酸中時，核苷酸單體藉由5'-3'-磷酸二酯鍵相互連接。如一般熟習此項技術者將清楚理解，包含如本文中所揭示之經修飾之核苷酸序列中所示的硫代磷酸酯鍵來替代寡核苷酸中通常所存在的磷酸二酯鍵(參見例如圖5A至圖5K，該等圖示出了所有的核苷間鍵)。此外，一般熟習此項技術者將容易理解，離體給定寡核苷酸序列之3'端的末端核苷酸通常將在給定單體之相應3'位置處具有羥基(-OH)而非磷酸酯部分。此外，如一般技術者將容易理解及瞭解，雖然本文中所描繪的硫代磷酸酯化學結構通常顯示陰離子位於硫原子上，但本文中所揭示之發明涵蓋所有硫代磷酸酯互變異構體及/或非對映異構體(例如，其中硫原子具有雙鍵且陰離子位於氧原子上)。本文中除非另外明確指示，否則在描述本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑及ANGPTL3 RNAi藥劑之組合物時，使用一般熟習此項技術者之此類理解。

【0160】與本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑一起使用的靶向基團及連接基團之某些實例提供於下表6中。更特定言之，靶向基團及連接基團包括以下各者，其化學結構提供於下表6中：(PAZ)、(NAG13)、(NAG13)s、(NAG18)、(NAG18)s、(NAG24)、(NAG24)s、(NAG25)、(NAG25)s、(NAG26)、(NAG26)s、(NAG27)、(NAG27)s、(NAG28)、(NAG28)s、(NAG29)、(NAG29)s、(NAG30)、(NAG30)s、(NAG31)、(NAG31)s、(NAG32)、(NAG32)s、(NAG33)、(NAG33)s、(NAG34)、(NAG34)s、(NAG35)、(NAG35)s、(NAG36)、(NAG36)s、(NAG37)、

(NAG37)s、(NAG38)、(NAG38)s、(NAG39)、(NAG39)s。各有義股及/或反義股可具有與序列之5'端及/或3'端結合的本文中所列舉之任何靶向基團或連接基團，以及其他靶向基團或連接基團。

表3. ANGPTL3 RNAi藥劑反義股序列

反義股ID：	經修飾之反義股 (5' → 3')	SEQ ID NO.	基礎鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM06999-AS	usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgAfsc	220	UUUGAAUUA AUGUCCAUGGAC	363
AM07001-AS	usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc	7	UUUGAAUUA AUGUCCAUGGGC	8
AM07003-AS	usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa	13	UGUUGAAUUA AUGUCCAUGGA	12
AM07005-AS	usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsc	221	UGUUGAAUUA AUGUCCAUGGC	364
AM07007-AS	usUfsasGfgUfuGfuUfuUfcUfcCfaCfaCfsu	222	UUAGGUUGUUU UCUCACACU	365
AM07009-AS	usUfsasGfgUfuGfuUfuUfcUfcCfaCfaCfsc	223	UUAGGUUGUUU UCUCACACC	366
AM07011-AS	usUfsusUfaGfgUfuGfuUfuUfcUfcCfaCfsc	224	UUUUAGGUUGUUU UCUCACC	367
AM07061-AS	usGfsgsAfgUfaguucUfuGfgUfgCfuCfsu	225	UGGAGUAGUUCU UGGUGCUCU	368
AM07062-AS	usGfsgsAfgUfaguucUfuGfgUfgCfuCfsc	226	UGGAGUAGUUCU UGGUGCUC	369
AM07063-AS	asGfsgsGfaGfuaguuCfuUfgGfuGfcUfsc	227	AGGGAGUAGUUCU UGGUGCUC	370
AM07148-AS	usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgAfsg	228	UUUGAAUUA AUGUCCAUGGAG	371
AM07149-AS	usUfsusGfaAfU _{UNA} UfaAfuGfuCfcAfuGfgAfsg	229	UUUGAAUUA AUGUCCAUGGAG	371
AM07155-AS	usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgCfsg	230	UUUGAAUUA AUGUCCAUGGCG	372
AM07157-AS	usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsg	231	UUUGAAUUA AUGUCCAUGGGG	373
AM07159-AS	usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu	9	UUUGAAUUA AUGUCCAUGGGU	10
AM07161-AS	usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsg	232	UGUUGAAUUA AUGUCCAUGGG	374
AM07163-AS	usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsu	233	UGUUGAAUUA AUGUCCAUGGU	375

反義股ID： 經修飾之反義股 (5' → 3')			SEQ ID NO.	基礎鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM07164-AS	usGfsusUfgAfAUNA	UfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsu	234	UGUUGAAUUAUGUCCAUGGU	375
AM07233-AS	usAfsCsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu		5	UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU	6
AM07235-AS	usAfsCsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc		2	UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC	3
AM07237-AS	asAfsusCfuUfgAfuUfuUfgGfcUfcUfgGfsa		235	AAUCUUGAUUUUGGCUCUGGA	376
AM07239-AS	asAfsusCfuUfgAfuUfuUfgGfcUfcUfgGfsu		236	AAUCUUGAUUUUGGCUCUGGU	377
AM07241-AS	usCfsasAfcCfaAfaAfuUfcUfcCfaUfcAfsC		237	UCAACCAAAAUUCUCCAUCAC	378
AM07243-AS	usCfsasAfcCfaAfaAfuUfcUfcCfaUfcGfsc		238	UCAACCAAAAUUCUCCAUCGC	379
AM07245-AS	usCfsCsAfaCfcAfaAfaUfuCfuCfcAfuCfsa		239	UCCAACCAAAAUUCUCCAUCA	380
AM07347-AS	usGfsusUfgAfauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa		240	UGUUGAAUUAUGUCCAUGGA	12
AM07348-AS	usGfsusugAfauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa		241	UGUUGAAUUAUGUCCAUGGA	12
AM07349-AS	usGfsusUfgaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa		242	UGUUGAAUUAUGUCCAUGGA	12
AM07350-AS	usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa		11	UGUUGAAUUAUGUCCAUGGA	12
AM07351-AS	usGfsusugAfauuAfaUfgUfcCfauggsa		243	UGUUGAAUUAUGUCCAUGGA	12
AM07352-AS	usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCauggsa		244	UGUUGAAUUAUGUCCAUGGA	12
AM07356-AS	usGfsusugAfauuaaugUfcCfauggsa		245	UGUUGAAUUAUGUCCAUGGA	12
AM07357-AS	usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsg		246	UGUUGAAUUAUGUCCAUGGG	12
AM07454-AS	asAfsCsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc		247	AACUGAUCAAAUAUGUUGAGC	382
AM07456-AS	D2usAfsCsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc		248	UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC	3
AM07457-AS	pD2usAfsCsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc		249	UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC	3

反義股ID：			經修飾之反義股 (5' → 3')	SEQ ID NO.	基礎鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM07458-AS			pusAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc	250	UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC	3
AM07461-AS			usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsg	251	UACUGAUCAAAUAUGUUGAGG	385
AM07463-AS			usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfgGfsc	252	UACUGAUCAAAUAUGUUGGGC	386
AM07465-AS			usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfcGfsc	253	UACUGAUCAAAUAUGUUGCGC	387
AM07467-AS			usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfgGfsu	254	UACUGAUCAAAUAUGUUGGGU	388
AM07469-AS			usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfcGfsu	255	UACUGAUCAAAUAUGUUGCGU	389
AM07505-AS			usUfsTMsGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu	256	UUTGAAUUA AUGUCCAUGGGU	390
AM07506-AS			usUfsusGfAMAFuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu	257	UUUGAAUUA AUGUCCAUGGGU	10
AM07507-AS			usUfsusGfaAfTMUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu	258	UUUGAATUUA AUGUCCAUGGGU	392
AM07508-AS			usUfsTMsGfAMAFuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu	259	UUTGAAUUA AUGUCCAUGGGU	390
AM07581-AS			usAfscsugaucaaaUfaUfgUfuGfaGfsc	260	UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC	3
AM07583-AS			usascsugaucaaaUfaUfgUfuGfaGfsc	261	UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC	3
AM07588-AS			usAfscsugaucaaaUfaUfgUfuGfaGfsc	262	UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC	3
AM07589-AS			usAfscsUfgAfuCfaAfiUfaUfgUfuGfaGfsc	263	UACUGAUCAAIU AUGUUGAGC	393
AM07623-AS			usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc	264	UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC	3
AM07624-AS			usAfscUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc	265	UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC	3
AM07634-AS			usUfsusgaauuaauGfuCfcAfuGfgGfsu	266	UUUGAAUUA AUGUCCAUGGGU	10
AM07660-AS			asAfsgsUfcUfuuaagAfcCfaUfgUfcCfsc	267	AAGUCUUUAAGACCAUGUCCC	394
AM07662-AS			usAfsusUfgCfuucacUfaUfgGfaGfuAfsg	268	UAUUGCUUCACUAUGGAGUAG	395

反義股ID：	經修飾之反義股 (5' → 3')	SEQ ID NO.	基礎鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM07664-AS	usUfsusGfcUfuugugAfuCfcCfaAfgUfsc	269	UUUGCUUUGUGAUCCCAAGUC	396
AM07681-AS	asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc	14	ACAUCGUCUAACAUAAGCAACC	15
AM07683-AS	usCfsasCfuAfuggagUfaUfaUfcUfuCfsc	270	UCACUAUGGAGUAUAUCUUCC	397
AM07685-AS	usCfsgsUfaUfaguugGfuUfuCfgUfgAfsc	271	UCGUAUAGUUGGUUUCGUGAC	398
AM07687-AS	usCfsusUfuGfugaucCfcAfaGfuAfgAfsc	272	UCUUUGUGAUCCCAAGUAGAC	399
AM07911-AS	usCfsasCfuAfuGUNagagUfaUfaUfcUfuCfsc	273	UCACUAUGGAGUAUAUCUUCC	397

表4. ANGPTL3 RNAi藥劑有義股序列

有義股ID：	經修飾之有義股(5' → 3')	SEQ ID NO.	基礎鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM06992-SS	(NAG37)s(invAb)sagagcaccAfAfGfaacuacuccas(invAb)	274	AGAGCACCAAGAACUACUCCA	400
AM06994-SS	(NAG37)s(invAb)sggagcaccAfAfGfaacuacuucas(invAb)	275	GGAGCACCAAGAACUACUUCA	401
AM06996-SS	(NAG37)s(invAb)sgagaccaAfGfAfacuacucucus(invAb)	276	GAGCACCAAGAACUACUCUCU	402
AM06998-SS	(NAG37)s(invAb)sguccauggAfCfAfuaauucaas(invAb)	277	GUCCAUGGACAUAUAUUCAAA	403
AM07000-SS	(NAG37)s(invAb)sgcccauggAfCfAfuaauucaas(invAb)	278	GCCCAUGGACAUAUAUUCAAA	26
AM07002-SS	(NAG37)s(invAb)succauggaCfAfUfuaauucaacas(invAb)	279	UCCAUGGACAUAUAUUCAACA	30
AM07004-SS	(NAG37)s(invAb)sgccauggaCfAfUfuaauucaacas(invAb)	280	GCCAUGGACAUAUAUUCAACA	406
AM07006-SS	(NAG37)s(invAb)saguguggaGfAfAfaacaaccuaas(invAb)	281	AGUGUGGAGAAAACAACCUGA	407

有義股ID：	經修飾之有義股(5' → 3')	SEQ ID NO.	基礎鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM07008-SS	(NAG37)s(invAb)sgguguggaGfAfAfaacaaccuaas(invAb)	282	GGUGUGGAGAAAACAACCUAA	408
AM07010-SS	(NAG37)s(invAb)sgguggagaAfAfAfcaaccuaaaas(invAb)	283	GGUGGAGAAAACAACCUAAAA	409
AM07147-SS	(NAG37)s(invAb)scuccauggAfCfAfuaauucaas(invAb)	284	CUCCAUGGACAUUAAUUCAAA	410
AM07147-SS	(NAG37)s(invAb)scuccauggAfCfAfuaauucaas(invAb)	285	CUCCAUGGACAUUAAUUCAAA	410
AM07150-SS	(NAG37)s(invAb)scuccauggAfCfAfUaauucaas(invAb)	286	CUCCAUGGACAUUAAUUCAAA	410
AM07151-SS	(NAG37)s(invAb)scuccauggAfCfAfuaauuca_2Nas(invAb)	287	CUCCAUGGACAUUAAUUCA(A ^{2N})A	411
AM07152-SS	(NAG37)s(invAb)scuccauggAfCfAfuaauuca_2Naas(invAb)	288	CUCCAUGGACAUUAAUUC(A ^{2N})AA	412
AM07153-SS	(NAG37)s(invAb)scuccauggAfCfAfua_2Nauucaas(invAb)	289	CUCCAUGGACAUU(A ^{2N})AUUCAAA	413
AM07154-SS	(NAG37)s(invAb)scgccauggAfCfAfuaauucaas(invAb)	290	CGCCAUGGACAUUAAUUCAAA	414
AM07156-SS	(NAG37)s(invAb)sccecauggAfCfAfuaauucaas(invAb)	291	CCCCAUGGACAUUAAUUCAAA	415
AM07158-SS	(NAG37)s(invAb)sacceauggAfCfAfuaauucaas(invAb)	292	ACCCAUGGACAUUAAUUCAAA	28
AM07160-SS	(NAG37)s(invAb)scceauggaCfAfUfuaauucaacas(invAb)	293	CCCAUGGACAUUAAUUCAACA	417
AM07162-SS	(NAG37)s(invAb)saccauggaCfAfUfuaauucaacas(invAb)	294	ACCAUGGACAUUAAUUCAACA	418
AM07165-SS	(NAG37)s(invAb)saccauggaCfAfUfuAauucaacas(invAb)	295	ACCAUGGACAUUAAUUCAACA	418
AM07166-SS	(NAG37)s(invAb)saccauggaCfAfUfuaa_2Nuucaacas(invAb)	296	ACCAUGGACAUUA(A ^{2N})UUCAACA	419
AM07167-SS	(NAG37)s(invAb)sacca_2NuggaCfAfUfuaauucaacas(invAb)	297	ACC(A ^{2N})UGGACAUUAAUUCAACA	420
AM07168-SS	(NAG37)s(invAb)sa_2NccauggaCfAfUfuaauucaacas(invAb)	298	(A ^{2N})CCAUGGACAUUAAUUCAACA	421
AM07232-SS	(NAG37)s(invAb)sacucaacaUfAfUfuugaucaguas(invAb)	299	ACUCAACAUAUUUGAUCAGUA	24
AM07234-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucaacaUfAfUfuugaucaguas(invAb)	300	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	17

有義股ID：	經修飾之有義股(5' → 3')	SEQ ID NO.	基礎鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM07236-SS	(NAG37)s(invAb)succagagcCfAfAfaaucaagauus(invAb)	301	UCCAGAGCCAAAUAAGAUAU	424
AM07238-SS	(NAG37)s(invAb)saccagagcCfAfAfaaucaagauus(invAb)	302	ACCAGAGCCAAAUAAGAUAU	425
AM07240-SS	(NAG37)s(invAb)sgugauggaGfAfAfuuuugguugas(invAb)	303	GUGAUGGAGAAUUUUGGUUGA	426
AM07242-SS	(NAG37)s(invAb)sgcgauggaGfAfAfuuuugguugas(invAb)	304	GCGAUGGAGAAUUUUGGUUGA	427
AM07244-SS	(NAG37)s(invAb)sugauggagAfAfUfuuuugguuggas(invAb)	305	UGAUGGAGAAUUUUGGUUGGA	428
AM07246-SS	(NAG37)usccauggaCfAfUfuaauucaacas(invAb)	306	UCCAUGGACAUAUAUUCAACA	30
AM07247-SS	(NAG37)ascauggaCfAfUfuaauucaacas(invAb)	307	ACCAUGGACAUAUAUUCAACA	418
AM07345-SS	(NAG37)s(invAb)succauggaCfAfUfuaauuca_2Ncas(invAb)	308	UCCAUGGACAUAUAUUCA(A ^{2N})CA	429
AM07346-SS	(NAG37)s(invAb)succauggaCfAfUfuaauuca_2Nacas(invAb)	309	UCCAUGGACAUAUAUUC(A ^{2N})ACA	430
AM07353-SS	(NAG37)s(invAb)succauggaCfaUfuAfaaucaacas(invAb)	310	UCCAUGGACAUAUAUUCAACA	30
AM07354-SS	(NAG37)s(invAb)succauggaCfaUfuAfaaucaacas(invAb)	311	UCCAUGGACAUAUAUUCAACA	30
AM07355-SS	(NAG37)s(invAb)succaugGfaCfaUfuaauucaacas(invAb)	312	UCCAUGGACAUAUAUUCAACA	30
AM07358-SS	(NAG37)s(invAb)scccauggaCfaUfuAfaaucaacas(invAb)	313	CCCAUGGACAUAUAUUCAACA	417
AM07359-SS	(NAG37)ascccauggAfCfAfuaauucaas(invAb)	314	ACCCAUGGACAUAUAUUCAAA	28
AM07453-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucaacaUfAfUfuugaucaguus(invAb)	315	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUU	431
AM07455-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucaacaUfAfUfuugaucaiuas(invAb)	316	GCUCAACAUAUUUGAUCAIUA	432
AM07459-SS	(NAG37)gscucaacaUfAfUfuugaucaguas(invAb)	317	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	17
AM07460-SS	(NAG37)s(invAb)sccucaacaUfAfUfuugaucaguas(invAb)	318	CCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	433
AM07462-SS	(NAG37)s(invAb)sgccaacaUfAfUfuugaucaguas(invAb)	319	GCCCAACAUAUUUGAUCAGUA	434

有義股ID：	經修飾之有義股(5' → 3')	SEQ ID NO.	基礎鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM07464-SS	(NAG37)s(invAb)sgcgcaacaUfAfUfuugaucaguas(invAb)	320	GCGCAACAUAUUUGAUCAGUA	435
AM07466-SS	(NAG37)s(invAb)saccaacaUfAfUfuugaucaguas(invAb)	321	ACCCAACAUAUUUGAUCAGUA	436
AM07468-SS	(NAG37)s(invAb)sacgcaacaUfAfUfuugaucaguas(invAb)	322	ACGCAACAUAUUUGAUCAGUA	437
AM07502-SS	(NAG37)s(invAb)sacCfcAfuGfgAfCfAfuuauucaas(invAb)	323	ACCCAUGGACAUUAUUCAAA	28
AM07503-SS	(NAG37)s(invAb)saccauggAfCfAfuuauucaAMas(invAb)	324	ACCCAUGGACAUUAUUCAAA	28
AM07504-SS	(NAG37)s(invAb)saccauggAfCfAfuuaaTMumCMaAMas(invAb)	325	ACCCAUGGACAUUAATUCAA	438
AM07579-SS	(NAG37)s(invAb)sgcUfcAfaCfaUfAfUfuugaucaguas(invAb)	326	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	17
AM07580-SS	(NAG37)s(invAb)sgcUfcAfaCfaUfaUfuugaucaguas(invAb)	327	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	17
AM07582-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucaacaUfaUfuUfgaucaguas(invAb)	328	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	17
AM07584-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucaacaUfaUfuugaucaguas(invAb)	329	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	17
AM07585-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucaacaUfauuugaucaguas(invAb)	330	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	17
AM07586-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucaacaUfuugaucaguas(invAb)	331	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	17
AM07587-SS	(NAG37)s(invAb)sgcUfcAfaCfaUfauuugaucaguas(invAb)	332	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	17
AM07607-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucaacaUfAfUfuuga_2Nucaguas(invAb)	333	GCUCAACAUAUUUG(A ^{2N})UCAGUA	439
AM07608-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucaacaUfa_2NUfuugaucaguas(invAb)	334	GCUCAACAU(A ^{2N})UUUGAUCAGUA	19
AM07609-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucaaca_2NUfAfUfuugaucaguas(invAb)	335	GCUCAAC(A ^{2N})UAUUUGAUCAGUA	441
AM07610-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucaaca_2NUfa_2NUfuugaucaguas(invAb)	336	GCUCAAC(A ^{2N})U(A ^{2N})UUUGAUCAGUA	21
AM07625-SS	(NAG25)s(invAb)sgcucaacaUfAfUfuugaucaguas(invAb)	337	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	17
AM07626-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucaacaUfAfUfuUfgaucaguas(invAb)	338	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	17

有義股ID：	經修飾之有義股(5' → 3')	SEQ ID NO.	基礎鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM07627-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucaacaUfAfUfUfugaucaguas(invAb)	339	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	17
AM07628-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucaacAfUfAfUfuugaucaguas(invAb)	340	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	17
AM07629-SS	(NAG37)s(invAb)sgcUfcAfaCfaUfAfUfuUfgaucaguas(invAb)	341	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	17
AM07630-SS	(NAG37)s(invAb)sgcUfcAfaCfaUfAfUfUfugaucaguas(invAb)	342	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	17
AM07631-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucaacAMUfAfUfuugaucaguas(invAb)	343	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	17
AM07632-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucaacaUfAfUfuugaucGMuas(invAb)	344	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	17
AM07633-SS	(NAG37)s(invAb)sgmCMumCMaAMcaUfAfUfuugaucaguas(invAb)	345	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	17
AM07635-SS	(NAG37)s(invAb)sacccauggAfCfAfuUfaAfuucaas(invAb)	346	ACCCAUGGACAUAUAAUUCAAA	28
AM07636-SS	(NAG37)s(invAb)sacccauggAfCfAfuUfAfAfuucaas(invAb)	347	ACCCAUGGACAUAUAAUUCAAA	28
AM07637-SS	(NAG37)s(invAb)sacccauggAfCfAfuUfaAfuUfcaas(invAb)	348	ACCCAUGGACAUAUAAUUCAAA	28
AM07638-SS	(NAG37)s(invAb)sacccauggAfCfAfuAMauucaas(invAb)	349	ACCCAUGGACAUAUAAUUCAAA	28
AM07639-SS	(NAG37)s(invAb)sacccauggAfCfAfuAMaTMucaas(invAb)	350	ACCCAUGGACAUAUAAUUCAAA	438
AM07640-SS	(NAG37)s(invAb)sacccauggAfCfAfuUfAMafuucuaas(invAb)	351	ACCCAUGGACAUAUAAUUCAAA	28
AM07641-SS	(NAG37)s(invAb)sacccauggAfCfAfuAMaTMucaAMas(invAb)	352	ACCCAUGGACAUAUAAUUCAAA	438
AM07642-SS	(NAG25)s(invAb)sacccauggAfCfAfuuaauucaas(invAb)	353	ACCCAUGGACAUAUAAUUCAAA	28
AM07659-SS	(NAG37)s(invAb)sgggacaugGfUfCfuuaagacuus(invAb)	354	GGGACAUGGUCUUAAGACUU	443
AM07661-SS	(NAG37)s(invAb)scuacuccaUfAfGfugaagcaauas(invAb)	355	CUACUCCAUAGUGAAGCAAUA	444
AM07663-SS	(NAG37)s(invAb)sgacuugggAfUfCfacaagcaas(invAb)	356	GACUUGGGAUCACAAAGCAA	445
AM07680-SS	(NAG37)s(invAb)sggguugcuaUfGfUfuagacgaugus(invAb)	357	GGUUGCUAUGUUAGACGAUGU	32

有義股ID：	經修飾之有義股(5' → 3')	SEQ ID NO.	基礎鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM07682-SS	(NAG37)s(invAb)sggaagauaUfAfCfuccauagugas(invAb)	358	GGAAGAUAUACUCCAUAUGUGA	447
AM07684-SS	(NAG37)s(invAb)sgucacgaaAfCfCfaacuauacgas(invAb)	359	GUCACGAAACCAACUAUACGA	448
AM07686-SS	(NAG37)s(invAb)sgucuacuuGfGfGfaucacaaagas(invAb)	360	GUCUACUUGGGAUCACAAAGA	449
AM07910-SS	(NAG37)s(invAb)sggaagauaUfAfCfucC _{UNA} auagugas(invAb)	361	GGAAGAUAUACUCCAUAUGUGA	447
AM07912-SS	(NAG37)s(invAb)sggaagauaUfAfCfuccauaiugas(invAb)	362	GGAAGAUAUACUCCAUIUGA	

(A^{2N}) = 2-胺基腺嘌呤核苷酸

【0161】 本文中所描述之ANGPTL3 RNAi藥劑藉由反義股與有義股黏接而形成。含有表2或表4中所列序列之有義股可與含有表2或表3中所列序列之任何反義股雜交，其限制條件為兩個序列在連續16、17、18、19、20或21個核苷酸序列內具有至少85%互補的區域。

【0162】 在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑之反義股與表3中反義股序列中之任一者相差0、1、2或3個核苷酸。在一些實施例中，本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑之有義股與表4中有義股序列中之任一者相差0、1、2或3個核苷酸。

【0163】 在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑反義股包含表2或表3中序列中之任一者的核苷酸序列。在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑反義股包含表2或表3中序列中之任一者的核苷酸(5'端 → 3'端) 1至17、2至17、1至18、2至18、1至19、2至19、1至20、2至20、1至21、2至21、1至22、2至22、1至23、2至23、1至24或2至24的序列。在某些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑反義股包含表3中經修飾序列中之任一者的經修飾序列或由其組成。

【0164】 在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑有義股包含表2或表4中序列中之任一者的核苷酸序列。在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑有義股包含表2或表4中之序列中之任一者的核苷酸(5'端 → 3'端) 1至17、2至17、3至17、4至17、1至18、2至18、3至18、4至18、1至19、2至19、3至19、4至19、1至20、2至20、3至20、4至20、1至21、2至21、3至21、4至21、1至22、2至22、3至22、4至22、1至23、2至23、3至23、4至23、1至24、2至24、3至24或4至24的序列。在某些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑有義股包含表4中經修飾序列中之任一者的經修飾序列或由其組成。

【0165】 對於本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑，在反義股(5'端 → 3'端)之位置1處之核苷酸可以與ANGPTL3基因完全互補，或可以與ANGPTL3基因為非互補的。在一些實施例中，在反義股(5'端 → 3'端)之位置1處之核苷酸為U、A或dT (或其經修飾之型式)。在一些實施例中，在反義股(5'端 → 3'端)之位置1處之核苷酸與有義股形成A:U或U:A鹼基對。

【0166】 在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑反義股包含表2或表3中之反義股序列中之任一者的核苷酸(5'端 → 3'端) 2-18或2-19的序列。在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi有義股包含表2或表4中之有義股序列中之任一者的核苷酸(5'端 → 3'端) 1-17或1-18的序列。

【0167】 在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑包括：(i)包含表2或表3中之反義股序列中之任一者的核苷酸(5'端 → 3'端) 2-18或2-19之序列的反義股；及(ii)包含表2或表4中之有義股序列中之任一者的核苷酸(5'端 → 3'端) 1-17或1-18之序列的有義股。

【0168】 含有表2或表4中所列序列之有義股可與含有表2或表3中所列序列之任何反義股雜交，其限制條件為兩個序列在連續16、17、18、19、20或21個核苷酸序列內具有至少85%互補的區域。在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑具有有義股及反義股，有義股由表4中之經修飾序列中之任一者的經修飾序列組成，反義股由表3中之經修飾序列中之任一者的經修飾序列組成。某些代表性序列配對由表5中所示之雙螺旋體ID編號舉例說明。

【0169】 在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑包含以下、由以下組成或基本上由以下組成：由本文中所呈現之雙螺旋體ID編號中之任一者

表示的雙螺旋體。在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑包含由本文中所呈現之雙螺旋體ID編號中之任一者表示的雙螺旋體中之任一者的有義股及反義股核苷酸序列。在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑包含由本文中所呈現之雙螺旋體ID編號中之任一者表示的雙螺旋體中之任一者的有義股及反義股核苷酸序列以及靶向基團及/或連接基團，其中該靶向基團及/或連接基團係共價連接(亦即，結合)至有義股或反義股。在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑包括本文中所呈現之雙螺旋體ID編號中之任一者的有義股及反義股經修飾之核苷酸序列。在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑包含本文中所呈現之雙螺旋體ID編號中之任一者的有義股及反義股經修飾之核苷酸序列以及靶向基團及/或連接基團，其中該靶向基團及/或連接基團係共價連接至有義股或反義股。

【0170】 在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑包含具有表2或表5之反義股/有義股雙螺旋體中之任一者的核苷酸序列之反義股及有義股，且進一步包含靶向基團。在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑包含具有表2或表5之反義股/有義股雙螺旋體中之任一者的核苷酸序列之反義股及有義股，且進一步包含脫唾液酸糖蛋白受體配位體靶向基團。

【0171】 在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑包含具有表2或表5之反義股/有義股雙螺旋體中之任一者的核苷酸序列之反義股及有義股，且進一步包含選自由以下組成之群之靶向基團：(NAG13)、(NAG13)s、(NAG18)、(NAG18)s、(NAG24)、(NAG24)s、(NAG25)、(NAG25)s、(NAG26)、(NAG26)s、(NAG27)、(NAG27)s、(NAG28)、(NAG28)s、(NAG29)、(NAG29)s、(NAG30)、(NAG30)s、(NAG31)、(NAG31)s、(NAG32)、(NAG32)s、(NAG33)、(NAG33)s、(NAG34)、(NAG34)s、

(NAG35)、(NAG35)s、(NAG36)、(NAG36)s、(NAG37)、(NAG37)s，各自如表6中所定義。在一些實施例中，靶向基團為如表6中所定義之(NAG25)或(NAG25)s。在其他實施例中，靶向基團為如表6中所定義之(NAG37)或(NAG37)s。

【0172】 在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑包含具有表3或表4中之反義股及/或有義股核苷酸序列中之任一者的經修飾之核苷酸序列的反義股及有義股。

【0173】 在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑包含具有表5之雙螺旋體中之任一者之反義股及/或有義股核苷酸序列中之任一者的經修飾之核苷酸序列的反義股及有義股，且進一步包含脫唾液酸糖蛋白受體配位體靶向基團。

【0174】 在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑包含以下、由以下組成或基本上由以下組成：表5之雙螺旋體中之任一者。

表5. 具有相應有義股及反義股ID編號之ANGPTL3 RNAi藥劑雙螺旋體

雙螺旋體ID	反義股ID	有義股ID	雙螺旋體ID	反義股ID	有義股ID
AD05306	AM06999-AS	AM06998-SS	AD05412	AM07148-AS	AM07150-SS
AD05307	AM07001-AS	AM07000-SS	AD05413	AM07148-AS	AM07151-SS
AD05308	AM07003-AS	AM07002-SS	AD05414	AM07148-AS	AM07152-SS
AD05309	AM07005-AS	AM07004-SS	AD05415	AM07148-AS	AM07153-SS
AD05310	AM07007-AS	AM07006-SS	AD05416	AM07155-AS	AM07154-SS
AD05311	AM07009-AS	AM07008-SS	AD05417	AM07157-AS	AM07156-SS
AD05312	AM07011-AS	AM07010-SS	AD05418	AM07159-AS	AM07158-SS
AD05342	AM07061-AS	AM06992-SS	AD05419	AM07161-AS	AM07160-SS
AD05343	AM07062-AS	AM06994-SS	AD05420	AM07163-AS	AM07162-SS
AD05344	AM07063-AS	AM06996-SS	AD05421	AM07164-AS	AM07162-SS
AD05410	AM07148-AS	AM07147-SS	AD05422	AM07163-AS	AM07165-SS
AD05411	AM07149-AS	AM07147-SS	AD05423	AM07163-AS	AM07166-SS

雙螺旋體ID	反義股ID	有義股ID
AD05424	AM07163-AS	AM07167-SS
AD05425	AM07163-AS	AM07168-SS
AD05487	AM07233-AS	AM07232-SS
AD05488	AM07235-AS	AM07234-SS
AD05489	AM07237-AS	AM07236-SS
AD05490	AM07239-AS	AM07238-SS
AD05491	AM07241-AS	AM07240-SS
AD05492	AM07243-AS	AM07242-SS
AD05493	AM07245-AS	AM07244-SS
AD05494	AM07003-AS	AM07246-SS
AD05495	AM07163-AS	AM07247-SS
AD05572	AM07003-AS	AM07345-SS
AD05573	AM07003-AS	AM07346-SS
AD05574	AM07347-AS	AM07002-SS
AD05575	AM07348-AS	AM07002-SS
AD05576	AM07349-AS	AM07002-SS
AD05577	AM07350-AS	AM07002-SS
AD05578	AM07351-AS	AM07002-SS
AD05579	AM07352-AS	AM07002-SS
AD05580	AM07347-AS	AM07353-SS
AD05581	AM07348-AS	AM07353-SS
AD05582	AM07350-AS	AM07353-SS
AD05583	AM07351-AS	AM07353-SS
AD05584	AM07347-AS	AM07354-SS
AD05585	AM07356-AS	AM07355-SS
AD05586	AM07357-AS	AM07160-SS
AD05587	AM07357-AS	AM07358-SS
AD05588	AM07159-AS	AM07359-SS
AD05652	AM07454-AS	AM07453-SS
AD05653	AM07235-AS	AM07455-SS
AD05654	AM07456-AS	AM07234-SS
AD05655	AM07457-AS	AM07234-SS
AD05656	AM07458-AS	AM07234-SS
AD05657	AM07235-AS	AM07459-SS

雙螺旋體ID	反義股ID	有義股ID
AD05658	AM07461-AS	AM07460-SS
AD05659	AM07463-AS	AM07462-SS
AD05660	AM07465-AS	AM07464-SS
AD05661	AM07467-AS	AM07466-SS
AD05662	AM07469-AS	AM07468-SS
AD05693	AM07159-AS	AM07502-SS
AD05694	AM07159-AS	AM07503-SS
AD05695	AM07159-AS	AM07504-SS
AD05696	AM07505-AS	AM07158-SS
AD05697	AM07506-AS	AM07158-SS
AD05698	AM07507-AS	AM07158-SS
AD05699	AM07508-AS	AM07158-SS
AD05743	AM07235-AS	AM07579-SS
AD05744	AM07235-AS	AM07580-SS
AD05745	AM07581-AS	AM07234-SS
AD05746	AM07581-AS	AM07582-SS
AD05747	AM07583-AS	AM07582-SS
AD05748	AM07581-AS	AM07584-SS
AD05749	AM07581-AS	AM07585-SS
AD05750	AM07581-AS	AM07586-SS
AD05751	AM07581-AS	AM07580-SS
AD05752	AM07588-AS	AM07587-SS
AD05753	AM07589-AS	AM07234-SS
AD05756	AM07593-AS	AM07234-SS
AD05774	AM07235-AS	AM07607-SS
AD05775	AM07235-AS	AM07608-SS
AD05776	AM07235-AS	AM07609-SS
AD05777	AM07235-AS	AM07610-SS
AD05790	AM07623-AS	AM07234-SS
AD05791	AM07624-AS	AM07234-SS
AD05792	AM07235-AS	AM07625-SS
AD05793	AM07235-AS	AM07626-SS
AD05794	AM07235-AS	AM07627-SS
AD05795	AM07235-AS	AM07628-SS

雙螺旋體ID	反義股ID	有義股ID	雙螺旋體ID	反義股ID	有義股ID
AD05796	AM07235-AS	AM07629-SS	AD05808	AM07634-AS	AM07641-SS
AD05797	AM07235-AS	AM07630-SS	AD05809	AM07159-AS	AM07642-SS
AD05798	AM07235-AS	AM07631-SS	AD05826	AM07660-AS	AM07659-SS
AD05799	AM07235-AS	AM07632-SS	AD05827	AM07662-AS	AM07661-SS
AD05800	AM07235-AS	AM07633-SS	AD05828	AM07664-AS	AM07663-SS
AD05801	AM07634-AS	AM07158-SS	AD05840	AM07681-AS	AM07680-SS
AD05802	AM07634-AS	AM07635-SS	AD05841	AM07683-AS	AM07682-SS
AD05803	AM07634-AS	AM07636-SS	AD05842	AM07685-AS	AM07684-SS
AD05804	AM07634-AS	AM07637-SS	AD05843	AM07687-AS	AM07686-SS
AD05805	AM07634-AS	AM07638-SS	AD05991	AM07683-AS	AM07910-SS
AD05806	AM07634-AS	AM07639-SS	AD05992	AM07911-AS	AM07682-SS
AD05807	AM07634-AS	AM07640-SS	AD05993	AM07683-AS	AM07912-SS

【0175】 在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑以鹽、混合鹽或游離酸形式製備或提供。本文中所描述之RNAi藥劑在遞送至表現ANGPTL3基因之細胞之後可在活體內及/或活體外抑制或阻斷一或多個ANGPTL3基因之表現。

【0176】

靶向基團、連接基團及遞送媒劑

在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑與一或多種非核苷酸基團結合，該一或多種非核苷酸基團包括(但不限於)靶向基團、連接基團、遞送聚合物或遞送媒劑。非核苷酸基團可增強RNAi藥劑之靶向、遞送或附接。靶向基團及連接基團之實例提供於表6中。非核苷酸基團可共價連接至有義股及/或反義股之3'端及/或5'端。在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑含有連接至有義股之3'端及/或5'端的非核苷酸基團。在一些實施例中，非核苷酸基團連接至ANGPTL3 RNAi藥劑有義股之5'端。非核苷酸基團可直接地或經由連接子/連接基團間接地連接至RNAi藥劑。在一

些實施例中，非核苷酸基團經由不穩定、可裂解或可逆的鍵或連接子連接至RNAi藥劑。

【0177】 在一些實施例中，非核苷酸基團增強RNAi藥劑或附接至其之結合物之藥物動力學或生物分佈特性，以改良RNAi藥劑或結合物之細胞特異性或組織特異性分佈及細胞特異性吸收。在一些實施例中，非核苷酸基團增強RNAi藥劑之內飲作用。

【0178】 靶向基團或靶向部分增強結合物或其所附接之RNAi藥劑的藥物動力學或生物分佈特性，以改良結合物或RNAi藥劑之細胞特異性(在一些情況下包括器官特異性)分佈及細胞特異性(或器官特異性)吸收。靶向基團可為單價、二價、三價、四價或具有更高價數，以適合其所針對之目標。代表性靶向基團包括(但不限於)對細胞表面分子具有親和力之化合物、細胞受體配位體、半抗原、抗體、單株抗體、抗體片段及對細胞表面分子具有親和力之抗體模擬物。在一些實施例中，靶向基團使用連接子連接至RNAi藥劑，該連接子諸如PEG連接子或一個、兩個或三個無鹼基及/或核糖醇(無鹼基核糖)殘基，該等殘基在一些情況下可充當連接子。在一些實施例中，靶向基團包含半乳糖衍生物簇。

【0179】 本文中所描述之ANGPTL3 RNAi藥劑可經合成以在5'端及/或3'端具有反應性基團，諸如胺基(在本文中亦稱為胺)。反應性基團隨後可用於使用此項技術中之典型方法附接靶向部分。

【0180】 在一些實施例中，靶向基團包含脫唾液酸糖蛋白受體配位體。如本文中所使用之脫唾液酸糖蛋白受體配位體為含有對脫唾液酸糖蛋白受體具有親和力之化合物的配位體。如本文中所提及之脫唾液酸糖蛋白受體係在肝細胞上高度表現。在一些實施例中，脫唾液酸糖蛋白受體配位

體包括一或多種半乳糖衍生物或由其組成。如本文中所使用之術語半乳糖衍生物包括半乳糖及對脫唾液酸糖蛋白受體之親和力等於或大於半乳糖所具有的親和力的半乳糖衍生物。半乳糖衍生物包括(但不限於)：半乳糖、半乳糖胺、N-甲醯基半乳糖胺、N-乙醯基-半乳糖胺、N-丙醯基-半乳糖胺、N-正丁醯基-半乳糖胺及N-異丁醯基半乳糖胺(參見例如：S.T. Iobst 及K. Drickamer, J.B.C., 1996, 271, 6686)。適用於將寡核苷酸及其他分子活體內靶向肝臟之半乳糖衍生物及半乳糖衍生物簇為此項技術中已知的(參見例如Baenziger及Fiete, 1980, Cell, 22, 611-620；Connolly等人, 1982, J. Biol. Chem., 257, 939-945)。

【0181】 半乳糖衍生物已被用於經由其對肝細胞表面上所表現之脫唾液酸糖蛋白受體之結合而將分子活體內靶向肝細胞。脫唾液酸糖蛋白受體配位體與脫唾液酸糖蛋白受體之結合促進細胞特異性靶向肝細胞及分子至肝細胞中之內飲作用。脫唾液酸糖蛋白受體配位體可為單體(例如具有單個半乳糖衍生物)或多聚體(例如具有多個半乳糖衍生物)。半乳糖衍生物或半乳糖衍生物簇可使用此項技術中已知之方法附接至RNAi藥劑之有義股或反義股的3'端或5'端。諸如半乳糖衍生物簇之靶向基團的製備描述於例如Arrowhead Pharmaceuticals, Inc.之國際專利申請公開案第WO 2018/044350號及Arrowhead Pharmaceuticals, Inc.之國際專利申請公開案第WO 2017/156012號中，該等國際專利申請公開案之內容以全文引用的方式併入本文中。

【0182】 如本文中所使用之半乳糖衍生物簇包含具有兩個至四個末端半乳糖衍生物的分子。末端半乳糖衍生物經由其C-1碳附接至分子。在一些實施例中，半乳糖衍生物簇為半乳糖衍生物三聚體(亦稱為三觸角型

半乳糖衍生物或三價半乳糖衍生物)。在一些實施例中，半乳糖衍生物簇包含N-乙醯基-半乳糖胺。在一些實施例中，半乳糖衍生物簇包含三個N-乙醯基-半乳糖胺。在一些實施例中，半乳糖衍生物簇為半乳糖衍生物四聚體(亦稱為四觸角型半乳糖衍生物或四價半乳糖衍生物)。在一些實施例中，半乳糖衍生物簇包含四個N-乙醯基-半乳糖胺。

【0183】 如本文中所使用之半乳糖衍生物三聚體含有三種半乳糖衍生物，其各自連接至中央分支點。如本文中所使用之半乳糖衍生物四聚體含有四種半乳糖衍生物，其各自連接至中央分支點。半乳糖衍生物可經由醣之C-1碳附接至中央分支點。在一些實施例中，半乳糖衍生物經由連接子或間隔基連接至分支點。在一些實施例中，連接子或間隔基為可撓性親水性間隔基，諸如PEG基團(參見例如美國專利第5,885,968號；Biessen等人 J. Med. Chem. 1995 第39卷 第1538-1546頁)。在一些實施例中，PEG間隔基為PEG₃間隔基。分支點可為允許三種半乳糖衍生物之附接且進一步允許分支點附接至RNAi藥劑的任何小分子。分支點基團之實例為二離胺酸或二麩胺酸。分支點至RNAi藥劑之附接可經由連接子或間隔基發生。在一些實施例中，連接子或間隔基包含可撓性親水性間隔基，諸如(但不限於) PEG間隔基。在一些實施例中，連接子包含剛性連接子，諸如環狀基團。在一些實施例中，半乳糖衍生物包含N-乙醯基-半乳糖胺或由其組成。在一些實施例中，半乳糖衍生物簇包含半乳糖衍生物四聚體，其可為例如N-乙醯基-半乳糖胺四聚體。

【0184】 本發明之實施例包括用於將ANGPTL3 RNAi藥劑活體內遞送至肝臟細胞的醫藥組合物。此類醫藥組合物可以包括例如與半乳糖衍生物簇結合之ANGPTL3 RNAi藥劑。在一些實施例中，半乳糖衍生物簇包

含半乳糖衍生物三聚體，其可為例如N-乙醯基-半乳糖胺三聚體，或半乳糖衍生物四聚體，其可為例如N-乙醯基-半乳糖胺四聚體。

【0185】 靶向基團包括(但不限於)如表6中所定義之(PAZ)、(NAG13)、(NAG13)s、(NAG18)、(NAG18)s、(NAG24)、(NAG24)s、(NAG25)、(NAG25)s、(NAG26)、(NAG26)s、(NAG27)、(NAG27)s、(NAG28)、(NAG28)s、(NAG29)、(NAG29)s、(NAG30)、(NAG30)s、(NAG31)、(NAG31)s、(NAG32)、(NAG32)s、(NAG33)、(NAG33)s、(NAG34)、(NAG34)s、(NAG35)、(NAG35)s、(NAG36)、(NAG36)s、(NAG37)、(NAG37)s、(NAG38)、(NAG38)s、(NAG39)及(NAG39)s。此項技術中已知其他靶向基團，包括半乳糖簇靶向配位體。

【0186】 在一些實施例中，連接基團結合至RNAi藥劑。連接基團有助於該藥劑與靶向基團、遞送聚合物或遞送媒劑之共價連接。連接基團可連接至RNAi藥劑有義股或反義股之3'端及/或5'端。在一些實施例中，連接基團連接至RNAi藥劑有義股。在一些實施例中，連接基團結合至RNAi藥劑有義股之5'端或3'端。在一些實施例中，連接基團結合至RNAi藥劑有義股之5'端。連接基團之實例包括(但不限於)：反應性基團，諸如一級胺及炔烴、烷基、無鹼基核苷酸、核糖醇(無鹼基核糖)，及/或PEG基團。

【0187】 連接子或連接基團為兩個原子之間的連接，其使一個相關化學基團(諸如RNAi藥劑)或區段經由一或多個共價鍵連接至另一個相關化學基團(諸如靶向基團或遞送聚合物)或區段。不穩定鍵聯含有不穩定鍵。鍵聯可視情況包括增加兩個接合原子之間之距離的間隔基。間隔基可進一步增加鍵聯之可撓性及/或長度。間隔基包括(但不限於)烷基、烯基、

炔基、芳基、芳烷基、芳烯基及芳炔基；其中之每一者可含有一或多個雜原子、雜環、胺基酸、核苷酸及醣類。間隔基團為此項技術中所熟知的且前述清單不意欲限制本發明之範疇。

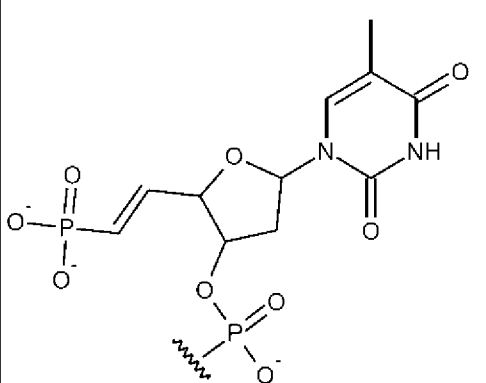
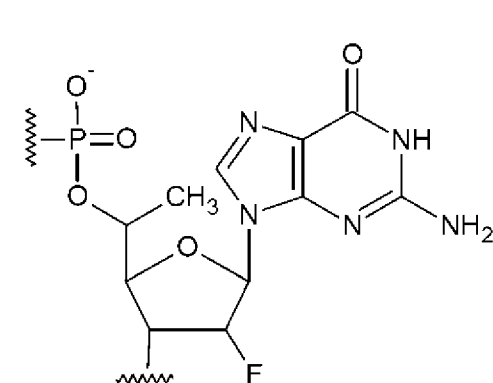
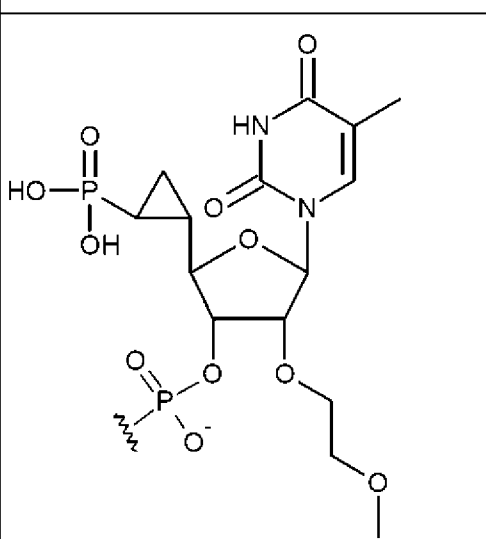
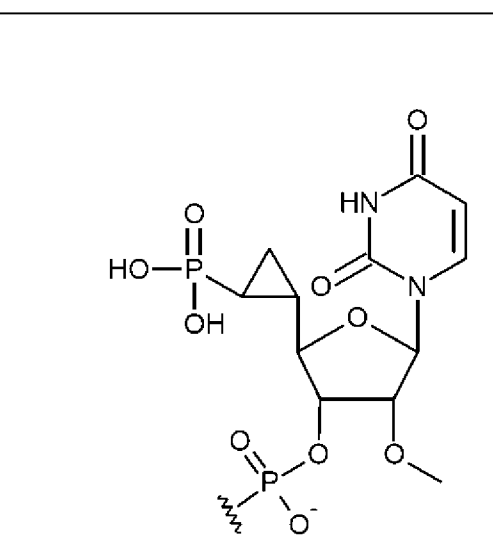
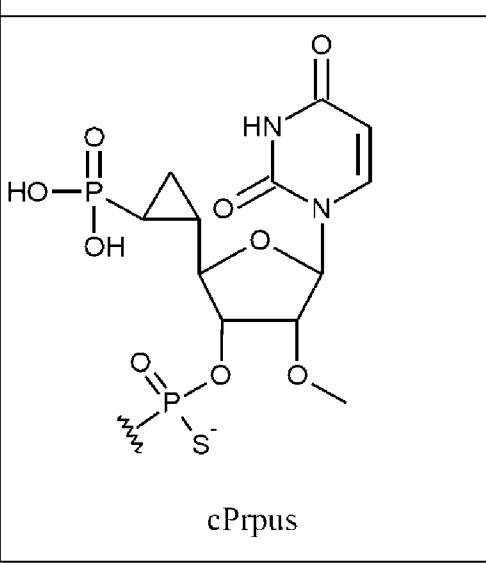
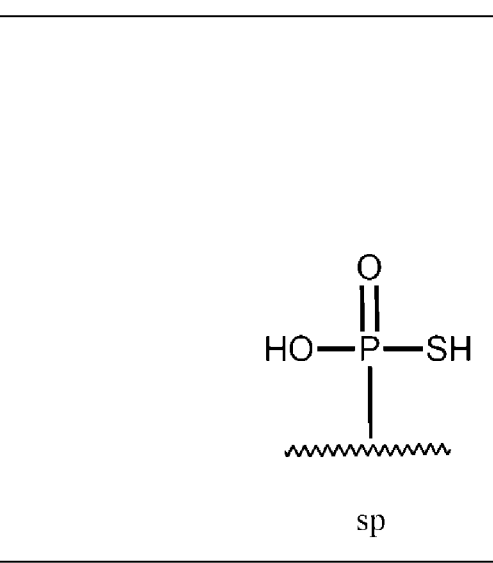
【0188】 在一些實施例中，當在單一組合物中包括兩個或更多個RNAi藥劑時，該等RNAi藥劑中之每一者可連接至同一個靶向基團或兩個不同的靶向基團(亦即，具有不同化學結構之靶向基團)。在一些實施例中，在不使用額外連接子之情況下，將靶向基團連接至本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑。在一些實施例中，靶向基團本身被設計成具有連接子或其他位點以促進容易存在的結合。在一些實施例中，當在單一組合物中包括兩個或更多個ANGPTL3 RNAi藥劑時，該等RNAi藥劑中之每一者可以利用相同的連接子或不同的連接子(亦即，具有不同化學結構之連接子)。

