



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I868509 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：111142155

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 08 月 04 日

(51)Int. Cl. : C12N15/113 (2010.01)

A61K31/713 (2006.01)

A61P31/20 (2006.01)

A61P31/18 (2006.01)

(30)優先權：2016/08/04 美國

62/370,754

2017/07/20 美國

62/534,733

2017/08/03 美國

62/540,639

(71)申請人：美商愛羅海德製藥公司 (美國) ARROWHEAD PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國(72)發明人：李 LI, ZHEN (US)；朱銳 ZHU, RUI (CN)；伍戴爾 克莉絲丁 I
WOODDELL, CHRISTINE I. (US)；齊文 布魯斯 D GIVEN, BRUCE D. (US)；
裴 濤 PEI, TAO (US)；路易士 大衛 L LEWIS, DAVID L. (US)；阿梅塔 羅
倫 J ALMEIDA, LAUREN J. (US)；羅茲馬 大衛 B ROZEMA, DAVID B.
(US)；維克菲爾德 戴倫 H WAKEFIELD, DARREN H. (US)

(74)代理人：陳長文；王淑靜；張雅雯

(56)參考文獻：

TW 201311716A

WO 2017/027350A2

審查人員：林佳慧

申請專利範圍項數：25 項 圖式數：0 共 263 頁

(54)名稱

用於B型肝炎病毒感染之RNAi藥劑

(57)摘要

本發明描述用於抑制B型肝炎病毒基因表現之組合物及方法。描述用於抑制B型肝炎病毒基因之表現的RNA干擾(RNAi)藥劑。本文中所揭示之HBV RNAi藥劑可靶向細胞，諸如肝細胞，例如藉由使用結合之靶向配位體。亦描述包含一或多種HBV RNAi藥劑與視情況選用之一或多種其他治療劑的醫藥組合物。將所描述之HBV RNAi藥劑活體內遞送至受感染之肝臟可提供對HBV基因表現之抑制及與HBV感染相關之疾病及病狀的治療。

Described are compositions and methods for inhibition of Hepatitis B virus gene expression. RNA interference (RNAi) agents for inhibiting the expression of Hepatitis B virus gene are described. The HBV RNAi agents disclosed herein may be targeted to cells, such as hepatocytes, for example, by using conjugated targeting ligands. Pharmaceutical compositions comprising one or more HBV RNAi agents optionally with one or more additional therapeutics are also described. Delivery of the described HBV RNAi agents to infected liver in vivo provides for inhibition of HBV gene expression and treatment of diseases and conditions associated with HBV infection.



I868509

【發明摘要】

【中文發明名稱】用於B型肝炎病毒感染之RNAi藥劑

【英文發明名稱】 RNAi AGENTS FOR HEPATITIS B VIRUS INFECTION

【中文】

本發明描述用於抑制B型肝炎病毒基因表現之組合物及方法。描述用於抑制B型肝炎病毒基因之表現的RNA干擾(RNAi)藥劑。本文中所揭示之HBV RNAi藥劑可靶向細胞，諸如肝細胞，例如藉由使用結合之靶向配位體。亦描述包含一或多種HBV RNAi藥劑與視情況選用之一或多種其他治療劑的醫藥組合物。將所描述之HBV RNAi藥劑活體內遞送至受感染之肝臟可提供對HBV基因表現之抑制及與HBV感染相關之疾病及病狀的治療。

【英文】

Described are compositions and methods for inhibition of Hepatitis B virus gene expression. RNA interference (RNAi) agents for inhibiting the expression of Hepatitis B virus gene are described. The HBV RNAi agents disclosed herein may be targeted to cells, such as hepatocytes, for example, by using conjugated targeting ligands. Pharmaceutical compositions comprising one or more HBV RNAi agents optionally with one or more additional therapeutics are also described. Delivery of the described HBV RNAi agents to infected liver *in vivo* provides for inhibition of HBV gene expression and treatment of diseases and conditions associated with HBV infection.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】用於B型肝炎病毒感染之RNAi藥劑

【英文發明名稱】RNAi AGENTS FOR HEPATITIS B VIRUS INFECTION

【技術領域】

【0001】本文中揭示用於抑制B型肝炎病毒基因表現之RNA干擾(RNAi)藥劑、包括HBV RNAi藥劑之組合物及其使用方法。

【先前技術】

【0002】 B型肝炎病毒(HBV)為嚴格嗜肝性含有雙股DNA的病毒。儘管DNA為遺傳物質，但複製週期涉及將前基因組RNA拷貝至DNA中的反轉錄步驟。B型肝炎病毒歸類為肝炎病毒中之一員且屬於肝DNA病毒科(Hepadnaviridae)。成年人類初次感染B型肝炎病毒造成急性肝炎，具有器官炎症、發熱、黃疸及血液中肝臟轉胺酶增加的症狀。此等不能夠克服病毒感染的患者遭受歷經多年的慢性疾病進程，同時罹患肝硬化或肝癌的風險增加。自經B型肝炎病毒感染的母親圍產期傳播至新生兒亦引起慢性肝炎。

【0003】 在由肝細胞吸收後，核衣殼轉移至細胞核且釋放DNA。在此處完成DNA股合成且修復空隙，得到3.2 kb的共價閉合環狀(ccc)超螺旋DNA。cccDNA充當五種主要病毒mRNA的轉錄模板，該等病毒mRNA之長度為3.5、3.5、2.4、2.1及0.7 kb。所有mRNA在5'封端且在3'端聚腺苷酸化。在所有五個mRNA之間的3'端處存在序列重疊。

【0004】 一個3.5 kb mRNA充當用於核心蛋白及聚合酶產生之模板。此外，相同轉錄物充當前基因組複製中間物且允許病毒聚合酶開始反轉錄成DNA。核心蛋白為核衣殼形成所需的。另一個3.5 kb mRNA編碼前核心、分泌型e抗原(HBeAg)。在不存在複製抑制劑之情況下，血液中e抗原之豐度與肝臟中之B型肝炎病毒複製，且充當用於監測疾病進程之重要診斷標記物。

【0005】 2.4及2.1 kb mRNA攜有用於病毒大型、中型及小型表面抗原表現之開放閱讀框架(「ORF」)前S1、前S2及S。s抗原與感染性、完整粒子相關聯。此外，經感染患者之血液亦含有僅來源於s抗原、不含基因組DNA或聚合酶的非感染性粒子。尚未完全理解此等粒子之功能。認為血液中可偵測之s抗原之完全及持續消耗係B型肝炎病毒清除之可靠指示。

【0006】 0.7 kb mRNA編碼X蛋白質。此基因產物對於病毒基因之有效轉錄為重要的且亦充當宿主基因表現之反式激活因子。後者活性似乎對於在肝癌出現期間的肝細胞轉型為重要的。

【0007】 血液中具有可偵測之s抗原、e抗原或病毒DNA超過6個月的患者視為長期感染。作為逆轉錄酶活性抑制劑之核苷類似物通常為許多患者之第一治療選項。已證實投與拉米夫定(lamivudine)、田諾弗(tenofovir)及/或因提弗(entecavir)可抑制B型肝炎病毒複製，有時達到不可偵測的程度，同時肝功能之改良及肝炎減少通常視為最重要的優勢。然而，僅極少患者在治療結束之後達成完全及持續緩解。此外，B型肝炎病毒隨著治療持續時間增加而產生抗藥性。此對於同時感染B型肝炎及人類免疫缺乏病

毒(HIV)之患者尤其困難。兩種病毒皆對核苷類似物藥物敏感且可同時出現抗性。

【0008】 第二治療選項為投與干擾素- α 。此處，患者在6個月的時段內接受高劑量干擾素- α 。亞洲基因型B產生非常差的反應率。已證實同時感染肝炎D或人類免疫缺乏病毒致使干擾素- α 療法完全無效。具有嚴重肝臟損傷及重纖維化病狀之患者並不適合干擾素- α 療法。

【0009】 先前已證實某些B型肝炎病毒特異性RNA干擾(RNAi)藥劑可抑制HBV基因表現之表現。舉例而言，頒予Chin等人之美國專利申請公開案第2013/0005793號(其以全文引用之方式併入本文中)揭示用於抑制B型肝炎病毒基因之表現的某些雙股核糖核酸(dsRNA)。

【發明內容】

【0010】 需要能夠選擇性及有效抑制B型肝炎病毒(HBV)基因之表現的新穎的B型肝炎病毒(HBV)特異性RNA干擾(RNAi)藥劑(本文中亦稱為RNAi藥劑、RNAi觸發劑或觸發劑)。此外，需要用於治療HBV感染及預防與HBV相關之疾病的新穎的HBV特異性RNAi藥劑之組合。

【0011】 本文中描述能夠選擇性及有效降低HBV基因之表現的HBV基因特異性RNAi藥劑。所描述之HBV RNAi藥劑可用於與HBV感染相關之症狀及疾病的治療性治療及/或預防中，包括(但不限於)慢性疾病病/病症、發炎、纖維化病狀、增生性病變(包括癌症，諸如肝細胞癌)、D型肝炎病毒(HDV)感染及急性HBV感染。在一些實施例中，HBV RNAi藥劑可用於與慢性HBV感染及/或HDV

感染相關之症狀及疾病的治療性治療及/或預防之方法中。此類方法包含向個體(例如人類或動物個體)投與如本文中所描述之一或多種HBV RNAi藥劑。

【0012】 此外，本文中描述包含一或多種所揭示之HBV RNAi藥劑的組合物，其能夠選擇性及有效降低HBV基因之表現。可向個體(諸如人類或動物個體)投與包含一或多種HBV RNAi藥劑之組合物以用於治療及/或預防與HBV感染相關之症狀及疾病。

【0013】 本文中所揭示之各HBV RNAi劑至少包括有義股及反義股。有義股及反義股可彼此部分、實質上或完全互補。本文中所描述之RNAi藥劑有義及反義股之長度各自可為16至30個核苷酸長。在一些實施例中，有義及反義股之長度獨立地為17至26個核苷酸。在一些實施例中，有義及反義股之長度獨立地為19至26個核苷酸。在一些實施例中，有義及反義股之長度獨立地為21至26個核苷酸。在一些實施例中，有義及反義股之長度獨立地為21至24個核苷酸。有義及反義股可為相同長度或不同長度。本文中所揭示之HBV RNAi藥劑經設計以包括反義股序列，其與對HBV之大部分已知血清型具有保守性的HBV基因體中之序列至少部分互補。當遞送至表現HBV之細胞時，本文中所描述之RNAi藥劑可活體內或活體外抑制一或多種HBV基因之表現。

【0014】 HBV RNAi藥劑包括有包括第一序列之有義股(亦稱為隨從股(passenger strand))，及包括第二序列之反義股(亦稱為引導股)。本文中所描述之HBV RNAi藥劑之有義股包括核心延伸物，其與HBV mRNA中至少16個連續核苷酸之核苷酸序列具有至少85%一致性。在一些實施例中，與HBV mRNA中之序列具有至少85%一致性的有義股核心核苷酸延伸物的長度為16、17、18、19、20、21、22或23個核苷酸。HBV RNAi藥劑之反義股包含在至少16個連續核苷酸

之核心延伸物內與HBV mRNA中之序列及相應有義股具有至少85%互補性的核苷酸序列。在一些實施例中，與HBV mRNA中之序列或相應有義股具有至少85%互補性的反義股核心核苷酸序列之長度為16、17、18、19、20、21、22或23個核苷酸。

【0015】 可用於HBV RNAi藥劑中之HBV RNAi藥劑有義股及反義股之實例提供於表3及4中。HBV RNAi藥劑雙螺旋之實例提供於表5中。由本文中所揭示之HBV RNAi藥劑之有義股及反義股組成或包括於其中之19-核苷酸核心延伸物之實例提供於表2中。

【0016】 在一些實施例中，使用此項技術中已知的任何寡核苷酸遞送技術將一或多種HBV RNAi藥劑遞送至目標細胞或組織中。核酸遞送方法包括(但不限於)藉由囊封於脂質體中、藉由離子電滲或藉由併入其他媒劑中，諸如水凝膠、環糊精、生物可降解奈米膠囊及生物黏著微粒、蛋白質載體或Dynamic Polyconjugates(DPC)(參見例如WO 2000/053722、WO 2008/0022309、WO 2011/104169及WO 2012/083185，其中每一者以引用之方式併入本文中)。在一些實施例中，藉由共價連接RNAi藥劑與靶向基團來將HBV RNAi藥劑遞送至目標細胞或組織。在一些實施例中，靶向基團可包括細胞受體配位體，諸如去唾液酸糖蛋白受體(ASGPr)配位體。在一些實施例中，ASGPr配位體包括半乳糖衍生物叢集或由其組成。在一些實施例中，半乳糖衍生物叢集包括N-乙醯基-半乳糖胺三聚體或N-乙醯基-半乳糖胺四聚體。在一些實施例中，半乳糖衍生物叢集為N-乙醯基-半乳糖胺三聚體或N-乙醯基-半乳糖胺四聚體。

【0017】 靶向基團可連接至HBV RNAi藥劑之有義股或反義股的3'或5'端。在一些實施例中，靶向基團連接至有義股之3'或5'端。在一些實施例中，靶

向基團連接至有義股之5'端。在一些實施例中，靶向基團經由連接子連接至RNAi藥劑。

【0018】 靶向基團(具有或不具有連接子)可連接至表2、3及4中所揭示之有義及/或反義股中之任一者之5'或3'端。連接子(具有或不具有靶向基團)可連接至表2、3及4中所揭示之有義及/或反義股中之任一者之5'或3'端。

【0019】 在一些實施例中，本文中描述包括一或多種HBV RNAi藥劑之組合物，該一或多種HBV RNAi藥劑具有表5中所揭示之雙螺旋序列。

【0020】 在一些實施例中，本文中描述包括至少兩種具有不同核苷酸序列之HBV RNAi藥劑之組合或混合物的組合物。在一些實施例中，兩種或更多種不同的HBV RNAi藥劑各自分別且獨立地連接至靶向基團。在一些實施例中，兩種或更多種不同的HBV RNAi藥劑各自連接至包含N-乙醯基-半乳糖胺之靶向基團。在一些實施例中，當組合物中包括兩種或更多種RNAi藥劑時，各RNAi藥劑連接至相同的靶向基團。在一些實施例中，當組合物中包括兩種或更多種RNAi藥劑時，各RNAi藥劑連接至不同的靶向基團，諸如具有不同化學結構之靶向基團。

【0021】 在一些實施例中，靶向基團在不使用其他連接子之情況下連接至HBV RNAi藥劑。在一些實施例中，當組合物中包括兩種或更多種RNAi藥劑時，該兩種或更多種RNAi藥劑可使用相同連接子連接至靶向基團。在一些實施例中，當組合物中包括兩種或更多種RNAi藥劑時，該兩種或更多種RNAi藥劑使用不同連接子連接至靶向基團。

【0022】 在一些實施例中，本文中描述一種組合物，其包括具有不同序列之至少兩種HBV RNAi藥劑之組合，其中各HBV RNAi藥劑靶向HBV基因之不同

位置或不同區域。在一些實施例中，本文中描述一種，其包括至少兩種HBV RNAi 藥劑之組合，其中各HBV RNAi藥劑經設計以靶向不同的HBV轉錄物(舉例而言，包括兩種HBV RNAi藥劑之組合物，其中一種HBV RNAi藥劑包括與位於HBV基因之S ORF中之核苷酸序列至少部分互補的反義股，而另一種HBV RNAi 藥劑包括與位於HBV基因之X ORF中之核苷酸序列至少部分互補的反義股)。如本文中所使用，包括與位於S ORF中之核苷酸序列至少部分互補的反義股之RNAi藥劑靶向位置1-1307與3185-3221之間的SEQ ID NO:1之HBV基因體之一部分。如本文中所使用，包括與位於X ORF中之核苷酸序列至少部分互補的反義股之RNAi藥劑靶向位置1308-1930之間的SEQ ID NO:1之HBV基因體之一部分。

【0023】 已知HBV mRNA為多順反子的，引起多個多肽之轉譯，且分離RNA序列中之mRNA重疊，因此靶向HBV基因之單一RNAi藥劑可引起抑制大部分或所有HBV轉錄物。然而，儘管不希望受任何理論約束，但假設包括靶向HBV基因之不同位置或區域的兩種或更多種HBV RNAi藥劑之組合物與僅包括單一HBV RNAi藥劑之組合物相比可提供其他優點，諸如(a)確保靶向所有HBV病毒轉錄物(亦即，3.5 kb前基因組RNA；3.5 kb前核心mRNA；2.4 kb前S1 mRNA；2.1 kb前S2/S mRNA；0.7 kb X mRNA；以及由整合式HBV DNA產生之任何S-抗原表現mRNA)；(b)用於擴展基因型覆蓋度以潛在地滿足更大的患者群體；及/或(c)潛在地降低由siRNA結合位點中之突變引起的病毒抗性。

【0024】 在一些實施例中，本文中描述一種組合物，其包括一種靶向HBV RNA之S ORF之HBV RNAi藥劑(亦即，具有靶向HBV基因體之S轉錄物(S、前S1及前S2)、前基因組RNA(核心及聚合酶)及前核心轉錄物(HBeAg)之反義股)及一種靶向HBV RNA之X ORF之HBV RNAi藥劑(亦即，具有靶向HBV基因體之X轉

錄物、HBV基因體之S轉錄物(S、前S1及前S2)、前基因組RNA(核心及聚合酶)及前核心轉錄物(HBeAg))的組合。在一些實施例中，本文中所描述之組合物包括至少一種含有靶向HBV轉錄物之S ORF之序列的HBV RNAi藥劑及第二種含有靶向HBV轉錄物之X ORF之序列的HBV RNAi藥劑。

【0025】 本文中揭示治療HBV感染或預防由HBV感染引起之疾病或症狀的方法，該方法包含投與一或多種具有反義股之HBV RNAi藥劑，該反義股包含表3中之序列中之任一者的序列。

【0026】 本文中揭示治療HBV感染或預防由HBV感染引起之疾病或症狀的方法，該方法包含投與(i)具有反義股之HBV RNAi藥劑，該反義股包含表2或表3中之序列中之任一者之序列或由其組成，及(ii)第二種具有反義股之HBV RNAi藥劑，該反義股包含表2或表3中之序列中之任一者之序列或由其組成。

【0027】 在一些實施例中，本文中所揭示之HBV RNAi藥劑包含：

a. 包含與序列(5'→3')AUUGAGAGAAGUCCACCAC(SEQ ID NO:7)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列(5'→3')GUGGUGGACUUCUCUCAAU(SEQ ID NO:34)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或

b. 包含與序列(5'→3')UUUGAGAGAAGUCCACCAC(SEQ ID NO:8)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列(5'→3')GUGGUGGACUUCUCUCAAA(SEQ ID NO:35)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或

c. 包含與序列(5'→3')AAUUGAGAGAAGUCCACCA(SEQ ID NO:12)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列

(5'→3')UGGUGGACUUCUCUCAAUU(SEQ ID NO:39)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或

d. 包含與序列(5'→3')UAUUGAGAGAAGUCCACCA(SEQ ID NO:13)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列(5'→3')UGGUGGACUUCUCUCAAUU(SEQ ID NO:40)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或

e. 包含與序列(5'→3')AGAAAAUUGAGAGAAGUCC(SEQ ID NO:17)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列(5'→3')GGACUUCUCUCAAUUUUCU(SEQ ID NO:44)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或

f. 包含與序列(5'→3')UGAAAAUUGAGAGAAGUCC(SEQ ID NO:18)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列(5'→3')GGACUUCUCUCAAUUUUCA(SEQ ID NO:45)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或

g. 包含與序列(5'→3')ACCAAUUUAUGCCUACAGC(SEQ ID NO:22)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列(5'→3')GCUGUAGGCAUAAAUUGGU(SEQ ID NO:49)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或

h. 包含與序列(5'→3')UCCAAUUUAUGCCUACAGC(SEQ ID NO:23)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列(5'→3')GCUGUAGGCAUAAAUUGGA(SEQ ID NO:50)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或

i. 包含與序列(5'→3')GACCAAUUUAUGCCUACAG(SEQ ID NO:27)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列

(5'→3')CUGUAGGCAUAAAUUGGUC(SEQ ID NO:54)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或

j. 包含與序列(5'→3')AACCAAUUUAUGCCUACAG(SEQ ID NO:28)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列(5'→3')CUGUAGGCAUAAAUUGGUU(SEQ ID NO:55)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或

k. 包含與序列(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAG(SEQ ID NO:29)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列(5'→3')CUGUAGGCAUAAAUUGGUA(SEQ ID NO:56)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之有義股。

【0028】 在一些實施例中，本文中揭示用於抑制細胞中HBV基因之表現的組合物，該組合物包含HBV RNAi藥劑。

【0029】 在一些實施例中，本文中揭示用於抑制細胞中HBV基因之表現的組合物，該組合物包含兩種HBV RNAi藥劑，其中第一HBV RNAi藥劑包含：

i) 包含與序列(5'→3')AAUUGAGAGAAGUCCACCA(SEQ ID NO:12)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列(5'→3')UGGUGGACUUCUCUCAAUU (SEQ ID NO:39)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或

ii) 包含與序列(5'→3')UAUUGAGAGAAGUCCACCA(SEQ ID NO:13)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列(5'→3')UGGUGGACUUCUCUCAUAU (SEQ ID NO:40)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之有義股；

【0030】 且其中第二HBV RNAi藥劑包含：

第10頁，共162頁(發明說明書)

i) 包含與序列(5'→3')GACCAAUUUAUGCCUACAG(SEQ ID NO:27)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列(5'→3')CUGUAGGCAUAAAUUGGUC (SEQ ID NO:54)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或

ii) 包含與序列(5'→3')AACCAAUUUAUGCCUACAG(SEQ ID NO:28)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列(5'→3')CUGUAGGCAUAAAUUGGUU(SEQ ID NO:55)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或

iii) 包含與序列(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAG(SEQ ID NO:29)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列(5'→3')CUGUAGGCAUAAAUUGGUA(SEQ ID NO:56)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股。

【0031】 在一些實施例中，本文中揭示用於抑制細胞中HBV基因之表現的組合物，該組合物包含兩種HBV RNAi藥劑，其中第一HBV RNAi藥劑包含：

i) 包含與序列(5'→3')AGAAAAUUGAGAGAAGUCC(SEQ ID NO:17)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列(5'→3')GGACUUCUCUCAAUUUUCU(SEQ ID NO:44)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或

ii) 包含與序列(5'→3')UGAAAAUUGAGAGAAGUCC(SEQ ID NO:18)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列(5'→3')GGACUUCUCUCAAUUUUCA(SEQ ID NO:45)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；

【0032】 且其中第二HBV RNAi藥劑包含：

- i) 包含與序列(5'→3')GACCAAUUUAUGCCUACAG(SEQ ID NO:27)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列(5'→3')CUGUAGGCAUAAAUUGGUC(SEQ ID NO:54)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或
- ii) 包含與序列(5'→3')AACCAAUUUAUGCCUACAG(SEQ ID NO:28)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列(5'→3')CUGUAGGCAUAAAUUGGUU(SEQ ID NO:55)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或
- iii) 包含與序列(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAG(SEQ ID NO:29)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列(5'→3')CUGUAGGCAUAAAUUGGUA(SEQ ID NO:56)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股。

【0033】 在一些實施例中，本文中揭示用於抑制細胞中HBV基因之表現的組合物，該組合物包含兩種HBV RNAi藥劑，其中第一HBV RNAi藥劑包含：

- i) 包含與序列(5'→3')AAUUGAGAGAAGUCCACCA(SEQ ID NO:12)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列(5'→3')UGGUGGACUUCUCUCAAUU(SEQ ID NO:39)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或
- ii) 包含與序列(5'→3')UAUUGAGAGAAGUCCACCA(SEQ ID NO:13)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列(5'→3')

UGGUGGACUUCUCUCAUA(SAQ ID NO:40)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；

且其中第二 HBV RNAi 藥劑包含具有與 HBV mRNA 之 X ORF 之一部分至少部分互補的序列之反義股。

【0034】 在一些實施例中，本文中揭示用於抑制細胞中HBV基因之表現的組合物，該組合物包含兩種HBV RNAi藥劑，其中第一HBV RNAi藥劑包含：

i) 包含與序列(5'→3')AGAAAAUUGAGAGAAGUCC(SAQ ID NO:17)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列(5'→3')GGACUUCUCUCAAUUUUCU(SAQ ID NO:44)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或

ii) 包含與序列(5'→3')UGAAAAUUGAGAGAAGUCC(SAQ ID NO:18)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列(5'→3')GGACUUCUCUCAAUUUUCA(SAQ ID NO:45)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；

且其中第二 HBV RNAi 藥劑包含具有與 HBV mRNA 之 X ORF 之一部分至少部分互補的序列之反義股。

【0035】 在一些實施例中，本文中揭示用於抑制細胞中HBV基因之表現的組合物，該組合物包含兩種HBV RNAi藥劑，其中第一HBV RNAi藥劑包含具有與HBV mRNA之S ORF之一部分至少部分互補的序列之反義股，且其中第二HBV RNAi藥劑包含：

i) 包含與序列(5'→3')GACCAAUUUAUGCCUACAG(SAQ ID NO:27)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列

(5'→3')CUGUAGGCAUAAAUUGGUC(SEQ ID NO:54)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或

ii) 包含與序列(5'→3')AACCAAUUUAUGCCUACAG(SEQ ID NO:28)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列(5'→3')CUGUAGGCAUAAAUUGGUU(SEQ ID NO:55)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或

iii) 包含與序列(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAG(SEQ ID NO:29)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列(5'→3')CUGUAGGCAUAAAUUGGUA(SEQ ID NO:56)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股。

【0036】 在一些實施例中，本文中所揭示之HBV RNAi藥劑包含：

a. 包含與序列(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGGCCUUAU(SEQ ID NO:149)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股；或

b. 包含與序列(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGGCCU(SEQ ID NO:150)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股；或

c. 包含與序列(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGGC(SEQ ID NO:151)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股；或

d. 包含與序列(5'→3')UGAAAAUUGAGAGAAGUCCUU(SEQ ID NO:152)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股；或

e. 包含與序列(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGUU(SEQ ID NO:154)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股；或

f. 包含與序列(5'→3')UAUUGAGAGAAGUCCACCACG(SEQ ID NO:160)

相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股；或

g. 包含與序列(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGCC(SEQ ID NO:162)

相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股；或

h. 包含與序列(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGCCUU(SEQ ID

NO:163)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股；或

i. 包含與序列(5'→3')UAUUGAGAGAAGUCCACCACGA(SEQ ID NO:170)

相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股；或

j. 包含與序列(5'→3')AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC(SEQ ID NO:171)

相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股；或

k. 包含與序列(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGCUU(SEQ ID NO:172)

相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股；或

l. 包含與序列(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGCCU(SEQ ID NO:173)

相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股；或

m. 包含與序列(5'→3')UAUUGAGAGAAGUCCACCAUU(SEQ ID NO:174)

相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股；或

n. 包含與序列(5'→3')UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU(SEQ ID NO:175)

相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股；或

o. 包含與序列(5'→3')AGAAAAUUGAGAGAAGUCCUU(SEQ ID NO:178)

相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股；或

p. 包含與序列(5'→3')AGAAAAUUGAGAGAAGUCCACUU(SEQ ID

NO:179)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股；或

q. 包含與序列(5'→3')AGAAAAUUGAGAGAAGUCCACC(SEQ ID NO:180)

相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股；或

r. 包含與序列(5'→3')UGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC(SEQ ID NO:181)

相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股；或

s. 包含與序列(5'→3')ACCAAUUUAUGCCUACAGCUU(SEQ ID NO:182)

相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股；或

t. 包含與序列(5'→3')ACCAAUUUAUGCCUACAGCCUU(SEQ ID NO:183)

相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股；或

u. 包含與序列(5'→3')ACCAAUUUAUGCCUACAGCCUC(SEQ ID NO:184)

相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股；或

v. 包含與序列(5'→3')UCCAAUUUAUGCCUACAGCUU(SEQ ID NO:185)

相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股；或

w. 包含與序列(5'→3')UCCAAUUUAUGCCUACAGCCUU(SEQ ID NO:186)

相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股；或

x. 包含與序列(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGCU(SEQ ID NO:187)

相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股；或

y. 包含與序列(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGCG(SEQ ID NO:188)

相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股；或

z. 包含與序列(5'→3')AACCAAUUUAUGCCUACAGCC(SEQ ID NO:189)

相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股；或

aa. 包含與序列(5'→3')ACCAAUUUAUGCCUACAGCCU(SEQ ID NO:190)

相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股；或

bb. 包含與序列(5'→3')UCCAAUUUAUGCCUACAGCCU(SEQ ID NO:191)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股；或

cc. 包含與序列(5'→3')ACCAAUUUAUGCCUACAGCCG(SEQ ID NO:192)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股；或

dd. 包含與序列(5'→3')UCCAAUUUAUGCCUACAGCCG(SEQ ID NO:193)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股；或

ee. 包含與序列(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGGG(SEQ ID NO:194)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股；

且其中 HBV RNAi 藥劑進一步包含與各別反義股至少部分互補之有義股。

【0037】 在一些實施例中，本文中所揭示之 HBV RNAi 藥劑包含：

a. 由與序列(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGGCCUUAU(SEQ ID NO:149)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之反義股；或

b. 由與序列(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGGCCU(SEQ ID NO:150)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之反義股；或

c. 由與序列(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGGC(SEQ ID NO:151)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之反義股；或

d. 由與序列(5'→3')UGAAAAUUGAGAGAAGUCCUU(SEQ ID NO:152)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之反義股；或

e. 由與序列(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGUU(SEQ ID NO:154)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之反義股；或

f. 由與序列(5'→3')UAUUGAGAGAAGUCCACCACG(SEQ ID NO:160)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之反義股；或

- g. 由與序列(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGCC(SEQ ID NO:162)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之反義股；或
- h. 由與序列(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGCCUU(SEQ ID NO:163)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之反義股；或
- i. 由與序列(5'→3')UAUUGAGAGAAGUCCACCACGA(SEQ ID NO:170)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之反義股；或
- j. 由與序列(5'→3')AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC(SEQ ID NO:171)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之反義股；或
- k. 由與序列(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGCUU(SEQ ID NO:172)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之反義股；或
- l. 由與序列(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGCCU(SEQ ID NO:173)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之反義股；或
- m. 由與序列(5'→3')UAUUGAGAGAAGUCCACCAUU(SEQ ID NO:174)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之反義股；或
- n. 由與序列(5'→3')UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU(SEQ ID NO:175)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之反義股；或
- o. 由與序列(5'→3')AGAAAAUUGAGAGAAGUCCUU(SEQ ID NO:178)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之反義股；或
- p. 由與序列(5'→3')AGAAAAUUGAGAGAAGUCCACUU(SEQ ID NO:179)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之反義股；或
- q. 由與序列(5'→3')AGAAAAUUGAGAGAAGUCCACC(SEQ ID NO:180)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之反義股；或

- r. 由與序列(5'→3')UGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC(SEQ ID NO:181)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之反義股；或
- s. 由與序列(5'→3')ACCAAUUUAUGCCUACAGCUU(SEQ ID NO:182)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股組成；或
- t. 由與序列(5'→3')ACCAAUUUAUGCCUACAGCCUU(SEQ ID NO:183)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之反義股；或
- u. 包含與序列(5'→3')ACCAAUUUAUGCCUACAGCCUC(SEQ ID NO:184)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股；或
- v. 由與序列(5'→3')UCCAAUUUAUGCCUACAGCUU(SEQ ID NO:185)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之反義股；或
- w. 由與序列(5'→3')UCCAAUUUAUGCCUACAGCCUU(SEQ ID NO:186)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之反義股；或
- x. 由與序列(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGCU(SEQ ID NO:187)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之反義股；或
- y. 包含與序列(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGCG(SEQ ID NO:188)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股；或
- z. 由與序列(5'→3')AACCAAUUUAUGCCUACAGCC(SEQ ID NO:189)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之反義股；或
- aa. 由與序列(5'→3')ACCAAUUUAUGCCUACAGCCU(SEQ ID NO:190)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之反義股；或
- bb. 由與序列(5'→3')UCCAAUUUAUGCCUACAGCCU(SEQ ID NO:191)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之反義股；或

cc. 由與序列(5'→3')ACCAAUUUAUGCCUACAGCCG(SEQ ID NO:192)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之反義股；或

dd. 包含與序列(5'→3')UCCAAUUUAUGCCUACAGCCG(SEQ ID NO:193)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股；或

ee. 由與序列(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGGG(SEQ ID NO:194)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之反義股；

且其中 HBV RNAi 藥劑進一步包含與各別反義股至少部分互補之有義股。

【0038】 在一些實施例中，本文中所揭示之 HBV RNAi 藥劑包含：

i. 包含與序列(5'→3')usAfscCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfcsusuAu (SEQ ID NO:61)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或

ii. 包含與序列(5'→3')usAfscCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfcsusu (SEQ ID NO:62)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或

iii. 包含與序列(5'→3')usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfcsusu (SEQ ID NO:63)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或

iv. 包含與序列(5'→3')usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfsc (SEQ ID NO:64)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或

v. 包含與序列(5'→3')usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgusu (SEQ ID NO:68)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或

vi. 包含與序列(5'→3')usAfscscaauUfuAfuGfcCfuacagcsc (SEQ ID NO:85)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或

vii. 包含與序列(5'→3')usAfsusugagAfgAfaGfuCfcaccacsg (SEQ ID NO:94)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或

- viii. 包含與序列(5'→3')usAfsusUfgAfgAfgAfaGfuCfcAfcCfaCfgsa (SEQ ID NO:98)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或
- ix. 包含與序列(5'→3')usAfscsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgcsc (SEQ ID NO:102)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或
- x. 包含與序列(5'→3')usAfscsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgcusu (SEQ ID NO:103)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或
- xi. 包含與序列(5'→3')usAfscsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgccsu (SEQ ID NO:104)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或
- xii. 包含與序列(5'→3')usAfscsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgccusu (SEQ ID NO:105)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或
- xiii. 包含與序列(5'→3')cPrpusAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgusu (SEQ ID NO:107)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或
- xiv. 包含與序列(5'→3')cPrpusAfsusUfgAfgAfgAfaGfuCfcAfcCfaCfsg (SEQ ID NO:108)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或
- xv. 包含與序列(5'→3')usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfausu (SEQ ID NO:109)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或
- xvi. 包含與序列(5'→3')usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacsg (SEQ ID NO:110)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或
- xvii. 包含與序列(5'→3')usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacusu (SEQ ID NO:111)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或
- xviii. 包含與序列(5'→3')usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacsgsa (SEQ ID NO:112)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或

- xix. 包含與序列(5'→3')usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacusu (SEQ ID NO:120)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或
- xx. 包含與序列(5'→3')asGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcusu (SEQ ID NO:125)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；
- xxi. 包含與序列(5'→3')asGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcasc (SEQ ID NO:126)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或
- xxii. 包含與序列(5'→3')asGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcacusu (SEQ ID NO:127)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或
- xxiii. 包含與序列(5'→3')asGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcacsc (SEQ ID NO:128)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或
- xxiv. 包含與序列(5'→3')usGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcusu (SEQ ID NO:129)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或
- xxv. 包含與序列(5'→3')usGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcasc (SEQ ID NO:130)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或
- xxvi. 包含與序列(5'→3')asCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcusu (SEQ ID NO:131)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或
- xxvii. 包含與序列(5'→3')asCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfccusu (SEQ ID NO:132)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或
- xxviii. 包含與序列(5'→3')asCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfccusc (SEQ ID NO:133)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或
- xxix. 包含與序列(5'→3')usCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcusu (SEQ ID NO:134)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或

- xxx. 包含與序列(5'→3')usCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfccusu (SEQ ID NO:135)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或
- xxxi. 包含與序列(5'→3')cPrpusAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsc (SEQ ID NO:136)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或
- xxxii. 包含與序列(5'→3')usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsc (SEQ ID NO:137)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或
- xxxiii. 包含與序列(5'→3')cPrpusAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsc (SEQ ID NO:138)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或
- xxxiv. 包含與序列(5'→3')usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsu (SEQ ID NO:139)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或
- xxxv. 包含與序列(5'→3')usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsg (SEQ ID NO:140)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或
- xxxvi. 包含與序列(5'→3')asAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsc (SEQ ID NO:141)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或
- xxxvii. 包含與序列(5'→3')usAfscsCfaAfuUfUfAfuGfcCfuAfcAfgusu (SEQ ID NO:142)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或
- xxxviii. 包含與序列(5'→3')usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgCfsc (SEQ ID NO:143)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或
- xxxix. 包含與序列(5'→3')asCfscAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcCfsu (SEQ ID NO:144)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或
- xl. 包含與序列(5'→3')usCfscAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcCfsu (SEQ ID NO:145)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或

- xli. 包含與序列(5'→3')asCfscAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfccsg (SEQ ID NO:146)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或
- xlii. 包含與序列(5'→3')usCfscAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfccsg (SEQ ID NO:147)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；或
- xliii. 包含與序列(5'→3')usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfggsg (SEQ ID NO:148)相差 0、1、2 或 3 個核苷酸的序列之反義股；

其中a、g、c及u為經2'-O-甲基(2'-OMe)修飾之核苷酸；Af、Cf、Gf及Uf為經2'-氟修飾之核苷酸；s為硫代磷酸酯核苷間鍵且其餘核苷酸單體由磷酸二酯鍵連接；且cPrpu為經5'-環丙基磷酸酯-2'-O-甲基修飾之核苷酸；且其中HBV RNAi 藥劑進一步包含與各別反義股至少部分互補之有義股。

【0039】 在一些實施例中，本文中所揭示之HBV RNAi藥劑包含：

- i. 由序列(5'→3')usAfscCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfccsusuAu (SEQ ID NO:61)組成之反義股；或
- ii. 由序列(5'→3')usAfscCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfcscsu (SEQ ID NO:62)組成之反義股；或
- iii. 由序列(5'→3')usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfccsu (SEQ ID NO:63)組成之反義股；或
- iv. 由序列(5'→3')usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfsc (SEQ ID NO:64)組成之反義股；或
- v. 由序列(5'→3')usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgusu (SEQ ID NO:68)組成之反義股；或

- vi. 由序列(5'→3')usAfscscaaUfuAfuGfcCfuacagcsc(SEQ ID NO:85)組成之反義股；或
- vii. 由序列(5'→3')usAfsusugagAfgAfaGfuCfcaccacsg(SEQ ID NO:94)組成之反義股；或
- viii. 由序列(5'→3')usAfsusUfgAfgAfaGfuCfcAfcCfaCfgsa (SEQ ID NO:98)組成之反義股；或
- ix. 由序列(5'→3')usAfsCsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgcsc(SEQ ID NO:102)組成之反義股；或
- x. 由序列(5'→3')usAfsCsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgcusu(SEQ ID NO:103)組成之反義股；或
- xi. 由序列(5'→3')usAfsCsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgccsu(SEQ ID NO:104)組成之反義股；或
- xii. 由序列(5'→3')usAfsCsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgccusu (SEQ ID NO:105)組成之反義股；或
- xiii. 由序列(5'→3')cPrpusAfsCsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgusu (SEQ ID NO:107)組成之反義股；或
- xiv. 由序列(5'→3')cPrpusAfsusUfgAfgAfaGfuCfcAfcCfaCfsg (SEQ ID NO:108)組成之反義股；或
- xv. 由序列(5'→3')usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfausu(SEQ ID NO:109)組成之反義股；或
- xvi. 由序列(5'→3')usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacsg(SEQ ID NO:110)組成之反義股；或

- xvii. 由序列(5'→3')usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacusu (SEQ ID NO:111)組成之反義股；或
- xviii. 由序列(5'→3')usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacsgsa (SEQ ID NO:112)組成之反義股；或
- xix. 由序列(5'→3')usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacusu (SEQ ID NO:120)組成之反義股；或
- xx. 由序列(5'→3')asGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcusu (SEQ ID NO:125)組成之反義股；
- xxi. 由序列(5'→3')asGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcasc (SEQ ID NO:126)組成之反義股；或
- xxii. 由序列(5'→3')asGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcacusu (SEQ ID NO:127)組成之反義股；或
- xxiii. 由序列(5'→3')asGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcacsc (SEQ ID NO:128)組成之反義股；或
- xxiv. 由序列(5'→3')usGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcusu (SEQ ID NO:129)組成之反義股；或
- xxv. 由序列(5'→3')usGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcasc (SEQ ID NO:130)組成之反義股；或
- xxvi. 由序列(5'→3')asCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcusu (SEQ ID NO:131)組成之反義股；或
- xxvii. 由序列(5'→3')asCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfccusu (SEQ ID NO:132)組成之反義股；或

xxviii. 由序列(5'→3')asCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfccusc (SEQ ID NO:133)組成之反義股；或

xxix. 由序列(5'→3')usCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcusu (SEQ ID NO:134)組成之反義股；或

xxx. 由序列(5'→3')usCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfccusu (SEQ ID NO:135)組成之反義股；或

xxxi. 由序列(5'→3')cPrpusAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsc (SEQ ID NO:136)組成之反義股；或

xxxii. 由序列(5'→3')usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsc (SEQ ID NO:137)組成之反義股；或

xxxiii. 由序列(5'→3')cPrpusAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsc (SEQ ID NO:138)組成之反義股；或

xxxiv. 由序列(5'→3')usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsu (SEQ ID NO:139)組成之反義股；或

xxxv. 由序列(5'→3')usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsg (SEQ ID NO:140)組成之反義股；或

xxxvi. 由序列(5'→3')asAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsc (SEQ ID NO:141)組成之反義股；或

xxxvii. 由序列(5'→3')usAfscsCfaAfuUfUfAfuGfcCfuAfcAfgusu (SEQ ID NO:142)組成之反義股；或

xxxviii. 由序列(5'→3')usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgCfsc (SEQ ID NO:143)組成之反義股；或

xxxix. 由序列(5'→3')asCfscAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcCfsu (SEQ ID NO:144)組成之反義股；或

xl. 由序列(5'→3')usCfscAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcCfsu (SEQ ID NO:145)組成之反義股；或

xli. 由序列(5'→3')asCfscAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfccsg(SEQ ID NO:146)組成之反義股；或

xlii. 由序列(5'→3')usCfscAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfccsg(SEQ ID NO:147)組成之反義股；或

xliii. 由序列(5'→3')usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfggsg (SEQ ID NO:148)組成之反義股；

其中a、g、c及u為經2'-O-甲基(2'-OMe)修飾之核苷酸；Af、Cf、Gf及Uf為經2'-氟修飾之核苷酸；s為硫代磷酸酯核苷間鍵且其餘核苷酸單體由磷酸二酯鍵連接；且cPrpu為經5'-環丙基磷酸酯-2'-O-甲基修飾之核苷酸；且其中HBV RNAi藥劑進一步包含與各別反義股至少部分互補之有義股。

【0040】 在一些實施例中，本文中所揭示之HBV RNAi藥劑包含：

a. 包含與序列(5'→3')UUGCCUGUAGGCAUAAAUUGGUAUT (SEQ ID NO:275)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或

b. 包含與序列(5'→3')UAUAUGCCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO:276)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或

c. 包含與序列(5'→3')CUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU(SEQ ID NO:278)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或

d. 包含與序列(5'→3')CGUGGUGGACUUCUCUCAAUU(SEQ ID NO:285)

相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或

e. 包含與序列(5'→3')CGUGGUGGACUUCUCUCAUAU(SEQ ID NO:289)

相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或

f. 包含與序列(5'→3')CUGUAGGCAUAAAUUGGUA(SEQ ID NO:292)相差

0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或

g. 包含與序列(5'→3')GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA(SEQ ID NO:294)

相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或

h. 包含與序列(5'→3')UCGUGGUGGACUUCUCUCAAUU(SEQ ID NO:300)

相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或

i. 包含與序列(5'→3')GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU(SEQ ID NO:302)

相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或

j. 包含與序列(5'→3')GCUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU(SEQ ID NO:303)

相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或

k. 包含與序列(5'→3')GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU (SEQ ID

NO:304)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或

l. 包含與序列(5'→3')UGGUGGACUUCUCUCAUAUU(SEQ ID NO:306)

相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或

m. 包含與序列(5'→3')GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU(SEQ ID NO:307)

相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或

n. 包含與序列(5'→3')AAUGGUGGACUUCUCUCAUAUU (SEQ ID

NO:308)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或

- o. 包含與序列(5'→3')GGACUUCUCUCAAUUUUCU(SEQ ID NO:318)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或
- p. 包含與序列(5'→3')GGUGGACUUCUCUCAAUUUUCU(SEQ ID NO:319)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或
- q. 包含與序列(5'→3')GGACUUCUCUCAAUUUUCA(SEQ ID NO:320)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或
- r. 包含與序列(5'→3')GUGGACUUCUCUCAAUUUUCA(SEQ ID NO:321)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或
- s. 包含與序列(5'→3')GCUGUAGGCAUAAAUUGGU(SEQ ID NO:322)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或
- t. 包含與序列(5'→3')GGCUGUAGGCAUAAAUUGGU(SEQ ID NO:323)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或
- u. 包含與序列(5'→3')GAGGCUGUAGGCAUAAAUUGGU(SEQ ID NO:324)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或
- v. 包含與序列(5'→3')GCUGUAGGCAUAAAUUGGA(SEQ ID NO:325)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或
- w. 包含與序列(5'→3')GGCUGUAGGCAUAAAUUGGA(SEQ ID NO:326)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或
- x. 包含與序列(5'→3')AGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA(SEQ ID NO:327)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或
- y. 包含與序列(5'→3')CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA(SEQ ID NO:328)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或

z. 包含與序列(5'→3')GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUU(SEQ ID NO:329)

相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或

aa. 包含與序列(5'→3')AGGCUGUAGGCAUAAAUUGGU(SEQ ID NO:330)

相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股；或

bb. 包含與序列(5'→3')AGGCUGUAGGCAUAAAUUGGA(SEQ ID

NO:331)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或

cc. 包含與序列(5'→3')CGGCUGUAGGCAUAAAUUGGU(SEQ ID NO:332)

相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或

dd. 包含與序列(5'→3')CGGCUGUAGGCAUAAAUUGGA(SEQ ID

NO:333)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或

ee. 包含與序列(5'→3')CCCUGUAGGCAUAAAUUGGUA(SEQ ID NO:334)

相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；

且其中 HBV RNAi 藥劑進一步包含與各別反義股至少部分互補之有義股。

【0041】 在一些實施例中，本文中所揭示之 HBV RNAi 藥劑包含：

a. 由與序列(5'→3')UUGCCUGUAGGCAUAAAUUGGUAUT (SEQ ID

NO:275)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之有義股；或

b. 由與序列(5'→3')UAUAUGCCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID

NO:276)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之有義股；或

c. 由與序列(5'→3')CUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU(SEQ ID NO:278)相

差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之有義股；或

d. 由與序列(5'→3')CGUGGUGGACUUCUCUCAAUU(SEQ ID NO:285)相

差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之有義股；或

- e. 由與序列(5'→3')CGUGGUGGACUUCUCUCAUA(SAQ ID NO:289)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之有義股；或
- f. 由與序列(5'→3')CUGUAGGCAUAAAUUGGUA(SAQ ID NO:292)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之有義股；或
- g. 由與序列(5'→3')GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA(SAQ ID NO:294)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之有義股；或
- h. 由與序列(5'→3')UCGUGGUGGACUUCUCUCAAUU(SAQ ID NO:300)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之有義股；或
- i. 由與序列(5'→3')GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU(SAQ ID NO:302)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之有義股；或
- j. 由與序列(5'→3')GCUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU(SAQ ID NO:303)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之有義股；或
- k. 由與序列(5'→3')GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU(SAQ ID NO:304)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之有義股；或
- l. 由與序列(5'→3')UGGUGGACUUCUCUCAUAUU(SAQ ID NO:306)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之有義股；或
- m. 由與序列(5'→3')GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU(SAQ ID NO:307)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之有義股；或
- n. 由與序列(5'→3')AAUGGUGGACUUCUCUCAUAUU(SAQ ID NO:308)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之有義股；或
- o. 包含與序列(5'→3')GGACUUCUCUCAAUUUUCU(SAQ ID NO:318)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之有義股；或

- p. 由與序列(5'→3')GGUGGACUUCUCUCAAUUUUCU(SEQ ID NO:319)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之有義股；或
- q. 由與序列(5'→3')GGACUUCUCUCAAUUUUCA(SEQ ID NO:320)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之有義股；或
- r. 由與序列(5'→3')GUGGACUUCUCUCAAUUUUCA(SEQ ID NO:321)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之有義股；或
- s. 由與序列(5'→3')GCUGUAGGCAUAAAUUGGU(SEQ ID NO:322)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之有義股；或
- t. 由與序列(5'→3')GGCUGUAGGCAUAAAUUGGU(SEQ ID NO:323)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之有義股；或
- u. 由與序列(5'→3')GAGGCUGUAGGCAUAAAUUGGU(SEQ ID NO:324)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之有義股；或
- v. 由與序列(5'→3')GCUGUAGGCAUAAAUUGGA(SEQ ID NO:325)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之有義股；或
- w. 由與序列(5'→3')GGCUGUAGGCAUAAAUUGGA(SEQ ID NO:326)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之有義股；或
- x. 由與序列(5'→3')AGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA(SEQ ID NO:327)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之有義股；或
- y. 由與序列(5'→3')CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA(SEQ ID NO:328)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之有義股；或
- z. 由與序列(5'→3')GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUU(SEQ ID NO:329)相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之有義股；或

aa. 包含與序列(5'→3')AGGCUGUAGGCAUAAAUUGGU(SEQ ID NO:330)

相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列之反義股；或

bb. 由與序列(5'→3')AGGCUGUAGGCAUAAAUUGGA(SEQ ID NO:331)

相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之有義股；或

cc. 由與序列(5'→3')CGGCUGUAGGCAUAAAUUGGU(SEQ ID NO:332)相

差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之有義股；或

dd. 由與序列(5'→3')CGGCUGUAGGCAUAAAUUGGA(SEQ ID NO:333)

相差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之有義股；或

ee. 由與序列(5'→3')CCCUGUAGGCAUAAAUUGGUA(SEQ ID NO:334)相

差 0、1、2 或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成之有義股；

且其中 HBV RNAi 藥劑進一步包含與各別反義股至少部分互補之有義股。

【0042】 在一些實施例中，本文中揭示用於抑制細胞中HBV基因之表現的組合物，該組合物包含兩種HBV RNAi藥劑，其中第一HBV RNAi藥劑包含有包含與序列(5'→3')UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU(SEQ ID NO:175)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列

(5'→3')GUGGUGGACUUCUCUCAAUAUU(SEQ ID NO:307)相差0、1、2或3個

核鹼基的核鹼基序列之有義股；且其中第二HBV RNAi藥劑包含有包含與序列

(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGUU(SEQ ID NO:154)相差0、1、2或3個核

鹼基的核鹼基序列之反義股，及與序列

(5'→3')CUGUAGGCAUAAAUUGGUA(SEQ ID NO:292)相差0、1、2或3個核鹼

基的核鹼基序列之有義股。

【0043】 在一些實施例中，本文中揭示用於抑制細胞中HBV基因之表現的組合物，該組合物包含兩種HBV RNAi藥劑，其中第一HBV RNAi藥劑包含由核鹼基序列(5'→3')UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU(SEQ ID NO:175)組成之反義股，及由核鹼基序列(5'→3')GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU (SEQ ID NO:307)組成之有義股；且其中第二HBV RNAi藥劑包含由核鹼基序列(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGUU(SEQ ID NO:154)組成之反義股，及由核鹼基序列(5'→3')CUGUAGGCAUAAAUUGGUA(SEQ ID NO:292)組成之有義股。

【0044】 在一些實施例中，本文中揭示用於抑制細胞中HBV基因之表現的組合物，該組合物包含兩種HBV RNAi藥劑，其中第一HBV RNAi藥劑包含有包含與序列(5'→3')AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC(SEQ ID NO:171)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列(5'→3')GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU(SEQ ID NO:302)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之有義股；且其中第二HBV RNAi藥劑包含有包含與序列(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGCG(SEQ ID NO:188)相差0、1、2或3個核鹼基之核鹼基序列，及包含與序列(5'→3')CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA(SEQ ID NO:328)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之有義股。

【0045】 在一些實施例中，本文中揭示用於抑制細胞中HBV基因之表現的組合物，該組合物包含兩種HBV RNAi藥劑，其中第一HBV RNAi藥劑包含由核鹼基序列(5'→3')AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC(SEQ ID NO:171)組成之反義股，及由核鹼基序列(5'→3')GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO:302)

組成之有義股；且其中第二HBV RNAi藥劑包含由核鹼基序列(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGCG(SEQ ID NO:188)組成之反義股，及由核鹼基序列(5'→3')CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO:328)組成之有義股。

【0046】 在一些實施例中，本文中揭示用於抑制細胞中HBV基因之表現的組合物，該組合物包含兩種HBV RNAi藥劑，其中第一HBV RNAi藥劑包含有包含與序列(5'→3')AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC(SEQ ID NO:171)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列(5'→3')GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU(SEQ ID NO:302)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之有義股；且其中第二HBV RNAi藥劑包含有包含與序列(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGCC(SEQ ID NO:162)相差0、1、2或3個核鹼基之核鹼基序列，及包含與序列(5'→3')GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA(SEQ ID NO:294)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之有義股。

