(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7585214号
(P7585214)

(45)発行日　令和6年11月18日(2024.11.18)

(24)登録日　令和6年11月8日(2024.11.8)

(51)国際特許分類		FI		
A61K 31/7125(2006.01)		A61K	31/7125	
A61P 31/20 (2006.01)		A61P	31/20	
A61P 1/16 (2006.01)		A61P	1/16	
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	105
A61K 48/00 (2006.01)		A61P	43/00	121

請求項の数　17　（全212頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-546213(P2021-546213)
(86)(22)出願日　令和2年2月7日(2020.2.7)
(65)公表番号　特表2022-521155(P2022-521155A)
(43)公表日　令和4年4月6日(2022.4.6)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/017264
(87)国際公開番号　WO2020/163747
(87)国際公開日　令和2年8月13日(2020.8.13)
審査請求日　令和5年1月31日(2023.1.31)
(31)優先権主張番号　62/802,614
(32)優先日　平成31年2月7日(2019.2.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/853,659
(32)優先日　令和1年5月28日(2019.5.28)
最終頁に続く

(73)特許権者　512219840
アローヘッド ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９１１０５， パサデナ， イースト コロラド ブールバード １７７， スイート ７００

(73)特許権者　524010217
グラクソスミスクライン、インテレクチュアル、プロパティー、（ナンバー３）、リミテッド
ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ Ｉｎｔｅｌｌｅｃｔｕａｌ Ｐｒｏｐｅｒｔｙ （Ｎｏ．３） Ｌｉｍｉｔｅｄ
イギリス国スティーブニッジ、ガネルズ、ウッド、ロード、ジーエスケー、メデ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　Ｂ型肝炎ウイルス感染のためのＲＮＡｉ薬

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

ヒト対象におけるＢ型肝炎ウイルスによって引き起こされる感染の治療に使用するための医薬組成物であって、前記使用は、前記医薬組成物を前記ヒト対象に投与することを含み、前記医薬組成物は、

（ａ）構造（ＮＡＧ３７）ｓ－（ｉｎｖＡｂ）ｓｇｕｇｇａｃｕｕＣｆＵｆＣｆｕｃａａｕｕｕｕｃｕｓ（ｉｎｖＡｂ）（配列番号２５２）を有するセンス鎖と、構造ａｓＧｆｓａｓＡｆａＡｆｕＵｆｇＡｆｇＡｆｇＡｆａＧｆｕＣｆｃａｓｃ（配列番号１２６）を有するアンチセンス鎖を含む第１のＲＮＡｉ薬と、

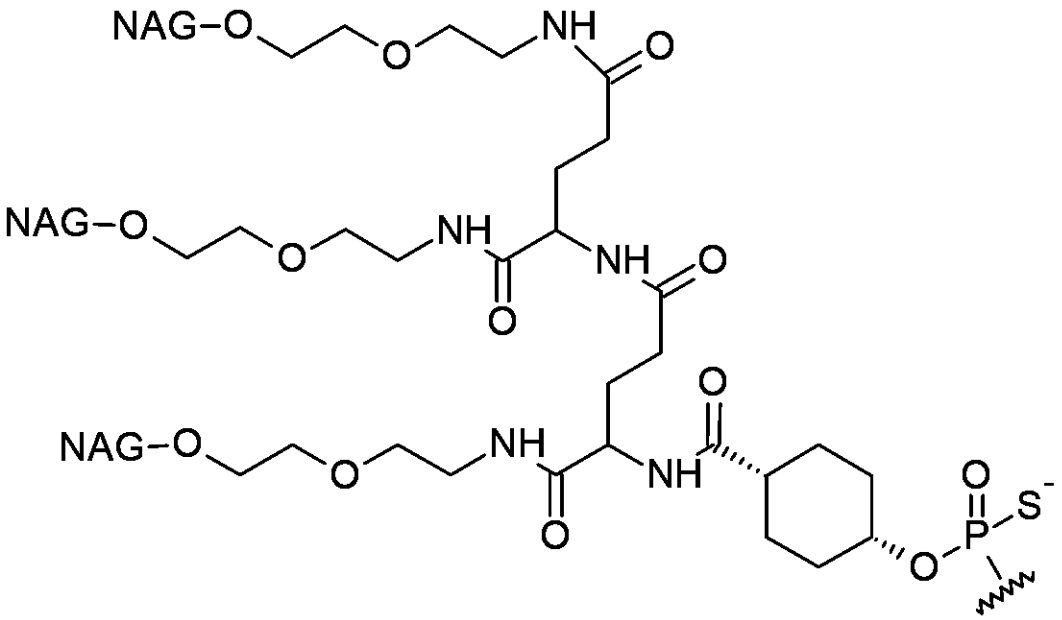
（ｂ）構造（ＮＡＧ３７）ｓ－（ｉｎｖＡｂ）ｓｃｇｃｕｇｕａｇＧｆＣｆＡｆｕａａａｕｕｇｇｕａｓ（ｉｎｖＡｂ）（配列番号２６２）を有するセンス鎖と、構造ｕｓＡｆｓｃｓＣｆａＡｆｕＵｆｕＡｆｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇｃｓｇ（配列番号１４０）を有するアンチセンス鎖を含む第２のＲＮＡｉ薬と、

を含み、

前記第１及び第２のＲＮＡｉ薬は、約２８日の間隔で約２５～２００ｍｇの組み合わせ量で投与され、

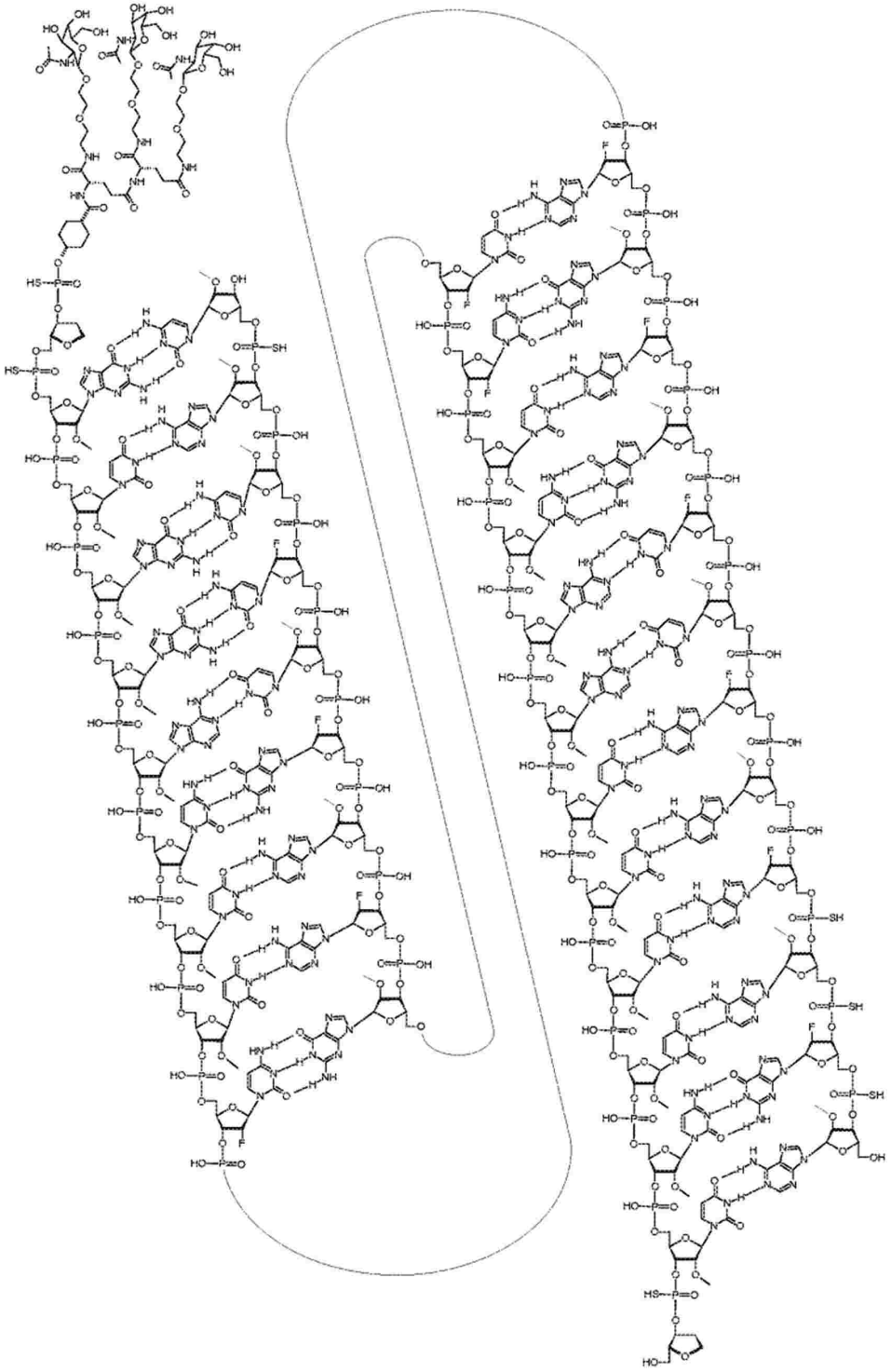
ここで、（ＮＡＧ３７）ｓは、以下の構造

【化１】



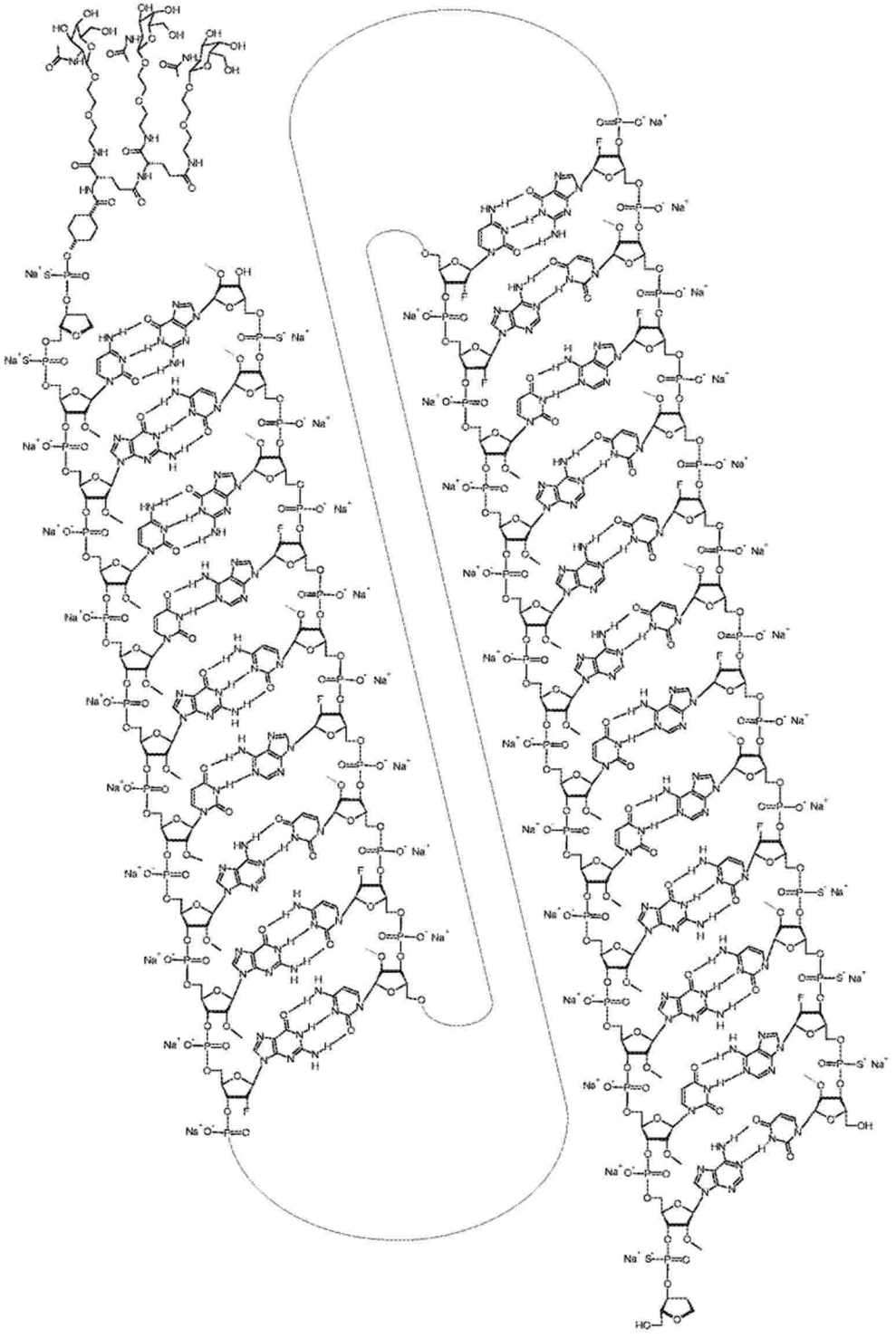
を有し、
ＮＡＧは、Ｎ－アセチル－ガラクトサミンであり、
ａ、ｇ、ｃ及びｕは２’－Ｏ－メチル修飾ヌクレオチドであり、
Ａｆ、Ｃｆ、Ｇｆ、及びＵｆは２’－フルオロ修飾ヌクレオチドであり、
ｓはホスホロチオエートヌクレオシド間連結であり、
（ｉｎｖＡｂ）は、逆向き（３’－３’連結）塩基脱落デオキシリボヌクレオチドである、
医薬組成物。
【請求項２】
前記第１のＲＮＡｉ薬及び前記第２のＲＮＡｉ薬がそれぞれ塩形態である、請求項１にに記載の使用のため医薬組成物。
【請求項３】
前記第１のＲＮＡｉ薬及び前記第２のＲＮＡｉ薬がそれぞれナトリウム塩形態であり、
前記第１のＲＮＡｉ薬が以下の構造：

【化２】



を有し、
前記第２のＲＮＡｉ薬が以下の構造：

【化３】



を有する、請求項２に記載の使用のため医薬組成物。

【請求項４】

前記第１のＲＮＡｉ薬と前記第２のＲＮＡｉ薬の比が、約２：１である、請求項１～３のいずれか一項に記載の使用のため医薬組成物。

【請求項５】

前記第１のＲＮＡｉ薬が約３５ｍｇの量で投与され、前記第２のＲＮＡｉ薬が約５０ｍｇの組み合わせ用量に対して約１７ｍｇの量で投与される、請求項１～３のいずれか一項に記載の使用のため医薬組成物。

【請求項６】

前記第１のＲＮＡｉ薬が約１３３ｍｇの量で投与され、前記第２のＲＮＡｉ薬が約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約６７ｍｇの量で投与される、請求項１～３のいずれか一項に記載の使用のため医薬組成物。

【請求項７】

前記第１及び第２のＲＮＡｉ薬が２８日の間隔で投与される、請求項１～６のいずれか一項に記載の使用のため医薬組成物。

【請求項８】

前記第１及び第２のＲＮＡｉ薬が少なくとも約１８週の期間にわたって投与される、請求項１～７のいずれか一項に記載の使用のため医薬組成物。

【請求項９】

前記第１及び第２のＲＮＡｉ薬が少なくとも約６か月の期間にわたって投与される、請求項１～８のいずれか一項に記載の使用のため医薬組成物。

【請求項１０】

前記医薬組成物が、皮下注射経由で投与される、請求項１～９のいずれか一項に記載の使用のため医薬組成物。

【請求項１１】

滅菌注射溶液である、請求項１０に記載の医薬組成物。

【請求項１２】

滅菌注射溶液の調製のための滅菌粉末である、請求項１０に記載の組成物。

【請求項１３】

予め充填されたシリンジ又はバイアルにパッケージ化されている、請求項１１又は請求項１２に記載の組成物。

【請求項１４】

前記使用が、前記対象に第２の活性薬剤を投与することを更に含む、請求項１～１３のいずれか一項に記載の使用のため医薬組成物。

【請求項１５】

前記第２の活性薬剤が、ヌクレオシド類似体であり、任意選択により、前記ヌクレオシド類似体が、エンテカビル又はテノホビルである、請求項１４に記載の医薬組成物。

【請求項１６】

前記ヒト対象におけるＨＢｓＡｇ、ＨＢｅＡｇ、又は血清ＨＢＶ　ＤＮＡのレベルが、前記組成物の投与後に少なくとも４０％低減される、請求項１～１５のいずれか一項に記載の使用のため医薬組成物。

【請求項１７】

前記ＨＢＶ感染が、慢性ＨＢＶ感染である、請求項１～１６のいずれか一項に記載の使用のため医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

（関連出願の相互参照）

本願は、２０１９年２月７日に出願された米国仮特許出願第６２／８０２，６１４号、２０１９年５月２８日に出願された米国仮特許出願第６２／８５３，６５９号、及び２０１９年１１月７日に出願された米国仮特許出願第６２／９３２，３１５号に対する優先権及びそれらの利益を主張するものであり、これらの出願のそれぞれの開示内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０００２】

（ＡＳＣＩＩテキストファイル上での配列表の提出）

ＡＳＣＩＩテキストファイル上での以下の提出の内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる：配列表のコンピュータ可読形態（ＣＲＦ）（ファイル名：１６５００２０００５４０ＳＥＱＬＩＳＴ．ＴＸＴ、記録日：２０２０年２月５日、サイズ：７８ＫＢ）。

【０００３】
（発明の分野）
本明細書で開示されるのは、Ｂ型肝炎ウイルスの遺伝子発現を阻害するためのＲＮＡ干渉（ＲＮＡｉ）薬、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含む組成物、及びその使用方法である。また、これらを必要としている対象においてＢ型肝炎ウイルスによって引き起こされる感染に関連する症状又は疾患を治療及び／又は予防する方法も開示される。
【背景技術】
【０００４】
Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）は、厳密な肝臓指向性の二本鎖ＤＮＡを含むウイルスである。ＤＮＡは遺伝物質であるが、その複製周期には、プレゲノムＲＮＡをＤＮＡにコピーする逆転写工程が含まれる。Ｂ型肝炎ウイルスは、ヘパドナウイルスの１つのメンバーとして分類され、ヘパドナウイルス科のファミリーに属する。Ｂ型肝炎ウイルスを有する成人の一次感染は、臓器炎症症状、発熱、黄疸、及び血液中の肝臓トランスアミナーゼの増加を伴う急性肝炎を引き起こす。ウイルス感染を克服することができない患者は、長年にわたって慢性疾患が進行し、肝硬変や肝臓癌に至るリスクが高まる。Ｂ型肝炎ウイルス感染した母親から新生児への周産期感染も、慢性肝炎につながる。
【０００５】
肝細胞により取り込まれると、そのヌクレオカプシドが核に移動し、ＤＮＡが放出される。ここでＤＮＡ鎖合成が完了し、隙間が補修されて、３．２ｋｂの共有結合閉環状（ｃｃｃ）スーパーコイルＤＮＡを生じる。このｃｃｃＤＮＡは、５つの主要なウイルスｍＲＮＡ（これらは長さ３．５、３．５、２．４、２．１、及び０．７ｋｂである）の転写のテンプレートとして作用する。全てのｍＲＮＡは５’末端がキャップされ、３’末端がポリアデニル化されている。５つのｍＲＮＡ全ての間には、３’末端に配列重複がある。
【０００６】
１つの３．５ｋｂのｍＲＮＡは、コアタンパク質及びポリメラーゼ生成のテンプレートとして作用する。また、同じ転写物がプレゲノム複製中間体として作用し、これによりウイルスのポリメラーゼがＤＮＡへの逆転写を開始することができる。コアタンパク質は、ヌクレオカプシド形成のために必要となる。他の３．５ｋｂのｍＲＮＡは、分泌可能なｅ抗原（ＨＢｅＡｇ）のプレコアをコードする。複製阻害剤が存在しない場合、血液中のｅ抗原の存在量は、肝臓におけるＢ型肝炎ウイルス複製と相関関係があり、疾患進行をモニターする重要な診断マーカーとなる。
【０００７】
２．４ｋｂ及び２．１ｋｂのｍＲＮＡは、ウイルスの大型、中型、及び小型の表面抗原の発現のための、オープンリーディングフレーム（「ＯＲＦ」）のプレＳ１、プレＳ２及びＳを擁している。Ｓ抗原は、感染性の、完全粒子と関連している。また、感染した患者の血液は、ゲノムＤＮＡ又はポリメラーゼを含まない、Ｓ抗原単独に由来する非感染性粒子も含む。これらの粒子の機能は完全には解明されていない。血液中の検出可能なＳ抗原の完全かつ持続的な枯渇は、Ｂ型肝炎ウイルスのクリアランスに対する信頼性のある指標と考えられる。
【０００８】
０．７ｋｂのｍＲＮＡは、Ｘタンパク質をコードする。この遺伝子産物は、ウイルス遺伝子の効率的な転写のために重要であり、宿主遺伝子発現に対する転写活性化因子としても作用する。後者の活性は、肝臓癌の発達中の肝細胞形質転換に関して重要であると見られる。
【０００９】
６か月以上にわたって血液中に検出可能なＳ抗原、ｅ抗原、及び／又はウイルスＤＮＡがある患者は、慢性的に感染していると見なされる。逆転写酵素活性の阻害剤としてのヌクレオシド類似体は典型的に、多くの患者に対して第１の治療オプションである。ラミブジン、テノホビル、及び／又はエンテカビルの投与は、肝機能の改善と、典型的に最も重要な利点と考えられる肝臓炎症の低減を伴って、時には検出不能なレベルまでＢ型肝炎ウ

イルス複製を抑制することが示されている。しかし、治療終了後に完全かつ持続的な寛解を達成する患者はわずかである。更に、Ｂ型肝炎ウイルスは、治療の持続期間が長くなるにつれて、薬剤耐性を生じる。これは特に、Ｂ型肝炎及びヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）に重感染した患者にとっては困難である。両方のウイルスがヌクレオシドアナログ薬（nucleoside analogue drug）に感受性であり、耐性を同時に生じる可能性がある。

【００１０】

第２の治療オプションは、インターフェロンαの投与である。ここで、患者は、６か月間にわたって高用量のインターフェロンαが投与される。アジア遺伝子型Ｂは、奏功率が非常に低い。Ｄ型肝炎ウイルス（ＨＤＶ）又はヒト免疫不全ウイルスとの重感染は、インターフェロンα療法を完全に無効化することが示されている。激しい肝障害及び重い線維化状態がある患者は、インターフェロンα療法には不適格となる。

【００１１】

特定のＢ型肝炎ウイルス特異的ＲＮＡ干渉（ＲＮＡｉ）薬は、ＨＢＶ遺伝子発現の発現を阻害することがこれまでに示されている。例えば、米国特許出願公開第２０１３／０００５７９３号（Ｃｈｉｎ　ｅｔ　ａｌ．）（この全体が参照により本明細書に組み込まれる）は、Ｂ型肝炎ウイルス遺伝子の発現を阻害するための、特定の二本鎖リボ核酸（ｄｓＲＮＡ）分子を開示している。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【００１２】

これらを必要としている対象においてＢ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）によって引き起こされる感染に関連する症状又は疾患を治療及び／又は予防する方法が必要とされている。加えて、１つ又は複数のＢ型肝炎ウイルス遺伝子の発現を阻害する方法が必要とされている。特に、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）遺伝子の発現を選択的かつ効率的に阻害することができるＢ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）特異的ＲＮＡ干渉（ＲＮＡｉ）薬（本明細書においてＲＮＡｉ薬、ＲＮＡｉトリガ、又はトリガとも記載される）を使用して、対象におけるＨＢＶ関連疾患若しくは症状を治療若しくは予防するか、又は１つ若しくは複数のＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する方法が必要とされている。更に、ＨＢＶ感染の治療及びＨＢＶに関連する疾患の予防のための新しいＨＢＶ特異的ＲＮＡｉ薬の組み合わせを使用して、対象におけるＨＢＶ関連疾患若しくは症状を治療若しくは予防するか、又は１つ若しくは複数のＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する方法が必要とされている。

【００１３】

本明細書に記載されるのは、これらを必要としている対象（例えば、ヒト又は動物の対象）においてＨＢＶ感染に関連する症状又は疾患を治療及び／又は予防する方法である。本方法は、ＨＢＶ遺伝子の発現を選択的かつ効率的に減少させることができる１つ又は複数のＨＢＶ遺伝子特異的ＲＮＡｉ薬を投与することを含む。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ感染に関連する症状及び疾患としては、慢性肝疾患／障害、炎症、線維化状態、増殖性疾患（肝細胞癌などの癌を含む）、Ｄ型肝炎ウイルス（ＨＤＶ）感染、及び急性ＨＢＶ感染が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、症状及び疾患は、慢性ＨＢＶ感染及び／又はＨＤＶ感染に関連する。

【００１４】

加えて、本明細書に記載されるのは、これらを必要としている対象においてＨＢＶ感染に関連する症状又は疾患を治療及び／又は予防するための方法であり、この方法は、ＨＢＶ遺伝子の発現を選択的かつ効率的に減少させることが可能な開示されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のうちの１つ又は複数を含む医薬組成物を投与することを含む。

【００１５】

また、例えば、有効量の医薬組成物をヒト対象に投与することによって、ヒト対象におけるＨＢＶ感染に関連する症状又は疾患の治療及び／又は予防に使用するための医薬組成物も本明細書に記載される。更に、ヒト対象におけるＨＢＶ感染に関連する症状又は疾患の治療及び／又は予防に使用するための医薬品の製造における医薬組成物の使用が記載さ

れる。

【００１６】

いくつかの実施形態において、開示されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のうちの１つ又は複数を含む医薬組成物を投与することを含む、対象におけるＨＢＶ感染に関連する疾患を治療又は予防するための方法が存在する。いくつかの実施形態において、対象におけるＨＢＶ感染に関連する疾患の治療又は予防に使用するための医薬組成物は、開示されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のうちの１つ又は複数を含む。いくつかの実施形態において、開示されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のうちの１つ又は複数を含む医薬組成物を投与することを含む、対象におけるＨＢＶ感染に関連する疾患を治療するための方法が存在する。いくつかの実施形態において、対象におけるＨＢＶ感染に関連する疾患の治療に使用するための医薬組成物は、開示されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のうちの１つ又は複数を含む。いくつかの実施形態において、開示されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のうちの１つ又は複数を含む医薬組成物を投与することを含む、対象におけるＨＢＶ感染に関連する疾患を予防するための方法が存在する。いくつかの実施形態において、対象におけるＨＢＶ感染に関連する疾患の予防に使用するための医薬組成物は、開示されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のうちの１つ又は複数を含む。

【００１７】

いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２５～４００ｍｇの量で対象に投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約３５ｍｇ、５０ｍｇ、２００ｍｇ、３００ｍｇ又は４００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約４０ｍｇ、１回分投与当たり約１００ｍｇ又は１回分投与当たり約２００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約４０ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１～１０ｍｇ／ｋｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１～５ｍｇ／ｋｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、約１～１８週の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、約１か月の間隔で投与される（すなわち、月１回の投与）。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、４週間に約１回の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約４０ｍｇ、約１００ｍｇ又は約２００ｍｇの組み合わせ量で、４週間に約１回の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、約７日、１４日、２１日又は２８日の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、２８日の間隔又は約２８日の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約４０ｍｇ、約１００ｍｇ又は約２００ｍｇの組み合わせ量で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約４０ｍｇの組み合わせ量で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１００ｍｇの組み合わせ量で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２００ｍｇの組み合わせ量で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。

【００１８】

更に本明細書に記載されるのは、１つ又は複数のＢ型肝炎ウイルス遺伝子の発現を阻害するための方法である。いくつかの実施形態において、本方法は、１つ又は複数のＨＢＶ転写物の発現を阻害する。いくつかの実施形態において、本方法は、大半の又は全ての複数のＨＢＶ転写物の発現を阻害する。いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載の１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のうちの１つ又は複数を含む医薬組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載の２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載の２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含む医薬組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、ＨＢＶに感染した細胞を本明細書に記載の１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬に接触させることを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、ＨＢＶに感染した細胞を本明細書に記載の２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬に接触させることを含む。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２５～４００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約３５ｍｇ、５０ｍｇ、２００ｍｇ、３００ｍｇ又は４００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約４０ｍｇ、約１００ｍｇ又は約２００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約４０ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１～１０ｍｇ／ｋｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１～５ｍｇ／ｋｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、約１～１８週の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、約１か月の間隔で投与される（すなわち、月１回の投与）。いくつかの実施形態において、１回分投与当たり４０、１００又は２００ｍｇのうちのいずれか１つの組み合わせ量の１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬など、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、４週間に約１回の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、約７日、１４日、２１日又は２８日の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、２８日の間隔又は約２８日の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約４０ｍｇ、１回分投与当たり約１００ｍｇ又は１回分投与当たり約２００ｍｇの組み合わせ量で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約４０ｍｇの組み合わせ量で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１００ｍｇの組み合わせ量で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２００ｍｇの組み合わせ量で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。

【００１９】

本明細書に開示されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、少なくとも１つのセンス鎖及び１つのアンチセンス鎖を含む。センス鎖とアンチセンス鎖とは、部分的に、実質的に、又は完全に、互いに対して相補的であり得る。本明細書に記載のＲＮＡｉ薬のセンス鎖とアンチセンス鎖の長さは、それぞれ１６～３０ヌクレオチド長であり得る。いくつかの実施形態にお

いて、センス鎖及びアンチセンス鎖は独立に１７～２６ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態において、センス鎖及びアンチセンス鎖は独立に１９～２６ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態において、センス鎖及びアンチセンス鎖は独立に２１～２６ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態において、センス鎖及びアンチセンス鎖は独立に２１～２４ヌクレオチド長である。センス鎖及びアンチセンス鎖は、同じ長さ又は異なる長さのいずれでもあり得る。本明細書に開示されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、既知のＨＢＶ血清型の大部分にわたって保存されている、ＨＢＶゲノム中の配列に少なくとも部分的に相補的であるような、アンチセンス鎖配列を含むように設計されている。本明細書に記載のＲＮＡｉ薬は、ＨＢＶを発現する細胞に送達されると、ｉｎ　ｖｉｖｏ又はｉｎ　ｖｉｔｒｏで、１つ又は複数のＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する。

【００２０】

ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、第１の配列を含むセンス鎖（パッセンジャー鎖とも呼ばれる）と、第２の配列を含むアンチセンス鎖（ガイド鎖とも呼ばれる）とを含む。本明細書に記載されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のセンス鎖は、ＨＢＶ　ｍＲＮＡにおける少なくとも１６個の連続ヌクレオチドのヌクレオチド配列に対して少なくとも約８５％の同一性を有する、コアストレッチを含む。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ｍＲＮＡにおける配列に対して少なくとも約８５％の同一性を有する、センス鎖コアヌクレオチドストレッチは、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、又は２３ヌクレオチド長である。ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のアンチセンス鎖は、ＨＢＶ　ｍＲＮＡ及び対応するセンス鎖における配列に対して、少なくとも１６個の連続ヌクレオチドのコアストレッチにわたって、少なくとも約８５％の相補性を有するヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ｍＲＮＡ又は対応するセンス鎖の配列に対して少なくとも約８５％の相補性を有するアンチセンス鎖コアヌクレオチド配列は、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、又は２３ヌクレオチド長である。

【００２１】

ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬に用いることができるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のセンス鎖及びアンチセンス鎖の例が、表３及び４に提供される。ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬デュプレックスの例が、表５に提供される。本明細書に開示されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のセンス鎖及びアンチセンス鎖からなる、又はこれらに含まれる、１９ヌクレオチドのコアストレッチ配列の例が、表２に提供される。

【００２２】

いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、当該技術分野で周知の任意のオリゴヌクレオチド送達技術を使用して、標的細胞又は組織に送達される。核酸送達方法には、リポソーム内カプセル封入によるもの、イオントフォレシスによるもの、又は、他のビヒクル（例えばヒドロゲル、シクロデキストリン、生分解性ナノカプセル、及び生体接着性微小球）、タンパク質性ベクター、若しくはＤｙｎａｍｉｃ　Ｐｏｌｙｃｏｎｊｕｇａｔｅ（ＤＰＣ）に組み込むことによるものが挙げられるが、これらに限定されない（例えば、国際公開第２０００／０５３７２２号、同第２００８／００２２３０９号、同第２０１１／１０４１６９号、及び同第２０１２／０８３１８５号を参照、これらそれぞれが参照により本明細書に組み込まれる）。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、ＲＮＡｉ薬を標的化基に共有結合させることにより標的細胞又は組織に送達される。いくつかの実施形態において、この標的化基は、アシアロ糖タンパク質受容体（ＡＳＧＰｒ）リガンドなどの細胞受容体リガンドを含み得る。いくつかの実施形態において、ＡＳＧＰｒリガンドは、ガラクトース誘導体クラスターを含むか又はこれからなる。いくつかの実施形態において、ガラクトース誘導体クラスターは、Ｎ－アセチル－ガラクトサミン三量体又はＮ－アセチル－ガラクトサミン四量体を含む。いくつかの実施形態において、ガラクトース誘導体クラスターは、Ｎ－アセチル－ガラクトサミン三量体又はＮ－アセチル－ガラクトサミン四量体である。

【００２３】

標的化基は、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のセンス鎖又はアンチセンス鎖の３’又は５’末端に連結

し得る。いくつかの実施形態において、標的化基はセンス鎖の３’又は５’末端に連結される。いくつかの実施形態において、標的化基はセンス鎖の５’末端に連結される。いくつかの実施形態において、標的化基はリンカーを介してＲＮＡｉ薬に連結される。

【００２４】

標的化基は、リンカーあり又はなしで、表２、３、及び４に開示されるいずれかのセンス鎖及び／又はアンチセンス鎖の５’又は３’末端に連結され得る。リンカーは、標的化基あり又はなしで、表２、３、及び４に開示されるいずれかのセンス鎖及び／又はアンチセンス鎖の５’又は３’末端に取り付けられ得る。

【００２５】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるのは、対象におけるＨＢＶ関連疾患若しくは症状を治療若しくは予防するか、又は１つ若しくは複数のＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する方法であり、この方法は、表５に開示されるデュプレックス配列を有する１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含む組成物を投与することを含む。

【００２６】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるのは、対象におけるＨＢＶ関連疾患を治療若しくは予防する方法であり、この方法は、表５に開示されるデュプレックス配列を有する１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含む組成物を投与することを含む。

【００２７】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるのは、対象におけるＨＢＶ関連疾患を治療する方法であり、この方法は、表５に開示されるデュプレックス配列を有する１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含む組成物を投与することを含む。

【００２８】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるのは、対象におけるＨＢＶ関連疾患を予防する方法であり、この方法は、表５に開示されるデュプレックス配列を有する１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含む組成物を投与することを含む。

【００２９】

いくつかの実施形態において、組成物は、異なるヌクレオチド配列を有する少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬の組み合わせ又はカクテルを含む。いくつかの実施形態において、２つ以上の異なるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬が、それぞれ別個かつ独立に標的化基に連結されている。いくつかの実施形態において、２つ以上の異なるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬が、それぞれ、Ｎ－アセチル－ガラクトサミンからなる標的化基に連結されている。いくつかの実施形態において、２つ以上のＲＮＡｉ薬が組成物に含まれる場合、このＲＮＡｉ薬のそれぞれが同じ標的化基に連結されている。いくつかの実施形態において、２つ以上のＲＮＡｉ薬が組成物に含まれる場合、このＲＮＡｉ薬のそれぞれが、異なる標的化基（例えば異なる化学構造を有する標的化基）に連結されている。

【００３０】

いくつかの実施形態において、標的化基は、追加のリンカーを使用することなしに、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬に連結されている。いくつかの実施形態において、標的化基は、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬への連結を促進するために予め存在するリンカーを有するよう設計される。いくつかの実施形態において、２つ以上のＲＮＡｉ薬が組成物に含まれる場合、この２つ以上のＲＮＡｉ薬は、同じリンカーを用いて標的化基に連結され得る。いくつかの実施形態において、２つ以上のＲＮＡｉ薬が組成物に含まれる場合、この２つ以上のＲＮＡｉ薬は、異なるリンカーを用いて標的化基に連結される。

【００３１】

ＨＢＶ　ｍＲＮＡは多シストロン性であることが知られており、これにより、複数のポリペプチドが翻訳され、それぞれのｍＲＮＡがＲＮＡ配列内で重複する。よって、ＨＢＶ遺伝子を標的とする単一のＲＮＡｉ薬で、大半の又は全てのＨＢＶ転写物の阻害をもたらすことが可能になる。ただし、理論に拘束されるものではないが、ＨＢＶ遺伝子の異なる位置又は領域を標的とする２つ以上のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬（及び、特に、１つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬がＳ　ＯＲＦを標的とし、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬がＸ　ＯＲＦを標的とする、

２つ以上のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬）を含む組成物は、単一のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のみを含む組成物に比べて付加的な利点を提供する可能性があることが仮定され、この利点には、例えば、（ａ）全てのＨＢＶウイルス転写物が標的化されることを確実にすること（すなわち、３．５ｋｂのプレゲノムＲＮＡ、３．５ｋｂのプレコアｍＲＮＡ、２．４ｋｂのプレＳ１　ｍＲＮＡ、２．１ｋｂのプレＳ２／Ｓ　ｍＲＮＡ、０．７ｋｂのＸ　ｍＲＮＡ、及び組み込まれたＨＢＶ　ＤＮＡから産生される任意のＳ抗原発現ｍＲＮＡ）、（ｂ）遺伝子型カバー率を拡大して、より大きな患者集団に潜在的に対処するように働くこと、及び／又は（ｃ）ｓｉＲＮＡ結合部位での突然変異によるウイルス抵抗性を潜在的に減少させることが挙げられる。

【００３２】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるのは、対象におけるＨＢＶ関連疾患若しくは症状を治療若しくは予防するか、又は１つ若しくは複数のＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する方法であり、この方法は、異なる配列を有する少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬の組み合わせを含む医薬組成物を投与することを含み、各ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、ＨＢＶ遺伝子の異なる位置又は異なる領域を標的とする。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるのは、対象におけるＨＢＶ関連疾患若しくは症状を治療若しくは予防するか、又は１つ若しくは複数のＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する方法であり、この方法は、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬の組み合わせを含む医薬組成物を投与することを含み、各ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、異なるＨＢＶ転写物を標的とするよう設計される（例えば、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含む組成物で、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、ＨＢＶ遺伝子のＳ　ＯＲＦに位置するあるヌクレオチド配列に少なくとも部分的に相補的なアンチセンス鎖を含み、一方、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、ＨＢＶ遺伝子のＸ　ＯＲＦに位置するあるヌクレオチド配列に少なくとも部分的に相補的なアンチセンス鎖を含む）。本明細書で使用されるとき、Ｓ　ＯＲＦに位置するヌクレオチド配列に少なくとも部分的に相補的なアンチセンス鎖を含むＲＮＡｉ薬は、配列番号１のＨＢＶゲノムの位置１～１３０７及び３１８５～３２２１の一部を標的とする。本明細書で使用されるとき、Ｘ　ＯＲＦに位置するヌクレオチド配列に少なくとも部分的に相補的なアンチセンス鎖を含むＲＮＡｉ薬は、配列番号１のＨＢＶゲノムの位置１３０８～１９３０の一部を標的とする。いくつかの実施形態において、症状及び疾患は、慢性ＨＢＶ感染及び／又はＨＤＶ感染に関連する。いくつかの実施形態において、対象は、少なくとも６か月にわたって、ＨＢｅＡｇ陽性又はＨＢｅＡｇ陰性の慢性ＨＢＶ感染の診断を有する。

【００３３】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるのは、対象におけるＨＢＶ関連疾患を治療若しくは予防する方法であり、この方法は、異なる配列を有する少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬の組み合わせを含む医薬組成物を投与することを含み、各ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、ＨＢＶ遺伝子の異なる位置又は異なる領域を標的とする。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるのは、対象におけるＨＢＶ関連疾患を治療若しくは予防する方法であり、この方法は、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬の組み合わせを含む医薬組成物を投与することを含み、各ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、異なるＨＢＶ転写物を標的とするよう設計される（例えば、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含む組成物で、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、ＨＢＶ遺伝子のＳ　ＯＲＦに位置するあるヌクレオチド配列に少なくとも部分的に相補的なアンチセンス鎖を含み、一方、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、ＨＢＶ遺伝子のＸ　ＯＲＦに位置するあるヌクレオチド配列に少なくとも部分的に相補的なアンチセンス鎖を含む）。

【００３４】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるのは、対象におけるＨＢＶ関連疾患を治療する方法であり、この方法は、異なる配列を有する少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬の組み合わせを含む医薬組成物を投与することを含み、各ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、ＨＢＶ遺伝子の異なる位置又は異なる領域を標的とする。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるのは、対象におけるＨＢＶ関連疾患を治療する方法であり、この

方法は、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬の組み合わせを含む医薬組成物を投与することを含み、各ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、異なるＨＢＶ転写物を標的とするよう設計される（例えば、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含む組成物で、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、ＨＢＶ遺伝子のＳ　ＯＲＦに位置するあるヌクレオチド配列に少なくとも部分的に相補的なアンチセンス鎖を含み、一方、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、ＨＢＶ遺伝子のＸ　ＯＲＦに位置するあるヌクレオチド配列に少なくとも部分的に相補的なアンチセンス鎖を含む）。

【００３５】

いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２５～４００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２５～５０ｍｇ、５０～７５ｍｇ、７５～１００ｍｇ、１００～１２５ｍｇ、１２５～１５０ｍｇ、１５０～１７５ｍｇ、１７５～２００ｍｇ、２００～２２５ｍｇ、２２５～２５０ｍｇ、２５０～２７５ｍｇ、２７５～３００ｍｇ、３００～３２５ｍｇ、３２５～３５０ｍｇ、３５０～３７５ｍｇ、３７５～４００ｍｇ、２５～７５ｍｇ、５０～１００ｍｇ、１００～１５０ｍｇ、１５０～２００ｍｇ、２００～２５０ｍｇ、２５０～３００ｍｇ、３００～３５０ｍｇ、３５０～４００ｍｇ、２５～１００ｍｇ、５０～１５０ｍｇ、１００～２００ｍｇ、１５０～２５０ｍｇ、２００～３００ｍｇ、３００～４００ｍｇ、２５～２００ｍｇ、又は２００～４００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約３０～５０ｍｇ、１回分投与当たり約９０～１１０ｍｇ、又は１回分投与当たり約１９０～２１０ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約３０～５０ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約９０～１１０ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１９０～２１０ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２５ｍｇ、約５０ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１７５ｍｇ、約２００ｍｇ、約２２５ｍｇ、約２５０ｍｇ、約２７５ｍｇ、約３００ｍｇ、約３２５ｍｇ、約３５０ｍｇ、約３７５ｍｇ、又は約４００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約５０ｍｇ、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、又は約１２５ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約３５ｍｇ、５０ｍｇ、１００ｍｇ、２００ｍｇ、３００ｍｇ又は４００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約３５ｍｇ、５０ｍｇ、１００ｍｇ、２００ｍｇ、３００ｍｇ又は４００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約４０ｍｇ、約１００ｍｇ、又は約２００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約４０ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、約７日、約１４日、約２１日又は約２８日の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約４０ｍｇ、約１００ｍｇ又は約２００ｍｇの組み合わせ量で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約４０ｍｇの組み合わせ量で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態におい

て、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１００ｍｇの組み合わせ量で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２００ｍｇの組み合わせ量で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。

【００３６】

いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１～１０ｍｇ／ｋｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１～５ｍｇ／ｋｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１～１．５ｍｇ／ｋｇ、約１．５～２．０ｍｇ／ｋｇ、約２．０～２．５ｍｇ／ｋｇ、約２．５～３．０ｍｇ／ｋｇ、約３．０～３．５ｍｇ／ｋｇ、約３．５～４．０ｍｇ／ｋｇ、約４．０～４．５ｍｇ／ｋｇ、約４．５～５．０ｍｇ／ｋｇ、約５．０～５．５ｍｇ／ｋｇ、約５．５～６．０ｍｇ／ｋｇ、約６．０～６．５ｍｇ／ｋｇ、約６．５～７．０ｍｇ／ｋｇ、約７．０～７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５～８．０ｍｇ／ｋｇ、約８．０～８．５ｍｇ／ｋｇ、約８．５～９．０ｍｇ／ｋｇ、約９．０～９．５ｍｇ／ｋｇ、約９．５～１０ｍｇ／ｋｇ、約１～２．５ｍｇ／ｋｇ、約２．５～５．０ｍｇ／ｋｇ、約５．０～７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５～１０ｍｇ／ｋｇ、約１～５．０ｍｇ／ｋｇ、又は約５．０～１０ｍｇ／ｋｇの組み合わせ量で投与される。

【００３７】

いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、約１～１８週の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、約１週の間隔、約２週の間隔、約３週の間隔、約４週の間隔、約５週の間隔、約６週の間隔、約７週の間隔、約８週の間隔、約９週の間隔、約１０週の間隔、約１１週の間隔、約１２週の間隔、約１３週の間隔、約１４週の間隔、約１５週の間隔、約１６週の間隔、約１７週の間隔、又は約１８週の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、約１～６か月の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、約１か月の間隔、約２か月の間隔、約３か月の間隔、約４か月の間隔、約５か月の間隔、又は約６か月の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、約４週の間隔又は１か月の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、約７日、１４日、２１日又は２８日の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、２８日の間隔又は約２８日の間隔で投与される。

【００３８】

いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、約１～１２か月の期間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、少なくとも約１か月、少なくとも約２か月、少なくとも約３か月、少なくとも約４か月、少なくとも約５か月、少なくとも約６か月、少なくとも約７か月、少なくとも約８か月、少なくとも約９か月、少なくとも約１０か月、少なくとも約１１か月又は少なくとも約１２か月の期間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、約１～１８週の期間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、少なくとも約１週、少なくとも約２週、少なくとも約３週、少なくとも約４週、少なくとも約５週、少なくとも約６週、少なくとも約７週、少なくとも約８週、少なくとも約９週、少なくとも約１０週、少なくとも約１１週、少なくとも約１２週、少なくとも約１３週、少なくとも約１４週、少なくとも約１５週、少なくとも約１６週、少なくとも約１７週、又は少なくとも約１８週の期間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、約１２週又は３か月の期間にわたって投与される。

【００３９】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるのは、対象におけるＨＢＶ関連疾患若しくは症状を治療若しくは予防するか、又は１つ若しくは複数のＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する方法であり、この方法は、ＨＢＶ　ＲＮＡのＳ　ＯＲＦを標的とする（すなわち、Ｓ転写物（Ｓ、プレＳ１、及びプレＳ２）、プレゲノムＲＮＡ（コア及びポリメラーゼ）、及びＨＢＶゲノムのプレコア転写物（ＨＢｅＡｇ）を標的とするアンチセンス鎖を有する）１つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬と、ＨＢＶ　ＲＮＡのＸ　ＯＲＦを標的とする（すなわち、ＨＢＶゲノムのＸ転写物、Ｓ転写物（Ｓ、プレＳ１、及びプレＳ２）、プレゲノムＲＮＡ（コア及びポリメラーゼ）、及びＨＢＶゲノムのプレコア転写物（ＨＢｅＡｇ）を標的とするアンチセンス鎖を有する）１つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬との組み合わせを含む医薬組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される医薬組成物は、ＨＢＶ遺伝子のＳ　ＯＲＦを標的とする配列を含む少なくとも１つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬と、ＨＢＶ遺伝子のＸ　ＯＲＦを標的とする配列を含む第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬とを含む。

【００４０】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるのは、対象におけるＨＢＶ関連疾患を治療若しくは予防する方法であり、この方法は、ＨＢＶ　ＲＮＡのＳ　ＯＲＦを標的とする（すなわち、Ｓ転写物（Ｓ、プレＳ１、及びプレＳ２）、プレゲノムＲＮＡ（コア及びポリメラーゼ）、及びＨＢＶゲノムのプレコア転写物（ＨＢｅＡｇ）を標的とするアンチセンス鎖を有する）１つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬と、ＨＢＶ　ＲＮＡのＸ　ＯＲＦを標的とする（すなわち、ＨＢＶゲノムのＸ転写物、Ｓ転写物（Ｓ、プレＳ１、及びプレＳ２）、プレゲノムＲＮＡ（コア及びポリメラーゼ）、及びＨＢＶゲノムのプレコア転写物（ＨＢｅＡｇ）を標的とするアンチセンス鎖を有する）１つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬との組み合わせを含む医薬組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される医薬組成物は、ＨＢＶ遺伝子のＳ　ＯＲＦを標的とする配列を含む少なくとも１つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬と、ＨＢＶ遺伝子のＸ　ＯＲＦを標的とする配列を含む第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬とを含む。

【００４１】

いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、約１：１、２：１、３：１、４：１又は５：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、約２：１の比で投与される。

【００４２】

いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２５～７５ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約５０～１２５ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約７５～１５０ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１００～２００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１５０～２５０ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２００～３００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約３００～４００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約５０～１００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態におい

て、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２５～４００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２５～７５ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約５０～１２５ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約７５～１５０ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１００～２００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１２５～２２５ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１５０～２５０ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２００～３００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約３００～４００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約３５ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約４０ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約３００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約４００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、約７日、約１４日、約２１日又は約２８日の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約４０ｍｇ、約１００ｍｇ又は約２００ｍｇのうちのいずれか１つの組み合わせ量で、約２：１の比で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約４０ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。

【００４３】

いくつかの実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約３～６５０ｍｇの量で投与され、第２のＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２～３２５ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約３５～２６５ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約５０～７５ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、第２のＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２０～１２５ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、第２のＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２５～５０ｍｇの量で投与される。

【００４４】

いくつかの実施形態において、２つのＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり２５～４００ｍｇの組み合わせ用量で投与される。一実施形態において、２つのＲＮＡｉ薬は、２５～４００ｍｇの組み合わせ用量で投与され、第１のＲＮＡｉ薬は、第２のＲＮＡｉ薬と共に１

：１の比で投与される。一実施形態において、第１及び第２のＲＮＡｉ薬のそれぞれの用量は、約２５ｍｇの組み合わせ用量に対して約１２ｍｇの量である。一実施形態において、第１及び第２のＲＮＡｉ薬のそれぞれの用量は、約３５ｍｇの組み合わせ用量に対して約１７ｍｇの量である。一実施形態において、第１及び第２のＲＮＡｉ薬のそれぞれの用量は、約４０ｍｇの組み合わせ用量に対して約２０ｍｇの量である。一実施形態において、第１及び第２のＲＮＡｉ薬のそれぞれの用量は、約５０ｍｇの組み合わせ用量に対して約２５ｍｇの量である。一実施形態において、第１及び第２のＲＮＡｉ薬のそれぞれの用量は、約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約５０ｍｇの量である。一実施形態において、第１及び第２のＲＮＡｉ薬のそれぞれの用量は、約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１００ｍｇの量である。一実施形態において、第１及び第２のＲＮＡｉ薬のそれぞれの用量は、約３００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１５０ｍｇの量である。一実施形態において、第１及び第２のＲＮＡｉ薬のそれぞれの用量は、約４００ｍｇの組み合わせ用量に対して約２００ｍｇの量である。いくつかの実施形態において、２つのＲＮＡｉ薬は、約７日、約１４日、約２１日又は約２８日の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＲＮＡｉ薬は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、第１及び第２のＲＮＡｉ薬のそれぞれの用量は、約４０ｍｇの組み合わせ用量に対して約２０ｍｇの量であり、又は約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約５０ｍｇの量であり、又は約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１００ｍｇの量であり、この２つのＲＮＡｉ薬は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、第１及び第２のＲＮＡｉ薬のそれぞれの用量は、約４０ｍｇの組み合わせ用量に対して約２０ｍｇの量であり、この２つのＲＮＡｉ薬は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、第１及び第２のＲＮＡｉ薬のそれぞれの用量は、約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約５０ｍｇの量であり、この２つのＲＮＡｉ薬は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、第１及び第２のＲＮＡｉ薬のそれぞれの用量は、約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１００ｍｇの量であり、この２つのＲＮＡｉ薬は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。

【００４５】

一実施形態において、２つのＲＮＡｉ薬は、１回の投与当たり２５～４００ｍｇの組み合わせ用量で投与され、第１のＲＮＡｉ薬は、第２のＲＮＡｉ薬と共に２：１の比で投与される。一実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬の用量は、約１６ｍｇの量であり、第２のＲＮＡｉ薬の用量は、約２５ｍｇの組み合わせ用量に対して約８ｍｇの量である。一実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬の用量は、約２４ｍｇの量であり、第２のＲＮＡｉ薬の用量は、約３５ｍｇの組み合わせ用量に対して約１２ｍｇの量である。一実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬の用量は、約２７ｍｇの量であり、第２のＲＮＡｉ薬の用量は、約４０ｍｇの組み合わせ用量に対して約１３ｍｇの量である。一実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬の用量は、約３３ｍｇの量であり、第２のＲＮＡｉ薬の用量は、約５０ｍｇの組み合わせ用量に対して約１７ｍｇの量である。一実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬の用量は、約６５ｍｇの量であり、第２のＲＮＡｉ薬の用量は、約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約３５ｍｇの量である。一実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬の用量は、約１３３ｍｇの量であり、第２のＲＮＡｉ薬の用量は、約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約６７ｍｇの量である。一実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬の用量は、約２００ｍｇの量であり、第２のＲＮＡｉ薬の用量は、約３００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１００ｍｇの量である。一実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬の用量は、約２７０ｍｇの量であり、第２のＲＮＡｉ薬の用量は、約４００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１３５ｍｇの量である。いくつかの実施形態において、２つのＲＮＡｉ薬は、約７日、約１４日、約２１日又は約２８日の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＲＮＡｉ薬は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬の用量は、約２７ｍｇの量であり、第２のＲＮ

Ａｉ薬の用量は、約４０ｍｇの組み合わせ用量に対して約１３ｍｇの量であり、この２つのＲＮＡｉ薬は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬の用量は、約６５ｍｇの量であり、第２のＲＮＡｉ薬の用量は、約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約３５ｍｇの量であり、この２つのＲＮＡｉ薬は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬の用量は、約１３３ｍｇの量であり、第２のＲＮＡｉ薬の用量は、約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約６７ｍｇの量であり、この２つのＲＮＡｉ薬は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。

【００４６】

一実施形態において、２つのＲＮＡｉ薬は、１回の投与当たり２５～４００ｍｇの組み合わせ用量で投与され、第１のＲＮＡｉ薬は、第２のＲＮＡｉ薬と共に３：１の比で投与される。一実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬の用量は、約１８ｍｇの量であり、第２のＲＮＡｉ薬の用量は、約２５ｍｇの組み合わせ用量に対して約６ｍｇの量である。一実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬の用量は、約２７ｍｇの量であり、第２のＲＮＡｉ薬の用量は、約３５ｍｇの組み合わせ用量に対して約９ｍｇの量である。一実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬の用量は、約３０ｍｇの量であり、第２のＲＮＡｉ薬の用量は、約４０ｍｇの組み合わせ用量に対して約１０ｍｇの量である。一実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬の用量は、約３６ｍｇの量であり、第２のＲＮＡｉ薬の用量は、約５０ｍｇの組み合わせ用量に対して約１２ｍｇの量である。一実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬の用量は、約７５ｍｇの量であり、第２のＲＮＡｉ薬の用量は、約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約２５ｍｇの量である。一実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬の用量は、約１５０ｍｇの量であり、第２のＲＮＡｉ薬の用量は、約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約５０ｍｇの量である。一実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬の用量は、約２２５ｍｇの量であり、第２のＲＮＡｉ薬の用量は、約３００ｍｇの組み合わせ用量に対して約７５ｍｇの量である。一実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬の用量は、約３００ｍｇの量であり、第２のＲＮＡｉ薬の用量は、約４００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１００ｍｇの量である。いくつかの実施形態において、２つのＲＮＡｉ薬は、約７日、約１４日、約２１日又は約２８日の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＲＮＡｉ薬は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬の用量は、約３０ｍｇの量であり、第２のＲＮＡｉ薬の用量は、約４０ｍｇの組み合わせ用量に対して約１０ｍｇの量であり、この２つのＲＮＡｉ薬は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬の用量は、約７５ｍｇの量であり、第２のＲＮＡｉ薬の用量は、約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約２５ｍｇの量であり、この２つのＲＮＡｉ薬は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬の用量は、約１５０ｍｇの量であり、第２のＲＮＡｉ薬の用量は、約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約５０ｍｇの量であり、この２つのＲＮＡｉ薬は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。

【００４７】

いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１～１０ｍｇ／ｋｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１～５ｍｇ／ｋｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１～１．５ｍｇ／ｋｇ、約１．５～２．０ｍｇ／ｋｇ、約２．０～２．５ｍｇ／ｋｇ、約２．５～３．０ｍｇ／ｋｇ、約３．０～３．５ｍｇ／ｋｇ、約３．５～４．０ｍｇ／ｋｇ、約４．０～４．５ｍｇ／ｋｇ、約４．５～５．０ｍｇ／ｋｇ、約５．０～５．５ｍｇ／ｋｇ、約５．５～６．０ｍｇ／ｋｇ、約６．０～６．５ｍｇ／ｋｇ、約６．５～７．０ｍｇ／ｋｇ、約７．０～７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５～８．０ｍｇ／ｋｇ、約８．０～８．５ｍｇ／ｋｇ、約８．５～９．０ｍｇ／ｋｇ、約９．０～９．５ｍｇ／ｋｇ、約９．５～１０ｍｇ／ｋｇ、約１～２．５ｍｇ／ｋｇ、約２．５～５．０ｍｇ／ｋｇ、約５．０～７．５ｍ

ｇ／ｋｇ、約７．５～１０ｍｇ／ｋｇ、約１～５．０ｍｇ／ｋｇ、又は約５．０～１０ｍｇ／ｋｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、約７日、約１４日、約２１日又は約２８日の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。

【００４８】

いくつかの実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約０．６～７ｍｇ／ｋｇの量で投与され、第２のＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約０．３～５ｍｇ／ｋｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、第２のＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約０．５～２．５ｍｇ／ｋｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、第２のＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約０．３～１．５ｍｇ／ｋｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約０．６～５ｍｇ／ｋｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１～２．５ｍｇ／ｋｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬及び第２のＲＮＡｉ薬は、約７日、約１４日、約２１日又は約２８日の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬及び第２のＲＮＡｉ薬は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。

【００４９】

本明細書に開示されるのは、ＨＢＶ遺伝子の発現を阻害するための方法であり、この方法は、表３のいずれかの配列の配列を含むアンチセンス鎖を有する１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与することを含む。

【００５０】

本明細書に開示されるのは、ＨＢＶ遺伝子の発現を阻害するための方法であり、この方法は、表４のいずれかの配列の配列を含むセンス鎖を有する１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与することを含む。

【００５１】

本明細書に開示されるのは、ＨＢＶ遺伝子の発現を阻害するための方法であり、この方法は、表３のいずれかの配列の配列を含むアンチセンス鎖と、そのアンチセンス鎖に対して少なくとも部分的に相補的な表４のいずれかの配列の配列を含むセンス鎖とを有する、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与することを含む。

【００５２】

本明細書に開示されるのは、ＨＢＶ遺伝子の発現を阻害するための方法であり、この方法は、表３のいずれかの配列の配列からなるアンチセンス鎖と、そのアンチセンス鎖に対して少なくとも部分的に相補的な表４のいずれかの配列の配列からなるセンス鎖とを有する、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与することを含む。

【００５３】

本明細書に開示されるのは、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害するための方法であり、この方法は、表５のデュプレックス構造を有する１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与することを含む。

【００５４】

本明細書に開示されるのは、ＨＢＶ感染の治療、又はＨＢＶ感染によって生じる疾患若しくは症状の予防の方法であり、この方法は、表３のいずれかの配列の配列を含むアンチセンス鎖を有する１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与することを含む。

【００５５】

本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療又は予防する方法であり、この方法は、表３の配列のうちのいずれかの配列を含むアンチセンス鎖を有する１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与することを含む。

【００５６】

本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療する方法であり、この方法は、表３の配列のうちのいずれかの配列を含むアンチセンス鎖

を有する１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与することを含む。
【００５７】
本明細書に開示されるのは、ＨＢＶ感染の治療、又はＨＢＶ感染によって生じる疾患若しくは症状の予防の方法であり、この方法は、表４のいずれかの配列の配列を含むセンス鎖を有する１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与することを含む。
【００５８】
本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療又は予防する方法であり、この方法は、表４の配列のうちのいずれかの配列を含むセンス鎖を有する１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与することを含む。
【００５９】
本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療する方法であり、この方法は、表４の配列のうちのいずれかの配列を含むセンス鎖を有する１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与することを含む。
【００６０】
本明細書に開示されるのは、ＨＢＶ感染の治療、又はＨＢＶ感染によって生じる疾患若しくは症状の予防の方法であり、この方法は、表３のいずれかの配列の配列を含むアンチセンス鎖と、そのアンチセンス鎖に対して少なくとも部分的に相補的な表４のいずれかの配列の配列を含むセンス鎖とを有する、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与することを含む。
【００６１】
本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療又は予防する方法であり、この方法は、表３の配列のうちのいずれかの配列を含むアンチセンス鎖と、そのアンチセンス鎖に対して少なくとも部分的に相補的な表４の配列のうちのいずれかの配列を含むセンス鎖とを有する１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与することを含む。
【００６２】
本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療する方法であり、この方法は、表３の配列のうちのいずれかの配列を含むアンチセンス鎖と、そのアンチセンス鎖に対して少なくとも部分的に相補的な表４の配列のうちのいずれかの配列を含むセンス鎖とを有する１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与することを含む。
【００６３】
本明細書に開示されるのは、ＨＢＶ感染の治療、又はＨＢＶ感染によって生じる疾患若しくは症状の予防の方法であり、この方法は、表３のいずれかの配列の配列からなるアンチセンス鎖と、そのアンチセンス鎖に対して少なくとも部分的に相補的な表４のいずれかの配列の配列からなるセンス鎖とを有する、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与することを含む。
【００６４】
本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療又は予防する方法であり、この方法は、表３の配列のうちのいずれかの配列からなるアンチセンス鎖と、そのアンチセンス鎖に対して少なくとも部分的に相補的な表４の配列のうちのいずれかの配列からなるセンス鎖とを有する１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与することを含む。
【００６５】
本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療する方法であり、この方法は、表３の配列のうちのいずれかの配列からなるアンチセンス鎖と、そのアンチセンス鎖に対して少なくとも部分的に相補的な表４の配列のうちのいずれかの配列からなるセンス鎖とを有する１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与することを含む。
【００６６】

本明細書に開示されるのは、ＨＢＶ感染の治療、又はＨＢＶ感染によって生じる疾患若しくは症状の予防の方法であり、この方法は、表５のデュプレックス構造を有する１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与することを含む。

【００６７】

本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療又は予防する方法であり、この方法は、表５のデュプレックス構造を有する１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与することを含む。

【００６８】

本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療する方法であり、この方法は、表５のデュプレックス構造を有する１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与することを含む。

【００６９】

本明細書に開示されるのは、ＨＢＶ遺伝子の発現を阻害するための方法であり、この方法は、（ｉ）表２若しくは表３の配列のうちのいずれかの配列を含む又はそれからなるアンチセンス鎖を有するＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬、及び（ｉｉ）表２若しくは表３の配列のうちのいずれかの配列を含む又はそれからなるアンチセンス鎖を有する第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与することを含む。

【００７０】

本明細書に開示されるのは、ＨＢＶ感染の治療、又はＨＢＶ感染によって生じる疾患若しくは症状の予防の方法であり、この方法は、（ｉ）表２若しくは表３の配列のうちのいずれかの配列を含む又はそれからなるアンチセンス鎖を有するＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬、及び（ｉｉ）表２若しくは表３の配列のうちのいずれかの配列を含む又はそれからなるアンチセンス鎖を有する第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与することを含む。

【００７１】

本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療又は予防する方法であり、この方法は、（ｉ）表２若しくは表３の配列のうちのいずれかの配列を含む又はそれからなるアンチセンス鎖を有するＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬、及び（ｉｉ）表２若しくは表３の配列のうちのいずれかの配列を含む又はそれからなるアンチセンス鎖を有する第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与することを含む。

【００７２】

本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療する方法であり、この方法は、（ｉ）表２若しくは表３の配列のうちのいずれかの配列を含む又はそれからなるアンチセンス鎖を有するＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬、及び（ｉｉ）表２若しくは表３の配列のうちのいずれかの配列を含む又はそれからなるアンチセンス鎖を有する第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与することを含む。

【００７３】

本明細書に開示されるのは、ＨＢＶ遺伝子の発現を阻害するための方法であり、この方法は、（ｉ）表２若しくは表３の配列のうちのいずれかの配列を含む又はそれからなるアンチセンス鎖と、そのアンチセンス鎖に対して少なくとも部分的に相補的な表２若しくは表４の配列のうちのいずれかの配列を含む又はそれからなるセンス鎖とを有する第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬、及び（ｉｉ）表２若しくは表３の配列のうちのいずれかの配列を含む又はそれからなるアンチセンス鎖と、そのアンチセンス鎖に対して少なくとも部分的に相補的な表２若しくは表４の配列のうちのいずれかの配列を含む又はそれからなるセンス鎖とを有する第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与することを含む。

【００７４】

本明細書に開示されるのは、ＨＢＶ感染の治療、又はＨＢＶ感染によって生じる疾患若しくは症状の予防の方法であり、この方法は、（ｉ）表２若しくは表３の配列のうちのいずれかの配列を含む又はそれからなるアンチセンス鎖と、そのアンチセンス鎖に対して少なくとも部分的に相補的な表２若しくは表４の配列のうちのいずれかの配列を含む又はそれからなるセンス鎖とを有する第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬、及び（ｉｉ）表２若しくは表

３の配列のうちのいずれかの配列を含む又はそれからなるアンチセンス鎖と、そのアンチセンス鎖に対して少なくとも部分的に相補的な表２若しくは表４の配列のうちのいずれかの配列を含む又はそれからなるセンス鎖とを有する第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与することを含む。

【００７５】

本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療又は予防する方法であり、この方法は、（ｉ）表２若しくは表３の配列のうちのいずれかの配列を含む又はそれからなるアンチセンス鎖と、そのアンチセンス鎖に対して少なくとも部分的に相補的な表２若しくは表４の配列のうちのいずれかの配列を含む又はそれからなるセンス鎖とを有する第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬、及び（ｉｉ）表２若しくは表３の配列のうちのいずれかの配列を含む又はそれからなるアンチセンス鎖と、そのアンチセンス鎖に対して少なくとも部分的に相補的な表２若しくは表４の配列のうちのいずれかの配列を含む又はそれからなるセンス鎖とを有する第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与することを含む。

【００７６】

本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療する方法であり、この方法は、（ｉ）表２若しくは表３の配列のうちのいずれかの配列を含む又はそれからなるアンチセンス鎖と、そのアンチセンス鎖に対して少なくとも部分的に相補的な表２若しくは表４の配列のうちのいずれかの配列を含む又はそれからなるセンス鎖とを有する第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬、及び（ｉｉ）表２若しくは表３の配列のうちのいずれかの配列を含む又はそれからなるアンチセンス鎖と、そのアンチセンス鎖に対して少なくとも部分的に相補的な表２若しくは表４の配列のうちのいずれかの配列を含む又はそれからなるセンス鎖とを有する第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与することを含む。

【００７７】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は以下のもの：

ａ．配列（５’→３’）ＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣＡＣ（配列番号７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵ（配列番号３４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は

ｂ．配列（５’→３’）ＵＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣＡＣ（配列番号８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＡ（配列番号３５）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は

ｃ．配列（５’→３’）ＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣＡ（配列番号１２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵ（配列番号３９）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は

ｄ．配列（５’→３’）ＵＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣＡ（配列番号１３）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡ（配列番号４０）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は

ｅ．配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣ（配列番号１７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号４４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は

ｆ．配列（５’→３’）ＵＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣ（配列番号１８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＡ（配列番号４５）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は

ｇ．配列（５’→３’）ＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣ（配列番号２２）から

０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵ（配列番号４９）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は

ｈ．配列（５’→３’）ＵＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣ（配列番号２３）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＡ（配列番号５０）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は

ｉ．配列（５’→３’）ＧＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧ（配列番号２７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＣ（配列番号５４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は

ｊ．配列（５’→３’）ＡＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧ（配列番号２８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＵ（配列番号５５）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は

ｋ．配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧ（配列番号２９）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号５６）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む。

【００７８】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、対象におけるＨＢＶ関連疾患若しくは症状を治療若しくは予防するか、又は１つ若しくは複数のＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物はＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含む。

【００７９】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療又は予防する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物はＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含む。

【００８０】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物はＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含む。

【００８１】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、対象におけるＨＢＶ関連疾患若しくは症状を治療若しくは予防するか、又は１つ若しくは複数のＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つ以上のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は：

ｉ）配列（５’→３’）ＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣＡ（配列番号１２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵ（配列番号３９）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は

ｉｉ）配列（５’→３’）ＵＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣＡ（配列番号１３）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡ（配列番号４０）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、

第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は：

ｉ）配列（５’→３’）ＧＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧ（配列番号２７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び

、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＣ（配列番号５４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｉｉ）配列（５’→３’）ＡＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧ（配列番号２８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＵ（配列番号５５）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｉｉｉ）配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧ（配列番号２９）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号５６）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む。

【００８２】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療又は予防する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つ以上のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は：
ｉｉｉ）配列（５’→３’）ＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣＡ（配列番号１２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵ（配列番号３９）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｉｖ）配列（５’→３’）ＵＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣＡ（配列番号１３）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡ（配列番号４０）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、
第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は：
ｉｖ）配列（５’→３’）ＧＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧ（配列番号２７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＣ（配列番号５４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｖ）配列（５’→３’）ＡＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧ（配列番号２８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＵ（配列番号５５）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｖｉ）配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧ（配列番号２９）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号５６）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む。

【００８３】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つ以上のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は：
ｖ）配列（５’→３’）ＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣＡ（配列番号１２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵ（配列番号３９）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｖｉ）配列（５’→３’）ＵＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣＡ（配列番号１３）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡ（配列番号４０）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、
第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は：

ｖｉｉ）配列（５’→３’）ＧＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧ（配列番号２７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＣ（配列番号５４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は

ｖｉｉｉ）配列（５’→３’）ＡＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧ（配列番号２８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＵ（配列番号５５）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は

ｉｘ）配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧ（配列番号２９）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号５６）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む。

【００８４】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、対象におけるＨＢＶ関連疾患若しくは症状を治療若しくは予防するか、又は１つ若しくは複数のＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つ以上のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は：

ｉ）配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣ（配列番号１７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号４４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は

ｉｉ）配列（５’→３’）ＵＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣ（配列番号１８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＡ（配列番号４５）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、

第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は：

ｉ）配列（５’→３’）ＧＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧ（配列番号２７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＣ（配列番号５４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は

ｉｉ）配列（５’→３’）ＡＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧ（配列番号２８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＵ（配列番号５５）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は

ｉｉｉ）配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧ（配列番号２９）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号５６）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む。

【００８５】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療又は予防する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つ以上のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は：

ｉｉｉ）配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣ（配列番号１７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号４４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は

ｉｖ）配列（５’→３’）ＵＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣ（配列番号１８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及

び、配列（５’→３’）ＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＡ（配列番号４５）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、
第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は：
ｉｖ）配列（５’→３’）ＧＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧ（配列番号２７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＣ（配列番号５４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｖ）配列（５’→３’）ＡＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧ（配列番号２８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＵ（配列番号５５）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｖｉ）配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧ（配列番号２９）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号５６）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む。
【００８６】
いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つ以上のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は：
ｖ）配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣ（配列番号１７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号４４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｖｉ）配列（５’→３’）ＵＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣ（配列番号１８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＡ（配列番号４５）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、
第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は：
ｖｉｉ）配列（５’→３’）ＧＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧ（配列番号２７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＣ（配列番号５４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｖｉｉｉ）配列（５’→３’）ＡＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧ（配列番号２８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＵ（配列番号５５）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｉｘ）配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧ（配列番号２９）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号５６）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む。
【００８７】
いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、対象におけるＨＢＶ関連疾患若しくは症状を治療若しくは予防するか、又は１つ若しくは複数のＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害するための組成物を投与することを含み、この組成物は２つ以上のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は：
ｉ）配列（５’→３’）ＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣＡ（配列番号１２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵ（配列番号３９）から０個

、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｉｉ）配列（５’→３’）ＵＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣＡ（配列番号１３）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡ（配列番号４０）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、
第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、ＨＢＶ　ｍＲＮＡのＸ　ＯＲＦの一部に少なくとも部分的に相補的な配列を有するアンチセンス鎖を含む。

【００８８】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療又は予防する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害するための組成物を投与することを含み、この組成物は２つ以上のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は：
ｉｉｉ）配列（５’→３’）ＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣＡ（配列番号１２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵ（配列番号３９）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｉｖ）配列（５’→３’）ＵＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣＡ（配列番号１３）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡ（配列番号４０）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、
第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、ＨＢＶ　ｍＲＮＡのＸ　ＯＲＦの一部に少なくとも部分的に相補的な配列を有するアンチセンス鎖を含む。

【００８９】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害するための組成物を投与することを含み、この組成物は２つ以上のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は：
ｖ）配列（５’→３’）ＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣＡ（配列番号１２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵ（配列番号３９）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｖｉ）配列（５’→３’）ＵＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣＡ（配列番号１３）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡ（配列番号４０）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、
第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、ＨＢＶ　ｍＲＮＡのＸ　ＯＲＦの一部に少なくとも部分的に相補的な配列を有するアンチセンス鎖を含む。

【００９０】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、対象におけるＨＢＶ関連疾患若しくは症状を治療若しくは予防するか、又は１つ若しくは複数のＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つ以上のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は：
ｉ）配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣ（配列番号１７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号４４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｉｉ）配列（５’→３’）ＵＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣ（配列番号１８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＡ（配列番号４５）から０

個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、
第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、ＨＢＶ　ｍＲＮＡのＸ　ＯＲＦの一部に少なくとも部分的に相補的な配列を有するアンチセンス鎖を含む。
【００９１】
いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療又は予防する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つ以上のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は：
ｉｉｉ）配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣ（配列番号１７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号４４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｉｖ）配列（５’→３’）ＵＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣ（配列番号１８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＡ（配列番号４５）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、
第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、ＨＢＶ　ｍＲＮＡのＸ　ＯＲＦの一部に少なくとも部分的に相補的な配列を有するアンチセンス鎖を含む。
【００９２】
いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つ以上のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は：
ｖ）配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣ（配列番号１７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号４４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｖｉ）配列（５’→３’）ＵＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣ（配列番号１８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＡ（配列番号４５）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、
第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、ＨＢＶ　ｍＲＮＡのＸ　ＯＲＦの一部に少なくとも部分的に相補的な配列を有するアンチセンス鎖を含む。
【００９３】
いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、対象におけるＨＢＶ関連疾患若しくは症状を治療若しくは予防するか、又は１つ若しくは複数のＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つ以上のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、ＨＢＶ　ｍＲＮＡのＳ　ＯＲＦの一部に少なくとも部分的に相補的な配列を有するアンチセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は：
ｉ）配列（５’→３’）ＧＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧ（配列番号２７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＣ（配列番号５４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｉｉ）配列（５’→３’）ＡＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧ（配列番号２８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＵ（配列番号５５）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｉｉｉ）配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧ（配列番号２９）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、

及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号５６）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む。

【００９４】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療又は予防する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つ以上のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、ＨＢＶ　ｍＲＮＡのＳ　ＯＲＦの一部に少なくとも部分的に相補的な配列を有するアンチセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は：

ｉｖ）配列（５’→３’）ＧＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧ（配列番号２７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＣ（配列番号５４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は

ｖ）配列（５’→３’）ＡＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧ（配列番号２８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＵ（配列番号５５）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は

ｖｉ）配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧ（配列番号２９）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号５６）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む。

【００９５】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つ以上のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、ＨＢＶ　ｍＲＮＡのＳ　ＯＲＦの一部に少なくとも部分的に相補的な配列を有するアンチセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は：

ｖｉｉ）配列（５’→３’）ＧＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧ（配列番号２７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＣ（配列番号５４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は

ｖｉｉｉ）配列（５’→３’）ＡＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧ（配列番号２８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＵ（配列番号５５）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は

ｉｘ）配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧ（配列番号２９）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号５６）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む。

【００９６】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は以下のもの：

ａ．配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＧＣＣＵＵＡＵ（配列番号１４９）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、又は

ｂ．配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＧＣＣＵ（配列番号１５０）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、又は

ｃ．配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＧＣ（配列番号１５１）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、又は

ｄ．配列（５’→３’）ＵＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＵＵ（配列番号１５２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、又は

ｅ．配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＵＵ（配列番号１５４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、又は

ｆ．配列（５’→３’）ＵＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣＡＣＧ（配列番号１６０）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、又は

ｇ．配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣ（配列番号１６２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、又は

ｈ．配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣＵＵ（配列番号１６３）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、又は

ｉ．配列（５’→３’）ＵＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣＡＣＧＡ（配列番号１７０）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、又は

ｊ．配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、又は

ｋ．配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＵＵ（配列番号１７２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、又は

ｌ．配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣＵ（配列番号１７３）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、又は

ｍ．配列（５’→３’）ＵＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣＡＵＵ（配列番号１７４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、又は

ｎ．配列（５’→３’）ＵＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣＡＣＵＵ（配列番号１７５）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、又は

ｏ．配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＵＵ（配列番号１７８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、又は

ｐ．配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＵＵ（配列番号１７９）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、又は

ｑ．配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣ（配列番号１８０）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、又は

ｒ．配列（５’→３’）ＵＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１８１）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、又は

ｓ．配列（５’→３’）ＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＵＵ（配列番号１８２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、又は

ｔ．配列（５’→３’）ＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣＵＵ（配列番号１８３）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス

鎖、又は
ｕ．配列（５’→３’）ＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣＵＣ（配列番号１８４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、又は
ｖ．配列（５’→３’）ＵＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＵＵ（配列番号１８５）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、又は
ｗ．配列（５’→３’）ＵＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣＵＵ（配列番号１８６）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、又は
ｘ．配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＵ（配列番号１８７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、又は
ｙ．配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＧ（配列番号１８８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、又は
ｚ．配列（５’→３’）ＡＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣ（配列番号１８９）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、又は
ａａ．配列（５’→３’）ＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣＵ（配列番号１９０）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、又は
ｂｂ．配列（５’→３’）ＵＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣＵ（配列番号１９１）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、又は
ｃｃ．配列（５’→３’）ＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣＧ（配列番号１９２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、又は
ｄｄ．配列（５’→３’）ＵＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣＧ（配列番号１９３）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、又は
ｅｅ．配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＧＧ（配列番号１９４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、
を含み、このＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、各アンチセンス鎖に対して少なくとも部分的に相補的なセンス鎖を更に含む。

【００９７】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は以下のもの：
ａ．配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＧＣＣＵＵＡＵ（配列番号１４９）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列からなるアンチセンス鎖、又は
ｂ．配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＧＣＣＵ（配列番号１５０）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列からなるアンチセンス鎖、又は
ｃ．配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＧＣ（配列番号１５１）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列からなるアンチセンス鎖、又は
ｄ．配列（５’→３’）ＵＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＵＵ（配列番号１５２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列からなるアンチセンス鎖、又は

ｅ．配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＵＵ（配列番号１５４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列からなるアンチセンス鎖、又は
ｆ．配列（５’→３’）ＵＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣＡＣＧ（配列番号１６０）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列からなるアンチセンス鎖、又は
ｇ．配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣ（配列番号１６２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列からなるアンチセンス鎖、又は
ｈ．配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣＵＵ（配列番号１６３）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列からなるアンチセンス鎖、又は
ｉ．配列（５’→３’）ＵＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣＡＣＧＡ（配列番号１７０）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列からなるアンチセンス鎖、又は
ｊ．配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列からなるアンチセンス鎖、又は
ｋ．配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＵＵ（配列番号１７２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列からなるアンチセンス鎖、又は
ｌ．配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣＵ（配列番号１７３）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列からなるアンチセンス鎖、又は
ｍ．配列（５’→３’）ＵＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣＡＵＵ（配列番号１７４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列からなるアンチセンス鎖、又は
ｎ．配列（５’→３’）ＵＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣＡＣＵＵ（配列番号１７５）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列からなるアンチセンス鎖、又は
ｏ．配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＵＵ（配列番号１７８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列からなるアンチセンス鎖、又は
ｐ．配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＵＵ（配列番号１７９）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列からなるアンチセンス鎖、又は
ｑ．配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣ（配列番号１８０）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列からなるアンチセンス鎖、又は
ｒ．配列（５’→３’）ＵＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１８１）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列からなるアンチセンス鎖、又は
ｓ．配列（５’→３’）ＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＵＵ（配列番号１８２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列からなるアンチセンス鎖、又は
ｔ．配列（５’→３’）ＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣＵＵ（配列番号１８３）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列からなるアンチセンス鎖、又は
ｕ．配列（５’→３’）ＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣＵＣ（配列番号１８４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス

鎖、又は
ｖ．配列（５’→３’）ＵＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＵＵ（配列番号１８５）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列からなるアンチセンス鎖、又は
ｗ．配列（５’→３’）ＵＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣＵＵ（配列番号１８６）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列からなるアンチセンス鎖、又は
ｘ．配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＵ（配列番号１８７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列からなるアンチセンス鎖、又は
ｙ．配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＧ（配列番号１８８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、又は
ｚ．配列（５’→３’）ＡＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣ（配列番号１８９）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列からなるアンチセンス鎖、又は
ａａ．配列（５’→３’）ＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣＵ（配列番号１９０）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列からなるアンチセンス鎖、又は
ｂｂ．配列（５’→３’）ＵＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣＵ（配列番号１９１）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列からなるアンチセンス鎖、又は
ｃｃ．配列（５’→３’）ＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣＧ（配列番号１９２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列からなるアンチセンス鎖、又は
ｄｄ．配列（５’→３’）ＵＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣＧ（配列番号１９３）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、又は
ｅｅ．配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＧＧ（配列番号１９４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列からなるアンチセンス鎖、
を含み、このＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、各アンチセンス鎖に対して少なくとも部分的に相補的なセンス鎖を更に含む。