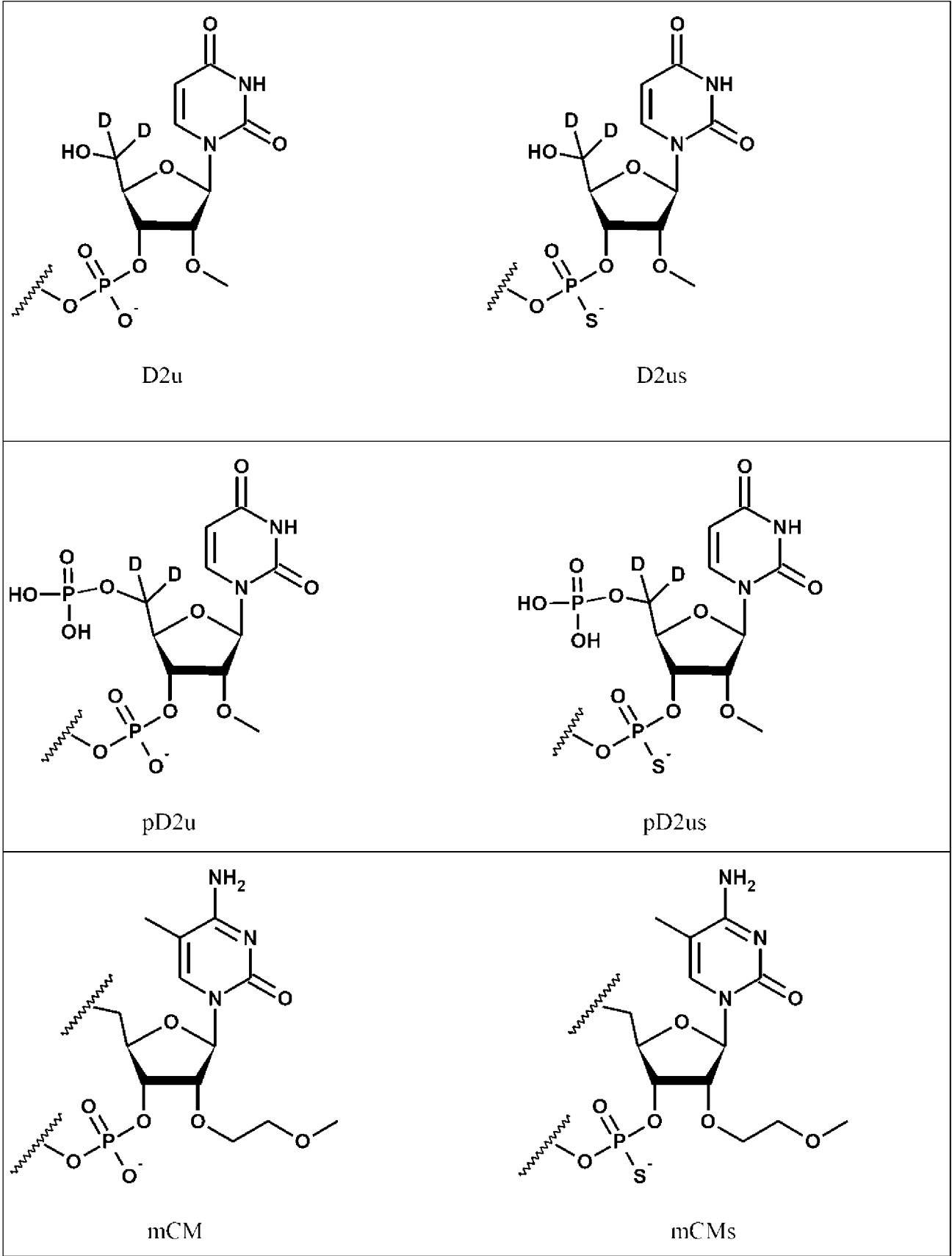
【0189】 表2、表3或表4中所列ANGPTL3 RNAi藥劑核苷酸序列中之任一者無論經修飾還是未經修飾，均可以含有3'及/或5'靶向基團或連接基團。表3或表4中所列或在本文其他地方所描述之含有3'或5'靶向基團或連接基團之ANGPTL3 RNAi藥劑序列中之任一者或者可以不含3'或5'靶向基團或連接基團，或可以含有不同的3'或5'靶向基團或連接基團，包括(但不限於)表6中所描繪之靶向基團或連接基團。表5中所列之ANGPTL3 RNAi藥劑雙螺旋體中之任一者無論經修飾還是未經修飾，均可以進一步包含靶向基團或連接基團，包括(但不限於)表6中所描繪之靶向基團或連接基團，且靶向基團或連接基團可附接至ANGPTL3 RNAi藥劑雙螺旋體之有義股或反義股之3'末端或5'末端。

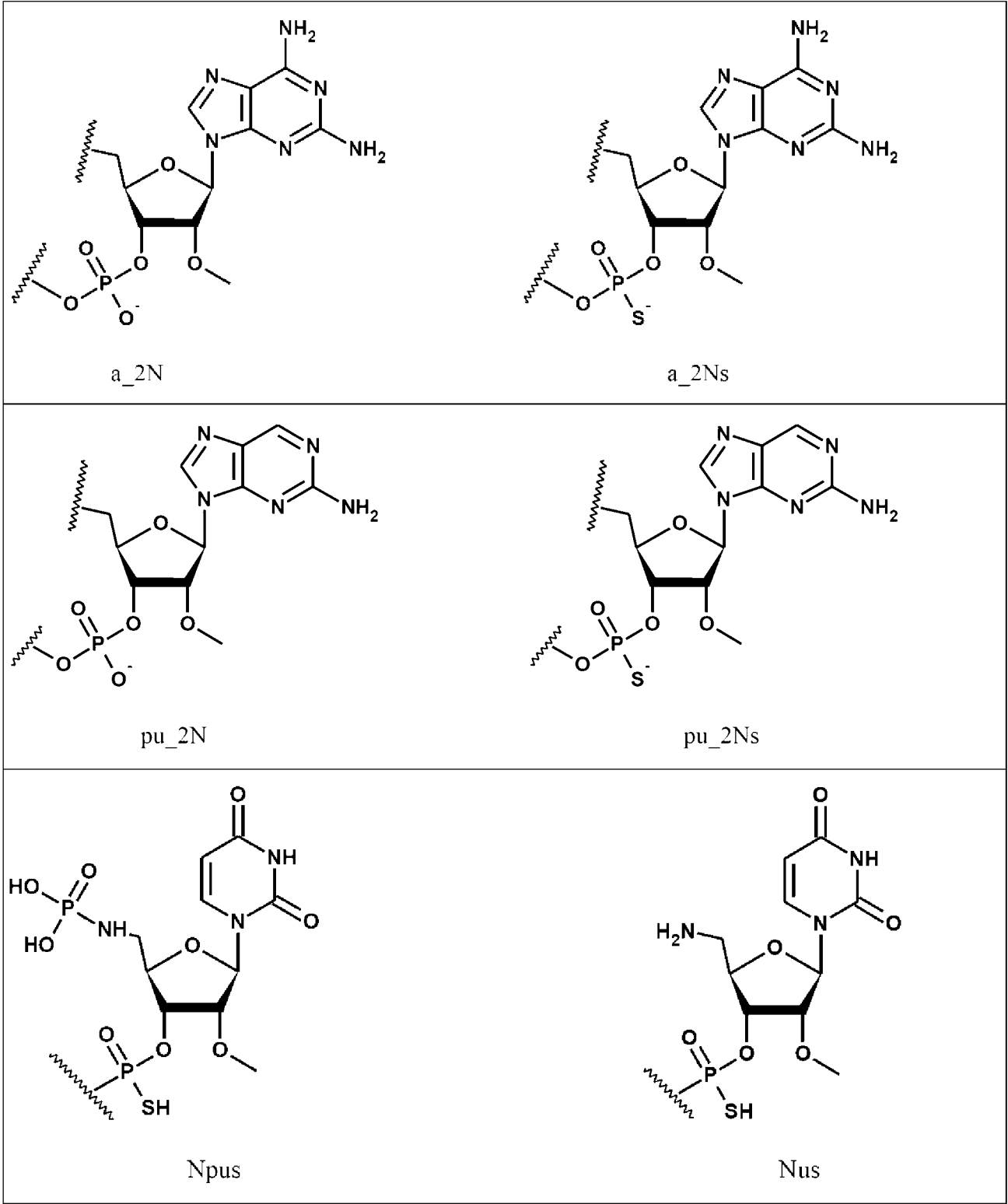
【0190】 靶向基團及連接基團之實例提供於表6中。表4提供具有連

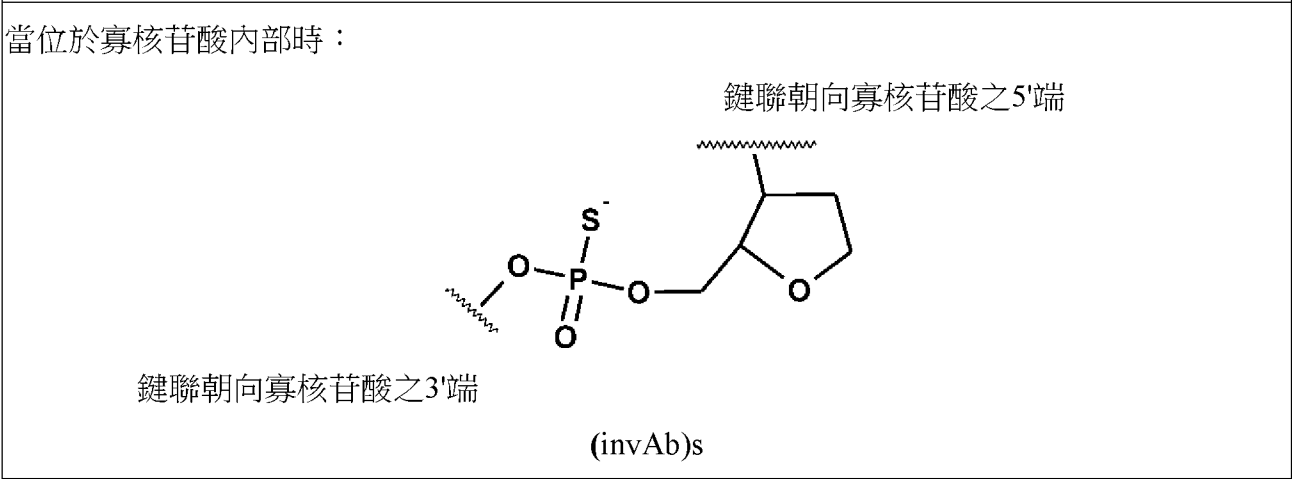
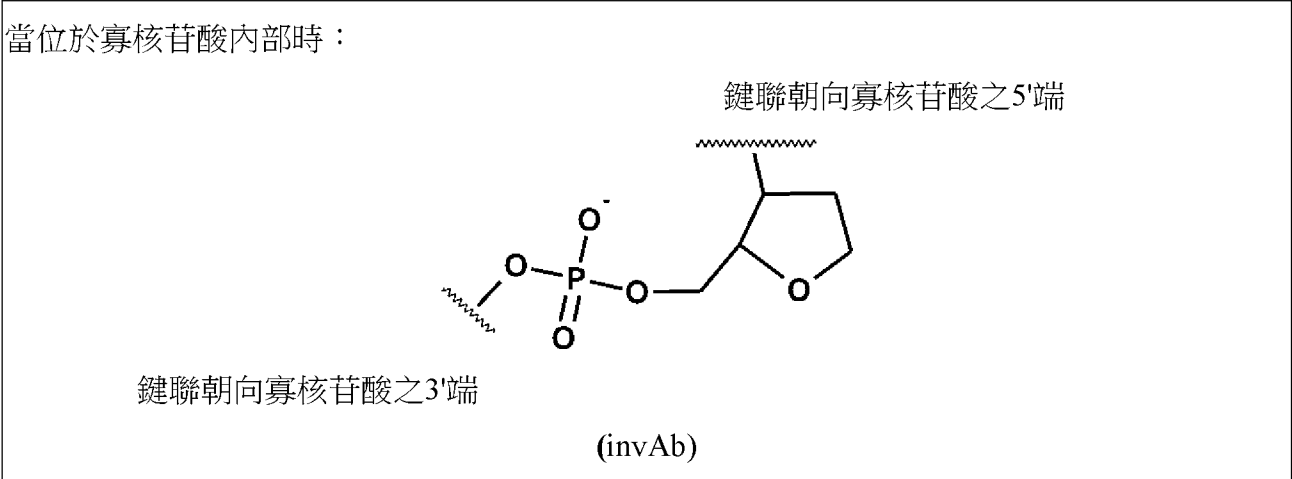
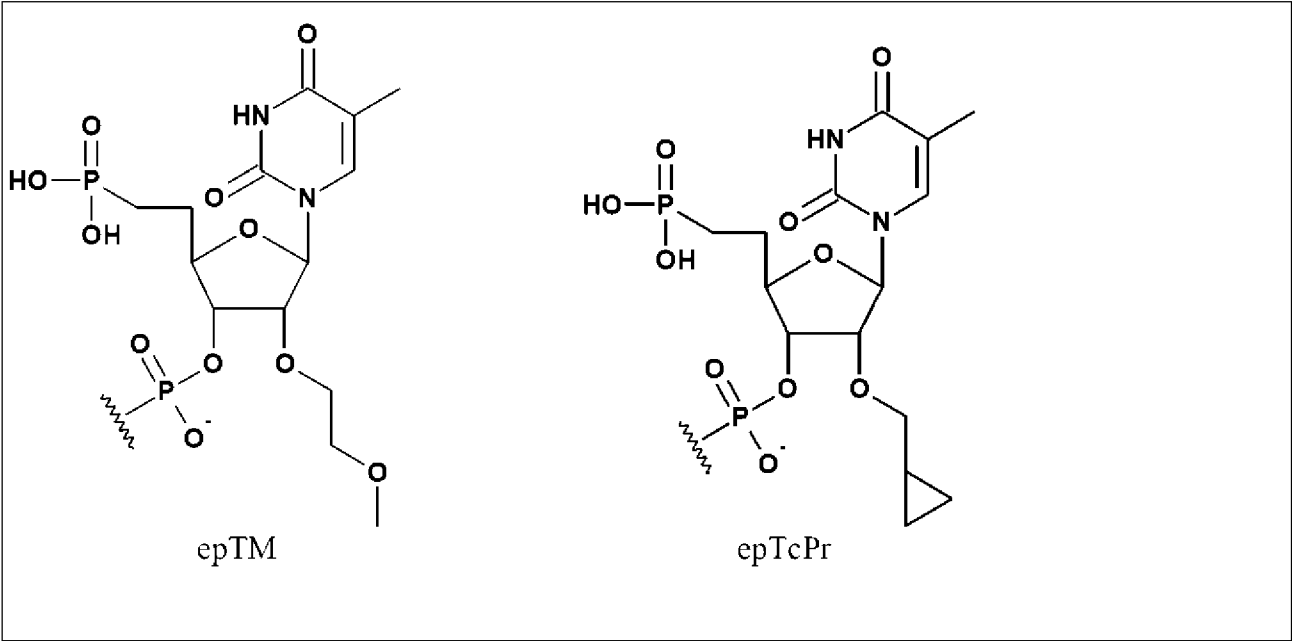
接至5'端或3'端之靶向基團或連接基團的ANGPTL3 RNAi藥劑有義股之若干實施例。

表6. 表示各種經修飾之核苷酸、靶向基團及連接基團之結構

 vpdT	 5Me-Gf
 cPrpTM	 cPrpu
 cPrpus	 sp

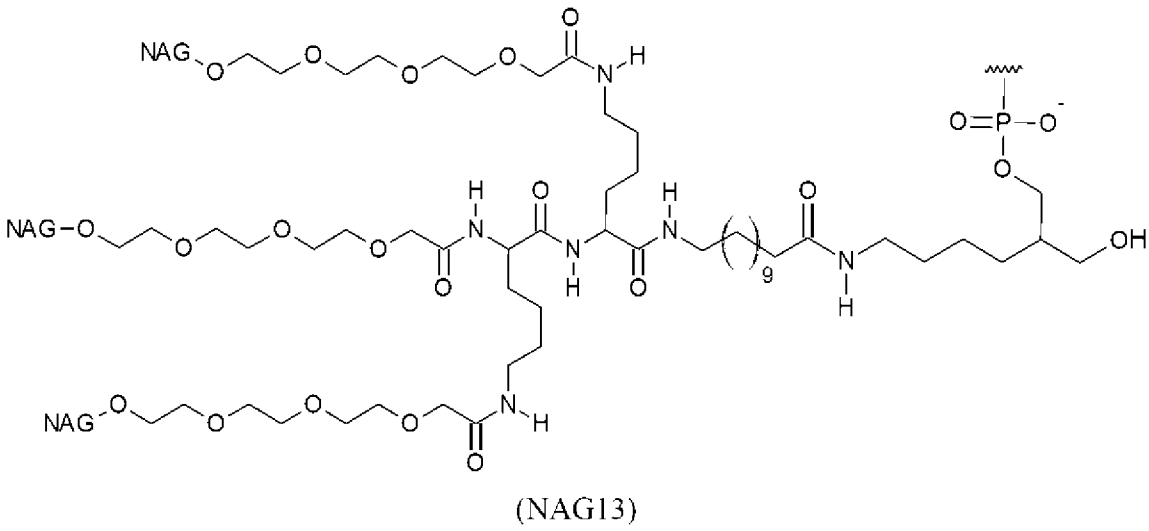
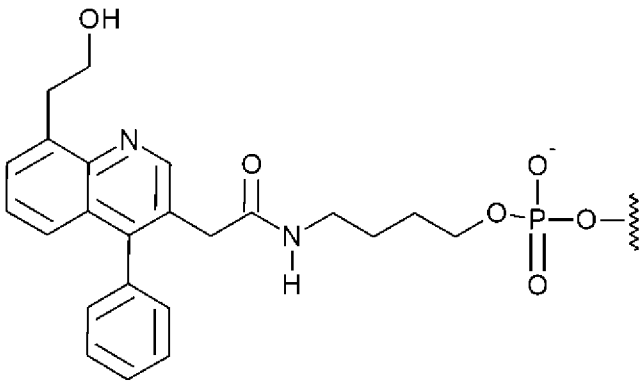
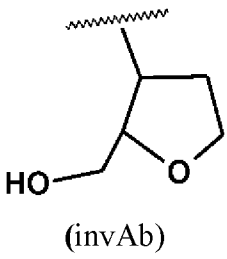




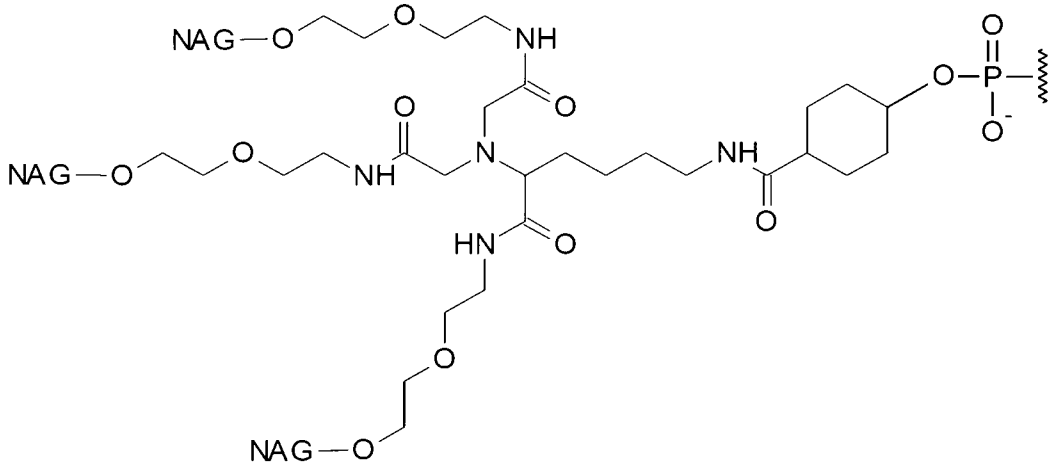


當位於寡核苷酸之3'末端時：

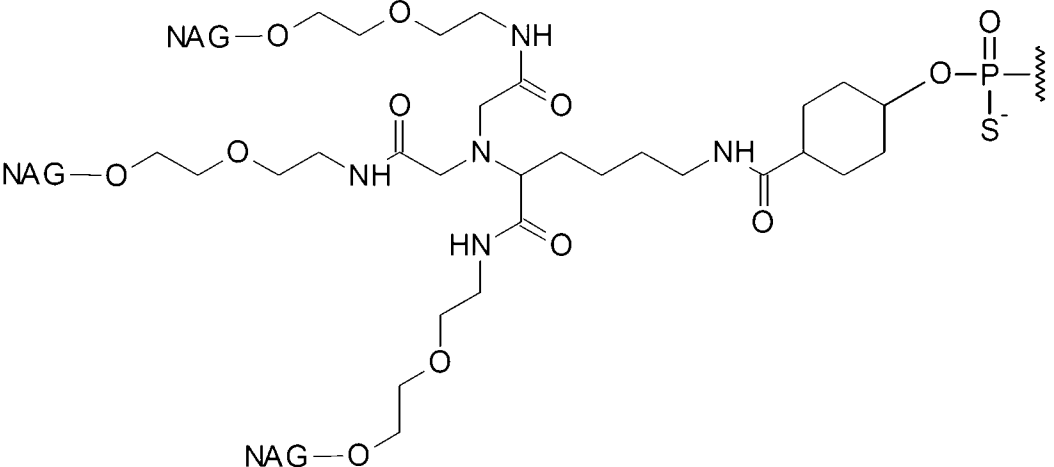
鍵聯朝向寡核苷酸之5'端



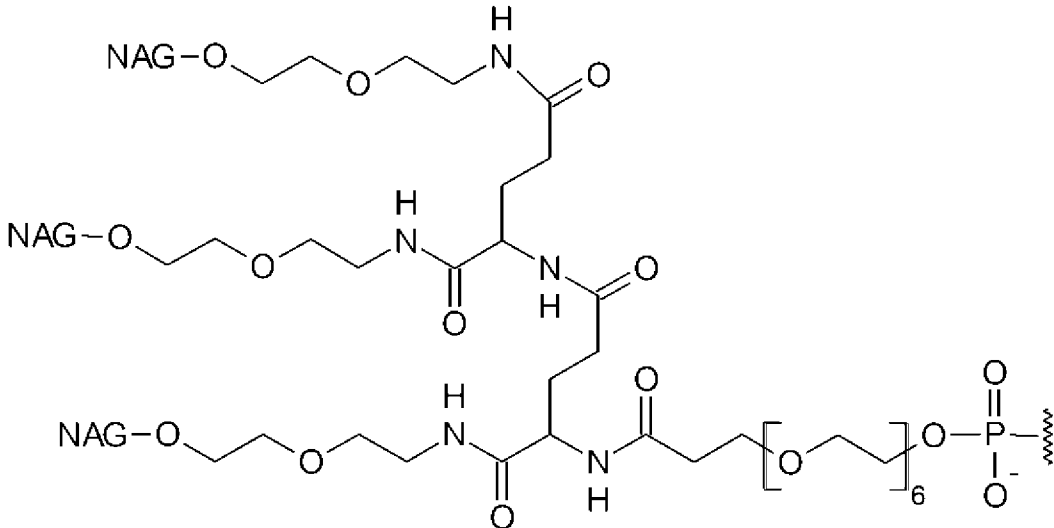




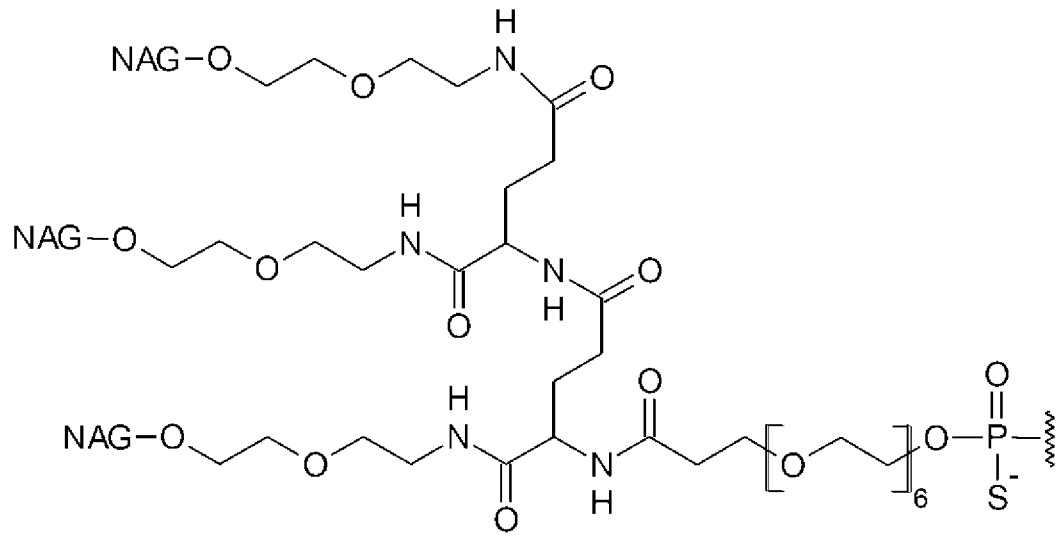
(NAG24)



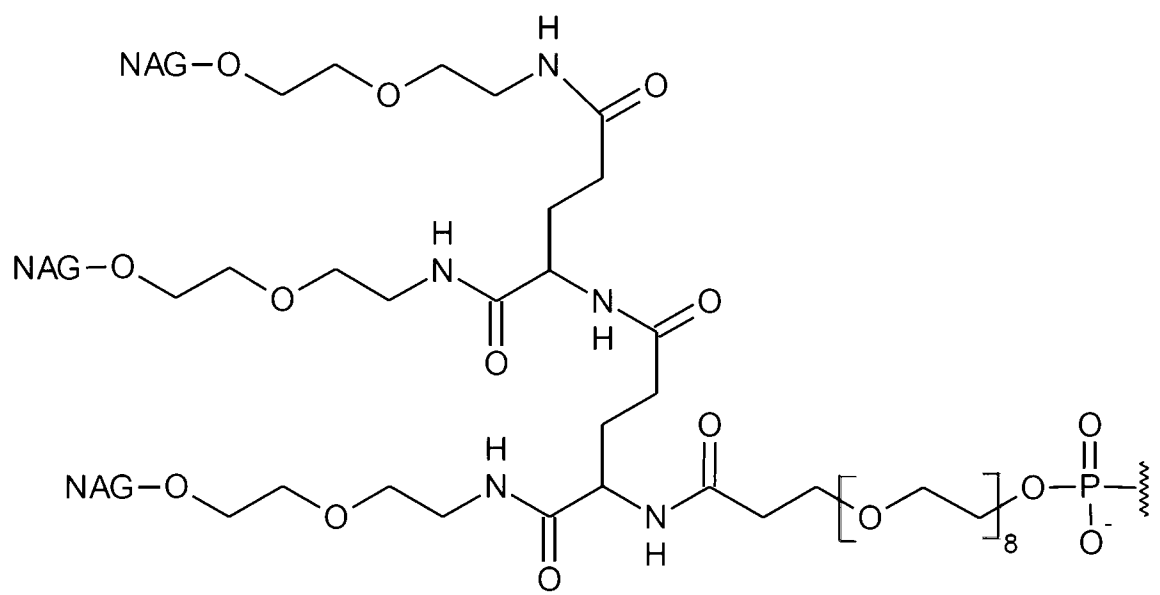
(NAG24)s



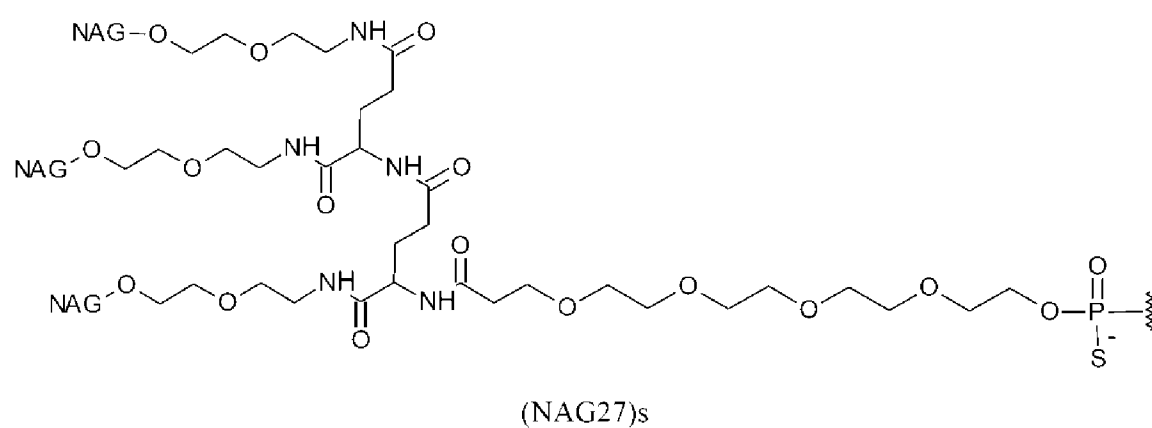
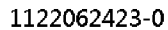
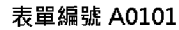
(NAG25)

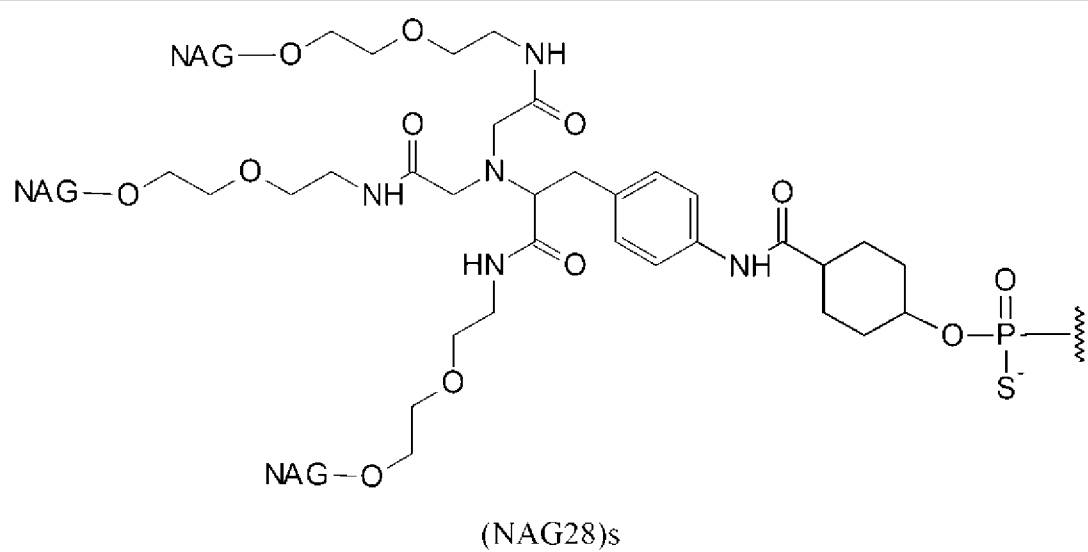
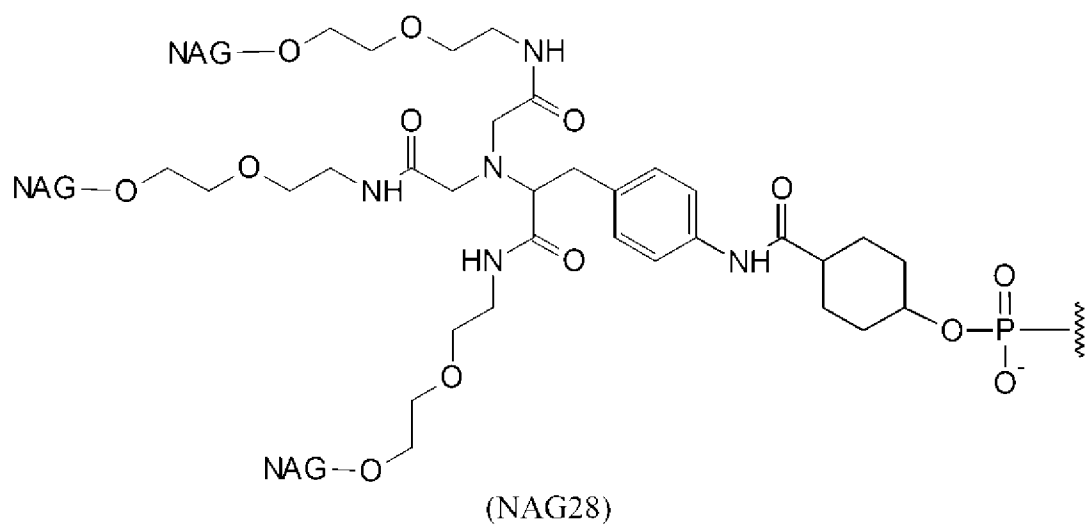


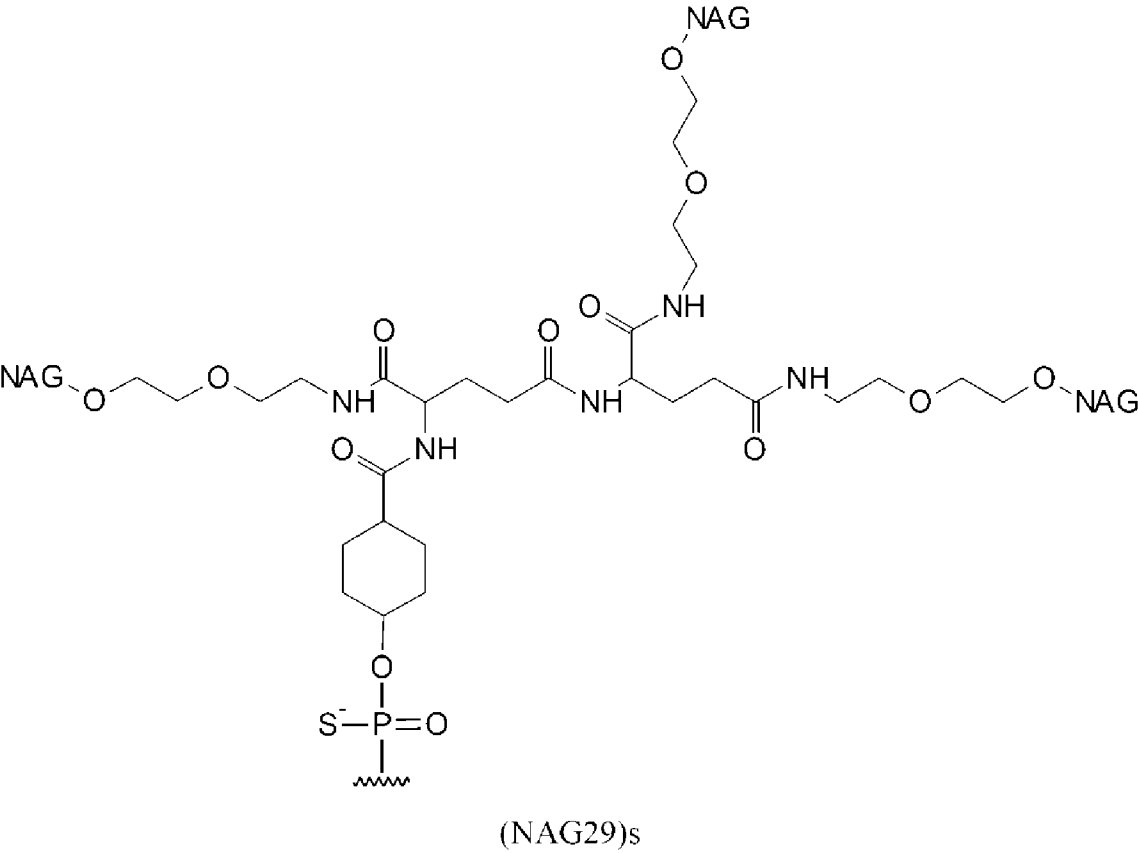
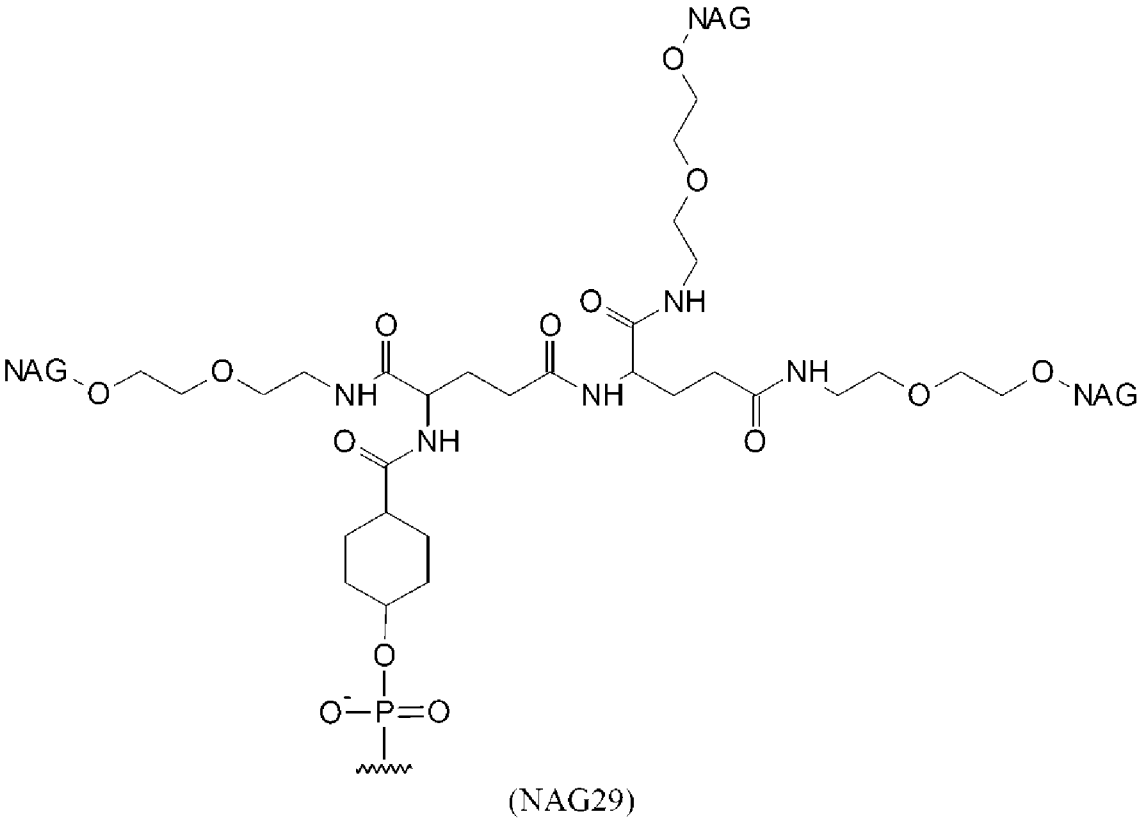
(NAG25)s

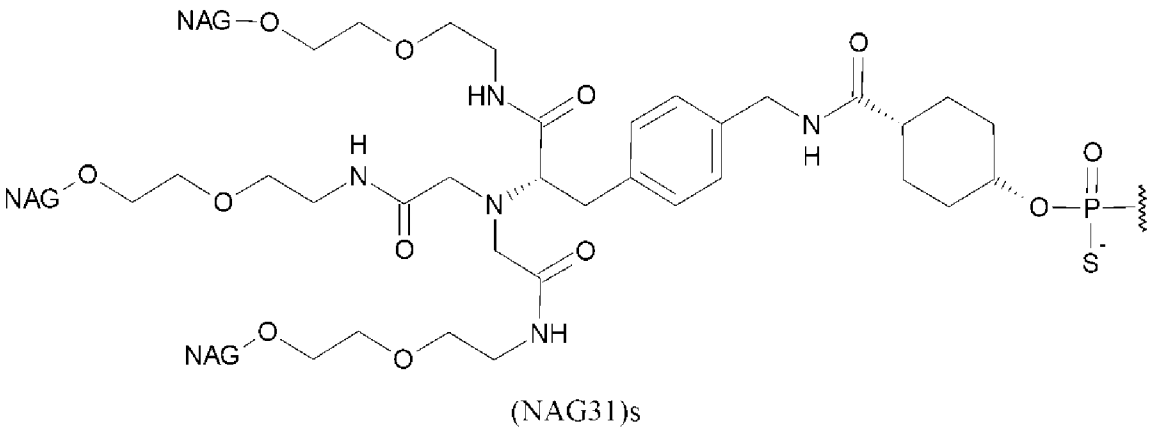
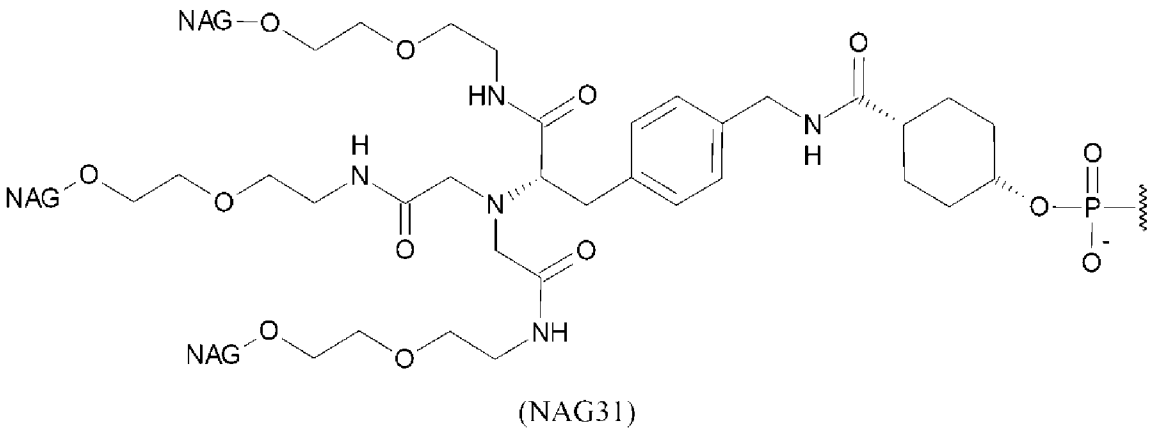
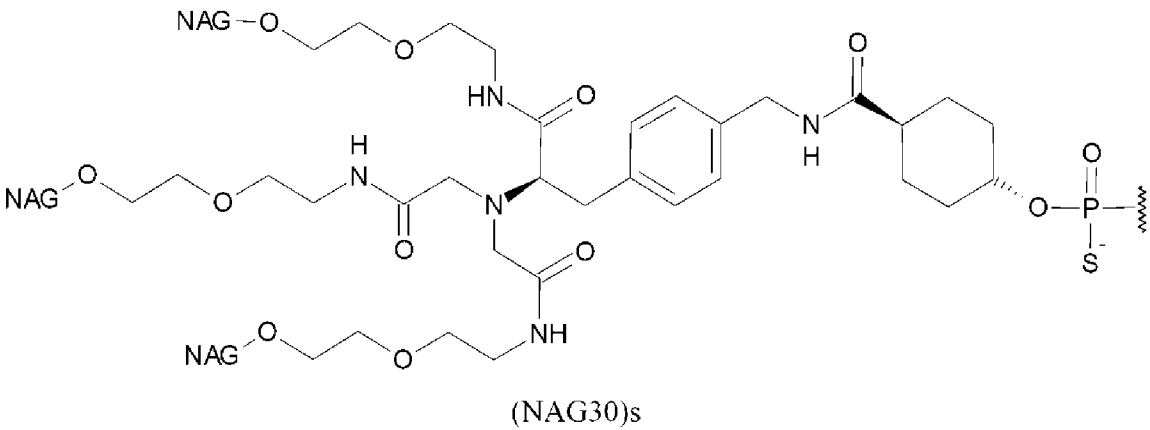
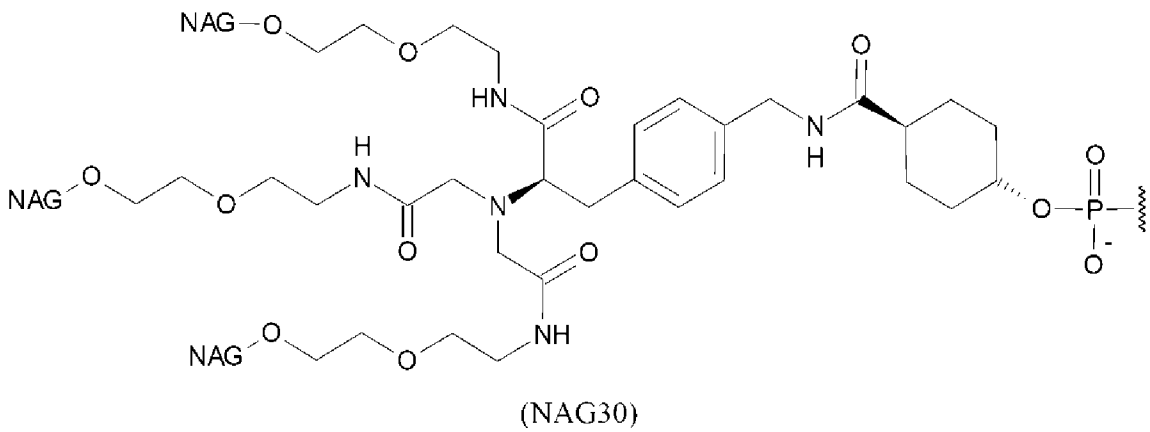


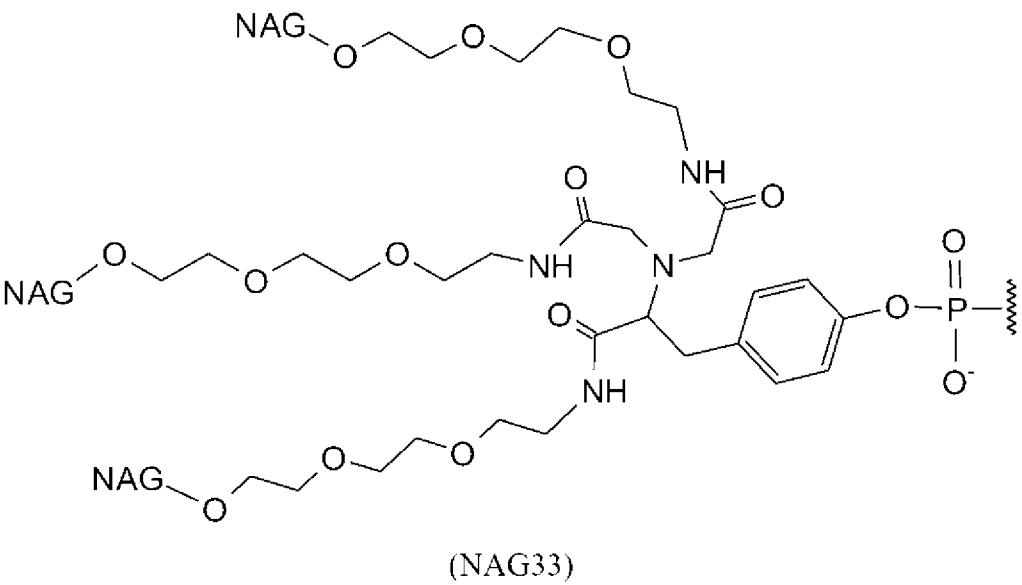
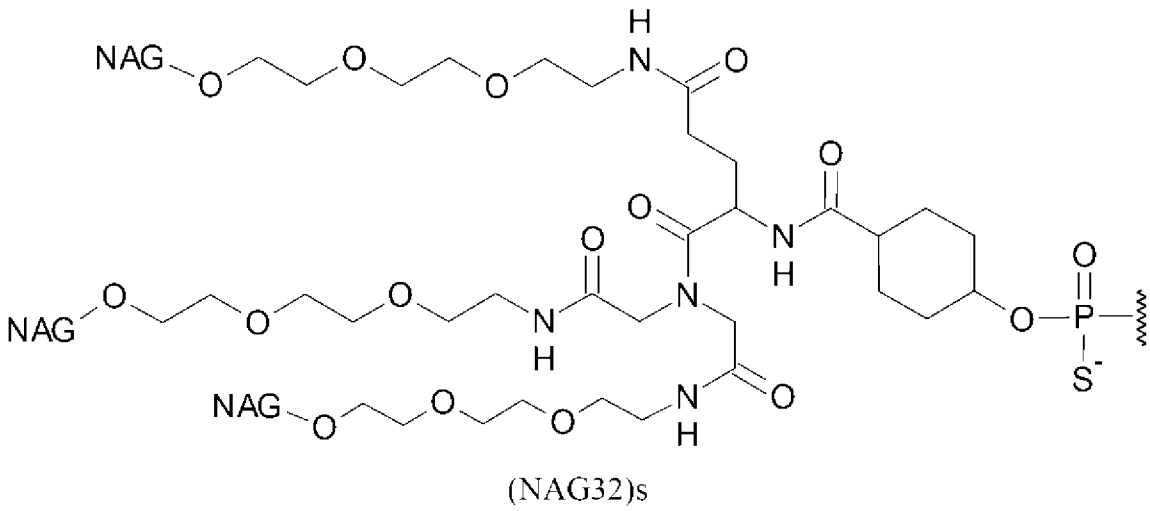
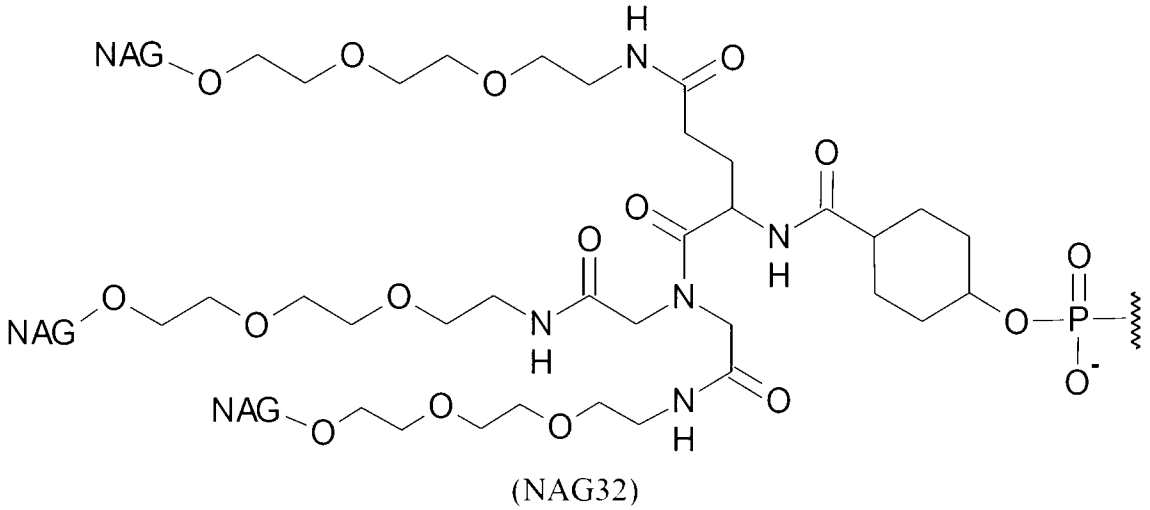
(NAG26)