【0047】 在一些實施例中，本文中揭示用於抑制細胞中HBV基因之表現的組合物，該組合物包含兩種HBV RNAi藥劑，其中第一HBV RNAi藥劑包含由核鹼基序列(5'→3')AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC(SEQ ID NO:171)組成之反義股，及由核鹼基序列(5'→3')GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO:302)組成之有義股；且其中第二HBV RNAi藥劑包含由核鹼基序列(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGCC(SEQ ID NO:162)組成之反義股，及由核鹼基序列(5'→3')GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO:294)組成之有義股。

【0048】 在一些實施例中，本文中揭示用於抑制細胞中HBV基因之表現的組合物，該組合物包含兩種HBV RNAi藥劑，其中第一HBV RNAi藥劑包含有包含與序列(5'→3')AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC(SEQ ID NO:171)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列(5'→3')GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU(SEQ ID NO:302)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之有義股；且其中第二HBV RNAi藥劑包含有包含與序列(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGCC(SEQ ID NO:162)相差0、1、2或3個核鹼基之核鹼基序列，及包含與序列(5'→3')GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU(SEQ ID NO:307)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之有義股。

【0049】 在一些實施例中，本文中揭示用於抑制細胞中HBV基因之表現的組合物，該組合物包含兩種HBV RNAi藥劑，其中第一HBV RNAi藥劑包含由核鹼基序列(5'→3')AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC(SEQ ID NO:171)組成之反義股，及由核鹼基序列(5'→3')GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO:302)組成之有義股；且其中第二HBV RNAi藥劑包含由核鹼基序列(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGCC(SEQ ID NO:162)組成之反義股，及由核鹼基序列(5'→3')GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU (SEQ ID NO:307)組成之有義股。

【0050】 在一些實施例中，本文中揭示用於抑制細胞中HBV基因之表現的組合物，該組合物包含兩種HBV RNAi藥劑，其中有義股中之所有或實質上所有核苷酸經修飾及/或第一及/或第二HBV RNAi藥劑中之反義股中之所有或實質上所有核苷酸為經修飾之核苷酸，且其中第一HBV RNAi藥劑包含有包含與序列

(5'→3')UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU(SEQ ID NO:175)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列

(5'→3')GUGGUGGACUUCUCUCAUAUUU(SEQ ID NO:307)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之有義股；且其中第二HBV RNAi藥劑包含有包含與序列

(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGUU(SEQ ID NO:154)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列

(5'→3')CUGUAGGCAUAAAUUGGUA(SEQ ID NO:292)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之有義股。

【0051】 在一些實施例中，本文中揭示用於抑制細胞中HBV基因之表現的組合物，該組合物包含兩種HBV RNAi藥劑，其中有義股中之所有或實質上所有核苷酸經修飾及/或第一及/或第二HBV RNAi藥劑中之反義股中之所有或實質上所有核苷酸為經修飾之核苷酸，且其中第一HBV RNAi藥劑包含有包含與序列(5'→3')AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC(SEQ ID NO:171)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列

(5'→3')GUGGACUUCUCUCAUUUUCU(SEQ ID NO:302)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之有義股；且其中第二HBV RNAi藥劑包含有包含與序列

(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGCG(SEQ ID NO:188)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列

(5'→3')CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA(SEQ ID NO:328)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之有義股。

【0052】 在一些實施例中，本文中揭示用於抑制細胞中HBV基因之表現的組合物，該組合物包含兩種HBV RNAi藥劑，其中有義股中之所有或實質上所有

核苷酸經修飾及/或第一及/或第二HBV RNAi藥劑中之反義股中之所有或實質上所有核苷酸為經修飾之核苷酸，且其中第一HBV RNAi藥劑包含有包含與序列(5'→3')AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC(SEQ ID NO:171)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列(5'→3')GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU(SEQ ID NO:302)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之有義股；且其中第二HBV RNAi藥劑包含有包含與序列(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGCC(SEQ ID NO:162)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列(5'→3')GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA(SEQ ID NO:294)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之有義股。

【0053】 在一些實施例中，本文中揭示用於抑制細胞中HBV基因之表現的組合物，該組合物包含兩種HBV RNAi藥劑，其中有義股中之所有或實質上所有核苷酸經修飾及/或第一及/或第二HBV RNAi藥劑中之反義股中之所有或實質上所有核苷酸為經修飾之核苷酸，且其中第一HBV RNAi藥劑包含有包含與序列(5'→3')AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC(SEQ ID NO:171)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列(5'→3')GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU(SEQ ID NO:302)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之有義股；且其中第二HBV RNAi藥劑包含有包含與序列(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGCC(SEQ ID NO:162)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列(5'→3')GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU(SEQ ID NO:307)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之有義股。

【0054】 在一些實施例中，本文中揭示用於抑制細胞中HBV基因之表現的組合物，該組合物包含兩種HBV RNAi藥劑，其中有義股中之所有或實質上所有核苷酸經修飾及/或第一及/或第二HBV RNAi藥劑中之反義股中之所有或實質上所有核苷酸為經修飾之核苷酸，且其中第一HBV RNAi藥劑包含有包含與序列(5'→3')UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU(SEQ ID NO:175)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列(5'→3')GUGGUGGACUUCUCUCAAUAUU(SEQ ID NO:307)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之有義股；且其中第二HBV RNAi藥劑包含有包含與序列(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGUU(SEQ ID NO:154)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列(5'→3')CUGUAGGCAUAAAUUGGUA(SEQ ID NO:292)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之有義股，且其中第一HBV RNAi藥劑及第二HBV RNAi藥劑之有義股結合於包含N-乙醯基-半乳糖胺之靶向配位體。

【0055】 在一些實施例中，本文中揭示用於抑制細胞中HBV基因之表現的組合物，該組合物包含兩種HBV RNAi藥劑，其中有義股中之所有或實質上所有核苷酸經修飾及/或第一及/或第二HBV RNAi藥劑中之反義股中之所有或實質上所有核苷酸為經修飾之核苷酸，且其中第一HBV RNAi藥劑包含有包含與序列(5'→3')AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC(SEQ ID NO:171)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列(5'→3')GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU(SEQ ID NO:302)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之有義股；且其中第二HBV RNAi藥劑包含有包含與序列(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGCG(SEQ ID NO:188)相差0、1、2或3個核

鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列

(5'→3')CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA(SEQ ID NO:328)相差0、1、2或3個核

鹼基的核鹼基序列之有義股，且其中第一HBV RNAi藥劑及第二HBV RNAi藥劑之有義股結合於包含N-乙醯基-半乳糖胺之靶向配位體。

【0056】 在一些實施例中，本文中揭示用於抑制細胞中HBV基因之表現的組合物，該組合物包含兩種HBV RNAi藥劑，其中有義股中之所有或實質上所有核苷酸經修飾及/或第一及/或第二HBV RNAi藥劑中之反義股中之所有或實質上所有核苷酸為經修飾之核苷酸，且其中第一HBV RNAi藥劑包含有包含與序列(5'→3')AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC(SEQ ID NO:171)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列

(5'→3')GUGGACUUCUCUCAUUUUCU(SEQ ID NO:302)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之有義股；且其中第二HBV RNAi藥劑包含有包含與序列

(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGCC(SEQ ID NO:162)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列

(5'→3')GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA(SEQ ID NO:294)相差0、1、2或3個核鹼基的核鹼基序列之有義股，且其中第一HBV RNAi藥劑及第二HBV RNAi藥劑之有義股結合於包含N-乙醯基-半乳糖胺之靶向配位體。

【0057】 在一些實施例中，本文中揭示用於抑制細胞中HBV基因之表現的組合物，該組合物包含兩種HBV RNAi藥劑，其中有義股中之所有或實質上所有核苷酸經修飾及/或第一及/或第二HBV RNAi藥劑中之反義股中之所有或實質上所有核苷酸為經修飾之核苷酸，且其中第一HBV RNAi藥劑包含有包含與序列(5'→3')AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC(SEQ ID NO:171)相差0、1、2或3個核

鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列

(5'→3')GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU(SEQ ID NO:302)相差0、1、2或3個核

鹼基的核鹼基序列之有義股；且其中第二HBV RNAi藥劑包含有包含與序列

(5'→3')UACCAAUUUAUGCCUACAGCC(SEQ ID NO:162)相差0、1、2或3個核

鹼基的核鹼基序列之反義股，及包含與序列

(5'→3')GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU(SEQ ID NO:307)相差0、1、2或3個

核鹼基的核鹼基序列之有義股，且其中第一HBV RNAi藥劑及第二HBV RNAi藥劑之有義股結合於包含N-乙醯基-半乳糖胺之靶向配位體。

【0058】 在一些實施例中，本文中揭示治療HBV感染或預防由HBV感染引起之疾病或症狀的方法，其包含向有需要之個體投與有效量的AD04872及有效量的AD05070。在一些實施例中，投與有需要之個體的AD04872與AD05070之比率係約2:1。在一些實施例中，投與有需要之個體的AD04872與AD05070之比率係約3:1。在一些實施例中，投與有需要之個體的AD04872與AD05070之比率係約1:1。在一些實施例中，投與有需要之個體的AD04872與AD05070之比率係約4:1。在一些實施例中，投與有需要之個體的AD04872與AD05070之比率係約5:1。在一些實施例中，投與有需要之個體的AD04872與AD05070之比率係約1:2。

【0059】 在一些實施例中，向有需要之個體投與約1 mg/kg(mpk)之AD04872及約1 mg/kg之AD05070。在一些實施例中，向有需要之個體投與約1.5 mg/kg之AD04872及約1.5 mg/kg之AD05070。在一些實施例中，向有需要之個體投與約2.0 mg/kg之AD04872及約1.0 mg/kg之AD05070。在一些實施例中，向有需要之個體投與約3.0 mg/kg之AD04872及約1.0 mg/kg之AD05070。在一些實施例中，向有需要之個體投與約3.2 mg/kg之AD04872及約0.8 mg/kg之AD05070。

在一些實施例中，向有需要之個體投與約2.7 mg/kg之AD04872及約1.3 mg/kg之AD05070。在一些實施例中，向有需要之個體投與約4.0 mg/kg之AD04872及約1.0 mg/kg之AD05070。在一些實施例中，向有需要之個體投與約3.3 mg/kg之AD04872及約1.7 mg/kg之AD05070。在一些實施例中，向有需要之個體投與約0.05與約5 mg/kg之間的AD04872及約0.05與約5 mg/kg之間的AD05070。在一些實施例中，大致的AD04872及大致的AD05070係分開投與(例如在分開的注射中)。在一些實施例中，各別劑量之AD04872及各別劑量之AD05070係共同投與(例如在同一次注射中)。在一些實施例中，以單一醫藥組合物形式製備各別劑量之AD04872及各別劑量之AD05070。

【0060】 在一些實施例中，本文中揭示治療HBV感染或預防由HBV感染引起之疾病或症狀的方法，其包含向有需要之個體投與有效量的AD04872及有效量的AD04776。在一些實施例中，投與有需要之個體的AD04872與AD04776之比率係約2:1。在一些實施例中，投與有需要之個體的AD04872與AD04776之比率係約3:1。在一些實施例中，投與有需要之個體的AD04872與AD04776之比率係約4:1。在一些實施例中，投與有需要之個體的AD04872與AD04776之比率係約1:1。在一些實施例中，投與有需要之個體的AD04872與AD04776之比率係約5:1。在一些實施例中，投與有需要之個體的AD04872與AD04776之比率係約1:2。

【0061】 在一些實施例中，向有需要之個體投與約1 mg/kg(mpk)之AD04872及約1 mg/kg之AD04776。在一些實施例中，向有需要之個體投與約1.5 mg/kg之AD04872及約1.5 mg/kg之AD04776。在一些實施例中，向有需要之個體投與約2.0 mg/kg之AD04872及約1.0 mg/kg之AD04776。在一些實施例中，向有需要之個體投與約3.0 mg/kg之AD04872及約1.0 mg/kg之AD04776。在一些實施

例中，向有需要之個體投與約3.2 mg/kg之AD04872及約0.8 mg/kg之AD04776。在一些實施例中，向有需要之個體投與約2.7 mg/kg之AD04872及約1.3 mg/kg之AD04776。在一些實施例中，向有需要之個體投與約4.0 mg/kg之AD04872及約1.0 mg/kg之AD04776。在一些實施例中，向有需要之個體投與約3.3 mg/kg之AD04872及約1.7 mg/kg之AD04776。在一些實施例中，向有需要之個體投與約0.05與約5 mg/kg之間的AD04872及約0.05與約5 mg/kg之間的AD04776。在一些實施例中，各別劑量之AD04872及AD04776係分開投與(例如在分開的注射中)。在一些實施例中，各別劑量之AD04872及AD04776係共同投與(例如在同一次注射中)。在一些實施例中，以單一醫藥組合物形式製備各別劑量之AD04872及AD04776。

【0062】 在一些實施例中，本文中揭示治療HBV感染或預防由HBV感染引起之疾病或症狀的方法，其包含向有需要之個體投與有效量的AD04872及有效量的AD04982。在一些實施例中，投與有需要之個體的AD04872與AD04982之比率係約2:1。在一些實施例中，投與有需要之個體的AD04872與AD04982之比率係約3:1。在一些實施例中，投與有需要之個體的AD04872與AD04982之比率係約4:1。在一些實施例中，投與有需要之個體的AD04872與AD04982之比率係約1:1。在一些實施例中，投與有需要之個體的AD04872與AD04982之比率係約5:1。在一些實施例中，投與有需要之個體的AD04872與AD04982之比率係約1:2。

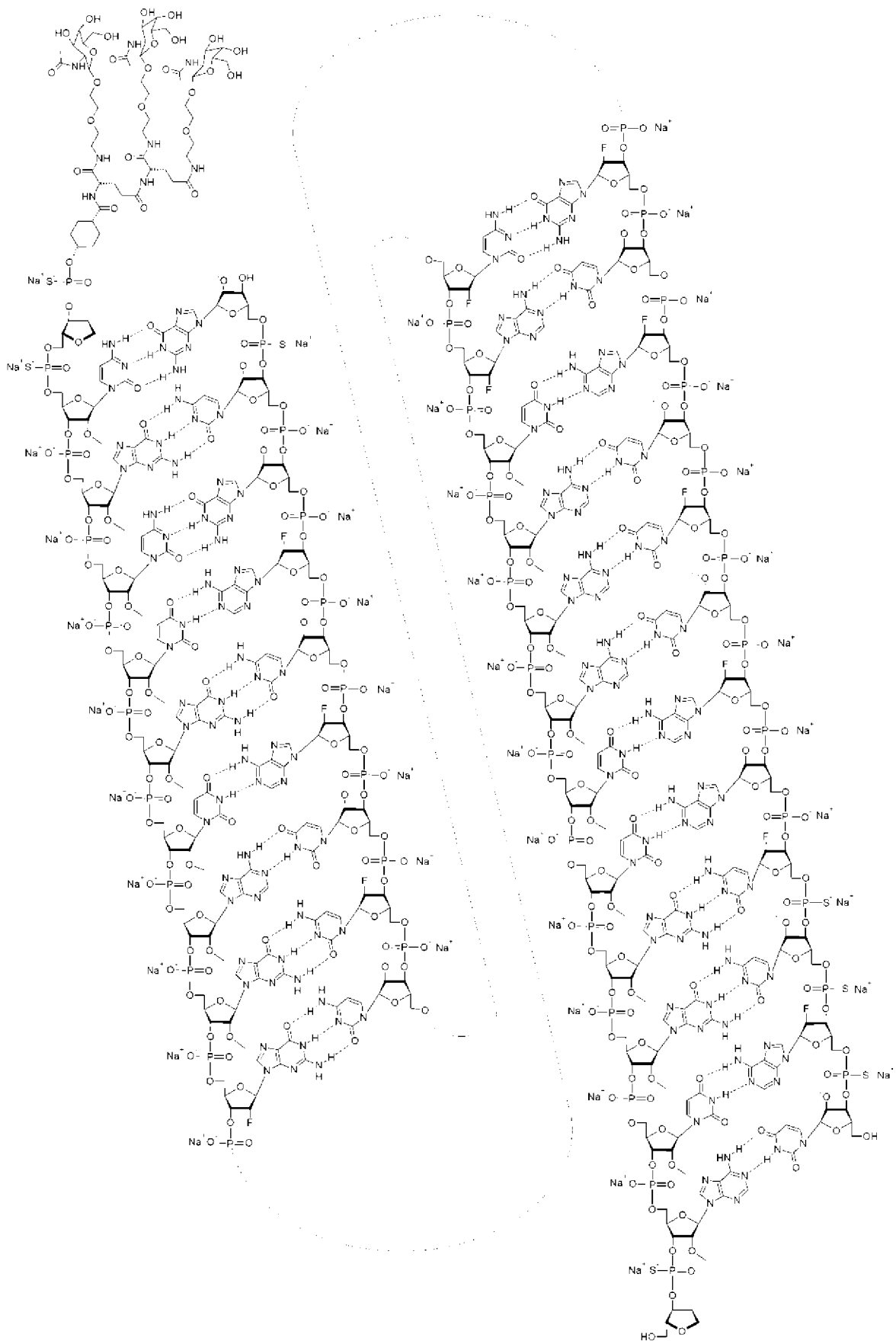
【0063】 在一些實施例中，向有需要之個體投與約1 mg/kg(mpk)之AD04872及約1 mg/kg之AD04982。在一些實施例中，向有需要之個體投與約1.5 mg/kg之AD04872及約1.5 mg/kg之AD04982。在一些實施例中，向有需要之個體投與約2.0 mg/kg之AD04872及約1.0 mg/kg之AD04982。在一些實施例中，向有

需要之個體投與約3.0 mg/kg之AD04872及約1.0 mg/kg之AD04982。在一些實施例中，向有需要之個體投與約3.2 mg/kg之AD04872及約0.8 mg/kg之AD04982。在一些實施例中，向有需要之個體投與約2.7 mg/kg之AD04872及約1.3 mg/kg之AD04982。在一些實施例中，向有需要之個體投與約4.0 mg/kg之AD04872及約1.0 mg/kg之AD04982。在一些實施例中，向有需要之個體投與約3.3 mg/kg之AD04872及約1.7 mg/kg之AD04982。在一些實施例中，向有需要之個體投與約0.05與約5 mg/kg之間的AD04872及約0.05與約5 mg/kg之間的AD04982。在一些實施例中，各別劑量之AD04872及AD04982係分開投與(例如在分開的注射中)。在一些實施例中，各別劑量之AD04872及AD04982係共同投與(例如在同一次注射中)。在一些實施例中，以單一醫藥組合物形式製備各別劑量之AD04872及AD04982。

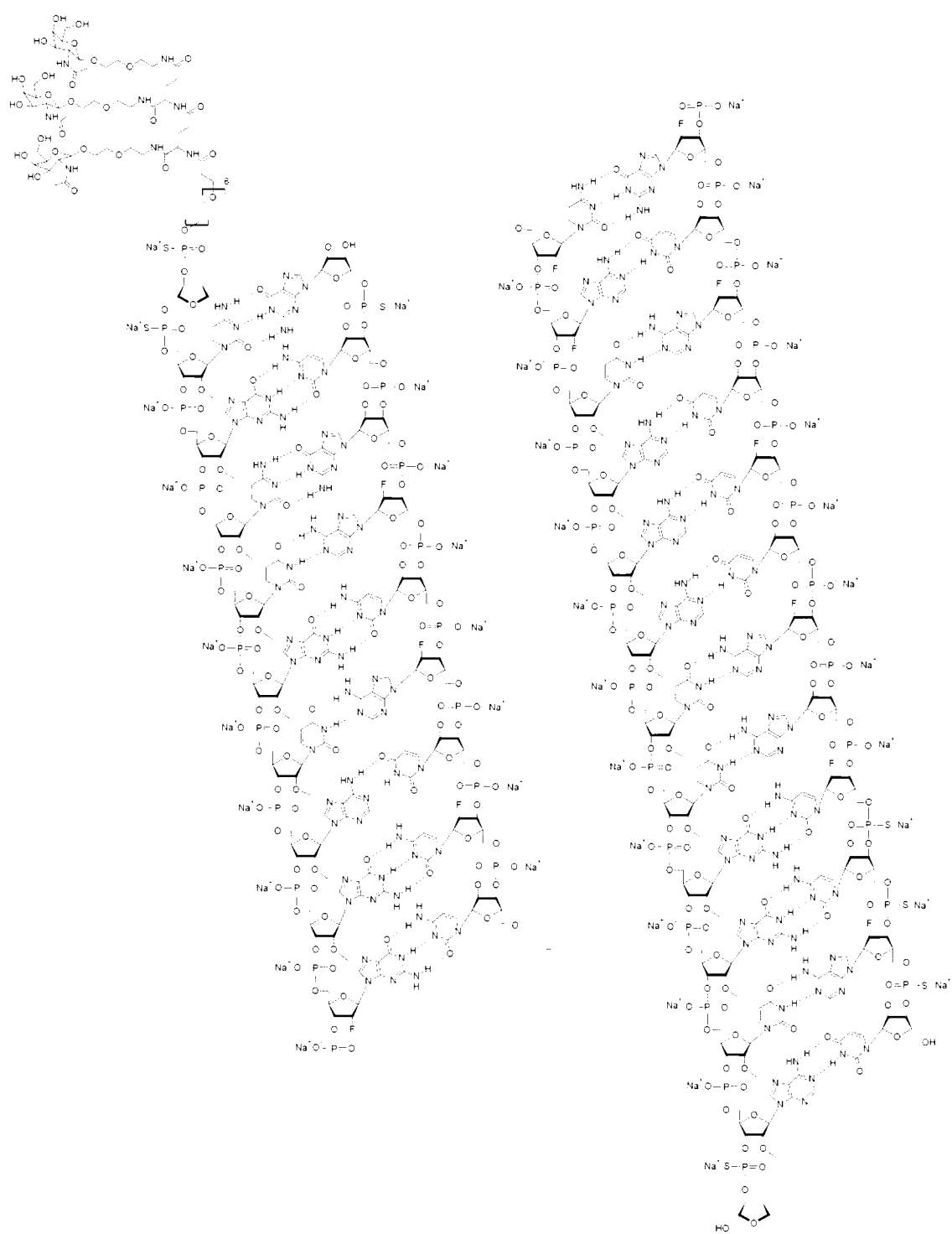
【0064】 在一些實施例中，本文中揭示治療HBV感染或預防由HBV感染引起之疾病或症狀的方法，其包含向有需要之個體投與有效量的AD04580及有效量的AD04585。在一些實施例中，投與有需要之個體的AD04580與AD04585之比率係約2:1。在一些實施例中，投與有需要之個體的AD04580與AD04585之比率係約3:1。在一些實施例中，投與有需要之個體的AD04580與AD04585之比率係約4:1。在一些實施例中，投與有需要之個體的AD04580與AD04585之比率係約5:1。在一些實施例中，投與有需要之個體的AD04580與AD04585之比率係約1:1。在一些實施例中，投與有需要之個體的AD04580與AD04585之比率係約1:2。在一些實施例中，向有需要之個體投與約1 mg/kg(mpk)之AD04580及約1 mg/kg之AD04585。在一些實施例中，向有需要之個體投與約1.5 mg/kg之

AD04580及約1.5 mg/kg之AD04585。在一些實施例中，投與有需要之個體約0.05與約5 mg/kg之間的AD04580及約0.05與約5 mg/kg之間的AD04585。

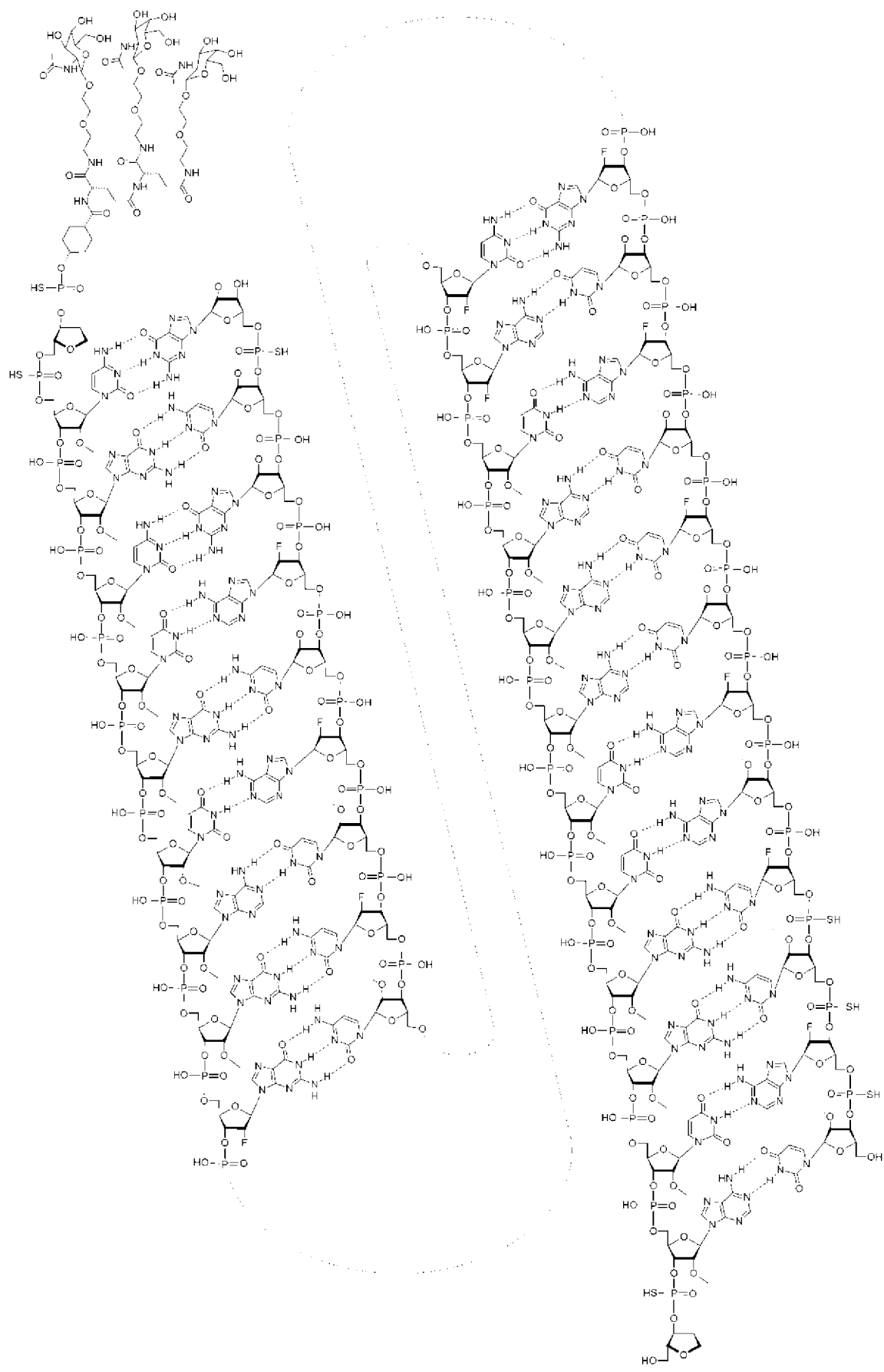
【0065】 在一些實施例中，本文中所揭示之HBV RNAi藥劑由展示為具有由以下表示之結構的鈉鹽之結合於(NAG37)s之AD05070組成或包含其：



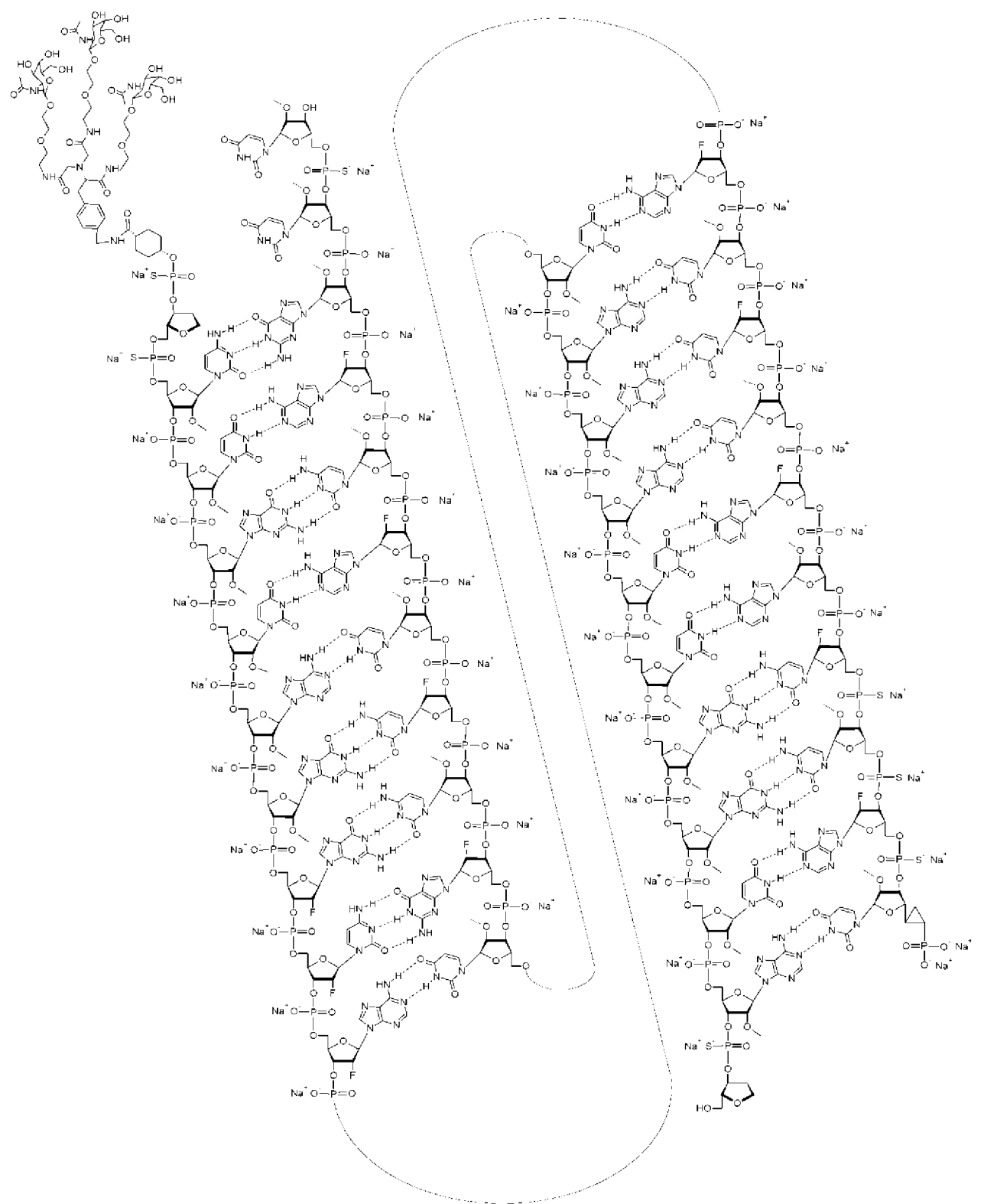
【0066】 在一些實施例中，本文中所揭示之HBV RNAi藥劑由展示為具有由以下表示之結構的鈉鹽之結合於(NAG25)s之AD05070組成或包含其：



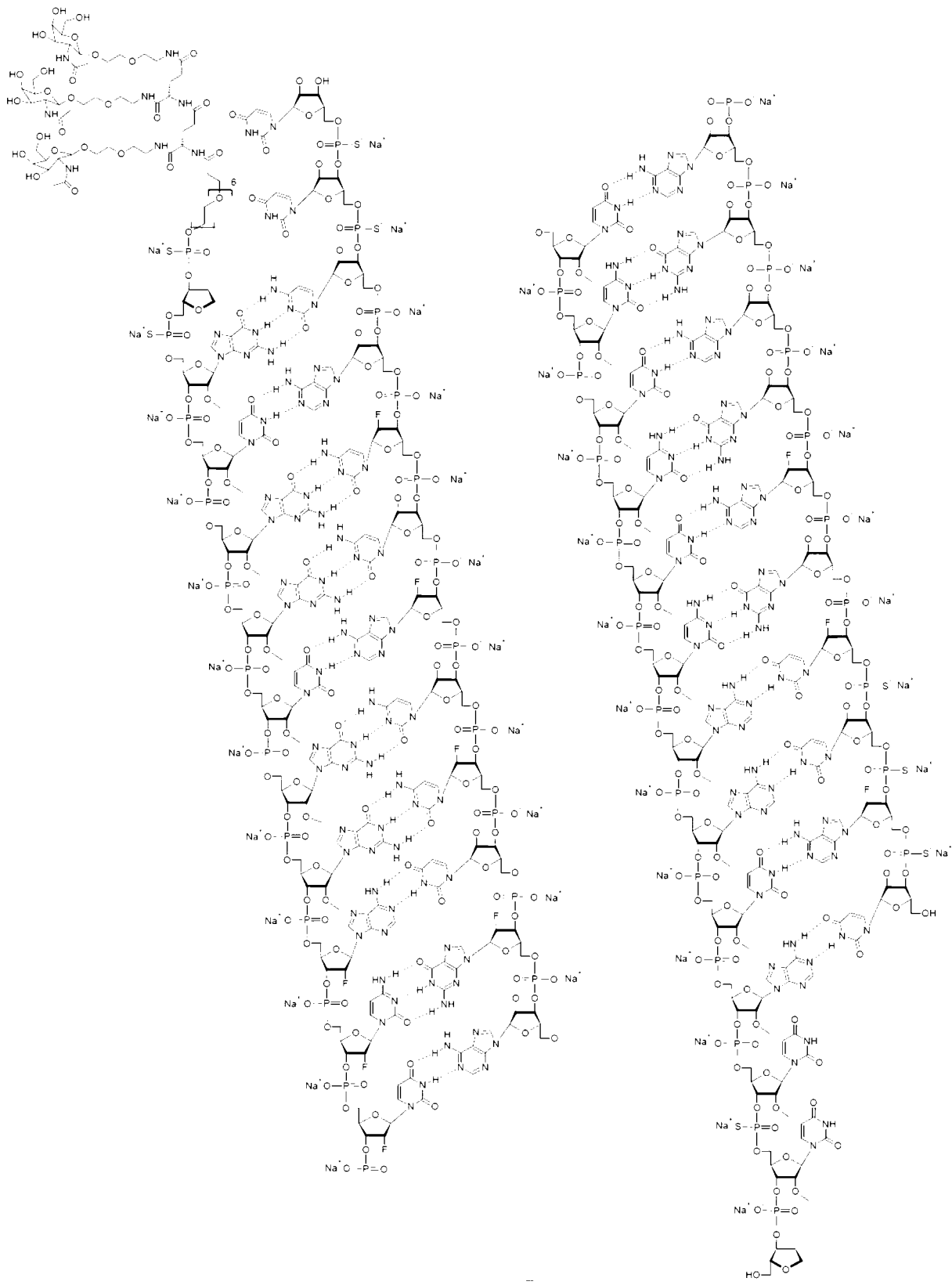
【0067】 在一些實施例中，本文中所揭示之HBV RNAi藥劑由展示為具有由以下表示之結構的游離酸之結合於(NAG37)s之AD05070組成或包含其：



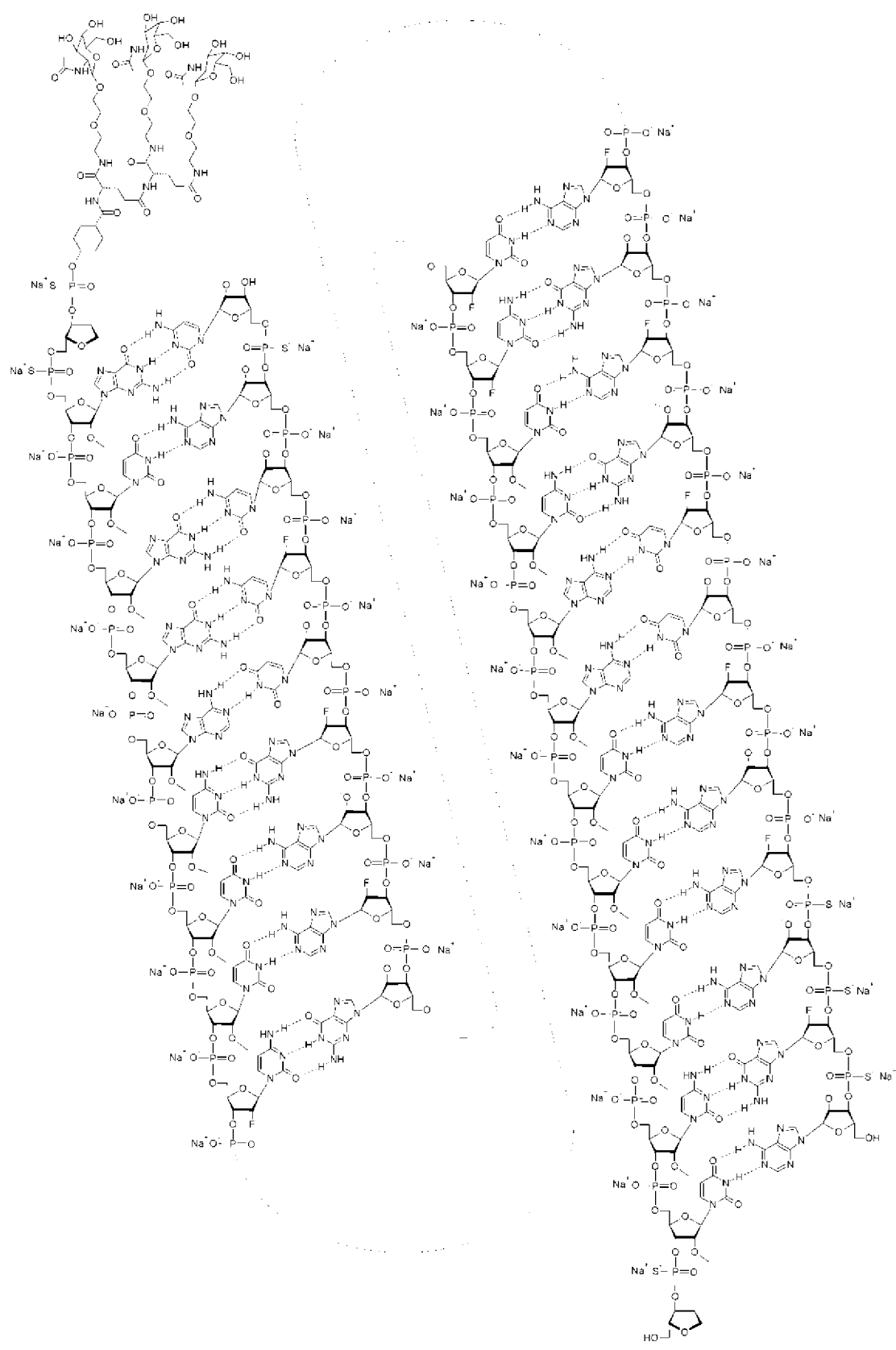
【0068】 在一些實施例中，本文中所揭示之HBV RNAi藥劑由展示為具有由以下表示之結構的鈉鹽之結合於(NAG31)s之AD04580組成或包含其：



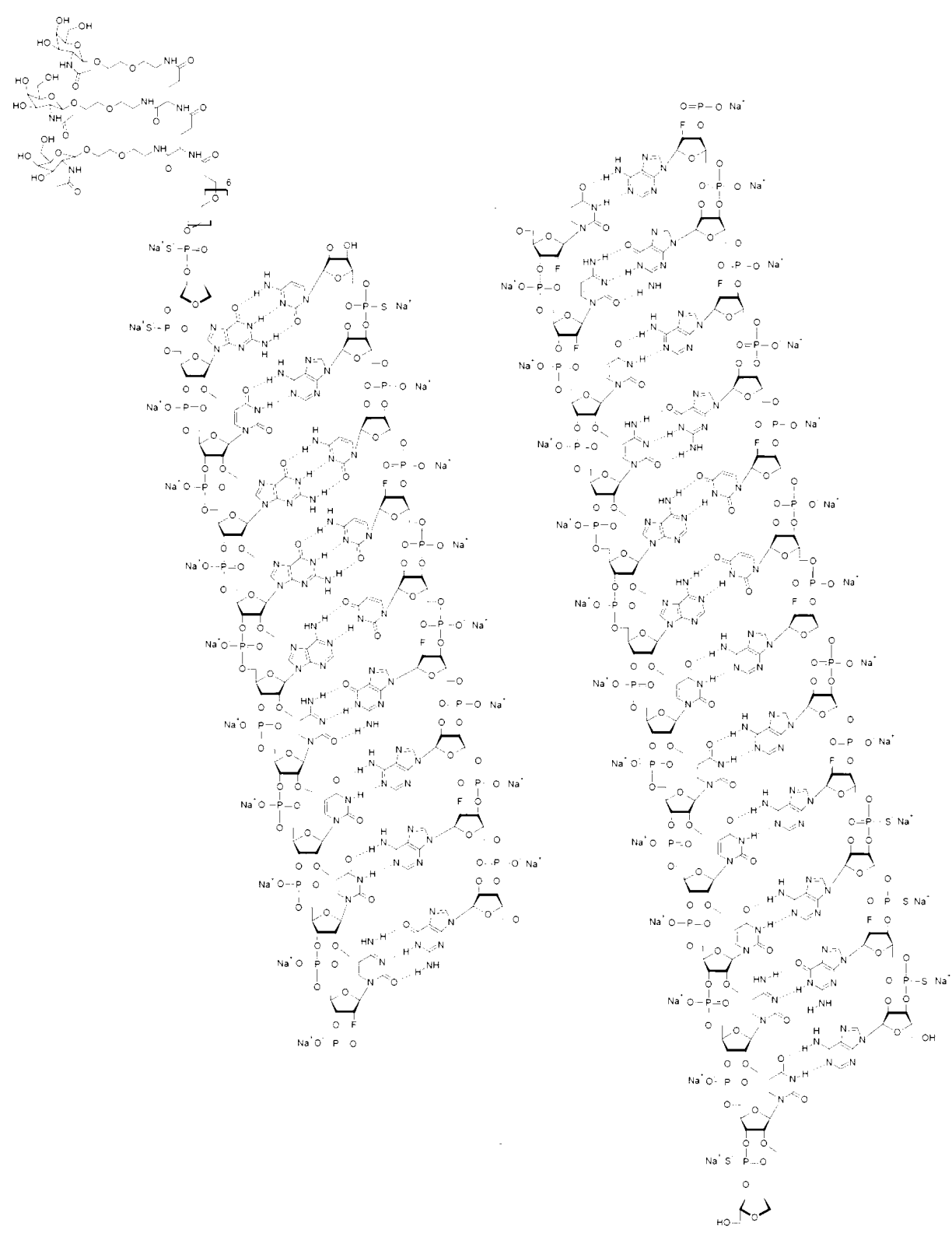
【0069】 在一些實施例中，本文中所揭示之HBV RNAi藥劑由展示為具有由以下表示之結構的鈉鹽之結合於(NAG25)s之AD04585組成或包含其：



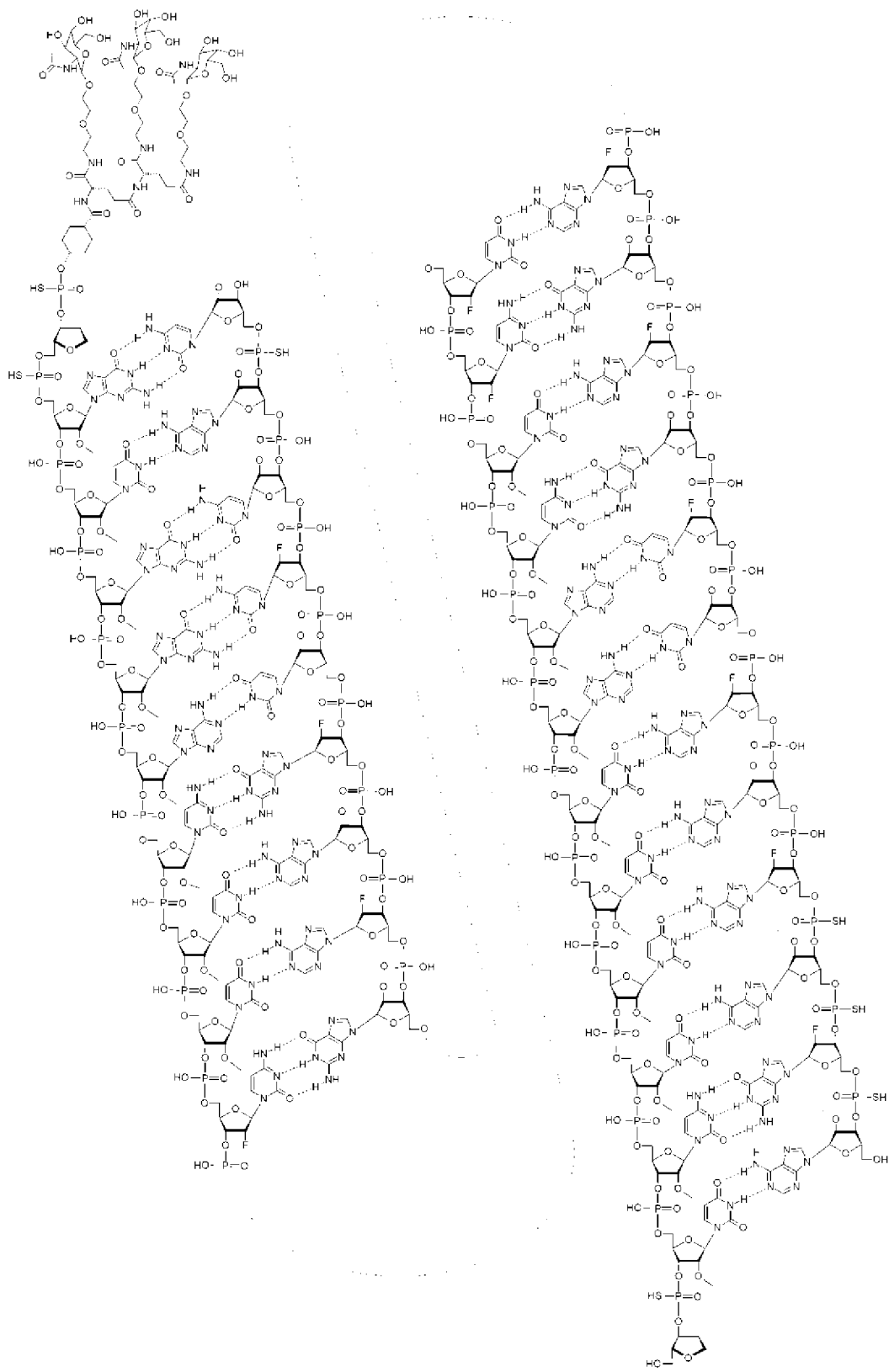
【0070】 在一些實施例中，本文中所揭示之HBV RNAi藥劑由展示為具有由以下表示之結構的鈉鹽之結合於(NAG37)s之AD04872組成或包含其：



【0071】 在一些實施例中，本文中所揭示之HBV RNAi藥劑由展示為具有由以下表示之結構的鈉鹽之結合於(NAG25)之AD04872組成或包含其：



【0072】 在一些實施例中，本文中所揭示之HBV RNAi藥劑由展示為具有由以下表示之結構的游離酸之結合於(NAG37)之AD04872組成或包含其：



【0073】 在一些實施例中，所描述之HBV RNAi藥劑視情況與一或多種其他(亦即，第二、第三等)治療劑組合。第二治療劑可為另一種HBV RNAi藥劑(例如，靶向HBV基因組內之不同序列的HBV RNAi藥劑)。其他治療劑亦可為小分子藥物、抗體、抗體片段及/或疫苗。HBV RNAi藥劑在具有或不具有一或多種其他治療劑之情況下可與一或多種賦形劑組合以形成醫藥組合物。

【0074】 在一些實施例中，所描述之HBV RNAi藥劑視情況與一或多種其他治療劑組合，其中該其他治療劑為核苷抑制劑或核苷酸抑制劑。在一些實施例中，所描述之HBV RNAi藥劑視情況與一或多種其他治療劑組合，其中該其他治療劑為因提弗(entecavir)、田諾弗、田諾弗艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)、田諾弗酯(tenofovir disoproxil)、拉米夫定(lamivudine)或另一種抗病毒治療劑。在一些實施例中，所描述之HBV RNAi藥劑視情況與一或多種其他治療劑組合，其中該其他治療劑為干擾素。在一些實施例中，所描述之HBV RNAi藥劑視情況與一或多種其他治療劑組合，其中該其他治療劑為干擾素- α 。在一些實施例中，所描述之HBV RNAi藥劑視情況與一或多種其他HBV治療劑組合，其中該其他治療劑為HBV疫苗。

【0075】 在一些實施例中，所描述之HBV RNAi藥劑視情況以單一劑型形式與一或多種其他治療劑組合(亦即，包括於單一注射劑中之混合物)。在一些實施例中，所描述之HBV RNAi藥劑可與一或多種視情況選用之其他治療劑分開投與。在一些實施例中，經由皮下注射向有需要之個體投與所描述之HBV RNAi藥劑，且經口投與一或多種視情況選用之其他治療劑，其共同提供用於與HBV感染相關之疾病及病狀的治療方案。

【0076】 在一些實施例中，本文中揭示用於活體內向肝細胞遞送HBV RNAi藥劑之組合物，該組合物包括結合予靶向基團之HBV RNAi藥劑。在一些實施例中，靶向基團為去唾液酸醣蛋白受體配位體。在一些實施例中，描述用於活體內向肝細胞遞送HBV RNAi藥劑之組合物，該組合物包括連接至N-乙醯基-半乳糖胺目標配位體之HBV RNAi藥劑。

【0077】 在一些實施例中，一或多種所描述之HBV RNAi藥劑係在醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑中投與哺乳動物。在一些實施例中，哺乳動物為人類。

【0078】 B型肝炎病毒RNAi藥劑之使用可提供用於與HBV感染相關之疾病/病症的治療性及/或預防性治療之方法。所描述之HBV RNAi藥劑介導RNA干擾以抑制B型肝炎病毒之複製及/或發病機制所必需的一或多種基因的表現。特定言之，舉例而言，HBV RNAi藥劑可抑制細胞、組織或哺乳動物中之病毒聚合酶、核心蛋白、表面抗原、e-抗原及/或X蛋白質。HBV RNAi藥劑可用於治療HBV感染。HBV RNAi藥劑亦可用於治療或預防與HBV感染相關之慢性肝疾病/病症、發炎、纖維化病狀及增生性病症，例如癌症。在一些實施例中，該等方法進一步包含治療個體中之D型肝炎病毒(HDV)。此類方法包含向感染HBV之人類或動物投與HBV RNAi藥劑。此外，描述用於活體內向肝細胞遞送HBV RNAi藥劑之組合物。

【0079】 包含一或多種HBV RNAi藥劑之醫藥組合物可以多種方式投與，視需要局部抑或全身性治療而定。投藥可為(但不限於)靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內、真皮下(例如經由植入裝置)及腦實質內投藥。在一些實施例中，藉由皮下注射投與本文中所描述之醫藥組合物。

【0080】 所描述之HBV RNAi藥劑及/或組合物可用於HBV感染或由HBV感染引起之疾病或病狀的治療性治療之方法中。此類方法包括向個體(例如人類或動物個體)投與如本文中所描述之HBV RNAi藥劑。

【0081】 如本文中所使用，術語「寡核苷酸」及「聚核苷酸」意謂所連接之核苷之聚合物，其中每一者可獨立地經修飾或未經修飾。

【0082】 如本文中所使用，「RNAi藥劑」或「RNAi觸發劑」意謂含有RNA或RNA類(例如經化學修飾之RNA)寡核苷酸分子之組合物，其能夠以序列特異性方式降低或抑制目標mRNA之信使RNA(mRNA)轉錄物之轉譯。如本文中所使用，RNAi藥劑可經由RNA干擾機制(亦即，經由與哺乳動物細胞之RNA干擾路徑機器(RNA誘導之沉默複合物或RISC)之相互相用誘導RNA干擾)或藉由任何替代性機制或路徑來起作用。儘管咸信RNAi藥劑(如該術語在本文中所使用)主要經由RNA干擾機制起作用，但所揭示之RNAi藥劑不藉由任何特定路徑或作用機制結合或受限於任何特定路徑或作用機制。本文中所揭示之RNAi藥劑包含有義股及反義股，且包括(但不限於)：短干擾型RNA (siRNA)、雙股RNA (dsRNA)、微型RNA (miRNAs)、短髮夾型RNA (shRNA)及內切酶受質。本文中所描述之RNAi藥劑之反義股與所靶向之mRNA至少部分互補。RNAi藥劑可包含經修飾之核苷酸及/或一或多種非磷酸二酯鍵。