【００９８】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は以下のもの：
ｉ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｃＣｆａＡｆｕＵｆｕＡｆｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇＧｆｃｃｓｕｓｕＡｕ（配列番号６１）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は
ｉｉ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｃＣｆａＡｆｕＵｆｕＡｆｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇＧｆｃｓｃｓｕ（配列番号６２）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は
ｉｉｉ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｃｓＣｆａＡｆｕＵｆｕＡｆｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇＧｆｃｃｓｕ（配列番号６３）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は
ｉｖ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｃｓＣｆａＡｆｕＵｆｕＡｆｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇＧｆｓｃ（配列番号６４）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は
ｖ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｃｓＣｆａＡｆｕＵｆｕＡｆｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇｕｓｕ（配列番号６８）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は

ｖｉ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｃｓｃａａｕＵｆｕＡｆｕＧｆｃＣｆｕａｃａｇｃｓｃ（配列番号８５）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は

ｖｉｉ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｕｓｕｇａｇＡｆｇＡｆａＧｆｕＣｆｃａｃｃａｃｓｇ（配列番号９４）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は

ｖｉｉｉ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｕｓＵｆｇＡｆｇＡｆｇＡｆａＧｆｕＣｆｃＡｆｃＣｆａＣｆｇｓａ（配列番号９８）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は

ｉｘ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｃｓＣｆａＡｆｕｕｕａｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇｃｓｃ（配列番号１０２）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は

ｘ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｃｓＣｆａＡｆｕｕｕａｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇｃｕｓｕ（配列番号１０３）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は

ｘｉ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｃｓＣｆａＡｆｕｕｕａｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇｃｃｓｕ（配列番号１０４）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は

ｘｉｉ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｃｓＣｆａＡｆｕｕｕａｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇｃｃｕｓｕ（配列番号１０５）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は

ｘｉｉｉ．配列（５’→３’）ｃＰｒｐｕｓＡｆｓｃｓＣｆａＡｆｕＵｆｕＡｆｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇｕｓｕ（配列番号１０７）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は

ｘｉｖ．配列（５’→３’）ｃＰｒｐｕｓＡｆｓｕｓＵｆｇＡｆｇＡｆｇＡｆａＧｆｕＣｆｃＡｆｃＣｆａＣｆｓｇ（配列番号１０８）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は

ｘｖ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｕｓＵｆｇＡｆｇａｇａａＧｆｕＣｆｃＡｆｃＣｆａｕｓｕ（配列番号１０９）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は

ｘｖｉ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｕｓＵｆｇＡｆｇａｇａａＧｆｕＣｆｃＡｆｃＣｆａｃｓｇ（配列番号１１０）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は

ｘｖｉｉ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｕｓＵｆｇＡｆｇａｇａａＧｆｕＣｆｃＡｆｃＣｆａｃｓｕｓｕ（配列番号１１１）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は

ｘｖｉｉｉ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｕｓＵｆｇＡｆｇａｇａａＧｆｕＣｆｃＡｆｃＣｆａｃｓｇｓａ（配列番号１１２）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は

ｘｉｘ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｕｓＵｆｇＡｆｇａｇａａＧｆｕＣｆｃＡｆｃＣｆａｃｕｓｕ（配列番号１２０）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は

ｘｘ．配列（５’→３’）ａｓＧｆｓａｓＡｆａＡｆｕＵｆｇＡｆｇＡｆｇＡｆａＧｆｕＣｆｃｕｓｕ（配列番号１２５）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、

ｘｘｉ．配列（５’→３’）ａｓＧｆｓａｓＡｆａＡｆｕＵｆｇＡｆｇＡｆｇＡｆａＧｆｕＣｆｃａｓｃ（配列番号１２６）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は

ｘｘｉｉ．配列（５’→３’）ａｓＧｆｓａｓＡｆａＡｆｕＵｆｇＡｆｇＡｆｇＡｆａＧｆｕＣｆｃａｃｕｓｕ（配列番号１２７）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチド

が異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は
ｘｘｉｉｉ．配列（５’→３’）ａｓＧｆｓａｓＡｆａＡｆｕＵｆｇＡｆｇＡｆｇＡｆａＧｆｕＣｆｃａｃｓｃ（配列番号１２８）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は
ｘｘｉｖ．配列（５’→３’）ｕｓＧｆｓａｓＡｆａＡｆｕＵｆｇＡｆｇＡｆｇＡｆａＧｆｕＣｆｃｕｓｕ（配列番号１２９）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は
ｘｘｖ．配列（５’→３’）ｕｓＧｆｓａｓＡｆａＡｆｕＵｆｇＡｆｇＡｆｇＡｆａＧｆｕＣｆｃａｓｃ（配列番号１３０）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は
ｘｘｖｉ．配列（５’→３’）ａｓＣｆｓｃｓＡｆａＵｆｕＵｆａＵｆｇＣｆｃＵｆａＣｆａＧｆｃｕｓｕ（配列番号１３１）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は
ｘｘｖｉｉ．配列（５’→３’）ａｓＣｆｓｃｓＡｆａＵｆｕＵｆａＵｆｇＣｆｃＵｆａＣｆａＧｆｃｃｕｓｕ（配列番号１３２）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は
ｘｘｖｉｉｉ．配列（５’→３’）ａｓＣｆｓｃｓＡｆａＵｆｕＵｆａＵｆｇＣｆｃＵｆａＣｆａＧｆｃｃｕｓｃ（配列番号１３３）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は
ｘｘｉｘ．配列（５’→３’）ｕｓＣｆｓｃｓＡｆａＵｆｕＵｆａＵｆｇＣｆｃＵｆａＣｆａＧｆｃｕｓｕ（配列番号１３４）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は
ｘｘｘ．配列（５’→３’）ｕｓＣｆｓｃｓＡｆａＵｆｕＵｆａＵｆｇＣｆｃＵｆａＣｆａＧｆｃｃｕｓｕ（配列番号１３５）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は
ｘｘｘｉ．配列（５’→３’）ｃＰｒｐｕｓＡｆｓｃｓＣｆａＡｆｕＵｆｕＡｆｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇｃｓｃ（配列番号１３６）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は
ｘｘｘｉｉ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｃｓＣｆａＡｆｕＵｆｕＡｆｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇｓｃｓｃ（配列番号１３７）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は
ｘｘｘｉｉｉ．配列（５’→３’）ｃＰｒｐｕｓＡｆｓｃｓＣｆａＡｆｕＵｆｕＡｆｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇｓｃｓｃ（配列番号１３８）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は
ｘｘｘｉｖ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｃｓＣｆａＡｆｕＵｆｕＡｆｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇｃｓｕ（配列番号１３９）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は
ｘｘｘｖ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｃｓＣｆａＡｆｕＵｆｕＡｆｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇｃｓｇ（配列番号１４０）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は
ｘｘｘｖｉ．配列（５’→３’）ａｓＡｆｓｃｓＣｆａＡｆｕＵｆｕＡｆｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇｃｓｃ（配列番号１４１）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は
ｘｘｘｖｉｉ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｃｓＣｆａＡｆｕＵｆＵｆＡｆｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇｕｓｕ（配列番号１４２）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は
ｘｘｘｖｉｉｉ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｃｓＣｆａＡｆｕＵｆｕＡｆｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇＣｆｓｃ（配列番号１４３）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は
ｘｘｘｉｘ．配列（５’→３’）ａｓＣｆｓｃＡｆａＵｆｕＵｆａＵｆｇＣｆｃＵｆａＣ

ｆａＧｆｃＣｆｓｕ（配列番号１４４）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は
ｘｌ．配列（５’→３’）ｕｓＣｆｓｃＡｆａＵｆｕＵｆａＵｆｇＣｆｃＵｆａＣｆａＧｆｃＣｆｓｕ（配列番号１４５）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は
ｘｌｉ．配列（５’→３’）ａｓＣｆｓｃＡｆａＵｆｕＵｆａＵｆｇＣｆｃＵｆａＣｆａＧｆｃｃｓｇ（配列番号１４６）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は
ｘｌｉｉ．配列（５’→３’）ｕｓＣｆｓｃＡｆａＵｆｕＵｆａＵｆｇＣｆｃＵｆａＣｆａＧｆｃｃｓｇ（配列番号１４７）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、又は
ｘｌｉｉｉ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｃｓＣｆａＡｆｕＵｆｕＡｆｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇｇｓｇ（配列番号１４８）から０個、１個、２個又は３個のヌクレオチドが異なる配列を含むアンチセンス鎖、
を含み、式中、ａ、ｇ、ｃ及びｕは２’－Ｏ－メチル（２’－ＯＭｅ）修飾ヌクレオチド、Ａｆ、Ｃｆ、Ｇｆ、及びＵｆは２’－フルオロ修飾ヌクレオチド、ｓはホスホロチオエートヌクレオシド間連結であり、残りのヌクレオチドモノマーはホスホジエステル結合により連結され、ｃＰｒｐｕは５’－シクロプロピルホスホネート－２’－Ｏ－メチル修飾ヌクレオチドであり、このＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、各アンチセンス鎖に対して少なくとも部分的に相補的なセンス鎖を更に含む。

【００９９】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は以下のもの：
ｉ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｃＣｆａＡｆｕＵｆｕＡｆｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇＧｆｃｃｓｕｓｕＡｕ（配列番号６１）からなるアンチセンス鎖、又は
ｉｉ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｃＣｆａＡｆｕＵｆｕＡｆｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇＧｆｃｓｃｓｕ（配列番号６２）からなるアンチセンス鎖、又は
ｉｉｉ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｃｓＣｆａＡｆｕＵｆｕＡｆｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇＧｆｃｃｓｕ（配列番号６３）からなるアンチセンス鎖、又は
ｉｖ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｃｓＣｆａＡｆｕＵｆｕＡｆｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇＧｆｓｃ（配列番号６４）からなるアンチセンス鎖、又は
ｖ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｃｓＣｆａＡｆｕＵｆｕＡｆｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇｕｓｕ（配列番号６８）からなるアンチセンス鎖、又は
ｖｉ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｃｓｃａａｕＵｆｕＡｆｕＧｆｃＣｆｕａｃａｇｃｓｃ（配列番号８５）からなるアンチセンス鎖、又は
ｖｉｉ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｕｓｕｇａｇＡｆｇＡｆａＧｆｕＣｆｃａｃｃａｃｓｇ（配列番号９４）からなるアンチセンス鎖、又は
ｖｉｉｉ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｕｓＵｆｇＡｆｇＡｆｇＡｆａＧｆｕＣｆｃＡｆｃＣｆａＣｆｇｓａ（配列番号９８）からなるアンチセンス鎖、又は
ｉｘ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｃｓＣｆａＡｆｕｕｕａｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇｃｓｃ（配列番号１０２）からなるアンチセンス鎖、又は
ｘ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｃｓＣｆａＡｆｕｕｕａｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇｃｕｓｕ（配列番号１０３）からなるアンチセンス鎖、又は
ｘｉ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｃｓＣｆａＡｆｕｕｕａｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇｃｃｓｕ（配列番号１０４）からなるアンチセンス鎖、又は
ｘｉｉ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｃｓＣｆａＡｆｕｕｕａｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇｃｃｕｓｕ（配列番号１０５）からなるアンチセンス鎖、又は
ｘｉｉｉ．配列（５’→３’）ｃＰｒｐｕｓＡｆｓｃｓＣｆａＡｆｕＵｆｕＡｆｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇｕｓｕ（配列番号１０７）からなるアンチセンス鎖、又は
ｘｉｖ．配列（５’→３’）ｃＰｒｐｕｓＡｆｓｕｓＵｆｇＡｆｇＡｆｇＡｆａＧｆｕＣｆｃＡｆｃＣｆａＣｆｓｇ（配列番号１０８）からなるアンチセンス鎖、又は

ｘｖ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｕｓＵｆｇＡｆｇａｇａａＧｆｕＣｆｃＡｆｃＣｆａｕｓｕ（配列番号１０９）からなるアンチセンス鎖、又は
ｘｖｉ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｕｓＵｆｇＡｆｇａｇａａＧｆｕＣｆｃＡｆｃＣｆａｃｓｇ（配列番号１１０）からなるアンチセンス鎖、又は
ｘｖｉｉ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｕｓＵｆｇＡｆｇａｇａａＧｆｕＣｆｃＡｆｃＣｆａｃｓｕｓｕ（配列番号１１１）からなるアンチセンス鎖、又は
ｘｖｉｉｉ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｕｓＵｆｇＡｆｇａｇａａＧｆｕＣｆｃＡｆｃＣｆａｃｓｇｓａ（配列番号１１２）からなるアンチセンス鎖、又は
ｘｉｘ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｕｓＵｆｇＡｆｇａｇａａＧｆｕＣｆｃＡｆｃＣｆａｃｕｓｕ（配列番号１２０）からなるアンチセンス鎖、又は
ｘｘ．配列（５’→３’）ａｓＧｆｓａｓＡｆａＡｆｕＵｆｇＡｆｇＡｆｇＡｆａＧｆｕＣｆｃｕｓｕ（配列番号１２５）からなるアンチセンス鎖、
ｘｘｉ．配列（５’→３’）ａｓＧｆｓａｓＡｆａＡｆｕＵｆｇＡｆｇＡｆｇＡｆａＧｆｕＣｆｃａｓｃ（配列番号１２６）からなるアンチセンス鎖、又は
ｘｘｉｉ．配列（５’→３’）ａｓＧｆｓａｓＡｆａＡｆｕＵｆｇＡｆｇＡｆｇＡｆａＧｆｕＣｆｃａｃｕｓｕ（配列番号１２７）からなるアンチセンス鎖、又は
ｘｘｉｉｉ．配列（５’→３’）ａｓＧｆｓａｓＡｆａＡｆｕＵｆｇＡｆｇＡｆｇＡｆａＧｆｕＣｆｃａｃｓｃ（配列番号１２８）からなるアンチセンス鎖、又は
ｘｘｉｖ．配列（５’→３’）ｕｓＧｆｓａｓＡｆａＡｆｕＵｆｇＡｆｇＡｆｇＡｆａＧｆｕＣｆｃｕｓｕ（配列番号１２９）からなるアンチセンス鎖、又は
ｘｘｖ．配列（５’→３’）ｕｓＧｆｓａｓＡｆａＡｆｕＵｆｇＡｆｇＡｆｇＡｆａＧｆｕＣｆｃａｓｃ（配列番号１３０）からなるアンチセンス鎖、又は
ｘｘｖｉ．配列（５’→３’）ａｓＣｆｓｃｓＡｆａＵｆｕＵｆａＵｆｇＣｆｃＵｆａＣｆａＧｆｃｕｓｕ（配列番号１３１）からなるアンチセンス鎖、又は
ｘｘｖｉｉ．配列（５’→３’）ａｓＣｆｓｃｓＡｆａＵｆｕＵｆａＵｆｇＣｆｃＵｆａＣｆａＧｆｃｃｕｓｕ（配列番号１３２）からなるアンチセンス鎖、又は
ｘｘｖｉｉｉ．配列（５’→３’）ａｓＣｆｓｃｓＡｆａＵｆｕＵｆａＵｆｇＣｆｃＵｆａＣｆａＧｆｃｃｕｓｃ（配列番号１３３）からなるアンチセンス鎖、又は
ｘｘｉｘ．配列（５’→３’）ｕｓＣｆｓｃｓＡｆａＵｆｕＵｆａＵｆｇＣｆｃＵｆａＣｆａＧｆｃｕｓｕ（配列番号１３４）からなるアンチセンス鎖、又は
ｘｘｘ．配列（５’→３’）ｕｓＣｆｓｃｓＡｆａＵｆｕＵｆａＵｆｇＣｆｃＵｆａＣｆａＧｆｃｃｕｓｕ（配列番号１３５）からなるアンチセンス鎖、又は
ｘｘｘｉ．配列（５’→３’）ｃＰｒｐｕｓＡｆｓｃｓＣｆａＡｆｕＵｆｕＡｆｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇｃｓｃ（配列番号１３６）からなるアンチセンス鎖、又は
ｘｘｘｉｉ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｃｓＣｆａＡｆｕＵｆｕＡｆｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇｓｃｓｃ（配列番号１３７）からなるアンチセンス鎖、又は
ｘｘｘｉｉｉ．配列（５’→３’）ｃＰｒｐｕｓＡｆｓｃｓＣｆａＡｆｕＵｆｕＡｆｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇｓｃｓｃ（配列番号１３８）からなるアンチセンス鎖、又は
ｘｘｘｉｖ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｃｓＣｆａＡｆｕＵｆｕＡｆｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇｃｓｕ（配列番号１３９）からなるアンチセンス鎖、又は
ｘｘｘｖ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｃｓＣｆａＡｆｕＵｆｕＡｆｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇｃｓｇ（配列番号１４０）からなるアンチセンス鎖、又は
ｘｘｘｖｉ．配列（５’→３’）ａｓＡｆｓｃｓＣｆａＡｆｕＵｆｕＡｆｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇｃｓｃ（配列番号１４１）からなるアンチセンス鎖、又は
ｘｘｘｖｉｉ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｃｓＣｆａＡｆｕＵｆＵｆＡｆｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇｕｓｕ（配列番号１４２）からなるアンチセンス鎖、又は
ｘｘｘｖｉｉｉ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｃｓＣｆａＡｆｕＵｆｕＡｆｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇＣｆｓｃ（配列番号１４３）からなるアンチセンス鎖、又は
ｘｘｘｉｘ．配列（５’→３’）ａｓＣｆｓｃＡｆａＵｆｕＵｆａＵｆｇＣｆｃＵｆａＣｆａＧｆｃＣｆｓｕ（配列番号１４４）からなるアンチセンス鎖、又は

ｘｌ．配列（５’→３’）ｕｓＣｆｓｃＡｆａＵｆｕＵｆａＵｆｇＣｆｃＵｆａＣｆａＧｆｃＣｆｓｕ（配列番号１４５）からなるアンチセンス鎖、又は
ｘｌｉ．配列（５’→３’）ａｓＣｆｓｃＡｆａＵｆｕＵｆａＵｆｇＣｆｃＵｆａＣｆａＧｆｃｃｓｇ（配列番号１４６）からなるアンチセンス鎖、又は
ｘｌｉｉ．配列（５’→３’）ｕｓＣｆｓｃＡｆａＵｆｕＵｆａＵｆｇＣｆｃＵｆａＣｆａＧｆｃｃｓｇ（配列番号１４７）からなるアンチセンス鎖、又は
ｘｌｉｉｉ．配列（５’→３’）ｕｓＡｆｓｃｓＣｆａＡｆｕＵｆｕＡｆｕＧｆｃＣｆｕＡｆｃＡｆｇｇｓｇ（配列番号１４８）からなるアンチセンス鎖、
を含み、式中、ａ、ｇ、ｃ及びｕは２’－Ｏ－メチル（２’－ＯＭｅ）修飾ヌクレオチド、Ａｆ、Ｃｆ、Ｇｆ、及びＵｆは２’－フルオロ修飾ヌクレオチド、ｓはホスホロチオエートヌクレオシド間連結であり、残りのヌクレオチドモノマーはホスホジエステル結合により連結され、ｃＰｒｐｕは５’－シクロプロピルホスホネート－２’－Ｏ－メチル修飾ヌクレオチドであり、このＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、各アンチセンス鎖に対して少なくとも部分的に相補的なセンス鎖を更に含む。

【０１００】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は以下のもの：
ａ．配列（５’→３’）ＵＵＧＣＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡＵＴ（配列番号２７５）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｂ．配列（５’→３’）ＵＡＵＡＵＧＣＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号２７６）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｃ．配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡＵＵ（配列番号２７８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｄ．配列（５’→３’）ＣＧＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵ（配列番号２８５）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｅ．配列（５’→３’）ＣＧＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡ（配列番号２８９）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｆ．配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号２９２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｇ．配列（５’→３’）ＧＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号２９４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｈ．配列（５’→３’）ＵＣＧＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵ（配列番号３００）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｉ．配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｊ．配列（５’→３’）ＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡＵＵ（配列番号３０３）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｋ．配列（５’→３’）ＧＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡＵＵ（配列番号３０４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｌ．配列（５’→３’）ＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡＵＵ（配列番号３０６）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｍ．配列（５’→３’）ＧＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡＵＵ（配列番号３０７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｎ．配列（５’→３’）ＡＡＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡＵＵ（配列番号３０８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｏ．配列（５’→３’）ＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３１８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は

ｐ．配列（５’→３’）ＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３１９）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｑ．配列（５’→３’）ＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＡ（配列番号３２０）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｒ．配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＡ（配列番号３２１）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｓ．配列（５’→３’）ＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵ（配列番号３２２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｔ．配列（５’→３’）ＧＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵ（配列番号３２３）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｕ．配列（５’→３’）ＧＡＧＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵ（配列番号３２４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｖ．配列（５’→３’）ＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＡ（配列番号３２５）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｗ．配列（５’→３’）ＧＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＡ（配列番号３２６）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｘ．配列（５’→３’）ＡＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号３２７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｙ．配列（５’→３’）ＣＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号３２８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｚ．配列（５’→３’）ＧＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＵ（配列番号３２９）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ａａ．配列（５’→３’）ＡＧＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵ（配列番号３３０）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、又は
ｂｂ．配列（５’→３’）ＡＧＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＡ（配列番号３３１）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｃｃ．配列（５’→３’）ＣＧＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵ（配列番号３３２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｄｄ．配列（５’→３’）ＣＧＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＡ（配列番号３３３）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、又は
ｅｅ．配列（５’→３’）ＣＣＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号３３４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖、
を含み、このＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、各アンチセンス鎖に対して少なくとも部分的に相補的なアンチセンス鎖を更に含む。

【０１０１】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は以下のもの：
ａ．核酸塩基配列（５’→３’）ＵＵＧＣＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡＵＴ（配列番号２７５）からなるセンス鎖、又は
ｂ．核酸塩基配列（５’→３’）ＵＡＵＡＵＧＣＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号２７６）からなるセンス鎖、又は
ｃ．核酸塩基配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡＵＵ（配列番号２７８）からなるセンス鎖、又は
ｄ．核酸塩基配列（５’→３’）ＣＧＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵ（配列番号２８５）からなるセンス鎖、又は
ｅ．核酸塩基配列（５’→３’）ＣＧＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡ（配列番号２８９）からなるセンス鎖、又は
ｆ．核酸塩基配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号２９２）からなるセンス鎖、又は
ｇ．核酸塩基配列（５’→３’）ＧＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番

号２９４）からなるセンス鎖、又は
ｈ．核酸塩基配列（５’→３’）ＵＣＧＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵ（配列番号３００）からなるセンス鎖、又は
ｉ．核酸塩基配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）からなるセンス鎖、又は
ｊ．核酸塩基配列（５’→３’）ＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡＵＵ（配列番号３０３）からなるセンス鎖、又は
ｋ．核酸塩基配列（５’→３’）ＧＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡＵＵ（配列番号３０４）からなるセンス鎖、又は
ｌ．核酸塩基配列（５’→３’）ＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡＵＵ（配列番号３０６）からなるセンス鎖、又は
ｍ．核酸塩基配列（５’→３’）ＧＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡＵＵ（配列番号３０７）からなるセンス鎖、又は
ｎ．核酸塩基配列（５’→３’）ＡＡＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡＵＵ（配列番号３０８）からなるセンス鎖、又は
ｏ．核酸塩基配列（５’→３’）ＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３１８）からなるセンス鎖、又は
ｐ．核酸塩基配列（５’→３’）ＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３１９）からなるセンス鎖、又は
ｑ．核酸塩基配列（５’→３’）ＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＡ（配列番号３２０）からなるセンス鎖、又は
ｒ．核酸塩基配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＡ（配列番号３２１）からなるセンス鎖、又は
ｓ．核酸塩基配列（５’→３’）ＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵ（配列番号３２２）からなるセンス鎖、又は
ｔ．核酸塩基配列（５’→３’）ＧＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵ（配列番号３２３）からなるセンス鎖、又は
ｕ．核酸塩基配列（５’→３’）ＧＡＧＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵ（配列番号３２４）からなるセンス鎖、又は
ｖ．核酸塩基配列（５’→３’）ＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＡ（配列番号３２５）からなるセンス鎖、又は
ｗ．核酸塩基配列（５’→３’）ＧＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＡ（配列番号３２６）からなるセンス鎖、又は
ｘ．核酸塩基配列（５’→３’）ＡＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号３２７）からなるセンス鎖、又は
ｙ．核酸塩基配列（５’→３’）ＣＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号３２８）からなるセンス鎖、又は
ｚ．核酸塩基配列（５’→３’）ＧＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＵ（配列番号３２９）からなるセンス鎖、又は
ａａ．核酸塩基配列（５’→３’）ＡＧＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵ（配列番号３３０）を含むセンス鎖、又は
ｂｂ．核酸塩基配列（５’→３’）ＡＧＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＡ（配列番号３３１）からなるセンス鎖、又は
ｃｃ．核酸塩基配列（５’→３’）ＣＧＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵ（配列番号３３２）からなるセンス鎖、又は
ｄｄ．核酸塩基配列（５’→３’）ＣＧＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＡ（配列番号３３３）からなるセンス鎖、又は
ｅｅ．核酸塩基配列（５’→３’）ＣＣＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号３３４）からなるセンス鎖、
を含み、このＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、各アンチセンス鎖に対して少なくとも部分的に相

補的なアンチセンス鎖を更に含む。
【０１０２】
いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、対象におけるＨＢＶ関連疾患若しくは症状を治療若しくは予防するか、又は１つ若しくは複数のＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣＡＣＵＵ（配列番号１７５）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡＵＵ（配列番号３０７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＵＵ（配列番号１５４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号２９２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む。
【０１０３】
いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療又は予防する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣＡＣＵＵ（配列番号１７５）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡＵＵ（配列番号３０７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＵＵ（配列番号１５４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号２９２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む。
【０１０４】
いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣＡＣＵＵ（配列番号１７５）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＣＵＣＡＡＵＡＵＵ（配列番号３０７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＵＵ（配列番号１５４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号２９２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む。
【０１０５】
いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、対象におけるＨＢＶ関連疾患若しくは症状を治療若しくは予防するか、又は１つ若しくは複数のＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、核酸塩基配列（５’→３’）ＵＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣＡＣＵＵ（配列番号１７５）からなるアンチセンス鎖、及び、核酸塩基配列（５’→３’）ＧＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡＵＵ（配列番号３０７）からなるセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、核酸塩基配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡ

ＣＡＧＵＵ（配列番号１５４）からなるアンチセンス鎖、及び、核酸塩基配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号２９２）からなるセンス鎖を含む。

【０１０６】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療又は予防する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、核酸塩基配列（５’→３’）ＵＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣＡＣＵＵ（配列番号１７５）からなるアンチセンス鎖、及び、核酸塩基配列（５’→３’）ＧＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡＵＵ（配列番号３０７）からなるセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、核酸塩基配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＵＵ（配列番号１５４）からなるアンチセンス鎖、及び、核酸塩基配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号２９２）からなるセンス鎖を含む。

【０１０７】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、核酸塩基配列（５’→３’）ＵＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣＡＣＵＵ（配列番号１７５）からなるアンチセンス鎖、及び、核酸塩基配列（５’→３’）ＧＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡＵＵ（配列番号３０７）からなるセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、核酸塩基配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＵＵ（配列番号１５４）からなるアンチセンス鎖、及び、核酸塩基配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号２９２）からなるセンス鎖を含む。

【０１０８】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、対象におけるＨＢＶ関連疾患若しくは症状を治療若しくは予防するか、又は１つ若しくは複数のＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＧ（配列番号１８８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号３２８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む。

【０１０９】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療又は予防する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＧ（配列番号１８８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号３２８）から０個、１個、２

個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む。
【０１１０】
いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＧ（配列番号１８８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号３２８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む。
【０１１１】
いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、対象におけるＨＢＶ関連疾患若しくは症状を治療若しくは予防するか、又は１つ若しくは複数のＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害するための組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、核酸塩基配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）からなるアンチセンス鎖、及び、核酸塩基配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）からなるセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、核酸塩基配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＧ（配列番号１８８）からなるアンチセンス鎖、及び、核酸塩基配列（５’→３’）ＣＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号３２８）からなるセンス鎖を含む。
【０１１２】
いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療又は予防する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害するための組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、核酸塩基配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）からなるアンチセンス鎖、及び、核酸塩基配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）からなるセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、核酸塩基配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＧ（配列番号１８８）からなるアンチセンス鎖、及び、核酸塩基配列（５’→３’）ＣＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号３２８）からなるセンス鎖を含む。
【０１１３】
いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害するための組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、核酸塩基配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）からなるアンチセンス鎖、及び、核酸塩基配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）からなるセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、核酸塩基配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＧ（配列番号１８８）からなるアンチセンス鎖、及び、核酸塩基配列（５’→３’）ＣＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号３２８）からなるセンス鎖を含む。
【０１１４】
いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、対象におけるＨＢＶ関連疾

患若しくは症状を治療若しくは予防するか、又は１つ若しくは複数のＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣ（配列番号１６２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号２９４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む。

【０１１５】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療又は予防する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣ（配列番号１６２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号２９４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む。

【０１１６】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣ（配列番号１６２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号２９４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む。

【０１１７】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、対象におけるＨＢＶ関連疾患若しくは症状を治療若しくは予防するか、又は１つ若しくは複数のＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、核酸塩基配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）からなるアンチセンス鎖、及び、核酸塩基配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）からなるセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、核酸塩基配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣ（配列番号１６２）からなるアンチセンス鎖、及び、核酸塩基配列（５’→３’）ＧＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号２９４）からなるセンス鎖を含む。

【０１１８】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療又は予防する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、核酸塩基配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）からなるアンチセンス鎖、及び、核酸塩基配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）からなるセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、核酸塩基配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣ（配列番号１６２）からなるアンチセンス鎖、及び、核酸塩基配列（５’→３’）ＧＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号２９４）からなるセンス鎖を含む。

【０１１９】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、核酸塩基配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）からなるアンチセンス鎖、及び、核酸塩基配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）からなるセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、核酸塩基配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣ（配列番号１６２）からなるアンチセンス鎖、及び、核酸塩基配列（５’→３’）ＧＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号２９４）からなるセンス鎖を含む。

【０１２０】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、対象におけるＨＢＶ関連疾患若しくは症状を治療若しくは予防するか、又は１つ若しくは複数のＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣ（配列番号１６２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡＵＵ（配列番号３０７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む。

【０１２１】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療又は予防する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣ（配列番号１６２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡＵＵ（配列番号３０７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む。

【０１２２】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こさ

れる感染に関連する疾患を治療する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣ（配列番号１６２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡＵＵ（配列番号３０７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む。

【０１２３】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、対象におけるＨＢＶ関連疾患若しくは症状を治療若しくは予防するか、又は１つ若しくは複数のＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、核酸塩基配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）からなるアンチセンス鎖、及び、核酸塩基配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）からなるセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、核酸塩基配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣ（配列番号１６２）からなるアンチセンス鎖、及び、核酸塩基配列（５’→３’）ＧＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡＵＵ（配列番号３０７）からなるセンス鎖を含む。いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療又は予防する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、核酸塩基配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）からなるアンチセンス鎖、及び、核酸塩基配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）からなるセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、核酸塩基配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣ（配列番号１６２）からなるアンチセンス鎖、及び、核酸塩基配列（５’→３’）ＧＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡＵＵ（配列番号３０７）からなるセンス鎖を含む。

【０１２４】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、核酸塩基配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）からなるアンチセンス鎖、及び、核酸塩基配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）からなるセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、核酸塩基配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣ（配列番号１６２）からなるアンチセンス鎖、及び、核酸塩基配列（５’→３’）ＧＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡＵＵ（配列番号３０７）からなるセンス鎖を含む。

【０１２５】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、対象におけるＨＢＶ関連疾患若しくは症状を治療若しくは予防するか、又は１つ若しくは複数のＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、センス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾され、かつ／又は第１及び／若しくは第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬中のアンチセンス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌク

レオチドは修飾ヌクレオチドであり、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＵＵＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣＡＣＵＵ（配列番号１７５）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡＵＵ（配列番号３０７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＵＵ（配列番号１５４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号２９２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む。

【０１２６】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療又は予防する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、センス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾され、かつ／又は第１及び／若しくは第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬中のアンチセンス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾ヌクレオチドであり、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＵＵＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣＡＣＵＵ（配列番号１７５）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡＵＵ（配列番号３０７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＵＵ（配列番号１５４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号２９２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む。

【０１２７】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、センス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾され、かつ／又は第１及び／若しくは第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬中のアンチセンス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾ヌクレオチドであり、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＵＵＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣＡＣＵＵ（配列番号１７５）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡＵＵ（配列番号３０７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＵＵ（配列番号１５４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号２９２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む。

【０１２８】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、対象におけるＨＢＶ関連疾患若しくは症状を治療若しくは予防するか、又は１つ若しくは複数のＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、センス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾され、かつ／又は第１及び／若しくは第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬中のアンチセンス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾ヌクレオチドであり、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＡＧ

ＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＧ（配列番号１８８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号３２８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む。

【０１２９】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療又は予防する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、センス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾され、かつ／又は第１及び／若しくは第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬中のアンチセンス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾ヌクレオチドであり、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＧ（配列番号１８８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号３２８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む。

【０１３０】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、センス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾され、かつ／又は第１及び／若しくは第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬中のアンチセンス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾ヌクレオチドであり、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＧ（配列番号１８８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号３２８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む。

【０１３１】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、対象におけるＨＢＶ関連疾患若しくは症状を治療若しくは予防するか、又は１つ若しくは複数のＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、センス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾され、かつ／又は第１及び／若しくは第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬中のアンチセンス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾ヌクレオチドであり、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）から０個、１個、２個又は

３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣ（配列番号１６２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号２９４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む。

【０１３２】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療又は予防する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、センス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾され、かつ／又は第１及び／若しくは第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬中のアンチセンス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾ヌクレオチドであり、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣ（配列番号１６２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号２９４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む。

【０１３３】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、センス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾され、かつ／又は第１及び／若しくは第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬中のアンチセンス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾ヌクレオチドであり、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣ（配列番号１６２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号２９４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む。

【０１３４】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、対象におけるＨＢＶ関連疾患若しくは症状を治療若しくは予防するか、又は１つ若しくは複数のＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、センス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾され、かつ／又は第１及び／若しくは第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬中のアンチセンス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾ヌクレオチドであり、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）Ｇ

ＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣ（配列番号１６２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡＵＵ（配列番号３０７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む。

【０１３５】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療又は予防する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、センス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾され、かつ／又は第１及び／若しくは第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬中のアンチセンス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾ヌクレオチドであり、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣ（配列番号１６２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡＵＵ（配列番号３０７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む。

【０１３６】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、センス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾され、かつ／又は第１及び／若しくは第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬中のアンチセンス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾ヌクレオチドであり、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣ（配列番号１６２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡＵＵ（配列番号３０７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む。

【０１３７】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、対象におけるＨＢＶ関連疾患若しくは症状を治療若しくは予防するか、又は１つ若しくは複数のＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、センス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾され、かつ／又は第１及び／若しくは第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬中のアンチセンス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾ヌクレオチドであり、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣＡＣＵＵ（配列番号１７５）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡＵＵ（配列番号３０７）から０個、１個、２

個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＵＵ（配列番号１５４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号２９２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のセンス鎖は、Ｎ－アセチル－ガラクトサミンを含む標的化リガンドにコンジュゲートされている。

【０１３８】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療又は予防する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、センス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾され、かつ／又は第１及び／若しくは第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬中のアンチセンス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾ヌクレオチドであり、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣＡＣＵＵ（配列番号１７５）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡＵＵ（配列番号３０７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＵＵ（配列番号１５４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号２９２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のセンス鎖は、Ｎ－アセチル－ガラクトサミンを含む標的化リガンドにコンジュゲートされている。

【０１３９】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、センス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾され、かつ／又は第１及び／若しくは第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬中のアンチセンス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾ヌクレオチドであり、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣＣＡＣＵＵ（配列番号１７５）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡＵＵ（配列番号３０７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＵＵ（配列番号１５４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号２９２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のセンス鎖は、Ｎ－アセチル－ガラクトサミンを含む標的化リガンドにコンジュゲートされている。

【０１４０】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、対象におけるＨＢＶ関連疾患若しくは症状を治療若しくは予防するか、又は１つ若しくは複数のＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、センス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾され、かつ／又は第１及び／若しくは第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬中のアンチセンス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌク

レオチドは修飾ヌクレオチドであり、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＧ（配列番号１８８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号３２８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のセンス鎖は、Ｎ－アセチル－ガラクトサミンを含む標的化リガンドにコンジュゲートされている。

【０１４１】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療又は予防する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、センス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾され、かつ／又は第１及び／若しくは第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬中のアンチセンス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾ヌクレオチドであり、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＧ（配列番号１８８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号３２８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のセンス鎖は、Ｎ－アセチル－ガラクトサミンを含む標的化リガンドにコンジュゲートされている。

【０１４２】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、センス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾され、かつ／又は第１及び／若しくは第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬中のアンチセンス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾ヌクレオチドであり、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＧ（配列番号１８８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＣＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号３２８）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のセンス鎖は、Ｎ－アセチル－ガラクトサミンを含む標的化リガンドにコンジュゲートされている。

【０１４３】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、対象におけるＨＢＶ関連疾患若しくは症状を治療若しくは予防するか、又は１つ若しくは複数のＨＢＶ遺伝子の発現

を阻害する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、センス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾され、かつ／又は第１及び／若しくは第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬中のアンチセンス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾ヌクレオチドであり、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣ（配列番号１６２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号２９４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のセンス鎖は、Ｎ－アセチル－ガラクトサミンを含む標的化リガンドにコンジュゲートされている。

【０１４４】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療又は予防する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、センス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾され、かつ／又は第１及び／若しくは第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬中のアンチセンス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾ヌクレオチドであり、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣ（配列番号１６２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号２９４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のセンス鎖は、Ｎ－アセチル－ガラクトサミンを含む標的化リガンドにコンジュゲートされている。

【０１４５】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、センス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾され、かつ／又は第１及び／若しくは第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬中のアンチセンス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾ヌクレオチドであり、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣ（配列番号１６２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＧＣＵＧＵＡＧＧＣＡＵＡＡＡＵＵＧＧＵＡ（配列番号２９４）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のセンス鎖は、Ｎ－アセチル－ガラクトサミンを含む標的化リガンドにコンジュゲートされて

いる。

【０１４６】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、対象におけるＨＢＶ関連疾患若しくは症状を治療若しくは予防するか、又は１つ若しくは複数のＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、センス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾され、かつ／又は第１及び／若しくは第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬中のアンチセンス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾ヌクレオチドであり、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣ（配列番号１６２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡＵＵ（配列番号３０７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のセンス鎖は、Ｎ－アセチル－ガラクトサミンを含む標的化リガンドにコンジュゲートされている。

【０１４７】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療又は予防する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、センス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾され、かつ／又は第１及び／若しくは第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬中のアンチセンス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾ヌクレオチドであり、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣ（配列番号１６２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡＵＵ（配列番号３０７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のセンス鎖は、Ｎ－アセチル－ガラクトサミンを含む標的化リガンドにコンジュゲートされている。

【０１４８】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療する方法であり、この方法は、細胞におけるＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する組成物を投与することを含み、この組成物は２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、センス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾され、かつ／又は第１及び／若しくは第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬中のアンチセンス鎖における全て若しくは実質的に全てのヌクレオチドは修飾ヌクレオチドであり、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＡＧＡＡＡＡＵＵＧＡＧＡＧＡＡＧＵＣＣＡＣ（配列番号１７１）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＵＵＵＣＵ（配列番号３０２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、配列（５’→３’）ＵＡＣＣＡＡＵＵＵＡＵＧＣＣＵＡＣＡＧＣＣ（配列番号１６２）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配

列を含むアンチセンス鎖、及び、配列（５’→３’）ＧＵＧＧＵＧＧＡＣＵＵＣＵＣＵＣＡＡＵＡＵＵ（配列番号３０７）から０個、１個、２個又は３個の核酸塩基が異なる核酸塩基配列を含むセンス鎖を含み、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のセンス鎖は、Ｎ－アセチル－ガラクトサミンを含む標的化リガンドにコンジュゲートされている。

【０１４９】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶ感染の治療、又はＨＢＶ感染によって生じる疾患若しくは症状の予防の方法であり、この方法は、これらを必要としている対象に、有効量のＡＤ０４８７２及び有効量のＡＤ０５０７０を投与することを含む。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０５０７０の比は、約２：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０５０７０の比は、約３：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０５０７０の比は、約１：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０５０７０の比は、約４：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０５０７０の比は、約５：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０５０７０の比は、約１：２である。

【０１５０】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療又は予防する方法であり、この方法は、これらを必要としている対象に、有効量のＡＤ０４８７２及び有効量のＡＤ０５０７０を投与することを含む。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０５０７０の比は、約２：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０５０７０の比は、約３：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０５０７０の比は、約１：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０５０７０の比は、約４：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０５０７０の比は、約５：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０５０７０の比は、約１：２である。

【０１５１】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療する方法であり、この方法は、これらを必要としている対象に、有効量のＡＤ０４８７２及び有効量のＡＤ０５０７０を投与することを含む。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０５０７０の比は、約２：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０５０７０の比は、約３：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０５０７０の比は、約１：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０５０７０の比は、約４：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０５０７０の比は、約５：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０５０７０の比は、約１：２である。

【０１５２】

いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約２５～４００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約２５～５０ｍｇ、５０～７５ｍｇ

、７５～１００ｍｇ、１００～１２５ｍｇ、１２５～１５０ｍｇ、１５０～１７５ｍｇ、１７５～２００ｍｇ、２００～２２５ｍｇ、２２５～２５０ｍｇ、２５０～２７５ｍｇ、２７５～３００ｍｇ、３００～３２５ｍｇ、３２５～３５０ｍｇ、３５０～３７５ｍｇ、３７５～４００ｍｇ、２５～７５ｍｇ、５０～１００ｍｇ、１００～１５０ｍｇ、１５０～２００ｍｇ、２００～２５０ｍｇ、２５０～３００ｍｇ、３００～３５０ｍｇ、３５０～４００ｍｇ、２５～１００ｍｇ、５０～１５０ｍｇ、１００～２００ｍｇ、１５０～２５０ｍｇ、２００～３００ｍｇ、３００～４００ｍｇ、２５～２００ｍｇ、又は２００～４００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約３０～５０ｍｇ、約９０～１１０ｍｇ、又は約１９０～２１０ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約３０～５０ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約９０～１１０ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約１９０～２１０ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２対ＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約２５ｍｇ、約５０ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１７５ｍｇ、約２００ｍｇ、約２２５ｍｇ、約２５０ｍｇ、約２７５ｍｇ、約３００ｍｇ、約３２５ｍｇ、約３５０ｍｇ、約３７５ｍｇ、又は約４００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約５０ｍｇ、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、又は約１２５ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約３５ｍｇ、約５０ｍｇ、約１００ｍｇ、又は約１２５ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約４０ｍｇ、約１００ｍｇ、又は約２００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約４０ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約１００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約２００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、約７日、約１４日、約２１日又は約２８日の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約４０ｍｇ、約１００ｍｇ又は約２００ｍｇの組み合わせ量で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約４０ｍｇの組み合わせ量で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約１００ｍｇの組み合わせ量で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約２００ｍｇの組み合わせ量で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。

【０１５３】

いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、約１～１８週の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、約１週の間隔、約２週の間隔、約３週の間隔、約４週の間隔、約５週の間隔、約６週の間隔、約７週の間隔、約８週の間隔、約９週の間隔、約１０週の間隔、約１１週の間隔、約１２週の間隔、約１３週の間隔、約１４週の間隔、約１５週の間隔、約１６週の間隔、約１７週の間隔、又は約１８週の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、約１～６か月の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、約１か月の間隔、約２か月の間隔、

約３か月の間隔、約４か月の間隔、約５か月の間隔、又は約６か月の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、約４週の間隔又は１か月の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、約７日、１４日、２１日又は２８日の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、約２８日の間隔で投与される。

【０１５４】

いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、約１～１２か月の期間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、少なくとも約１か月、少なくとも約２か月、少なくとも約３か月、少なくとも約４か月、少なくとも約５か月、少なくとも約６か月、少なくとも約７か月、少なくとも約８か月、少なくとも約９か月、少なくとも約１０か月、少なくとも約１１か月又は少なくとも約１２か月の期間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、約１～１８週の期間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、少なくとも約１週、少なくとも約２週、少なくとも約３週、少なくとも約４週、少なくとも約５週、少なくとも約６週、少なくとも約７週、少なくとも約８週、少なくとも約９週、少なくとも約１０週、少なくとも約１１週、少なくとも約１２週、少なくとも約１３週、少なくとも約１４週、少なくとも約１５週、少なくとも約１６週、少なくとも約１７週、又は少なくとも約１８週の期間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、約１２週又は３か月の期間にわたって投与される。

【０１５５】

いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約２５～７５ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約５０～１２５ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約７５～１５０ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約１００～２００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約１５０～２５０ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約２００～３００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約３００～４００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約５０～１００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約２５～４００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約２５～７５ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約５０～１２５ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約７５～１５０ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約１００～２００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ

０５０７０は、１回分投与当たり約１２５～２２５ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約１５０～２５０ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約２００～３００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約３００～４００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約３５ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約４０ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約１００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約２００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約３００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約４００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、約７日、約１４日、約２１日又は約２８日の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約４０ｍｇ、約１００ｍｇ又は約２００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で、２８日の間隔又は約２８日の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約４０ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約１００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約２００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。

【０１５６】

いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２は、約３～６５０ｍｇの量で投与され、ＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約２～３２５ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２は、１回分投与当たり約３５～２６５ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２は、１回分投与当たり約５０～７５ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約２０～１２５ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約２５～５０ｍｇの量で投与される。

【０１５７】

いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約１～１０ｍｇ／ｋｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約１～５ｍｇ／ｋｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約１～１．５ｍｇ／ｋｇ、約１．５～２．０ｍｇ／ｋｇ、約２．０～２．５ｍｇ／ｋｇ、約２．５～３．０ｍｇ／ｋｇ、約３．０～３．５ｍｇ／ｋｇ、約３．５～４．０ｍｇ／ｋｇ、約４．０～４．５ｍｇ／ｋｇ、約４．５～５．０ｍｇ／ｋｇ、約５．０～５．５ｍｇ／ｋｇ、約５．５～６．０ｍｇ／ｋｇ、約６．０～６．５ｍｇ／ｋｇ、約６．５～７．０ｍｇ／ｋｇ、約７．０～７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５～８．０ｍｇ／ｋｇ、約８．０～８．５ｍｇ／ｋｇ、約８．５～９．０ｍｇ／ｋｇ、約９．０～９．５ｍｇ／ｋｇ、約９．５～１０ｍｇ／ｋｇ、約１～２．５ｍｇ／ｋｇ、約２．５～５．０ｍｇ／

ｋｇ、約５．０～７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５～１０ｍｇ／ｋｇ、約１～５．０ｍｇ／ｋｇ、又は約５．０～１０ｍｇ／ｋｇの組み合わせ量で投与される。

【０１５８】

いくつかの実施形態において、ＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約０．３～５ｍｇ／ｋｇの量で投与され、ＡＤ０４８７２は、１回分投与当たり約０．６～７ｍｇ／ｋｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約０．５～２．５ｍｇ／ｋｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり約０．３～１．５ｍｇ／ｋｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２は、１回分投与当たり約０．６～５ｍｇ／ｋｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２は、１回分投与当たり約１～２．５ｍｇ／ｋｇの量で投与される。

【０１５９】

いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回分投与当たり２５～４００ｍｇの組み合わせ用量で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、２５～４００ｍｇの組み合わせ用量で投与され、ＡＤ０４８７２は、ＡＤ０５０７０と共に１：１の比で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４８７２の用量は、ＡＤ０５０７０と共に投与され、約２５ｍｇの組み合わせ用量に対して約１２ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０のそれぞれの用量は、約３５ｍｇの組み合わせ用量に対して約１７ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０のそれぞれの用量は、約４０ｍｇの組み合わせ用量に対して約２０ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０のそれぞれの用量は、約５０ｍｇの組み合わせ用量に対して約２５ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０のそれぞれの用量は、約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約５０ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０のそれぞれの用量は、約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１００ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０のそれぞれの用量は、約３００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１５０ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０のそれぞれの用量は、約４００ｍｇの組み合わせ用量に対して約２００ｍｇの量である。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、約７日、約１４日、約２１日又は約２８日の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０のそれぞれの用量は、約４０ｍｇの組み合わせ用量に対して約２０ｍｇの量であり、又は約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約５０ｍｇの量であり、又は約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１００ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０のそれぞれの用量は、約４０ｍｇの組み合わせ用量に対して約２０ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０のそれぞれの用量は、約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約５０ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０のそれぞれの用量は、約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１００ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。

【０１６０】

一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回の投与当たり２５～４００ｍｇの組み合わせ用量で投与され、ＡＤ０５０７０は、ＡＤ０４８７２と共に１：２の比で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４８７２の用量は、約１６ｍｇの量であり、ＡＤ０５０７０の用量は、約２５ｍｇの組み合わせ用量に対して約８ｍｇの量であ

る。一実施形態において、ＡＤ０５０７０の用量は、約１２ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約３５ｍｇの組み合わせ用量に対して約２４ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０５０７０の用量は、約１３ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約４０ｍｇの組み合わせ用量に対して約２７ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４８７２の用量は、約３３ｍｇの量であり、ＡＤ０５０７０の用量は、約５０ｍｇの組み合わせ用量に対して約１７ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０５０７０の用量は、約３５ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約６５ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０５０７０の用量は、約６７ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１３３ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０５０７０の用量は、約１００ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約３００ｍｇの組み合わせ用量に対して約２００ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０５０７０の用量は、約１３５ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約４００ｍｇの組み合わせ用量に対して約２７０ｍｇの量である。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、約７日、約１４日、約２１日又は約２８日の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０５０７０の用量は、約１３ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約４０ｍｇの組み合わせ用量に対して約２７ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０５０７０の用量は、約３５ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約６５ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０５０７０の用量は、約６７ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１３３ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。

【０１６１】

一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、１回の投与当たり２５～４００ｍｇの組み合わせ用量で投与され、ＡＤ０５０７０は、ＡＤ０４８７２と共に１：３の比で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４８７２の用量は、約１８ｍｇの量であり、ＡＤ０５０７０の用量は、約２５ｍｇの組み合わせ用量に対して約６ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０５０７０の用量は、約９ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約３５ｍｇの組み合わせ用量に対して約２７ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０５０７０の用量は、約１０ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約４０ｍｇの組み合わせ用量に対して約３０ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４８７２の用量は、約３６ｍｇの量であり、ＡＤ０５０７０の用量は、約５０ｍｇの組み合わせ用量に対して約１２ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０５０７０の用量は、約２５ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約７５ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０５０７０の用量は、約５０ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１５０ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０５０７０の用量は、約７５ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約３００ｍｇの組み合わせ用量に対して約２２５ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０５０７０の用量は、約１００ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約４００ｍｇの組み合わせ用量に対して約３００ｍｇの量である。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、約７日、約１４日、約２１日又は約２８日の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０５０７０の用量は、約１０ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約４０ｍｇの組み合わせ用量に対して約３０ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ

）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０５０７０の用量は、約２５ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約７５ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０５０７０の用量は、約５０ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１５０ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。

【０１６２】

いくつかの実施形態において、約１ｍｇ／ｋｇ（ｍｐｋ）のＡＤ０４８７２と約１ｍｇ／ｋｇのＡＤ０５０７０が、これらを必要としている対象に投与される。いくつかの実施形態において、約１．５ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４８７２と約１．５ｍｇ／ｋｇのＡＤ０５０７０が、これらを必要としている対象に投与される。いくつかの実施形態において、約２．０ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４８７２と約１．０ｍｇ／ｋｇのＡＤ０５０７０が、これらを必要としている対象に投与される。いくつかの実施形態において、約３．０ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４８７２と約１．０ｍｇ／ｋｇのＡＤ０５０７０が、これらを必要としている対象に投与される。いくつかの実施形態において、約３．２ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４８７２と約０．８ｍｇ／ｋｇのＡＤ０５０７０が、これらを必要としている対象に投与される。いくつかの実施形態において、約２．７ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４８７２と約１．３ｍｇ／ｋｇのＡＤ０５０７０が、これらを必要としている対象に投与される。いくつかの実施形態において、約４．０ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４８７２と約１．０ｍｇ／ｋｇのＡＤ０５０７０が、これらを必要としている対象に投与される。いくつかの実施形態において、約３．３ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４８７２と約１．７ｍｇ／ｋｇのＡＤ０５０７０が、これらを必要としている対象に投与される。いくつかの実施形態において、約０．０５～約５ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４８７２と、約０．０５～約５ｍｇ／ｋｇのＡＤ０５０７０が、これらを必要としている対象に投与される。いくつかの実施形態において、約ＡＤ０４８７２と約ＡＤ０５０７０とが、別々に投与される（例えば、別の注射内）。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２の各用量と、ＡＤ０５０７０の各用量が、一緒に投与される（例えば、同じ注射内）。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２の各用量と、ＡＤ０５０７０の各用量が、単一の医薬組成物に調製される。

【０１６３】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶ感染の治療、又はＨＢＶ感染によって生じる疾患若しくは症状の予防の方法であり、この方法は、これらを必要としている対象に、有効量のＡＤ０４８７２及び有効量のＡＤ０４７７６を投与することを含む。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０４７７６の比は、約２：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０４７７６の比は、約３：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０４７７６の比は、約４：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０４７７６の比は、約１：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０４７７６の比は、約５：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０４７７６の比は、１：２である。

【０１６４】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療又は予防する方法であり、この方法は、これらを必要としている対象に、有効量のＡＤ０４８７２及び有効量のＡＤ０４７７６を投与することを含む。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０４７７６の比は、約２：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０４７７６の比は、約３：１であ

る。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０４７７６の比は、約４：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０４７７６の比は、約１：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０４７７６の比は、約５：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０４７７６の比は、１：２である。

【０１６５】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療する方法であり、この方法は、これらを必要としている対象に、有効量のＡＤ０４８７２及び有効量のＡＤ０４７７６を投与することを含む。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０４７７６の比は、約２：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０４７７６の比は、約３：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０４７７６の比は、約４：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０４７７６の比は、約１：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０４７７６の比は、約５：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０４７７６の比は、１：２である。

【０１６６】

いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約２５～４００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約２５～５０ｍｇ、５０～７５ｍｇ、７５～１００ｍｇ、１００～１２５ｍｇ、１２５～１５０ｍｇ、１５０～１７５ｍｇ、１７５～２００ｍｇ、２００～２２５ｍｇ、２２５～２５０ｍｇ、２５０～２７５ｍｇ、２７５～３００ｍｇ、３００～３２５ｍｇ、３２５～３５０ｍｇ、３５０～３７５ｍｇ、３７５～４００ｍｇ、２５～７５ｍｇ、５０～１００ｍｇ、１００～１５０ｍｇ、１５０～２００ｍｇ、２００～２５０ｍｇ、２５０～３００ｍｇ、３００～３５０ｍｇ、３５０～４００ｍｇ、２５～１００ｍｇ、５０～１５０ｍｇ、１００～２００ｍｇ、１５０～２５０ｍｇ、２００～３００ｍｇ、３００～４００ｍｇ、２５～２００ｍｇ、又は２００～４００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約３０～５０ｍｇ、約９０～１１０ｍｇ、又は約１９０～２１０ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約３０～５０ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約９０～１１０ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約１９０～２１０ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約２５ｍｇ、約５０ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１７５ｍｇ、約２００ｍｇ、約２２５ｍｇ、約２５０ｍｇ、約２７５ｍｇ、約３００ｍｇ、約３２５ｍｇ、約３５０ｍｇ、約３７５ｍｇ、又は約４００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約５０ｍｇ、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、又は約１２５ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約３５ｍｇ、約５０ｍｇ、約１００ｍｇ、約２００ｍｇ、約３００ｍｇ又は約４００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約４０ｍｇ、約１００ｍｇ、又は約２００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約４０ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり

約１００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約２００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、約７日、約１４日、約２１日又は約２８日の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約４０ｍｇ、約１００ｍｇ又は約２００ｍｇの組み合わせ量で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約４０ｍｇの組み合わせ量で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約１００ｍｇの組み合わせ量で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約２００ｍｇの組み合わせ量で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。

【０１６７】

いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、約１～１８週の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、約１週の間隔、約２週の間隔、約３週の間隔、約４週の間隔、約５週の間隔、約６週の間隔、約７週の間隔、約８週の間隔、約９週の間隔、約１０週の間隔、約１１週の間隔、約１２週の間隔、約１３週の間隔、約１４週の間隔、約１５週の間隔、約１６週の間隔、約１７週の間隔、又は約１８週の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、約１～６か月の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、約１か月の間隔、約２か月の間隔、約３か月の間隔、約４か月の間隔、約５か月の間隔、又は約６か月の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、約４週の間隔又は１か月の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、約７日、１４日、２１日又は２８日の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。

【０１６８】

いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、約１～１２か月の期間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、少なくとも約１か月、少なくとも約２か月、少なくとも約３か月、少なくとも約４か月、少なくとも約５か月、少なくとも約６か月、少なくとも約７か月、少なくとも約８か月、少なくとも約９か月、少なくとも約１０か月、少なくとも約１１か月又は少なくとも約１２か月の期間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、約１～１８週の期間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、少なくとも約１週、少なくとも約２週、少なくとも約３週、少なくとも約４週、少なくとも約５週、少なくとも約６週、少なくとも約７週、少なくとも約８週、少なくとも約９週、少なくとも約１０週、少なくとも約１１週、少なくとも約１２週、少なくとも約１３週、少なくとも約１４週、少なくとも約１５週、少なくとも約１６週、少なくとも約１７週、又は少なくとも約１８週の期間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、約１２週又は３か月の期間にわたって投与される。

【０１６９】

いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約２５～７５ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約５０～１２５ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、

約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約７５～１５０ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約１００～２００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約１５０～２５０ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約２００～３００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約３００～４００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約５０～１００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約２５～４００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約２５～７５ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約５０～１２５ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約７５～１５０ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約１００～２００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約１２５～２２５ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約１５０～２５０ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約２００～３００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約３００～４００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約３５ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約４０ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約１００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約２００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約３００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約４００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、約７日、約１４日、約２１日又は約２８日の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約４０ｍｇ、約１００ｍｇ又は約２００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約４０ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつ

かの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約１００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約２００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。

【０１７０】

いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２は、約３～６５０ｍｇの量で投与され、ＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約２～３２５ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２は、１回分投与当たり約３５～２６５ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２は、１回分投与当たり約５０～７５ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約２０～１２５ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約２５～５０ｍｇの量で投与される。

【０１７１】

いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約１～１０ｍｇ／ｋｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約１～５ｍｇ／ｋｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約１～１．５ｍｇ／ｋｇ、約１．５～２．０ｍｇ／ｋｇ、約２．０～２．５ｍｇ／ｋｇ、約２．５～３．０ｍｇ／ｋｇ、約３．０～３．５ｍｇ／ｋｇ、約３．５～４．０ｍｇ／ｋｇ、約４．０～４．５ｍｇ／ｋｇ、約４．５～５．０ｍｇ／ｋｇ、約５．０～５．５ｍｇ／ｋｇ、約５．５～６．０ｍｇ／ｋｇ、約６．０～６．５ｍｇ／ｋｇ、約６．５～７．０ｍｇ／ｋｇ、約７．０～７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５～８．０ｍｇ／ｋｇ、約８．０～８．５ｍｇ／ｋｇ、約８．５～９．０ｍｇ／ｋｇ、約９．０～９．５ｍｇ／ｋｇ、約９．５～１０ｍｇ／ｋｇ、約１～２．５ｍｇ／ｋｇ、約２．５～５．０ｍｇ／ｋｇ、約５．０～７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５～１０ｍｇ／ｋｇ、約１～５．０ｍｇ／ｋｇ、又は約５．０～１０ｍｇ／ｋｇの組み合わせ量で投与される。

【０１７２】

いくつかの実施形態において、ＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約０．３～５ｍｇ／ｋｇの量で投与され、ＡＤ０４８７２は、１回分投与当たり約０．６～７ｍｇ／ｋｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約０．５～２．５ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり約０．３～１．５ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２は、１回分投与当たり約０．６～５ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２は、１回分投与当たり約１～２．５ｍｇの量で投与される。

【０１７３】

いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回分投与当たり２５～４００ｍｇの組み合わせ用量で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、２５～４００ｍｇの組み合わせ用量で投与され、ＡＤ０４８７２は、ＡＤ０４７７６と共に１：１の比で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６のそれぞれの用量は、約２５ｍｇの組み合わせ用量に対して約１２ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６のそれぞれの用量は、約３５ｍｇの組み合わせ用量に対して約１７ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６のそれぞれの用量は、約４０ｍｇの組み合わせ用量に対して約２０ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６のそれぞれの用量は、約５０ｍｇの組み合わせ用量に対して約２５ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６のそれぞれの用量は、約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約５０ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６のそれぞれの用量は、約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して

約１００ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６のそれぞれの用量は、約３００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１５０ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６のそれぞれの用量は、約４００ｍｇの組み合わせ用量に対して約２００ｍｇの量である。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、約７日、約１４日、約２１日又は約２８日の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６のそれぞれの用量は、約４０ｍｇの組み合わせ用量に対して約２０ｍｇの量であり、又は約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約５０ｍｇの量であり、又は約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１００ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６のそれぞれの用量は、約４０ｍｇの組み合わせ用量に対して約２０ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６のそれぞれの用量は、約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約５０ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６のそれぞれの用量は、約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１００ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。

【０１７４】

一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回の投与当たり２５～４００ｍｇの組み合わせ用量で投与され、ＡＤ０４７７６は、ＡＤ０４８７２と共に１：２の比で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４８７２の用量は、約１６ｍｇの量であり、ＡＤ０４７７６の用量は、約２５ｍｇの組み合わせ用量に対して約８ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４７７６の用量は、約１２ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約３５ｍｇの組み合わせ用量に対して約２４ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４７７６の用量は、約１３ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約４０ｍｇの組み合わせ用量に対して約２７ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４８７２の用量は、約３３ｍｇの量であり、ＡＤ０４７７６の用量は、約５０ｍｇの組み合わせ用量に対して約１７ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４７７６の用量は、約３５ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約６５ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４７７６の用量は、約６７ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１３３ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４７７６の用量は、約１００ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約３００ｍｇの組み合わせ用量に対して約２００ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４７７６の用量は、約１３５ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約４００ｍｇの組み合わせ用量に対して約２７０ｍｇの量である。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、約７日、約１４日、約２１日又は約２８日の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４７７６の用量は、約１３ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約４０ｍｇの組み合わせ用量に対して約２７ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４７７６の用量は、約３５ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約６５ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４７７６の用量は、約６７ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１３３ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、２８日の間隔又は約２８日の

間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。
【０１７５】
一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、１回の投与当たり２５～４００ｍｇの組み合わせ用量で投与され、ＡＤ０４７７６は、ＡＤ０４８７２と共に１：３の比で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４８７２の用量は、約１８ｍｇの量であり、ＡＤ０４７７６の用量は、約２５ｍｇの組み合わせ用量に対して約６ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４７７６の用量は、約９ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約３５ｍｇの組み合わせ用量に対して約２７ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４７７６の用量は、約１０ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約４０ｍｇの組み合わせ用量に対して約３０ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４８７２の用量は、約３６ｍｇの量であり、ＡＤ０４７７６の用量は、約５０ｍｇの組み合わせ用量に対して約１２ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４７７６の用量は、約２５ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約７５ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４７７６の用量は、約５０ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１５０ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４７７６の用量は、約７５ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約３００ｍｇの組み合わせ用量に対して約２２５ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４７７６の用量は、約１００ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約４００ｍｇの組み合わせ用量に対して約３００ｍｇの量である。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、約７日、約１４日、約２１日又は約２８日の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４７７６の用量は、約１０ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約４０ｍｇの組み合わせ用量に対して約３０ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４７７６の用量は、約２５ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約７５ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４７７６の用量は、約５０ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１５０ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４７７６は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。
【０１７６】
いくつかの実施形態において、約１ｍｇ／ｋｇ（ｍｐｋ）のＡＤ０４８７２と約１ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４７７６が、これらを必要としている対象に投与される。いくつかの実施形態において、約１．５ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４８７２と約１．５ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４７７６が、これらを必要としている対象に投与される。いくつかの実施形態において、約２．０ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４８７２と約１．０ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４７７６が、これらを必要としている対象に投与される。いくつかの実施形態において、約３．０ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４８７２と約１．０ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４７７６が、これらを必要としている対象に投与される。いくつかの実施形態において、約３．２ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４８７２と約０．８ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４７７６が、これらを必要としている対象に投与される。いくつかの実施形態において、約２．７ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４８７２と約１．３ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４７７６が、これらを必要としている対象に投与される。いくつかの実施形態において、約４．０ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４８７２と約１．０ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４７７６が、これらを必要としている対象に投与される。いくつかの実施形態において、約３．３ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４８７２と約１．７ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４７７６が、これらを必要としている対象に投与される。いくつかの実施形態において、約０．０５～約５ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４８７２と、約０．０５～約５ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４７７６が、これらを必要としている対象に投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２とＡＤ０４７７６の

各用量が、別々に投与される（例えば、別の注射内）。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２とＡＤ０４７７６の各用量が、一緒に投与される（例えば、同じ注射内）。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２とＡＤ０４７７６の各用量が、単一の医薬組成物に調製される。

【０１７７】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶ感染の治療、又はＨＢＶ感染によって生じる疾患若しくは症状の予防の方法であり、この方法は、これらを必要としている対象に、有効量のＡＤ０４８７２及び有効量のＡＤ０４９８２を投与することを含む。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０４９８２の比は、約２：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０４９８２の比は、約３：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０４９８２の比は、約４：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０４９８２の比は、約１：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０４９８２の比は、約５：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０４９８２の比は、１：２である。

【０１７８】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療又は予防する方法であり、この方法は、これらを必要としている対象に、有効量のＡＤ０４８７２及び有効量のＡＤ０４９８２を投与することを含む。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０４９８２の比は、約２：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０４９８２の比は、約３：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０４９８２の比は、約４：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０４９８２の比は、約１：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０４９８２の比は、約５：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０４９８２の比は、１：２である。

【０１７９】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療する方法であり、この方法は、これらを必要としている対象に、有効量のＡＤ０４８７２及び有効量のＡＤ０４９８２を投与することを含む。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０４９８２の比は、約２：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０４９８２の比は、約３：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０４９８２の比は、約４：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０４９８２の比は、約１：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０４９８２の比は、約５：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４８７２対ＡＤ０４９８２の比は、１：２である。

【０１８０】

いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約２５～４００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、約２５～５０ｍｇ、５０～７５ｍｇ、７５～１００ｍｇ、１００～１２５ｍｇ、１２５～１５０ｍｇ、１５０～１７５ｍｇ、１７５～２００ｍｇ、２００～２２５ｍｇ、２２５～２５０ｍｇ、２５０～２７５ｍｇ、２７５～３００ｍ

ｇ、３００～３２５ｍｇ、３２５～３５０ｍｇ、３５０～３７５ｍｇ、３７５～４００ｍｇ、２５～７５ｍｇ、５０～１００ｍｇ、１００～１５０ｍｇ、１５０～２００ｍｇ、２００～２５０ｍｇ、２５０～３００ｍｇ、３００～３５０ｍｇ、３５０～４００ｍｇ、２５～１００ｍｇ、５０～１５０ｍｇ、１００～２００ｍｇ、１５０～２５０ｍｇ、２００～３００ｍｇ、３００～４００ｍｇ、２５～２００ｍｇ、又は２００～４００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約３０～５０ｍｇ、約９０～１１０ｍｇ、又は約１９０～２１０ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約３０～５０ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約９０～１１０ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約１９０～２１０ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約２５ｍｇ、約５０ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１７５ｍｇ、約２００ｍｇ、約２２５ｍｇ、約２５０ｍｇ、約２７５ｍｇ、約３００ｍｇ、約３２５ｍｇ、約３５０ｍｇ、約３７５ｍｇ、又は約４００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約５０ｍｇ、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、又は約１２５ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約３５ｍｇ、約５０ｍｇ、約１００ｍｇ、約２００ｍｇ、約３００ｍｇ又は約４００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約４０ｍｇ、約１００ｍｇ、又は約２００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約４０ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約１００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約２００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、約７日、約１４日、約２１日又は約２８日の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約４０ｍｇ、約１００ｍｇ又は約２００ｍｇの組み合わせ量で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約４０ｍｇの組み合わせ量で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約１００ｍｇの組み合わせ量で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約２００ｍｇの組み合わせ量で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。

【０１８１】

いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、約１～１８週の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、約１週の間隔、約２週の間隔、約３週の間隔、約４週の間隔、約５週の間隔、約６週の間隔、約７週の間隔、約８週の間隔、約９週の間隔、約１０週の間隔、約１１週の間隔、約１２週の間隔、約１３週の間隔、約１４週の間隔、約１５週の間隔、約１６週の間隔、約１７週の間隔、又は約１８週の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、約１～６か月の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、約１か月の間隔、約２か月の間隔、約３か月の間隔、約４か月の間隔、約５か月の間隔、又は約６か月の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、約４週の間隔又は

１か月の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、約７日、１４日、２１日又は２８日の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。

【０１８２】

いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、約１～１２か月の期間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、少なくとも約１か月、少なくとも約２か月、少なくとも約３か月、少なくとも約４か月、少なくとも約５か月、少なくとも約６か月、少なくとも約７か月、少なくとも約８か月、少なくとも約９か月、少なくとも約１０か月、少なくとも約１１か月又は少なくとも約１２か月の期間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、約１～１８週の期間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、少なくとも約１週、少なくとも約２週、少なくとも約３週、少なくとも約４週、少なくとも約５週、少なくとも約６週、少なくとも約７週、少なくとも約８週、少なくとも約９週、少なくとも約１０週、少なくとも約１１週、少なくとも約１２週、少なくとも約１３週、少なくとも約１４週、少なくとも約１５週、少なくとも約１６週、少なくとも約１７週、又は少なくとも約１８週の期間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、約１２週又は３か月の期間にわたって投与される。

【０１８３】

いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約２５～７５ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約５０～１２５ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約７５～１５０ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約１００～２００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約１５０～２５０ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約２００～３００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約３００～４００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約５０～１００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約２５～４００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約２５～７５ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約５０～１２５ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約７５～１５０ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約１００～２００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約１２５～２２５ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比

で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約１５０～２５０ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約２００～３００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約３００～４００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約３５ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約４０ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約１００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約２００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約３００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約４００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、約７日、約１４日、約２１日又は約２８日の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約４０ｍｇ、約１００ｍｇ又は約２００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約４０ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約１００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約２００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。

【０１８４】

いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２は、約３～６５０ｍｇの量で投与され、ＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約２～３２５ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２は、１回分投与当たり約３５～２６５ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２は、１回分投与当たり約５０～７５ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約２０～１２５ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約２５～５０ｍｇの量で投与される。

【０１８５】

いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約１～１０ｍｇ／ｋｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約１～５ｍｇ／ｋｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約１～１．５ｍｇ／ｋｇ、約１．５～２．０ｍｇ／ｋｇ、約２．０～２．５ｍｇ／ｋｇ、約２．５～３．０ｍｇ／ｋｇ、約３．０～３．５ｍｇ／ｋｇ、約３．５～４．０ｍｇ／ｋｇ、約４．０～４．５ｍｇ／ｋｇ、約４．５～５．０ｍｇ／ｋｇ、約５．０～５．５ｍｇ／ｋｇ、約５．５～６．０ｍｇ／ｋｇ、約６．０～６．５ｍｇ／ｋｇ、約６．５～７．０ｍｇ／ｋｇ、約７．０～７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５～８．０ｍｇ／ｋｇ、約８．０～８．５ｍｇ／ｋｇ、約８．５～９．０ｍｇ／ｋｇ、約９．０～９．５ｍｇ／ｋｇ、約９．５～１０ｍｇ／ｋｇ、約１～２．５ｍｇ／ｋｇ、約２．５～５．０ｍｇ／ｋｇ、約５．０～７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５～１０ｍｇ／ｋｇ、約１～５．０ｍｇ／ｋ

ｇ、又は約５．０～１０ｍｇ／ｋｇの組み合わせ量で投与される。
【０１８６】
いくつかの実施形態において、ＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約０．３～５ｍｇ／ｋｇの量で投与され、ＡＤ０４８７２は、１回分投与当たり約０．６～７ｍｇ／ｋｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約０．５～２．５ｍｇ／ｋｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり約０．３～１．５ｍｇ／ｋｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２は、１回分投与当たり約０．６～５ｍｇ／ｋｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２は、１回分投与当たり約１～２．５ｍｇ／ｋｇの量で投与される。
【０１８７】
いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回分投与当たり２５～４００ｍｇの組み合わせ用量で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、２５～４００ｍｇの組み合わせ用量で投与され、ＡＤ０４８７２は、ＡＤ０４９８２と共に１：１の比で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２のそれぞれの用量は、約２５ｍｇの組み合わせ用量に対して約１２ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２のそれぞれの用量は、約３５ｍｇの組み合わせ用量に対して約１７ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２のそれぞれの用量は、約４０ｍｇの組み合わせ用量に対して約２０ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２のそれぞれの用量は、約５０ｍｇの組み合わせ用量に対して約２５ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２のそれぞれの用量は、約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約５０ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２のそれぞれの用量は、約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１００ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２のそれぞれの用量は、約３００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１５０ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２のそれぞれの用量は、約４００ｍｇの組み合わせ用量に対して約２００ｍｇの量である。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、約７日、約１４日、約２１日又は約２８日の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２のそれぞれの用量は、約４０ｍｇの組み合わせ用量に対して約２０ｍｇの量であり、又は約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約５０ｍｇの量であり、又は約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１００ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２のそれぞれの用量は、約４０ｍｇの組み合わせ用量に対して約２０ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２のそれぞれの用量は、約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約５０ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２のそれぞれの用量は、約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１００ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。
【０１８８】
一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回の投与当たり２５～４００ｍｇの組み合わせ用量で投与され、ＡＤ０４９８２は、ＡＤ０４８７２と共に１：２の比で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４８７２の用量は、約１６ｍｇの量であり、ＡＤ０４９８２の用量は、約２５ｍｇの組み合わせ用量に対して約８ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４９８２の用量は、約１２ｍｇの量であり、ＡＤ０４８

７２の用量は、約３５ｍｇの組み合わせ用量に対して約２４ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４９８２の用量は、約１３ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約４０ｍｇの組み合わせ用量に対して約２７ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４８７２の用量は、約３３ｍｇの量であり、ＡＤ０４９８２の用量は、約５０ｍｇの組み合わせ用量に対して約１７ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４９８２の用量は、約３５ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約６５ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４９８２の用量は、約６７ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１３３ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４９８２の用量は、約１００ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約３００ｍｇの組み合わせ用量に対して約２００ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４９８２の用量は、約１３５ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約４００ｍｇの組み合わせ用量に対して約２７０ｍｇの量である。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、約７日、約１４日、約２１日又は約２８日の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４９８２の用量は、約１３ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約４０ｍｇの組み合わせ用量に対して約２７ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４９８２の用量は、約３５ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約６５ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４９８２の用量は、約６７ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１３３ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。

【０１８９】

一実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、１回の投与当たり２５～４００ｍｇの組み合わせ用量で投与され、ＡＤ０４９８２は、ＡＤ０４８７２と共に１：３の比で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４８７２の用量は、約１８ｍｇの量であり、ＡＤ０４９８２の用量は、約２５ｍｇの組み合わせ用量に対して約６ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４９８２の用量は、約９ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約３５ｍｇの組み合わせ用量に対して約２７ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４９８２の用量は、約１０ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約４０ｍｇの組み合わせ用量に対して約３０ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４８７２の用量は、約３６ｍｇの量であり、ＡＤ０４９８２の用量は、約５０ｍｇの組み合わせ用量に対して約１２ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４９８２の用量は、約２５ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約７５ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４９８２の用量は、約５０ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１５０ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４９８２の用量は、約７５ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約３００ｍｇの組み合わせ用量に対して約２２５ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４９８２の用量は、約１００ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約４００ｍｇの組み合わせ用量に対して約３００ｍｇの量である。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、約７日、約１４日、約２１日又は約２８日の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４９８２の用量は、約１０ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約４０ｍｇの組み合わせ用量に対して約３０ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４９８２の用量は、約２５ｍｇの量であり

、ＡＤ０４８７２の用量は、約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約７５ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４９８２の用量は、約５０ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２の用量は、約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１５０ｍｇの量であり、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。

【０１９０】

いくつかの実施形態において、約１ｍｇ／ｋｇ（ｍｐｋ）のＡＤ０４８７２と約１ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４９８２が、これらを必要としている対象に投与される。いくつかの実施形態において、約１．５ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４８７２と約１．５ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４９８２が、これらを必要としている対象に投与される。いくつかの実施形態において、約２．０ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４８７２と約１．０ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４９８２が、これらを必要としている対象に投与される。いくつかの実施形態において、約３．０ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４８７２と約１．０ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４９８２が、これらを必要としている対象に投与される。いくつかの実施形態において、約３．２ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４８７２と約０．８ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４９８２が、これらを必要としている対象に投与される。いくつかの実施形態において、約２．７ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４８７２と約１．３ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４９８２が、これらを必要としている対象に投与される。いくつかの実施形態において、約４．０ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４８７２と約１．０ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４９８２が、これらを必要としている対象に投与される。いくつかの実施形態において、約３．３ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４８７２と約１．７ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４９８２が、これらを必要としている対象に投与される。いくつかの実施形態において、約０．０５～約５ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４８７２と、約０．０５～約５ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４９８２が、これらを必要としている対象に投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２とＡＤ０４９８２の各用量が、別々に投与される（例えば、別の注射内）。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２とＡＤ０４９８２の各用量が、一緒に投与される（例えば、同じ注射内）。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４８７２とＡＤ０４９８２の各用量が、単一の医薬組成物に調製される。

【０１９１】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶ感染の治療、又はＨＢＶ感染によって生じる疾患若しくは症状の予防の方法であり、この方法は、これらを必要としている対象に、有効量のＡＤ０４５８０及び有効量のＡＤ０４５８５を投与することを含む。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４５８０対ＡＤ０４５８５の比は、約２：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４５８０対ＡＤ０４５８５の比は、約３：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４５８０対ＡＤ０４５８５の比は、約４：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４５８０対ＡＤ０４５８５の比は、約５：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４５８０対ＡＤ０４５８５の比は、約１：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４５８０対ＡＤ０４５８５の比は、約１：２である。いくつかの実施形態において、約１ｍｇ／ｋｇ（ｍｐｋ）のＡＤ０４５８０と約１ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４５８５が、これらを必要としている対象に投与される。いくつかの実施形態において、約１．５ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４５８０と約１．５ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４５８５が、これらを必要としている対象に投与される。いくつかの実施形態において、約０．０５～約５ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４５８０と、約０．０５～約５ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４５８５が、これらを必要としている対象に投与される。

【０１９２】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療又は予防する方法であり、この方法は、これらを必要とし

ている対象に、有効量のＡＤ０４５８０及び有効量のＡＤ０４５８５を投与することを含む。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４５８０対ＡＤ０４５８５の比は、約２：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４５８０対ＡＤ０４５８５の比は、約３：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４５８０対ＡＤ０４５８５の比は、約４：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４５８０対ＡＤ０４５８５の比は、約５：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４５８０対ＡＤ０４５８５の比は、約１：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４５８０対ＡＤ０４５８５の比は、約１：２である。いくつかの実施形態において、約１ｍｇ／ｋｇ（ｍｐｋ）のＡＤ０４５８０と約１ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４５８５が、これらを必要としている対象に投与される。いくつかの実施形態において、約１．５ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４５８０と約１．５ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４５８５が、これらを必要としている対象に投与される。いくつかの実施形態において、約０．０５～約５ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４５８０と、約０．０５～約５ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４５８５が、これらを必要としている対象に投与される。

【０１９３】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶによって引き起こされる感染に関連する疾患を治療する方法であり、この方法は、これらを必要としている対象に、有効量のＡＤ０４５８０及び有効量のＡＤ０４５８５を投与することを含む。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４５８０対ＡＤ０４５８５の比は、約２：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４５８０対ＡＤ０４５８５の比は、約３：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４５８０対ＡＤ０４５８５の比は、約４：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４５８０対ＡＤ０４５８５の比は、約５：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４５８０対ＡＤ０４５８５の比は、約１：１である。いくつかの実施形態において、これらを必要としている対象に投与されるＡＤ０４５８０対ＡＤ０４５８５の比は、約１：２である。いくつかの実施形態において、約１ｍｇ／ｋｇ（ｍｐｋ）のＡＤ０４５８０と約１ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４５８５が、これらを必要としている対象に投与される。いくつかの実施形態において、約１．５ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４５８０と約１．５ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４５８５が、これらを必要としている対象に投与される。いくつかの実施形態において、約０．０５～約５ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４５８０と、約０．０５～約５ｍｇ／ｋｇのＡＤ０４５８５が、これらを必要としている対象に投与される。

【０１９４】

いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、約２５～４００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、１回分投与当たり約５０ｍｇ、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、又は約１２５ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、１回分投与当たり約４０ｍｇ、約１００ｍｇ、又は約２００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、１回分投与当たり約４０ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、１回分投与当たり約１００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、１回分投与当たり約２００ｍｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、約１～１８週の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、約１～６か月の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、約４週の間隔又は１か月の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８

０及びＡＤ０４５８５は、約７日、１４日、２１日又は２８日の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、２８日の間隔又は約２８日の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、１回分投与当たり約４０ｍｇ、約１００ｍｇ又は約２００ｍｇの組み合わせ量で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、１回分投与当たり約４０ｍｇの組み合わせ量で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、１回分投与当たり約１００ｍｇの組み合わせ量で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、１回分投与当たり約２００ｍｇの組み合わせ量で、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。

【０１９５】

いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、約１～１２か月の期間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、約３か月の期間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、１回分投与当たり約２５～４００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、１回分投与当たり約１００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。