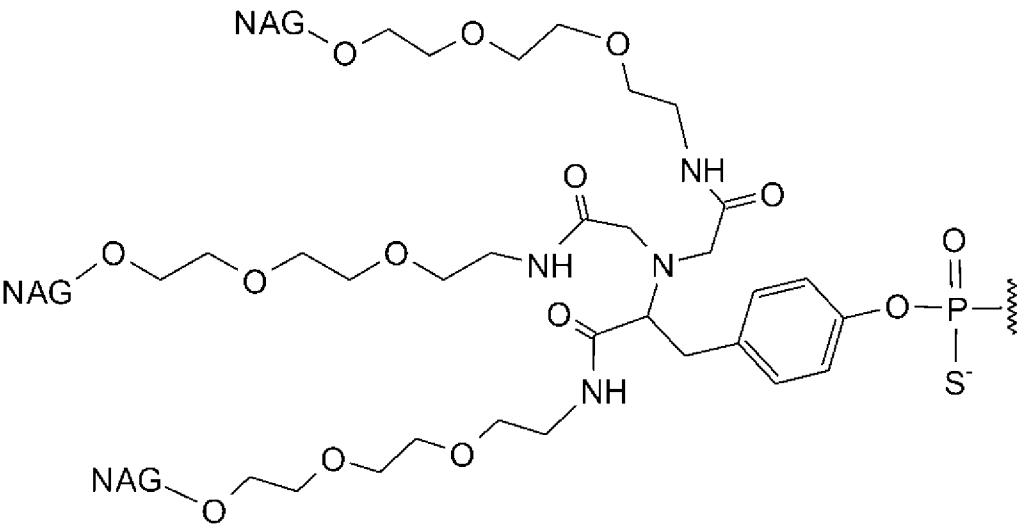




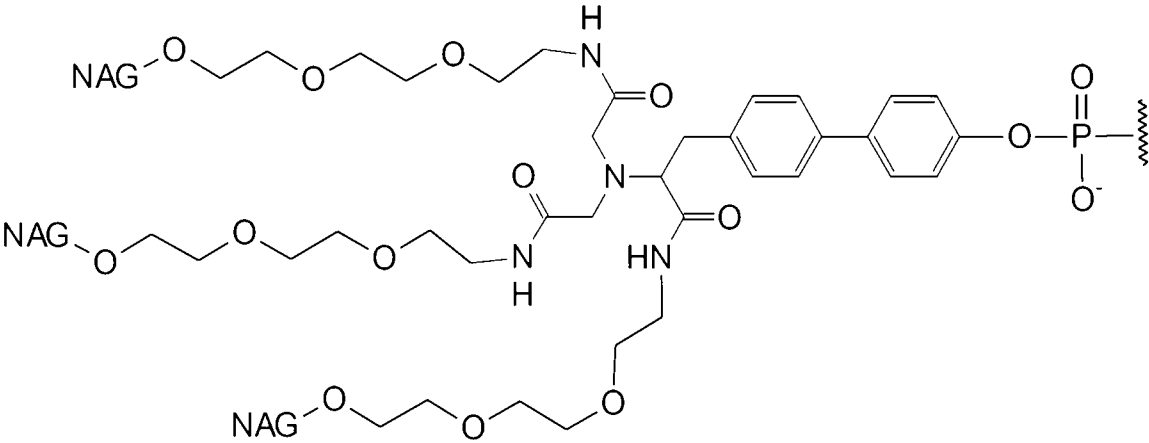




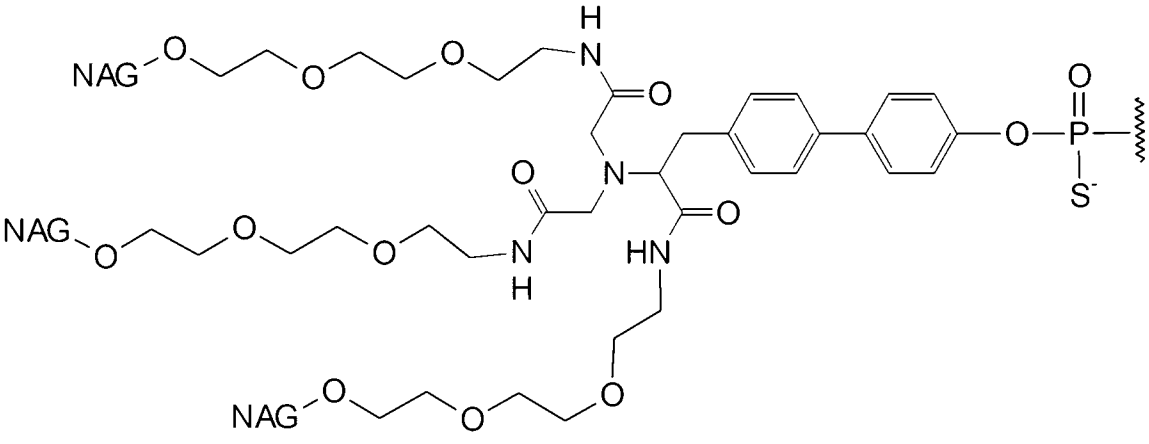




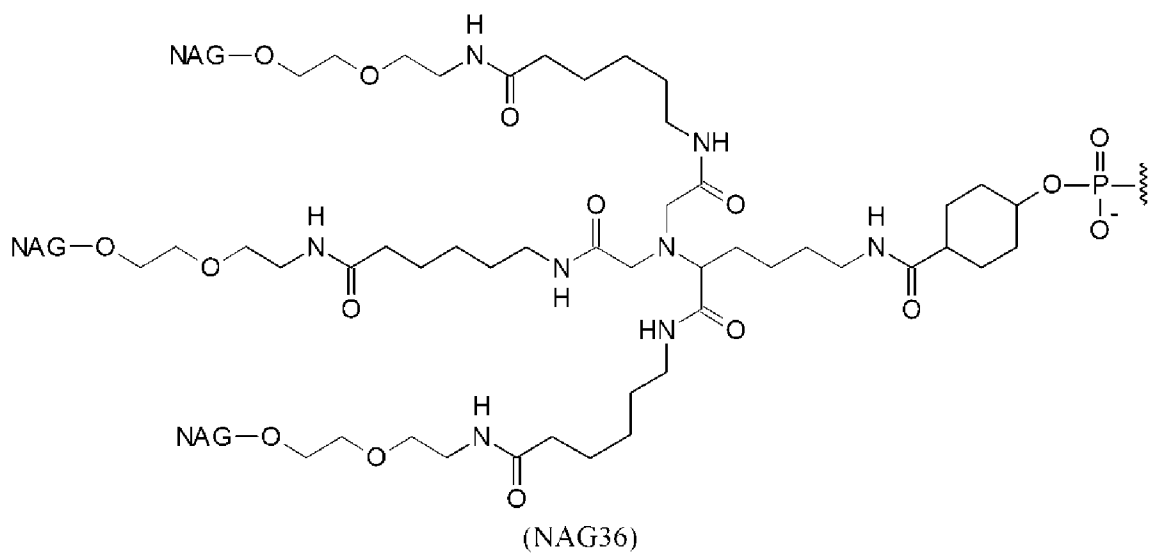
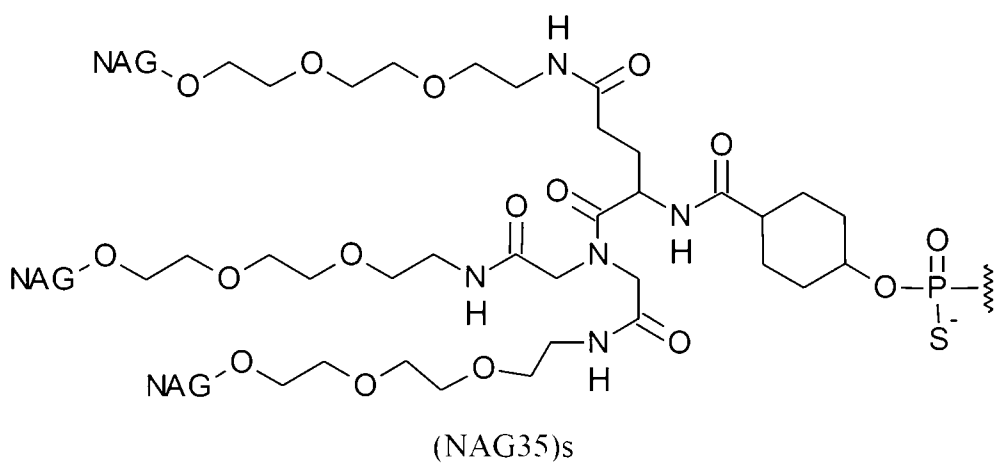
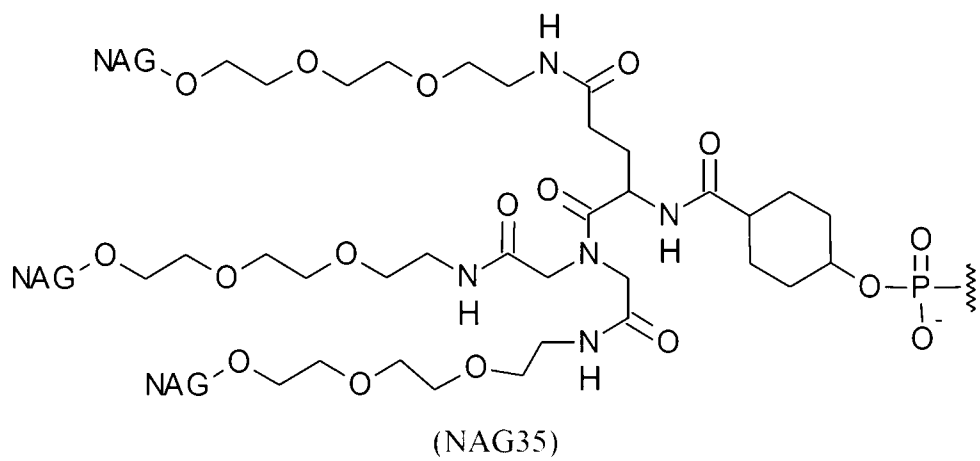
(NAG33)s

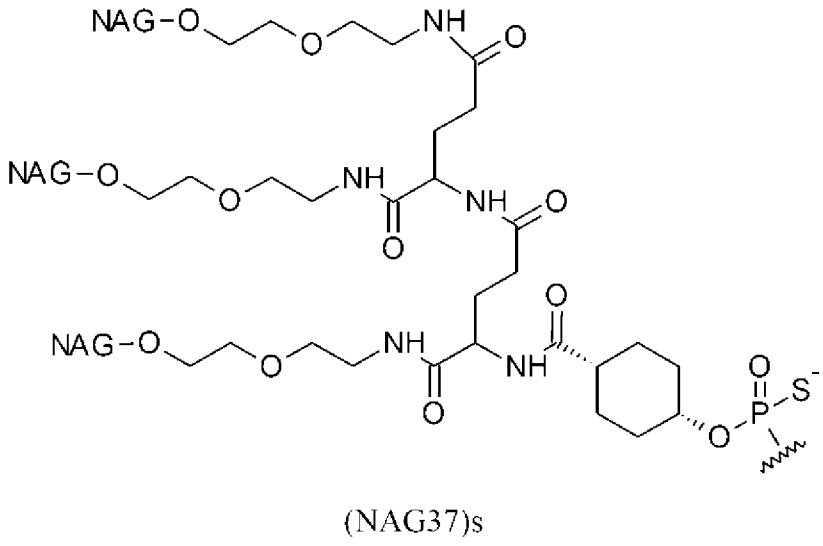
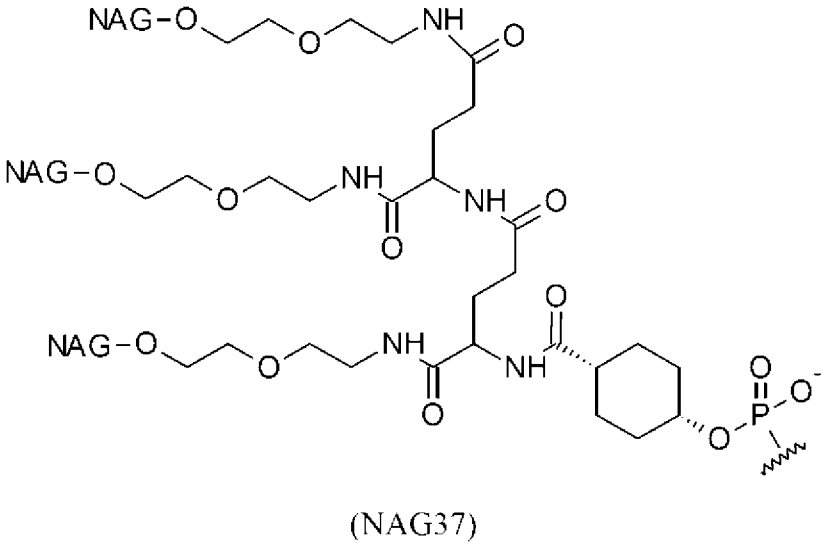
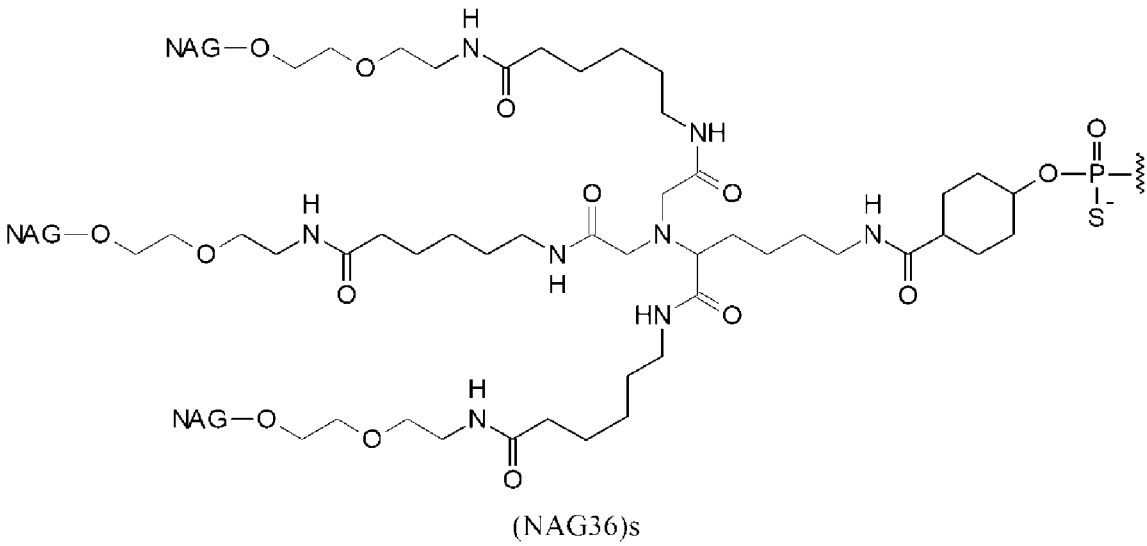


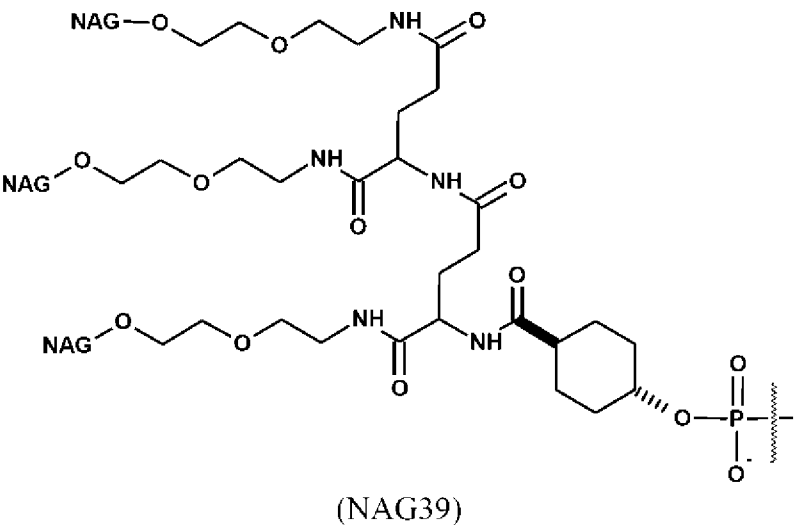
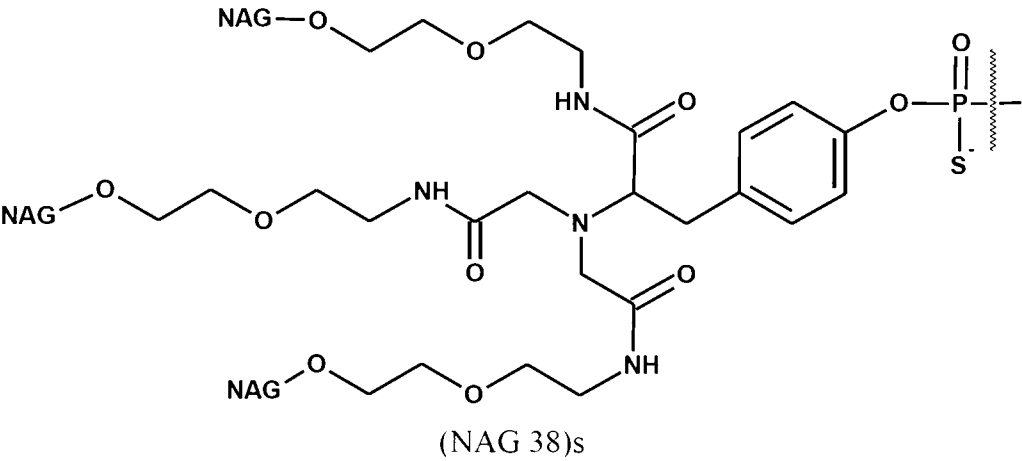
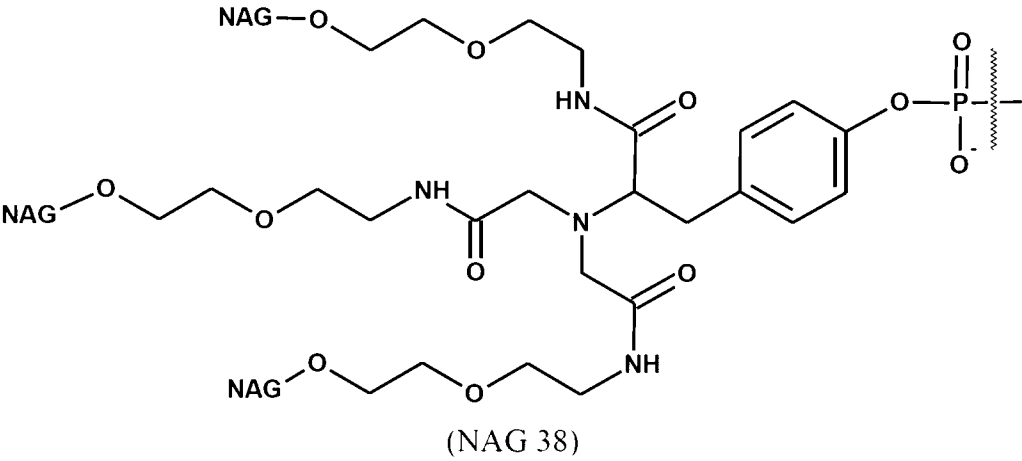
(NAG34)

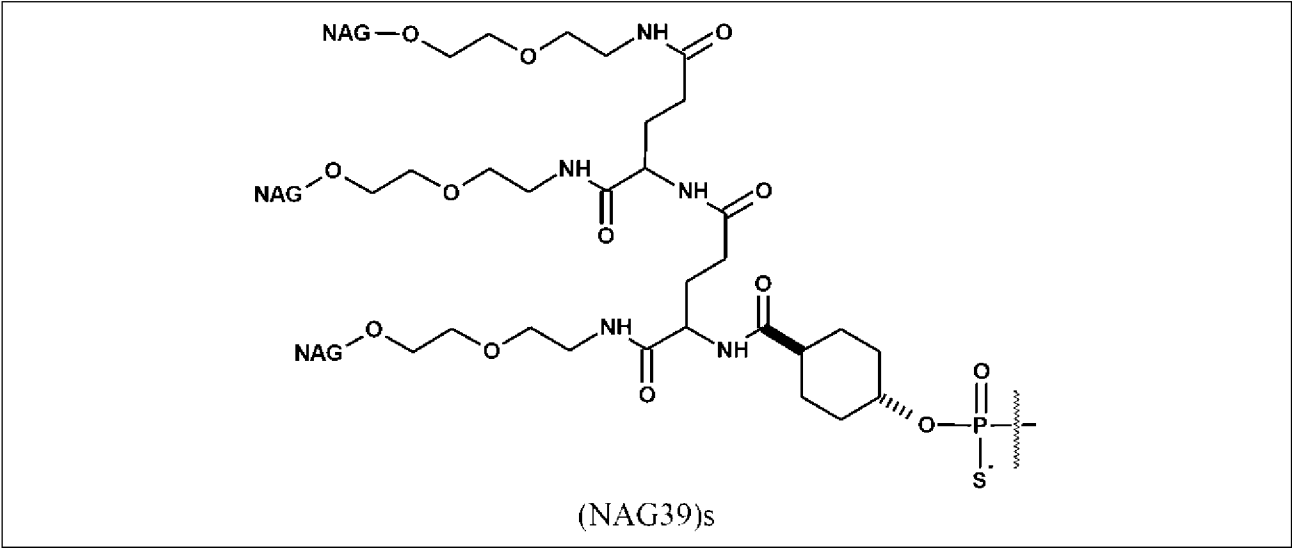


(NAG34)s

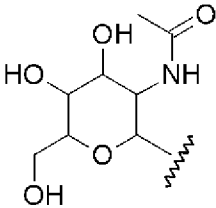






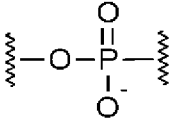


【0191】 在表6中之以上結構中之每一者中，NAG包含N-乙醯基-半乳糖胺或另一半乳糖衍生物，如一般熟習此項技術者將理解，根據以上結構及本文中所提供之說明而附接。舉例而言，在一些實施例中，表6中提供之結構中之NAG由以下結構表示：

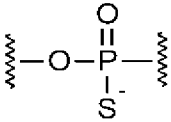


(N-乙醯基-半乳糖胺)。

【0192】 各(NAG_x)可經由磷酸酯基(如(NAG25)、(NAG30)及(NAG31)中)或硫代磷酸酯基(如(NAG25)_s、(NAG29)_s、(NAG30)_s、(NAG31)_s或(NAG37)_s)或另一連接基團附接至ANGPTL3 RNAi藥劑。



磷酸酯基



硫代磷酸酯基

【0193】 可使用此項技術中已知的其他連接基團。

【0194】 在一些實施例中，遞送媒劑可用於將RNAi藥劑遞送至細胞或組織中。遞送媒劑為改良RNAi藥劑至細胞或組織之遞送的化合物。

遞送媒劑可包括(但不限於)以下或由以下組成：聚合物，諸如兩性聚合物、膜活性聚合物、肽、蜂毒素肽、類蜂毒素肽(melittin-like peptide，MLP)、脂質、經可逆修飾之聚合物或肽、或經可逆修飾之膜活性多元胺。

【0195】 在一些實施例中，RNAi藥劑可與脂質、奈米粒子、聚合物、脂質體、微胞、DPC或此項技術中可用之其他遞送系統組合。RNAi藥劑亦可經化學結合至靶向基團、脂質(包括(但不限於)膽固醇及膽固醇基衍生物)、奈米粒子、聚合物、脂質體、微胞、DPC(參見例如WO 2000/053722、WO 2008/0022309、WO 2011/104169及WO 2012/083185、WO 2013/032829、WO 2013/158141，該等專利中之每一者以引用之方式併入本文中)或此項技術中可用之其他遞送系統。

【0196】

醫藥組合物及調配物

本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑可以製備為醫藥組合物或調配物(在本文中亦稱為「藥品」(medicament))。在一些實施例中，醫藥組合物包括至少一種ANGPTL3 RNAi藥劑。此等醫藥組合物尤其適用於抑制目標細胞、細胞群、組織或生物體中之目標mRNA之表現。該等醫藥組合物可用於治療患有疾病、病症或病狀的受試者，該疾病、病症或病狀將得益於目標mRNA含量之降低或目標基因表現之抑制。該等醫藥組合物可用於治療具有患上疾病、病症或病狀之風險的受試者，該疾病、病症或病狀將得益於目標mRNA含量之降低或目標基因表現之抑制。在一個實施例中，該方法包括向待治療之受試者投與與如本文所描述之靶向配位體連接之ANGPTL3 RNAi藥劑。在一些實施例中，向包括ANGPTL3 RNAi藥劑

之醫藥組合物中添加一或多種醫藥學上可接受之賦形劑(包括媒劑、載劑、稀釋劑及/或遞送聚合物)，從而形成適合向包括人類在內之受試者活體內遞送的醫藥調配物或藥品。

【0197】 本文中所揭示之包括ANGPTL3 RNAi藥劑之醫藥組合物及方法可降低細胞、細胞群、組織、器官或受試者中之目標mRNA之含量，包括藉由向受試者投與治療有效量之本文中所描述之ANGPTL3 RNAi藥劑，由此抑制ANGPTL3 mRNA在受試者中之表現。在一些實施例中，受試者先前已被鑑定或診斷為在所靶向之細胞或組織中具有目標基因之病原性上調。在一些實施例中，受試者先前已被鑑定或診斷為具有升高的三酸甘油酯(TG)及/或升高的膽固醇含量或一些其他的血脂異常。在一些實施例中，受試者先前已被診斷為患有一或多種心血管代謝疾病，諸如高三酸甘油血症、肥胖、高脂血症、異常脂質及/或膽固醇代謝、動脈粥樣硬化、動脈粥樣硬化、第II型糖尿病、心血管疾病、冠狀動脈疾病、非酒精性脂肪變性肝炎、非酒精性脂肪肝病、同型接合及異型接合家族性高膽固醇血症、斯他汀抗性高膽固醇血症及其他代謝相關病症及疾病。在一些實施例中，受試者長期遭受與一或多種心血管代謝疾病相關之症狀之苦，該一或多種心血管代謝疾病係與以下相關或由以下引起：升高或增加的TG含量、升高或增加的膽固醇含量或肝臟脂肪變性。

【0198】 在一些實施例中，所描述之包括ANGPTL3 RNAi藥劑之醫藥組合物係用於治療或管理與受試者中之升高的TG含量、升高的膽固醇含量、肝臟脂肪變性及/或ANGPTL3 mRNA之過表現相關的臨床表現。在一些實施例中，向需要此類治療之受試者投與治療(包括預防)有效量的醫藥組合物中之一或多者。在一些實施例中，投與所揭示之ANGPTL3

RNAi藥劑中之任一者可用於降低受試者之疾病症狀之數目、嚴重程度及/或頻率。

【0199】 所描述之包括ANGPTL3 RNAi藥劑之醫藥組合物可用於治療受試者之至少一種症狀，該受試者患有將得益於ANGPTL3 mRNA表現之降低或抑制的疾病或病症。在一些實施例中，向受試者投與治療有效量之一或多種包括ANGPTL3 RNAi藥劑之醫藥組合物，由此治療該症狀。在其他實施例中，向受試者投與預防有效量之一或多種ANGPTL3 RNAi藥劑，由此預防或抑制至少一種症狀。

【0200】 給藥途徑為ANGPTL3 RNAi藥劑藉以與身體接觸的方式。一般而言，投與藥物及寡核苷酸及核酸來治療哺乳動物之方法為此項技術中所熟知的，且可應用該等方法來投與本文中所描述之組合物。本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑可以經由任何適合途徑以根據特定途徑適當調整的製劑形式投與。因此，本文中所描述之醫藥組合物可藉由注射來投與，例如藉由靜脈內、肌肉內、皮內、皮下、關節內或腹膜內注射投與。在一些實施例中，經由皮下注射投與本文中所描述之醫藥組合物。

【0201】 本文中所描述之包括ANGPTL3 RNAi藥劑之醫藥組合物可以使用此項技術中已知之寡核苷酸遞送技術遞送至細胞、細胞群、組織或受試者。一般而言，此項技術中公認用於遞送核酸分子(活體外或活體內)之任何適合方法均適合與本文中所描述之組合物一起使用。舉例而言，可藉由以下方式進行遞送：局部投藥(例如直接注射、植入或表面投藥)、全身性投藥、或皮下、靜脈內、腹膜內或非經腸途徑，包含顱內(例如室內、實質內及鞘內)、肌肉內、經皮、呼吸道(氣霧劑)、經鼻、經口、經直腸或表面(包括經頰及舌下)投藥。在某些實施例中，組合物藉由皮下或

靜脈內輸注或注射投與。

【0202】 在一些實施例中，本文中所描述之醫藥組合物包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。本文中所描述之醫藥組合物經調配以用於向受試者投與。

【0203】 如本文中所使用之醫藥組合物或藥品包括藥理學有效量之所描述之治療性化合物中之至少一者及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。醫藥學上可接受之賦形劑(賦形劑)為除了有效藥劑成分(Active Pharmaceutical Ingredient, API, 治療產品, 例如ANGPTL3 RNAi藥劑)以外被故意包括在藥物遞送系統中的物質。賦形劑在預定劑量下不發揮或不意欲發揮治療作用。賦形劑可用於a)在製造期間輔助加工藥物遞送系統, b)保護、支持或增強API之穩定性、生物可用性或患者接受性, c)幫助產物鑑定, 及/或d)在儲存或使用期間增強API遞送之總體安全性、有效性等任何其他屬性。醫藥學上可接受之賦形劑可為或可不為惰性物質。

【0204】 賦形劑包括(但不限於): 吸收增強劑、抗黏劑、消泡劑、抗氧化劑、黏合劑、緩衝劑、載劑、塗佈劑、顏料、遞送增強劑、遞送聚合物、清潔劑、聚葡萄糖、右旋糖、稀釋劑、崩解劑、乳化劑、增量劑、填充劑、調味劑、滑動劑、保濕劑、潤滑劑、油狀物、聚合物、防腐劑、生理食鹽水、鹽、溶劑、糖類、界面活性劑、懸浮劑、持續釋放型基質、甜味劑、增稠劑、張力劑、媒劑、撥水劑(water-repelling agent)及濕潤劑。

【0205】 適合可注射使用之醫藥組合物包括無菌水溶液(其中水可溶)或分散液及用於臨時製備無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末。關於靜脈內投藥, 適合載劑包括生理食鹽水、抑菌水、Cremophor® ELTM

(BASF, Parsippany, NJ)或磷酸鹽緩衝鹽水(phosphate buffered saline, PBS)。適合載劑應該在製造及儲存條件下穩定，且應該能被保存而不會受到諸如細菌及真菌之微生物的污染作用。載劑可為含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇及液態聚乙二醇)及其適合混合物的溶劑或分散介質。可例如藉由使用諸如卵磷脂之包衣、在分散液之情況下藉由維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持適當流動性。在許多情況下，較佳在組合物中包括等張劑，例如糖、多元醇(諸如甘露糖醇、山梨糖醇)及氯化鈉。可藉由將延遲吸收之藥劑(例如單硬脂酸鋁及明膠)包括在組合物中而實現可注射組合物之延長吸收。

【0206】 無菌可注射溶液可藉由以下製備：將所需量之活性化合物與上文所列舉之成分中之一者或其組合一起併入適當溶劑中，隨後視需要進行過濾滅菌。一般而言，分散液係藉由將活性化合物併入無菌媒劑中來製備，該無菌媒劑含有基礎散介質及上文所列舉之彼等成分中之其他所需成分。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉末之情況下，製備方法包括真空乾燥及冷凍乾燥，其產生活性成分加來自其先前無菌過濾溶液之任何其他所需成分的粉末。

【0207】 適用於關節內投藥之調配物可呈藥物之無菌水性製劑形式，其可呈微晶形式，例如呈水性微晶懸浮液形式。脂質調配物或生物可降解聚合物系統亦可用於呈遞藥物以用於關節內及經眼投藥。

【0208】 活性化合物可用將防止化合物被身體快速排除之載劑來製備，諸如控制釋放型調配物，包括植入物及微囊封遞送系統。可使用生物可降解、生物相容性聚合物，諸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯及聚乳酸。一般熟習此項技術者將清楚此類調配物之

製備方法。亦可使用脂質體懸浮液作為醫藥學上可接受之載劑。其可根據熟習此項技術者已知之方法製備，例如如美國專利第4,522,811號中所述。

【0209】 ANGPTL3 RNAi藥劑可以單位劑型調配成組合物以方便投藥及劑量之均一性。單位劑型係指適合作為單位劑量用於待治療受試者之物理離散單位(physically discrete unit)；各單位含有與所需醫藥載劑結合，經計算以產生所要治療效果的預定數量之活性化合物。本發明之單位劑型之規格由以下因素規定且直接取決於以下因素：活性化合物之獨特特徵及欲達成之治療效果，以及混配此類用於治療受試者之活性化合物之領域中固有之限制。

【0210】 醫藥組合物可含有通常見於醫藥組合物中之其他額外組分。該等額外組分包括(但不限於)：止癢劑、收斂劑、局部麻醉劑、鎮痛劑、抗組織胺或抗炎劑(例如乙醯胺苯酚(acetaminophen)、NSAID、苯海拉明(diphenhydramine)等)。亦設想表現或包含本文中所定義之RNAi藥劑的細胞、組織或經分離之器官可用作「醫藥組合物」。如本文中所使用之「藥理學有效量」、「治療有效量」或簡稱「有效量」係指可產生藥理學、治療性或預防性結果之RNAi藥劑之量。

【0211】 在一些實施例中，本文中所揭示之方法除了投與本文中所揭示之RNAi藥劑以外，進一步包含投與第二治療劑或第二治療之步驟。在一些實施例中，第二治療劑為另一ANGPTL3 RNAi藥劑(例如，靶向ANGPTL3目標內之不同序列的ANGPTL3 RNAi藥劑)。在其他實施例中，第二治療劑可為小分子藥物、抗體、抗體片段或適體。

【0212】 一般而言，活性化合物之有效量將在每公斤體重每天約0.1

至約100 mg之範圍內，例如每公斤體重每天約1.0至約50 mg。在一些實施例中，活性化合物之有效量將在每公斤體重每劑量約0.25至約5 mg之範圍內。在一些實施例中，活性成分之有效量將在每公斤體重每劑量約0.5至約4 mg之範圍內。投藥量亦可能取決於以下變數：諸如患者之整體健康狀況、所遞送之化合物之相關生物學功效、藥物之調配物、調配物中賦形劑之存在及類型以及投藥途徑。此外應理解，可將所投與之初始劑量提高至超出以上較高含量而快速達成所期望的血液含量或組織含量，或初始劑量可小於最佳值。

【0213】 為了治療疾病或為了形成用於治療疾病的藥品或組合物，本文中所描述之包括ANGPTL3 RNAi藥劑的醫藥組合物可與賦形劑或與第二治療劑或第二治療組合，第二治療劑或第二治療包括(但不限於)：第二或其他RNAi藥劑、小分子藥物、抗體、抗體片段、肽及/或適體。

【0214】 所描述之ANGPTL3 RNAi藥劑當添加至醫藥學上可接受之賦形劑或佐劑中時可封裝於套組、容器、藥包或分配器中。本文中所描述之醫藥組合物可封裝於預填充注射器或小瓶中。

【0215】

治療及抑制表現之方法

本文中所揭示之ANGPTL3 RNAi藥劑可用於治療患有將得益於該RNAi藥劑之投與的疾病或病症的受試者(例如，人類或其他哺乳動物)。在一些實施例中，本文中所揭示之RNAi藥劑可用於治療將得益於ANGPTL3 mRNA表現及/或ANGPTL3蛋白質含量之降低及/或抑制的受試者(例如人類)，例如已被診斷為患有以下疾病的受試者：高三酸甘油脂血症、肥胖、高脂血症、異常脂質及/或膽固醇代謝、動脈粥樣硬化、第II

型糖尿病、心血管疾病、冠狀動脈疾病、非酒精性脂肪變性肝炎、非酒精性脂肪肝病、同型接合及異型接合家族性高膽固醇血症、斯他汀抗性高膽固醇血症及其他代謝相關病症及疾病。

【0216】 在一些實施例中，向受試者投與治療有效量之任何一或多種ANGPTL3 RNAi藥劑。受試者之治療可包括治療性及/或防治性治療。向受試者投與治療有效量之本文中所描述之任何一或多種ANGPTL3 RNAi藥劑。受試者可為人類、患者或人類患者。受試者可為成年人、青少年、兒童或嬰兒。本文中所描述之醫藥組合物可對人類或動物投與。

【0217】 本文中所描述之ANGPTL3 RNAi藥劑可用於治療具有ANGPTL3相關疾病或病症或具有至少部分地由ANGPTL3基因表現介導之疾病或病症的受試者之至少一種症狀。在一些實施例中，ANGPTL3 RNAi藥劑係用以治療或管理具有ANGPTL3相關疾病或病症之受試者的臨床表現。向受試者投與治療有效量之本文中所描述之ANGPTL3 RNAi藥劑或含有ANGPTL3 RNAi藥劑之組合物中的一或多者。在一些實施例中，本文中所揭示之方法包含向待治療之受試者投與包含本文中所描述之ANGPTL3 RNAi藥劑之組合物。在一些實施例中，向受試者投與預防有效量之所描述之ANGPTL3 RNAi藥劑中之任何一或多者，從而藉由預防或抑制至少一種症狀來治療該受試者。

【0218】 在某些實施例中，本發明提供治療有需要之患者之至少部分地由ANGPTL3基因表現介導的疾病、病症、病狀或病理狀態的方法，其中該等方法包括向患者投與本文中所描述之ANGPTL3 RNAi藥劑中之任一者。

【0219】 在一些實施例中，投與了所描述之ANGPTL3 RNAi藥劑之

受試者中之ANGPTL3基因的基因表現量及/或mRNA含量相對於該受試者在被投與該ANGPTL3 RNAi藥劑之前或相對於不接受該ANGPTL3 RNAi藥劑之受試者而言，降低了至少約30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、95%、96%、97%、98%、99%或大於99%。在受試者之細胞、細胞群及/或組織中，受試者中之該基因表現量及/或mRNA含量降低。

【0220】 在一些實施例中，已投與了所描述之ANGPTL3 RNAi藥劑之受試者中之ANGPTL3蛋白質含量相對於該受試者在被投與該ANGPTL3 RNAi藥劑之前或相對於不接受該ANGPTL3 RNAi藥劑之受試者而言，降低了至少約30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或大於99%。在受試者之細胞、細胞群、組織、血液及/或其他體液中，受試者中之該蛋白質含量降低。

【0221】 在一些實施例中，已投與了所描述之ANGPTL3 RNAi藥劑之受試者中之三酸甘油酯(TG)含量相對於該受試者在被投與該ANGPTL3 RNAi藥劑之前或相對於不接受該ANGPTL3 RNAi藥劑之受試者而言，降低了至少約10%、20%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或大於99%。在受試者之細胞、細胞群、組織、血液及/或其他體液中，受試者中之TG含量降低。

【0222】 在一些實施例中，已投與了所描述之ANGPTL3 RNAi藥劑之受試者中之總膽固醇含量相對於該受試者在被投與該ANGPTL3 RNAi藥劑之前或相對於不接受該ANGPTL3 RNAi藥劑之受試者而言，降低了

至少約10%、20%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或大於99%。在一些實施例中，已投與了所描述之ANGPTL3 RNAi藥劑之受試者中之低密度脂蛋白(LDL)膽固醇含量相對於該受試者在被投與該ANGPTL3 RNAi藥劑之前或相對於不接受該ANGPTL3 RNAi藥劑之受試者而言，降低了至少約10%、20%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或大於99%。在受試者之細胞、細胞群、組織、血液及/或其他體液中，受試者中之總膽固醇含量及/或LDL膽固醇含量降低。

【0223】 基因表現、mRNA、ANGPTL3蛋白質含量、TG含量、膽固醇含量及LDL膽固醇含量之降低可以藉由此項技術中已知之任何方法評定。如本文中所使用，ANGPTL3 mRNA含量及/或蛋白質含量之減少或降低在本文中統稱為ANGPTL3之減少或降低或ANGPTL3表現之抑制或降低。本文所闡述之實例說明用於評定ANGPTL3基因表現之抑制的已知方法。

【0224】

細胞、組織、器官及非人類生物體

涵蓋包括本文中所描述之ANGPTL3 RNAi藥劑中之至少一者的細胞、組織、器官及非人類生物體。該細胞、組織、器官或非人類生物體係藉由將該RNAi藥劑遞送至該細胞、組織、器官或非人類生物體而製得。

【0225】 上文所提供的實施例及項目現藉由以下非限制性實例來加以說明。

【0226】

實例

實例1. *ANGPTL3* RNAi藥劑之合成

根據以下通用程序合成上表5中所示之ANGPTL3 RNAi藥劑雙螺旋體：

【0227】 A. 合成. 根據寡核苷酸合成中所用之固相上的胺基磷酸酯技術合成RNAi藥劑之有義股及反義股。視規模而定，使用MerMade96E® (Bioautomation)、MerMade12® (Bioautomation)或OP Pilot 100 (GE Healthcare)。在由受控微孔玻璃(controlled pore glass, CPG, 500 Å或600 Å, 自Prime Synthesis, Aston, PA, USA獲得)製成之固體載體上進行合成。所有RNA及2'-經修飾之RNA胺基磷酸酯均購自Thermo Fisher Scientific (Milwaukee, WI, USA)或Hongene Biotech (Shanghai, PRC)。2'-O-甲基胺基磷酸酯包括以下：(5'-O-二甲氧基三苯甲基-N⁶-(苯甲醯基)-2'-O-甲基-腺苷-3'-O-(2-氰基乙基-N,N-二異丙胺基)胺基磷酸酯、5'-O-二甲氧基-三苯甲基-N⁴-(乙醯基)-2'-O-甲基-胞嘧啶核苷-3'-O-(2-氰基乙基-N,N-二異丙基-胺基)胺基磷酸酯、(5'-O-二甲氧基三苯甲基-N²-(異丁醯基)-2'-O-甲基-鳥苷-3'-O-(2-氰基乙基-N,N-二異丙胺基)胺基磷酸酯及5'-O-二甲氧基三苯甲基-2'-O-甲基-尿苷-3'-O-(2-氰基乙基-N,N-二異丙胺基)胺基磷酸酯。2'-去氧-2'-氟-胺基磷酸酯帶有與2'-O-甲基胺基酸酯相同的保護基。5'-(4,4'-二甲氧基三苯甲基)-2',3'-開環-尿苷、2'-苯甲醯基-3'-[(2-氰基乙基)-(N,N-二異丙基)]-胺基磷酸酯亦購自Thermo Fisher Scientific或Hongene Biotech。5'-二甲氧基三苯甲基-2'-O-甲基-肌苷-3'-O-(2-氰基乙基-N,N-二異丙胺基)胺基磷酸酯購自Glen Research (Virginia)或Hongene Biotech。無鹼基(3'-O-二甲氧基三苯甲基-

2'-去氧核糖-5'-O-(2-氰基乙基-N,N-二異丙胺基)胺基磷酸酯購自ChemGenes (Wilmington, MA, USA)或SAFC (St Louis, MO, USA)。5'-O-二甲氧基三苯甲基-N²,N⁶-(苯氧基乙酸酯)-2'-O-甲基-二胺基嘌呤-3'-O-(2-氰基乙基-N,N-二異丙胺基)胺基磷酸酯獲自ChemGenes或Hongene Biotech。

【0228】 將含有胺基磷酸酯之靶向配位體溶解在無水二氯甲烷或無水乙腈(50 mM)中，同時將所有其他胺基酸酯溶解在無水乙腈(50 mM)或無水二甲基甲醯胺中，並添加分子篩(3Å)。使用5-苯甲硫基-1H-四唑(BTT，乙腈中250 mM)或5-乙硫基-1H-四唑(ETT，乙腈中250 mM)作為活化劑溶液。偶合時間為12分鐘(RNA)、15分鐘(靶向配位體)、90秒(2'OMe)及60秒(2'F)。為了引入硫代磷酸酯鍵，使用3-苯基1,2,4-二噻唑啉-5-酮(POS，自PolyOrg, Inc., Leominster, MA, USA獲得)於無水乙腈中之100 mM溶液。除非被特別鑑定為是不存在靶向配位體之「裸」RNAi藥劑，否則以下實例中所合成及測試之ANGPTL3 RNAi藥劑雙螺旋體中之每一者均採用N-乙醯基-半乳糖胺作為表6中所呈現之靶向配位體化學結構中之「NAG」。

【0229】 *B. 載體結合之寡聚物之裂解及脫除保護基.* 在完成固相合成之後，在30°C下用40重量%甲胺水溶液與28%氫氧化銨溶液(Aldrich)之1:1體積溶液處理經乾燥之固體載體1.5小時。將溶液蒸發且固體殘餘物於水中復原(參見下文)。

【0230】 *C. 純化.* 使用TSKgel SuperQ-5PW 13 μm管柱及Shimadzu LC-8系統，藉由陰離子交換HPLC純化粗寡聚物。緩衝液A為20 mM Tris、5 mM EDTA pH 9.0且含有20%乙腈，且緩衝液B與緩衝液A

相同，但添加有1.5 M氯化鈉。在260 nm下記錄UV跡線。合併適當部分，隨後使用裝填有Sephadex G25細粒之GE Healthcare XK 26/40管柱，以經過濾之去離子水或100 mM碳酸氫銨，pH 6.7及20%乙腈為操作緩衝液，在尺寸排阻HPLC上跑柱。

【0231】 D. 黏接. 藉由在1×磷酸鹽緩衝鹽水(Corning, Cellgro)中組合等莫耳RNA溶液(有義及反義)來混合互補股，形成RNAi藥劑。將一些RNAi藥劑凍乾且儲存在-15至-25℃下。藉由在UV-Vis光譜儀上在1×磷酸鹽緩衝鹽水中量測溶液吸光度來測定雙螺旋體濃度。隨後將260 nm下之溶液吸光度乘以換算因數及稀釋因數以測定雙螺旋體濃度。所用換算因數為0.037 mg/(mL·cm)或從以實驗方式測定的消光係數計算。

【0232】

實例2. ANGPTL3 RNAi藥劑於小鼠中之活體內測試

為了評定設計成靶向ANGPTL3基因上之不同位置的ANGPTL3 RNAi藥劑之活體內活性，使用六至八週齡的雌性C57bl/6小鼠。在第-1天在禁食四小時後取得給藥前血清樣品。在第1天，根據表7中所列舉之給藥組，給予各小鼠200 µl之單次皮下投藥，其含有D5W (5%右旋糖水溶液)中之3 mg/kg (mpk) ANGPTL3 RNAi藥劑或不含RNAi藥劑之對照(D5W)。

表7. 實例2之給藥組

組別	RNAi藥劑及劑量	給藥方案
1	D5W (無RNAi藥劑)	在第1天單次注射
2	3.0 mg/kg AD05342	在第1天單次注射
3	3.0 mg/kg AD05343	在第1天單次注射
4	3.0 mg/kg AD05344	在第1天單次注射
5	3.0 mg/kg AD05306	在第1天單次注射

6	3.0 mg/kg AD05307	在第1天單次注射
7	3.0 mg/kg AD05308	在第1天單次注射
8	3.0 mg/kg AD05309	在第1天單次注射
9	3.0 mg/kg AD05310	在第1天單次注射
10	3.0 mg/kg AD05311	在第1天單次注射
11	3.0 mg/kg AD05312	在第1天單次注射

【0233】 RNAi藥劑中之每一者包括經修飾序列及與有義股之5'末端結合的含有N-乙醯基-半乳糖胺之靶向配位體。(經修飾序列及靶向配位體結構參見表3、表4及表5)。在皮膚與肌肉之間進行注射(亦即，皮下注射)，注射至頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。各組測試三(3)隻小鼠(n=3)。在第8天、第13天、第22天、第29天及第36天收集血清(僅針對第1組及第5至11組)。在每次收集前使小鼠禁食四小時。藉由ELISA分析(R&D Systems)，根據製造商之建議量測血清中之ANGPTL3蛋白質含量。在Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics)上根據製造商之建議量測血清中之三酸甘油酯、高密度脂蛋白(HDL)及總膽固醇。

【0234】 將各動物之ANGPTL3蛋白質含量、三酸甘油酯含量、HDL含量及總膽固醇含量標準化。關於標準化，將各動物在某個時間點之ANGPTL3蛋白質、三酸甘油酯、HDL及總膽固醇之含量分別除以該動物中之處理前表現量(在此情況下為在第-1天)以確定「相對於處理前標準化之」表現比。隨後藉由將個別動物「相對於處理前標準化之」比率除以D5W對照組中所有小鼠「相對於處理前標準化之」平均比率而使在特定時間點之表現相對於D5W對照組標準化。由此將各時間點之表現相對於對照組之表現標準化。

【0235】 此實例中所闡述之研究的數據顯示於下表8至表11中：

表8. 實例2之相對於處理前及對照標準化之平均ANGPTL3蛋白質

組別ID	第8天		第13天		第22天		第29天		第36天	
	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)
第1組(D5W)	1.000	0.338	1.000	0.234	1.000	0.341	1.000	0.217	1.000	0.226
第2組(3.0 mg/kg AD05342)	0.640	0.072	0.720	0.122	0.811	0.041	0.907	0.020		
第3組(3.0 mg/kg AD05343)	0.939	0.238	1.024	0.371	1.146	0.116	0.914	0.120		
第4組(3.0 mg/kg AD05344)	0.521	0.040	0.584	0.164	0.731	0.150	0.829	0.139		
第5組(3.0 mg/kg AD05306)	0.113	0.019	0.135	0.045	0.154	0.022	0.240	0.054	0.292	0.079
第6組(3.0 mg/kg AD05307)	0.117	0.072	0.120	0.069	0.134	0.054	0.206	0.119	0.216	0.086
第7組(3.0 mg/kg AD05308)	0.106	0.030	0.076	0.043	0.084	0.048	0.088	0.030	0.167	0.075
第8組(3.0 mg/kg AD05309)	0.197	0.055	0.240	0.028	0.206	0.066	0.274	0.112	0.321	0.092
第9組(3.0 mg/kg AD05310)	0.196	0.058	0.331	0.118	0.343	0.171	0.589	0.289	0.637	0.273
第10組(3.0 mg/kg AD05311)	0.143	0.025	0.206	0.055	0.183	0.019	0.288	0.050	0.389	0.020
第11組(3.0 mg/kg AD05312)	0.162	0.073	0.216	0.069	0.229	0.077	0.326	0.079	0.386	0.072

表9. 實例2之相對於處理前及對照標準化之平均三酸甘油酯

組別ID	第8天		第13天		第22天		第29天		第36天	
	平均TG	標準差(+/-)	平均TG	標準差(+/-)	平均TG	標準差(+/-)	平均TG	標準差(+/-)	平均TG	標準差(+/-)
第1組(D5W)	1.000	0.047	1.000	0.016	1.000	0.068	1.000	0.144	1.000	0.206
第2組(3.0 mg/kg AD05342)	0.726	0.028	0.870	0.101	0.832	0.119	0.771	0.159	N/A	N/A
第3組(3.0 mg/kg AD05343)	0.636	0.186	0.878	0.301	0.591	0.228	0.810	0.146	N/A	N/A
第4組(3.0 mg/kg AD05344)	0.709	0.131	0.821	0.094	0.617	0.160	0.783	0.105	N/A	N/A
第5組(3.0 mg/kg AD05306)	0.571	0.083	0.752	0.088	0.712	0.167	0.742	0.019	0.768	0.143
第6組(3.0 mg/kg AD05307)	0.504	0.084	0.655	0.047	0.459	0.050	0.629	0.122	0.602	0.076
第7組(3.0 mg/kg AD05308)	0.375	0.026	0.554	0.040	0.399	0.028	0.473	0.099	0.430	0.045
第8組(3.0 mg/kg AD05309)	0.390	0.060	0.604	0.092	0.406	0.047	0.587	0.129	0.581	0.161
第9組(3.0 mg/kg AD05310)	0.494	0.142	0.538	0.051	0.443	0.076	0.482	0.029	0.535	0.090
第10組(3.0 mg/kg AD05311)	0.402	0.077	0.640	0.095	0.518	0.052	0.614	0.136	0.567	0.092
第11組(3.0 mg/kg AD05312)	0.379	0.117	0.539	0.119	0.417	0.044	0.558	0.087	0.483	0.081

表10. 實例2之相對於處理前及對照標準化之平均總膽固醇

組別ID	第8天		第13天		第22天		第29天		第36天	
	平均總膽固醇	標準差 (+/-)	平均總膽固醇	標準差 (+/-)	平均總膽固醇	標準差 (+/-)	平均總膽固醇	標準差 (+/-)	平均總膽固醇	標準差 (+/-)
第1組(D5W)	1.000	0.067	1.000	0.067	1.000	0.132	1.000	0.047	1.000	0.019
第2組(3.0 mg/kg AD05342)	1.051	0.105	1.111	0.052	0.988	0.117	0.974	0.169	N/A	N/A
第3組(3.0 mg/kg AD05343)	1.234	0.104	1.290	0.107	1.222	0.043	1.105	0.106	N/A	N/A
第4組(3.0 mg/kg AD05344)	1.062	0.162	1.033	0.115	1.101	0.035	1.017	0.050	N/A	N/A
第5組(3.0 mg/kg AD05306)	0.686	0.124	0.733	0.089	0.800	0.081	0.810	0.076	0.938	0.078
第6組(3.0 mg/kg AD05307)	0.649	0.160	0.570	0.057	0.628	0.015	0.753	0.099	0.755	0.134
第7組(3.0 mg/kg AD05308)	0.671	0.037	0.645	0.129	0.621	0.160	0.669	0.088	0.905	0.171
第8組(3.0 mg/kg AD05309)	0.677	0.093	0.817	0.054	0.703	0.011	0.842	0.052	0.951	0.153
第9組(3.0 mg/kg AD05310)	0.844	0.149	0.913	0.135	0.911	0.162	0.932	0.102	1.114	0.183
第10組(3.0 mg/kg AD05311)	0.659	0.068	0.757	0.124	0.666	0.063	0.778	0.093	0.998	0.160
第11組(3.0 mg/kg AD05312)	0.730	0.150	0.826	0.153	0.704	0.062	0.876	0.080	0.978	0.068

表11. 實例2之相對於處理前及對照標準化之平均HDL

組別ID	第8天		第13天		第22天		第29天		第36天	
	平均HDL	標準差(+/-)	平均HDL	標準差(+/-)	平均HDL	標準差(+/-)	平均HDL	標準差(+/-)	平均HDL	標準差(+/-)
第1組(D5W)	1.000	0.069	1.000	0.068	1.000	0.143	1.000	0.056	1.000	0.007
第2組(3.0 mg/kg AD05342)	1.063	0.088	1.085	0.045	0.974	0.111	1.004	0.199	N/A	N/A
第3組(3.0 mg/kg AD05343)	1.253	0.116	1.250	0.108	1.202	0.039	1.069	0.103	N/A	N/A
第4組(3.0 mg/kg AD05344)	1.089	0.141	1.023	0.127	1.101	0.064	1.023	0.032	N/A	N/A
第5組(3.0 mg/kg AD05306)	0.654	0.119	0.643	0.063	0.721	0.059	0.756	0.052	0.856	0.091
第6組(3.0 mg/kg AD05307)	0.633	0.151	0.524	0.048	0.588	0.023	0.724	0.082	0.702	0.128
第7組(3.0 mg/kg AD05308)	0.634	0.035	0.583	0.138	0.572	0.161	0.606	0.086	0.854	0.177
第8組(3.0 mg/kg AD05309)	0.665	0.094	0.791	0.059	0.688	0.021	0.826	0.007	0.901	0.115
第9組(3.0 mg/kg AD05310)	0.792	0.131	0.867	0.122	0.867	0.161	0.914	0.098	1.045	0.158
第10組(3.0 mg/kg AD05311)	0.648	0.063	0.708	0.120	0.621	0.065	0.755	0.086	0.953	0.178
第11組(3.0 mg/kg AD05312)	0.671	0.158	0.761	0.159	0.652	0.059	0.849	0.089	0.958	0.048