【0083】 如本文中所使用，當參考既定基因之表現時，術語「沉默」、「降低」、「抑制」、「下調」或「阻斷基因表現」意謂當用寡聚化合物(諸如本文中所描述之RNAi藥劑)治療細胞、細胞群體、組織、器官或個體時，與未經該治療之第二細胞、細胞群體、組織、器官或個體相比，基因之表現降低，如藉

由其中基因經轉錄之細胞、組織、器官或個體群體中自基因轉錄之RNA含量或多肽含量、自mRNA轉譯之蛋白質或蛋白質子單元之含量所量測。

【0084】如本文所使用，術語「序列」或「核苷酸序列」意謂核鹼基或核苷酸之連續性或排序，使用標準核苷酸命名法藉由一連串字母描述。

【0085】如本文中所使用，「核苷酸鹼基」或「核鹼基」為雜環嘧啶或嘌呤化合物，其為所有核酸之標準成分，且包括形成核苷酸腺嘌呤(A)、鳥嘌呤(G)、胞嘧啶(C)、胸腺嘧啶(T)及尿嘧啶(U)之鹼基。核鹼基可進一步經修飾以包括(但不限於)通用鹼基、疏水性鹼基、混雜鹼基、尺寸擴展鹼基及氟化鹼基。

【0086】如本文中所使用且除非另有指示，否則術語「互補」在用於相對於第二核苷酸序列(例如RNAi藥劑反義股或單股反義寡核苷酸)描述第一核苷酸序列(例如RNAi藥劑有義股或所靶向之mRNA)時，意謂包括第一核苷酸序列之寡核苷酸或聚核苷酸在某些條件下與包括第二核苷酸序列之寡核苷酸或聚核苷酸雜交(在哺乳動物生理學條件(或類似的活體外條件下)形成鹼基對氫鍵)及形成雙螺旋或雙螺旋結構之能力。至少在滿足以上雜交要求之範圍內，互補序列包括瓦生-克里克鹼基對(Watson-Crick base pairs)或非瓦生-克里克鹼基對且包括天然或經修飾之核苷酸或核苷酸模擬物。序列一致性或互補性與修飾無關。舉例而言，出於測定一致性或互補性之目的，a及Af與U (或T)互補且與A一致。

【0087】如本文中所使用，「完美互補」或「完全互補」意謂第一聚核苷酸之相鄰序列中之所有(100%)鹼基將與第二聚核苷酸之相鄰序列中之相同數目的鹼基雜交。相鄰序列可包含第一或第二核苷酸序列的全部或一部分。

【0088】如本文中所使用，「部分互補」意調在雜交之核鹼基序列對中，第一聚核苷酸之相鄰序列中之至少70%(但並非所有)的鹼基將與第二聚核苷酸之相鄰序列中之相同數目的鹼基雜交。

【0089】如本文中所使用，「實質上互補」意調在雜交之核鹼基序列對中，第一聚核苷酸之相鄰序列中之至少85%(但並非所有)的鹼基將與第二聚核苷酸之相鄰序列中之相同數目的鹼基雜交。術語「互補」、「完全互補」及「實質上互補」在本文中可關於雙股RNAi藥劑之有義股與反義股之間、RNAi藥劑之反義股與目標mRNA之序列之前或單股反義寡核苷酸與目標mRNA之序列之間的鹼基匹配使用。

【0090】如本文所使用，如用於核酸序列之術語「實質上一致」或「實質上一致性」意調與參考序列相比，核酸序列包含具有至少85%或更高、較佳至少90%、至少95%或至少99%序列一致性的序列。序列一致性之百分比係藉由在比較窗口內比較兩個最佳比對序列來測定。藉由如下步驟計算百分比：測定兩個序列中存在之一致核酸鹼基的位置數，得到匹配位置數，將匹配位置數除以比較窗中之總位置數且將結果乘以100，得到序列一致性百分比。本文中所揭示之發明內容涵蓋與本文中(例如表2、3及4中)所揭示之核苷酸序列實質上一致的核苷酸序列。在一些實施例中，本文中所揭示之序列與本文中(例如表1、2、3及4中)所揭示之序列精確一致，或至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致。

【0091】如本文中所使用，術語「治療」及其類似術語意調用於提供個體中疾病或病狀之一或多種症狀之發生次數、嚴重度及/或發生頻率的減輕或緩解之方法或步驟。

【0092】如本文中所使用，當參考寡聚化合物時，片語「引入細胞」意謂將寡聚化合物功能性遞送至細胞中。片語「功能性遞送」意謂以使得寡聚化合物能夠具有預期生物活性(例如基因表現之序列特異性抑制)的方式將寡聚化合物遞送至細胞。

【0093】除非另外陳述，否則如本文中使用的符號用於意謂根據本文中所描述之發明範疇，任何基團可與其連接。

【0094】如本文所使用，術語「異構體」係指具有相同分子式，但在性質或其原子結合序列或空間中其原子之配置方面不同的化合物。原子空間排列不同之異構體稱為「立體異構體」。彼此不為鏡像之立體異構體稱為「非對映異構體」且不重疊鏡像之立體異構體稱為「對映異構體」或有時稱為光學異構體。結合於四個不相同的取代基之碳原子稱為「對掌性中心」。

【0095】如本文中所使用，除非在結構中特定鑑別為具有特定構形，否則對於其中存在不對稱中心且因此產生對映異構體、非對映異構體或其他立體異構配置之每個結構，本文中所揭示之每個結構意欲表示所有此類有可能的異構體，包括其光學純及外消旋形式。舉例而言，本文中所揭示之結構意欲涵蓋非對映異構體之混合物以及單一立體異構體。

【0096】如在本發明之申請專利範圍中所使用，片語「由.....組成」不包括申請專利範圍中未說明的任何元件、步驟或成分。當用於本發明之申請專利範圍時，片語「實質上由.....組成」將申請專利範圍之範疇限制於規定材料或步驟及實質上不影響所主張發明之基礎及新穎特徵的材料或步驟。

【0097】一般熟習此項技術者將容易理解及瞭解，視化合物或組合物所處之環境而定，本文中所揭示之化合物及組合物可具有某些呈質子化或去質子化

狀態之原子(例如N、O或S原子)。因此，如本文中所使用，本文中所揭示之結構涵蓋可經質子化或去質子化之某些官能基，諸如OH、SH或NH。本文中之揭示內容意欲涵蓋本發明化合物及組合物而與其基於環境(諸如pH值)之質子化狀態無關，如一般熟習此項技術者可容易地理解。

【0098】 除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術及科學術語皆具有如一般熟習此項技術者通常理解相同之含義。儘管類似或等效於本文所述之彼等方法及材料可用於實踐或測試本發明，但合適的方法及材料描述如下。本文中所提及之所有公開案、專利申請案、專利案及其他參考文獻皆以全文引用之方式併入本文中。倘若有衝突，以本說明書(包括定義)為準。此外，材料、方法及實例僅為說明性且並不意欲為限制性。

【0099】 本發明之其他特徵及優勢將自以下實施方式及申請專利範圍顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0100】 無

【實施方式】

【0101】 相關申請案之交叉引用

【0102】 本申請案主張2017年8月3日申請之美國臨時專利申請案第62/540,639號、2017年7月20日申請之美國臨時專利申請案第62/534,733號及2016年8月4日申請之美國臨時專利申請案第62/370,754號之優先權，其中每一者之內容以全文引用之方式併入本文中。

【0103】本文中描述用於抑制B型肝炎病毒(HBV)之表現的RNAi藥劑(本文中稱為HBV RNAi藥劑或HBV RNAi觸發劑)。各HBV RNAi藥劑包含有義股及反義股。有義股及反義股之長度各自可為16至30個核苷酸。在一些實施例中，有義及反義股之長度各自可為17至26個核苷酸。有義及反義股可為相同長度或其可為不同長度。在一些實施例中，有義及反義股之長度各自獨立地為17至26個核苷酸。在一些實施例中，有義及反義股之長度各自獨立地為17-21個核苷酸。在一些實施例中，有義與反義股各自為長度21-26個核苷酸。在一些實施例中，有義股之長度為約19個核苷酸，而反義股之長度為約21個核苷酸。在一些實施例中，有義股之長度為約21個核苷酸，而反義股之長度為約23個核苷酸。在一些實施例中，有義股與反義股之長度各自為26個核苷酸。在一些實施例中，RNAi藥劑有義及反義股之長度各自獨立地為17、18、19、20、21、22、23、24、25或26個核苷酸。在一些實施例中，雙股RNAi藥劑具有約16、17、18、19、20、21、22、23或24個核苷酸之雙螺旋長度。有義股與反義股之間的此完美或實質性互補性區域的長度通常為15-25個(例如15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25個)核苷酸，且存在於反義股之5'端或其附近(例如，此區域可與反義股之5'端間隔0、1、2、3或4個不完美或實質上互補之核苷酸)。

【0104】有義股及反義股各自含有長度為16至23個核鹼基之核心延伸序列。反義股核心延伸序列與HBV mRNA目標中之核苷酸序列(有時稱為例如目標序列)100%(完美)互補或至少85%(實質上)互補。有義股核心延伸序列與反義股中之核心延伸序列100%(完美)互補或至少85%(實質上)互補，且因此有義股核心延伸序列與HBV mRNA目標中之核苷酸序列完美一致或至少85%一致。有義股核心延伸序列可具有與相應反義核心序列相同的長度或其可為不同長度。在一些

實施例中，反義股核心延伸序列之長度為16、17、18、19、20、21、22或23個核苷酸。在一些實施例中，有義股核心延伸序列之長度為16、17、18、19、20、21、22或23個核苷酸。

【0105】 用於形成HBV RNAi藥劑之有義股及反義股核苷酸序列之實例提供予表3及4中。包括表3及4中之核苷酸序列的RNAi藥劑雙螺旋之實例提供於表5中。

【0106】 HBV RNAi藥劑有義及反義股黏接以形成雙螺旋。HBV RNAi藥劑之有義股及反義股可彼此部分、實質上或完全互補。在互補雙螺旋區內，有義股核心延伸序列與反義核心延伸序列至少85%互補或100%互補。在一些實施例中，有義股核心延伸序列含有至少16個、至少17個、至少18個、至少19個、至少20個或至少21個核苷酸之序列，其與反義股核心延伸序列之相應的16、17、18、19、20或21個核苷酸序列至少85%或100%互補(亦即，HBV RNAi藥劑之有義股及反義核心延伸序列具有至少85%鹼基配對或100%鹼基配對的至少16個、至少17個、至少18個、至少19個、至少20個或至少21個核苷酸之區域)。

【0107】 在一些實施例中，本文中所揭示之HBV RNAi藥劑之反義股與表2或表3中之反義股序列中之任一者相差0、1、2或3個核苷酸。在一些實施例中，本文中所揭示之HBV RNAi藥劑之有義股與表2或表4中之有義股序列中之任一者相差0、1、2或3個核苷酸。

【0108】 本文中所描述之HBV RNAi劑有義及反義股之長度獨立地為16至30個核苷酸長。在一些實施例中，有義及反義股之長度獨立地為17至26個核苷酸。在一些實施例中，有義及反義股之長度為19-26個核苷酸。在一些實施例中，所描述之RNAi藥劑有義及反義股之長度獨立地為17、18、19、20、21、22、23、

24、25或26個核苷酸。有義及反義股可為相同長度或其可為不同長度。在一些實施例中，有義股及反義股之長度各自為26個核苷酸。在一些實施例中，有義股之長度為23個核苷酸且反義股之長度為21個核苷酸。在一些實施例中，有義股之長度為22個核苷酸且反義股之長度為21個核苷酸。在一些實施例中，有義股之長度為21個核苷酸且反義股之長度為21個核苷酸。在一些實施例中，有義股之長度為19個核苷酸且反義股之長度為21個核苷酸。

【0109】 有義股及/或反義股可視情況且獨立地在核心序列之3'端、5'端或3'及5'端含有額外的1、2、3、4、5或6個核苷酸(延伸部分)。反義股額外核苷酸(若存在)可或可不與HBV mRNA中之相應序列互補。有義股額外核苷酸(若存在)可或可不與HBV mRNA中之相應序列一致。反義股中的額外核苷酸(若存在)可或可不與相應有義股中的額外核苷酸(若存在)互補。

【0110】 如本文中所使用，延伸部分包含有義股核心延伸序列及/或反義股核心延伸序列之5'及/或3'端處之1、2、3、4、5或6個核苷酸。有義股上的延伸核苷酸可或可不與相應反義股中之核苷酸(核心延伸序列核苷酸或延伸核苷酸)互補。相反，反義股上的延伸核苷酸可與或可不與相應有義股中之核苷酸(核心延伸序列核苷酸或延伸核苷酸)互補。在一些實施例中，RNAi藥劑之有義股與反義股皆含有3'及5'延伸部分。在一些實施例中，一個股之一或多個3'延伸核苷酸與另一個股之一或多個5'延伸核苷酸鹼基配對。在其他實施例中，一個股之一或多個3'延伸核苷酸不與另一個股之一或多個5'延伸核苷酸鹼基配對。在一些實施例中，HBV RNAi藥劑具有含有3'延伸部分之反義股及含有5'延伸部分之有義股。

【0111】 在一些實施例中，HBV RNAi藥劑包含反義股，其具有長度為1、2、3、4、5或6個核苷酸之3'延伸部分。在其他實施例中，HBV RNAi藥劑包含反義股，其具有長度為1、2或3個核苷酸之3'延伸部分。在一些實施例中，一或多個反義股延伸核苷酸包含尿嘧啶或胸苷核苷酸或與相應HBV mRNA序列互補之核苷酸。在一些實施例中，3'反義股延伸部分包括(但不限於)：AUA、UGCUU、CUG、UG、UGCC、CUGCC、CGU、CUU、UGCCUA、CUGCCU、UGCCU、UGAUU、GCCUAU、T、TT、U、UU，或由其組成(各列舉之5'至3')。

【0112】 在一些實施例中，反義股之3'端可包括其他無鹼基核苷(Ab)。在一些實施例中，Ab或AbAb可添加至反義股之3'端。

【0113】 在一些實施例中，HBV RNAi藥劑包含反義股，其具有長度為1、2、3、4或5個核苷酸之5'延伸部分。在其他實施例中，HBV RNAi藥劑包含反義股，其具有長度為1或2個核苷酸之5'延伸部分。在一些實施例中，一或多個反義股延伸核苷酸包含尿嘧啶或胸苷核苷酸或與相應HBV mRNA序列互補之核苷酸。在一些實施例中，5'反義股延伸部分包括(但不限於)UA、TU、U、T、UU、TT、CUC，或由其組成(各列舉之5'至3')。反義股可具有任一個上述3'延伸部分與任一個所描述之5'反義股延伸部分(若存在)之組合。

【0114】 在一些實施例中，HBV RNAi藥劑包含有義股，其具有長度為1、2、3、4或5個核苷酸之3'延伸部分。在一些實施例中，一或多個有義股延伸核苷酸包含腺苷、尿嘧啶或胸苷核苷酸、AT二核苷酸，或與HBV mRNA序列中之核苷酸對應的核苷酸。在一些實施例中，3'有義股延伸部

分包括(但不限於): T、UT、TT、UU、UUT、TTT或TTTT, 或由其組成(各列舉之5'至3')。

【0115】 在一些實施例中, 有義股之3'端可包括其他無鹼基核苷。在一些實施例中, UUA_b、UA_b或A_b可添加至有義股之3'端。在一些實施例中, 添加至有義股之3'端之一或多個無鹼基核苷可為反向的(invA_b)。在一些實施例中, 可在目標配位體與RNAi藥劑之有義股之核鹼基序列之間插入一或多個反向無鹼基核苷。在一些實施例中, 在RNAi藥劑之有義股之末端或其附近包含一或多個反向無鹼基核苷可允許增強RNAi藥劑之活性或其他所需特性。

【0116】 在一些實施例中, HBV RNAi藥劑包含有義股, 其具有長度為1、2、3、4、5或6個核苷酸之5'延伸部分。在一些實施例中, 一或多個有義股延伸核苷酸包含尿嘧啶或腺苷核苷酸或與HBV mRNA序列中之核苷酸對應的核苷酸。在一些實施例中, 有義股5'延伸部分可為(但不限於): CA、AUAGGC、AUAGG、AUAG、AUA、A、AA、AC、GCA、GGCA、GGC、UAUCA、UAUC、UCA、UAU、U、UU (各列舉之5'至3')。有義股可具有3'延伸部分及/或5'延伸部分。

【0117】 在一些實施例中, 有義股之5'端可包括其他無鹼基核苷(A_b)或核苷(A_bA_b)。在一些實施例中, 添加至有義股之5'端之一或多個無鹼基核苷可為反向的(invA_b)。在一些實施例中, 可在目標配位體與RNAi藥劑之有義股之核鹼基序列之間插入一或多個反向無鹼基核苷。在一些實施例中, 在RNAi藥劑之有義股之末端或其附近包含一或多個反向無鹼基核苷可允許增強RNAi藥劑之活性或其他所需特性。

【0118】 用於形成HBV RNAi藥劑之核苷酸序列之實例提供於表3及4中。在一些實施例中，HBV RNAi藥劑反義股包括表3中之序列中之任一者之核苷酸序列。在一些實施例中，HBV RNAi藥劑反義股包括表3中之序列中之任一者之核苷酸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或2-26之序列。在一些實施例中，HBV RNAi藥劑有義股包括表4中之序列中之任一者之核苷酸序列。在一些實施例中，HBV RNAi藥劑有義股包括表4之序列中之任一者之核苷酸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之序列。

【0119】 在一些實施例中，本文中所描述之RNAi藥劑之有義及反義股含有相同數目的核苷酸。在一些實施例中，本文中所描述之RNAi藥劑的有義及反義股含有不同數目之核苷酸。在一些實施例中，RNAi藥劑之有義股5'端及反義股3'端形成鈍端。在一些實施例中，RNAi劑之有義股3'端及反義股5'端形成鈍端。在一些實施例中，RNAi藥劑之兩端皆形成鈍端。在一些實施例中，RNAi藥劑之末端皆非鈍端。如本文所使用，鈍端係指雙RNAi藥劑之一端，其中兩個所黏接股之末端核苷酸互補(形成互補鹼基對)。在一些實施例中，RNAi藥劑之有義股5'端及反義股3'端形成翻口端。在一些實施例中，RNAi劑之有義股3'端及反義股5'端形成翻口端。在一些實施例中，RNAi藥劑之兩端皆形成翻口端。在一些實施例中，RNAi藥劑

之末端皆非翻口端。如本文所使用，翻口端係指雙股RNAi劑之一端，其中兩個黏接股之末端核苷酸形成對(亦即不形成突出端)，但並不互補(亦即形成非互補對)。如本文中所使用，突出端為位於雙股RNAi藥劑之一個股之末端的一或多個不成對核苷酸之片段。不成對核苷酸可位於有義股或反義股上，產生3'或5'突出端。在一些實施例中，RNAi藥劑含有：鈍端及翻口端、鈍端及5'突出端、鈍端及3'突出端、翻口端及5'突出端、翻口端及3'突出端、兩個5'突出端、兩個3'突出端、5'突出端及3'突出端、兩個翻口端或兩個鈍端。

【0120】 核苷酸鹼基(或核鹼基)為雜環嘧啶或嘌呤化合物，其為所有核酸之成分且包括腺嘌呤(A)、鳥嘌呤(G)、胞嘧啶(C)、胸腺嘧啶(T)及尿嘧啶(U)。如本文所使用，術語「核苷酸」可包括經修飾之核苷酸(諸如核苷酸模擬物、無鹼基位點(Ab)或替代性置換部分)。當用於多種聚核苷酸或寡核苷酸構築體中時，經修飾之核苷酸可保留化合物在細胞中之活性，同時增加此等化合物之血清穩定性，且亦可在投與聚核苷酸或寡核苷酸構築體時，使人體中活化干擾素活性之可能性達最小化。

【0121】 在一些實施例中，HBV RNAi藥劑係以鹽、混合鹽或游離酸形式製備或提供。在一些實施例中，HBV RNAi藥劑以鈉鹽形式製備。此類形式屬於本文中所揭示之發明範疇內。

【0122】 經修飾之核苷酸

【0123】 在一些實施例中，HBV RNAi藥劑含有一或多個經修飾之核苷酸。如本文中所使用，「經修飾之核苷酸」為除核糖核苷酸(2'-羟基核苷酸)以外的核苷酸。在一些實施例中，至少50% (例如至少60%、至少70%、

至少80%、至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)的核苷酸為經修飾之核苷酸。如本文中所使用，經修飾之核苷酸包括(但不限於)去氧核糖核苷酸、核苷酸模擬物、無鹼基核苷酸(本文中表示為Ab)、2'-經修飾之核苷酸、3'至3'鍵(反向)核苷酸(本文中表示為invdN、invN、invn、invAb)、包含非天然鹼基之核苷酸、橋聯核苷酸、肽核酸(PNA)、2',3'-斷核苷酸模擬物(未鎖定核鹼基類似物，本文中表示為N_{UNA}或NUNA)、鎖定核苷酸(本文中表示為N_{LNA}或NLNA)、3'-O-甲氧基(2'核苷間連接之)核苷酸(本文中表示為3'-OMen)、2'-F-阿糖核苷酸(本文中表示為NfANA或Nf_{ANA})、5'-Me、2'-氟核苷酸(本文中表示為5Me-Nf)、N-嗎啉基核苷酸、乙烯基磷酸酯去氧核糖核苷酸(本文中表示為vpdN)、含有磷酸乙烯酯之核苷酸及含有磷酸環丙酯之核苷酸(cPrpN)。2'-經修飾之核苷酸(亦即在五員糖環之2'位置處具有除羥基以外的基團之核苷酸)包括(但不限於)2'O-甲基核苷酸(本文中表示為核苷酸序列中之小寫字母『n』)、2'-去氧-2'-氟核苷酸(本文中表示為Nf，本文中亦表示為2'-氟核苷酸)、2'-去氧核苷酸(本文中表示為dN)、2'-甲氧基乙基(2'-O-2-甲氧基乙基)核苷酸(本文中表示為NM或2'-MOE)、2'-胺基核苷酸及2'-烷基核苷酸。既定化合物之所有位置無需經均一修飾。相反，單一HBV RNAi藥劑或甚至在其單一核苷酸中可合併有超過一種修飾。HBV RNAi藥劑有義股及反義股可藉由此項技術中已知之方法合成及/或修飾。一個核苷酸上之修飾獨立於另一個核苷酸上之修飾。

【0124】 經修飾之核鹼基包括合成及天然核鹼基，諸如5-經取代之嘧啶、6-氮雜嘧啶及經N-2、N-6及O-6取代之嘌呤(例如2-胺基丙基腺嘌呤、

5-丙炔基尿嘧啶或5-丙炔基胞嘧啶)、5-甲基胞嘧啶(5-me-C)、5-羥基甲基胞嘧啶、黃嘌呤、次黃嘌呤、2-胺基腺嘌呤、腺嘌呤及鳥嘌呤之6-烷基(例如6-甲基、6-乙基、6-異丙基或6-正丁基)衍生物、腺嘌呤及鳥嘌呤之2-烷基(例如2-甲基、2-乙基、2-異丙基或2-正丁基)及其他烷基衍生物、2-硫代尿嘧啶、2-硫代胸腺嘧啶、2-硫基胞嘧啶、5-鹵代尿嘧啶、胞嘧啶、5-丙炔基尿嘧啶、5-丙炔基胞嘧啶、6-偶氮尿嘧啶、6-偶氮胞嘧啶、6-偶氮胸腺嘧啶、5-尿嘧啶(假尿嘧啶)、4-硫尿嘧啶、8-鹵基、8-胺基、8-硫氫基、8-硫烷基、8-羥基及其他8-經取代之腺嘌呤及鳥嘌呤、5-鹵基(例如5-溴)、5-三氟甲基及其他5-經取代之尿嘧啶及胞嘧啶、7-甲基鳥嘌呤及7-甲基腺嘌呤、8-氮雜鳥嘌呤及8-氮雜腺嘌呤、7-去氮鳥嘌呤、7-去氮腺嘌呤、3-去氮鳥嘌呤及3-去氮腺嘌呤。

【0125】 在一些實施例中，RNAi藥劑之所有或實質上所有核苷酸為經修飾之核苷酸。如本文中所使用，其中實質上所有核苷酸為經修飾之核苷酸的RNAi藥劑係在有義股及反義股中存在四個或更少的(亦即0、1、2、3或4個)核苷酸為核糖核苷酸的RNAi藥劑。如本文中所使用，其中實質上所有核苷酸為經修飾之核苷酸的有義股係在有義股中存在兩個或更少的(亦即0、1或2個)核苷酸為核糖核苷酸的有義股。如本文中所使用，其中實質上所有核苷酸為經修飾之核苷酸的反義有義股係在有義股中存在兩個或更少的(亦即0、1或2個)核苷酸為核糖核苷酸的反義股。在一些實施例中，RNAi藥劑之一或多個核苷酸為核糖核苷酸。

【0126】 經修飾之核苷間鍵

【0127】 在一些實施例中，HBV RNAi藥劑之一或多個核苷酸藉由非標準鍵或主鏈(亦即，經修飾之核苷間鍵或經修飾之主鏈)連接。在一些實施例中，經修飾之核苷間鍵為含有非磷酸酯之共價核苷間鍵。經修飾之核苷間鍵或主鏈包括(但不限於)5'-硫代磷酸酯基(本文中表示為小寫字母「s」)、對掌性硫代磷酸酯、硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、磷酸三酯、胺基烷基-磷酸三酯、烷基磷酸酯(例如磷酸甲酯或3'-仲烷基磷酸酯)、對掌性磷酸酯、亞磷酸酯、胺基磷酸酯(例如3'-胺基胺基磷酸酯、胺基烷基胺基磷酸酯或硫羰基胺基磷酸酯)、硫羰基烷基-磷酸酯、硫羰基烷基磷酸三酯、N-嗎啉基鍵、具有正常3'-5'鍵之硼烷磷酸酯、硼烷磷酸酯之2'-5'連接之類似物或具有反向極性之硼烷磷酸酯，其中相鄰核苷單元對使3'-5'連接至5'-3'或使2'-5'連接至5'-2'。在一些實施例中，經修飾之核苷間鍵或主鏈不具有磷原子。不具有磷原子之經修飾之核苷間鍵包括(但不限於)短鏈烷基或環烷基糖間鍵、混合雜原子及烷基或環烷基糖間鍵，或一或多個短鏈雜原子或雜環糖間鍵。在一些實施例中，經修飾之核苷間主鏈包括(但不限於)矽氧烷主鏈、硫醚主鏈、亞砷主鏈、砷主鏈、甲醯基及硫甲醯基主鏈、亞甲基甲醯基及硫甲醯基主鏈、含有烯烴之主鏈、氨基磺酸酯主鏈、亞甲基亞胺基及亞甲基胍基主鏈、磺酸酯及磺醯胺主鏈、醯胺主鏈及其他具有混合N、O、S及CH₂組分之主鏈。

【0128】 在一些實施例中，HBV RNAi藥劑之有義股可含有1、2、3、4、5或6個硫代磷酸酯鍵，HBV RNAi藥劑之反義股可含有1、2、3、4、5或6個硫代磷酸酯鍵，或有義股及反義股皆可獨立地含有1、2、3、4、5或6個硫代磷酸酯鍵。在一些實施例中，HBV RNAi藥劑之有義股可含有1、2、

3或4個硫代磷酸酯鍵，HBV RNAi藥劑之反義股可含有1、2、3或4個硫代磷酸酯鍵，或有義股及反義股皆可獨立地含有1、2、3或4個硫代磷酸酯鍵。

【0129】 在一些實施例中，HBV RNAi藥劑有義股含有至少兩個硫代磷酸酯核苷間鍵。在一些實施例中，至少兩個硫代磷酸酯核苷間鍵位於自有義股之3'端之位置1-3處的核苷酸之間。在一些實施例中，至少兩個硫代磷酸酯核苷間鍵位於自有義股之5'端之位置1-3、2-4、3-5、4-6、4-5或6-8處的核苷酸之間。在一些實施例中，HBV RNAi藥劑反義股含有四個硫代磷酸酯核苷間鍵。在一些實施例中，四個硫代磷酸酯核苷間鍵位於自有義股之5'端之位置1-3處的核苷酸之間及自5'端之位置19-21、20-22、21-23、22-24、23-25或24-26處的核苷酸之間。在一些實施例中，HBV RNAi藥劑含有有義股中之至少兩個硫代磷酸酯核苷間鍵及反義股中之三個或四個硫代磷酸酯核苷酸間鍵。

【0130】 在一些實施例中，HBV RNAi藥劑含有一或多種經修飾之核苷酸及一或多種經修飾之核苷間鍵。在一些實施例中，2'-經修飾之核苷與經修飾之核苷間鍵組合。

【0131】 HBV RNAi藥劑

【0132】 在一些實施例中，本文中所揭示之HBV RNAi藥劑靶向以下表1中展示之HBV基因組之位置處或其附近的HBV基因。在一些實施例中，本文中所揭示之HBV RNAi藥劑之反義股包括核心延伸序列，其與表1中所揭示之目標HBV 19聚體序列完全、實質上或至少部分互補。

表1. 用於HBV RNAi藥劑之實例19聚體HBV cDNA目標序列(獲自B型肝炎病毒(亞型ADW2)，基因型A，完全基因組GenBank AM282986.1(SEQ ID NO:1))。

SEQ ID No.	HBV 19聚體目標序列 (5' → 3')	SEQ ID NO:1之 基因組位置	所靶向之 HBV基因之 區域
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

【0133】 在一些實施例中，HBV RNAi藥劑包括反義股，其中反義股(5'→3')之位置19能夠與表1中所揭示之19聚體目標序列之位置1形成鹼基對。在一些實施例中，HBV RNAi藥劑包括反義股，其中反義股(5'→3')之位置1能夠與表1中所揭示之19聚體目標序列之位置19形成鹼基對。

【0134】 在一些實施例中，HBV RNAi藥劑包括反義股，其中反義股(5'→3')之位置2能夠與表1中所揭示之19聚體目標序列之位置18形成鹼基對。在一些實施例中，HBV RNAi藥劑包括反義股，其中反義股(5'→3')之位置2至18能夠與位於表1中所揭示之19聚體目標序列之位置18至2處的各別互補鹼基中之每一者形成鹼基對。

【0135】 在一些實施例中，HBV RNAi藥劑包括以下表2中所展示之核心19聚體核苷酸序列。

表2. HBV RNAi藥劑反義股及有義股核心延伸序列(N=任何核苷酸)。

SEQ ID NO:	反義序列 (5' → 3') (19聚體)	SEQ ID NO:	有義序列 (5' → 3') (19聚體)	SEQ ID NO:1之基 因組位置
7	AUUGAGAGAAGUCCACCAC	34	GUGGUGGACUUCUCUCAAU	256-274
8	UUUGAGAGAAGUCCACCAC	35	GUGGUGGACUUCUCUCAAA	256-274

SEQ ID NO:	反義序列 (5' → 3') (19聚體)	SEQ ID NO:	有義序列 (5' → 3') (19聚體)	SEQ ID NO:1之基 因組位置
9	AUUGAGAGAAGUCCACCAN	36	NUGGUGGACUUCUCUCAAU	256-274
10	UUUGAGAGAAGUCCACCAN	37	NUGGUGGACUUCUCUCAA	256-274
11	NUUGAGAGAAGUCCACCAN	38	NUGGUGGACUUCUCUCAAN	256-274
12	AAUUGAGAGAAGUCCACCA	39	UGGUGGACUUCUCUCAAUU	257-275
13	UAUUGAGAGAAGUCCACCA	40	UGGUGGACUUCUCUCAUA	257-275
14	AAUUGAGAGAAGUCCACCN	41	NGGUGGACUUCUCUCAAUU	257-275
15	UAUUGAGAGAAGUCCACCN	42	NGGUGGACUUCUCUCAUA	257-275
16	NAUUGAGAGAAGUCCACCN	43	NGGUGGACUUCUCUCAUN	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	ACCAAUUUUAUGCCUACAGC	49	GCUGUAGGCAUAAAUUGGU	1780-1798
23	UCCAAUUUAUGCCUACAGC	50	GCUGUAGGCAUAAAUUGGA	1780-1798
24	ACCAAUUUUAUGCCUACAGN	51	NCUGUAGGCAUAAAUUGGU	1780-1798
25	UCCAAUUUAUGCCUACAGN	52	NCUGUAGGCAUAAAUUGGA	1780-1798
26	NCCAAUUUAUGCCUACAGN	53	NCUGUAGGCAUAAAUUGGN	1780-1798
27	GACCAAUUUUAUGCCUACAG	54	CUGUAGGCAUAAAUUGGUC	1781-1799
28	AACCAAUUUUAUGCCUACAG	55	CUGUAGGCAUAAAUUGGUU	1781-1799
29	UACCAAUUUUAUGCCUACAG	56	CUGUAGGCAUAAAUUGGUA	1781-1799
30	GACCAAUUUUAUGCCUACAN	57	NUGUAGGCAUAAAUUGGUC	1781-1799
31	AACCAAUUUUAUGCCUACAN	58	NUGUAGGCAUAAAUUGGUU	1781-1799
32	UACCAAUUUUAUGCCUACAN	59	NUGUAGGCAUAAAUUGGUA	1781-1799
33	NACCAAUUUUAUGCCUACAN	60	NUGUAGGCAUAAAUUGGUN	1781-1799

【0136】 包含表2中之核苷酸序列或由其組成之HBV RNAi藥劑有義股及反義股可為經修飾之核苷酸或未經修飾之核苷酸。在一些實施例中，具有包含表2中之核苷酸序列或由其組成之有義股及反義股序列之HBV RNAi藥劑為全部或實質上全部經修飾之核苷酸。

【0137】 在一些實施例中，本文中所揭示之HBV RNAi藥劑之反義股與表2中之反義股序列中之任一者相差0、1、2或3個核苷酸。在一些實施例中，本文中所揭示之HBV RNAi藥劑之有義股與表2中之有義股序列中之任一者相差0、1、2或3個核苷酸。

【0138】 經修飾之HBV RNAi藥劑反義股序列以及其潛在未經修飾之序列提供於表3中。經修飾之HBV RNAi藥劑有義股以及其潛在未經修飾之序列提供於表4中。在形成HBV RNAi藥劑時，表3及4中所列舉之未經修飾之序列中之每一者中的各核苷酸可為經修飾之核苷酸。

【0139】 如本文(包括表3及4中)所使用，使用以下標記指示經修飾之核苷酸、靶向基團及連接基團。如一般熟習此項技術者將容易地理解，除非序列另有指示，否則當存在於寡核苷酸中時，單體藉由5'-3'磷酸二酯鍵彼此連接。

A = 腺苷-3'-磷酸酯；

C = 胞嘧啶核苷-3'-磷酸酯；

G = 鳥苷-3'-磷酸酯；

U = 尿苷-3'-磷酸酯

n = 任何經修飾2'-OMe之核苷酸

a = 2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸酯

as = 2'-O-甲基腺苷-3'-硫代磷酸酯

c = 2'-O-甲基胞嘧啶-3'-磷酸酯

cs = 2'-O-甲基胞嘧啶-3'-硫代磷酸酯

g = 2'-O-甲基鳥苷-3'-磷酸酯

gs = 2'-O-甲基鳥苷-3'-硫代磷酸酯

t = 2'-O-甲基-5-甲基尿苷-3'-磷酸酯

ts = 2'-O-甲基-5-甲基尿苷-3'-硫代磷酸酯

u = 2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸酯

us = 2'-O-甲基尿苷-3'-硫代磷酸酯

Nf = 任何經2'-氟修飾之核苷酸

Af = 2'-氟腺苷-3'-磷酸酯

Afs = 2'-氟腺苷-3'-硫代磷酸酯

Cf = 2'-氟胞嘧啶核苷-3'-磷酸酯

Cfs = 2'-氟胞嘧啶核苷-3'-硫代磷酸酯

Gf = 2'-氟鳥苷-3'-磷酸酯

Gfs = 2'-氟鳥苷-3'-硫代磷酸酯

Tf = 2'-氟-5'-甲基尿苷-3'-磷酸酯

Tfs = 2'-氟-5'-甲基尿苷-3'-硫代磷酸酯

Uf = 2'-氟尿苷-3'-磷酸酯

Ufs = 2'-氟尿苷-3'-硫代磷酸酯

dN = 任何2'-去氧核糖核苷酸

dT = 2'-脫氧胸苷-3'-磷酸酯

N_{UNA} = 2',3'-斷核苷酸模擬物(未鎖定核鹼基類似物)

N_{LNA} = 鎖定核苷酸

Nf_{ANA} = 2'-F-阿糖核苷酸

NM = 2'-甲氧基乙基核苷酸

AM = 2'-甲氧基乙基腺苷-3'-磷酸酯

AMs = 2'-甲氧基乙基腺苷-3'-硫代磷酸酯

TM = 2'-甲氧基乙基胸苷-3'-磷酸酯

TMs = 2'-甲氧基乙基胸苷-3'-硫代磷酸酯

R = 核糖醇

(invdN) = 任何反向去氧核糖核苷酸(3'-3'連接之核苷酸)

(invAb) = 反向(3'-3'連接之)無鹼基去氧核糖核苷酸，參見表6

(invAb)s = 反向(3'-3'連接之)無鹼基去氧核糖核苷酸-5'-硫代磷酸酯，

參見表6

(invn) = 任何反向2'-OMe核苷酸(3'-3'連接之核苷酸)

s = 硫代磷酸酯鍵

vpdN = 膦酸乙烯酯去氧核糖核苷酸

(5Me-Nf) = 5'-Me, 2'-氟核苷酸

cPrp = 膦酸環丙酯, 參見表6

epTcPr = 參見表6

epTM = 參見表6

【0140】 個人或一般熟習此項技術者將容易地理解, 既定寡核苷酸序列之3'端處的末端核苷酸將通常具有既定單體之各別3'位置處的羥基(-OH)而非離體磷酸酯部分。因此, 舉例而言, 如上文在以上AD05070之結構表示中所示, AM06606-AS之反義股之末端3'端上的經「g」修飾之核苷酸具有位於其3'位置處之羥基。本文中除非另外明確指示, 否則在描述本文中所揭示之HBV RNAi藥劑及HBV RNAi藥劑之組合物時使用一般熟習此項技術者之此類理解。

【0141】 靶向基團及連接基團包括以下, 其化學結構提供於以下表6中:

(PAZ)、(NAG13)、(NAG13)s、(NAG18)、(NAG18)s、(NAG24)、(NAG24)s、(NAG25)、(NAG25)s、(NAG26)、(NAG26)s、(NAG27)、(NAG27)s、(NAG28)、(NAG28)s、(NAG29)、(NAG29)s、(NAG30)、(NAG30)s、(NAG31)、(NAG31)s、(NAG32)、(NAG32)s、(NAG33)、(NAG33)s、(NAG34)、(NAG34)s、(NAG35)、(NAG35)s、(NAG36)、(NAG36)s、(NAG37)、(NAG37)s、(NAG38)、(NAG38)s、

(NAG39)、(NAG39)s。各有義股及/或反義股可具有上文所列舉之任何靶向基團或連接基團，以及其他目標或連接基團，其結合於序列之5'及/或3'端。

表3. HBV RNAi藥劑反義股序列。

AS股ID	經修飾之序列(5' → 3')	SEQ ID NO.	未經修飾之序列(5' → 3')	SEQ ID NO.
AM03508-AS	usAfscCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfcsusuAu	61	UACCAAUUUAUGCCUACAGGCCUUAU	149
AM04441-AS	usAfscCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfcsusu	62	UACCAAUUUAUGCCUACAGGCCU	150
AM04442-AS	usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfcsusu	63	UACCAAUUUAUGCCUACAGGCCU	150
AM04443-AS	usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfsc	64	UACCAAUUUAUGCCUACAGGC	151
AM04661-AS	usGfsugaAfgCfGfaaguGfcAfcacsusu	65	UGUGAAGCGAAGUGCACACUU	152
AM04768-AS	usAfscCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgCfcsuscegc	66	UACCAAUUUAUGCCUACAGCCUCCGC	153
AM04769-AS	vpusAfscCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgCfcsuscegc	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
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	AGAAAUAUUGAGAGAAGUCCAC	171
AM05849-AS	usAfsusCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgusu	101	UACCAAUUUAUGCCUACAGUU	154
AM05850-AS	usAfsusCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgcsc	102	UACCAAUUUAUGCCUACAGCC	162
AM05851-AS	usAfsusCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgcusu	103	UACCAAUUUAUGCCUACAGCUU	172
AM05852-AS	usAfsusCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgccsu	104	UACCAAUUUAUGCCUACAGCCU	173
AM05853-AS	usAfsusCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgccusu	105	UACCAAUUUAUGCCUACAGCCUU	163
AM05854-AS	usAfsusCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgccusc	106	UACCAAUUUAUGCCUACAGCCUC	164
AM05855-AS	cPrpusAfsusCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgusu	107	UACCAAUUUAUGCCUACAGUU	154
AM05860-AS	cPrpusAfsusUfgAfgAfgAfaGfuCfcAfcCfaCfsg	108	UAUUGAGAGAAGUCCACCACG	160
AM05862-AS	usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfausu	109	UAUUGAGAGAAGUCCACCAUU	174
AM05863-AS	usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacsg	110	UAUUGAGAGAAGUCCACCACG	160
AM05864-AS	usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacusu	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	cPrpusAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacusu	119	UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU	175
AM06142-AS	usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacusu	120	UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU	175
AM06143-AS	usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacgusu	121	UAUUGAGAGAAGUCCACCACGUU	168
AM06144-AS	usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacuus(invAb)	122	UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU	175

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	cPrpusAfsCsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgscsc	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	asAfsCsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgscsc	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

表4. HBV RNAi藥劑有義股序列。

股ID	經修飾之序列(5' → 3')	SEQ ID NO.	未經修飾之序列(5' → 3')	SEQ ID NO.
AM04444-SS	(NAG25)uusgscuguagGfCfAfuaaaauugguaus(invdT)	195	UUGCCUGUAGGCAUAAAUUGGUAUT	275
AM04445-SS	(NAG25)uauausgscuguagGfCfAfuaaaauuggu(inv dA)	196	UAUAUGCCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	276
AM04767-SS	(NAG25)gcfgagsgcuguagGfCfAfuaaaauuggTM(inv dA)	197	GCGGAGGCUGUAGGCAUAAAUUGGTA	277
AM05010-SS	(NAG25)scsuguagGfCfAfuaaaauugguauus(invAb)	198	CUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU	278
AM05015-SS	(NAG25)sgscuguagGfCfAfuaaaauugguas(invAb)	199	GCCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	279
AM05016-SS	(NAG25)sgscuguagGfCfAfuaaaauuggus(inv dA)	200	GCCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	279
AM05017-SS	(NAG25)sgscuguagGfCfAfuaaaauugguAMs(invAb)	201	GCCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	279
AM05018-SS	(NAG25)sgscuguagGfCfAfuaaaauuggTMAMs(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)scsguggugGfCfUfucucucaaus(invAb)	207	CGUGGUGGACUUCUCUCAAUU	285
AM05049-SS	(NAG25)sasaguggugGfCfUfucucucaaus(invAb)	208	AAUGGUGGACUUCUCUCAAUU	286
AM05050-SS	(NAG25)scsguggugGfCfUfucucucaaTMTMs(invAb)	209	CGUGGUGGACUUCUCUCAATT	287
AM05051-SS	(NAG25)sgsgacuucuCfUfCfaauuuucuaas(invAb)	210	GGACUUCUCUCAAUUUUCUAA	288
AM05063-SS	(NAG25)scsguggugGfCfUfucucucaaus(invAb)	211	CGUGGUGGACUUCUCUCAUA	289
AM05064-SS	(NAG25)suscguggugGfAfCfuucucucaaas(invAb)	212	UCGUGGUGGACUUCUCUCAAA	290
AM05346-SS	(NAG31)sascuguagGfCfAfuaaaauugguas(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

股ID	經修飾之序列(5' → 3')	SEQ ID NO.	未經修飾之序列(5' → 3')	SEQ ID NO.
AM05624-SS	(NAG25)s(invAb)sccguggugGfAfCfuucucucaaus(invAb)	222	CCGUGGUGGACUUCUCUCAAU	296
AM05627-SS	(NAG25)scsucguggugGfAfCfuucucucaaus(invAb)	223	CUCGUGGUGGACUUCUCUCAAU	297
AM05629-SS	(NAG25)s(invAb)sguggugGfAfCfuucucucaaus(invAb)	224	GUGGUGGACUUCUCUCAAU	298
AM05630-SS	(NAG25)s(invAb)sguggugGfAfCfuucucucaausu(invAb)	225	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	299
AM05636-SS	(NAG25)suscgugguggAfCfUfucucucaaus(invAb)	226	UCGUGGUGGACUUCUCUCAAUU	300
AM05639-SS	(NAG25)s(invAb)sugguggAfCfUfucucucaaus(invAb)	227	UGGUGGACUUCUCUCAAUU	301
AM05640-SS	(NAG37)s(invAb)sugguggAfCfUfucucucaaus(invAb)	228	UGGUGGACUUCUCUCAAUU	301
AM05746-SS	(NAG25)sgsuggacuuCfUfCfucauuuuucus(invAb)	229	GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU	302
AM05856-SS	(NAG25)s(invAb)scuguagGfCfAfuaaaauugguausu(invAb)	230	CUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU	278
AM05857-SS	(NAG25)s(invAb)sgcuguagGfCfAfuaaaauugguausu(invAb)	231	GCUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU	303
AM05858-SS	(NAG25)s(invAb)sggcuguagGfCfAfuaaaauugguausu(invAb)	232	GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU	304
AM05859-SS	(NAG25)s(invAb)saacuguagGfCfAfuaaaauugguausu(invAb)	233	AACUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU	305
AM05868-SS	(NAG25)s(invAb)ugguggAfCfUfucucucaaauusu(invAb)	234	UGGUGGACUUCUCUCAUAUU	306
AM05869-SS	(NAG25)s(invAb)sgugguggAfCfUfucucucaaauusu(invAb)	235	GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU	307
AM05870-SS	(NAG25)sasaugguggAfCfUfucucucaaauusu(invAb)	236	AAUGGUGGACUUCUCUCAUAUU	308
AM05871-SS	(NAG25)scsgugguggAfCfUfucucucaaauusu(invAb)	237	CGUGGUGGACUUCUCUCAUAUU	309
AM05872-SS	(NAG31)scsgugguggAfCfUfucucucaauas(invAb)	238	CGUGGUGGACUUCUCUCAUA	289
AM05879-SS	(NAG25)s(invAb)saaguggugGfAfCfuucucucaaus(invAb)	239	AAGUGGUGGACUUCUCUCAAU	283
AM05880-SS	(NAG25)s(invAb)sguggugGfAfCfuucucucaausu(invAb)	240	GUGGUGGACUUCUCUCAAAUU	310
AM05881-SS	(NAG25)s(invAb)scguggugGfAfCfuucucucaausu(invAb)	241	CGUGGUGGACUUCUCUCAAAUU	311
AM05882-SS	(NAG25)sasaguggugGfAfCfuucucucaausu(invAb)	242	AAGUGGUGGACUUCUCUCAAAUU	312
AM05883-SS	(NAG25)suscguggugGfAfCfuucucucaausu(invAb)	243	UCGUGGUGGACUUCUCUCAAAUU	313
AM06146-SS	(NAG37)s(invAb)sgugguggAfCfUfucucucaaauusu(invAb)	244	GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU	307
AM06147-SS	(NAG37)s(invAb)scgugguggAfCfUfucucucaaauusu(invAb)	245	CGUGGUGGACUUCUCUCAUAUU	309
AM06148-SS	(NAG37)s(invAb)scucgugguggAfCfUfucucucaauas(invAb)	246	CUCGUGGUGGACUUCUCUCAUA	314
AM06149-SS	(NAG37)s(invAb)scucgugguggAfCfUfucucucaaauusu(invAb)	247	CUCGUGGUGGACUUCUCUCAUAUU	315
AM06150-SS	(NAG37)s(invAb)sggcuguagGfCfAfuaaaauugguas(invAb)	248	GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	294
AM06151-SS	(NAG37)s(invAb)sgaggcuguagGfCfAfuaaaauugguas(invAb)	249	GAGGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	316
AM06152-SS	(NAG37)s(invAb)sgaggcuguagGfCfAfuaaaauugguausu(invAb)	250	GAGGCUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU	317

股ID	經修飾之序列(5' → 3')	SEQ ID NO.	未經修飾之序列(5' → 3')	SEQ ID NO.
AM06287-SS	(NAG37)s(invAb)sggacuuCfUfCfucaauuuucus(invAb)	251	GGACUUCUCUCAAUUUUCU	318
AM06288-SS	(NAG37)s(invAb)sguggacuuCfUfCfucaauuuucus(invAb)	252	GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU	302
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)sgcuguaGfGfCfauaaauggus(invAb)	256	GCUGUAGGCAUAAAUUGGU	322
AM06305-SS	(NAG37)s(invAb)sggcuguaGfGfCfauaaauggus(invAb)	257	GGCUGUAGGCAUAAAUUGGU	323
AM06306-SS	(NAG37)s(invAb)sgaggcuguaGfGfCfauaaauggus(invAb)	258	GAGGCUGUAGGCAUAAAUUGGU	324
AM06307-SS	(NAG37)s(invAb)sgcuguaGfGfCfauaaauggas(invAb)	259	GCUGUAGGCAUAAAUUGGA	325
AM06308-SS	(NAG37)s(invAb)sggcuguaGfGfCfauaaauggas(invAb)	260	GGCUGUAGGCAUAAAUUGGA	326
AM06603-SS	(NAG37)s(invAb)sagcuguagGfCfAfuaaaugguas(invAb)	261	AGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	327
AM06605-SS	(NAG37)s(invAb)scgcuguagGfCfAfuaaaugguas(invAb)	262	CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	328
AM06607-SS	(NAG37)s(invAb)sggcuguagGfCfAfuaaaugguus(invAb)	263	GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUU	329
AM06609-SS	(NAG37)s(invAb)scuguagGfCfAfuaaaugguasus(invAb)	264	CUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU	278
AM06610-SS	(NAG37)s(invAb)scuGfuAfgGfCfAfuaAfaAfUfgGfuasuus(invAb)	265	CUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU	278
AM06613-SS	(NAG37)s(invAb)saggcuguaGfGfCfauaaauggus(invAb)	266	AGGCUGUAGGCAUAAAUUGGU	330
AM06615-SS	(NAG37)s(invAb)saggcuguaGfGfCfauaaauggas(invAb)	267	AGGCUGUAGGCAUAAAUUGGA	331
AM06617-SS	(NAG37)s(invAb)scggcuguaGfGfCfauaaauggus(invAb)	268	CGGCUGUAGGCAUAAAUUGGU	332
AM06619-SS	(NAG37)s(invAb)scggcuguaGfGfCfauaaauggas(invAb)	269	CGGCUGUAGGCAUAAAUUGGA	333
AM06750-SS	(NAG37)s(invAb)scgcuguagGfCfAfuaaaugguas(invAb)	270	CCCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	334
AM06752-SS	(NAG37)csgcuguagGfCfAfuaaaugguas(invAb)	271	CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	328
AM06753-SS	(NAG37)cscgcuguagGfCfAfuaaaugguas(invAb)	272	CCCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	334
AM06776-SS	(NAG25)s(invAb)sguggacuuCfUfCfucaauuuucus(invAb)	273	GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU	302
AM06777-SS	(NAG25)s(invAb)scgcuguagGfCfAfuaaaugguas(invAb)	274	CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	328

【0142】 本文中所描述之HBV RNAi藥劑藉由反義股與有義股黏接而形成。含有表表4中所列舉之序列的有義股可與含有表3中所列舉之序列的任何反義股雜交，限制條件為兩個序列在相鄰的16、17、18、19、20或21個核苷酸序列內具有至少85%互補之區域。

【0143】 在一些實施例中，本文中所揭示之HBV RNAi藥劑之反義股與表3中之反義股序列中之任一者相差0、1、2或3個核苷酸。在一些實施例中，本文中所揭示之HBV RNAi藥劑之有義股與表4中之有義股序列中之任一者相差0、1、2或3個核苷酸。

【0144】 在一些實施例中，HBV RNAi藥劑反義股包含表3中之序列中之任一者之核苷酸序列。在一些實施例中，HBV RNAi藥劑反義股包含表3中之序列中之任一者之核苷酸(5'端→3'端)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或2-26之序列。

【0145】 在一些實施例中，HBV RNAi藥劑有義股包含表4中之序列中之任一者之核苷酸序列。在一些實施例中，HBV RNAi藥劑有義股包含表4中之序列中之任一者之核苷酸(5'端→3'端)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或4-26之序列。

【0146】 對於本文中所揭示之HBV RNAi藥劑，反義股(5'端→3'端)之位置1處的核苷酸可與HBV基因完美互補，或可不與HBV基因互補。在一些實施例中，反義股(5'端→3'端)之位置1處的核苷酸為U、A或dT。在一些實施例中，反義股(5'端→3'端)之位置1處的核苷酸與有義股形成A:U或U:A鹼基對。

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

【0148】 在一些實施例中，HBV RNAi藥劑包括(i)反義股，其包含表3中之反義股序列中之任一者之核苷酸(5'端→3'端)2-18或2-19之序列，及(ii)有義股，其包含表4中之有義股序列中之任一者之核苷酸(5'端→3'端)1-17或1-18之序列。