【０１９６】

いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８０は、１回分投与当たり約３～６５０ｍｇの量で投与され、ＡＤ０４５８５は、１回分投与当たり約２～３２５ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８０は、１回分投与当たり約３５～２６５ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８０は、１回分投与当たり約５０～７５ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８５は、１回分投与当たり約２０～１２５ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８５は、１回分投与当たり約２５～５０ｍｇの量で投与される。

【０１９７】

いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、１回分投与当たり約１～１０ｍｇ／ｋｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、１回分投与当たり約１～５ｍｇ／ｋｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、１回分投与当たり約１～１．５ｍｇ／ｋｇ、約１．５～２．０ｍｇ／ｋｇ、約２．０～２．５ｍｇ／ｋｇ、約２．５～３．０ｍｇ／ｋｇ、約３．０～３．５ｍｇ／ｋｇ、約３．５～４．０ｍｇ／ｋｇ、約４．０～４．５ｍｇ／ｋｇ、約４．５～５．０ｍｇ／ｋｇ、約５．０～５．５ｍｇ／ｋｇ、約５．５～６．０ｍｇ／ｋｇ、約６．０～６．５ｍｇ／ｋｇ、約６．５～７．０ｍｇ／ｋｇ、約７．０～７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５～８．０ｍｇ／ｋｇ、約８．０～８．５ｍｇ／ｋｇ、約８．５～９．０ｍｇ／ｋｇ、約９．０～９．５ｍｇ／ｋｇ、約９．５～１０ｍｇ／ｋｇ、約１～２．５ｍｇ／ｋｇ、約２．５～５．０ｍｇ／ｋｇ、約５．０～７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５～１０ｍｇ／ｋｇ、約１～５．０ｍｇ／ｋｇ、又は約５．０～１０ｍｇ／ｋｇの組み合わせ量で投与される。

【０１９８】

いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８５は、１回分投与当たり約０．３～５ｍｇ／ｋｇの量で投与され、ＡＤ０４５８０は、１回分投与当たり約０．６～７ｍｇ／ｋｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８５は、１回分投与当たり約０．５～２．５ｍｇ／ｋｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８５は、１回分投与当たり約０．３～１．５ｍｇ／ｋｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８０は、１回分投与当たり約０．６～５ｍｇ／ｋｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８０は、１回分投与当たり約１～２

．５ｍｇ／ｋｇの量で投与される。
【０１９９】
いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、１回分投与当たり２５～４００ｍｇの組み合わせ用量で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、２５～４００ｍｇの組み合わせ用量で投与され、ＡＤ０４５８０は、ＡＤ０４５８５と共に１：１の比で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５のそれぞれの用量は、約２５ｍｇの組み合わせ用量に対して約１２ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５のそれぞれの用量は、約３５ｍｇの組み合わせ用量に対して約１７ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５のそれぞれの用量は、約４０ｍｇの組み合わせ用量に対して約２０ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５のそれぞれの用量は、約５０ｍｇの組み合わせ用量に対して約２５ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５のそれぞれの用量は、約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約５０ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５のそれぞれの用量は、約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１００ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５のそれぞれの用量は、約３００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１５０ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５のそれぞれの用量は、約４００ｍｇの組み合わせ用量に対して約２００ｍｇの量である。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、約7日、約１４日、約２１日又は約２８日の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５のそれぞれの用量は、約４０ｍｇの組み合わせ用量に対して約２０ｍｇの量であり、又は約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約５０ｍｇの量であり、又は約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１００ｍｇの量であり、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５のそれぞれの用量は、約４０ｍｇの組み合わせ用量に対して約２０ｍｇの量であり、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５のそれぞれの用量は、約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約５０ｍｇの量であり、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５のそれぞれの用量は、約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１００ｍｇの量であり、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。
【０２００】
一実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、１回の投与当たり２５～４００ｍｇの組み合わせ用量で投与され、ＡＤ０４５８５は、ＡＤ０４５８０と共に１：２の比で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４５８０の用量は、約１６ｍｇの量であり、ＡＤ０４５８５の用量は、約２５ｍｇの組み合わせ用量に対して約８ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４５８５の用量は、約１２ｍｇの量であり、ＡＤ０４５８０の用量は、約３５ｍｇの組み合わせ用量に対して約２４ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４５８５の用量は、約１３ｍｇの量であり、ＡＤ０４５８０の用量は、約４０ｍｇの組み合わせ用量に対して約２７ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４５８０の用量は、約３３ｍｇの量であり、ＡＤ０４５８５の用量は、約５０ｍｇの組み合わせ用量に対して約１７ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４５８５の用量は、約３５ｍｇの量であり、ＡＤ０４５８０の用量は、約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約６５ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４５８５の用量は、約６７ｍｇの量であり、ＡＤ０４５８０の用量は、約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１３３ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４５８５の用量は、約１００ｍｇの量

であり、ＡＤ０４５８０の用量は、約３００ｍｇの組み合わせ用量に対して約２００ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４５８５の用量は、約１３５ｍｇの量であり、ＡＤ０４５８０の用量は、約４００ｍｇの組み合わせ用量に対して約２７０ｍｇの量である。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、約７日、約１４日、約２１日又は約２８日の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４５８５の用量は、約１３ｍｇの量であり、ＡＤ０４５８０の用量は、約４０ｍｇの組み合わせ用量に対して約２７ｍｇの量であり、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４５８５の用量は、約３５ｍｇの量であり、ＡＤ０４５８０の用量は、約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約６５ｍｇの量であり、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４５８５の用量は、約６７ｍｇの量であり、ＡＤ０４５８０の用量は、約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１３３ｍｇの量であり、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。

【０２０１】

一実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、１回の投与当たり２５～４００ｍｇの組み合わせ用量で投与され、ＡＤ０４５８５は、ＡＤ０４５８０と共に１：３の比で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４５８０の用量は、約１８ｍｇの量であり、ＡＤ０４５８５の用量は、約２５ｍｇの組み合わせ用量に対して約６ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４５８５の用量は、約９ｍｇの量であり、ＡＤ０４５８０の用量は、約３５ｍｇの組み合わせ用量に対して約２７ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４５８５の用量は、約１０ｍｇの量であり、ＡＤ０４５８０の用量は、約４０ｍｇの組み合わせ用量に対して約３０ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４５８０の用量は、約３６ｍｇの量であり、ＡＤ０４５８５の用量は、約５０ｍｇの組み合わせ用量に対して約１２ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４５８５の用量は、約２５ｍｇの量であり、ＡＤ０４５８０の用量は、約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約７５ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４５８５の用量は、約５０ｍｇの量であり、ＡＤ０４５８０の用量は、約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１５０ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４５８５の用量は、約７５ｍｇの量であり、ＡＤ０４５８０の用量は、約３００ｍｇの組み合わせ用量に対して約２２５ｍｇの量である。一実施形態において、ＡＤ０４５８５の用量は、約１００ｍｇの量であり、ＡＤ０４５８０の用量は、約４００ｍｇの組み合わせ用量に対して約３００ｍｇの量である。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、約７日、約１４日、約２１日又は約２８日の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４５８５の用量は、約１０ｍｇの量であり、ＡＤ０４５８０の用量は、約４０ｍｇの組み合わせ用量に対して約３０ｍｇの量であり、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４５８５の用量は、約２５ｍｇの量であり、ＡＤ０４５８０の用量は、約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約７５ｍｇの量であり、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。一実施形態において、ＡＤ０４５８５の用量は、約５０ｍｇの量であり、ＡＤ０４５８０の用量は、約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１５０ｍｇの量であり、ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５は、２８日の間隔又は約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。

【０２０２】

本明細書に提供されるのは、それを必要としているヒト対象におけるＢ型肝炎ウイルス遺伝子の発現を阻害するための方法であり、この方法は、このヒト対象に有効量の医薬組

成物を投与することを含み、この医薬組成物は、
（ａ）第１のＲＮＡｉ薬であって、
（ｉ）配列番号１００、配列番号１１１、配列番号１２６、配列番号１２７、配列番号１２８、配列番号１７１、配列番号１７５、配列番号１７９及び配列番号１８０のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖と、
（ｉｉ）配列番号２２９、配列番号２３５、配列番号２５２、配列番号２５３、配列番号２７３、配列番号３０７、配列番号３０２及び配列番号３１９のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むセンス鎖と、を含む、第１のＲＮＡｉ薬と、
（ｂ）第２のＲＮＡｉ薬であって、
（ｉ）配列番号１４０、配列番号１０７、配列番号１３６、配列番号１３７、配列番号１８８、配列番号１５４及び配列番号１６２のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖と、
（ｉｉ）配列番号２６２、配列番号２７１、配列番号２１６、配列番号２４８、配列番号２７４、配列番号３２８、配列番号２９２、及び配列番号２９４のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むセンス鎖と、を含む、第２のＲＮＡｉ薬と、を含み、
第１及び第２のＲＮＡｉ薬は、１か月当たり約５０～４００ｍｇの組み合わせ量で投与される。
【０２０３】
更に本明細書に提供されるのは、それを必要としているヒト対象におけるＢ型肝炎ウイルスによって引き起こされる感染に関連する疾患、障害、又は状態を治療するための方法であり、この方法は、このヒト対象に有効量の医薬組成物を投与することを含み、この医薬組成物は、
（ａ）第１のＲＮＡｉ薬であって、
（ｉ）配列番号１００、配列番号１２６、配列番号１２７、配列番号１２８、配列番号１７１、配列番号１７９及び配列番号１８０のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖と、
（ｉｉ）配列番号２２９、配列番号２５２、配列番号２５３、配列番号２７３、配列番号３０２及び配列番号３１９のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むセンス鎖と、を含む、第１のＲＮＡｉ薬と、
（ｂ）第２のＲＮＡｉ薬であって、
（ｉ）配列番号１４０、配列番号１０７、配列番号１３６、配列番号１３７、配列番号１８８、配列番号１５４及び配列番号１６２のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖と、
（ｉｉ）配列番号２６２、配列番号２７１、配列番号２１６、配列番号２４８、配列番号２７４、配列番号３２８、配列番号２９２、及び配列番号２９４のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むセンス鎖と、を含む、第２のＲＮＡｉ薬と、を含み、
第１及び第２のＲＮＡｉ薬は、１か月当たり約５０～４００ｍｇの量で投与される。
【０２０４】
いくつかの実施形態において、第１及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、約１：１、２：１、３：１、４：１又は５：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、第１及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、約２：１の比で投与される。
【０２０５】
いくつかの実施形態において、第１及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２５～７５ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、第１及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約５０～１２５ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、第１及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約７５～１５０ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、第１及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ

薬は、１回分投与当たり約１００～２００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、第１及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１５０～２５０ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、第１及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２００～３００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、第１及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約３００～４００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、第１及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約５０～１００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、第１及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２５～４００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、第１及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２５～７５ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、第１及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約５０～１２５ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、第１及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約７５～１５０ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、第１及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１００～２００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、第１及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１２５～２２５ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、第１及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１５０～２５０ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、第１及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２００～３００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、第１及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約３００～４００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、第１及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約３５ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、第１及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約４０ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、第１及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、第１及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、第１及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約３００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、第１及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約４００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。

【０２０６】

いくつかの実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約３～６５０ｍｇの量で投与され、第２のＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２～３２５ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約３５～２６５ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約５０～７５ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、第２のＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２０～１２５ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、第２のＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２５～５０ｍｇの量で投与される。

【０２０７】

いくつかの実施形態において、第１及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１～１０ｍｇ／ｋｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、第

１及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１～５ｍｇ／ｋｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、第１及び第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１～１．５ｍｇ／ｋｇ、約１．５～２．０ｍｇ／ｋｇ、約２．０～２．５ｍｇ／ｋｇ、約２．５～３．０ｍｇ／ｋｇ、約３．０～３．５ｍｇ／ｋｇ、約３．５～４．０ｍｇ／ｋｇ、約４．０～４．５ｍｇ／ｋｇ、約４．５～５．０ｍｇ／ｋｇ、約５．０～５．５ｍｇ／ｋｇ、約５．５～６．０ｍｇ／ｋｇ、約６．０～６．５ｍｇ／ｋｇ、約６．５～７．０ｍｇ／ｋｇ、約７．０～７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５～８．０ｍｇ／ｋｇ、約８．０～８．５ｍｇ／ｋｇ、約８．５～９．０ｍｇ／ｋｇ、約９．０～９．５ｍｇ／ｋｇ、約９．５～１０ｍｇ／ｋｇ、約１～２．５ｍｇ／ｋｇ、約２．５～５．０ｍｇ／ｋｇ、約５．０～７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５～１０ｍｇ／ｋｇ、約１～５．０ｍｇ／ｋｇ、又は約５．０～１０ｍｇ／ｋｇの組み合わせ量で投与される。

【０２０８】

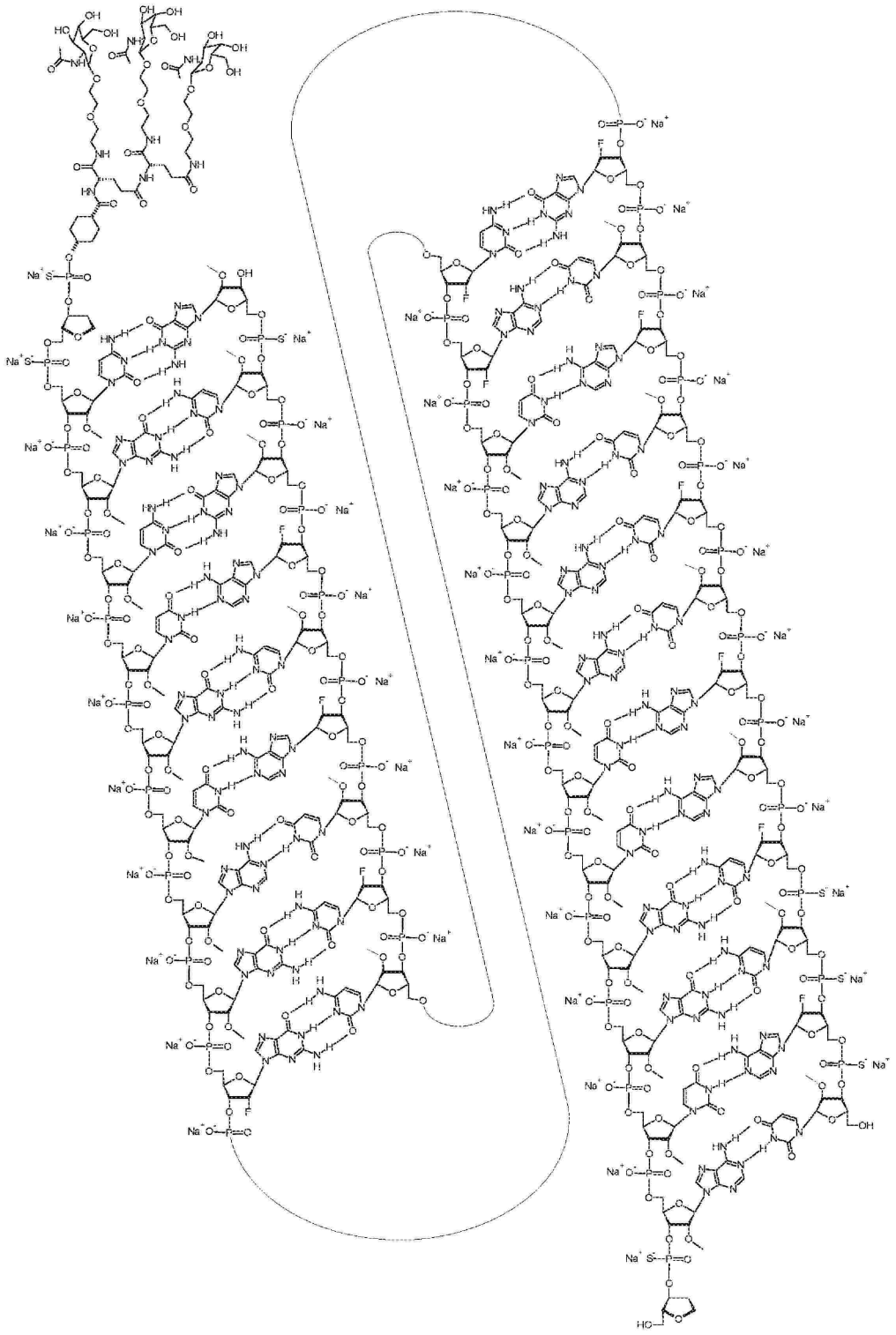
いくつかの実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約０．６～７ｍｇ／ｋｇの量で投与され、第２のＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約０．３～５ｍｇ／ｋｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、第２のＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約０．５～２．５ｍｇ／ｋｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、第２のＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約０．３～１．５ｍｇ／ｋｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約０．６～５ｍｇ／ｋｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１～２．５ｍｇ／ｋｇの量で投与される。

【０２０９】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、以下に示す構造を有するナトリウム塩として示される（ＮＡＧ３７）ｓに連結したＡＤ０５０７０からなるか又はこれを含む：

【０２１０】

【化１】

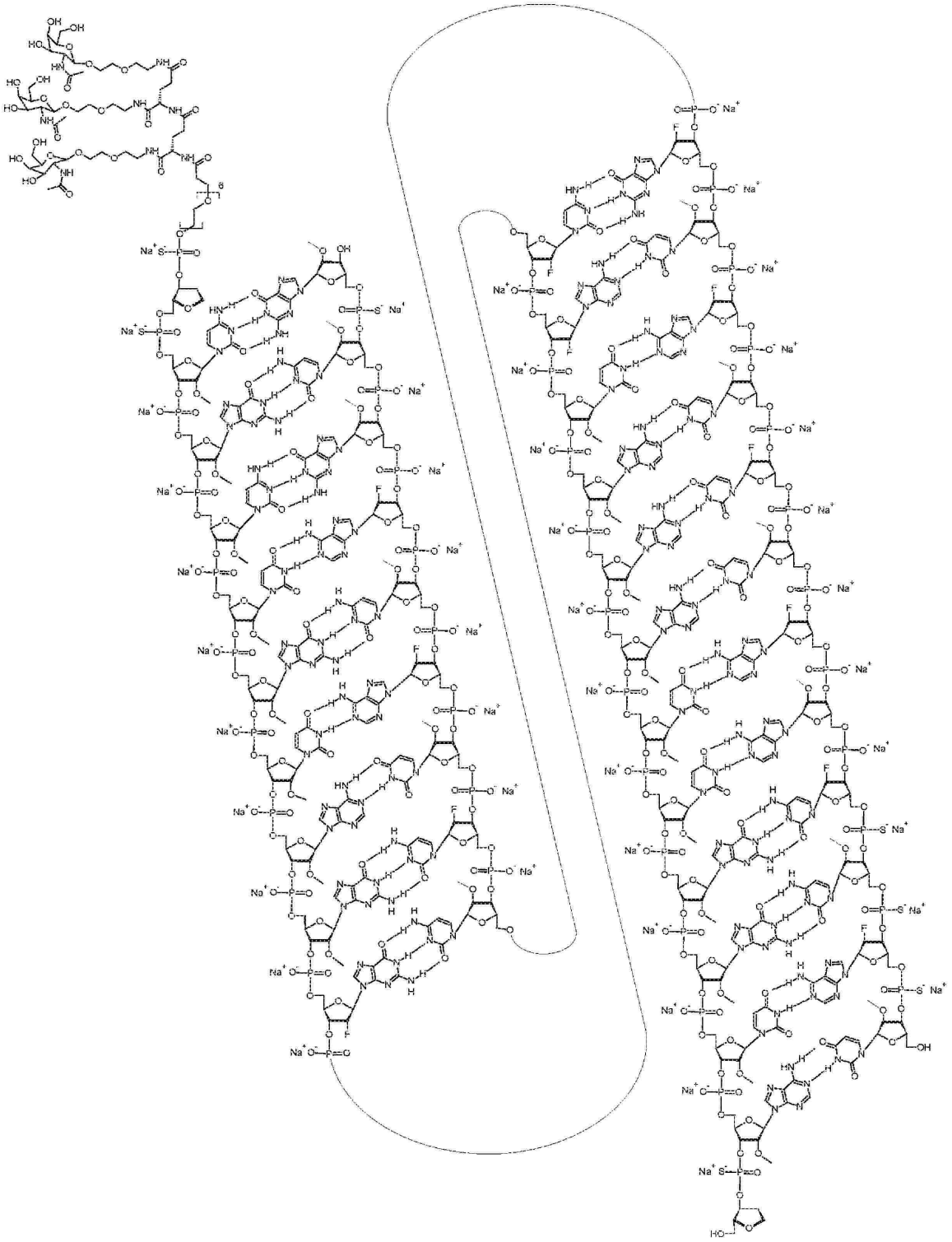


【０２１１】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、以下に示す構造を有するナトリウム塩として示される（ＮＡＧ２５）ｓに連結したＡＤ０５０７０からなるか又はこれを含む：

【０２１２】

【化２】

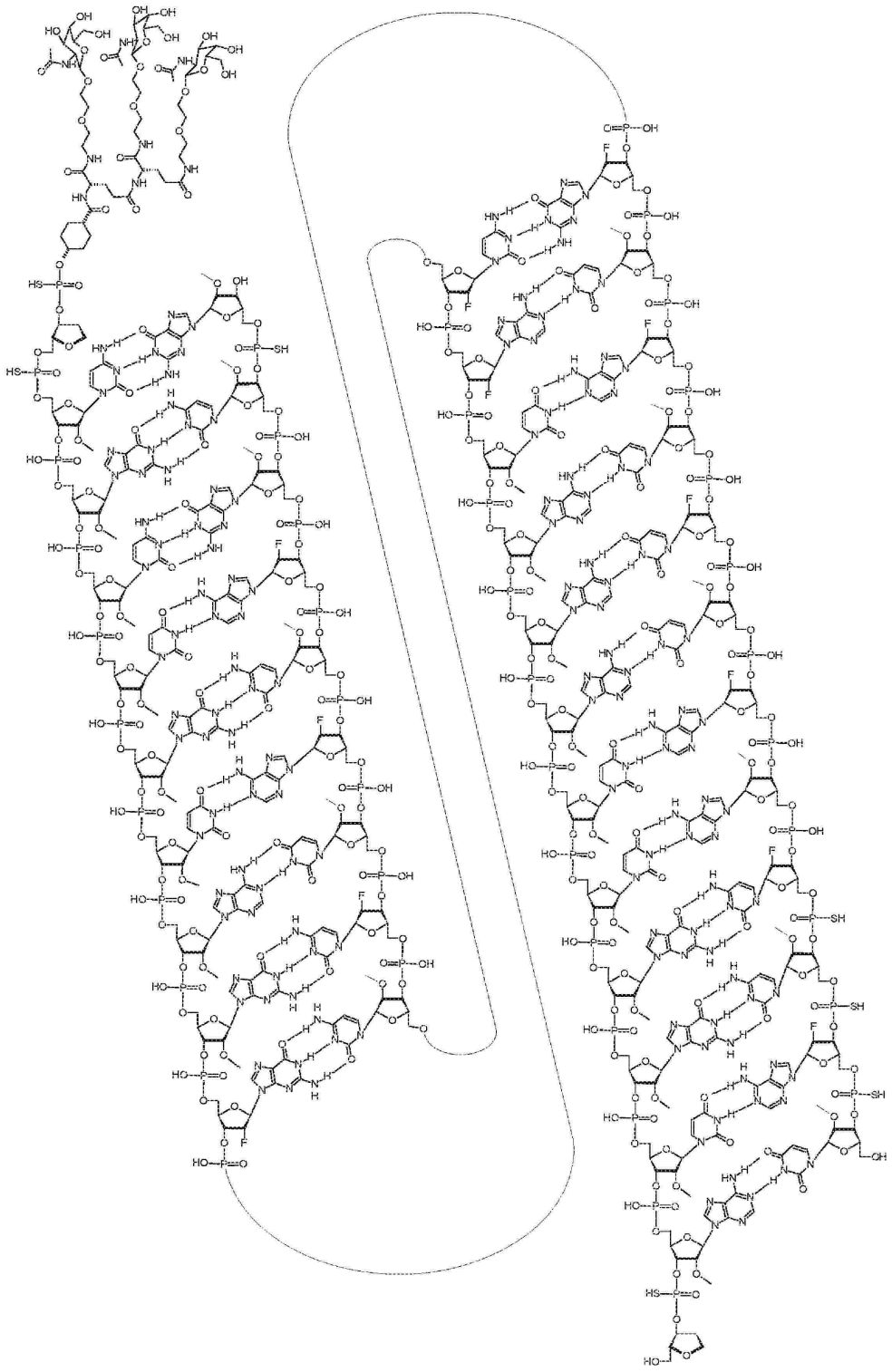


【０２１３】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、以下に示す構造を有する遊離酸として示される（ＮＡＧ３７）ｓに連結したＡＤ０５０７０からなるか又はこれを含む：

【０２１４】

【化３】

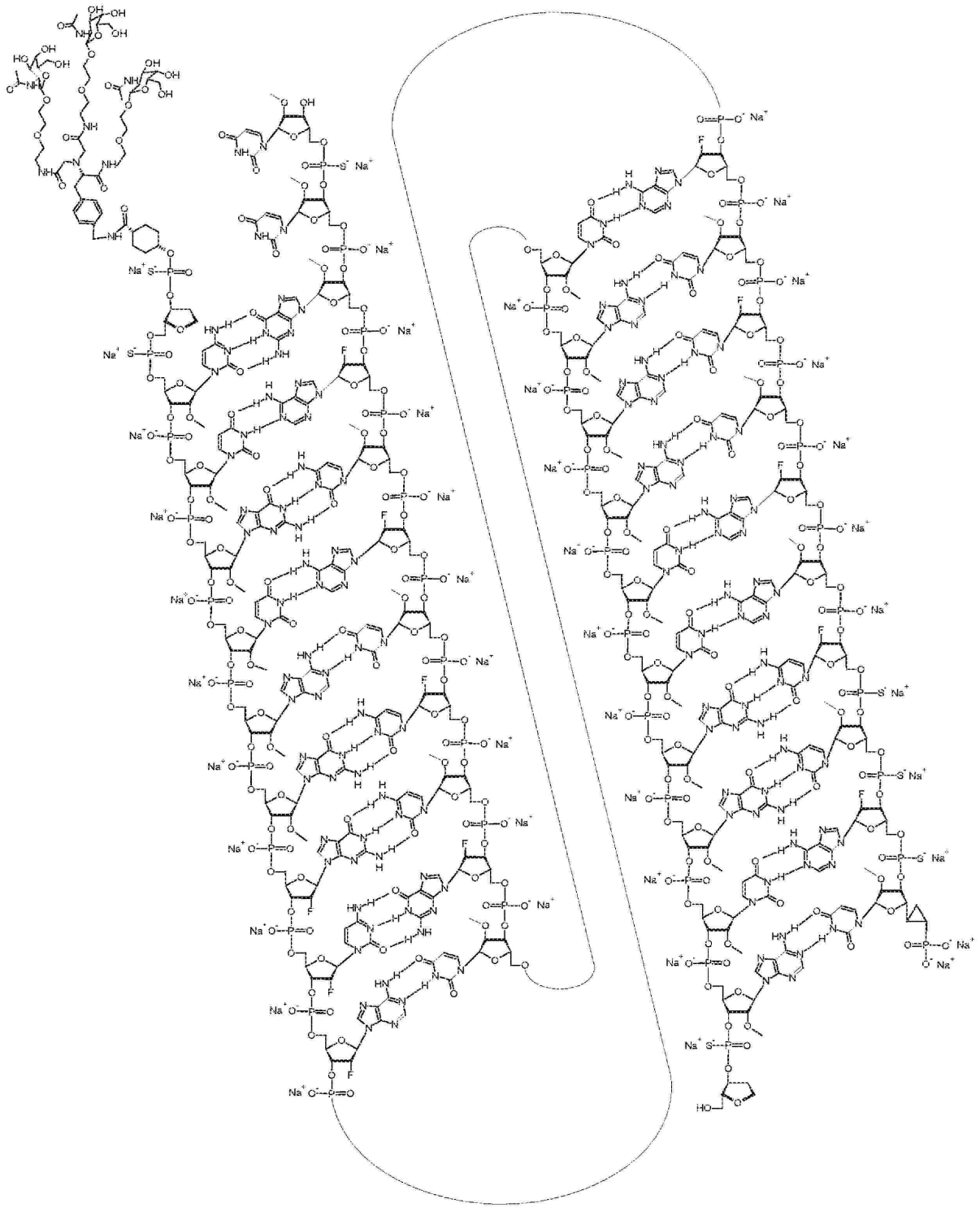


【０２１５】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、以下に示す構造を有するナトリウム塩として示される（ＮＡＧ３１）ｓに連結したＡＤ０４５８０からなるか又はこれを含む：

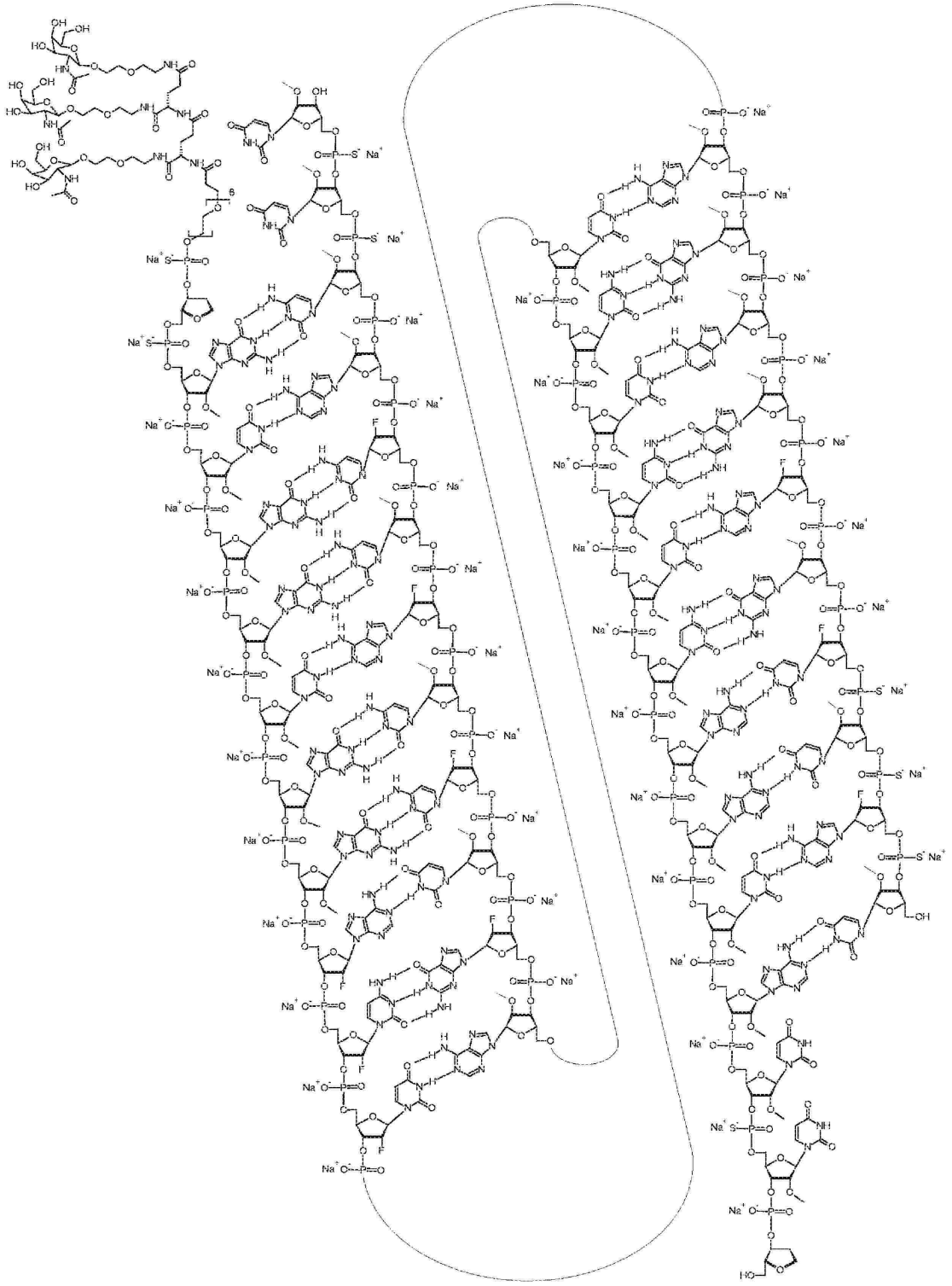
【０２１６】

【化４】



【０２１７】
いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、以下に示す構造を有するナトリウム塩として示される（ＮＡＧ２５）ｓに連結したＡＤ０４５８５からなるか又はこれを含む：
【０２１８】

【化５】

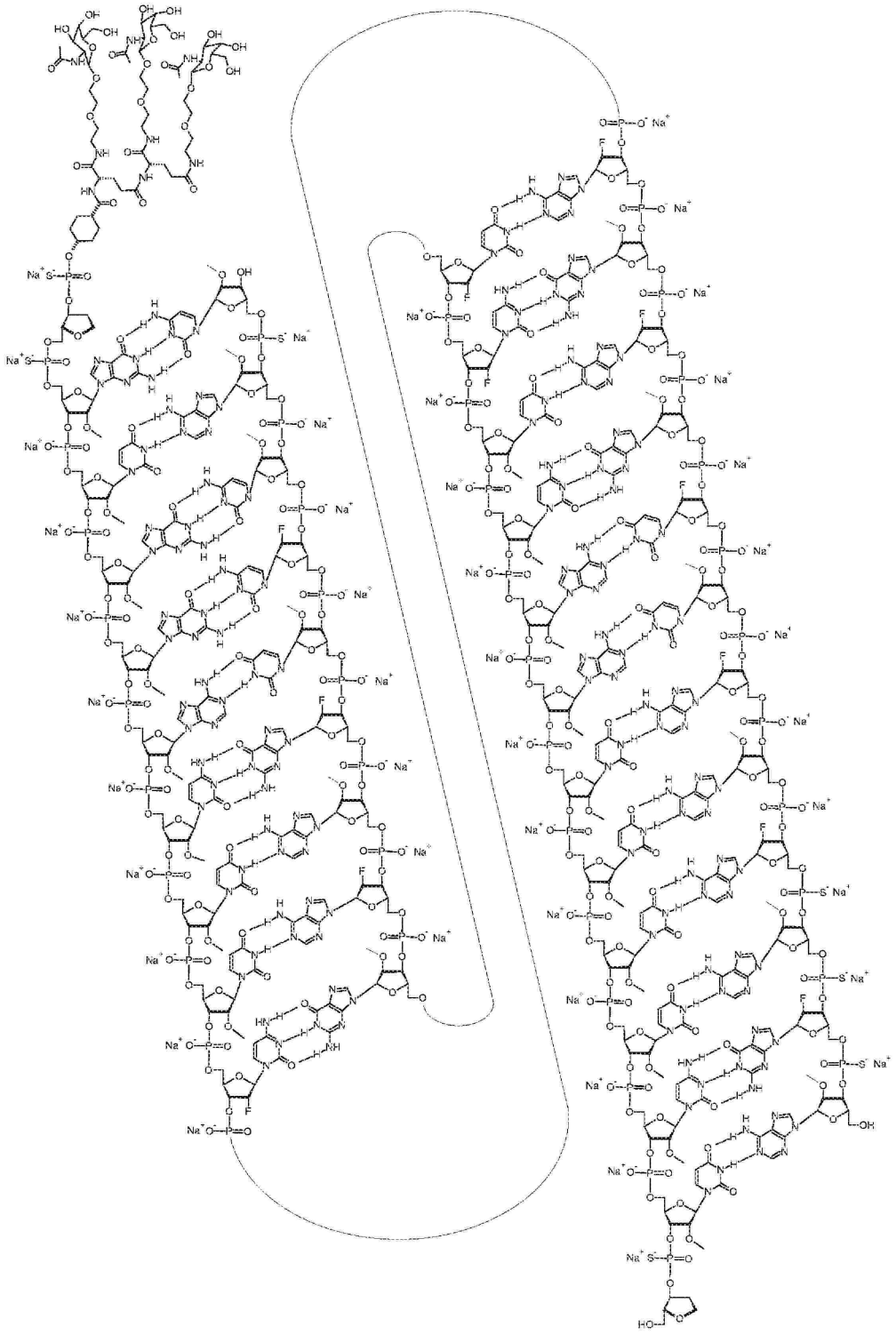


【０２１９】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、以下に示す構造を有するナトリウム塩として示される（ＮＡＧ３７）ｓに連結したＡＤ０４８７２からなるか又はこれを含む：

【０２２０】

【化６】

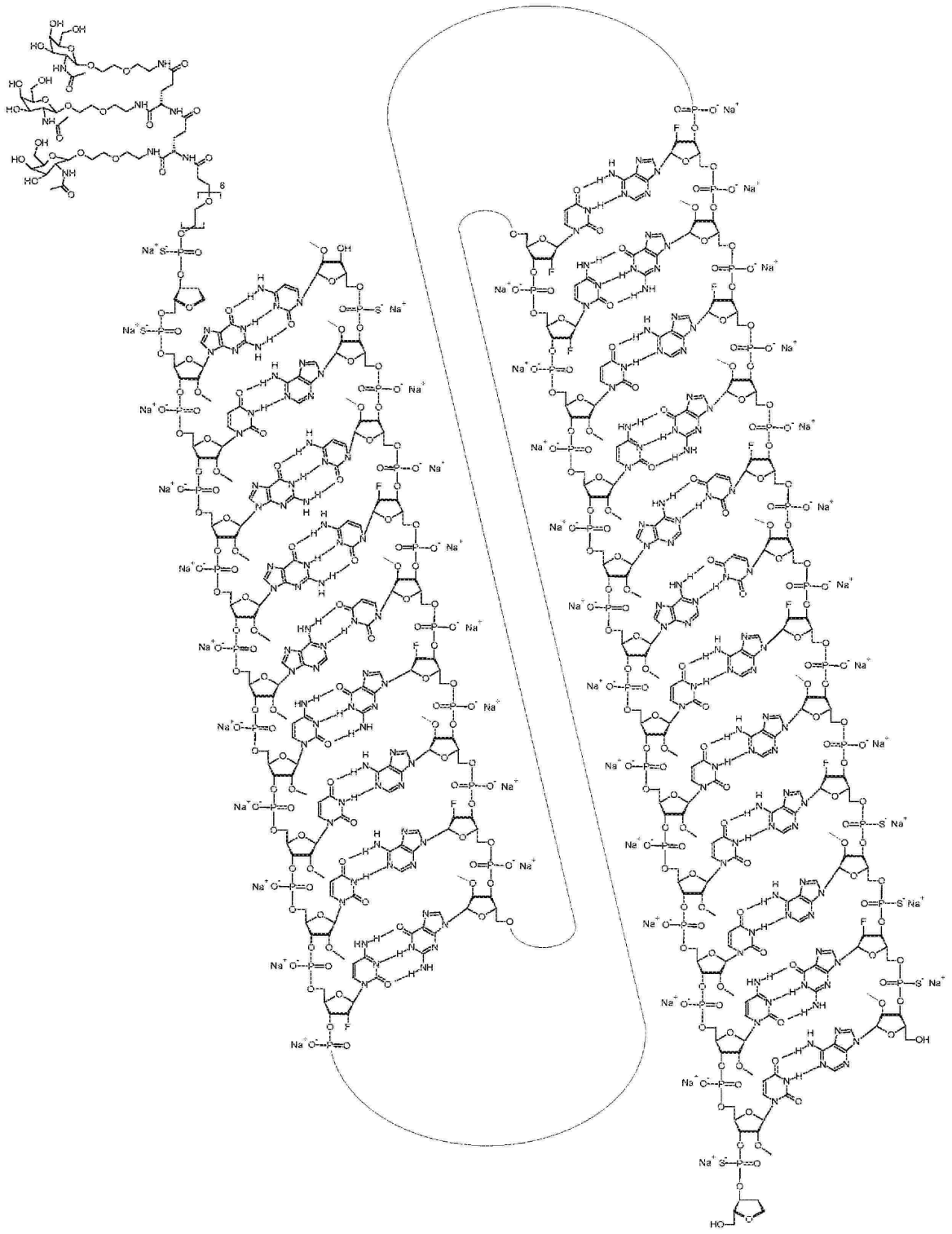


【０２２１】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、以下に示す構造を有するナトリウム塩として示される（ＮＡＧ２５）ｓに連結したＡＤ０４８７２からなるか又はこれを含む：

【０２２２】

【化７】

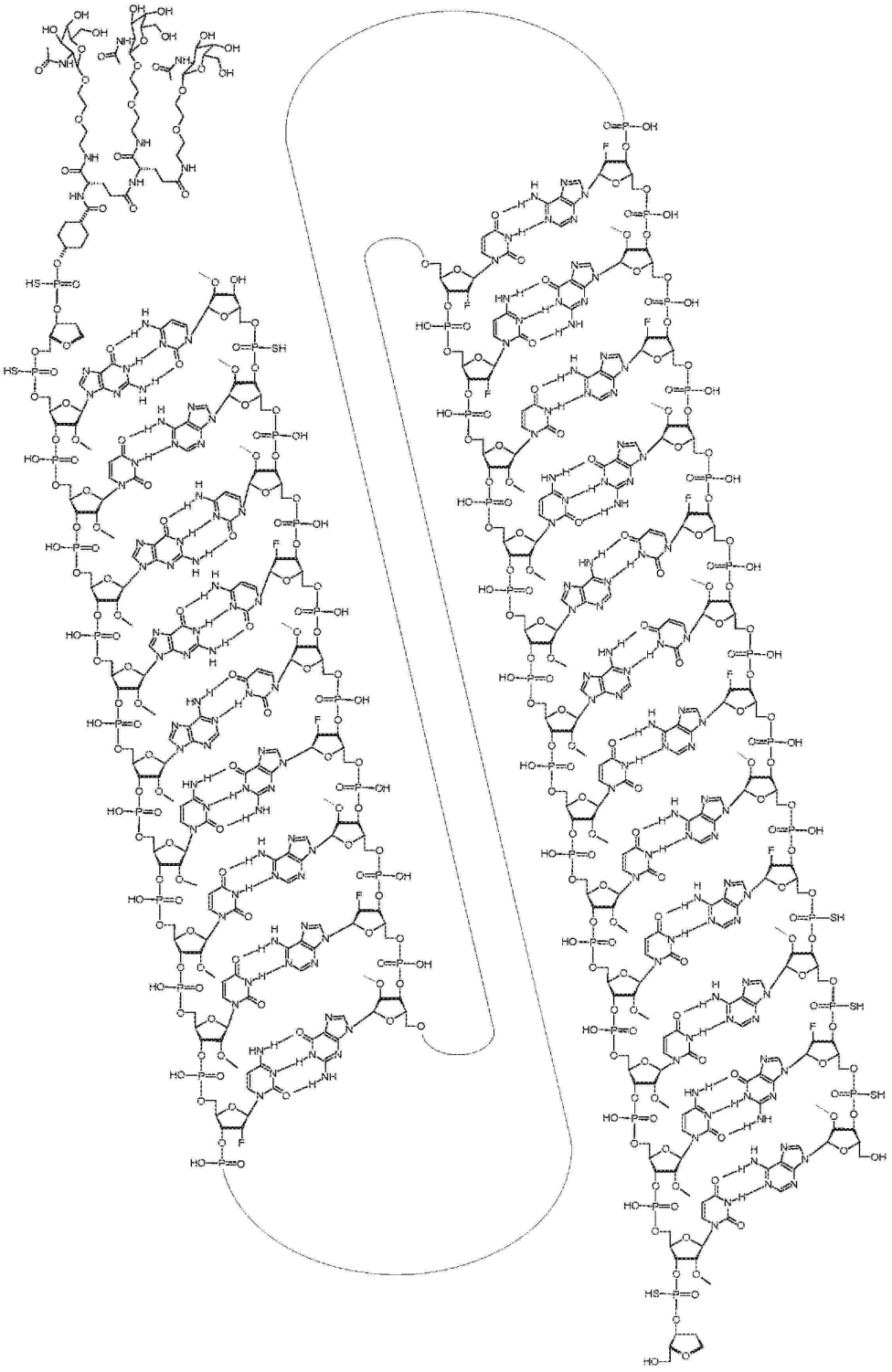


【０２２３】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、以下に示す構造を有する遊離酸として示される（ＮＡＧ３７）ｓに連結したＡＤ０４８７２からなるか又はこれを含む：

【０２２４】

【化８】



【０２２５】

いくつかの実施形態において、記載されているＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬（複数可）は所望により、１つ又は複数の追加の（すなわち、第２、第３などの）治療と組み合わせられる。第２の治療は、別のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬であり得る（例えば、ＨＢＶゲノムの別の配列を標的とするＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬）。追加の治療は更に、小分子薬、抗体、抗体フラグメント、及び／又はワクチンであり得る。ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１つ又は複数の追加の治療を伴っても伴わなくても、１つ又は複数の賦形剤と組み合わせて、医薬組成物を形成することができる。

【０２２６】

いくつかの実施形態において、記載されているＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬（複数可）は所望により、１つ又は複数の追加の治療と組み合わせられ、この追加の治療はヌクレオシド阻害剤又はヌクレオチド阻害剤である。いくつかの実施形態において、記載されているＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬（複数可）は所望により、１つ又は複数の追加の治療と組み合わせられ、この追加の治療はエンテカビル、テノホビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルジソプロキシル、ラミブジン、又はその他の抗ウイルス治療である。いくつかの実施形態において、ヌクレオシド阻害剤は、エンテカビル又はテノホビルである。いくつかの実施形態において、エンテカビルは、０．５～１ｍｇの量で毎日投与される。いくつかの実施形態において、テノホビルは、３００ｍｇの量で１日１回投与される。

【０２２７】

いくつかの実施形態において、記載されているＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬（複数可）は所望により、１つ又は複数の追加の治療と組み合わせられ、この追加の治療はインターフェロンである。いくつかの実施形態において、記載されているＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬（複数可）は所望により、１つ又は複数の追加の治療と組み合わせられ、この追加の治療はインターフェロンαである。いくつかの実施形態において、記載されているＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬（複数可）は所望により、１つ又は複数の追加のＨＢＶ治療と組み合わせられ、この追加の治療はＨＢＶワクチンである。

【０２２８】

いくつかの実施形態において、記載されているＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬（複数可）は所望により、１つ又は複数の追加の治療と、単一の用量形態に組み合わせられる（すなわち、単回注射に含まれるカクテル）。いくつかの実施形態において、記載されているＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬（複数可）は、１つ又は複数の所望による追加の治療とは別個に投与され得る。いくつかの実施形態において、記載されているＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬（複数可）は、皮下注射経由で、これらを必要としている対象に投与され、かつ、１つ又は複数の所望による追加の治療は経口投与され、これらは合わせて、ＨＢＶ感染に関連する疾患及び状態のための治療レジメンを提供する。いくつかの実施形態において、記載されているＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬（複数可）は、皮下注射経由で、これらを必要としている対象に投与され、かつ、１つ又は複数の所望による追加の治療は、別の皮下注射経由で投与される。

【０２２９】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬をｉｎ　ｖｉｖｏで肝細胞に送達するための組成物であり、この組成物は、標的化基にコンジュゲート又は連結されたＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含む。いくつかの実施形態において、この標的化基はアシアロ糖タンパク質受容体リガンドである。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬をｉｎ　ｖｉｖｏで肝細胞に送達するための組成物が記述され、この組成物は、Ｎ－アセチル－ガラクトサミン標的化リガンドに連結されたＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含む。

【０２３０】

いくつかの実施形態において、記載されているＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬の１つ又は複数が、製薬的に許容される担体又は希釈剤中で哺乳類に投与される。いくつかの実施形態において、この哺乳類はヒトである。

【０２３１】

Ｂ型肝炎ウイルスＲＮＡｉ薬（複数可）の使用は、ＨＢＶ感染に関連する疾患／障害の治療的処置及び／又は予防的処置のための方法を提供する。記載されているＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、ＲＮＡ干渉を媒介して、Ｂ型肝炎ウイルスの複製及び／又は病原に必要な１つ又は複数の遺伝子の発現を阻害する。特に、例えば、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、細胞、組織、又は哺乳類における、ウイルスポリメラーゼ、コアタンパク質、表面抗原、ｅ抗原、及び／又はＸタンパク質を阻害し得る。ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、ＨＢＶ感染の治療に使用することができる。ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は更に、ＨＢＶ感染に関連する慢性肝疾患／障害、炎症、線維化状態、及び増殖性疾患（癌など）の治療又は予防に使用することができる。いくつかの実施形態において、この方法は更に、対象におけるＤ型肝炎ウイルス（ＨＤＶ

）の治療を含む。そのような方法は、ＨＢＶに感染しているヒト又は動物に対して、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与することを含む。更に、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を肝細胞にｉｎ　ｖｉｖｏで送達するための組成物が記述される。

【０２３２】

別の態様において、本明細書に記載されるのは、ＨＢＶ感染に関連する疾患／障害の治療的及び／若しくは予防的処置又は１つ若しくは複数のＨＢＶ遺伝子の発現の阻害のための方法であり、この方法は、医薬組成物を投与することを含み、この医薬組成物は、局所的治療が所望されるのか全身的治療が所望されるのかに応じて複数の方法で投与することができる１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含む。投与は、静脈内投与、動脈内投与、皮下投与、腹腔内投与、真皮下投与（例えば、インプラントされたデバイスを介して）、及び実質内投与であり得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の医薬組成物は、皮下注射によって投与される。

【０２３３】

記載されているＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬及び／又は組成物は、ＨＢＶ感染の治療処置、又は、ＨＢＶ感染に起因する疾患若しくは状態の治療処置のための方法に使用することができる。このような方法には、本明細書に記載のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を、対象（例えばヒト又は動物の対象）に投与することが挙げられる。

【０２３４】

本明細書で使用されるとき、用語「オリゴヌクレオチド」及び「ポリヌクレオチド」は、連結されたヌクレオシドのポリマーを意味し、このそれぞれが独立に修飾又は非修飾であり得る。

【０２３５】

本明細書で使用されるとき、「ＲＮＡｉ薬」又は「ＲＮＡｉトリガ」は、配列特異的な方法で標的メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）のｍＲＮＡ転写物の翻訳を遅延又は阻害することができる、ＲＮＡ又はＲＮＡ様（例えば、化学修飾ＲＮＡ）オリゴヌクレオチド分子を含む組成物を意味する。本明細書で使用されるとき、ＲＮＡｉ薬は、ＲＮＡ干渉メカニズム（すなわち、哺乳類細胞のＲＮＡ干渉経路機構（ＲＮＡ誘導サイレンシング複合体、ＲＩＳＣ）との相互作用によりＲＮＡ干渉を引き起こす）を介して、あるいは任意の代替的なメカニズム（複数可）又は経路（複数可）によって、作用し得る。ＲＮＡｉ薬という語は、本明細書で使用されるとき、主にＲＮＡ干渉メカニズムを介して作用すると考えられるが、本開示のＲＮＡｉ薬は、いかなる特定の経路又は作用メカニズムにも拘束されるものではなく、またこれらに制限されるものではない。本明細書に開示されるＲＮＡｉ薬はセンス鎖及びアンチセンス鎖を含み、これには、短干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）、短ヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）、及びダイサー基質が挙げられるがこれらに制限されない。本明細書に記載のＲＮＡｉ薬のアンチセンス鎖は、標的となるｍＲＮＡに少なくとも部分的に相補的である。ＲＮＡｉ薬は、修飾ヌクレオチド及び／又は１つ若しくは複数の非ホスホジエステル結合を含み得る。

【０２３６】

本明細書で使用されるとき、所与の遺伝子の発現に関する用語「サイレンス」、「低減」、「阻害」、「ダウンレギュレーション」又は「ノックダウン」とは、その遺伝子の発現が、遺伝子から転写されたＲＮＡのレベル、あるいは、その遺伝子が転写される細胞、細胞群、組織、臓器、又は対象において、ｍＲＮＡから翻訳されたポリペプチド、タンパク質又はタンパク質サブユニットのレベルによって測定される際、その細胞、細胞群、組織、臓器、又は対象が、本明細書に記載されるＲＮＡｉ薬などのオリゴマー化合物で治療されたときに、そのように治療されていない第２の細胞、細胞群、組織、臓器、又は対象に比べて、低減されていることを意味する。

【０２３７】

本明細書で使用されるとき、用語「配列」又は「ヌクレオチド配列」は、核酸塩基又はヌクレオチドの連続又は順序を意味し、標準命名法を用いて文字の連続で記述される。

【０２３８】
本明細書で使用されるとき、「ヌクレオチド塩基」又は「核酸塩基」は、複素環式ピリミジン又はプリン化合物であり、これは全ての核酸の標準構成要素であり、ヌクレオチド（アデニン（Ａ）、グアニン（Ｇ）、シトシン（Ｃ）、チミン（Ｔ）、及びウラシル（Ｕ））を形成する塩基を含む。核酸塩基は更に修飾されてよく、これには、ユニバーサル塩基、疎水性塩基、無差別塩基（promiscuous base）、サイズ拡大塩基、及びフッ素化塩基が挙げられるがこれらに限定されない。
【０２３９】
本明細書で使用されるとき、別途記載のない限り、用語「相補的」とは、第１のヌクレオチド配列（例えば、ＲＮＡｉ薬のセンス鎖又は標的ｍＲＮＡ）について第２のヌクレオチド配列（例えば、ＲＮＡｉ薬のアンチセンス鎖又は単鎖アンチセンスオリゴヌクレオチド）との関連で記述するのに使用されるとき、第１のヌクレオチド配列を含むオリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチドが、第２のヌクレオチド配列を含むオリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチドと、特定の条件下において、ハイブリダイズ（哺乳類生理学的条件下（又は類似のｉｎ　ｖｉｔｒｏ条件下）において塩基対水素結合を形成）して、デュプレックス又は二重らせん構造を形成できることを意味する。相補的配列には、ワトソンクリック塩基対又は非ワトソンクリック塩基対が含まれ、また、少なくとも上記のハイブリダイゼーション要件が充足される限りにおいて、天然ヌクレオチド若しくは修飾ヌクレオチド又はヌクレオチド模倣体が含まれる。配列同一性又は相補性は、修飾に依存しない。例えば、ａ及びＡｆはＵ（又はＴ）に対して相補的であり、同一性又は相補性を判定する目的ではＡと同一である。
【０２４０】
本明細書で使用されるとき、「完璧に相補的」又は「完全に相補的」とは、第１のポリヌクレオチドの連続配列中の塩基の全て（１００％）が、第２のポリヌクレオチドの連続配列中の同じ数の塩基にハイブリダイズすることを意味する。連続配列は、第１又は第２のヌクレオチド配列の全部又は一部を含み得る。
【０２４１】
本明細書で使用されるとき、「部分的に相補的」とは、ハイブリダイズした核酸塩基配列の対において、第１のポリヌクレオチドの連続配列中の塩基の、全てではないが少なくとも７０％が、第２のポリヌクレオチドの連続配列中の同じ数の塩基にハイブリダイズすることを意味する。
【０２４２】
本明細書で使用されるとき、「対象」、「患者」、又は「個体」は、ヒト又は他の動物などの哺乳類を含み、典型的にはヒトである。いくつかの実施形態において、治療薬及び組成物が投与される対象、例えば、患者は、哺乳類、典型的にはヒトなどの霊長類である。いくつかの実施形態において、霊長類は、サル又は類人猿である。対象は、男性又は女性であってよく、乳児、若年、青年、成人、及び老齢の対象を含む、任意の好適な年齢であってよい。いくつかの実施形態において、対象は、げっ歯類、イヌ、ネコ、家畜（雌ウシ又はウマなど）などの非霊長類の哺乳類である。
【０２４３】
本明細書で使用されるとき、「実質的に相補的」とは、ハイブリダイズした核酸塩基配列の対において、第１のポリヌクレオチドの連続配列中の塩基の、全てではないが少なくとも約８５％が、第２のポリヌクレオチドの連続配列中の同じ数の塩基にハイブリダイズすることを意味する。用語「相補的」、「完全に相補的」、及び「実質的に相補的」は、本明細書において、二本鎖ＲＮＡｉ薬のセンス鎖とアンチセンス鎖との間、ＲＮＡｉ薬のアンチセンス鎖と標的ｍＲＮＡの配列との間、又は、単鎖アンチセンスオリゴヌクレオチドと標的ｍＲＮＡの配列との間でマッチする塩基に関して使用され得る。
【０２４４】
本明細書で使用されるとき、用語「実質的に同一」又は「実質的に同一性」は、核酸配列に適用される際、核酸配列が、参照配列と比較して、少なくとも約８５％以上、好まし

くは少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９９％の配列同一性を有する配列を含むことを意味する。配列同一性の百分率は、比較ウィンドウにわたって２つの最適に揃えられた配列を比較することによって決定される。この百分率は、同じ核酸塩基が両方の配列に生じる位置の数を求めることにより、一致した位置の数を得て、一致した位置の数をウィンドウ内の位置の総数で割り、その結果に１００を掛けて配列同一性の割合（％）を得ることによって計算される。本明細書に開示される発明は、例えば表２、３、及び４において本明細書に開示されるヌクレオチド配列と実質的に同一なヌクレオチド配列を包含する。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される配列は、例えば表１、２、３及び４において本明細書に開示される配列と、正確に同一であるか、又は少なくとも約８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一である。

【０２４５】

本明細書で使用されるとき、用語「治療する」、「治療」、及び同様の語は、対象における疾患又は状態の１つ又は複数の症状の回数、重篤度、及び／又は頻度の軽減又は緩和を提供するために行われる方法又は工程を意味する。

【０２４６】

本明細書で使用されるとき、オリゴマー化合物に関して「細胞に導入する」という語句は、このオリゴマー化合物を細胞内に機能的に送達することを意味する。「機能的に送達」という語句は、オリゴマー化合物が期待される生物学的活性（遺伝子発現の配列特異的阻害）を有することを可能にする手段で、細胞内にそのオリゴマー化合物を送達することを意味する。

【０２４７】

別途記載のない限り、記号

【０２４８】

【化９】



の使用は、本明細書で使用されるとき、本明細書に記載される本発明の範囲に従ってそこに連結され得る任意の基（複数可）を意味する。

【０２４９】

本明細書で使用されるとき、用語「異性体」は、同一の分子式を有するが、それらの原子の結合の性質又は配列が異なるか、又は空間における原子の配置が異なる、化合物を意味する。空間におけるその原子の配置において異なる異性体を、「立体異性体」と呼ぶ。互いの鏡像ではない立体異性体を、「ジアステレオマー」と呼び、重ね合わせられない鏡像である立体異性体を、「エナンチオマー」又は時に光学異性体と呼ぶ。４つの非同一置換基に結合した炭素原子は、「キラル中心」と呼ばれる。

【０２５０】

本明細書で使用されるとき、特定のコンフォメーションを有するものとして構造中で特定されている場合を除き、非対称中心が存在し、よってエナンチオマー、ジアステレオマー、又はその他の立体異性配置が生じるような各構造について、本明細書に開示される各構造は、そのような可能な異性体全てを表わすことが意図され、これにはその光学的に純粋な形態及びラセミ体が含まれる。例えば、本明細書に開示される構造は、ジアステレオマーの混合物、並びに単独の立体異性体を包含することが意図される。

【０２５１】

本出願の請求項に使用されるとき、「からなる」という語句は、請求項に特定されていない要素、工程、又は成分を除外する。本出願の請求項に使用されるとき、「から本質的になる」という語句は、特定される材料又は工程、並びに、請求される特許の基本的かつ新しい特徴（複数可）に実質的に影響しないものに、特許請求の範囲を制限する。

【０２５２】

本明細書に開示される化合物及び組成物は、その化合物又は組成物が置かれている環境

に応じて、特定の原子（例えば、Ｎ、Ｏ、又はＳ原子）をプロトン化状態又は脱プロトン化状態で有し得ることが、当業者には容易に理解され評価されるであろう。したがって、本明細書で使用されるとき、本明細書に開示される構造は、特定の官能基（例えば、ＯＨ、ＳＨ、又はＮＨ）がプロトン化又は脱プロトン化し得ることが想定される。本明細書の開示は、当業者には容易に理解され得るように、環境（例えばｐＨ）に基づくプロトン化の状態にかかわらず、開示された化合物及び組成物を包含することが意図される。

【０２５３】

特に定義されない限り、本明細書で用いる技術的及び科学的な用語は全て、当業者によって共通に解釈されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載されているものと同様又は同等の方法及び材料を、本発明を実施又は試験するために使用することが可能であるが、好適な方法及び材料を以下に記載する。本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、参照することによりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。不一致である場合、定義を含め本明細書が適用される。加えて、材料、方法、及び例は、単に例示的なものであり、限定を意図したものではない。

【０２５４】

本発明の他の特徴及び利点は、以下の詳細な説明及び特許請求の範囲から明らかとなるであろう。

【図面の簡単な説明】

【０２５５】

本開示の特徴及び利点は、本開示の例示的な実施形態を記載した下記の「発明を実施するための形態」、及び添付の図面を参照することによって、より理解されるであろう。

【図１】異なるコホート（実施例１９のｃ２ｂ、ｃ３ｂ、ｃ４ｂ、ｃ５ｂ、ｃ８及びｃ９）からのＣＨＢ患者の１日目からの平均ｌｏｇ　ＨＢｓＡｇ変化を示す。

【図２】異なるコホート（実施例１９のｃ２ｂ、ｃ８及びｃ９）からのＣＨＢ患者のＨＢＶ　ＤＮＡの個々の変化を示す。実線はＨＢｅＡｇ陽性患者を示し、破線はＨＢｅＡｇ陰性患者を示す。

【図３】異なるコホート（実施例１９のｃ１ｂ、ｃ１ｃ、ｃ４ｂ、ｃ５ｂ、ｃ７、ｃ９、ｃ１０及びｃ１１）からのＣＨＢ患者のＨＢＶ　ＤＮＡの個々の変化を示す。

【図４】実施例１９のコホート１０からのＣＨＢ患者のＬｏｇ　ＨＢＶ　ＲＮＡの個々の変化を示す。

【図５】実施例１９のコホート７からのＣＨＢ患者のＬｏｇ　ＨＢＶ　ＲＮＡの個々の変化を示す。

【図６】異なるコホート（実施例１９のｃ２ｂ、ｃ３ｂ、ｃ４ｂ、ｃ５ｂ、ｃ８及びｃ９）からのＣＨＢ患者のＬｏｇ　ＨＢＶ　ＲＮＡの個々の変化を示す。実線はＨＢｅＡｇ陽性患者を示し、破線はＨＢｅＡｇ陰性患者を示す。

【図７】異なるコホート（実施例１９のｃ２ｂ、ｃ４ｂ、ｃ５ｂ、ｃ８及びｃ９）からのＣＨＢ患者のＨＢｅＡｇの個々の変化を示す。

【図８】異なるコホート（実施例１９のｃ１ｂ、ｃ３ｂ及びｃ１０）からのＣＨＢ患者のＨＢｅＡｇの個々の変化を示す。

【図９】異なるコホート（実施例１９のｃ２ｂ、ｃ３ｂ、ｃ４ｂ、ｃ５ｂ、ｃ８及びｃ９）からのＣＨＢ患者のＨＢｃｒＡｇの個々の変化を示す。実線はＨＢｅＡｇ陽性患者を示し、破線はＨＢｅＡｇ陰性患者を示す。

【図１０】実施例１９のコホート６からのＣＨＢ患者のＨＢｃｒＡｇの個々の変化を示す。

【図１１】実施例１９のコホート７からのＣＨＢ患者のＨＢｃｒＡｇの個々の変化を示す。

【図１２】実施例１９のコホート１０からのＣＨＢ患者のＨＢｃｒＡｇの個々の変化を示す。

【図１３】ＨＢｅＡｇ陽性患者及びＨＢｅＡｇ陰性患者の最下値ｌｏｇ　ＨＢｓＡｇ減少を示す。

【図１４】異なるコホート（実施例１９のｃ２ｂ、ｃ３ｂ、ｃ４ｂ、ｃ５ｂ、ｃ８及びｃ９）からのＣＨＢ患者の１日目からの平均ｌｏｇ　ＨＢｓＡｇ変化を示す。

【図１５】２８日の間隔での皮下注射によるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬（ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０）の３回の投与を受けるＣＨＢ患者の１日目からの抗原ＨＢｓＡｇの平均変化を示す（実施例２０のコホート１ｂ、１ｃ、２ｂ、３ｂ、４ｂ、５ｂ、８及び９）。
【図１６】２８日の間隔での皮下注射によるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬（ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０）の３回の投与を受けるＨＢｓＡｇ陽性ＣＨＢ患者の１日目からの抗原ＨＢｓＡｇ及びＨＢｅＡｇの平均変化を示す（実施例２０のコホート１ｂ、１ｃ、２ｂ、３ｂ、４ｂ、５ｂ、８及び９）。
【図１７】実施例２１のコホート１ｂ、１ｃ、２ｂ、３ｂ、４ｂ及び５ｂにおけるＣＨＢ患者の１日目から１１３日目までの平均ＨＢｓＡｇ変化をそれぞれ示す。患者には、１、２９及び５７日目に２５ｍｇ（コホート１ｂ）、５０ｍｇ（コホート１ｃ）、１００ｍｇ（コホート２ｂ）、２００ｍｇ（コホート３ｂ）、３００ｍｇ（コホート４ｂ）又は４００ｍｇ（コホート５ｂ）の量で、ＲＮＡｉ成分の３回の皮下投与を与えた。全ての患者にＮＡを毎日与えた。
【図１８】実施例２１のコホート１ｂ、１ｃ、２ｂ、３ｂ、４ｂ及び５ｂにおける全ての患者の１日目からの１１３日目における平均及び個々のＨＢｓＡｇ変化を示す。矢印を有するドットは、ＨＢｅＡｇ陽性患者を示す。矢印のないドットは、ＨＢｅＡｇ陰性患者を示す。
【図１９Ａ】実施例２１のコホート１ｂ、１ｃ、２ｂ、３ｂ、４ｂ及び５ｂにおけるＣＨＢ患者の１日目から１１３日目までのＨＢＶ　ＤＮＡ、ＨＢＶ　ＲＮＡ、ＨＢｅＡｇ及びＨＢｃｒＡｇの変化をそれぞれ示す。患者には、１、２９及び５７日目に２５ｍｇ（コホート１ｂ）、５０ｍｇ（コホート１ｃ）、１００ｍｇ（コホート２ｂ）、２００ｍｇ（コホート３ｂ）、３００ｍｇ（コホート４ｂ）又は４００ｍｇ（コホート５ｂ）の量で、ＲＮＡｉ成分の３回の皮下投与を与えた。また、全ての患者にＮＡを毎日与えた。各線は、１人の個々のＣＨＢ患者を表す。
【図１９Ｂ】実施例２１のコホート１ｂ、１ｃ、２ｂ、３ｂ、４ｂ及び５ｂにおけるＣＨＢ患者の１日目から１１３日目までのＨＢＶ　ＤＮＡ、ＨＢＶ　ＲＮＡ、ＨＢｅＡｇ及びＨＢｃｒＡｇの変化をそれぞれ示す。患者には、１、２９及び５７日目に２５ｍｇ（コホート１ｂ）、５０ｍｇ（コホート１ｃ）、１００ｍｇ（コホート２ｂ）、２００ｍｇ（コホート３ｂ）、３００ｍｇ（コホート４ｂ）又は４００ｍｇ（コホート５ｂ）の量で、ＲＮＡｉ成分の３回の皮下投与を与えた。また、全ての患者にＮＡを毎日与えた。各線は、１人の個々のＣＨＢ患者を表す。
【図１９Ｃ】実施例２１のコホート１ｂ、１ｃ、２ｂ、３ｂ、４ｂ及び５ｂにおけるＣＨＢ患者の１日目から１１３日目までのＨＢＶ　ＤＮＡ、ＨＢＶ　ＲＮＡ、ＨＢｅＡｇ及びＨＢｃｒＡｇの変化をそれぞれ示す。患者には、１、２９及び５７日目に２５ｍｇ（コホート１ｂ）、５０ｍｇ（コホート１ｃ）、１００ｍｇ（コホート２ｂ）、２００ｍｇ（コホート３ｂ）、３００ｍｇ（コホート４ｂ）又は４００ｍｇ（コホート５ｂ）の量で、ＲＮＡｉ成分の３回の皮下投与を与えた。また、全ての患者にＮＡを毎日与えた。各線は、１人の個々のＣＨＢ患者を表す。
【図１９Ｄ】実施例２１のコホート１ｂ、１ｃ、２ｂ、３ｂ、４ｂ及び５ｂにおけるＣＨＢ患者の１日目から１１３日目までのＨＢＶ　ＤＮＡ、ＨＢＶ　ＲＮＡ、ＨＢｅＡｇ及びＨＢｃｒＡｇの変化をそれぞれ示す。患者には、１、２９及び５７日目に２５ｍｇ（コホート１ｂ）、５０ｍｇ（コホート１ｃ）、１００ｍｇ（コホート２ｂ）、２００ｍｇ（コホート３ｂ）、３００ｍｇ（コホート４ｂ）又は４００ｍｇ（コホート５ｂ）の量で、ＲＮＡｉ成分の３回の皮下投与を与えた。また、全ての患者にＮＡを毎日与えた。各線は、１人の個々のＣＨＢ患者を表す。
【図２０】２８日の間隔での皮下注射によるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬（ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０）の３回の投与を受けるＣＨＢ患者の１日目からの抗原ＨＢｓＡｇの平均変化を示す（実施例２０のコホート１ｂ、１ｃ、２ｂ、３ｂ、４ｂ、５ｂ、８及び９、９３２日目まで）。
【図２１】２８日の間隔での皮下注射によるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬（ＡＤ０４８７２及びＡ

Ｄ０５０７０）の３回の投与を受けるＨＢｓＡｇ陽性ＣＨＢ患者の１日目からの抗原ＨＢｓＡｇ及びＨＢｅＡｇの平均変化を示す（実施例２０のコホート１ｂ、１ｃ、２ｂ、３ｂ、４ｂ、５ｂ、８及び９、３９２日目まで）。
【図２２】最後のＲＮＡｉ投与後の約９か月間の、患者の一部におけるＨＢｓＡｇの持続的抑制を示す（平均１．７４）、実施例２０を参照：１００、２００、３００（ｎ＝１６）又は４００ｍｇの３回の皮下ＪＮＪ－３９８９投与（１、２７、５７日目）を受けた８人のＣＨＢ患者／コホート（ＮＡ経験済み又はナイーブ、ＨＢｅＡｇ　＋ｖｅ又は－ｖｅ）、患者は、１日目にＮＡを開始／継続し、試験全体にわたって継続した。
【発明を実施するための形態】
【０２５６】
本明細書に記載されるのは、これらを必要としている対象においてＢ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）によって引き起こされる感染に関連する症状若しくは疾患を治療及び／若しくは予防するか、又は１つ若しくは複数のＢ型肝炎ウイルス遺伝子の発現を阻害する方法である。特に、本明細書に記載されるのは、対象におけるＨＢＶ関連疾患若しくは症状を治療若しくは予防するか、又は１つ若しくは複数のＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する方法であり、この方法は、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）の発現を阻害するＲＮＡｉ薬（本明細書においてＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬又はＨＢＶ　ＲＮＡｉトリガと呼ばれる）を投与することを含む。各ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、センス鎖及びアンチセンス鎖を含む。センス鎖とアンチセンス鎖はそれぞれ、１６～３０ヌクレオチド長であり得る。いくつかの実施形態において、センス鎖及びアンチセンス鎖はそれぞれ、１７～２６ヌクレオチド長であり得る。センス鎖及びアンチセンス鎖は、同じ長さ又は異なる長さのいずれでもあり得る。いくつかの実施形態において、センス鎖及びアンチセンス鎖はそれぞれ独立に１７～２６ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態において、センス鎖及びアンチセンス鎖はそれぞれ独立に１７～２１ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態において、センス鎖及びアンチセンス鎖の両方が、それぞれ２１～２６ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態において、センス鎖は約１９ヌクレオチド長、アンチセンス鎖は約２１ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態において、センス鎖は約２１ヌクレオチド長、アンチセンス鎖は約２３ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態において、センス鎖及びアンチセンス鎖の両方が、それぞれ２６ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態において、ＲＮＡｉ薬のセンス鎖及びアンチセンス鎖はそれぞれ独立に１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、又は２６ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態において、二本鎖ＲＮＡｉ薬は、約１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３又は２４ヌクレオチドのデュプレックス長を有する。センス鎖とアンチセンス鎖との間の、完全又は実質的に相補性の領域は、典型的に１５～２５（例えば、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、又は２５）ヌクレオチド長であり、これは、アンチセンス鎖の５’末端位置又はその近くに生じる（例えば、この領域は、アンチセンス鎖の５’末端から、完全又は実質的に相補的でない０、１、２、３、又は４個のヌクレオチドによって隔てられていてよい）。
【０２５７】
センス鎖及びアンチセンス鎖はそれぞれ、核酸塩基１６～２３個の長さであるコアストレッチ配列を含む。アンチセンス鎖コアストレッチ配列は、ＨＢＶ　ｍＲＮＡ標的に存在するヌクレオチド配列（時に例えば、標的配列と呼ばれる）に対して、１００％（完全に）相補的又は少なくとも約８５％（実質的に）相補的である。センス鎖コアストレッチ配列は、アンチセンス鎖のコアストレッチ配列に対して１００％（完全に）相補的又は少なくとも約８５％（実質的に）相補的であり、よって、センス鎖コアストレッチ配列は、ＨＢＶ　ｍＲＮＡ標的に存在するヌクレオチド配列（標的配列）に対して、完全に同一又は少なくとも約８５％同一である。センス鎖コアストレッチ配列は、対応するアンチセンスコア配列と同じ長さであってよく、又は異なる長さであってもよい。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖コアストレッチ配列は、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、又は２３ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態において、センス鎖コアス

トレッチ配列は、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、又は２３ヌクレオチド長である。

【０２５８】

ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を形成するのに使用されるセンス鎖及びアンチセンス鎖ヌクレオチド配列の実施例が、表３及び４に提供される。表３及び４のヌクレオチド配列を含むＲＮＡｉ薬デュプレックスの実施例が、表５に提供される。

【０２５９】

ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のセンス鎖及びアンチセンス鎖がアニーリングしてデュプレックスを形成する。ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のセンス鎖とアンチセンス鎖とは、部分的に、実質的に、又は完全に、互いに対して相補的であり得る。相補的デュプレックス領域において、センス鎖コアストレッチ配列は、アンチセンスコアストレッチ配列に対して、少なくとも約８５％相補的、又は１００％相補的である。いくつかの実施形態において、センス鎖コアストレッチ配列は、アンチセンス鎖コアストレッチ配列の対応する１６、１７、１８、１９、２０、又は２１個のヌクレオチド配列に対して、少なくとも約８５％又は１００％相補的な、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、又は少なくとも２１個のヌクレオチドの配列を含む（すなわち、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のセンス鎖及びアンチセンスコアストレッチ配列は、少なくとも８５％の塩基が対になった、又は１００％の塩基が対になった、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、又は少なくとも２１個のヌクレオチド領域を有する）。

【０２６０】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のアンチセンス鎖は、表２又は表３のいずれかのアンチセンス鎖配列から、０、１、２、又は３個のヌクレオチドが異なる。いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のセンス鎖は、表２又は表４のいずれかのセンス鎖配列から、０、１、２、又は３個のヌクレオチドが異なる。

【０２６１】

本明細書に記載されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のセンス鎖及びアンチセンス鎖の長さは、独立に１６～３０ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態において、センス鎖及びアンチセンス鎖は独立に１７～２６ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態において、センス鎖及びアンチセンス鎖は１９～２６ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態において、記載されるＲＮＡｉ薬のセンス鎖及びアンチセンス鎖は独立に１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、又は２６ヌクレオチド長である。センス鎖及びアンチセンス鎖は、同じ長さ又は異なる長さのいずれでもあり得る。いくつかの実施形態において、センス鎖及びアンチセンス鎖はそれぞれ２６ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態において、センス鎖は２３ヌクレオチド長、アンチセンス鎖は２１ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態において、センス鎖は２２ヌクレオチド長、アンチセンス鎖は２１ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態において、センス鎖は２１ヌクレオチド長、アンチセンス鎖は２１ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態において、センス鎖は１９ヌクレオチド長、アンチセンス鎖は２１ヌクレオチド長である。

【０２６２】

センス鎖及び／又はアンチセンス鎖は、任意にかつ独立に、コア配列の３’末端、５’末端、又は３’末端と５’末端の両方に、追加の１、２、３、４、５、又は６個のヌクレオチド（延長部）を含み得る。アンチセンス鎖の追加のヌクレオチドがある場合は、ＨＢＶ　ｍＲＮＡの対応する配列に対して相補的であってもよく、また相補的でなくてもよい。センス鎖の追加のヌクレオチドがある場合は、ＨＢＶ　ｍＲＮＡの対応する配列に対して同一であってもよく、また同一でなくてもよい。アンチセンス鎖の追加のヌクレオチドがある場合は、対応するセンス鎖の追加のヌクレオチドがある場合、これに対して相補的であってもよく、また相補的でなくてもよい。

【０２６３】

本明細書で使用されるとき、延長部は、センス鎖コアストレッチ配列及び／又はアンチセンス鎖コアストレッチ配列の５’及び／又は３’末端に、１、２、３、４、５、又は６個のヌクレオチドを含む。センス鎖の延長部ヌクレオチドは、対応するアンチセンス鎖のヌクレオチド（コアストレッチ配列ヌクレオチド、又は延長部ヌクレオチドのいずれか）に対して、相補的であってもよく、また相補的でなくてもよい。逆に、アンチセンス鎖の延長部ヌクレオチドは、対応するセンス鎖のヌクレオチド（コアストレッチ配列ヌクレオチド、又は延長部ヌクレオチドのいずれか）に対して、相補的であってもよく、また相補的でなくてもよい。いくつかの実施形態において、ＲＮＡｉ薬のセンス鎖及びアンチセンス鎖の両方が、３’及び５’延長部を含む。いくつかの実施形態において、一方の鎖の１つ又は複数の３’延長部ヌクレオチドは、他方の鎖の１つ又は複数の５’延長部ヌクレオチドと、塩基対となる。他の実施形態において、一方の鎖の１つ又は複数の３’延長部ヌクレオチドは、他方の鎖の１つ又は複数の５’延長部ヌクレオチドと、塩基対とはならない。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、３’延長部を有するアンチセンス鎖と、５’延長部を有するセンス鎖とを有する。

【０２６４】

いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１、２、３、４、５、又は６ヌクレオチド長の３’延長部を有するアンチセンス鎖を含む。他の実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１、２、又は３ヌクレオチド長の３’延長部を有するアンチセンス鎖を含む。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のアンチセンス鎖延長部ヌクレオチドは、ウラシル又はチミジンヌクレオチド、又は、対応するＨＢＶ　ｍＲＮＡ配列に対して相補的なヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、３’アンチセンス鎖延長部は、ＡＵＡ、ＵＧＣＵＵ、ＣＵＧ、ＵＧ、ＵＧＣＣ、ＣＵＧＣＣ、ＣＧＵ、ＣＵＵ、ＵＧＣＣＵＡ、ＣＵＧＣＣＵ、ＵＧＣＣＵ、ＵＧＡＵＵ、ＧＣＣＵＡＵ、Ｔ、ＴＴ、Ｕ、ＵＵ（それぞれ５’→３’で記載）を含むか又はこれらからなるが、これらに限定されない。

【０２６５】

いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖の３’末端は、追加の塩基脱落ヌクレオシド（Ａｂ）を含み得る。いくつかの実施形態において、Ａｂ又はＡｂＡｂが、アンチセンス鎖の３’末端に追加され得る。

【０２６６】

いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１、２、３、４、又は５ヌクレオチド長の５’延長部を有するアンチセンス鎖を含む。他の実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１又は２ヌクレオチド長の５’延長部を有するアンチセンス鎖を含む。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のアンチセンス鎖延長部ヌクレオチドは、対応するＨＢＶ　ｍＲＮＡ配列に対して相補的なウラシル又はチミジンヌクレオチド又はヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、５’アンチセンス鎖延長部は、ＵＡ、ＴＵ、Ｕ、Ｔ、ＵＵ、ＴＴ、ＣＵＣ（それぞれ５’→３’で記載）を含むか又はこれらからなるが、これらに限定されない。アンチセンス鎖は、記述される５’アンチセンス鎖延長部（存在する場合）と組み合わせて、上述の３’延長部のいずれかの者を有し得る。

【０２６７】

いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１、２、３、４、又は５ヌクレオチド長の３’延長部を有するセンス鎖を含む。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のセンス鎖延長部ヌクレオチドは、アデノシン、ウラシル、又はチミジンヌクレオチド、ＡＴジヌクレオチド、又はＨＢＶ　ｍＲＮＡ配列のヌクレオチドに対応するヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、３’センス鎖延長部は、Ｔ、ＵＴ、ＴＴ、ＵＵ、ＵＵＴ、ＴＴＴ、又はＴＴＴＴ（それぞれ５’→３’で記載）を含むか又はこれらからなるが、これらに限定されない。

【０２６８】

いくつかの実施形態において、センス鎖の３’末端は、追加の塩基脱落ヌクレオシドを含み得る。いくつかの実施形態において、ＵＵＡｂ、ＵＡｂ、又はＡｂが、センス鎖の３’末端に追加され得る。いくつかの実施形態において、センス鎖の３’末端に追加された１つ又

は複数の塩基脱落ヌクレオシドが、逆向きになり得る（ｉｎｖＡｂ）。いくつかの実施形態において、１つ又は複数の逆向き塩基脱落ヌクレオシドが、標的化リガンドと、ＲＮＡｉ薬のセンス鎖の核酸塩基配列との間に挿入され得る。いくつかの実施形態において、１つ又は複数の逆向き塩基脱落ヌクレオシドを、ＲＮＡｉ薬のセンス鎖の末端（複数可）位置又はその近くに含めることによって、ＲＮＡｉ薬の活性強化又は他の望ましい特性が可能になり得る。