【0236】 ANGPTL3 RNAi藥劑AD05342及AD05343 (第2組及第3組)包括設計成在ANGPTL3基因之位置743處抑制該基因之表現的核苷酸序列；ANGPTL3 RNAi藥劑AD05344 (第4組)包括設計成在ANGPTL3基因之位置744處抑制該基因之表現的核苷酸序列；ANGPTL3 RNAi藥劑AD05306及AD05307 (第5組及第6組)包括設計成在ANGPTL3基因之位置921處抑制該基因之表現的核苷酸序列；ANGPTL3 RNAi藥劑AD05308及AD05309 (第7組及第8組)包括設計成在ANGPTL3基因之位置922處抑制該基因之表現的核苷酸序列；ANGPTL3 RNAi藥劑AD05310及AD05311 (第9組及第10組)包括設計成在ANGPTL3基因之位置1302處抑制該基因之表現的核苷酸序列；及ANGPTL3 RNAi藥劑AD05312 (第11組)包括設計成在ANGPTL3基因之位置1304處抑制該基因之表現的核苷酸序列。(所提及之ANGPTL3基因序列參見SEQ ID NO:1)。

【0237】 如上表8中所示，至少第5組、第6組、第7組、第8組、第9組、第10組及第11組中之RNAi藥劑中之每一者顯示ANGPTL3抑制。例如，在第29天，第7組(ANGPTL3 RNAi藥劑AD05308)，其包括設計成靶向ANGPTL3基因之位置922的核苷酸序列，與對照相比顯示出ANGPTL3蛋白質之大約91%的下降百分比(0.088)。同樣地，第5組(ANGPTL3 RNAi藥劑AD05306)及第6組(ANGPTL3 RNAi藥劑AD05307)，其設計成靶向ANGPTL3基因之位置921，均在第29天顯示出ANGPTL3蛋白質降低超過75% (亦即，0.240及0.206)。

【0238】

實例3. *ANGPTL3* RNAi藥劑於小鼠中之活體內測試

為了評定設計成靶向ANGPTL3基因上之位置921及922的ANGPTL3

RNAi藥劑之活體內活性，使用六至八週齡的雌性C57bl/6小鼠。在第-1天在禁食四小時後取得給藥前血清樣品。在第1天，根據表12中所列舉之給藥組，給予各小鼠200 μl之單次皮下投藥，其含有D5W (5%右旋糖水溶液)中之1 mg/kg (mpk) ANGPTL3 RNAi藥劑或不含RNAi藥劑之對照(D5W)。

表12. 實例3之給藥組

組別	RNAi藥劑及劑量	給藥方案
1	D5W (無RNAi藥劑)	在第1天單次注射
2	1.0 mg/kg AD05307	在第1天單次注射
3	1.0 mg/kg AD05410	在第1天單次注射
4	1.0 mg/kg AD05411	在第1天單次注射
5	1.0 mg/kg AD05412	在第1天單次注射
6	1.0 mg/kg AD05413	在第1天單次注射
7	1.0 mg/kg AD05414	在第1天單次注射
8	1.0 mg/kg AD05415	在第1天單次注射
9	1.0 mg/kg AD05416	在第1天單次注射
10	1.0 mg/kg AD05417	在第1天單次注射
11	1.0 mg/kg AD05418	在第1天單次注射
12	1.0 mg/kg AD05308	在第1天單次注射
13	1.0 mg/kg AD05419	在第1天單次注射
14	1.0 mg/kg AD05420	在第1天單次注射
15	1.0 mg/kg AD05421	在第1天單次注射
16	1.0 mg/kg AD05422	在第1天單次注射
17	1.0 mg/kg AD05423	在第1天單次注射
18	1.0 mg/kg AD05424	在第1天單次注射
19	1.0 mg/kg AD05425	在第1天單次注射

【0239】 RNAi藥劑中之每一者包括經修飾序列及與有義股之5'末端結合的含有N-乙醯基-半乳糖胺之靶向配位體。(經修飾序列及靶向配位體

結構參見表3、表4及表5)。在皮膚與肌肉之間進行注射(亦即，皮下注射)，注射至頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。各組測試三(3)隻小鼠(n=3)。在第9天、第15天、第22天及第29天收集血清。在每次收集前使小鼠禁食四小時。藉由ELISA分析(R&D Systems)，根據製造商之建議量測血清中之ANGPTL3蛋白質含量。在Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics)上根據製造商之建議量測血清中之三酸甘油酯、高密度脂蛋白(HDL)及總膽固醇。

【0240】 將各動物之ANGPTL3蛋白質含量、三酸甘油酯含量、HDL含量及總膽固醇含量標準化。關於標準化，將各動物在某個時間點之ANGPTL3蛋白質、三酸甘油酯、HDL及總膽固醇之含量分別除以該動物中之處理前表現量(在此情況下為在第-1天)以確定「相對於處理前標準化之」表現比。隨後藉由將個別動物「相對於處理前標準化之」比率除以D5W對照組中所有小鼠「相對於處理前標準化之」平均比率而使在特定時間點之表現相對於D5W對照組標準化。由此將各時間點之表現相對於對照組之表現標準化。

【0241】 此實例中所闡述之研究的數據顯示於下表13至表16中：

表13. 實例3之相對於處理前及對照標準化之平均ANGPTL3蛋白質

組別ID	第8天		第15天		第22天		第29天	
	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)
第1組(D5W)	1.000	0.294	1.000	0.154	1.000	0.167	1.000	0.191
第2組(1.0 mg/kg AD05307)	0.323	0.117	0.311	0.098	0.346	0.142	0.486	0.096
第3組(1.0 mg/kg AD05410)	0.376	0.042	0.406	0.140	0.515	0.089	0.571	0.085
第4組(1.0 mg/kg AD05411)	0.750	0.066	0.822	0.176	0.670	0.091	0.821	0.206
第5組(1.0 mg/kg AD05412)	0.289	0.066	0.348	0.073	0.387	0.075	0.564	0.111
第6組(1.0 mg/kg AD05413)	0.274	0.054	0.348	0.025	0.373	0.051	0.500	0.102
第7組(1.0 mg/kg AD05414)	0.559	0.292	0.608	0.209	0.753	0.275	0.706	0.171
第8組(1.0 mg/kg AD05415)	0.291	0.079	0.340	0.065	0.415	0.015	0.498	0.100
第9組(1.0 mg/kg AD05416)	0.325	0.141	0.382	0.146	0.417	0.189	0.607	0.128
第10組(1.0 mg/kg AD05417)	0.352	0.103	0.287	0.057	0.371	0.053	0.416	0.111
第11組(1.0 mg/kg AD05418)	0.236	0.049	0.290	0.084	0.394	0.058	0.517	0.113
第12組(1.0 mg/kg AD05308)	0.196	0.008	0.202	0.040	0.209	0.027	0.309	0.026
第13組(1.0 mg/kg AD05419)	0.268	0.020	0.305	0.101	0.404	0.037	0.361	0.024
第14組(1.0 mg/kg AD05420)	0.391	0.106	0.548	0.233	0.564	0.240	0.572	0.167
第15組(1.0 mg/kg AD05421)	0.308	0.089	0.407	0.115	0.383	0.058	0.570	0.117
第16組(1.0 mg/kg AD05422)	0.463	0.130	0.758	0.205	0.717	0.144	0.921	0.184
第17組(1.0 mg/kg AD05423)	0.302	0.055	0.353	0.079	0.331	0.067	0.454	0.137
第18組(1.0 mg/kg AD05424)	0.260	0.031	0.308	0.077	0.310	0.053	0.375	0.006
第19組(1.0 mg/kg AD05425)	0.319	0.056	0.383	0.071	0.423	0.108	0.518	0.190

表14. 實例3之相對於處理前及對照標準化之平均三酸甘油酯

組別ID	第8天		第15天		第22天		第29天	
	平均TG	標準差(+/-)	平均TG	標準差(+/-)	平均TG	標準差(+/-)	平均TG	標準差(+/-)
第1組(D5W)	1.000	0.117	1.000	0.122	1.000	0.184	1.000	0.186
第2組(1.0 mg/kg AD05307)	0.786	0.027	0.692	0.041	0.903	0.153	0.852	0.054
第3組(1.0 mg/kg AD05410)	0.873	0.152	1.005	0.133	1.259	0.288	1.046	0.167
第4組(1.0 mg/kg AD05411)	1.302	0.214	1.311	0.181	1.687	0.390	1.498	0.174
第5組(1.0 mg/kg AD05412)	0.642	0.019	0.617	0.052	1.139	0.601	0.780	0.216
第6組(1.0 mg/kg AD05413)	0.720	0.028	0.728	0.097	0.889	0.058	0.925	0.087
第7組(1.0 mg/kg AD05414)	0.765	0.160	0.660	0.169	0.905	0.281	0.626	0.096
第8組(1.0 mg/kg AD05415)	0.675	0.173	0.780	0.204	0.877	0.196	0.647	0.048
第9組(1.0 mg/kg AD05416)	0.785	0.136	0.821	0.100	0.944	0.104	0.787	0.116
第10組(1.0 mg/kg AD05417)	0.898	0.054	0.906	0.194	1.121	0.227	0.898	0.259
第11組(1.0 mg/kg AD05418)	0.718	0.035	0.791	0.124	0.855	0.090	0.881	0.123
第12組(1.0 mg/kg AD05308)	0.952	0.319	0.749	0.262	0.854	0.239	1.009	0.136
第13組(1.0 mg/kg AD05419)	0.652	0.024	0.786	0.074	0.794	0.092	0.901	0.045
第14組(1.0 mg/kg AD05420)	0.644	0.234	0.861	0.244	0.978	0.313	0.836	0.260
第15組(1.0 mg/kg AD05421)	0.597	0.253	0.586	0.085	0.796	0.048	0.700	0.088
第16組(1.0 mg/kg AD05422)	0.698	0.137	0.594	0.066	0.972	0.129	0.837	0.073
第17組(1.0 mg/kg AD05423)	0.811	0.140	0.593	0.076	1.157	0.429	0.848	0.031
第18組(1.0 mg/kg AD05424)	0.847	0.219	0.667	0.173	1.171	0.297	0.898	0.264
第19組(1.0 mg/kg AD05425)	0.710	0.063	0.517	0.018	0.721	0.149	0.682	0.077

表15. 實例3之相對於處理前及對照標準化之平均總膽固醇

組別ID	第8天		第15天		第22天		第29天	
	平均總膽固醇	標準差(+/-)	平均總膽固醇	標準差(+/-)	平均總膽固醇	標準差(+/-)	平均總膽固醇	標準差(+/-)
第1組(D5W)	1.000	0.060	1.000	0.047	1.000	0.079	1.000	0.115
第2組(1.0 mg/kg AD05307)	0.940	0.181	0.840	0.031	0.948	0.086	1.088	0.051
第3組(1.0 mg/kg AD05410)	0.929	0.071	0.881	0.087	1.022	0.124	0.945	0.134
第4組(1.0 mg/kg AD05411)	1.043	0.013	0.905	0.060	1.017	0.056	1.071	0.060
第5組(1.0 mg/kg AD05412)	0.886	0.117	0.857	0.022	0.972	0.104	1.063	0.155
第6組(1.0 mg/kg AD05413)	0.940	0.095	0.893	0.027	0.982	0.106	0.854	0.065
第7組(1.0 mg/kg AD05414)	1.076	0.197	0.919	0.103	1.064	0.093	0.969	0.088
第8組(1.0 mg/kg AD05415)	0.897	0.063	0.817	0.059	0.927	0.026	0.986	0.109
第9組(1.0 mg/kg AD05416)	0.893	0.104	0.841	0.080	0.950	0.118	0.925	0.116
第10組(1.0 mg/kg AD05417)	1.045	0.074	0.838	0.093	1.054	0.082	1.045	0.076
第11組(1.0 mg/kg AD05418)	0.783	0.032	0.842	0.096	0.916	0.049	0.953	0.090
第12組(1.0 mg/kg AD05308)	0.872	0.071	0.768	0.034	1.048	0.424	0.978	0.088
第13組(1.0 mg/kg AD05419)	0.876	0.016	0.848	0.060	1.106	0.102	0.985	0.051
第14組(1.0 mg/kg AD05420)	1.036	0.183	0.950	0.188	1.014	0.122	1.033	0.125
第15組(1.0 mg/kg AD05421)	0.893	0.059	0.914	0.045	1.011	0.019	1.049	0.020
第16組(1.0 mg/kg AD05422)	1.034	0.143	1.042	0.096	0.982	0.063	1.130	0.153
第17組(1.0 mg/kg AD05423)	1.004	0.055	0.997	0.129	0.973	0.076	0.947	0.087
第18組(1.0 mg/kg AD05424)	0.762	0.048	0.776	0.118	0.824	0.080	0.847	0.111
第19組(1.0 mg/kg AD05425)	1.032	0.127	0.835	0.061	0.954	0.138	1.045	0.161

表16. 實例3之相對於處理前及對照標準化之平均HDL

組別ID	第8天		第15天		第22天		第29天	
	平均HDL	標準差(+/-)	平均HDL	標準差(+/-)	平均HDL	標準差(+/-)	平均HDL	標準差(+/-)
第1組(D5W)	1.000	0.060	1.000	0.043	1.000	0.067	1.000	0.120
第2組(1.0 mg/kg AD05307)	0.916	0.181	0.856	0.009	0.913	0.083	1.053	0.026
第3組(1.0 mg/kg AD05410)	0.904	0.062	0.878	0.065	1.003	0.121	0.916	0.103
第4組(1.0 mg/kg AD05411)	1.025	0.011	0.910	0.059	0.997	0.065	1.007	0.025
第5組(1.0 mg/kg AD05412)	0.869	0.190	0.875	0.065	0.954	0.128	1.044	0.159
第6組(1.0 mg/kg AD05413)	0.935	0.072	0.916	0.023	0.964	0.091	0.867	0.066
第7組(1.0 mg/kg AD05414)	1.059	0.163	0.960	0.095	1.079	0.086	0.993	0.083
第8組(1.0 mg/kg AD05415)	0.889	0.048	0.832	0.047	0.942	0.053	1.013	0.071
第9組(1.0 mg/kg AD05416)	0.848	0.112	0.838	0.077	0.921	0.112	0.928	0.098
第10組(1.0 mg/kg AD05417)	0.986	0.074	0.820	0.076	0.996	0.095	1.026	0.089
第11組(1.0 mg/kg AD05418)	0.766	0.049	0.823	0.094	0.910	0.064	0.916	0.098
第12組(1.0 mg/kg AD05308)	0.838	0.053	0.754	0.019	0.739	0.052	0.953	0.090
第13組(1.0 mg/kg AD05419)	0.865	0.022	0.851	0.072	1.093	0.097	0.991	0.061
第14組(1.0 mg/kg AD05420)	1.021	0.155	0.967	0.164	1.020	0.111	1.039	0.123
第15組(1.0 mg/kg AD05421)	0.865	0.052	0.920	0.068	0.972	0.037	1.043	0.054
第16組(1.0 mg/kg AD05422)	0.987	0.115	1.032	0.080	0.953	0.052	1.101	0.124
第17組(1.0 mg/kg AD05423)	0.968	0.069	0.999	0.126	0.972	0.056	0.945	0.072
第18組(1.0 mg/kg AD05424)	0.760	0.077	0.790	0.099	0.831	0.105	0.854	0.101
第19組(1.0 mg/kg AD05425)	0.985	0.115	0.840	0.080	0.929	0.145	1.022	0.150

【0242】 雖然具有不同的序列及修飾模式，但是第2組至第11組中之ANGPTL3 RNAi藥劑包括各自設計成在ANGPTL3基因之位置921處抑制該基因之表現的核苷酸序列；且第12組至第19組中之ANGPTL3 RNAi藥劑包括各自設計成在ANGPTL3基因之位置922處抑制該基因之表現的核苷酸序列。(所提及之ANGPTL3基因序列參見SEQ ID NO:1)。如上表12中所示，與對照相比，該等RNAi藥劑中之每一者均達成ANGPTL3抑制。例如，在第22天，與對照(0.209)相比，第12組(ANGPTL3 RNAi藥劑AD05308)達成幾乎80%的ANGPTL3蛋白質含量降低。

【0243】

實例4. ANGPTL3 RNAi藥劑於小鼠中之活體內測試

為了評定設計成靶向ANGPTL3基因上之額外位置的ANGPTL3 RNAi藥劑之活體內活性，使用六至八週齡的雌性C57bl/6小鼠。在第-1天在禁食四小時後取得給藥前血清樣品。在第1天，根據表17中所列舉之給藥組，給予各小鼠200 µl之單次皮下投藥，其含有D5W (5%右旋糖水溶液)中之1 mg/kg (mpk)或0.5 mg/kg (mpk) ANGPTL3 RNAi藥劑或不含RNAi藥劑之對照(D5W)。

表17. 實例4之給藥組

組別	RNAi藥劑及劑量	給藥方案
1	D5W (無RNAi藥劑)	在第1天單次注射
2	1.0 mg/kg AD05487	在第1天單次注射
3	1.0 mg/kg AD05488	在第1天單次注射
4	1.0 mg/kg AD05489	在第1天單次注射
5	1.0 mg/kg AD05490	在第1天單次注射
6	1.0 mg/kg AD05491	在第1天單次注射
7	1.0 mg/kg AD05492	在第1天單次注射

8	1.0 mg/kg AD05493	在第1天單次注射
9	1.0 mg/kg AD05494	在第1天單次注射
10	1.0 mg/kg AD05495	在第1天單次注射
11	1.0 mg/kg AD05308	在第1天單次注射
12	0.5 mg/kg AD05308	在第1天單次注射
13	1.0 mg/kg AD05418	在第1天單次注射

【0244】 RNAi藥劑中之每一者包括經修飾序列及與有義股之5'末端結合的含有N-乙醯基-半乳糖胺之靶向配位體。(經修飾序列及靶向配位體結構參見表3、表4及表5)。在皮膚與肌肉之間進行注射(亦即，皮下注射)，注射至頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。各組測試三(3)隻小鼠(n=3)。在第8天、第15天、第22天、第29天及第43天收集血清(僅第1至3組、第9組及第11至13組)。在每次收集前使小鼠禁食四小時。藉由ELISA分析(R&D Systems)，根據製造商之建議量測血清中之ANGPTL3蛋白質含量。在Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics)上根據製造商之建議量測血清中之三酸甘油酯、高密度脂蛋白(HDL)及總膽固醇。

【0245】 將各動物之ANGPTL3蛋白質含量、三酸甘油酯含量、HDL含量及總膽固醇含量標準化。關於標準化，將各動物在某個時間點之ANGPTL3蛋白質、三酸甘油酯、HDL及總膽固醇之含量分別除以該動物中之處理前表現量(在此情況下為在第-1天)以確定「相對於處理前標準化之」表現比。隨後藉由將個別動物「相對於處理前標準化之」比率除以D5W對照組中所有小鼠「相對於處理前標準化之」平均比率而使在特定時間點之表現相對於D5W對照組標準化。由此將各時間點之表現相對於對照組之表現標準化。

【0246】 此實例中所闡述之研究的數據顯示於下表18至表22中：

表18. 實例4之相對於處理前及對照標準化之平均ANGPTL3蛋白質

組別ID	第8天		第15天		第22天		第29天		第43天	
	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)
第1組(D5W)	1.000	0.355	1.000	0.428	1.000	0.431	1.000	0.443	1.000	0.256
第2組(1.0 mg/kg AD05487)	0.173	0.022	0.170	0.056	0.138	0.030	0.226	0.034	0.477	0.052
第3組(1.0 mg/kg AD05488)	0.090	0.011	0.070	0.023	0.092	0.011	0.124	0.024	0.254	0.074
第4組(1.0 mg/kg AD05489)	0.875	0.229	0.933	0.181	0.911	0.288	1.009	0.331		
第5組(1.0 mg/kg AD05490)	0.821	0.064	0.826	0.091	0.773	0.216	0.837	0.173		
第6組(1.0 mg/kg AD05491)	0.822	0.030	0.739	0.180	0.851	0.128	1.034	0.212		
第7組(1.0 mg/kg AD05492)	0.498	0.016	0.575	0.018	0.561	0.025	0.716	0.031		
第8組(1.0 mg/kg AD05493)	0.667	0.078	0.774	0.084	0.765	0.129	0.802	0.250		
第9組(1.0 mg/kg AD05494)	0.174	0.023	0.192	0.027	0.238	0.044	0.230	0.053	0.467	0.056
第10組(1.0 mg/kg AD05495)	0.448	0.263	0.680	0.526	0.721	0.609	0.745	0.319		
第11組(1.0 mg/kg AD05308)	0.299	0.103	0.298	0.116	0.252	0.100	0.322	0.097	0.643	0.277
第12組(0.5 mg/kg AD05308)	0.340	0.038	0.310	0.030	0.319	0.021	0.345	0.040	0.582	0.020
第13組(1.0 mg/kg AD05418)	0.258	0.033	0.270	0.027	0.387	0.064	0.407	0.010	0.847	0.054

表19. 實例4之相對於處理前及對照標準化之平均三酸甘油酯

組別ID	第8天		第15天		第22天		第29天		第43天	
	平均TG	標準差(+/-)	平均TG	標準差(+/-)	平均TG	標準差(+/-)	平均TG	標準差(+/-)	平均TG	標準差(+/-)
第1組(D5W)	1.000	0.085	1.000	0.013	1.000	0.291	1.000	0.131	1.000	0.193
第2組(1.0 mg/kg AD05487)	0.776	0.051	0.912	0.117	0.761	0.070	0.556	0.228	0.757	0.119
第3組(1.0 mg/kg AD05488)	0.624	0.040	0.795	0.106	0.837	0.047	0.721	0.077	0.901	0.316
第4組(1.0 mg/kg AD05489)	0.877	0.065	1.424	0.231	1.189	0.155	1.216	0.030		
第5組(1.0 mg/kg AD05490)	0.930	0.196	1.341	0.359	1.385	0.215	0.820	0.424		
第6組(1.0 mg/kg AD05491)	1.240	0.334	1.896	0.376	1.590	0.311	1.238	0.071		
第7組(1.0 mg/kg AD05492)	0.775	0.086	0.991	0.154	1.085	0.128	1.188	0.129		
第8組(1.0 mg/kg AD05493)	1.255	0.320	1.459	0.436	1.326	0.494	1.190	0.281		
第9組(1.0 mg/kg AD05494)	0.667	0.054	1.118	0.249	1.341	0.198	0.909	0.183	0.995	0.256
第10組(1.0 mg/kg AD05495)	0.864	0.061	1.343	0.211	1.294	0.097	1.116	0.444		
第11組(1.0 mg/kg AD05308)	0.749	0.074	1.164	0.037	1.152	0.121	1.021	0.057	0.994	0.072
第12組(0.5 mg/kg AD05308)	1.330	0.203	1.598	0.419	1.732	0.342	1.446	0.515	1.547	0.174
第13組(1.0 mg/kg AD05418)	0.858	0.068	1.065	0.029	1.079	0.072	0.980	0.037	0.892	0.136

表20. 實例4之相對於處理前及對照標準化之平均總膽固醇

組別ID	第8天		第15天		第22天		第29天		第43天	
	平均總膽固醇	標準差(+/-)	平均總膽固醇	標準差(+/-)	平均總膽固醇	標準差(+/-)	平均總膽固醇	標準差(+/-)	平均總膽固醇	標準差(+/-)
第1組(D5W)	1.000	0.110	1.000	0.159	1.000	0.074	1.000	0.153	1.000	0.122
第2組(1.0 mg/kg AD05487)	0.728	0.055	0.944	0.110	0.697	0.050	0.560	0.305	0.923	0.086
第3組(1.0 mg/kg AD05488)	0.827	0.096	0.667	0.086	0.759	0.057	0.683	0.077	0.837	0.072
第4組(1.0 mg/kg AD05489)	1.139	0.062	1.058	0.110	1.040	0.175	1.068	0.153		
第5組(1.0 mg/kg AD05490)	0.986	0.043	1.064	0.025	1.021	0.140	0.779	0.427		
第6組(1.0 mg/kg AD05491)	1.047	0.069	1.029	0.072	0.934	0.048	0.960	0.072		
第7組(1.0 mg/kg AD05492)	0.957	0.048	0.883	0.059	0.907	0.059	1.001	0.040		
第8組(1.0 mg/kg AD05493)	1.060	0.006	0.879	0.066	0.952	0.068	1.011	0.110		
第9組(1.0 mg/kg AD05494)	0.823	0.045	0.829	0.075	0.980	0.054	0.793	0.100	0.947	0.051
第10組(1.0 mg/kg AD05495)	0.930	0.128	0.919	0.082	1.025	0.167	0.758	0.240		
第11組(1.0 mg/kg AD05308)	0.868	0.018	0.793	0.026	0.770	0.081	0.819	0.073	1.073	0.149
第12組(0.5 mg/kg AD05308)	0.992	0.061	0.838	0.028	1.000	0.046	0.958	0.059	1.157	0.088
第13組(1.0 mg/kg AD05418)	0.818	0.071	0.761	0.087	0.915	0.105	0.853	0.039	1.002	0.076

表21. 實例4之相對於處理前及對照標準化之平均HDL

組別ID	第8天		第15天		第22天		第29天		第43天	
	平均HDL	標準差(+/-)	平均HDL	標準差(+/-)	平均HDL	標準差(+/-)	平均HDL	標準差(+/-)	平均HDL	標準差(+/-)
第1組(D5W)	1.000	0.090	1.000	0.158	1.000	0.087	1.000	0.158	1.000	0.141
第2組(1.0 mg/kg AD05487)	0.716	0.074	0.918	0.120	0.658	0.050	0.745	0.065	0.934	0.094
第3組(1.0 mg/kg AD05488)	0.839	0.094	0.644	0.061	0.727	0.035	0.771	0.104	0.833	0.079
第4組(1.0 mg/kg AD05489)	1.203	0.071	1.068	0.116	1.056	0.195	1.111	0.177		
第5組(1.0 mg/kg AD05490)	1.022	0.020	1.043	0.027	0.981	0.109	1.021	0.153		
第6組(1.0 mg/kg AD05491)	1.071	0.052	1.015	0.065	0.905	0.058	0.979	0.093		
第7組(1.0 mg/kg AD05492)	1.003	0.076	0.920	0.088	0.920	0.092	1.047	0.055		
第8組(1.0 mg/kg AD05493)	1.096	0.006	0.882	0.053	0.966	0.061	1.046	0.110		
第9組(1.0 mg/kg AD05494)	0.874	0.059	0.782	0.065	0.911	0.045	0.802	0.083	0.978	0.073
第10組(1.0 mg/kg AD05495)	0.931	0.124	0.863	0.096	0.953	0.157	0.978	0.091		
第11組(1.0 mg/kg AD05308)	0.904	0.026	0.801	0.039	0.728	0.078	0.824	0.082	1.096	0.196
第12組(0.5 mg/kg AD05308)	1.007	0.085	0.770	0.021	0.921	0.037	0.934	0.064	1.101	0.106
第13組(1.0 mg/kg AD05418)	0.828	0.103	0.730	0.115	0.846	0.104	0.845	0.050	1.018	0.082

表22. 實例4之相對於處理前及對照標準化之平均LDL

組別ID	第8天		第15天		第22天		第29天		第43天	
	平均 LDL	標準差 (+/-)	平均 LDL	標準差 (+/-)	平均 LDL	標準差 (+/-)	平均 LDL	標準差 (+/-)	平均 LDL	標準差 (+/-)
第1組(D5W)	1.000	0.166	1.000	0.257	1.000	0.244	1.000	0.122	1.000	0.247
第2組(1.0 mg/kg AD05487)	0.916	0.207	1.125	0.079	0.845	0.020	0.744	0.095	0.989	0.031
第3組(1.0 mg/kg AD05488)	0.936	0.201	0.714	0.189	0.811	0.105	0.801	0.084	0.902	0.189
第4組(1.0 mg/kg AD05489)	1.197	0.191	0.874	0.068	0.985	0.226	0.943	0.132	0.000	0.000
第5組(1.0 mg/kg AD05490)	0.937	0.059	1.045	0.183	1.116	0.235	1.135	0.138	0.000	0.000
第6組(1.0 mg/kg AD05491)	0.966	0.199	0.867	0.147	0.912	0.202	0.839	0.197	0.000	0.000
第7組(1.0 mg/kg AD05492)	0.857	0.135	0.777	0.118	0.747	0.116	0.851	0.157	0.000	0.000
第8組(1.0 mg/kg AD05493)	0.946	0.014	0.776	0.112	0.782	0.053	0.927	0.329	0.000	0.000
第9組(1.0 mg/kg AD05494)	0.846	0.030	1.129	0.203	1.086	0.054	0.922	0.132	0.845	0.081
第10組(1.0 mg/kg AD05495)	1.192	0.150	1.084	0.087	1.232	0.263	0.898	0.114	0.000	0.000
第11組(1.0 mg/kg AD05308)	0.842	0.103	0.688	0.072	0.829	0.144	0.897	0.143	1.033	0.164
第12組(0.5 mg/kg AD05308)	0.965	0.172	0.830	0.055	1.209	0.146	1.251	0.139	1.375	0.102
第13組(1.0 mg/kg AD05418)	1.044	0.035	0.841	0.033	1.142	0.231	0.966	0.080	0.921	0.135

【0247】 ANGPTL3 RNAi藥劑AD05487及AD05488 (第2組及第3組)包括設計成在ANGPTL3基因之位置304處抑制該基因之表現的核苷酸序列；ANGPTL3 RNAi藥劑AD05489及AD05490 (第4組及第5組)包括設計成在ANGPTL3基因之位置172處抑制該基因之表現的核苷酸序列；ANGPTL3 RNAi藥劑AD05491及AD05492 (第6組及第7組)包括設計成在ANGPTL3基因之位置1008處抑制該基因之表現的核苷酸序列；ANGPTL3 RNAi藥劑AD0593 (第8組)包括設計成在ANGPTL3基因之位置1009處抑制該基因之表現的核苷酸序列；ANGPTL3 RNAi藥劑AD05494、AD05495及AD05308 (第9組、第10組、第11組及第12組)包括設計成在ANGPTL3基因之位置1302處抑制該基因之表現的核苷酸序列；及ANGPTL3 RNAi藥劑AD05418 (第13組)包括設計成在ANGPTL3基因之位置921處抑制該基因之表現的核苷酸序列。(所提及之ANGPTL3基因序列參見SEQ ID NO:1)。

【0248】 如上表18中所示，雖然大部分RNAi藥劑幾乎在所量測之每一個時間點都達成了ANGPTL3蛋白質含量的降低，但是第2組(AD05487)及第3組(AD05488)中之ANGPTL3 RNAi藥劑勝過其餘各組，這兩組之RNAi藥劑各自包括設計成在ANGPTL3基因之位置304處抑制該基因之表現的核苷酸序列。例如，在第15天及第22天，ANGPTL3 RNAi藥劑AD05488 (第3組)達成大於90%的ANGPTL3蛋白質阻斷(亦即，在第15天為0.070且在第22天為0.092)。同樣地，ANGPTL3 RNAi藥劑AD05487 (第2組)在第15天及第22天達成幾乎75%的阻斷(亦即，在第15天為0.170且在第22天為0.138)。此外，在額外的量測參數中看到相同的趨勢，該等參數包括TG、總膽固醇及LDL，如第2組(AD05487)及第3組

(AD05488)總體上均勝過所測試的其他RNAi藥劑(參見表19至表22)。例如，就第2組及第3組而言，在第29天，三酸甘油酯含量降低了至少28% (亦即，0.556或0.721)，總膽固醇降低了至少31% (亦即，0.560或0.683)，且LDL含量降低了幾乎20% (0.744或0.801)。

【0249】

實例5. *ANGPTL3* RNAi藥劑於食蟹獼猴(*Cynomolgus Monkey*)中之活體內測試

在食蟹獼猴中評估ANGPTL3 RNAi藥劑。在第1天，向食蟹猴(*cynomolgus macaque*) (長尾獼猴(*Macaca fascicularis*))靈長類動物(在本文中亦稱為「*cynos*」)投與0.3 mL/kg之單次皮下注射劑(大約2至3 mL體積，視動物質量而定)，其含有3.0 mg/kg ANGPTL3 RNAi藥劑AD05308或AD05418，在生理食鹽水中調配。ANGPTL3 RNAi藥劑中之每一者含有經修飾之核苷酸且包括與有義股之5'-末端結合之N-乙醯基-半乳糖胺靶向配位體，如表3、表4及表5中所示。

【0250】 各組測試兩(2)隻*cynos* (n=2)。在第-37天(給藥前)、第-15天(給藥前)及第-1天(給藥前)、第8天、第16天、第23天、第30天及第37天，抽取血液樣品並分析血清樣品。在每次收集前使*cynos*禁食隔夜。藉由ELISA分析(R&D Systems)，根據製造商之建議量測血清中之ANGPTL3蛋白質含量。將ANGPTL3蛋白質含量標準化。關於標準化，將各動物在某個時間點之ANGPTL3蛋白質含量除以該動物中之平均處理前表現量(在此情況下為在第-37天、第-15天及第-1天)以確定「相對於處理前標準化之」表現比。

【0251】 此實例中所闡述之研究的數據顯示於下表23及表24中：

表23. 實例5各組相對於處理前標準化之平均ANGPTL3蛋白質

	第8天		第16天		第23天		第30天		第37天	
組別ID	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)
第1組(3.0 mg/kg AD05308)	0.416	0.183	0.447	0.034	0.649	0.260	0.647	0.106	0.565	0.204
第2組(3.0 mg/kg AD05418)	0.544	0.058	0.334	0.035	0.300	0.057	0.389	0.110	0.270	0.082

表24. 實例5個別動物之相對於處理前標準化之平均ANGPTL3蛋白質

	第8天		第16天		第23天		第30天		第37天	
組別ID	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)
AD05308 (3.0 mg/kg) (Cyno A)	0.545	0.021	0.423	0.011	0.832	0.014	0.722	0.025	0.709	0.020
AD05308 (3.0 mg/kg) (Cyno B)	0.287	0.004	0.471	0.010	0.465	0.017	0.572	0.025	0.421	0.002
AD05418 (3.0 mg/kg) (Cyno A)	0.585	0.006	0.358	0.008	0.260	0.012	0.311	0.010	0.212	0.001
AD05418 (3.0 mg/kg) (Cyno B)	0.503	0.013	0.309	0.008	0.340	0.021	0.467	0.022	0.328	0.010

【0252】 與所有量測時間點之處理前量測結果相比，給予AD05308或AD05418之食蟹獼猴中之每一者顯示ANGPTL3蛋白質減少。例如，對於個別動物而言，在第16天，給予AD05418之cynos顯示ANGPTL3蛋白質減少大約64% (0.358標準化蛋白質含量)或69% (0.309標準化蛋白質含量)。此外，甚至在第37天，第2組(AD05418)之cynos仍顯示ANGPTL蛋白質含量平均減少大約73% (0.270)。

【0253】

實例6. *ANGPTL3 RNAi*藥劑於小鼠中之活體內測試

為了評定設計成靶向ANGPTL3基因上之位置304的額外ANGPTL3 RNAi藥劑之活體內活性，使用六至八週齡的雌性C57bl/6小鼠。在第-1天在禁食四小時後取得給藥前血清樣品。在第1天，根據表25中所列舉之給藥組，給予各小鼠200 µl之單次皮下投藥，其含有D5W (5%右旋糖水溶液)中之0.5 mg/kg (mpk) ANGPTL3 RNAi藥劑或不含RNAi藥劑之對照(D5W)。

表25. 實例6之給藥組

組別	RNAi藥劑及劑量	給藥方案
1	D5W (無RNAi藥劑)	在第1天單次注射
2	0.5 mg/kg AD05488	在第1天單次注射
3	0.5 mg/kg AD05652	在第1天單次注射
4	0.5 mg/kg AD05653	在第1天單次注射
5	0.5 mg/kg AD05654	在第1天單次注射
6	0.5 mg/kg AD05655	在第1天單次注射
7	0.5 mg/kg AD05656	在第1天單次注射
8	0.5 mg/kg AD05657	在第1天單次注射
9	0.5 mg/kg AD05658	在第1天單次注射
10	0.5 mg/kg AD05660	在第1天單次注射
11	0.5 mg/kg AD05661	在第1天單次注射
12	0.5 mg/kg AD05662	在第1天單次注射

【0254】 RNAi藥劑中之每一者包括經修飾序列及與有義股之5'末端結合的含有N-乙醯基-半乳糖胺之靶向配位體。(經修飾序列及靶向配位體結構參見表3、表4及表5)。在皮膚與肌肉之間進行注射(亦即，皮下注射)，注射至頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。各組測試三(3)隻小鼠(n=3)。對於某些組(亦即，僅第1組、第2組、第5組及第10組)，在第8天、第15天、第22天、第30天及第43天收集血清。在每次收集前使小鼠禁食四小時。藉由ELISA分析(R&D Systems)，根據製造商之建議量測血清中之ANGPTL3蛋白質含量。在Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics)上根據製造商之建議量測血清中之三酸甘油酯、總膽固醇、高密度脂蛋白(HDL)及低密度脂蛋白(LDL)。

【0255】 將各動物之ANGPTL3蛋白質含量、三酸甘油酯含量、總膽固醇含量、HDL含量及LDL含量標準化。關於標準化，將各動物在某個時間點之ANGPTL3蛋白質、三酸甘油酯、HDL及總膽固醇之含量分別除以該動物中之處理前表現量(在此情況下為在第-1天)以確定「相對於處理前標準化之」表現比。隨後藉由將個別動物「相對於處理前標準化之」比率除以D5W對照組中所有小鼠「相對於處理前標準化之」平均比率而使在特定時間點之表現相對於D5W對照組標準化。由此將各時間點之表現相對於對照組之表現標準化。

【0256】 此實例中所闡述之研究的數據顯示於下表中：

表26. 實例6之相對於處理前及對照標準化之平均ANGPTL3蛋白質

組別ID	第8天		第15天		第22天		第30天		第43天	
	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)
第1組(D5W)	1.000	0.117	1.000	0.134	1.000	0.136	1.000	0.013	1.000	0.100
第2組(0.5 mg/kg AD05488)	0.221	0.031	0.272	0.046	0.254	0.022	0.381	0.043	0.475	0.054
第3組(0.5 mg/kg AD05652)	0.394	0.130	0.346	0.089	0.333	0.102	0.478	0.047		
第4組(0.5 mg/kg AD05653)	0.388	0.056	0.416	0.087	0.378	0.055	0.548	0.055		
第5組(0.5 mg/kg AD05654)	0.261	0.061	0.305	0.014	0.308	0.048	0.340	0.012	0.413	0.051
第6組(0.5 mg/kg AD05655)	0.301	0.037	0.338	0.027	0.304	0.017	0.403	0.052		
第7組(0.5 mg/kg AD05656)	0.402	0.138	0.347	0.074	0.328	0.039	0.445	0.078		
第8組(0.5 mg/kg AD05657)	0.341	0.137	0.385	0.052	0.371	0.011	0.425	0.121		
第9組(0.5 mg/kg AD05658)	0.427	0.077	0.484	0.093	0.492	0.032	0.477	0.045		
第10組(0.5 mg/kg AD05660)	0.342	0.042	0.372	0.047	0.368	0.085	0.404	0.032	0.485	0.081
第11組(0.5 mg/kg AD05661)	0.436	0.120	0.322	0.057	0.372	0.028	0.430	0.037		
第12組(0.5 mg/kg AD05662)	0.602	0.106	0.609	0.189	0.688	0.294	0.736	0.128		

表27. 實例6之相對於處理前及對照標準化之平均三酸甘油酯

組別ID	第8天		第15天		第22天		第30天		第43天	
	平均TG	標準差(+/-)	平均TG	標準差(+/-)	平均TG	標準差(+/-)	平均TG	標準差(+/-)	平均TG	標準差(+/-)
第1組(D5W)	1.000	0.181	1.000	0.078	1.000	0.171	1.000	0.203	1.000	0.065
第2組(0.5 mg/kg AD05488)	0.568	0.095	0.637	0.035	0.484	0.052	0.652	0.086	0.689	0.089
第3組(0.5 mg/kg AD05652)	0.653	0.102	0.636	0.058	0.582	0.120	0.858	0.182		
第4組(0.5 mg/kg AD05653)	0.628	0.205	0.528	0.123	0.469	0.111	0.737	0.036		
第5組(0.5 mg/kg AD05654)	0.522	0.054	0.624	0.110	0.536	0.047	0.652	0.060	1.001	0.175
第6組(0.5 mg/kg AD05655)	0.512	0.142	0.672	0.162	0.491	0.095	0.785	0.132		
第7組(0.5 mg/kg AD05656)	0.633	0.109	0.631	0.044	0.442	0.021	0.657	0.031		
第8組(0.5 mg/kg AD05657)	0.579	0.075	0.589	0.024	0.416	0.061	0.670	0.214		
第9組(0.5 mg/kg AD05658)	0.529	0.037	0.555	0.074	0.490	0.087	0.720	0.108		
第10組(0.5 mg/kg AD05660)	0.567	0.032	0.713	0.083	0.480	0.153	0.644	0.074	1.040	0.228
第11組(0.5 mg/kg AD05661)	0.574	0.139	0.697	0.208	0.480	0.112	0.596	0.151		
第12組(0.5 mg/kg AD05662)	0.563	0.091	0.755	0.086	0.592	0.078	0.644	0.062		

表28. 實例6之相對於處理前及對照標準化之平均總膽固醇

組別ID	第8天		第15天		第22天		第30天		第43天	
	平均總膽固醇	標準差 (+/-)	平均總膽固醇	標準差 (+/-)	平均總膽固醇	標準差 (+/-)	平均總膽固醇	標準差 (+/-)	平均總膽固醇	標準差 (+/-)
第1組(D5W)	1.000	0.062	1.000	0.077	1.000	0.081	1.000	0.041	1.000	0.113
第2組(0.5 mg/kg AD05488)	0.782	0.086	0.768	0.011	0.801	0.070	0.961	0.114	1.037	0.123
第3組(0.5 mg/kg AD05652)	0.829	0.094	0.815	0.078	0.724	0.069	0.835	0.069		
第4組(0.5 mg/kg AD05653)	0.907	0.129	0.891	0.120	0.781	0.067	1.024	0.106		
第5組(0.5 mg/kg AD05654)	0.752	0.083	0.741	0.035	0.741	0.081	0.788	0.087	0.764	0.076
第6組(0.5 mg/kg AD05655)	0.751	0.043	0.815	0.089	0.708	0.048	0.845	0.126		
第7組(0.5 mg/kg AD05656)	0.779	0.078	0.696	0.068	0.717	0.097	0.842	0.038		
第8組(0.5 mg/kg AD05657)	0.772	0.032	0.736	0.053	0.690	0.021	0.797	0.059		
第9組(0.5 mg/kg AD05658)	0.760	0.068	0.784	0.075	0.778	0.037	0.784	0.062		
第10組(0.5 mg/kg AD05660)	0.774	0.060	0.824	0.106	0.898	0.108	0.820	0.019	0.928	0.121
第11組(0.5 mg/kg AD05661)	0.719	0.076	0.755	0.013	0.784	0.076	0.758	0.061		
第12組(0.5 mg/kg AD05662)	0.744	0.024	0.918	0.063	0.864	0.039	0.905	0.046		

表29. 實例6之相對於處理前及對照標準化之平均HDL

組別ID	第8天		第15天		第22天		第30天		第43天	
	平均HDL	標準差(+/-)	平均HDL	標準差(+/-)	平均HDL	標準差(+/-)	平均HDL	標準差(+/-)	平均HDL	標準差(+/-)
第1組(D5W)	1.000	0.072	1.000	0.069	1.000	0.083	1.000	0.040	1.000	0.098
第2組(0.5 mg/kg AD05488)	0.783	0.069	0.763	0.020	0.793	0.076	0.956	0.122	1.088	0.131
第3組(0.5 mg/kg AD05652)	0.811	0.106	0.778	0.087	0.690	0.098	0.806	0.054		
第4組(0.5 mg/kg AD05653)	0.915	0.154	0.898	0.155	0.773	0.087	1.027	0.113		
第5組(0.5 mg/kg AD05654)	0.708	0.120	0.725	0.040	0.717	0.105	0.776	0.097	0.731	0.056
第6組(0.5 mg/kg AD05655)	0.752	0.045	0.825	0.098	0.708	0.063	0.835	0.119		
第7組(0.5 mg/kg AD05656)	0.747	0.078	0.682	0.081	0.726	0.087	0.833	0.050		
第8組(0.5 mg/kg AD05657)	0.757	0.034	0.716	0.054	0.695	0.013	0.801	0.065		
第9組(0.5 mg/kg AD05658)	0.778	0.084	0.787	0.075	0.807	0.062	0.793	0.069		
第10組(0.5 mg/kg AD05660)	0.768	0.056	0.807	0.108	0.912	0.101	0.800	0.008	0.899	0.129
第11組(0.5 mg/kg AD05661)	0.739	0.082	0.752	0.014	0.796	0.086	0.782	0.034		
第12組(0.5 mg/kg AD05662)	0.740	0.020	0.919	0.096	0.887	0.086	0.955	0.045		

表30. 實例6之相對於處理前及對照標準化之平均LDL

組別ID	第8天		第15天		第22天		第30天		第43天	
	平均 LDL	標準差 (+/-)	平均 LDL	標準差 (+/-)	平均 LDL	標準差 (+/-)	平均 LDL	標準差 (+/-)	平均 LDL	標準差 (+/-)
第1組(D5W)	1.000	0.138	1.000	0.136	1.000	0.177	1.000	0.097	1.000	0.120
第2組(0.5 mg/kg AD05488)	0.805	0.162	0.880	0.075	0.991	0.139	1.093	0.171	0.970	0.114
第3組(0.5 mg/kg AD05652)	0.867	0.093	1.015	0.060	0.878	0.102	0.904	0.175		
第4組(0.5 mg/kg AD05653)	1.043	0.198	1.134	0.219	1.034	0.229	1.259	0.233		
第5組(0.5 mg/kg AD05654)	1.087	0.094	0.845	0.033	0.893	0.070	1.006	0.136	0.840	0.112
第6組(0.5 mg/kg AD05655)	0.877	0.048	0.911	0.081	0.752	0.111	0.976	0.194		
第7組(0.5 mg/kg AD05656)	0.818	0.120	0.837	0.052	0.782	0.216	0.963	0.117		
第8組(0.5 mg/kg AD05657)	0.888	0.051	0.853	0.049	0.791	0.073	0.903	0.136		
第9組(0.5 mg/kg AD05658)	0.715	0.065	0.818	0.070	0.741	0.041	0.764	0.076		
第10組(0.5 mg/kg AD05660)	0.795	0.078	0.909	0.094	1.041	0.040	0.998	0.187	0.941	0.078
第11組(0.5 mg/kg AD05661)	0.687	0.048	0.855	0.051	0.877	0.079	0.798	0.102		
第12組(0.5 mg/kg AD05662)	0.723	0.037	0.908	0.068	0.865	0.125	0.832	0.106		

【0257】 所 測 試 之ANGPTL3 RNAi藥 劑 中 之 每 一 者(亦 即 ， AD05488、AD05652、AD05653、AD05654、AD05655、AD05656、AD05657、AD05658、AD05660、AD05661及AD05662)各自包括設計成靶向ANGPTL3基因之位置304的核苷酸序列(參見例如SEQ ID NO:1)。如上文所示，一直到至少第22天，RNAi藥劑中之每一者均顯示ANGPTL3蛋白質含量之實質性減少。亦觀測到TG含量及總膽固醇之減少。

【0258】

實例7. ANGPTL3 RNAi藥劑於小鼠中之活體內測試

為了進一步評定設計成靶向ANGPTL3基因上之位置304的額外ANGPTL3 RNAi藥劑之活體內活性，使用六至八週齡的雌性C57bl/6小鼠。在第-1天在禁食四小時後取得給藥前血清樣品。在第1天，根據表31中所列舉之給藥組，給予各小鼠200 µl之單次皮下投藥，其含有D5W (5%右旋糖水溶液)中之0.5 mg/kg (mpk) ANGPTL3 RNAi藥劑或不含RNAi藥劑之對照(D5W)。

表31. 實例7之給藥組

組別	RNAi藥劑及劑量	給藥方案
1	D5W (無RNAi藥劑)	在第1天單次注射
2	0.5 mg/kg AD05488	在第1天單次注射
3	0.5 mg/kg AD05774	在第1天單次注射
4	0.5 mg/kg AD05775	在第1天單次注射
5	0.5 mg/kg AD05776	在第1天單次注射
6	0.5 mg/kg AD05777	在第1天單次注射
7	0.5 mg/kg AD05308	在第1天單次注射
8	0.5 mg/kg AD05418	在第1天單次注射

【0259】 RNAi藥劑中之每一者包括經修飾序列及與有義股之5'末端

結合的含有N-乙醯基-半乳糖胺之靶向配位體。(經修飾序列及靶向配位體結構參見表3、表4及表5)。在皮膚與肌肉之間進行注射(亦即，皮下注射)，注射至頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。各組測試三(3)隻小鼠(n=3)。在第8天、第15天、第22天及第29天收集血清。在每次收集前使小鼠禁食四小時。藉由ELISA分析(R&D Systems)，根據製造商之建議量測血清中之ANGPTL3蛋白質含量。在Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics)上根據製造商之建議量測血清中之三酸甘油酯、總膽固醇、高密度脂蛋白(HDL)及低密度脂蛋白(LDL)。

【0260】 將各動物之ANGPTL3蛋白質含量、三酸甘油酯含量、總膽固醇含量、HDL含量及LDL含量標準化。關於標準化，將各動物在某個時間點之ANGPTL3蛋白質、三酸甘油酯、HDL及總膽固醇之含量分別除以該動物中之處理前表現量(在此情況下為在第-1天)以確定「相對於處理前標準化之」表現比。隨後藉由將個別動物「相對於處理前標準化之」比率除以D5W對照組中所有小鼠「相對於處理前標準化之」平均比率而使在特定時間點之表現相對於D5W對照組標準化。由此將各時間點之表現相對於對照組之表現標準化。

【0261】 此實例中所闡述之研究的數據顯示於下表32至表36中：

表32. 實例7之相對於處理前及對照標準化之平均ANGPTL3蛋白質

	第8天		第15天		第22天		第29天	
組別ID	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差(+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)
第1組(D5W)	1.000	0.139	1.000	0.060	1.000	0.414	1.000	0.227
第2組(0.5 mg/kg AD05488)	0.339	0.014	0.379	0.098	0.346	0.031	0.469	0.058
第3組(0.5 mg/kg AD05774)	0.343	0.075	0.302	0.062	0.287	0.018	0.425	0.060
第4組(0.5 mg/kg AD05775)	0.247	0.033	0.232	0.038	0.218	0.008	0.300	0.061
第5組(0.5 mg/kg AD05776)	0.327	0.121	0.297	0.099	0.300	0.096	0.378	0.043
第6組(0.5 mg/kg AD05777)	0.297	0.056	0.246	0.035	0.257	0.068	0.345	0.035
第7組(0.5 mg/kg AD05308)	0.447	0.101	0.388	0.139	0.440	0.092	0.523	0.171
第8組(0.5 mg/kg AD05418)	0.534	0.117	0.565	0.077	0.639	0.042	0.758	0.119

表33. 實例7之相對於處理前及對照標準化之平均三酸甘油酯

	第8天		第15天		第22天		第29天	
組別ID	平均 TG	標準差 (+/-)	Avg TG	標準差 (+/-)	平均 TG	標準差 (+/-)	平均 TG	標準差 (+/-)
第1組(D5W)	1.000	0.074	1.000	0.116	1.000	0.151	1.000	0.089
第2組(0.5 mg/kg AD05488)	0.856	0.223	0.947	0.279	0.922	0.116	0.877	0.400
第3組(0.5 mg/kg AD05774)	0.867	0.165	0.641	0.037	0.832	0.177	0.723	0.027
第4組(0.5 mg/kg AD05775)	0.837	0.109	0.610	0.107	0.819	0.063	0.885	0.140
第5組(0.5 mg/kg AD05776)	0.738	0.130	0.717	0.120	0.601	0.105	0.718	0.180
第6組(0.5 mg/kg AD05777)	0.755	0.099	0.702	0.001	0.700	0.120	0.648	0.093
第7組(0.5 mg/kg AD05308)	0.836	0.343	0.755	0.152	0.839	0.199	0.705	0.219
第8組(0.5 mg/kg AD05418)	0.830	0.316	0.655	0.049	0.815	0.184	0.586	0.243

表34. 實例7之相對於處理前及對照標準化之平均總膽固醇

組別ID	第8天		第15天		第22天		第29天	
	平均總膽固醇	標準差 (+/-)	平均總膽固醇	標準差 (+/-)	平均總膽固醇	標準差 (+/-)	平均總膽固醇	標準差 (+/-)
第1組(D5W)	1.000	0.058	1.000	0.162	1.000	0.094	1.000	0.032
第2組(0.5 mg/kg AD05488)	0.802	0.033	0.810	0.012	0.810	0.043	0.906	0.064
第3組(0.5 mg/kg AD05774)	1.001	0.047	0.923	0.070	0.932	0.064	1.231	0.041
第4組(0.5 mg/kg AD05775)	0.794	0.041	0.777	0.049	0.812	0.037	1.108	0.216
第5組(0.5 mg/kg AD05776)	0.762	0.073	0.745	0.087	0.784	0.075	1.011	0.120
第6組(0.5 mg/kg AD05777)	0.797	0.078	0.800	0.019	0.794	0.122	0.995	0.127
第7組(0.5 mg/kg AD05308)	0.756	0.037	0.814	0.098	0.896	0.116	0.927	0.096
第8組(0.5 mg/kg AD05418)	0.950	0.082	0.878	0.044	0.926	0.012	1.023	0.056