【0149】 含有表4中所列舉之序列的有義股可與含有表3中所列舉之序列的任何反義股雜交，限制條件為兩個序列在相鄰的16、17、18、19、20或21個核苷酸序列內具有至少85%互補之區域。代表性序列對由表5中展示之雙螺旋ID編號例示。

【0150】 在一些實施例中，HBV RNAi藥劑包含本文中呈現之雙螺旋ID編號中之任一者。在一些實施例中，HBV RNAi藥劑由本文中呈現之雙螺旋ID編號中之任一者組成。在一些實施例中，HBV RNAi藥劑包含本文中呈現之雙螺旋ID編號中之任一者的有義股及/或反義股核苷酸序列。在一些實施例中，HBV RNAi藥劑包含本文中呈現之雙螺旋體ID編號中之任一

者的有義股及反義股核苷酸序列及靶向基團及/或連接基團，其中靶向基團及/或連接基團共價連接(亦即結合)至有義股或反義股。在一些實施例中，HBV RNAi藥劑包含本文中呈現之雙螺旋ID編號中之任一者的有義股及反義股經修飾之核苷酸序列。在一些實施例中，HBV RNAi藥劑包含本文中呈現之雙螺旋體ID編號中之任一者之有義股及反義股經修飾之核苷酸序列及靶向基團及/或連接基團，其中靶向基團及/或連接基團共價連接至有義股或反義股。

【0151】 在一些實施例中，HBV RNAi藥劑包含具有表5之反義股/有義股雙螺旋中之任一者之核苷酸序列之反義股及有義股，且進一步包含去唾液酸醣蛋白受體配位體靶向基團。

【0152】 在一些實施例中，HBV RNAi藥劑包含反義股及有義股，其具有表5之雙螺旋中之任一者之反義股及/或有義股核苷酸序列中之任一者的核苷酸序列，且進一步包含選自由以下組成之群的靶向基團：(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。

【0153】 在一些實施例中，HBV RNAi藥劑包含反義股及有義股，其具有表5之雙螺旋中之任一者之反義股及/或有義股核苷酸序列中之任一者的經修飾之核苷酸序列。

【0154】 在一些實施例中，HBV RNAi藥劑包含反義股及有義股，其具有表5之雙螺旋中之任一者之反義股及/或有義股核苷酸序列中之任一者的經修飾之核苷酸序列，且進一步包含去唾液酸醣蛋白受體配位體靶向基團。

【0155】 在一些實施例中，HBV RNAi藥劑包含表5之雙螺旋中之任一者。

【0156】 在一些實施例中，HBV RNAi藥劑由表5之雙螺旋中之任一者組成。

表5. HBV RNAi藥劑雙螺旋之實例。

雙螺旋ID	反義股ID	有義股ID	雙螺旋ID	反義股ID	有義股ID
AD03498	AM03508-AS	AM04445-SS	AD04428	AM05626-AS	AM05622-SS
AD03499	AM04441-AS	AM04444-SS	AD04429	AM05626-AS	AM05624-SS
AD03500	AM04442-AS	AM04444-SS	AD04430	AM05628-AS	AM05627-SS
AD03501	AM04443-AS	AM04444-SS	AD04431	AM05054-AS	AM05629-SS
AD03738	AM04768-AS	AM04767-SS	AD04432	AM05054-AS	AM05630-SS
AD03739	AM04769-AS	AM04767-SS	AD04433	AM05631-AS	AM05048-SS
AD03967	AM04443-AS	AM05010-SS	AD04434	AM05632-AS	AM05048-SS
AD03968	AM05011-AS	AM05010-SS	AD04435	AM05633-AS	AM05048-SS
AD03969	AM04443-AS	AM05015-SS	AD04436	AM05635-AS	AM05048-SS
AD03970	AM05011-AS	AM05019-SS	AD04437	AM05634-AS	AM05048-SS
AD03971	AM05012-AS	AM05015-SS	AD04438	AM05637-AS	AM05636-SS
AD03972	AM04443-AS	AM05016-SS	AD04439	AM05638-AS	AM05636-SS
AD03973	AM04443-AS	AM05017-SS	AD04440	AM05058-AS	AM05639-SS
AD03974	AM04443-AS	AM05018-SS	AD04441	AM05057-AS	AM05639-SS
AD03975	AM05013-AS	AM05015-SS	AD04442	AM05057-AS	AM05640-SS
AD03976	AM05014-AS	AM05019-SS	AD04511	AM05747-AS	AM05746-SS
AD03977	AM05013-AS	AM05017-SS	AD04570	AM05011-AS	AM05856-SS
AD03978	AM05013-AS	AM04444-SS	AD04571	AM05849-AS	AM05856-SS
AD04001	AM05052-AS	AM05034-SS	AD04572	AM05850-AS	AM05856-SS
AD04002	AM05053-AS	AM05034-SS	AD04573	AM05851-AS	AM05857-SS
AD04003	AM05054-AS	AM05046-SS	AD04574	AM05852-AS	AM05857-SS
AD04004	AM05052-AS	AM05047-SS	AD04575	AM05853-AS	AM05858-SS
AD04005	AM05055-AS	AM05064-SS	AD04576	AM05854-AS	AM05858-SS
AD04006	AM05056-AS	AM05048-SS	AD04577	AM05011-AS	AM05859-SS
AD04007	AM05057-AS	AM05048-SS	AD04578	AM05850-AS	AM05858-SS
AD04008	AM05058-AS	AM05049-SS	AD04579	AM05014-AS	AM05347-SS
AD04009	AM05056-AS	AM05050-SS	AD04580	AM05855-AS	AM05347-SS
AD04010	AM05060-AS	AM05063-SS	AD04581	AM05860-AS	AM05063-SS

雙螺旋ID	反義股ID	有義股ID
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
AD04426	AM05623-AS	AM05622-SS
AD04427	AM05623-AS	AM05624-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

雙螺旋ID	反義股ID	有義股ID
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
AD04598	AM05874-AS	AM05883-SS
AD04599	AM05877-AS	AM05620-SS
AD04734	AM06074-AS	AM05869-SS
AD04771	AM06142-AS	AM06146-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

【0157】 在一些實施例中，HBV RNAi藥劑以鹽、混合鹽或游離酸形式製備或提供。本文中所描述之RNAi藥劑當遞送至表現HBV基因之細胞時，係在活體內抑制或阻斷一或多種HBV基因之表現。

【0158】 靶向基團、連接基團及遞送媒劑

【0159】 在一些實施例中，HBV RNAi藥劑結合於一或多個非核苷酸基團，包括(但不限於)靶向基團、連接基團、遞送聚合物或遞送媒劑。非核苷酸基團可增強RNAi藥劑之靶向、遞送或連接。靶向基團及連接基團之實例提供於表6中。非核苷酸基團可共價連接至有義股及/或反義股之3'及/或5'端。在一些實施例中，HBV RNAi藥劑含有連接至有義股之3'及/或5'端的非核苷酸基團。在一些實施例中，非核苷酸基團連接至HBV RNAi藥劑有義股之5'端。非核苷酸基團可直接連接或經由鍵聯劑連接子/連接基團間接連接至RNAi藥劑。在一些實施例中，非核苷酸基團經由不穩定、可裂解或可逆鍵或連接子連接至RNAi藥劑。

【0160】 在一些實施例中，非核苷酸基團增強RNAi藥劑或其所連接之結合物之藥物動力學或生物分佈特性，以改良細胞特異性或組織特異性分佈及結合物之細胞特異性吸收。在一些實施例中，非核苷酸基團增強RNAi藥劑之內飲作用。

【0161】 靶向基團或靶向部分可增強其所連接之結合物的藥物動力學或生物分佈特性以改良結合物之細胞特異性分佈及細胞特異性吸收。靶向基團可為單價、二價、三價、四價或具有更高價數。代表性靶向基團包括(但不限於)對細胞表面分子具有親和力之化合物、對細胞表面分子具有親和力之細胞受體配位體、半抗原、抗體、單株抗體、抗體片段及抗體模擬物。在一些實施例中，使用連接子(諸如PEG連接子或一個、兩個或三個無鹼基及/或核糖醇(無鹼基核糖)基團)，使靶向基團連接至RNAi藥劑。在一些實施例中，靶向基團包含半乳糖衍生物叢集。

【0162】 可合成在5'端具有諸如胺基之反應性基團之本文中所描述之HBV RNAi藥劑。反應性基團可用於隨後使用此項技術中典型之方法連接靶向部分。

【0163】 在一些實施例中，靶向基團包含去唾液酸醣蛋白受體配位體。在一些實施例中，去唾液酸醣蛋白受體配位體包括一或多種半乳糖衍生物或由其組成。如本文中所使用，術語半乳糖衍生物包括半乳糖及對去唾液酸醣蛋白受體之親和力等於或大於半乳糖的半乳糖衍生物。半乳糖衍生物包括(但不限於)：半乳糖、半乳糖胺、N-甲醯基半乳糖胺、N-乙醯基-半乳糖胺、N-丙醯基-半乳糖胺、N-正丁醯基-半乳糖胺及N-異丁醯基半乳糖胺(參見例如：Iobst, S. T.及Drickamer, K. *J.B.C.* 1996, 271, 6686)。適用於將寡核苷酸及其他分子活體內靶向肝之半乳糖衍生物及半乳糖衍生物之叢集為此項技術中已知的(參見例如Baenziger及Fiete, 1980, *Cell*, 22, 611-620; Connolly等人, 1982, *J. Biol. Chem.*, 257, 939-945)。半乳糖衍生物已用於經由其結合於表現於肝細胞表面上之去唾液酸醣蛋白受體(ASGPr)而使分子活體內靶向肝細胞。ASGPr配位體與ASGPr之結合可有助於細胞特異性靶向肝細胞及肝細胞中分子之內飲作用。ASGPr配位體可為單體(例如具有單一半乳糖衍生物)或多聚體(例如具有多個半乳糖衍生物)。可使用此項技術中已知之方法使半乳糖衍生物或半乳糖衍生物叢集連接至RNAi聚核苷酸之3'或5'端。靶向基團(諸如半乳糖衍生物叢集)之製備描述於例如美國專利申請案第15/452,324號及第15/452,423號中，其內容皆以全文引用之形式併入本文中。

【0164】如本文中所使用，半乳糖衍生物叢集包含具有兩個至四個末端半乳糖衍生物的分子。末端半乳糖衍生物經由其C-1碳連接至分子。在一些實施例中，半乳糖衍生物叢集為半乳糖衍生物三聚體(亦稱為三觸角型半乳糖衍生物或三價半乳糖衍生物)。在一些實施例中，半乳糖衍生物叢集包含N-乙醯基-半乳糖胺。在一些實施例中，半乳糖衍生物叢集包含三個N-乙醯基-半乳糖胺。在一些實施例中，半乳糖衍生物叢集為半乳糖衍生物四聚體(亦稱為四觸角型半乳糖衍生物或四價半乳糖衍生物)。在一些實施例中，半乳糖衍生物叢集包含四個N-乙醯基-半乳糖胺。

【0165】如本文中所使用，半乳糖衍生物三聚體含有各自連接至中央分支點的三種半乳糖衍生物。如本文所使用，半乳糖衍生物四聚體含有四種半乳糖衍生物，各自連接至中央分支點。半乳糖衍生物可經由醣中之C-1碳連接至中央分支點。在一些實施例中，半乳糖衍生物經由連接子或間隔物連接至分支點。在一些實施例中，連接子或間隔物為可撓性親水性間隔物，諸如PEG基團(參見例如美國專利案第5,885,968號；Biessen等人，J. Med. Chem. 1995,第39卷,第1538-1546頁)。在一些實施例中，PEG間隔物為PEG₃間隔物。分支點可為允許三種半乳糖衍生物連接且進一步允許分支點連接至RNAi藥劑的任何小分子。分支點基團之實例為二-離胺酸或二-麩胺酸。分支點連接至RNAi藥劑可經由連接子或間隔物發生。在一些實施例中，連接子或間隔物包含可撓性親水性間隔物，諸如(但不限於)PEG間隔物。在一些實施例中，連接子包含剛性連接子，諸如環狀基團。在一些實施例中，半乳糖衍生物包含N-乙醯基-半乳糖胺或由其組成。在一些實施例

中，半乳糖衍生物叢集包含半乳糖衍生物四聚體，其可為例如N-乙醯基-半乳糖胺四聚體。

【0166】 在一些實施例中，描述用於將HBV RNAi藥劑活體內遞送至肝細胞之醫藥組合物。此類醫藥組合物可包括例如結合於半乳糖衍生物叢集之HBV RNAi藥劑。在一些實施例中，半乳糖衍生物叢集包含半乳糖衍生物三聚體，其可為例如N-乙醯基-半乳糖胺三聚體，或半乳糖衍生物四聚體，其可為例如N-乙醯基-半乳糖胺四聚體。

【0167】 靶向基團包括(但不限於)(PAZ)、(NAG13)、(NAG13)s、(NAG18)、(NAG18)s、(NAG24)、(NAG24)s、(NAG25)、(NAG25)s、(NAG26)、(NAG26)s、(NAG27)、(NAG27)s、(NAG28)、(NAG28)s、(NAG29)、(NAG29)s、(NAG30)、(NAG30)s、(NAG31)、(NAG31)s、(NAG32)、(NAG32)s、(NAG33)、(NAG33)s、(NAG34)、(NAG34)s、(NAG35)、(NAG35)s、(NAG36)、(NAG36)s、(NAG37)、(NAG37)s、(NAG38)、(NAG38)s、(NAG39)及(NAG39)s。其他靶向基團(包括半乳糖叢集靶向配位體)為此項技術中已知的。

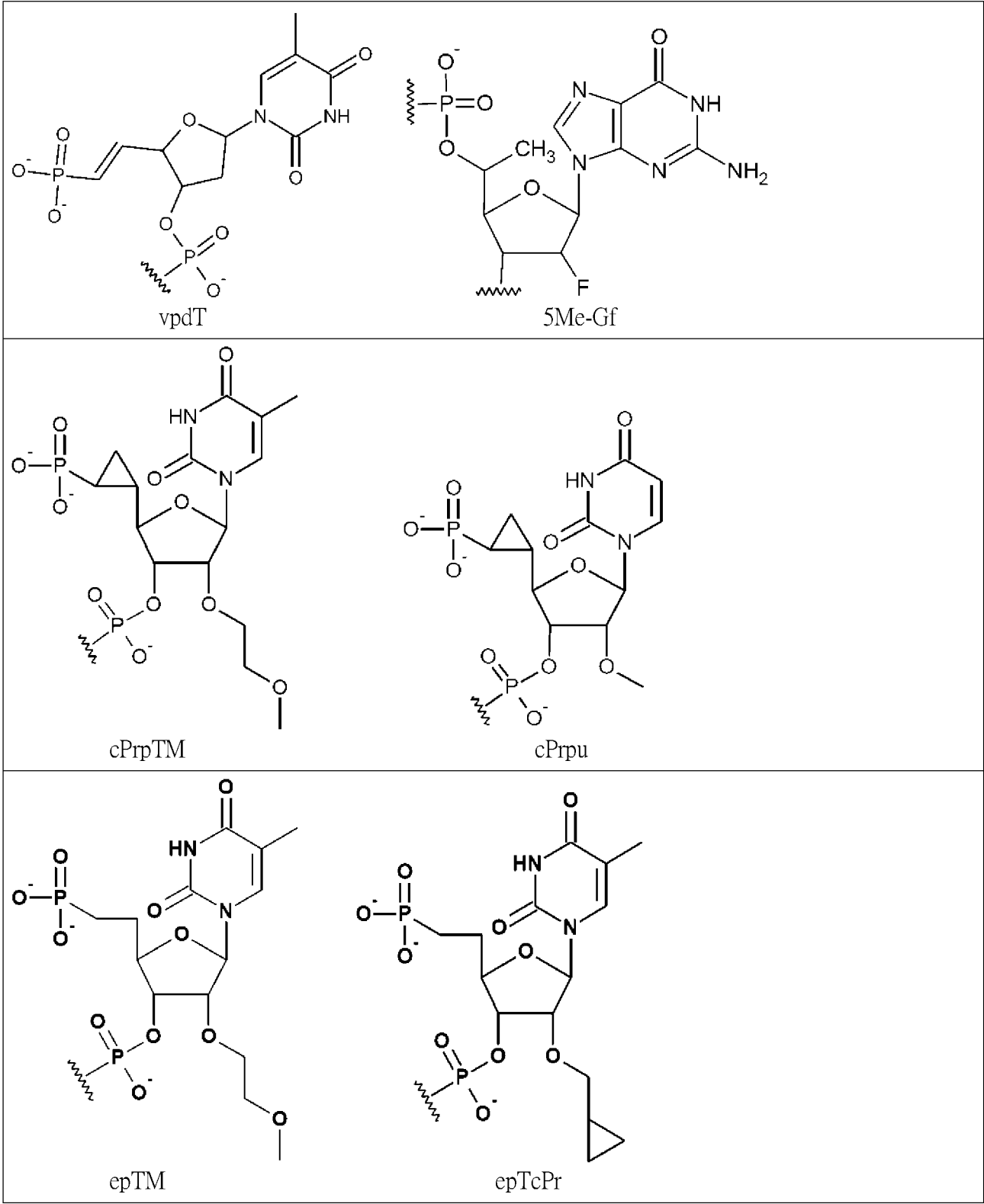
【0168】 在一些實施例中，連接基團結合於RNAi藥劑。連接基團有助於藥劑共價連接至靶向基團或遞送聚合物或遞送媒劑。連接基團可連接至RNAi藥劑有義股或反義股之3'或5'端。在一些實施例中，連接基團連接至RNAi藥劑有義股。在一些實施例中，連接基團結合於RNAi藥劑有義股之5'或3'端。在一些實施例中，連接基團與RNAi藥劑有義股之5'端結合。連接基團之實例包括(但不限於)反應性基團，諸如一級胺及炔烴、烷基、無鹼基核苷、核糖醇(無鹼基核糖)及/或PEG基團。

【0169】 連接子或連接基團為兩個原子之間的連接，其使一個相關化學基團(諸如RNAi藥劑)或區段經由一或多個共價鍵連接至另一個相關化學基團(諸如靶向基團或遞送聚合物)或區段。不穩定鍵聯含有不穩定鍵。鍵聯可視情況包括間隔物，其可增加兩個接合之原子之間的距離。間隔物可進一步增加鍵聯之可撓性及/或長度。間隔物可包括(但不限於)烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳烯基及芳炔基；其中每一者可含有一或多個雜原子、雜環、胺基酸、核苷酸及醣。間隔基團為此項技術中所熟知的且前述清單不意欲限制本發明之範疇。

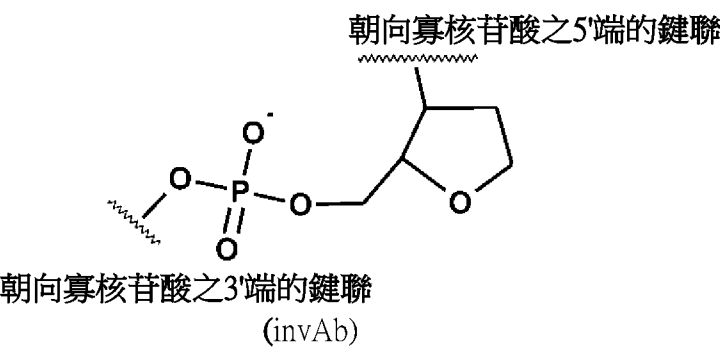
【0170】 表3及4中列舉之HBV RNAi藥劑核苷酸序列中之任一者(無論經修飾或未經修飾)可含有3'或5'靶向基團及/或連接基團。表3及4中列舉之HBV RNAi藥劑序列中之任一者(其含有3'或5'靶向基團及/或連接基團)可替代地不含3'或5'靶向基團及/或連接基團，或可含有不同的3'或5'靶向基團及/或連接基團，包括(但不限於)表3中描繪之基團。表5中列舉之HBV RNAi藥劑雙螺旋中之任一者(無論經修飾或未經修飾)可進一步包含靶向基團及/或連接基團，包括(但不限於)表3中描繪之基團，且靶向基團或連接基團可連接至HBV RNAi藥劑雙螺旋之有義股抑或反義股之3'或5'端。

【0171】 靶向基團及連接基團之實例提供於表6中。表4提供具有連接至5'或3'端之靶向基團或連接基團的HBV RNAi藥劑有義股之若干實施例。

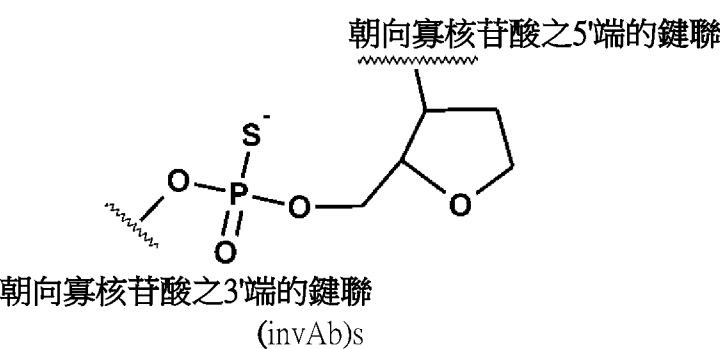
表6. 表示各種經修飾之核苷酸、靶向基團及連接基團之結構。



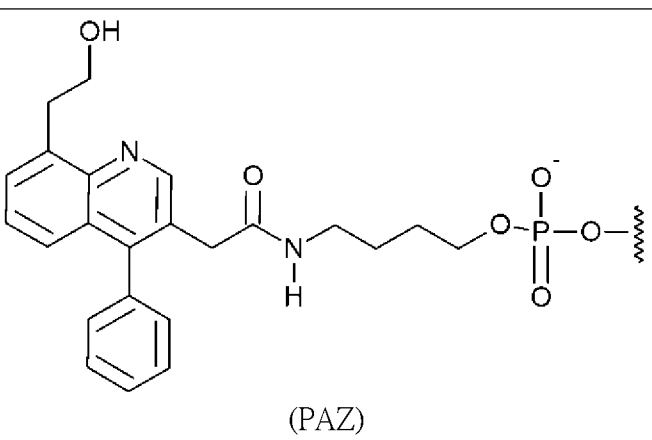
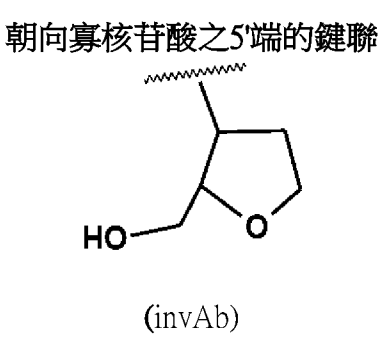
當在寡核苷酸上內部安置時：

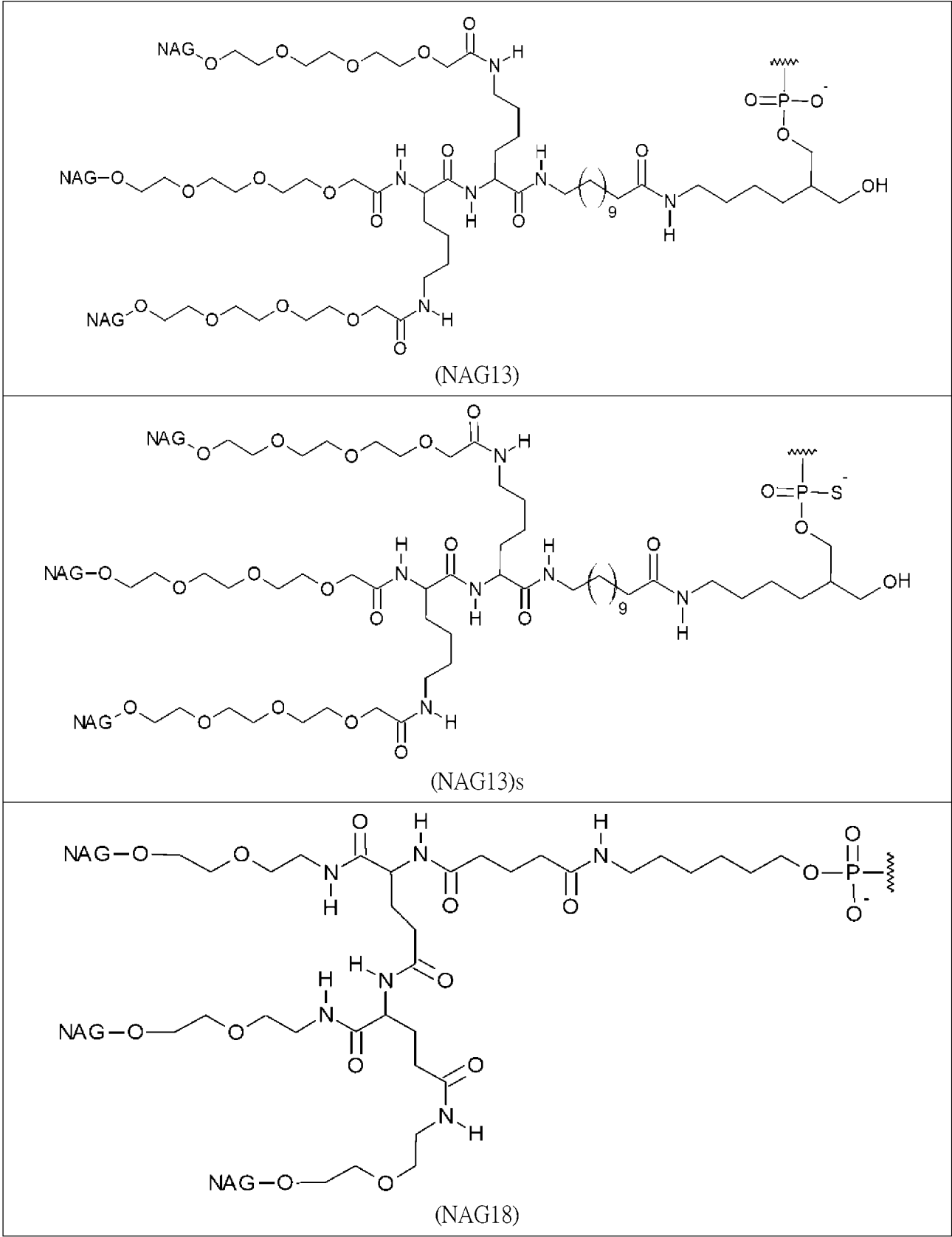


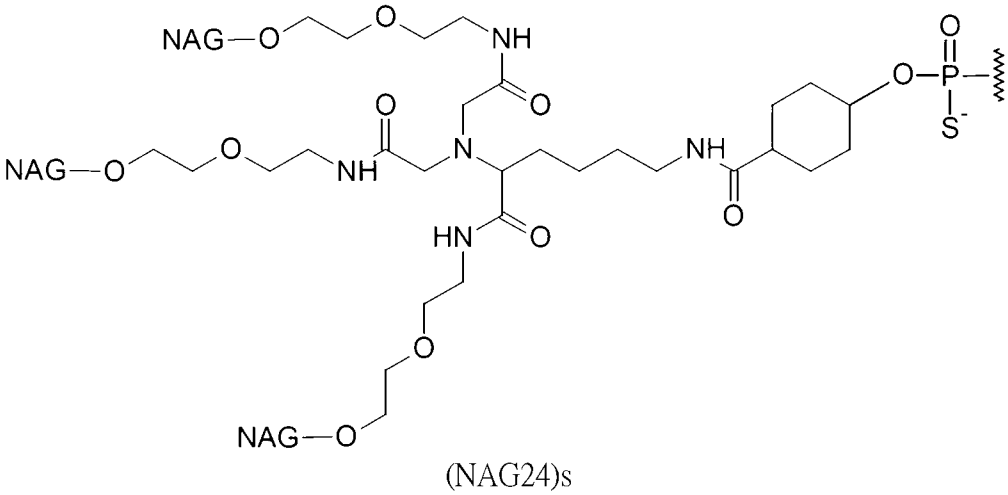
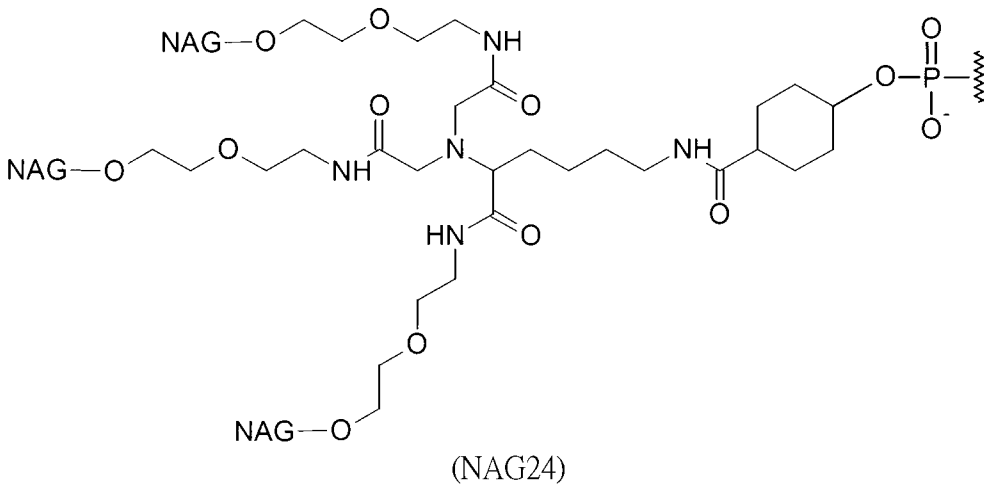
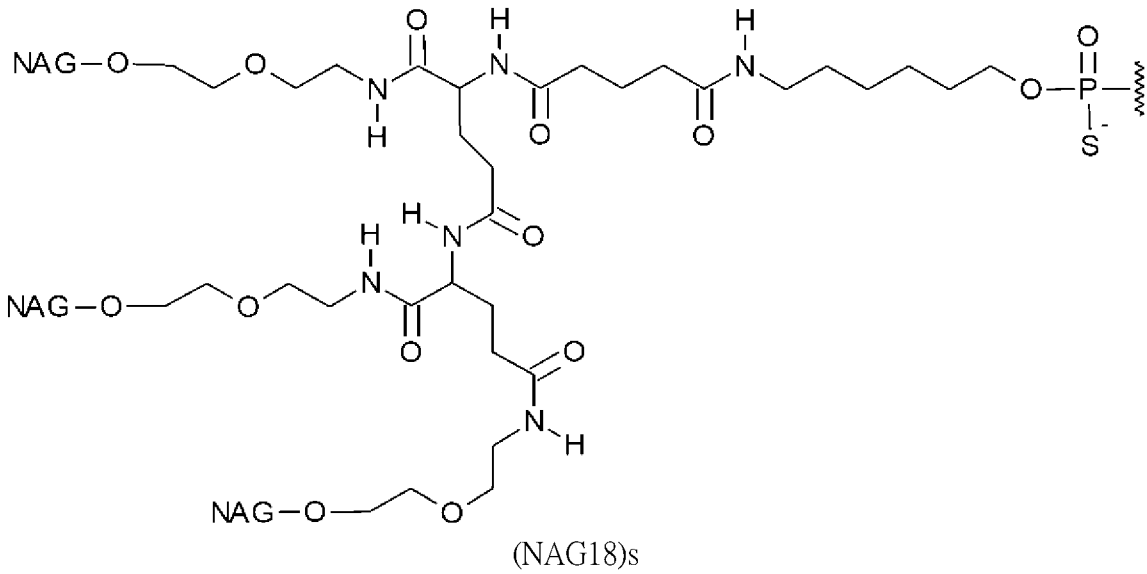
當在寡核苷酸上內部安置時：

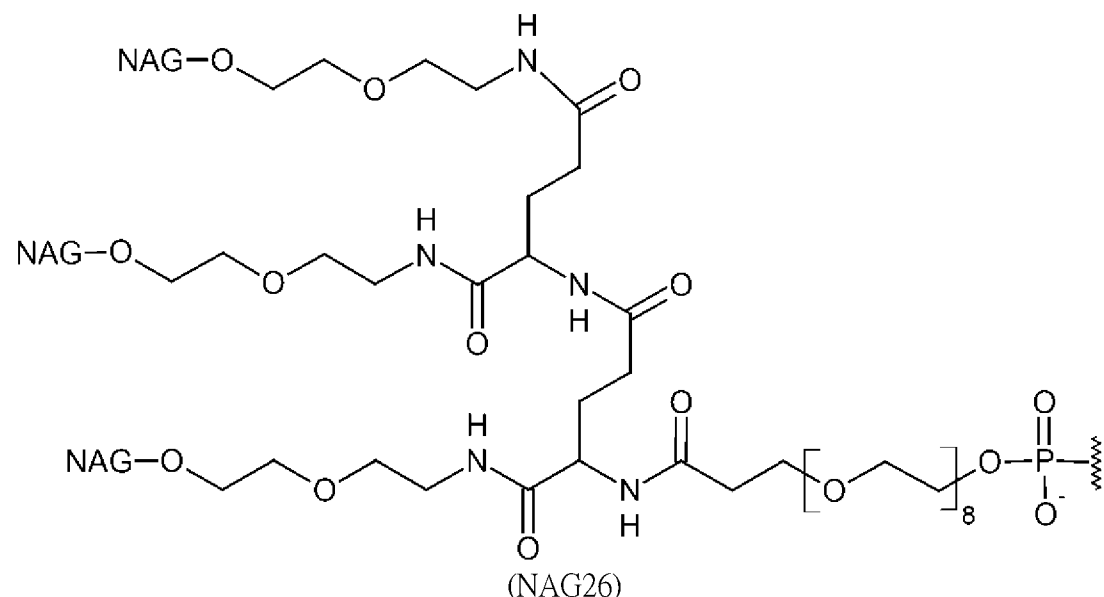
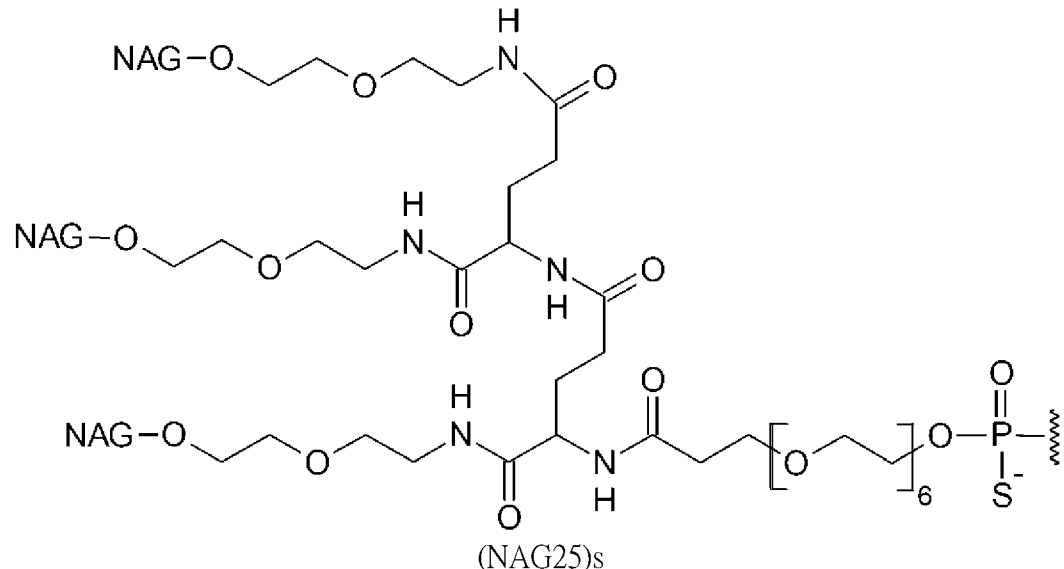
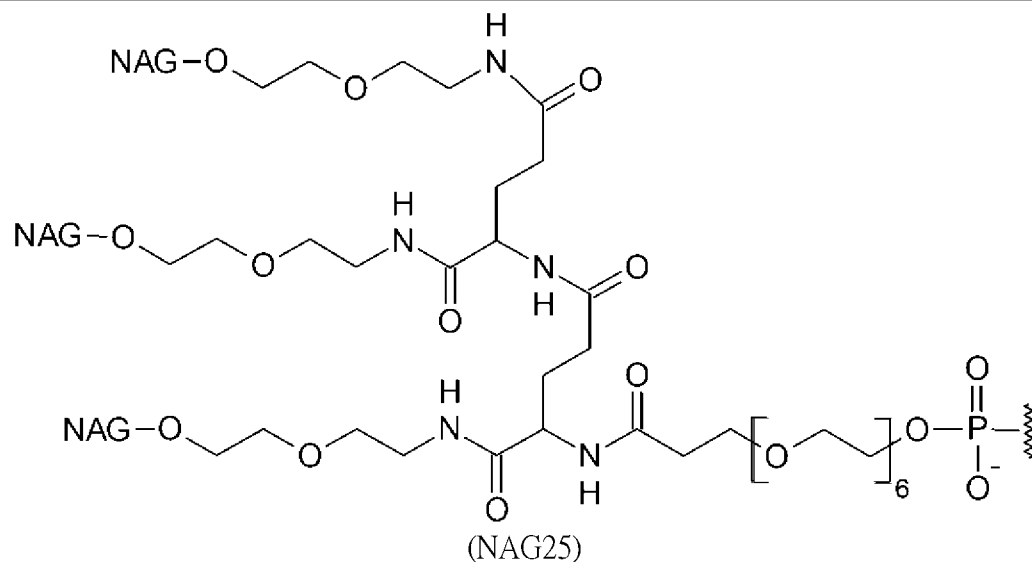


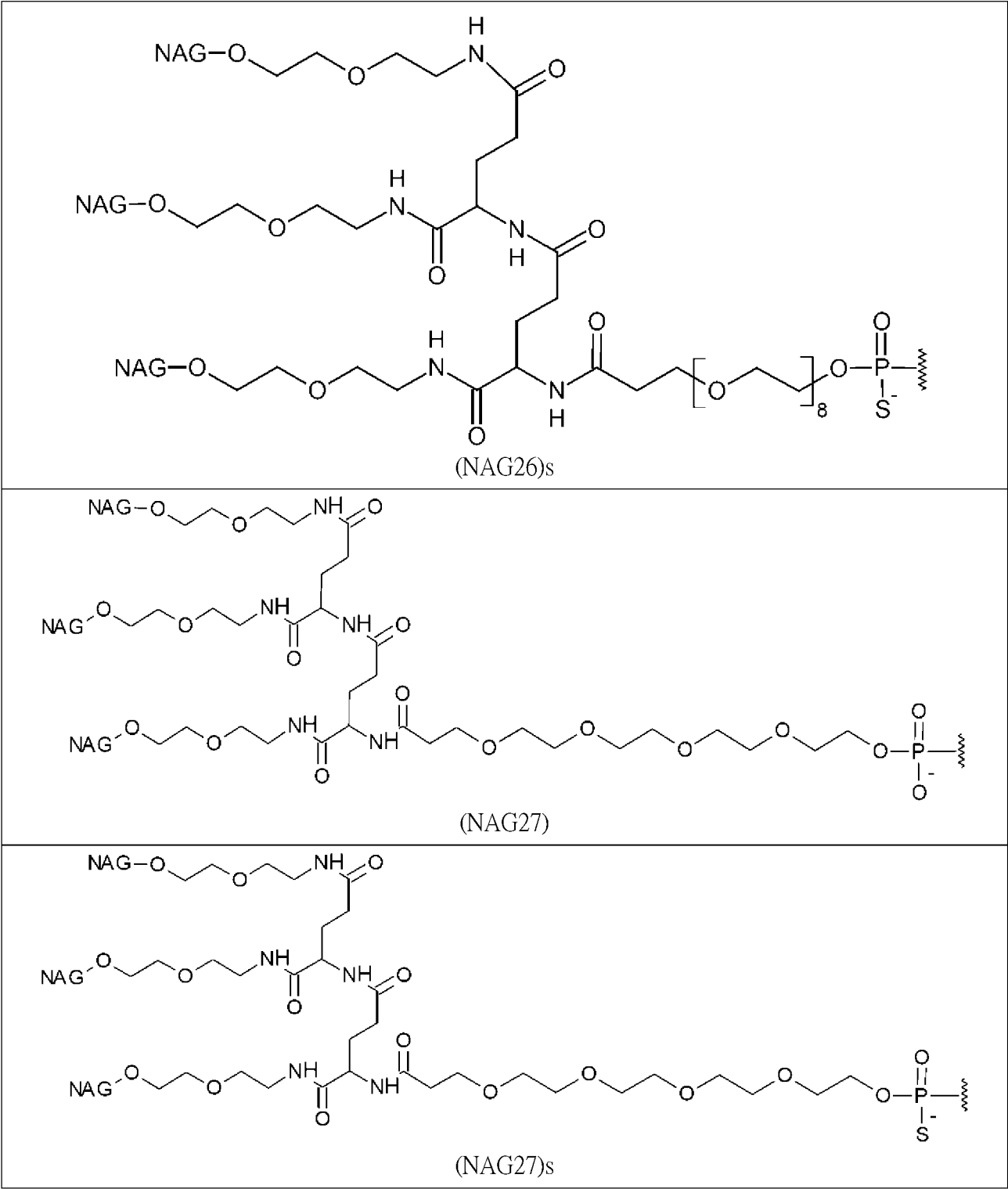
當位於寡核苷酸之3'末端時：

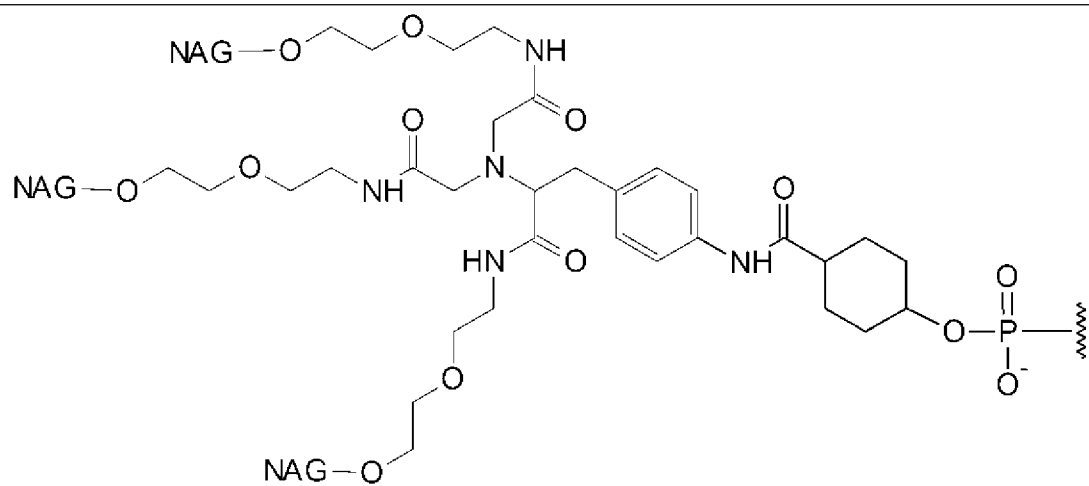




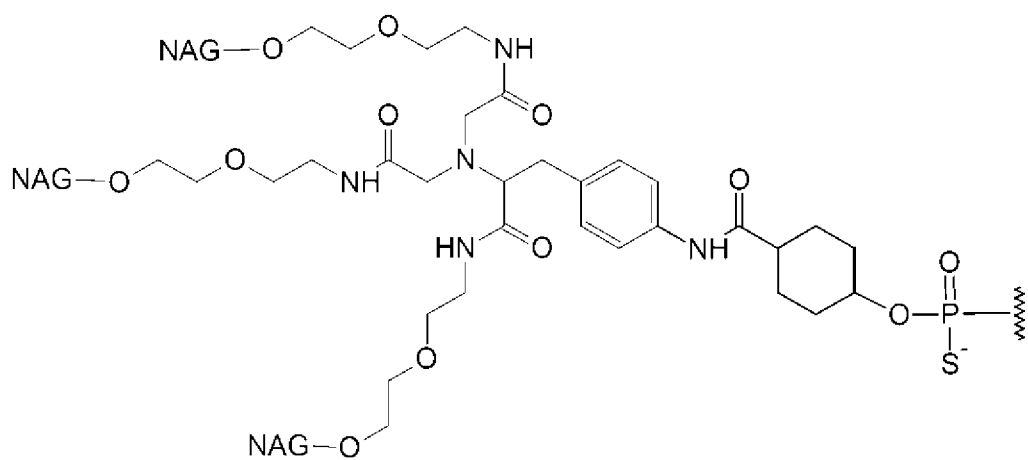




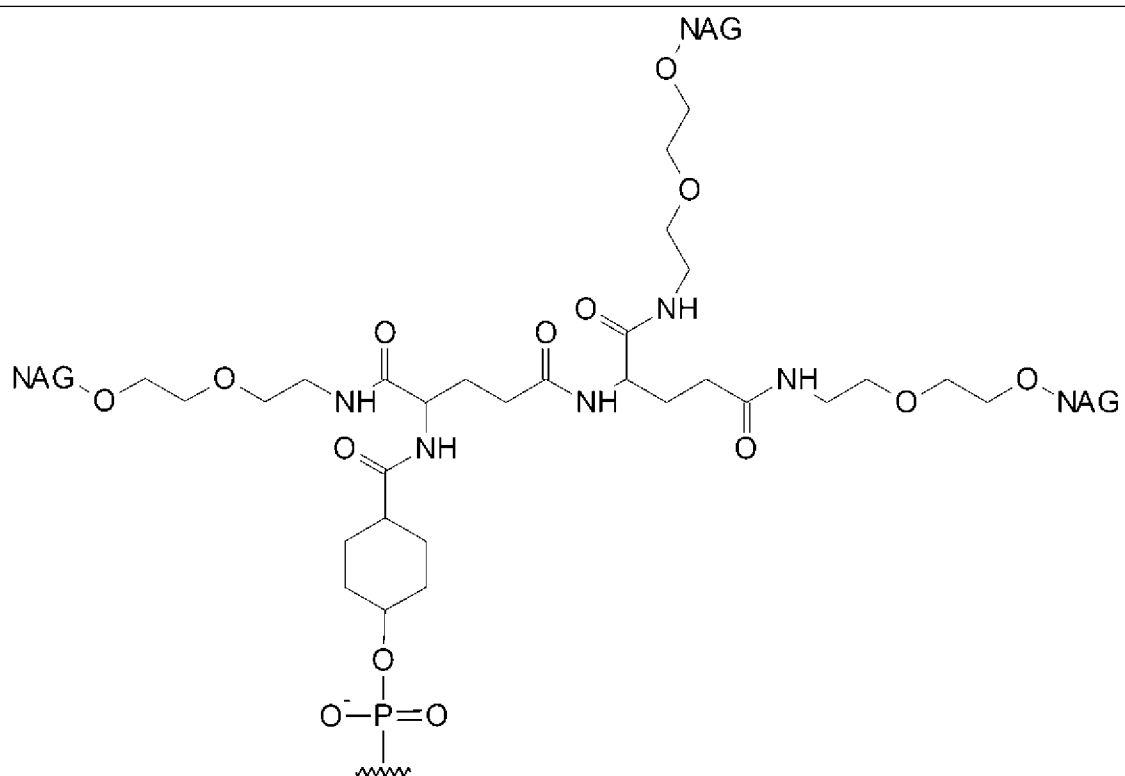




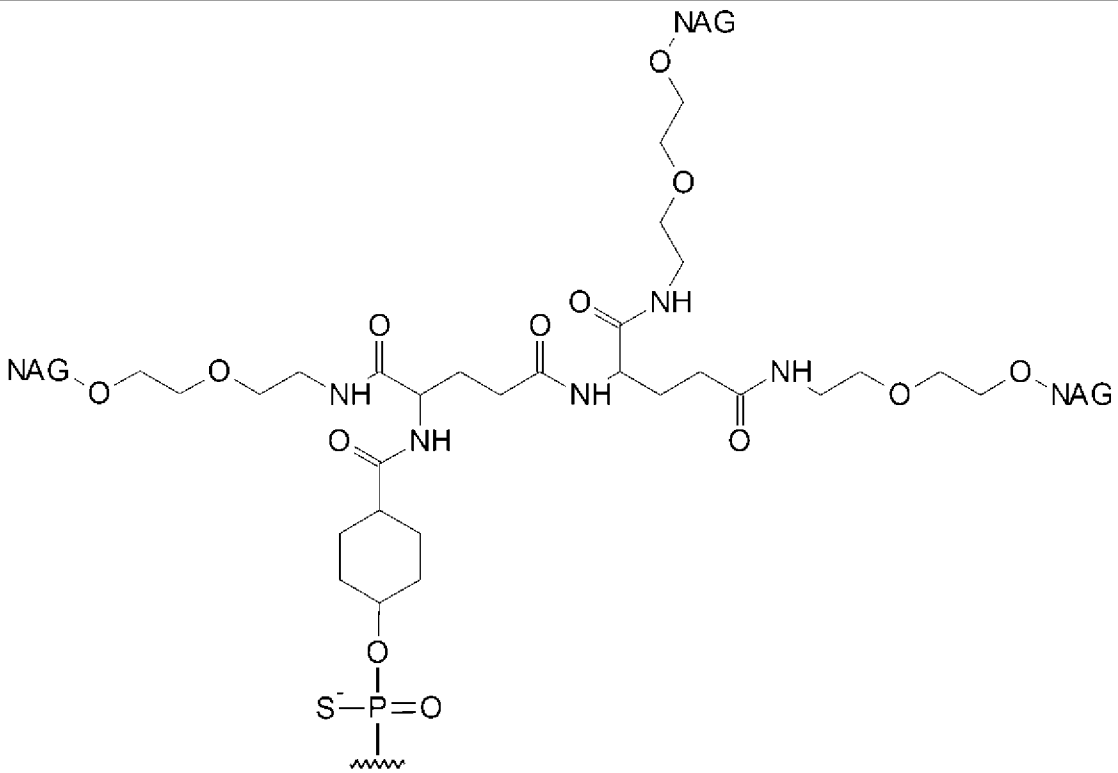
(NAG28)



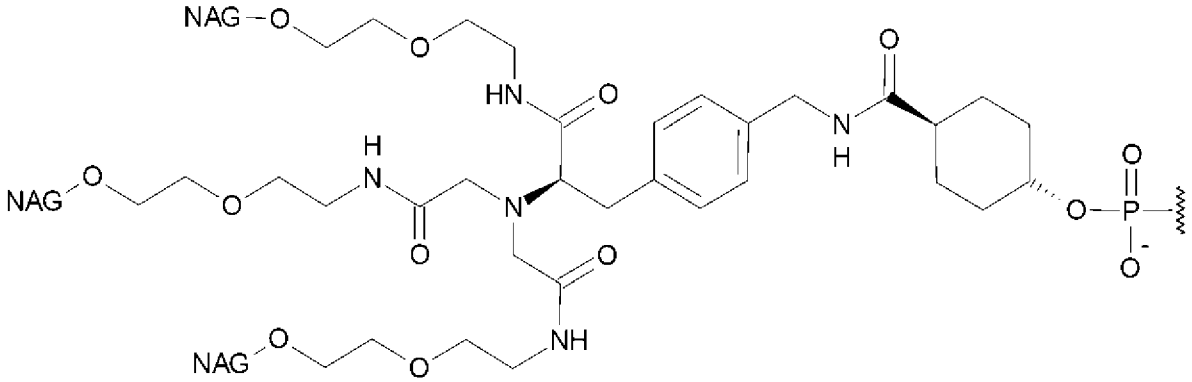
(NAG28)s



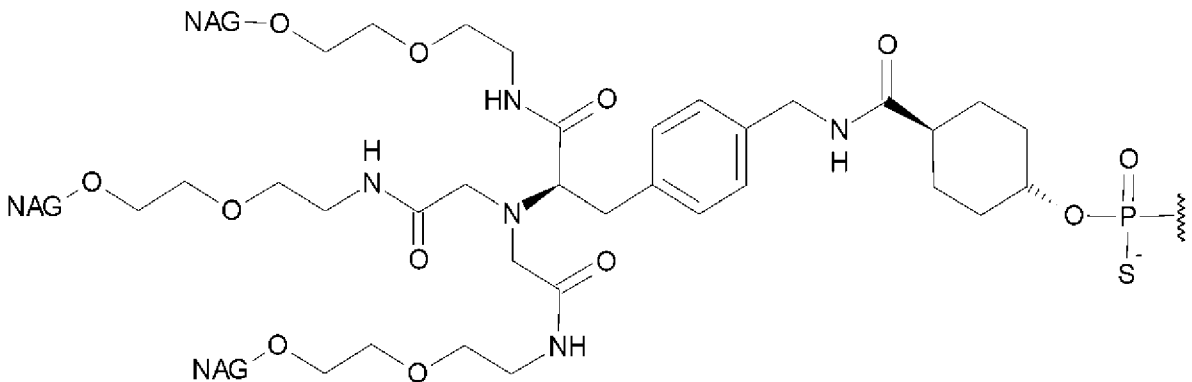
(NAG29)