【０２６９】

いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１、２、３、４、５，又は６ヌクレオチド長の５’延長部を有するセンス鎖を含む。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のセンス鎖延長部ヌクレオチドは、ウラシル又はアデノシンヌクレオチド、又はＨＢＶ　ｍＲＮＡ配列のヌクレオチドに対応するヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖５’延長部は、ＣＡ、ＡＵＡＧＧＣ、ＡＵＡＧＧ、ＡＵＡＧ、ＡＵＡ、Ａ、ＡＡ、ＡＣ、ＧＣＡ、ＧＧＣＡ、ＧＧＣ、ＵＡＵＣＡ、ＵＡＵＣ、ＵＣＡ、ＵＡＵ、Ｕ、ＵＵ（それぞれ５’→３’で記載）であり得るが、これらに限定されない。センス鎖は、３’延長部及び／又は５’延長部を有し得る。

【０２７０】

いくつかの実施形態において、センス鎖の５’末端は、追加の塩基脱落ヌクレオシド（Ａｂ）又は複数の塩基脱落ヌクレオシド（ＡｂＡｂ）を含み得る。いくつかの実施形態において、センス鎖の５’末端に追加された１つ又は複数の塩基脱落ヌクレオシドが、逆向きになり得る（ｉｎｖＡｂ）。いくつかの実施形態において、１つ又は複数の逆向き塩基脱落ヌクレオシドが、標的化リガンドと、ＲＮＡｉ薬のセンス鎖の核酸塩基配列との間に挿入され得る。いくつかの実施形態において、１つ又は複数の逆向き塩基脱落ヌクレオシドを、ＲＮＡｉ薬のセンス鎖の末端（複数可）位置又はその近くに含めることによって、ＲＮＡｉ薬の活性強化又は他の望ましい特性が可能になり得る。

【０２７１】

ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を形成するのに使用されるヌクレオチド配列の実施例が、表３及び４に提供される。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のアンチセンス鎖は、表３の配列のいずれかのヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のアンチセンス鎖は、表３の配列のいずれかの１－１７、２－１５、２－１７、１－１８、２－１８、１－１９、２－１９、１－２０、２－２０、１－２１、２－２１、１－２２、２－２２、１－２３、２－２３、１－２４、２－２４、１－２５、２－２５、１－２６、又は２－２６のヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のセンス鎖は、表４の配列のいずれかのヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のセンス鎖は、表４の配列のいずれかの１－１８、１－１９、１－２０、１－２１、１－２２、１－２３、１－２４、１－２５、１－２６、２－１９、２－２０、２－２１、２－２２、２－２３、２－２４、２－２５、２－２６、３－２０、３－２１、３－２２、３－２３、３－２４、３－２５、３－２６、４－２１、４－２２、４－２３、４－２４、４－２５、４－２６、５－２２、５－２３、５－２４、５－２５、５－２６、６－２３、６－２４、６－２５、６－２６、７－２４、７－２５、７－２５、８－２５、８－２６のヌクレオチド配列を含む。

【０２７２】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるＲＮＡｉ薬のセンス鎖及びアンチセンス鎖は、同じヌクレオチド数を含む。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるＲＮＡｉ薬のセンス鎖及びアンチセンス鎖は、異なるヌクレオチド数を含む。いくつかの実施形態において、ＲＮＡｉ薬のセンス鎖の５’末端及びアンチセンス鎖の３’末端は、平滑末端を形成する。いくつかの実施形態において、ＲＮＡｉ薬のセンス鎖の３’末端及びアンチセンス鎖の５’末端は、平滑末端を形成する。いくつかの実施形態において、ＲＮＡｉ薬の両端は、平滑末端を形成する。いくつかの実施形態において、ＲＮＡｉ薬のいずれの末端も平滑末端ではない。本明細書で使用されるとき、平滑末端とは、ＲＮＡｉ薬の二本鎖の端で、２本のアニーリングされた鎖の末端ヌクレオチドが相補的である（相補

的塩基対を形成している）ことを意味する。いくつかの実施形態において、ＲＮＡｉ薬のセンス鎖の５’末端及びアンチセンス鎖の３’末端は、フレイド末端を形成する。いくつかの実施形態において、ＲＮＡｉ薬のセンス鎖の３’末端及びアンチセンス鎖の５’末端は、フレイド末端を形成する。いくつかの実施形態において、ＲＮＡｉ薬の両端は、フレイド末端を形成する。いくつかの実施形態において、ＲＮＡｉ薬のいずれの端も、フレイド末端ではない。本明細書で使用されるとき、フレイド末端とは、ＲＮＡｉ薬の二本鎖の端で、２本のアニーリングされた鎖の末端ヌクレオチドが対を形成する（すなわちオーバーハングを形成しない）が、相補的ではない（すなわち、非相補的対を形成する）ことを意味する。本明細書で使用されるとき、オーバーハングとは、二本鎖ＲＮＡｉ薬の一方の鎖の末端にある、１つ又は複数の非対ヌクレオチドのストレッチである。非対ヌクレオチドは、センス鎖上又はアンチセンス鎖上にあってよく、３’又は５’オーバーハングのいずれかを形成する。いくつかの実施形態において、ＲＮＡｉ薬は、平滑末端及びフレイド末端、平滑末端及び５’オーバーハング末端、平滑末端及び３’オーバーハング末端、フレイド末端及び５’オーバーハング末端、フレイド末端及びａ３’オーバーハング末端、２つの５’オーバーハング末端、２つの３’オーバーハング末端、５’オーバーハング末端及び３’オーバーハング末端、２つのフレイド末端、又は２つの平滑末端を含む。

【０２７３】

ヌクレオチド塩基（核酸塩基）は、複素環式ピリミジン又はプリン化合物であり、これは全ての核酸の構成要素であり、アデニン（Ａ）、グアニン（Ｇ）、シトシン（Ｃ）、チミン（Ｔ）、及びウラシル（Ｕ）を含む。本明細書で使用されるとき、用語「ヌクレオチド」は、修飾ヌクレオチド（例えば、ヌクレオチド模倣体、塩基脱落部位（Ａｂ）、又は代理置換部分）を含み得る。修飾ヌクレオチドは、様々なポリヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド構造体に使用されるとき、化合物の血清安定性を高めると同時に、細胞中でその化合物の活性を維持することができ、更に、ポリヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド構造体の投与時に、ヒト体内でのインターフェロン活性を活性化する可能性を最小限に抑えることができる。

【０２７４】

いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、塩、混合塩、又は遊離酸として調製又は提供される。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬はナトリウム塩として調製される。このような形態は、本明細書で開示される本発明の範囲内である。

【０２７５】

修飾ヌクレオチド

いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１つ又は複数の修飾ヌクレオチドを含む。本明細書で使用されるとき、「修飾ヌクレオチド」は、リボヌクレオチド（２’－ヒドロキシルヌクレオチド）以外のヌクレオチドである。いくつかの実施形態において、少なくとも５０％（例えば、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、又は１００％）のヌクレオチドが、修飾ヌクレオチドである。本明細書で使用されるとき、修飾ヌクレオチドには、デオキシリボヌクレオチド、ヌクレオチド模倣体、塩基脱落ヌクレオチド（本明細書においてＡｂと表わされる）、２’－修飾ヌクレオチド、３’－３’連結（逆向き）ヌクレオチド（本明細書においてｉｎｖｄＮ、ｉｎｖＮ、ｉｎｖｎ、ｉｎｖＡｂと表わされる）、非天然塩基含有ヌクレオチド、架橋ヌクレオチド、ペプチド核酸（ＰＮＡ）、２’，３’－ｓｅｃｏヌクレオチド模倣体（アンロックト核酸塩基類似体、本明細書においてＮＵＮＡ又はＮＵＮＡと表わされる）、ロックトヌクレオチド（本明細書においてＮＬＮＡ又はＮＬＮＡと表わされる）、３’－Ｏ－メトキシ（２’ヌクレオシド間連結）ヌクレオチド（本明細書において３’－ＯＭｅｎと表わされる）、２’－Ｆ－アラビノヌクレオチド（本明細書においてＮｆＡＮＡ又はＮｆＡＮＡと表わされる）、５’－Ｍｅ、２’－フルオロヌクレオチド（本明細書において５Ｍｅ－Ｎｆと表わされる）、モルホリノヌクレオチド、ビニルホスホネートデオキシリボヌクレオチド（本明細書においてｖｐｄＮと表わされる）、ビニルホスホネート含有ヌクレオチド、及びシクロプ

ロピルホスホネート含有ヌクレオチド（ｃＰｒｐＮ）が挙げられるがこれらに限定されない。２’－修飾ヌクレオチド（すなわち、糖五員環の２’位置にヒドロキシル基以外の基があるヌクレオチド）には、２’－Ｏ－メチルヌクレオチド（本明細書においてヌクレオチド配列中で小文字の「ｎ」と表わされる）、２’－デオキシ－２’－フルオロヌクレオチド（本明細書においてＮｆ、また２’－フルオロヌクレオチドと表わされる）、２’－デオキシヌクレオチド（本明細書においてｄＮと表わされる）、２’－メトキシエチル（２’－Ｏ－２－メトキシルエチル）ヌクレオチド（本明細書においてＮＭ又は２’－ＭＯＥと表わされる）、２’－アミノヌクレオチド、及び２’－アルキルヌクレオチドが挙げられるがこれらに限定されない。所与の化合物中の全ての位置を均一に修飾する必要はない。逆に、複数の修飾を、単一のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬、又は更にはその単一のヌクレオチド中に組み込むことができる。ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のセンス鎖及びアンチセンス鎖は、当該技術分野で周知の方法により、合成及び／又は修飾することができる。あるヌクレオチドでの修飾は、別のヌクレオチドでの修飾とは無関係である。

【０２７６】

修飾核酸塩基には、合成及び天然のヌクレオ塩基が含まれ、これには、５－置換ピリミジン、６－アザピリミジン及びＮ－２、Ｎ－６及びＯ－６置換プリン、（例えば、２－アミノプロピルアデニン、５－プロピニルウラシル、又は５－プロピニルシトシン）、５－メチルシトシン（５－ｍｅ－Ｃ）、５－ヒドロキシメチルシトシン、キサンチン、ヒポキサンチン、２－アミノアデニン、アデニン及びグアニンの６－アルキル（例えば、６－メチル、６－エチル、６－イソプロピル、又は６－ｎ－ブチル）誘導体、アデニン及びグアニンの２－アルキル（例えば、２－メチル、２－エチル、２－イソプロピル、又は２－ｎ－ブチル）及びその他のアルキル誘導体、２－チオウラシル、２－チオチミン、２－チオシトシン、５－ハロウラシル、シトシン、５－プロピニルウラシル、５－プロピニルシトシン、６－アゾウラシル、６－アゾシトシン、６－アゾチミン、５－ウラシル（プソイドウラシル）、４－チオウラシル、８－ハロ、８－アミノ、８－スルフヒドリル、８－チオアルキル、８－ヒドロキシル及び他の８－置換アデニン及びグアニン、５－ハロ（例えば、５－ブロモ）、５－トリフルオロメチル、及び他の５－置換ウラシル及びシトシン、７－メチルグアニン及び７－メチルアデニン、８－アザグアニン及び８－アザアデニン、７－デアザグアニン、７－デアザアデニン、３－デアザグアニン、及び３－デアザアデニンが挙げられる。

【０２７７】

いくつかの実施形態において、ＲＮＡｉ薬の全て又は実質的に全てのヌクレオチドが修飾ヌクレオチドである。本明細書で使用されるとき、実質的に全てのヌクレオチドが修飾ヌクレオチドであるＲＮＡｉ薬は、リボヌクレオチドとなるセンス鎖及びアンチセンス鎖の両方において、４個以下の（すなわち、０、１、２、３、又は４個の）ヌクレオチドを有するＲＮＡｉ薬である。本明細書で使用されるとき、実質的に全てのヌクレオチドが修飾ヌクレオチドであるセンス鎖は、リボヌクレオチドとなるセンス鎖において、２つ以下の（すなわち、０、１、又は２個の）修飾ヌクレオチドを有するセンス鎖である。本明細書で使用されるとき、実質的に全てのヌクレオチドが修飾ヌクレオチドであるアンチセンス鎖は、リボヌクレオチドとなるセンス鎖において、２つ以下の（すなわち、０、１、又は２個の）修飾ヌクレオチドを有するアンチセンス鎖である。いくつかの実施形態において、ＲＮＡｉ薬の１つ又は複数のヌクレオチドがリボヌクレオチドである。

【０２７８】

修飾ヌクレオシド間連結

いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬の１つ又は複数のヌクレオチドは、非標準的な連結又は骨格鎖により連結している（すなわち、修飾ヌクレオシド間連結又は修飾骨格鎖）。いくつかの実施形態において、修飾ヌクレオシド間連結は、リン酸塩非含有の共有結合ヌクレオシド間連結である。修飾ヌクレオシド間連結又は骨格鎖には、５’－ホスホロチオエート基（本明細書において小文字の「ｓ」と表わされる）、キラルホスホロチオエート、チオホスフェート、ホスホロジチオエート、ホスホトリエステル、アミノ

アルキル－ホスホトリエステル、アルキルホスホネート（例えば、メチルホスホネート又は３’－アルキレンホスホネート）、キラルホスホネート、ホスフィネート、ホスホロアミダート（例えば、３’－アミノホスホロアミダート、アミノアルキルホスホロアミダート、又はチオノホスホロアミダート）、チオノアルキル－ホスホネート、チオノアルキルホスホトリエステル、モルホリノ連結、通常の３’－５’連結を有するボラノホスフェート、ボラノホスフェートの２’－５’連結類似体、又は逆向きの極性を有するボラノホスフェート（隣接するヌクレオシド対単位が、３’－５’対５’－３’、又は２’－５’対５’－２’）が挙げられるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態において、修飾ヌクレオシド間連結又は骨格鎖は、リン原子を有さない。リン原子を有さない修飾ヌクレオシド間連結には、短鎖アルキル又はシクロアルキル糖間連結、混合ヘテロ原子及びアルキル又はシクロアルキル糖間連結、あるいは、１つ又は複数の短鎖ヘテロ原子又は複素環式糖間連結が挙げられるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態において、修飾ヌクレオシド間骨格鎖には、シロキサン骨格鎖、スルフィド骨格鎖、スルホキシド骨格鎖、スルホン骨格鎖、ホルムアセチル及びチオホルムアセチル骨格鎖、メチレンホルムアセチル及びチオホルムアセチル骨格鎖、アルケン含有骨格鎖、スルファメート骨格鎖、メチレンイミノ及びメチレンヒドラジノ骨格鎖、スルホネート及びスルホンアミド骨格鎖、アミド骨格鎖、並びに混合されたＮ、Ｏ、Ｓ、及びＣＨ２成分を有するその他の骨格鎖が挙げられるがこれらに限定されない。

【０２７９】

いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のセンス鎖は、１、２、３、４、５、又は６個のホスホロチオエート連結を含み得、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のアンチセンス鎖は１、２、３、４、５、又は６個のホスホロチオエート連結を含み得、又は、センス鎖及びアンチセンス鎖の両方が独立に１、２、３、４、５、又は６個のホスホロチオエート連結を含み得る。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のセンス鎖は、１、２、３、又は４個のホスホロチオエート連結を含み得、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のアンチセンス鎖は１、２、３、又は４個のホスホロチオエート連結を含み得、又は、センス鎖及びアンチセンス鎖の両方が独立に１、２、３、又は４個のホスホロチオエート連結を含み得る。

【０２８０】

いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のセンス鎖は、少なくとも２つのホスホロチオエートヌクレオシド間連結を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのホスホロチオエートヌクレオシド間連結は、センス鎖の３’末端から位置１～３のヌクレオチド間にある。いくつかの実施形態において少なくとも２つのホスホロチオエートヌクレオシド間連結は、センス鎖の５’末端から位置１～３、２～４、３～５、４～６、４～５、又は６～８のヌクレオチド間にある。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のアンチセンス鎖は、４つのホスホロチオエートヌクレオシド間連結を含む。いくつかの実施形態において、この４つのホスホロチオエートヌクレオシド間連結は、センス鎖の５’末端から位置１～３のヌクレオチド間、及び、５’末端から位置１９～２１、２０～２２、２１～２３、２２～２４、２３～２５、又は２４～２６のヌクレオチド間にある。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、センス鎖に少なくとも２つのホスホロチオエートヌクレオシド間連結と、アンチセンス鎖に３つ又は４つのホスホロチオエートヌクレオシド間連結とを含む。

【０２８１】

いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１つ又は複数の修飾ヌクレオチド、及び１つ又は複数の修飾ヌクレオシド間連結を含む。いくつかの実施形態において、２’－修飾ヌクレオシドは、修飾ヌクレオシド間連結と組み合わせられる。

【０２８２】

ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、下記の表１に示すＨＢＶゲノムの位置にある又はその近くにあるＨＢＶ遺伝子を標的とする。いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のアンチセンス鎖は

、表１に開示される標的ＨＢＶ　１９－ｍｅｒ配列に対して完全に、実質的に、又は少なくとも部分的に相補的なコアストレッチ配列を含む。

【０２８３】

【表１】

表１．ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のための例示的な１９－ｍｅｒ　ＨＢＶ　ｃＤＮＡ標的配列（Ｂ型肝炎ウイルス（サブタイプＡＤＷ２）から採取、遺伝子型Ａ、完全ゲノム　ＧｅｎＢａｎｋ　ＡＭ２８２９８６．１（配列番号１））。

配列番号	HBV　19－mer標的配列（5’→3’）	配列番号1のゲノム位置	標的のHBV遺伝子の領域
2	GTGGTGGACTTCTCTCAAT	256～274	S　ORF
3	TGGTGGACTTCTCTCAATT	257～275	S　ORF
4	GGACTTCTCTCAATTTTCT	261～279	S　ORF
5	GCTGTAGGCATAAATTGGT	1780～1798	X　ORF
6	CTGTAGGCATAAATTGGTC	1781～1799	X　ORF

【０２８４】

いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、アンチセンス鎖（５’→３’）の位置１９が、表１に開示される１９－ｍｅｒ標的配列の位置１と塩基対を形成することができるアンチセンス鎖を含む。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、アンチセンス鎖（５’→３’）の位置１が、表１に開示される１９－ｍｅｒ標的配列の位置１９と塩基対を形成することができるアンチセンス鎖を含む。

【０２８５】

いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、アンチセンス鎖（５’→３’）の位置２が、表１に開示される１９－ｍｅｒ標的配列の位置１８と塩基対を形成することができるアンチセンス鎖を含む。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、アンチセンス鎖（５’→３’）の位置２～１８が、表１に開示される１９－ｍｅｒ標的配列の位置１８～２に位置する各相補的塩基それぞれと塩基対を形成することができるアンチセンス鎖を含む。

【０２８６】

いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、以下の表２に示すコア１９－ｍｅｒヌクレオチド配列を含む。

【０２８７】

【表２】

表２．ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のアンチセンス鎖及びセンス鎖コアストレッチ配列（Ｎ＝任意のヌクレオチド）。

配列番号	アンチセンス配列（5’→3’）（19－mer）	配列番号	センス配列（5’→3’）（19－mer）	配列番号1のゲノム位置
7	AUUGAGAGAAGUCCACCAC	34	GUGGUGGACUUCUCUCAAU	256～274
8	UUUGAGAGAAGUCCACCAC	35	GUGGUGGACUUCUCUCAAA	256～274
9	AUUGAGAGAAGUCCACCAN	36	NUGGUGGACUUCUCUCAAU	256～274
10	UUUGAGAGAAGUCCACCAN	37	NUGGUGGACUUCUCUCAAA	256～274
11	NUUGAGAGAAGUCCACCAN	38	NUGGUGGACUUCUCUCAAN	256～274
12	AAUUGAGAGAAGUCCACCA	39	UGGUGGACUUCUCUCAAUU	257～275
13	UAUUGAGAGAAGUCCACCA	40	UGGUGGACUUCUCUCAAUA	257～275
14	AAUUGAGAGAAGUCCACCN	41	NGGUGGACUUCUCUCAAUU	257～275
15	UAUUGAGAGAAGUCCACCN	42	NGGUGGACUUCUCUCAAUA	257～275
16	NAUUGAGAGAAGUCCACCN	43	NGGUGGACUUCUCUCAAUN	257～275
17	AGAAAAUUGAGAGAAGUCC	44	GGACUUCUCUCAAUUUUCU	261～279
18	UGAAAAUUGAGAGAAGUCC	45	GGACUUCUCUCAAUUUUCA	261～279
19	AGAAAAUUGAGAGAAGUCN	46	NGACUUCUCUCAAUUUUCU	261～279
20	UGAAAAUUGAGAGAAGUCN	47	NGACUUCUCUCAAUUUUCA	261～279
21	NGAAAAUUGAGAGAAGUCN	48	NGACUUCUCUCAAUUUUCN	261～279
22	ACCAAUUUAUGCCUACAGC	49	GCUGUAGGCAUAAAUUGGU	1780～1798
23	UCCAAUUUAUGCCUACAGC	50	GCUGUAGGCAUAAAUUGGA	1780～1798
24	ACCAAUUUAUGCCUACAGN	51	NCUGUAGGCAUAAAUUGGU	1780～1798
25	UCCAAUUUAUGCCUACAGN	52	NCUGUAGGCAUAAAUUGGA	1780～1798
26	NCCAAUUUAUGCCUACAGN	53	NCUGUAGGCAUAAAUUGGN	1780～1798
27	GACCAAUUUAUGCCUACAG	54	CUGUAGGCAUAAAUUGGUC	1781～1799
28	AACCAAUUUAUGCCUACAG	55	CUGUAGGCAUAAAUUGGUU	1781～1799
29	UACCAAUUUAUGCCUACAG	56	CUGUAGGCAUAAAUUGGUA	1781～1799
30	GACCAAUUUAUGCCUACAN	57	NUGUAGGCAUAAAUUGGUC	1781～1799
31	AACCAAUUUAUGCCUACAN	58	NUGUAGGCAUAAAUUGGUU	1781～1799
32	UACCAAUUUAUGCCUACAN	59	NUGUAGGCAUAAAUUGGUA	1781～1799
33	NACCAAUUUAUGCCUACAN	60	NUGUAGGCAUAAAUUGGUN	1781～1799

【０２８８】

表２のヌクレオチド配列を含むか又はこれらからなるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のセンス鎖及びアンチセンス鎖は、修飾ヌクレオチド又は非修飾ヌクレオチドであり得る。いくつかの実施形態において、表２のヌクレオチド配列を含むか又はこれらからなるセンス鎖配列及びアンチセンス鎖配列を有するＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、全て又は実質的に全て修飾ヌクレオチドである。

【０２８９】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のアンチセンス鎖は、表２のいずれかのアンチセンス鎖配列から、０、１、２、又は３個のヌクレオチドが異なる。いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のセンス鎖は、表２のいずれかのセンス鎖配列から、０、１、２、又は３個のヌクレオチドが異なる。

【０２９０】

修飾ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬アンチセンス鎖配列、並びにその基盤となる非修飾配列が、表３に提供される。修飾ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のセンス鎖、並びにその基盤となる非修飾配列が、表４に提供される。ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬の形成において、表３及び４に列記されている非修飾配列のそれぞれにおける各ヌクレオチドが、修飾ヌクレオチドであり得る。

【０２９１】

本明細書で使用されるとき（表３及び４を含む）、修飾ヌクレオチド、標的化基、及び連結基を示すのに、下記の命名法が使用される。当業者には容易に理解され得るように、配列により別途記載のない限り、オリゴヌクレオチド中に存在するとき、モノマーは５’－３’－ホスホジエステル結合により相互に連結される。

【０２９２】

Ａ　＝　アデノシン－３’－ホスフェート
Ｃ　＝　シチジン－３’－ホスフェート
Ｇ　＝　グアノシン－３’－ホスフェート
Ｕ　＝　ウリジン－３’－ホスフェート
ｎ　＝　任意の２’－ＯＭｅ修飾ヌクレオチド
ａ　＝　２’－Ｏ－メチルアデノシン－３’－ホスフェート
ａｓ　＝　２’－Ｏ－メチルアデノシン－３’－ホスホロチオエート
ｃ　＝　２’－Ｏ－メチルシチジン－３’－ホスフェート
ｃｓ　＝　２’－Ｏ－メチルシチジン－３’－ホスホロチオエート
ｇ　＝　２’－Ｏ－メチルグアノシン－３’－ホスフェート
ｇｓ　＝　２’－Ｏ－メチルグアノシン－３’－ホスホロチオエート
ｔ　＝　２’－Ｏ－メチル－５－メチルウリジン－３’－ホスフェート
ｔｓ　＝　２’－Ｏ－メチル－５－メチルウリジン－３’－ホスホロチオエート
ｕ　＝　２’－Ｏ－メチルウリジン－３’－ホスフェート
ｕｓ　＝　２’－Ｏ－メチルウリジン－３’－ホスホロチオエート
Ｎｆ　＝　任意の２’－フルオロ修飾ヌクレオチド
Ａｆ　＝　２’－フルオロアデノシン－３’－ホスフェート
Ａｆｓ　＝　２’－フルオロアデノシン－３’－ホスホロチオエート
Ｃｆ　＝　２’－フルオロシチジン－３’－ホスフェート
Ｃｆｓ　＝　２’－フルオロシチジン－３’－ホスホロチオエート
Ｇｆ　＝　２’－フルオログアノシン－３’－ホスフェート
Ｇｆｓ　＝　２’－フルオログアノシン－３’－ホスホロチオエート
Ｔｆ　＝　２’－フルオロ－５’－メチルウリジン－３’－ホスフェート
Ｔｆｓ　＝　２’－フルオロ－５’－メチルウリジン－３’－ホスホロチオエート
Ｕｆ　＝　２’－フルオロウリジン－３’－ホスフェート
Ｕｆｓ　＝　２’－フルオロウリジン－３’－ホスホロチオエート
ｄＮ　＝　任意の２’－デオキシリボヌクレオチド
ｄＴ　＝　２’－デオキシチミジン－３’－ホスフェート
N_{UNA}　＝　２’，３’－ｓｅｃｏヌクレオチド模倣体（アンロック核酸塩基類似体）
N_{LNA}　＝　ロックトヌクレオチド
Nf_{ANA}　＝　２’－Ｆ－アラビノヌクレオチド
ＮＭ　＝　２’－メトキシエチルヌクレオチド
ＡＭ　＝　２’－メトキシエチルアデノシン－３’－ホスフェート
ＡＭｓ　＝　２’－メトキシエチルアデノシン－３’－ホスホロチオエート
ＴＭ　＝　２’－メトキシエチルチミジン－３’－ホスフェート
ＴＭｓ　＝　２’－メトキシエチルチミジン－３’－ホスホロチオエート
Ｒ　＝　リビトール
（ｉｎｖｄＮ）　＝　任意の逆向きデオキシリボヌクレオチド（３’－３’連結ヌクレオチド）
（ｉｎｖＡｂ）　＝　逆向き（３’－３’連結）塩基脱落デオキシリボヌクレオチド、表６参照
（ｉｎｖＡｂ）ｓ　＝　逆向き（３’－３’連結）塩基脱落デオキシリボヌクレオチド－５’－ホスホロチオエート、表６参照
（ｉｎｖｎ）　＝　任意の逆向き２’－ＯＭｅヌクレオチド（３’－３’連結ヌクレオチド）

ｓ　＝　ホスホロチオエート連結
ｖｐｄＮ　＝　ビニルホスホネートデオキシリボヌクレオチド
（５Ｍｅ－Ｎｆ）　＝　５’－Ｍｅ、２’－フルオロヌクレオチド
ｃＰｒｐ　＝　シクロプロピルホスホネート、表６参照
ｅｐＴｃＰｒ　＝　表６参照
ｅｐＴＭ　＝　表６参照

【０２９３】

当業者には、所与のオリゴヌクレオチド配列の３’末端にある末端ヌクレオチドは典型的に、ｅｘ　ｖｉｖｏでホスフェート部分の代わりに、所与のモノマーのそれぞれの３’位置に、ヒドロキシル（－ＯＨ）基を有することが容易に理解されよう。よって例えば、上記ＡＤ０５０７０の構造表示に示されているように、ＡＭ０６６０６－ＡＳのアンチセンス鎖の３’末端にある「ｇ」修飾ヌクレオチドは、３’位置にあるヒドロキシル基を有する。本明細書に開示されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬、及びＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬の組成物の記述には、本明細書で別途記載のない限り、当業者によるそのような理解が使用される。

【０２９４】

標的化基及び連結基には、（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が挙げられ、これらの化学構造は表６に提供される。各センス鎖及び／又はアンチセンス鎖は、配列の５’及び／又は３’末端にコンジュゲートされた、上記の任意の標的化基又は連結基、及び他の標的化基又は連結基を有し得る。

【０２９５】

【表３－１】

表３．ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のアンチセンス鎖配列。

AS鎖ID	修飾配列（5’→3’）	配列番号	非修飾配列（5’→3’）	配列番号
AM03508－AS	usAfscCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfccsusuAu	61	UACCAAUUUAUGCCUACAGGCCUUAU	149
AM04441－AS	usAfscCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfcscsu	62	UACCAAUUUAUGCCUACAGGCCU	150
AM04442－AS	usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfccsu	63	UACCAAUUUAUGCCUACAGGCCU	150
AM04443－AS	usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfsc	64	UACCAAUUUAUGCCUACAGGC	151
AM04661－AS	usGfsugaAfgCfGfaaguGfcAfcacsusu	65	UGUGAAGCGAAGUGCACACUU	152
AM04768－AS	usAfscCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgCfcsusccgc	66	UACCAAUUUAUGCCUACAGCCUCCGC	153
AM04769－AS	vpusAfscCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgCfcsusccgc	67	UACCAAUUUAUGCCUACAGCCUCCGC	153
AM05011－AS	usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgusu	68	UACCAAUUUAUGCCUACAGUU	154
AM05012－AS	usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfggsc	69	UACCAAUUUAUGCCUACAGGC	151
AM05013－AS	vpusAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfsc	70	UACCAAUUUAUGCCUACAGGC	151
AM05014－AS	vpusAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgusu	71	UACCAAUUUAUGCCUACAGUU	154
AM05052－AS	asUfsusGfaGfaGfaAfgUfcCfaCfcAfcGfsa	72	AUUGAGAGAAGUCCACCACGA	155
AM05053－AS	asUfsusGfaGfaGfaAfgUfcCfaCfcAfcgsa	73	AUUGAGAGAAGUCCACCACGA	155
AM05054－AS	asUfsusGfaGfaGfaAfgUfcCfaCfcAfcusu	74	AUUGAGAGAAGUCCACCACUU	156
AM05055－AS	vpusUfsusGfaGfaGfaAfgUfcCfaCfcAfcGfsa	75	UUUGAGAGAAGUCCACCACGA	157
AM05056－AS	asAfsusUfgAfgAfgAfaGfuCfcAfcCfaCfsg	76	AAUUGAGAGAAGUCCACCACG	158
AM05057－AS	asAfsusUfgAfgAfgAfaGfuCfcAfcCfacsg	77	AAUUGAGAGAAGUCCACCACG	158
AM05058－AS	asAfsusUfgAfgAfgAfaGfuCfcAfcCfausu	78	AAUUGAGAGAAGUCCACCAUU	159
AM05060－AS	vpusAfsusUfgAfgAfgAfaGfuCfcAfcCfaCfsg	79	UAUUGAGAGAAGUCCACCACG	160
AM05351－AS	usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfsu	80	UACCAAUUUAUGCCUACAGGU	161
AM05608－AS	usAfscCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgsusu	81	UACCAAUUUAUGCCUACAGUU	154
AM05609－AS	usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsc	82	UACCAAUUUAUGCCUACAGCC	162
AM05610－AS	usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgccusu	83	UACCAAUUUAUGCCUACAGCCUU	163
AM05611－AS	usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgccusc	84	UACCAAUUUAUGCCUACAGCCUC	164
AM05612－AS	usAfscscaauUfuAfuGfcCfuacagcsc	85	UACCAAUUUAUGCCUACAGCC	162
AM05613－AS	usAfscscaauUfuAfuGfcCfuacagccusu	86	UACCAAUUUAUGCCUACAGCCUU	163
AM05614－AS	usAfscscaauUfuAfuGfcCfuacagccusc	87	UACCAAUUUAUGCCUACAGCCUC	164
AM05618－AS	asUfsusgagaGfaAfgUfcCfaccacusu	88	AUUGAGAGAAGUCCACCACUU	156
AM05621－AS	usUfsusGfaGfaGfaAfgUfcCfaCfcAfcusu	89	UUUGAGAGAAGUCCACCACUU	165
AM05623－AS	asUfsusGfaGfaGfaAfgUfcCfaCfcAfcggusu	90	AUUGAGAGAAGUCCACCACGGUU	166
AM05626－AS	asUfsusgagaGfaAfgUfcCfaccacggusu	91	AUUGAGAGAAGUCCACCACGGUU	166

【０２９６】

【表３－２】

（表３の続き）

AS鎖ID	修飾配列（5’→3’）	配列番号	非修飾配列（5’→3’）	配列番号
AM05628－AS	asUfsusGfaGfaGfaAfgUfcCfaCfcAfcgagsu	92	AUUGAGAGAAGUCCACCACGAGU	167
AM05631－AS	usAfsusUfgAfgAfgAfaGfuCfcAfcCfaCfsg	93	UAUUGAGAGAAGUCCACCACG	160
AM05632－AS	usAfsusugagAfgAfaGfuCfcaccacsg	94	UAUUGAGAGAAGUCCACCACG	160
AM05633－AS	usAfsusUfgAfgAfgAfaGfuCfcAfcCfaCfgusu	95	UAUUGAGAGAAGUCCACCACGUU	168
AM05634－AS	usAfsusugagAfgAfaGfuCfcaccacgasg	96	UAUUGAGAGAAGUCCACCACGAG	169
AM05635－AS	usAfsusUfgAfgAfgAfaGfuCfcAfcCfaCfgasg	97	UAUUGAGAGAAGUCCACCACGAG	169
AM05637－AS	usAfsusUfgAfgAfgAfaGfuCfcAfcCfaCfgsa	98	UAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	170
AM05638－AS	usAfsusugagAfgAfaGfuCfcaccacgsa	99	UAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	170
AM05747－AS	asGfsasAfaAfuugagAfgAfaGfuCfcAfsc	100	AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC	171
AM05849－AS	usAfscsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgusu	101	UACCAAUUUAUGCCUACAGUU	154
AM05850－AS	usAfscsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgcsc	102	UACCAAUUUAUGCCUACAGCC	162
AM05851－AS	usAfscsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgcusu	103	UACCAAUUUAUGCCUACAGCUU	172
AM05852－AS	usAfscsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgccsu	104	UACCAAUUUAUGCCUACAGCCU	173
AM05853－AS	usAfscsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgccusu	105	UACCAAUUUAUGCCUACAGCCUU	163
AM05854－AS	usAfscsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgccusc	106	UACCAAUUUAUGCCUACAGCCUC	164
AM05855－AS	cPrpusAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgusu	107	UACCAAUUUAUGCCUACAGUU	154
AM05860－AS	cPrpusAfsusUfgAfgAfgAfaGfuCfcAfcCfaCfsg	108	UAUUGAGAGAAGUCCACCACG	160
AM05862－AS	usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfausu	109	UAUUGAGAGAAGUCCACCAUU	174
AM05863－AS	usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacsg	110	UAUUGAGAGAAGUCCACCACG	160
AM05864－AS	usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacsusu	111	UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU	175
AM05865－AS	usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacsgsa	112	UAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	170
AM05867－AS	vpusAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfaCfsg	113	UAUUGAGAGAAGUCCACCACG	160
AM05873－AS	usUfsusGfaGfagaagUfcCfaCfcAfcusu	114	UUUGAGAGAAGUCCACCACUU	165
AM05874－AS	usUfsusGfaGfagaagUfcCfaCfcAfcgsa	115	UUUGAGAGAAGUCCACCACGA	157
AM05875－AS	usUfsusGfaGfagaagUfcCfaCfcAfcgusu	116	UUUGAGAGAAGUCCACCACGUU	176
AM05876－AS	usUfsusGfaGfagaagUfcCfaCfcAfcgasg	117	UUUGAGAGAAGUCCACCACGAG	177
AM05877－AS	cPrpusUfsusGfaGfaGfaAfgUfcCfaCfcAfcusu	118	UUUGAGAGAAGUCCACCACUU	165
AM06074－AS	cPrpusAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacsusu	119	UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU	175
AM06142－AS	usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacusu	120	UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU	175
AM06143－AS	usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacgusu	121	UAUUGAGAGAAGUCCACCACGUU	168
AM06144－AS	usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacuus(invAb)	122	UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU	175

【０２９７】

【表３－３】

（表３の続き）

AS鎖ID	修飾配列（5’→3’）	配列番号	非修飾配列（5’→3’）	配列番号
AM06145－AS	usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacgasg	123	UAUUGAGAGAAGUCCACCACGAG	169
AM06222－AS	usAfsusUfgAfgAfgAfaGfuCfcAfcCfacusu	124	UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU	175
AM06281－AS	asGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcusu	125	AGAAAAUUGAGAGAAGUCCUU	178
AM06282－AS	asGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcasc	126	AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC	171
AM06283－AS	asGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcacusu	127	AGAAAAUUGAGAGAAGUCCACUU	179
AM06284－AS	asGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcacsc	128	AGAAAAUUGAGAGAAGUCCACC	180
AM06285－AS	usGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcusu	129	UGAAAAUUGAGAGAAGUCCUU	152
AM06286－AS	usGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcasc	130	UGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC	181
AM06299－AS	asCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcusu	131	ACCAAUUUAUGCCUACAGCUU	182
AM06300－AS	asCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfccusu	132	ACCAAUUUAUGCCUACAGCCUU	183
AM06301－AS	asCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfccusc	133	ACCAAUUUAUGCCUACAGCCUC	184
AM06302－AS	usCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcusu	134	UCCAAUUUAUGCCUACAGCUU	185
AM06303－AS	usCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfccusu	135	UCCAAUUUAUGCCUACAGCCUU	186
AM06463－AS	cPrpusAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsc	136	UACCAAUUUAUGCCUACAGCC	162
AM06464－AS	usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgscsc	137	UACCAAUUUAUGCCUACAGCC	162
AM06465－AS	cPrpusAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgscsc	138	UACCAAUUUAUGCCUACAGCC	162
AM06604－AS	usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsu	139	UACCAAUUUAUGCCUACAGCU	187
AM06606－AS	usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsg	140	UACCAAUUUAUGCCUACAGCG	188
AM06608－AS	asAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsc	141	AACCAAUUUAUGCCUACAGCC	189
AM06611－AS	usAfscsCfaAfuUfUfAfuGfcCfuAfcAfgusu	142	UACCAAUUUAUGCCUACAGUU	154
AM06612－AS	usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgCfsc	143	UACCAAUUUAUGCCUACAGCC	162
AM06614－AS	asCfscAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcCfsu	144	ACCAAUUUAUGCCUACAGCCU	190
AM06616－AS	usCfscAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcCfsu	145	UCCAAUUUAUGCCUACAGCCU	191
AM06618－AS	asCfscAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfccsg	146	ACCAAUUUAUGCCUACAGCCG	192
AM06620－AS	usCfscAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfccsg	147	UCCAAUUUAUGCCUACAGCCG	193
AM06751－AS	usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfggsg	148	UACCAAUUUAUGCCUACAGGG	194

【０２９８】

【表４－１】

表４．ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のセンス鎖配列。

鎖ID	修飾配列（5’→3’）	配列番号	非修飾配列（5’→3’）	配列番号
AM04444－SS	(NAG25)uusgsccuguagGfCfAfuaaaauugguaus(invdT)	195	UUGCCUGUAGGCAUAAAUUGGUAUT	275
AM04445－SS	(NAG25)uauausgsccuguagGfCfAfuaaaauuggu(invdA)	196	UAUAUGCCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	276
AM04767－SS	(NAG25)gcggagsgcuguagGfCfAfuaaaauuggTM(invdA)	197	GCGGAGGCUGUAGGCAUAAAUUGGTA	277
AM05010－SS	(NAG25)scsuguagGfCfAfuaaaauugguauus(invAb)	198	CUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU	278
AM05015－SS	(NAG25)sgsccuguagGfCfAfuaaaauugguas(invAb)	199	GCCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	279
AM05016－SS	(NAG25)sgsccuguagGfCfAfuaaaauuggus(invdA)	200	GCCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	279
AM05017－SS	(NAG25)sgsccuguagGfCfAfuaaaauugguAMs(invAb)	201	GCCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	279
AM05018－SS	(NAG25)sgsccuguagGfCfAfuaaaauuggTMAMs(invAb)	202	GCCUGUAGGCAUAAAUUGGTA	280
AM05019－SS	(NAG25)sasacuguagGfCfAfuaaaauugguas(invAb)	203	AACUGUAGGCAUAAAUUGGUA	281
AM05034－SS	(NAG25)suscguggugGfAfCfuucucucaaus(invAb)	204	UCGUGGUGGACUUCUCUCAAU	282
AM05046－SS	(NAG25)sasaguggugGfAfCfuucucucaaus(invAb)	205	AAGUGGUGGACUUCUCUCAAU	283
AM05047－SS	(NAG25)suscguggugGfAfCfuucucucaAMTMs(invAb)	206	UCGUGGUGGACUUCUCUCAAT	284
AM05048－SS	(NAG25)scsgugguggAfCfUfucucucaauus(invAb)	207	CGUGGUGGACUUCUCUCAAUU	285
AM05049－SS	(NAG25)sasaugguggAfCfUfucucucaauus(invAb)	208	AAUGGUGGACUUCUCUCAAUU	286
AM05050－SS	(NAG25)scsgugguggAfCfUfucucucaaTMTMs(invAb)	209	CGUGGUGGACUUCUCUCAATT	287
AM05051－SS	(NAG25)sgsgacuucuCfUfCfaauuuucuaas(invAb)	210	GGACUUCUCUCAAUUUUCUAA	288
AM05063－SS	(NAG25)scsgugguggAfCfUfucucucaauas(invAb)	211	CGUGGUGGACUUCUCUCAAUA	289
AM05064－SS	(NAG25)suscguggugGfAfCfuucucucaaas(invAb)	212	UCGUGGUGGACUUCUCUCAAA	290
AM05346－SS	(NAG31)sasccuguagGfCfAfuaaaauugguas(invAb)	213	ACCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	291
AM05347－SS	(NAG31)s(invAb)scuguagGfCfAfuaaaauugguas(invAb)	214	CUGUAGGCAUAAAUUGGUA	292
AM05606－SS	(NAG25)s(invAb)scuguagGfCfAfuaaaauugguas(invAb)	215	CUGUAGGCAUAAAUUGGUA	292
AM05607－SS	(NAG37)s(invAb)scuguagGfCfAfuaaaauugguas(invAb)	216	CUGUAGGCAUAAAUUGGUA	292
AM05615－SS	(NAG25)s(invAb)sacuguagGfCfAfuaaaauugguas(invAb)	217	ACUGUAGGCAUAAAUUGGUA	293
AM05616－SS	(NAG25)sgsgcuguagGfCfAfuaaaauugguas(invAb)	218	GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	294
AM05617－SS	(NAG37)sasaguggugGfAfCfuucucucaaus(invAb)	219	AAGUGGUGGACUUCUCUCAAU	283
AM05620－SS	(NAG25)sasaguggugGfAfCfuucucucaaas(invAb)	220	AAGUGGUGGACUUCUCUCAAA	295
AM05622－SS	(NAG25)scscguggugGfAfCfuucucucaaus(invAb)	221	CCGUGGUGGACUUCUCUCAAU	296
AM05624－SS	(NAG25)s(invAb)sccguggugGfAfCfuucucucaaus(invAb)	222	CCGUGGUGGACUUCUCUCAAU	296
AM05627－SS	(NAG25)scsucguggugGfAfCfuucucucaaus(invAb)	223	CUCGUGGUGGACUUCUCUCAAU	297

【０２９９】

【表４－２】

（表４の続き）

鎖ID	修飾配列（5’→3’）	配列番号	非修飾配列（5’→3’）	配列番号
AM05629－SS	(NAG25)s(invAb)sguggugGfAfCfuucucucaaus(invAb)	224	GUGGUGGACUUCUCUCAAU	298
AM05630－SS	(NAG25)s(invAb)sguggugGfAfCfuucucucaauusu(invAb)	225	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	299
AM05636－SS	(NAG25)suscgugguggAfCfUfucucucaauus(invAb)	226	UCGUGGUGGACUUCUCUCAAUU	300
AM05639－SS	(NAG25)s(invAb)sugguggAfCfUfucucucaauus(invAb)	227	UGGUGGACUUCUCUCAAUU	301
AM05640－SS	(NAG37)s(invAb)sugguggAfCfUfucucucaauus(invAb)	228	UGGUGGACUUCUCUCAAUU	301
AM05746－SS	(NAG25)sgsuggacuuCfUfCfucaauuuucus(invAb)	229	GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU	302
AM05856－SS	(NAG25)s(invAb)scuguagGfCfAfuaaauugguausu(invAb)	230	CUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU	278
AM05857－SS	(NAG25)s(invAb)sgcuguagGfCfAfuaaauugguausu(invAb)	231	GCUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU	303
AM05858－SS	(NAG25)s(invAb)sggcuguagGfCfAfuaaauugguausu(invAb)	232	GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU	304
AM05859－SS	(NAG25)s(invAb)saacuguagGfCfAfuaaauugguausu(invAb)	233	AACUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU	305
AM05868－SS	(NAG25)s(invAb)uggugAfCfUfucucucaauausu(invAb)	234	UGGUGGACUUCUCUCAAUAUU	306
AM05869－SS	(NAG25)s(invAb)sguggugAfCfUfucucucaauausu(invAb)	235	GUGGUGGACUUCUCUCAAUAUU	307
AM05870－SS	(NAG25)sasaugguggAfCfUfucucucaauausu(invAb)	236	AAUGGUGGACUUCUCUCAAUAUU	308
AM05871－SS	(NAG25)scsgugguggAfCfUfucucucaauausu(invAb)	237	CGUGGUGGACUUCUCUCAAUAUU	309
AM05872－SS	(NAG31)scsgugguggAfCfUfucucucaauas(invAb)	238	CGUGGUGGACUUCUCUCAAUA	289
AM05879－SS	(NAG25)s(invAb)saaguggugGfAfCfuucucucaaus(invAb)	239	AAGUGGUGGACUUCUCUCAAU	283
AM05880－SS	(NAG25)s(invAb)sguggugGfAfCfuucucucaaausu(invAb)	240	GUGGUGGACUUCUCUCAAAUU	310
AM05881－SS	(NAG25)s(invAb)scguggugGfAfCfuucucucaaausu(invAb)	241	CGUGGUGGACUUCUCUCAAAUU	311
AM05882－SS	(NAG25)sasaguggugGfAfCfuucucucaaausu(invAb)	242	AAGUGGUGGACUUCUCUCAAAUU	312
AM05883－SS	(NAG25)suscguggugGfAfCfuucucucaaausu(invAb)	243	UCGUGGUGGACUUCUCUCAAAUU	313
AM06146－SS	(NAG37)s(invAb)sguggugGfAfCfUfucucucaauausu(invAb)	244	GUGGUGGACUUCUCUCAAUAUU	307
AM06147－SS	(NAG37)s(invAb)scguggugGfAfCfUfucucucaauausu(invAb)	245	CGUGGUGGACUUCUCUCAAUAUU	309
AM06148－SS	(NAG37)s(invAb)scucguggugGfAfCfUfucucucaauas(invAb)	246	CUCGUGGUGGACUUCUCUCAAUA	314
AM06149－SS	(NAG37)s(invAb)scucguggugGfAfCfUfucucucaauausu(invAb)	247	CUCGUGGUGGACUUCUCUCAAUAUU	315
AM06150－SS	(NAG37)s(invAb)sggcuguagGfCfAfuaaauugguas(invAb)	248	GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	294
AM06151－SS	(NAG37)s(invAb)sgaggcuguagGfCfAfuaaauugguas(invAb)	249	GAGGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	316
AM06152－SS	(NAG37)s(invAb)sgaggcuguagGfCfAfuaaauugguausu(invAb)	250	GAGGCUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU	317
AM06287－SS	(NAG37)s(invAb)sggacuuCfUfCfucaauuuucus(invAb)	251	GGACUUCUCUCAAUUUUCU	318
AM06288－SS	(NAG37)s(invAb)sguggacuuCfUfCfucaauuuucus(invAb)	252	GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU	302

【０３００】

【表４－３】

（表４の続き）

鎖ID	修飾配列（5’→3’）	配列番号	非修飾配列（5’→3’）	配列番号
AM06289－SS	(NAG37)s(invAb)sgguggacuuCfUfCfucaauuuucus(invAb)	253	GGUGGACUUCUCUCAAUUUUCU	319
AM06290－SS	(NAG37)s(invAb)sggacuuCfUfCfucaauuuucas(invAb)	254	GGACUUCUCUCAAUUUUCA	320
AM06291－SS	(NAG37)s(invAb)sguggacuuCfUfCfucaauuuucas(invAb)	255	GUGGACUUCUCUCAAUUUUCA	321
AM06304－SS	(NAG37)s(invAb)sgcuguaGfGfCfauaaauuggus(invAb)	256	GCUGUAGGCAUAAAUUGGU	322
AM06305－SS	(NAG37)s(invAb)sggcuguaGfGfCfauaaauuggus(invAb)	257	GGCUGUAGGCAUAAAUUGGU	323
AM06306－SS	(NAG37)s(invAb)sgaggcuguaGfGfCfauaaauuggus(invAb)	258	GAGGCUGUAGGCAUAAAUUGGU	324
AM06307－SS	(NAG37)s(invAb)sgcuguaGfGfCfauaaauuggas(invAb)	259	GCUGUAGGCAUAAAUUGGA	325
AM06308－SS	(NAG37)s(invAb)sggcuguaGfGfCfauaaauuggas(invAb)	260	GGCUGUAGGCAUAAAUUGGA	326
AM06603－SS	(NAG37)s(invAb)sagcuguagGfCfAfuaaauugguas(invAb)	261	AGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	327
AM06605－SS	(NAG37)s(invAb)scgcuguagGfCfAfuaaauugguas(invAb)	262	CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	328
AM06607－SS	(NAG37)s(invAb)sggcuguagGfCfAfuaaauugguus(invAb)	263	GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUU	329
AM06609－SS	(NAG37)s(invAb)scuguagGfCfAfuaaauugguasuus(invAb)	264	CUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU	278
AM06610－SS	(NAG37)s(invAb)scuGfuAfgGfCfAfuAfaAfuUfgGfuasuus(invAb)	265	CUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU	278
AM06613－SS	(NAG37)s(invAb)saggcuguaGfGfCfauaaauuggus(invAb)	266	AGGCUGUAGGCAUAAAUUGGU	330
AM06615－SS	(NAG37)s(invAb)saggcuguaGfGfCfauaaauuggas(invAb)	267	AGGCUGUAGGCAUAAAUUGGA	331
AM06617－SS	(NAG37)s(invAb)scggcuguaGfGfCfauaaauuggus(invAb)	268	CGGCUGUAGGCAUAAAUUGGU	332
AM06619－SS	(NAG37)s(invAb)scggcuguaGfGfCfauaaauuggas(invAb)	269	CGGCUGUAGGCAUAAAUUGGA	333
AM06750－SS	(NAG37)s(invAb)scccuguagGfCfAfuaaauugguas(invAb)	270	CCCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	334
AM06752－SS	(NAG37)csgcuguagGfCfAfuaaauugguas(invAb)	271	CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	328
AM06753－SS	(NAG37)csccuguagGfCfAfuaaauugguas(invAb)	272	CCCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	334
AM06776－SS	(NAG25)s(invAb)sguggacuuCfUfCfucaauuuucus(invAb)	273	GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU	302
AM06777－SS	(NAG25)s(invAb)scgcuguagGfCfAfuaaauugguas(invAb)	274	CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	328

【０３０１】

本明細書に記載のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、センス鎖でアンチセンス鎖をアニーリングすることによって形成される。表４に記載される配列を含むセンス鎖は、表３に記載される配列を含む任意のアンチセンス鎖に対し、この２つの配列が、連続する１６、１７、１８、１９、２０、又は２１個のヌクレオチド配列にわたって少なくとも約８５％の相補性の領域を有する限りにおいて、ハイブリダイズさせることができる。

【０３０２】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のアンチセン

ス鎖は、表３のいずれかのアンチセンス鎖配列から、０、１、２、又は３個のヌクレオチドが異なる。いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のセンス鎖は、表４のいずれかのセンス鎖配列から、０、１、２、又は３個のヌクレオチドが異なる。

【０３０３】

いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のアンチセンス鎖は、表３の配列のいずれかのヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のアンチセンス鎖は、表３の配列のいずれかの１－１７、２－１７、１－１８、２－１８、１－１９、２－１９、１－２０、２－２０、１－２１、２－２１、１－２２、２－２２、１－２３、２－２３、１－２４、２－２４、１－２５、２－２５、１－２６、又は２－２６（５’末端→３’末端）のヌクレオチド配列を含む。

【０３０４】

いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のセンス鎖は、表４の配列のいずれかのヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のセンス鎖は、表４の配列のいずれかの１－１７、２－１７、３－１７、４－１７、１－１８、２－１８、３－１８、４－１８、１－１９、２－１９、３－１９、４－１９、１－２０、２－２０、３－２０、４－２０、１－２１、２－２１、３－２１、４－２１、１－２２、２－２２、３－２２、４－２２、１－２３、２－２３、３－２３、４－２３、１－２４、２－２４、３－２４、４－２４、１－２５、２－２５、３－２５、４－２５、１－２６、２－２６、３－２６、又は４－２６（５’末端→３’末端）のヌクレオチド配列を含む。

【０３０５】

本明細書に開示されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬について、アンチセンス鎖の位置１（５’末端→３’末端）のヌクレオチドは、ＨＢＶ遺伝子に対して完全に相補的であってもよいし、ＨＢＶ遺伝子に対して非相補的であってもよい。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖の位置１（５’末端→３’末端）のヌクレオチドは、Ｕ、Ａ、又はｄＴである。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖の位置１（５’末端→３’末端）のヌクレオチドは、センス鎖と、Ａ：Ｕ又はＵ：Ａ塩基対を形成する。

【０３０６】

いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のアンチセンス鎖は、表３のいずれかのアンチセンス鎖配列の、２－１８又は２－１９（５’末端→３’末端）のヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉのセンス鎖は、表４のセンス鎖配列のいずれかの、１－１７又は１－１８（５’末端→３’末端）のヌクレオチド配列を含む。

【０３０７】

いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、（ｉ）表３のいずれかのアンチセンス鎖配列の、２－１８又は２－１９（５’末端→３’末端）のヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖と、（ｉｉ）表４のセンス鎖配列のいずれかの、１－１７又は１－１８（５’末端→３’末端）のヌクレオチド配列を含むセンス鎖とを含む。

【０３０８】

表４に記載される配列を含むセンス鎖は、表３に記載される配列を含む任意のアンチセンス鎖に対し、この２つの配列が、連続する１６、１７、１８、１９、２０、又は２１個のヌクレオチド配列にわたって少なくとも約８５％の相補性の領域を有する限りにおいて、ハイブリダイズさせることができる。代表的な配列対が、表５に示すデュプレックスＩＤ番号に例示されている。

【０３０９】

いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、本明細書に示すデュプレックスＩＤ番号の任意のものを含む。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、本明細書に示すいずれかのデュプレックスＩＤ番号からなる。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、本明細書に示すいずれかのデュプレックスＩＤ番号のセンス鎖及び／又はアンチセンス鎖ヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ＨＢ

Ｖ　ＲＮＡｉ薬は、本明細書に示すいずれかのデュプレックスＩＤ番号のセンス鎖及び／又はアンチセンス鎖ヌクレオチド配列と、標的化基及び／又は連結基（この標的化基及び／又は連結基は、センス鎖又はアンチセンス鎖に共有結合連結（すなわちコンジュゲート）している）とを含む。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、本明細書に示すいずれかのデュプレックスＩＤ番号のセンス鎖及びアンチセンス鎖の修飾ヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、本明細書に示すいずれかのデュプレックスＩＤ番号のセンス鎖及び／又はアンチセンス鎖の修飾ヌクレオチド配列と、標的化基及び／又は連結基（この標的化基及び／又は連結基は、センス鎖又はアンチセンス鎖に共有結合連結している）とを含む。

【０３１０】

いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、表５のいずれかのアンチセンス鎖／センス鎖デュプレックスのヌクレオチド配列を有するアンチセンス鎖及びセンス鎖を含み、更に、アシアロ糖タンパク質受容体リガンド標的化基を含む。

【０３１１】

いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、表５のいずれかのデュプレックスのいずれかのアンチセンス鎖及び／又はセンス鎖ヌクレオチド配列のヌクレオチド配列を有するアンチセンス鎖及びセンス鎖を含み、更に、（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からなる群から選択される標的化基を含む。

【０３１２】

いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、表５のいずれかのデュプレックスのアンチセンス鎖及びセンス鎖ヌクレオチド配列の修飾ヌクレオチド配列を有するアンチセンス鎖及びセンス鎖を含む。

【０３１３】

いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、表５のいずれかのデュプレックスのいずれかのアンチセンス鎖及び／又はセンス鎖ヌクレオチド配列の修飾ヌクレオチド配列を有するアンチセンス鎖及びセンス鎖を含み、更に、アシアロ糖タンパク質受容体リガンド標的化基を含む。

【０３１４】

いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、表５のいずれかのデュプレックスを含む。

【０３１５】

いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、表５のいずれかのデュプレックスからなる。

【０３１６】

【表５－１】

表５．ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬デュプレックスの例。

デュプレックスID	アンチセンス鎖ID	センス鎖ID
AD03498	AM03508－AS	AM04445－SS
AD03499	AM04441－AS	AM04444－SS
AD03500	AM04442－AS	AM04444－SS
AD03501	AM04443－AS	AM04444－SS
AD03738	AM04768－AS	AM04767－SS
AD03739	AM04769－AS	AM04767－SS
AD03967	AM04443－AS	AM05010－SS
AD03968	AM05011－AS	AM05010－SS
AD03969	AM04443－AS	AM05015－SS
AD03970	AM05011－AS	AM05019－SS
AD03971	AM05012－AS	AM05015－SS
AD03972	AM04443－AS	AM05016－SS
AD03973	AM04443－AS	AM05017－SS
AD03974	AM04443－AS	AM05018－SS
AD03975	AM05013－AS	AM05015－SS
AD03976	AM05014－AS	AM05019－SS
AD03977	AM05013－AS	AM05017－SS
AD03978	AM05013－AS	AM04444－SS
AD04001	AM05052－AS	AM05034－SS
AD04002	AM05053－AS	AM05034－SS
AD04003	AM05054－AS	AM05046－SS
AD04004	AM05052－AS	AM05047－SS
AD04005	AM05055－AS	AM05064－SS
AD04006	AM05056－AS	AM05048－SS
AD04007	AM05057－AS	AM05048－SS
AD04008	AM05058－AS	AM05049－SS
AD04009	AM05056－AS	AM05050－SS
AD04010	AM05060－AS	AM05063－SS
AD04176	AM05351－AS	AM05346－SS
AD04177	AM04443－AS	AM05347－SS
AD04178	AM05011－AS	AM05347－SS
AD04412	AM05011－AS	AM05606－SS
AD04413	AM05011－AS	AM05607－SS
AD04414	AM05608－AS	AM05606－SS
AD04415	AM05011－AS	AM05615－SS
AD04416	AM05609－AS	AM05616－SS
AD04417	AM05610－AS	AM05616－SS
AD04418	AM05611－AS	AM05616－SS
AD04419	AM05612－AS	AM05616－SS
AD04420	AM05613－AS	AM05616－SS
AD04421	AM05614－AS	AM05616－SS
AD04422	AM05054－AS	AM05617－SS
AD04423	AM05618－AS	AM05046－SS
AD04425	AM05621－AS	AM05620－SS

デュプレックスID	アンチセンス鎖ID	センス鎖ID
AD04426	AM05623－AS	AM05622－SS
AD04427	AM05623－AS	AM05624－SS
AD04428	AM05626－AS	AM05622－SS
AD04429	AM05626－AS	AM05624－SS
AD04430	AM05628－AS	AM05627－SS
AD04431	AM05054－AS	AM05629－SS
AD04432	AM05054－AS	AM05630－SS
AD04433	AM05631－AS	AM05048－SS
AD04434	AM05632－AS	AM05048－SS
AD04435	AM05633－AS	AM05048－SS
AD04436	AM05635－AS	AM05048－SS
AD04437	AM05634－AS	AM05048－SS
AD04438	AM05637－AS	AM05636－SS
AD04439	AM05638－AS	AM05636－SS
AD04440	AM05058－AS	AM05639－SS
AD04441	AM05057－AS	AM05639－SS
AD04442	AM05057－AS	AM05640－SS
AD04511	AM05747－AS	AM05746－SS
AD04570	AM05011－AS	AM05856－SS
AD04571	AM05849－AS	AM05856－SS
AD04572	AM05850－AS	AM05856－SS
AD04573	AM05851－AS	AM05857－SS
AD04574	AM05852－AS	AM05857－SS
AD04575	AM05853－AS	AM05858－SS
AD04576	AM05854－AS	AM05858－SS
AD04577	AM05011－AS	AM05859－SS
AD04578	AM05850－AS	AM05858－SS
AD04579	AM05014－AS	AM05347－SS
AD04580	AM05855－AS	AM05347－SS
AD04581	AM05860－AS	AM05063－SS
AD04583	AM05862－AS	AM05868－SS
AD04584	AM05863－AS	AM05868－SS
AD04585	AM05864－AS	AM05869－SS
AD04586	AM05865－AS	AM05869－SS
AD04587	AM05862－AS	AM05870－SS
AD04588	AM05863－AS	AM05871－SS
AD04590	AM05867－AS	AM05063－SS
AD04591	AM05860－AS	AM05872－SS
AD04592	AM05054－AS	AM05879－SS
AD04593	AM05873－AS	AM05880－SS
AD04594	AM05874－AS	AM05880－SS
AD04595	AM05875－AS	AM05881－SS
AD04596	AM05876－AS	AM05881－SS
AD04597	AM05873－AS	AM05882－SS

【０３１７】

【表５－２】

（表５の続き）

デュプレックスID	アンチセンス鎖ID	センス鎖ID
AD04598	AM05874－AS	AM05883－SS
AD04599	AM05877－AS	AM05620－SS
AD04734	AM06074－AS	AM05869－SS
AD04771	AM06142－AS	AM06146－SS
AD04772	AM06143－AS	AM06147－SS
AD04773	AM06144－AS	AM06146－SS
AD04774	AM06145－AS	AM06148－SS
AD04775	AM06145－AS	AM06149－SS
AD04776	AM05850－AS	AM06150－SS
AD04777	AM05854－AS	AM06151－SS
AD04778	AM05854－AS	AM06152－SS
AD04822	AM06222－AS	AM06146－SS
AD04823	AM05609－AS	AM06150－SS
AD04871	AM06281－AS	AM06287－SS
AD04872	AM06282－AS	AM06288－SS
AD04873	AM06283－AS	AM06288－SS
AD04874	AM06284－AS	AM06289－SS
AD04875	AM06285－AS	AM06290－SS
AD04876	AM06286－AS	AM06291－SS
AD04881	AM06299－AS	AM06304－SS
AD04882	AM06300－AS	AM06305－SS
AD04883	AM06301－AS	AM06306－SS
AD04884	AM06302－AS	AM06307－SS
AD04885	AM06303－AS	AM06308－SS
AD04962	AM05864－AS	AM06146－SS
AD04963	AM05855－AS	AM05607－SS
AD04981	AM06463－AS	AM06150－SS
AD04982	AM06464－AS	AM06150－SS
AD04983	AM06465－AS	AM06150－SS
AD05069	AM06604－AS	AM06603－SS
AD05070	AM06606－AS	AM06605－SS
AD05071	AM06608－AS	AM06607－SS
AD05072	AM05011－AS	AM06609－SS
AD05073	AM06611－AS	AM06610－SS
AD05074	AM06612－AS	AM06150－SS
AD05075	AM06614－AS	AM06613－SS
AD05076	AM06616－AS	AM06615－SS
AD05077	AM06618－AS	AM06617－SS
AD05078	AM06620－AS	AM06619－SS
AD05147	AM06751－AS	AM06750－SS
AD05148	AM06606－AS	AM06752－SS
AD05149	AM06751－AS	AM06753－SS
AD05164	AM06282－AS	AM06776－SS
AD05165	AM06606－AS	AM06777－SS

【０３１８】

いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、塩、混合塩、又は遊離酸として調製又は提供される。本明細書に記載のＲＮＡｉ薬は、ＨＢＶ遺伝子を発現する細胞に送達されると、ｉｎ　ｖｉｖｏで、１つ又は複数のＨＢＶ遺伝子の発現を阻害又はノックダウンする。

【０３１９】

標的化基、連結基、及び送達ビヒクル

いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１つ又は複数の非ヌクレオチド基にコンジュゲートされており、これには標的化基、連結基、送達ポリマー、又は送達ビ

ヒクルが挙げられるがこれらに限定されない。この非ヌクレオチド基は、ＲＮＡｉ薬の標的化、送達又は接合を増強することができる。表６には、標的化基及び連結基の例が提供されている。非ヌクレオチド基は、センス鎖及び／又はアンチセンス鎖のいずれかの３’及び／又は５’末端に共有結合連結され得る。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、センス鎖の３’及び／又は５’末端に連結された非ヌクレオチド基を含む。いくつかの実施形態において、非ヌクレオチド基は、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のセンス鎖の５’末端に連結される。非ヌクレオチド基は、リンカー／連結基を介して、直接又は間接的にＲＮＡｉ薬に連結され得る。いくつかの実施形態において、非ヌクレオチド基は、動揺性、分割化能、又は反転可能な結合又はリンカーを介して、ＲＮＡｉ薬に連結される。

【０３２０】

いくつかの実施形態において、非ヌクレオチド基は、ＲＮＡｉ薬又はコンジュゲート（これに非ヌクレオチド基が取り付けられて、細胞特異的若しくは組織特異的な分布と、コンジュゲートの細胞特異的取り込みとを改善する）の薬物動態又は体内分布特性を向上させる。いくつかの実施形態において、非ヌクレオチド基は、ＲＮＡｉ薬のエンドサイトーシスを向上させる。

【０３２１】

標的化基又は標的化部分は、それが取り付けられたコンジュゲートの細胞特異的分布及び細胞特異的取り込みを改善して、コンジュゲートの薬物動態又は体内分布特性を向上させる。標的化基は、一価、二価、三価、四価、又はそれ以上の価数を有し得る。代表的な標的化基には、細胞表面分子に親和性を有する化合物、細胞受容体リガンド、ハプテン、抗体、モノクローナル抗体、抗体フラグメント、及び細胞表面分子に親和性を有する抗体模倣体が挙げられるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態において、標的化基は、リンカー（例えば、ＰＥＧリンカー、又は１つ、２つ、若しくは３つの塩基脱落及び／又はリビトール（塩基脱落リボース）基）を用いて、ＲＮＡｉ薬に連結される。いくつかの実施形態において、標的化基はガラクトース誘導体クラスターを含む。

【０３２２】

本明細書に記載されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、５’末端に反応性基（例えばアミン基）を有するよう合成され得る。この反応性基は、その後、当該技術分野で典型的な方法を使用して、標的化部分を取り付けるのに使用することができる。

【０３２３】

いくつかの実施形態において、標的化基はアシアロ糖タンパク質受容体リガンドを含む。いくつかの実施形態において、アシアロ糖タンパク質受容体リガンドは、１つ又は複数のガラクトース誘導体を含むか又はこれらからなる。本明細書で使用されるとき、ガラクトース誘導体という用語は、ガラクトースと、アシアロ糖タンパク質受容体に対する親和性がガラクトース以上である親和性を有するガラクトース誘導体との、両方を含む。ガラクトース誘導体には、ガラクトース、ガラクトサミン、Ｎ－ホルミルガラクトサミン、Ｎ－アセチル－ガラクトサミン、Ｎ－プロピオニル－ガラクトサミン、Ｎ－ｎ－ブタノイル－ガラクトサミン、及びＮ－イソ－ブタノイルガラクトス－アミン（例えば、Ｉｏｂｓｔ，Ｓ．Ｔ．ａｎｄ　Ｄｒｉｃｋａｍｅｒ，Ｋ．Ｊ．Ｂ．Ｃ．１９９６，２７１，６６８６を参照）が挙げられるがこれらに限定されない。肝臓に対するオリゴヌクレオチド及び他の分子のｉｎ　ｖｉｖｏ標的化に有用な、ガラクトース誘導体、及びガラクトース誘導体のクラスターは、当該技術分野で周知である（例えば、Ｂａｅｎｚｉｇｅｒ　ａｎｄ　Ｆｉｅｔｅ，１９８０，Ｃｅｌｌ，２２，６１１－６２０；Ｃｏｎｎｏｌｌｙ　ｅｔ　ａｌ．，１９８２，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２５７，９３９－９４５を参照）。ガラクトース誘導体は、肝細胞の表面上に発現されているアシアロ糖タンパク質受容体（ＡＳＧＰｒ）に対する結合を介して、ｉｎ　ｖｉｖｏで、肝細胞に対し分子を標的化するのに使用されている。ＡＳＧＰｒリガンドがＡＳＧＰｒ（複数可）に結合することによって、肝細胞に対する細胞特異的標的化と、分子の肝細胞へのエンドサイトーシスとが促進される。ＡＳＧＰｒリガンドは、単量体（例えば、単一のガラクトース誘導体を有する）、又は多量体（例えば、複数のガラクトース誘導体を有する）であり得る。ガラクトース誘導体又はガ

ラクトース誘導体クラスターは、当該技術分野で周知の方法を使用して、ＲＮＡｉポリヌクレオチドの３’又は５’末端に取り付けることができる。標的化基（例えばガラクトース誘導体クラスター）の調製は、例えば、米国特許出願第１５／４５２，３２４号及び同第１５／４５２，４２３号に記述されており、これらの両方の内容全体が本明細書に組み込まれる。

【０３２４】

本明細書で使用されるとき、ガラクトース誘導体クラスターは、２～４つの末端ガラクトース誘導体を有する分子を含む。末端ガラクトース誘導体は、そのＣ－１炭素を介して分子に取り付けられる。いくつかの実施形態において、ガラクトース誘導体クラスターは、ガラクトース誘導体三量体である（三分枝型ガラクトース誘導体、又は三価ガラクトース誘導体とも呼ばれる）。いくつかの実施形態において、ガラクトース誘導体クラスターはＮ－アセチル－ガラクトサミンを含む。いくつかの実施形態において、ガラクトース誘導体クラスターは３つのＮ－アセチル－ガラクトサミンを含む。いくつかの実施形態において、ガラクトース誘導体クラスターは、ガラクトース誘導体四量体である（四分枝型ガラクトース誘導体、又は四価ガラクトース誘導体とも呼ばれる）。いくつかの実施形態において、ガラクトース誘導体クラスターは４つのＮ－アセチル－ガラクトサミンを含む。

【０３２５】

本明細書で使用されるとき、ガラクトース誘導体三量体は、それぞれ中心分岐点に連結された３つのガラクトース誘導体を含む。本明細書で使用されるとき、ガラクトース誘導体四量体は、それぞれ中心分岐点に連結された４つのガラクトース誘導体を含む。ガラクトース誘導体は、糖のＣ－１炭素を介して中心分岐点に取り付けられ得る。いくつかの実施形態において、ガラクトース誘導体は、リンカー又はスペーサーを介して分岐点に連結される。いくつかの実施形態において、リンカー又はスペーサーは、例えばＰＥＧ基などの、可撓性の親水性スペーサーである（例えば、米国特許第５，８８５，９６８号；Ｂｉｅｓｓｅｎ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９９５ Ｖｏｌ．３９ ｐ．１５３８－１５４６を参照）。いくつかの実施形態において、ＰＥＧスペーサーはＰＥＧ３スペーサーである。この分岐点は、３つのガラクトース誘導体の取り付けが可能であり、更に、ＲＮＡｉ薬に分岐点を取り付けることが可能であるような、任意の小分子であり得る。分岐点基の例は、ジリジン又はジグルタミン酸塩である。分岐点のＲＮＡｉ薬への取り付けは、リンカー又はスペーサーを介して行うことができる。いくつかの実施形態において、リンカー又はスペーサーは、可撓性の親水性スペーサー（例えばＰＥＧスペーサーが挙げられるがこれらに限定されない）を含む。いくつかの実施形態において、リンカーは、剛性のリンカー（例えば環状基）を含む。いくつかの実施形態において、ガラクトース誘導体は、Ｎ－アセチル－ガラクトサミンを含むか又はこれからなる。いくつかの実施形態において、ガラクトース誘導体クラスターは、ガラクトース誘導体四量体からなり、これは例えば、Ｎ－アセチル－ガラクトサミン四量体であり得る。

【０３２６】

いくつかの実施形態において、ＨＢＶ ＲＮＡｉ薬をｉｎ ｖｉｖｏで肝細胞に送達するための医薬組成物が記述される。このような医薬組成物には、例えば、ガラクトース誘導体クラスターにコンジュゲートされたＨＢＶ ＲＮＡｉ薬が含まれ得る。いくつかの実施形態において、ガラクトース誘導体クラスターは、ガラクトース誘導体三量体（これは例えば、Ｎ－アセチル－ガラクトサミン三量体であり得る）、又はガラクトース誘導体四量体（これは例えば、Ｎ－アセチル－ガラクトサミン四量体であり得る）からなる。

【０３２７】

標的化基には、（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、（ＮＡＧ３

５）、（ＮＡＧ３５）ｓ、（ＮＡＧ３６）、（ＮＡＧ３６）ｓ、（ＮＡＧ３７）、（ＮＡＧ３７）ｓ、（ＮＡＧ３８）、（ＮＡＧ３８）ｓ、（ＮＡＧ３９）、及び（ＮＡＧ３９）ｓが挙げられるがこれらに限定されない。ガラクトースクラスター標的化リガンドを含む、他の標的化基は、当該技術分野で周知である。

【０３２８】

いくつかの実施形態において、連結基がＲＮＡｉ薬にコンジュゲートされる。この連結基は、標的化基又は送達ポリマー又は送達ビヒクルに対する薬物の共有結合連結を促進する。連結基は、ＲＮＡｉ薬のセンス鎖又はアンチセンス鎖の３’又は５’末端に連結することができる。いくつかの実施形態において、連結基はＲＮＡｉ薬のセンス鎖に連結する。いくつかの実施形態において、連結基は、ＲＮＡｉ薬のセンス鎖の５’又は３’末端にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、連結基は、ＲＮＡｉ薬のセンス鎖の５’末端にコンジュゲートされる。連結基の例としては、反応性基（例えば一次アミン及びアルキン）、アルキル基、塩基脱落ヌクレオシド、リビトール（塩基脱落リボース）、及び／又はＰＥＧ基が挙げられるがこれらに限定されない。

【０３２９】

リンカー又は連結基は、１つ又は複数の共有結合によって、対象の１つの化学基（ＲＮＡｉ薬など）又はセグメントを、対象の別の化学基（例えば標的化基又は送達ポリマー）又はセグメントに連結する、２つの原子間の接続である。動揺性連結は、動揺性結合を含む。連結は、２つの結合原子間の距離を増大させるスペーサーを任意に含むことができる。スペーサーは、この連結に可撓性及び／又は長さを更に付加することができる。スペーサーには、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アラルキル基、アラルケニル基、及びアラルキニル基が挙げられ得るがこれらに限定されない。このそれぞれが１つ又は複数のヘテロ原子、複素環、アミノ酸、ヌクレオチド、及び糖類を含み得る。スペーサー基は当該技術分野で周知であり、上述のリストは本明細書の範囲を制限することを意味するものではない。

【０３３０】

表３及び４に記載されているＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のヌクレオチド配列は、修飾か非修飾かを問わず、３’又は５’標的化基及び／又は連結基を含み得る。３’又は５’標的化基及び／又は連結基を含む表３及び４に記載されているＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬いずれかの配列のものが、代替的に、３’又は５’標的化基及び／又は連結基を含まなくてもよく、あるいは、表３に示されるものを含むがこれらに限定されない別の３’又は５’標的化基及び／又は連結基を含んでもよい。表５に記載されているいずれかのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬デュプレックスが、修飾か非修飾かを問わず、標的化基及び／又は連結基を更に含んでよく、これには、表３に示されているものが含まれるがこれらに限定されず、更に、この標的化基又は連結基は、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬デュプレックスのセンス鎖又はアンチセンス鎖のいずれかの３’又は５’末端に取り付けられ得る。

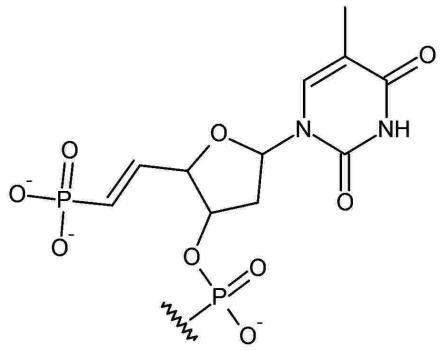
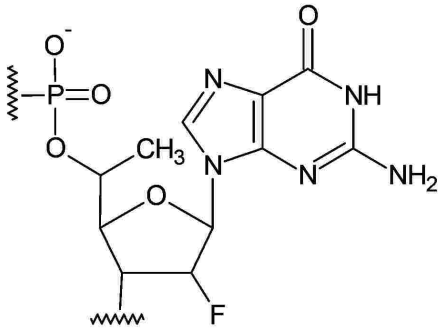
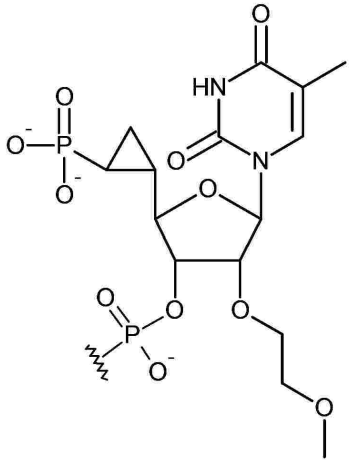
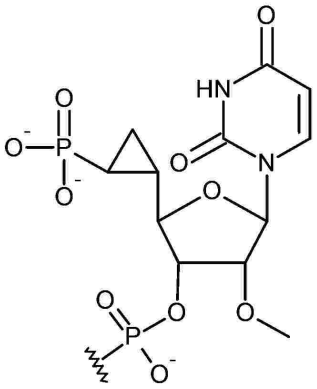
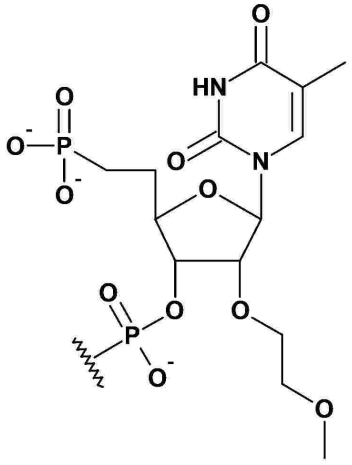
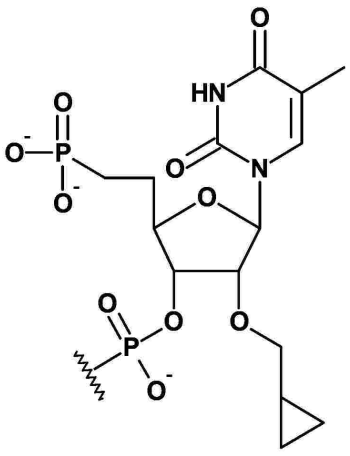
【０３３１】

表６には、標的化基及び連結基の例が提供されている。表４は、５’又は３’末端に連結される標的化基又は連結基を有するＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のセンス鎖の、いくつかの実施形態を提供する。

【０３３２】

【表６－１】

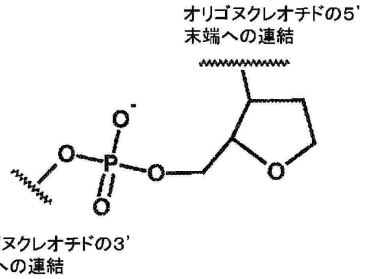
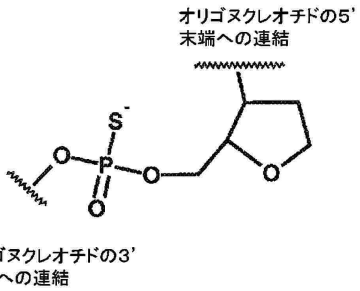
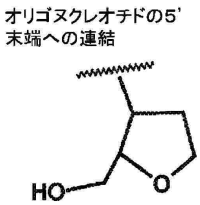
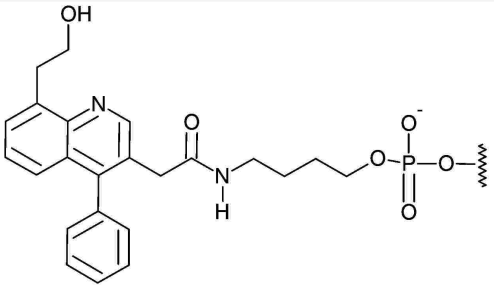
表６．種々の修飾ヌクレオチド、標的化基、及び連結基を示す構造。

<table>
<tr><td> 
vpdT</td><td> 
5Me－Gf</td></tr>
<tr><td> 
cPrpTM</td><td> 
cPrpu</td></tr>
<tr><td> 
epTM</td><td> 
epTcPr</td></tr>
</table>

【０３３３】

【表６－２】

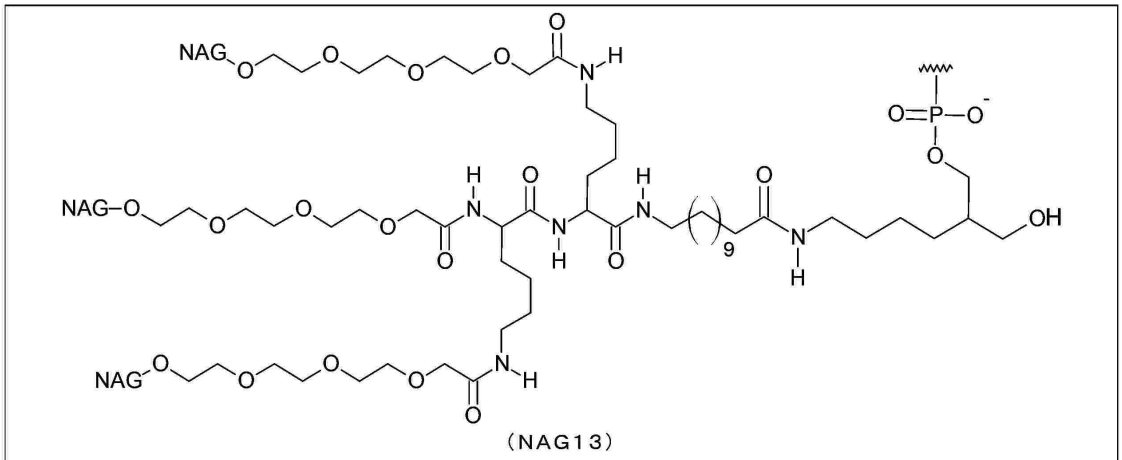
（表６の続き）

オリゴヌクレオチドの内部に位置する場合：    （invAb）
オリゴヌクレオチドの内部に位置する場合：    （invAb）s
オリゴヌクレオチドの３’末端に位置する場合：    （invAb）
 （PAZ）