表35. 實例7之相對於處理前及對照標準化之平均HDL

組別ID	第8天		第15天		第22天		第29天	
	平均 HDL	標準差 (+/-)	平均 HDL	標準差 (+/-)	平均 HDL	標準差 (+/-)	平均 HDL	標準差 (+/-)
第1組(D5W)	1.000	0.055	1.000	0.152	1.000	0.088	1.000	0.029
第2組(0.5 mg/kg AD05488)	0.783	0.020	0.793	0.009	0.780	0.030	0.886	0.070
第3組(0.5 mg/kg AD05774)	0.982	0.038	0.930	0.013	0.901	0.085	1.263	0.021
第4組(0.5 mg/kg AD05775)	0.754	0.028	0.757	0.038	0.736	0.017	1.069	0.193
第5組(0.5 mg/kg AD05776)	0.760	0.059	0.743	0.062	0.773	0.055	1.022	0.093
第6組(0.5 mg/kg AD05777)	0.784	0.085	0.768	0.003	0.801	0.113	1.008	0.117
第7組(0.5 mg/kg AD05308)	0.750	0.033	0.791	0.079	0.846	0.115	0.905	0.107
第8組(0.5 mg/kg AD05418)	0.907	0.087	0.857	0.035	0.910	0.014	1.048	0.050

表36. 實例7之相對於處理前及對照標準化之平均LDL

組別ID	第8天		第15天		第22天		第29天	
	平均 LDL	標準差(+/-)	平均 LDL	標準差 (+/-)	平均 LDL	標準差 (+/-)	平均 LDL	標準差 (+/-)
第1組(D5W)	1.000	0.119	1.000	0.088	1.000	0.110	1.000	0.151
第2組(0.5 mg/kg AD05488)	0.953	0.186	0.825	0.074	0.860	0.187	1.055	0.095
第3組(0.5 mg/kg AD05774)	1.188	0.200	1.101	0.197	1.055	0.043	1.474	0.267
第4組(0.5 mg/kg AD05775)	0.975	0.188	0.918	0.135	1.095	0.180	1.534	0.417
第5組(0.5 mg/kg AD05776)	0.849	0.143	0.764	0.223	0.861	0.158	1.207	0.269
第6組(0.5 mg/kg AD05777)	0.886	0.116	0.869	0.165	0.966	0.383	1.224	0.407
第7組(0.5 mg/kg AD05308)	0.710	0.077	0.801	0.105	0.933	0.123	1.047	0.146
第8組(0.5 mg/kg AD05418)	1.160	0.143	0.928	0.128	0.950	0.085	1.131	0.150

【0262】

實例8. *ANGPTL3* RNAi藥劑於食蟹獼猴中之活體內測試

在食蟹獼猴中評估額外的ANGPTL3 RNAi藥劑。在第1天，向食蟹猴(長尾獼猴)靈長類動物(在本文中亦稱為「cynos」)投與0.3 mL/kg之單次皮下注射劑(大約1-2 mL體積，視動物質量而定)，其含有3.0 mg/kg的ANGPTL3 RNAi藥劑AD05577、AD05307、AD05488、AD05654或AD05659中之一者，各自在生理食鹽水中調配。ANGPTL3 RNAi藥劑中之每一者含有經修飾之核苷酸且包括與有義股之5'-末端結合之N-乙醯基-半乳糖胺靶向配位體，如表3、表4及表5中所示。

【0263】 各組測試兩(2)隻cynos (n=2)。在第-8天(給藥前)、第1天(給藥前)、第8天、第15天、第22天、第29天及第36天，抽取血液樣品並分析血清樣品。在每次收集前使cynos禁食隔夜。藉由ELISA分析(R&D Systems)，根據製造商之建議量測血清中之ANGPTL3蛋白質含量。在Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics)上根據製造商之建議量測血清中之三酸甘油酯、總膽固醇、高密度脂蛋白(HDL)及低密度脂蛋白(LDL)。

【0264】 將各動物之ANGPTL3蛋白質含量、三酸甘油酯含量、總膽固醇含量、HDL含量及LDL含量標準化。關於標準化，將各動物在某個時間點之ANGPTL3蛋白質、三酸甘油酯、HDL及總膽固醇之含量分別除以該動物中之平均處理前表現量(在此情況下為在第-8天及第1天(給藥前))以確定「相對於處理前標準化之」表現比。

【0265】 此實例中所闡述之研究的數據顯示於下表37至表41中：

表37. 實例8之相對於處理前標準化之平均ANGPTL3蛋白質

	第8天		第15天		第22天		第29天		第36天	
組別ID	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)
第1組(3.0 mg/kg AD05577)	0.503	0.015	0.544	0.037	0.754	0.147	0.586	0.026	0.479	0.054
第2組(3.0 mg/kg AD05307)	0.486	0.116	0.402	0.134	0.726	0.306	0.518	0.210	0.392	0.159
第3組(3.0 mg/kg AD05488)	0.423	0.071	0.334	0.067	0.343	0.110	0.276	0.069	0.229	0.123
第4組(3.0 mg/kg AD05654)	0.366	0.048	0.262	0.055	0.394	0.082	0.202	0.062	0.203	0.024
第5組(3.0 mg/kg AD05659)	0.406	0.040	0.434	0.095	0.610	0.033	0.522	0.014	0.349	0.030

表38. 實例8之相對於處理前標準化之平均三酸甘油酯

	第8天		第15天		第22天		第29天		第36天	
組別ID	平均 TG	標準差 (+/-)	平均 TG	標準差 (+/-)	平均 TG	標準差 (+/-)	平均 TG	標準差 (+/-)	平均 TG	標準差 (+/-)
第1組(3.0 mg/kg AD05577)	1.159	0.247	0.977	0.076	0.855	0.034	0.886	0.010	0.748	0.014
第2組(3.0 mg/kg AD05307)	1.157	0.127	1.058	0.389	0.895	0.118	0.969	0.264	0.806	0.008
第3組(3.0 mg/kg AD05488)	0.727	0.158	0.586	0.175	0.399	0.075	0.534	0.157	0.364	0.079
第4組(3.0 mg/kg AD05654)	0.949	0.282	0.645	0.293	0.534	0.292	0.542	0.281	0.429	0.231
第5組(3.0 mg/kg AD05659)	0.893	0.225	0.670	0.194	0.707	0.092	0.600	0.044	0.635	0.094

表39. 實例8之相對於處理前標準化之平均總膽固醇

組別ID	第8天		第15天		第22天		第29天		第36天	
	平均總膽固醇	標準差 (+/-)	平均總膽固醇	標準差 (+/-)	平均總膽固醇	標準差 (+/-)	平均總膽固醇	標準差 (+/-)	平均總膽固醇	標準差 (+/-)
第1組(3.0 mg/kg AD05577)	0.885	0.110	0.931	0.123	0.844	0.181	0.839	0.188	0.936	0.195
第2組(3.0 mg/kg AD05307)	0.994	0.017	1.006	0.017	0.905	0.021	0.954	0.074	0.909	0.038
第3組(3.0 mg/kg AD05488)	0.840	0.020	0.779	0.067	0.743	0.033	0.674	0.004	0.722	0.021
第4組(3.0 mg/kg AD05654)	0.912	0.007	0.933	0.004	0.794	0.071	0.806	0.011	0.832	0.042
第5組(3.0 mg/kg AD05659)	0.928	0.053	0.841	0.004	0.748	0.020	0.796	0.048	0.797	0.028

表40. 實例8之相對於處理前標準化之平均HDL

組別ID	第8天		第15天		第22天		第29天		第36天	
	平均HDL	標準差 (+/-)	平均HDL	標準差 (+/-)	平均HDL	標準差 (+/-)	平均HDL	標準差 (+/-)	平均HDL	標準差 (+/-)
第1組(3.0 mg/kg AD05577)	0.855	0.101	0.788	0.096	0.818	0.192	0.857	0.124	0.852	0.119
第2組(3.0 mg/kg AD05307)	1.007	0.039	0.946	0.088	0.879	0.022	0.998	0.063	0.863	0.070
第3組(3.0 mg/kg AD05488)	0.832	0.006	0.695	0.075	0.688	0.097	0.657	0.032	0.622	0.099
第4組(3.0 mg/kg AD05654)	0.865	0.018	0.804	0.017	0.698	0.056	0.760	0.014	0.682	0.015
第5組(3.0 mg/kg AD05659)	0.910	0.008	0.865	0.084	0.765	0.073	0.857	0.129	0.761	0.104

表41. 實例8之相對於處理前標準化之平均LDL

	第8天		第15天		第22天		第29天		第36天	
組別ID	平均 LDL	標準差 (+/-)	平均 LDL	標準差 (+/-)	平均 LDL	標準差 (+/-)	平均 LDL	標準差 (+/-)	平均 LDL	標準差 (+/-)
第1組(3.0 mg/kg AD05577)	0.951	0.136	1.091	0.150	0.860	0.220	0.991	0.288	0.925	0.258
第2組(3.0 mg/kg AD05307)	1.008	0.093	1.102	0.012	0.971	0.113	1.106	0.103	0.894	0.021
第3組(3.0 mg/kg AD05488)	0.934	0.051	0.926	0.020	0.891	0.092	0.872	0.085	0.805	0.081
第4組(3.0 mg/kg AD05654)	1.015	0.014	1.134	0.026	0.957	0.097	1.022	0.035	0.962	0.068
第5組(3.0 mg/kg AD05659)	1.188	0.065	1.085	0.099	0.928	0.045	1.105	0.208	0.952	0.024

【0266】 與所有量測時間點之處理前量測結果相比，給予了AD05577、AD05307、AD05488、AD05654或AD05659中之任一者的食蟹獼猴各自顯示ANGPTL3蛋白質減少。

【0267】

實例9. *ANGPTL3* RNAi藥劑於食蟹獼猴中之活體內測試

在食蟹獼猴中評估額外的ANGPTL3 RNAi藥劑。在第1天，向食蟹猴(長尾獼猴)靈長類動物(在本文中亦稱為「cynos」)投與0.3 mL/kg之單次皮下注射劑(大約2-3 mL體積，視動物質量而定)，其含有2.0 mg/kg的ANGPTL3 RNAi藥劑，該等RNAi藥劑包括AD05488、AD05743、AD05775或AD05841，各自在生理食鹽水中調配。ANGPTL3 RNAi藥劑中之每一者含有經修飾之核苷酸且包括與有義股之5'-末端結合之N-乙酰基-半乳糖胺靶向配位體，如表3、表4及表5中所示。ANGPTL3 RNAi藥劑AD05488、AD05743及AD05775包括設計成靶向ANGPTL3基因之位置304的核苷酸序列。ANGPTL3 RNAi藥劑AD05841包括設計成靶向ANGPTL3基因之位置1035的核苷酸序列。

【0268】 各組測試三(3)隻cynos (n=3)。在第-14天(給藥前)、第-7天(給藥前)、第1天(給藥前)、第8天、第15天、第22天、第29天及第35天，抽取血液樣品並分析血清樣品。在每次收集前使cynos禁食隔夜。藉由ELISA分析(R&D Systems)，根據製造商之建議量測血清中之ANGPTL3蛋白質含量。在Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics)上根據製造商之建議量測血清中之三酸甘油酯、總膽固醇、高密度脂蛋白(HDL)及低密度脂蛋白(LDL)。

【0269】 將各動物之ANGPTL3蛋白質含量、三酸甘油酯含量、總

膽固醇含量、HDL含量及LDL含量標準化。關於標準化，將各動物在某個時間點之ANGPTL3蛋白質、三酸甘油酯、HDL及總膽固醇之含量分別除以該動物中之平均處理前表現量(在此情況下為在第-14天、第-7天及第1天)以確定「相對於處理前標準化之」表現比。

【0270】 此實例中所闡述之研究的數據顯示於下表42至表45中：

表42. 實例9之相對於處理前標準化之平均ANGPTL3蛋白質

組別ID	第8天		第15天		第22天		第29天		第35天	
	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)
第1組(2.0 mg/kg AD05488)	0.232	0.083	0.240	0.114	0.239	0.087	0.258	0.090	0.332	0.133
第2組(2.0 mg/kg AD05743)	0.349	0.029	0.316	0.070	0.322	0.075	0.381	0.068	0.346	0.066
第3組(2.0 mg/kg AD05775)	0.463	0.089	0.352	0.053	0.330	0.053	0.365	0.106	0.379	0.111
第4組(2.0 mg/kg AD05841)	0.672	0.188	0.646	0.213	0.489	0.196	0.582	0.187	0.460	0.154

表43. 實例9之相對於處理前標準化之平均三酸甘油酯

組別ID	第8天		第15天		第22天		第29天		第35天	
	平均 TG	標準差 (+/-)	平均 TG	標準差 (+/-)	平均 TG	標準差 (+/-)	平均 TG	標準差 (+/-)	平均 TG	標準差 (+/-)
第1組(2.0 mg/kg AD05488)	0.413	0.081	0.403	0.131	0.288	0.184	0.344	0.254	0.350	0.083
第2組(2.0 mg/kg AD05743)	0.646	0.134	0.708	0.373	0.458	0.163	0.479	0.063	0.521	0.101
第3組(2.0 mg/kg AD05775)	0.466	0.209	0.427	0.065	0.552	0.254	0.391	0.056	0.431	0.150
第4組(2.0 mg/kg AD05841)	0.600	0.160	0.506	0.083	0.579	0.073	0.687	0.182	0.600	0.107

表44. 實例8之相對於處理前標準化之平均總膽固醇

組別ID	第8天		第15天		第22天		第29天		第35天	
	平均總膽固醇	標準差 (+/-)	平均總膽固醇	標準差 (+/-)	平均總膽固醇	標準差 (+/-)	平均總膽固醇	標準差 (+/-)	平均總膽固醇	標準差 (+/-)
第1組(2.0 mg/kg AD05488)	0.823	0.065	0.744	0.014	0.709	0.037	0.687	0.029	0.659	0.041
第2組(2.0 mg/kg AD05743)	0.925	0.050	0.758	0.042	0.768	0.041	0.807	0.093	0.752	0.055
第3組(2.0 mg/kg AD05775)	0.965	0.067	0.811	0.058	0.811	0.075	0.813	0.015	0.770	0.022
第4組(2.0 mg/kg AD05841)	0.863	0.209	0.844	0.178	0.820	0.141	0.819	0.265	0.798	0.069

表45. 實例9之相對於處理前標準化之平均HDL

組別ID	第8天		第15天		第22天		第29天		第35天	
	平均HDL	標準差 (+/-)	平均HDL	標準差 (+/-)	平均HDL	標準差 (+/-)	平均HDL	標準差 (+/-)	平均HDL	標準差 (+/-)
第1組(2.0 mg/kg AD05488)	0.985	0.354	0.911	0.261	0.849	0.353	0.856	0.333	0.810	0.296
第2組(2.0 mg/kg AD05743)	0.849	0.048	0.797	0.058	0.666	0.155	0.757	0.138	0.677	0.135
第3組(2.0 mg/kg AD05775)	0.904	0.078	0.871	0.161	0.737	0.085	0.781	0.055	0.723	0.042
第4組(2.0 mg/kg AD05841)	0.842	0.268	0.919	0.186	0.876	0.204	0.896	0.247	0.919	0.102

表46. 實例9之相對於處理前標準化之平均LDL

組別ID	第8天		第15天		第22天		第29天		第35天	
	平均LDL	標準差 (+/-)	平均LDL	標準差 (+/-)	平均LDL	標準差 (+/-)	平均LDL	標準差 (+/-)	平均LDL	標準差 (+/-)
第1組(2.0 mg/kg AD05488)	0.971	0.291	0.913	0.193	0.949	0.216	0.853	0.145	0.845	0.108
第2組(2.0 mg/kg AD05743)	1.055	0.061	0.825	0.054	0.986	0.013	0.941	0.124	0.911	0.069
第3組(2.0 mg/kg AD05775)	1.134	0.156	0.909	0.111	1.089	0.180	1.034	0.184	1.008	0.143
第4組(2.0 mg/kg AD05841)	0.918	0.135	0.953	0.193	0.980	0.069	0.894	0.270	1.002	0.048

【0271】 與各量測時間點之處理前量測結果相比，各自以2.0 mg/kg之劑量濃度給予AD05488、AD05743、AD05775及AD05841中之任一者的食蟹獼猴各自顯示ANGPTL3蛋白質減少。

【0272】

實例10. *ANGPTL3 RNAi*藥劑於小鼠中之額外活體內測試.

為了評定設計成靶向ANGPTL3基因上之位置304的其他ANGPTL3 RNAi藥劑之活體內活性，使用六至八週齡的雌性C57bl/6小鼠。在第-1天在禁食四小時後取得給藥前血清樣品。在第1天，根據表47中所列舉之給藥組，給予各小鼠200 µl之單次皮下投藥，其含有D5W (5%右旋糖水溶液)中之0.5 mg/kg (mpk) ANGPTL3 RNAi藥劑或不含RNAi藥劑之對照(D5W)。

表47. 實例10之給藥組

組別	RNAi藥劑及劑量	給藥方案
1	D5W (無RNAi藥劑)	在第1天單次注射
2	0.5 mg/kg AD05488	在第1天單次注射
3	0.5 mg/kg AD05790	在第1天單次注射
4	0.5 mg/kg AD05791	在第1天單次注射
5	0.5 mg/kg AD05792	在第1天單次注射
6	0.5 mg/kg AD05793	在第1天單次注射
7	0.5 mg/kg AD05794	在第1天單次注射
8	0.5 mg/kg AD05795	在第1天單次注射
9	0.5 mg/kg AD05796	在第1天單次注射
10	0.5 mg/kg AD05797	在第1天單次注射
11	0.5 mg/kg AD05798	在第1天單次注射
12	0.5 mg/kg AD05799	在第1天單次注射
13	0.5 mg/kg AD05800	在第1天單次注射

【0273】 RNAi藥劑中之每一者包括經修飾序列及與有義股之5'末端

結合的含有N-乙醯基-半乳糖胺之靶向配位體。(經修飾序列及靶向配位體結構參見表3、表4及表5)。如上文所提及，在此研究中所給予之ANGPTL3 RNAi藥劑中之每一者包括設計成靶向ANGPTL3基因之位置304的核苷酸序列。在皮膚與肌肉之間進行注射(亦即，皮下注射)，注射至頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。各組測試三(3)隻小鼠(n=3)。在第8天、第15天、第22天、第29天，且對於某些組在第36天(亦即，僅第1組、第2組及第9組至第13組)，收集血清。在每次收集前使小鼠禁食四小時。藉由ELISA分析(R&D Systems)，根據製造商之建議量測血清中之ANGPTL3蛋白質含量。在Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics)上根據製造商之建議量測血清中之三酸甘油酯、總膽固醇、高密度脂蛋白(HDL)及低密度脂蛋白(LDL)。

【0274】 將各動物之ANGPTL3蛋白質含量、三酸甘油酯含量、總膽固醇含量、HDL含量及LDL含量標準化。關於標準化，將各動物在某個時間點之ANGPTL3蛋白質、三酸甘油酯、HDL及總膽固醇之含量分別除以該動物中之處理前表現量(在此情況下為在第-1天)以確定「相對於處理前標準化之」表現比。隨後藉由將個別動物「相對於處理前標準化之」比率除以D5W對照組中所有小鼠「相對於處理前標準化之」平均比率而使在特定時間點之表現相對於D5W對照組標準化。由此將各時間點之表現相對於對照組之表現標準化。

【0275】 此實例中所闡述之研究的數據顯示於下表48至表52中：

表48. 實例10之相對於處理前及對照標準化之平均ANGPTL3蛋白質

	第8天		第15天		第22天		第29天		第36天	
組別ID	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)
第1組(D5W)	1.000	0.128	1.000	0.246	1.000	0.116	1.000	0.202	1.000	0.218
第2組(0.5 mg/kg AD05488)	0.179	0.019	0.197	0.010	0.196	0.014	0.258	0.042	0.297	0.039
第3組(0.5 mg/kg AD05790)	0.207	0.076	0.144	0.025	0.208	0.017	0.308	0.036		
第4組(0.5 mg/kg AD05791)	0.145	0.040	0.170	0.016	0.214	0.076	0.246	0.045		
第5組(0.5 mg/kg AD05792)	0.195	0.049	0.192	0.097	0.171	0.046	0.309	0.184		
第6組(0.5 mg/kg AD05793)	0.205	0.038	0.156	0.048	0.162	0.011	0.287	0.016		
第7組(0.5 mg/kg AD05794)	0.223	0.014	0.217	0.031	0.224	0.048	0.285	0.044		
第8組(0.5 mg/kg AD05795)	0.246	0.076	0.343	0.021	0.288	0.042	0.453	0.134		
第9組(0.5 mg/kg AD05796)	0.183	0.058	0.213	0.062	0.223	0.047	0.241	0.040	0.315	0.098
第10組(0.5 mg/kg AD05797)	0.250	0.098	0.201	0.051	0.238	0.097	0.269	0.027	0.371	0.042
第11組(0.5 mg/kg AD05798)	0.175	0.018	0.167	0.015	0.228	0.044	0.233	0.069	0.242	0.033
第12組(0.5 mg/kg AD05799)	0.167	0.047	0.150	0.026	0.227	0.032	0.221	0.024	0.231	0.015
第13組(0.5 mg/kg AD05800)	0.194	0.013	0.196	0.050	0.214	0.029	0.227	0.053	0.235	0.005

表49. 實例10之相對於處理前及對照標準化之平均三酸甘油酯

組別ID	第8天		第15天		第22天		第29天		第36天	
	平均TG	標準差(+/-)	平均TG	標準差(+/-)	平均TG	標準差(+/-)	平均TG	標準差(+/-)	平均TG	標準差(+/-)
第1組(D5W)	1.000	0.097	1.000	0.099	1.000	0.185	1.000	0.135	1.000	0.174
第2組(0.5 mg/kg AD05488)	0.646	0.083	0.669	0.209	0.723	0.227	0.739	0.136	0.843	0.239
第3組(0.5 mg/kg AD05790)	0.832	0.086	0.784	0.172	0.974	0.242	0.718	0.085		
第4組(0.5 mg/kg AD05791)	1.125	0.266	0.930	0.141	1.631	0.218	0.854	0.179		
第5組(0.5 mg/kg AD05792)	0.888	0.196	0.796	0.144	1.094	0.217	0.794	0.026		
第6組(0.5 mg/kg AD05793)	1.143	0.137	0.972	0.116	0.998	0.280	1.028	0.408		
第7組(0.5 mg/kg AD05794)	0.560	0.083	0.545	0.145	0.713	0.097	0.730	0.175		
第8組(0.5 mg/kg AD05795)	0.739	0.072	0.753	0.078	1.034	0.121	0.842	0.065		
第9組(0.5 mg/kg AD05796)	0.602	0.075	0.586	0.142	0.832	0.132	0.702	0.085	0.958	0.076
第10組(0.5 mg/kg AD05797)	0.851	0.159	0.651	0.075	0.969	0.065	0.713	0.030	0.929	0.186
第11組(0.5 mg/kg AD05798)	0.869	0.166	0.586	0.107	0.653	0.059	0.573	0.118	0.690	0.081
第12組(0.5 mg/kg AD05799)	0.683	0.092	0.593	0.166	0.751	0.061	0.546	0.075	0.725	0.179
第13組(0.5 mg/kg AD05800)	0.676	0.046	0.634	0.048	0.655	0.019	0.635	0.088	1.033	0.068

表50. 實例10之相對於處理前及對照標準化之平均總膽固醇

組別ID	第8天		第15天		第22天		第29天		第36天	
	平均總膽固醇	標準差(+/-)	平均總膽固醇	標準差(+/-)	平均總膽固醇	標準差(+/-)	平均總膽固醇	標準差(+/-)	平均總膽固醇	標準差(+/-)
第1組(D5W)	1.000	0.060	1.000	0.018	1.000	0.104	1.000	0.038	1.000	0.056
第2組(0.5 mg/kg AD05488)	0.659	0.023	0.808	0.018	0.763	0.113	0.743	0.028	0.824	0.065
第3組(0.5 mg/kg AD05790)	0.698	0.104	0.730	0.026	0.711	0.031	0.757	0.083		
第4組(0.5 mg/kg AD05791)	0.664	0.035	0.694	0.062	0.631	0.041	0.677	0.046		
第5組(0.5 mg/kg AD05792)	0.716	0.055	0.725	0.081	0.568	0.074	0.727	0.133		

第6組(0.5 mg/kg AD05793)	0.813	0.102	0.805	0.091	0.689	0.026	0.769	0.128	
第7組(0.5 mg/kg AD05794)	0.715	0.055	0.861	0.031	0.673	0.080	0.768	0.110	
第8組(0.5 mg/kg AD05795)	0.852	0.124	0.973	0.187	0.745	0.087	0.866	0.067	
第9組(0.5 mg/kg AD05796)	0.666	0.113	0.793	0.047	0.595	0.054	0.735	0.082	0.795 0.125
第10組(0.5 mg/kg AD05797)	0.734	0.024	0.734	0.017	0.642	0.026	0.741	0.113	0.861 0.102
第11組(0.5 mg/kg AD05798)	0.719	0.031	0.784	0.065	0.711	0.077	0.721	0.086	0.649 0.019
第12組(0.5 mg/kg AD05799)	0.700	0.052	0.684	0.014	0.698	0.092	0.632	0.070	0.714 0.040
第13組(0.5 mg/kg AD05800)	0.842	0.079	0.794	0.048	0.691	0.071	0.750	0.100	0.853 0.186

表51. 實例10之相對於處理前及對照標準化之平均HDL

組別ID	第8天		第15天		第22天		第29天		第36天	
	平均HDL	標準差(+/-)	平均HDL	標準差(+/-)	平均HDL	標準差(+/-)	平均HDL	標準差(+/-)	平均HDL	標準差(+/-)
第1組(D5W)	1.000	0.090	1.000	0.014	1.000	0.123	1.000	0.058	1.000	0.036
第2組(0.5 mg/kg AD05488)	0.648	0.029	0.807	0.041	0.733	0.096	0.746	0.012	0.816	0.038
第3組(0.5 mg/kg AD05790)	0.674	0.110	0.705	0.040	0.649	0.030	0.748	0.095		
第4組(0.5 mg/kg AD05791)	0.632	0.029	0.674	0.063	0.563	0.036	0.679	0.041		
第5組(0.5 mg/kg AD05792)	0.676	0.055	0.683	0.086	0.509	0.061	0.712	0.135		
第6組(0.5 mg/kg AD05793)	0.721	0.082	0.724	0.079	0.600	0.015	0.696	0.088		
第7組(0.5 mg/kg AD05794)	0.652	0.041	0.823	0.047	0.611	0.059	0.736	0.090		
第8組(0.5 mg/kg AD05795)	0.757	0.117	0.905	0.189	0.644	0.074	0.817	0.085		
第9組(0.5 mg/kg AD05796)	0.610	0.107	0.760	0.062	0.535	0.075	0.696	0.080	0.734	0.117
第10組(0.5 mg/kg AD05797)	0.676	0.020	0.688	0.005	0.564	0.037	0.701	0.092	0.790	0.089
第11組(0.5 mg/kg AD05798)	0.709	0.030	0.808	0.068	0.719	0.094	0.759	0.117	0.653	0.024
第12組(0.5 mg/kg AD05799)	0.666	0.085	0.674	0.039	0.695	0.083	0.667	0.088	0.707	0.033
第13組(0.5 mg/kg AD05800)	0.806	0.060	0.796	0.065	0.706	0.075	0.772	0.088	0.801	0.158

表52. 實例10之相對於處理前及對照標準化之平均LDL

組別ID	第8天		第15天		第22天		第29天		第36天	
	平均LDL	標準差(+/-)	平均LDL	標準差(+/-)	平均LDL	標準差(+/-)	平均LDL	標準差(+/-)	平均LDL	標準差(+/-)
第1組(D5W)	1.000	0.123	1.000	0.172	1.000	0.146	1.000	0.180	1.000	0.202
第2組(0.5 mg/kg AD05488)	0.836	0.057	0.969	0.033	0.901	0.129	0.762	0.165	0.863	0.153
第3組(0.5 mg/kg AD05790)	0.922	0.174	0.944	0.082	0.916	0.126	0.899	0.153		
第4組(0.5 mg/kg AD05791)	0.878	0.119	0.744	0.097	0.848	0.158	0.755	0.145		
第5組(0.5 mg/kg AD05792)	0.805	0.060	0.776	0.058	0.623	0.017	0.745	0.082		
第6組(0.5 mg/kg AD05793)	0.968	0.181	0.828	0.106	0.768	0.049	0.751	0.200		
第7組(0.5 mg/kg AD05794)	0.853	0.057	0.847	0.031	0.677	0.233	0.714	0.156		
第8組(0.5 mg/kg AD05795)	1.044	0.073	0.956	0.219	0.805	0.159	0.777	0.040		
第9組(0.5 mg/kg AD05796)	0.807	0.143	0.760	0.056	0.606	0.087	0.697	0.055	0.784	0.150
第10組(0.5 mg/kg AD05797)	0.786	0.102	0.749	0.013	0.688	0.024	0.689	0.155	0.879	0.225
第11組(0.5 mg/kg AD05798)	0.879	0.159	0.896	0.203	0.648	0.039	0.738	0.055	0.762	0.065
第12組(0.5 mg/kg AD05799)	0.853	0.104	0.837	0.196	0.678	0.176	0.652	0.138	0.873	0.157
第13組(0.5 mg/kg AD05800)	0.951	0.268	0.885	0.041	0.682	0.130	0.826	0.244	1.107	0.298

【0276】 如上表48中所指示，所測試之ANGPTL3 RNAi藥劑中之每一者在所有時間點均顯示ANGPTL3蛋白質顯著減少，且在TG含量、總膽固醇含量及LDL含量之減少方面看到類似趨勢。

【0277】

實例11. ANGPTL3 RNAi藥劑於小鼠中之活體內測試

為了評定ANGPTL3 RNAi藥劑AD05488之劑量反應，使用六至八週齡的雌性C57bl/6小鼠。在第-1天在禁食四小時後取得給藥前血清樣品。在第1天，根據表53中所列舉之給藥組，給予各小鼠200 µl之單次皮下投藥，其含有D5W (5%右旋糖水溶液)中之各別mg/kg劑量的ANGPTL3 RNAi藥劑或不含RNAi藥劑之對照(D5W)。

表53. 實例11之給藥組

組別	RNAi藥劑及劑量	給藥方案
1	D5W (無RNAi藥劑)	在第1天單次注射
2	0.05 mg/kg AD05488	在第1天單次注射
3	0.1 mg/kg AD05488	在第1天單次注射
4	0.5 mg/kg AD05488	在第1天單次注射
5	1.0 mg/kg AD05488	在第1天單次注射
6	2.5 mg/kg AD05488	在第1天單次注射
7	5.0 mg/kg AD05488	在第1天單次注射

【0278】 所測試之RNAi藥劑(AD05488)包括經修飾序列及與有義股之5'末端結合之含有N-乙醯基-半乳糖胺的靶向配位體。(經修飾序列及靶向配位體結構參見表3、表4及表5)。在皮膚與肌肉之間進行注射(亦即，皮下注射)，注射至頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。各組測試四(4)隻小鼠(n=4)。在第8天、第15天、第22天及第29天收集血清。在每次收集前使小鼠禁食四小時。藉由ELISA分析(R&D Systems)，根據製造商之建議

量測血清中之ANGPTL3蛋白質含量。在Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics)上根據製造商之建議量測血清中之三酸甘油酯、總膽固醇、高密度脂蛋白(HDL)及低密度脂蛋白(LDL)。

【0279】 將各動物之ANGPTL3蛋白質含量、三酸甘油酯含量、總膽固醇含量、HDL含量及LDL含量標準化。關於標準化，將各動物在某個時間點之ANGPTL3蛋白質、三酸甘油酯、HDL及總膽固醇之含量分別除以該動物中之處理前表現量(在此情況下為在第-1天)以確定「相對於處理前標準化之」表現比。隨後藉由將個別動物「相對於處理前標準化之」比率除以D5W對照組中所有小鼠「相對於處理前標準化之」平均比率而使在特定時間點之表現相對於D5W對照組標準化。由此將各時間點之表現相對於對照組之表現標準化。

【0280】 此實例中所闡述之研究的數據顯示於下表54至表58中：

表54. 實例11之相對於處理前及對照標準化之平均ANGPTL3蛋白質

組別ID	第8天		第15天		第22天		第29天	
	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差(+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)
第1組(D5W)	1.000	0.291	1.000	0.170	1.000	0.224	1.000	0.293
第2組(0.05 mg/kg AD05488)	0.788	0.110	0.929	0.203	1.106	0.117	0.990	0.175
第3組(0.1 mg/kg AD05488)	0.511	0.109	0.757	0.092	0.720	0.069	0.734	0.058
第4組(0.5 mg/kg AD05488)	0.207	0.039	0.261	0.050	0.310	0.080	0.349	0.090
第5組(1.0 mg/kg AD05488)	0.116	0.038	0.141	0.027	0.171	0.066	0.199	0.054
第6組(2.5 mg/kg AD05488)	0.064	0.010	0.047	0.012	0.056	0.009	0.063	0.002
第7組(5.0 mg/kg AD05488)	0.018	0.005	0.019	0.004	0.029	0.010	0.031	0.003

表55. 實例11之相對於處理前及對照標準化之平均三酸甘油酯

組別ID	第8天		第15天		第22天		第29天	
	平均 TG	標準差 (+/-)	平均 TG	標準差 (+/-)	平均 TG	標準差 (+/-)	平均 TG	標準差 (+/-)
第1組(D5W)	1.000	0.181	1.000	0.120	1.000	0.135	1.000	0.221
第2組(0.05 mg/kg AD05488)	1.296	0.168	1.274	0.180	1.202	0.016	1.999	0.356
第3組(0.1 mg/kg AD05488)	1.116	0.193	1.141	0.256	1.234	0.184	1.798	0.555
第4組(0.5 mg/kg AD05488)	1.028	0.266	1.027	0.283	0.864	0.208	1.855	0.364
第5組(1.0 mg/kg AD05488)	0.860	0.186	0.755	0.228	0.720	0.140	1.254	0.195
第6組(2.5 mg/kg AD05488)	0.623	0.197	0.556	0.139	0.447	0.075	0.772	0.269
第7組(5.0 mg/kg AD05488)	0.923	0.150	0.892	0.105	0.781	0.107	1.128	0.299

表56. 實例11之相對於處理前及對照標準化之平均總膽固醇

組別ID	第8天		第15天		第22天		第29天	
	平均總膽固醇	標準差 (+/-)	平均總膽固醇	標準差 (+/-)	平均總膽固醇	標準差 (+/-)	平均總膽固醇	標準差 (+/-)
第1組(D5W)	1.000	0.061	1.000	0.058	1.000	0.124	1.000	0.069
第2組(0.05 mg/kg AD05488)	0.856	0.030	1.090	0.092	0.946	0.081	0.915	0.059
第3組(0.1 mg/kg AD05488)	0.820	0.095	0.974	0.097	0.785	0.078	0.945	0.074
第4組(0.5 mg/kg AD05488)	0.740	0.061	0.918	0.081	0.897	0.102	0.883	0.071
第5組(1.0 mg/kg AD05488)	0.610	0.072	0.816	0.074	0.857	0.099	0.920	0.063
第6組(2.5 mg/kg AD05488)	0.647	0.076	0.832	0.119	0.772	0.174	0.694	0.117
第7組(5.0 mg/kg AD05488)	0.583	0.086	0.787	0.030	0.790	0.136	0.783	0.176

表57. 實例11之相對於處理前及對照標準化之平均HDL

組別ID	第8天		第15天		第22天		第29天	
	平均 HDL	標準差 (+/-)	平均 HDL	標準差 (+/-)	平均 HDL	標準差 (+/-)	平均 HDL	標準差 (+/-)
第1組(D5W)	1.000	0.054	1.000	0.049	1.000	0.101	1.000	0.070
第2組(0.05 mg/kg AD05488)	0.851	0.030	1.052	0.104	0.982	0.083	0.894	0.071
第3組(0.1 mg/kg AD05488)	0.807	0.101	0.950	0.077	0.806	0.064	0.910	0.063
第4組(0.5 mg/kg AD05488)	0.727	0.066	0.876	0.087	0.906	0.091	0.897	0.084
第5組(1.0 mg/kg AD05488)	0.575	0.079	0.785	0.077	0.839	0.113	0.888	0.043
第6組(2.5 mg/kg AD05488)	0.618	0.069	0.787	0.109	0.782	0.181	0.701	0.116
第7組(5.0 mg/kg AD05488)	0.534	0.082	0.717	0.018	0.760	0.140	0.759	0.156

表58. 實例11之相對於處理前及對照標準化之平均LDL

組別ID	第8天		第15天		第22天		第29天	
	平均 LDL	標準差 (+/-)	平均 LDL	標準差 (+/-)	平均 LDL	標準差 (+/-)	平均 LDL	標準差(+/-)
第1組(D5W)	1.000	0.130	1.000	0.174	1.000	0.216	1.000	0.118
第2組(0.05 mg/kg AD05488)	0.798	0.036	1.147	0.107	0.772	0.097	0.822	0.076
第3組(0.1 mg/kg AD05488)	0.878	0.160	1.153	0.172	0.732	0.183	0.845	0.202
第4組(0.5 mg/kg AD05488)	0.816	0.138	1.137	0.217	0.866	0.011	0.896	0.099
第5組(1.0 mg/kg AD05488)	0.760	0.094	1.145	0.101	0.993	0.194	1.123	0.270
第6組(2.5 mg/kg AD05488)	0.805	0.101	1.185	0.191	0.915	0.209	0.814	0.049
第7組(5.0 mg/kg AD05488)	0.802	0.148	1.170	0.129	0.909	0.076	0.932	0.171

【0281】 另外，亦評定ANGPTL3 mRNA含量。在第29天在血清收集之後處死來自各個組的所有小鼠，收穫肝臟，且收集大約100 mg肝臟樣品並將其於液氮中快速冷凍以便RNA分離。隨後藉由RT-qPCR量測小鼠肝臟中之ANGPTL3 mRNA之含量，其結果列於下表59中：

表59. 實例11之相對於對照標準化的第29天之平均ANGPTL3 mRNA含量

組別ID	第29天		
	平均相對ANGPTL3 mRNA	低變異數(誤差)	高變異數(誤差)
第1組(D5W)	1.000	0.075	0.081
第2組(0.05 mg/kg AD05488)	0.798	0.126	0.149
第3組(0.1 mg/kg AD05488)	0.563	0.054	0.059
第4組(0.5 mg/kg AD05488)	0.277	0.074	0.100
第5組(1.0 mg/kg AD05488)	0.123	0.035	0.049
第6組(2.5 mg/kg AD05488)	0.036	0.007	0.009
第7組(5.0 mg/kg AD05488)	0.038	0.011	0.016

【0282】 尤 其 如 表54及 表59中 所 示 ，ANGPTL3 RNAi藥劑AD05488之投與顯示ANGPTL3蛋白質及ANGPTL3 mRNA均減少。

【0283】

實例12. *ANGPTL3* RNAi藥劑在LDL受體(LDLR)基因剔除小鼠中之活體內測試

為了評估疾病模型中RNAi藥劑投與之作用，從商業上(The Jackson Laboratory)獲得LDL受體具有遺傳突變的小鼠(本文中稱為LDLR KO小鼠)。LDLR KO小鼠於Ldlr^{tm1^{Her}}突變而言為同型接合的，且具有升高的血清膽固醇含量，特別是在處於高脂肪飲食下時。在研究開始前三週，三十九(39)隻LDLR KO小鼠係處於高脂肪飲食(Teklad定製飲食(Teklad Custom Diets) TD.88137)下。在同一個三週時間內，另外八(8)隻LDLR

KO小鼠係正常飲食。在第-15天及第-1天在禁食四小時後取得給藥前血清樣品。在第1天，各小鼠每30 g動物體重給予200 µl單次皮下投藥，其含有D5W (5%右旋糖水溶液)中之各別mg/kg劑量的ANGPTL3 RNAi藥劑、不含RNAi藥劑之對照(D5W)或包括設計成靶向B型肝炎病毒(HBV)基因組之核苷酸序列的對照RNAi藥劑。在第29天向該等動物投與相同調配物之第二次注射。該研究之給藥方案列於下表60中：

表60. 實例12之給藥組

組別	RNAi藥劑及劑量	飲食	給藥方案	LDL KO小鼠之數目 (n=)
1	D5W (無RNAi藥劑)	高脂肪(「西式」)飲食	在第1天注射，其餘動物在第29天接受第二次注射	13
2	3.0 mg/kg AD05488	高脂肪(「西式」)飲食	在第1天注射，其餘動物在第29天接受第二次注射	13
3	3.0 mg/kg針對HBV之對照RNAi藥劑	高脂肪(「西式」)飲食	在第1天注射，其餘動物在第29天接受第二次注射	13
4	D5W (無RNAi藥劑)	正常飲食	在第1天注射且在第29天第二次單一注射	4
5	3.0 mg/kg AD05488	正常飲食	在第1天注射且在第29天第二次注射	4

【0284】 各小鼠在研究期間保持其各自的飲食。所測試之RNAi藥劑(AD05488)包括經修飾序列及與有義股之5'末端結合之含有N-乙醯基-半乳糖胺的靶向配位體。(經修飾序列及靶向配位體結構參見表3、表4及表5)。在皮膚與肌肉之間進行注射(亦即，皮下注射)，注射至頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。在第8天、第15天、第22天、第29天(第二次給藥前)、第36天、第43天、第50天及第57天，收集血清。在每次收集前使LDLR KO小鼠禁食四小時。出於進行mRNA評定的目的，在第15天，在血清收集之後處死來自第1組、第2組及第3組(亦即，投與高脂肪「西式」

飲食之組)之四(4)隻LDLR KO小鼠，且在第29天，在血清收集之後處死另外四(4)隻來自第1組、第2組及第3組之LDLR KO小鼠。

【0285】 藉由ELISA分析(R&D Systems)，根據製造商之建議量測血清中之ANGPTL3蛋白質含量。在Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics)上根據製造商之建議量測血清中之三酸甘油酯、總膽固醇、高密度脂蛋白(HDL)及低密度脂蛋白(LDL)。

【0286】 將各動物之ANGPTL3蛋白質含量、三酸甘油酯含量、總膽固醇含量、HDL含量及LDL含量標準化。關於標準化，將各動物在某個時間點之ANGPTL3蛋白質、TG、總膽固醇、HDL或LDL各自的含量除以該動物中之平均處理前表現量(在此情況下為第-15天及第-1天之平均值)以確定「相對於處理前標準化之」表現比。

【0287】 隨後使在特定時間點之表現相對於投與相同飲食(亦即，高脂肪「西式」飲食或正常飲食)之D5W對照組標準化，其係藉由將個別動物「相對於處理前標準化之」比率除以接受各自相同飲食的D5W對照組中所有小鼠「相對於處理前標準化之」平均比率，產生各時間點之相對於對照組之表現標準化的表現。

【0288】 此實例中所闡述之研究的數據顯示於下表61至表65中：

表61. 實例12之相對於處理前及對照(飲食匹配)標準化的平均ANGPTL3蛋白質

組別ID	第8天		第15天		第22天		第29天	
	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)
第1組(D5W) (高脂肪飲食)	1.000	0.130	1.000	0.125	1.000	0.190	1.000	0.127
第2組(3.0 mg/kg AD05488) (高脂肪飲食)	0.013	0.008	0.009	0.007	0.011	0.006	0.011	0.005
第3組(3.0 mg/kg HBV對照RNAi藥劑) (高脂肪飲食)	0.958	0.093	1.116	0.126	0.925	0.218	0.962	0.268
第4組(D5W) (正常飲食)	1.000	0.094	1.000	0.061	1.000	0.140	1.000	0.277
第5組(3.0 mg/kg AD05488) (正常飲食)	0.042	0.013	0.037	0.013	0.043	0.017	0.060	0.026
	第36天		第43天		第50天		第57天	
	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)
第1組(D5W) (高脂肪飲食)	1.000	0.182	1.000	0.266	1.000	0.174	1.000	0.237
第2組(3.0 mg/kg AD05488) (高脂肪飲食)	0.005	0.001	0.005	0.002	0.005	0.003	0.007	0.004
第3組(3.0 mg/kg HBV對照RNAi藥劑) (高脂肪飲食)	1.356	0.438	1.371	0.381	1.230	0.331	1.006	0.373
第4組(D5W) (正常飲食)	1.000	0.183	1.000	0.114	1.000	0.047	1.000	0.149
第5組(3.0 mg/kg AD05488) (正常飲食)	0.024	0.010	0.024	0.008	0.032	0.008	0.037	0.016

表62. 實例12之相對於處理前及對照(飲食匹配)標準化的平均三酸甘油酯

組別ID	第8天		第15天		第22天		第29天	
	平均TG	標準差(+/-)	平均TG	標準差(+/-)	平均TG	標準差(+/-)	平均TG	標準差(+/-)
第1組(D5W) (高脂肪飲食)	1.000	0.272	1.000	0.381	1.000	0.276	1.000	0.265
第2組(3.0 mg/kg AD05488) (高脂肪飲食)	0.121	0.022	0.086	0.027	0.094	0.032	0.096	0.027
第3組(3.0 mg/kg HBV對照RNAi藥劑) (高脂肪飲食)	0.923	0.345	0.864	0.321	0.735	0.210	0.775	0.174
第4組(D5W) (正常飲食)	1.000	0.172	1.000	0.092	1.000	0.099	1.000	0.138
第5組(3.0 mg/kg AD05488) (正常飲食)	0.472	0.039	0.503	0.018	0.473	0.086	0.480	0.052
	第36天		第43天		第50天		第57天	
	平均TG	標準差(+/-)	平均TG	標準差(+/-)	平均TG	標準差(+/-)	平均TG	標準差(+/-)
第1組(D5W) (高脂肪飲食)	1.000	0.331	1.000	0.363	1.000	0.377	1.000	0.476
第2組(3.0 mg/kg AD05488) (高脂肪飲食)	0.104	0.031	0.084	0.025	0.091	0.027	0.079	0.025
第3組(3.0 mg/kg HBV對照RNAi藥劑) (高脂肪飲食)	0.746	0.171	0.520	0.097	0.683	0.104	0.713	0.154
第4組(D5W) (正常飲食)	1.000	0.096	1.000	0.241	1.000	0.043	1.000	0.289
第5組(3.0 mg/kg AD05488) (正常飲食)	0.548	0.051	0.348	0.053	0.625	0.061	0.438	0.087

表63. 實例12之相對於處理前及對照(飲食匹配)標準化的平均總膽固醇

組別ID	第8天		第15天		第22天		第29天	
	平均總膽固醇	標準差(+/-)	平均總膽固醇	標準差(+/-)	平均總膽固醇	標準差(+/-)	平均總膽固醇	標準差(+/-)
第1組(D5W) (高脂肪飲食)	1.000	0.101	1.000	0.142	1.000	0.187	1.000	0.161
第2組(3.0 mg/kg AD05488) (高脂肪飲食)	0.524	0.045	0.438	0.034	0.410	0.037	0.410	0.058
第3組(3.0 mg/kg HBV對照RNAi藥劑) (高脂肪飲食)	0.942	0.125	0.969	0.188	0.980	0.177	1.017	0.198
第4組(D5W) (正常飲食)	1.000	0.072	1.000	0.052	1.000	0.102	1.000	0.088
第5組(3.0 mg/kg AD05488) (正常飲食)	0.645	0.100	0.683	0.100	0.691	0.122	0.636	0.083
	第36天		第43天		第50天		第57天	
	平均總膽固醇	標準差(+/-)	平均總膽固醇	標準差(+/-)	平均總膽固醇	標準差(+/-)	平均總膽固醇	標準差(+/-)
第1組(D5W) (高脂肪飲食)	1.000	0.100	1.000	0.158	1.000	0.176	1.000	0.213
第2組(3.0 mg/kg AD05488) (高脂肪飲食)	0.438	0.042	0.363	0.043	0.374	0.055	0.341	0.058
第3組(3.0 mg/kg HBV對照RNAi藥劑) (高脂肪飲食)	1.029	0.143	0.847	0.105	0.932	0.129	0.860	0.124
第4組(D5W) (正常飲食)	1.000	0.150	1.000	0.180	1.000	0.115	1.000	0.088
第5組(3.0 mg/kg AD05488) (正常飲食)	0.758	0.114	0.657	0.161	0.824	0.135	0.684	0.096

表64. 實例12之相對於處理前及對照(飲食匹配)標準化的平均HDL

組別ID	第8天		第15天		第22天		第29天	
	平均HDL	標準差(+/-)	平均HDL	標準差(+/-)	平均HDL	標準差(+/-)	平均HDL	標準差(+/-)
第1組(D5W) (高脂肪飲食)	1.000	0.061	1.000	0.083	1.000	0.083	1.000	0.072
第2組(3.0 mg/kg AD05488) (高脂肪飲食)	0.693	0.042	0.735	0.066	0.716	0.062	0.711	0.078
第3組(3.0 mg/kg HBV對照RNAi藥劑) (高脂肪飲食)	0.869	0.177	0.870	0.136	0.908	0.122	0.919	0.155
第4組(D5W) (正常飲食)	1.000	0.016	1.000	0.024	1.00	0.053	1.000	0.068
第5組(3.0 mg/kg AD05488) (正常飲食)	0.645	0.069	0.745	0.088	0.766	0.087	0.737	0.088

表65. 實例12之相對於處理前及對照(飲食匹配)標準化的平均LDL

組別ID	第8天		第15天		第22天		第29天	
	平均LDL	標準差(+/-)	平均LDL	標準差(+/-)	平均LDL	標準差(+/-)	平均LDL	標準差(+/-)
第1組(D5W) (高脂肪飲食)	1.000	0.105	1.000	0.133	1.000	0.195	1.000	0.192
第2組(3.0 mg/kg AD05488) (高脂肪飲食)	0.547	0.060	0.476	0.041	0.429	0.054	0.419	0.075
第3組(3.0 mg/kg HBV對照RNAi藥劑) (高脂肪飲食)	0.959	0.150	1.000	0.207	1.004	0.197	1.063	0.230
第4組(D5W) (正常飲食)	1.000	0.134	1.000	0.088	1.000	0.160	1.000	0.160
第5組(3.0 mg/kg AD05488) (正常飲食)	0.558	0.116	0.606	0.107	0.662	0.147	0.563	0.091

【0289】 如表61至表65中所示，在此模型中，給予3.0 mg/kg之ANGPTL3 RNAi藥劑AD05488之組(亦即第2組及第5組)顯示ANGPTL3蛋白質含量、TG含量及總膽固醇顯著減少。高脂肪「西式」飲食LDLR KO小鼠顯示含量減少特別多，其中與對照相比，投與兩個3 mg/kg劑量之ANGPTL3 RNAi藥劑AD05488者在第57天之ANGPTL3蛋白質含量(0.007)減少大約99%。亦應注意，第3組包括RNAi劑對照，其包括設計成靶向HBV mRNA之核苷酸序列，該組之表現與預期一致且基本上不顯示對ANGPTL3的抑制。

【0290】 另外，亦評定ANGPTL3 mRNA含量。在第15天，處死來自第1組、第2組及第3組中之每一者的四(4)隻小鼠。在第29天，處死來自第1組、第2組及第3組中之每一者的另外四(4)隻小鼠。在第57天，處死所有組中所有剩餘的動物。在處死時，收穫肝臟，且從中葉收集大約100 mg肝臟樣品並將其於液氮中快速冷凍以便RNA分離。隨後藉由RT-qPCR量測小鼠肝臟中之ANGPTL3 mRNA之含量，且將其相對於第1組中之小鼠(高脂肪「西式」飲食；投與D5W；第15天處死)之mRNA含量標準化，其結果列於下表66中：

表66. 實例12之相對於對照標準化的第29天之平均ANGPTL3 mRNA含量

組別ID	處死日	動物數目(n=)	平均相對ANGPTL3 mRNA	低變異數(誤差)	高變異數(誤差)
第1組(D5W，高脂肪飲食)(第15天處死)	15	4	1.000	0.213	0.271
第1組(D5W，高脂肪飲食)(第29天處死)	29	4	1.133	0.074	0.079
第1組(D5W，高脂肪飲食)(第57天處死)	57	5	0.949	0.106	0.119
第2組(3.0 mg/kg AD05488，高脂肪飲食)(第15天處死)	15	4	0.019	0.006	0.009

第2組(3.0 mg/kg AD05488， 高脂肪飲食) (第29天處死)	29	4	0.032	0.007	0.009
Group 2B (3.0 mg/kg AD05488，高脂肪飲食) (第57 天處死)	57	5	0.024	0.005	0.006
第3組(3.0 mg/kg HBV對照 RNAi藥劑，高脂肪飲食) (第 15天處死)	15	4	1.044	0.138	0.159
第3組(3.0 mg/kg HBV對照 RNAi藥劑，高脂肪飲食) (第 29天處死)	29	4	1.095	0.206	0.254
第3組(3.0 mg/kg HBV對照 RNAi藥劑，高脂肪飲食) (第 57天處死)	57	5	0.994	0.134	0.155
第4組(D5W，正常飲食)	57	4	1.397	0.055	0.057
第5組(3.0 mg/kg AD05488， 正常飲食)	57	4	0.060	0.009	0.010

【0291】 ANGPTL3 RNAi藥劑AD05488之投與在高脂肪「西式」飲食動物及正常飲食動物中均顯示ANGPTL3 mRNA含量顯著減少。

【0292】

實例13. *ANGPTL3* RNAi藥劑於餵食高果糖玉米糖漿(HFCS)飲食之恆河猴(*Rhesus Monkey*)中之活體內測試.