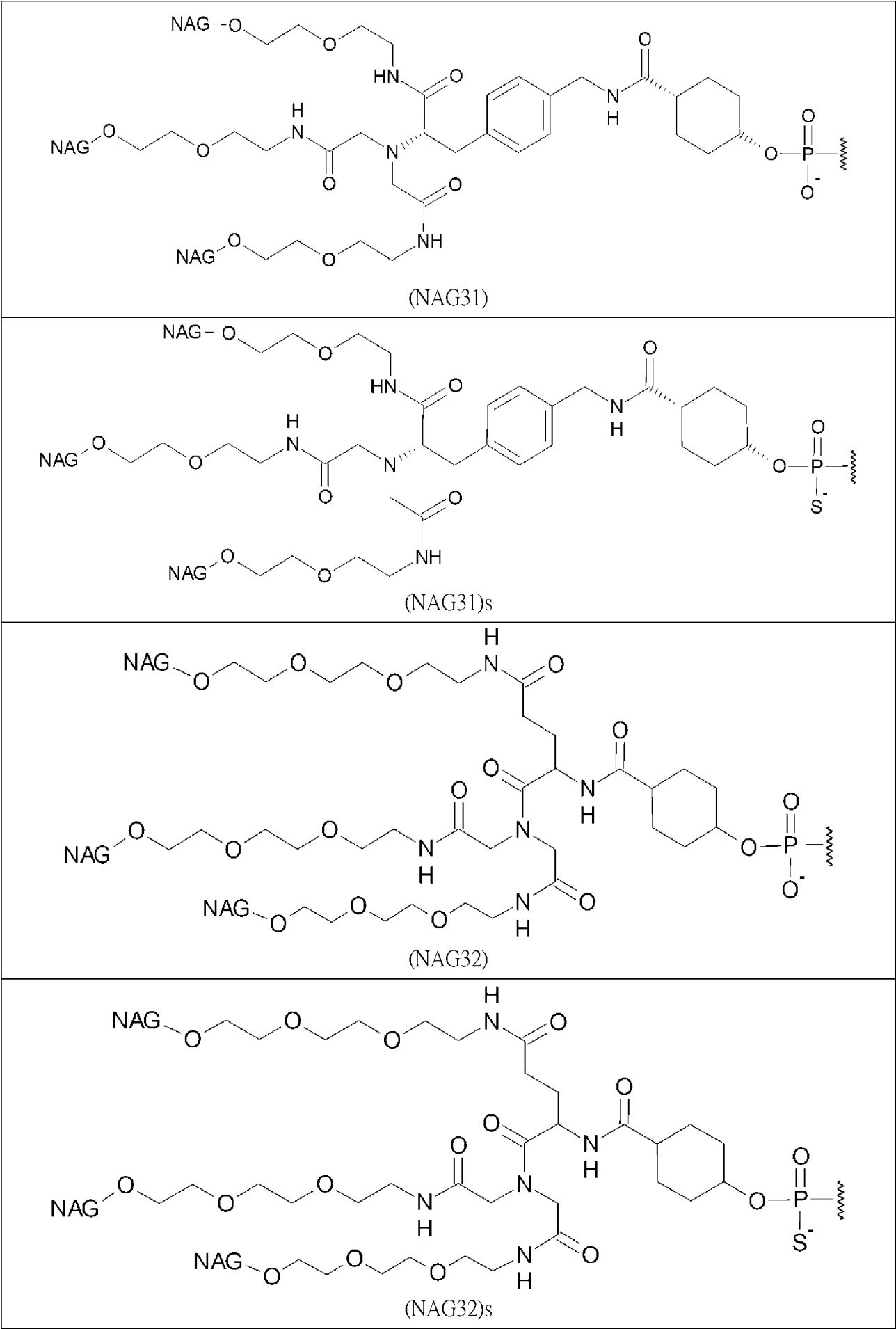
(NAG29)s

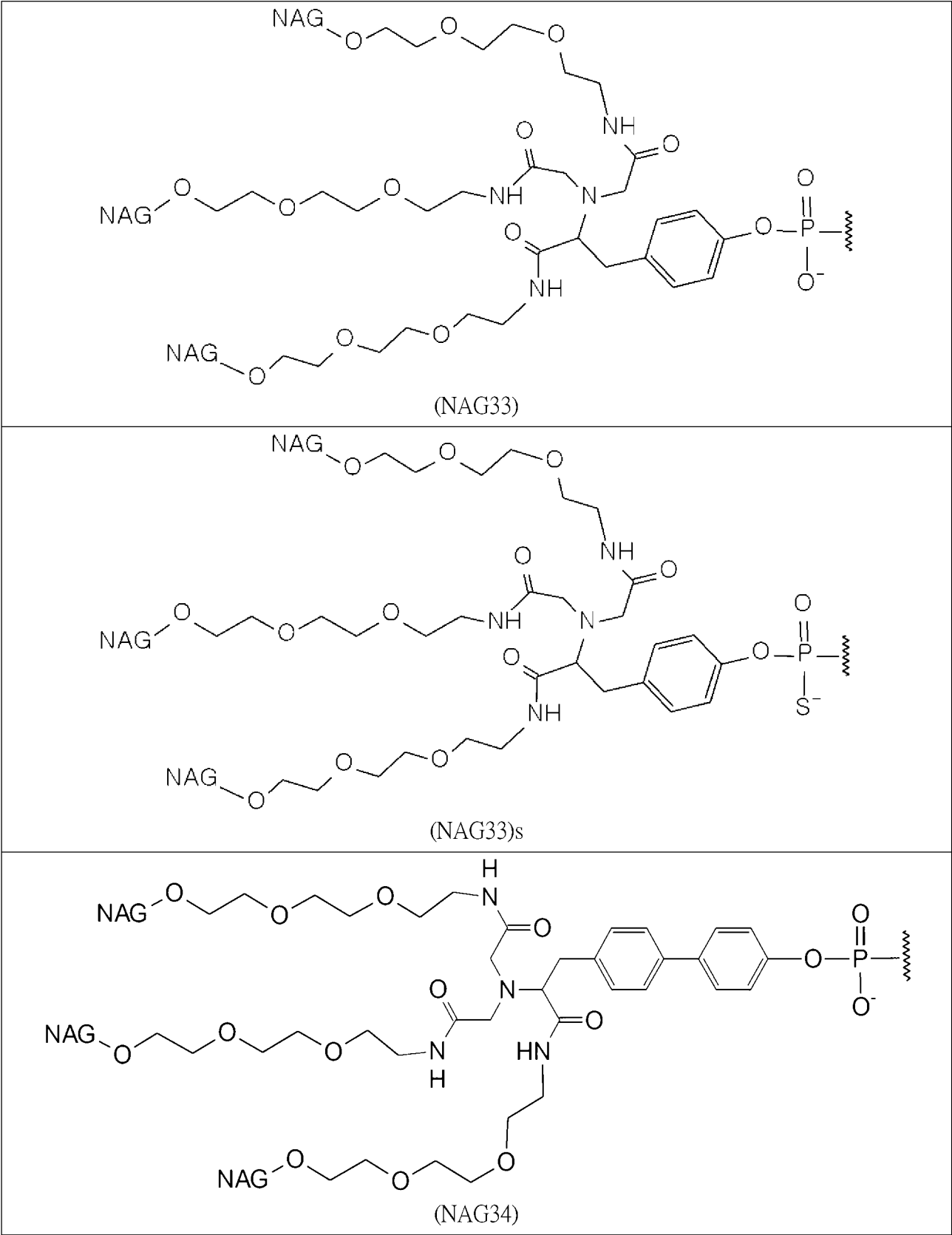


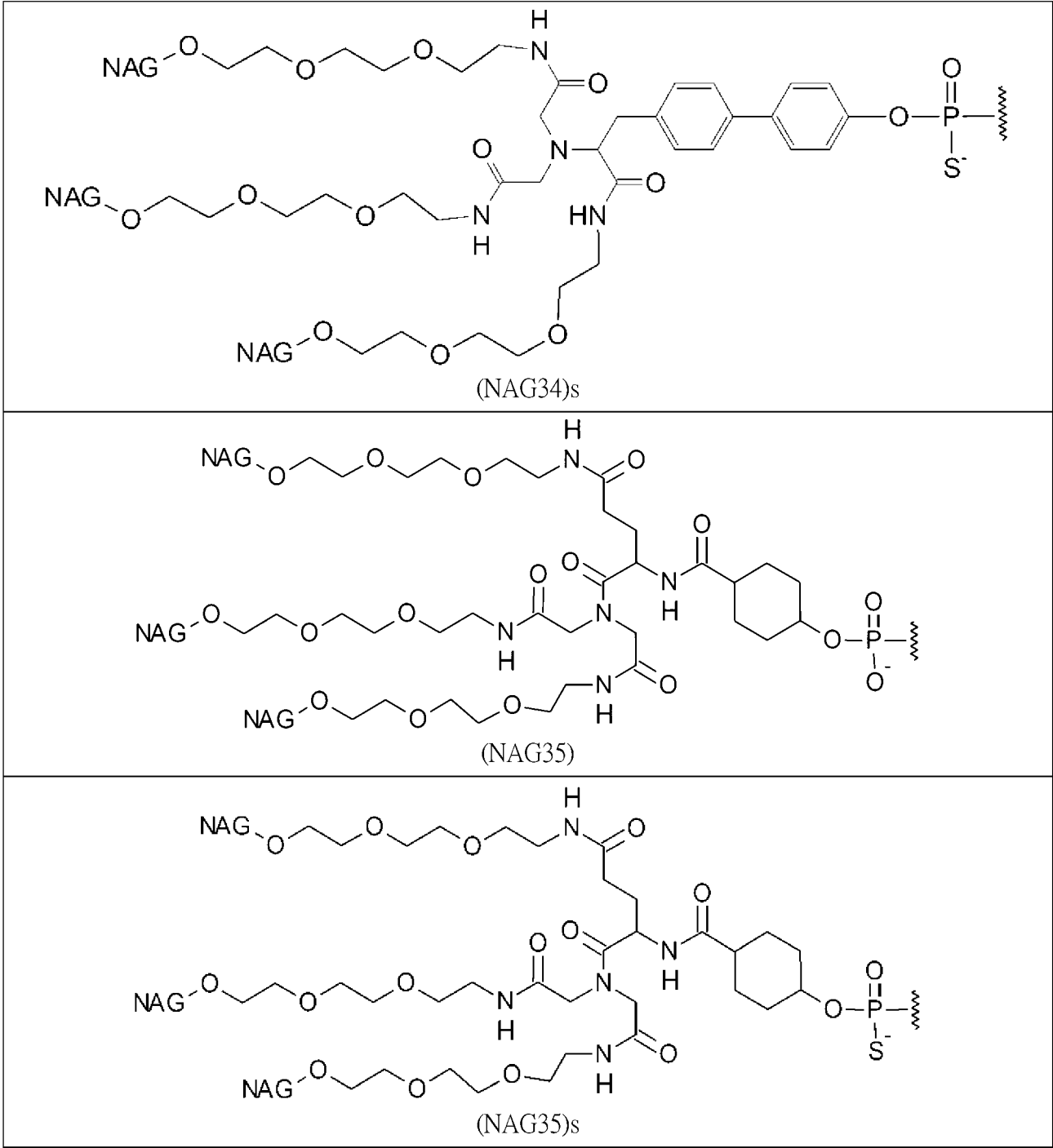
(NAG30)

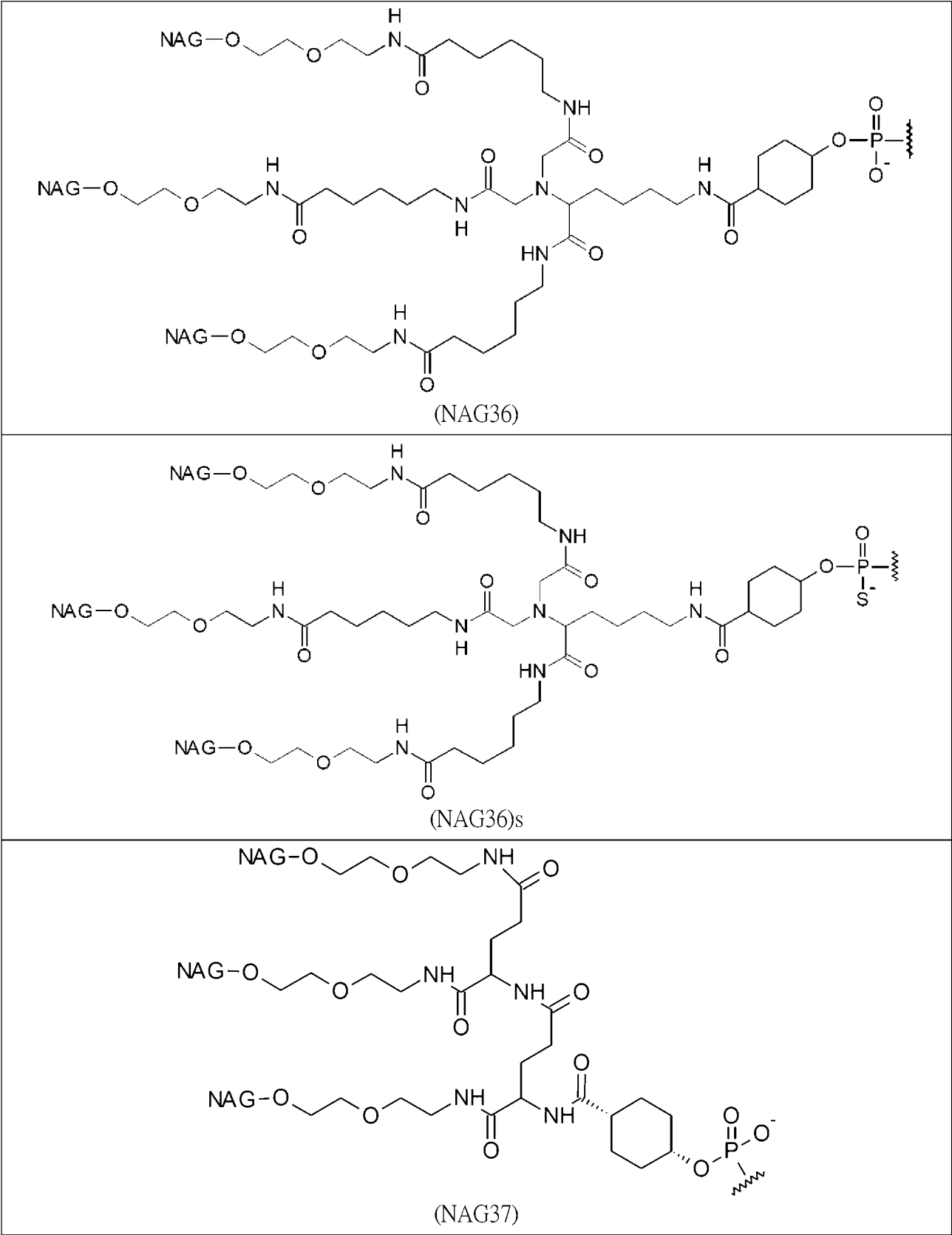


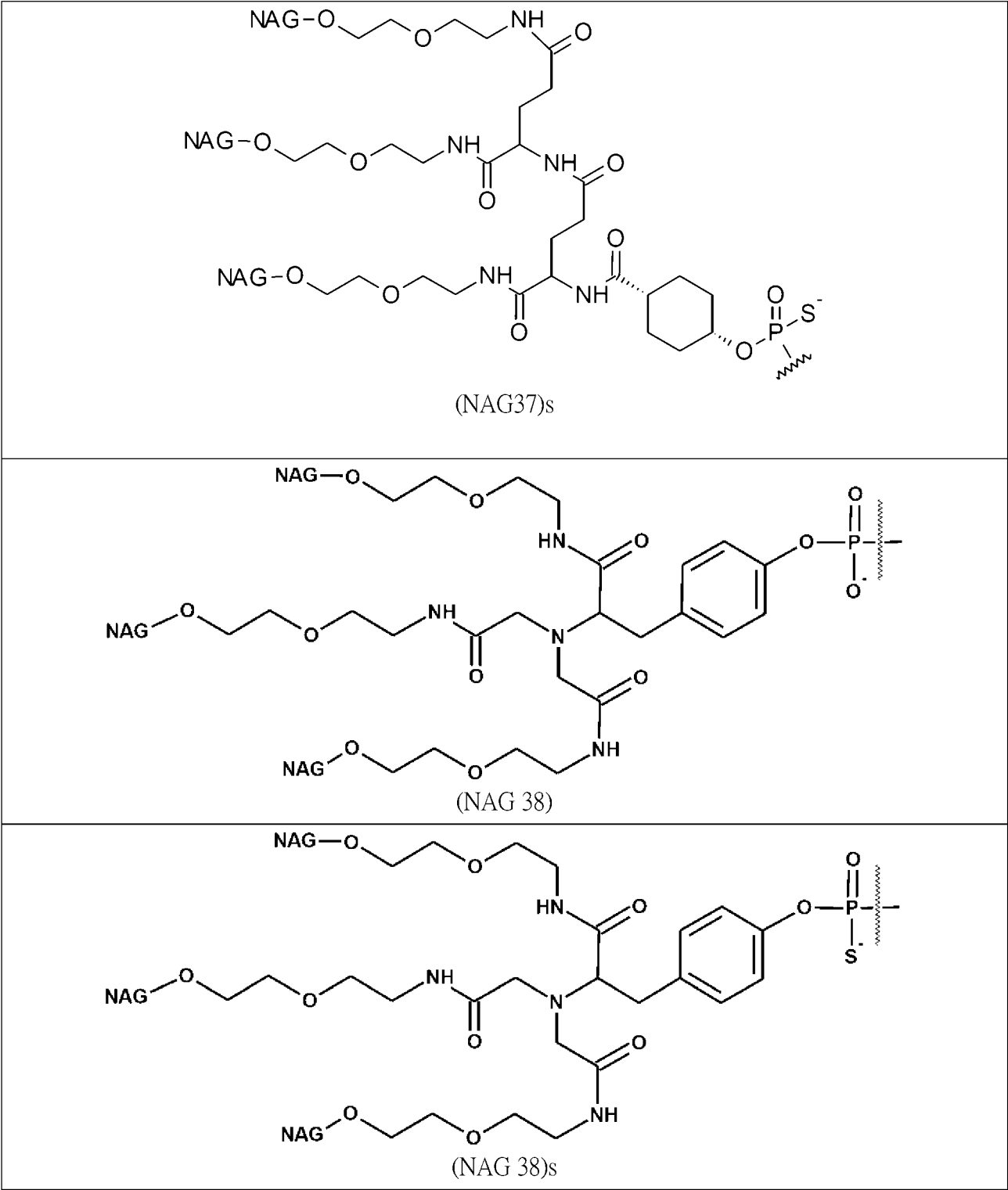
(NAG30)s

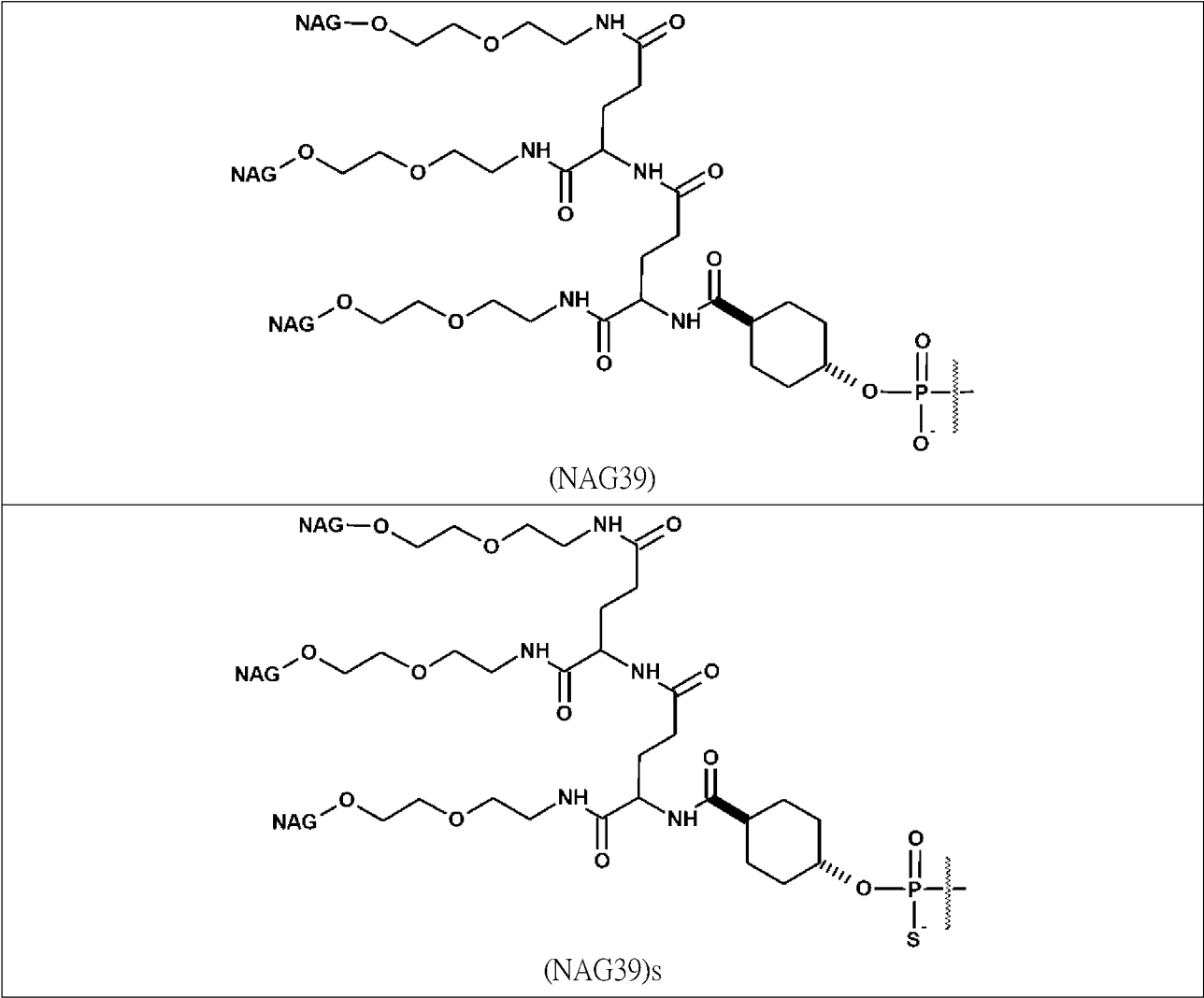




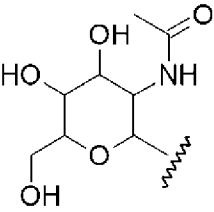






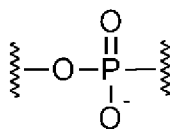


【0172】 在以上表6中之結構中之每一者中，NAG包含N-乙醯基-半乳糖胺或另一ASGPr配位體，如一般熟習此項技術者鑒於以上結構及本文中提供之說明將理解。舉例而言，在一些實施例中，表6中提供之結構中之NAG由以下結構表示：

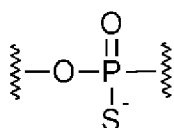


(N-乙醯基-半乳糖胺)

【0173】 各(NAG_x)可經由磷酸酯基(如(NAG25)、(NAG30)及(NAG31)中)或硫代磷酸酯基(如(NAG25)_s、(NAG29)_s、(NAG30)_s、(NAG31)_s或(NAG37)_s)或另一連接基團連接至HBV RNAi藥劑。



磷酸酯基



硫代磷酸酯基

【0174】 可使用此項技術中已知的其他連接基團。

【0175】 遞送媒劑

【0176】 在一些實施例中，遞送媒劑可用於將RNAi藥劑遞送至細胞或組織中。遞送媒劑為可改良RNAi藥劑對細胞或組織之遞送之化合物。遞送媒劑可包括(但不限於)以下或由其組成：聚合物，諸如兩性聚合物、膜活性聚合物、肽、蜂毒素肽、蜂毒素類肽(MLP)、脂質、經可逆修飾之聚合物或肽或經可逆修飾之膜活性多元胺。

【0177】 在一些實施例中，RNAi藥劑可與脂質、奈米粒子、聚合物、脂質體、微胞、DPC或此項技術中可用之其他遞送系統組合。RNAi藥劑亦可以化學方式結合於靶向基團、脂質(包括(但不限於)膽固醇及膽固醇基衍生物)、奈米粒子、聚合物、脂質體、微胞、DPC(參見例如WO 2000/053722、WO 2008/0022309、WO 2011/104169及WO 2012/083185、WO 2013/032829、WO 2013/158141，其中每一者以引用之方式併入本文中)或此項技術中可用之其他遞送系統。

【0178】 醫藥組合物及調配物

【0179】 本文中所揭示之HBV RNAi藥劑可以醫藥組合物或調配物形式製備。在一些實施例中，醫藥組合物包括至少一種HBV RNAi藥劑。此等醫藥組合物尤其適用於抑制目標細胞、細胞群、組織或生物體中之目標mRNA之表現。醫藥組合物可用於治療患有將受益於目標mRNA之含量降低或抑制目標基因之表現的疾病或病症之個體。醫藥組合物可用於治療具有發生將受益於目標mRNA之含量降低或抑制目標基因之表現的疾病或病症之風險之個體。在一個實施例中，該方法包括向所治療之個體投與如本文中所描述之連接至目標配位體之HBV RNAi藥劑。在一些實施例中，向包括HBV RNAi藥劑之醫藥組合物中添加一或多種醫藥學上可接受之賦形劑(包括媒劑、載劑、稀釋劑及/或遞送聚合物)，藉此形成適用於活體內遞送至人類之醫藥調配物。

【0180】 本文中所揭示之包括HBV RNAi藥劑之醫藥組合物及方法可降低細胞、細胞群、細胞群、組織或個體中之目標mRNA含量，包括：向個體投與治療有效量之本文中描述之HBV RNAi藥劑，藉此抑制個體中目標mRNA之表現。

【0181】 在一些實施例中，使用所描述之包括HBV RNAi藥劑之醫藥組合物治療或管理與HBV感染相關之臨床表現。在一些實施例中，向需要此類治療、預防或管理之個體投與治療或預防有效量之一或多種醫藥組合物。在一些實施例中，所揭示之HBV RNAi藥劑中之任一者之投藥可用於降低個體中疾病之症狀之數目、嚴重度及/或發生頻率。

【0182】 所描述之包括HBV RNAi藥劑之醫藥組合物可用於治療患有將受益於降低或抑制HBV mRNA之表現的疾病或病症之個體中的至少

一種症狀。在一些實施例中，向個體投與治療有效量之一或多種包括HBV RNAi藥劑之醫藥組合物，藉此治療症狀。在其他實施例中，向個體投與預防有效量之一或多種HBV RNAi藥劑，藉此預防至少一種症狀。

投藥途徑為藉由使HBV RNAi藥劑與身體實現接觸的路徑。通常，投與藥物及核酸以用於治療哺乳動物的方法為此項技術中所熟知的且可應用於本文中所描述之組合物之投藥。本文中所揭示之HBV RNAi藥劑可以根據特定路徑適當定製的製劑形式經由任何適合的途徑投與。因此，本文中描述之醫藥組合物可藉由注射(例如靜脈內、肌肉內、皮內、皮下、關節內或腹膜內)來投與。在一些實施例中，本文中描述之醫藥組合物經由皮下注射。

【0183】 可使用此項技術中已知的寡核苷酸遞送技術將包括本文中所描述之HBV RNAi藥劑之醫藥組合物遞送至細胞、細胞群、腫瘤、組織或個體。通常，此項技術中認可的任何適合的用於傳遞核酸分子(活體外或活體內)之方法可適合於與本文中描述之組合物一起使用。舉例而言，遞送可藉由以下實現：局部投藥(例如直接注射、植入或表面投與)、全身性投藥或皮下、靜脈內、腹膜內或非經腸途徑，包含顱內(例如室內、腦實質內及鞘內)、肌肉內、經皮、呼吸道(氣霧劑)、經鼻、經口、經直腸或表面(包含經頰及舌下)投藥。在某些實施例中，組合物藉由皮下或靜脈內輸注或注射投與。

【0184】 因此，在一些實施例中，本文中描述之醫藥組合物可包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，本文中所描述之醫藥組合物可經調配以用於投與個體。

【0185】 如本文中所使用，醫藥組合物或藥劑包括藥理學有效量之所描述之治療性化合物中之至少一者及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。醫藥學上可接受之賦形劑(賦形劑)為有意包括於藥物遞送系統中的除活性醫藥成分(API，治療性產品，例如HBV RNAi藥劑)以外之物質。賦形劑在預定劑量下不發揮或不意欲發揮治療作用。賦形劑可用於a)在製造期間輔助加工藥物遞送系統，b)保護、支持或增強API之穩定性、生物可用性或患者接受性，c)有助於產品鑑別，及/或d)在儲存或使用期間增強API遞送之總體安全性、有效性之任何其他屬性。醫藥學上可接受之賦形劑可為或不為惰性物質。

【0186】 賦形劑包括(但不限於)：吸收增強劑、抗黏劑、消泡劑、抗氧化劑、結合劑、緩衝劑、載劑、塗佈劑、顏料、遞送增強劑、聚葡萄糖、右旋糖、稀釋劑、崩解劑、乳化劑、增量劑、填充劑、調味劑、滑動劑、保濕劑、潤滑劑、油、聚合物、防腐劑、生理食鹽水、鹽、溶劑、糖、懸浮劑、持續釋放型基質、甜味劑、增稠劑、張力劑、媒劑、驅水劑及濕潤劑。

【0187】 適用於可注射用途之醫藥組合物包括無菌水溶液(其中水可溶)或分散液及用於無菌可注射溶液或分散液之即用型製劑之無菌散劑。對於靜脈內投藥，適合的載劑包括生理食鹽水、抑菌水、Cremophor ELTM (BASF, Parsippany, N.J.)或磷酸鹽緩衝生理食鹽水。其應在製造及儲存條件下穩定，且應保護其免遭微生物(諸如細菌及真菌)之污染作用。載劑可為含有例如水、乙醇、多元醇(例如丙三醇、丙二醇及液態聚乙二醇)之溶劑或分散介質及其適合的混合物。可例如藉由使用諸如卵磷脂之包衣，在

分散液之情況下藉由維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持溶液之適當流動性。在許多情況下，組合物中將較佳包括等張劑(例如糖)、多元醇(諸如甘露醇、山梨醇)及氯化鈉。可藉由將延遲吸收之藥劑(例如單硬脂酸鋁及明膠)包括在組合物中來實現可注射組合物之延長吸收。

【0188】 無菌可注射溶液可藉由以下方法來製備：將適當溶劑中之所需量之活性化合物與上文所列舉之成分中之一種或組合合併，且視需要接著進行過濾滅菌。通常，分散液係藉由將活性化合物併入含有鹼性分散介質及所需上列其他成分的無菌媒劑中來製備。在用於製備無菌可注射溶液之無菌散劑之情況下，製備方法包括真空乾燥及冷凍乾燥，其產生活性成分加來自其先前無菌過濾溶液之任何其他所需成分的散劑。

【0189】 適用於關節內投藥之調配物可呈藥物之無菌水性製劑形式，其可呈微晶形式，例如呈水性微晶懸浮液形式。脂質調配物或可生物降解聚合物系統亦可用於使藥物用於關節內及經眼投藥。

【0190】 活性化合物可用將防止化合物自體內快速排除的載劑製備，諸如控制釋放型調配物，包括植入物及微囊封遞送系統。可使用可生物降解、生物相容性聚合物，諸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯及聚乳酸。用於製備此類調配物之方法將為一般熟習此項技術者顯而易見的。亦可使用脂質體懸浮液作為醫藥學上可接受之載劑。此等物質可根據熟習此項技術者已知之方法製備，例如美國專利案第4,522,811號中所描述。

【0191】 HBV RNAi藥劑可在組合物中以單位劑型形式調配以便於投藥及給藥均勻性。單位劑型係指適合作為單個劑量用於所治療之個體的

實體上離散單元；各單元含有經計算以產生所需治療效果的預定量之活性化合物以及所需醫藥載劑。本發明之單位劑型之規格由以下因素規定且直接取決於以下因素：活性化合物之獨特特徵及欲實現之治療效果，以及混配此類用於治療個體之活性化合物之領域中固有之限制。

【0192】 醫藥組合物可含有通常見於醫藥組合物中之其他額外組分。此類額外組分包括(但不限於)：止癢劑、收斂劑、局部麻醉劑或消炎劑(例如抗組胺劑、苯海拉明(diphenhydramine)等)。亦設想表現或包含本文中定義之RNAi藥劑的細胞、組織或經分離之器官可用作「醫藥組合物」。如本文中所使用，「藥理學有效量」、「治療有效量」或簡稱「有效量」係指可產生藥理學、治療性或預防性結果之RNAi藥劑之量。

【0193】 通常，活性化合物之有效量將在每天每公斤體重約0.1至約100 mg範圍內，例如每天每公斤體重約1.0至約50 mg。在一些實施例中，活性化合物之有效量將在每劑量每公斤體重約0.25至約5 mg範圍內。在一些實施例中，活性成分之有效量將在每劑量每公斤體重約0.5至約3 mg範圍內。投藥量亦可能取決於諸如患者之整體健康狀況、所遞送之化合物之相關生物學功效、藥物之調配物、調配物中賦形劑之存在及類型及投藥途徑等變數。又，應理解，可提高所投與之初始劑量使其超出以上上限含量以快速獲得所需血液含量或組織含量，或初始劑量可小於最佳值。

【0194】 對於治療疾病或用於形成用以治療疾病之藥劑或組合物，本文中所描述之包括HBV RNAi藥劑之醫藥組合物可與賦形劑或與第二治療劑或治療物組合，包括(但不限於)：第二或其他RNAi藥劑、小分子藥物、抗體、抗體片段及/或疫苗。

【0195】 當添加至醫藥學上可接受之賦形劑或佐劑中時，所描述之HBV RNAi藥劑可封裝於套組、容器、封裝物或分配器中。本文中所描述之醫藥組合物可封裝於預填充針筒或小瓶中。

【0196】 治療方法及表現抑制

【0197】 本文中所揭示之HBV RNAi藥劑可用於治療患有將受益於化合物投藥之疾病或病症的個體(例如人類或哺乳動物)。在一些實施例中，本文中所揭示之RNAi藥劑可用於治療患有將受益於HBV mRNA之表現之降低或抑制的疾病或病症之個體(例如人類)。向個體投與治療有效量之任一或多種RNAi藥劑。個體可為人類、患者或人類患者。個體可為成年人、青年、兒童或嬰兒。所描述之包括HBV RNAi藥劑之醫藥組合物可用於提供用於疾病之治療性治療的方法。此類方法包括向人類或動物投與本文中所描述之醫藥組合物。

【0198】 在一些實施例中，本文中所描述之HBV RNAi藥劑用於治療感染HBV之個體。在一些實施例中，所描述之HBV RNAi藥劑用於治療感染HBV之個體的至少一種症狀。向個體投與治療有效量之所描述之RNAi藥劑中之任一或多者。

【0199】 在一些實施例中，個體患有HBV感染及HDV感染。在一些實施例中，本文中所描述之HBV RNAi藥劑用於治療感染HBV及HDV之個體。在一些實施例中，所描述之HBV RNAi藥劑用於治療患有HBV或HDV感染之個體中之至少一種症狀。向個體投與治療有效量之所描述之RNAi藥劑中之任一或多者。

【0200】 在一些實施例中，HBV RNAi藥劑用於治療或管理其中個體感染HBV之臨床表現。向個體投與治療有效量或有效量之本文中所描述之HBV RNAi藥劑或含有HBV RNAi藥劑之組合物中之一或多者。在一些實施例中，該方法包含向所治療之個體投與包含本文中所描述之HBV RNAi藥劑之組合物。

【0201】 在一些實施例中，與投與HBV RNAi藥劑之前的個體或未接收HBV RNAi藥劑之個體相比，接受所描述之HBV RNAi藥劑投藥之個體中之HBV基因之基因表現量及/或mRNA含量降低至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或大於99%。在個體之細胞、細胞群及/或組織中，個體之基因表現量及/或mRNA含量可降低。在一些實施例中，育投與HBV RNAi藥劑之前的個體或未接收HBV RNAi藥劑之個體相比，接受所描述之HBV RNAi藥劑投藥之個體中HBV基因之所表現之蛋白質含量降低至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或大於99%。在個體之細胞、細胞群、組織、血液及/或其他體液中，個體之蛋白質含量可降低。舉例而言，在一些實施例中，育投與HBV RNAi藥劑之前的個體或未接收HBV RNAi藥劑之個體相比，接受所描述之HBV RNAi藥劑投藥之個體中B型肝炎表面抗原(HBsAg)之量或含量降低至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或大於99%。在一些實施例中，與投與HBV RNAi藥劑之前的

個體或未接收HBV RNAi藥劑之個體相比，接受所描述之HBV RNAi藥劑投藥之個體中B型肝炎e-抗原(HBeAg)之量或含量降低至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或大於99%。在一些實施例中，與投與HBV RNAi藥劑之前的個體或未接收HBV RNAi藥劑之個體相比，接受所描述之HBV RNAi藥劑投藥之個體中血清HBV DNA之量或含量降低至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或大於99%。可藉由此項技術中已知的方法評估血清HBV DNA、HBV基因表現、HBV mRNA或HBV蛋白質量或含量之降低。HBV mRNA量或含量、所表現之蛋白質量或含量及/或血清HBV DNA量或含量之減少或降低在本文中統稱為HBV之減少或降低或抑制或降低HBV之表現。

【0202】 細胞及組織及非人類生物體

【0203】 涵蓋包括本文中所描述之HBV RNAi藥劑中之至少一者的細胞、組織及非人類生物體。藉由將RNAi藥劑遞送至細胞、組織或非人類生物體來製得細胞、組織或非人類生物體。

【0204】 上文所提供的實施例及項目現藉由以下非限制性實例說明。

實例

實例1. 合成HBV RNAi藥劑

【0205】 根據以下合成表5中展示之HBV RNAi藥劑雙螺旋：

【0206】 A. 合成. 根據寡核苷酸合成中使用之固相上的胺基磷酸酯技術合成HBV RNAi藥劑之有義及反義股。視規模而定，使用MerMade96E® (Bioautomation)、MerMade12® (Bioautomation)或OP Pilot 100 (GE Healthcare)。在由受控微孔玻璃(CPG，500 Å或600 Å，自Prime Synthesis, Aston, PA, USA獲得)製成之固體載體上進行合成。所有RNA及2'-經修飾之胺基磷酸酯係購自Thermo Fisher Scientific (Milwaukee, WI, USA)。特定言之，使用以下2'-O-甲基胺基磷酸酯：(5'-O-二甲氧基三苯甲基-N⁶-(苯甲醯基)-2'-O-甲基-腺苷-3'-O-(2-氰基乙基-N,N-二異丙胺基)胺基磷酸酯、5'-O-二甲氧基-三苯甲基-N⁴-(乙醯基)-2'-O-甲基-胞嘧啶核苷-3'-O-(2-氰基乙基-N,N-二異丙基-胺基)胺基磷酸酯、(5'-O-二甲氧基三苯甲基-N²-(異丁醯基)-2'-O-甲基-鳥苷-3'-O-(2-氰基乙基-N,N-二異丙胺基)胺基磷酸酯及5'-O-二甲氧基三苯甲基-2'-O-甲基尿苷-3'-O-(2-氰基乙基-N,N-二異丙胺基)胺基磷酸酯。2'-去氧-2'-氟-胺基磷酸酯與2'-O-甲基胺基酸酯攜帶相同的保護基。無鹼基(3'-O-二甲氧基三苯甲基-2'-去氧核苷-5'-O-(2-氰基乙基-N,N-二異丙胺基)胺基磷酸酯係購自ChemGenes (Wilmington, MA, USA)。含有胺基磷酸酯之目標配位體溶解於無水二氯甲烷或無水乙腈(50 mM)中，同時所有其他胺基酸酯溶解於無水乙腈(50 mM)中且添加分子篩(3 Å)。使用5-苯甲硫基-1H-四唑(BTT，250 mM於乙腈中)或5-乙基硫基-1H-四唑(ETT，250 mM予乙腈中)作為活化劑溶液。偶合時間為12分鐘(RNA)、15分鐘(目標配位體)、90秒(2'OMe)及60秒(2'F)。為了引入硫代磷酸酯鍵，使用3-苯基1,2,4-二噻唑啉-5-酮(POS，自PolyOrg, Inc., Leominster, MA, USA獲得)於無水乙腈中之100 mM溶液。

【0207】 *B. 負載物結合寡聚物之裂解及去保護.* 在完成固相合成之後，在30℃下用40重量%甲胺水溶液與28%氫氧化銨溶液(Aldrich)之1:1體積溶液處理經乾燥之固體載體1.5小時。將溶液蒸發且固體殘餘物於水中復原(參見下文)。

【0208】 *C. 純化.* 使用TKSgel SuperQ-5PW 13 μm管柱及Shimadzu LC-8系統，藉由陰離子交換HPLC純化粗寡聚物。緩衝液A為20 mM Tris、5 mM EDTA pH 9.0且含有20%乙腈，且緩衝液B在添加1.5 M氯化鈉之情況下與緩衝液A相同。在260 nm下記錄UV痕量。收集適當溶離份，接著用經過濾之去離子水或100 mM碳酸氫銨，pH 6.7及20%乙腈之操作緩衝液，使用由Sephadex G25細粒封裝之GE Healthcare XK 26/40管柱藉由尺寸排除HPLC來操作。

【0209】 *D. 黏接.* 藉由在1×磷酸鹽緩衝生理食鹽水(Corning, Cellgro)中組合等莫耳RNA溶液(有義及反義)來混合互補股，以形成RNAi藥劑。將一些RNAi藥劑凍乾且在-15至-25℃下儲存。藉由在1×磷酸鹽緩衝生理食鹽水中，在UV-Vis光譜儀上量測溶液吸光度來測定雙螺旋濃度。接著將260 nm溶液吸光度乘以換算因數及稀釋因數以測定雙螺旋濃度。除非另有說明，否則所有換算因數為0.037 mg/(mL×cm)。在一些實驗中，換算因數係利用實驗測定的消光係數計算。

【0210】 實例2. pHBV模型小鼠

【0211】 六至八週齡雌性NOD.CB17-Prkdscid NcrCrl (NOD-SCID)小鼠藉由流體動力尾部靜脈注射用MC-HBV1.3活體內短暫轉染(Yang PL等人, 「Hydrodynamic injection of viral DNA: a mouse model of acute

hepatitis B virus infection」, *PNAS USA* 2002, 第99卷: 第13825-13830頁), 在HBV RNAi藥劑或對照物投藥之前投與30至45天。MC-HBV1.3為質體衍生之微環, 其含有與質體pHBV1.3及HBV1.3.32轉基因小鼠中相同的末端冗餘人類B型肝炎病毒序列HBV1.3(GenBank寄存編號#V01460)(Guidotti LG等人, 「High-level hepatitis B virus replication in transgenic mice」, *J Virol* 1995, 第69卷, 第6158-6169頁)。將含5或10 µg MC-HBV1.3之林格氏溶液(Ringer's Solution)以動物體重之10%的總體積經由尾部靜脈注射至小鼠中以建立慢性HBV感染之pHBV模型。溶液如先前所述經由27規格的針頭在5-7秒內注射(Zhang G等人 「High levels of foreign gene expression in hepatocytes after tail vein injection of naked plasmid DNA.」 *Human Gene Therapy* 1999 第10卷, 第1735-1737頁)。在給藥前(給藥前1天、第-1天或第-2天), 藉由ELISA量測血清中之B型肝炎表面抗原(HBsAg)HBsAg表現量且根據平均HBsAg表現量將小鼠分組。

【0212】 分析: 可在多個時間、在HBV RNAi藥劑投藥之前及之後量測血清HBsAg、血清HBeAg、血清HBV DNA或肝HBV RNA。HBV表現量針對投藥前表現量及注射磷酸鹽緩衝生理食鹽水(「PBS」)之對照小鼠標準化。

【0213】 i) 血清收集: 小鼠用2-3%異氟醚麻醉且自頷下區收集血液樣品至血清分離管(Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Germany)中。使血液在環境溫度下凝固20分鐘。試管在8,000 ×g下離心3分鐘以分離血清且在4℃下儲存。

【0214】 *ii) 血清B型肝炎表面抗原(HBsAg) 含量*：收集血清且在含有5%脫脂乳粉之PBS中稀釋10至8000倍。由已用10 µg HBsAg表現質體pRc/CMV-HBs (Aldevron, Fargo, ND)之ICR小鼠(Harlan Sprague Dawley)之血清製備在脫脂牛乳溶液中稀釋之二級HBsAg標準品。用GS HBsAg EIA 3.0套組(Bio-Rad Laboratories, Inc., Redmond, WA)如製造商所述測定HBsAg含量。使用亦在含脫脂牛乳之PBS中稀釋之重組型HBsAg蛋白質ayw次型作為一級標準品(Aldevron)。

【0215】 為了考慮MC-HBV1.3之表現的非處理相關性下降，每隻動物之HBsAg表現針對注射PBS之小鼠的對照組標準化。首先，每隻動物在一個時間點之HBsAg含量除以該動物之處理前表現量，以測定「針對處理前標準化」之表現比率。接著藉由將個別動物「針對處理前歸一化」之比率除以正常PBS對照組中所有小鼠「針對處理前歸一化」之平均比率而使在一個特定時間點之表現針對對照組標準化。

【0216】 *iii) 血清B型肝炎e-抗原(HBeAg) 含量*：使用在5%脫脂乳粉中稀釋4至20倍之血清，用HBeAg酶聯結免疫吸附劑分析(ELISA)如製造商(DiaSorin)所描述進行HBeAg分析。在分析法之線性範圍中測定抗原之量且針對HBeAg蛋白質標準進行(Fitzgerald Industries International，目錄號30-AH18，Acton, MA)定量。

【0217】 為了考慮MC-HBV1.3之表現的非處理相關性下降，每隻動物之HBeAg表現針對注射PBS之小鼠的對照組標準化。對於血清中HBeAg之評估，由所收集之組或子組血清樣品分析HBeAg。首先，將各所收集之組或子組之HBeAg含量除以同一個組或子組之處理前表現量，以測定「針

對處理前標準化」之表現比率。接著藉由將一個組或子組之「針對處理前標準化」之比率除以來自正常PBS對照組之所有樣品之「針對處理前標準化」之平均比率而使在一個特定時間點之表現針對對照組標準化。

【0218】 *iv) 血清HBV DNA 含量*：收集相同體積的來自一個組或子組中之小鼠之血清達到100 μ L之最終體積。使用QIAamp MinElute Virus Spin套組(Qiagen, Valencia, CA)根據製造商說明書自血清樣品分離DNA。向每個樣品中添加無菌0.9%生理食鹽水達到200 μ L之最終體積。將血清樣品添加至含有緩衝液及蛋白酶之試管中。添加載體RNA以輔助分離少量DNA。添加1 ng pHCR/UbC-SEAP質體DNA (Wooddell CI等人, 「Long-term RNA interference from optimized siRNA expression constructs in adult mice.」 *Biochem Biophys Res Commun* (2005) 334, 117-127)作為回收對照物。在56°C下培育15分鐘之後，用乙醇使核酸自溶解物沈澱且將全部溶液施加至管柱。在洗滌之後，在50 μ L體積之緩衝液AVE中溶離樣品。

【0219】 藉由qPCR測定自pHBV小鼠模型血清分離之DNA中HBV基因組的複本數。使用編碼S基因內HBV基因組之短區段(Genbank寄存編號V01460之鹼基353-777)的質體pSEAP-HBV353-777以形成六對數標準曲線。基於pHCR/UbC-SEAP偵測，忽略DNA回收量低於平均值2個標準差的樣品。利用基於TaqMan化學反應之引子及具有fluor/ZEN/IBFQ之探針。

【0220】 在7500 Fast或StepOne Plus即時PCR系統(Life Technologies)上進行qPCR分析。為了評估血清中之HBV DNA，藉由單份或一式兩份的純化步驟自所收集的組血清樣品分離DNA。藉由一式三份進

行的qPCR反應測定HBV DNA及回收對照質體之量。定量HBV及pHCR/UbC-SEAP之探針包括於各反應中。

【0221】 實例3. *pHBV*模型小鼠中之HBV RNAi藥劑

【0222】 使用以上實例2中描述之pHBV小鼠模型。在第1天，向各小鼠投與含有2 mg/kg (mpk)在磷酸鹽緩衝生理食鹽水(「PBS」)中調配之HBV RNAi藥劑之200 µl單次皮下注射，或用作對照物之200 µl不含HBV RNAi藥劑之磷酸鹽緩衝生理食鹽水。各種包括N-乙醯基-半乳糖胺目標配位體之HBV RNAi藥劑結合於有義股之5'末端，如表4及5中所示。所測試之HBV RNAi藥劑包括具有以下表7中展示之雙螺旋數目之藥劑。在皮膚與肌肉之間進行注射(亦即，皮下注射)，注射至頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。每個組中測試三隻(3)小鼠(n=3)。

【0223】 在第8天、第15天、第22天及第29天收集血清，且依照以上實例2中所闡述之程序測定血清B型肝炎表面抗原(HBsAg)含量。來自實驗之資料展示於下表中：

表7. 在投與來自實例3之HBV RNAi藥劑之後，在pHBV小鼠中針對處理前及PBS對照物標準化平均HBsAg含量(標準差反映為(+/-))。

組	第8天	第15天	第22天	第29天
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

【0224】 RNAi藥劑AD04178、AD04579、AD04580、AD04570、AD04572、AD04573、AD04574、AD04575、AD04419及AD04578各自經設計以具有與以上表1及2中展示之HBV基因組之位置1781-1789處的X開放閱讀框架至少部分互補之反義股序列。與PBS對照物相比，每種HBV RNAi藥劑在所有所量測之時間點展示HBsAg之實質性降低。舉例而言，當針對處理前及PBS對照物標準化時，AD04580在第8天展示s-抗原含量降低超過95% (0.048 ± 0.007 HBsAg 含量)。

此外，依照以上實例2中所闡述之程序，測定來自在第8、15、22、29、36、43及50天收集之血清樣品之PBS、AD04579及AD04580組的血清HBV DNA含量。收集來自各組之血清且接著自血清一式兩份分離物分離DNA。資料呈現於下表中：

表8. 在投與來自實例3之HBV RNAi藥劑之後，在pHBV小鼠中針對處理前及PBS對照物標準化平均血清HBV DNA含量(標準差反映為(+/-))。

組	第8天	第15天	第22天	第29天
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
組	第36天	第43天	第50天	
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	

【0225】 表8中之資料表明與PBS組相比，所檢驗之兩種RNAi藥劑皆提供HBV DNA含量之實質性降低，其中AD04580在最低點實現稍微超過1 log基因表現阻斷(例如在15天的 0.0869 ± 0.0117 平均血清DNA含量)。

【0226】 實例 4. *pHBV*模型小鼠中之HBV RNAi藥劑

【0227】 使用以上實例2中描述之pHBV小鼠模型。在第1天，向各小鼠投與含有2 mg/kg (mpk)在磷酸鹽緩衝生理食鹽水中調配之HBV RNAi藥劑之200 µl單次皮下投藥，或用作對照物之200 µl不含HBV RNAi藥劑之磷酸鹽緩衝生理食鹽水。各種包括N-乙醯基-半乳糖胺目標配位體之HBV RNAi藥劑結合於有義股之5'末端，如表4及5中所示。所投與之HBV RNAi藥劑包括以下表9中列舉之藥劑。在皮膚與肌肉之間進行注射(亦即，皮下注射)，注射至頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。每個組中測試三隻(3)小鼠(n=3)。

【0228】 在第8天、第15天、第22天及第29天收集血清，且依照以上實例2中所闡述之程序測定血清B型肝炎表面抗原(HBsAg)含量。來自實驗之資料展示於下表中：

表9. 在投與來自實例4之HBV RNAi藥劑之後，在pHBV小鼠中針對處理前及PBS對照物標準化平均HBsAg含量(標準差反映為(+/-))。

組	第8天	第15天	第22天	第29天
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

【0229】 RNAi藥劑AD04010、AD04581、AD04591、AD04434、AD04583、AD04584、AD04585、AD04586、AD04588及AD04438經設計以具有與如表1及2中所示之HBV基因組之位置257-275處的S開放閱讀框架至少部分互補之反義股序列。以上表9中展示之HBV RNAi藥劑與PBS

對照物相比在所有所量測之時間點各自展示HBsAg中實質性降低。舉例而言，AD04585呈現HBsAg在第8天降低約90%，在第15天降低95%，在第22天降低97%且在第29天降低95%。

【0230】 此外，依照以上實例2中所闡述之程序，測定來自在第8、15、22、29、36、43及50天收集之血清樣品之PBS、AD04585組的血清HBV DNA含量。收集來自各組之血清且接著自血清一式兩份分離物分離DNA。資料呈現於下表中：

表10. 在投與來自實例4之HBV RNAi藥劑之後，在pHBV小鼠中針對處理前及PBS對照物標準化平均血清HBV DNA含量(標準差反映為(+/-))。

組	第8天	第15天	第22天	第29天
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
組	第36天	第43天	第50天	
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	