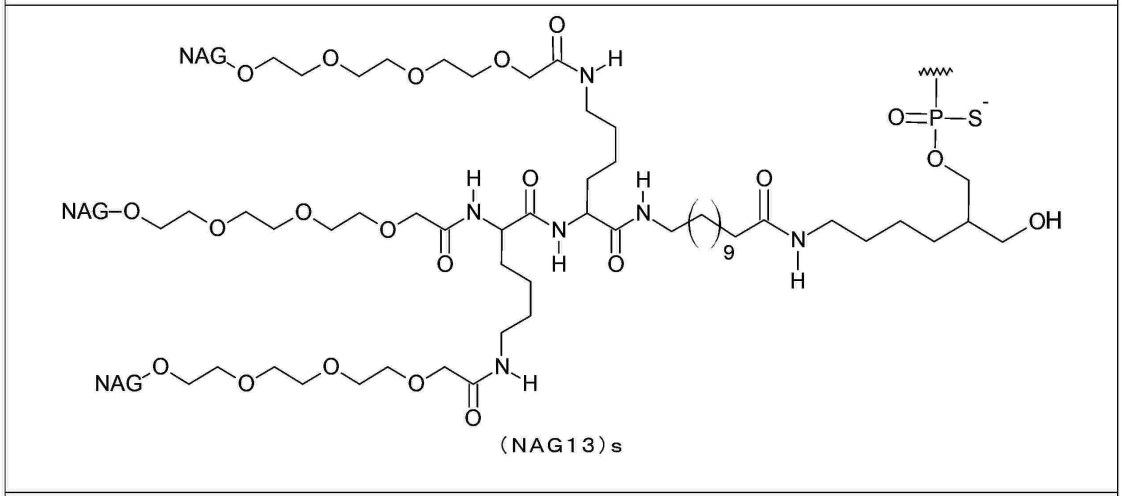
【０３３４】

【表６－３】

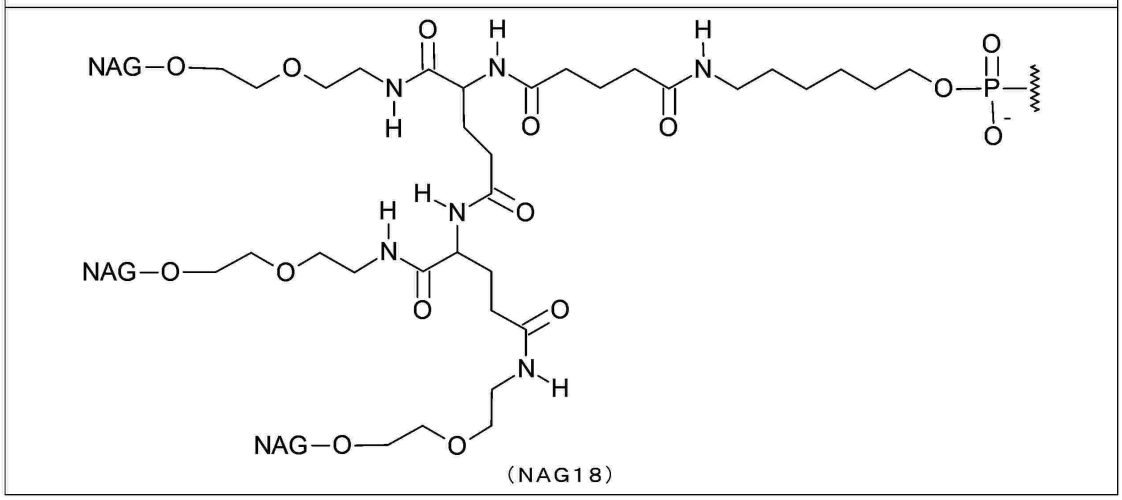
（表６の続き）



（NAG13）



（NAG13）s

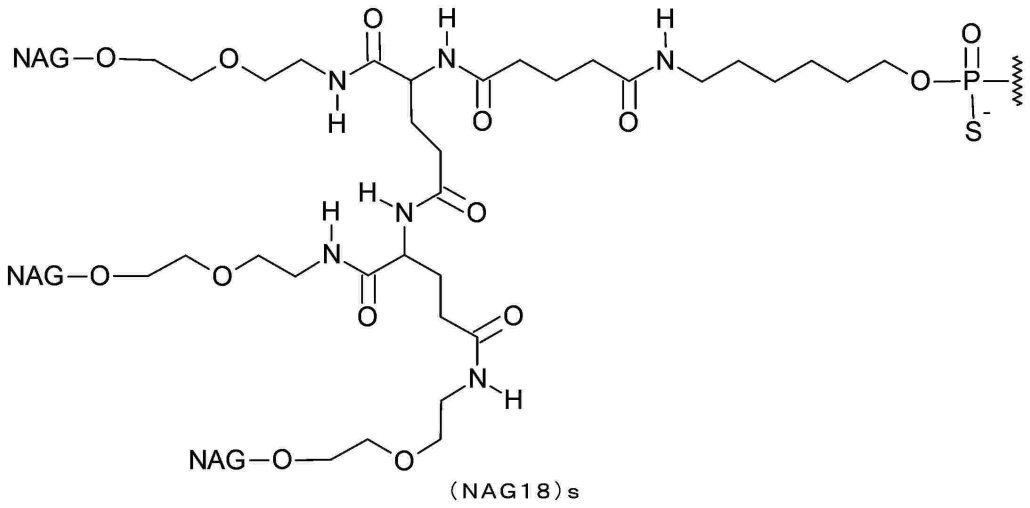


（NAG18）

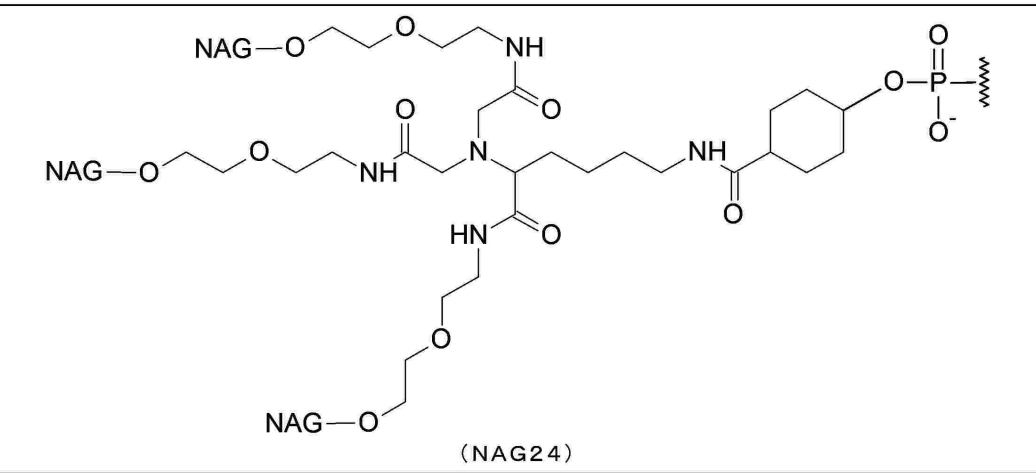
【０３３５】

【表６－４】

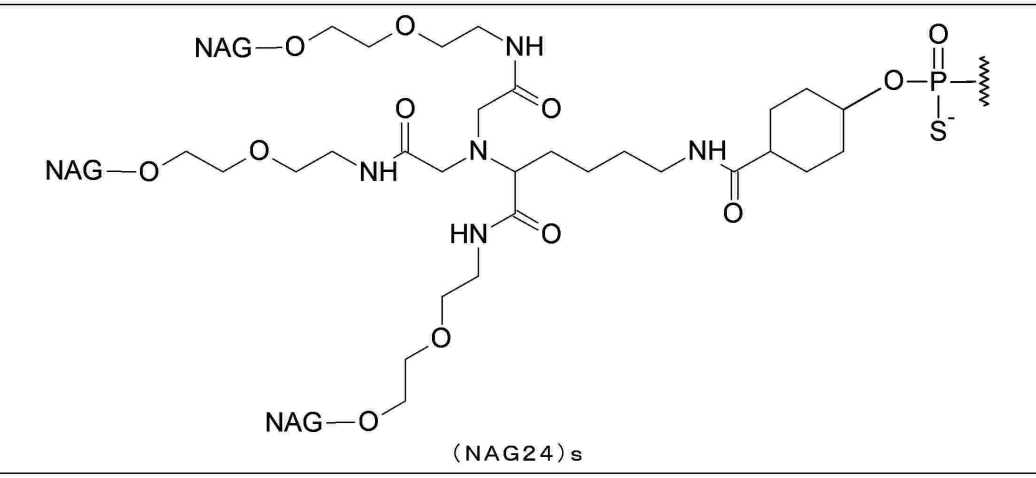
（表６の続き）



（NAG18）s



（NAG24）

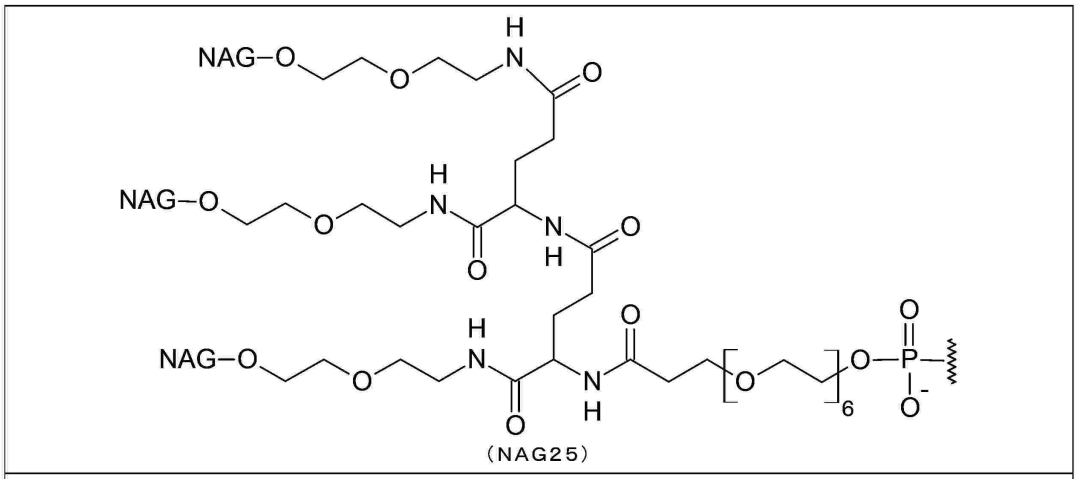


（NAG24）s

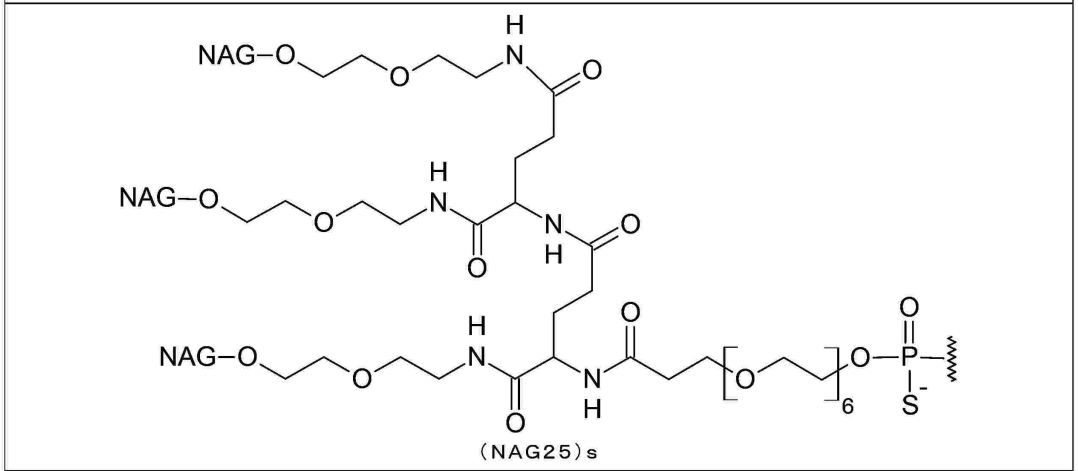
【０３３６】

【表６－５】

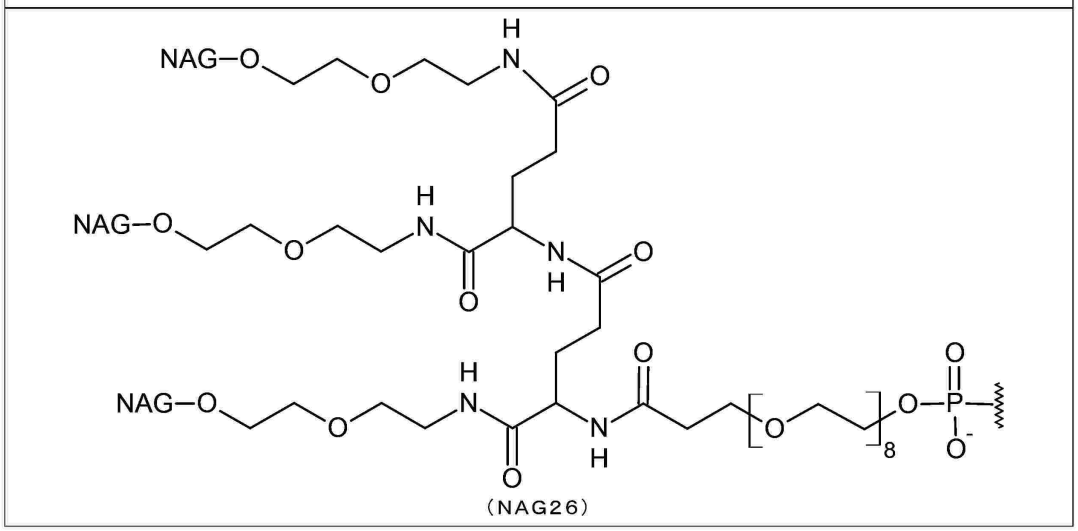
（表６の続き）



（NAG25）



（NAG25）s

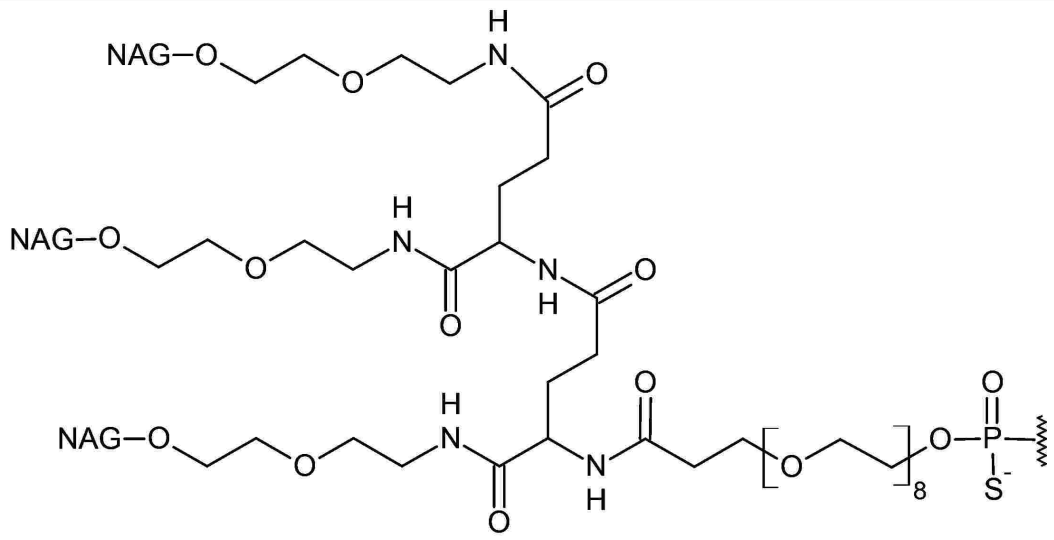


（NAG26）

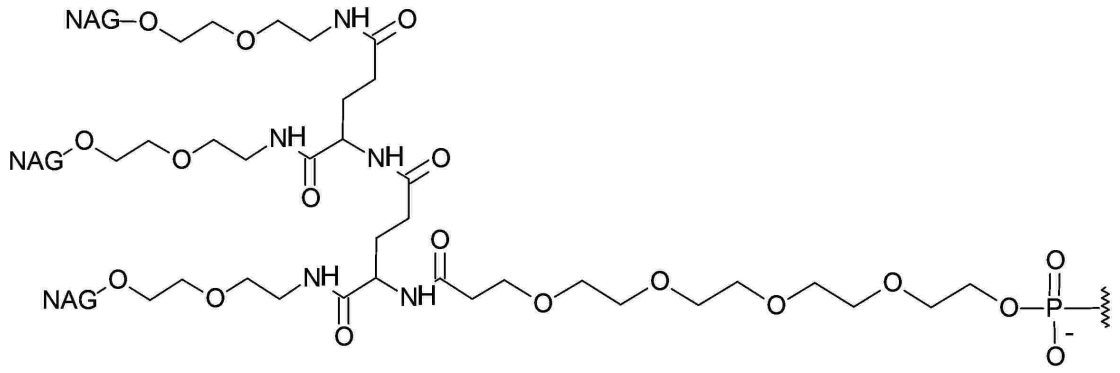
【０３３７】

【表６－６】

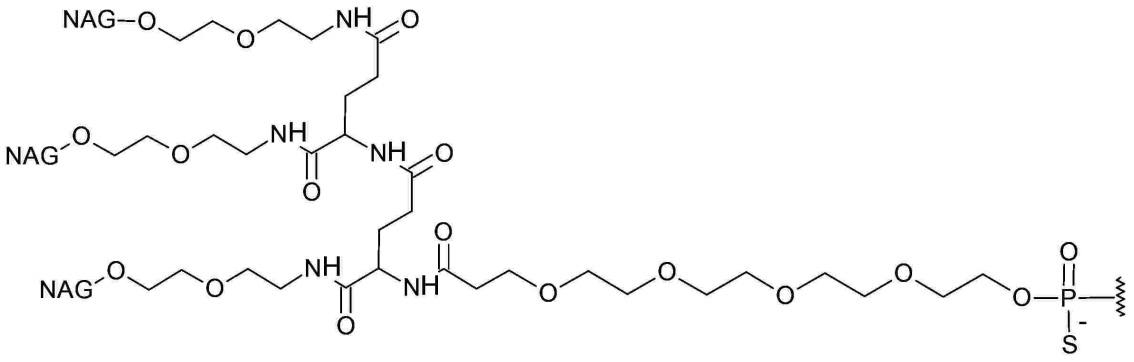
（表６の続き）



（NAG26）s



（NAG27）

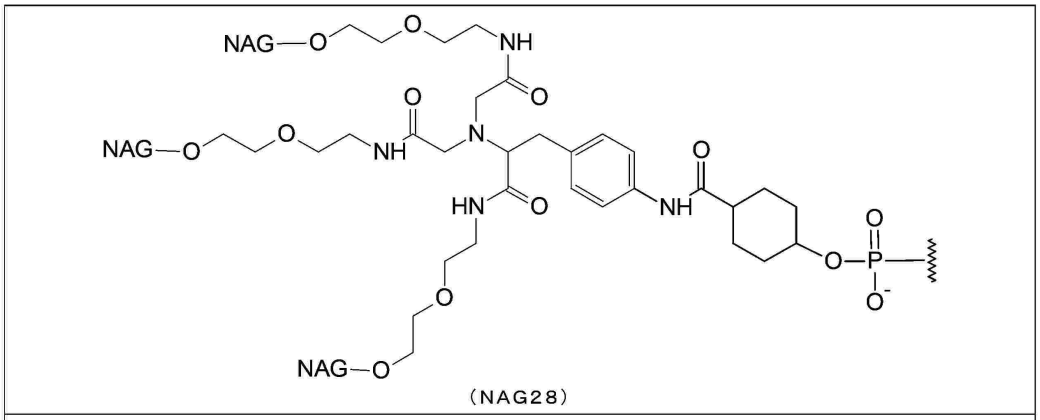


（NAG27）s

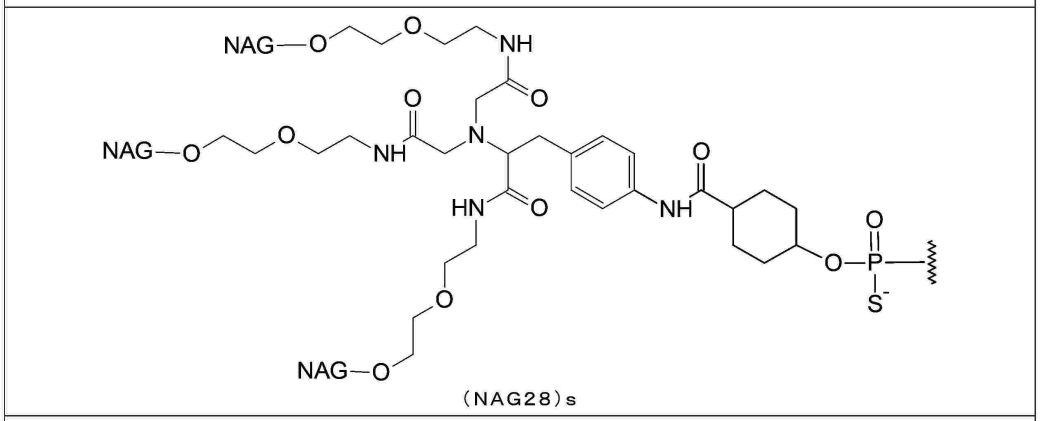
【０３３８】

【表６－７】

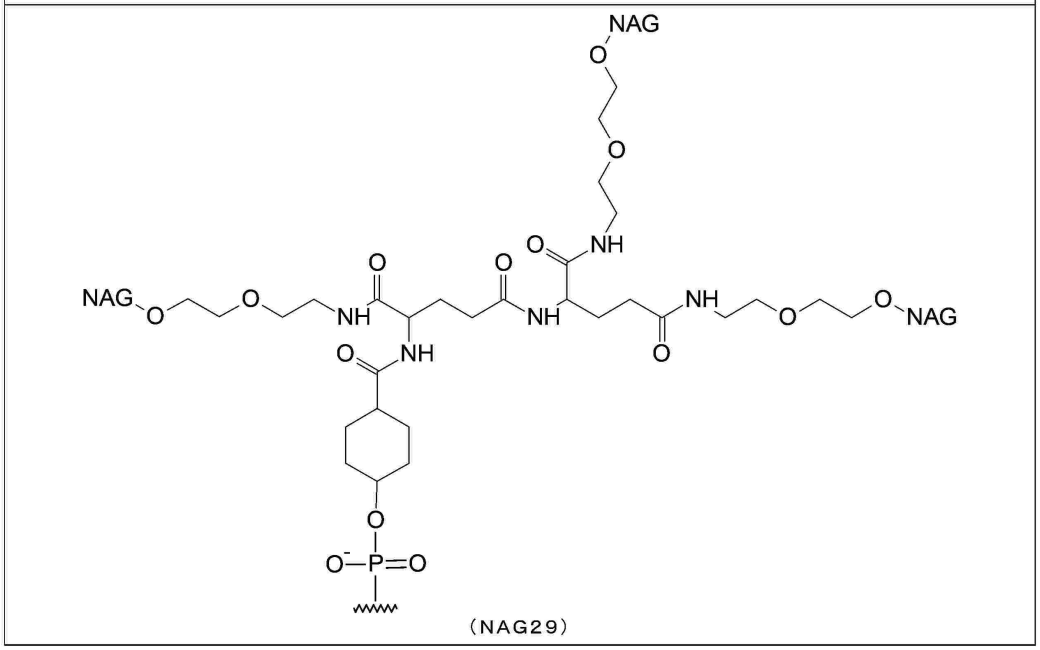
（表６の続き）



（NAG28）



（NAG28）s

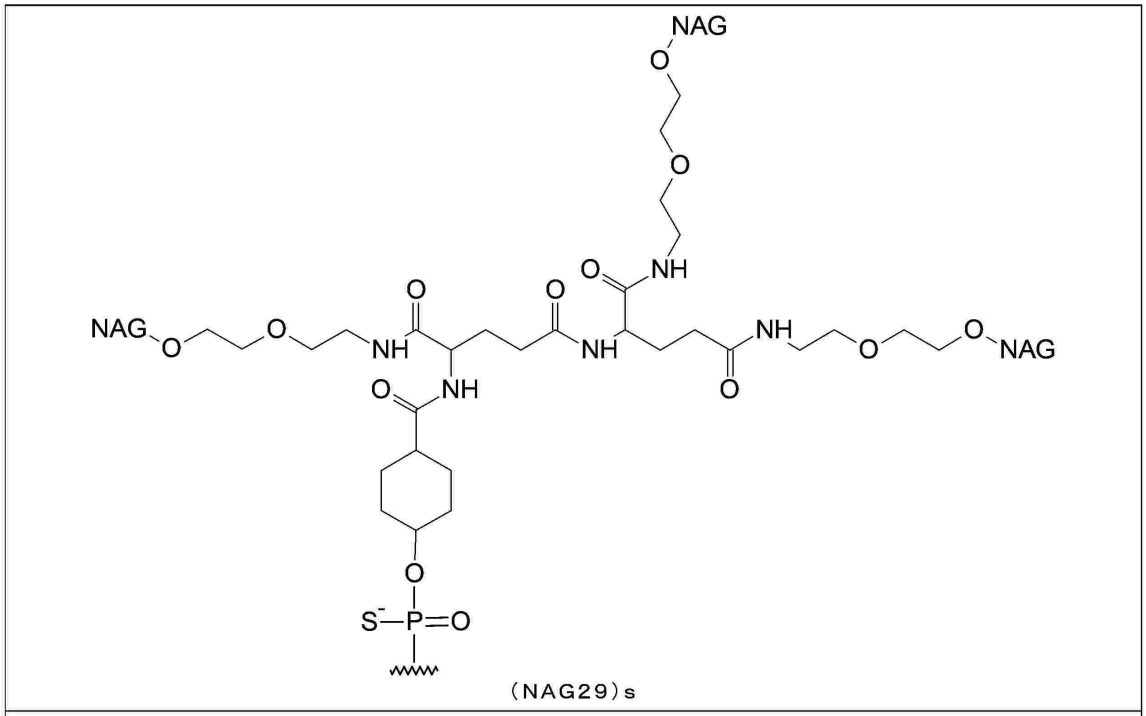


（NAG29）

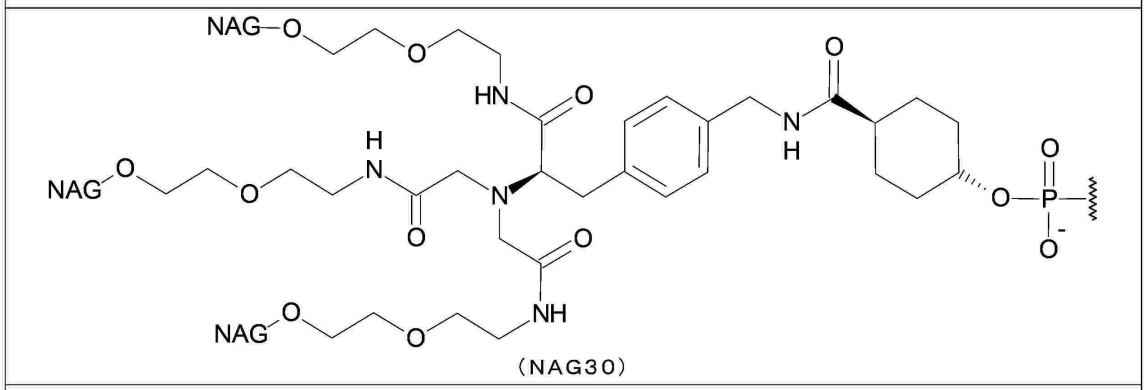
【０３３９】

【表６－８】

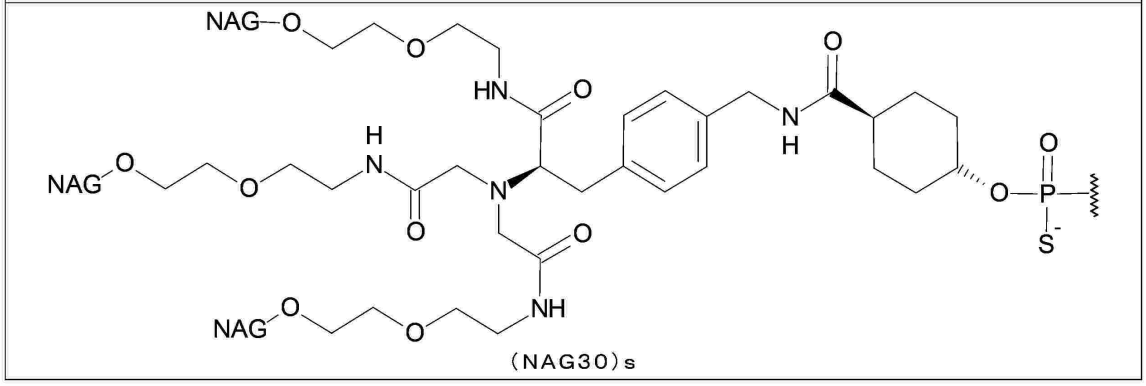
（表６の続き）



（NAG29）s



（NAG30）

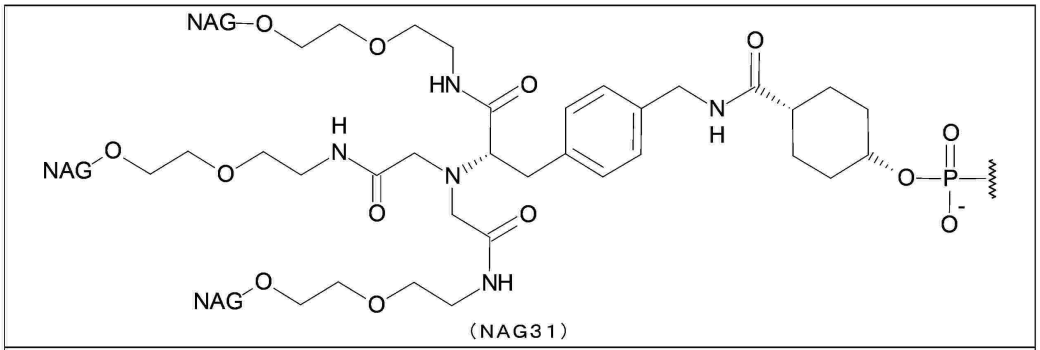


（NAG30）s

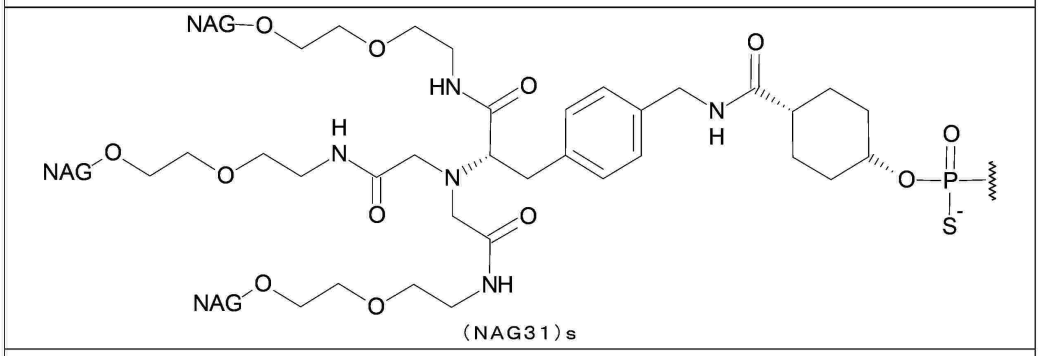
【０３４０】

【表６－９】

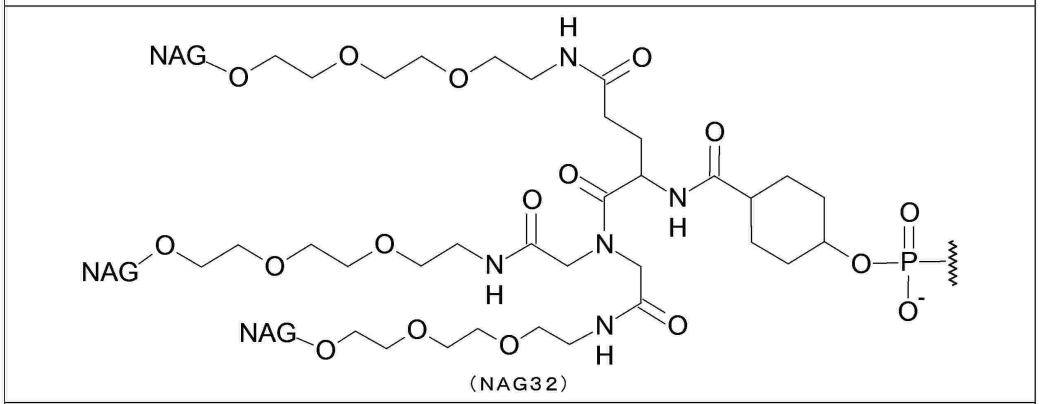
（表６の続き）



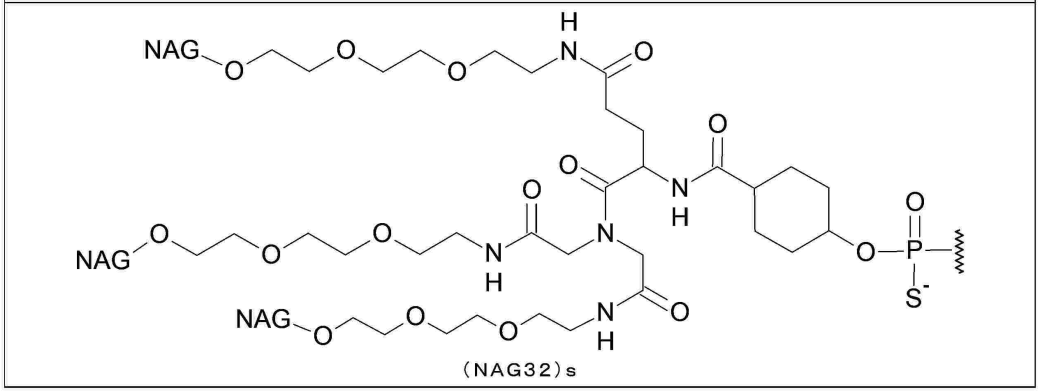
（NAG31）



（NAG31）s



（NAG32）

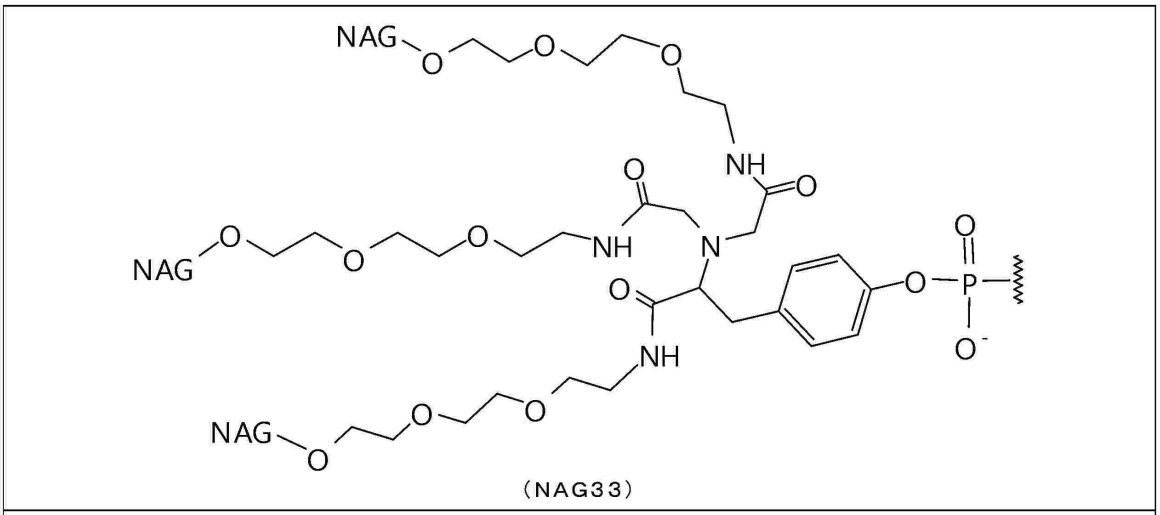


（NAG32）s

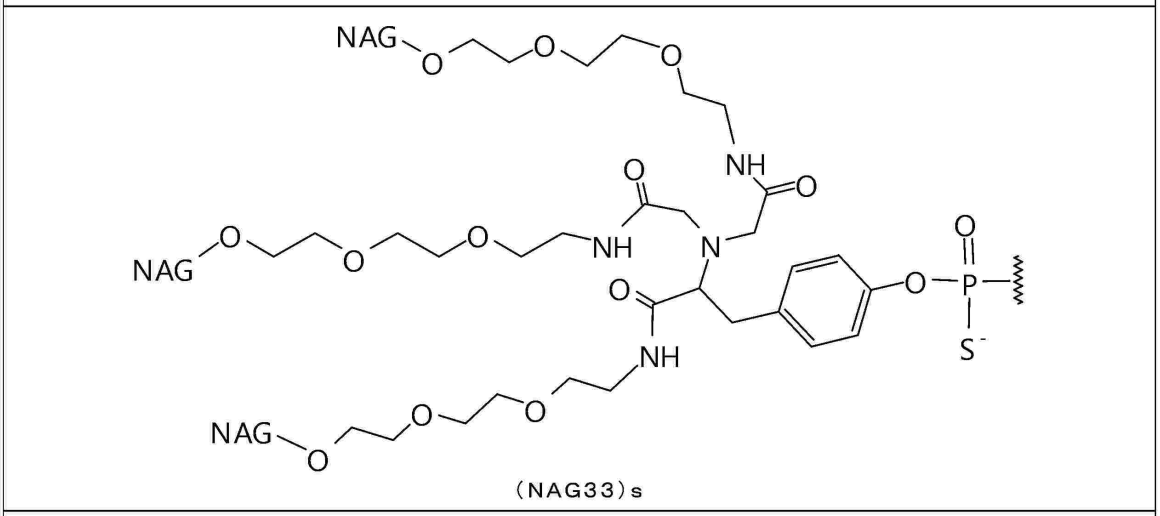
【０３４１】

【表６－１０】

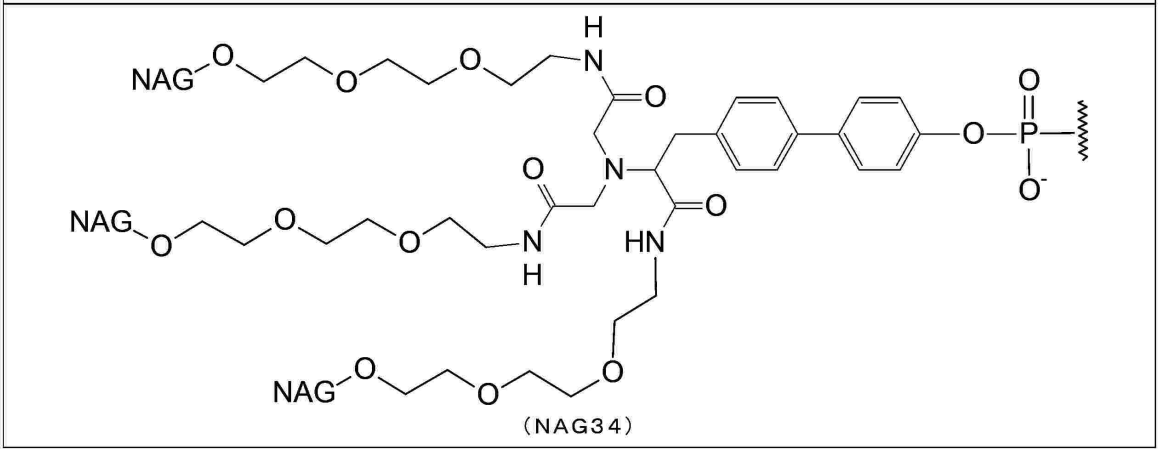
（表６の続き）



（NAG33）



（NAG33）s

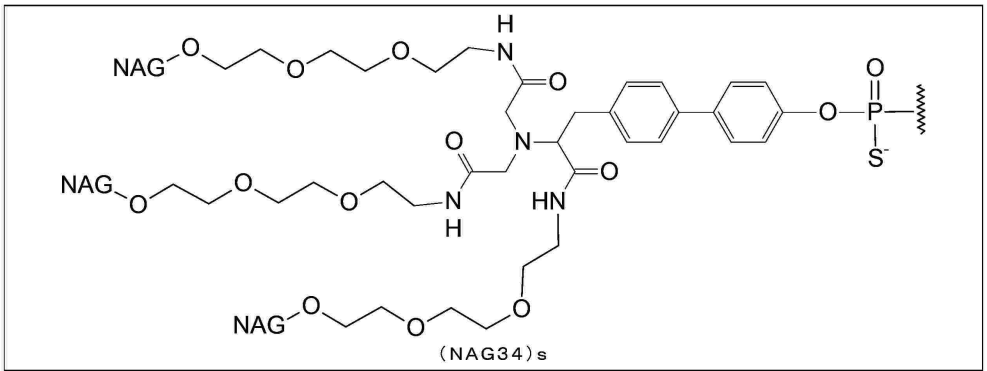


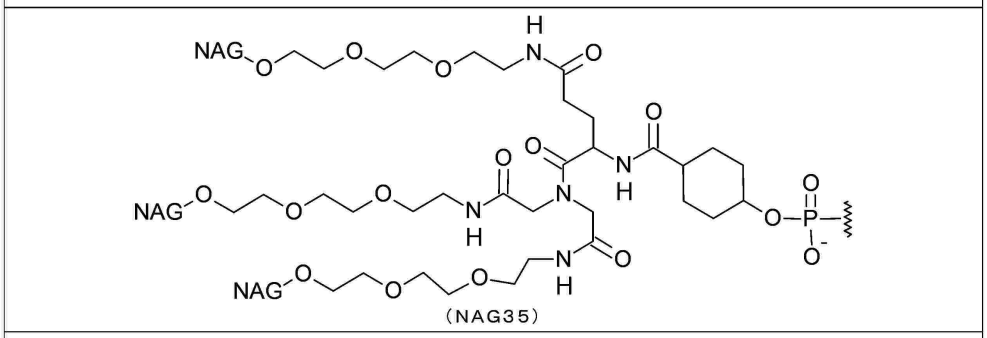
（NAG34）

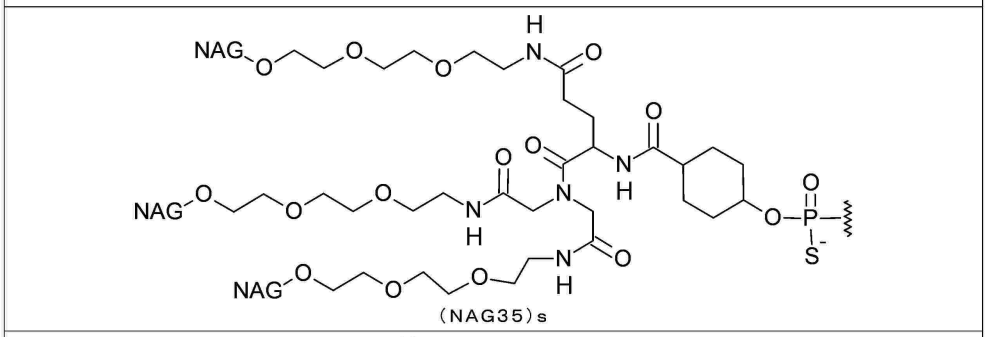
【０３４２】

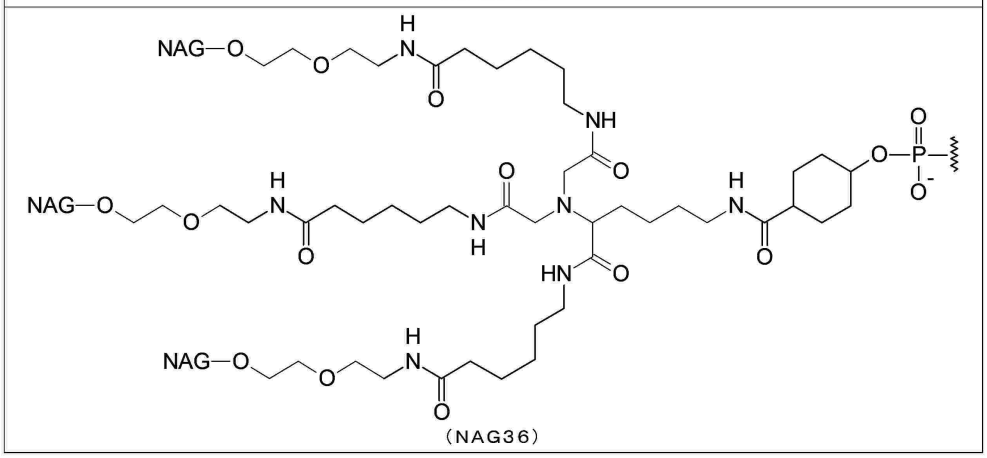
【表６－１１】

（表６の続き）





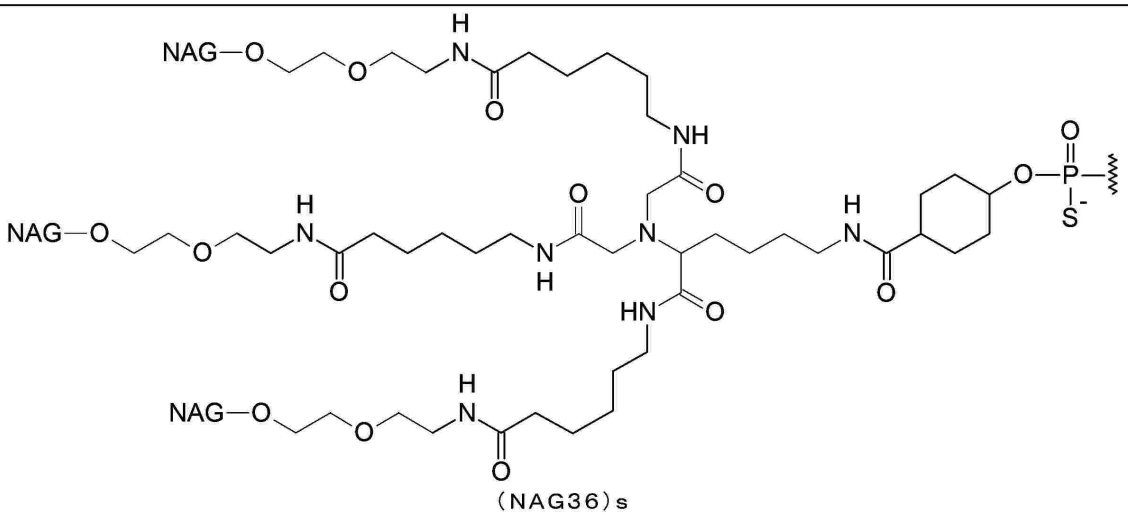




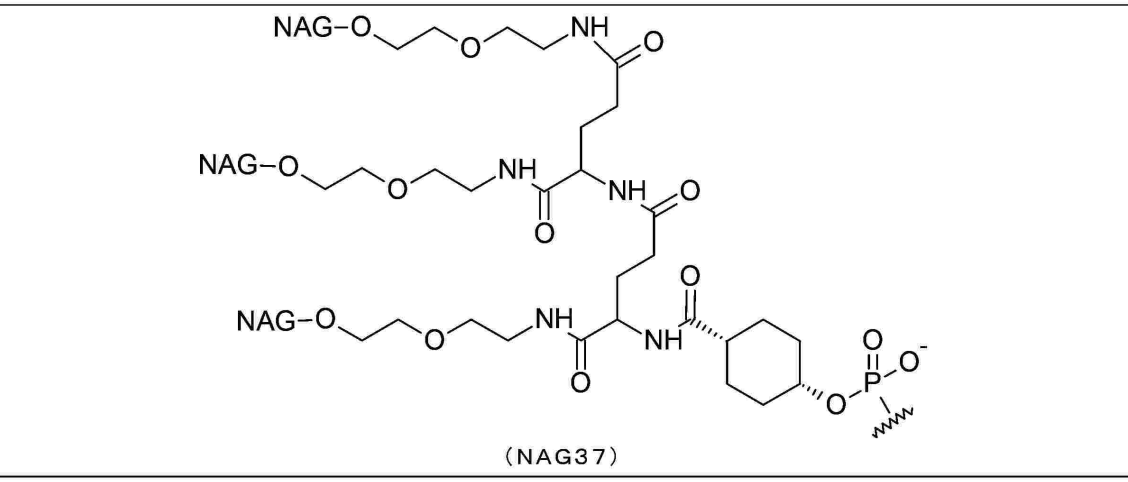
【０３４３】

【表６－１２】

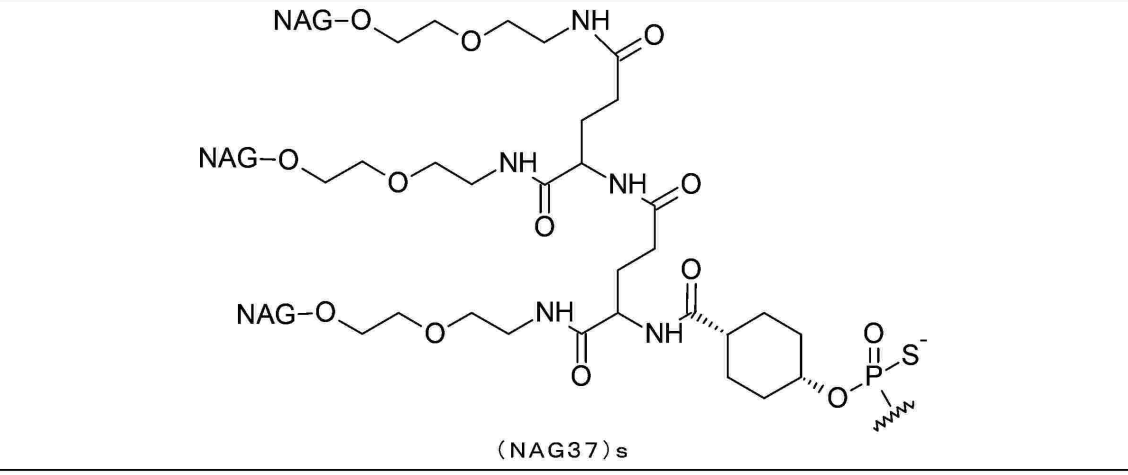
（表６の続き）



（NAG36）s



（NAG37）

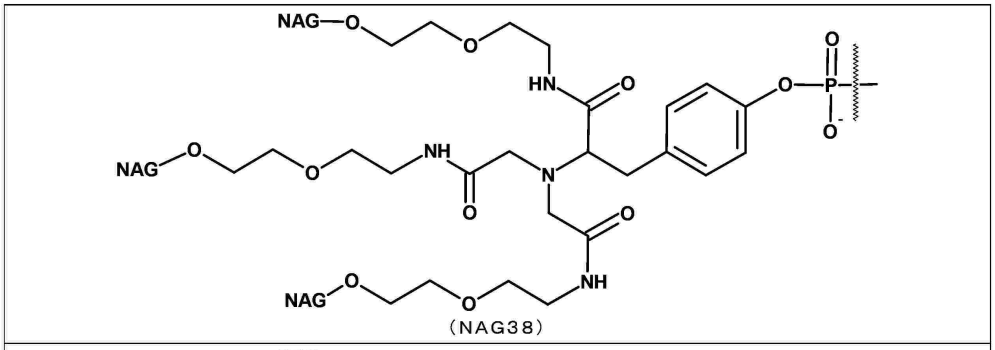


（NAG37）s

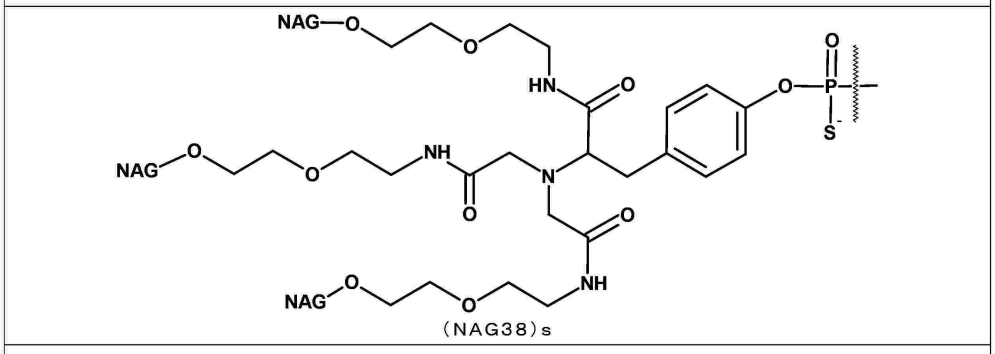
【０３４４】

【表６－１３】

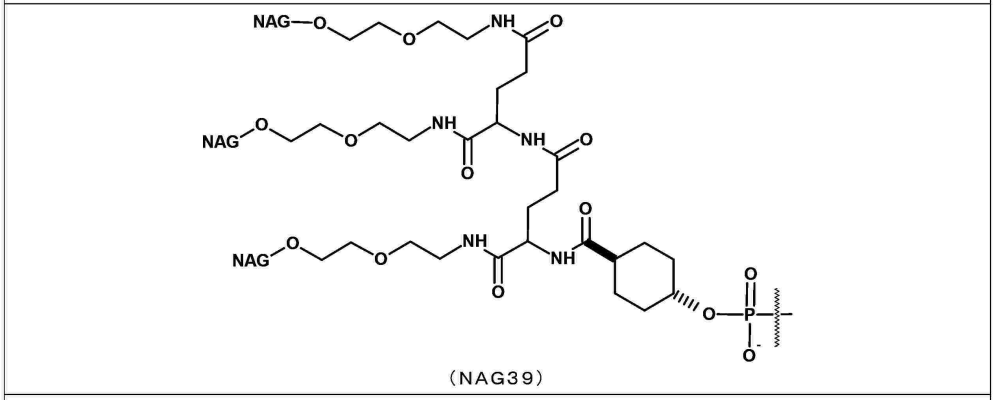
（表６の続き）



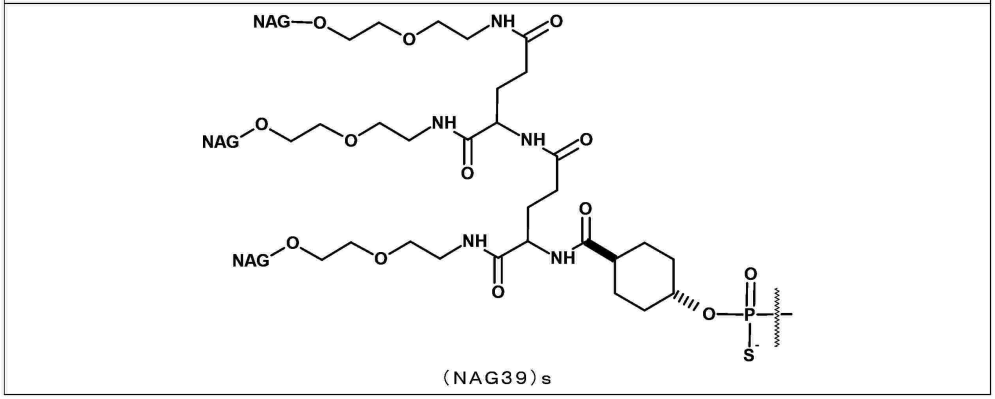
（NAG38）



（NAG38）ｓ



（NAG39）



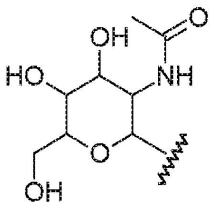
（NAG39）ｓ

【０３４５】

表６における上記構造の各々において、上記構造及び本明細書に提供される記述の観点で、当業者には理解されるように、ＮＡＧは、取り付けられるＮ－アセチル－ガラクトサミン又は他のＡＳＧＰｒリガンドを含む。例えば、いくつかの実施形態において、表６に提供される構造のＮＡＧは、次の構造で表される：

【０３４６】

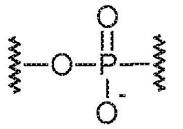
【化１０】



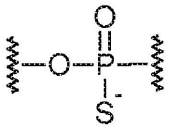
（Ｎ－アセチル－ガラクトサミン）

【０３４７】
各（ＮＡＧｘ）は、ホスフェート基を介して（例えば（ＮＡＧ２５）、（ＮＡＧ３０）、及び（ＮＡＧ３１）のように）、又はホスホロチオエート基を介して（例えば（ＮＡＧ２５）ｓ、（ＮＡＧ２９）ｓ、（ＮＡＧ３０）ｓ、（ＮＡＧ３１）ｓ、又は（ＮＡＧ３７）ｓのように）、又は別の連結基を介して、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬に取り付けることができる。

【０３４８】
【化１１】



ホスフェート基



ホスホロチオエート基

【０３４９】
当該技術分野で周知の他の連結基を用いてもよい。

【０３５０】
送達ビヒクル
別の態様において、本明細書に記載される方法は、送達ビヒクルを更に含む。いくつかの実施形態において、細胞又は組織にＲＮＡｉ薬を送達するために、送達ビヒクルを使用することができる。送達ビヒクルは、細胞又は組織へのＲＮＡｉ薬の送達を改善する化合物である。送達ビヒクルには、ポリマー（例えば、両親媒性ポリマー、膜活性ポリマー）、ペプチド、メリチンペプチド、メリチン様ペプチド（ＭＬＰ）、脂質、可逆性修飾ポリマー又はペプチド、又は可逆性修飾膜活性ポリアミンを挙げることができ、又はこれらからなるが、これらに限定されない。

【０３５１】
いくつかの実施形態において、ＲＮＡｉ薬は、脂質、ナノ粒子、ポリマー、リポソーム、ミセル、ＤＰＣ、又は当該技術分野で利用可能な他の送達システムと組み合わせることができる。ＲＮＡｉ薬は更に、標的化基、脂質（コレステロール及びコレステリル誘導体を含むがこれらに限定されない）、ナノ粒子、ポリマー、リポソーム、ミセル、ＤＰＣ（例えば国際公開第２０００／０５３７２２号、同第２００８／００２２３０９号、同第２０１１／１０４１６９号、及び同第２０１２／０８３１８５号、同第２０１３／０３２８２９号、同第２０１３／１５８１４１号を参照；これらはそれぞれ参照により本明細書に組み込まれる）、又は当該技術分野で利用可能な他の送達システムに化学的にコンジュゲートされ得る。

【０３５２】
医薬組成物及び製剤
別の態様において、本明細書に記載される方法は、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含み、１つ又は複数のＨＢＶ薬は、医薬組成物又は製剤として調製される。いくつかの実施形態において、医薬組成物には、少なくとも１つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬が含まれる。これらの医薬組成物は、標的細胞内、細胞群、組織、又は生体内の標的ｍＲＮＡの発現を

阻害するのに特に有用である。この医薬組成物は、標的ｍＲＮＡのレベルを低下又は標的遺伝子の発現を阻害することにより助けが得られるであろう疾患又は障害を有する対象を治療するために使用することができる。この医薬組成物は、標的ｍＲＮＡのレベルを低下又は標的遺伝子の発現を阻害することにより助けが得られるであろう疾患又は障害の発症リスクがある対象を治療するために使用することができる。一実施形態において、本方法は、本明細書に記載される、標的化リガンドに連結されたＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を、治療対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、１つ又は複数の製薬的に許容される賦形剤（ビヒクル、担体、希釈剤、及び／又は送達ポリマーを含む）が、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含む医薬組成物に添加されて、ヒトへのｉｎ　ｖｉｖｏ送達に適した医薬製剤が形成される。

【０３５３】

本明細書で開示されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含む医薬組成物及び方法は、本明細書に記載されたＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬の治療有効量を対象に投与することを含み、細胞、細胞群、細胞群、組織又は対象における標的ｍＲＮＡのレベルを減少させることができ、これにより対象の標的ｍＲＮＡの発現を阻害することができる。

【０３５４】

いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含む記載されている医薬組成物は、ＨＢＶ感染に関係する臨床症状を治療又は管理するために使用される。いくつかの実施形態において、治療的又は予防的に有効な量の１つ又は複数の医薬組成物が、このような治療、予防又は管理を必要とする対象に投与される。いくつかの実施形態において、開示されているいずれかのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬の投与を使用して、対象における疾患の症状の数、重篤度、及び／又は頻度を減少させることができる。

【０３５５】

ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含む、記載された医薬組成物は、ＨＢＶ　ｍＲＮＡの発現を減少又は阻害することにより助けが得られるであろう疾患又は障害を有する対象における少なくとも１つの症状を治療するために使用することができる。いくつかの実施形態において、対象には、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含む１つ又は複数の医薬組成物の治療有効量が投与され、これにより症状を治療する。他の実施形態において、対象に、予防的有効量の１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与することによって、少なくとも１つの症状を予防する。

【０３５６】

投与経路は、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を身体に接触させる経路である。一般に、哺乳類の治療のための薬物及び核酸の投与方法は、当該技術分野で周知であり、本明細書に記載される組成物の投与に適用することができる。本明細書に開示されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、特定の経路に適切に合わせた、調製の任意の好適な経路を介して投与することができる。これにより、本明細書に記載される医薬組成物は、例えば、静脈内、筋肉内、皮内、皮下、関節内、又は腹腔内などの注射により投与することができる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される医薬組成物は、皮下注射を介して投与される。

【０３５７】

本明細書に記載のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含む医薬組成物は、当該技術分野で周知のオリゴヌクレオチド送達技術を用いて、細胞、細胞群、腫瘍、組織、又は対象に送達することができる。一般に、核酸分子を送達するための当該技術分野で知られる任意の好適な方法（ｉｎ　ｖｉｔｒｏ又はｉｎ　ｖｉｖｏ）が、本明細書に記載の組成物と共に使用するために適合され得る。例えば、送達は、局所的投与（例えば直接注射、植え込み、局所投与）、全身投与、皮下投与、静脈内、腹腔内、又は非経口的経路によるものであってよく、これには、頭蓋内（例えば、心室内、実質内、及び髄腔内）、筋肉内、経皮的、気道（エアロゾル）、鼻、口腔、直腸、又は局所（頬側及び舌下を含む）投与が挙げられる。特定の実施形態において、この組成物は皮下又は静脈内の注入又は注射によって投与される。

【０３５８】

したがって、いくつかの実施形態において、本明細書に記載の医薬組成物は、１つ又は複数の製薬的に許容される賦形剤を含み得る。いくつかの実施形態において、本明細書に

記載の医薬組成物は、対象に投与するために製剤することができる。
【０３５９】
本明細書で使用されるとき、医薬組成物又は医薬品には、薬理学的有効量の少なくとも１つの記載される治療用化合物と、１つ又は複数の製薬的に許容される賦形剤とが含まれる。製薬的に許容される賦形剤（賦形剤）とは、薬物送達システムに意図的に含まれる原薬（ＡＰＩ、治療用製品、例えばＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬）以外の物質である。賦形剤は、意図された用量で治療効果を発揮しないか、発揮することが意図されていないものである。賦形剤は、ａ）製造中に薬物送達システムの処理を助けるよう、ｂ）ＡＰＩの安定性、生物学的利用能、又は患者の受容性を保護、支援、又は強化するよう、ｃ）製品識別を補助する、及び／又は、ｄ）保管時又は使用時の、全体的な安全性、有効性、ＡＰＩの送達の他の属性を強化するよう、作用し得る。製薬的に許容される賦形剤は、不活性物質であってよく、また不活性物質でなくてもよい。
【０３６０】
賦形剤としては、吸収促進剤、抗付着剤、抗泡剤、抗酸化剤、結合剤、緩衝剤、担体、コーティング剤、着色剤、送達促進剤、送達ポリマー、デキストラン、デキストロース、希釈剤、崩壊剤、乳化剤、増量剤、充填剤、香料剤、滑剤、保湿剤、潤滑剤、油類、ポリマー、防腐剤、生理食塩水、塩、溶媒、糖、懸濁剤、持続的放出マトリックス、甘味料、増粘剤、張性剤、ビヒクル、撥水剤、及び湿潤剤が挙げられるがこれらに限定されない。
【０３６１】
注射による使用に適した医薬組成物には、滅菌水溶液（水溶性の場合）又は分散液、及び滅菌注射溶液又は分散液の即時調製用の滅菌粉末が含まれる。静脈内投与用では、適当な担体として、生理食塩水、静菌水、Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ　ＥＬ（商標）（ＢＡＳＦ社、ニュージャージー州パーシッパニー）、又はリン酸緩衝生理食塩水が挙げられる。組成物は製造及び保存条件下で安定であるべきであり、細菌及び真菌類などの微生物の汚染作用に対抗して保存されるべきである。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコールなど）、及びそれらの適当な混合物を含んだ溶媒又は分散媒であってよい。例えばレシチンなどのコーティングの使用により、分散液の場合には必要な粒径の維持により、また、界面活性剤の使用により、適正な流動性を保つことができる。多くの場合、組成物中に、例えば糖類、マンニトール、ソルビトールなどの多価アルコール、及び塩化ナトリウムなどの等張剤を含むことが好ましい。組成物中に、例えばモノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンなどの吸収を遅らせる物質を含有させることによって、注射用組成物の長期的な吸収をもたらすことができる。
【０３６２】
滅菌注入用溶液は、必要量の活性化合物を、必要に応じて上記に列挙した成分の１つ又は組み合わせと共に適切な溶媒に添加した後、濾過による滅菌を行うことにより調製することができる。一般に分散液は、活性化合物を基本の分散媒及び上記に挙げた必要な他の成分を含有する滅菌賦形剤に組み込むことにより調製される。滅菌注射溶液の調製用の滅菌粉末の場合、調製の方法には、予め滅菌濾過されたその溶液から有効成分及び任意の更なる所望の成分の粉末を生じる真空乾燥及び凍結乾燥が挙げられる。
【０３６３】
関節内投与に適した製剤は、例えば水性微結晶懸濁液の形態などの、微結晶形態であり得る薬物の滅菌水性調製物の形態であり得る。リポソーム製剤又は生分解性ポリマー系も、関節内及び眼内投与の両方のための薬剤を投与するのに使用することができる。
【０３６４】
活性化合物は、インプラント及びマイクロカプセル化送達システムを含む制御放出製剤などの、化合物が身体から速やかに排出されるのを防ぐ担体と共に、調製することができる。エチレン酢酸ビニル、ポリ酸無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、及びポリ乳酸などの生分解性の生体適合性ポリマーを使用することができる。かかる製剤の調製方法は当業者には明らかであろう。リポソーム懸濁液も、製薬的に許容さ

れる担体として使用することができる。これらは、例えば、米国特許第４，５２２，８１１号に記載されるような当業者には周知の方法に従って調製することができる。

【０３６５】

ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、投与を容易とし、用量を均一とするために投与単位形態として製剤化することができる。投与単位形態とは、治療対象のための単位投与量として適した物理的に異なる単位を指し、各単位には、要求される医薬担体と関連して所望の治療効果を生じるように計算された活性化合物の所定量が含まれる。本開示の投与単位形態に対する仕様は、活性化合物の固有の特性と、達成されるべき治療効果と、個々における治療のためにそのような活性化合物を配合する当分野で固有の制限、によって決定され、直接依存する。

【０３６６】

医薬組成物は、医薬組成物において一般に見られる他の付加的成分を含むことができる。このような付加的成分には、かゆみ止め、皮膚収斂剤、局所麻酔薬、又は抗炎症剤（例えば、抗ヒスタミン薬、ジフェンヒドラミンなど）が挙げられるがこれらに限定されない。また、本明細書で定義されるＲＮＡｉ薬を発現する又は含む細胞、組織又は単離された器官を、「医薬組成物」として使用され得ることも想到される。本明細書で使用されるとき、「薬理学的有効量」、「治療有効量」又は単に「有効量」とは、薬理学的、治療的、又は予防的結果を生じるＲＮＡｉ薬の量である。

【０３６７】

一般に、活性化合物の有効量は、約０．１～約１００ｍｇ／体重ｋｇ／日、例えば、約１．０～約５０ｍｇ／体重ｋｇ／日の範囲にある。いくつかの実施形態において、活性化合物の有効量は、１回の投与当たり約０．２５～約５ｍｇ／体重ｋｇの範囲にある。いくつかの実施形態において、活性化合物の有効量は、１～１８週又は１～６か月当たり２５～４００ｍｇの範囲にある。いくつかの実施形態において、活性化合物の有効量は、４週当たり又は１か月当たり５０～１２５ｍｇの範囲にある。いくつかの実施形態において、活性化合物の有効量は、４週当たり又は１か月当たり４０～２００ｍｇの範囲にある。いくつかの実施形態において、活性化合物の有効量は、４週当たり又は１か月当たり４０ｍｇである。いくつかの実施形態において、活性化合物の有効量は、４週当たり又は１か月当たり１００ｍｇである。いくつかの実施形態において、活性化合物の有効量は、４週当たり又は１か月当たり２００ｍｇである。いくつかの実施形態において、活性成分の有効量は、１回の投与当たり約０．５～約３ｍｇ／体重ｋｇの範囲にある。いくつかの実施形態において、活性成分の有効量は、１回の投与当たり約２５～４００ｍｇの範囲にある。いくつかの実施形態において、活性成分の有効量は、１回の投与当たり約５０～１２５ｍｇの範囲にある。いくつかの実施形態において、活性成分の有効量は、１回の投与当たり約３５ｍｇ、５０ｍｇ、１００ｍｇ、２００ｍｇ、３００ｍｇ又は４００ｍｇである。いくつかの実施形態において、活性成分の有効量は、１回の投与当たり約４０ｍｇ、１００ｍｇ、又は２００ｍｇである。投与量は、患者の全体的な健康状態、送達される化合物の相対的な生物学的効力、薬物の製剤形態、製剤における賦形剤の存在及び種類、並びに投与経路などの不確定要素に依存する可能性が高い。また、投与される初期投与量は、望ましい血液レベル又は組織レベルを急速に達成するために上記の上限レベルを超えて増加させることができ、又は、初期投与量は最適量よりも少なくすることができることが、理解されよう。

【０３６８】

本明細書に記載される１つ又は複数の（例えば、少なくとも２つの）ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１つの単一組成物又は別々の個々の組成物に配合することができる。いくつかの実施形態において、別々の個々の組成物中のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、同じ又は異なる賦形剤及び担体と配合することができる。いくつかの実施形態において、別々の個々の組成物の薬剤中のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、同じ又は異なる投与経路を介して投与することができる。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は皮下投与される。

【０３６９】

疾患の治療のため、又は疾患の治療のための医薬品又は組成物の形成のために、ＨＢＶＲＮＡｉ薬を含む本明細書に記述される医薬組成物は、賦形剤又は第２の治療薬若しくは治療（第２の又は他のＲＮＡｉ薬、小分子薬、抗体、抗体フラグメント、及び／又はワクチンが挙げられるがこれらに限定されない）と組み合わせることができる。

【０３７０】

記述されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、製薬的に許容される賦形剤又はアジュバントに添加された場合、キット、容器、パック、又はディスペンサにパッケージ化することができる。本明細書に記載の医薬組成物は、予め充填されたシリンジ又はバイアルにパッケージ化されていてもよい。

【０３７１】

治療と発現阻害の方法

本明細書に記載されるのは、化合物の投与により助けが得られるであろう疾患又は障害を有する対象（例えば、ヒト又は哺乳類）を治療するための方法であり、この方法は、本明細書に記載される１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、対象（例えば、ヒト）は、ＨＢＶ　ｍＲＮＡの発現を低減又は阻害することにより助けが得られるであろう疾患又は障害を有する。対象には、任意の１つ又は複数のＲＮＡｉ薬の治療有効量が投与される。対象は、ヒト、患者、又はヒト患者であり得る。対象は、成人、青年、小児、乳児であり得る。更に本明細書に記載されるのは、これらを必要としている対象を治療するための方法であり、この方法は、本明細書に記載される医薬組成物を投与することを含み、この医薬組成物は、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含む。このような方法は、本明細書に記載される医薬組成物をヒト又は動物に投与することを含む。

【０３７２】

いくつかの実施形態において、ＨＢＶ感染に関連する症状及び疾患としては、慢性肝疾患／障害、炎症、線維化状態、増殖性疾患（肝細胞癌などの癌を含む）、Ｄ型肝炎ウイルス（ＨＤＶ）感染、及び急性ＨＢＶ感染が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、症状及び疾患は、慢性ＨＢＶ感染及び／又はＨＤＶ感染に関連する。いくつかの実施形態において、対象は、少なくとも６～１２か月にわたってＨＢＶ感染について試験されている。いくつかの実施形態において、対象は、ＨＢｅＡｇ陽性又はＨＢｅＡｇ陰性の慢性ＨＢＶ感染の診断を有する。いくつかの実施形態において、対象は、少なくとも６か月にわたって、ＨＢｅＡｇ陽性又はＨＢｅＡｇ陰性の慢性ＨＢＶ感染の診断を有する。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ感染に関連する症状又は疾患は、慢性肝疾患若しくは障害、肝臓炎症、肝臓線維化状態、増殖性肝細胞障害、肝細胞癌、Ｄ型肝炎ウイルス感染、急性ＨＢＶ感染、慢性Ｂ型肝炎又は慢性ＨＢＶ感染である。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ感染に関連する症状又は疾患は、慢性ＨＢＶ感染又は慢性Ｂ型肝炎である。

【０３７３】

いくつかの実施形態において、対象は、ＨＢＶに感染している。いくつかの実施形態において、記載されている方法は、ＨＢＶ感染を有する対象における少なくとも１つの症状を治療するのに使用される。対象には、任意の１つ又は複数の記述されるＲＮＡｉ薬の治療有効量が投与される。

【０３７４】

いくつかの実施形態において、対象は、ＨＢＶ感染及びＨＤＶ感染の両方を有する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される方法は、ＨＢＶとＨＤＶの両方に感染した対象を治療するのに使用される。いくつかの実施形態において、記載されている方法は、ＨＢＶ又はＨＤＶ感染を有する対象における少なくとも１つの症状を治療するのに使用される。対象には、任意の１つ又は複数の記述されるＲＮＡｉ薬の治療有効量が投与される。

【０３７５】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される方法は、対象がＨＢＶに感染して

いる臨床症状を治療又は管理するために使用される。対象には、本明細書に記載の１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬又はＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬含有組成物の治療的量又は有効量が投与される。いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含む組成物を、治療対象に投与することを含む。

【０３７６】

いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載の１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与することを含む。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約５～１０００ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約５～２５ｍｇ、約２５～５０ｍｇ、約５０～７５ｍｇ、約７５～１００ｍｇ、約１００～１２５ｍｇ、約１２５～１５０ｍｇ、約１５０～１７５ｍｇ、約１７５～２００ｍｇ、約２００～２２５ｍｇ、約２２５～２５０ｍｇ、約２５０～２７５ｍｇ、約２７５～３００ｍｇ、約３００～３２５ｍｇ、約３２５～３５０ｍｇ、約３５０～３７５ｍｇ、約３７５～４００ｍｇ、約４００～４２５ｍｇ、約４２５～４５０ｍｇ、約４５０～４７５ｍｇ、約４７５～５００ｍｇ、約５００～５５０ｍｇ、約５５０～６００ｍｇ、約６００～６５０ｍｇ、約６５０～７００ｍｇ、約７００～７５０ｍｇ、約７５０～８００ｍｇ、約８００～８５０ｍｇ、約８５０～９００ｍｇ、約９００～９５０ｍｇ、約９５０～１０００ｍｇ、約５～５０ｍｇ、約５０～１００ｍｇ、約１００～２００ｍｇ、約２００～３００ｍｇ、約３００～４００ｍｇ、約４００～５００ｍｇ、約５００～７５０ｍｇ、約７５０～１０００ｍｇ、２５～１００ｍｇ、５０～１５０ｍｇ、１００～２００ｍｇ、１５０～２５０ｍｇ、２００～３００ｍｇ、３００～４００ｍｇ、２５～２００ｍｇ、又は２００～４００ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２５ｍｇ、約５０ｍｇ、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１７５ｍｇ、約２００ｍｇ、約２５０ｍｇ、約３００ｍｇ、約３５０ｍｇ、約４００ｍｇ、約４５０ｍｇ、約５００ｍｇ、約６００ｍｇ、約７００ｍｇ、約８００ｍｇ、約９００ｍｇ、又は約１０００ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２５ｍｇ、約５０ｍｇ、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、又は約１２５ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約３５ｍｇ、約５０ｍｇ、約１００ｍｇ、約２００ｍｇ、約３００ｍｇ、又は約４００ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約４０ｍｇ、約１００ｍｇ、又は約２００ｍｇの量で投与される。

【０３７７】

いくつかの実施形態において、本方法は、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬の組み合わせを投与することを含み、各ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、異なるＨＢＶ転写物を標的とするよう設計される（例えば、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含む組成物で、第１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、ＨＢＶ遺伝子のＳ　ＯＲＦに位置するあるヌクレオチド配列に少なくとも部分的に相補的なアンチセンス鎖を含み、一方、第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、ＨＢＶ遺伝子のＸ　ＯＲＦに位置するあるヌクレオチド配列に少なくとも部分的に相補的なアンチセンス鎖を含む）。

【０３７８】

いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約５～１０００ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約５～２５ｍｇ、約２５～５０ｍｇ、約５０～７５ｍｇ、約７５～１００ｍｇ、約１００～１２５ｍｇ、約１２５～１５０ｍｇ、約１５０～１７５ｍｇ、約１７５～２００ｍｇ、約２００～２２５ｍｇ、約２２５～２５０ｍｇ、約２５０～２７５ｍｇ、約２７５～３００ｍｇ、約３００～３２５ｍｇ、約３２５～３５０ｍｇ、約３５０～３７５ｍｇ、約３７５～４００ｍｇ、約４００～４２５ｍｇ、約４２５～４５０ｍｇ、約４５０～４７５ｍｇ、約４７５～５００ｍｇ、約５００～５５０ｍｇ、約５５０～６００ｍｇ、約６００～６５０ｍｇ、約６５０～７００ｍｇ、約７０

０～７５０ｍｇ、約７５０～８００ｍｇ、約８００～８５０ｍｇ、約８５０～９００ｍｇ、約９００～９５０ｍｇ、約９５０～１０００ｍｇ、約５～５０ｍｇ、約５０～１００ｍｇ、約１００～２００ｍｇ、約２００～３００ｍｇ、約３００～４００ｍｇ、約４００～５００ｍｇ、約５００～７５０ｍｇ、約７５０～１０００ｍｇ、２５～１００ｍｇ、５０～１５０ｍｇ、１００～２００ｍｇ、１５０～２５０ｍｇ、２００～３００ｍｇ、３００～４００ｍｇ、２５～２００ｍｇ、又は２００～４００ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２５ｍｇ、約５０ｍｇ、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１７５ｍｇ、約２００ｍｇ、約２５０ｍｇ、約３００ｍｇ、約３５０ｍｇ、約４００ｍｇ、約４５０ｍｇ、約５００ｍｇ、約６００ｍｇ、約７００ｍｇ、約８００ｍｇ、約９００ｍｇ、又は約１０００ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２５ｍｇ、約５０ｍｇ、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、又は約１２５ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約３５ｍｇ、約５０ｍｇ、約１００ｍｇ、約２００ｍｇ、約３００ｍｇ、又は約４００ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約４０ｍｇ、約１００ｍｇ、又は約２００ｍｇの量で投与される。

【０３７９】

いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１～１０ｍｇ／ｋｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１～５ｍｇ／ｋｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１～１．５ｍｇ／ｋｇ、約１．５～２．０ｍｇ／ｋｇ、約２．０～２．５ｍｇ／ｋｇ、約２．５～３．０ｍｇ／ｋｇ、約３．０～３．５ｍｇ／ｋｇ、約３．５～４．０ｍｇ／ｋｇ、約４．０～４．５ｍｇ／ｋｇ、約４．５～５．０ｍｇ／ｋｇ、約５．０～５．５ｍｇ／ｋｇ、約５．５～６．０ｍｇ／ｋｇ、約６．０～６．５ｍｇ／ｋｇ、約６．５～７．０ｍｇ／ｋｇ、約７．０～７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５～８．０ｍｇ／ｋｇ、約８．０～８．５ｍｇ／ｋｇ、約８．５～９．０ｍｇ／ｋｇ、約９．０～９．５ｍｇ／ｋｇ、約９．５～１０ｍｇ／ｋｇ、約１～２．５ｍｇ／ｋｇ、約２．５～５．０ｍｇ／ｋｇ、約５．０～７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５～１０ｍｇ／ｋｇ、約１～５．０ｍｇ／ｋｇ、又は約５．０～１０ｍｇ／ｋｇの組み合わせ量で投与される。

【０３８０】

いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は同時に投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は順番に投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、単一組成物として投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、２つ以上の個々の組成物として投与される。