在餵食高果糖玉米糖漿(HFCS)飲食之恆河猴中進一步評估ANGPTL3 RNAi藥劑AD05488。在給藥前，恆河猴處於HFCS飲食下，持續37天。已知此等動物處於HFCS飲食下會引起血漿三酸甘油酯增加至大於180 mg/dL。在第1天及在第29天再次，向四(4)隻恆河猴投與含有4.0 mg/kg在生理食鹽水中調配之ANGPTL3 RNAi藥劑AD05488的皮下注射劑(n=4)。另外兩隻恆河猴投與生理食鹽水對照。ANGPTL3 RNAi藥劑AD05488含有經修飾之核苷酸且包括與有義股之5'-末端結合的N-乙醯基-半乳糖胺靶向配位體，如表3、表4及表5中所示。

【0293】 在第-8天(給藥前)、第8天、第15天、第21天、第29天及第

第 194 頁(發明說明書)

36天，抽取空腹血液樣品用於分析並分析血清樣品。在Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics)上根據製造商之建議量測血清中之ANGPTL3表現量、三酸甘油酯、總膽固醇、高密度脂蛋白(HDL)及低密度脂蛋白(LDL)。

【0294】 將各動物之ANGPTL3蛋白質含量、三酸甘油酯含量、總膽固醇含量、HDL含量及LDL含量標準化。關於標準化，將各動物在某個時間點之ANGPTL3蛋白質、三酸甘油酯、HDL及總膽固醇之含量分別除以該動物中之處理前表現量(在此情況下為在第-8天)以確定「相對於處理前標準化之」表現比。

【0295】 此實例中所闡述之研究的數據顯示於下表67至表71中：

表67. 實例13之相對於處理前標準化之平均ANGPTL3蛋白質(空腹)

組別ID	第8天		第15天		第21天		第29天		第36天	
	平均ANGPTL3	標準差(+/-)	平均ANGPTL3	標準差(+/-)	平均ANGPTL3	標準差(+/-)	平均ANGPTL3	標準差(+/-)	平均ANGPTL3	標準差(+/-)
第1組(生理食鹽水對照)	1.087	0.419	1.282	0.436	1.214	0.334	1.363	0.230	1.134	0.248
第2組(4.0 mg/kg AD05488)	0.229	0.082	0.154	0.090	0.116	0.080	0.114	0.047	0.064	0.044

表68. 實例13之相對於處理前標準化之平均三酸甘油酯(空腹)

組別ID	第8天		第15天		第21天		第29天		第36天	
	平均TG	標準差(+/-)	平均TG	標準差(+/-)	平均TG	標準差(+/-)	平均TG	標準差(+/-)	平均TG	標準差(+/-)
第1組(生理食鹽水對照)	0.743	0.055	0.717	0.054	1.017	0.155	0.758	0.263	0.659	0.111
第2組(4.0 mg/kg AD05488)	0.351	0.241	0.244	0.094	0.233	0.089	0.302	0.192	0.177	0.076

表69. 實例13之相對於處理前標準化之平均膽固醇(空腹)

組別ID	第8天		第15天		第21天		第29天		第36天	
	平均膽固醇	標準差(+/-)	平均膽固醇	標準差(+/-)	平均膽固醇	標準差(+/-)	平均膽固醇	標準差(+/-)	平均膽固醇	標準差(+/-)
第1組(生理食鹽水對照)	0.972	0.050	0.944	0.079	0.957	0.018	0.882	0.021	0.894	0.038
第2組(4.0 mg/kg AD05488)	0.734	0.200	0.641	0.174	0.579	0.107	0.549	0.090	0.459	0.086

表70. 實例13之相對於處理前標準化之平均HDL (空腹)

組別ID	第8天		第15天		第21天		第29天		第36天	
	平均膽固醇	標準差 (+/-)	平均膽固醇	標準差 (+/-)	平均膽固醇	標準差 (+/-)	平均膽固醇	標準差 (+/-)	平均膽固醇	標準差 (+/-)
第1組(生理食鹽水對照)	1.082	0.098	1.071	0.111	1.003	0.158	1.025	0.131	1.027	0.071
第2組(4.0 mg/kg AD05488)	1.202	0.276	1.091	0.322	0.921	0.296	0.730	0.232	0.798	0.349

表71. 實例13之相對於處理前標準化之平均LDL (空腹)

組別ID	第8天		第15天		第21天		第29天		第36天	
	平均膽固醇	標準差 (+/-)	平均膽固醇	標準差 (+/-)	平均膽固醇	標準差 (+/-)	平均膽固醇	標準差 (+/-)	平均膽固醇	標準差 (+/-)
第1組(生理食鹽水對照)	0.892	0.060	0.928	0.046	0.823	0.034	0.804	0.076	0.804	0.172
第2組(4.0 mg/kg AD05488)	0.973	0.475	0.909	0.390	0.908	0.437	0.955	0.520	0.710	0.499

【0296】 與各量測時間點之處理前量測結果相比，以4.0 mg/kg之劑量濃度給予AD05488之恆河猴顯示ANGPTL3蛋白質顯著減少。此外，三酸甘油酯及總膽固醇含量明顯減少。

【0297】

實例14. *ANGPTL3* RNAi藥劑及士他汀在LDL受體(LDLR)基因剔除小鼠中之活體內測試.

為了評估疾病模型中RNAi藥劑及士他汀之共投與的作用，從商業上(The Jackson Laboratory)獲得LDLR KO小鼠。在研究開始前三週，四十一(41)隻雄性7至8週齡LDLR KO小鼠係處於高脂肪(「西式」)飲食(Teklad定製飲食TD.88137)下，且在整個研究期間保持該飲食。在研究第1天在禁食四小時後取得給藥前血清樣品。該研究之給藥方案列於下表72中：

表72. 實例14之給藥組

組別	阿托伐他汀劑量及給藥方案	RNAi藥劑及劑量 給藥方案	LDL KO小鼠 (n=)
1	從第1天起每天經口管飼投與 媒劑	在第23天注射D5W (無 RNAi藥劑)	7
2	不適用	在第23天單次注射2.5 mg/kg AD05488	7
3	從第1天起每天經口管飼投與 10 mg/kg阿托伐他汀	在第23天單次注射2.5 mg/kg AD05488	8
4	從第1天起每天經口管飼投與 20 mg/kg*阿托伐他汀	在第23天單次注射2.5 mg/kg AD05488	6
5	從第1天起每天經口管飼投與 10 mg/kg阿托伐他汀	不適用	7
6	從第1天起每天經口管飼投與 20 mg/kg*阿托伐他汀	不適用	6

* 小鼠在前11天用40 mg/kg處理，之後切換為20 mg/kg。

【0298】 在該研究中用於經口管飼之媒劑為Ora-Plus®:Ora-Sweet®溶液之1:1混合物，其係從商業上獲得。關於阿托伐他汀經口管飼投與之製備，首先將相應的所要劑量之阿托伐他汀溶解在無菌水(每1 mL所要調配物0.3 mL水)中並渦旋直至光滑，隨後添加1:1 Ora-Plus®:Ora-Sweet®溶液之混合物(每1 mL所要調配物0.7 mL媒劑)並渦旋。在第1天及之後的每天，向除了第2組以外的每個組投與經口管飼劑量。在第23天，第1組、第2組、第3組及第4組接受單次皮下投與2.5 mg/kg劑量(31.25 µg/mL溶液)之D5W (5%右旋糖水溶液)中之ANGPTL3 RNAi藥劑或不含RNAi藥劑之媒劑對照(D5W)。

【0299】 所測試之RNAi藥劑(AD05488)包括經修飾序列及與有義股之5'末端結合之含有N-乙醯基-半乳糖胺的靶向配位體。(經修飾序列及靶向配位體結構參見表3、表4及表5)。在皮膚與肌肉之間進行注射(亦即，皮下注射)，注射至頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。在第8天、第15天、第22天(RNAi藥劑注射前)、第29天、第36天、第43天及第50天，收集血清。在每次收集前使LDLR KO小鼠禁食四小時。

【0300】 藉由ELISA分析(R&D Systems)，根據製造商之建議量測血清中之ANGPTL3蛋白質含量。在其他生物標記物中，在Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics)上根據製造商之建議量測血清中之三酸甘油酯、總膽固醇及低密度脂蛋白(LDL)。

【0301】 將各動物之ANGPTL3蛋白質含量、三酸甘油酯含量、總膽固醇含量、HDL含量及LDL含量標準化。關於標準化，將各動物在某個時間點之ANGPTL3蛋白質、TG、總膽固醇或LDL各自的含量除以該動物中之處理前表現量(在此情況下為第1天之給藥前含量)以確定「相對於

處理前標準化之」表現比。此實例中所闡述之研究的數據顯示於下表73至表76中：

表73. 實例14之相對於處理前標準化之平均ANGPTL3蛋白質

組別ID	第8天		第15天		第22天		第29天	
	平均 ANGPTL3	標準差(+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)	平均 ANGPTL3	標準差(+/-)	平均 ANGPTL3	標準差 (+/-)
第1組(每天媒劑管飼；D5W注射)	1.511	0.236	1.787	0.263	1.680	0.273	1.650	0.237
第2組(無 管 飼 ；2.5 mg/kg AD05488)	1.419	0.224	1.584	0.214	1.658	0.295	0.023	0.008
第3組(10 mg/kg每天經口管飼阿托 伐 他 汀 ； 第23天2.5 mg/kg AD05488)	1.597	0.344	1.765	0.363	1.681	0.419	0.015	0.005
第4組(20 mg/kg*每天經口管飼阿托 伐 他 汀 ； 第23天2.5 mg/kg AD05488)	1.683	0.216	1.999	0.282	1.675	0.376	0.022	0.042
第5組(10 mg/kg每天經口管飼阿托 伐他汀；無注射)	1.577	0.295	1.839	0.319	1.693	0.270	1.764	0.283
第6組(20 mg/kg*每天經口管飼阿托 伐他汀；無注射)	1.553	0.673	1.924	0.836	1.871	0.604	1.767	0.770
	第36天		第43天		第50天			
第1組(每天媒劑管飼；D5W注射)	1.604	0.307	1.784	0.460	1.622	0.387		
第2組(無 管 飼 ；2.5 mg/kg AD05488)	0.012	0.004	0.020	0.014	0.026	0.005		
第3組(10 mg/kg每天經口管飼阿托 伐 他 汀 ； 第23天2.5 mg/kg AD05488)	0.005	0.001	0.007	0.003	0.010	0.002		
第4組(20 mg/kg*每天經口管飼阿托 伐 他 汀 ； 第23天2.5 mg/kg AD05488)	0.004	0.002	0.005	0.001	0.010	0.004		
第5組(10 mg/kg每天經口管飼阿托 伐他汀；無注射)	1.851	0.384	1.758	0.441	1.878	0.342		
第6組(20 mg/kg*每天經口管飼阿托 伐他汀；無注射)	1.981	0.775	1.935	0.619	1.847	0.610		

表74. 實例14之相對於處理前標準化之平均三酸甘油酯

組別ID	第8天		第15天		第22天		第29天	
	平均TG	標準差(+/-)	平均TG	標準差(+/-)	平均TG	標準差(+/-)	平均TG	標準差(+/-)
第1組(每天媒劑管飼；D5W注射)	0.711	0.151	0.826	0.193	1.009	0.304	0.753	0.219
第2組(無管飼；第23天2.5 mg/kg AD05488)	0.988	0.253	1.247	0.330	1.524	0.189	0.166	0.023
第3組(10 mg/kg每天經口管飼阿托伐他汀；第23天2.5 mg/kg AD05488)	0.613	0.338	0.436	0.213	0.614	0.162	0.072	0.020
第4組(20 mg/kg*每天經口管飼阿托伐他汀；第23天2.5 mg/kg AD05488)	0.567	0.233	0.526	0.280	0.748	0.208	0.071	0.021
第5組(10 mg/kg每天經口管飼阿托伐他汀；無注射)	0.667	0.353	0.601	0.319	1.086	0.546	0.803	0.297
第6組(20 mg/kg*每天經口管飼阿托伐他汀；無注射)	0.477	0.328	0.362	0.200	0.505	0.248	0.552	0.250
	第36天		第43天		第50天			
第1組(每天媒劑管飼；D5W注射)	1.060	0.388	0.986	0.251	0.948	0.239		
第2組(無管飼；2.5 mg/kg AD05488)	0.125	0.037	0.139	0.034	0.153	0.012		
第3組(10 mg/kg每天經口管飼阿托伐他汀；第23天2.5 mg/kg AD05488)	0.058	0.013	0.076	0.019	0.065	0.016		
第4組(20 mg/kg*每天經口管飼阿托伐他汀；第23天2.5 mg/kg AD05488)	0.058	0.011	0.089	0.024	0.082	0.016		
第5組(10 mg/kg每天經口管飼阿托伐他汀；無注射)	0.958	0.558	0.862	0.338	0.977	0.634		
第6組(20 mg/kg*每天經口管飼阿托伐他汀；無注射)	0.598	0.260	0.603	0.194	0.677	0.219		

表75. 實例14之相對於處理前標準化之平均總膽固醇

組別ID	第8天		第15天		第22天		第29天	
	平均總膽固醇	標準差(+/-)	平均總膽固醇	標準差(+/-)	平均總膽固醇	標準差(+/-)	平均總膽固醇	標準差(+/-)
第1組(每天媒劑管飼；D5W注射)	0.996	0.107	1.009	0.192	1.142	0.183	1.087	0.187
第2組(無管飼；2.5 mg/kg AD05488)	0.962	0.109	1.122	0.133	1.261	0.160	0.645	0.092
第3組(10 mg/kg每天經口管飼阿托伐他汀；第23天2.5 mg/kg AD05488)	0.763	0.204	0.620	0.166	0.758	0.108	0.444	0.074
第4組(20 mg/kg*每天經口管飼阿托伐他汀；第23天2.5 mg/kg AD05488)	0.682	0.171	0.622	0.200	0.857	0.326	0.448	0.141
第5組(10 mg/kg每天經口管飼阿托伐他汀；無注射)	0.821	0.244	0.774	0.257	0.980	0.359	0.943	0.318
第6組(20 mg/kg*每天經口管飼阿托伐他汀；無注射)	0.586	0.248	0.620	0.190	0.767	0.220	0.761	0.157
	第36天		第43天		第50天			
第1組(每天媒劑管飼；D5W注射)	1.201	0.223	1.237	0.230	1.125	0.309		
第2組(無管飼；2.5 mg/kg AD05488)	0.518	0.085	0.512	0.082	0.515	0.073		
第3組(10 mg/kg每天經口管飼阿托伐他汀；第23天2.5 mg/kg AD05488)	0.362	0.070	0.331	0.054	0.322	0.048		
第4組(20 mg/kg*每天經口管飼阿托伐他汀；第23天2.5 mg/kg AD05488)	0.295	0.045	0.293	0.036	0.310	0.043		
第5組(10 mg/kg每天經口管飼阿托伐他汀；無注射)	1.105	0.365	0.998	0.276	0.987	0.376		
第6組(20 mg/kg*每天經口管飼阿托伐他汀；無注射)	0.825	0.082	0.767	0.148	0.807	0.114		

表76. 實例14之相對於處理前標準化之平均LDL

組別ID	第8天		第15天		第22天		第29天	
	平均LDL	標準差(+/-)	平均LDL	標準差(+/-)	平均LDL	標準差(+/-)	平均LDL	標準差(+/-)
第1組(每天媒劑管飼；D5W注射)	0.951	0.138	0.969	0.238	1.044	0.222	1.093	0.243
第2組(無管飼；2.5 mg/kg AD05488)	0.893	0.107	1.051	0.126	1.113	0.178	0.653	0.119
第3組(10 mg/kg每天經口管飼阿托伐他汀；第23天2.5 mg/kg AD05488)	0.692	0.170	0.537	0.154	0.659	0.112	0.422	0.097
第4組(20 mg/kg*每天經口管飼阿托伐他汀；第23天2.5 mg/kg AD05488)	0.572	0.193	0.515	0.222	0.755	0.388	0.434	0.166
第5組(10 mg/kg每天經口管飼阿托伐他汀；無注射)	0.778	0.255	0.695	0.266	0.861	0.365	0.881	0.362
第6組(20 mg/kg*每天經口管飼阿托伐他汀；無注射)	0.490	0.254	0.556	0.195	0.687	0.209	0.700	0.171
	第36天		第43天		第50天			
第1組(每天媒劑管飼；D5W注射)	1.130	0.237	1.242	0.286	1.050	0.348		
第2組(無管飼；2.5 mg/kg AD05488)	0.492	0.103	0.443	0.166	0.480	0.086		
第3組(10 mg/kg每天經口管飼阿托伐他汀；第23天2.5 mg/kg AD05488)	0.312	0.083	0.264	0.055	0.256	0.050		
第4組(20 mg/kg*每天經口管飼阿托伐他汀；第23天2.5 mg/kg AD05488)	0.240	0.060	0.217	0.038	0.242	0.029		
第5組(10 mg/kg每天經口管飼阿托伐他汀；無注射)	0.996	0.357	0.929	0.303	0.872	0.356		
第6組(20 mg/kg*每天經口管飼阿托伐他汀；無注射)	0.716	0.071	0.689	0.153	0.687	0.100		

【0302】 每天投與阿托伐他汀之小鼠顯示三酸甘油酯減少大約40-60%，總膽固醇減少大約23-40%，且LDL減少大約30-45%。經過高劑量阿托伐他汀處理之小鼠通常減少得更多。

【0303】 ANGPTL3 RNAi藥劑AD05488之投與加阿托伐他汀之共投與(亦即，第3組及第4組)顯示出對脂質參數之累加效應。例如，對於涉及阿托伐他汀及RNAi藥劑之共投與之組，三酸甘油酯、總膽固醇及LDL之總減少分別為約95%、約70%及約80%。共投與阿托伐他汀時之總體脂質參數概況比單獨投與ANGPTL3 RNAi藥劑AD05488略好一點。此外，採用ANGPTL3 RNAi藥劑AD05488之組顯示ANGPTL3蛋白質含量明顯減少，但發現在不涉及ANGPTL3 RNAi藥劑之投與之組中ANGPTL3蛋白質沒有減少。

【0304】

其他實施例

應瞭解，雖然本發明已結合其實施方式描述，但前述描述意欲說明而非限制本發明之範疇，本發明之範疇係由隨附申請專利範圍之範疇界定。其他態樣、優勢及修改係在以下申請專利範圍之範疇內。

【序列表】

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

<120> 用於抑制類血管生成素蛋白-3 (ANGPTL3)表現的RNAi藥劑及組合物及使用方法

<130> TW 107132397

<150> US 62/694,976

<151> 2018-07-07

<150> US 62/651,284

<151> 2018-04-02

<150> US 62/583,919

<151> 2017-11-09

<150> US 62/558,819

<151> 2017-09-14

<160> 450

<210> 1

<211> 2951

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人類血管生成素-3(ANGPTL3)轉錄物，GenBank NM_014495.3

<400> 1

atatatagag ttaagaagtc taggtctgct tccagaagaa aacagttcca cgttgcttga	60
aattgaaaat caagataaaa atgttcacaa ttaagtcctt tctttttatt gttcctctag	120
ttatttcctc cagaattgat caagacaatt catcatttga ttctctatct ccagagccaa	180
aatcaagatt tgctatgtta gacgatgtaa aaattttagc caatggcctc cttcagttgg	240
gacatggtct taaagacttt gtccataaga cgaagggcc aattaatgac atatttcaaa	300
aactcaacat atttgatcag tctttttatg atctatcgt gcaaaccagt gaaatcaaag	360
aagaagaaaa ggaactgaga agaactacat ataaactaca agtcaaaaat gaagaggtaa	420
agaatatgtc acttgaactc aactcaaaac ttgaaagcct cctagaagaa aaaattctac	480
ttcaacaaaa agtgaaatat ttagaagagc aactaactaa cttaatteca aatcaacctg	540

aaactccaga	acaccagaa	gtaacttcac	ttaaaacttt	tgtagaaaa	caagataata	600
gcatcaaaga	ccttctccag	accgtggaag	accaatataa	acaattaaac	caacagcata	660
gtcaaataaa	agaaatagaa	aatcagctca	gaaggactag	tattcaagaa	cccacagaaa	720
tttctctatc	ttccaagcca	agagcaccaa	gaactactcc	c ttctctcag	ttgaatgaaa	780
taagaaatgt	aaaacatgat	ggcattccctg	ctgaatgtac	caccatttat	aacagaggtg	840
aacatacaag	tggcatgtat	gccatcagac	ccagcaactc	tcaagttttt	catgtctact	900
gtgatgttat	atcaggtagt	ccatggacat	taattcaaca	tcgaatagat	ggatcacaaa	960
acttcaatga	aacgtgggag	aactacaaat	atggtttttg	gaggcttgat	ggagaatttt	1020
ggttgggcct	agagaagata	tactccatag	tgaagcaatc	taattatgtt	ttacgaattg	1080
agttggaaga	ctggaaagac	aacaaacatt	atattgaata	ttctttttac	ttgggaaatc	1140
acgaaaccaa	ctatacgcta	catctagttg	cgattactgg	caatgtcccc	aatgcaatcc	1200
cggaaaacaa	agatttggtg	ttttctactt	gggatcacaa	agcaaaagga	cacttcaact	1260
gtccagaggg	ttattcagga	ggctggtggt	ggcatgatga	gtgtggagaa	aacaacctaa	1320
atggtaaata	taacaaacca	agagcaaaat	ctaagccaga	gaggagaaga	ggattatctt	1380
ggaagtctca	aaatggaagg	ttatactcta	taaaatcaac	caaatgttg	atccatccaa	1440
cagattcaga	aagctttgaa	tgaactgagg	caaattttaa	aggcaataat	ttaaacatta	1500
acctcattcc	aagttaatgt	ggtctaataa	tctggtatta	aatccttaag	agaaagcttg	1560
agaaatagat	tttttttctc	ttaaagtcac	tgctatttta	agattaaaca	tacaatcaca	1620
taaccttaaa	gaataccgtt	tacatttctc	aatcaaaatt	cttataatac	tatttgtttt	1680
aaattttggtg	atgtgggaat	caatttfaga	tggtcacaat	ctagattata	atcaataggt	1740
gaacttatta	aataactttt	ctaaataaaa	aatttagaga	cttttatttt	aaaaggcatc	1800
atatgagcta	atatcacac	tttcccagtt	taaaaaacta	gtactcttgt	taaaactcta	1860
aacttgacta	aatacagagg	actggtaatt	gtacagttct	taaatgttgt	agtattaatt	1920
tcaaaactaa	aatcgtcag	cacagagtat	gtgtaaaaat	ctgtaataca	aatttttaaa	1980
ctgatgcttc	at ttgctac	aaaataat tt	ggagtaaatg	tttgatatga	tttatttatg	2040

aaacctaatg aagcagaatt aaatactgta ttaaaataag ttcgctgtct ttaaacaat	2100
ggagatgact actaagtcac attgacttta acatgaggta tcactatacc ttatttgta	2160
aaatatatac tgtatacatt ttatatatit taacacttaa tactatgaaa acaaataatt	2220
gtaaaggaat cttgtcagat tacagtaaga atgaacatat ttgtggcatc gagttaaggt	2280
ttatatitcc cctaaatatg ctgtgattct aatacattcg ttaggtttt caagtagaaa	2340
taaacctcgt aacaagttac tgaacgttta aacagcctga caagcatgta tatatgttta	2400
aaattcaata aacaaagacc cagtccttaa attatagaaa tttaaattat tcttgcatt	2460
ttatcgacat cacaacagat ccctaaatcc ctaaatccct aaagattaga tacaatttt	2520
ttaccacagt atcacttgtc agaatttatt tttaaatatg attttttaa actgccagta	2580
agaaatttta aattaaaccc atttgttaaa ggatatagtg cccaagttat atggtgacct	2640
acctttgtca atacttagca ttatgtatit caaattatcc aatatacatg tcatatatat	2700
ttttatatgt cacatatata aaagatatgt atgatctatg tgaatcctaa gtaaatttt	2760
tgttccagaa aagtacaaaa taataaaggt aaaaataatc tataattttc aggaccacag	2820
actaagctgt cgaaattaac gctgattttt ttagggccag aataccaaaa tggtcctct	2880
cttccccaa aattggacaa tttcaaatgc aaaataatc attatttaat atatgagttg	2940
cttcctctat t	2951

<210> 2
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列

<400> 2
uacugaucaa auauguugag c 21

<210> 3
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股基礎鹼基序列

<400> 3
uacugaucaa auauguugag c 21

<210> 4
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列

<400> 4
uacugaucaa auauguugag c 21

<210> 5
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列

<400> 5
uacugaucaa auauguugag u 21

<210> 6
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股基礎鹼基序列

<400> 6
uacugaucaa auauguugag u 21

<210> 7
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列

<400> 7 uuugaauuaa uguccauggg c	21
<210> 8 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> RNAi 藥劑反義股基礎鹼基序列	
<400> 8 uuugaauuaa uguccauggg c	21
<210> 9 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列	
<400> 9 uuugaauuaa uguccauggg u	21
<210> 10 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> RNAi 藥劑反義股基礎鹼基序列	
<400> 10 uuugaauuaa uguccauggg u	21
<210> 11 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列	
<400> 11	

uguugaauua auguccaugg a		21
<210>	12	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股基礎鹼基序列	
<400>	12	
uguugaauua auguccaugg a		21
<210>	13	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股經修飾序列	
<400>	13	
uguugaauua auguccaugg a		21
<210>	14	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股經修飾序列	
<400>	14	
acaucgucua acauagcaac c		21
<210>	15	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股基礎鹼基序列	
<400>	15	
acaucgucua acauagcaac c		21

<210> 16
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股經修飾序列

<400> 16
gcucaacaua uuugaucagu a 21

<210> 17
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基礎鹼基序列

<400> 17
gcucaacaua uuugaucagu a 21

<210> 18
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股經修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 10
<223> n = 2'-O-甲基-2-胺基腺苷-3'-磷酸酯

<400> 18
gcucaacaun uuugaucagu a 21

<210> 19
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基礎鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 10
<223> n = 2'-胺基腺嘌呤

<400> 19
gcucaacaun uuugaucagu a 21

<210> 20
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股經修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 8, 10
<223> n = 2'-O-甲基-2-胺基腺苷-3'-磷酸酯

<400> 20
gcucaacnun uuugaucagu a 21

<210> 21
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基礎鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 8, 10
<223> n = 2'-胺基腺嘌呤

<400> 21
gcucaacnun uuugaucagu a 21

<210> 22
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑有義股經修飾序列

<400> 22
gcucaacaua uuugaucagu a 21

<210> 23
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股經修飾序列

<400> 23
acucaacaua uuugaucagu a 21

<210> 24
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列

<400> 24
acucaacaua uuugaucagu a 21

<210> 25
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股經修飾序列

<400> 25
gcccauggac auuaauuca a 21

<210> 26
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列

<400>	26	
gcccauggac	auuaauuca a	21
<210>	27	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<400>	27	
acccauggac	auuaauuca a	21
<210>	28	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列	
<400>	28	
acccauggac	auuaauuca a	21
<210>	29	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<400>	29	
uccauggaca	uuaauucaac a	21
<210>	30	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列	
<400>	30	
uccauggaca	uuaauucaac a	21

<210>	31	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<400>	31	
gguugcuang uuagacgaug u		21
<210>	32	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列	
<400>	32	
gguugcuang uuagacgaug u		21
<210>	33	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	ANGPTL3基因轉錄物(mRNA)目標序列	
<400>	33	
ucaacauauu ugaucaguc		19
<210>	34	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	ANGPTL3基因轉錄物(mRNA)目標序列	
<400>	34	
cauggacaau aaaucaaca		19

<210> 35
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ANGPTL3基因轉錄物(mRNA)目標序列

<400> 35
ccauggacau uaauucaac 19

<210> 36
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ANGPTL3基因轉錄物(mRNA)目標序列

<400> 36
uugcuauguu agacgaugu 19

<210> 37
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ANGPTL3基因轉錄物(mRNA)目標序列

<400> 37
aagauauacu ccauaguga 19

<210> 38
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ANGPTL3基因轉錄物(mRNA)目標序列

<400> 38
cagagccaaa aucaagauu 19

<210> 39
<211> 19

<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	ANGPTL3基因轉錄物(mRNA)目標序列	
<400>	39	
gacau gg ucu uaaagacuu		19
<210>	40	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	ANGPTL3基因轉錄物(mRNA)目標序列	
<400>	40	
agcaccaaga acuacuccc		19
<210>	41	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	ANGPTL3基因轉錄物(mRNA)目標序列	
<400>	41	
gcaccaagaa cuacucccu		19
<210>	42	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	ANGPTL3基因轉錄物(mRNA)目標序列	
<400>	42	
gauggagaau uuugguugg		19
<210>	43	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	

<220>
<223> ANGPTL3基因轉錄物(mRNA)目標序列

<400> 43
auggagaauu uugguuggg 19

<210> 44
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ANGPTL3基因轉錄物(mRNA)目標序列

<400> 44
acuccauagu gaagcaauc 19

<210> 45
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ANGPTL3基因轉錄物(mRNA)目標序列

<400> 45
cacgaaacca acuauacgc 19

<210> 46
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ANGPTL3基因轉錄物(mRNA)目標序列

<400> 46
cuacuuggga ucacaaagc 19

<210> 47
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> ANGPTL3基因轉錄物(mRNA)目標序列

<400> 47
cuugggauca caaagcaaa 19

<210> 48
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ANGPTL3基因轉錄物(mRNA)目標序列

<400> 48
uguggagaaa acaaccuaa 19

<210> 49
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ANGPTL3基因轉錄物(mRNA)目標序列

<400> 49
uggagaaaac aaccuaau 19

<210> 50
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer鹼基序列

<400> 50
uacugaucaa auauguuga 19

<210> 51
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer鹼基序列

<400>	51	
aacugaucaa	auauguuga	19
<210>	52	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列	
<400>	52	
gacugaucaa	auauguuga	19
<210>	53	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	1	
<223>	n = 任何核鹼基	
<400>	53	
nacugaucaa	auauguuga	19
<210>	54	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	1, 19	
<223>	n = 任何核鹼基	
<400>	54	
nacugaucaa	auauguugn	19

<210> 55
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 55
uguugaauua auguccaug 19

<210> 56
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 56
aguugaauua auguccaug 19

<210> 57
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n = 任何核鹼基

<400> 57
nguugaauua auguccaug 19

<210> 58
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<220>

<221>	modified_base	
<222>	1, 19	
<223>	n = 任何核鹼基	
<400>	58	
nguugaauua	auguccaun	19
<210>	59	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列	
<400>	59	
guugaauuaa	uguccaugg	19
<210>	60	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列	
<400>	60	
uuugaauuaa	uguccaugg	19
<210>	61	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列	
<400>	61	
auugaauuaa	uguccaugg	19
<210>	62	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		

<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 1

<223> n = 任何核鹼基

<400> 62

nuugaauuaa uguccaugg 19

<210> 63

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 1, 19

<223> n = 任何核鹼基

<400> 63

nuugaauuaa uguccaugn 19

<210> 64

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 64

acaucgucua acauagcaa 19

<210> 65

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 65

ucaucgucua acauagcaa 19

<210> 66
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n = 任何核鹼基

<400> 66
ncaucgucua acauagcaa 19

<210> 67
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 67
ncaucgucua acauagcan 19

<210> 68
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 68
ucacuaugga guauaucuu 19

<210> 69
<211> 19

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 69
acacuaugga guauaucuu 19

<210> 70
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n = 任何核鹼基

<400> 70
ncacuaugga guauaucuu 19

<210> 71
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 71
ncacuaugga guauaucun 19

<210> 72
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 72
aaucuugauu uggcucug 19

<210> 73
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 73
uaucuugauu uggcucug 19

<210> 74
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n = 任何核鹼基

<400> 74
naucuugauu uggcucug 19

<210> 75
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 75
naucuugauu uggcucun 19

<210> 76
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 76
aagucuuuaa gaccauguc 19

<210> 77
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 77
uagucuuuaa gaccauguc 19

<210> 78
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n = 任何核鹼基

<400> 78
nagucuuuaa gaccauguc 19

<210> 79
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 79
nagucuuuaa gaccaugun 19

<210> 80
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 80
gggaguaguu cuuggugcu 19

<210> 81
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 81
uggaguaguu cuuggugcu 19

<210> 82
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 82
aggaguaguu cuuggugcu 19

<210> 83
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n = 任何核鹼基

<400> 83
nggaguaguu cuuggugcu 19

<210> 84
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 84
nggaguaguu cuuggugcn 19

<210> 85
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 85
agggaguagu ucuuggugc 19

<210> 86
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 86
ugggaguagu ucuuggugc 19

<210> 87
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n = 任何核鹼基

<400> 87
ngggaguagu ucuuggugc 19

<210> 88
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 88
ngggaguagu ucuuggugn 19

<210> 89
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 89
agagaguagu ucuuggugc 19

<210> 90
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 90
ugagaguagu ucuuggugc 19

<210> 91
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n = 任何核鹼基

<400> 91
ngagaguagu ucuuggugc 19

<210> 92
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 92
ngagaguagu ucuuggugn 19

<210> 93
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 93
ccaaccaaaa uucuccauc 19

<210> 94
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 94
ucaaccaaaa uucuccauc 19

<210> 95
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 95
acaaccaaaa uucuccauc 19

<210> 96
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n = 任何核鹼基

<400> 96
ncaaccaaaa uucuccauc 19

<210> 97

<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股核心19-mer鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 97
ncaaccaaaa uucuccaun 19

<210> 98
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股核心19-mer鹼基序列

<400> 98
cccaaccaaaa auucuccau 19

<210> 99
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股核心19-mer鹼基序列

<400> 99
uccaaccaaaa auucuccau 19

<210> 100
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股核心19-mer鹼基序列

<400> 100
accaaccaaaa auucuccau 19

<210> 101
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n = 任何核鹼基

<400> 101
nccaacccaaa auucuccau 19

<210> 102
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 102
nccaacccaaa auucuccan 19

<210> 103
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 103
uauugcuuca cuauaggagu 19

<210> 104
<211> 19

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 104
aaugcuuca cuauggagu 19

<210> 105
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 105
gauugcuuca cuauggagu 19

<210> 106
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n = 任何核鹼基

<400> 106
nauugcuuca cuauggagu 19

<210> 107
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19

<223> n = 任何核鹼基

<400> 107
nauugcuuca cuauggagn 19

<210> 108
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 108
ucguauaguu gguuucgug 19

<210> 109
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 109
acguauaguu gguuucgug 19

<210> 110
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 110
gcguauaguu gguuucgug 19

<210> 111
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n = 任何核鹼基

<400> 111
ncguauaguu gguuucgug 19

<210> 112
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股核心19-mer鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 112
ncguauaguu gguuucgun 19

<210> 113
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股核心19-mer鹼基序列

<400> 113
ucuuugugau cccaaguag 19

<210> 114
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股核心19-mer鹼基序列

<400> 114
acuuugugau cccaaguag 19

<210> 115
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 115
gcuuugugau cccaaguag 19

<210> 116
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n = 任何核鹼基

<400> 116
ncuuugugau cccaaguag 19

<210> 117
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 117
ncuuugugau cccaaguan 19

<210> 118
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 118
uuugcuuugu gaucccaag 19

<210> 119
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 119
auugcuuugu gaucccaag 19

<210> 120
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n = 任何核鹼基

<400> 120
nuugcuuugu gaucccaag 19

<210> 121
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 121
nuugcuuugu gauccean 19

<210> 122
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 122
uuagguugu uuccaca 19

<210> 123
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 123
auagguugu uuccaca 19

<210> 124
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n = 任何核鹼基

<400> 124
nuagguugu uuccaca 19

<210> 125
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 125
nuagguuguu uuccacn 19

<210> 126
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 126
auuuagguug uuuucucca 19

<210> 127
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 127
uuuuagguug uuuucucca 19

<210> 128
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n = 任何核鹼基

<400> 128

nuuuagguug uuuucucca 19

<210> 129
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股核心19-mer鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 129
nuuuagguug uuuucuccn 19

<210> 130
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<400> 130
ucaacauauu ugaucagua 19

<210> 131
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 8
<223> n = 2'-胺基腺嘌呤

<400> 131
ucaacaunuu ugaucagua 19

<210> 132

<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 6, 8
<223> n = 2'-胺基腺嘌呤

<400> 132
ucaacnunu ugaucagua 19

<210> 133
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<400> 133
ucaacauuu ugaucagu 19

<210> 134
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 8
<223> n = 2'-胺基腺嘌呤

<400> 134
ucaacaunuu ugaucagu 19

<210> 135
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 6, 8
<223> n = 2'-胺基腺嘌呤

<400> 135
ucaacnunu ugaucaguu 19

<210> 136
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 136
ucaacauuu ugaucaguc 19

<210> 137
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 8
<223> n = 2'-胺基腺嘌呤

<400> 137
ucaacaunuu ugaucaguc 19

<210> 138
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<220>

<221> modified_base
<222> 6, 8
<223> n = 2'-胺基腺嘌呤

<400> 138
ucaacnunu ugaucaguc 19

<210> 139
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 139
ucaacauuu ugaucagun 19

<210> 140
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 8
<223> n = 2'-胺基腺嘌呤

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 140
ucaacaunuu ugaucagun 19

<210> 141
<211> 19
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 6, 8

<223> n = 2'-胺基腺嘌呤

<220>

<221> modified_base

<222> 19

<223> n = 任何核鹼基

<400> 141

ucaacnunu ugaucagun 19

<210> 142

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 1, 19

<223> n = 任何核鹼基

<400> 142

ncaacauuu ugaucagun 19

<210> 143

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 1, 19

<223> n = 任何核鹼基

<220>

<221> modified_base
<222> 8
<223> n = 2'-胺基腺嘌呤

<400> 143
ncaacaunuu ugaucagun 19

<210> 144
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n = 任何核鹼基

<220>
<221> modified_base
<222> 6, 8
<223> n = 2'-胺基腺嘌呤

<400> 144
ncaacnunu ugaucagun 19

<210> 145
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<400> 145
cauggacaau aaaucaaca 19

<210> 146
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<400> 146
cauggacaau aaaucaacu 19

<210> 147
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 147
cauggacaau aaaucaacn 19

<210> 148
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 148
nauggacaau aaaucaacn 19

<210> 149
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<400> 149
ccauggacau uaauucaac 19

<210> 150
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 150
ccauggacau uaauucaaa 19

<210> 151
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 151
ccauggacau uaauucaau 19

<210> 152
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 152
ccauggacau uaauucaan 19

<210> 153
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<220>

<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 153
ncauggacau uaauucaan 19

<210> 154
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 154
uugcuauguu agacgaugu 19

<210> 155
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 155
uugcuauguu agacgauga 19

<210> 156
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 156
uugcuauguu agacgaugn 19

<210> 157

<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 157
nugcuauguu agacgaugn 19

<210> 158
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<400> 158
aagauauacu ccauaguga 19

<210> 159
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<400> 159
aagauauacu ccauagugu 19

<210> 160
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<220>
<221> modified_base

<222> 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 160
aagauauacu ccauagugn 19

<210> 161
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 161
nagauauacu ccauagugn 19

<210> 162
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<400> 162
cagagccaaa aucaagauu 19

<210> 163
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<400> 163
cagagccaaa aucaagaua 19

<210> 164
<211> 19

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 164
cagagccaaa aucaagaun 19

<210> 165
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 165
nagagccaaa aucaagaun 19

<210> 166
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 166
gacauggucu uaaagacuu 19

<210> 167
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<400> 167
gacauggucu uaaagacua 19

<210> 168
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 168
gacauggucu uaaagacun 19

<210> 169
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 169
nacauggucu uaaagacun 19

<210> 170
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<400> 170
agcaccaaga acuacucce 19

<210> 171
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 171
agcaccaaga acuacucca 19

<210> 172
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 172
agcaccaaga acuacuccu 19

<210> 173
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 173
agcaccaaga acuacuccn 19

<210> 174
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 174
ngcaccaaga acuacuccn 19

<210> 175
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 175
gcaccaagaa cuacucccu 19

<210> 176
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 176
gcaccaagaa cuacuccca 19

<210> 177
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 177
gcaccaagaa cuacucccn 19

<210> 178
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 178
ncaccaagaa cuacucccn 19

<210> 179
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<400> 179
gcaccaagaa cuacucucu 19

<210> 180
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<400> 180
gcaccaagaa cuacucuca 19

<210> 181
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<220>		
<221>	modified_base	
<222>	19	
<223>	n = 任何核鹼基	
<400> 181		
gcaccaagaa	cuacucucn	19
<210> 182		
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi藥劑有義股核心19-mer鹼基序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	1, 19	
<223>	n = 任何核鹼基	
<400> 182		
ncaccaagaa	cuacucucn	19
<210> 183		
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi藥劑有義股核心19-mer鹼基序列	
<400> 183		
gauggagaau	uuugguugg	19
<210> 184		
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi藥劑有義股核心19-mer鹼基序列	
<400> 184		
gauggagaau	uuugguuga	19

<210> 185
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 185
gauggagaau uuugguugu 19

<210> 186
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 186
gauggagaau uuugguugn 19

<210> 187
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 187
nauggagaau uuugguugn 19

<210> 188
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<400> 188
auggagaauu uugguuggg 19

<210> 189
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<400> 189
auggagaauu uugguugga 19

<210> 190
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<400> 190
auggagaauu uugguuggu 19

<210> 191
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 191
auggagaauu uugguuggn 19

<210> 192

<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 192
nuggagaauu uugguuggn 19

<210> 193
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<400> 193
acuccauagu gaagcaaua 19

<210> 194
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<400> 194
acuccauagu gaagcaauu 19

<210> 195
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股核心19-mer鹼基序列

<400> 195
acuccauagu gaagcaauc 19

<210> 196
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 196
acuccauagu gaagcaaun 19

<210> 197
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 197
acuccauagu gaagcaaun 19

<210> 198
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 198
cacgaaacca acuauacga 19

<210> 199
<211> 19

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 199
cacgaaacca acuauacgu 19

<210> 200
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 200
cacgaaacca acuauacgc 19

<210> 201
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 201
cacgaaacca acuauacgn 19

<210> 202
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19

<223> n = 任何核鹼基

<400> 202
nacgaaacca acuauacgn 19

<210> 203
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 203
cuacuuggga ucacaaaga 19

<210> 204
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 204
cuacuuggga ucacaaagu 19

<210> 205
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 205
cuacuuggga ucacaaagc 19

<210> 206
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<220>		
<221>	modified_base	
<222>	19	
<223>	n = 任何核鹼基	
<400> 206		
cuacuuggga	ucacaaagn	19
<210> 207		
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi藥劑有義股核心19-mer鹼基序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	1, 19	
<223>	n = 任何核鹼基	
<400> 207		
nuacuuggga	ucacaaagn	19
<210> 208		
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi藥劑有義股核心19-mer鹼基序列	
<400> 208		
cuugggauca	caaagcaaa	19
<210> 209		
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi藥劑有義股核心19-mer鹼基序列	
<400> 209		
cuugggauca	caaagcaau	19

<210> 210
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 210
cuugggauca caaagcaan 19

<210> 211
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 211
nuugggauca caaagcaan 19

<210> 212
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 212
uguggagaaa acaaccuaa 19

<210> 213
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 213
uguggagaaa acaaccuau 19

<210> 214
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 214
uguggagaaa acaaccuan 19

<210> 215
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 215
nguggagaaa acaaccuan 19

<210> 216
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 216
uggagaaaac aaccuaau 19

<210> 217
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<400> 217
uggagaaaac aaccuaaaa 19

<210> 218
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 218
uggagaaaac aaccuaaan 19

<210> 219
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股核心19-mer 鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n = 任何核鹼基

<400> 219
nggagaaaac aaccuaaan 19

<210> 220
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列

<400> 220
uuugaauuaa uguccaugga c 21

<210> 221
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列

<400> 221
uguugaauua auguccaugg c 21

<210> 222
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列

<400> 222
uuagguuguu uuccacac u 21

<210> 223
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列

<400> 223
uuagguuguu uuccacac c 21

<210> 224
<211> 21

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列

<400> 224
uuuuagguug uuuucuccac c 21

<210> 225
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列

<400> 225
uggaguaguu cuuggugcuc u 21

<210> 226
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列

<400> 226
uggaguaguu cuuggugcuc c 21

<210> 227
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列

<400> 227
agggaguagu ucuuggugcu c 21

<210> 228
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列

<400> 228
uuugaauuaa uguccaugga g 21

<210> 229
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列

<400> 229
uuugaauuaa uguccaugga g 21

<210> 230
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列

<400> 230
uuugaauuaa uguccauggc g 21

<210> 231
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列

<400> 231
uuugaauuaa uguccauggg g 21

<210> 232
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223>	RNAi 藥劑反義股經修飾序列	
<400>	232	
uguugaauua	auguccaugg g	21
<210>	233	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股經修飾序列	
<400>	233	
uguugaauua	auguccaugg u	21
<210>	234	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股經修飾序列	
<400>	234	
uguugaauua	auguccaugg u	21
<210>	235	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股經修飾序列	
<400>	235	
aaucuugauu	uuggcucugg a	21
<210>	236	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股經修飾序列	

<400>	236	
aaucuugauu uggcucugg u		21
<210>	237	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股經修飾序列	
<400>	237	
ucaaccaaaa uucuccauca c		21
<210>	238	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股經修飾序列	
<400>	238	
ucaaccaaaa uucuccaucg c		21
<210>	239	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股經修飾序列	
<400>	239	
uccaaccaaa auucuccauc a		21
<210>	240	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股經修飾序列	
<400>	240	
uguugaauua auguccaugg a		21

<210>	241	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股經修飾序列	
<400>	241	
uguugaauua	auguccaugg a	21
<210>	242	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股經修飾序列	
<400>	242	
uguugaauua	auguccaugg a	21
<210>	243	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股經修飾序列	
<400>	243	
uguugaauua	auguccaugg a	21
<210>	244	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股經修飾序列	
<400>	244	
uguugaauua	auguccaugg a	21

<210>	245	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股經修飾序列	
<400>	245	
uguugaauua	auguccaugg a	21
<210>	246	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股經修飾序列	
<400>	246	
uguugaauua	auguccaugg g	21
<210>	247	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股經修飾序列	
<400>	247	
aacugaucaa	auauguugag c	21
<210>	248	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股經修飾序列	
<400>	248	
uacugaucaa	auauguugag c	21
<210>	249	
<211>	21	

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列

<400> 249
uacugaucaa auauguugag c 21

<210> 250
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列

<400> 250
uacugaucaa auauguugag c 21

<210> 251
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列

<400> 251
uacugaucaa auauguugag g 21

<210> 252
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列

<400> 252
uacugaucaa auauguuggg c 21

<210> 253
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列

<400> 253
uacugaucaa auauguugcg c 21

<210> 254
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列

<400> 254
uacugaucaa auauguuggg u 21

<210> 255
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列

<400> 255
uacugaucaa auauguugcg u 21

<210> 256
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列

<400> 256
uutgaauuaa uguccauggg u 21

<210> 257
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223>	RNAi 藥劑反義股經修飾序列	
<400>	257	
uuugaauuaa	uguccauggg u	21
<210>	258	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股經修飾序列	
<400>	258	
uuugaatuaa	uguccauggg u	21
<210>	259	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股經修飾序列	
<400>	259	
uutgaauuaa	uguccauggg u	21
<210>	260	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股經修飾序列	
<400>	260	
uacugaucaa	auauguugag c	21
<210>	261	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股經修飾序列	

<400> 261
uacugaucaa auauguugag c 21

<210> 262
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列

<400> 262
uacugaucaa auauguugag c 21

<210> 263
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 11
<223> n = 2'-O-甲基肌苷-3'-磷酸酯

<400> 263
uacugaucaa nuauguugag c 21

<210> 264
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列

<400> 264
uacugaucaa auauguugag c 21

<210> 265
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列

<400> 265
uacugaucaa auauguugag c 21

<210> 266
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列

<400> 266
uuugaauuaa uguccauggg u 21

<210> 267
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列

<400> 267
aagucuuuaa gaccaugucc c 21

<210> 268
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列

<400> 268
uauugcuuca cuauggagua g 21

<210> 269
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列

<400> 269
uuugcuuugu gaucccaagu c 21

<210> 270
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列

<400> 270
ucacuaugga guauaucuuc c 21

<210> 271
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列

<400> 271
ucguauaguu gguuucguga c 21

<210> 272
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列

<400> 272
ucuuugugau cccaaguaga c 21

<210> 273
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股經修飾序列

<400> 273

ucacuaugga guauaucuuc c 21

<210> 274
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股經修飾序列

<400> 274
agagcaccaa gaacuacucc a 21

<210> 275
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股經修飾序列

<400> 275
ggagcaccaa gaacuacuuc a 21

<210> 276
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股經修飾序列

<400> 276
gagcaccaag aacuacucuc u 21

<210> 277
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股經修飾序列

<400> 277
guccauggac auuaauuca a 21

<210>	278	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<400>	278	
gcccauggac	auuaauuca a	21
<210>	279	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<400>	279	
uccauggaca	uuaauucaac a	21
<210>	280	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<400>	280	
gcccauggaca	uuaauucaac a	21
<210>	281	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<400>	281	
aguguggaga	aaacaaccua a	21
<210>	282	

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股經修飾序列

<400> 282
gguguggaga aaacaaccua a 21

<210> 283
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股經修飾序列

<400> 283
gguggagaaa acaaccuaaa a 21

<210> 284
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股經修飾序列

<400> 284
cuccauggac auuaauuca a 21

<210> 285
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股經修飾序列

<400> 285
cuccauggac auuaauuca a 21

<210> 286
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股經修飾序列

<400> 286

cuccauggac auuaauuca a 21

<210> 287

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股經修飾序列

<220>

<221> modified_base

<222> 20

<223> n = 2'-O-甲基-2-胺基腺苷-3'-磷酸酯

<400> 287

cuccauggac auuaauucan a 21

<210> 288

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股經修飾序列

<220>

<221> modified_base

<222> 19

<223> n = 2'-O-甲基-2-胺基腺苷-3'-磷酸酯

<400> 288

cuccauggac auuaauucna a 21

<210> 289

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股經修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 14
<223> n = 2'-O-甲基-2-胺基腺苷-3'-磷酸酯

<400> 289
cuccauggac auunauuca a 21

<210> 290
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股經修飾序列

<400> 290
cgccauggac auuaauuca a 21

<210> 291
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股經修飾序列

<400> 291
ccccauggac auuaauuca a 21

<210> 292
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股經修飾序列

<400> 292
accauggac auuaauuca a 21

<210> 293
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股經修飾序列

<400> 293
cccauggaca uuaauucaac a 21

<210> 294
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股經修飾序列

<400> 294
accauggaca uuaauucaac a 21

<210> 295
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股經修飾序列

<400> 295
accauggaca uuaauucaac a 21

<210> 296
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股經修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 14
<223> n = 2'-O-甲基-2-胺基腺苷-3'-磷酸酯

<400> 296
accauggaca uuauucaac a 21

<210> 297

<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi藥劑有義股經修飾序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	4	
<223>	n = 2'-O-甲基-2-胺基腺苷-3'-磷酸酯	
<400>	297	
accnuggaca	uuaauucaac a	21
<210>	298	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi藥劑有義股經修飾序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	1	
<223>	n = 2'-O-甲基-2-胺基腺苷-3'-磷酸酯	
<400>	298	
nccauggaca	uuaauucaac a	21
<210>	299	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi藥劑有義股經修飾序列	
<400>	299	
acucaacaua	uuugaucagu a	21
<210>	300	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	

<220>		
<223> RNAi 藥劑有義股經修飾序列		
<400> 300		
gcucaacaua uuugaucagu a		21
<210> 301		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> RNAi 藥劑有義股經修飾序列		
<400> 301		
uccagagcca aaaucaagau u		21
<210> 302		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> RNAi 藥劑有義股經修飾序列		
<400> 302		
accagagcca aaaucaagau u		21
<210> 303		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> RNAi 藥劑有義股經修飾序列		
<400> 303		
gugauggaga auuuugguug a		21
<210> 304		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> RNAi 藥劑有義股經修飾序列		