【0231】 表10中之資料表明與PBS組相比，HBV RNAi藥劑AD04585提供HBV DNA含量之降低。

【0232】 實例5. *pHBV*模型小鼠中HBV RNAi藥劑之劑量反應及組合

【0233】 使用以上實例2中描述之pHBV小鼠模型。將小鼠分成多個組，包括以下表11中所闡述之組，且依照表11中所闡述之給藥方案向小鼠提供200 µl皮下注射：

表11. 實例5之pHBV小鼠之給藥組。

組	RNAi藥劑及劑量	給藥方案
A	PBS (無RNAi藥劑)	在第1天單次注射
B	3.0 mg/kg AD04585	在第1天單次注射
C	3.0 mg/kg AD04585	在第1天、第8天及第15天注射(亦即每週三次注射)
D	3.0 mg/kg AD04580	在第1天單次注射
E	3.0 mg/kg AD04580	在第1天、第8天及第15天注射(亦即每週三次注射)

F	1.0 mg/kg AD4585 + 1.0 mg/kg AD04580	在第1天注射，且在第22天進行另一次注射
G	1.0 mg/kg AD4585 + 1.0 mg/kg AD04580	在第1天、第8天、第15天及第43天注射
H	1.5 mg/kg AD4585 + 1.5 mg/kg AD04580	在第1天、第22天及第43天注射
I	1.5 mg/kg AD4585 + 1.5 mg/kg AD04580	在第1天、第8天、第15天及第43天注射

【0234】 向每隻小鼠提供含有在磷酸鹽緩衝生理食鹽水中調配之一定量的HBV RNAi藥劑之200 µl皮下投藥，或200 µl不含HBV RNAi藥劑之磷酸鹽緩衝生理食鹽水，如表11中所闡述。各種包括N-乙醯基-半乳糖胺目標配位體之HBV RNAi藥劑結合於有義股之5'末端，如表4及5中所示。在皮膚與肌肉之間進行注射(亦即，皮下注射)，注射至頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。每個組中測試三隻(3)小鼠(n=3)。

【0235】 在第8天、第15天、第22天、第29天、第36天、第43天、第50天及第57天收集血清，且依照以上實例2中所闡述之程序測定血清B型肝炎表面抗原(HBsAg)含量。來自實驗之資料展示於下表中：

表12. 在投與來自實例5之HBV RNAi藥劑之後，在pHBV小鼠中針對處理前及PBS對照物標準化平均HBsAg含量(標準差反映為(+/-))。

組	第8天	第15天	第22天	第29天
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
組	第36天	第43天	第50天	第57天
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

【0236】 與PBS對照物相比，HBV RNAi藥劑AD04580及AD04585在所有所量測之時間點各自個別地展示HBsAg之降低。此外，AD04585及AD04580之組合治療，其如以上實例中所述靶向HBV基因組之不同區域，與PBS對照物相比亦在所有所量測之時間點展示HBsAg之降低。

【0237】 此外，依照以上實例2中所闡述之程序，測定來自在第8、15、22、29及36天收集之血清樣品之表11中之各組的血清HBV DNA含量。收集來自各組之血清且接著自血清一式兩份反應物分離DNA。資料呈現於下表中：

表13. 在投與來自實例5之HBV RNAi藥劑之後，在pHBV小鼠中針對處理前及PBS對照物標準化平均血清HBV DNA含量(標準差反映為(+/-))。

組	第8天	第15天	第22天	第29天
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
組	第36天			
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			

【0238】 表13中之資料表明與PBS組相比，所檢驗之RNAi藥劑(個別地及以組合形式)提供HBV DNA含量之降低。再次給藥或增加劑量可引起額外的HBV DNA降低。

【0239】 實例6. *pHBV*小鼠中之*HBV RNAi*藥劑：劑量反應及組合研究

【0240】 使用以上實例2中描述之*pHBV*小鼠模型。將小鼠分成如下表14中所闡述之各組，且依照表14中所闡述之給藥方案向每隻小鼠投與單次200 µl皮下注射：

表14. 實例6之*pHBV*小鼠之給藥組。

組	RNAi藥劑及劑量	給藥方案
A	PBS (無RNAi藥劑)	在第1天單次注射
B	4.0 mg/kg AD04981	在第1天單次注射
C	1.0 mg/kg AD04981	在第1天單次注射
D	2.0 mg/kg AD04981	在第1天單次注射
E	1.0 mg/kg AD04963	在第1天單次注射
F	2.0 mg/kg AD04963	在第1天單次注射
G	3.0 mg/kg AD04872	在第1天單次注射
H	3.0 mg/kg AD04872 + 1.0 mg/kg AD04981	在第1天單次注射
I	3.0 mg/kg AD04872 + 1.0 mg/kg AD04963	在第1天單次注射
J	3.0 mg/kg AD04872 + 2.0 mg/kg AD04981	在第1天單次注射

【0241】 向每隻小鼠提供含有在磷酸鹽緩衝生理食鹽水中調配之一定量的HBV RNAi藥劑之200 µl皮下投藥，或200 µl不含HBV RNAi藥劑之磷酸鹽緩衝生理食鹽水，如表14中所闡述。各種包括N-乙醯基-半乳糖胺目標配位體之HBV RNAi藥劑結合於有義股之5'末端，如表4及5中所示。在皮膚與肌肉之間進行注射(亦即，皮下注射)，注射至頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。每個組中測試三隻(3)小鼠(n=3)。

【0242】 在投藥之前第-1天且接著在第8天、第15天、第22天、第29天及第36天收集血清，且依照以上實例2中所闡述之程序測定血清HBsAg含量。來自實驗之資料展示於以下表15中，其中平均HBsAg反映HBsAg之經標準化之平均值：

表15. 在投與來自實例6之HBV RNAi藥劑之後，在pHBV小鼠中針對處理前及PBS對照物標準化平均HBsAg含量(標準差反映為(+/-))。

組	第8天	第15天	第22天
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
組	第29天	第36天	
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	

【0243】 與PBS對照物相比，所測試之HBV RNAi藥劑在所有所量測之時間點展示HBsAg之降低。此外，AD04872 (其包括與如表1及2中所示之HBV基因組之位置261-279處的S ORF至少部分互補之反義股序列)及AD04981或AD04963 (其皆包括與如表1及2中所示之HBV基因組之位置1781-1799處的X ORF至少部分互補之反義股序列)之組合治療，其展示於實例6之第H、I及J組中，說明兩種RNAi藥劑靶向之組合治療(一種靶向HBV

基因組之S ORF且另一種靶向X ORF)與PBS對照物相比類似地在所有所量測之時間點展示HBsAg之降低。

【0244】 此外，亦評估血清B型肝炎e-抗原(HBeAg)含量。首先收集每個各別組中小鼠之樣品，且以單份形式分析所得血清樣品。來自實驗之資料展示於下表中：

表16. 在投與來自實例6之HBV RNAi藥劑之後，在pHBV小鼠中針對處理前及PBS對照物標準化平均HBeAg含量。

組	第8天	第15天	第22天	第29天	第36天
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

【0245】 如表16中所示，與單獨投與AD04872相比，組合AD04872 (其靶向HBV基因組之S ORF)與AD04981或AD04963(其皆靶向HBV基因組之X ORF)展示HBeAg含量之進一步降低。

【0246】 實例7. *pHBV* 小鼠中之HBV RNAi藥劑：其他劑量反應及組合研究

【0247】 使用以上實例2中描述之pHBV小鼠模型。將小鼠分成如下表17中所闡述之各組，且依照表17中所闡述之給藥方案向每隻小鼠投與單次200 µl皮下注射：

表17. 實例7之pHBV小鼠之給藥組。

組	RNAi藥劑及劑量	給藥方案
A	PBS (無RNAi藥劑)	在第1天單次注射

B	4.0 mg/kg AD04776	在第1天單次注射
C	1.0 mg/kg AD04982	在第1天單次注射
D	2.0 mg/kg AD04982	在第1天單次注射
E	1.0 mg/kg AD04776	在第1天單次注射
F	2.0 mg/kg AD04776	在第1天單次注射
G	3.0 mg/kg AD04872	在第1天單次注射
H	3.0 mg/kg AD04872 + 1.0 mg/kg AD04982	在第1天單次注射
I	3.0 mg/kg AD04872 + 2.0 mg/kg AD04982	在第1天單次注射

【0248】 向每隻小鼠提供含有在磷酸鹽緩衝生理食鹽水中調配之一一定量的HBV RNAi藥劑之200 µl皮下投藥，或200 µl不含HBV RNAi藥劑之磷酸鹽緩衝生理食鹽水，如表17中所闡述。各種包括N-乙醯基-半乳糖胺目標配位體之HBV RNAi藥劑結合於有義股之5'末端，如表4及5中所示。在皮膚與肌肉之間進行注射(亦即，皮下注射)，注射至頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。在第-1天及第8天每組測試四隻(4)小鼠(n=4)，且接著每組處死一隻小鼠以用於組織學評估。在第22天及第29天每組測試三隻(3)小鼠(n=3)。

【0249】 在投藥之前第-1天且接著在第8天、第15天、第22天及第29天收集血清，且依照以上實例2中所闡述之程序測定血清B型肝炎表面抗原(HBsAg)含量。來自實驗之資料展示於以下表18中：

表18. 在投與來自實例7之HBV RNAi藥劑之後，在pHBV小鼠中針對處理前(第-1天)及PBS對照物標準化平均HBsAg含量(標準差反映為(+/-))。

組	第8天	第15天	第22天	第29天
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

【0250】 與PBS對照物相比，所測試之HBV RNAi藥劑在所有所量測之時間點展示HBsAg之降低。

【0251】 此外，亦評估血清B型肝炎e-抗原(HBeAg)含量。首先收集每個各別組中小鼠之樣品，且以單份形式分析所得血清樣品。來自實驗之資料展示於下表中：

表19. 在投與來自實例7之HBV RNAi藥劑之後，在pHBV小鼠中針對處理前及PBS對照物標準化平均HBeAg含量。

組	第8天	第15天	第22天	第29天	第36天
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

表19-1. 在投與來自實例7之HBV RNAi藥劑之後，在pHBV小鼠中針對處理前及PBS對照物標準化平均HBeAg基因表現阻斷倍數。

組	第8天 (KD倍數)	第15天 (KD倍數)	第22天 (KD倍數)	第29天 (KD倍數)	第36天 (KD倍數)
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

【0252】 表19-1反映與對照物相比，HBeAg之基因表現阻斷倍數比率，其計算為對照物(PBS)組之經標準化之HBeAg含量/各別RNAi藥劑組之經標準化之HBeAg含量(亦即，1.000/HBeAg含量)。表19-1中之資料表明

與單獨投與個別RNAi藥劑(參見例如表19及19-1之第H及I組)相比，AD04872 (如上文所指出，其包括與HBV基因組之位置261-279處的S ORF至少部分互補之反義股序列)與AD04982 (其包括與HBV基因組之位置1781-1799處的X ORF至少部分互補之反義股序列)之組合展示HBeAg含量之進一步降低。此外，來自此實例之資料亦證實AD04872與AD04982之組合引起大於在個別地投與AD04872及AD04982時HBeAg之降低倍數之總和的降低倍數。舉例而言，第I組(其為3.0 mg/kg AD04872+2.0 mg/kg AD04982之投藥)引起在第15天的HBeAg之降低倍數為17.0，其大於第G組(3.0 mg/kg AD04872)之降低倍數4.6加第D組(2.0 mg/kg AD04982)之降低倍數3.2之總和。

【0253】 此外，依照以上實例2中所闡述之程序，由在第-1、8、15、22、29及36天收集之血清樣品測定表17中各組之血清HBV DNA含量。在各時間點自各動物分離血清HBV DNA。資料呈現於下表中：

表20. 在投與來自實例7之HBV RNAi藥劑之後，在pHBV小鼠中針對處理前及PBS對照物標準化平均血清HBV DNA含量(標準差反映為(+/-))。

組	第8天	第15天	第22天	第29天
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
組	第36天			
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

【0254】 表20中之資料表明所檢驗之RNAi藥劑(個別地及以組合形式)與PBS組相比提供HBV DNA含量之降低，且進一步證實AD04872 (其靶向S ORF)及AD04982 (其靶向X ORF)之組合使血清HBV DNA降低至與單獨的相同量之AD04872類似的程度。

【0255】 實例8. *pHBV*小鼠中之*HBV RNAi*藥劑：其他劑量反應及組合研究

【0256】 使用以上實例2中描述之*pHBV*小鼠模型。將小鼠分成如下表21中所闡述之各組，且依照表21中所闡述之給藥方案向每隻小鼠投與單次200 µl皮下注射：

表21. 實例8之*pHBV*小鼠之給藥組。

組	RNAi藥劑及劑量	給藥方案	動物數目(n)
1	PBS (無RNAi藥劑)	在第1天單次注射	4
2A	4.0 mg/kg AD04872 + 1.0 mg/kg AD05070	在第1天單次注射	4
2B	4.0 mg/kg AD04872 + 1.0 mg/kg AD05070	在第1天單次注射	4
3A	3.3 mg/kg AD04872 + 1.7 mg/kg AD05070	在第1天單次注射	4
3B	3.3 mg/kg AD04872 + 1.7 mg/kg AD05070	在第1天單次注射	4
4A	3.2 mg/kg AD04872 + 0.8 mg/kg AD05070	在第1天單次注射	4
4B	3.2 mg/kg AD04872 + 0.8 mg/kg AD05070	在第1天單次注射	4
5A	2.7 mg/kg AD04872 + 1.3 mg/kg AD05070	在第1天單次注射	4
5B	2.7 mg/kg AD04872 + 1.3 mg/kg AD05070	在第1天單次注射	4
6A	4.0 mg/kg AD05070	在第1天單次注射	4
6B	4.0 mg/kg AD05070	在第1天單次注射	4
7A	1.7 mg/kg AD05070	在第1天單次注射	4
7B	1.7 mg/kg AD05070	在第1天單次注射	4

8A	0.8 mg/kg AD05070	在第1天單次注射	4
8B	0.8 mg/kg AD05070	在第1天單次注射	4
9	1.7 mg/kg AD05148	在第1天單次注射	4
10	2.7 mg/kg AD04872	在第1天單次注射	3
11	1.7 mg/kg AD05147	在第1天單次注射	3
12	4.0 mg/kg AD04872	在第1天單次注射	3
13	1.7 mg/kg AD05149	在第1天單次注射	3

【0257】 此外，依照以下時程預定將小鼠處死：

- 第11天：自第2A、3A、4A、5A、6A、7A及8A組處死2隻小鼠，且自第9組處死一隻小鼠。
- 第14天：自第2A、3A、4A、5A、6A、7A及8A組處死2隻小鼠。
- 第21天：自第2B、3B、4B、5B、6B、7B及8B組處死2隻小鼠。
- 第28天：自第1、2B、3B、4B、5B、6B、7B及8B處死2隻小鼠，且自第10及12組處死所有小鼠(4)。

【0258】 向每隻小鼠提供含有在磷酸鹽緩衝生理食鹽水中調配之一定量的HBV RNAi藥劑之200 µl皮下投藥，或200 µl不含HBV RNAi藥劑之磷酸鹽緩衝生理食鹽水，如表21中所闡述。各種包括N-乙醯基-半乳糖胺目標配位體之HBV RNAi藥劑結合於有義股之5'末端，如表4及5中所示。在皮膚與肌肉之間進行注射(亦即，皮下注射)，注射至頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。如以上表14中所示，除第10、11、12及13組(其中測試三隻小鼠(n=3))以外，各組中測試四隻(4)小鼠(n=4)。

【0259】 在投藥之前第-1天及第8、14、21及28天收集血清，且依照以上實例2中所闡述之程序測定血清B型肝炎表面抗原(HBsAg)含量。來自實驗之資料展示於下表中：

表22. 在投與來自實例8之HBV RNAi藥劑之後，在pHBV小鼠中針對處理前及PBS對照物標準化平均HBsAg含量(標準差反映為(+/-))。

組編號	第8天	第14天	第21天	第28天
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

【0260】 與PBS對照物相比，所測試之HBV RNAi藥劑(單獨或以組合形式)在所有所量測之時間點展示HBsAg之實質性降低。

【0261】 實例9. *RNAi*藥劑遞送

【0262】 使用以上實例2中描述之pHBV小鼠模型。在第1天，向各小鼠投與含有10 mg/kg (mpk)在磷酸鹽緩衝生理食鹽水中調配之HBV RNAi藥劑之200 µl單次皮下注射，或用作對照物之200 µl不含HBV RNAi藥劑之磷酸鹽緩衝生理食鹽水。所測試之HBV RNAi藥劑包括具有以下表23中展示之雙螺旋數目之藥劑，其各自包括結合於有義股之5'末端之N-乙醯基-半乳糖胺目標配位體，如表4及5中所示。在皮膚與肌肉之間進行注射(亦即，皮下注射)，注射至頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。每個組中測試三隻(3)小鼠(n=3)。

【0263】 在投藥之前且接著在第8天、第15天、第22天及第29天收集血清，且依照以上實例2中所闡述之程序測定血清B型肝炎表面抗原(HBsAg)含量。來自實驗之資料展示於下表中：

表23. 在投與來自實例9之HBV RNAi藥劑之後，在pHBV小鼠中針對處理前及PBS對照物標準化平均HBsAg含量(標準差反映為(+/-))。

RNAi藥劑	最低點處血清中之HBsAg(標準部分)	最低點處之%KD	最低點之天數
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

【0264】 以上表23中展示之HBV RNAi藥劑中之每一者包括與HBV基因組之位置1781-1799處的X ORF至少部分互補之反義股序列。與PBS對照物相比，各RNAi藥劑展示顯著的基因表現阻斷。

【0265】 實例10. *pHBV*小鼠中之HBV RNAi藥劑：其他組合研究

【0266】 使用以上實例2中描述之pHBV小鼠模型。將小鼠分成如下表24中所闡述之各組，且依照表24中所闡述之給藥方案向每隻小鼠投與單次200 µl皮下注射：

表24. 實例10之pHBV小鼠之給藥組。

組	RNAi藥劑及劑量	給藥方案
A	PBS第I組(無RNAi藥劑)	在第1天及第22天單次注射
B	PBS第II組(無RNAi藥劑)	在第1天及第22天單次注射
C	3.0 mg/kg AD04585	在第1天、第22天、第50天及第64天單次注射
D	3.0 mg/kg AD04771	在第1天及第22天單次注射
E	3.0 mg/kg AD04580	在第1天、第22天、第50天及第64天單次注射
F	3.0 mg/kg AD04776	在第1天及第22天單次注射
G	1.5 mg/kg AD04585 + 1.5 mg/kg AD04580	在第1天、第22天、第50天及第64天單次注射
H	1.5 mg/kg AD04771 + 1.5 mg/kg AD04776	在第1天及第22天單次注射
I	2.0 mg/kg AD04771 + 1.0 mg/kg AD04776	在第1天及第22天單次注射

J	2.25 mg/kg AD04771 + 0.75 mg/kg AD04776	在第1天及第22天單次注射
---	--	---------------

【0267】 向各小鼠提供含有在磷酸鹽緩衝生理食鹽水中調配之一定量的HBV RNAi藥劑之200 µl皮下投藥，或200 µl不含HBV RNAi藥劑之磷酸鹽緩衝生理食鹽水，如表24中所闡述。各種包括N-乙醯基-半乳糖胺目標配位體之HBV RNAi藥劑結合於有義股之5'末端，如表4及5中所示。在皮膚與肌肉之間進行注射(亦即，皮下注射)，注射至頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。每個組中測試三隻(3)小鼠(n=3)。

【0268】 在投藥之前且接著在第-1天、第8天、第15天、第22天、第29天、第36天、第43天、第50天、第57天及第64天收集血清。依照以上實例2中所闡述之程序測定血清B型肝炎表面抗原(HBsAg)含量。來自實驗之資料展示如下：

表25. 在投與來自實例10之HBV RNAi藥劑之後，在pHBV小鼠中針對處理前及PBS對照物(使用第A組作為對照)標準化平均HBsAg含量(標準差反映為(+/-))。

組	第8天	第15天	第22天
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
組	第29天	第36天	第43天
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
組	第50天	第57天	第64天
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			

【0269】 HBV RNAi藥劑AD04585及AD04771經設計以具有與如表1及2中所示之HBV基因組之位置257-275處的S開放閱讀框架至少部分互補之反義股序列。HBV RNAi藥劑AD04580及AD04776經設計以具有與如表1及2中所示之HBV基因組之位置1781-1799處的X開放閱讀框架至少部分互補之反義股序列。與PBS對照物相比，所測試之HBV RNAi藥劑(單獨或以組合形式)在所有所量測之時間點展示HBsAg之降低。各後續劑量進一步降低HBsAg降低之最低點。

【0270】 此外，依照以上實例2中所闡述之程序，由在第-1、8、15、22、29及36、43及50天收集之血清樣品測定表24中第C組(3.0 mg/kg AD04585)、第E組(3.0 mg/kg AD04580)及第G組(1.5 mg/kg AD04585+1.5 mg/kg AD04580)之血清HBV DNA含量。在此等時間點中之每一者時分離各動物之血清HBV DNA。資料呈現於下表中：

表26. 在投與來自實例10之HBV RNAi藥劑之後，針對處理前及PBS對照物(PBS第A及B組)標準化平均血清HBV DNA含量(標準差反映為(+/-))。

組	第8天	第15天	第22天	第29天
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
組	第36天	第43天	第50天	
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	

【0271】 表26中之資料表明與PBS組相比，所檢驗之RNAi藥劑(個別地及以組合形式)提供HBV DNA含量之降低。

【0272】 實例11. *pHBV*小鼠中之*HBV RNAi*藥劑：組合研究

【0273】 使用以上實例2中描述之*pHBV*小鼠模型。將小鼠分成如下表27中所闡述之各組，且依照表27中所闡述之給藥方案向每隻小鼠投與單次200 µl皮下注射：

表 27. 實例 11 之 *pHBV* 小鼠之給藥組。

組	RNAi藥劑及劑量	給藥方案
A	PBS (無RNAi藥劑)	在第1天單次注射
B	3.0 mg/kg AD04962	在第1天單次注射
C	3.0 mg/kg AD04963	在第1天單次注射
D	1.5 mg/kg AD04962 + 1.5 mg/kg AD04963	在第1天單次注射
E	2.0 mg/kg AD04962 + 1.0 mg/kg AD04963	在第1天單次注射
F	2.25 mg/kg AD04962 + 0.75 mg/kg AD04963	在第1天單次注射
G	1.5 mg/kg AD04962 + 1.5 mg/kg AD04963	在第1天單次注射
H	3.0 mg/kg AD04962 + 3.0 mg/kg AD04963	在第1天單次注射
I	1.5 mg/kg AD04962 + 1.5 mg/kg AD04963	在第1天單次注射
J	4.5 mg/kg AD04962 + 4.5 mg/kg AD04963	在第1天單次注射

K	3.0 mg/kg AD04872	在第1天單次注射
L	3.0 mg/kg AD04882	在第1天單次注射
M	3.0 mg/kg AD04885	在第1天單次注射

【0274】 向各小鼠提供含有在磷酸鹽緩衝生理食鹽水中調配之一定量的HBV RNAi藥劑之200 μl皮下投藥，或200 μl不含HBV RNAi藥劑之磷酸鹽緩衝生理食鹽水，如表24中所闡述。各種包括N-乙醯基-半乳糖胺目標配位體之HBV RNAi藥劑結合於有義股之5'末端，如表4及5中所示。在皮膚與肌肉之間進行注射(亦即，皮下注射)，注射至頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。每個組中測試三隻(3)小鼠(n=3)。

【0275】 在投藥之前第-1天且接著在第天8、第15天、第22天、第29天及第36天收集血清(除第L組(AD04882)及第M組(AD04885)以外)，且依照以上實例2中所闡述之程序測定血清B型肝炎表面抗原(HBsAg)含量。來自實驗之資料展示於下表中：

表28. 在投與來自實例11之HBV RNAi藥劑之後，在pHBV小鼠中針對處理前及PBS對照物標準化平均HBsAg (標準差反映為(+/-))。

組	第8天	第15天	第22天
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
組	第29天	第36天	
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	

【0276】 RNAi藥劑AD04962經設計以具有與如表1及2中所示之HBV基因組之位置257-275處的S開放閱讀框架至少部分互補之反義股序列。RNAi藥劑AD04872經設計以具有與如表1及2中所示之HBV基因組之位置261-279處的S開放閱讀框架至少部分互補之反義股序列。RNAi藥劑AD04963經設計以具有與如表1及2中所示之HBV基因組之位置1781-1799處的X開放閱讀框架至少部分互補之反義股序列。RNAi藥劑AD04882及AD04885經設計以具有與如表1及2中所示之HBV基因組之位置1780-1798處的X開放閱讀框架至少部分互補之反義股序列。與PBS對照物相比，以上表9中展示之HBV RNAi藥劑在所有量測之時間點各自展示HBsAg之降低(個別地及以組合形式)。再次給藥引起額外的HBsAg降低。

【0277】 此外，除第L及M組以外，亦評估所有組之血清B型肝炎e-抗原(HBeAg)含量。首先收集每個各別組中小鼠之樣品，且以單份形式分析所得血清樣品。來自實驗之資料展示於下表中：

表29. 在投與來自實例11之HBV RNAi藥劑之後，在pHBV小鼠中針對處理前及PBS對照物標準化平均HBeAg含量。

組	第8天	第22天	第29天	第36天
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

【0278】 此外，依照以上實例2中所闡述之程序，由在第8、15、22及29天收集之血清樣品測定表27中各組之血清HBV DNA含量。在各時間點自各動物分離血清HBV DNA。資料呈現於下表中：

表30. 在投與來自實例7之HBV RNAi藥劑之後，在pHBV小鼠中針對處理前及PBS對照物標準化平均血清HBV DNA含量(標準差反映為(+/-))。

組	第8天	第15天	第22天	第29天
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

【0279】 表30中之資料表明與PBS組相比，所檢驗之RNAi藥劑(個別地及以組合形式)提供HBV DNA含量之降低。再次給藥引起HBV DNA之額外降低。

【0280】 實例12. *pHBV*小鼠中之*HBV RNAi*藥劑

【0281】 使用以上實例2中描述之*pHBV*小鼠模型。將小鼠分成如下表31中所闡述之各組，且依照表31中所闡述之給藥方案向每隻小鼠投與單次200 μl皮下注射：

表31. 實例12之*pHBV*小鼠之給藥組。

組	RNAi藥劑及劑量	給藥方案
A	PBS (無RNAi藥劑)	在第1天單次注射
B	2.0 mg/kg AD04871	在第1天單次注射
C	2.0 mg/kg AD04872	在第1天單次注射
D	2.0 mg/kg AD04874	在第1天單次注射
E	2.0 mg/kg AD04875	在第1天單次注射
F	2.0 mg/kg AD04876	在第1天單次注射
G	2.0 mg/kg AD04881	在第1天單次注射
H	2.0 mg/kg AD04883	在第1天單次注射
I	2.0 mg/kg AD04884	在第1天單次注射

【0282】 向各小鼠提供含有在磷酸鹽緩衝生理食鹽水中調配之一定量的HBV RNAi藥劑之200 µl皮下投藥，或200 µl不含HBV RNAi藥劑之磷酸鹽緩衝生理食鹽水，如表24中所闡述。各種包括N-乙醯基-半乳糖胺目標配位體之HBV RNAi藥劑結合於有義股之5'末端，如表4及5中所示。在皮膚與肌肉之間進行注射(亦即，皮下注射)，注射至頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。每個組中測試三隻(3)小鼠(n=3)。

【0283】 在投藥之前且接著在第8天、第15天及第22天收集血清。亦在第29天、第36天、第43天及第50天收集第A組(PBS)、第B組(2.0 mg/kg AD04871)、第C組(2.0 mg/kg AD04872)、第D組(2.0 mg/kg AD04874)、第E組(2.0 mg/kg AD04875)及第F組(2.0 mg/kg AD04876)之血清。依照以上實例2中所闡述之程序測定血清B型肝炎表面抗原(HBsAg)含量。來自實驗之資料展示於下表中：

表32. 在投與來自實例12之HBV RNAi藥劑之後，在pHBV小鼠中針對處理前及PBS對照物標準化平均HBsAg (標準差反映為(+/-))。

組	第8天	第15天	第22天	第29天
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	
組	第36天	第43天	第50天	
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				

【0284】 HBV RNAi藥劑AD04871、AD04872、AD04874、AD04875及AD04876各自經設計以具有與如表1及2中所示之HBV基因組之位置261-279處的S開放閱讀框架至少部分互補之反義股序列。與PBS對照物相比，此等HBV RNAi藥劑中之每一者應實質性降低HBsAg。舉例而言，與對照物相比，在第15天至第43天，AD04871 (第B組)、AD04872 (第C組)及AD04874 (第D組)及AD04876 (第F組)中之每一者之單次2 mg/kg給藥在所量測之時間點中之每一者時呈現大於90%的HBsAg降低。HBV RNAi藥劑AD04881、AD04883、AD04884各自經設計以具有與如表1及2中所示之HBV基因組之位置1780-1798處的X開放閱讀框架至少部分互補之反義股序列。

【0285】 實例13. X區域基因剔除模型小鼠中HBV RNAi藥劑之劑量反應及組合

【0286】 作為用於評估RNAi藥劑與第二RNAi藥劑之組合之作用的替代手段，產生包括具有用於靶向位置1780及1781之HBV RNAi藥劑之結合位點之基因剔除的HBV基因組之質體，如表1及2中所示，該RNAi藥劑

包括與位於HBV mRNA之S ORF中之區域至少部分互補之反義股序列，且該第二RNAi藥劑包括與位於HBV mRNA之X ORF中之區域至少部分互補之反義股序列(下文中稱為X區域基因剔除小鼠)。藉由使此等RNAi藥劑之結合位點內pHBV1.3質體中之十個(10)鹼基突變來產生此模型。其餘HBV mRNA (包括S區域)保持功能性。因此，在此HBV小鼠模型中，預期包含本文中所揭示之具有靶向HBV基因組之位置1780及1781的反義股之HBV RNAi藥劑將在沉默表現中無效。

【0287】 將小鼠分成多個組，包括以下表33中所闡述之組，且依照下表中所闡述之給藥方案向小鼠提供200 µl皮下注射：

表33. 實例13之X區域基因剔除小鼠之給藥組。

組	RNAi藥劑及劑量	給藥方案	動物數目(n)
1	PBS (無RNAi藥劑)	在第1天單次注射	4
2	2.0 mg/kg AD04585 + 1.0 mg/kg AD04963	在第1天單次注射	4
3	2.0 mg/kg AD04872 + 1.0 mg/kg AD04963	在第1天單次注射	4
4	2.5 mg/kg AD04585 + 0.5 mg/kg AD04963	在第1天單次注射	4
5	2.5 mg/kg AD04872 + 0.5 mg/kg AD04963	在第1天單次注射	4
6	3.0 mg/kg AD04963	在第15天單次注射	1

【0288】 向各小鼠提供含有在磷酸鹽緩衝生理食鹽水中調配之一定量的HBV RNAi藥劑之200 µl皮下投藥，或200 µl不含HBV RNAi藥劑之磷酸鹽緩衝生理食鹽水，如表33中所闡述。各種包括N-乙醯基-半乳糖胺目標配位體之HBV RNAi藥劑結合於有義股之5'末端，如表4及5中所示。在皮膚與肌肉之間進行注射(亦即，皮下注射)，注射至頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。每個組中測試三隻(3)小鼠(n=3)。

【0289】 在第5天、第8天、第15天、第22天及第29天收集血清，且依照以上實例2中所闡述之程序測定血清B型肝炎表面抗原(HBsAg)含量。亦在第36天及第43天收集第1組至第5組之血清。來自實驗之資料展示於以下表34中：

表34. 在投與來自實例13之HBV RNAi藥劑之後，在X區域基因剔除小鼠中針對處理前及PBS對照物標準化平均HBsAg (標準差反映為(+/-))。

組	第8天	第15天	第22天
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
	第29天	第36天	第43天
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		

【0290】 如所預期，第6組，其為3.0 mg/kg之HBV RNAi藥劑AD04963之單次劑量且包括與HBV基因組之位置1781-1799處的X開放閱讀框架至少部分互補之反義股，不能提供HBsAg之基因表現阻斷。此外，與PBS對照物相比，第2組至第5組中之每一者提供HBsAg之實質性基因表現阻斷，其中第3組及第5組在最低點(第22天)呈現HBsAg之大於2倍對數下降。

【0291】 實例14. X區域基因剔除模型小鼠中HBV RNAi藥劑之劑量反應及組合

【0292】 使用以上實例13中描述之X區域基因剔除小鼠模型。將小鼠分成多個組，包括如以下表31中所闡述之組，且依照表35中所闡述之給藥方案向每隻小鼠投與單次200 μl皮下注射：

表35. 實例14之X區域基因剔除小鼠之給藥組。

組	RNAi藥劑及劑量	給藥方案
1	PBS (無RNAi藥劑)	在第1天單次注射
2	2.0 mg/kg AD04872	在第1天單次注射
3	2.0 mg/kg AD04872 + 0.7 mg/kg AD05070	在第1天單次注射
4	2.0 mg/kg AD04872 + 1.0 mg/kg AD05070	在第1天單次注射
5	2.0 mg/kg AD04872 + 2.0 mg/kg AD05070	在第1天單次注射

【0293】 向各小鼠提供含有在磷酸鹽緩衝生理食鹽水中調配之一定量的HBV RNAi藥劑之200 μl皮下投藥，或200 μl不含HBV RNAi藥劑之磷酸鹽緩衝生理食鹽水，如表35中所闡述。各種包括N-乙醯基-半乳糖胺目標配位體之HBV RNAi藥劑結合於有義股之5'末端，如表4及5中所示。在皮膚與肌肉之間進行注射(亦即，皮下注射)，注射至頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。測試表35中展示之每組三隻(3)小鼠(n=3)。

【0294】 在第1天(給藥前)、第8天、第15天、第22天及第29天收集血清，且依照以上實例2中所闡述之程序測定血清B型肝炎表面抗原(HBsAg)含量。來自實驗之資料展示於下表中：

表36. 在來自實例14之X區域基因剔除小鼠中針對處理前及PBS對照物標準化平均HBsAg含量。

組	第8天	第15天	第22天	第29天
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

【0295】 表36展示與PBS對照物相比，單獨的HBV RNAi藥劑

AD04872及AD04872 (其包括與HBV基因組之位置261-279處的S開放閱讀框架至少部分互補之反義股)及AD05070 (其包括與HBV基因組之位置1781-1799處的X開放閱讀框架至少部分互補之反義股)之組合在所量測之時間點中之每一者時提供顯著的HBsAg之基因表現阻斷。添加0.7 mg/kg至2 mg/kg之HBVRNAi藥劑AD05070(此X區域基因剔除模型中存在關於其之經突變之目標位點)不會降低2 mg/kg之HBV RNAi藥劑AD04872之活性。

此外，依照以上實例2中所闡述之程序，由在第8、15及22天收集之血清樣品測定血清HBV DNA含量。收集來自各組之血清且接著以單份形式自血清分離DNA。資料呈現於下表中：

表37. 在投與來自實例14之HBV RNAi藥劑之後，在X區域基因剔除小鼠中針對處理前及PBS對照物標準化平均血清HBV DNA含量(標準差反映為(+/-))。

組	第8天	第15天	第22天
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

【0296】 添加0.7 mg/kg至2 mg/kg之HBVRNAi藥劑AD05070(此X區域基因剔除模型中存在關於其之經突變之目標位點)不會降低2 mg/kg之HBV RNAi藥劑AD04872之活性。

【0297】 實例15. *pHBV*小鼠中之HBV RNAi藥劑

【0298】 使用以上實例2中描述之pHBV小鼠模型。將小鼠分成各組，包括以下表38中所闡述之組，且依照表38中所闡述之給藥方案向各小鼠投與單次200 µl皮下注射：

表38. 實例15之pHBV小鼠之給藥組。

組	RNAi藥劑及劑量	給藥方案
1	PBS (無RNAi藥劑)	在第1天單次注射
2	2.0 mg/kg AD04776	在第1天單次注射
3	2.0 mg/kg AD05069	在第1天單次注射
4	2.0 mg/kg AD05070	在第1天單次注射
5	2.0 mg/kg AD05071	在第1天單次注射
6	2.0 mg/kg AD05073	在第1天單次注射
7	2.0 mg/kg AD05074	在第1天單次注射
8	2.0 mg/kg AD05075	在第1天單次注射
9	2.0 mg/kg AD05076	在第1天單次注射
10	2.0 mg/kg AD05077	在第1天單次注射
11	2.0 mg/kg AD05078	在第1天單次注射
12	3.0 mg/kg AD04872 + 1.0 mg/kg AD04776	在第1天單次注射
13	3.0 mg/kg AD04872 + 1.0 mg/kg AD05069	在第1天單次注射
14	3.0 mg/kg AD04872 + 1.0 mg/kg AD05070	在第1天單次注射
15	3.0 mg/kg AD04872 + 1.0 mg/kg AD05071	在第1天單次注射
16	3.0 mg/kg AD04872 + 1.0 mg/kg AD05073	在第1天單次注射
17	3.0 mg/kg AD04872 + 1.0 mg/kg AD05074	在第1天單次注射
18	3.0 mg/kg AD04872 + 1.0 mg/kg AD05075	在第1天單次注射
19	3.0 mg/kg AD04872 + 1.0 mg/kg AD05076	在第1天單次注射
20	3.0 mg/kg AD04872 + 1.0 mg/kg AD05077	在第1天單次注射
21	3.0 mg/kg AD04872 + 1.0 mg/kg AD05078	在第1天單次注射

【0299】 向各小鼠提供含有在磷酸鹽緩衝生理食鹽水中調配之一定量的HBV RNAi藥劑之200 µl皮下投藥，或200 µl不含HBV RNAi藥劑之磷酸鹽緩衝生理食鹽水，如表38中所闡述。各種包括N-乙醯基-半乳糖胺目標

配位體之HBV RNAi藥劑結合於有義股之5'末端，如表4及5中所示。在皮膚與肌肉之間進行注射(亦即，皮下注射)，注射至頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。每個組中測試三隻(3)小鼠(n=3)。

【0300】 在投藥之前第-1天且接著在第8天、第15天、第22天、第29天、第36天、第43天及第50天收集血清。依照以上實例2中所闡述之程序測定血清B型肝炎表面抗原(HBsAg)含量。來自實驗之資料展示於以下表39中，其中平均HBsAg反映HBsAg之經標準化之平均值：

表39. 在投與來自實例15之HBV RNAi藥劑之後，在pHBV小鼠中針對處理前及PBS對照物標準化平均HBsAg。

組	第8天	第15天	第22天	第29天
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
組	第36天	第43天	第50天	
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

【0301】 RNAi藥劑AD04776、AD05069、AD05070、AD05071、AD05073及AD05074各自經設計以具有與如表1及2中所示之HBV基因組之位置1781-1799處的X開放閱讀框架至少部分互補之反義股序列。RNAi藥劑AD05075、AD05076、AD05077及AD05078各自經設計以具有與如表1及2中所示之HBV基因組之位置1780-1798處的X開放閱讀框架至少部分互補之反義股序列。

【0302】 表39展示與PBS對照物相比，單獨投與的HBV RNAi藥劑AD04776、AD05069、AD05070、AD05071、AD05073及AD05074或其與AD04872 (其包括與HBV基因組之位置261-279處的S開放閱讀框架至少部分互補之反義股)之組合在所量測之時間點中之每一者時提供HBsAg之顯著基因表現阻斷。

【0303】 實例16. *pHBV*小鼠中之HBV RNAi藥劑：劑量反應及組合研究

【0304】 使用以上實例2中描述之pHBV小鼠模型。將小鼠分成如下表40中所闡述之各組，且依照表40中所闡述之給藥方案向每隻小鼠投與

單次200 µl皮下注射：

表40. 實例16之pHBV小鼠之給藥組。

組	RNAi藥劑及劑量	給藥方案
1	PBS (無RNAi藥劑)	在第1天單次注射
2	3.2 mg/kg AD04872	在第1天單次注射
3	3.2 mg/kg AD04872	在第1天及第22天單次注射
4	3.0 mg/kg AD04872 + 0.8 mg/kg AD05070	在第1天單次注射
5	3.0 mg/kg AD04872 + 0.8 mg/kg AD05070	在第1天及第22天單次注射
6	3.0 mg/kg AD04872 + 1.0 mg/kg AD05070	在第1天單次注射
7	3.0 mg/kg AD04872 + 1.0 mg/kg AD05070	在第1天及第22天單次注射
8	2.7 mg/kg AD04872 + 1.3 mg/kg AD05070	在第1天單次注射
9	2.7 mg/kg AD04872 + 1.3 mg/kg AD05070	在第1天及第22天單次注射
10	2.0 mg/kg AD04872 + 2.0 mg/kg AD04776	在第1天及第22天單次注射
11	0.8 mg/kg AD05070	在第1天及第22天單次注射
12	1.3 mg/kg AD05070	在第1天及第22天單次注射

【0305】 向各小鼠提供含有在磷酸鹽緩衝生理食鹽水中調配之一定量的HBV RNAi藥劑之200 µl皮下投藥，或200 µl不含HBV RNAi藥劑之磷酸鹽緩衝生理食鹽水，如表40中所闡述。各種包括N-乙醯基-半乳糖胺目標配位體之HBV RNAi藥劑結合於有義股之5'末端，如表4及5中所示。在皮膚與肌肉之間進行注射(亦即，皮下注射)，注射至頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。各組中測試六隻(6)小鼠(n=6)。

【0306】 在投藥之前且接著在第8天、第15天、第22天及第29天收集血清，且依照以上實例2中所闡述之程序測定血清B型肝炎表面抗原(HBsAg)含量。來自實驗之資料展示於以下表41中：

表41. 在投與來自實例16之HBV RNAi藥劑之後，在pHBV小鼠中針對處理前及PBS對照物標準化平均HBsAg含量(標準差反映為(+/-))。

組	第8天	第15天	第22天	第29天
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

【0307】 與PBS對照物相比，所測試之HBV RNAi藥劑(個別或以組合形式)在所有所量測之時間點展示HBsAg之降低。HBsAg表現在所有在第22天再次給藥之組中進一步降低。

【0308】 此外，亦評估血清B型肝炎e-抗原(HBeAg)含量。對於第8天量測值，收集各組中所有六隻小鼠之血清樣品，且以單份形式分析所得樣品。對於第-1天、第15天、第22天及第29天量測值，來自各組之六隻小鼠在各組內配對且收集其各別血清樣品，形成各組之三個子組。接著分析各組之三個子組中之每一者之血清樣品。來自實驗之資料展示於以下表42中：

表42. 在投與來自實例16之HBV RNAi藥劑之後，在pHBV小鼠針對處理前及PBS對照物標準化平均HBeAg含量(第15、22及29天之標準差反映為(+/-))。

組	第8天	第15天	第22天	第29天
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

【0309】 與生理食鹽水對照物相比，所測試之HBV RNAi藥劑(個別或以組合形式)在所有所量測之時間點展示HBeAg之降低。HBeAg表現在所有在第22天再次給藥之組中進一步降低。

【0310】 此外，依照以上實例2中所闡述之程序，由在第-1、8、15、22天收集之血清樣品測定表40中各組之血清HBV DNA含量。收集來自各小鼠對之血清且接著在單次分離中自各血清合併物分離DNA。資料呈現於下表中：

表43. 在投與來自實例16之HBV RNAi藥劑之後，在pHBV小鼠中針對處理前及PBS對照物標準化平均血清HBV DNA含量(標準差反映為(+/-))。

組	第8天	第15天	第22天
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

【0311】 與生理食鹽水對照物相比，除第11組及第12組(其在第8天不具有血清HBV DNA之降低)以外，所測試之HBV RNAi藥劑(個別及以組合形式)在所有所量測之時間點展示血清HBV DNA之降低。

【0312】 實例17. *pHBV*小鼠中之HBV RNAi藥劑

【0313】 使用以上實例2中描述之pHBV小鼠模型。將小鼠分成如下表44中所闡述之多個組，且依照表44中所闡述之給藥方案向每隻小鼠投

與單次200 µl皮下注射：

表44. 實例17之pHBV小鼠之給藥組。

組	RNAi藥劑及劑量	給藥方案
1	PBS (無RNAi藥劑)	在第1天單次注射
2	5 mg/kg AD04585 + 1 mg/kg AD04963	在第1天單次注射
3	5 mg/kg AD04872 + 1 mg/kg AD04963	在第1天單次注射
4	5 mg/kg AD04585 + 1 mg/kg AD04963	在第1天及第8天單次注射
5	5 mg/kg AD04872 + 1 mg/kg AD04963	在第1天及第8天單次注射
6	2.5 mg/kg AD04585 + 0.5 mg/kg AD04963	在第1天單次注射
7	2.0 mg/kg AD04585 + 1.0 mg/kg AD04963	在第1天單次注射
8	2.5 mg/kg AD04872 + 0.5 mg/kg AD04963	在第1天單次注射
9	2.0 mg/kg AD04872 + 1.0 mg/kg AD04963	在第1天單次注射
10	5 mg/kg AD04872 + 1 mg/kg AD04981	在第1天單次注射
11	2.5 mg/kg AD04872 + 0.5 mg/kg AD04981	在第1天及第8天單次注射
12	2.5 mg/kg AD04872 + 0.5 mg/kg AD04981	在第1天單次注射
13	2 mg/kg AD04872 + 1 mg/kg AD04981	在第1天單次注射
14	2.5 mg/kg AD04585 + 0.5 mg/kg AD04981	在第1天單次注射
15	2 mg/kg AD04585 + 1 mg/kg AD04981	在第1天單次注射
16	0.5 mg/kg AD04981	在第1天單次注射

【0314】 向各小鼠提供含有在磷酸鹽緩衝生理食鹽水中調配之一定量的HBV RNAi藥劑之200 µl皮下投藥，或200 µl不含HBV RNAi藥劑之磷酸鹽緩衝生理食鹽水，如表44中所闡述。各種包括N-乙醯基-半乳糖胺目標配位體之HBV RNAi藥劑結合於有義股之5'末端，如表4及5中所示。在皮膚與肌肉之間進行注射(亦即，皮下注射)，注射至頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。每個組中測試三隻(3)小鼠(n=3)。

【0315】 在投藥之前且接著在第8天、第14天、第21天、第29天及第36天收集血清，且依照以上實例2中所闡述之程序測定血清B型肝炎表面抗原(HBsAg)含量。來自實驗之資料展示於以下表45中：

表45. 在投與來自實例17之HBV RNAi藥劑之後，在pHBV小鼠中針對處理前及PBS對照物標準化平均HBsAg含量(標準差反映為(+/-))。

組	第8天	第14天	第21天	第29天
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
組	第36天			
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			

【0316】 與生理食鹽水對照物相比，所測試之HBV RNAi藥劑組合在所有所量測之時間點展示HBsAg之降低。代替AD04872，與具有AD04585之等效組合相比，含有AD04872之組合展示更大的降低。

【0317】 此外，依照以上實例2中所闡述之程序，由在第8、14、21及29天收集之血清樣品測定血清HBV DNA含量。在各時間點自各動物分離血清HBV DNA。資料呈現於以下表46中：

表46. 在投與來自實例17之HBV RNAi藥劑之後，在pHBV小鼠中針對處理前及PBS對照物標準化平均血清HBV DNA含量(標準差反映為(+/-))。

組	第8天	第14天	第21天	第29天
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

【0318】 與生理食鹽水對照物相比，所測試之HBV RNAi藥劑組合在所有所量測之時間點展示血清HBV DNA之降低。代替AD04872，與具有AD04585之等效組合相比，含有AD04872之組合展示更大的降低。在第22天及第29天觀測到此等更大的降低。

【0319】 實例18. 感染HBV之人類化小鼠模型中之HBV RNAi藥劑

【0320】 對於此研究，雄性FRG® (C57BL/6背景上之基因型 Fah-/-/Rag2-/-/Il2rg-/- 三重基因剔除小鼠(Yecuris))在其年齡為1-2個月時用人類肝細胞進行移植。使人類肝細胞重新植入肝中保持約6個月，進行週期性NTBC處理以阻礙小鼠肝細胞生長。在年齡為9個月時，對感染人類肝細胞之小鼠進行4×10⁸個基因組/公斤之HBV基因型C之靜脈內接種。在2-3個月後，達到平線區之血清HBV DNA含量表明最大限度地感染人類肝細胞(小鼠肝細胞無法由HBV感染)。小鼠在開始用HBV RNAi藥劑治療時的年齡為一年，因此接近其壽命終點。

【0321】 在第-10天及第-3天採集處理前血清樣品。在第1天開始，用溶解於水中之0.01 mg/kg之因提弗(Entecavir)向各小鼠投與每天經口管飼以抑制HBV複製。因提弗之每天給藥持續直至處死小鼠的那一天。預期因提弗投藥可降低長期感染之人類患者中之血清HBV DNA，但不降低HBsAg。

【0322】 將小鼠分成多個組，包括以下表47中所闡述之組：

表47. 實例18之感染HBV之FRG人類化模型小鼠之給藥組。

組	RNAi藥劑及劑量	給藥方案	終止日
A-小鼠1	PBS (無RNAi藥劑)	在第1天單次注射	在第21天處死 (不健康動物)
A-小鼠2	PBS (無RNAi藥劑)	在第1天及第29天單次注射	在第36天處死
B-小鼠1	4.0 mg/kg AD04872 + 2.0 mg/kg AD05070	在第1天及第29天單次注射	在第36天處死
B-小鼠2	4.0 mg/kg AD04872 + 2.0 mg/kg AD05070	在第1天及第29天單次注射	在第40天處死
C-小鼠1	4.5 mg/kg AD04872 + 1.5 mg/kg AD05070	在第1天單次注射	在第15天處死
C-小鼠2	4.5 mg/kg AD04872 + 1.5 mg/kg AD05070	在第1天及第29天單次注射	在第36天處死
C-小鼠3	4.5 mg/kg AD04872 + 1.5 mg/kg AD05070	在第1天及第29天單次注射	在第40天處死

【0323】 依照以上表47如中所闡述之時程，亦在第1天及第29天(若在第29天仍存活)向各小鼠提供每20 g體重100 μ l含有在磷酸鹽緩衝生理食鹽水中調配之一定量的HBV RNAi藥劑之皮下投藥，或相同體積之不含HBV RNAi藥劑之磷酸鹽緩衝生理食鹽水。各種包括N-乙醯基-半乳糖胺目標配位體之HBV RNAi藥劑結合於有義股之5'末端，如表4及5中所示。在皮膚與肌肉之間進行注射(亦即，皮下注射)，注射至頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。

【0324】 在第8天、第15天、第22天、第29天、第36天及第40天收集血清，且依照以上實例2中所闡述之程序測定血清B型肝炎表面抗原(HBsAg)含量。來自實驗之資料展示於下表中：

表48. 來自實例18之每隻個別感染HBV之人類化FRG模型小鼠之針對處理前(第-3天)標準化之平均HBsAg含量。

組	第8天	第15天	第22天	第29天	第36天	第40天
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				

【0325】 此外，依照以上實例2中所闡述之程序，由在第-10、-3、8、15、22、29、36及40天收集之血清樣品測定血清HBV DNA含量。資料呈現於以下表49中：

表49. 在投與來自實例14之HBV RNAi藥劑之後，在各感染HBV之FRG人類化小鼠中針對處理前第-10天及第-3天之平均值標準化血清HBV DNA含量。

組	第-10天	第-3天	第8天	第15天	第22天	第29天	第36天	第40天
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

【0326】 如所預期，因提弗之投藥在不存在及存在HBV RNAi藥劑之情況下皆降低病毒複製。

【0327】 其他實施例

【0328】 應瞭解，雖然本發明已結合其實施方式描述，但前述描述意欲說明且不限制本發明之範疇，本發明之範疇係由隨附申請專利範圍之範疇界定。其他態樣、優勢及修改在以下申請專利範圍之範疇內。

111312-Seq
SEQUENCE LISTING

<110> 美商艾羅海德製藥公司(ARROWHEAD PHARMACEUTICALS, INC.)
<120> 用於B型肝炎病毒感染之RNAi藥劑
<130> 30647-W01
<150> US62/370,754
<151> 2016-08-04
<150> US62/534,733
<151> 2017-07-20
<150> US62/540,639
<151> 2017-08-03
<160> 334
<210> 1
<211> 3221
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> B型肝炎病毒 (亞型ADW2), 基因型A, 完全基因(AM282986.1)
<400> 1
ttccactgcc ttccaccaag ctctgcagga tcccaaagtc aggggtctgt attttctgc 60
tggtggctcc agttcaggaa cagtaaacc tgcctcgaat attgcctctc acatctcgtc 120
aatctccgcg aggactgggg accctgtgac gaatatggag aacatcacat caggattcct 180
aggacccctg ctctgtttac aggcgggggt tttcttgttg acaagaatcc tcacaatacc 240
gcagagtcta gactcgtggg ggacttctct caattttcta gggggatcac cctgtgtgtc 300
tggccaaaat tcgcagtcce caacctccaa tcactacca acctcctgtc ctccaatttg 360
tcctggttat cgttggatgt gtctgcggcg ttttatcata ttctcttca tctgtctgt 420
atgcctcatc ttcttgttgg ttcttctgga ttatcaaggt atgttgcccg ttgtctctc 480
aatccagga acaacaaca ccagtacggg accatgcaa acctgcacga ctctgtctc 540
aggcaactct atgtttccct catgttgctg taaaaacct tcggatggaa attgcacctg 600
tattcccatc ccactgtctt gggctttcgc aaaataccta tgggagtggg cctcagtcgg 660
tttctcttgg ctcagtttac tagtgccatt gtgtcagtg ttcgtagggc tttccccac 720
tgtttgctt tcagctatat ggatgatgtg gtattggggg ccaagtctgt acagcatcgt 780