【０３８１】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるのは、対象におけるＨＢＶ関連疾患若しくは症状を治療若しくは予防するか、又は１つ若しくは複数のＨＢＶ遺伝子の発現を阻害する方法であり、この方法は、ＨＢＶ　ＲＮＡのＳ　ＯＲＦを標的とする（すなわち、Ｓ転写物（Ｓ、プレＳ１、及びプレＳ２）、プレゲノムＲＮＡ（コア及びポリメラーゼ）、及びＨＢＶゲノムのプレコア転写物（ＨＢｅＡｇ）を標的とするアンチセンス鎖を有する）１つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬と、ＨＢＶ　ＲＮＡのＸ　ＯＲＦを標的とする（すなわち、ＨＢＶゲノムのＸ転写物、Ｓ転写物（Ｓ、プレＳ１、及びプレＳ２）、プレゲノムＲＮＡ（コア及びポリメラーゼ）、及びＨＢＶゲノムのプレコア転写物（ＨＢｅＡｇ）を標的とするアンチセンス鎖を有する）１つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬との組み合わせを含む組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される組成物は、ＨＢＶ遺伝子のＳ　ＯＲＦを標的とする配列を含む少なくとも１つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬と、ＨＢＶ遺伝子のＸ　ＯＲＦを標的とする配列を含む第２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬とを含む。

【０３８２】
いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、約１：１、２：１、３：１、４：１又は５：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、約２：１の比で投与される。
【０３８３】
いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約５～１０００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約５～１２５ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２５～１５０ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約５０～２００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１００～２５０ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２００～３００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約３００～４００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約４００～５００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約５００～７５０ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約７５０～１０００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２５～１２５ｍｇの組み合わせ量で、約２：１、約３：１、約１：１、約４：１、約５：１又は約１：２の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約５～１０００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２５～７５ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約５０～１２５ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約７５～１５０ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１００～２００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２００～３００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約３００～４００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約４００～５００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約５００～７５０ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約７５０～１０００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約３５ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分

投与当たり約４０ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約３００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約４００ｍｇの組み合わせ量で、約２：１の比で投与される。別の態様において、本明細書に記載される方法は、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬（例えば、２つ以上）を１～１８週の間隔又は１～６か月の間隔で投与することを含む。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、約１～１８週の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、約１週の間隔、約２週の間隔、約３週の間隔、約４週の間隔、約５週の間隔、約６週の間隔、約７週の間隔、約８週の間隔、約９週の間隔、約１０週の間隔、約１１週の間隔、約１２週の間隔、約１３週の間隔、約１４週の間隔、約１５週の間隔、約１６週の間隔、約１７週の間隔、又は約１８週の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、約１～６か月の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、約１か月の間隔、約２か月の間隔、約３か月の間隔、約４か月の間隔、約５か月の間隔、又は約６か月の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、約４週の間隔又は１か月の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、約７日、１４日、２１日又は２８日の間隔で投与される。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、約２８日の間隔（すなわち、Ｑ４Ｗ）で投与される。

【０３８４】

別の態様において、本明細書に記載される方法は、１つ又は複数のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬（例えば、２つ以上）を約１～１２か月又は１～１８週の期間にわたって投与することを含む。いくつかの実施形態において、ＲＮＡｉ薬は、約１～１２か月の期間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、少なくとも約１か月、少なくとも約２か月、少なくとも約３か月、少なくとも約４か月、少なくとも約５か月、少なくとも約６か月、少なくとも約７か月、少なくとも約８か月、少なくとも約９か月、少なくとも約１０か月、少なくとも約１１か月又は少なくとも約１２か月の期間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、約１～１８週の期間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、少なくとも約１週、少なくとも約２週、少なくとも約３週、少なくとも約４週、少なくとも約５週、少なくとも約６週、少なくとも約７週、少なくとも約８週、少なくとも約９週、少なくとも約１０週、少なくとも約１１週、少なくとも約１２週、少なくとも約１３週、少なくとも約１４週、少なくとも約１５週、少なくとも約１６週、少なくとも約１７週、又は少なくとも約１８週の期間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、約１２週又は３か月の期間にわたって投与される。

【０３８５】

いくつかの実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約３～６５０ｍｇの量で投与され、第２のＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２～３２５ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約３５～２６５ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約５０～７５ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、第２のＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２０～１２５ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、第２のＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約２５～５０ｍｇの量で投与される。

【０３８６】

いくつかの実施形態において、２つのＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり２５～４００ｍｇの組み合わせ用量で投与される。一実施形態において、２つのＲＮＡｉ薬は、２５～４

００ｍｇの組み合わせ用量で投与され、第１のＲＮＡｉ薬は、第２のＲＮＡｉ薬と共に１：１の比で投与される。一実施形態において、第１及び第２のＲＮＡｉ薬のそれぞれの用量は、約２５ｍｇの組み合わせ用量に対して約１２ｍｇの量である。一実施形態において、第１及び第２のＲＮＡｉ薬のそれぞれの用量は、約３５ｍｇの組み合わせ用量に対して約１７ｍｇの量である。一実施形態において、第１及び第２のＲＮＡｉ薬のそれぞれの用量は、約５０ｍｇの組み合わせ用量に対して約２５ｍｇの量である。一実施形態において、第１及び第２のＲＮＡｉ薬のそれぞれの用量は、約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約５０ｍｇの量である。一実施形態において、第１及び第２のＲＮＡｉ薬のそれぞれの用量は、約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１００ｍｇの量である。一実施形態において、第１及び第２のＲＮＡｉ薬のそれぞれの用量は、約３００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１５０ｍｇの量である。一実施形態において、第１及び第２のＲＮＡｉ薬のそれぞれの用量は、約４００ｍｇの組み合わせ用量に対して約２００ｍｇの量である。

【０３８７】

一実施形態において、２つのＲＮＡｉ薬は、１回の投与当たり２５～４００ｍｇの組み合わせ用量で投与され、第１のＲＮＡｉ薬は、第２のＲＮＡｉ薬と共に２：１の比で投与される。一実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬の用量は、約１６ｍｇの量であり、第２のＲＮＡｉ薬の用量は、約２５ｍｇの組み合わせ用量に対して約８ｍｇの量である。一実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬の用量は、約２４ｍｇの量であり、第２のＲＮＡｉ薬の用量は、約３５ｍｇの組み合わせ用量に対して約１２ｍｇの量である。一実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬の用量は、約３３ｍｇの量であり、第２のＲＮＡｉ薬の用量は、約５０ｍｇの組み合わせ用量に対して約１７ｍｇの量である。一実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬の用量は、約６５ｍｇの量であり、第２のＲＮＡｉ薬の用量は、約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約３５ｍｇの量である。一実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬の用量は、約１３３ｍｇの量であり、第２のＲＮＡｉ薬の用量は、約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約６７ｍｇの量である。一実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬の用量は、約２００ｍｇの量であり、第２のＲＮＡｉ薬の用量は、約３００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１００ｍｇの量である。一実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬の用量は、約２７０ｍｇの量であり、第２のＲＮＡｉ薬の用量は、約４００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１３５ｍｇの量である。

【０３８８】

一実施形態において、２つのＲＮＡｉ薬は、１回の投与当たり２５～４００ｍｇの組み合わせ用量で投与され、第１のＲＮＡｉ薬は、第２のＲＮＡｉ薬と共に３：１の比で投与される。一実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬の用量は、約１８ｍｇの量であり、第２のＲＮＡｉ薬の用量は、約２５ｍｇの組み合わせ用量に対して約６ｍｇの量である。一実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬の用量は、約２７ｍｇの量であり、第２のＲＮＡｉ薬の用量は、約３５ｍｇの組み合わせ用量に対して約９ｍｇの量である。一実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬の用量は、約３６ｍｇの量であり、第２のＲＮＡｉ薬の用量は、約５０ｍｇの組み合わせ用量に対して約１２ｍｇの量である。一実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬の用量は、約７５ｍｇの量であり、第２のＲＮＡｉ薬の用量は、約１００ｍｇの組み合わせ用量に対して約２５ｍｇの量である。一実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬の用量は、約１５０ｍｇの量であり、第２のＲＮＡｉ薬の用量は、約２００ｍｇの組み合わせ用量に対して約５０ｍｇの量である。一実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬の用量は、約２２５ｍｇの量であり、第２のＲＮＡｉ薬の用量は、約３００ｍｇの組み合わせ用量に対して約７５ｍｇの量である。一実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬の用量は、約３００ｍｇの量であり、第２のＲＮＡｉ薬の用量は、約４００ｍｇの組み合わせ用量に対して約１００ｍｇの量である。

【０３８９】

いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１～１０ｍｇ／ｋｇの組み合わせ量で投与される。いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１～５ｍｇ／ｋｇの組み合わせ量で投与される。

いくつかの実施形態において、２つのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１～１．５ｍｇ／ｋｇ、約１．５～２．０ｍｇ／ｋｇ、約２．０～２．５ｍｇ／ｋｇ、約２．５～３．０ｍｇ／ｋｇ、約３．０～３．５ｍｇ／ｋｇ、約３．５～４．０ｍｇ／ｋｇ、約４．０～４．５ｍｇ／ｋｇ、約４．５～５．０ｍｇ／ｋｇ、約５．０～５．５ｍｇ／ｋｇ、約５．５～６．０ｍｇ／ｋｇ、約６．０～６．５ｍｇ／ｋｇ、約６．５～７．０ｍｇ／ｋｇ、約７．０～７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５～８．０ｍｇ／ｋｇ、約８．０～８．５ｍｇ／ｋｇ、約８．５～９．０ｍｇ／ｋｇ、約９．０～９．５ｍｇ／ｋｇ、約９．５～１０ｍｇ／ｋｇ、約１～２．５ｍｇ／ｋｇ、約２．５～５．０ｍｇ／ｋｇ、約５．０～７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５～１０ｍｇ／ｋｇ、約１～５．０ｍｇ／ｋｇ、又は約５．０～１０ｍｇ／ｋｇの組み合わせ量で投与される。

【０３９０】

いくつかの実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約０．６～７ｍｇ／ｋｇの量で投与され、第２のＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約０．３～５ｍｇ／ｋｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、第２のＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約０．５～２．５ｍｇ／ｋｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、第２のＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約０．３～１．５ｍｇ／ｋｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約０．６～５ｍｇ／ｋｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、第１のＲＮＡｉ薬は、１回分投与当たり約１～２．５ｍｇ／ｋｇの量で投与される。

【０３９１】

いくつかの実施形態において、記述されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬が投与される対象におけるＨＢＶ遺伝子の遺伝子発現レベル及び／又はｍＲＮＡレベルは、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与される前の対象、又はＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与されていない対象に比べて、少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は９９％超、低減される。対象における遺伝子発現レベル及び／又はｍＲＮＡレベルは、対象の細胞、細胞群、及び／又は組織において低減され得る。いくつかの実施形態において、記述されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬が投与される対象におけるＨＢＶ遺伝子の発現タンパク質レベルは、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与される前の対象、又はＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与されていない対象に比べて、少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は９９％超、低減される。対象内のタンパク質レベルは、対象の細胞、細胞群、組織、血液、及び／又はその他の体液において低減され得る。例えば、いくつかの実施形態において、記述されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬が投与される対象におけるＢ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）の量又はレベルは、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与される前の対象、又はＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与されていない対象に比べて、少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は９９％超、低減される。いくつかの実施形態において、記述されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬が投与される対象におけるＢ型肝炎ｅ抗原（ＨＢｅＡｇ）の量又はレベルは、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与される前の対象、又はＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与されていない対象に比べて、少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は９９％超、低減される。いくつかの実施形態において、記述されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬が投与される対象における血清ＨＢＶ　ＤＮＡの量又はレベルは、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与される前の対象、又はＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を投与されていない対象に比べて、少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は９９％

超、低減される。血清ＨＢＶ　ＤＮＡの存在、ＨＢＶ遺伝子発現、ＨＢＶ　ｍＲＮＡ、又はＨＢＶタンパク質の量若しくはレベルの低減は、当該技術分野で周知の方法により評価され得る。ＨＢＶ　ｍＲＮＡの量若しくはレベル、発現タンパク質の量若しくはレベル、及び／又は血清ＨＢＶ　ＤＮＡの量若しくはレベルにおける低減若しくは減少は、本明細書において総称的に、ＨＢＶの低減若しくは減少、又は、ＨＢＶ発現の阻害若しくは低減と呼ばれる。

【０３９２】

細胞及び組織と非ヒト生物

本明細書に記載のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬の少なくとも１つを含む細胞、組織、及び非ヒト生物が想到される。この細胞、組織、又は非ヒト生物は、細胞、組織、又は非ヒト生物に対してＲＮＡｉ薬を送達することにより生成される。

【０３９３】

ここで、上述の実施形態及び項目が、以下の非限定的な実施例で例示される。

【実施例】

【０３９４】

実施例１．ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬の合成。

以下の手順に従って、表５に示すＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬デュプレックスを合成した。

【０３９５】

Ａ．合成。オリゴヌクレオチド合成に使用される固相上のホスホロアミダイト技術に基づいて、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のセンス鎖及びアンチセンス鎖を合成した。規模に応じて、ＭｅｒＭａｄｅ９６Ｅ（登録商標）（Ｂｉｏａｕｔｏｍａｔｉｏｎ）、ａ　ＭｅｒＭａｄｅ１２（登録商標）（Ｂｉｏａｕｔｏｍａｔｉｏｎ）、又はＯＰ　Ｐｉｌｏｔ　１００（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）が使用された。制御された多孔質ガラス（ＣＰＧ、５００Å又は６００Å、Ｐｒｉｍｅ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、Ａｓｔｏｎ、ＰＡ、ＵＳＡから入手）でできた固体支持体上で、合成を実施した。全てのＲＮＡ及び２’修飾ホスホロアミダイトは、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ（Ｍｉｌｗａｕｋｅｅ、ＷＩ、ＵＳＡ）から購入した。具体的には、以下の２’－Ｏ－メチルホスホロアミダイトが使用された：（５’－Ｏ－ジメトキシトリチル－N^6－（ベンゾイル）－２’－Ｏ－メチル－アデノシン－３’－Ｏ－（２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルアミノ）ホスホロアミダイト、５’－Ｏ－ジメトキシ－トリチル－N^4－（アセチル）－２’－Ｏ－メチル－シチジン－３’－Ｏ－（２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピル－アミノ）ホスホロアミダイト、（５’－Ｏ－ジメトキシトリチル－N^2－（イソブチリル）－２’－Ｏ－メチル－グアノシン－３’－Ｏ－（２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルアミノ）ホスホロアミダイト、及び５’－Ｏ－ジメトキシトリチル－２’－Ｏ－メチル－ウリジン－３’－Ｏ－（２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルアミノ）ホスホロアミダイト。２’－デオキシ－２’－フルオロ－ホスホロアミダイトは、２’－Ｏ－メチルアミダイトと同じ保護基を有していた。塩基脱落（３’－Ｏ－ジメトキシトリチル－２’－デオキシリボース－５’－Ｏ－（２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルアミノ）ホスホロアミダイトは、ＣｈｅｍＧｅｎｅｓ（Ｗｉｌｍｉｎｇｔｏｎ、ＭＡ、ＵＳＡ）から購入した。ホスホロアミダイトを含む標的化リガンドを、無水ジクロロメタン又は無水アセトニトリル（５０ｍＭ）に溶かし、一方、他の全てのアミダイトは無水アセトニトリル（５０ｍＭ）に溶かし、分子ふるい（３Å）を加えた。５－ベンジルチオ－１Ｈ－テトラゾール（ＢＴＴ、アセトニトリル中２５０ｍＭ）又は５－エチルチオ－１Ｈ－テトラゾール（ＥＴＴ、アセトニトリル中２５０ｍＭ）を、活性化剤溶液として使用した。結合時間は１２分間（ＲＮＡ）、１５分間（標的化リガンド）、９０秒間（２’ＯＭｅ）、及び６０秒間（２’Ｆ）であった。ホスホロチオエート連結を導入するために、３－フェニル１，２，４－ジチアゾリン－５－オン（ＰＯＳ、ＰｏｌｙＯｒｇ，Ｉｎｃ．，Ｌｅｏｍｉｎｓｔｅｒ，ＭＡ，ＵＳＡから入手）の無水アセトニトリル中１００ｍＭ溶液を用いた。

【０３９６】

Ｂ．支持体結合オリゴマーの切断及び脱保護。固相合成を完了させた後、乾燥させた固

体支持体を、水中４０重量％メチルアミンと、２８％水酸化アンモニウム溶液（Ａｌｄｒｉｃｈ）との体積１：１の溶液で、１．５時間３０℃で処理した。この溶液を蒸発させ、固体残留物を水中で再構成した（下記参照）。

【０３９７】

Ｃ．精製。ＴＳＫｇｅｌ ＳｕｐｅｒＱ－５ＰＷ １３μｍカラム及びＳｈｉｍａｄｚｕ ＬＣ－８システムを用いて、アニオン交換ＨＰＬＣにより粗オリゴマーを精製した。緩衝液Ａは、２０ｍＭ Ｔｒｉｓ、５ｍＭ ＥＤＴＡ、ｐＨ９．０であり、２０％アセトニトリルを含有していた。緩衝液Ｂは、緩衝液Ａと同じものに、１．５Ｍ塩化ナトリウムを加えたものであった。２６０ｎｍでＵＶトレースが記録された。適切な分画をプールしてから、Ｓｅｐｈａｄｅｘ Ｇ－２５ ｆｉｎｅを詰めたＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ ＸＫ ２６／４０カラムを用いて、サイズ排除ＨＰＬＣに通し、濾過ＤＩ水又は１００ｍＭ重炭酸アンモニウム（ｐＨ ６．７）及び２０％アセトニトリルをランニング緩衝液として用いた。

【０３９８】

Ｄ．アニーリング。相補的鎖を、１×リン酸塩緩衝生理食塩水（Ｃｏｒｎｉｎｇ、Ｃｅｌｌｇｒｏ）中の等モル量のＲＮＡ溶液（センス及びアンチセンス）を合わせて混合し、ＲＮＡｉ薬を形成した。一部のＲＮＡｉ薬を凍結乾燥し、－１５～－２５℃で保管した。１×リン酸塩緩衝生理食塩水中でＵＶ－Ｖｉｓスペクトロメーターを用いて溶液吸光度を測定することによりデュプレックス濃度を求めた。次に、２６０ｎｍでの溶液吸光度に換算係数及び希釈係数を掛けて、デュプレックス濃度を求めた。特に明記しない限り、換算係数は全て０．０３７ｍｇ／（ｍＬ・ｃｍ）であった。いくつかの実験において、実験的に求められた吸光係数から換算係数を計算した。

【０３９９】

実施例２．ｐＨＢＶモデルマウス。

６～８週齢の雌のＮＯＤ．ＣＢ１７－Ｐｒｋｄｓｃｉｄ／ＮｃｒＣｒｌ（ＮＯＤ－ＳＣＩＤ）マウスを一時的にｉｎ ｖｉｖｏでＭＣ－ＨＢＶ１．３によりトランスフェクトした。これは、流体力学的尾静脈注射（Ｙａｎｇ ＰＬ ｅｔ ａｌ．「Ｈｙｄｒｏｄｙｎａｍｉｃ ｉｎｊｅｃｔｉｏｎ ｏｆ ｖｉｒａｌ ＤＮＡ：ａ ｍｏｕｓｅ ｍｏｄｅｌ ｏｆ ａｃｕｔｅ ｈｅｐａｔｉｔｉｓ Ｂ ｖｉｒｕｓ ｉｎｆｅｃｔｉｏｎ，」ＰＮＡＳ ＵＳＡ ２００２ Ｖｏｌ．９９：ｐ．１３８２５－１３８３０）により、ＨＢＶ ＲＮＡｉ薬又は対照の投与の３０～４５日前に投与された。ＭＣ－ＨＢＶ１．３は、プラスミド誘導ミニサークルであり、これは、プラスミドｐＨＢＶ１．３及びＨＢＶ１．３．３２トランスジェニックマウス（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号Ｖ０１４６０）におけるものと同じ末端重複ヒトＢ型肝炎ウイルス配列ＨＢＶ１．３を含む（Ｇｕｉｄｏｔｔｉ ＬＧ ｅｔ ａｌ．，「Ｈｉｇｈ－ｌｅｖｅｌ ｈｅｐａｔｉｔｉｓ Ｂ ｖｉｒｕｓ ｒｅｐｌｉｃａｔｉｏｎ ｉｎ ｔｒａｎｓｇｅｎｉｃ ｍｉｃｅ，」Ｊ Ｖｉｒｏｌ １９９５ Ｖｏｌ．６９，ｐ６１５８－６１６９）。５又は１０μｇのＭＣ－ＨＢＶ１．３のリンゲル溶液を、動物の体重の１０％の合計体積、マウスの尾静脈に注射して、慢性ＨＢＶ感染のｐＨＢＶモデルを形成した。前述のように、２７ゲージ針で５～７秒間かけて溶液を注射した（Ｚｈａｎｇ Ｇ ｅｔ ａｌ．，「Ｈｉｇｈ ｌｅｖｅｌｓ ｏｆ ｆｏｒｅｉｇｎ ｇｅｎｅ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｉｎ ｈｅｐａｔｏｃｙｔｅｓ ａｆｔｅｒ ｔａｉｌ ｖｅｉｎ ｉｎｊｅｃｔｉｏｎ ｏｆ ｎａｋｅｄ ｐｌａｓｍｉｄ ＤＮＡ．」Ｈｕｍａｎ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒａｐｙ １９９９ Ｖｏｌ．１０，ｐ１７３５－１７３７．）。投与前（投与前１日目、－１日目、又は－２日目のいずれか）に、Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）の血清中ＨＢｓＡｇ発現レベルをＥＬＩＳＡにより測定し、マウスを平均ＨＢｓＡｇ発現レベルに従ってグループ分けした。

【０４００】

分析：ＨＢＶ ＲＮＡｉ薬投与前後の様々な時点で、血清ＨＢｓＡｇ、血清ＨＢｅＡｇ、血清ＨＢＶ ＤＮＡ、又は肝臓ＨＢＶ ＲＮＡを測定することができる。ＨＢＶ発現レベルは、投与前発現レベルと、リン酸緩衝生理食塩水（「ＰＢＳ」）を注射された対照マウ

スとに対して正規化された。

【０４０１】

ｉ）血清採取：マウスを２～３％イソフルランで麻酔し、顎下領域から血清分離管（Ｓａｒｓｔｅｄｔ ＡＧ ＆ Ｃｏ．、Ｎｕｍｂｒｅｃｈｔ、Ｇｅｒｍａｎｙ）に血液試料を採取した。血液は環境温度で２０分かけて凝固させた。この管を８，０００×ｇで３分間遠心分離し、血清を分離して、４℃で保管した。

【０４０２】

ｉｉ）血清Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）レベル：血清を採取し、脱脂粉乳５％を含むＰＢＳで１０～８０００倍に希釈した。１０μｇ ＨＢｓＡｇ発現プラスミドｐＲｃ／ＣＭＶ－ＨＢｓ（Ａｌｄｅｖｒｏｎ，Ｆａｒｇｏ，ＮＤ）でトランスフェクトしたＩＣＲマウス（Ｈａｒｌａｎ Ｓｐｒａｇｕｅ Ｄａｗｌｅｙ）の血清から、脱脂乳溶液で希釈した二次ＨＢｓＡｇ標準を調製した。ＨＢｓＡｇレベルを、ＧＳ ＨＢｓＡｇ ＥＩＡ ３．０キット（Ｂｉｏ－Ｒａｄ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｉｎｃ．，Ｒｅｄｍｏｎｄ，ＷＡ）を用いて、メーカーによる記述に従って測定した。遺伝子組換えＨＢｓＡｇタンパク質（ａｙｗサブタイプ、これもＰＢＳ中脱脂乳で希釈）を、一次標準として使用した（Ａｌｄｅｖｒｏｎ）。

【０４０３】

ＭＣ－ＨＢＶ１．３における処置に関連しない低下を説明するために、各動物のＨＢｓＡｇ発現は、ＰＢＳが注射されたマウス対照群に対して正規化された。最初に、ある時点における各動物のＨＢｓＡｇレベルを、その動物の処置前発現レベルで割って、「処置前に対して正規化された」発現の比率を求めた。次いで、個々の動物の「処置前に対して正規化された」比を、正常なＰＢＳ対照群における全マウスの平均の「処置前に対して正規化された」比で割ることにより、特定の時点での発現を対照群に対して正規化した。

【０４０４】

ｉｉｉ）血清Ｂ型肝炎ｅ抗原（ＨＢｅＡｇ）レベル：５％脱脂粉乳で４～２０倍に希釈した血清を使用し、メーカー（ＤｉａＳｏｒｉｎ）の記述されているようにＨＢｅＡｇ酵素結合免疫アッセイ（ＥＬＩＳＡ）でＨＢｅＡｇ分析を実施した。抗原の量を、アッセイの直線範囲で測定し、ＨＢｅＡｇタンパク質標準（Ｆｉｔｚｇｅｒａｌｄ Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ，ｃａｔａｌｏｇ ＃ ３０－ＡＨ１８，Ａｃｔｏｎ，ＭＡ）に対して定量した。

【０４０５】

ＭＣ－ＨＢＶ１．３における処置に関連しない低下を説明するために、各動物のＨＢｅＡｇ発現は、ＰＢＳが注射されたマウス対照群に対して正規化された。血清中のＨＢｅＡｇを評価するために、ＨＢｅＡｇを、プールされた群又はサブ群の血清試料から分析する。最初に、各プールされた群又はサブ群のＨＢｅＡｇレベルを、同じ群又はサブ群の処置前発現レベルで割って、「処置前に対して正規化された」発現比を求めた。特定の時点での発現が、対照群に対して正規化された。これは、群又はサブ群の「処置前に対して正規化された」比を、正常なＰＢＳ対照群の全試料の平均の「処置前に対して正規化された」比で割ることにより得られた。

【０４０６】

ｉｖ）血清ＨＢＶ ＤＮＡレベル：群又はサブ群のマウスから得た等体積の血清を最終体積１００μＬまでプールした。ＱＩＡａｍｐ ＭｉｎＥｌｕｔｅ Ｖｉｒｕｓ Ｓｐｉｎ Ｋｉｔ（Ｑｉａｇｅｎ，Ｖａｌｅｎｃｉａ，ＣＡ）を用い、メーカーの説明に従って、ＤＮＡを血清試料から分離した。各試料に０．９％滅菌生理食塩水を添加して、最終体積２００μＬとした。血清試料を、緩衝液及びプロテアーゼの入った管に加えた。少量のＤＮＡの単離を補助するため、担体ＲＮＡを添加した。１ｎｇのｐＨＣＲ／ＵｂＣ－ＳＥＡＰプラスミドＤＮＡ（Ｗｏｏｄｄｅｌｌ ＣＩ，ｅｔ ａｌ．「Ｌｏｎｇ－ｔｅｒｍ ＲＮＡ ｉｎｔｅｒｆｅｒｅｎｃｅ ｆｒｏｍ ｏｐｔｉｍｉｚｅｄ ｓｉＲＮＡ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｃｏｎｓｔｒｕｃｔｓ ｉｎ ａｄｕｌｔ ｍｉｃｅ．」Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ Ｃｏｍｍｕｎ（２００５）３３４，１１７－１２７）を回収対照として

添加した。１５分間５６℃でインキュベートした後、エタノールで核酸を溶解液から沈殿させ、溶液全体をカラムに通した。洗浄後、試料を５０μＬの緩衝液ＡＶＥに溶出させた。

【０４０７】

ｐＨＢＶマウスモデル血清から分離されたＤＮＡのＨＢＶゲノムのコピー数をｑＰＣＲにより測定した。Ｓ遺伝子（ＧｅｎＢａｎｋ登録番号Ｖ０１４６０の塩基３５３－７７７）内のＨＢＶゲノムの短いセグメントをコードするプラスミドｐＳＥＡＰ－ＨＢＶ３５３－７７７を使用して、６つの対数標準曲線を作成した。ｐＨＣＲ／ＵｂＣ－ＳＥＡＰの検出に基づき、平均から２標準偏差下のＤＮＡの回収率を有する試料は省いた。ＴａｑＭａｎ化学系プライマー及びｆｌｕｏｒ／ＺＥＮ／ＩＢＦＱ付きプローブを利用する。

【０４０８】

７５００ Ｆａｓｔ又はＳｔｅｐＯｎｅ Ｐｌｕｓ Ｒｅａｌ－Ｔｉｍｅ ＰＣＲシステム（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）でｑＰＣＲアッセイを実施した。血清中のＨＢＶ ＤＮＡを評価するために、プールされた群の血清試料から、一重又は二重精製工程でＤＮＡを単離した。ＨＢＶ ＤＮＡ及び回収対照プラスミドの定量を、３回実施されたｑＰＣＲ反応により測定した。ＨＢＶ及びｐＨＣＲ／ＵｂＣ－ＳＥＡＰを定量するプローブを、各反応に含めた。

【０４０９】

実施例３．ｐＨＢＶモデルマウスにおけるＨＢＶ ＲＮＡｉ薬。

上述の実施例２に記載のｐＨＢＶマウスモデルを使用した。１日目、各マウスに、リン酸緩衝生理食塩水（「ＰＢＳ」）中に配合されたＨＢＶ ＲＮＡｉ薬２ｍｇ／ｋｇ（ｍｐｋ）を含有する２００μＬの単回皮下注射、又は、対照として使用されるＨＢＶ ＲＮＡｉ薬を含まないリン酸緩衝生理食塩水２００μＬの単回皮下注射を投与した。各ＨＢＶ ＲＮＡｉ薬は、表４及び５に示す、センス鎖の５’末端にコンジュゲートされたＮ－アセチル－ガラクトサミン標的化リガンドを含んでいた。試験されるＨＢＶ ＲＮＡｉ薬には、以下の表７に示すデュプレックス数を有するものが含まれた。注射は、首及び肩領域にわたる緩んだ皮膚の、皮膚と筋肉の間（すなわち皮下注射）に行った。各群で３匹のマウスを試験した（ｎ＝３）。

【０４１０】

８日目、１５日目、２２日目、及び２９日目に血清を採取し、上述の実施例２に示す手順に従って、血清Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）レベルを測定した。実験のデータを以下の表に示す：

【０４１１】

【表７】

表７．実施例３のＨＢＶ ＲＮＡｉ薬投与後のｐＨＢＶマウスにおける、処置前及びＰＢＳ対照に対して正規化された平均ＨＢｓＡｇレベル（標準偏差は（＋／－）として示される）。

群	8日目	15日目	22日目	29日目
PBS	1.000±0.185	1.000±0.288	1.000±0.540	1.000±0.326
AD04178	0.164±0.043	0.206±0.044	0.293±0.050	0.348±0.099
AD04579	0.083±0.028	0.099±0.022	0.112±0.022	0.138±0.056
AD04580	0.048±0.007	0.073±0.012	0.085±0.012	0.126±0.014
AD04570	0.241±0.076	0.294±0.071	0.276±0.068	0.474±0.092
AD04572	0.190±0.040	0.279±0.011	0.323±0.049	0.441±0.046
AD04573	0.333±0.143	0.505±0.106	0.361±0.060	0.444±0.068
AD04574	0.291±0.032	0.650±0.056	0.388±0.048	0.485±0.070
AD04575	0.397±0.189	0.514±0.234	0.574±0.204	0.689±0.207
AD04419	0.262±0.038	0.174±0.042	0.258±0.064	0.311±0.089
AD04578	0.210±0.056	0.235±0.033	0.298±0.035	0.336±0.049

【０４１２】

ＲＮＡｉ薬ＡＤ０４１７８、ＡＤ０４５７９、ＡＤ０４５８０、ＡＤ０４５７０、ＡＤ０４５７２、ＡＤ０４５７３、ＡＤ０４５７４、ＡＤ０４５７５、ＡＤ０４４１９、及びＡＤ０４５７８をそれぞれ、上述の表１及び２に示すように、ＨＢＶゲノムの位置１７８１～１７８９のＸオープンリーディングフレームに対して少なくとも部分的に相補的なアンチセンス鎖配列を有するように設計した。ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬はそれぞれ、測定された全時点にわたって、ＰＢＳ対照に比べてＨＢｓＡｇの実質的な減少を示した。例えば、ＡＤ０４５８０は、処置前及びＰＢＳ対照に対して正規化されたとき、８日目でＳ抗原レベルが９５％超の減少を示した（０．０４８±０．００７　ＨＢｓＡｇレベル）。

【０４１３】

加えて、血清ＨＢＶ　ＤＮＡレベルを、上述の実施例２に示す手順に従って、８、１５、２２、２９、３６、４３及び５０日目に採取された血清試料のＰＢＳ、ＡＤ０４５７９、及びＡＤ０４５８０群について測定した。各群からの血清をプールし、重複分離で血清からＤＮＡを単離した。データを以下の表に示す：

【０４１４】

【表８】

表８．実施例３のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬投与後のｐＨＢＶマウスにおける、処置前及びＰＢＳ対照に対して正規化された平均血清ＨＢＶ　ＤＮＡレベル（標準偏差は（＋／－）として示される）。

群	8日目	15日目	22日目	29日目
PBS	1.0000±0.1185	1.0000±0.0591	1.0000±0.0322	1.0000±0.0597
AD04579	0.1541±0.0070	0.1776±0.0027	0.1810±0.0450	0.3738±0.0302
AD04580	0.0921±0.0253	0.0869±0.0117	0.1444±0.0755	0.0950±0.0026

群	36日目	43日目	50日目
PBS	1.0000±0.1625	1.0000±0.0055	1.0000±0.1484
AD04579	0.9670±0.1247	0.7643±0.1334	0.6299±0.1319
AD04580	0.4949±0.0096	0.4350±0.0344	0.6819±0.0266

【０４１５】

表８のデータは、調べたＲＮＡｉ薬の両方とも、ＰＢＳ群に比べてＨＢＶ　ＤＮＡレベルを実質的に低下させ、ＡＤ０４５８０は最下値で１ログのノックダウンよりもわずかに上回る達成を示した（例えば、１５日目で０．０８６９±０．０１１７平均血清ＤＮＡレベル）。

【０４１６】

実施例４．ｐＨＢＶモデルマウスにおけるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬。

上述の実施例２に記載のｐＨＢＶマウスモデルを使用した。１日目、各マウスに、リン酸緩衝生理食塩水（「ＰＢＳ」）中に配合されたＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬２ｍｇ／ｋｇ（ｍｐｋ）を含有する２００μＬの単回皮下投与、又は、対照として使用されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含まないリン酸緩衝生理食塩水２００μＬの単回皮下投与を行った。各ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、表４及び５に示す、センス鎖の５’末端にコンジュゲートされたＮ－アセチル－ガラクトサミン標的化リガンドを含んでいた。投与されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬には、以下の表９に示されるものが含まれた。注射は、首及び肩領域にわたる緩んだ皮膚の、皮膚と筋肉の間（すなわち皮下注射）に行った。各群で３匹のマウスを試験した（ｎ＝３）。

【０４１７】

８日目、１５日目、２２日目、及び２９日目に血清を採取し、上述の実施例２に示す手順に従って、血清Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）レベルを測定した。実験のデータを以下の表に示す：

【０４１８】

【表９】

表９．実施例４のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬投与後のｐＨＢＶマウスにおける、処置前及びＰＢＳ対照に対して正規化された平均ＨＢｓＡｇレベル（標準偏差は（＋／－）として示される）。

群	8日目	15日目	22日目	29日目
PBS	1.000±0.085	1.000±0.235	1.000±0.171	1.000±0.099
AD04010	0.229±0.141	0.165±0.091	0.142±0.085	0.116±0.076
AD04581	0.379±0.042	0.221±0.066	0.135±0.040	0.112±0.050
AD04591	0.285±0.101	0.145±0.064	0.086±0.024	0.081±0.026
AD04434	0.295±0.041	0.191±0.008	0.147±0.016	0.187±0.049
AD04583	0.488±0.018	0.545±0.037	0.511±0.086	0.663±0.112
AD04584	0.392±0.136	0.337±0.073	0.364±0.075	0.515±0.155
AD04585	0.099±0.016	0.042±0.014	0.030±0.009	0.044±0.014
AD04586	0.222±0.056	0.107±0.034	0.074±0.016	0.106±0.039
AD04588	0.255±0.065	0.205±0.021	0.185±0.021	0.207±0.024
AD04438	0.265±0.106	0.113±0.045	0.091±0.031	0.130±0.038

【０４１９】

ＲＮＡｉ薬ＡＤ０４０１０、ＡＤ０４５８１、ＡＤ０４５９１、ＡＤ０４４３４、ＡＤ０４５８３、ＡＤ０４５８４、ＡＤ０４５８５、ＡＤ０４５８６、ＡＤ０４５８８、及びＡＤ０４４３８を、表１及び２に示すように、ＨＢＶゲノムの位置２５７～２７５のＳオープンリーディングフレームに対して少なくとも部分的に相補的なアンチセンス鎖配列を有するように設計した。上記の表９に示すＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬はそれぞれ、測定された全時点にわたって、ＰＢＳ対照と比較して、ＨＢｓＡｇの実質的な減少を示した。例えば、ＡＤ０４５８５は８日目で約９０％のＨＢｓＡｇ減少、１５日目、で９５％の減少、２２日目で９７％の減少、及び２９日目で９５％の減少を示した。

【０４２０】

加えて、血清ＨＢＶ　ＤＮＡレベルを、上述の実施例２に示す手順に従って、８、１５、２２、２９、３６、４３及び５０日目に採取された血清試料のＰＢＳ及びＡＤ０４５８５群について測定した。各群からの血清をプールし、重複分離で血清からＤＮＡを単離した。データを以下の表に示す：

【０４２１】

【表１０】

表１０．実施例４のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬投与後のｐＨＢＶマウスにおける、処置前及びＰＢＳ対照に対して正規化された平均血清ＨＢＶ　ＤＮＡレベル（標準偏差は（＋／－）として示される）。

群	8日目	15日目	22日目	29日目
PBS	1.000±0.248	1.000±0.089	1.000±0.195	1.000±0.180
AD04585	0.901±0.183	0.225±0.003	0.187±0.023	0.191±0.004

群	36日目	43日目	50日目
PBS	1.000±0.018	1.000±0.033	1.000±0.778
AD04585	0.209±0.017	0.171±0.019	0.305±0.010

【０４２２】

表１０に示すデータは、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬ＡＤ０４５８５が、ＰＢＳ群に比べて、ＨＢＶ　ＤＮＡレベルの減少をもたらしたことを示している。

【０４２３】

実施例５．ｐＨＢＶモデルマウスにおけるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬の用量応答及び組み合わせ。

上述の実施例２に記載のｐＨＢＶマウスモデルを使用した。マウスは、以下の表１１に示すものを含む様々な群に分けられ、マウスには表１１に示す投与レジメンに従って２００μＬ皮下注射が行われた。

【０４２４】

【表１１】

表１１．実施例５のｐＨＢＶマウスの投与群。

群	RNAi薬及び用量	投与レジメン
A	PBS（RNAi薬なし）	1日目に単回注射
B	3．0mg／kg AD04585	1日目に単回注射
C	3．0mg／kg AD04585	1日目、8日目、及び15日目に注射（すなわち、週1回の注射を3回）
D	3．0mg／kg AD04580	1日目に単回注射
E	3．0mg／kg AD04580	1日目、8日目、及び15日目に注射（すなわち、週1回の注射を3回）
F	1．0mg／kg AD4585＋ 1．0mg／kg AD04580	1日目に注射、及び22日目にもう1回注射
G	1．0mg／kg AD4585＋ 1．0mg／kg AD04580	1日目、8日目、15日目、及び43日目に注射
H	1．5mg／kg AD4585＋ 1．5mg／kg AD04580	1日目、22日目、及び43日目に注射
I	1．5mg／kg AD4585＋ 1．5mg／kg AD04580	1日目、8日目、15日目、及び43日目に注射

【０４２５】

各マウスに２００μＬの単回皮下投与が行われた。これには、表１１に示されるように、リン酸緩衝生理食塩水中に配合された所定量のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬、又は対照としてＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含まない２００μＬのリン酸緩衝生理食塩水が含まれた。各ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、表４及び５に示す、センス鎖の５’末端にコンジュゲートされたＮ－アセチル－ガラクトサミン標的化リガンドを含んでいた。注射は、首及び肩領域にわたる緩んだ皮膚の、皮膚と筋肉の間（すなわち皮下注射）に行った。各群で３匹のマウスを試験した（ｎ＝３）。

【０４２６】

８日目、１５日目、２２日目、２９日目、３６日目、４３日目、５０日目、及び５７日目に血清を採取し、上述の実施例２に示す手順に従って、血清Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）レベルを測定した。実験のデータを以下の表に示す：

【０４２７】

【表１２】

表１２．実施例５のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬投与後のｐＨＢＶマウスにおける、処置前及びＰＢＳ対照に対して正規化された平均ＨＢｓＡｇレベル（標準偏差は（＋／－）として示される）。

群	8日目	15日目	22日目	29日目
A	1.000±0.162	1.000±0.138	1.000±0.083	1.000±0.204
B	0.060±0.015	0.010±0.003	0.006±0.002	0.007±0.002
C	0.087±0.014	0.004±0.001	0.001±0.0003	0.0002±0.0001
D	0.026±0.009	0.035±0.013	0.037±0.014	0.046±0.006
E	0.023±0.005	0.002±0.001	0.001±0.0003	0.001±0.0004
F	0.063±0.046	0.083±0.051	0.086±0.016	0.027±0.006
G	0.062±0.011	0.022±0.008	0.009±0.003	0.008±0.002
H	0.055±0.015	0.062±0.002	0.072±0.013	0.011±0.001
I	0.031±0.006	0.008±0.001	0.003±0.0004	0.003±0.0003

群	36日目	43日目	50日目	57日目
A	1.000±0.211	1.000±0.189	1.000±0.179	1.000±0.062
B	0.013±0.005	0.027±0.004	0.026±0.004	0.057±0.012
C	0.001±0.0002	0.002±0.001	0.008±0.004	0.020±0.015
D	0.116±0.019	0.214±0.056	0.263±0.046	0.404±0.030
E	0.003±0.0001	0.007±0.001	0.012±0.002	0.033±0.011
F	0.029±0.003	0.065±0.005	0.064±0.004	0.161±0.033
G	0.014±0.008	0.039±0.011	0.018±0.008	0.046±0.008
H	0.017±0.005	0.039±0.008	0.007±0.001	0.013±0.003
I	0.007±0.001	0.020±0.002	0.005±0.001	0.011±0.002

【０４２８】

ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４５８５はそれぞれ、測定された全時点にわたって、ＨＢｓＡｇ　ＰＢＳ対照と比較して、個々にＨＢｓＡｇの低下を示した。更に、ＡＤ０４５８５及びＡＤ０４５８０の併用処置も、ＨＢＶゲノムの異なる領域を標的とした上述の実施例に示されているように、測定された全時点にわたって、ＰＢＳ対照と比較して、ＨＢｓＡｇの低下を示した。

【０４２９】

加えて、血清ＨＢＶ　ＤＮＡレベルを、上述の実施例２に示す手順に従って、８、１５、２２、２９及び３６日目に採取された血清試料の表１１の群のそれぞれについて測定した。各群からの血清をプールし、重複反応で血清からＤＮＡを単離した。データを以下の表に示す：

【０４３０】

【表１３】

表１３．実施例５のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬投与後のｐＨＢＶマウスにおける、処置前及びＰＢＳ対照に対して正規化された平均血清ＨＢＶ　ＤＮＡレベル（標準偏差は（＋／－）として示される）。

群	8日目	15日目	22日目	29日目
A	1.000±0.063	1.000±0.059	1.000±0.372	1.000±0.237
B	0.267±0.003	0.043±0.016	0.038±0.008	0.044±0.004
C	0.236±0.016	0.023±0.001	0.004±0.001	0.002±0.000
D	0.058±0.016	0.085±0.017	0.252±0.071	0.217±0.009
E	0.056±0.002	0.0009±0.0004	0.0005±0.0002	0.003±0.002
F	0.298±0.013	0.351±0.032	0.823±0.127	0.217±0.007
G	0.276±0.035	0.112±0.020	0.061±0.002	0.073±0.002
H	0.232±0.012	0.213±0.028	0.403±0.047	0.079±0.005
I	0.092±0.026	0.055±0.000	0.002±0.003	0.010±0.004

群	36日目
A	1.000±0.024
B	0.046±0.007
C	0.003±0.000
D	0.319±0.034
E	0.002±0.000
F	0.122±0.004
G	0.047±0.006
H	0.056±0.003
I	0.021±0.007

【０４３１】

表１３のデータは、試験されたＲＮＡｉ薬が、個別及び組み合わせの両方とも、ＰＢＳ群に比べて、ＨＢＶ　ＤＮＡレベルの減少をもたらしたことを示している。再投与又は投与量の増加は、更なるＨＢＶ　ＤＮＡの減少をもたらした。

【０４３２】

実施例６．ｐＨＢＶマウスにおけるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬：用量応答及び併用試験。

上述の実施例２に記載のｐＨＢＶマウスモデルを使用した。マウスは、以下の表１４に示すように様々な群に分けられ、各マウスには、表１４に示す投与レジメンに従って、単回２００μＬ皮下注射を投与した。

【０４３３】

【表１４】

表１４．実施例６のｐＨＢＶマウスの投与群。

群	RNAi薬及び用量	投与レジメン
A	PBS（RNAi薬なし）	１日目に単回注射
B	４．０mg／kg AD04981	１日目に単回注射
C	１．０mg／kg AD04981	１日目に単回注射
D	２．０mg／kg AD04981	１日目に単回注射
E	１．０mg／kg AD04963	１日目に単回注射
F	２．０mg／kg AD04963	１日目に単回注射
G	３．０mg／kg AD04872	１日目に単回注射
H	３．０mg／kg AD04872＋ １．０mg／kg AD04981	１日目に単回注射
I	３．０mg／kg AD04872＋ １．０mg／kg AD04963	１日目に単回注射
J	３．０mg／kg AD04872＋ ２．０mg／kg AD04981	１日目に単回注射

【０４３４】

各マウスには、表１４に示されるように、リン酸緩衝生理食塩水中に配合された所定量のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含む２００μＬ、又はＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含まない２００μＬのリン酸緩衝生理食塩水の皮下投与を行った。各ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、表４及び５に示す、センス鎖の５’末端にコンジュゲートされたＮ－アセチル－ガラクトサミン標的化リガンドを含んでいた。注射は、首及び肩領域にわたる緩んだ皮膚の、皮膚と筋肉の間（すなわち皮下注射）に行った。各群で３匹のマウスを試験した（ｎ＝３）。

【０４３５】

投与前の－１日目、及び次いで８日目、１５日目、２２日目、２９日目、及び３６日目に血清を採取し、上述の実施例２に示す手順に従って、血清ＨＢｓＡｇレベルを測定した。実験のデータを以下の表１５に示す。平均ＨＢｓＡｇは、ＨＢｓＡｇの正規化された平均値を反映している：

【０４３６】

【表１５】

表１５．実施例６のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬投与後のｐＨＢＶマウスにおける、処置前及びＰＢＳ対照に対して正規化された平均ＨＢｓＡｇレベル（標準偏差は（＋／－）として示される）。

群	8日目	15日目	22日目
A	1.000±0.068	1.000±0.183	1.000±0.181
B	0.085±0.020	0.068±0.005	0.089±0.014
C	0.283±0.039	0.343±0.055	0.436±0.004
D	0.161±0.052	0.137±0.036	0.190±0.068
E	0.182±0.040	0.233±0.023	0.436±0.029
F	0.078±0.024	0.093±0.015	0.167±0.028
G	0.066±0.030	0.013±0.002	0.010±0.002
H	0.033±0.012	0.016±0.005	0.020±0.005
I	0.040±0.011	0.028±0.003	0.032±0.007
J	0.035±0.010	0.019±0.002	0.021±0.001

群	29日目	36日目
A	1.000±0.032	1.000±0.141
B	0.148±0.016	0.194±0.047
C	0.622±0.041	0.741±0.132
D	0.234±0.055	0.280±0.071
E	0.623±0.116	0.782±0.114
F	0.259±0.014	0.368±0.068
G	0.010±0.003	0.009±0.004
H	0.022±0.005	0.024±0.009
I	0.065±0.014	0.087±0.015
J	0.031±0.0001	0.044±0.002

【０４３７】

試験されたＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、測定された全時点にわたって、ＰＢＳ対照に比べてＨＢｓＡｇの減少を示した。更に、ＡＤ０４８７２（表１及び２に示すように、ＨＢＶゲノムの位置２６１～２７９のＳ　ＯＲＦに対して少なくとも部分的に相補的なアンチセンス鎖配列を含む）と、ＡＤ０４９８１又はＡＤ０４９６３のいずれか（この両方とも、表１及び２に示すように、ＨＢＶゲノムの位置１７８１～１７９９のＸ　ＯＲＦに対して少なくとも部分的に相補的なアンチセンス鎖配列を含む）との併用処置は、実施例６の群Ｈ、Ｉ、及びＪに示されており、これらは、２つのＲＮＡｉ薬（一方はＨＢＶゲノムのＳ　ＯＲＦを標的とし、他方はＨＢＶゲノムのＸ　ＯＲＦを標的とするもの）の併用処置が、同様に、測定された全時点にわたって、ＰＢＳ対照に比べてＨＢｓＡｇの減少を示した。

【０４３８】

加えて、血清Ｂ型肝炎ｅ抗原（ＨＢｅＡｇ）レベルもまた評価した。それぞれの群のマウスから得た試料を最初にプールし、結果として得られた血清試料を一重項状態でアッセイを行った。実験のデータを以下の表に示す：

【０４３９】

【表１６】

表１６．実施例６のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬投与後のｐＨＢＶマウスにおける、処置前及びＰＢＳ対照に対して正規化された平均ＨＢｅＡｇレベル。

群	8日目	15日目	22日目	29日目	36日目
A	1.000	1.000	1.000	0.183	1.000
B	0.138	0.180	0.274	0.005	0.089
C	0.316	0.376	0.588	0.055	0.436
D	0.167	0.250	0.262	0.036	0.190
E	0.301	0.327	0.447	0.023	0.436
F	0.167	0.172	0.305	0.015	0.167
G	0.275	0.135	0.158	0.002	0.010
H	0.080	0.053	0.094	0.005	0.020
I	0.165	0.124	0.185	0.003	0.032
J	0.120	0.057	0.101	0.002	0.021

【０４４０】

表１６に示すように、ＡＤ０４８７２（ＨＢＶゲノムのＳ　ＯＲＦを標的とする）と、ＡＤ０４９８１又はＡＤ０４９６３（両方ともＨＢＶゲノムのＸ　ＯＲＦを標的とする）のいずれかとの組み合わせは、ＡＤ０４８７２単独投与に比べて、ＨＢｅＡｇレベルの更なる減少を示した。

【０４４１】

実施例７．ｐＨＢＶマウスにおけるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬：追加用量応答及び併用試験。

上述の実施例２に記載のｐＨＢＶマウスモデルを使用した。マウスは、以下の表１７に示すように様々な群に分けられ、各マウスには、表１７に示す投与レジメンに従って、単回２００μＬ皮下注射を投与した。

【０４４２】

【表１７】

表１７．実施例７のｐＨＢＶマウスの投与群。

群	RNAi薬及び用量	投与レジメン
A	PBS（RNAi薬なし）	1日目に単回注射
B	4.0mg／kg AD04776	1日目に単回注射
C	1.0mg／kg AD04982	1日目に単回注射
D	2.0mg／kg AD04982	1日目に単回注射
E	1.0mg／kg AD04776	1日目に単回注射
F	2.0mg／kg AD04776	1日目に単回注射
G	3.0mg／kg AD04872	1日目に単回注射
H	3.0mg／kg AD04872＋ 1.0mg／kg AD04982	1日目に単回注射
I	3.0mg／kg AD04872＋ 2.0mg／kg AD04982	1日目に単回注射

【０４４３】

各マウスには、表１７に示されるように、リン酸緩衝生理食塩水中に配合された所定量のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含む２００μＬ、又はＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含まない２００μＬのリン酸緩衝生理食塩水の皮下投与を行った。各ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、表４及び５に示す、センス鎖の５’末端にコンジュゲートされたＮ－アセチル－ガラクトサミン標的化リガンドを含んでいた。注射は、首及び肩領域にわたる緩んだ皮膚の、皮膚と筋肉の間（すなわち皮下注射）に行った。－１日目及び８日目に、各群で４匹のマウスを試験し（ｎ＝４）、次いで、各群で１匹のマウスを安楽死させ、組織学的評価を行った。２２日目及び２９

日目に、各群で３匹のマウスを試験した（ｎ＝３）。

【０４４４】

投与前の－１日目、及び次いで８日目、１５日目、２２日目、及び２９日目に血清を採取し、上述の実施例２に示す手順に従って、血清Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）レベルを測定した。実験のデータを以下の表１８に示す：

【０４４５】

【表１８】

表１８．実施例７のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬投与後のｐＨＢＶマウスにおける、処置前（－１日目）及びＰＢＳ対照に対して正規化された平均ＨＢｓＡｇレベル（標準偏差は（＋／－）として示される）。

群	8日目	15日目	22日目	29日目
A	1.000±0.347	1.000±0.278	1.000±0.194	1.000±0.318
B	0.117±0.069	0.085±0.039	0.148±0.045	0.198±0.049
C	0.519±0.058	0.375±0.012	0.422±0.046	0.525±0.037
D	0.342±0.062	0.255±0.046	0.272±0.122	0.314±0.068
E	0.279±0.057	0.245±0.032	0.374±0.121	0.304±0.035
F	0.224±0.018	0.161±0.009	0.310±0.016	0.482±0.053
G	0.029±0.010	0.005±0.001	0.004±0.001	0.006±0.001
H	0.016±0.005	0.004±0.001	0.010±0.006	0.015±0.008
I	0.026±0.012	0.008±0.001	0.010±0.002	0.015±0.005

【０４４６】

試験されたＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、測定された全時点にわたって、ＰＢＳ対照に比べてＨＢｓＡｇの減少を示した。

【０４４７】

加えて、血清Ｂ型肝炎ｅ抗原（ＨＢｅＡｇ）レベルもまた評価した。それぞれの群のマウスから得た試料を最初にプールし、結果として得られた血清試料を一重項状態でアッセイを行った。実験のデータを以下の表に示す：

【０４４８】

【表１９】

表１９．実施例７のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬投与後のｐＨＢＶマウスにおける、処置前及びＰＢＳ対照に対して正規化された平均ＨＢｅＡｇレベル。

群	8日目	15日目	22日目	29日目	36日目
A	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
B	0.193	0.213	0.260	0.307	0.464
C	0.471	0.424	0.562	0.513	0.705
D	0.335	0.310	0.411	0.442	0.500
E	0.381	0.368	0.355	0.564	0.483
F	0.275	0.255	0.370	0.495	0.449
G	0.323	0.218	0.205	0.250	0.190
H	0.124	0.102	0.099	0.156	0.156
I	0.081	0.059	0.045	0.063	0.086

【０４４９】

【表２０】

表１９－１．実施例７のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬投与後のｐＨＢＶマウスにおける、処置前及びＰＢＳ対照に対して正規化された平均ＨＢｅＡｇノックダウン倍率（fold knockdown）。

群	8日目（KD倍率）	15日目（KD倍率）	22日目（KD倍率）	29日目（KD倍率）	36日目（KD倍率）
Ａ	１．０	１．０	１．０	１．０	１．０
Ｂ	５．２	４．７	３．８	３．３	２．２
Ｃ	２．１	２．４	１．８	２．０	１．４
Ｄ	３．０	３．２	２．４	２．３	２．０
Ｅ	２．６	２．７	２．８	１．８	２．１
Ｆ	３．６	３．９	２．７	２．０	２．２
Ｇ	３．１	４．６	４．９	４．０	５．３
Ｈ	８．１	９．８	１０．１	６．４	６．４
Ｉ	１２．３	１７．０	２２．３	１５．７	１１．６

【０４５０】

表１９－１は、ＨＢｅＡｇと対照とを比較したノックダウン倍率を反映する。これは、対照（ＰＢＳ）群の正規化ＨＢｅＡｇレベル／それぞれのＲＮＡｉ薬（複数可）群の正規化ＨＢｅＡｇレベル（すなわち、１．０００／ＨＢｅＡｇレベル）として計算される。表１９－１に示すデータは、ＡＤ０４８７２（上述のように、ＨＢＶゲノムの位置２６１～２７９のＳ　ＯＲＦに対して少なくとも部分的に相補的なアンチセンス鎖配列を含む）と、ＡＤ０４９８２（ＨＢＶゲノムの位置１７８１～１７９９のＸ　ＯＲＦに対して少なくとも部分的に相補的なアンチセンス鎖配列を含む）との組み合わせは、個々のＲＮＡｉ薬単独投与に比べて、ＨＢｅＡｇレベルの更なる減少を示した（例えば、表１９及び１９－１の群Ｈ及びＩを参照）。更に、この実施例からのデータは、ＡＤ０４８７２とＡＤ０４９８２との組み合わせが、ＡＤ０４８７２及びＡＤ０４９８２を個別に投与した場合のＨＢｅＡｇの減少倍率（fold decrease）の合計よりも、更に大きなＨＢｅＡｇ減少倍率をもたらしたことを示している。例えば、群Ｉ（３．０ｍｇ／ｋｇ　ＡＤ０４８７２＋２．０ｍｇ／ｋｇ　ＡＤ０４９８２の投与）は１５日目にＨＢｅＡｇの減少倍率が１７．０であり、これは、群Ｇ（３．０ｍｇ／ｋｇ　ＡＤ０４８７２）の減少倍率４．６と、群Ｄ（２．０ｍｇ／ｋｇ　ＡＤ０４９８２）の減少倍率３．２との和よりも大きい。

【０４５１】

更に、血清ＨＢＶ　ＤＮＡレベルを、上述の実施例２に示す手順に従って、－１、８、１５、２２、２９、及び３６日目に採取された血清試料の表１７の群のそれぞれについて測定した。血清ＨＢＶ　ＤＮＡが、各時点で各動物から単離された。データを以下の表に示す：

【０４５２】

【表２１】

表２０．実施例７のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬投与後のｐＨＢＶマウスにおける、処置前及びＰＢＳ対照に対して正規化された平均血清ＨＢＶ　ＤＮＡレベル（標準偏差は（＋／－）として示される）。

群	8日目	15日目	22日目	29日目
A	1.000±0.493	1.000±0.358	1.000±0.424	1.000±0.387
B	0.224±0.150	0.263±0.185	0.335±0.204	0.449±0.108
C	0.358±0.207	0.428±0.073	0.433±0.220	0.474±0.090
D	0.516±0.163	0.523±0.264	0.244±0.123	0.241±0.085
E	0.601±0.388	0.319±0.125	0.279±0.138	0.506±0.525
F	0.363±0.128	0.374±0.197	0.275±0.146	0.385±0.141
G	0.071±0.032	0.022±0.009	0.015±0.015	0.025±0.005
H	0.069±0.070	0.018±0.014	0.019±0.020	0.022±0.001
I	0.044±0.024	0.033±0.016	0.017±0.012	0.022±0.014

群	36日目
A	1.000±0.326
B	0.603±0.068
C	0.509±0.163
D	0.543±0.079
E	0.444±0.407
F	0.721±0.043
G	0.058±0.030
H	0.047±0.021
I	0.058±0.051

【０４５３】

表２０のデータは、試験されたＲＮＡｉ薬が、個別及び組み合わせの両方とも、ＰＢＳ群に比べて、ＨＢＶ　ＤＮＡレベルの減少をもたらしたことを示しており、ＡＤ０４８７２（Ｓ　ＯＲＦを標的とする）とＡＤ０４９８２（Ｘ　ＯＲＦを標的とする）との組み合わせが、同量のＡＤ０４８７２単独と同程度に、血清ＨＢＶ　ＤＮＡを低下させたことを更に示している。

【０４５４】

実施例８．ｐＨＢＶマウスにおけるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬：更なる用量応答及び併用試験。

上述の実施例２に記載のｐＨＢＶマウスモデルを使用した。マウスは、以下の表２１に示すように様々な群に分けられ、各マウスには、表２１に示す投与レジメンに従って、単回２００μＬ皮下注射を投与した。

【０４５５】

【表２２】

表２１．実施例８のｐＨＢＶマウスの投与群。

群	RNAi薬及び用量	投与レジメン	動物の数（n）
1	PBS（RNAi薬なし）	1日目に単回注射	4
2A	4．0mg／kg AD04872＋ 1．0mg／kg AD05070	1日目に単回注射	4
2B	4．0mg／kg AD04872＋ 1．0mg／kg AD05070	1日目に単回注射	4
3A	3．3mg／kg AD04872＋ 1．7mg／kg AD05070	1日目に単回注射	4
3B	3．3mg／kg AD04872＋ 1．7mg／kg AD05070	1日目に単回注射	4
4A	3．2mg／kg AD04872＋ 0．8mg／kg AD05070	1日目に単回注射	4
4B	3．2mg／kg AD04872＋ 0．8mg／kg AD05070	1日目に単回注射	4
5A	2．7mg／kg AD04872＋ 1．3mg／kg AD05070	1日目に単回注射	4
5B	2．7mg／kg AD04872＋ 1．3mg／kg AD05070	1日目に単回注射	4
6A	4．0mg／kg AD05070	1日目に単回注射	4
6B	4．0mg／kg AD05070	1日目に単回注射	4
7A	1．7mg／kg AD05070	1日目に単回注射	4
7B	1．7mg／kg AD05070	1日目に単回注射	4
8A	0．8mg／kg AD05070	1日目に単回注射	4
8B	0．8mg／kg AD05070	1日目に単回注射	4
9	1．7mg／kg AD05148	1日目に単回注射	4
10	2．7mg／kg AD04872	1日目に単回注射	3
11	1．7mg／kg AD05147	1日目に単回注射	3
12	4．0mg／kg AD04872	1日目に単回注射	3
13	1．7mg／kg AD05149	1日目に単回注射	3

【０４５６】

加えて、マウスは下記のスケジュールに従って安楽死させる予定である：

・１１日目：群２Ａ、３Ａ、４Ａ、５Ａ、６Ａ、７Ａ及び８Ａのマウス２匹、及び群９のマウス１匹を安楽死。

・１４日目：群２Ａ、３Ａ、４Ａ、５Ａ、６Ａ、７Ａ、及び８Ａのマウス２匹を安楽死。

・２１日目：群２Ｂ、３Ｂ、４Ｂ、５Ｂ、６Ｂ、７Ｂ、及び８Ｂのマウス２匹を安楽死。

・２８日目：群１、２Ｂ、３Ｂ、４Ｂ、５Ｂ、６Ｂ、７Ｂ、及び８Ｂのマウス２匹、及び群１０及び１２の全てのマウス（４匹）を安楽死。

【０４５７】

各マウスには、表２１に示されるように、リン酸緩衝生理食塩水中に配合された所定量のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含む２００μＬ、又はＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含まない２００μＬのリン酸緩衝生理食塩水の皮下投与を行った。各ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、表４及び５に示す、センス鎖の５’末端にコンジュゲートされたＮ－アセチル－ガラクトサミン標的化リガンドを含んでいた。注射は、首及び肩領域にわたる緩んだ皮膚の、皮膚と筋肉の間（すなわち皮下注射）に行った。上記の表１４に示すように、各群の４匹のマウスを試験し（ｎ＝４）、ただし群１０、１１、１２及び１３については３匹のマウスを試験した（ｎ＝３）。

【０４５８】

投与前の－１日目、及び次いで８日目、１４日目、２１日目、及び２８日目に血清を採取し、上述の実施例２に示す手順に従って、血清Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）レベルを測定した。実験のデータを以下の表に示す：

【０４５９】
【表２３】
表２２．実施例８のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬投与後のｐＨＢＶマウスにおける、処置前及びＰＢＳ対照に対して正規化された平均ＨＢｓＡｇレベル（標準偏差は（＋／－）として示される）。

群番号	8日目	14日目	21日目	28日目
1	1.000±0.089	1.000±0.087	1.000±0.132	1.000±0.138
2A	0.009±0.003	0.005±0.001		
2B	0.006±0.003	0.002±0.001	0.004±0.001	0.005±0.001
3A	0.032±0.021	0.009±0.004		
3B	0.028±0.027	0.008±0.006	0.012±0.005	0.015±0.005
4A	0.036±0.020	0.012±0.006		
4B	0.029±0.025	0.010±0.008	0.015±0.005	0.022±0.004
5A	0.027±0.014	0.008±0.002		
5B	0.027±0.013	0.007±0.003	0.019±0.004	0.031±0.005
6A	0.058±0.035	0.069±0.039		
6B	0.117±0.058	0.079±0.047	0.145±0.082	0.135±0.061
7A	0.189±0.100	0.084±0.029		
7B	0.099±0.010	0.147±0.025	0.267±0.048	0.345±0.063
8A	0.355±0.099	0.366±0.069		
8B	0.271±0.058	0.334±0.060	0.464±0.055	0.624±0.053
9	0.239±0.148	0.179±0.127	0.309±0.213	0.345±0.225
10	0.018±0.009	0.005±0.003	0.005±0.002	0.007±0.003
11	0.129±0.068	0.138±0.060	0.239±0.092	0.315±0.119
12	0.033±0.022	0.002±0.001	0.002±0.001	0.002±0.0004
13	0.200±0.093	0.239±0.114	0.367±0.123	0.477±0.125

【０４６０】
試験されたＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、単独と組み合わせの両方において、測定された全時点にわたって、ＰＢＳ対照に比べてＨＢｓＡｇの実質的な減少を示した。
【０４６１】
実施例９．ＲＮＡｉ薬の送達。
上述の実施例２に記載のｐＨＢＶマウスモデルを使用した。１日目、各マウスに、リン酸緩衝生理食塩水（「ＰＢＳ」）中に配合されたＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬１０ｍｇ／ｋｇ（ｍｐｋ）を含有する２００μＬの単回皮下注射、又は、対照として使用されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含まないリン酸緩衝生理食塩水２００μＬの単回皮下注射を投与した。試験されるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬には、以下の表２３に示すデュプレックス数を有するものが含まれた。これらはそれぞれ、表４及び５に示す、センス鎖の５’末端にコンジュゲートされたＮ－アセチル－ガラクトサミン標的化リガンドを含んでいた。注射は、首及び肩領域にわたる緩んだ皮膚の、皮膚と筋肉の間（すなわち皮下注射）に行った。各群で３匹のマウスを試験した（ｎ＝３）。
【０４６２】
投与前、及び次いで８日目、１５日目、２２日目、及び２９日目に血清を採取し、上述の実施例２に示す手順に従って、血清Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）レベルを測定した。実験のデータを以下の表に示す：
【０４６３】

【表２４】

表２３．実施例９のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬投与後のｐＨＢＶマウスにおける、処置前及びＰＢＳ対照に対して正規化された平均ＨＢｓＡｇレベル（標準偏差は（＋／－）として示される）。

RNAi薬	最下値での血清中HBsAg（正規化分画）	最下値での%KD	最下値の日
PBS	1.000	N／A	N／A
AD03498	0.087±0.016	91.3%	8
AD03499	0.069±0.011	93.1%	15
AD03500	0.095±0.031	90.5%	8
AD03501	0.046±0.020	95.4%	15

【０４６４】

上記の表２３に示すＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬はそれぞれ、ＨＢＶゲノムの位置１７８１～１７９９でＸ　ＯＲＦに少なくとも部分的に相補的なアンチセンス鎖配列を含んでいた。各ＲＮＡｉ薬が、ＰＢＳ対照に比べて有意なノックダウンを示した。

【０４６５】

実施例１０．ｐＨＢＶマウスにおけるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬：更なる併用試験。

上述の実施例２に記載のｐＨＢＶマウスモデルを使用した。マウスは、以下の表２４に示すように様々な群に分けられ、各マウスには、表２４に示す投与レジメンに従って、単回２００μＬ皮下注射を投与した。

【０４６６】

【表２５】

表２４．実施例１０のｐＨＢＶマウスの投与群。

群	RNAi薬及び用量	投与レジメン
A	PBS群I（RNAi薬なし）	1日目及び22日目に単回注射
B	PBS群II（RNAi薬なし）	1日目及び22日目に単回注射
C	3.0mg／kg　AD04585	1日目、22日目、50日目、及び64日目に単回注射
D	3.0mg／kg　AD04771	1日目及び22日目に単回注射
E	3.0mg／kg　AD04580	1日目、22日目、50日目、及び64日目に単回注射
F	3.0mg／kg　AD04776	1日目及び22日目に単回注射
G	1.5mg／kg　AD04585＋ 1.5mg／kg　AD04580	1日目、22日目、50日目、及び64日目に単回注射
H	1.5mg／kg　AD04771＋ 1.5mg／kg　AD04776	1日目及び22日目に単回注射
I	2.0mg／kg　AD04771＋ 1.0mg／kg　AD04776	1日目及び22日目に単回注射
J	2.25mg／kg　AD04771＋ 0.75mg／kg　AD04776	1日目及び22日目に単回注射

【０４６７】

各マウスには、表２４に示されるように、リン酸緩衝生理食塩水中に配合された所定量のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含む２００μＬ、又はＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含まない２００μＬのリン酸緩衝生理食塩水の皮下投与を行った。各ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、表４及び５に示す、センス鎖の５’末端にコンジュゲートされたＮ－アセチル－ガラクトサミン標的化リガンドを含んでいた。注射は、首及び肩領域にわたる緩んだ皮膚の、皮膚と筋肉の間（すなわち皮下注射）に行った。各群で３匹のマウスを試験した（ｎ＝３）。

【０４６８】
血清を、投与の前、及び－１日目、８日目、１５日目、２２日目、２９日目、３６日目、４３日目、５０日目、５７日目、及び６４日目に採取した。血清Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）レベルを、上述の実施例２に示す手順に従って、測定した。実験のデータを以下に示す：
【０４６９】
【表２６】
表２５．実施例１０のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬投与後のｐＨＢＶマウスにおける、処置前及びＰＢＳ対照（群Ａを対照として使用）に対して正規化された平均ＨＢｓＡｇレベル（標準偏差は（＋／－）として示される）。

群	8日目	15日目	22日目
A	1.000±0.146	1.000±0.095	1.000±0.202
B	0.931±0.161	1.091±0.156	1.132±0.259
C	0.071±0.050	0.031±0.022	0.024±0.013
D	0.134±0.035	0.130±0.024	0.119±0.028
E	0.015±0.001	0.041±0.012	0.087±0.015
F	0.197±0.081	0.308±0.138	0.476±0.156
G	0.029±0.015	0.069±0.029	0.094±0.016
H	0.191±0.057	0.315±0.094	0.420±0.126
I	0.153±0.050	0.194±0.076	0.233±0.116
J	0.155±0.059	0.177±0.067	0.316±0.117

群	29日目	36日目	43日目
A	1.000±0.182	1.000±0.287	1.000±0.298
B	1.417±0.414	1.166±0.248	
C	0.007±0.005	0.004±0.003	0.006±0.001
D	0.048±0.023	0.036±0.020	0.052±0.027
E	0.014±0.006	0.021±0.011	0.026±0.011
F	0.246±0.081	0.244±0.097	0.179±0.061
G	0.023±0.009	0.027±0.009	0.037±0.013
H	0.200±0.080	0.185±0.081	0.194±0.055
I	0.141±0.082	0.133±0.051	0.151±0.082
J	0.133±0.064	0.102±0.039	0.129±0.050

群	50日目	57日目	64日目
A	1.000±0.296	1.000±0.394	1.000±0.395
B			
C	0.015±0.0001	0.002±0.001	0.004±0.001
D			
E	0.052±0.015	0.009±0.002	0.018±0.007
F			
G	0.076±0.020	0.012±0.003	0.020±0.007
H			
I			
J			

【０４７０】
ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬ＡＤ０４５８５及びＡＤ０４７７１を、表１及び２に示すように、ＨＢＶゲノムの位置２５７～２７５のＳオープンリーディングフレームに対して少なくとも部分的に相補的なアンチセンス鎖配列を有するように設計した。ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬ＡＤ０４５８０及びＡＤ０４７７６を、表１及び２に示すように、ＨＢＶゲノムの位置１７

８１～１７９９のＸオープンリーディングフレームに対して少なくとも部分的に相補的なアンチセンス鎖配列を有するように設計した。試験されたＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、単独と組み合わせの両方において、測定された全時点にわたって、ＰＢＳ対照に比べてＨＢｓＡｇの減少を示した。それぞれの後続の用量が、ＨＢｓＡｇ低減の最下値を更に低下させた。

【０４７１】

加えて、血清ＨＢＶ　ＤＮＡレベルを、上述の実施例２に示す手順に従って、－１、８、１５、２２、２９、及び３６、４３及び５０日目に採取された血清試料の、表２４の群Ｃ（３．０ｍｇ／ｋｇ　ＡＤ０４５８５）、群Ｅ（３．０ｍｇ／ｋｇ　ＡＤ０４５８０）、及び群Ｇ（１．５ｍｇ／ｋｇ　ＡＤ０４５８５＋１．５ｍｇ／ｋｇ　ＡＤ０４５８０）について測定した。血清ＨＢＶ　ＤＮＡが、これらの時点のそれぞれで各動物から単離された。データを以下の表に示す：

【０４７２】

【表２７】

表２６．実施例１０のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬投与後のｐＨＢＶマウスにおける、処置前及びＰＢＳ対照（ＰＢＳ群Ａ及びＢの両方）に対して正規化された平均血清ＨＢＶＤＮＡレベル（標準偏差は（＋／－）として示される）。

群	8日目	15日目	22日目	29日目
A／B（PBS）	1．000±0．316	1．000±0．427	1．000±0．428	1．000±0．475
C	0．172±0．151	0．142±0．079	0．252±0．132	0．072±0．086
E	0．024±0．015	0．042±0．037	0．449±0．184	0．053±0．048
G	0．093±0．053	0．083±0．037	0．370±0．153	0．211±0．060

群	36日目	43日目	50日目
A／B（PBS）	1．000±0．623	1．000±0．532	1．000±0．532
C	0．044±0．020	0．104±0．033	0．156±0．016
E	0．012±0．004	0．061±0．031	0．161±0．019
G	0．048±0．022	0．147±0．010	0．295±0．041

【０４７３】

表２６のデータは、試験されたＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬が、個別及び組み合わせの両方とも、ＰＢＳ群に比べて、ＨＢＶ　ＤＮＡレベルの減少をもたらしたことを示している。

【０４７４】

実施例１１．ｐＨＢＶマウスにおけるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬：併用試験。

上述の実施例２に記載のｐＨＢＶマウスモデルを使用した。マウスは、以下の表２７に示すように様々な群に分けられ、各マウスには、表２７に示す投与レジメンに従って、単回２００μＬ皮下注射を投与した。

【０４７５】

【表２８】

表２７．実施例１１のｐＨＢＶマウスの投与群。

群	RNAi薬及び用量	投与レジメン
A	PBS（RNAi薬なし）	1日目に単回注射
B	3.0mg／kg AD04962	1日目に単回注射
C	3.0mg／kg AD04963	1日目に単回注射
D	1.5mg／kg AD04962＋ 1.5mg／kg AD04963	1日目に単回注射
E	2.0mg／kg AD04962＋ 1.0mg／kg AD04963	1日目に単回注射
F	2.25mg／kg AD04962＋ 0.75mg／kg AD04963	1日目に単回注射
G	1.5mg／kg AD04962＋ 1.5mg／kg AD04963	1日目に単回注射
H	3.0mg／kg AD04962＋ 3.0mg／kg AD04963	1日目に単回注射
I	1.5mg／kg AD04962＋ 1.5mg／kg AD04963	1日目に単回注射
J	4.5mg／kg AD04962＋ 4.5mg／kg AD04963	1日目に単回注射
K	3.0mg／kg AD04872	1日目に単回注射
L	3.0mg／kg AD04882	1日目に単回注射
M	3.0mg／kg AD04885	1日目に単回注射

【０４７６】

各マウスには、表２４に示されるように、リン酸緩衝生理食塩水中に配合された所定量のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含む２００μＬ、又はＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含まない２００μＬのリン酸緩衝生理食塩水の皮下投与を行った。各ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、表４及び５に示す、センス鎖の５’末端にコンジュゲートされたＮ－アセチル－ガラクトサミン標的化リガンドを含んでいた。注射は、首及び肩領域にわたる緩んだ皮膚の、皮膚と筋肉の間（すなわち皮下注射）に行った。各群で３匹のマウスを試験した（ｎ＝３）。

【０４７７】

投与前の－１日目、及び次いで８日目、１５日目、２２日目、２９日目、及び３６日目に血清を採取し（ただし群Ｌ（ＡＤ０４８８２）及び群Ｍ（ＡＤ０４８８５）を除く）、上述の実施例２に示す手順に従って、血清Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）レベルを測定した。実験のデータを以下の表に示す：

【０４７８】

【表２９】

表２８．実施例１１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬投与後のｐＨＢＶマウスにおける、処置前及びＰＢＳ対照に対して正規化された平均ＨＢｓＡｇ（標準偏差は（＋／－）として示される）。

群	8日目	15日目	22日目
A	1．000±0．048	1．000±0．144	1．000±0．083
B	0．125±0．025	0．083±0．014	0．063±0．016
C	0．019±0．005	0．035±0．008	0．052±0．009
D	0．054±0．013	0．079±0．009	0．108±0．021
E	0．099±0．025	0．098±0．053	0．142±0．050
F	0．070±0．015	0．103±0．036	0．140±0．020
G	0．041±0．021	0．012±0．008	0．021±0．013
H	0．020±0．006	0．044±0．010	0．062±0．019
I	0．077±0．017	0．019±0．004	0．004±0．001
J	0．012±0．002	0．021±0．001	0．032±0．002
K	0．045±0．014	0．013±0．005	0．008±0．005
L	0．106±0．020	0．176±0．044	0．215±0．082
M	0．275±0．029	0．378±0．080	0．572±0．043

群	29日目	36日目
A	1．000±0．209	1．000±0．270
B	0．079±0．020	0．096±0．007
C	0．087±0．014	0．164±0．026
D	0．176±0．014	0．292±0．030
E	0．223±0．082	0．373±0．150
F	0．213±0．020	0．328±0．034
G	0．031±0．013	0．078±0．064
H	0．97±0．028	0．160±0．060
I	0．008±0．001	0．002±0．0003
J	0．044±0．008	0．069±0．009
K	0．011±0．007	0．011±0．009
L	0．299±0．009	
M	0．792±0．057	

【０４７９】

ＲＮＡｉ薬ＡＤ０４９６２を、表１及び２に示すように、ＨＢＶゲノムの位置２５７～２７５のＳオープンリーディングフレームに対して少なくとも部分的に相補的なアンチセンス鎖配列を有するように設計した。ＲＮＡｉ薬ＡＤ０４８７２を、表１及び２に示すように、ＨＢＶゲノムの位置２６１～２７９のＳオープンリーディングフレームに対して少なくとも部分的に相補的なアンチセンス鎖配列を有するように設計した。ＲＮＡｉ薬ＡＤ０４９６３を、表１及び２に示すように、ＨＢＶゲノムの位置１７８１～１７９９のＸオープンリーディングフレームに対して少なくとも部分的に相補的なアンチセンス鎖配列を有するように設計した。ＲＮＡｉ薬ＡＤ０４８８２及びＡＤ０４８８５を、表１及び２に示すように、ＨＢＶゲノムの位置１７８０～１７９８のＸオープンリーディングフレームに対して少なくとも部分的に相補的なアンチセンス鎖配列を有するように設計した。上記の表９に示すＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬はそれぞれ、測定された全時点にわたって、個別と組み合わせの両方で、ＰＢＳ対照と比較して、ＨＢｓＡｇの減少を示した。再投与により、ＨＢｓＡｇの更なる低下が得られた。

【０４８０】

加えて、血清Ｂ型肝炎ｅ抗原（ＨＢｅＡｇ）レベルもまた、群Ｌ及びＭを除く全ての群に対して評価した。それぞれの群のマウスから得た試料を最初にプールし、結果として得

られた血清試料を一重項状態でアッセイを行った。実験のデータを以下の表に示す：

【０４８１】

【表３０】

表２９．実施例１１のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬投与後のｐＨＢＶマウスにおける、処置前及びＰＢＳ対照に対して正規化された平均ＨＢｅＡｇレベル。

群	8日目	22日目	29日目	36日目
A	1.000	1.000	1.000	1.000
B	0.425	0.291	0.371	0.365
C	0.152	0.170	0.328	0.356
D	0.266	0.249	0.456	0.440
E	0.278	0.295	0.589	0.561
F	0.306	0.291	0.718	0.522
G	0.183	0.138	0.291	0.249
H	0.091	0.131	0.315	0.238
I	0.183	0.052	0.069	0.036
J	0.089	0.114	0.190	0.236
K	0.458	0.172	0.322	0.207

【０４８２】

更に、血清ＨＢＶ　ＤＮＡレベルを、上述の実施例２に示す手順に従って、８、１５、２２、及び２９日目に採取された血清試料の表２７の群のそれぞれについて測定した。血清ＨＢＶ　ＤＮＡが、各時点で各動物から単離された。データを以下の表に示す：

【０４８３】

【表３１】

表３０．実施例７のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬投与後のｐＨＢＶマウスにおける、処置前及びＰＢＳ対照に対して正規化された平均血清ＨＢＶ　ＤＮＡレベル（標準偏差は（＋／－）として示される）。

群	8日目	15日目	22日目	29日目
A	1.000±0.232	1.000±0.463	1.000±0.272	1.000±0.205
B	0.577±0.219	0.222±0.064	0.196±0.055	0.261±0.117
C	0.165±0.051	0.070±0.042	0.142±0.105	0.228±0.174
D	0.343±0.125	0.307±0.091	0.300±0.092	0.356±0.032
E	0.262±0.033	0.216±0.018	0.227±0.028	0.279±0.090
F	0.320±0.134	0.332±0.208	0.344±0.209	0.338±0.211
G	0.231±0.036	0.034±0.024	0.069±0.039	0.077±0.020
H	0.229±0.101	0.155±0.121	0.148±0.079	0.215±0.035
I	0.281±0.129	0.109±0.071	0.023±0.019	0.011±0.009
J	0.078±0.050	0.061±0.020	0.074±0.029	0.056±0.030
K	0.314±0.064	0.119±0.043	0.076±0.067	0.078±0.095
L	0.295±0.077	0.305±0.101	0.213±0.088	0.186±0.084
M	0.515±0.247	0.505±0.293	0.488±0.318	0.478±0.267

【０４８４】

表３０のデータは、試験されたＲＮＡｉ薬が、個別及び組み合わせの両方とも、ＰＢＳ群に比べて、ＨＢＶ　ＤＮＡレベルの減少をもたらしたことを示している。再投与により、ＨＢＶ　ＤＮＡの更なる低下が得られた。