<400> 304
gcgauggaga auuuugguug a 21

<210> 305
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股經修飾序列

<400> 305
ugauggagaa uuuugguugg a 21

<210> 306
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股經修飾序列

<400> 306
uccauggaca uaaauucaac a 21

<210> 307
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股經修飾序列

<400> 307
accauggaca uaaauucaac a 21

<210> 308
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股經修飾序列

<220>

<221>	modified_base	
<222>	19	
<223>	n = 2'-O-甲基-2-胺基腺苷-3'-磷酸酯	
<400>	308	
uccauggaca	uuaauucanc a	21
<210>	309	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	18	
<223>	n = 2'-O-甲基-2-胺基腺苷-3'-磷酸酯	
<400>	309	
uccauggaca	uuaauucnac a	21
<210>	310	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<400>	310	
uccauggaca	uuaauucaac a	21
<210>	311	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<400>	311	
uccauggaca	uuaauucaac a	21
<210>	312	

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股經修飾序列

<400> 312
uccauggaca uuaauucaac a 21

<210> 313
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股經修飾序列

<400> 313
cccauggaca uuaauucaac a 21

<210> 314
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股經修飾序列

<400> 314
accauggac auuaauuca a 21

<210> 315
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股經修飾序列

<400> 315
gcucaacaua uuugaucagu u 21

<210> 316
<211> 21
<212> RNA

<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	19	
<223>	n = 2'-O-甲基肌苷-3'-磷酸酯	
<400>	316	
gcucaacaua uuugaucanu a		21
<210>	317	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<400>	317	
gcucaacaua uuugaucagu a		21
<210>	318	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<400>	318	
ccucaacaua uuugaucagu a		21
<210>	319	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<400>	319	
gcccaacaua uuugaucagu a		21

<210> 320
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股經修飾序列

<400> 320
gcgcaacaua uuugaucagu a 21

<210> 321
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股經修飾序列

<400> 321
accaacaua uuugaucagu a 21

<210> 322
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股經修飾序列

<400> 322
acgcaacaua uuugaucagu a 21

<210> 323
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股經修飾序列

<400> 323
acccaugac auuaaucaa a 21

<210> 324
<211> 21

<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<400>	324	
acccauggac	auuaauuca a	21
<210>	325	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<400>	325	
acccauggac	auuaatucaa a	21
<210>	326	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<400>	326	
gcucaacaua	uuugaucagu a	21
<210>	327	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<400>	327	
gcucaacaua	uuugaucagu a	21
<210>	328	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股經修飾序列

<400> 328
gcucaacaua uuugaucagu a 21

<210> 329
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股經修飾序列

<400> 329
gcucaacaua uuugaucagu a 21

<210> 330
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股經修飾序列

<400> 330
gcucaacaua uuugaucagu a 21

<210> 331
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股經修飾序列

<400> 331
gcucaacaua uuugaucagu a 21

<210> 332
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<400>	332	
	gcucaacaua uuugaucagu a	21
<210>	333	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	15	
<223>	n = 2'-O-甲基-2-胺基腺苷-3'-磷酸酯	
<400>	333	
	gcucaacaua uuugnucagu a	21
<210>	334	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	10	
<223>	n = 2'-O-甲基-2-胺基腺苷-3'-磷酸酯	
<400>	334	
	gcucaacaun uuugaucagu a	21
<210>	335	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<220>		
<221>	modified_base	

<222> 8
<223> n = 2'-O-甲基-2-胺基腺苷-3'-磷酸酯

<400> 335
gcucaacnua uuugaucagu a 21

<210> 336
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股經修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 8, 10
<223> n = 2'-O-甲基-2-胺基腺苷-3'-磷酸酯

<400> 336
gcucaacnun uuugaucagu a 21

<210> 337
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股經修飾序列

<400> 337
gcucaacaua uuugaucagu a 21

<210> 338
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股經修飾序列

<400> 338
gcucaacaua uuugaucagu a 21

<210> 339
<211> 21

<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<400>	339	
gcucaacaua uuugaucagu a		21
<210>	340	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<400>	340	
gcucaacaua uuugaucagu a		21
<210>	341	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<400>	341	
gcucaacaua uuugaucagu a		21
<210>	342	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<400>	342	
gcucaacaua uuugaucagu a		21
<210>	343	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股經修飾序列

<400> 343
gcucaacaua uuugaucagu a 21

<210> 344
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股經修飾序列

<400> 344
gcucaacaua uuugaucagu a 21

<210> 345
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股經修飾序列

<400> 345
gcucaacaua uuugaucagu a 21

<210> 346
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股經修飾序列

<400> 346
acccauggac auuaauuca a 21

<210> 347
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<400>	347	
acccauggac	auuaauucaaa a	21
<210>	348	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<400>	348	
acccauggac	auuaauucaaa a	21
<210>	349	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<400>	349	
acccauggac	auuaauucaaa a	21
<210>	350	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<400>	350	
acccauggac	auuaatucaaa a	21
<210>	351	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	

<400>	351	
acccauggac	auuaauuca a	21
<210>	352	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<400>	352	
acccauggac	auuaatuca a	21
<210>	353	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<400>	353	
acccauggac	auuaauuca a	21
<210>	354	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<400>	354	
gggacauggu	cuuaaagacu u	21
<210>	355	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<400>	355	
cuacuccaau	gugaagcau a	21

<210>	356	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<400>	356	
gacuugggau cacaaagcaa a		21
<210>	357	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<400>	357	
gguugcuang uuagacgaug u		21
<210>	358	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<400>	358	
ggaagauaua cuccauagug a		21
<210>	359	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<400>	359	
gucacgaaac caacuauacg a		21

<210>	360	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<400>	360	
gucuacuugg gaucacaaag a		21
<210>	361	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<400>	361	
ggaagauuaa cuccauagug a		21
<210>	362	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股經修飾序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	18	
<223>	n = 2'-O-甲基肌苷-3'-磷酸酯	
<400>	362	
ggaagauuaa cuccauanug a		21
<210>	363	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股基礎鹼基序列	
<400>	363	

uuugaauuaa uguccaugga c	21
<210> 364	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> RNAi 藥劑反義股基礎鹼基序列	
<400> 364	
uguugaauua auguccaugg c	21
<210> 365	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> RNAi 藥劑反義股基礎鹼基序列	
<400> 365	
uuagguuguu uuccaccac u	21
<210> 366	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> RNAi 藥劑反義股基礎鹼基序列	
<400> 366	
uuagguuguu uuccaccac c	21
<210> 367	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> RNAi 藥劑反義股基礎鹼基序列	
<400> 367	
uuuuagguug uuuuccac c	21

<210>	368	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股基礎鹼基序列	
<400>	368	
uggaguaguu cuuggugcuc u		21
<210>	369	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股基礎鹼基序列	
<400>	369	
uggaguaguu cuuggugcuc c		21
<210>	370	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股基礎鹼基序列	
<400>	370	
agggaguagu ucuuggugcu c		21
<210>	371	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股基礎鹼基序列	
<400>	371	
uuugaauuaa uguccaugga g		21
<210>	372	

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股基礎鹼基序列

<400> 372
uuugaauuaa uguccauggc g 21

<210> 373
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股基礎鹼基序列

<400> 373
uuugaauuaa uguccauggg g 21

<210> 374
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股基礎鹼基序列

<400> 374
uguugaauua auguccaugg g 21

<210> 375
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股基礎鹼基序列

<400> 375
uguugaauua auguccaugg u 21

<210> 376
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義股基礎鹼基序列

<400> 376

aaucuugauu uuggcucugg a 21

<210> 377

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義股基礎鹼基序列

<400> 377

aaucuugauu uuggcucugg u 21

<210> 378

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義股基礎鹼基序列

<400> 378

ucaaccaaaa uucuccauca c 21

<210> 379

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義股基礎鹼基序列

<400> 379

ucaaccaaaa uucuccaucg c 21

<210> 380

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>		
<223> RNAi 藥劑反義股基礎鹼基序列		
<400> 380		
uccaaccaaa	auucuccauc a	21
<210> 381		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> RNAi 藥劑反義股基礎鹼基序列		
<400> 381		
uguugaauua	auguccaugg a	21
<210> 382		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> RNAi 藥劑反義股基礎鹼基序列		
<400> 382		
aacugaucaa	auauguugag c	21
<210> 383		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> RNAi 藥劑反義股基礎鹼基序列		
<400> 383		
uacugaucaa	auauguugag c	21
<210> 384		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> RNAi 藥劑反義股基礎鹼基序列		

<400> 384
uacugaucaa auauguugag c 21

<210> 385
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股基礎鹼基序列

<400> 385
uacugaucaa auauguugag g 21

<210> 386
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股基礎鹼基序列

<400> 386
uacugaucaa auauguuggg c 21

<210> 387
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股基礎鹼基序列

<400> 387
uacugaucaa auauguugcg c 21

<210> 388
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股基礎鹼基序列

<400> 388

uacugaucaa auauguugg u 21

<210> 389
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股基礎鹼基序列

<400> 389
uacugaucaa auauguugcg u 21

<210> 390
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股基礎鹼基序列

<400> 390
uutgaauuaa uguccauggg u 21

<210> 391
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股基礎鹼基序列

<400> 391
uuugaauuaa uguccauggg u 21

<210> 392
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股基礎鹼基序列

<400> 392
uuugaatuaa uguccauggg u 21

<210> 393
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股基礎鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 11
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 393
uacugaucaa nuauguugag c 21

<210> 394
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股基礎鹼基序列

<400> 394
aagucuuuaa gaccaugucc c 21

<210> 395
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股基礎鹼基序列

<400> 395
uauugcuuca cuauggagua g 21

<210> 396
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股基礎鹼基序列

<400>	396	
uuugcuuugu	gaucccaagu	c
		21
<210>	397	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股基礎鹼基序列	
<400>	397	
ucacuaugga	guauaucuuc	c
		21
<210>	398	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股基礎鹼基序列	
<400>	398	
ucguauaguu	gguuucguga	c
		21
<210>	399	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股基礎鹼基序列	
<400>	399	
ucuuugugau	ccaaguaga	c
		21
<210>	400	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列	
<400>	400	
agagcaccaa	gaacuacucc	a
		21

<210>	401	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列	
<400>	401	
	ggagcaccaa gaacuacuuc a	21
<210>	402	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列	
<400>	402	
	gagcaccaag aacuacucuc u	21
<210>	403	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列	
<400>	403	
	guccauggac auuaauuca a	21
<210>	404	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列	
<400>	404	
	gcccauggac auuaauuca a	21

<210> 405
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列

<400> 405
uccauggaca uuaauucaac a 21

<210> 406
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列

<400> 406
gcccauggaca uuaauucaac a 21

<210> 407
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列

<400> 407
aguguggaga aaacaaccua a 21

<210> 408
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列

<400> 408
gguguggaga aaacaaccua a 21

<210> 409
<211> 21

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列

<400> 409
gguggagaaa acaaccuaaa a 21

<210> 410
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列

<400> 410
cuccauggac auuaauuca a 21

<210> 411
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 20
<223> n = 2'-胺基腺嘌呤

<400> 411
cuccauggac auuaauucan a 21

<210> 412
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19

<223> n = 2'-胺基腺嘌呤

<400> 412
cuccauggac auuaauucna a 21

<210> 413
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 14
<223> n = 2'-胺基腺嘌呤

<400> 413
cuccauggac auunauuca a 21

<210> 414
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列

<400> 414
cgccauggac auuaauuca a 21

<210> 415
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列

<400> 415
ccccauggac auuaauuca a 21

<210> 416
<211> 21
<212> RNA

<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi藥劑有義股基礎鹼基序列	
<400>	416	
acccauggac	auuaauuca a	21
<210>	417	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi藥劑有義股基礎鹼基序列	
<400>	417	
cccauggaca	uuaauucaac a	21
<210>	418	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi藥劑有義股基礎鹼基序列	
<400>	418	
accauggaca	uuaauucaac a	21
<210>	419	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi藥劑有義股基礎鹼基序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	14	
<223>	n = 2'-胺基腺嘌呤	
<400>	419	
accauggaca	uuanuucaac a	21

<210> 420
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 4
<223> n = 2'-胺基腺嘌呤

<400> 420
accnuggaca uuaauucaac a 21

<210> 421
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n = 2'-胺基腺嘌呤

<400> 421
nccauggaca uuaauucaac a 21

<210> 422
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列

<400> 422
acucaacaua uuugaucagu a 21

<210> 423
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列

<400> 423
gcucaacaua uuugaucagu a 21

<210> 424
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列

<400> 424
uccagagcca aaaucaagau u 21

<210> 425
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列

<400> 425
accagagcca aaaucaagau u 21

<210> 426
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列

<400> 426
gugauggaga auuuugguug a 21

<210> 427
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列

<400> 427

gcgauggaga auuuugguug a 21

<210> 428

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列

<400> 428

ugauggagaa uuuugguugg a 21

<210> 429

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 19

<223> n = 2'-胺基腺嘌呤

<400> 429

uccauggaca uaaauucanc a 21

<210> 430

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 18

<223> n = 2'-胺基腺嘌呤

<400> 430

uccauggaca uaaauucnac a 21

<210> 431
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列

<400> 431
gcucaacaua uuugaucagu u 21

<210> 432
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 432
gcucaacaua uuugaucanu a 21

<210> 433
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列

<400> 433
ccucaacaua uuugaucagu a 21

<210> 434
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列

<400> 434
gccaacaua uuugaucagu a 21

<210> 435
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基礎鹼基序列

<400> 435
gcgcaacaua uuugaucagu a 21

<210> 436
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基礎鹼基序列

<400> 436
accaacaua uuugaucagu a 21

<210> 437
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基礎鹼基序列

<400> 437
acgcaacaua uuugaucagu a 21

<210> 438
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基礎鹼基序列

<400> 438

acccauggac auuaatucaa a 21

<210> 439
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基礎鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 15
<223> n = 2'-胺基腺嘌呤

<400> 439
gcucaacaua uuugnucagu a 21

<210> 440
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基礎鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 10
<223> n = 2'-胺基腺嘌呤

<400> 440
gcucaacaun uuugaucagu a 21

<210> 441
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基礎鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 8
<223> n = 2'-胺基腺嘌呤

<400> 441
gcucaacnua uuugaucagu a 21

<210> 442
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 8, 10
<223> n = 2'-胺基腺嘌呤

<400> 442
gcucaacnun uuugaucagu a 21

<210> 443
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列

<400> 443
gggacauggu cuuaaagacu u 21

<210> 444
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列

<400> 444
cuacuccaua gugaagcau a 21

<210> 445
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>		
<223> RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列		
<400> 445		
gacuuuggau cacaaagcaa a		21
<210> 446		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列		
<400> 446		
gguugcuauug uuagacgaug u		21
<210> 447		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列		
<400> 447		
ggaagauaua cuccauagug a		21
<210> 448		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列		
<400> 448		
gucacgaaac caacuauacg a		21
<210> 449		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> RNAi 藥劑有義股基礎鹼基序列		

<400> 449

gucuacuugg gaucacaaag a

21

<210> 450

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股基礎鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 18

<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 450

ggaagauaua cuccauanug a

21

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種用於抑制ANGPTL3基因表現之RNAi藥劑，其包含：

長度為19至26個核苷酸之反義股，其中自該反義股之5'末端的第1至19個核苷酸具有(5'→3')UACUGAUCAAAUAUGUUGA (SEQ ID NO:50)之核苷酸序列；以及

有義股，其包含選自以下核苷酸序列(5'→3')中之一者之核苷酸序列：

(a) GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:17)；

(b) GCUCAACAU(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:19)；

(c) GCUCAAC(A^{2N})U(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:21)；及

(d) ACUCAACAUAUUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:24)；

其中(A^{2N})表示2-胺基腺苷核苷酸；

其中該反義股及該有義股之所有核苷酸均為經修飾之核苷酸；

其中每個經修飾之核苷酸係獨立地選自2'-O-甲基核苷酸或2'-氟核苷酸；及

其中該RNAi藥劑連接至包含N-乙醯基-半乳糖胺之靶向配位體。

【請求項2】

如請求項1之RNAi藥劑，其中該有義股之長度在18個與30個核苷酸之間。

【請求項3】

如請求項2之RNAi藥劑，其中該有義股之長度在18個與24個核苷酸之間，且該反義股之長度在19個與24個核苷酸之間。

【請求項4】

如請求項3之RNAi藥劑，其中該有義股及該反義股之長度各自為21個核苷酸。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之RNAi藥劑，其包含反義股，該反義股包含以下核苷酸序列(5' → 3')中之一者：

UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3)；或

UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (SEQ ID NO:6)。

【請求項6】

如請求項5之RNAi藥劑，其包含：

a. 包含(5'→3')UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3)之核苷酸序列之反義股及包含(5'→3')GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:17)之核苷酸序列之有義股；

b. 包含(5'→3')UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3)之核苷酸序列之反義股及包含(5'→3')GCUCAACAU(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:19)之核苷酸序列之有義股，其中(A^{2N})表示2-胺基腺苷核苷酸；

c. 包含(5'→3')UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3)之核苷酸序列之反義股及包含(5'→3')GCUCAAC(A^{2N})U(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:21)之核苷酸序列之有義股，其中(A^{2N})表示2-胺基腺苷核苷酸；或

d. 包含(5'→3')UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (SEQ ID NO:6)之核苷酸序列之反義股及包含(5'→3')ACUCAACAUAUUUGAUCAGUA

(SEQ ID NO:24)之核苷酸序列之有義股。

【請求項7】

如請求項6之RNAi藥劑，其中該反義股包含選自由以下核苷酸序列(5' → 3')所組成之群之經修飾之核苷酸序列：

usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2)；

usAfscUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc (SEQ ID NO:4)；及

usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu (SEQ ID NO:5)；

其中a表示2'-O-甲基腺苷，c表示2'-O-甲基胞嘧啶核苷，g表示2'-O-甲基鳥苷，u表示2'-O-甲基尿苷，Af表示2'-氟腺苷，Cf表示2'-氟胞嘧啶核苷，Gf表示2'-氟鳥苷，Uf表示2'-氟尿苷，且s表示硫代磷酸酯鍵。

【請求項8】

如請求項7之RNAi藥劑，其中該有義股包含選自由以下核苷酸序列(5' → 3')所組成之群之經修飾之核苷酸序列：

gcucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:16)；

gcucaacaUfa_2NUfuugaucagua (SEQ ID NO:18)；

gcucaaca_2NUfa_2NUfuugaucagua (SEQ ID NO:20)；

gcUfcAfaCfaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:22)；或

acucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:23)；

其中a表示2'-O-甲基腺苷，c表示2'-O-甲基胞嘧啶核苷，g表示2'-O-甲基鳥苷，u表示2'-O-甲基尿苷，Af表示2'-氟腺苷，Cf表示2'-氟胞嘧啶核苷，Gf表示2'-氟鳥苷，Uf表示2'-氟尿苷，s表示硫代磷酸酯鍵，且a_2N表示2'-O-甲基-2-胺基腺苷。

【請求項9】

如請求項1之RNAi藥劑，其中該有義股包含一個或兩個端帽(cap)。

【請求項10】

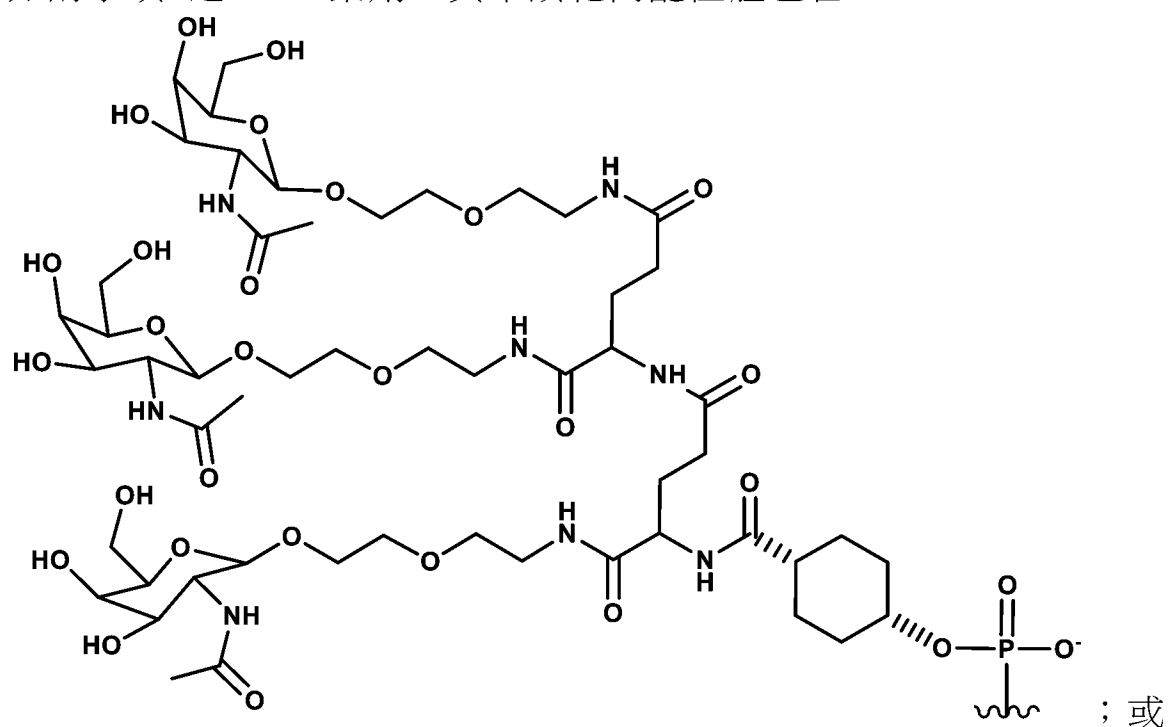
如請求項1之RNAi藥劑，其中該有義股包含一個或兩個反向無鹼基殘基。

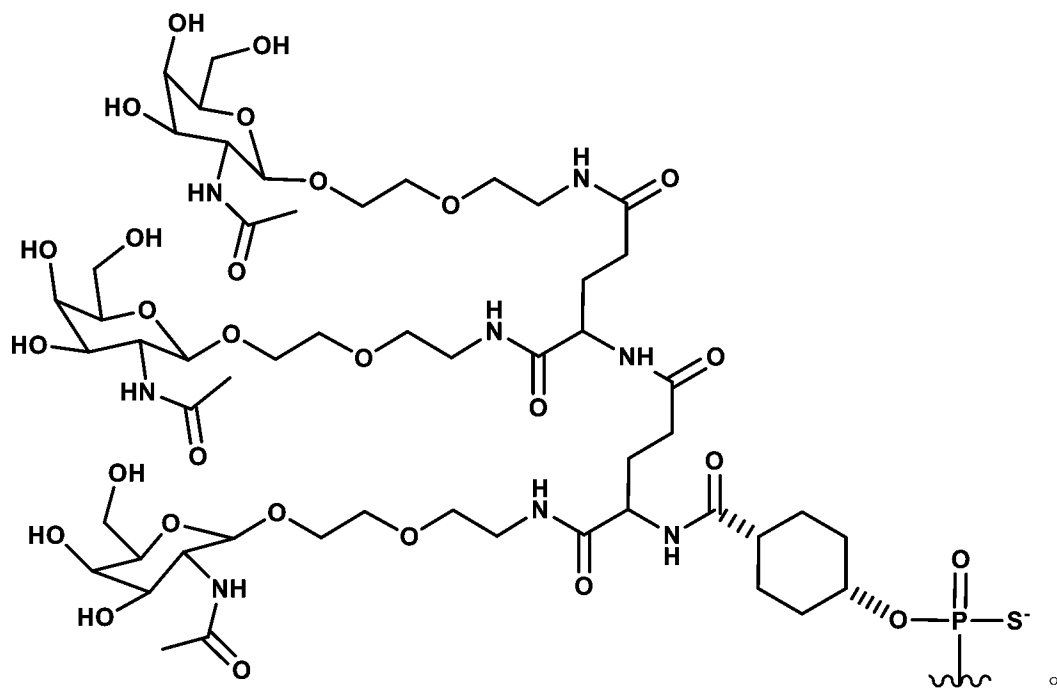
【請求項11】

如請求項1之RNAi藥劑，其中該有義股在該有義股之核苷酸序列之3'末端、核苷酸序列之5'末端或核苷酸序列之3'末端及5'末端兩者進一步包括一或多個反向無鹼基殘基。

【請求項12】

如請求項1之RNAi藥劑，其中該靶向配位體包含：





【請求項13】

如請求項12之RNAi藥劑，其中該靶向配位體連接至該有義股。

【請求項14】

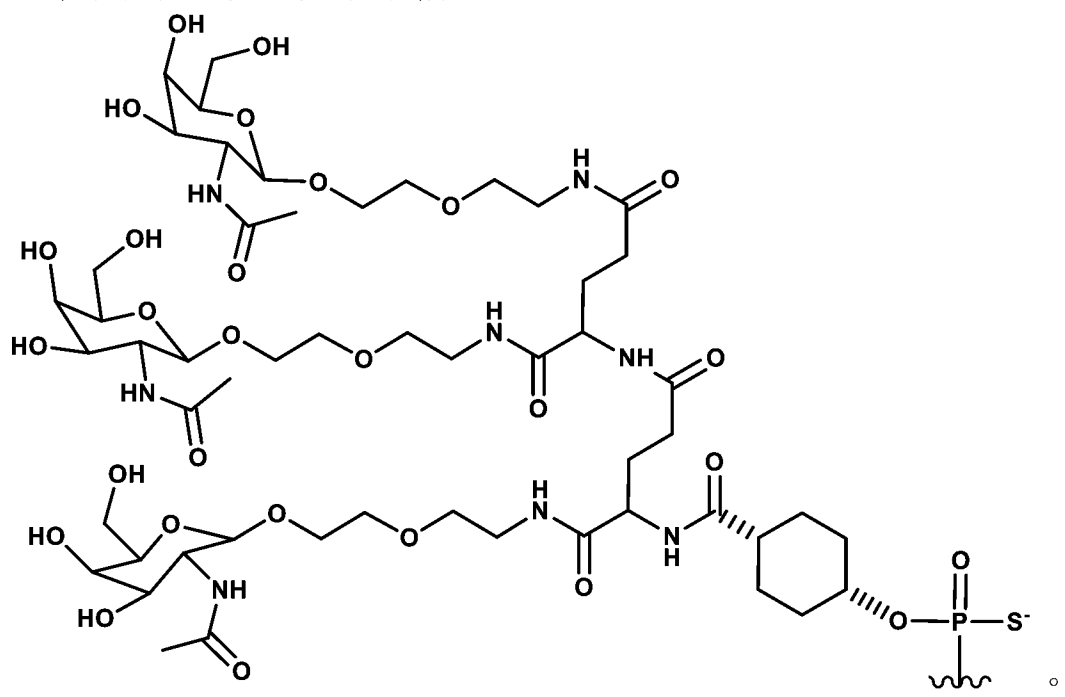
如請求項13之RNAi藥劑，其中該靶向配位體連接至該有義股之5'末端。

【請求項15】

如請求項8之RNAi藥劑，其中該反義股由(5'→3')usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2)之經修飾之核苷酸序列所組成，且其中該有義股由(5'→3')(NAG37)s(invAb)sgcucaacaUfa_2NUfuugaucaguas(invAb) (SEQ ID NO: 334)之經修飾之核苷酸序列所組成；

其中a表示2'-O-甲基腺苷，c表示2'-O-甲基胞嘧啶核苷，g表示2'-O-甲基鳥苷，u表示2'-O-甲基尿苷，Af表示2'-氟腺苷，Cf表示2'-氟胞嘧啶核苷，Gf表示2'-氟鳥苷，Uf表示2'-氟尿苷，a_2N表示2'-O-甲基-2-胺基腺苷，s表示硫代磷酸酯鍵，(invAb)表示反向無鹼基去氧核糖殘基，且

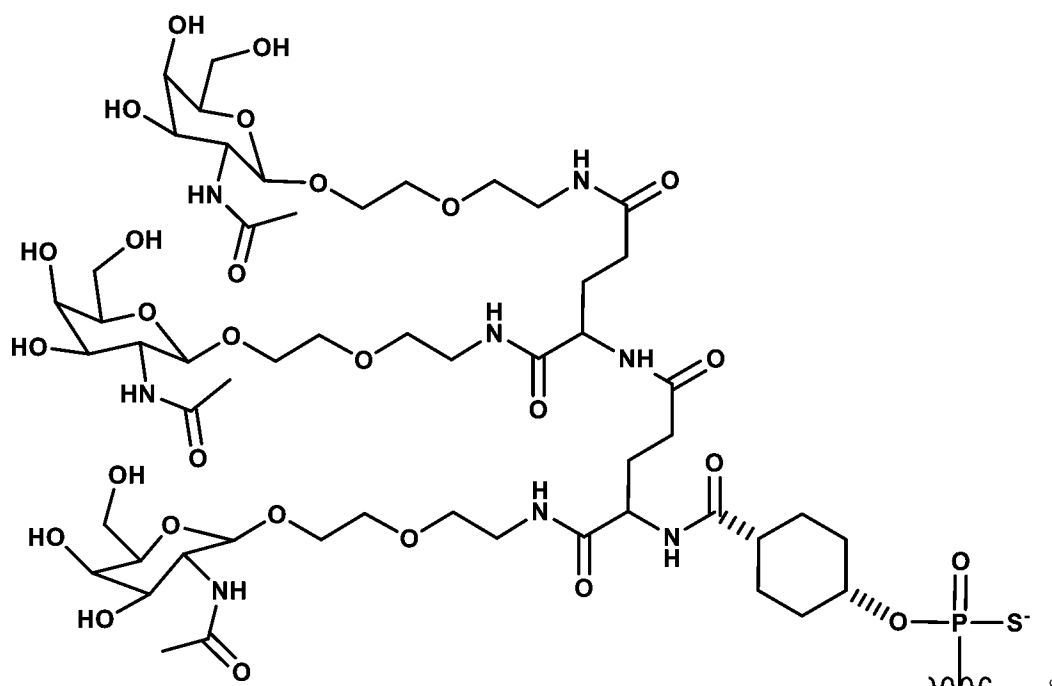
(NAG37)s具有以下之化學結構：



【請求項16】

如 請 求 項 8 之 RNAi 藥 劑 ， 其 中 該 反 義 股 由 (5'→3')usAfscUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc (SEQ ID NO:4)之經修飾之核苷酸序列所組成，且其中該有義股由 (5'→3')(NAG37)s(invAb)sgcucaacaUfAfUfuugaucaguas(invAb) (SEQ ID NO: 300)之經修飾之核苷酸序列所組成；

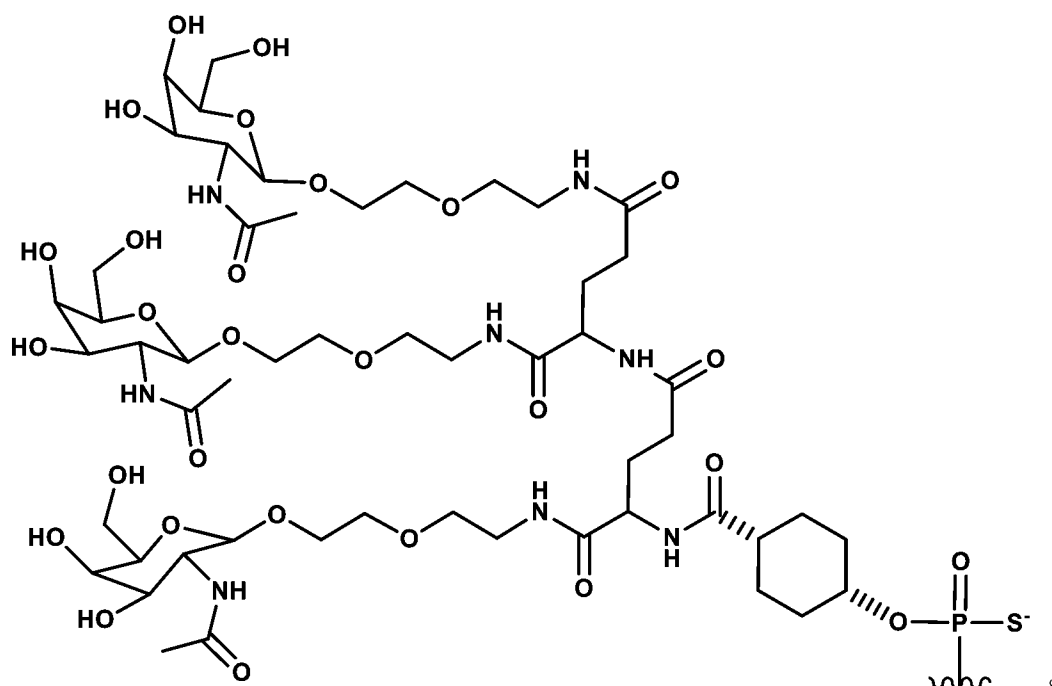
其中a表示2'-O-甲基腺苷，c表示2'-O-甲基胞嘧啶核苷，g表示2'-O-甲基鳥苷，u表示2'-O-甲基尿苷，Af表示2'-氟腺苷，Cf表示2'-氟胞嘧啶核苷，Gf表示2'-氟鳥苷，Uf表示2'-氟尿苷，s表示硫代磷酸酯鍵，(invAb)表示反向無鹼基去氧核糖殘基，且(NAG37)s具有以下之化學結構：



【請求項17】

如請求項8之RNAi藥劑，其中該反義股由(5'→3')usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2)之經修飾之核苷酸序列所組成，且其中該有義股由(5'→3')(NAG37)s(invAb)sgcucaaca_2NUfa_2NUfuugaucaguas(invAb) (SEQ ID NO:336)之經修飾之核苷酸序列所組成；

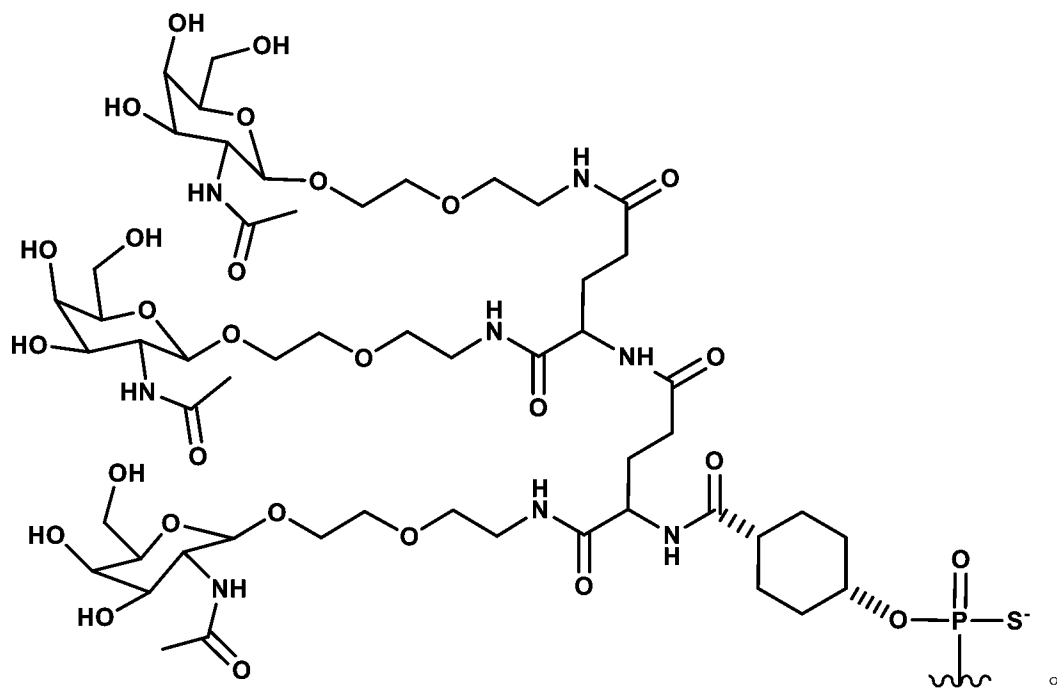
其中a表示2'-O-甲基腺苷，c表示2'-O-甲基胞嘧啶核苷，g表示2'-O-甲基鳥苷，u表示2'-O-甲基尿苷，Af表示2'-氟腺苷，Cf表示2'-氟胞嘧啶核苷，Gf表示2'-氟鳥苷，Uf表示2'-氟尿苷，a_2N表示2'-O-甲基-2-胺基腺苷，s表示硫代磷酸酯鍵，(invAb)表示反向無鹼基去氧核糖殘基，且(NAG37)s具有以下之化學結構：



【請求項18】

如請求項8之RNAi藥劑，其中該反義股由(5'→3')usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2)之經修飾之核苷酸序列所組成，且其中該有義股由(5'→3')(NAG37)s(invAb)sgcUfcAfaCfaUfAfUfuugaucaguas(invAb) (SEQ ID NO:326)之經修飾之核苷酸序列所組成；

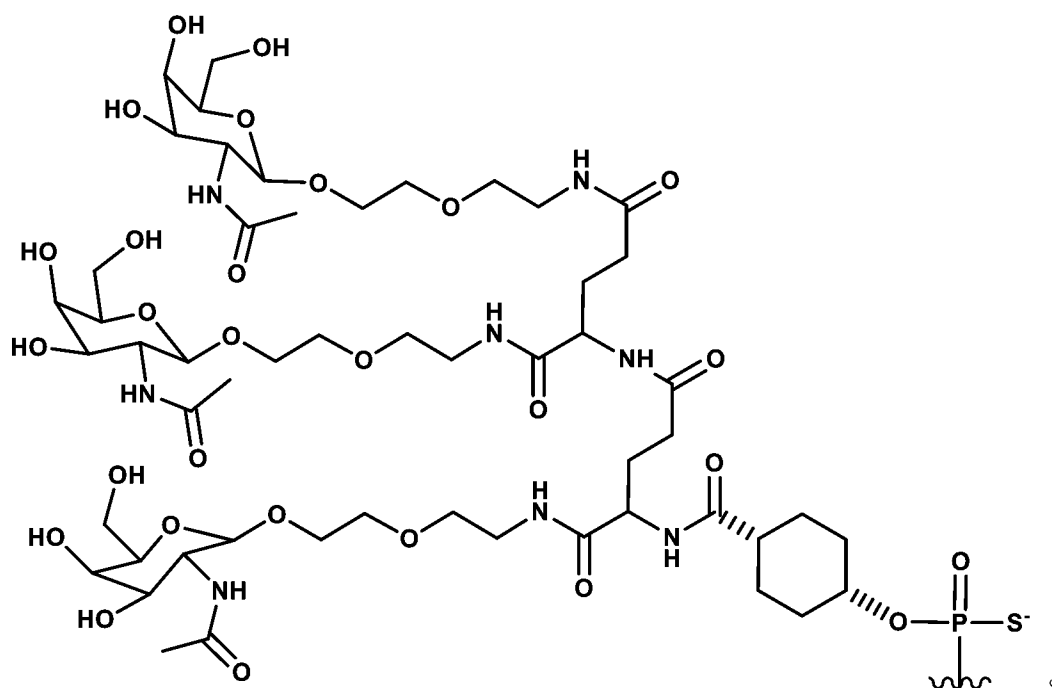
其中a表示2'-O-甲基腺苷，c表示2'-O-甲基胞嘧啶核苷，g表示2'-O-甲基鳥苷，u表示2'-O-甲基尿苷，Af表示2'-氟腺苷，Cf表示2'-氟胞嘧啶核苷，Gf表示2'-氟鳥苷，Uf表示2'-氟尿苷，s表示硫代磷酸酯鍵，(invAb)表示反向無鹼基去氧核糖殘基，且(NAG37)s具有以下之化學結構：



【請求項19】

如請求項8之RNAi藥劑，其中該反義股由(5'→3')usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu (SEQ ID NO:5)之經修飾之核苷酸序列所組成，且其中該有義股由(5'→3')(NAG37)s(invAb)sacucaacaUfAfUfuugaucaguas(invAb) (SEQ ID NO:299)之經修飾之核苷酸序列所組成；

其中a表示2'-O-甲基腺苷，c表示2'-O-甲基胞嘧啶核苷，g表示2'-O-甲基鳥苷，u表示2'-O-甲基尿苷，Af表示2'-氟腺苷，Cf表示2'-氟胞嘧啶核苷，Gf表示2'-氟鳥苷，Uf表示2'-氟尿苷，s表示硫代磷酸酯鍵，(invAb)表示反向無鹼基去氧核糖殘基，且(NAG37)s具有以下之化學結構：



【請求項20】

如請求項1之RNAi藥劑，其中該RNAi藥劑為鹽類。

【請求項21】

如請求項20之RNAi藥劑，其中該RNAi藥劑為鈉鹽。

【請求項22】

一種組合物，其包含如請求項1至21中任一項之RNAi藥劑，其中該組合物包含醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項23】

如請求項22之組合物，其進一步包含一或多種額外治療劑。

【請求項24】

一種如請求項1至21之RNAi藥劑或如請求項22或23之組合物的用途，其係用於製備用於抑制ANGPTL3基因表現的藥劑。

【請求項25】

如請求項24之用途，其中該藥劑係用於治療心血管代謝疾病。

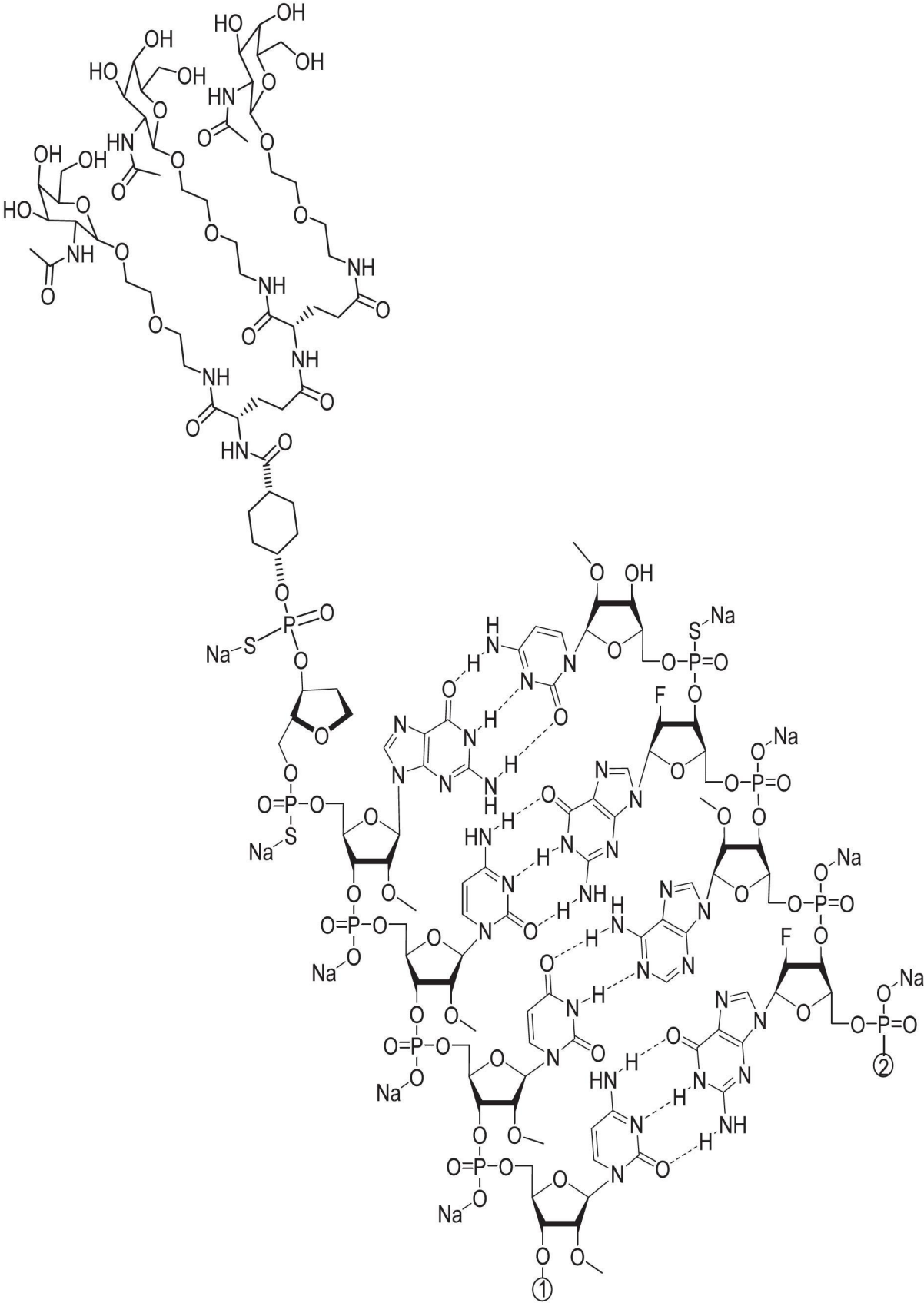
【請求項26】

如請求項25之用途，其中該心血管代謝疾病為高三酸甘油血症、肥胖、高脂血症、異常脂質及/或膽固醇代謝、動脈粥樣硬化、第II型糖尿病、心血管疾病、冠狀動脈疾病、非酒精性脂肪變性肝炎、非酒精性脂肪肝病、同型接合及/或異型接合家族性高膽固醇血症或斯他汀抗性高膽固醇血症(statin resistant hypercholesterolemia)。