111312-Seq			
gagtcctttt	ataccgctgt	taccaatttt	cttttgtctc
tggtatata	tttaaaccct	840	
aacaaaacaa	aaagatgggg	ttattcccta	aacttcatgg
gttacataat	tggaagttag	900	
ggaacgttgc	cacaggatca	tattgtacaa	aagatcaaac
actgttttag	aaaacttcc	960	
gttaacaggc	ctattgattg	gaaagtatgt	caaagaattg
tggtcttttt	gggctttgct	1020	
gtccatttta	cacaatgtgg	atatcctgcc	ttaatgcctt
tgtatgcctg	tatacaagct	1080	
aaacaggctt	tcactttctc	gccaacttac	aaggcctttc
taagtaaaca	gtacatgaac	1140	
ctttaccccc	ttgctcggca	acggcctggg	ctgtgccaa
tggttgctga	cgcaaccccc	1200	
actggctggg	gcttggccat	aggccatcag	cgcatgcgtg
gaacctttgt	ggctcctctg	1260	
ccgatccata	ctgcggaa	acttagccgt	tgttttgc
gcagccgggc	tggggcaaag	1320	
ctcatcggaa	ctgacaattc	tgtcgtctc	tcgcggaa
atacatcg	tccatggctg	1380	
ctaggttgta	ctgccaactg	gatccttcgc	gggacgtcct
ttgtttacgt	cccgtcggcg	1440	
ctgaatcccc	cggacgacc	ctctcggggc	cgttggggac
tctctcgtcc	ccttctccgt	1500	
ctgccgttcc	agccgaccac	ggggcgcacc	tctctttacg
cgggtctccc	gtctgtgcct	1560	
tctcatctgc	cggctcgtgt	gcacttcgct	tcacctctgc
acgttgc	gagaccaccg	1620	
tgaacgccc	tcagatcctg	cccaaggctc	tacataagag
gactcttgg	ctcccagcaa	1680	
tgtcaacgac	cgaccttag	gcctacttca	aagactgtgt
gtttaaggac	tgaggaggagc	1740	
tgggggagga	gattagggtta	aaggctctttg	tattaggagg
ctgtaggcat	aaattggtct	1800	
gcgcaccagc	accatgcaac	tttttcacct	ctgcctaate
atctctt	catgtcccac	1860	
tgttcaagcc	tccaagctgt	gccttgggtg	gctttggggc
atggacattg	acccttataa	1920	
agaatttgg	gtactgtgg	agttactctc	gtttttgcct
tctgactttt	ttccttccgt	1980	
cagagatctc	ctagacaccg	cctcagctct	gtatcgggaa
gccttagagt	ctcctgagca	2040	
ttgtcacct	caccatactg	cactcaggca	agcaattctc
tgtctggggg	aattgatgac	2100	
tctagctacc	tgggtgggta	ataatttgg	agatccagca
tccagggatc	tagtagtcaa	2160	
ttatgttaat	actaaca	gttttaa	agatcaggca
ttgtggtttc	atatactctg	2220	
ccttactttt	ggaagagaga	ctgtacttga	atatttgg
tctttcggag	tgtggattcg	2280	
cactcctcca	gcctatagac	caccaa	atgc
tcaacacttc	cggaaactac	2340	
tgttgttaga	cgacgggacc	gaggcaggtc	ccctagaaga
agaactccct	cgcctcgcag	2400	
acgcagatct	caatcgccgc	gtcgcagaag	atctcaatct
cgggaatctc	aatgttagta	2460	

111312-Seq

ttccttggac tcataaggtg ggaaacttta ctgggcttta ttcctctaca gtacctatct 2520
ttaatcctga atggcaaact ccttcccttc ctaagattca ttitacaagag gacattatta 2580
ataggtgtca acaatttgtg ggccctctca ctgtaaatga aaagagaaga ttgaaattaa 2640
ttatgcctgc tagattctat cctaccaca ctaaataatt gcccttagac aaaggaatta 2700
aaccttatta tccagatcag gtagttaatc attacttcaa aaccagacat tatttacata 2760
ctctttggaa ggctgggtatt ctatataaga gggaaaccac acgtagcgca tcattttgcg 2820
ggtcaccata ttcttgggaa caagagctac agcatgggag gttgggtcatc gaaacctcgc 2880
aaaggcatgg ggacgaatct ttctgttccc aacctcttgg gattctttcc cgatcatcag 2940
ttggaccctg cattcggagc caactcaaac aatccagatt gggacttcaa ccccatcaag 3000
gaccactggc cagcagccaa ccaggtagga gtgggagcat tcgggccagg gttcacccct 3060
ccacacggcg gtgttttggg gtggagccct caggctcagg gcataattgac cacagtgtca 3120
acaattcttc ctcttgcctc caccaatcgg cagtcaggaa ggcagcctac tcccatctct 3180
ccacctctaa gagacagtca tcttcaggcc atgcagtgga a 3221

<210> 2
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV cDNA 目標序列

<400> 2
gtggtggact tctctcaat 19

<210> 3
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV cDNA 目標序列

<400> 3
tggtggactt ctctcaatt 19

<210> 4
<211> 19
<212> DNA

111312-Seq

<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV cDNA 目標序列	
<400>	4	
	ggacttctct caattttct	19
<210>	5	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV cDNA 目標序列	
<400>	5	
	gctgtaggca taaattggt	19
<210>	6	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV cDNA 目標序列	
<400>	6	
	ctgtaggcat aaattggtc	19
<210>	7	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股核心延伸序列	
<400>	7	
	auugagagaa guccaccac	19
<210>	8	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股核心延伸序列	
<400>	8	
	uuugagagaa guccaccac	19

111312-Seq

<210>	9	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑反義股核心延伸序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	19	
<223>	n = 任何核苷酸	
<400>	9	
	auugagagaa guccaccan	19
<210>	10	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑反義股核心延伸序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	19	
<223>	n = 任何核苷酸	
<400>	10	
	uuugagagaa guccaccan	19
<210>	11	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑反義股核心延伸序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	1, 19	
<223>	n = 任何核苷酸	
<400>	11	
	nuugagagaa guccaccan	19
<210>	12	
<211>	19	

111312-Seq

<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑反義股核心延伸序列	
<400>	12	
	aaauugagaga aguccacca	19
<210>	13	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑反義股核心延伸序列	
<400>	13	
	uauugagaga aguccacca	19
<210>	14	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑反義股核心延伸序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	19	
<223>	n = 任何核苷酸	
<400>	14	
	aaauugagaga aguccaccn	19
<210>	15	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑反義股核心延伸序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	19	
<223>	n = 任何核苷酸	
<400>	15	
	uauugagaga aguccaccn	19

111312-Seq

<210>	16	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股核心延伸序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	1, 19	
<223>	n = 任何核苷酸	
<400>	16	
	nauugagaga aguccaccn	19
<210>	17	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股核心延伸序列	
<400>	17	
	agaaaauuga gagaagucc	19
<210>	18	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股核心延伸序列	
<400>	18	
	ugaaaauuga gagaagucc	19
<210>	19	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股核心延伸序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	19	
<223>	n = 任何核苷酸	

111312-Seq

<400>	19	
agaaaauuga gagaagucn		19
<210>	20	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股核心延伸序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	19	
<223>	n = 任何核苷酸	
<400>	20	
ugaaaauuga gagaagucn		19
<210>	21	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股核心延伸序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	1, 19	
<223>	n = 任何核苷酸	
<400>	21	
ngaaaauuga gagaagucn		19
<210>	22	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股核心延伸序列	
<400>	22	
accaauuuau gccuacagc		19
<210>	23	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	

111312-Seq

<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股核心延伸序列	
<400>	23	
	uccaauuuau gccuacagc	19
<210>	24	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股核心延伸序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	19	
<223>	n = 任何核苷酸	
<400>	24	
	accaauuuau gccuacagn	19
<210>	25	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股核心延伸序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	19	
<223>	n = 任何核苷酸	
<400>	25	
	uccaauuuau gccuacagn	19
<210>	26	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股核心延伸序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	1,19	
<223>	n = 任何核苷酸	
<400>	26	

		111312-Seq	
ncccauuuuau gccuacagn			19
<210>	27		
<211>	19		
<212>	RNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股核心延伸序列		
<400>	27		
gaccaauuuu ugccuacag			19
<210>	28		
<211>	19		
<212>	RNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股核心延伸序列		
<400>	28		
aaccaauuuu ugccuacag			19
<210>	29		
<211>	19		
<212>	RNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股核心延伸序列		
<400>	29		
uaccaauuuu ugccuacag			19
<210>	30		
<211>	19		
<212>	RNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股核心延伸序列		
<220>			
<221>	modified_base		
<222>	19		
<223>	n = 任何核苷酸		
<400>	30		
gaccaauuuu ugccuacan			19

111312-Seq

<210>	31	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑反義股核心延伸序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	19	
<223>	n = 任何核苷酸	
<400>	31	
	aaccaauuuu ugccuacan	19
<210>	32	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑反義股核心延伸序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	19	
<223>	n = 任何核苷酸	
<400>	32	
	uaccaauuuu ugccuacan	19
<210>	33	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑反義股核心延伸序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	1, 19	
<223>	n = 任何核苷酸	
<400>	33	
	naccaauuuu ugccuacan	19
<210>	34	
<211>	19	
<212>	DNA	

<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股核心延伸序列	
<400>	34	
	gugguggacu ucucucaau	19
<210>	35	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股核心延伸序列	
<400>	35	
	gugguggacu ucucucaaa	19
<210>	36	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股核心延伸序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	1	
<223>	n = 任何核苷酸	
<400>	36	
	nugguggacu ucucucaau	19
<210>	37	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股核心延伸序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	1	
<223>	n = 任何核苷酸	
<400>	37	
	nugguggacu ucucucaaa	19

111312-Seq

<210>	38	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股核心延伸序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	1, 19	
<223>	n = 任何核苷酸	
<400>	38	
	nugguggacu ucucucaan	19
<210>	39	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股核心延伸序列	
<400>	39	
	ugguggacuu cucucaauu	19
<210>	40	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股核心延伸序列	
<400>	40	
	ugguggacuu cucucaaua	19
<210>	41	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股核心延伸序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	1	
<223>	n = 任何核苷酸	
<400>	41	

111312-Seq		
ngguggacuu cucucaauu		19
<210>	42	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股核心延伸序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	1	
<223>	n = 任何核苷酸	
<400>	42	
ngguggacuu cucucaaua		19
<210>	43	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股核心延伸序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	1, 19	
<223>	n = 任何核苷酸	
<400>	43	
ngguggacuu cucucaauu		19
<210>	44	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股核心延伸序列	
<400>	44	
ggacuucucu caauuuucu		19
<210>	45	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		

<223>	HBV RNAi藥劑有義股核心延伸序列	
<400>	45	
	ggacuucucu caauuuuca	19
<210>	46	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股核心延伸序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	1	
<223>	n = 任何核苷酸	
<400>	46	
	ngacuucucu caauuuucu	19
<210>	47	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股核心延伸序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	1	
<223>	n = 任何核苷酸	
<400>	47	
	ngacuucucu caauuuuca	19
<210>	48	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股核心延伸序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	1, 19	
<223>	n = 任何核苷酸	
<400>	48	
	ngacuucucu caauuuucn	19

111312-Seq

<210>	49	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股核心延伸序列	
<400>	49	
	gcuguaggca uaaaauuggu	19
<210>	50	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股核心延伸序列	
<400>	50	
	gcuguaggca uaaaauugga	19
<210>	51	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股核心延伸序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	1	
<223>	n = 任何核苷酸	
<400>	51	
	ncuguaggca uaaaauuggu	19
<210>	52	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股核心延伸序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	1	
<223>	n = 任何核苷酸	

111312-Seq

<400>	52	
ncuguaggca	uaaaauugga	19
<210>	53	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股核心延伸序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	1, 19	
<223>	n = 任何核苷酸	
<400>	53	
ncuguaggca	uaaaauuggn	19
<210>	54	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股核心延伸序列	
<400>	54	
cuguaggcau	aaauugguc	19
<210>	55	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股核心延伸序列	
<400>	55	
cuguaggcau	aaauugguu	19
<210>	56	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股核心延伸序列	
<400>	56	
cuguaggcau	aaauuggua	19

111312-Seq

<210>	57	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股核心延伸序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	1	
<223>	n = 任何核苷酸	
<400>	57	
	nuguaggcau aaauugguc	19
<210>	58	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股核心延伸序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	1	
<223>	n = 任何核苷酸	
<400>	58	
	nuguaggcau aaauugguu	19
<210>	59	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股核心延伸序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	1	
<223>	n = 任何核苷酸	
<400>	59	
	nuguaggcau aaauuggua	19
<210>	60	
<211>	19	

111312-Seq

<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股核心延伸序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	1, 19	
<223>	n = 任何核苷酸	
<400>	60	
	nuguaggcau aaauuggun	19
<210>	61	
<211>	26	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	61	
	uaccaauuuu ugccuacagg ccuuau	26
<210>	62	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	62	
	uaccaauuuu ugccuacagg ccu	23
<210>	63	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	63	
	uaccaauuuu ugccuacagg ccu	23
<210>	64	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑反義股經修飾之序列	

111312-Seq

<400>	64	
uaccaauuuu	ugccuacagg	c
		21
<210>	65	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	65	
ugugaagcga	agugcacacu	u
		21
<210>	66	
<211>	26	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	66	
uaccaauuuu	ugccuacagc	cuccgc
		26
<210>	67	
<211>	26	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	67	
uaccaauuuu	ugccuacagc	cuccgc
		26
<210>	68	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	68	
uaccaauuuu	ugccuacagu	u
		21
<210>	69	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		

<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	69	
	uaccaauuuu ugccuacagg c	21
<210>	70	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	70	
	uaccaauuuu ugccuacagg c	21
<210>	71	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	71	
	uaccaauuuu ugccuacagu u	21
<210>	72	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	72	
	auugagagaa guccaccacg a	21
<210>	73	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	73	
	auugagagaa guccaccacg a	21
<210>	74	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		

<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	74	
	auugagagaa guccaccacu u	21
<210>	75	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	75	
	uuugagagaa guccaccacg a	21
<210>	76	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	76	
	aaauugagaga aguccaccac g	21
<210>	77	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	77	
	aaauugagaga aguccaccac g	21
<210>	78	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	78	
	aaauugagaga aguccaccau u	21
<210>	79	
<211>	21	
<212>	RNA	

111312-Seq

<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	79	
	uauugagaga aguccaccac g	21
<210>	80	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	80	
	uaccaauuuu ugccuacagg u	21
<210>	81	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	81	
	uaccaauuuu ugccuacagu u	21
<210>	82	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	82	
	uaccaauuuu ugccuacagc c	21
<210>	83	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	83	
	uaccaauuuu ugccuacagc cuu	23
<210>	84	
<211>	23	

111312-Seq

<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	84	
	uaccaauuuu ugccuacagc cuc	23
<210>	85	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	85	
	uaccaauuuu ugccuacagc c	21
<210>	86	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	86	
	uaccaauuuu ugccuacagc cuu	23
<210>	87	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	87	
	uaccaauuuu ugccuacagc cuc	23
<210>	88	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	88	
	auugagagaa guccaccacu u	21
<210>	89	
<211>	21	

111312-Seq

<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	89	
	uuugagagaa guccaccacu u	21
<210>	90	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	90	
	auugagagaa guccaccacg guu	23
<210>	91	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	91	
	auugagagaa guccaccacg guu	23
<210>	92	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	92	
	auugagagaa guccaccacg agu	23
<210>	93	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	93	
	uauugagaga aguccaccac g	21
<210>	94	

111312-Seq

<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	94	
	uauugagaga aguccaccac g	21
<210>	95	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	95	
	uauugagaga aguccaccac guu	23
<210>	96	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	96	
	uauugagaga aguccaccac gag	23
<210>	97	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	97	
	uauugagaga aguccaccac gag	23
<210>	98	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	98	
	uauugagaga aguccaccac ga	22
<210>	99	

111312-Seq

<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	99	
	uauugagaga aguccaccac ga	22
<210>	100	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	100	
	agaaaauuga gagaagucca c	21
<210>	101	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	101	
	uaccaauuuu ugccuacagu u	21
<210>	102	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	102	
	uaccaauuuu ugccuacagc c	21
<210>	103	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	103	

		111312-Seq	
uaccaauuuu ugccuacagc uu			22
<210>	104		
<211>	22		
<212>	RNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列		
<400>	104		
uaccaauuuu ugccuacagc cu			22
<210>	105		
<211>	23		
<212>	RNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列		
<400>	105		
uaccaauuuu ugccuacagc cuu			23
<210>	106		
<211>	23		
<212>	RNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列		
<400>	106		
uaccaauuuu ugccuacagc cuc			23
<210>	107		
<211>	21		
<212>	RNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列		
<400>	107		
uaccaauuuu ugccuacagu u			21
<210>	108		
<211>	21		
<212>	RNA		
<213>	人工序列		
<220>			

<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	108	
	uauugagaga aguccaccac g	21
<210>	109	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	109	
	uauugagaga aguccaccac u	21
<210>	110	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	110	
	uauugagaga aguccaccac g	21
<210>	111	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	111	
	uauugagaga aguccaccac uu	22
<210>	112	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	112	
	uauugagaga aguccaccac ga	22
<210>	113	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		

		111312-Seq	
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列		
<400>	113		
	uauugagaga aguccaccac g		21
<210>	114		
<211>	21		
<212>	RNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列		
<400>	114		
	uuugagagaa guccaccacu u		21
<210>	115		
<211>	21		
<212>	RNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列		
<400>	115		
	uuugagagaa guccaccacg a		21
<210>	116		
<211>	22		
<212>	RNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列		
<400>	116		
	uuugagagaa guccaccacg uu		22
<210>	117		
<211>	22		
<212>	RNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列		
<400>	117		
	uuugagagaa guccaccacg ag		22
<210>	118		
<211>	21		
<212>	RNA		
<213>	人工序列		

111312-Seq

<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	118	
	uuugagagaa guccaccacu u	21
<210>	119	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	119	
	uauugagaga aguccaccac uu	22
<210>	120	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	120	
	uauugagaga aguccaccac uu	22
<210>	121	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	121	
	uauugagaga aguccaccac guu	23
<210>	122	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	122	
	uauugagaga aguccaccac uu	22
<210>	123	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	

111312-Seq

<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	123	
	uauugagaga aguccaccac gag	23
<210>	124	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	124	
	uauugagaga aguccaccac uu	22
<210>	125	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	125	
	agaaaauuga gagaaguccu u	21
<210>	126	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	126	
	agaaaauuga gagaagucca c	21
<210>	127	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	127	
	agaaaauuga gagaagucca cuu	23
<210>	128	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	

111312-Seq

<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	128	
	agaaaauuga gagaagucca cc	22
<210>	129	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	129	
	ugaaaauuga gagaaguccu u	21
<210>	130	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	130	
	ugaaaauuga gagaagucca c	21
<210>	131	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	131	
	accaaauuuau gccuacagcu u	21
<210>	132	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	132	
	accaaauuuau gccuacagcc uu	22
<210>	133	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	

111312-Seq

<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	133	
	accaaauuuau gccuacagcc uc	22
<210>	134	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	134	
	uccaauuuau gccuacagcu u	21
<210>	135	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	135	
	uccaauuuau gccuacagcc uu	22
<210>	136	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	136	
	uaccaauuuua ugccuacagc c	21
<210>	137	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	137	
	uaccaauuuua ugccuacagc c	21
<210>	138	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	

111312-Seq

<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	138	
	uaccaauuuu ugccuacagc c	21
<210>	139	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	139	
	uaccaauuuu ugccuacagc u	21
<210>	140	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	140	
	uaccaauuuu ugccuacagc g	21
<210>	141	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	141	
	aaccaauuuu ugccuacagc c	21
<210>	142	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	142	
	uaccaauuuu ugccuacagu u	21
<210>	143	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	

111312-Seq

<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	143	
	uaccaauuuu ugccuacagc c	21
<210>	144	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	144	
	accaauuuau gccuacagcc u	21
<210>	145	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	145	
	uccaauuuau gccuacagcc u	21
<210>	146	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	146	
	accaauuuau gccuacagcc g	21
<210>	147	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	147	
	uccaauuuau gccuacagcc g	21
<210>	148	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	

111312-Seq

<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股經修飾之序列	
<400>	148	
	uaccaauuuu ugccuacagg g	21
<210>	149	
<211>	26	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	149	
	uaccaauuuu ugccuacagg ccuuau	26
<210>	150	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	150	
	uaccaauuuu ugccuacagg ccu	23
<210>	151	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	151	
	uaccaauuuu ugccuacagg c	21
<210>	152	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	152	
	ugugaagcga agugcacacu u	21
<210>	153	
<211>	26	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	

111312-Seq

<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	153	
	uaccaauuuu ugccuacagc cuccgc	26
<210>	154	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	154	
	uaccaauuuu ugccuacagu u	21
<210>	155	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	155	
	auugagagaa guccaccag a	21
<210>	156	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	156	
	auugagagaa guccaccacu u	21
<210>	157	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	157	
	uuugagagaa guccaccag a	21
<210>	158	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	

111312-Seq

<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	158	
	aaauugagaga aguccaccac g	21
<210>	159	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	159	
	aaauugagaga aguccaccau u	21
<210>	160	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	160	
	uauugagaga aguccaccac g	21
<210>	161	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	161	
	uaccaauuuu ugccuacagg u	21
<210>	162	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	162	
	uaccaauuuu ugccuacagc c	21
<210>	163	
<211>	23	
<212>	RNA	

111312-Seq

<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	163	
	uaccaauuuu ugccuacagc cuu	23
<210>	164	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	164	
	uaccaauuuu ugccuacagc cuc	23
<210>	165	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	165	
	uuugagagaa guccaccacu u	21
<210>	166	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	166	
	auugagagaa guccaccacg guu	23
<210>	167	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	167	
	auugagagaa guccaccacg agu	23
<210>	168	
<211>	23	
<212>	RNA	

111312-Seq

<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	168	
	uauugagaga aguccaccac guu	23
<210>	169	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	169	
	uauugagaga aguccaccac gag	23
<210>	170	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	170	
	uauugagaga aguccaccac ga	22
<210>	171	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	171	
	agaaaauuga gagaagucca c	21
<210>	172	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	172	
	uaccaauuuu ugccuacagc uu	22
<210>	173	
<211>	22	
<212>	RNA	

111312-Seq

<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	173	
	uaccaauuuu ugccuacagc cu	22
<210>	174	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	174	
	uauugagaga aguccaccau u	21
<210>	175	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	175	
	uauugagaga aguccaccac uu	22
<210>	176	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	176	
	uuugagagaa guccaccacg uu	22
<210>	177	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	177	
	uuugagagaa guccaccacg ag	22
<210>	178	
<211>	21	
<212>	RNA	

<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	178	
	agaaaauuga gagaaguccu u	21
<210>	179	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	179	
	agaaaauuga gagaagucca cuu	23
<210>	180	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	180	
	agaaaauuga gagaagucca cc	22
<210>	181	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	181	
	ugaaaauuga gagaagucca c	21
<210>	182	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	182	
	accauuuuau gccuacagcu u	21
<210>	183	
<211>	22	
<212>	RNA	

111312-Seq

<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	183	
	accaaauuuau gccuacagcc uu	22
<210>	184	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	184	
	accaaauuuau gccuacagcc uc	22
<210>	185	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	185	
	uccaauuuau gccuacagcu u	21
<210>	186	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	186	
	uccaauuuau gccuacagcc uu	22
<210>	187	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	187	
	uaccaauuuua ugccuacagc u	21
<210>	188	
<211>	21	
<212>	RNA	

<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	188	
	uaccaauuuu ugccuacagc g	21
<210>	189	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	189	
	aaccaauuuu ugccuacagc c	21
<210>	190	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	190	
	accaaauuuau gccuacagcc u	21
<210>	191	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	191	
	uccaaauuuau gccuacagcc u	21
<210>	192	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	192	
	accaaauuuau gccuacagcc g	21
<210>	193	
<211>	21	

111312-Seq

<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	193	
	uccaauuuau gccuacagcc g	21
<210>	194	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑反義股未經修飾之序列	
<400>	194	
	uaccaauuuu ugccuacagg g	21
<210>	195	
<211>	25	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	195	
	uugccuguag gcuaaaauug guaut	25
<210>	196	
<211>	26	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	196	
	uauaugccug uaggcauaaa uuggua	26
<210>	197	
<211>	26	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	

111312-Seq

<400>	197	
gcggaggcug	uaggcauaaa	uuggta
		26
<210>	198	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	198	
cuguaggcau	aaaauugguau	u
		21
<210>	199	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	199	
gccuguaggc	auaaauggu	a
		21
<210>	200	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	200	
gccuguaggc	auaaauggu	a
		21
<210>	201	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	201	
gccuguaggc	auaaauggu	a
		21
<210>	202	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	

111312-Seq

<400>	202	
gccuguaggc	auaaaauuggt a	21
<210>	203	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	203	
aacuguaggc	auaaaauuggu a	21
<210>	204	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	204	
ucguggugga	cuucucucaa u	21
<210>	205	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	205	
aaguggugga	cuucucucaa u	21
<210>	206	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	206	
ucguggugga	cuucucucaa t	21
<210>	207	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	

111312-Seq

<400>	207	
cgugguggac	uucucucaau u	21
<210>	208	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	208	
aaugguggac	uucucucaau u	21
<210>	209	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	209	
cgugguggac	uucucucaat t	21
<210>	210	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	210	
ggacuucucu	caauuuucua a	21
<210>	211	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	211	
cgugguggac	uucucucaau a	21
<210>	212	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	

111312-Seq

<400>	212	
ucguggugga	cuucucucaa	a
		21
<210>	213	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	213	
accuguaggc	auaaaauuggu	a
		21
<210>	214	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	214	
cuguaggcau	aaaauuggua	
		19
<210>	215	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	215	
cuguaggcau	aaaauuggua	
		19
<210>	216	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	216	
cuguaggcau	aaaauuggua	
		19
<210>	217	
<211>	20	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	

111312-Seq

<400>	217	
acuguaggca	uaaaauuggua	20
<210>	218	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	218	
ggcuguaggc	auaaaauuggu a	21
<210>	219	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	219	
aaguggugga	cuucucucaa u	21
<210>	220	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	220	
aaguggugga	cuucucucaa a	21
<210>	221	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	221	
ccguggugga	cuucucucaa u	21
<210>	222	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	

111312-Seq

<400>	222	
ccguggugga	cuucucucaa	u
		21
<210>	223	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	223	
cucguggugg	acuucucuca	au
		22
<210>	224	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	224	
gugguggacu	ucucucaau	
		19
<210>	225	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	225	
gugguggacu	ucucucauu	u
		21
<210>	226	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	226	
ucguggugga	cuucucucaa	uu
		22
<210>	227	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	

111312-Seq

<400>	227	
ugguggacuu	cucucaauu	19
<210>	228	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	228	
ugguggacuu	cucucaauu	19
<210>	229	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	229	
guggacuucu	cucaauuuuc u	21
<210>	230	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	230	
cuguaggcau	aaauugguau u	21
<210>	231	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	231	
gcuguaggca	uaauuggua uu	22
<210>	232	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	

111312-Seq

<400>	232	
ggcuguaggc	auaaaauuggu	auu
		23
<210>	233	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	233	
aacuguaggc	auaaaauuggu	auu
		23
<210>	234	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	234	
ugguggacuu	cucucaauau	u
		21
<210>	235	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	235	
gugguggacu	ucucucaaua	uu
		22
<210>	236	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	236	
aaugguggac	uucucucaau	auu
		23
<210>	237	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	

111312-Seq

<400>	237	
cgugguggac	uucucucaau auu	23
<210>	238	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	238	
cgugguggac	uucucucaau a	21
<210>	239	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	239	
aaguggugga	cuucucucaa u	21
<210>	240	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	240	
gugguggacu	ucucucaaa u	21
<210>	241	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	241	
cgugguggac	uucucucaaa uu	22
<210>	242	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	

111312-Seq

<400>	242	
aaguggugga	cuucucucaa	auu
		23
<210>	243	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	243	
ucguggugga	cuucucucaa	auu
		23
<210>	244	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	244	
gugguggacu	ucucucaaua	uu
		22
<210>	245	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	245	
cgugguggac	uucucucaau	auu
		23
<210>	246	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	246	
cucguggugg	acuucucuca	aua
		23
<210>	247	
<211>	25	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	

111312-Seq

<400>	247	
cucguggugg	acuucucuca	auauu
		25
<210>	248	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	248	
ggcuguaggc	auaaaauuggu	a
		21
<210>	249	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	249	
gaggcuguag	gcuaaaaauug	gua
		23
<210>	250	
<211>	25	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	250	
gaggcuguag	gcuaaaaauug	guauu
		25
<210>	251	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	251	
ggacuucucu	caauuuucu	
		19
<210>	252	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	

111312-Seq

<400>	252	
guggacuucu cucaauuuuc u		21
<210>	253	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	253	
gguggacuuc ucucaauuuu cu		22
<210>	254	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	254	
ggacuucucu caauuuuca		19
<210>	255	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	255	
ggacuucucu caauuuuca		19
<210>	256	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	256	
gcuguaggca uaaauggu		19
<210>	257	
<211>	20	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	

111312-Seq

<400>	257	
ggcuguaggc	auaaaauuggu	20
<210>	258	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	258	
gaggcuguag	gcauaaaauug gu	22
<210>	259	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	259	
gcuguaggca	uaaaauugga	19
<210>	260	
<211>	20	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	260	
ggcuguaggc	auaaaauugga	20
<210>	261	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	261	
agcuguaggc	auaaaauuggu a	21
<210>	262	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	

111312-Seq

<400>	262	
cgcuguaggc	auaaaauuggu a	21
<210>	263	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	263	
ggcuguaggc	auaaaauuggu u	21
<210>	264	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	264	
cuguaggcau	aaaauugguau u	21
<210>	265	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	265	
cuguaggcau	aaaauugguau u	21
<210>	266	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	266	
aggcuguagg	cauaaaauugg u	21
<210>	267	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	

111312-Seq

<400>	267	
aggcuguagg	cauaaaauugg a	21
<210>	268	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	268	
cggcuguagg	cauaaaauugg u	21
<210>	269	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	269	
cggcuguagg	cauaaaauugg a	21
<210>	270	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	270	
cccuguaggc	auaaaauuggu a	21
<210>	271	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	271	
cgcuguaggc	auaaaauuggu a	21
<210>	272	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	

111312-Seq

<400>	272	
cccuguaggc	auaaaauuggu a	21
<210>	273	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	273	
guggacuucu	cucaauuuuc u	21
<210>	274	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股經修飾之序列	
<400>	274	
cgcuguaggc	auaaaauuggu a	21
<210>	275	
<211>	25	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	275	
uugccuguag	gcuaaaauug guaut	25
<210>	276	
<211>	26	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	276	
uauaugccug	uaggcauaaa uuggua	26
<210>	277	
<211>	26	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股未經修飾之序列	

		111312-Seq	
<400>	277		
gcggaggcug uaggcauaaa uuggta			26
<210>	278		
<211>	21		
<212>	RNA		
<213>	人工序列		
<220>	HBV RNAi 藥劑有義股未經修飾之序列		
<400>	278		
cuguaggcau aaauugguau u			21
<210>	279		
<211>	21		
<212>	RNA		
<213>	人工序列		
<220>	HBV RNAi 藥劑有義股未經修飾之序列		
<400>	279		
gccuguaggc auaaaauuggu a			21
<210>	280		
<211>	21		
<212>	DNA		
<213>	人工序列		
<220>	HBV RNAi 藥劑有義股未經修飾之序列		
<400>	280		
gccuguaggc auaaaauuggt a			21
<210>	281		
<211>	21		
<212>	RNA		
<213>	人工序列		
<220>	HBV RNAi 藥劑有義股未經修飾之序列		
<400>	281		
aacuguaggc auaaaauuggu a			21
<210>	282		
<211>	21		
<212>	RNA		
<213>	人工序列		
<220>	HBV RNAi 藥劑有義股未經修飾之序列		

111312-Seq

<400>	282	
ucguggugga	cuucucucaa	u
		21
<210>	283	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	283	
aaguggugga	cuucucucaa	u
		21
<210>	284	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	284	
ucguggugga	cuucucucaa	t
		21
<210>	285	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	285	
cgugguggac	uucucucaau	u
		21
<210>	286	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	286	
aaugguggac	uucucucaau	u
		21
<210>	287	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股未經修飾之序列	

111312-Seq

<400>	287	
cgugguggac	uucucucaat t	21
<210>	288	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	288	
ggacuucucu	caauuuucua a	21
<210>	289	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	289	
cgugguggac	uucucucaau a	21
<210>	290	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	290	
ucguggugga	cuucucucaa a	21
<210>	291	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	291	
accuguaggc	auaaauggu a	21
<210>	292	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股未經修飾之序列	

111312-Seq	
<400> 292 cuguaggcau aaauuggua	19
<210> 293 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> HBV RNAi 藥劑有義股未經修飾之序列	
<400> 293 acuguaggca uaaauggua	20
<210> 294 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> HBV RNAi 藥劑有義股未經修飾之序列	
<400> 294 ggcuguaggc auaaauggu a	21
<210> 295 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> HBV RNAi 藥劑有義股未經修飾之序列	
<400> 295 aaguggugga cuucucucaa a	21
<210> 296 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> HBV RNAi 藥劑有義股未經修飾之序列	
<400> 296 ccguggugga cuucucucaa u	21
<210> 297 <211> 22 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> HBV RNAi 藥劑有義股未經修飾之序列	

111312-Seq

<400>	297	
cucguggugg	acuucucuca	au
		22
<210>	298	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	298	
gugguggacu	ucucucaau	
		19
<210>	299	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	299	
gugguggacu	ucucucaauu	u
		21
<210>	300	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	300	
ucguggugga	cuucucucaa	uu
		22
<210>	301	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	301	
ugguggacuu	cucucaauu	
		19
<210>	302	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股未經修飾之序列	

111312-Seq

<400>	302	
guggacuucu cucaauuuuc u		21
<210>	303	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	303	
gcuguaggca uaaauggua uu		22
<210>	304	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	304	
ggcuguaggc auaaauggu auu		23
<210>	305	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	305	
aacuguaggc auaaauggu auu		23
<210>	306	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	306	
ugguggacuu cucucaauau u		21
<210>	307	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股未經修飾之序列	

111312-Seq

<400>	307	
gugguggacu ucucucaaua uu		22
<210>	308	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	308	
aaugguggac uucucucaau auu		23
<210>	309	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	309	
cgugguggac uucucucaau auu		23
<210>	310	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	310	
gugguggacu ucucucaaa u		21
<210>	311	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	311	
cgugguggac uucucucaaa uu		22
<210>	312	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股未經修飾之序列	

111312-Seq

<400>	312	
aaguggugga	cuucucucaa	auu
		23
<210>	313	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	313	
ucguggugga	cuucucucaa	auu
		23
<210>	314	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	314	
cucguggugg	acuucucuca	aua
		23
<210>	315	
<211>	25	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	315	
cucguggugg	acuucucuca	auauu
		25
<210>	316	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	316	
gaggcuguag	gcauaaaauug	gua
		23
<210>	317	
<211>	25	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股未經修飾之序列	

111312-Seq

<400>	317	
gaggcuguag gcuaaaauug guauu		25
<210>	318	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	318	
ggacuucucu caauuuucu		19
<210>	319	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	319	
gguggacuuc ucuaauuuu cu		22
<210>	320	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	320	
ggacuucucu caauuuuca		19
<210>	321	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	321	
guggacuucu cucaauuuuc a		21
<210>	322	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股未經修飾之序列	

111312-Seq

<400>	322	
gcuguaggca	uaaaauuggu	19
<210>	323	
<211>	20	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	323	
ggcuguaggc	auaaaauuggu	20
<210>	324	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	324	
gaggcuguag	gcauaaaauug gu	22
<210>	325	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	325	
gcuguaggca	uaaaauugga	19
<210>	326	
<211>	20	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	326	
ggcuguaggc	auaaaauugga	20
<210>	327	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 藥劑有義股未經修飾之序列	

111312-Seq

<400>	327	
agcuguaggc	auaaaauuggu a	21
<210>	328	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	328	
cgcuguaggc	auaaaauuggu a	21
<210>	329	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	329	
ggcuguaggc	auaaaauuggu u	21
<210>	330	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	330	
aggcuguagg	cauaaaauugg u	21
<210>	331	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	331	
aggcuguagg	cauaaaauugg a	21
<210>	332	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股未經修飾之序列	

111312-Seq

<400>	332	
cggcuguagg cauaaaugg u		21
<210>	333	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	333	
cggcuguagg cauaaaugg a		21
<210>	334	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi藥劑有義股未經修飾之序列	
<400>	334	
cccuguaggc auaaauggu a		21

【請求項1】一種包含有義股及反義股之RNAi藥劑，該有義股包括依據SEQ ID NO: 328之核鹼基序列，且該反義股包括依據SEQ ID NO:188之核鹼基序列，且其中該RNAi藥劑之有義股之至少一核苷酸和/或反義股之至少一核苷酸係經修飾核苷酸和/或具有經修飾核苷間鍵。

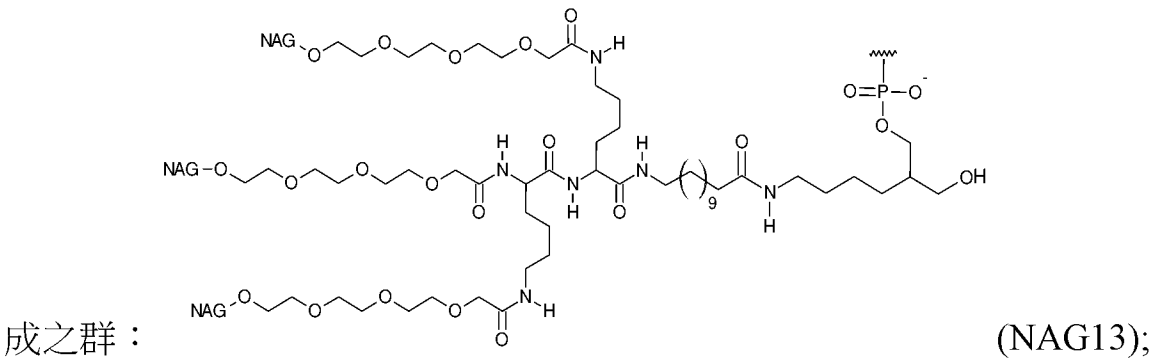
【請求項2】如請求項1之RNAi藥劑，其中該RNAi藥劑之有義股及反義股中的0、1、2、3或4個核苷酸為未經修飾之核苷酸。

【請求項3】 如請求項2之RNAi藥劑，其中該有義股及該反義股皆獨立地包含1、2、3、4、5或6個硫代磷酸酯鍵。

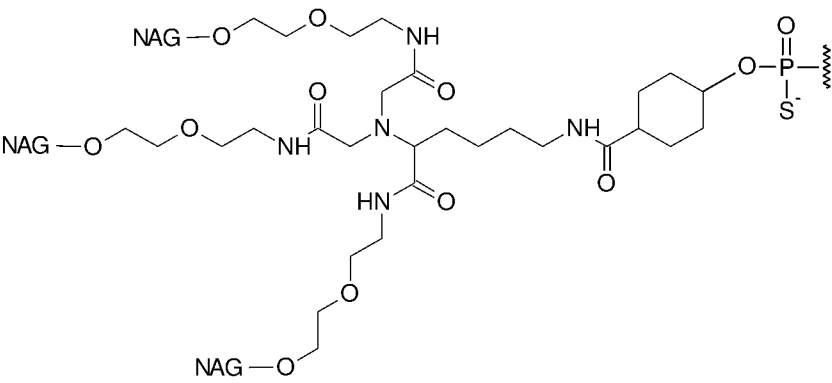
【請求項4】如請求項3之RNAi藥劑，其中該RNAi藥劑包含目標配位體。

【請求項5】如請求項4之RNAi藥劑，其中該目標配位體包含N-乙醯基-半乳糖胺。

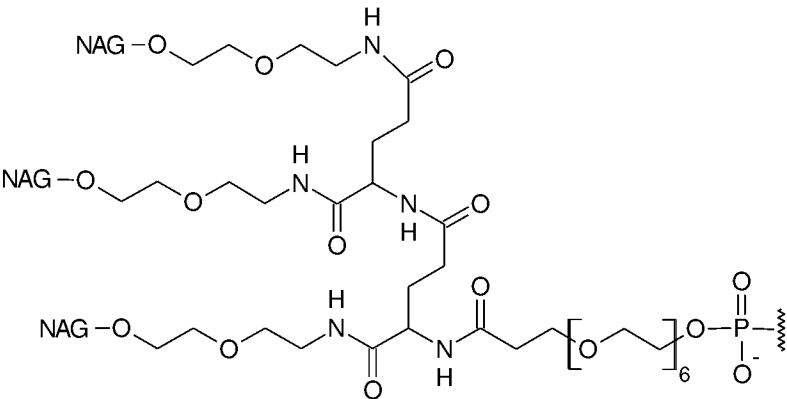
【請求項 6】 如請求項 5 之 RNAi 藥劑，其中該目標配位體係選自由以下組



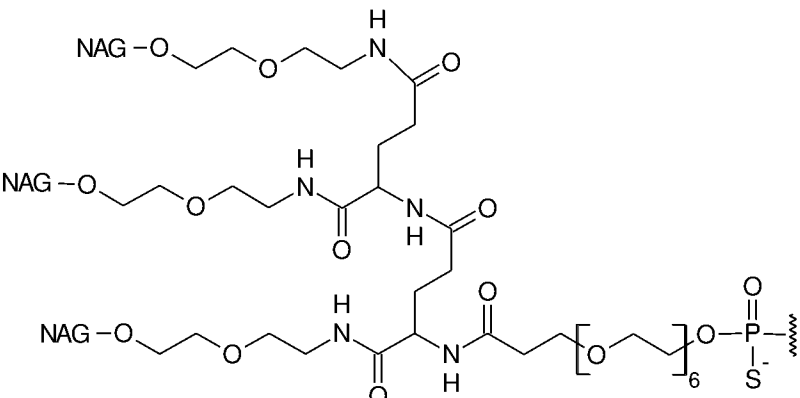




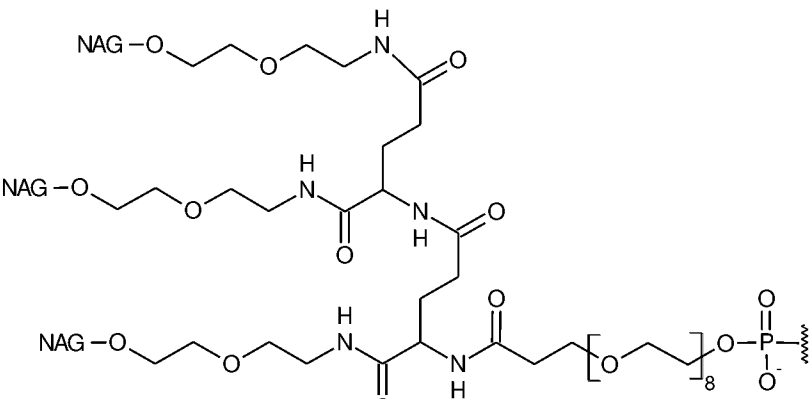
(NAG24)s;



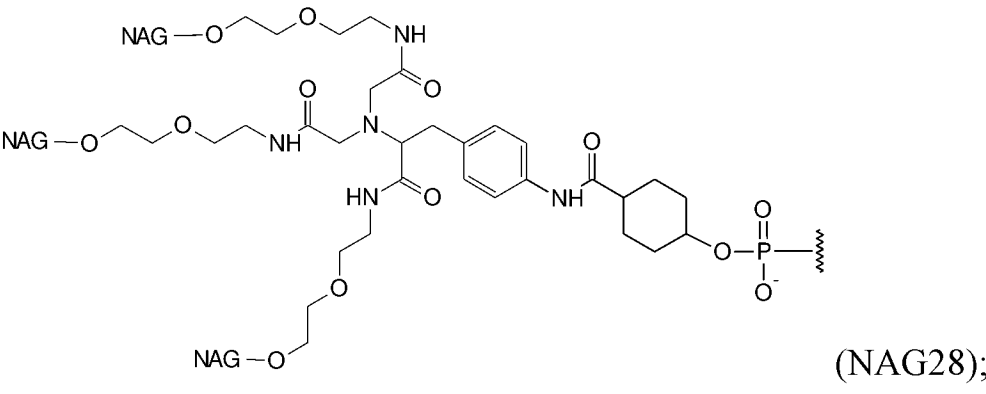
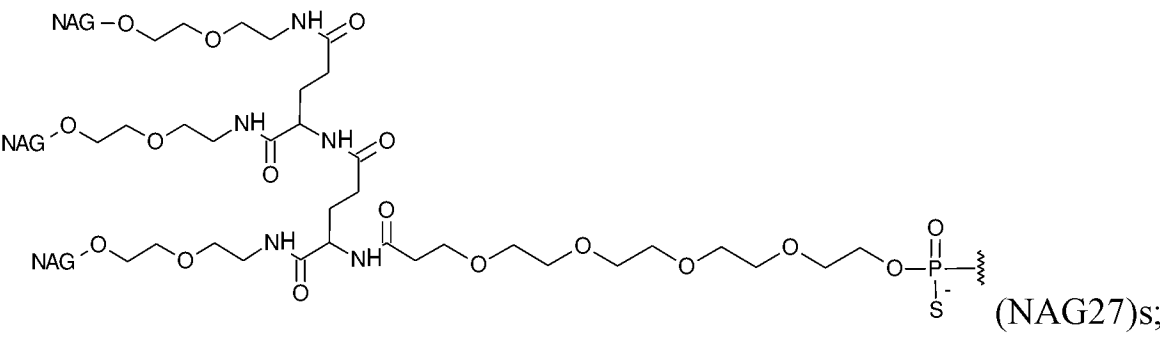
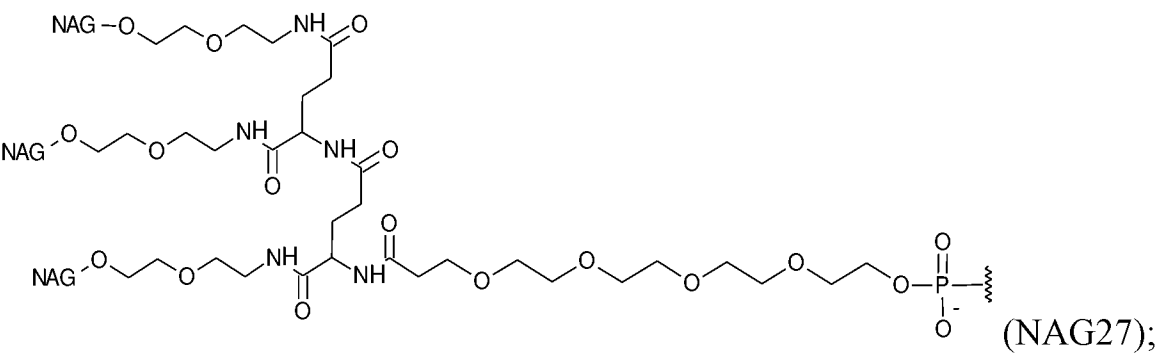
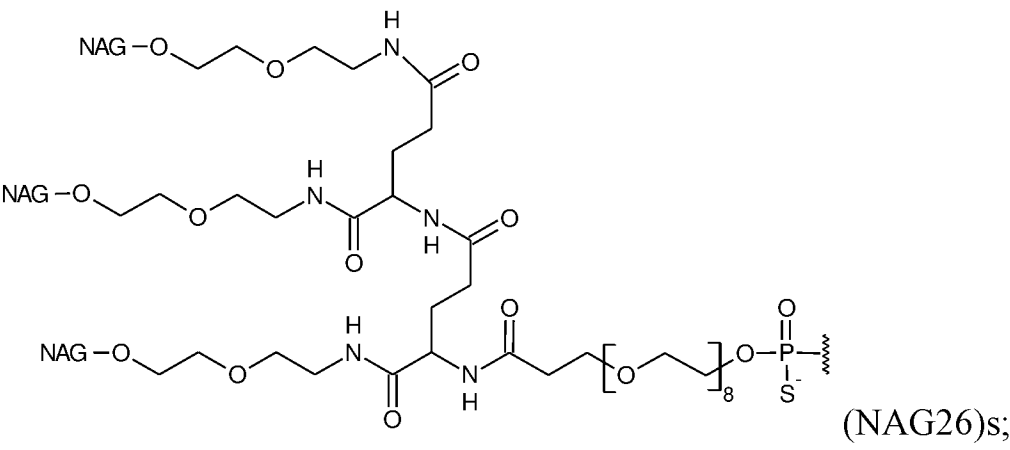
(NAG25);



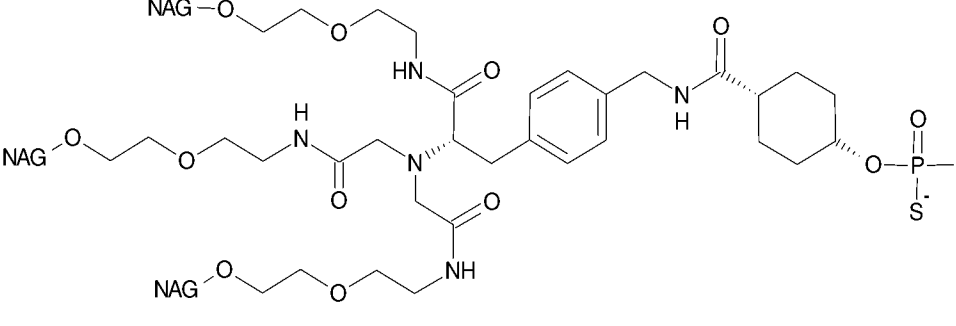
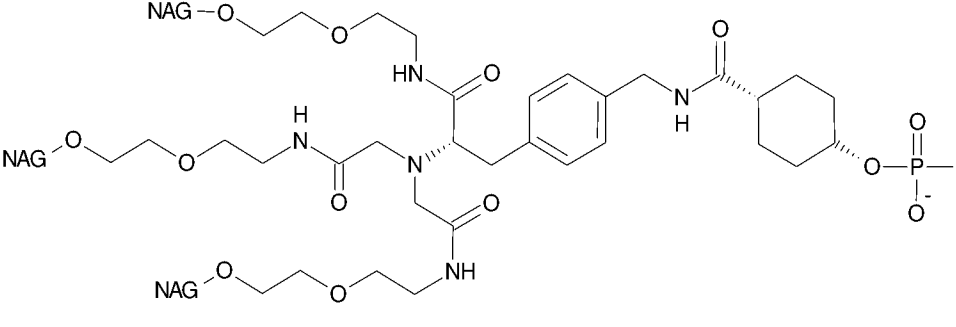
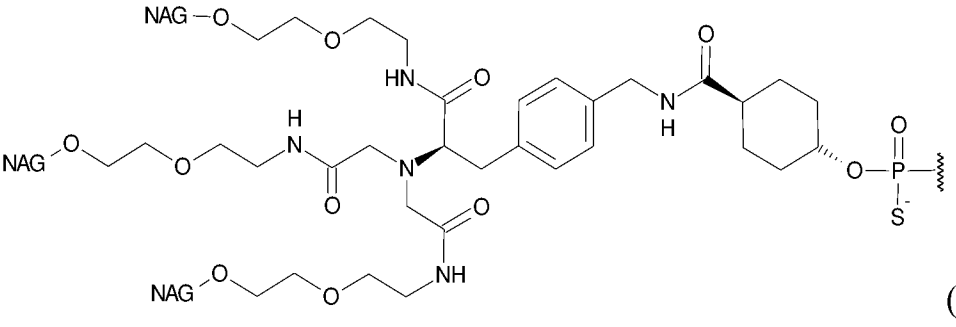
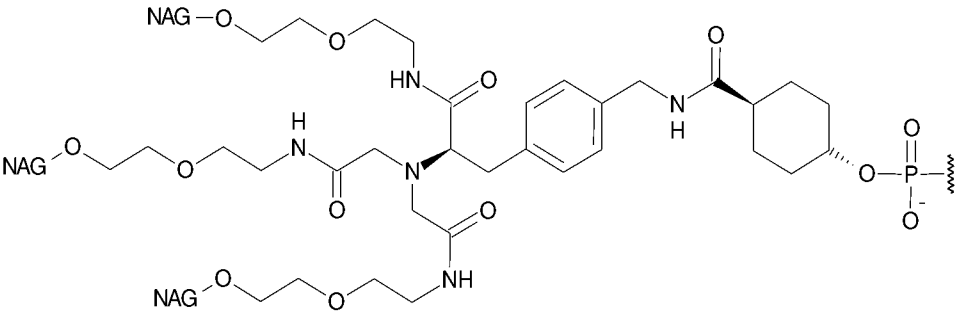
(NAG25)s;