【０４８５】

実施例１２．ｐＨＢＶマウスにおけるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬。

上述の実施例２に記載のｐＨＢＶマウスモデルを使用した。マウスは、以下の表３１に示すように様々な群に分けられ、各マウスには、表３１に示す投与レジメンに従って、単

回２００μＬ皮下注射を投与した。

【０４８６】

【表３２】

表３１．実施例１２のｐＨＢＶマウスの投与群。

群	RNAi薬及び用量	投与レジメン
Ａ	PBS（RNAi薬なし）	１日目に単回注射
Ｂ	２．０mg／kg AD04871	１日目に単回注射
Ｃ	２．０mg／kg AD04872	１日目に単回注射
Ｄ	２．０mg／kg AD04874	１日目に単回注射
Ｅ	２．０mg／kg AD04875	１日目に単回注射
Ｆ	２．０mg／kg AD04876	１日目に単回注射
Ｇ	２．０mg／kg AD04881	１日目に単回注射
Ｈ	２．０mg／kg AD04883	１日目に単回注射
Ｉ	２．０mg／kg AD04884	１日目に単回注射

【０４８７】

各マウスに２００μＬの単回皮下投与が行われた。これには、表２４に示されるように、リン酸緩衝生理食塩水中に配合された所定量のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬、又は対照としてＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含まない２００μＬのリン酸緩衝生理食塩水が含まれた。各ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、表４及び５に示す、センス鎖の５’末端にコンジュゲートされたＮ－アセチル－ガラクトサミン標的化リガンドを含んでいた。注射は、首及び肩領域にわたる緩んだ皮膚の、皮膚と筋肉の間（すなわち皮下注射）に行った。各群で３匹のマウスを試験した（ｎ＝３）。

【０４８８】

血清を、投与前、次いで８日目、１５日目、及び２２日目に採取した。群Ａ（ＰＢＳ）、群Ｂ（２．０ｍｇ／ｋｇ　ＡＤ０４８７１）、群Ｃ（２．０ｍｇ／ｋｇ　ＡＤ０４８７２）、群Ｄ（２．０ｍｇ／ｋｇ　ＡＤ０４８７４）、群Ｅ（２．０ｍｇ／ｋｇ　ＡＤ０４８７５）、及び群Ｆ（２．０ｍｇ／ｋｇ　ＡＤ０４８７６）は更に、２９日目、３６日目、４３日目、及び５０日目に血清を採取した。血清Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）レベルを、上述の実施例２に示す手順に従って、測定した。実験のデータを以下の表に示す：

【０４８９】

【表３３】

表３２．実施例１２のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬投与後のｐＨＢＶマウスにおける、処置前及びＰＢＳ対照に対して正規化された平均ＨＢｓＡｇ（標準偏差は（＋／－）として示される）。

群	8日目	15日目	22日目	29日目
A	1.000±0.132	1.000±0.089	1.000±0.080	1.000±0.098
B	0.102±0.034	0.041±0.021	0.049±0.033	0.048±0.031
C	0.153±0.064	0.064±0.032	0.063±0.034	0.042±0.017
D	0.123±0.022	0.049±0.017	0.039±0.010	0.023±0.001
E	0.190±0.075	0.094±0.038	0.107±0.061	0.081±0.051
F	0.190±0.031	0.076±0.035	0.084±0.038	0.049±0.024
G	0.159±0.047	0.216±0.057	0.235±0.151	
H	0.508±0.078	0.666±0.131	0.543±0.048	
I	0.279±0.087	0.357±0.078	0.614±0.156	

群	36日目	43日目	50日目
A	1.000±0.065	1.000±0.242	1.000±0.224
B	0.054±0.038	0.064±0.030	0.092±0.025
C	0.049±0.017	0.054±0.015	0.085±0.010
D	0.037±0.004	0.037±0.010	0.065±0.012
E	0.126±0.077	0.125±0.063	0.170±0.079
F	0.089±0.044	0.082±0.034	0.115±0.028
G			
H			
I			

【０４９０】

ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬ＡＤ０４８７１、ＡＤ０４８７２、ＡＤ０４８７４、ＡＤ０４８７５、及びＡＤ０４８７６を、表１及び２に示すように、ＨＢＶゲノムの位置２６１～２７９のＳオープンリーディングフレームに対して少なくとも部分的に相補的なアンチセンス鎖配列を有するようにそれぞれ設計した。これらのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬のそれぞれが、ＰＢＳ対照に比べて実質的なＨＢｓＡｇ低下を示した。例えば、ＡＤ０４８７１（群Ｂ）、ＡＤ０４８７２（群Ｃ）及びＡＤ０４８７４（群Ｄ）、及びＡＤ０４８７６（群Ｆ）ぞれぞれの単回投与量２ｍｇ／ｋｇでは、対照に比べて、１５日目～４３日目に測定された各時点において、ＨＢｓＡｇが９０％超の低下を示した。ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬ＡＤ０４８８１、ＡＤ０４８８３、ＡＤ０４８８４をそれぞれ、表１及び２に示すように、ＨＢＶゲノムの位置１７８０～１７９８のＸオープンリーディングフレームに対して少なくとも部分的に相補的なアンチセンス鎖配列を有するように設計した。

【０４９１】

実施例１３．Ｘ領域ノックアウトモデルマウスにおけるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬の用量応答及び組み合わせ。

ＨＢＶ　ｍＲＮＡのＳ　ＯＲＦに位置する領域に少なくとも部分的に相補的なアンチセンス鎖配列を含むＲＮＡｉ薬と、ＨＢＶ　ｍＲＮＡのＸ　ＯＲＦに位置する領域に少なくとも部分的に相補的なアンチセンス鎖配列を含む第２のＲＮＡｉ薬との組み合わせの影響を評価する別の手段として、表１及び２に示すように位置１７８０及び１７８１を標的とするＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬に対して、結合部位をノックアウトしたＨＢＶゲノムを含むプラスミドを生成した（以下、Ｘ領域ノックアウトマウスと呼ぶ）。このモデルは、これらのＲＮＡｉ薬の結合部位内で、ｐＨＢＶ１．３プラスミドの１０個の塩基を突然変異させることによって生成された。ＨＢＶ　ｍＲＮＡの残りの部分（Ｓ領域を含む）は機能的なままであった。よって、このＨＢＶマウスモデルにおいて、本明細書に開示されるＨＢＶゲノム

の位置１７８０及び１７８１を標的とするアンチセンス鎖を有するＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含めると、発現のサイレンシングに関して無効となることが期待される。

【０４９２】

マウスは、以下の表３３に示すものを含む様々な群に分けられ、マウスには以下の表に示す投与レジメンに従って２００μＬ皮下注射が行われた。

【０４９３】

【表３４】

表３３．実施例１３のＸ領域ノックアウトマウスの投与群。

群	RNAi薬及び用量	投与レジメン	動物の数（n）
1	PBS（RNAi薬なし）	1日目に単回注射	4
2	2．0mg／kg　AD04585＋ 1．0mg／kg　AD04963	1日目に単回注射	4
3	2．0mg／kg　AD04872＋ 1．0mg／kg　AD04963	1日目に単回注射	4
4	2．5mg／kg　AD04585＋ 0．5mg／kg　AD04963	1日目に単回注射	4
5	2．5mg／kg　AD04872＋ 0．5mg／kg　AD04963	1日目に単回注射	4
6	3．0mg／kg　AD04963	15日目に単回注射	1

【０４９４】

各マウスには、表３３に示されるように、リン酸緩衝生理食塩水中に配合された所定量のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含む２００μＬ、又はＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含まない２００μＬのリン酸緩衝生理食塩水の皮下投与を行った。各ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、表４及び５に示す、センス鎖の５’末端にコンジュゲートされたＮ－アセチル－ガラクトサミン標的化リガンドを含んでいた。注射は、首及び肩領域にわたる緩んだ皮膚の、皮膚と筋肉の間（すなわち皮下注射）に行った。各群で３匹のマウスを試験した（ｎ＝３）。

【０４９５】

５日目、８日目、１５日目、２２日目、及び２９日目に血清を採取し、上述の実施例２に示す手順に従って、血清Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）レベルを測定した。更に３６日目及び４３日目に、群１～５について血清を採取した。実験のデータを以下の表３４に示す：

【０４９６】

【表３５】

表３４．実施例１３のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬投与後のＸ領域ノックアウトマウスにおける、処置前及びＰＢＳ対照に対して正規化された平均ＨＢｓＡｇ（標準偏差は（＋／－）として示される）。

群	8日目	15日目	22日目
1	1.000±0.186	1.000±0.165	1.000±0.132
2	0.061±0.034	0.041±0.035	0.030±0.015
3	0.020±0.011	0.007±0.003	0.003±0.002
4	0.063±0.039	0.022±0.011	0.029±0.013
5	0.027±0.014	0.003±0.003	0.001±0.001
6	0.948	1.360	1.652
	29日目	36日目	43日目
1	1.000±0.059	1.000±0.044	1.000±0.045
2	0.051±0.029	0.062±0.029	
3	0.004±0.003	0.008±0.003	0.018±0.007
4	0.040±0.022	0.061±0.030	
5	0.002±0.001	0.003±0.002	0.014±0.006
6	1.831		

【０４９７】

予想されたように、群６（３．０ｍｇ／ｋｇのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬ＡＤ０４９６３の単回投与量であり、ＨＢＶゲノムの位置１７８１～１７９９のＸオープンリーディングフレームに対して少なくとも部分的に相補的なアンチセンス鎖を含む）は、ＨＢｓＡｇのノックダウンをもたらすことができなかった。加えて、群２～５のそれぞれが、ＰＢＳ対照に比べて実質的なＨＢｓＡｇのノックダウンをもたらし、群３及び群５の両方は、最下値（２２日目）でＨＢｓＡｇの２ログ超の低下を示した。

【０４９８】

実施例１４．Ｘ領域ノックアウトモデルマウスにおけるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬の用量応答及び組み合わせ。

上述の実施例１３に記載のＸ領域ノックアウトマウスモデルを使用した。マウスは、以下の表３１に示すものを含む様々な群に分けられ、各マウスには、表３５に示す投与レジメンに従って、単回２００μＬ皮下注射を投与した。

【０４９９】

【表３６】

表３５．実施例１４のＸ領域ノックアウトマウスの投与群。

群	RNAi薬及び用量	投与レジメン
1	PBS（RNAi薬なし）	1日目に単回注射
2	2.0mg／kg　AD04872	1日目に単回注射
3	2.0mg／kg　AD04872＋ 0.7mg／kg　AD05070	1日目に単回注射
4	2.0mg／kg　AD04872＋ 1.0mg／kg　AD05070	1日目に単回注射
5	2.0mg／kg　AD04872＋ 2.0mg／kg　AD05070	1日目に単回注射

【０５００】

各マウスには、表３５に示されるように、リン酸緩衝生理食塩水中に配合された所定量のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含む２００μＬ、又はＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含まない２００μＬの

リン酸緩衝生理食塩水の皮下投与を行った。各ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、表４及び５に示す、センス鎖の５’末端にコンジュゲートされたＮ－アセチル－ガラクトサミン標的化リガンドを含んでいた。注射は、首及び肩領域にわたる緩んだ皮膚の、皮膚と筋肉の間（すなわち皮下注射）に行った。表３５に示す各群で３匹のマウスを試験した（ｎ＝３）。

【０５０１】

１日目（投与前）、８日目、１５日目、２２日目、及び２９日目に血清を採取し、上述の実施例２に示す手順に従って、血清Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）レベルを測定した。実験のデータを以下の表に示す：

【０５０２】

【表３７】

表３６．実施例１４のＸ領域ノックアウトマウスにおける、処置前及びＰＢＳ対照に対して正規化された平均ＨＢｓＡｇレベル。

群	8日目	15日目	22日目	29日目
1	1.000±0.120	1.000±0.255	1.000±0.224	1.000±0.143
2	0.104±0.104	0.009±0.009	0.005±0.004	0.005±0.003
3	0.076±0.041	0.010±0.009	0.006±0.005	0.005±0.005
4	0.036±0.008	0.002±0.001	0.001±0.001	0.002±0.001
5	0.019±0.017	0.003±0.002	0.003±0.001	0.004±0.000

【０５０３】

表３６は、単独で投与されたＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬ＡＤ０４８７２、並びに、ＡＤ０４８７２（ＨＢＶゲノムの位置２６１～２７９のＳオープンリーディングに対して少なくとも部分的に相補的なアンチセンス鎖を含む）とＡＤ０５０７０（ＨＢＶゲノムの位置１７８１～１７９９のＸオープンリーディングフレームに対して少なくとも部分的に相補的なアンチセンス鎖を含む）との組み合わせが、測定された各時点にわたって、ＰＢＳ対照に比べてＨＢｓＡｇの有意なノックダウンをもたらしたことを示している。このＸ領域ノックアウトモデルにおける突然変異した標的部位に対するＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬ＡＤ０５０７０を０．７ｍｇ／ｋｇ～２ｍｇ／ｋｇ追加した場合、２ｍｇ／ｋｇ　ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬ＡＤ０４８７２の活性を低下させなかった。

【０５０４】

加えて、上述の実施例２に示す手順に従って、８、１５、及び２２日目に採取された血清試料で血清ＨＢＶ　ＤＮＡレベルを測定した。各群からの血清をプールし、一重項状態で血清からＤＮＡを単離した。データを以下の表に示す：

【０５０５】

【表３８】

表３７．実施例１４のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬投与後のＸ領域ノックアウトマウスにおける、処置前及びＰＢＳ対照に対して正規化された平均血清ＨＢＶ　ＤＮＡレベル（標準偏差は（＋／－）として示される）。

群	8日目	15日目	22日目
1	1.000±0.007	1.000±0.011	1.000±0.066
2	0.225±0.019	0.022±0.001	0.036±0.001
3	0.151±0.002	0.029±0.001	0.042±0.003
4	0.140±0.006	0.016±0.000	0.018±0.000
5	0.069±0.002	0.018±0.003	0.043±0.002

【０５０６】

このＸ領域ノックアウトモデルにおける突然変異した標的部位に対するＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬ＡＤ０５０７０を０．７ｍｇ／ｋｇ～２ｍｇ／ｋｇ追加した場合、２ｍｇ／ｋｇ　Ｈ

ＢＶ　ＲＮＡｉ薬ＡＤ０４８７２の活性を低下させなかった。

【０５０７】

実施例１５．ｐＨＢＶマウスにおけるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬。

上述の実施例２に記載のｐＨＢＶマウスモデルを使用した。マウスは、以下の表３８に示すものを含む様々な群に分けられ、各マウスには、表３８に示す投与レジメンに従って、単回２００μＬ皮下注射を投与した。

【０５０８】

【表３９】

表３８．実施例１５のｐＨＢＶマウスの投与群。

群	RNAi薬及び用量	投与レジメン
1	PBS（RNAi薬なし）	1日目に単回注射
2	2.0mg／kg AD04776	1日目に単回注射
3	2.0mg／kg AD05069	1日目に単回注射
4	2.0mg／kg AD05070	1日目に単回注射
5	2.0mg／kg AD05071	1日目に単回注射
6	2.0mg／kg AD05073	1日目に単回注射
7	2.0mg／kg AD05074	1日目に単回注射
8	2.0mg／kg AD05075	1日目に単回注射
9	2.0mg／kg AD05076	1日目に単回注射
10	2.0mg／kg AD05077	1日目に単回注射
11	2.0mg／kg AD05078	1日目に単回注射
12	3.0mg／kg AD04872＋ 1.0mg／kg AD04776	1日目に単回注射
13	3.0mg／kg AD04872＋ 1.0mg／kg AD05069	1日目に単回注射
14	3.0mg／kg AD04872＋ 1.0mg／kg AD05070	1日目に単回注射
15	3.0mg／kg AD04872＋ 1.0mg／kg AD05071	1日目に単回注射
16	3.0mg／kg AD04872＋ 1.0mg／kg AD05073	1日目に単回注射
17	3.0mg／kg AD04872＋ 1.0mg／kg AD05074	1日目に単回注射
18	3.0mg／kg AD04872＋ 1.0mg／kg AD05075	1日目に単回注射
19	3.0mg／kg AD04872＋ 1.0mg／kg AD05076	1日目に単回注射
20	3.0mg／kg AD04872＋ 1.0mg／kg AD05077	1日目に単回注射
21	3.0mg／kg AD04872＋ 1.0mg／kg AD05078	1日目に単回注射

【０５０９】

各マウスには、表３８に示されるように、リン酸緩衝生理食塩水中に配合された所定量のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含む２００μＬ、又はＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含まない２００μＬのリン酸緩衝生理食塩水の皮下投与を行った。各ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、表４及び５に示す、センス鎖の５’末端にコンジュゲートされたＮ－アセチル－ガラクトサミン標的化リガンドを含んでいた。注射は、首及び肩領域にわたる緩んだ皮膚の、皮膚と筋肉の間（すなわち皮下注射）に行った。各群で３匹のマウスを試験した（ｎ＝３）。

【０５１０】

血清を、投与前の－１日目、次いで８日目、１５日目、２２日目、２９日目、３６日目、４３日目、及び５０日目に採取した。血清Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）レベルを、上述の実施例２に示す手順に従って、測定した。実験のデータを以下の表３９に示す。平均ＨＢｓＡｇは、ＨＢｓＡｇの正規化された平均値を反映している：

【０５１１】

【表４０】

表３９．実施例１５のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬投与後のｐＨＢＶマウスにおける、処置前及びＰＢＳ対照に対して正規化された平均ＨＢｓＡｇ。

群	8日目	15日目	22日目	29日目
1	1.000±0.119	1.000±0.047	1.000±0.080	1.000±0.027
2	0.339±0.076	0.414±0.126	0.385±0.067	0.450±0.075
3	0.240±0.096	0.361±0.078	0.446±0.073	0.508±0.114
4	0.081±0.026	0.127±0.031	0.223±0.057	0.330±0.112
5	0.452±0.020	0.431±0.126	0.373±0.079	0.383±0.080
6	0.375±0.181	0.632±0.192	0.463±0.117	0.567±0.159
7	0.325±0.032	0.438±0.125	0.393±0.056	0.443±0.096
8	0.155±0.031	0.322±0.019	0.333±0.077	0.463±0.043
9	0.245±0.063	0.467±0.090	0.477±0.045	0.562±0.049
10	0.120±0.062	0.173±0.029	0.289±0.019	0.331±0.042
11	0.128±0.042	0.172±0.046	0.179±0.015	0.215±0.049
12	0.040±0.015	0.014±0.004	0.014±0.006	0.015±0.004
13	0.050±0.020	0.015±0.011	0.017±0.008	0.022±0.009
14	0.020±0.011	0.011±0.006	0.015±0.006	0.023±0.004
15	0.043±0.005	0.013±0.005	0.010±0.002	0.011±0.004
16	0.021±0.017	0.008±0.004	0.012±0.003	0.011±0.001
17	0.032±0.011	0.009±0.003	0.007±0.002	0.008±0.0003
18	0.023±0.014	0.010±0.006	0.009±0.006	0.009±0.004
19	0.025±0.006	0.010±0.004	0.009±0.002	0.010±0.003
20	0.061±0.013	0.027±0.006	0.020±0.003	0.029±0.006
21	0.061±0.050	0.013±0.010	0.012±0.005	0.018±0.006

群	36日目	43日目	50日目
1	1.000±0.031	1.000±0.114	1.000±0.112
2	0.617±0.116	0.643±0.154	0.665±0.199
3	0.638±0.067	0.743±0.015	0.792±0.115
4	0.472±0.121	0.515±0.126	0.689±0.167
5	0.591±0.159	0.604±0.086	0.709±0.115
6	0.717±0.136	0.686±0.194	0.781±0.301
7	0.586±0.069	0.775±0.143	0.747±0.095
8	0.666±0.066	0.803±0.096	0.856±0.180
9	0.801±0.047	0.667±0.055	0.765±0.208
10	0.640±0.059	0.667±0.034	0.742±0.133
11	0.429±0.063	0.383±0.005	0.497±0.060
12	0.037±0.013	0.044±0.012	0.056±0.014
13	0.046±0.011	0.055±0.010	0.070±0.010
14	0.054±0.016	0.070±0.018	0.096±0.012
15	0.029±0.011	0.032±0.015	0.051±0.020
16	0.033±0.005	0.038±0.007	0.062±0.004
17	0.021±0.002	0.031±0.004	0.061±0.005
18	0.034±0.014	0.047±0.016	0.079±0.017
19	0.028±0.005	0.037±0.006	0.060±0.011
20	0.070±0.009	0.063±0.018	0.097±0.018
21	0.040±0.012	0.066±0.007	0.120±0.036

【０５１２】

ＲＮＡｉ薬ＡＤ０４７７６、ＡＤ０５０６９、ＡＤ０５０７０、ＡＤ０５０７１、ＡＤ０５０７３、及びＡＤ０５０７４をそれぞれ、表１及び２に示すように、ＨＢＶゲノムの

位置１７８１～１７９９のＸオープンリーディングフレームに対して少なくとも部分的に相補的なアンチセンス鎖配列を有するように設計した。ＲＮＡｉ薬ＡＤ０５０７５、ＡＤ０５０７６、ＡＤ０５０７７、及びＡＤ０５０７８をそれぞれ、表１及び２に示すように、ＨＢＶゲノムの位置１７８０～１７９８のＸオープンリーディングフレームに対して少なくとも部分的に相補的なアンチセンス鎖配列を有するように設計した。

【０５１３】

表３９は、単独で投与されたＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬ＡＤ０４７７６、ＡＤ０５０６９、ＡＤ０５０７０、ＡＤ０５０７１、ＡＤ０５０７３、及びＡＤ０５０７４、又はそれらのＡＤ０４８７２（ＨＢＶゲノムの位置２６１～２７９のＳオープンリーディングに対して少なくとも部分的に相補的なアンチセンス鎖を含む）との組み合わせが、測定された各時点にわたって、ＰＢＳ対照に比べてＨＢｓＡｇの有意なノックダウンをもたらしたことを示している。

【０５１４】

実施例１６．ｐＨＢＶマウスにおけるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬：用量応答及び併用試験。

上述の実施例２に記載のｐＨＢＶマウスモデルを使用した。マウスは、以下の表４０に示すように様々な群に分けられ、各マウスには、表４０に示す投与レジメンに従って、単回２００μＬ皮下注射を投与した。

【０５１５】

【表４１】

表４０．実施例１６のｐＨＢＶマウスの投与群。

群	RNAi薬及び用量	投与レジメン
1	PBS（RNAi薬なし）	1日目に単回注射
2	3．2mg／kg　AD04872	1日目に単回注射
3	3．2mg／kg　AD04872	1日目及び22日目に単回注射
4	3．0mg／kg　AD04872＋ 0．8mg／kg　AD05070	1日目に単回注射
5	3．0mg／kg　AD04872＋ 0．8mg／kg　AD05070	1日目及び22日目に単回注射
6	3．0mg／kg　AD04872＋ 1．0mg／kg　AD05070	1日目に単回注射
7	3．0mg／kg　AD04872＋ 1．0mg／kg　AD05070	1日目及び22日目に単回注射
8	2．7mg／kg　AD04872＋ 1．3mg／kg　AD05070	1日目に単回注射
9	2．7mg／kg　AD04872＋ 1．3mg／kg　AD05070	1日目及び22日目に単回注射
10	2．0mg／kg　AD04872＋ 2．0mg／kg　AD04776	1日目及び22日目に単回注射
11	0．8mg／kg　AD05070	1日目及び22日目に単回注射
12	1．3mg／kg　AD05070	1日目及び22日目に単回注射

【０５１６】

各マウスには、表４０に示されるように、リン酸緩衝生理食塩水中に配合された所定量のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含む２００μＬ、又はＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含まない２００μＬのリン酸緩衝生理食塩水の皮下投与を行った。各ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、表４及び５に示す、センス鎖の５’末端にコンジュゲートされたＮ－アセチル－ガラクトサミン標的化リガンドを含んでいた。注射は、首及び肩領域にわたる緩んだ皮膚の、皮膚と筋肉の間（すなわち皮下注射）に行った。各群で６匹のマウスを試験した（ｎ＝６）。

【０５１７】

投与前、及び次いで８日目、１５日目、２２日目、及び２９日目に血清を採取し、上述

の実施例２に示す手順に従って、血清Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）レベルを測定した。実験のデータを以下の表４１に示す：

【０５１８】

【表４２】

表４１．実施例１６のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬投与後のｐＨＢＶマウスにおける、処置前及びＰＢＳ対照に対して正規化された平均ＨＢｓＡｇレベル（標準偏差は（＋／－）として示される）。

群	8日目	15日目	22日目	29日目
1	1.000±0.117	1.000±0.213	1.000±0.169	1.000±0.130
2	0.050±0.018	0.015±0.007	0.011±0.005	0.009±0.006
3	0.051±0.037	0.014±0.011	0.010±0.006	0.002±0.001
4	0.029±0.018	0.010±0.006	0.011±0.006	0.010±0.005
5	0.022±0.003	0.007±0.001	0.009±0.003	0.001±0.001
6	0.027±0.012	0.007±0.004	0.008±0.005	0.011±0.005
7	0.028±0.012	0.010±0.005	0.009±0.005	0.001±0.000
8	0.033±0.016	0.016±0.008	0.020±0.009	0.021±0.011
9	0.034±0.025	0.015±0.011	0.018±0.013	0.003±0.002
10	0.038±0.021	0.015±0.005	0.019±0.004	0.003±0.001
11	0.446±0.143	0.376±0.120	0.474±0.149	0.338±0.123
12	0.307±0.111	0.257±0.122	0.236±0.057	0.138±0.031

【０５１９】

試験されたＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、個別と組み合わせの両方において、測定された全時点にわたって、ＰＢＳ対照に比べてＨＢｓＡｇの減少を示した。ＨＢｓＡｇ発現は、２２日目に再投与された全ての群で更に低下した。

【０５２０】

加えて、血清Ｂ型肝炎ｅ抗原（ＨＢｅＡｇ）レベルもまた評価した。８日目の測定については、各群の全６匹のマウスの血清試料がプールされ、結果として得られた試料を一重項状態でアッセイを行った。－１日目、１５日目、２２日目、及び２９日目の測定については、各群の６匹のマウスが各群内で対にされ、それぞれの血清試料がプールされ、各群につき３つのサブ群を形成した。各群の３つのサブ群それぞれの血清試料について、アッセイが行われた。実験のデータを以下の表４２に示す：

【０５２１】

【表４３】

表４２．実施例１６のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬投与後のｐＨＢＶマウスにおける、処置前及びＰＢＳ対照に対して正規化された平均ＨＢｅＡｇレベル（１５、２２、及び２９日目の標準偏差は（＋／－）として示される）。

群	8日目	15日目	22日目	29日目
1	1.000	1.000±0.011	1.000±0.170	1.000±0.173
2	0.510	0.308±0.031	0.217±0.021	0.226±0.035
3	0.488	0.301±0.065	0.283±0.081	0.147±0.030
4	0.213	0.216±0.067	0.192±0.029	0.141±0.048
5	0.192	0.211±0.053	0.216±0.088	0.047±0.016
6	0.176	0.163±0.022	0.238±0.069	0.117±0.011
7	0.165	0.175±0.046	0.215±0.061	0.028±0.012
8	0.128	0.166±0.065	0.386±0.284	0.167±0.118
9	0.172	0.171±0.037	0.244±0.052	0.032±0.010
10	0.180	0.211±0.012	0.283±0.034	0.034±0.001
11	0.634	0.594±0.082	0.840±0.152	0.271±0.029
12	0.486	0.441±0.066	0.804±0.096	0.214±0.039

【０５２２】

試験されたＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、個別と組み合わせの両方において、測定された全時点にわたって、生理食塩水対照に比べてＨＢｅＡｇの減少を示した。ＨＢｅＡｇ発現は、２２日目に再投与された全ての群で更に低下した。

【０５２３】

更に、血清ＨＢＶ　ＤＮＡレベルを、上述の実施例２に示す手順に従って、－１、８、１５、及び２２日目に採取された血清試料の表４０の群のそれぞれについて測定した。各対のマウスの血清をプールし、単一分離で各血清プールからＤＮＡを単離した。データを以下の表に示す：

【０５２４】

【表４４】

表４３．実施例１６のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬投与後のｐＨＢＶマウスにおける、処置前及びＰＢＳ対照に対して正規化された平均血清ＨＢＶ　ＤＮＡレベル（標準偏差は（＋／－）として示される）。

群	8日目	15日目	22日目
1	1.000±0.122	1.000±0.299	1.000±0.241
2	0.312±0.016	0.126±0.008	0.087±0.018
3	0.264±0.065	0.081±0.023	0.073±0.028
4	0.321±0.254	0.120±0.066	0.134±0.101
5	0.319±0.081	0.108±0.038	0.098±0.051
6	0.260±0.095	0.068±0.010	0.076±0.031
7	0.170±0.028	0.082±0.013	0.062±0.018
8	0.188±0.020	0.192±0.160	0.307±0.309
9	0.242±0.003	0.100±0.042	0.075±0.028
10	0.322±0.028	0.159±0.025	0.086±0.016
11	1.124±0.142	0.742±0.127	0.807±0.192
12	1.004±0.144	0.541±0.340	0.569±0.060

【０５２５】

試験されたＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、個別と組み合わせの両方において、測定された全時点にわたって、生理食塩水対照に比べて血清ＨＢＶ　ＤＮＡを低下させているが、ただし、群１１及び１２では、８日目で血清ＨＢＶ　ＤＮＡの低下がなかったことが示された。

【０５２６】
実施例１７．ｐＨＢＶマウスにおけるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬。
上述の実施例２に記載のｐＨＢＶマウスモデルを使用した。マウスは、以下の表４４に示すように様々な群に分けられ、各マウスには、表４４に示す投与レジメンに従って、単回２００μＬ皮下注射を投与した。
【０５２７】
【表４５】
表４４．実施例１７のｐＨＢＶマウスの投与群。

群	RNAi薬及び用量	投与レジメン
1	PBS（RNAi薬なし）	1日目に単回注射
2	5mg／kg AD04585＋ 1mg／kg AD04963	1日目に単回注射
3	5mg／kg AD04872＋ 1mg／kg AD04963	1日目に単回注射
4	5mg／kg AD04585＋ 1mg／kg AD04963	1日目及び8日目に単回注射
5	5mg／kg AD04872＋ 1mg／kg AD04963	1日目及び8日目に単回注射
6	2．5mg／kg AD04585＋ 0．5mg／kg AD04963	1日目に単回注射
7	2．0mg／kg AD04585＋ 1．0mg／kg AD04963	1日目に単回注射
8	2．5mg／kg AD04872＋ 0．5mg／kg AD04963	1日目に単回注射
9	2．0mg／kg AD04872＋ 1．0mg／kg AD04963	1日目に単回注射
10	5mg／kg AD04872＋ 1mg／kg AD04981	1日目に単回注射
11	2．5mg／kg AD04872＋ 0．5mg／kg AD04981	1日目及び8日目に単回注射
12	2．5mg／kg AD04872＋ 0．5mg／kg AD04981	1日目に単回注射
13	2mg／kg AD04872＋ 1mg／kg AD04981	1日目に単回注射
14	2．5mg／kg AD04585＋ 0．5mg／kg AD04981	1日目に単回注射
15	2mg／kg AD04585＋ 1mg／kg AD04981	1日目に単回注射
16	0．5mg／kg AD04981	1日目に単回注射

【０５２８】
各マウスには、表４４に示されるように、リン酸緩衝生理食塩水中に配合された所定量のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含む２００μＬ、又はＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を含まない２００μＬのリン酸緩衝生理食塩水の皮下投与を行った。各ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、表４及び５に示す、センス鎖の５’末端にコンジュゲートされたＮ－アセチル－ガラクトサミン標的化リガンドを含んでいた。注射は、首及び肩領域にわたる緩んだ皮膚の、皮膚と筋肉の間（すなわち皮下注射）に行った。各群で３匹のマウスを試験した（ｎ＝３）。
【０５２９】
投与前、及び次いで８日目、１４日目、２１日目、及び２９日目及び３６日目に血清を採取し、上述の実施例２に示す手順に従って、血清Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）レベルを測定した。実験のデータを以下の表４５に示す：

【０５３０】
【表４６】
表４５．実施例１７のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬投与後のｐＨＢＶマウスにおける、処置前及びＰＢＳ対照に対して正規化された平均ＨＢｓＡｇレベル（標準偏差は（＋／－）として示される）。

群	8日目	14日目	21日目	29日目
1	1．000±0．068	1．000±0．125	1．000±0．152	1．000±0．110
2	0．058±0．033	0．059±0．022	0．085±0．023	0．158±0．021
3	0．025±0．009	0．014±0．006	0．015±0．008	0．026±0．015
4	0．032±0．007	0．005±0．001	0．006±0．002	0．014±0．002
5	0．024±0．009	0．003±0．001	0．001±0．0004	0．001±0．0005
6	0．063±0．020	0．077±0．013	0．131±0．011	0．214±0．026
7	0．041±0．018	0．059±0．017	0．091±0．016	0．140±0．045
8	0．070±0．008	0．046±0．016	0．043±0．009	0．055±0．012
9	0．043±0．006	0．027±0．003	0．064±0．017	0．064±0．014
10	0．015±0．008	0．005±0．003	0．005±0．003	0．005±0．003
11	0．047±0．014	0．005±0．003	0．003±0．002	0．003±0．003
12	0．062±0．006	0．025±0．007	0．027±0．005	0．033±0．005
13	0．092±0．029	0．050±0．021	0．050±0．022	0．054±0．0019
14	0．310±0．180	0．056±0．010	0．081±0．010	0．112±0．0018
15	0．304±0．044	0．083±0．021	0．115±0．013	0．165±0．025
16	1．667±0．217	0．416±0．163	0．341±0．179	0．511±0．0011

群	36日目
1	1．000±0．225
2	
3	0．049±0．019
4	
5	0．004±0．0004
6	
7	
8	0．081±0．010
9	0．108±0．026
10	0．009±0．004
11	0．005±0．003
12	0．060±0．014
13	0．094±0．027
14	
15	
16	0．634±0．005

【０５３１】
試験されたＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬組み合わせは、測定された全時点にわたって、生理食塩水対照に比べてＨＢｓＡｇの減少を示した。ＡＤ０４８７２を含む組み合わせは、ＡＤ０４８７２の代わりにＡＤ０４５８５を用いた同等の組み合わせよりも、大きな低下を示した。
【０５３２】
加えて、上述の実施例２に示す手順に従って、８、１４、２１、及び２９日目に採取された血清試料で血清ＨＢＶ　ＤＮＡレベルを測定した。血清ＨＢＶ　ＤＮＡが、各時点で各動物から単離された。データを以下の表４６に示す：
【０５３３】

【表４７】

表４６．実施例１７のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬投与後のｐＨＢＶマウスにおける、処置前及びＰＢＳ対照に対して正規化された平均血清ＨＢＶ　ＤＮＡレベル（標準偏差は（＋／－）として示される）。

群	8日目	14日目	21日目	29日目
1	1.000±0.280	1.000±0.269	1.000±0.418	1.000±0.383
2	0.136±0.068	0.192±0.071	0.173±0.032	0.292±0.039
3	0.097±0.034	0.068±0.016	0.076±0.034	0.131±0.061
4	0.061±0.039	0.002±0.001	0.003±0.001	0.019±0.013
5	0.068±0.025	0.003±0.002	0.0009±0.0003	0.0009±0.0003
6	0.354±0.299	0.345±0.187	0.522±0.234	0.509±0.106
7	0.103±0.064	0.291±0.025	0.203±0.043	0.203±0.015
8	0.336±0.142	0.185±0.071	0.183±0.065	0.162±0.064
9	0.198±0.055	0.093±0.023	0.118±0.054	0.143±0.032
10	0.122±0.071	0.024±0.026	0.023±0.020	0.014±0.017
11	0.160±0.069	0.016±0.023	0.003±0.001	0.005±0.004
12	0.158±0.039	0.120±0.044	0.100±0.049	0.091±0.034
13	0.190±0.038	0.169±0.025	0.066±0.015	0.081±0.015
14	0.434±0.136	0.318±0.104	0.144±0.094	0.240±0.029
15	0.358±0.185	0.287±0.108	0.279±0.080	0.303±0.038
16	0.713±0.085	0.674±0.140	0.496±0.128	0.590±0.093

【０５３４】

試験されたＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬組み合わせは、測定された全時点にわたって、生理食塩水対照に比べて血清ＨＢＶ　ＤＮＡの減少を示した。ＡＤ０４８７２を含む組み合わせは、ＡＤ０４８７２の代わりにＡＤ０４５８５を用いた同等の組み合わせよりも、大きな低下を示した。これらの大きな低下は、２２日目及び２９日目に観察された。

【０５３５】

実施例１８．ＨＢＶ感染ヒト化マウスモデルにおけるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬。

この試験では、雄のＦＲＧ（登録商標）（Ｃ５７ＢＬ／６バックグラウンド（Ｙｅｃｕｒｉｓ）の遺伝子型Ｆａｈ　－／－／　Ｒａｇ２　－／－／　Ｉｌ２ｒｇ　－／－　三重ノックアウトマウス）が１～２箇月齢のときに、ヒト肝細胞を移植した。ヒト肝細胞は、マウス肝細胞の増殖を抑制するために、定期的なＮＴＢＣ処理を用いて約６箇月間肝臓に再増殖させた。９箇月齢で、マウスに、4×10^{8}個のゲノム／ｋｇ　ＨＢＶ遺伝子型Ｃの静脈内接種を行った。これがヒト肝細胞を感染させた。２～３箇月後、血清ＨＢＶ　ＤＮＡレベルがプラトーに達し、ヒト肝細胞が最大限に感染したことが示された（マウス肝細胞はＨＢＶに感染できない）。ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬による処置の開始時にマウスは１歳であり、よって寿命の終わりに近かった。

【０５３６】

処置前の血清試料を－１０日目及び－３日目に採取した。１日目から、各マウスに、水中に溶解させた０．０１ｍｇ／ｋｇのエンテカビルで１日１回の強制経口投与を行って、ＨＢＶの複製を阻害した。マウスの安楽死の日まで、エンテカビルの１日１回の投与を継続した。エンテカビル投与により、慢性的に感染したヒト患者の血清ＨＢＶ　ＤＮＡは低減するが、ＨＢｓＡｇは低減しないことが予想された。

【０５３７】

マウスを、下記の表４７に示すものを含む様々な群に分けた：

【０５３８】

【表４８】

表４７．実施例１８のＨＢＶ感染ＦＲＧヒト化モデルマウスの投与群。

群	RNAi薬及び用量	投与レジメン	終末日
Ａ－ マウス1	PBS（RNAi薬なし）	1日目に単回注射	21日目に安楽死 （不健康な動物）
Ａ－ マウス2	PBS（RNAi薬なし）	1日目及び29日目に単回注射	36日目に安楽死
Ｂ－ マウス1	4．0mg／kg AD04872＋ 2．0mg／kg AD05070	1日目及び29日目に単回注射	36日目に安楽死
Ｂ－ マウス2	4．0mg／kg AD04872＋ 2．0mg／kg AD05070	1日目及び29日目に単回注射	40日目に安楽死
Ｃ－ マウス1	4．5mg／kg AD04872＋ 1．5mg／kg AD05070	1日目に単回注射	15日目に安楽死
Ｃ－ マウス2	4．5mg／kg AD04872＋ 1．5mg／kg AD05070	1日目及び29日目に単回注射	36日目に安楽死
Ｃ－ マウス3	4．5mg／kg AD04872＋ 1．5mg／kg AD05070	1日目及び29日目に単回注射	40日目に安楽死

【０５３９】

各マウスには更に、リン酸緩衝生理食塩水に調剤された量のＨＢＶ ＲＮＡｉ薬（複数可）を含む体重２０グラム当たり１００μＬの皮下投与、あるいは、ＨＢＶ ＲＮＡｉ薬を含まない同量のリン酸緩衝生理食塩水を含む体重２０グラム当たり１００μＬの皮下投与を、上記の表４７に示すスケジュールに従って、１日目及び２９日目（２９日目にまだ生存している場合）に行った。各ＨＢＶ ＲＮＡｉ薬は、表４及び５に示す、センス鎖の５’末端にコンジュゲートされたＮ－アセチル－ガラクトサミン標的化リガンドを含んでいた。注射は、首及び肩領域にわたる緩んだ皮膚の、皮膚と筋肉の間（すなわち皮下注射）に行った。

【０５４０】

８日目、１５日目、２２日目、２９日目、３６日目、及び４０日目に血清を採取し、上述の実施例２に示す手順に従って、血清Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）レベルを測定した。実験のデータを以下の表に示す：

【０５４１】

【表４９】

表４８．実施例１８の各個々のＨＢＶ感染ヒト化ＦＲＧモデルマウスについて、処置前（－３日目）に対して正規化した平均ＨＢｓＡｇレベル。

群	8日目	15日目	22日目	29日目	36日目	40日目
Ａ－1	0．830	0．828	0．932	0．858	1．107	
Ａ－2	1．303	1．328				
Ｂ－1	0．548	0．314	0．272	0．207	0．138	
Ｂ－2	0．592	0．337	0．243	0．215	0．160	0．175
Ｃ－1	0．643	0．460	0．415	0．251	0．164	
Ｃ－2	0．353	0．228	0．182	0．172	0．224	0．216
Ｃ－3	0．814	0．674				

【０５４２】

加えて、上述の実施例２に示す手順に従って、－１０、－３、８、１５、２２、２９、３６、及び４０日目に採取された血清試料で血清ＨＢＶ ＤＮＡレベルを測定した。データを以下の表４に示す：

【０５４３】

【表５０】

表４９．実施例１４のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬投与後の各ＨＢＶ感染ＦＲＧヒト化マウスについて、処置前－１０日目及び－３日目の平均に対して正規化した血清ＨＢＶ　ＤＮＡレベル。

群	－10日目	－3日目	8日目	15日目	22日目	29日目	36日目	40日目
Ａ－１	0．883	1．117	0．072	0．038	0．015	0．027	0．060	
Ａ－２	1．070	0．930	0．130	0．075				
Ｂ－１	1．538	0．462	0．032	0．017	0．011	0．006	0．010	
Ｂ－２	1．350	0．650	0．042	0．018	0．012	0．007	0．008	0．007
Ｃ－１	1．348	0．652	0．041	0．020	0．016	0．005	0．004	
Ｃ－２	1．030	0．970	0．031	0．015	0．006	0．011	0．008	0．008

【０５４４】

予想されたように、エンテカビルの投与は、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬がない場合とある場合の両方において、ウイルス複製を低減させた。

【０５４５】

実施例１９．ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬の臨床試験

健康なボランティア（ＮＨＶ）におけるフェーズ１／２ａ、無作為化、二重盲検、単回投与漸増試験、及び慢性ＨＢＶ感染患者（ＣＨＢ）における非盲検、反復投与漸増試験を行った。この試験は、健康な患者及びＢ型肝炎ウイルスに慢性感染した患者（ＣＨＢ）におけるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬（ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０）の安全性、忍容性及び薬物動態効果を評価するように設計した。試験対象集団には、健康な１８～５５歳の成人男性及び女性、並びにＨＢｅＡｇ陽性又はＨＢｅＡｇ陰性の慢性（＞６か月）ＨＢＶ感染の診断を受けた１８～６５歳の成人男性及び女性が含まれた。

【０５４６】

ＮＨＶ対象を、コホート当たり６人の対象の５つのコホートに分けた（コホート１～５）。ＮＨＶコホート（４活性、２プラセボ）は、３５、１００、２００、３００、若しくは４００ｍｇの量のＡＤ０４８７２とＡＤ０５０７０の組み合わせ又は生理食塩水の皮下注射による盲検化した単回投与を受けた。ＣＨＢコホート１、１ｃ及び２ｂ～５ｂは、ベースライン時にＨＢｅＡｇ陽性又は陰性、ヌクレオシド阻害剤（ＮＵＣ）ナイーブ又はＮＵＣ経験済みであり、２５、５０、１００、２００、３００、又は４００ｍｇの量のＡＤ０４８７２とＡＤ０５０７０の組み合わせの１か月ごとの投与を皮下注射により３回受けた。コホート６は、４人のＣＨＢ患者を登録して、ＡＤ０４８７２とＡＤ０５０７０の組み合わせの１００ｍｇの２週間ごとの投与を３回受けた。コホート７は、４人のＣＨＢ患者を登録して、ＡＤ０４８７２とＡＤ０５０７０の組み合わせの１００ｍｇの１週間ごとの投与を３回受けた。ＣＨＢコホート８及び９（４活性）は、それぞれ、ＨＢｅＡｇ陽性、治療ナイーブ又はＮＵＣ経験済みであり、３００ｍｇの量のＡＤ０４８７２とＡＤ０５０７０の組み合わせの１か月ごとの投与を皮下注射により３回受けた。コホート１０及びコホート１１はそれぞれ、４人のＣＨＢ患者を登録して、それぞれ、ＡＤ０４８７２とＡＤ０５０７０の組み合わせの２００ｍｇ及び３００ｍｇの１週間ごとの投与を３回受けた。ＮＵＣ経験済みのＣＨＢ患者は、試験全体にわたって１日１回のＮＵＣを継続し、ＮＵＣナイーブのＣＨＢ患者は、１日目に１日１回のＮＵＣを開始した。ＣＨＢについては、ウイルスＤＮＡ、ウイルスＲＮＡ並びに抗原ＨＢｓＡｇ、ＨＢｅＡｇ、及びＨＢｃｒＡｇを定期的に測定した。試験パラメータを表５０に要約する。

【０５４７】

【表５１－１】

表５０

試験タイトル	健常成人ボランティアにおけるHBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）の安全性、忍容性及び薬物動態効果を評価するためのフェーズ1／2a単回投与漸増試験、並びにHBV患者における安全性、忍容性及び薬力学的効果を評価する反復投与漸増試験
開発フェーズ	ファーストインヒューマンのフェーズ1、ファーストインペイシェントのフェーズ2a
試験の目的	主目的： ・ 健康なボランティア（NHV）における漸増単回投与及びB型肝炎ウイルスに慢性感染した患者（CHB）における漸増反復投与を使用して、HBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）の安全性及び忍容性の尺度として治療に関連する可能性のある有害事象の発生率及び頻度を決定すること。 副次的目的： ・ NHVにおけるHBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）の単回投与薬物動態を評価すること。 ・ 活性の測度として、HBVに慢性感染した患者（CHB）におけるHBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）に応答した、HBsAgの1日目の投与前ベースラインから投与後最下値までの減少量を決定すること。 探索的目的： ・ 活性の測度として、CHB患者におけるHBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）に応答した、HBcrAg、HBV RNA（科学的に実行可能である場合）及びHBeAg（e＋患者のみ）の1日目の投与前ベースラインから投与後最下値までの減少量を決定すること。
試験計画	無作為化、二重盲検、並行群、プラセボ対照
試験集団	この試験は、19．0～35．0kg／m^{2}のBMIを有する18～55歳の成人男性及び女性のNVH（コホート1～5）において、及び19．0～38．0kg／m^{2}のBMIを有し、かつHBeAg陽性又はHBeAg陰性の慢性（＞6か月）HBV感染の診断を受けた18～65歳のCHB患者（コホート2b、3b、4b、5b、8及び9）において実施した。 ・ コホート1～5：NHV、成人男性及び女性、年齢18～55歳 ・ コホート1b、1c、2b、3b、4b及び5b：HBeAg又は以前の療法の状態にかかわらず、任意のCHB患者。 ・ コホート6：HBeAg又は以前の療法の状態にかかわらず、任意のCHB患者。 ・ コホート7：HBeAg又は以前の療法の状態にかかわらず、任意のCHB患者。 ・ コホート8：HBeAg陽性の治療ナイーブ患者（NUC又はインターフェロンへの以前の慢性曝露なし）。 ・ コホート9：HBeAg陽性のNUC経験済み患者（エンテカビル又はテノホビルで少なくとも12か月間）。 ・ コホート10：HBeAg又は以前の療法の状態にかかわらず、任意のCHB患者。 ・ コホート11：HBeAg又は以前の療法の状態にかかわらず、任意のCHB患者。
被験薬	HBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）
投与量及び頻度	コホート1～5（NHV）：無作為化して、HBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）又はプラセボ（4活性：2プラセボ）を、単回皮下注射として投与される35、100、200、300及び400mgの単回漸増投与で受けた。 コホート1b、1c、2b～5b（CHB）：25、50、100、200、300、又は400mgのHBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）の1か月ごとの投与を皮下注射により3回受けた。 コホート6は、4人のHBV患者を登録して、HBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）の100mgの2週間ごとの投与を3回受けた。コホート7は、4人のHBV患者を登録して、HBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）の100mgの1週間ごとの投与を3回受けた。 コホート8及び9（CHB）：300mgのHBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）の1か月ごとのSQ投与を皮下注射により3回受けた。 コホート10及びコホート11はそれぞれ、4人のHBV患者を登録して、それぞれ、HBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）の200mg及び300mgの1週間ごとの投与を3回受けた。 NUC経験済みのCHB患者は、試験全体にわたって1日1回のNUCを継続し、NUCナイーブのCHB患者は、1日目に1日1回のNUCを開始した。
参照製剤	プラセボ（PBO）：一致する体積で皮下投与される生理食塩水（0．9％）。

【０５４８】

【表５１－２】

（表５０の続き）

有効性評価基準	ウイルス学的評価を実施し（CHB患者のみ）、以下が含まれる。 ・ 定量的評価：HBV DNA、HBV RNA、HBsAg、HBeAg、HBcrAg、
安全性評価基準	安全性は、バイタルサイン、臨床検査室測定、安静時心電図測定、有害事象、重篤有害事象、注射部位反応、及びEOS後90日間の妊娠フォローアップによって評価した。
薬物動態評価	投与1後の薬物動態分析のために、各対象から血液試料を採取する（コホート1～5、NHVのみ）。
データ解析	スクリーニング、コンプライアンス、忍容性及び安全性データ： 安全性分析を実施し、結果をコホート別に要約する。有害事象（AE）、重篤有害事象（SAE）、関連AE、関連SAE、及び中止につながるAEの発生率及び頻度を、SOC、PT、及び重篤度ごとにコホート別に要約する。他の安全性パラメータは、それぞれのスケジュールされた時間において要約する。 ウイルス学的評価（CHB患者のみ）： ・ 定量的HBsAg（qHBsAg）：ベースラインから最下値までのLog変化、及び最下値からベースラインの約20％又はEOSに戻るまでの応答の持続時間（Roche Elecsys、LLOQ 0.05IU／mL） ・ 定量的HBV DNA（ベースライン時に定量化可能な場合）：ベースラインからEOSまでのLog変化（（Roche Cobas、LLOQ 20IU／mL） ・ 定量的HBV RNA：ベースラインから最下値までのLog変化、及びベースラインからEOSまでの応答の持続時間（Abbott m2000、LLOQ 1.65Log U／mL、Butler 2018） ・ 定量的HBcrAg：ベースラインから最下値までのLog変化、及びベースラインからEOSまでの応答の持続時間（Fujirebo Lumipulse、LLOQ 1kU／mL） ・ 定量的HBeAg：ベースラインから最下値までのLog変化、及びベースラインからEOSまでの応答の持続時間（Diasorin Liaison、LLOQ 0.01PEIU／mL） 薬物動態（NHV対象のみ）： HBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）製品成分の血漿中濃度を使用して、次のPKパラメータを計算する：最大観測血漿中濃度（Cmax）、時間0から24時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）（AUC0－24）、無限遠まで外挿された時間0からのAUC（AUCinf）、及び終末消失半減期（t1／2）。薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント法を使用して決定する。

【０５４９】

図１及び図１４は、ＣＨＢ患者の１日目からの抗原ＨＢｓＡｇの平均ｌｏｇ変化を示す（コホート２ｂ、３ｂ、４ｂ、５ｂ、８及び９）。以下の表５１は、６週間を超えるＨＢｓＡｇデータが収集されたＣＨＢ患者の最下値ＨＢｓＡｇ応答を示す。１か月ごとの投与を受けた全てのＨＢＶ患者において強いＨＢｓＡｇ応答が観察され、これは、ＨＢｅＡｇ陽性及びＨＢｅＡｇ陰性の患者において、並びにＮＵＣナイーブ及びＮＵＣ経験済み患者において、同様であった。ＨＢｓＡｇ減少の範囲は、－１．３～－３．８Log_{10}であった。図２～図１２は、ＣＨＢ患者におけるＨＢＶ ＤＮＡ、ＨＢＶ ＲＮＡ、ＨＢｅＡｇ及びＨＢｃｒＡｇにおける個々の変化を示す（コホート１ｂ、１ｃ、２ｂ、３ｂ、４ｂ、５ｂ、６、７、８、９、１０及び１１）。これらの全てのウイルス学的パラメータ（ＨＢＶ ＤＮＡ、ＨＢＶ ＲＮＡ、ＨＢｅＡｇ及びＨＢｃｒＡｇ）は、ＨＢＶ ＲＮＡｉ薬（ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０）に対する応答を示した。図１３は、ＣＨＢ患者ごとの最下値Ｌｏｇ ＨＢｓＡｇ減少データを示す。ＨＢｅＡｇ陽性の患者及びＨＢｅＡｇ陰性の患者に対して同様の応答が観察された。

【０５５０】

【表５２】

表５１．ＣＨＢ患者に対する最下値ＨＢｓＡｇ応答

最下値HBsAg応答	CHB患者の割合
＞1log（90%）減少	100%
＞1．5log（97%）減少	83%
＞2log（99%）減少	38%
＞3log（99．9%）減少	3%

【０５５１】

表５２及び表５３は、それぞれ、健康な患者及びＣＨＢ患者における試験からの安全性及び忍容性の結果を示す。皮下投与されたＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬（ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０）は、最大４００ｍｇの単回又は複数回の１か月ごとの投与において十分に忍容されるように見える。皮下注射の約１２％で、軽度の注射部位反応が観察された。

【０５５２】

【表５３】

表５２．健康な患者における安全性及び忍容性

健康なボランティアにおけるAE	コホート1 35mg	コホート2 100mg	コホート3 200mg	コホート4 300mg	コホート5 400mg	全ての活性	全てのPBO	合計AE数
AE報告用語	HBV RNAi薬 N＝4	HBV RNAi薬 N＝4	HBV RNAi薬 N＝4	HBV RNAi薬 N＝4	HBV RNAi薬 N＝4	HBV RNAi薬 N＝4	プラセボ N＝10	
顔面潮紅、熱感、発熱の自覚	1			1		2	1	3
頭痛	1	2	1	1	2	7	2	9
腹痛	1	2	1			4	1	5
上気道感染症	1	1			2	4	2	6
嗜眠、疲労		1	2			3	2	5
筋肉痛		1				1	1	2
咽喉痛		1	1			2	2	4
脱水している感覚		1				1	1	2
カニューレ部位での不快感／挫傷		1		2	1	4	1	5
悪心		1	1	2		4	1	5
浮動性めまい、意識朦朧、回転性めまい		1				1	2	3
インフルエンザ様症状、非特異的なウイルス疾患		1	1			2		2
嘔吐			1	1		2	1	3
注射部位での挫傷／圧痛				1	1	2		2
＞1のNHVにおける合計AE数	4	13	8	8	6	39	17	56

【０５５３】

【表５４】

表５３．ＣＨＢ患者における安全性及び忍容性

HBV患者におけるAE	コホート2b 100mg	コホート3b 200mg	コホート4b 300mg	コホート5b 400mg	コホート8 300mg	コホート9 300mg	合計AE数 N＝24
AE報告用語	HBV RNAi薬 N＝4	HBV RNAi薬 N＝4	HBV RNAi薬 N＝4	HBV RNAi薬 N＝4	HBV RNAi薬 N＝4	HBV RNAi薬 N＝4	
虫刺され	1		1				2
上気道感染、咽喉痛	1		1		1		3
注射部位での紅斑、発赤、血腫、皮疹			1	2	2	2	7
にきび					2		2
頭痛			2				2
クレアチンキナーゼ増加			1		1		2
下痢			1	1			2
腰痛			1		1		2
＞1のCHBにおける合計AE数	2	0	8	3	7	2	22

【０５５４】

実施例２０．ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬の臨床試験

健康なボランティア（ＮＨＶ）におけるフェーズ１／２ａ、無作為化、二重盲検、反復投与漸増試験、及び慢性ＨＢＶ感染患者（ＣＨＢ）における非盲検、反復投与漸増試験を行った。この試験は、健康な患者及びＢ型肝炎ウイルスに慢性感染した患者（ＣＨＢ）におけるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬（ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０）の安全性、忍容性及び薬物動態効果を評価するように設計した。試験対象集団には、健康な１８～５５歳の成人男性及び女性、並びにＨＢｅＡｇ陽性又はＨＢｅＡｇ陰性の慢性（＞６か月）ＨＢＶ感染の診断を受けた１８～６５歳の成人男性及び女性が含まれた。

【０５５５】

ＮＨＶ対象を、コホート当たり６人の対象の５つのコホートに分けた（コホート１～５）。ＮＨＶコホート（４活性、２プラセボ）は、３５、１００、２００、３００、若しくは４００ｍｇの量のＡＤ０４８７２とＡＤ０５０７０の組み合わせ又は生理食塩水の皮下注射による盲検化した単回投与を受けた。ＣＨＢコホート１、１ｃ及び２ｂ～５ｂは、ベースライン時にＨＢｅＡｇ陽性又は陰性、ヌクレオシド阻害剤（ＮＵＣ）ナイーブ又はＮＵＣ経験済みであり、３５、５０、１００、２００、３００、又は４００ｍｇの量のＡＤ０４８７２とＡＤ０５０７０の組み合わせの投与を皮下注射により２８日の間隔で３回受けた。コホート６は、４人のＣＨＢ患者を登録して、ＡＤ０４８７２とＡＤ０５０７０の組み合わせの１００ｍｇの２週間ごとの投与を３回受けた。コホート７は、４人のＣＨＢ患者を登録して、ＡＤ０４８７２とＡＤ０５０７０の組み合わせの１００ｍｇの１週間ごとの投与を３回受けた。ＣＨＢコホート８及び９（４活性）は、それぞれ、ＨＢｅＡｇ陽性、治療ナイーブ又はＮＵＣ経験済みであり、３００ｍｇの量のＡＤ０４８７２とＡＤ０５０７０の組み合わせの投与を皮下注射により２８日の間隔で３回受けた。コホート１０及びコホート１１はそれぞれ、４人のＣＨＢ患者を登録して、それぞれ、ＡＤ０４８７２とＡＤ０５０７０の組み合わせの２００ｍｇ及び３００ｍｇの１週間ごとの投与を３回受けた。ＮＵＣ経験済みのＣＨＢ患者は、試験全体にわたって１日１回のＮＵＣを継続し、ＮＵＣナイーブのＣＨＢ患者は、１日目に１日１回のＮＵＣを開始した。ＣＨＢについては、ウイルスＤＮＡ、ウイルスＲＮＡ並びに抗原ＨＢｓＡｇ、ＨＢｅＡｇ、及びＨＢｃｒＡｇを定期的に測定した。試験パラメータを表５４に要約する。

【０５５６】

【表５５－１】

表５４

試験タイトル	健常成人ボランティアにおけるHBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）の安全性、忍容性及び薬物動態効果を評価するためのフェーズ１／２a単回投与漸増試験、並びにHBV患者における安全性、忍容性及び薬力学的効果を評価する反復投与漸増試験
開発フェーズ	ファーストインヒューマンのフェーズ１、ファーストインペイシェントのフェーズ2a
試験の目的	主目的： ・ 健康なボランティア（NHV）における漸増単回投与及びB型肝炎ウイルスに慢性感染した患者（CHB）における漸増反復投与を使用して、HBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）の安全性及び忍容性の尺度として治療に関連する可能性のある有害事象の発生率及び頻度を決定すること。 副次的目的： ・ NHVにおけるHBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）の単回投与薬物動態を評価すること。 ・ 活性の測度として、HBVに慢性感染した患者（CHB）におけるHBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）に応答した、HBsAgの１日目の投与前ベースラインから投与後最下値までの減少量を決定すること。 探索的目的： ・ 活性の測度として、CHB患者におけるHBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）に応答した、HBcrAg、HBV RNA（科学的に実行可能である場合）及びHBeAg（e＋患者のみ）の１日目の投与前ベースラインから投与後最下値までの減少量を決定すること。
試験計画	無作為化、二重盲検、並行群、プラセボ対照
試験集団	この試験は、19．0～35．0kg／m^2のBMIを有する18～55歳の成人男性及び女性のNVH（コホート１～５）において、及び19．0～38．0kg／m^2のBMIを有し、かつHBeAg陽性又はHBeAg陰性の慢性（＞6か月）HBV感染の診断を受けた18～65歳のCHB患者（コホート2b、3b、4b、5b、８及び9）において実施した。 ・ コホート１～５：NHV、成人男性及び女性、年齢18～55歳 ・ コホート1b、1c、2b、3b、4b及び5b：HBeAg又は以前の療法の状態にかかわらず、任意のCHB患者。 ・ コホート6：HBeAg又は以前の療法の状態にかかわらず、任意のCHB患者。 ・ コホート7：HBeAg又は以前の療法の状態にかかわらず、任意のCHB患者。 ・ コホート8：HBeAg陽性の治療ナイーブ患者（NUC又はインターフェロンへの以前の慢性曝露なし）。 ・ コホート9：HBeAg陽性のNUC経験済み患者（エンテカビル又はテノホビルで少なくとも12か月間）。 ・ コホート10：HBeAg又は以前の療法の状態にかかわらず、任意のCHB患者。 ・ コホート11：HBeAg又は以前の療法の状態にかかわらず、任意のCHB患者。
被験薬	HBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）
投与量及び頻度	コホート１～５（NHV）：無作為化して、HBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）又はプラセボ（4活性：2プラセボ）を、単回皮下注射として投与される35、100、200、300及び400mgの単回漸増投与で受けた。 コホート1b、1c、2b～5b（CHB）：25、50、100、200、300、又は400mgのHBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）の投与を皮下注射により28日の間隔で3回受けた。 コホート6は、４人のHBV患者を登録して、HBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）の100mgの2週間ごとの投与を3回受けた。コホート7は、４人のHBV患者を登録して、HBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）の100mgの１週間ごとの投与を3回受けた。 コホート8及び9（CHB）：300mgのHBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）のSQ投与を皮下注射により28日の間隔で3回受けた。 コホート10及びコホート11はそれぞれ、４人のHBV患者を登録して、それぞれ、HBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）の200mg及び300mgの１週間ごとの投与を3回受けた。 NUC経験済みのCHB患者は、試験全体にわたって1日1回のNUCを継続し、NUCナイーブのCHB患者は、1日目に1日1回のNUCを開始した。

【０５５７】

【表５５－２】

（表５４の続き）

参照製剤	プラセボ（PBO）：一致する体積で皮下投与される生理食塩水（０．９％）。
有効性評価基準	ウイルス学的評価を実施し（CHB患者のみ）、以下が含まれる。 ・ 定量的評価：HBV DNA、HBV RNA、HBsAg、HBeAg、HBcrAg、
安全性評価基準	安全性は、バイタルサイン、臨床検査室測定、安静時心電図測定、有害事象、重篤有害事象、注射部位反応、及びEOS後９０日間の妊娠フォローアップによって評価した。
薬物動態評価	投与１後の薬物動態分析のために、各対象から血液試料を採取する（コホート１～５、NHVのみ）。
データ解析	スクリーニング、コンプライアンス、忍容性及び安全性データ： 安全性分析を実施し、結果をコホート別に要約する。有害事象（AE）、重篤有害事象（SAE）、関連AE、関連SAE、及び中止につながるAEの発生率及び頻度を、SOC、PT、及び重篤度ごとにコホート別に要約する。他の安全性パラメータは、それぞれのスケジュールされた時間において要約する。 ウイルス学的評価（CHB患者のみ）： ・ 定量的HBsAg（qHBsAg）：ベースラインから最下値までのLog変化、及び最下値からベースラインの約２０％又はEOSに戻るまでの応答の持続時間（Roche Elecsys、LLOQ ０．０５IU／mL） ・ 定量的HBV DNA（ベースライン時に定量化可能な場合）：ベースラインからEOSまでのLog変化（（Roche Cobas、LLOQ 20IU／mL） ・ 定量的HBV RNA：ベースラインから最下値までのLog変化、及びベースラインからEOSまでの応答の持続時間（Abbott m2000、LLOQ １．６５Log U／mL、Butler 2018） ・ 定量的HBcrAg：ベースラインから最下値までのLog変化、及びベースラインからEOSまでの応答の持続時間（Fujirebo Lumipulse、LLOQ 1kU／mL） ・ 定量的HBeAg：ベースラインから最下値までのLog変化、及びベースラインからEOSまでの応答の持続時間（Diasorin Liaison、LLOQ ０．０１PEIU／mL） 薬物動態（NHV対象のみ）： HBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）製品成分の血漿中濃度を使用して、次のPKパラメータを計算する：最大観測血漿中濃度（Cmax）、時間0から２４時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）（AUC0－２４）、無限遠まで外挿された時間0からのAUC（AUCinf）、及び終末消失半減期（t1／2）。 薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント法を使用して決定する。

【０５５８】

図１５は、２８日の間隔での皮下注射によるＨＢＶ ＲＮＡｉ薬（ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０）の３回の投与を受けるＣＨＢ患者の１日目からの抗原ＨＢｓＡｇの平均変化を示す（コホート１ｂ、１ｃ、２ｂ、３ｂ、４ｂ、５ｂ、８及び９）。平均ＨＢｓＡｇの低下は、ＨＢｅＡｇ陰性の参加者よりもＨＢｅＡｇ陽性の参加者でより顕著であった。概して、ＨＢｓＡｇの低下は、全ての投与を通過して少なくとも１６８日目まで経時的に持続した。図１６は、２８日の間隔での皮下注射によるＨＢＶ ＲＮＡｉ薬（ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０）の３回の投与を受けるＨＢｓＡｇ陽性ＣＨＢ患者の１日目からの抗原ＨＢｓＡｇ及びＨＢｅＡｇの平均変化を示す（コホート１ｂ、１ｃ、２ｂ、３ｂ、４ｂ、５ｂ、８及び９）。ＲＮＡｉ薬は、ＨＢｅＡｇとＨＢｓＡｇの両方に対する標的活性を示し、ＨＢｓＡｇの減少がより顕著であった。

【０５５９】

図２０は、２８日の間隔での皮下注射によるＨＢＶ ＲＮＡｉ薬（ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０）の３回の投与を受けるＣＨＢ患者の１日目からの抗原ＨＢｓＡｇの平均変化を示す（コホート１ｂ、１ｃ、２ｂ、３ｂ、４ｂ、５ｂ、８及び９）。平均ＨＢｓＡｇの低下は、ＨＢｅＡｇ陰性の参加者よりもＨＢｅＡｇ陽性の参加者でより顕著であった。概して、ＨＢｓＡｇの低下は、全ての投与を通過して少なくとも３９２日目まで経時的に持続した。図２１は、２８日の間隔での皮下注射によるＨＢＶ ＲＮＡｉ薬（ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０）の３回の投与を受けるＨＢｓＡｇ陽性ＣＨＢ患者の１日目か

らの抗原ＨＢｓＡｇ及びＨＢｅＡｇの平均変化を示す（コホート１ｂ、１ｃ、２ｂ、３ｂ、４ｂ、５ｂ、８及び９）。ＲＮＡｉ薬は、ＨＢｅＡｇとＨＢｓＡｇの両方に対する標的活性を示し、ＨＢｓＡｇの減少がより顕著であり、ＨＢｅＡｇ及びＨＢｓＡｇの平均応答が持続した。

【０５６０】

全てのパラメータについて、持続的抑制は、１日目からの減少量≧１．０ｌｏｇ$_{10}$、又は３３６日目での値＜定量化の下限として定義した。安全性及びウイルスパラメータ（ＨＢｓＡｇ、ＨＢｅＡｇ、ＨＢＶ　ＤＮＡ、ＨＢＶ　ＲＮＡ、ＨＢｃｒＡｇ）は、１００、２００、３００（ｎ＝１６）又は４００ｍｇの３回の皮下ＪＮＪ－３９８９投与（１、２７、５７日目）を受けた８人のＣＨＢ患者／コホート（ＮＡ経験済み又はナイーブ、ＨＢｅＡｇ　＋ｖｅ又は－ｖｅ）において評価した。患者は、１日目にＮＡを開始／継続し、試験全体にわたって継続した。１日目に定量化可能なパラメータを有し、かつ３３６日目に利用可能なデータを有する患者に対して、１５／２６の患者のＨＢＶ　ＲＮＡ、９／１４の患者のＨＢｅＡｇ、及び１０／２４の患者のＨＢｃｒＡｇに持続的抑制が観察された。ＮＡありのＪＮＪ－３９８９（１００～４００ｍｇ）は、ＣＨＢ患者において十分に忍容された。患者の９８％において、最下値におけるＨＢｓＡｇの≧１．０ｌｏｇ$_{10}$の減少が達成された。患者の一部は、最後のＲＮＡｉ投与後の約９か月間のＨＢｓＡｇの持続的抑制を有した（平均１．７４）。図２２を参照されたい。他のウイルスパラメータの持続的抑制も見られた。

【０５６１】

実施例２１．ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬の臨床試験

健康なボランティア（ＮＨＶ）におけるフェーズ１／２ａ、無作為化、二重盲検、反復投与漸増試験、及び慢性ＨＢＶ感染患者（ＣＨＢ）における非盲検、反復投与漸増試験を行った。この試験は、ＮＨＶ及びＢ型肝炎ウイルスに慢性感染した患者（ＣＨＢ）におけるＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬（ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０）の安全性、忍容性及び薬物動態効果を評価するように設計した。試験対象集団には、健康な１８～５５歳の成人男性及び女性、並びにＨＢｅＡｇ陽性又はＨＢｅＡｇ陰性の慢性（＞６か月にわたってＨＢｓＡｇ陽性）ＨＢＶ感染の診断を受けた１８～６５歳の成人男性及び女性が含まれた。

【０５６２】

ＮＨＶ対象を、コホート当たり６人の対象の５つのコホートに分けた（コホート１～５）。ＮＨＶコホート（４活性、２プラセボ）は、３５、１００、２００、３００、若しくは４００ｍｇの量のＡＤ０４８７２とＡＤ０５０７０の組み合わせ又は生理食塩水の皮下注射による盲検化した単回投与を受けた。ＣＨＢコホート１ｂ、１ｃ及び２ｂ～５ｂは、ベースライン時にＨＢｅＡｇ陽性又は陰性、ヌクレオシド阻害剤（ＮＵＣ）ナイーブ又はＮＵＣ経験済みであり、２５、５０、１００、２００、３００、又は４００ｍｇの量のＡＤ０４８７２とＡＤ０５０７０の組み合わせの投与を皮下注射により２８日の間隔で３回受けた。コホート６は、４人のＣＨＢ患者を登録して、ＡＤ０４８７２とＡＤ０５０７０の組み合わせの１００ｍｇの２週間ごとの投与を３回受けた。コホート７は、４人のＣＨＢ患者を登録して、ＡＤ０４８７２とＡＤ０５０７０の組み合わせの１００ｍｇの１週間ごとの投与を３回受けた。ＣＨＢコホート８及び９（４活性）は、それぞれ、ＨＢｅＡｇ陽性、ＮＵＣ治療ナイーブ又はＮＵＣ経験済みであり、３００ｍｇの量のＡＤ０４８７２とＡＤ０５０７０の組み合わせの投与を皮下注射により２８日の間隔で３回受けた。コホート１０及びコホート１１はそれぞれ、４人のＣＨＢ患者を登録して、それぞれ、ＡＤ０４８７２とＡＤ０５０７０の組み合わせの２００ｍｇ及び３００ｍｇの１週間ごとの投与を３回受けた。ＮＵＣ経験済みのＣＨＢ患者は、試験全体にわたって１日１回のＮＵＣを継続し、ＮＵＣナイーブのＣＨＢ患者は、１日目に１日１回のＮＵＣを開始した。ＣＨＢコホートについては、ウイルスＤＮＡ、ウイルスＲＮＡ並びに抗原ＨＢｓＡｇ、ＨＢｅＡｇ、及びＨＢｃｒＡｇを定期的に測定した。

【０５６３】

ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬（ＡＤ０４８７２及びＡＤ０５０７０）は、エピソームｃｃｃＤＮ

Ａ及び宿主組み込みＨＢＶ　ＤＮＡからのＨＢＶ　ＲＮＡ転写物をサイレンシングするように設計した。ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、実施例１９に示すように、ベースラインのＨＢｅＡｇ状態又は以前のＮＡ療法にかかわらず、３回のＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬の投与（１００～４００ｍｇ、ＮＡと共に４週ごとに１回（Ｑ４ｗ））を受ける全ての患者において血清ＨＢｓＡｇレベルを１ｌｏｇ１０以上低減する。１００～４００ｍｇのＱ４ｗのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬による用量応答の欠如を考慮して、この実施例では、コホート２ｂ～５ｂを４人から８人の患者に拡大し、２つのより低い用量のコホート１ｂ及び１ｃ（それぞれ、２５及び５０ｍｇのＱ４ｗ）を加えた。以下に論じられるように、コホート２ｂ～５ｂ及び１ｂ及び１ｃについて、１１３日目までの有効性データ及び安全性データを提示する（すなわち、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬投与後２か月）。

【０５６４】

コホート１ｂ、１ｃ及び２ｂ～５ｂにおいて、ＨＢｅＡｇ陽性又は陰性、ＮＡ経験済み又はナイーブのＣＨＢ患者を登録し、２５、５０、１００、２００、３００又は４００ｍｇのＱ４ｗの３回の皮下ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬投与を１、２７及び５７日目に受けさせた。全ての患者は、１日目に１日１回のＮＡ（ＴＤＦ又はＥＴＶ）治療を開始するか（ＮＡナイーブ）、又は継続し（ＮＡ経験済み）、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬の投与終了後も継続した。試験来院は、スクリーニング時並びに１、８、１５、２９、４３、５７、８５及び１１３日目に実施し、その後、およそ２か月に１回のフォローアップを１２か月にわたって延長した。血清ウイルスパラメータ、すなわち、ＨＢＶ　ＤＮＡ（定量化の下限［ＬＬＯＱ］：２０ＩＵ／ｍＬ）、ＨＢＶ　ＲＮＡ（ＬＬＯＱ：１．６５log_{10}Ｕ／ｍＬ[4]）、ＨＢｓＡｇ（ＬＬＯＱ：０．０５ＩＵ／ｍＬ）、ＨＢｅＡｇ（ＬＬＯＱ：０．０１ＰＥＩＵ／ｍＬ、０．１１ＰＥＩＵ／ｍＬ未満の値は、検出されずと報告される）、及びＨＢｃｒＡｇ（ＬＬＯＱ：１ｋＵ／ｍＬ）を評価した。安全性評価には、本明細書に報告するような１１３日目までの、及び延長したフォローアップ期間までのスクリーニングから評価された臨床検査室評価及び有害事象（ＡＥ）が含まれた。試験パラメータを表５５に要約する。

【０５６５】

【表５６－１】

表５５

試験タイトル	健常成人ボランティアにおけるHBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）の安全性、忍容性及び薬物動態効果を評価するためのフェーズ１／2a単回投与漸増試験、並びにHBV患者における安全性、忍容性及び薬力学的効果を評価する反復投与漸増試験
開発フェーズ	ファーストインヒューマンのフェーズ１、ファーストインペイシェントのフェーズ2a
試験の目的	主目的： ・ 健康なボランティア（NHV）における漸増単回投与及びB型肝炎ウイルスに慢性感染した患者（CHB）における漸増反復投与を使用して、HBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）の安全性及び忍容性の尺度として治療に関連する可能性のある有害事象の発生率及び頻度を決定すること。 副次的目的： ・ NHVにおけるHBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）の単回投与薬物動態を評価すること。 ・ 活性の測度として、HBVに慢性感染した患者（CHB）におけるHBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）に応答した、HBsAgの１日目の投与前ベースラインから投与後最下値までの減少量を決定すること。 探索的目的： ・ 活性の測度として、CHB患者におけるHBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）に応答した、HBcrAg、HBV RNA（科学的に実行可能である場合）及びHBeAg（e＋患者のみ）の１日目の投与前ベースラインから投与後最下値までの減少量を決定すること。
試験計画	無作為化、二重盲検、並行群、プラセボ対照
試験集団	この試験は、19．0～35．0kg／m^2のBMIを有する18～55歳の成人男性及び女性のNVH（コホート1～5）において、及び19．0～38．0kg／m^2のBMIを有し、かつHBeAg陽性又はHBeAg陰性の慢性（＞6か月）HBV感染の診断を受けた18～65歳のCHB患者（コホート2b、3b、4b、5b、8及び9）において実施した。 ・ コホート1～5：NHV、成人男性及び女性、年齢18～55歳 ・ コホート1b、1c、2b、3b、4b及び5b：HBeAg又は以前の療法の状態にかかわらず、任意のCHB患者。 ・ コホート6：HBeAg又は以前の療法の状態にかかわらず、任意のCHB患者。 ・ コホート7：HBeAg又は以前の療法の状態にかかわらず、任意のCHB患者。 ・ コホート8：HBeAg陽性の治療ナイーブ患者（NUC又はインターフェロンへの以前の慢性曝露なし）。 ・ コホート9：HBeAg陽性のNUC経験済み患者（エンテカビル又はテノホビルで少なくとも12か月間）。 ・ コホート10：HBeAg又は以前の療法の状態にかかわらず、任意のCHB患者。 ・ コホート11：HBeAg又は以前の療法の状態にかかわらず、任意のCHB患者。
被験薬	HBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）
投与量及び頻度	コホート1～5（NHV）：無作為化して、HBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）又はプラセボ（4活性：2プラセボ）を、単回皮下注射として投与される35、100、200、300及び400mgの単回漸増投与で受けた。 コホート1b、1c、2b～5b（CHB）（コホートごとに8人の患者）：25、50、100、200、300、又は400mgのHBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）の投与を皮下注射により28日の間隔で3回受けた。 コホート6は、4人のHBV患者を登録して、HBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）の100mgの2週間ごとの投与を3回受けた。コホート7は、4人のHBV患者を登録して、HBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）の100mgの1週間ごとの投与を3回受けた。 コホート8及び9（CHB）：300mgのHBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）のSQ投与を皮下注射により28日の間隔で3回受けた。 コホート10及びコホート11はそれぞれ、4人のHBV患者を登録して、それぞれ、HBV RNAi薬（AD04872及びAD05070）の200mg及び300mgの1週間ごとの投与を3回受けた。 NUC経験済みのCHB患者は、試験全体にわたって1日1回のNUCを継続し、NUCナイーブのCHB患者は、1日目に1日1回のNUCを開始した。

【０５６６】

【表５６－２】

（表５５の続き）

参照製剤	プラセボ（PBO）：一致する体積で皮下投与される生理食塩水（０．９％）。
有効性評価基準	ウイルス学的評価を実施し（CHB患者のみ）、以下が含まれる。 ・ 定量的評価：HBV DNA、HBV RNA、HBsAg、HBeAg、HBcrAg、
安全性評価基準	安全性は、バイタルサイン、臨床検査室測定、安静時心電図測定、有害事象、重篤有害事象、注射部位反応、及びEOS後９０日間の妊娠フォローアップによって評価した。
薬物動態評価	投与１後の薬物動態分析のために、各対象から血液試料を採取する（コホート１～５、NHVのみ）。
データ解析	スクリーニング、コンプライアンス、忍容性及び安全性データ： 安全性分析を実施し、結果をコホート別に要約する。有害事象（AE）、重篤有害事象（SAE）、関連AE、関連SAE、及び中止につながるAEの発生率及び頻度を、SOC、PT、及び重篤度ごとにコホート別に要約する。他の安全性パラメータは、それぞれのスケジュールされた時間において要約する。 ウイルス学的評価（CHB患者のみ）： ・ 定量的HBsAg（qHBsAg）：ベースラインから最下値までのLog変化、及び最下値からベースラインの約２０％又はEOSに戻るまでの応答の持続時間（Roche Elecsys、LLOQ ０．０５IU／mL） ・ 定量的HBV DNA（ベースライン時に定量化可能な場合）：ベースラインからEOSまでのLog変化（（Roche Cobas、LLOQ ２０IU／mL） ・ 定量的HBV RNA：ベースラインから最下値までのLog変化、及びベースラインからEOSまでの応答の持続時間（Abbott m２０００、LLOQ １．６５Log U／mL、Butler ２０１８） ・ 定量的HBcrAg：ベースラインから最下値までのLog変化、及びベースラインからEOSまでの応答の持続時間（Fujirebo Lumipulse、LLOQ １kU／mL） ・ 定量的HBeAg：ベースラインから最下値までのLog変化、及びベースラインからEOSまでの応答の持続時間（Diasorin Liaison、LLOQ ０．０１PEIU／mL） 薬物動態（NHV対象のみ）： HBV RNAi薬（AD０４８７２及びAD０５０７０）製品成分の血漿中濃度を使用して、次のPKパラメータを計算する：最大観測血漿中濃度（Cmax）、時間0から２４時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）（AUC０－２４）、無限遠まで外挿された時間0からのAUC（AUCinf）、及び終末消失半減期（t１／２）。薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント法を使用して決定する。

【０５６７】

コホート１ｂ、１ｃ、２ｂ、３ｂ、４ｂ及び５ｂに関するベースライン特性及び人口統計情報を表５６に示す。ほとんどの患者は、ＮＡ経験済みであった（４０／４８、８３％）。全ての患者は、治療の中止なしに、計画されたＨＢＶ ＲＮＡｉ薬の投与を受けた。

【０５６８】

【表５７】

表５６

コホート	1b	1c	2b	3b	4b	5b	全ての患者
	25mg N＝8	50mg N＝8	100mg N＝8	200mg N＝8	300mg N＝8	400mg N＝8	N＝48
年齢、平均（範囲）	43 （31～52）	48 （36～58）	51 （32～66）	48 （41～57）	52 （40～63）	42 （29～61）	47 （29～66）
男、n（%）	5（63）	6（75）	6（75）	5（63）	8（100）	6（75）	36（75）
人種、n（%）							
アジア人種	6（75）	5（63）	8（100）	8（100）	5（63）	6（75）	38（79）
白色人種	0	0	0	0	1（13）	0	1（2）
先住ハワイ人／他の太平洋諸島人	1（13）	1（13）	0	0	2（25）	0	4（8）
黒色人種／AA	1（13）	0	0	0	0	0	1（2）
その他	0	2（25）	0	0	0	2（25）	4（8）
BMI、kg／m^2、平均（範囲）	27 （20～44）	26 （18～40）	24 （22～29）	25 （19～32）	27 （21～36）	25 （21～36）	26 （18～44）
HBeAg陽性／陰性、n	2／6	3／5	1／7	1／7	3／5	1／7	11／37
NA経験済み、n（%）	4（50）	7（88）	6（75）	8（100）	8（100）	7（88）	40（83）
1日目の平均（SEM）HBsAg（IU／mL）	6477 （2876）	4595 （1986）	3937 （2142）	3212 （2453）	9381 （8275）	4032 （1652）	5272 （1558）