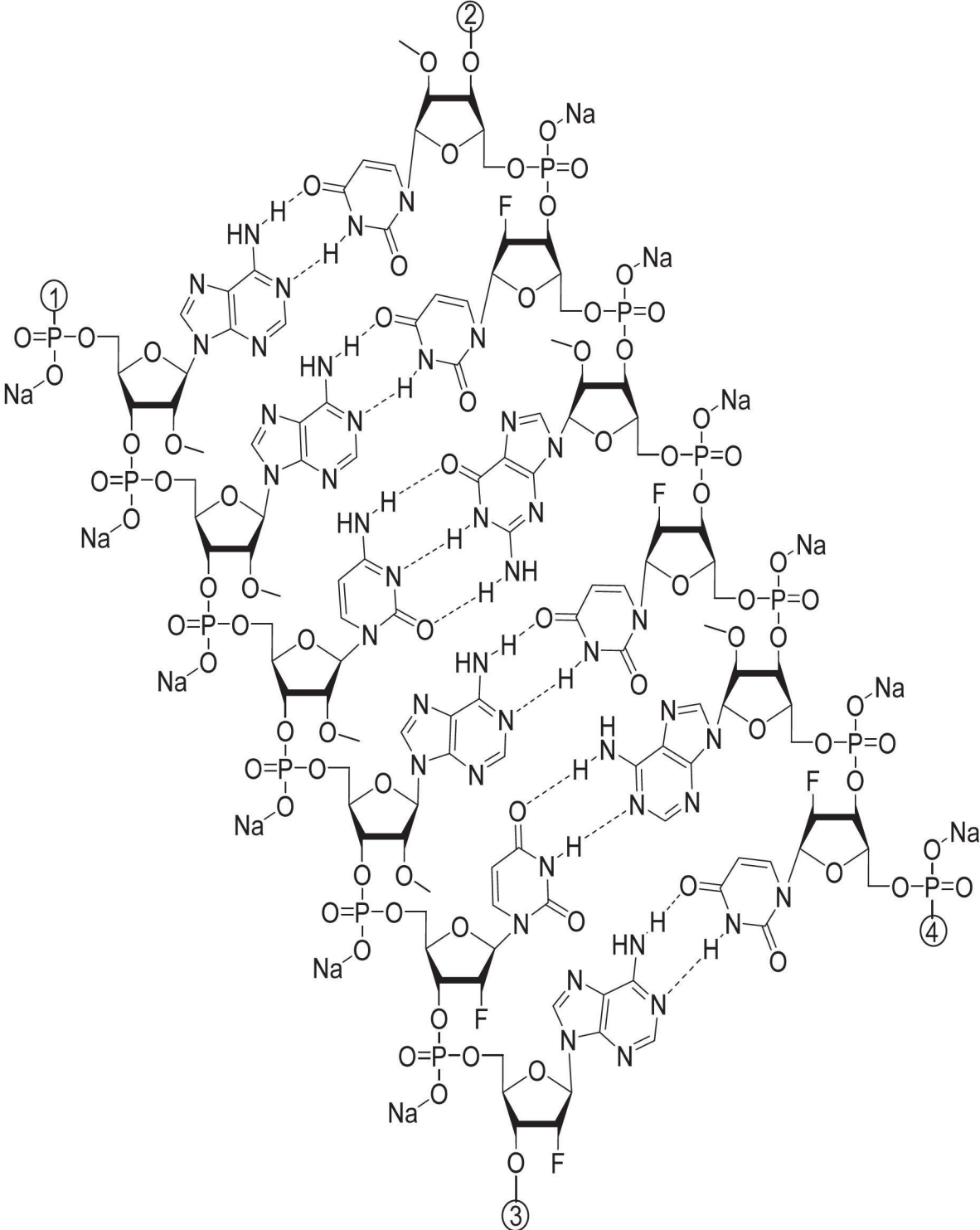
【請求項27】

如請求項24至26中任一項之用途，其中該RNAi藥劑係以每公斤人類個體體重約0.05 mg至約5.0 mg之劑量投與。

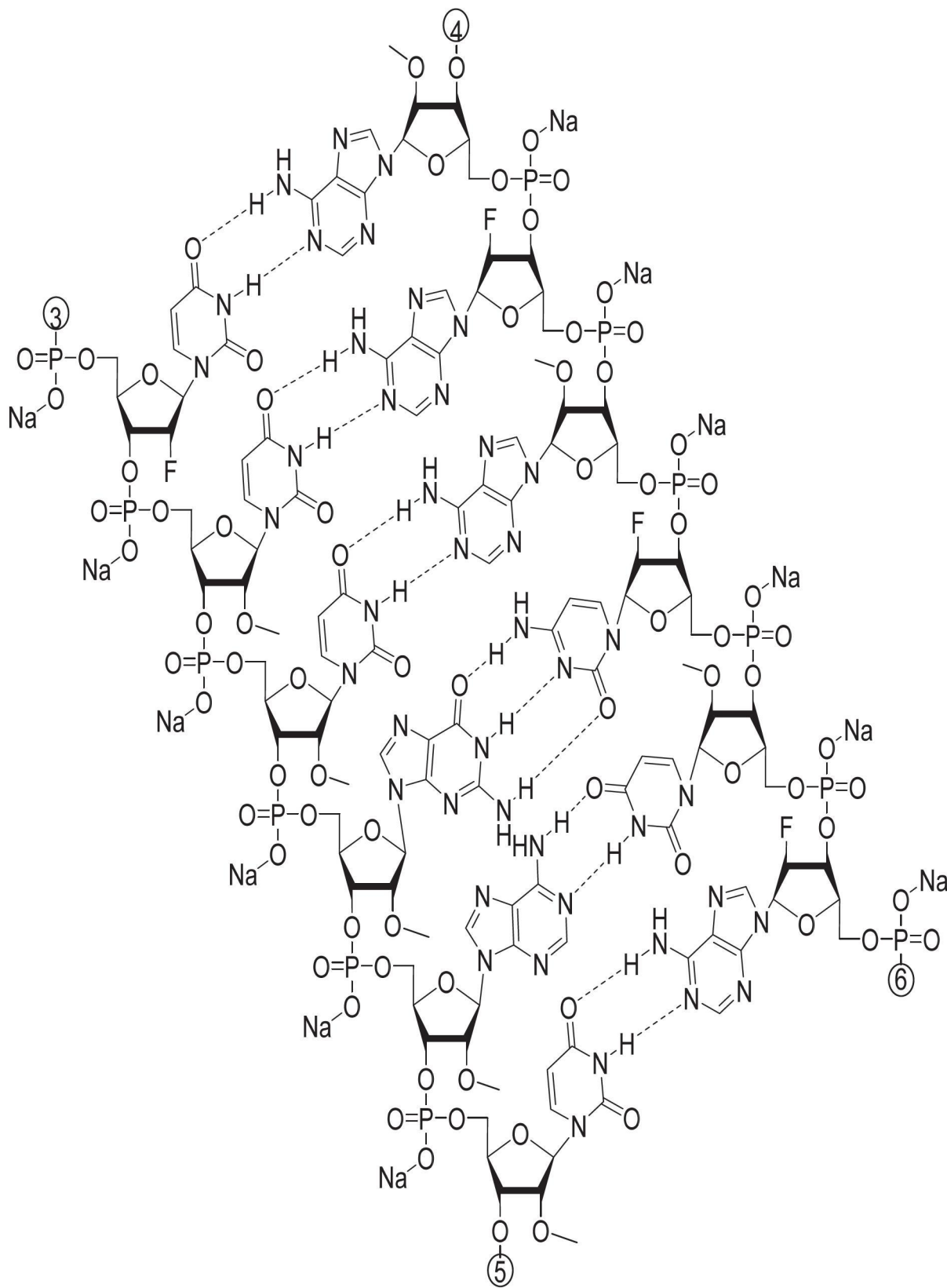
【發明圖式】



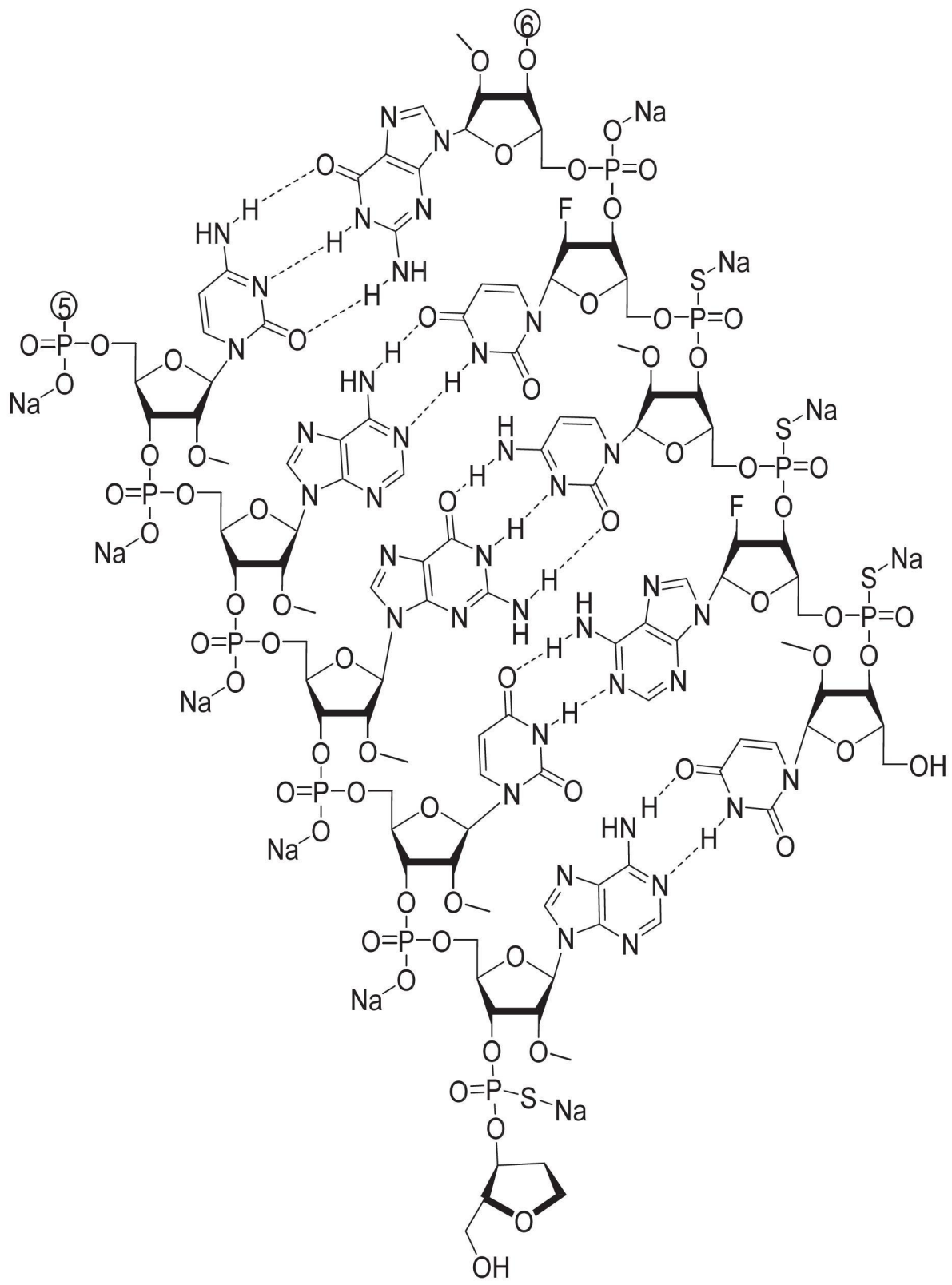
【圖1A】



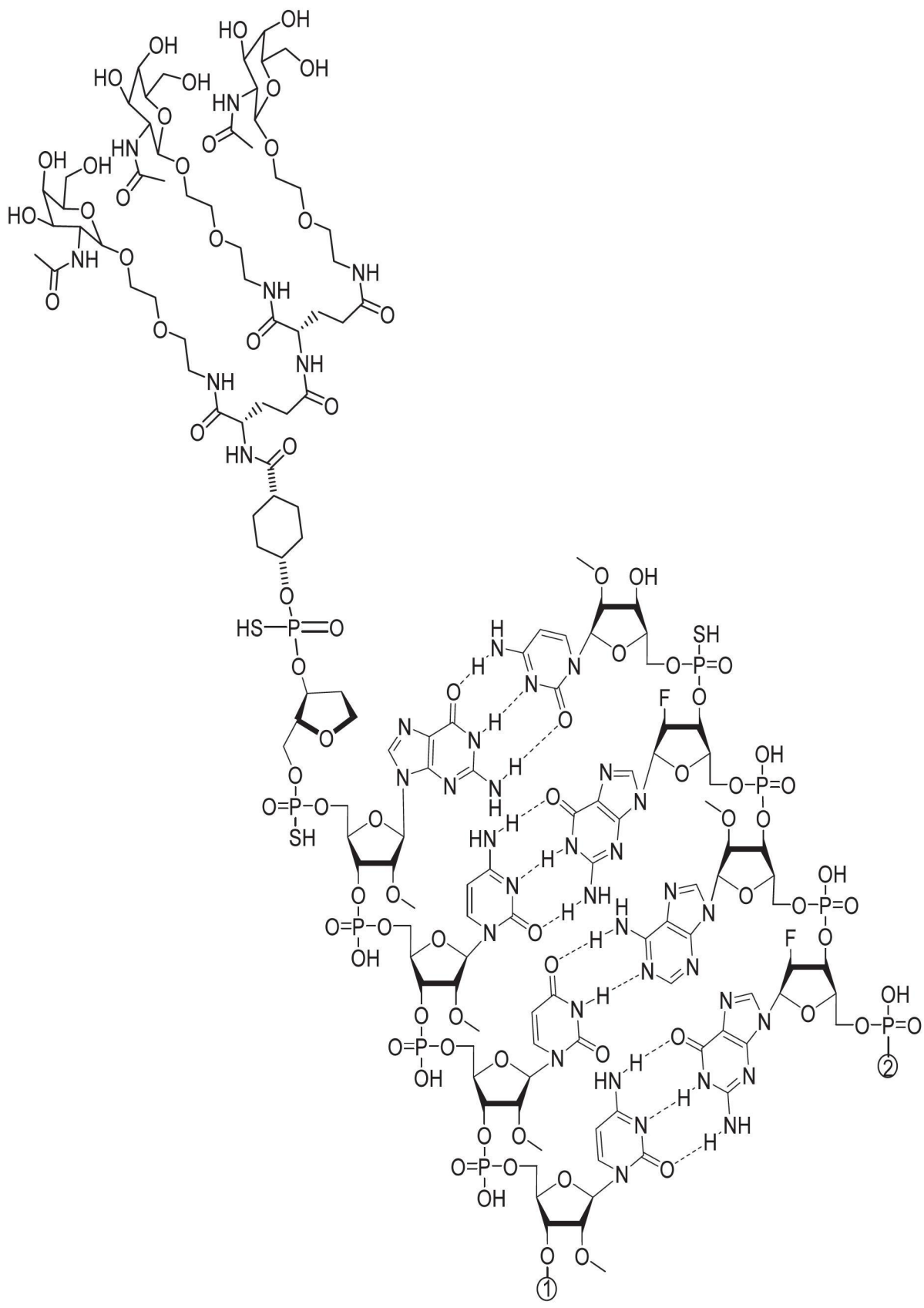
【圖1B】



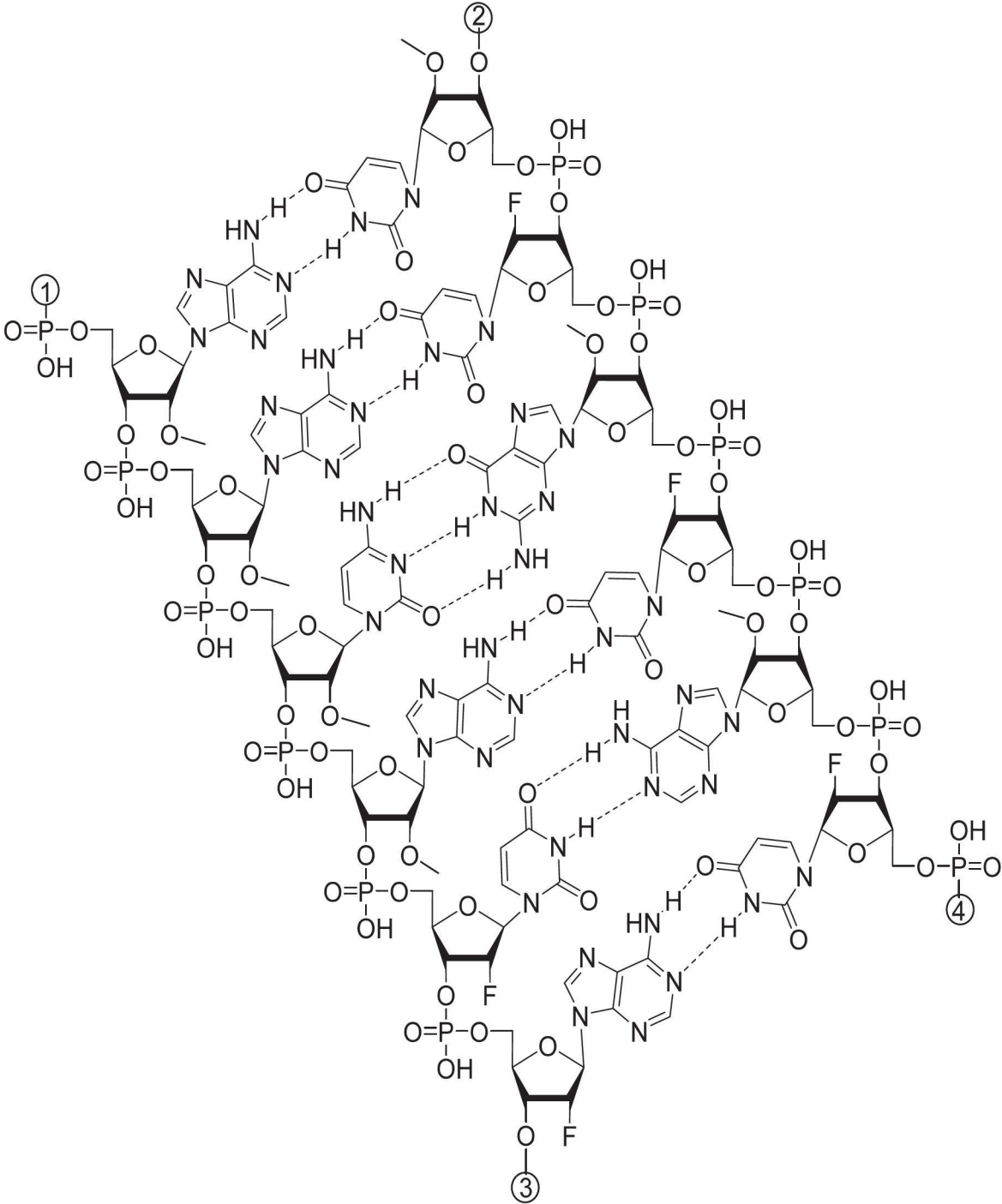
【圖1C】



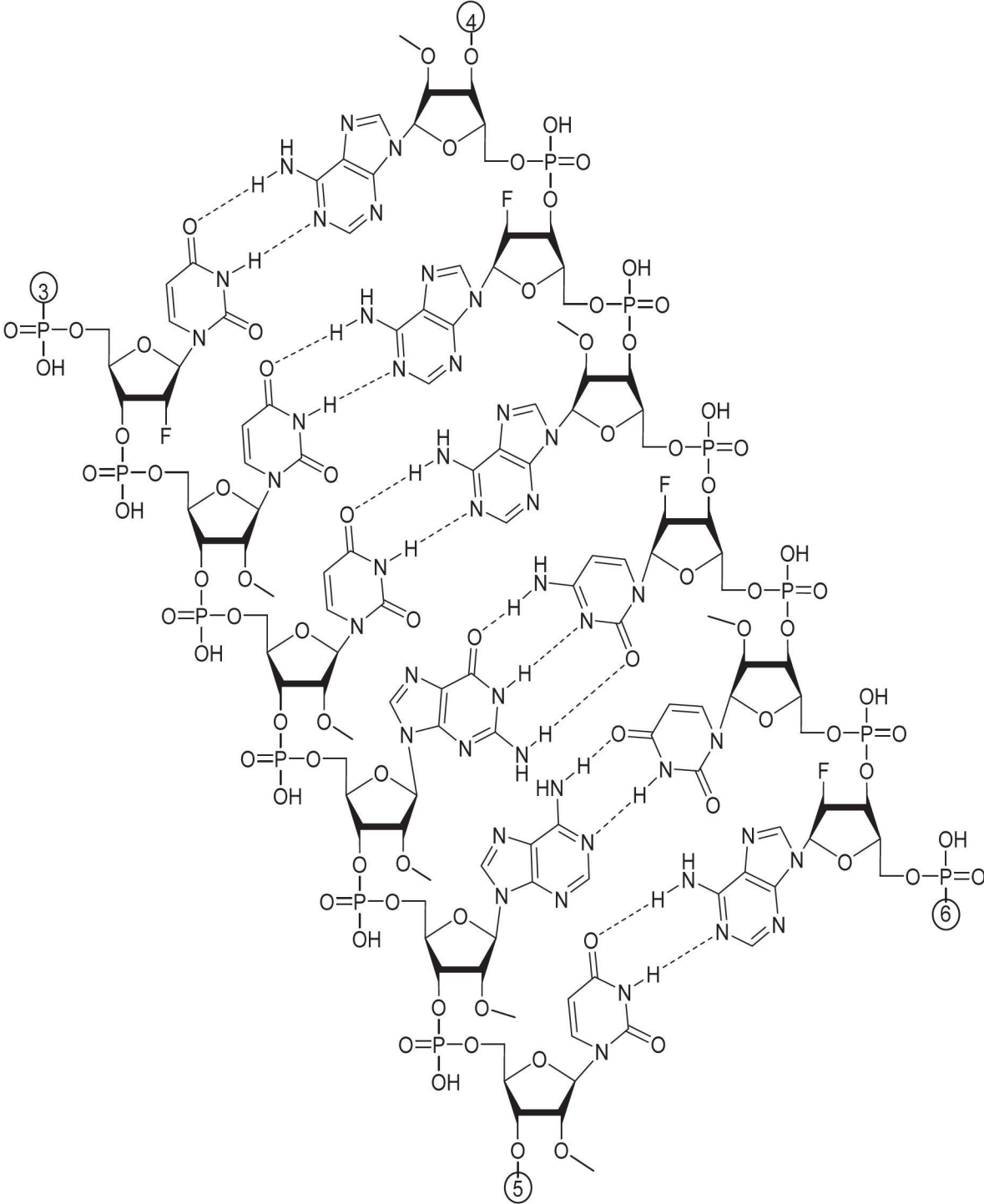
【圖1D】



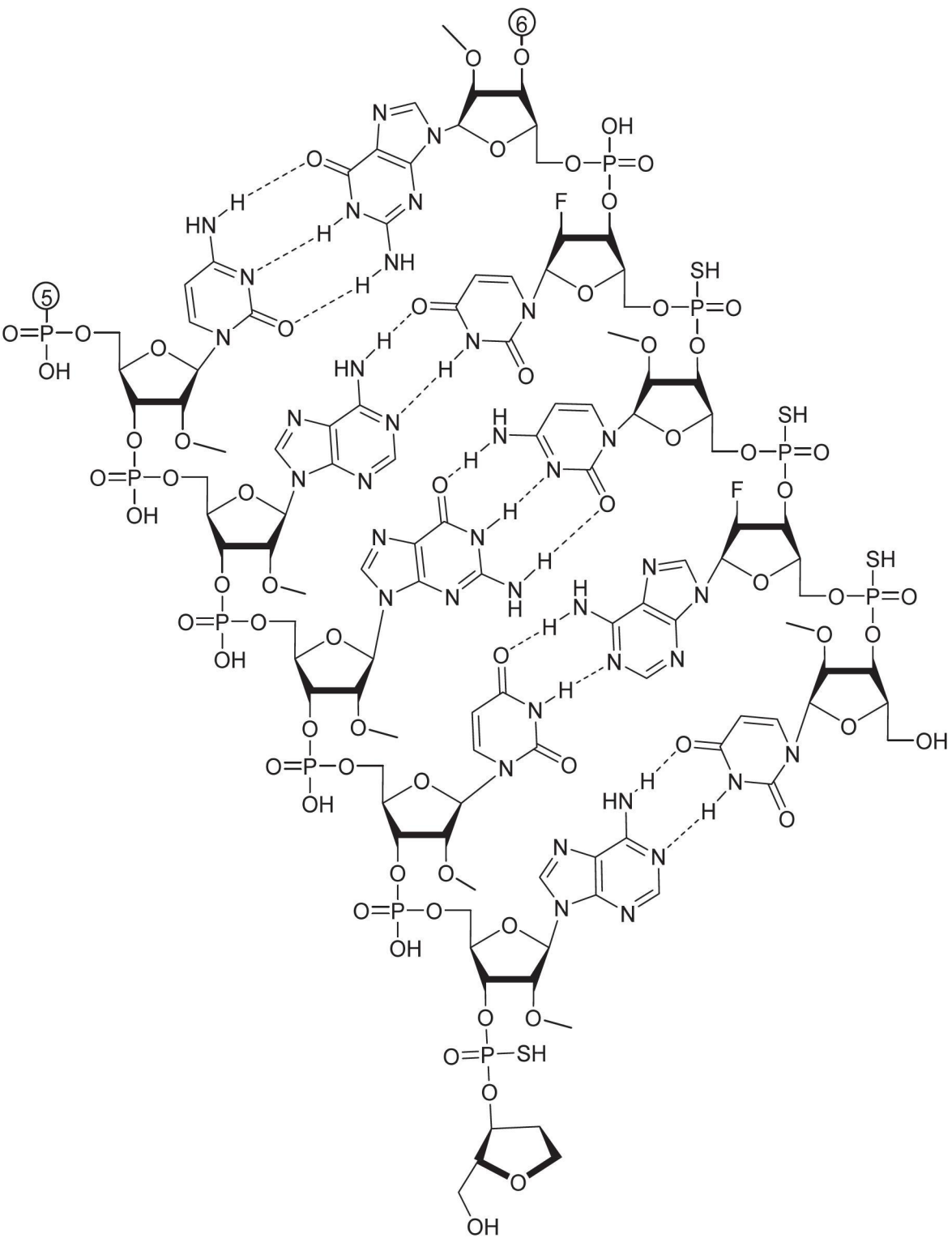
【圖2A】



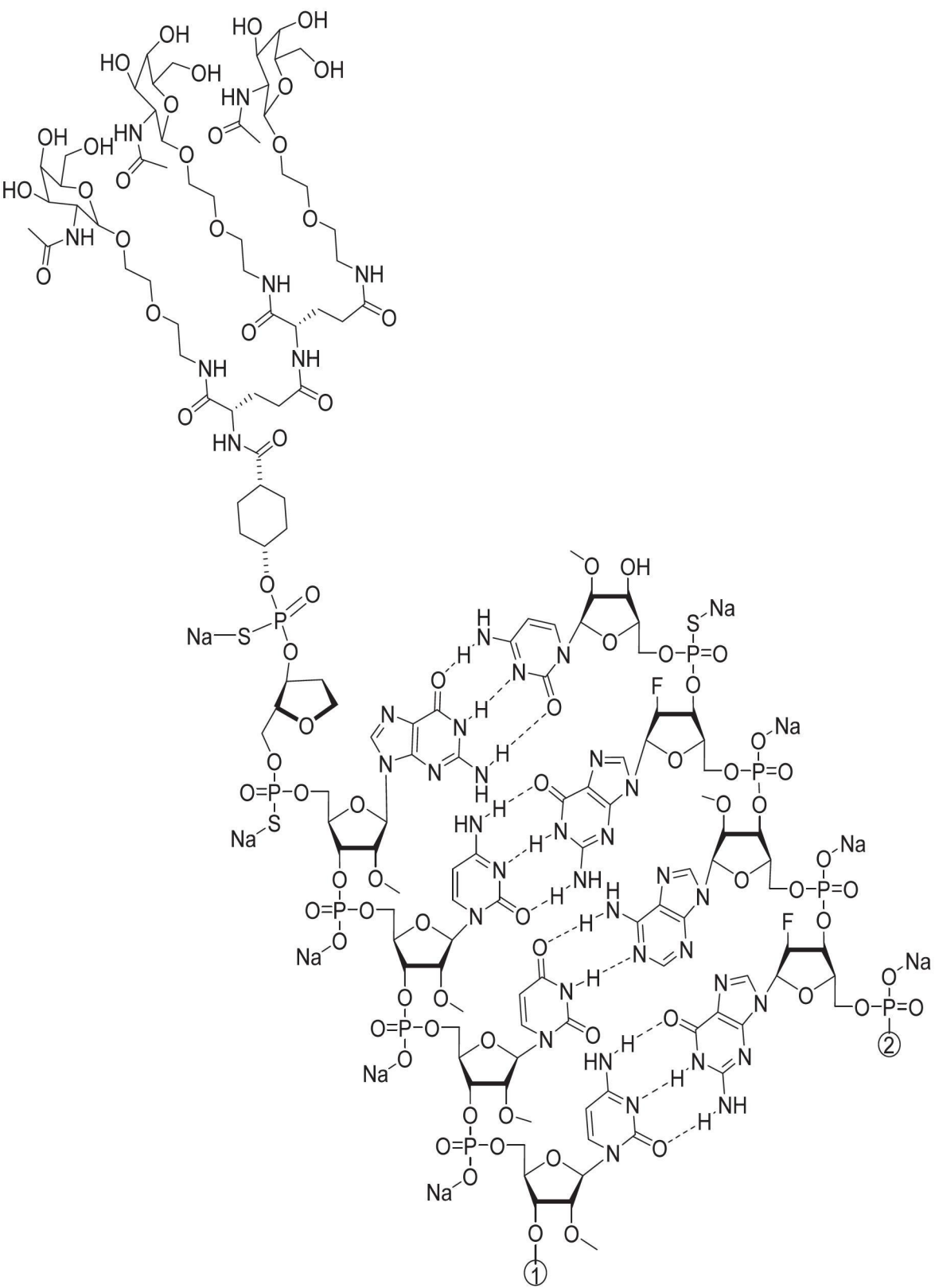
【圖2B】



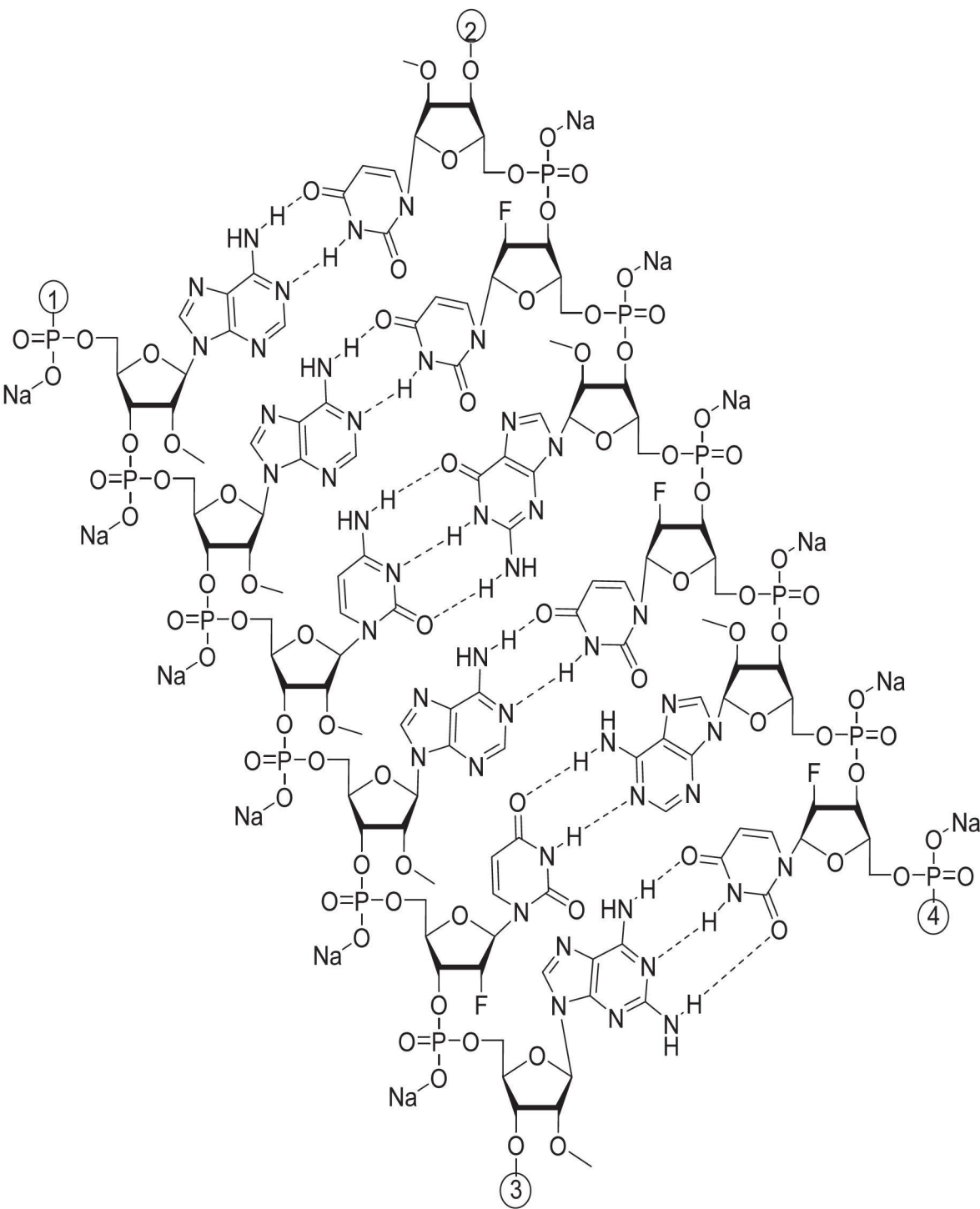
【圖2C】



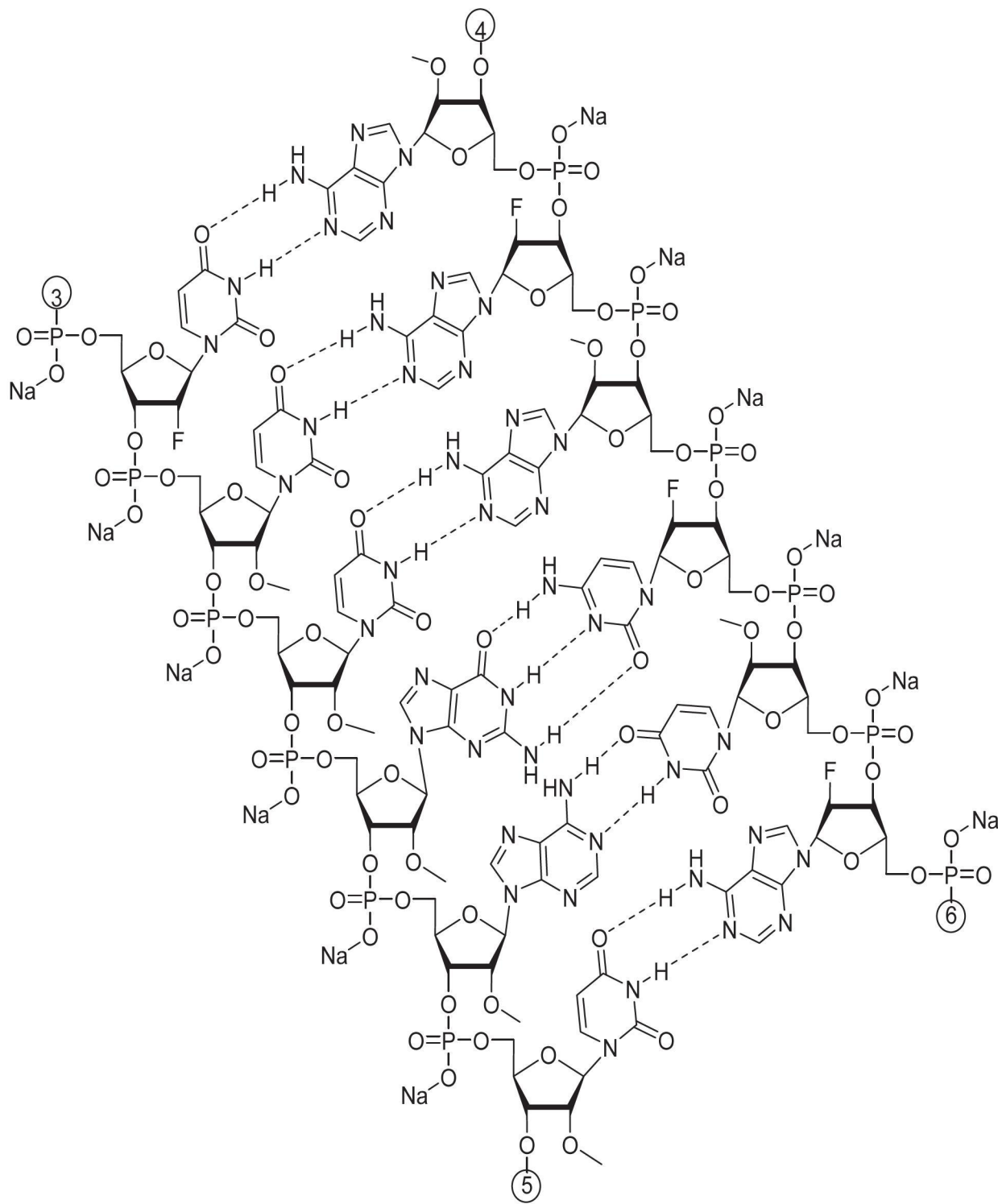
【圖2D】



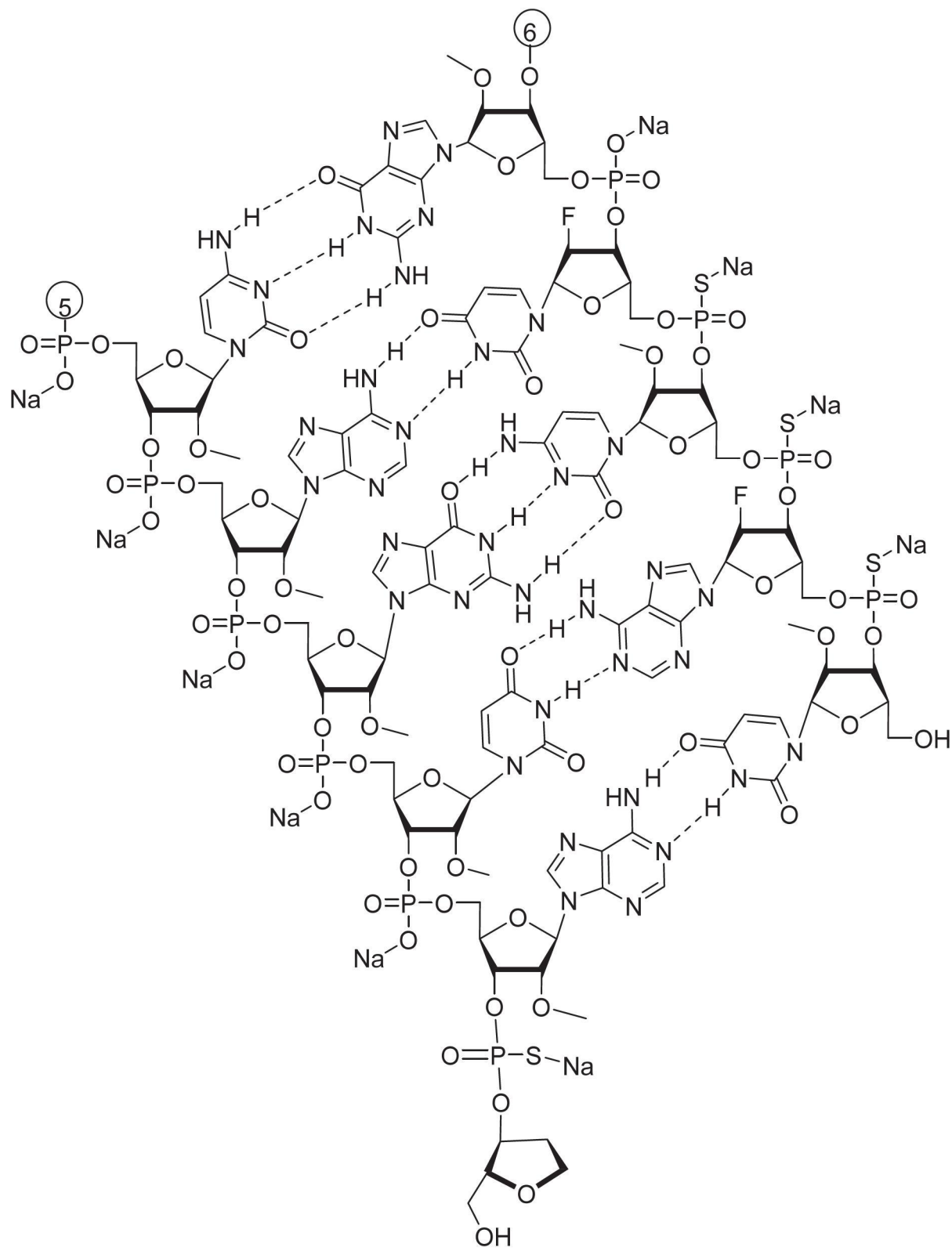
【圖3A】



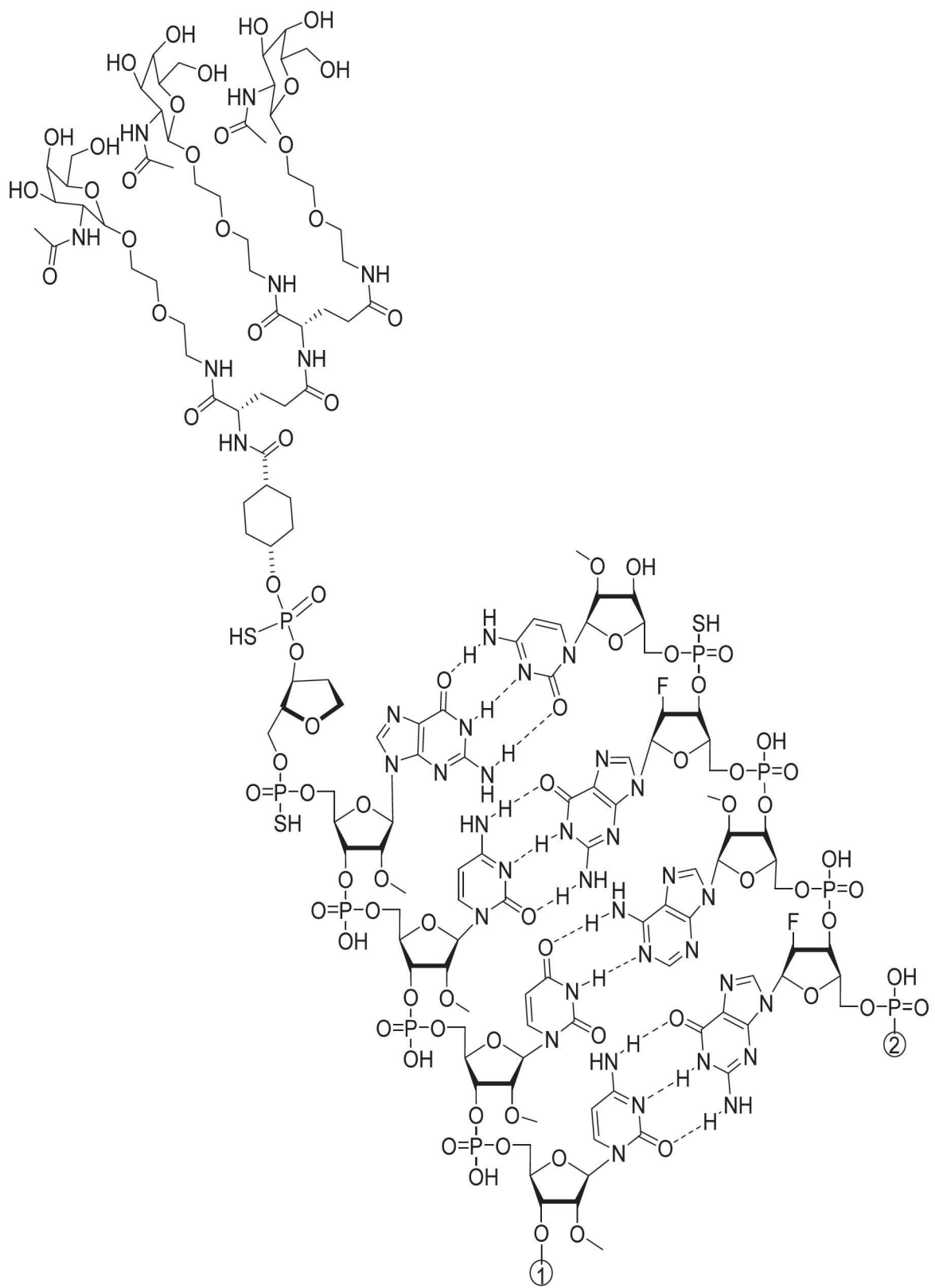
【圖3B】



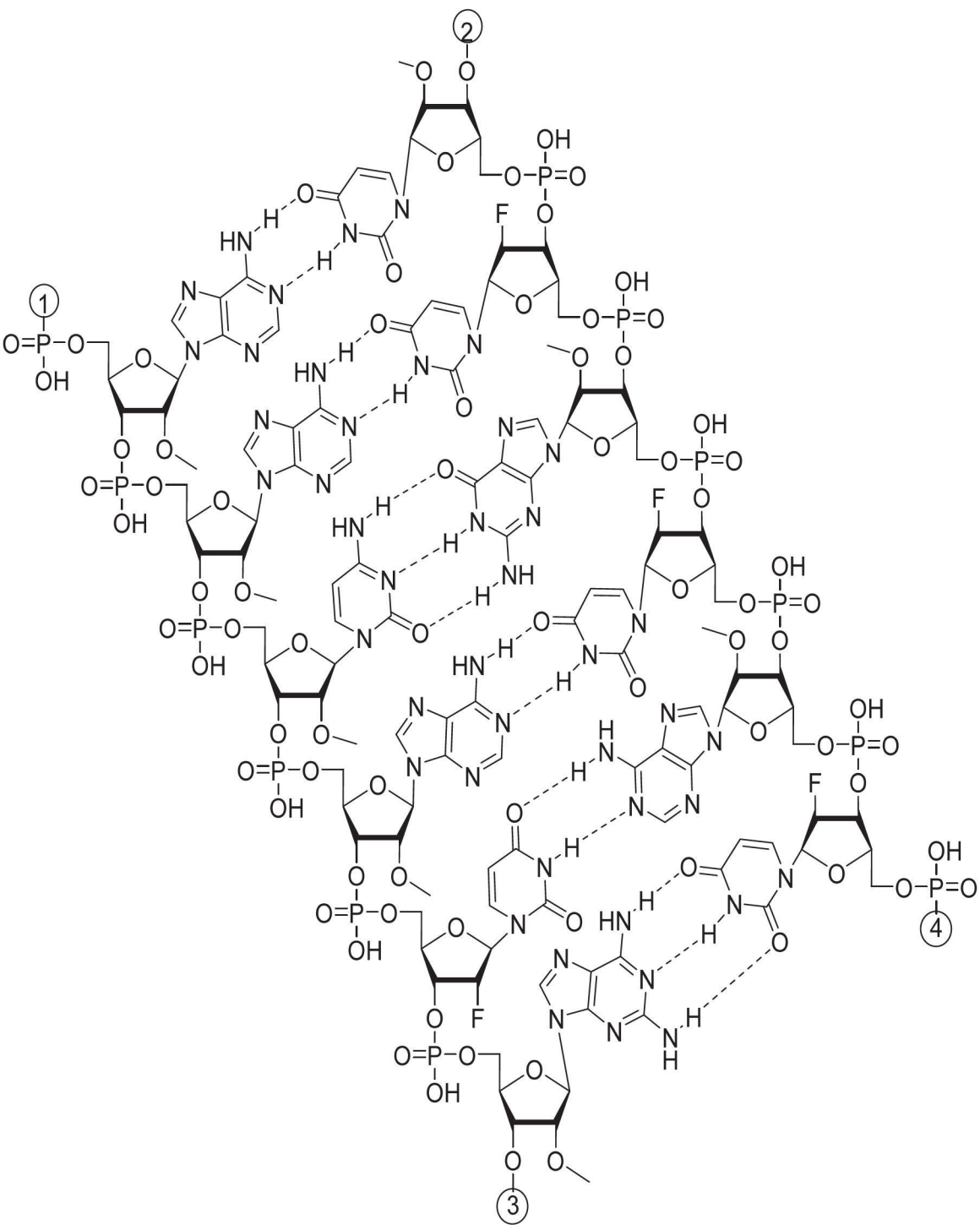
【圖3C】



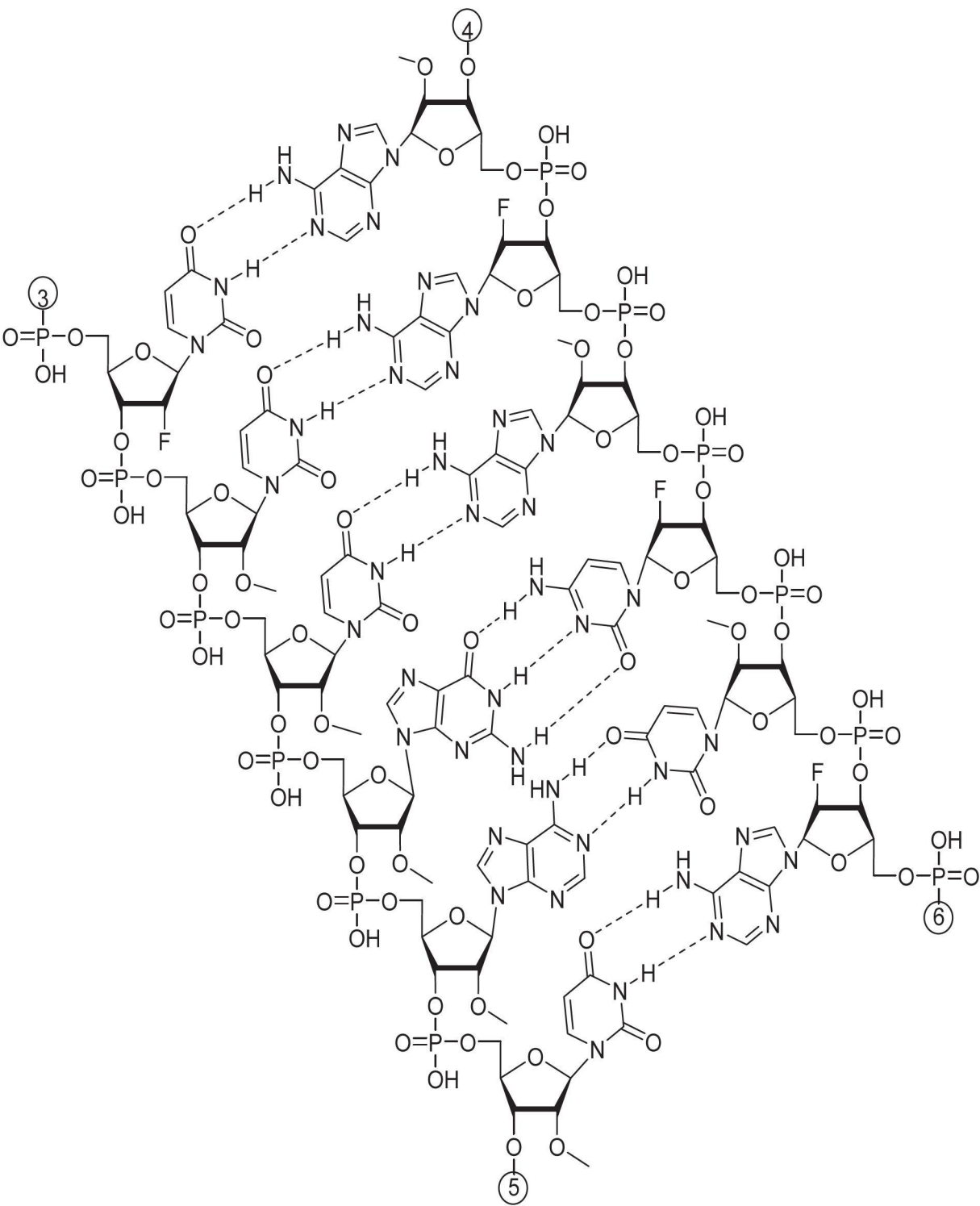
【圖3D】



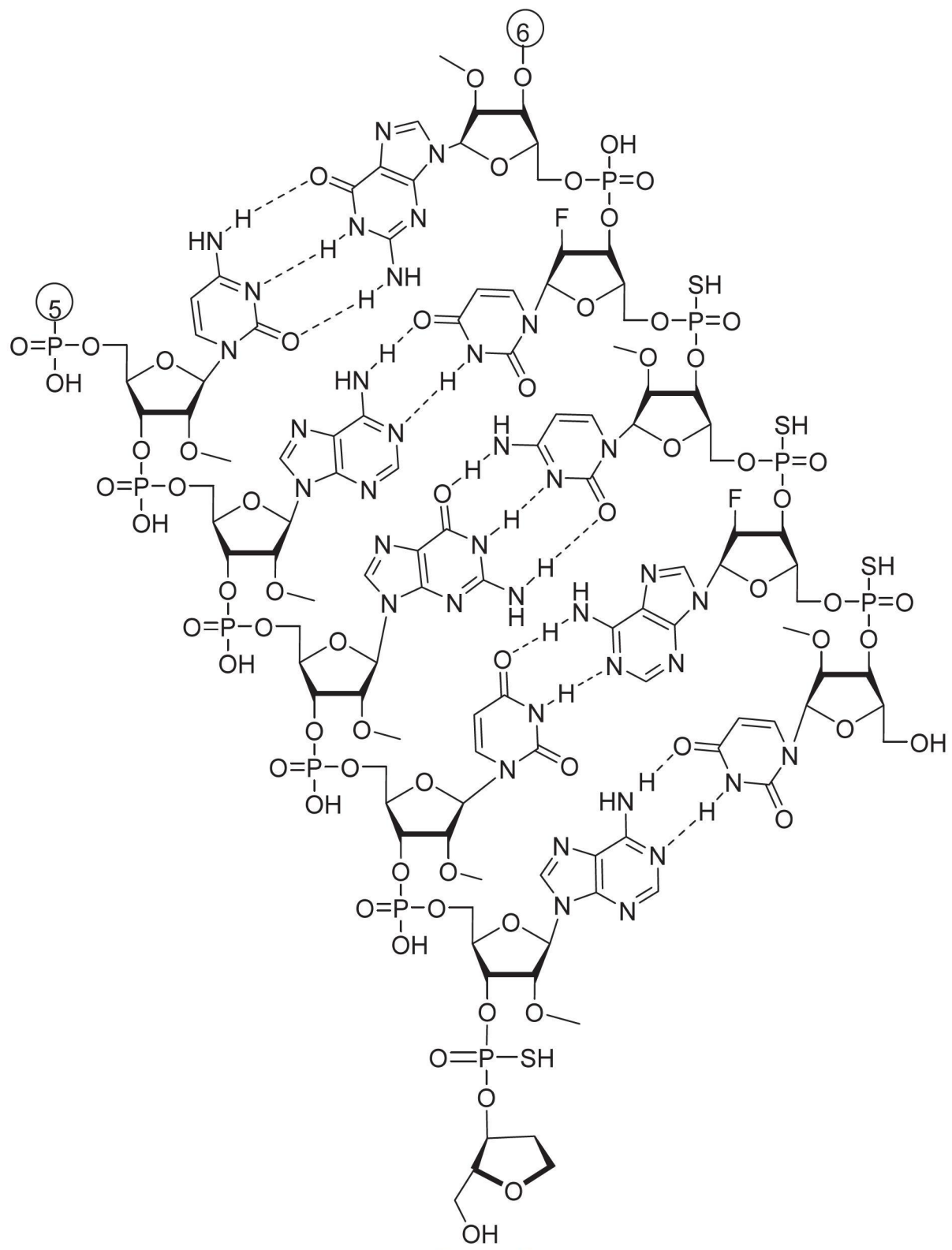
【圖4A】



【圖4B】



【圖4C】



【圖4D】

AD05488

NAG37	s	invAb	s	g	p	c	p	u	p	c	p	a	p	a	p	c	p	a	p	Uf	p	Af	p	Uf	p	a	p	g	p	a	p	c	p	a	p	g	p	u	p	a	s	invAb
				c	s	Gf	p	a	p	Uf	p	g	p	Uf	p	a	p	Uf	p	Cf	p	u	p	Af	p	g	p	Uf	s	c	s	Af	s	u								

有義股 (5' → 3') (AM07234-SS)

反義股 (3' ← 5') (AM07235-AS)

AD05775

有義股 (5' → 3') (AM07608-SS)

NAG37	s	invAb	s	g	p	c	p	u	p	c	p	a	p	c	p	a	p	Uf	p	a	2N	p	Uf	p	u	p	g	p	a	p	u	p	c	p	a	p	g	p	u	p	a	s	invAb
				c	s	Gf	p	a	p	Gf	p	u	p	Uf	p	g	p	Uf	p	a	p	Uf	p	a	p	Af	p	p	Cf	p	u	p	Af	p	g	p	Uf	s	c	s	Af	s	u

反義股 (3' ← 5') (AM07235-AS)

【圖5B】

[illegible]

有義股 (5' → 3') (AM07000-SS)

AD05307

NAG37	s	invAb	s	g	p	c	p	c	p	c	p	a	p	u	p	g	p	g	p	Af	p	Cf	p	Af	p	u	p	a	p	a	p	u	p	a	p	c	p	a	p	a	s	invAb
				c	s	g	p	g	p	Gf	p	u	p	Af	p	c	p	Cf	p	u	p	Af	p	u	p	Gf	p	u	p	Uf	p	a	p	Gf	s	u	s	Uf	s	u		

反義股 (3' ← 5') (AM07001-AS)

【圖5G】

有義股 (5' → 3') (AM07158-SS)

AD05418

NAG37	s	invAb	s	a	p	c	p	c	p	c	p	c	p	a	p	u	p	g	p	g	p	Af	p	Cf	p	Af	p	u	p	a	p	a	p	u	p	c	p	a	p	a	s	invAb
				u	s	Gf	p	g	p	Gf	p	u	p	Af	p	c	p	Cf	p	u	p	Gf	p	u	p	Af	p	u	p	Uf	p	a	p	Gf	s	u	s	Uf	s	u		

反義股 (3' ← 5') (AM07159-AS)

【圖5H】

有義股 (5' → 3') (AM07002-SS)

AD05577

NAG37	s	invAb	s	u	p	c	p	c	p	a	p	u	p	g	p	g	p	a	p	Cf	p	Af	p	Uf	p	u	p	a	p	a	p	u	p	c	p	a	p	a	s	invAb
				a	s	Gf	p	g	p	Uf	p	a	p	Cf	p	Uf	p	g	p	Uf	p	g	p	a	p	a	p	u	p	a	p	g	p	u	s	Gf	s	u		

反義股 (3' ← 5') (AM07350-AS)

【圖5I】

有義股 (5' → 3') (AM07002-SS)

AD05308

NAG37	s	invAb	s	u	p	c	p	c	p	a	p	a	p	g	p	a	p	Cf	p	Af	p	Uf	p	a	p	a	p	u	p	u	p	c	p	a	p	a	s	invAb		
				a	s	Gf	p	g	p	Uf	p	a	p	Cf	p	c	p	Uf	p	g	p	Uf	p	a	p	Af	p	g	p	Uf	p	a	p	a	p	u	s	Gf	s	u

反義股 (3' ← 5') (AM07003-AS)

【圖5J】

有義股 (5' → 3') (AM07680-SS)

AD05840

NAG37	s	invAb	s	g	p	g	p	u	p	u	p	g	p	c	p	u	p	a	p	Uf	p	Gf	p	Uf	p	a	p	g	p	a	p	c	p	g	p	u	s	invAb
				c	s	Cf	p	a	p	Af	p	c	p	Gf	p	a	p	Uf	p	a	p	Cf	p	a	p	u	p	c	p	Uf	s	a	Cf	s	a			

反義股 (3' ← 5') (AM07681-AS)

【圖5K】