ＡＡ：アフリカ系アメリカ人、ＢＭＩ：肥満度指数、ＨＢｅＡｇ：Ｂ型肝炎ｅ抗原、ＨＢｓＡｇ：Ｂ型肝炎表面抗原、ＮＡ：ヌクレオシド（ヌクレオチド）類似体、ＳＥＭ：平均値の標準誤差。

【０５６９】

コホート１ｂ、１ｃ、２ｂ、３ｂ、４ｂ及び５ｂにおけるＣＨＢ患者の１日目から１１３日目までの平均ＨＢｓＡｇ変化を図１７に示す。患者には、１、２９及び５７日目に２５ｍｇ（コホート１ｂ）、５０ｍｇ（コホート１ｃ）、１００ｍｇ（コホート２ｂ）、２００ｍｇ（コホート３ｂ）、３００ｍｇ（コホート４ｂ）又は４００ｍｇ（コホート５ｂ）の量で、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬の３回の皮下投与を与えた。また、全ての患者にＮＡを毎日与えた。ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、評価された全ての投与においてＨＢｓＡｇレベルを減少させた。１１３日目（３回の投与後の典型的な平均最下値、最後の投与から５６日後）において、１日目からの平均ＨＢｓＡｇ（ＳＥＭ）log_{10}減少は、２５ｍｇのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬では１．００（０．１８）、５０ｍｇでは１．１８（０．０８）、１００ｍｇでは１．５４（０．１８）、２００ｍｇでは１．７１（０．１５）、３００ｍｇでは１．４８（０．１１）、４００ｍｇでは１．７５（０．１６）であった。

【０５７０】

コホート１ｂ、１ｃ、２ｂ、３ｂ、４ｂ及び５ｂにおける全ての患者の１日目からの１１３日目における平均及び個々のＨＢｓＡｇ変化を図１８に示す。最下値における１日目からのＨＢｓＡｇの１．０以上のlog_{10}減少を達成した、１１３日目のデータを有する患者の割合は、４／８（２５ｍｇ）、６／８（５０ｍｇ）、７／８（１００ｍｇ）、８／８（２００ｍｇ）、８／８（３００ｍｇ）及び８／８（４００ｍｇ）であった。ＨＢｅＡｇ陽性及び陰性の患者に対して同様の応答が観察された。ＨＢｅＡｇ陽性患者（ｎ＝１１）は、－１．５２log_{10} ＩＵ／ｍＬ（平均最下値）のＨＢｓＡｇの減少を示した。ＨＢｅＡｇ陰性患者（ｎ＝３７）は、－１．６２log_{10} ＩＵ／ｍＬ（平均最下値）のＨＢｓＡｇの減少を示した。２００ｍｇを受けた１人の患者は、１１３日目に検出不能なＨＢｓＡｇを有し、ＨＢｓＡｇ血清クリアランス前の１５日目に１．６log_{10}減少を達成した。ＨＢｓＡｇ＞１００ＩＵ／ｍＬ（１日目）であり、かつ１１３日目のデータを有する患者については、２／７（２５ｍｇ）、３／８（５０ｍｇ）、５／７（１００ｍｇ）、５／６（２００ｍｇ）、６／８（３００ｍｇ）及び５／７（４００ｍｇ）が、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬治療を用いてＨＢｓＡｇ＜１００ＩＵ／ｍＬを達成した。

【０５７１】

２５ｍｇ（コホート１ｂ）、５０ｍｇ（コホート１ｃ）、１００ｍｇ（コホート２ｂ）、２００ｍｇ（コホート３ｂ）、３００ｍｇ（コホート４ｂ）又は４００ｍｇ（コホート

５ｂ）を１、２９及び５７日目に受けた個々の参加者（コホート１ｂ、１ｃ、２ｂ、３ｂ、４ｂ及び５ｂ）のＨＢＶ　ＤＮＡ、ＨＢＶ　ＲＮＡ、ＨＢｅＡｇ及びＨＢｃｒＡｇの変化を図１９Ａ～図１９Ｄに示す。全ての患者にＮＡを毎日与えた。１日目に測定可能なパラメータを有する患者の場合、患者はＨＢＶ　ＤＮＡ及びＨＢＶ　ＲＮＡレベルの強い低下を有したが、ＨＢｅＡｇ及びＨＢｃｒＡｇの減少は、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ治療でさほど顕著ではなかった。ＨＢｓに加えて、ＨＢＶ　ＲＮＡ、ＨＢｅＡｇ及びＨＢｃｒＡｇの持続的抑制を患者の割合で観察した。１日目に定量化可能なパラメータを有し、かつ３３６日目に利用可能なデータを有する患者に対して、１５／２６の患者のＨＢＶ　ＲＮＡ、９／１４の患者のＨＢｅＡｇ、及び１０／２４の患者のＨＢｃｒＡｇに持続的抑制が観察された。

【０５７２】

コホート１ｂ、１ｃ、２ｂ、３ｂ、４ｂ及び５ｂの参加者に対して治療の１１３日目（この日を含む）までに生じた、薬物に関連している可能性のある有害事象（ＡＥ）を以下の表５７に示す。１１３日目までのコホート１ｂ～５ｂの安全性データは、２５～４００ｍｇのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬の１か月ごとの投与をＮＡと共に３回行うことが、一般に、ＣＨＢ患者において十分に忍容されることを示した。３つの非薬物関連の重篤有害事象が報告された（それぞれ入院を必要とする、１人の患者におけるうつ病を伴う不安、及び月経過多）。少なくとも薬物関連の可能性のある最もよく報告されたＡＥは、注射部位での様々なＡＥ（例えば、変色、紅斑、挫傷、皮疹）からなり、これらは全て軽症であり、５人の患者において報告された。血小板減少症の報告はなく、薬物関連の可能性があるクレアチニン増加を伴うステージ１の急性腎障害の報告が１件あり（投与前１日目の１．１０ｍｇ／ｄＬから８日目にピークの１．５５ｍｇ／ｄＬまで増加し、１５日目に１．０６ｍｇ／ｄＬに戻る）、これは、治療下で発現したが、クレアチン補給に起因する可能性が高く、治療の中断又は調整につながることはなかった。軽症の、関連する可能性のある、肝機能検査異常（ピークアラニンアミノトランスフェラーゼ［ＡＬＴ］１３６Ｕ／Ｌ）を報告する単一のＡＥが報告され、これは、１１３日目（試験終了）までのコホート１ｂ～５ｂにおける治療下で発現した最も高いＡＬＴ上昇を表わした。正常の上限値の３倍を超えるＡＬＴと正常の上限値の２倍を超える総ビリルビン量の同時上昇の症例は存在しなかった。

【０５７３】

【表５８】

表５７

2人以上の患者における薬物関連の可能性のあるAE[a]	1b	1c	2b	3b	4b	5b	全ての患者
	25mg N＝8	50mg N＝8	100mg N＝8	200mg N＝8	300mg N＝8	400mg N＝8	N＝48
注射部位の変色、注射部位の紅斑、注射部位の挫傷	1軽症	0	0	0	2軽症	2軽症	5
疲労	1軽症	0	1軽症	0	0	1軽症	3
血中クレアチンホスホキナーゼ上昇	1軽症	0	0	0	1重症	0	2
顔面潮紅、潮紅	0	1軽症	0	0	0	1軽症	2
血中ビリルビン増加、高ビリルビン血症	0	0	0	1軽症	1軽症	0	2
掻痒	1軽症	0	1軽症	0	0	0	2

[a]類似性に基づいて集約されたＭｅｄＤＲＡ優先用語

【０５７４】

ＣＨＢ患者では、ＮＡありのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、ＨＢｓＡｇ、ＨＢＶ　ＤＮＡ及びＨＢＶ　ＲＮＡに対して強い活性を有した。ＨＢｅＡｇ及びＨＢｃｒＡｇの減少は、一般に、さほど顕著ではなかった。ＨＢｓＡｇの減少は、ＨＢｅＡｇ陽性及びＨＢｅＡｇ陰性の

患者において同様であった。１００～４００ｍｇのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬を使用した拡張コホートは、ＨＢｓＡｇの低下がこれらの用量で類似するという前の知見を確認し、これらの患者の９７％（３１／３２）は、ＨＢｓＡｇの１．０ｌｏｇ$_{10}$（９０％）以上の減少を達成した。２５ｍｇ及び５０ｍｇのＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬の用量は、ＨＢｓＡｇの低減において活性であり、より高い用量よりも効果が小さいように見えた。ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬によるＨＢｓＡｇ応答は、ｃｃｃＤＮＡ及び宿主組み込みウイルスＤＮＡ（特定のＣＨＢ集団におけるＨＢｓＡｇの主要な供給源である）からのＨＢＶ　ＲＮＡをサイレンシングする能力と一致する。ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬（及びＮＡ）治療は、最大４００ｍｇの用量でＱ４ｗの３回の投与に対して十分に忍容された。全体として、ＨＢＶ　ＲＮＡｉ薬は、ＲＮＡｉ療法に望ましい抗ＨＢＶ特性を示した。

【０５７５】

他の実施形態

以下の実施形態は例示的なものであり、本明細書に記載される本発明を限定するものとして考慮されるべきではない。

【０５７６】

実施形態１　それを必要としているヒト対象におけるＢ型肝炎ウイルス遺伝子の発現を阻害するための方法であって、この方法は、このヒト対象に有効量の医薬組成物を投与することを含み、この医薬組成物は、

（ａ）第１のＲＮＡｉ薬であって、

（ｉ）配列番号１００、配列番号１１１、配列番号１２６、配列番号１２７、配列番号１２８、配列番号１７１、配列番号１７５、配列番号１７９及び配列番号１８０のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖と、

（ｉｉ）配列番号２２９、配列番号２３５、配列番号２５２、配列番号２５３、配列番号２７３、配列番号３０７、配列番号３０２及び配列番号３１９のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むセンス鎖と、を含む、第１のＲＮＡｉ薬と、

（ｂ）第２のＲＮＡｉ薬であって、

（ｉ）配列番号１４０、配列番号１０７、配列番号１３６、配列番号１３７、配列番号１８８、配列番号１５４及び配列番号１６２のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖と、

（ｉｉ）配列番号２６２、配列番号２７１、配列番号２１６、配列番号２４８、配列番号２７４、配列番号３２８、配列番号２９２、及び配列番号２９４のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むセンス鎖と、を含む、第２のＲＮＡｉ薬と、を含み、

第１及び第２のＲＮＡｉ薬は、１か月当たり約５０～４００ｍｇの組み合わせ量で投与される、方法。

【０５７７】

実施形態２　それを必要としているヒト対象におけるＢ型肝炎ウイルスによって引き起こされる感染に関連する症状又は疾患を治療又は予防するための方法であって、この方法は、このヒト対象に有効量の医薬組成物を投与することを含み、この医薬組成物は、

（ａ）第１のＲＮＡｉ薬であって、

（ｉ）配列番号１００、配列番号１２６、配列番号１２７、配列番号１２８、配列番号１７１、配列番号１７９及び配列番号１８０のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖と、

（ｉｉ）配列番号２２９、配列番号２５２、配列番号２５３、配列番号２７３、配列番号３０２及び配列番号３１９のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むセンス鎖と、を含む、第１のＲＮＡｉ薬と、

（ｂ）第２のＲＮＡｉ薬であって、

（ｉ）配列番号１４０、配列番号１０７、配列番号１３６、配列番号１３７、配列番号１８８、配列番号１５４及び配列番号１６２のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖と、

（ｉｉ）配列番号２６２、配列番号２７１、配列番号２１６、配列番号２４８、配列

番号２７４、配列番号３２８、配列番号２９２、及び配列番号２９４のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むセンス鎖と、を含む、第２のＲＮＡｉ薬と、を含み、
第１及び第２のＲＮＡｉ薬は、１か月当たり約５０～４００ｍｇの組み合わせ量で投与される、方法。
【０５７８】
実施形態３　第１及び／又は第２のＲＮＡｉ薬が、センス鎖又はアンチセンス鎖の５’末端にコンジュゲートされた標的化リガンドを更に含む、実施形態１又は実施形態２に記載の方法。
【０５７９】
実施形態４　標的化リガンドがＮ－アセチル－ガラクトサミンを含む、実施形態３に記載の方法。
【０５８０】
実施形態５　標的化リガンドが、（ＮＡＧ２５）、（ＮＡＧ２５）ｓ、（ＮＡＧ３１）、（ＮＡＧ３１）ｓ、（ＮＡＧ３７）、又は（ＮＡＧ３７）ｓである、実施形態４に記載の方法。
【０５８１】
実施形態６　標的化リガンドが、ＲＮＡｉ薬のセンス鎖にコンジュゲートされている、実施形態３～５のいずれか１つに記載の方法。
【０５８２】
実施形態７　標的化リガンドが、ＲＮＡｉ薬のアンチセンス鎖にコンジュゲートされている、実施形態３～５のいずれか１つに記載の方法。
【０５８３】
実施形態８．　第１のＲＮＡｉ薬が、約２０～２７５ｍｇの量で投与される、実施形態１～７のいずれか１つに記載の方法。
【０５８４】
実施形態９．　第２のＲＮＡｉ薬が、約１０～１５０ｍｇの量で投与される、実施形態１～８のいずれか１つに記載の方法。
【０５８５】
実施形態１０．　医薬組成物が、ＡＤ０４５１１（配列番号１００及び配列番号２２９）、ＡＤ０４８７２（配列番号１２６及び配列番号２５２）、ＡＤ０４８７３（配列番号１２７及び配列番号２５２）、ＡＤ０４８７４（配列番号１２８及び配列番号２５３）、ＡＤ０５０７０（配列番号１４０及び配列番号２６２）、ＡＤ０５１４８（配列番号１４０及び配列番号２７１）、ＡＤ０５１６４（配列番号１２６及び配列番号２７３）、ＡＤ０５１６５（配列番号１４０及び配列番号２７４）、又は前述のいずれかの混合物のデュプレックス構造を含むＲＮＡｉ薬を含む、実施形態１～９のいずれか１つに記載の方法。
【０５８６】
実施形態１１．　医薬組成物が、ＡＤ０４８７２（配列番号１２６及び配列番号２５２）のデュプレックス構造を含むＲＮＡｉ薬と、ＡＤ０５０７０（配列番号１４０及び配列番号２６２）のデュプレックス構造を含むＲＮＡｉ薬と、を含む、実施形態１０に記載の方法。
【０５８７】
実施形態１２．　ＡＤ０４８７２のデュプレックス構造が（ＮＡＧ３７）にコンジュゲートされ、ＡＤ０５０７０のデュプレックス構造が（ＮＡＧ３７）にコンジュゲートされている、実施形態１１に記載の方法。
【０５８８】
実施形態１３．　（ＮＡＧ３７）が、ＡＤ０４８７２のデュプレックス及びＡＤ０５０７０のデュプレックスのそれぞれのセンス鎖の５’末端にコンジュゲートされている、実施形態１２に記載の方法。
【０５８９】
実施形態１４．　ＡＤ０４８７２のデュプレックスとＡＤ０５０７０のデュプレックス

との比が、約１：２～約５：１である、実施形態１１～１３のいずれか１つに記載の方法。
【０５９０】
実施形態１５．　ＡＤ０４８７２のデュプレックスとＡＤ０５０７０のデュプレックスとの比が、約２：１である、実施形態１４に記載の方法。
【０５９１】
実施形態１６．　組成物が、製薬的に許容される賦形剤を更に含む、実施形態１～１５のいずれか１つに記載の方法。
【０５９２】
実施形態１７．　組成物が、皮下投与される、実施形態１～１６のいずれか１つに記載の方法。
【０５９３】
実施形態１８．　第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、１か月当たり約２５、３５、５０、１００、２００、３００ｍｇ又は４００ｍｇの組み合わせ量で投与される、実施形態１～１７のいずれか１つに記載の方法。
【０５９４】
実施形態１９．　第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、７日、１４日、２１日又は２８日の間隔で投与される、実施形態１～１８のいずれか１つに記載の方法。
【０５９５】
実施形態２０．　組成物が、最大６か月にわたって対象に投与される、実施形態１～１９のいずれか１つに記載の方法。
【０５９６】
実施形態２１．　対象に第２の活性薬剤を投与することを更に含む、実施形態１～２０のいずれか１つに記載の方法。
【０５９７】
実施形態２２．　第２の活性薬剤が、ヌクレオシド類似体である、実施形態２１に記載の方法。
【０５９８】
実施形態２３．　ヌクレオシド類似体が、エンテカビル又はテノホビルである、実施形態２２に記載の方法。
【０５９９】
実施形態２４．　ヒト対象におけるＨＢｓＡｇ、ＨＢｅＡｇ、又は血清ＨＢＶ　ＤＮＡのレベルが、組成物の投与後に少なくとも４０％低減される、実施形態１～２３のいずれか１つに記載の方法。
【０６００】
実施形態２５．　ＨＢＶ感染に関連する症状又は疾患が、慢性肝疾患若しくは障害、肝臓炎症、線維化状態、増殖性障害、肝細胞癌、Ｄ型肝炎ウイルス感染、急性ＨＢＶ感染又は慢性ＨＢＶ感染である、実施形態２～２４のいずれか１つに記載の方法。
【０６０１】
実施形態２６．　ＨＢＶ感染に関連する症状又は疾患が、慢性ＨＢＶ感染である、実施形態２～２５のいずれか１つに記載の方法。
【０６０２】
実施形態２７．　それを必要としているヒト対象におけるＢ型肝炎ウイルス遺伝子の発現を阻害するための方法であって、この方法は、このヒト対象に有効量の医薬組成物を投与することを含み、この医薬組成物は、
（ａ）第１のＲＮＡｉ薬であって、
（ｉ）配列番号１００、配列番号１１１、配列番号１２６、配列番号１２７、配列番号１２８、配列番号１７１、配列番号１７５、配列番号１７９及び配列番号１８０のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖と、
（ｉｉ）配列番号２２９、配列番号２３５、配列番号２５２、配列番号２５３、配列番号２７３、配列番号３０７、配列番号３０２及び配列番号３１９のいずれか１つのヌク

レオチド配列を含むセンス鎖と、を含む、第１のＲＮＡｉ薬と、
（ｂ）第２のＲＮＡｉ薬であって、
（ｉ）配列番号１４０、配列番号１０７、配列番号１３６、配列番号１３７、配列番号１８８、配列番号１５４及び配列番号１６２のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖と、
（ｉｉ）配列番号２６２、配列番号２７１、配列番号２１６、配列番号２４８、配列番号２７４、配列番号３２８、配列番号２９２、及び配列番号２９４のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むセンス鎖と、を含む、第２のＲＮＡｉ薬と、を含み、
第１及び第２のＲＮＡｉ薬は、１か月当たり約２５～４００ｍｇの組み合わせ量で投与される、方法。

【０６０３】
実施形態２８．　それを必要としているヒト対象におけるＢ型肝炎ウイルスによって引き起こされる感染に関連する症状又は疾患を治療又は予防するための方法であって、この方法は、このヒト対象に有効量の医薬組成物を投与することを含み、この医薬組成物は、
（ａ）第１のＲＮＡｉ薬であって、
（ｉ）配列番号１００、配列番号１２６、配列番号１２７、配列番号１２８、配列番号１７１、配列番号１７９及び配列番号１８０のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖と、
（ｉｉ）配列番号２２９、配列番号２５２、配列番号２５３、配列番号２７３、配列番号３０２及び配列番号３１９のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むセンス鎖と、を含む、第１のＲＮＡｉ薬と、
（ｂ）第２のＲＮＡｉ薬であって、
（ｉ）配列番号１４０、配列番号１０７、配列番号１３６、配列番号１３７、配列番号１８８、配列番号１５４及び配列番号１６２のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖と、
（ｉｉ）配列番号２６２、配列番号２７１、配列番号２１６、配列番号２４８、配列番号２７４、配列番号３２８、配列番号２９２、及び配列番号２９４のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むセンス鎖と、を含む、第２のＲＮＡｉ薬と、を含み、
第１及び第２のＲＮＡｉ薬は、１か月当たり約２５～４００ｍｇの組み合わせ量で投与される、方法。

【０６０４】
実施形態２９．　第１及び／又は第２のＲＮＡｉ薬が、センス鎖又はアンチセンス鎖にコンジュゲートされた標的化リガンドを更に含む、実施形態２７又は実施形態２８に記載の方法。

【０６０５】
実施形態３０．　標的化リガンドがＮ－アセチル－ガラクトサミンを含む、実施形態２９に記載の方法。

【０６０６】
実施形態３１．　標的化リガンドが、（ＮＡＧ２５）、（ＮＡＧ２５）ｓ、（ＮＡＧ３１）、（ＮＡＧ３１）ｓ、（ＮＡＧ３７）、又は（ＮＡＧ３７）ｓである、実施形態３０に記載の方法。

【０６０７】
実施形態３２．　標的化リガンドが、ＲＮＡｉ薬のセンス鎖にコンジュゲートされている、実施形態２９～３１のいずれか１つに記載の方法。

【０６０８】
実施形態３３．　標的化リガンドが、ＲＮＡｉ薬のアンチセンス鎖にコンジュゲートされている、実施形態２９～３１のいずれか１つに記載の方法。

【０６０９】
実施形態３４．　第１のＲＮＡｉ薬が、約２０～２７５ｍｇの量で投与される、実施形態２７～３３のいずれか１つに記載の方法。

【０６１０】
実施形態３５．　第２のＲＮＡｉ薬が、約１０～１５０ｍｇの量で投与される、実施形態２８～３４のいずれか１つに記載の方法。
【０６１１】
実施形態３６．　医薬組成物が、ＡＤ０４５１１（配列番号１００及び配列番号２２９）、ＡＤ０４８７２（配列番号１２６及び配列番号２５２）、ＡＤ０４８７３（配列番号１２７及び配列番号２５２）、ＡＤ０４８７４（配列番号１２８及び配列番号２５３）、ＡＤ０５０７０（配列番号１４０及び配列番号２６２）、ＡＤ０５１４８（配列番号１４０及び配列番号２７１）、ＡＤ０５１６４（配列番号１２６及び配列番号２７３）、ＡＤ０５１６５（配列番号１４０及び配列番号２７４）、又は前述のいずれかの混合物のデュプレックス構造を含むＲＮＡｉ薬を含む、実施形態２７～３５のいずれか１つに記載の方法。
【０６１２】
実施形態３７．　医薬組成物が、ＡＤ０４８７２（配列番号１２６及び配列番号２５２）のデュプレックス構造を含むＲＮＡｉ薬と、ＡＤ０５０７０（配列番号１４０及び配列番号２６２）のデュプレックス構造を含むＲＮＡｉ薬と、を含む、実施形態３６に記載の方法。
【０６１３】
実施形態３８．　ＡＤ０４８７２のデュプレックス構造が（ＮＡＧ３７）にコンジュゲートされ、ＡＤ０５０７０のデュプレックス構造が（ＮＡＧ３７）にコンジュゲートされている、実施形態３７に記載の方法。
【０６１４】
実施形態３９．　（ＮＡＧ３７）が、ＡＤ０４８７２のデュプレックス及びＡＤ０５０７０のデュプレックスのそれぞれのセンス鎖の５’末端にコンジュゲートされている、実施形態３８に記載の方法。
【０６１５】
実施形態４０．　ＡＤ０４８７２のデュプレックスとＡＤ０５０７０のデュプレックスとの比が、約１：２～約５：１である、実施形態３７～３９のいずれか１つに記載の方法。
【０６１６】
実施形態４１．　ＡＤ０４８７２のデュプレックスとＡＤ０５０７０のデュプレックスとの比が、約２：１である、実施形態４０に記載の方法。
【０６１７】
実施形態４２．　組成物が、製薬的に許容される賦形剤を更に含む、実施形態２７～４１のいずれか１つに記載の方法。
【０６１８】
実施形態４３．　組成物が、皮下投与される、実施形態２７～４２のいずれか１つに記載の方法。
【０６１９】
実施形態４４．　第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、１か月当たり約２５、３５、５０、１００、２００、３００ｍｇ又は４００ｍｇのいずれかの組み合わせ量で投与される、実施形態２７～４３のいずれか１つに記載の方法。
【０６２０】
実施形態４５．　第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、１か月当たり約４０ｍｇ、約１００ｍｇ、又は約２００ｍｇの組み合わせ量で投与される、実施形態２７～４３のいずれか１つに記載の方法。
【０６２１】
実施形態４６．　第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、１か月当たり約４０ｍｇの組み合わせ量で投与される、実施形態４５に記載の方法。
【０６２２】
実施形態４７．　第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、１か月当たり約１００ｍｇの組み合わ

せ量で投与される、実施形態４５に記載の方法。
【０６２３】
実施形態４８．　第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、１か月当たり約２００ｍｇの組み合わせ量で投与される、実施形態４５に記載の方法。
【０６２４】
実施形態４９．　第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、７日、１４日、２１日又は２８日の間隔で投与される、実施形態２７～４８のいずれか１つに記載の方法。
【０６２５】
実施形態５０．　第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、２８日の間隔で投与される、実施形態２７～４８のいずれか１つに記載の方法。
【０６２６】
実施形態５１．　第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、１か月当たり約４０ｍｇ、約１００ｍｇ、又は約２００ｍｇの組み合わせ量で、かつ２８日の間隔で投与される、実施形態５０に記載の方法。
【０６２７】
実施形態５２．　第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、１か月当たり約４０ｍｇの組み合わせ量で、かつ２８日の間隔で投与される、実施形態５１に記載の方法。
【０６２８】
実施形態５３．　第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、１か月当たり約１００ｍｇの組み合わせ量で、かつ２８日の間隔で投与される、実施形態５１に記載の方法。
【０６２９】
実施形態５４．　第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、１か月当たり約２００ｍｇの組み合わせ量で、かつ２８日の間隔で投与される、実施形態５１に記載の方法。
【０６３０】
実施形態５５．　組成物が、最大６か月にわたって対象に投与される、実施形態２７～５４のいずれか１つに記載の方法。
【０６３１】
実施形態５６．　対象に第２の活性薬剤を投与することを更に含む、実施形態２７～５５のいずれか１つに記載の方法。
【０６３２】
実施形態５７．　第２の活性薬剤が、ヌクレオシド類似体である、実施形態５６に記載の方法。
【０６３３】
実施形態５８．　ヌクレオシド類似体が、エンテカビル又はテノホビルである、実施形態５７に記載の方法。
【０６３４】
実施形態５９．　ヒト対象におけるＨＢｓＡｇ、ＨＢｅＡｇ、又は血清ＨＢＶ　ＤＮＡのレベルが、組成物の投与後に少なくとも４０％低減される、実施形態２７～５８のいずれか１つに記載の方法。
【０６３５】
実施形態６０．　ＨＢＶ感染に関連する症状又は疾患が、慢性肝疾患若しくは障害、肝臓炎症、肝臓線維化状態、増殖性肝細胞障害、肝細胞癌、Ｄ型肝炎ウイルス感染、急性ＨＢＶ感染、慢性Ｂ型肝炎又は慢性ＨＢＶ感染である、実施形態２８～５９のいずれか１つに記載の方法。
【０６３６】
実施形態６１．　ＨＢＶ感染に関連する症状又は疾患が、慢性ＨＢＶ感染又は慢性Ｂ型肝炎である、実施形態２８～６０のいずれか１つに記載の方法。
【０６３７】
実施形態６２．　それを必要としているヒト対象におけるＢ型肝炎ウイルス遺伝子の発現を阻害するための方法であって、この方法は、このヒト対象に有効量の医薬組成物を投

与することを含み、この医薬組成物は、
（ａ）第１のＲＮＡｉ薬であって、
（ｉ）配列番号１００、配列番号１１１、配列番号１２６、配列番号１２７、配列番号１２８、配列番号１７１、配列番号１７５、配列番号１７９及び配列番号１８０のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖と、
（ｉｉ）配列番号２２９、配列番号２３５、配列番号２５２、配列番号２５３、配列番号２７３、配列番号３０７、配列番号３０２及び配列番号３１９のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むセンス鎖と、を含む、第１のＲＮＡｉ薬と、
（ｂ）第２のＲＮＡｉ薬であって、
（ｉ）配列番号１４０、配列番号１０７、配列番号１３６、配列番号１３７、配列番号１８８、配列番号１５４及び配列番号１６２のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖と、
（ｉｉ）配列番号２６２、配列番号２７１、配列番号２１６、配列番号２４８、配列番号２７４、配列番号３２８、配列番号２９２、及び配列番号２９４のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むセンス鎖と、を含む、第２のＲＮＡｉ薬と、を含み、
第１及び第２のＲＮＡｉ薬は、２８日当たり約２５～４００ｍｇの組み合わせ量で投与される、方法。

【０６３８】

実施形態６３．　それを必要としているヒト対象におけるＢ型肝炎ウイルスによって引き起こされる感染に関連する症状又は疾患を治療又は予防するための方法であって、この方法は、このヒト対象に有効量の医薬組成物を投与することを含み、この医薬組成物は、
（ａ）第１のＲＮＡｉ薬であって、
（ｉ）配列番号１００、配列番号１２６、配列番号１２７、配列番号１２８、配列番号１７１、配列番号１７９及び配列番号１８０のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖と、
（ｉｉ）配列番号２２９、配列番号２５２、配列番号２５３、配列番号２７３、配列番号３０２及び配列番号３１９のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むセンス鎖と、を含む、第１のＲＮＡｉ薬と、
（ｂ）第２のＲＮＡｉ薬であって、
（ｉ）配列番号１４０、配列番号１０７、配列番号１３６、配列番号１３７、配列番号１８８、配列番号１５４及び配列番号１６２のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖と、
（ｉｉ）配列番号２６２、配列番号２７１、配列番号２１６、配列番号２４８、配列番号２７４、配列番号３２８、配列番号２９２、及び配列番号２９４のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むセンス鎖と、を含む、第２のＲＮＡｉ薬と、を含み、
第１及び第２のＲＮＡｉ薬は、２８日当たり約２５～４００ｍｇの組み合わせ量で投与される、方法。

【０６３９】

実施形態６４．　第１及び／又は第２のＲＮＡｉ薬が、センス鎖又はアンチセンス鎖の５’末端にコンジュゲートされた標的化リガンドを更に含む、実施形態６２又は実施形態６３に記載の方法。

【０６４０】

実施形態６５．　標的化リガンドがＮ－アセチル－ガラクトサミンを含む、実施形態６４に記載の方法。

【０６４１】

実施形態６６．　標的化リガンドが、（ＮＡＧ２５）、（ＮＡＧ２５）ｓ、（ＮＡＧ３１）、（ＮＡＧ３１）ｓ、（ＮＡＧ３７）、又は（ＮＡＧ３７）ｓである、実施形態６５に記載の方法。

【０６４２】

実施形態６７．　標的化リガンドが、ＲＮＡｉ薬のセンス鎖にコンジュゲートされてい

る、実施形態６４～６６のいずれか１つに記載の方法。
【０６４３】
実施形態６８．　標的化リガンドが、ＲＮＡｉ薬のアンチセンス鎖にコンジュゲートされている、実施形態６４～６６のいずれか１つに記載の方法。
【０６４４】
実施形態６９．　第１のＲＮＡｉ薬が、約２０～２７５ｍｇの量で投与される、実施形態６２～６８のいずれか１つに記載の方法。
【０６４５】
実施形態７０．　第２のＲＮＡｉ薬が、約１０～１５０ｍｇの量で投与される、実施形態６２～６９のいずれか１つに記載の方法。
【０６４６】
実施形態７１．　医薬組成物が、ＡＤ０４５１１（配列番号１００及び配列番号２２９）、ＡＤ０４８７２（配列番号１２６及び配列番号２５２）、ＡＤ０４８７３（配列番号１２７及び配列番号２５２）、ＡＤ０４８７４（配列番号１２８及び配列番号２５３）、ＡＤ０５０７０（配列番号１４０及び配列番号２６２）、ＡＤ０５１４８（配列番号１４０及び配列番号２７１）、ＡＤ０５１６４（配列番号１２６及び配列番号２７３）、ＡＤ０５１６５（配列番号１４０及び配列番号２７４）、又は前述のいずれかの混合物のデュプレックス構造を含むＲＮＡｉ薬を含む、実施形態６２～７０のいずれか１つに記載の方法。
【０６４７】
実施形態７２．　医薬組成物が、ＡＤ０４８７２（配列番号１２６及び配列番号２５２）のデュプレックス構造を含むＲＮＡｉ薬と、ＡＤ０５０７０（配列番号１４０及び配列番号２６２）のデュプレックス構造を含むＲＮＡｉ薬と、を含む、実施形態７１に記載の方法。
【０６４８】
実施形態７３．　ＡＤ０４８７２のデュプレックス構造が（ＮＡＧ３７）にコンジュゲートされ、ＡＤ０５０７０のデュプレックス構造が（ＮＡＧ３７）にコンジュゲートされている、実施形態７２に記載の方法。
【０６４９】
実施形態７４．　（ＮＡＧ３７）が、ＡＤ０４８７２のデュプレックス及びＡＤ０５０７０のデュプレックスのそれぞれのセンス鎖の５’末端にコンジュゲートされている、実施形態７３に記載の方法。
【０６５０】
実施形態７５．　ＡＤ０４８７２のデュプレックスとＡＤ０５０７０のデュプレックスとの比が、約１：２～約５：１である、実施形態７２～７４のいずれか１つに記載の方法。
【０６５１】
実施形態７６．　ＡＤ０４８７２のデュプレックスとＡＤ０５０７０のデュプレックスとの比が、約２：１である、実施形態７５に記載の方法。
【０６５２】
実施形態７７．　組成物が、製薬的に許容される賦形剤を更に含む、実施形態６２～７６のいずれか１つに記載の方法。
【０６５３】
実施形態７８．　組成物が、皮下投与される、実施形態６２～７７のいずれか１つに記載の方法。
【０６５４】
実施形態７９．　第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、２８日当たり約２５、３５、５０、１００、２００、３００ｍｇ又は４００ｍｇのいずれかの組み合わせ量で投与される、実施形態６２～７８のいずれか１つに記載の方法。
【０６５５】
実施形態８０．　第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、２８日当たり約４０ｍｇ、約１００ｍ

ｇ、又は約２００ｍｇの組み合わせ量で投与される、実施形態６２～７８のいずれか１つに記載の方法。

【０６５６】

実施形態８１．　第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、２８日当たり約４０ｍｇの組み合わせ量で投与される、実施形態８０に記載の方法。

【０６５７】

実施形態８２．　第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、２８日当たり約１００ｍｇの組み合わせ量で投与される、実施形態８０に記載の方法。

【０６５８】

実施形態８３．　第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、２８日当たり約２００ｍｇの組み合わせ量で投与される、実施形態８０に記載の方法。

【０６５９】

実施形態８４．　第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、７日、１４日、２１日又は２８日の間隔で投与される、実施形態６２～８３のいずれか１つに記載の方法。

【０６６０】

実施形態８５．　第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、２８日の間隔で投与される、実施形態６２～８４のいずれか１つに記載の方法。

【０６６１】

実施形態８６．　第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、２８日当たり約４０ｍｇ、約１００ｍｇ、又は約２００ｍｇの組み合わせ量で、かつ２８日の間隔で投与される、実施形態８５に記載の方法。

【０６６２】

実施形態８７．　第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、２８日当たり約４０ｍｇの組み合わせ量で、かつ２８日の間隔で投与される、実施形態８６に記載の方法。

【０６６３】

実施形態８８．　第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、２８日当たり約１００ｍｇの組み合わせ量で、かつ２８日の間隔で投与される、実施形態８６に記載の方法。

【０６６４】

実施形態８９．　第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、２８日当たり約２００ｍｇの組み合わせ量で、かつ２８日の間隔で投与される、実施形態８６に記載の方法。

【０６６５】

実施形態９０．　組成物が、最大６か月にわたって対象に投与される、実施形態６２～８９のいずれか１つに記載の方法。

【０６６６】

実施形態９１．　対象に第２の活性薬剤を投与することを更に含む、実施形態６２～９０のいずれか１つに記載の方法。

【０６６７】

実施形態９２．　第２の活性薬剤が、ヌクレオシド類似体である、実施形態９１に記載の方法。

【０６６８】

実施形態９３．　ヌクレオシド類似体が、エンテカビル又はテノホビルである、実施形態９２に記載の方法。

【０６６９】

実施形態９４．　ヒト対象におけるＨＢｓＡｇ、ＨＢｅＡｇ、又は血清ＨＢＶ　ＤＮＡのレベルが、組成物の投与後に少なくとも４０％低減される、実施形態６２～９３のいずれか１つに記載の方法。

【０６７０】

実施形態９５．　ＨＢＶ感染に関連する症状又は疾患が、慢性肝疾患若しくは障害、肝臓炎症、肝臓線維化状態、増殖性肝細胞障害、肝細胞癌、Ｄ型肝炎ウイルス感染、急性ＨＢＶ感染、慢性Ｂ型肝炎又は慢性ＨＢＶ感染である、実施形態６３～９４のいずれか１つ

に記載の方法。
【０６７１】
実施形態９６．　ＨＢＶ感染に関連する症状又は疾患が、慢性ＨＢＶ感染又は慢性Ｂ型肝炎である、実施形態６３～９５のいずれか１つに記載の方法。
【０６７２】
実施形態９７．　ヒト対象におけるＢ型肝炎ウイルス遺伝子の発現の阻害に使用するための医薬組成物であって、上記使用は、有効量のこの医薬組成物をヒト対象に投与することを含み、この医薬組成物は、
（ａ）第１のＲＮＡｉ薬であって、
（ｉ）配列番号１００、配列番号１１１、配列番号１２６、配列番号１２７、配列番号１２８、配列番号１７１、配列番号１７５、配列番号１７９及び配列番号１８０のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖と、
（ｉｉ）配列番号２２９、配列番号２３５、配列番号２５２、配列番号２５３、配列番号２７３、配列番号３０７、配列番号３０２及び配列番号３１９のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むセンス鎖と、を含む、第１のＲＮＡｉ薬と、
（ｂ）第２のＲＮＡｉ薬であって、
（ｉ）配列番号１４０、配列番号１０７、配列番号１３６、配列番号１３７、配列番号１８８、配列番号１５４及び配列番号１６２のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖と、
（ｉｉ）配列番号２６２、配列番号２７１、配列番号２１６、配列番号２４８、配列番号２７４、配列番号３２８、配列番号２９２、及び配列番号２９４のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むセンス鎖と、を含む、第２のＲＮＡｉ薬と、を含み、
第１及び第２のＲＮＡｉ薬は、２８日当たり約２５～４００ｍｇの組み合わせ量で投与される、医薬組成物。
【０６７３】
実施形態９８．　ヒト対象におけるＢ型肝炎ウイルスによって引き起こされる感染に関連する症状又は疾患の治療又は予防に使用するための医薬組成物であって、上記使用は、有効量のこの医薬組成物をヒト対象に投与することを含み、この医薬組成物は、
（ａ）第１のＲＮＡｉ薬であって、
（ｉ）配列番号１００、配列番号１２６、配列番号１２７、配列番号１２８、配列番号１７１、配列番号１７９及び配列番号１８０のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖と、
（ｉｉ）配列番号２２９、配列番号２５２、配列番号２５３、配列番号２７３、配列番号３０２及び配列番号３１９のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むセンス鎖と、を含む、第１のＲＮＡｉ薬と、
（ｂ）第２のＲＮＡｉ薬であって、
（ｉ）配列番号１４０、配列番号１０７、配列番号１３６、配列番号１３７、配列番号１８８、配列番号１５４及び配列番号１６２のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖と、
（ｉｉ）配列番号２６２、配列番号２７１、配列番号２１６、配列番号２４８、配列番号２７４、配列番号３２８、配列番号２９２、及び配列番号２９４のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むセンス鎖と、を含む、第２のＲＮＡｉ薬と、を含み、
第１及び第２のＲＮＡｉ薬は、２８日当たり約２５～４００ｍｇの組み合わせ量で投与される、医薬組成物。
【０６７４】
実施形態９９．　第１及び／又は第２のＲＮＡｉ薬が、センス鎖又はアンチセンス鎖の５’末端にコンジュゲートされた標的化リガンドを更に含む、実施形態９７又は実施形態９８に記載の医薬組成物。
【０６７５】
実施形態１００．　標的化リガンドがＮ－アセチル－ガラクトサミンを含む、実施形態

９９に記載の医薬組成物。
【０６７６】
実施形態１０１．標的化リガンドが、（ＮＡＧ２５）、（ＮＡＧ２５）ｓ、（ＮＡＧ３１）、（ＮＡＧ３１）ｓ、（ＮＡＧ３７）、又は（ＮＡＧ３７）ｓである、実施形態１００に記載の医薬組成物。
【０６７７】
実施形態１０２．標的化リガンドが、ＲＮＡｉ薬のセンス鎖にコンジュゲートされている、実施形態９９～１０１のいずれか１つに記載の医薬組成物。
【０６７８】
実施形態１０３．標的化リガンドが、ＲＮＡｉ薬のアンチセンス鎖にコンジュゲートされている、実施形態９９～１０１のいずれか１つに記載の医薬組成物。
【０６７９】
実施形態１０４．第１のＲＮＡｉ薬が、約２０～２７５ｍｇの量で投与される、実施形態９７～１０３のいずれか１つに記載の医薬組成物。
【０６８０】
実施形態１０５．第２のＲＮＡｉ薬が、約１０～１５０ｍｇの量で投与される、実施形態９７～１０４のいずれか１つに記載の医薬組成物。
【０６８１】
実施形態１０６．医薬組成物が、ＡＤ０４５１１（配列番号１００及び配列番号２２９）、ＡＤ０４８７２（配列番号１２６及び配列番号２５２）、ＡＤ０４８７３（配列番号１２７及び配列番号２５２）、ＡＤ０４８７４（配列番号１２８及び配列番号２５３）、ＡＤ０５０７０（配列番号１４０及び配列番号２６２）、ＡＤ０５１４８（配列番号１４０及び配列番号２７１）、ＡＤ０５１６４（配列番号１２６及び配列番号２７３）、ＡＤ０５１６５（配列番号１４０及び配列番号２７４）、又は前述のいずれかの混合物のデュプレックス構造を含むＲＮＡｉ薬を含む、実施形態９７～１０５のいずれか１つに記載の医薬組成物。
【０６８２】
実施形態１０７．医薬組成物が、ＡＤ０４８７２（配列番号１２６及び配列番号２５２）のデュプレックス構造を含むＲＮＡｉ薬と、ＡＤ０５０７０（配列番号１４０及び配列番号２６２）のデュプレックス構造を含むＲＮＡｉ薬と、を含む、実施形態１０６に記載の医薬組成物。
【０６８３】
実施形態１０８．ＡＤ０４８７２のデュプレックス構造が（ＮＡＧ３７）にコンジュゲートされ、ＡＤ０５０７０のデュプレックス構造が（ＮＡＧ３７）にコンジュゲートされている、実施形態１０７に記載の医薬組成物。
【０６８４】
実施形態１０９．（ＮＡＧ３７）が、ＡＤ０４８７２のデュプレックス及びＡＤ０５０７０のデュプレックスのそれぞれのセンス鎖の５’末端にコンジュゲートされている、実施形態１０８に記載の医薬組成物。
【０６８５】
実施形態１１０．ＡＤ０４８７２のデュプレックスとＡＤ０５０７０のデュプレックスとの比が、約１：２～約５：１である、実施形態１０７～１０９のいずれか１つに記載の医薬組成物。
【０６８６】
実施形態１１１．ＡＤ０４８７２のデュプレックスとＡＤ０５０７０のデュプレックスとの比が、約２：１である、実施形態１１０に記載の医薬組成物。
【０６８７】
実施形態１１２．組成物が、製薬的に許容される賦形剤を更に含む、実施形態９７～１１１のいずれか１つに記載の医薬組成物。
【０６８８】

実施形態１１３．　組成物が、皮下投与される、実施形態９７～１１２のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【０６８９】

実施形態１１４．　第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、２８日当たり約２５、３５、５０、１００、２００、３００ｍｇ又は４００ｍｇのいずれかの組み合わせ量で投与される、実施形態９７～１１３のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【０６９０】

実施形態１１５．　第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、２８日当たり約４０ｍｇ、約１００ｍｇ、又は約２００ｍｇの組み合わせ量で投与される、実施形態９７～１１４のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【０６９１】

実施形態１１６．　第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、２８日当たり約４０ｍｇの組み合わせ量で投与される、実施形態１１５に記載の医薬組成物。

【０６９２】

実施形態１１７．　第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、２８日当たり約１００ｍｇの組み合わせ量で投与される、実施形態１１５に記載の医薬組成物。

【０６９３】

実施形態１１８．　第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、２８日当たり約２００ｍｇの組み合わせ量で投与される、実施形態１１５に記載の医薬組成物。

【０６９４】

実施形態１１９．　第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、７日、１４日、２１日又は２８日の間隔で投与される、実施形態９７～１１８のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【０６９５】

実施形態１２０．　第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、２８日の間隔で投与される、実施形態９７～１１８のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【０６９６】

実施形態１２１．　第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、２８日当たり約４０ｍｇ、約１００ｍｇ、又は約２００ｍｇの組み合わせ量で、かつ２８日の間隔で投与される、実施形態１２０に記載の医薬組成物。

【０６９７】

実施形態１２２．　第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、２８日当たり約４０ｍｇの組み合わせ量で、かつ２８日の間隔で投与される、実施形態１２１に記載の医薬組成物。

【０６９８】

実施形態１２３．　第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、２８日当たり約１００ｍｇの組み合わせ量で、かつ２８日の間隔で投与される、実施形態１２１に記載の医薬組成物。

【０６９９】

実施形態１２４．　第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、２８日当たり約２００ｍｇの組み合わせ量で、かつ２８日の間隔で投与される、実施形態１２１に記載の医薬組成物。

【０７００】

実施形態１２５．　組成物が、最大６か月にわたって対象に投与される、実施形態９７～１２４のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【０７０１】

実施形態１２６．　対象に第２の活性薬剤を投与することを更に含む、実施形態９７～１２５のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【０７０２】

実施形態１２７．　第２の活性薬剤が、ヌクレオシド類似体である、実施形態１２６に記載の医薬組成物。

【０７０３】

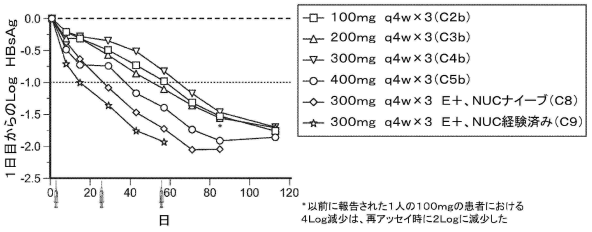
実施形態１２８．　ヌクレオシド類似体が、エンテカビル又はテノホビルである、実施形態１２７に記載の医薬組成物。

【０７０４】
実施形態１２９．　ヒト対象におけるＨＢｓＡｇ、ＨＢｅＡｇ、又は血清ＨＢＶ　ＤＮＡのレベルが、組成物の投与後に少なくとも４０％低減される、実施形態９７～１２８のいずれか１つに記載の医薬組成物。
【０７０５】
実施形態１３０．　ＨＢＶ感染に関連する症状又は疾患が、慢性肝疾患若しくは障害、肝臓炎症、肝臓線維化状態、増殖性肝細胞障害、肝細胞癌、Ｄ型肝炎ウイルス感染、急性ＨＢＶ感染、慢性Ｂ型肝炎又は慢性ＨＢＶ感染である、実施形態９８～１２９のいずれか１つに記載の医薬組成物。
【０７０６】
実施形態１３１．　ＨＢＶ感染に関連する症状又は疾患が、慢性ＨＢＶ感染又は慢性Ｂ型肝炎である、実施形態９８～１３０のいずれか１つに記載の医薬組成物。
【０７０７】
本発明はこの詳細な説明と関連して記載されてきたが、前述の説明は本発明の範囲を例示したものであって、発明の範囲を限定することを意図したものではなく、発明の範囲は添付の特許請求の範囲により定義されると理解される。他の態様、利点、及び変更は、以下の特許請求の範囲内である。
以下の態様を包含し得る。
［１］　ヒト対象におけるＢ型肝炎ウイルスによって引き起こされる感染に関連する疾患の治療又は予防に使用するための医薬組成物であって、前記使用は、有効量の前記医薬組成物を前記ヒト対象に投与することを含み、前記医薬組成物は、
（ａ）第１のＲＮＡｉ薬であって、
（ｉ）配列番号１００、配列番号１２６、配列番号１２７、配列番号１２８、配列番号１７１、配列番号１７９及び配列番号１８０のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖と、
（ｉｉ）配列番号２２９、配列番号２５２、配列番号２５３、配列番号２７３、配列番号３０２、及び配列番号３１９のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むセンス鎖と、を含む、第１のＲＮＡｉ薬と、
（ｂ）第２のＲＮＡｉ薬であって、
（ｉ）配列番号１４０、配列番号１０７、配列番号１３６、配列番号１３７、配列番号１８８、配列番号１５４及び配列番号１６２のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖と、
（ｉｉ）配列番号２６２、配列番号２７１、配列番号２１６、配列番号２４８、配列番号２７４、配列番号３２８、配列番号２９２、及び配列番号２９４のいずれか１つのヌクレオチド配列を含むセンス鎖と、を含む、第２のＲＮＡｉ薬と、を含み、
前記第１及び第２のＲＮＡｉ薬は、２８日当たり約２５～４００ｍｇの組み合わせ量で投与される、医薬組成物。
［２］　前記第１及び／又は第２のＲＮＡｉ薬が、前記センス鎖又は前記アンチセンス鎖にコンジュゲートされた標的化リガンドを更に含む、上記［１］に記載の医薬組成物。
［３］　前記標的化リガンドがＮ－アセチル－ガラクトサミンを含む、上記［２］に記載の医薬組成物。
［４］　前記標的化リガンドが、（ＮＡＧ２５）、（ＮＡＧ２５）ｓ、（ＮＡＧ３１）、（ＮＡＧ３１）ｓ、（ＮＡＧ３７）、又は（ＮＡＧ３７）ｓである、上記［３］に記載の医薬組成物。
［５］　前記標的化リガンドが、前記ＲＮＡｉ薬のセンス鎖の５’末端に又は３’末端にコンジュゲートされている、上記［２］～［４］のいずれか一項に記載の医薬組成物。
［６］　前記標的化リガンドが、前記ＲＮＡｉ薬の前記アンチセンス鎖の３’末端にコンジュゲートされている、上記［２］～［４］のいずれか一項に記載の医薬組成物。
［７］　前記第１のＲＮＡｉ薬が、約２０～２７５ｍｇの量で投与される、上記［１］～［６］のいずれか一項に記載の医薬組成物。

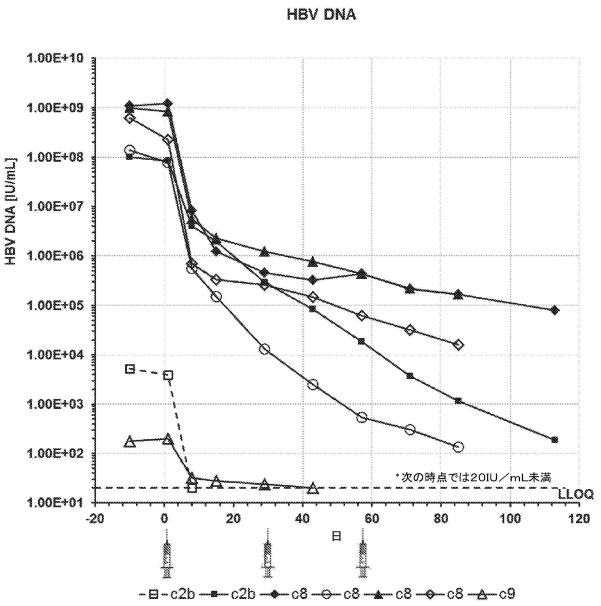
［８］　前記第２のＲＮＡｉ薬が、約１０～１５０ｍｇの量で投与される、上記［１］～［７］のいずれか一項に記載の医薬組成物。
［９］　前記医薬組成物が、ＡＤ０４５１１（配列番号１００及び配列番号２２９）、ＡＤ０４８７２（配列番号１２６及び配列番号２５２）、ＡＤ０４８７３（配列番号１２７及び配列番号２５２）、ＡＤ０４８７４（配列番号１２８及び配列番号２５３）、ＡＤ０５０７０（配列番号１４０及び配列番号２６２）、ＡＤ０５１４８（配列番号１４０及び配列番号２７１）、ＡＤ０５１６４（配列番号１２６及び配列番号２７３）、ＡＤ０５１６５（配列番号１４０及び配列番号２７４）、又は前述のいずれかの混合物のデュプレックス構造を含むＲＮＡｉ薬を含む、上記［１］～［８］のいずれか一項に記載の医薬組成物。
［１０］　前記医薬組成物が、ＡＤ０４８７２（配列番号１２６及び配列番号２５２）の前記デュプレックス構造を含むＲＮＡｉ薬と、ＡＤ０５０７０（配列番号１４０及び配列番号２６２）の前記デュプレックス構造を含むＲＮＡｉ薬と、を含む、上記［９］に記載の医薬組成物。
［１１］　ＡＤ０４８７２の前記デュプレックス構造が（ＮＡＧ３７）にコンジュゲートされ、ＡＤ０５０７０の前記デュプレックス構造が（ＮＡＧ３７）にコンジュゲートされている、上記［１０］に記載の医薬組成物。
［１２］　前記（ＮＡＧ３７）が、ＡＤ０４８７２の前記デュプレックス及びＡＤ０５０７０の前記デュプレックスの前記それぞれのセンス鎖の前記５’末端にコンジュゲートされている、上記［１１］に記載の医薬組成物。
［１３］　ＡＤ０４８７２の前記デュプレックスとＡＤ０５０７０の前記デュプレックスとの比が、約１：２～約５：１である、上記［１０］～［１２］のいずれか一項に記載の医薬組成物。
［１４］　ＡＤ０４８７２の前記デュプレックスとＡＤ０５０７０の前記デュプレックスとの比が、約２：１である、上記［１３］に記載の医薬組成物。
［１５］　前記組成物が、製薬的に許容される賦形剤を更に含む、上記［１］～［１４］のいずれか一項に記載の医薬組成物。
［１６］　前記組成物が、皮下投与される、上記［１］～［１５］のいずれか一項に記載の医薬組成物。
［１７］　前記第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、２８日当たり約２５、３５、５０、１００、２００、３００ｍｇ又は４００ｍｇのいずれかの組み合わせ量で投与される、上記［１］～［１６］のいずれか一項に記載の医薬組成物。
［１８］　前記第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、２８日当たり約４０ｍｇ、約１００ｍｇ、又は約２００ｍｇの組み合わせ量で投与される、上記［１］～［１６］のいずれか一項に記載の医薬組成物。
［１９］　前記第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、２８日当たり約４０ｍｇの組み合わせ量で投与される、上記［１８］に記載の医薬組成物。
［２０］　前記第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、２８日当たり約１００ｍｇの組み合わせ量で投与される、上記［１８］に記載の医薬組成物。
［２１］　前記第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、２８日当たり約２００ｍｇの組み合わせ量で投与される、上記［１８］に記載の医薬組成物。
［２２］　前記第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、７日、１４日、２１日又は２８日の間隔で投与される、上記［１］～［２１］のいずれか一項に記載の医薬組成物。
［２３］　前記第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、２８日の間隔で投与される、上記［１］～［２１］のいずれか一項に記載の医薬組成物。
［２４］　前記第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、２８日当たり約４０ｍｇ、約１００ｍｇ、又は約２００ｍｇの組み合わせ量で、かつ２８日の間隔で投与される、上記［２３］に記載の医薬組成物。
［２５］　前記第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、２８日当たり約４０ｍｇの組み合わせ量で、かつ２８日の間隔で投与される、上記［２４］に記載の医薬組成物。

［２６］　前記第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、２８日当たり約１００ｍｇの組み合わせ量で、かつ２８日の間隔で投与される、上記［２４］に記載の医薬組成物。
［２７］　前記第１及び第２のＲＮＡｉ薬が、２８日当たり約２００ｍｇの組み合わせ量で、かつ２８日の間隔で投与される、上記［２４］に記載の医薬組成物。
［２８］　前記組成物が、最大６か月にわたって前記対象に投与される、上記［１］～［２７］のいずれか一項に記載の医薬組成物。
［２９］　前記対象に第２の活性薬剤を投与することを更に含む、上記［１］～［２８］のいずれか一項に記載の医薬組成物。
［３０］　前記第２の活性薬剤が、ヌクレオシド類似体である、上記［２９］に記載の医薬組成物。
［３１］　前記ヌクレオシド類似体が、エンテカビル又はテノホビルである、上記［３０］に記載の医薬組成物。
［３２］　前記ヒト対象におけるＨＢｓＡｇ、ＨＢｅＡｇ、又は血清ＨＢＶ　ＤＮＡのレベルが、前記組成物の前記投与後に少なくとも４０％低減される、上記［１］～［３１］のいずれか一項に記載の医薬組成物。
［３３］　前記ＨＢＶ感染に関連する前記疾患が、慢性肝疾患若しくは障害、肝臓炎症、肝臓線維化状態、増殖性肝細胞障害、肝細胞癌、Ｄ型肝炎ウイルス感染、急性ＨＢＶ感染、慢性Ｂ型肝炎又は慢性ＨＢＶ感染である、上記［１］～［３２］のいずれか一項に記載の医薬組成物。
［３４］　前記ＨＢＶ感染に関連する前記疾患が、慢性Ｂ型肝炎又は慢性ＨＢＶ感染である、上記［３３］に記載の医薬組成物。

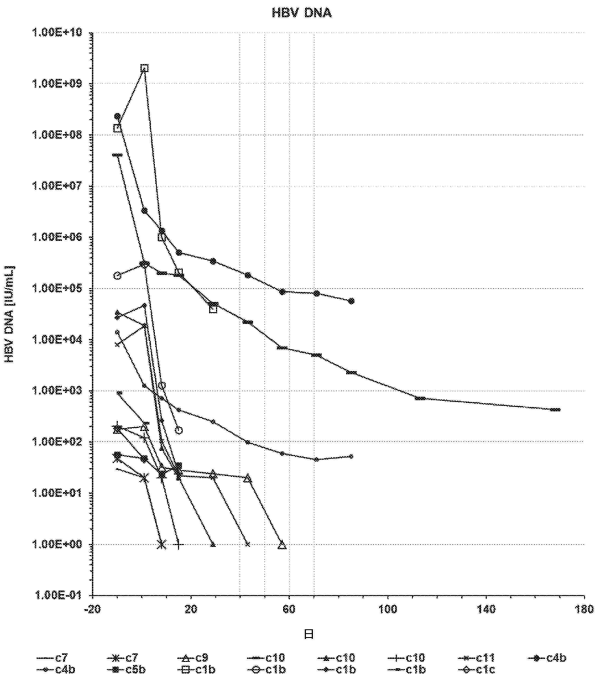
【図面】
【図１】



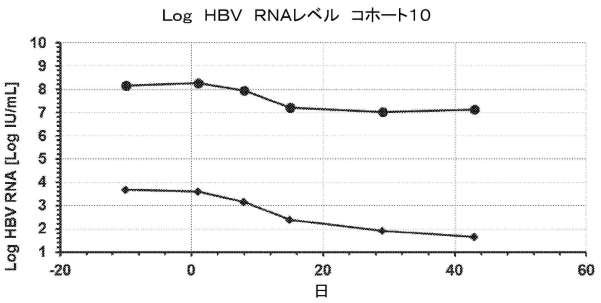
【図２】



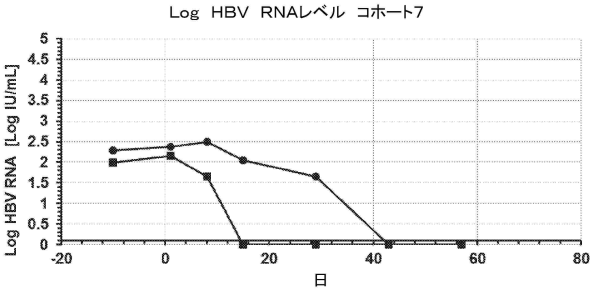
【図３】


HBV DNA
HBV DNA [IU/mL]
日
c7 c4b
c7 c5b
c9 c1b
c10 c1b
c10 c1b
c10 c1b
c11 c1c
c4b

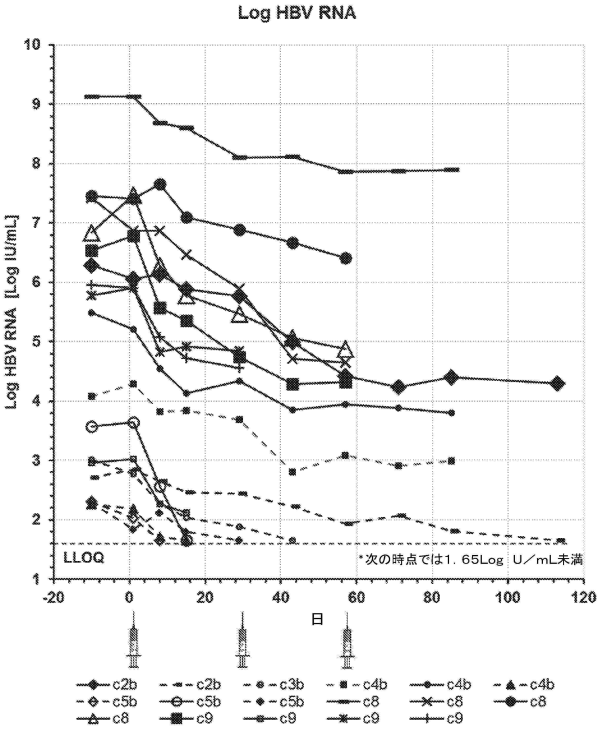
【図４】


Log HBV RNAレベル コホート10
Log HBV RNA [Log IU/mL]
日

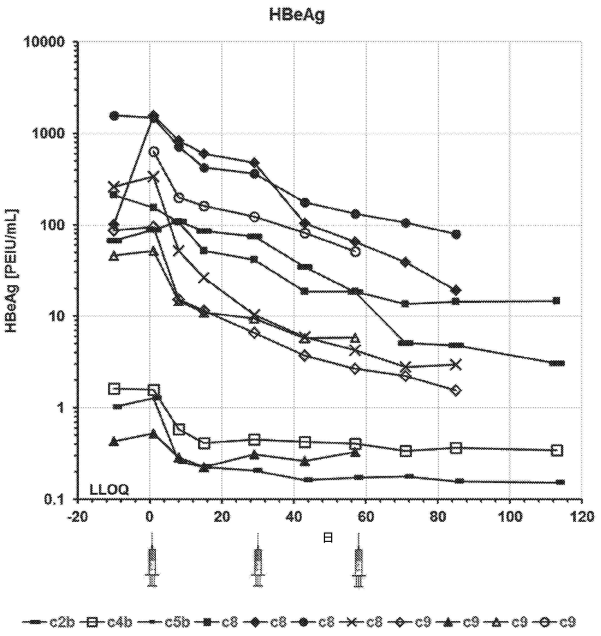
【図５】


Log HBV RNAレベル コホート7
Log HBV RNA [Log IU/mL]
日

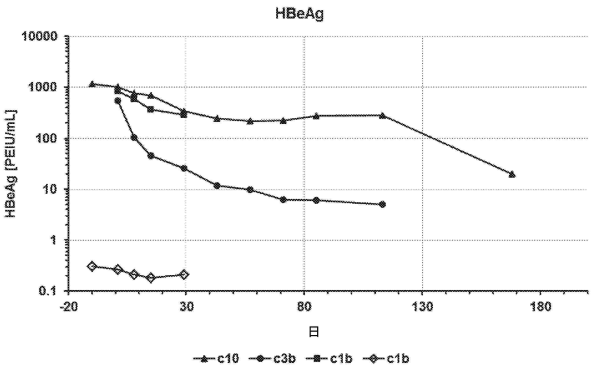
【図６】


Log HBV RNA
Log HBV RNA [Log IU/mL]
LLOQ
*次の時点では1．65Log IU／mL未満
日
c2b c5b c8
c2b c5b c9
c3b c5b c9
c4b c8 c9
c4b c8 c9
c4b c8 c9

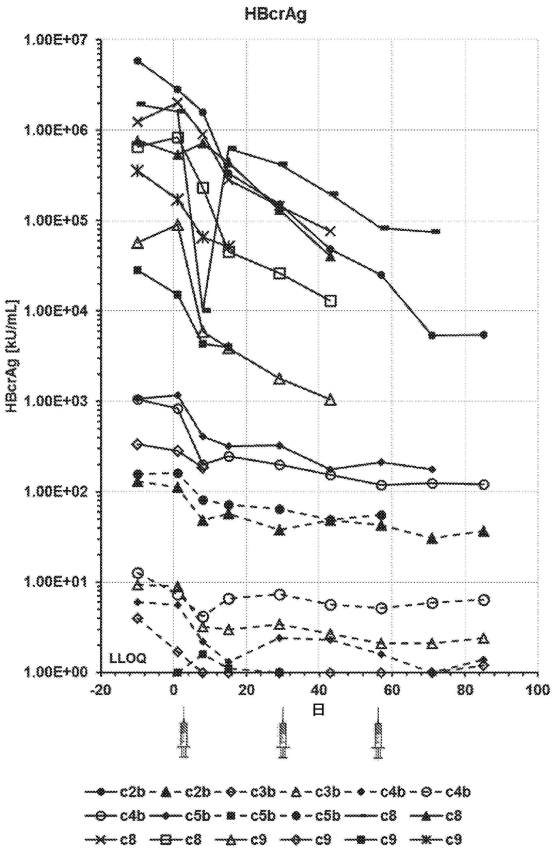
【図７】


HBeAg
HBeAg [PEIU/mL]
10000
1000
100
10
1
0.1
LLOQ
-20
0
20
40
60
80
100
120
日
c2b c4b c5b c8 c8 c8 c8 c9 c9 c9 c9

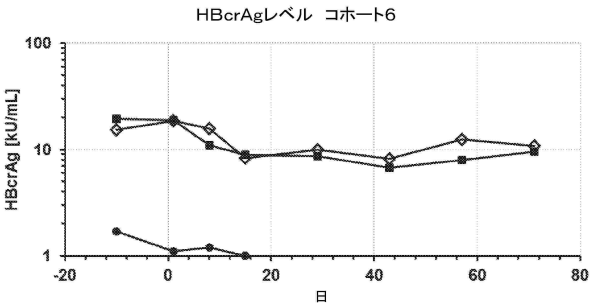
【図８】


HBeAg
HBeAg [PEIU/mL]
10000
1000
100
10
1
0.1
-20
30
80
130
180
日
c10 c3b c1b c1b

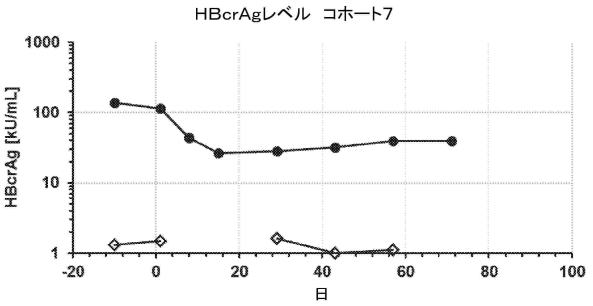
【図９】


HBcrAg
HBcrAg [kU/mL]
1.00E+07
1.00E+06
1.00E+05
1.00E+04
1.00E+03
1.00E+02
1.00E+01
1.00E+00
LLOQ
-20
0
20
40
60
80
100
日
c2b c2b c3b c3b c4b c4b
c4b c5b c5b c5b c8 c8
c8 c8 c9 c9 c9 c9

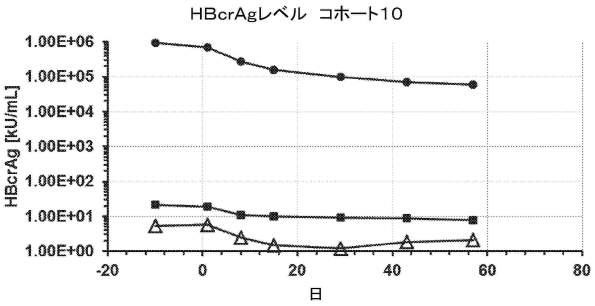
【図１０】


HBcrAgレベル コホート6
HBcrAg [kU/mL]
100
10
1
-20
0
20
40
60
80
日

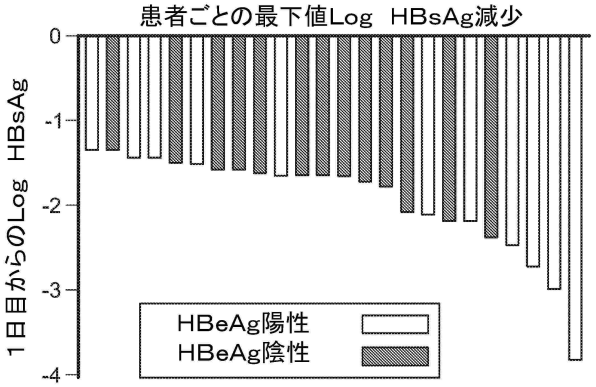
【図１１】



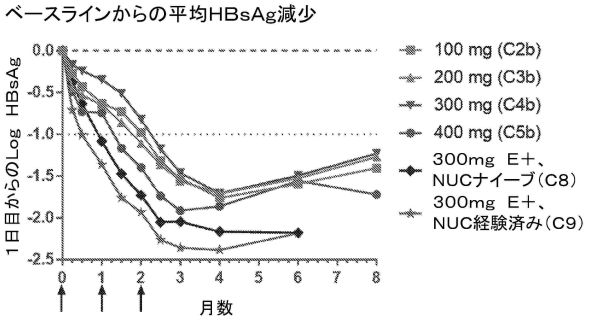
【図１２】



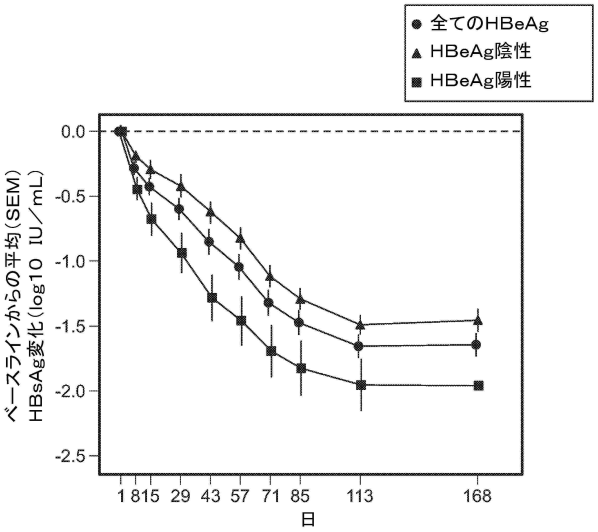
【図１３】



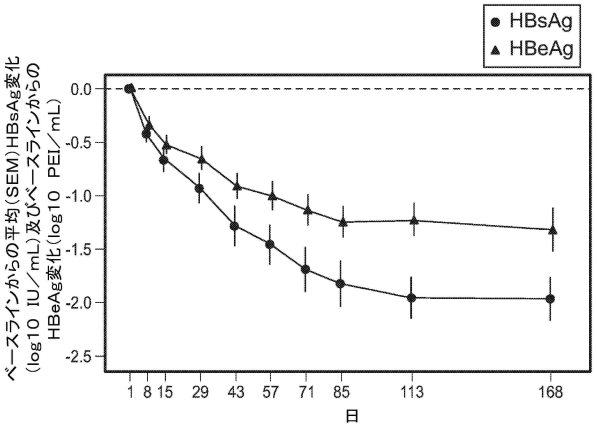
【図１４】



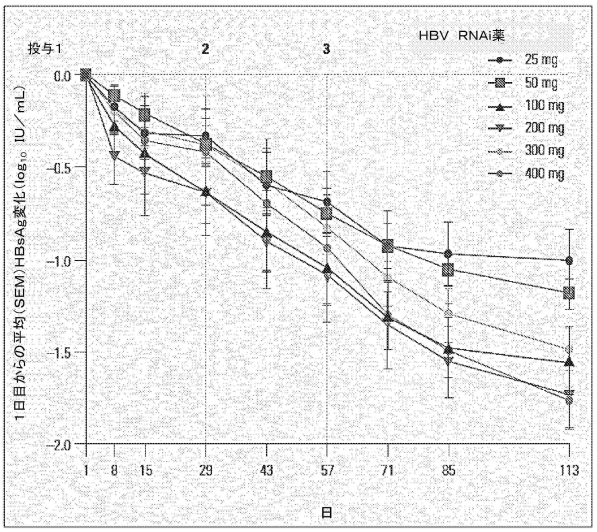
【図１５】



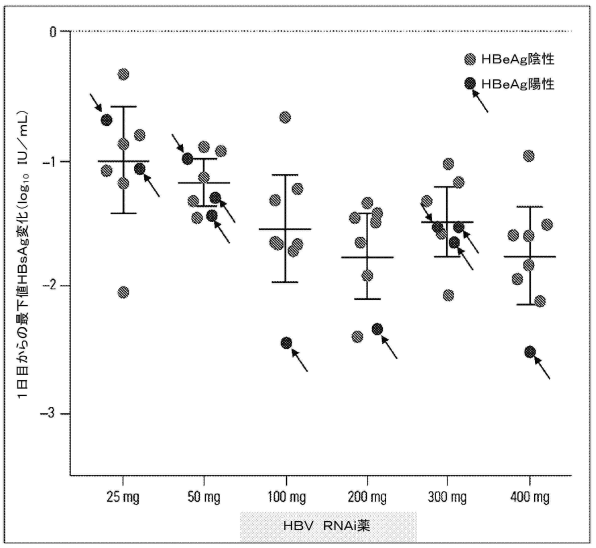
【図１６】



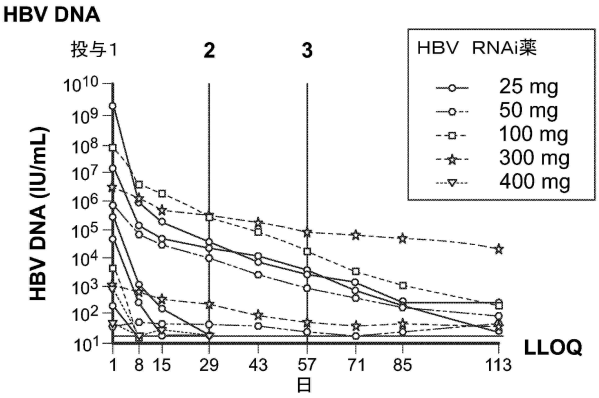
【図１７】



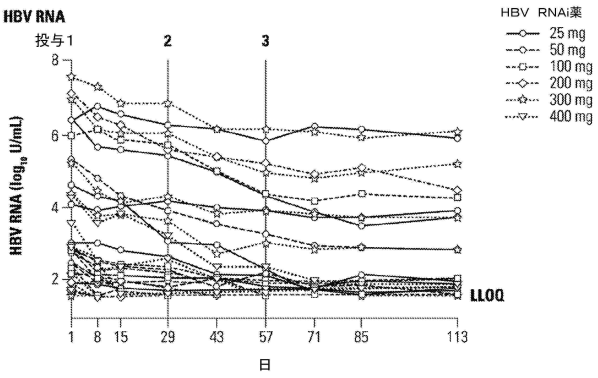
【図１８】



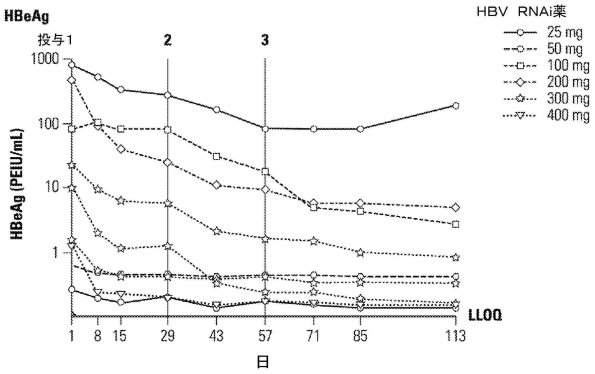
【図１９Ａ】



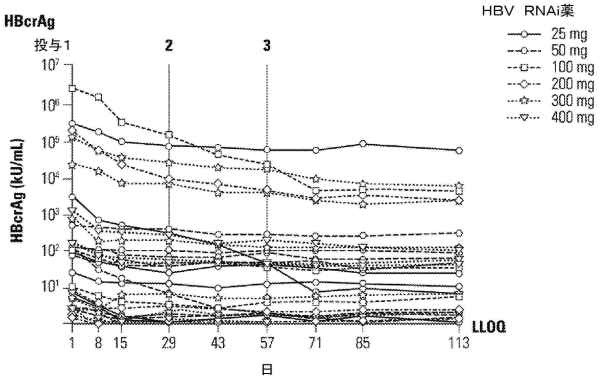
【図１９Ｂ】



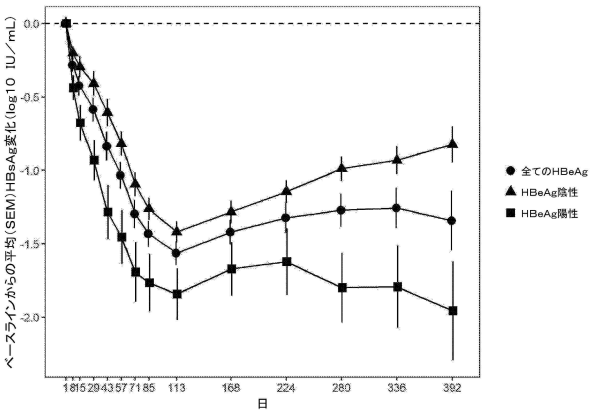
【図１９Ｃ】



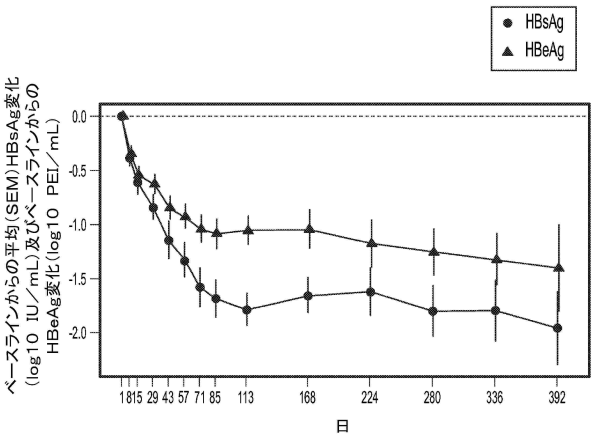
【図１９Ｄ】



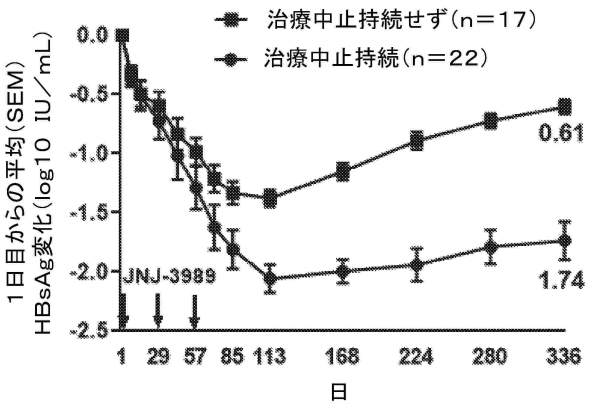
【図２０】



【図２１】



【図２２】



【配列表】

0007585214000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		
A61K 45/00 (2006.01)		A61K	48/00	
A61K 31/52 (2006.01)		A61K	45/00	
A61K 31/662 (2006.01)		A61K	31/52	
C12N 15/113 (2010.01)		A61K	31/662	
A61K 47/54 (2017.01)		C12N	15/113	100Z
A61P 35/00 (2006.01)		C12N	15/113	ZNA
		A61K	47/54	
		A61P	35/00	

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/932,315
(32)優先日 令和1年11月7日(2019.11.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
ィスンズ、リサーチ、センター
(74)代理人 100092783
弁理士 小林 浩
(74)代理人 100095360
弁理士 片山 英二
(74)代理人 100093676
弁理士 小林 純子
(74)代理人 100120134
弁理士 大森 規雄
(74)代理人 100149010
弁理士 星川 亮
(72)発明者 ギブン，ブルース ディー．
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９１１０５，パサデナ，イースト コロラド ブルーバード １７７，スイート ７００ アローヘッド ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内
(72)発明者 ハミルトン，ジェイムス シー．
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９１１０５，パサデナ，イースト コロラド ブルーバード １７７，スイート ７００ アローヘッド ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内
(72)発明者 シュルエップ，トーマス
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９１１０５，パサデナ，イースト コロラド ブルーバード １７７，スイート ７００ アローヘッド ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内
(72)発明者 ボーモント，マリア グローリア
アメリカ合衆国 ニュー ジャージー州 ０８５６０，タイタスビル，トレントン－ハーバートン ロード １１２５ ヤンセン ファーマシューティカルズ，インコーポレーテッド内
(72)発明者 レンズ，オリバー
アメリカ合衆国 ニュー ジャージー州 ０８５６０，タイタスビル，トレントン－ハーバートン ロード １１２５ ヤンセン ファーマシューティカルズ，インコーポレーテッド内
(72)発明者 カルメイジャー，ロナルド コーネリス マリエ
アメリカ合衆国 ニュー ジャージー州 ０８５６０，タイタスビル，トレントン－ハーバートン ロード １１２５ ヤンセン ファーマシューティカルズ，インコーポレーテッド内
審査官 六笠 紀子
(56)参考文献 国際公開第２０１８／０２７１０６（WO，A１）
Conference Reports for NATAP，The Liver Meeting,San Francisco，2018年11月，https://natap.org/2018/AASLD/AASLD_249.htm
(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ ３１／３３－３３／４４

CAplus／EMBASE／BIOSIS（STN）