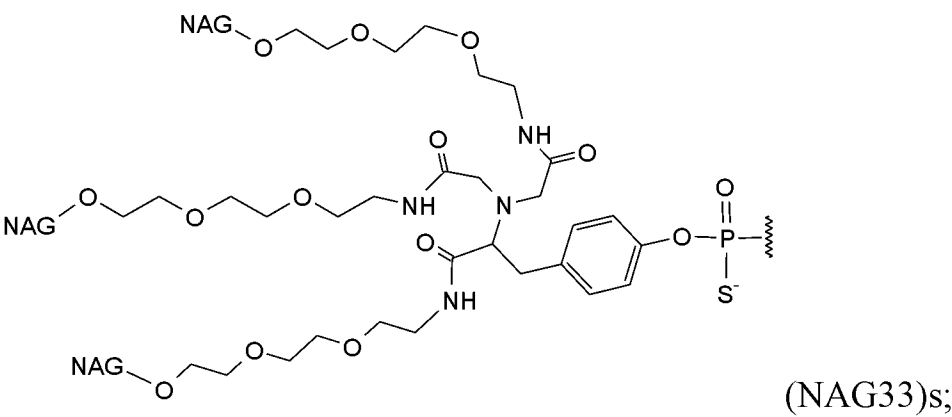
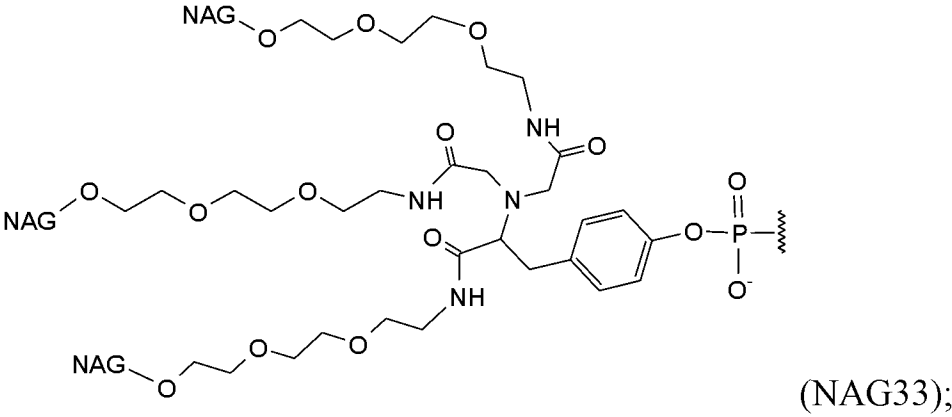
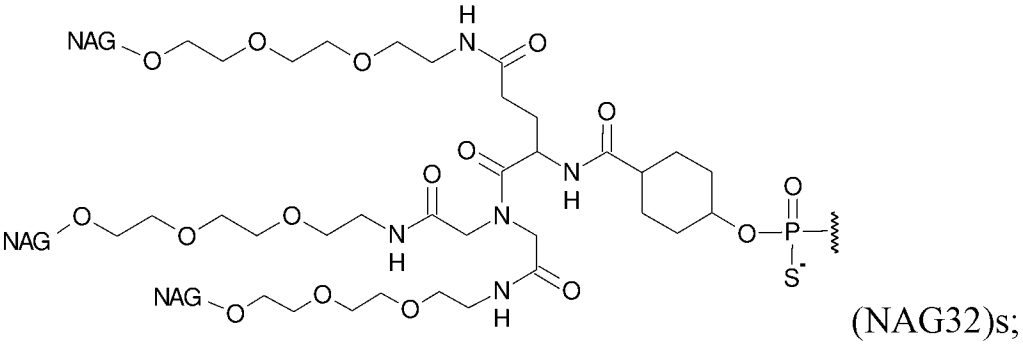
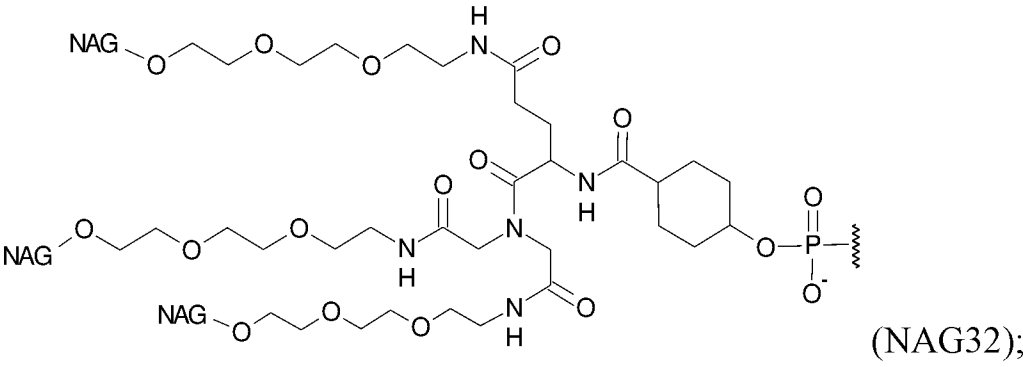


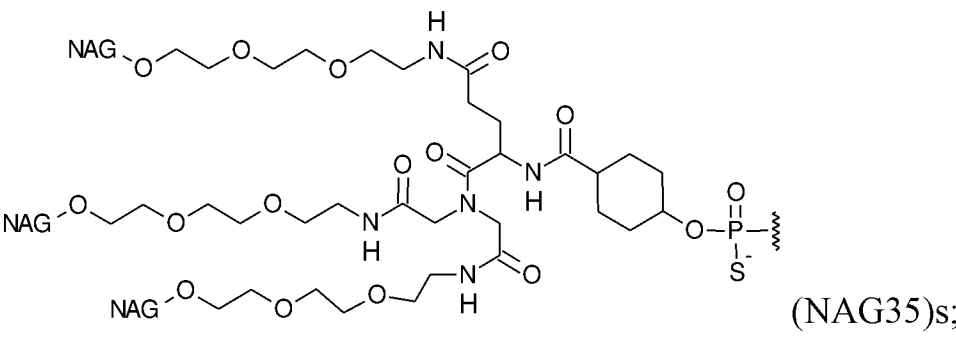
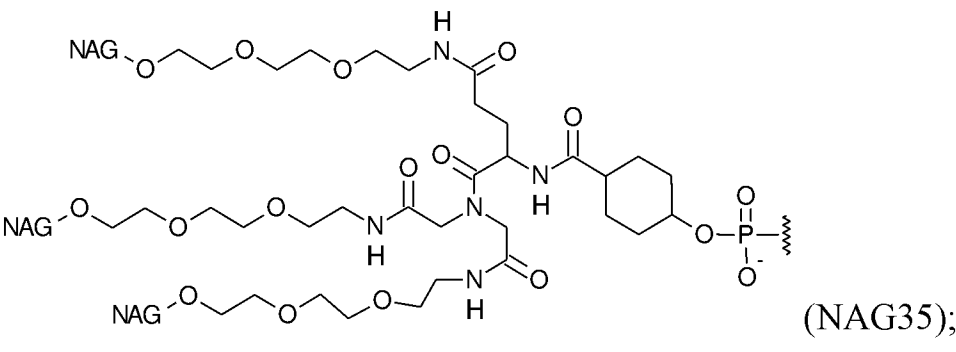
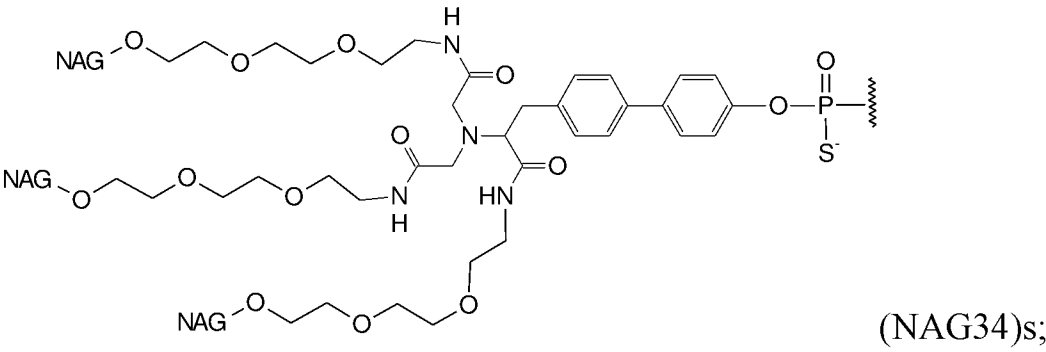
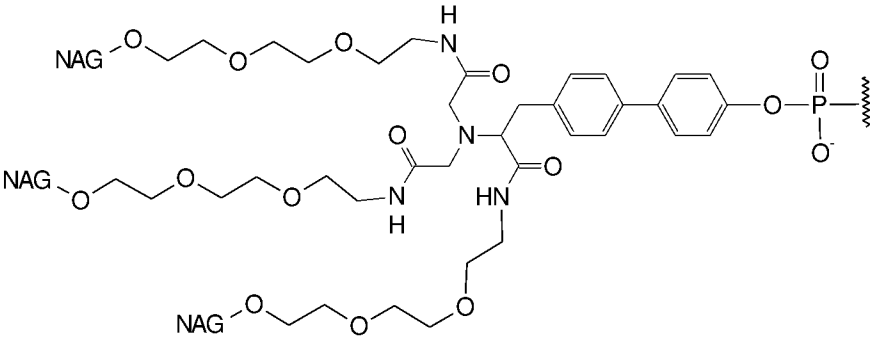
(NAG26);

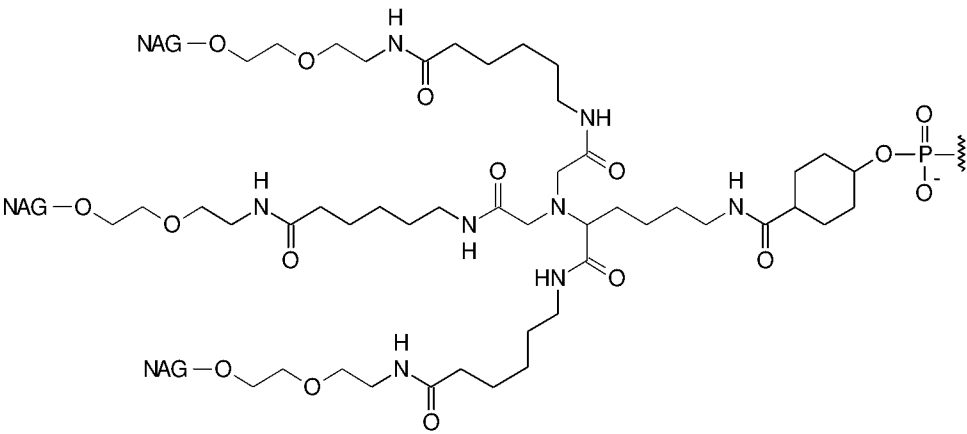




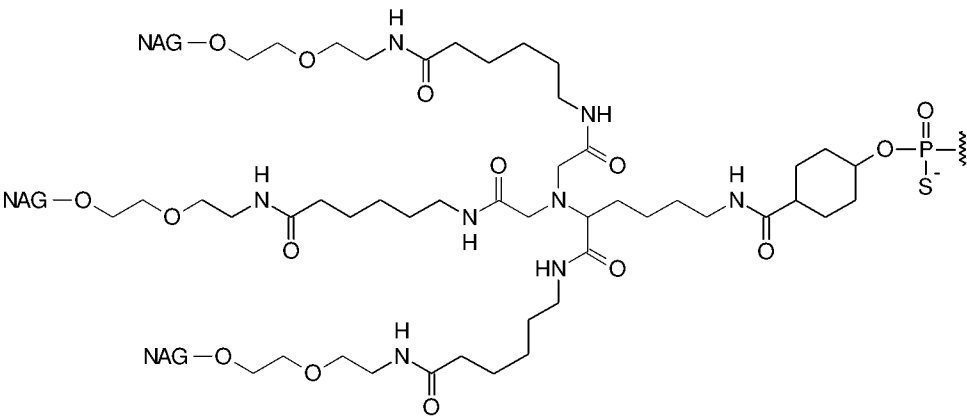




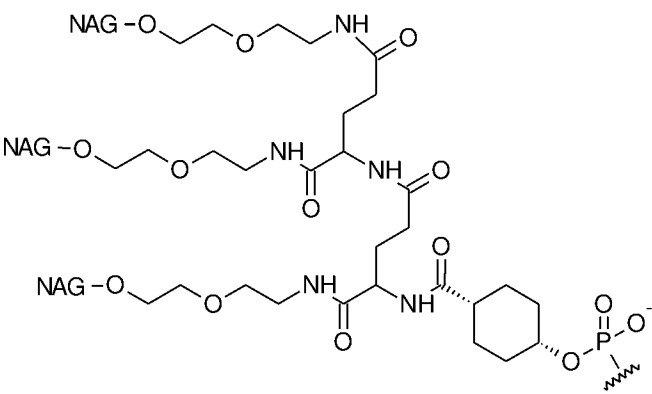




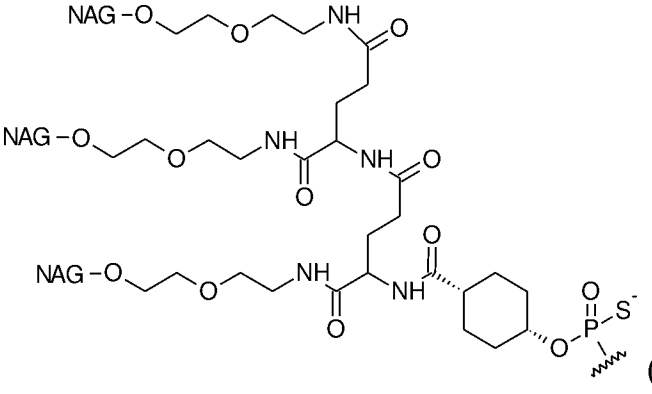
(NAG36);



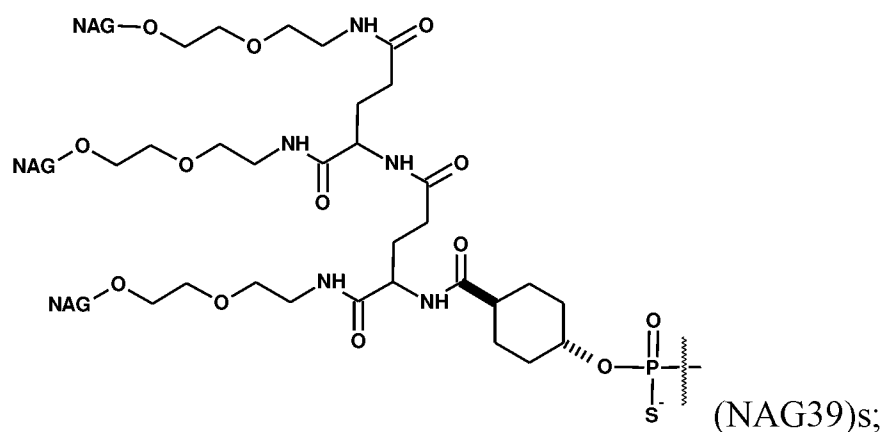
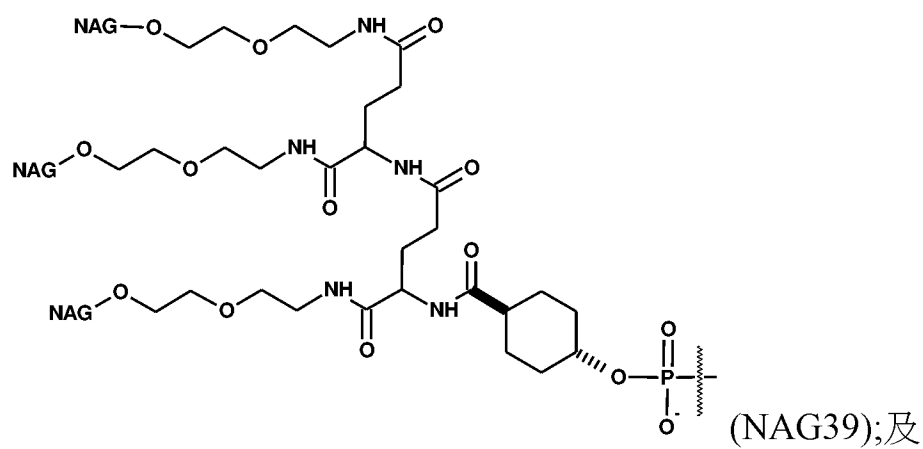
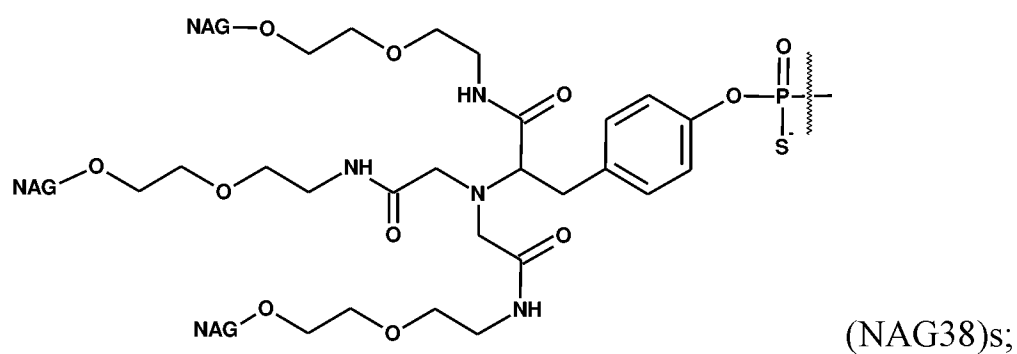
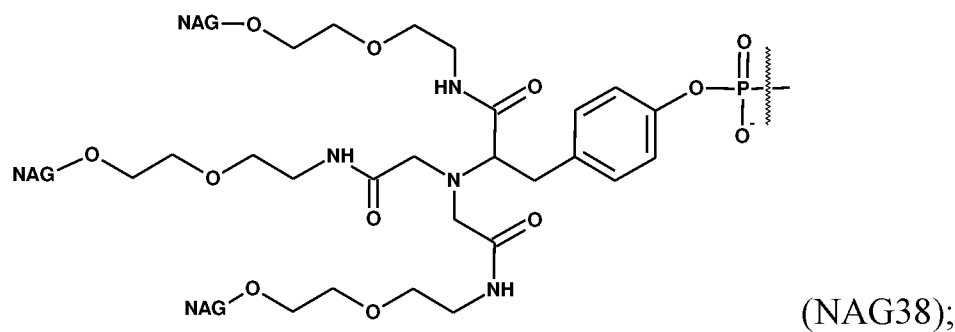
(NAG36)s;



(NAG37);



(NAG37)s;



其中 NAG 係 N-乙醯基-半乳糖胺。

【請求項7】 如請求項6之RNAi藥劑，其中該目標配位體連接於該RNAi藥劑之有義股之3'或5'末端。

【請求項8】 如請求項6之RNAi藥劑，其中該目標配位體連接於該RNAi藥劑之反義股之3'或5'末端。

【請求項9】 如請求項4之RNAi藥劑，其中該有義股具以下結構：

(NAG37)s(invAb)scgcuguagGfCfAfuaaaauugguas(invAb) (SEQ ID NO: 262)；

(NAG37)cscgcuguagGfCfAfuaaaauugguas(invAb) (SEQ ID NO: 271)；或

(NAG25)s(invAb)scgcuguagGfCfAfuaaaauugguas(invAb) (SEQ ID NO: 274)，

其中a、g、c及u為經2'-O-甲基修飾之核苷酸；

Af、Cf、Gf及Uf為經2'-氟修飾之核苷酸；

s為硫代磷酸酯核苷間鍵；且

(invAb)為反向(3'-3'連接之)無鹼基去氧核糖核苷酸。

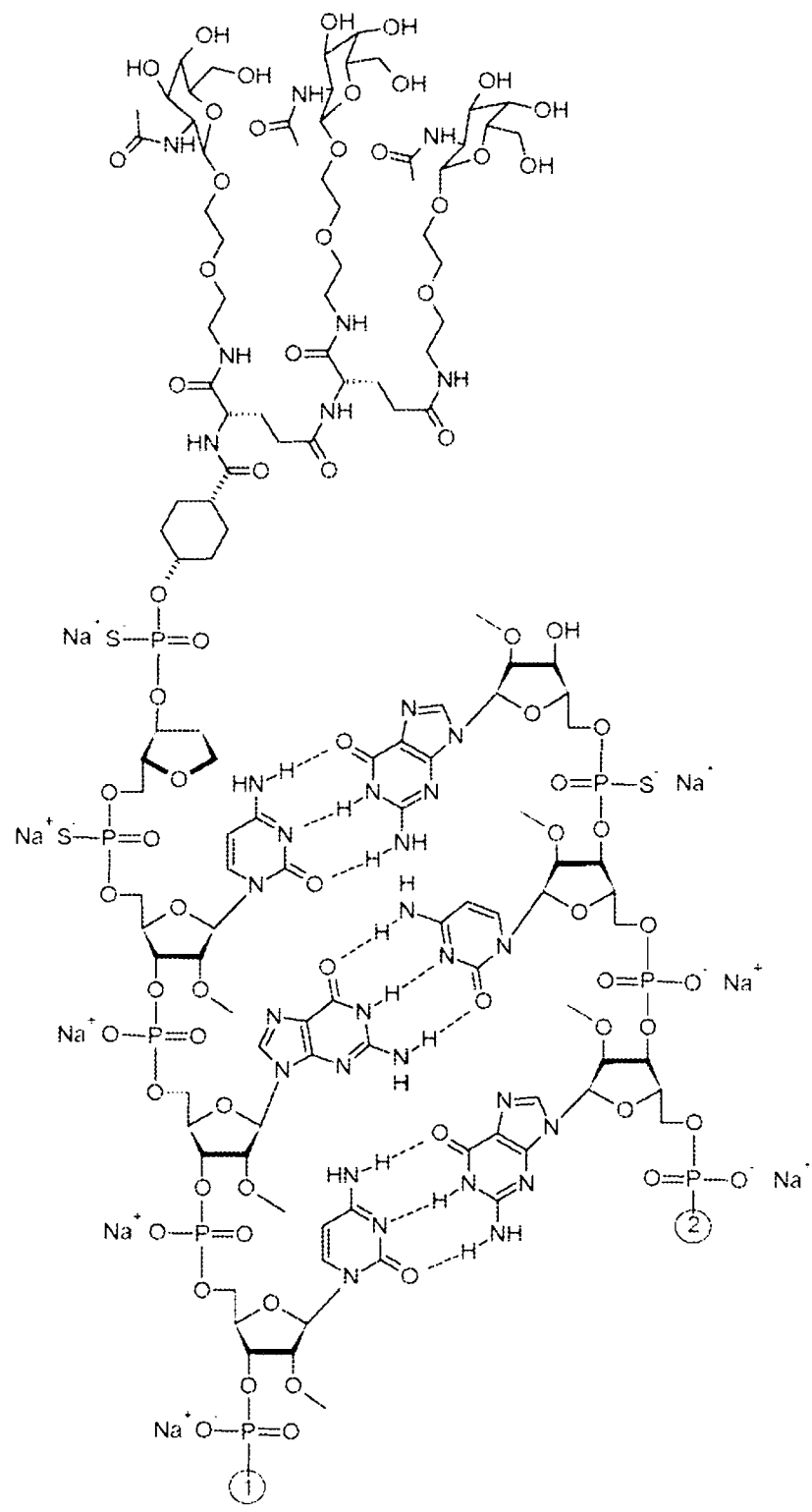
【請求項10】 如請求項9之RNAi藥劑，其中該反義股具以下結構：

usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsg (SEQ ID NO: 140)。

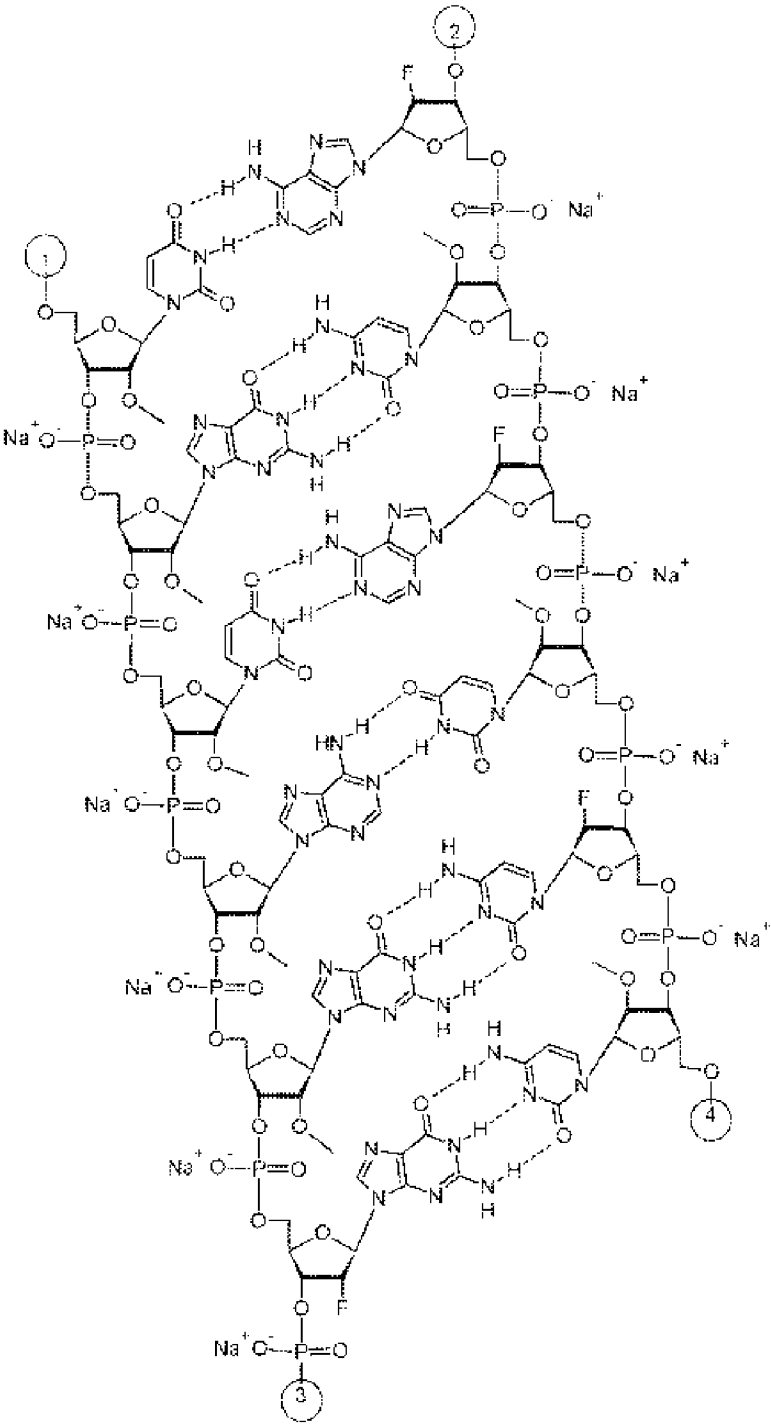
【請求項11】 如請求項10之RNAi藥劑，其中該RNAi藥劑包含於5'末端連接至NAG37s且具(NAG37)s(invAb)scgcuguagGfCfAfuaaaauugguas(invAb) (SEQ ID NO: 262)結構之有義股，及具usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsg (SEQ ID NO: 140)結構之反義股。

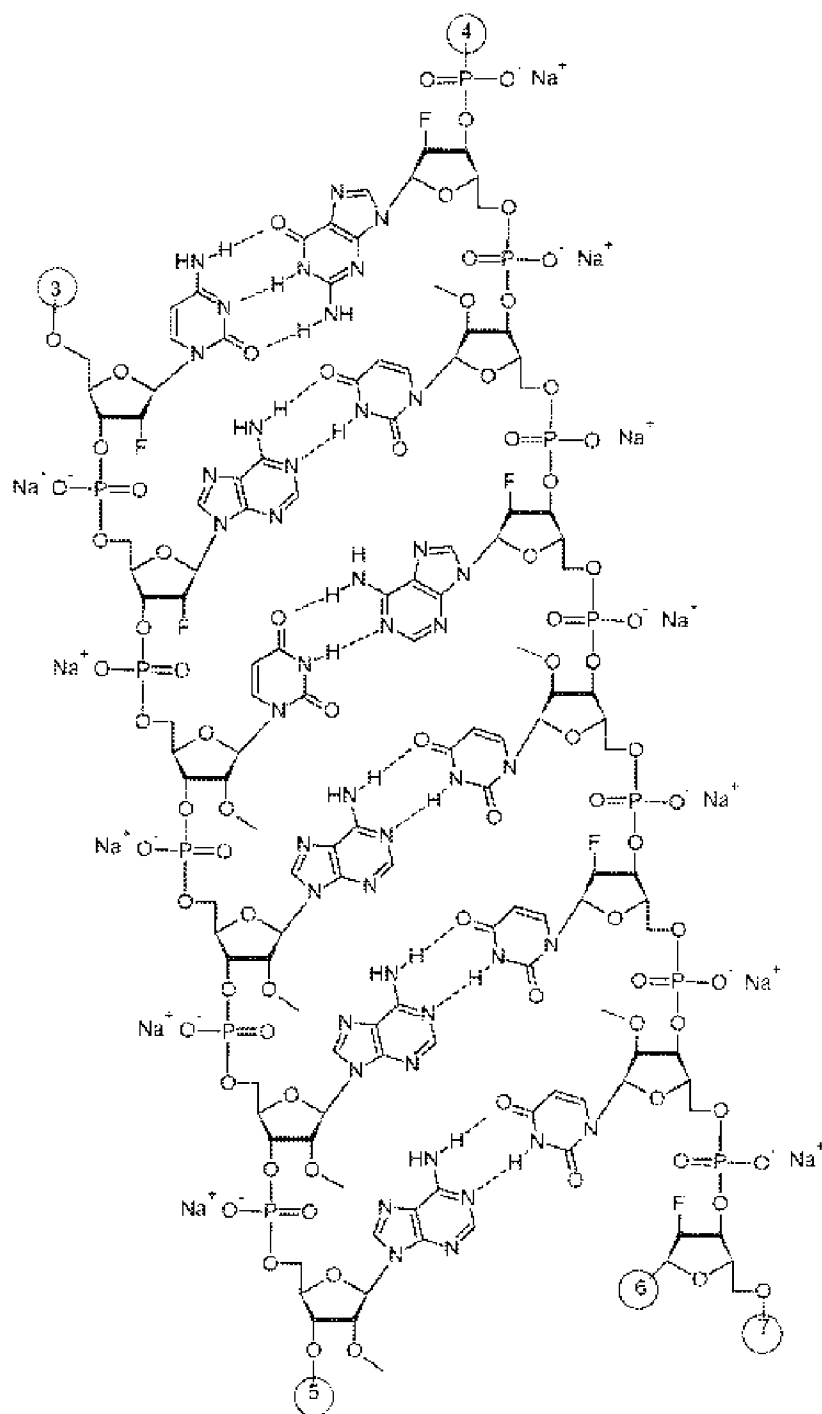
【請求項12】 如請求項1之RNAi藥劑，其中該RNAi藥劑係鹽形式。

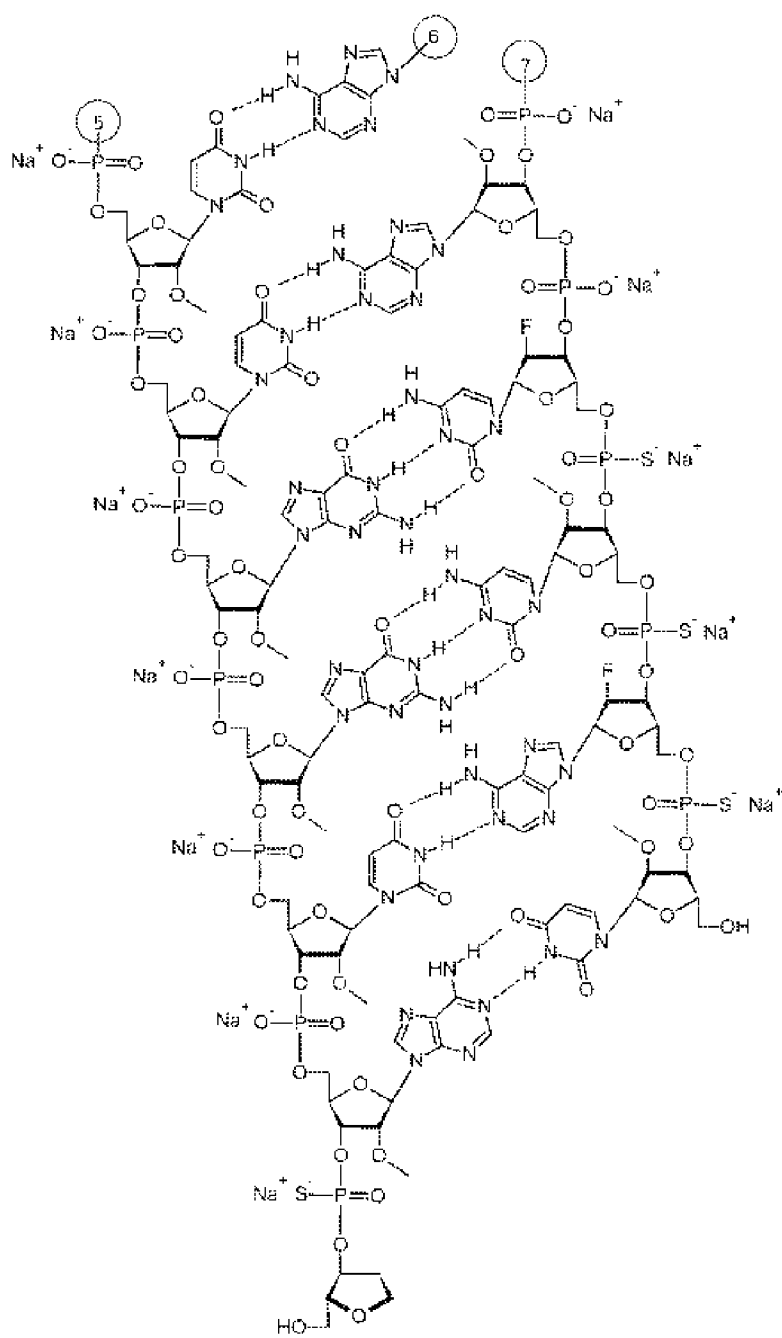
【請求項13】 如請求項1之RNAi藥劑，其中該RNAi藥劑係鈉鹽形式且具以



下結構：







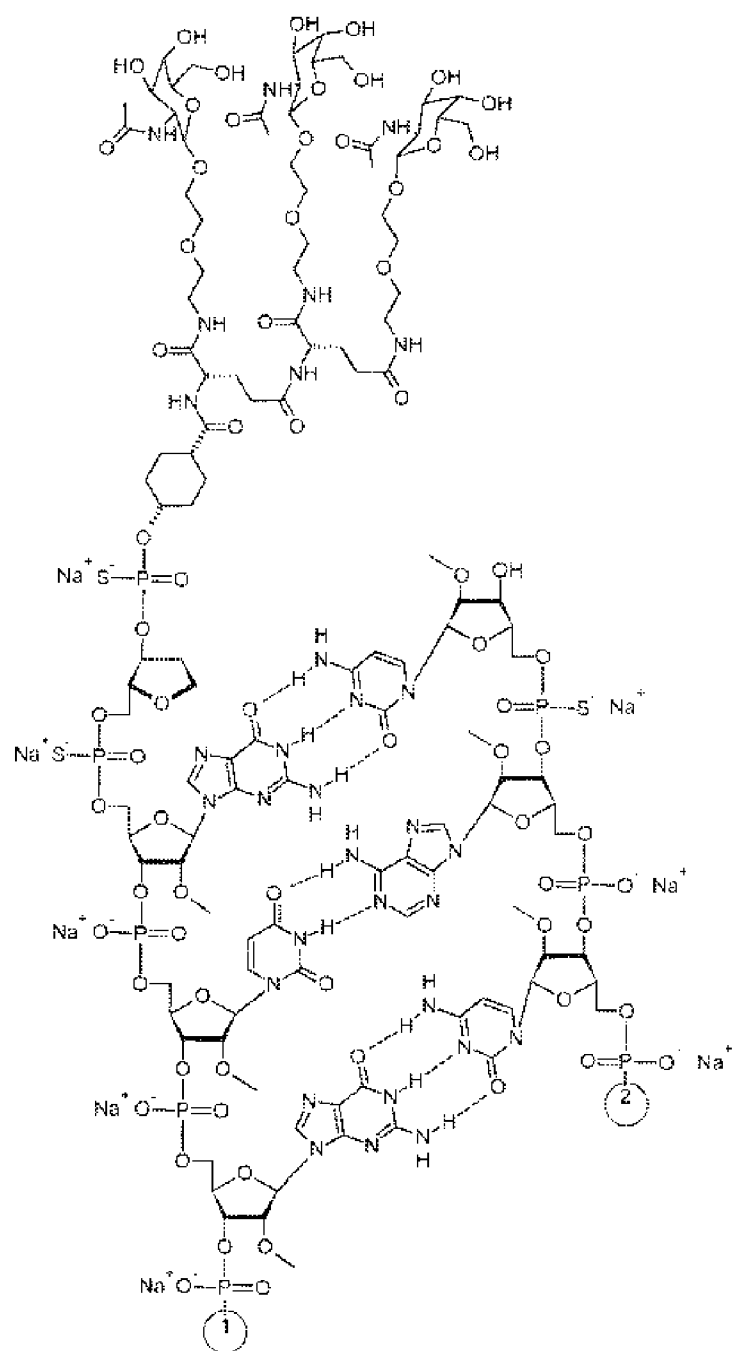
【請求項14】 一種組合，其包含：

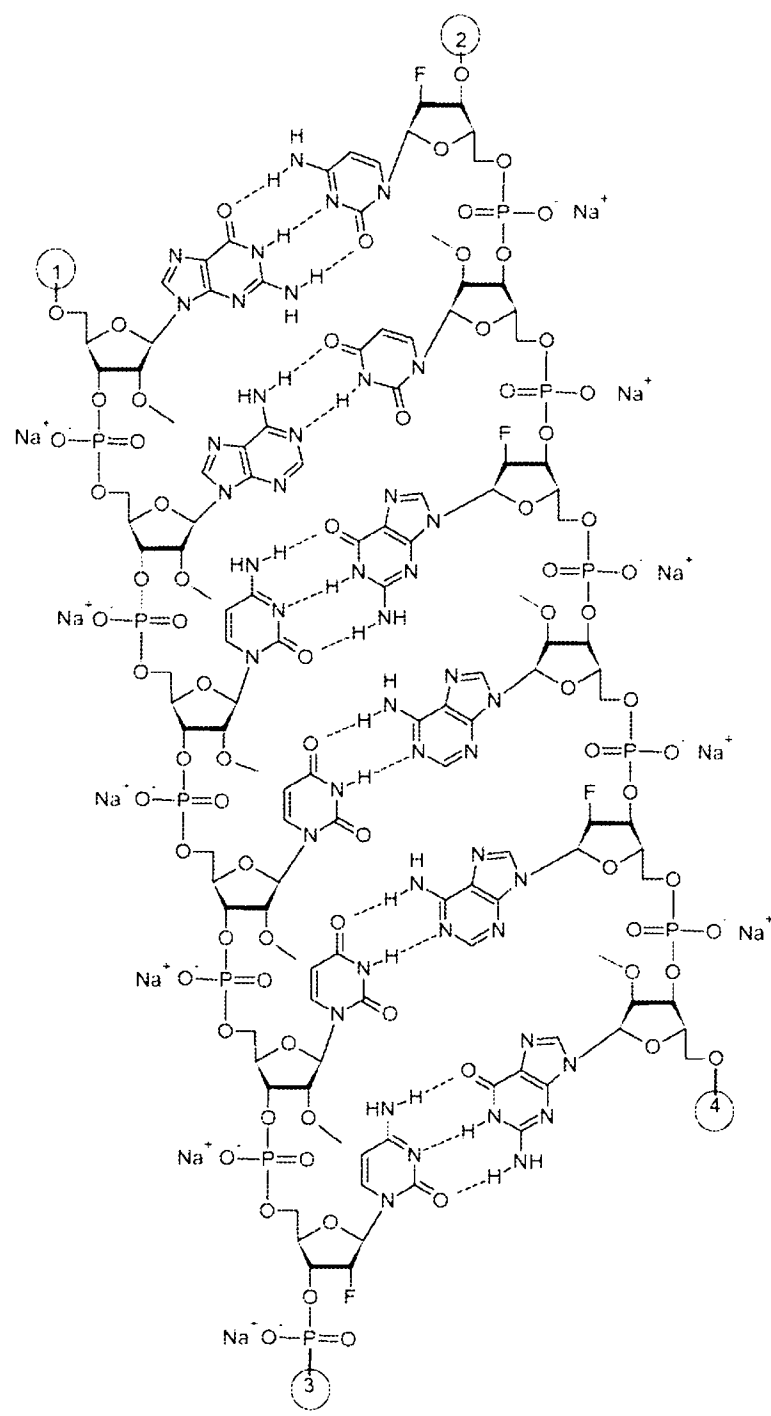
第一RNAi藥劑，其包含於5'末端連接至NAG37s且具(NAG37)s
(invAb)sguggacuuCfUfCfucaauuuucus(invAb) (SEQ ID NO: 252)結構之有義股
及具asGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcasc (SEQ ID NO: 126)結構之反義
股，及

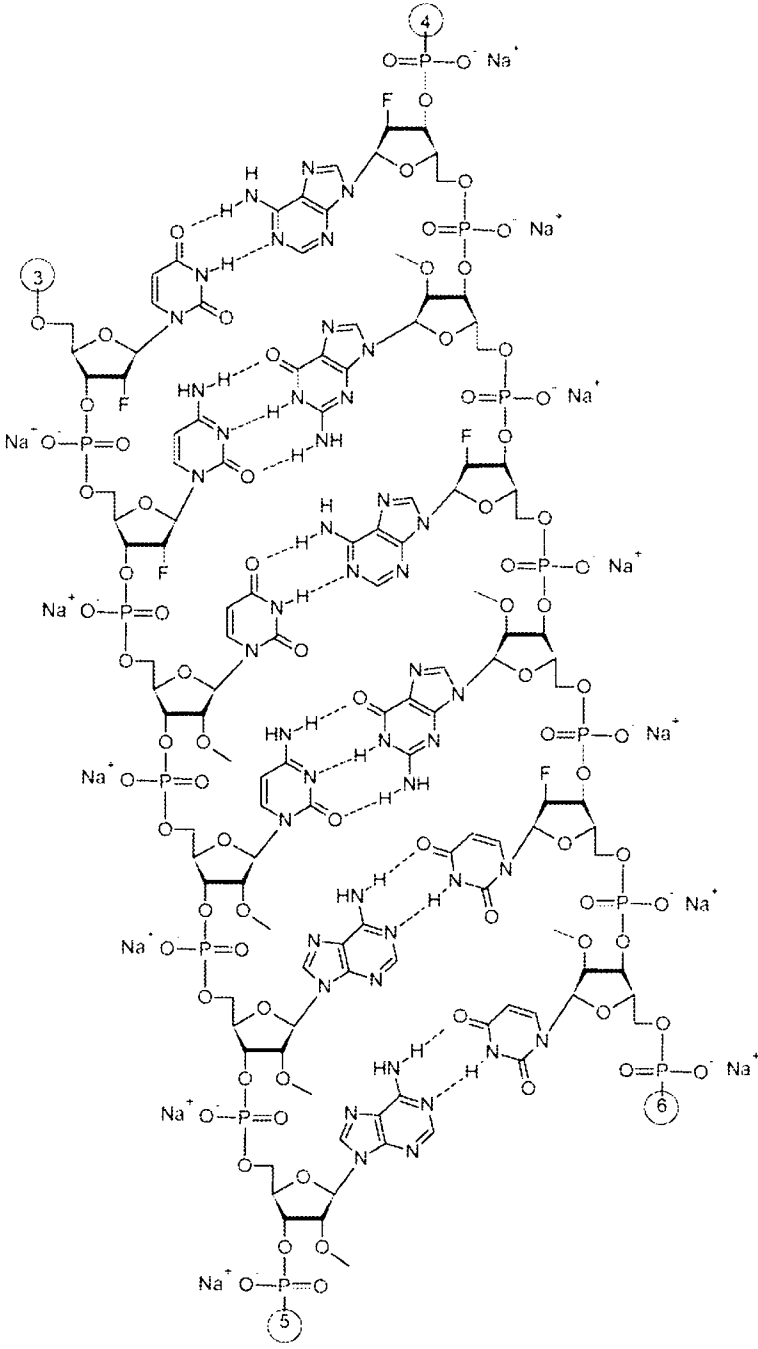
第二RNAi藥劑，其係如請求項11之RNAi藥劑，其中該第一RNAi藥劑與該第二RNAi藥劑之比率為2:1，進一步包含一或多種其他治療劑。

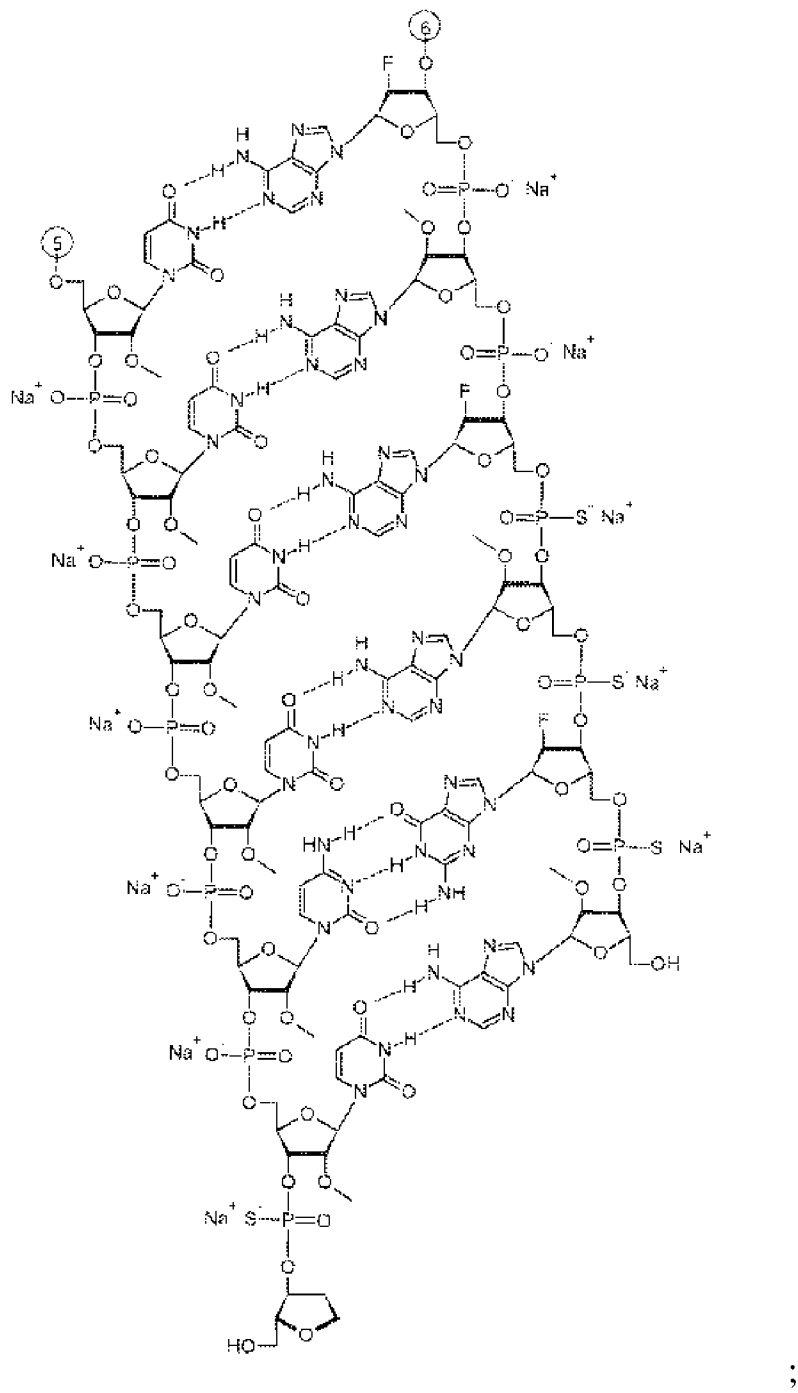
【請求項15】 如請求項14之組合，其中該第一RNAi藥劑及該第二RNAi藥劑各係鹽形式。

【請求項16】 如請求項15之組合，其中該第一RNAi藥劑係鈉鹽形式且具以下結構：

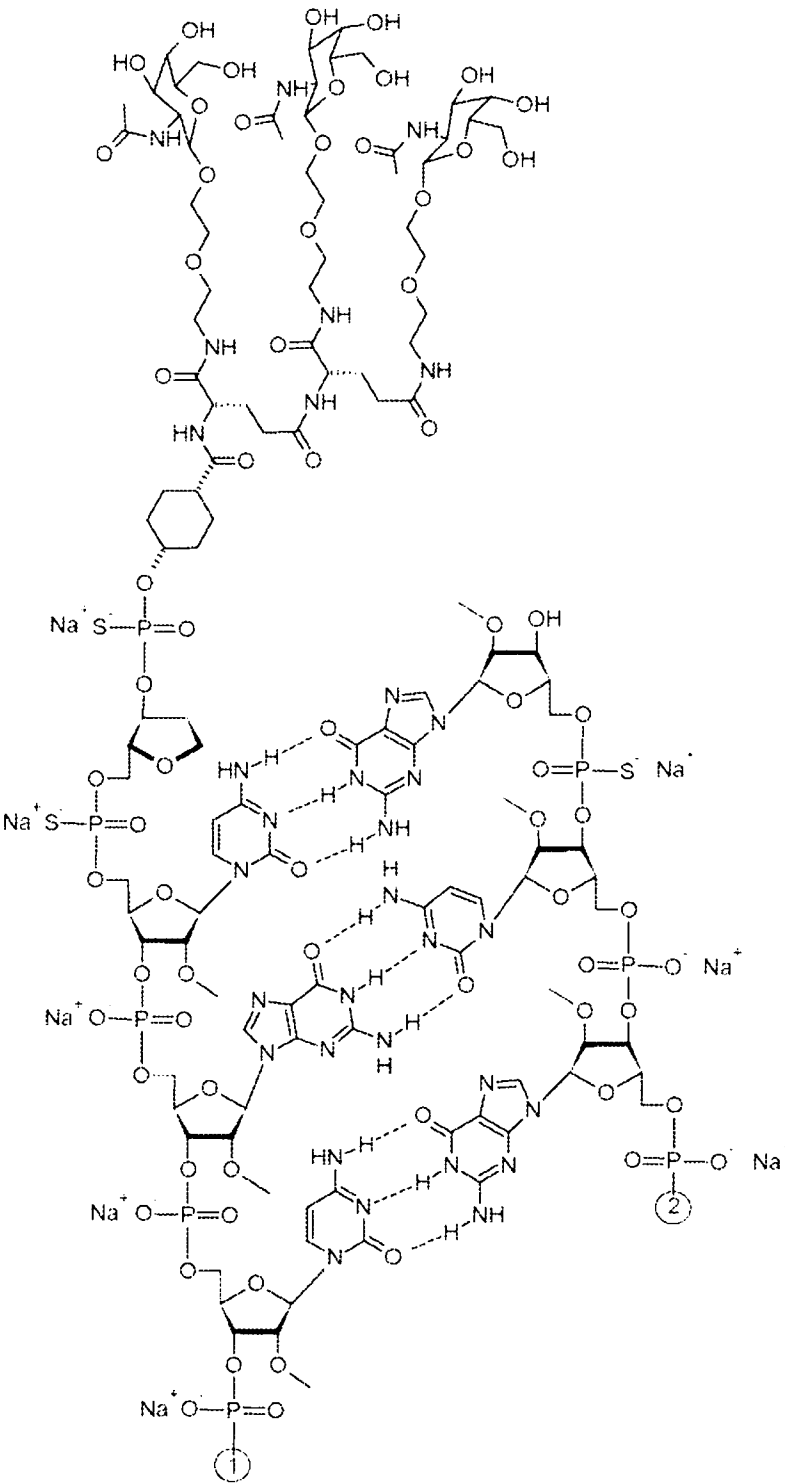


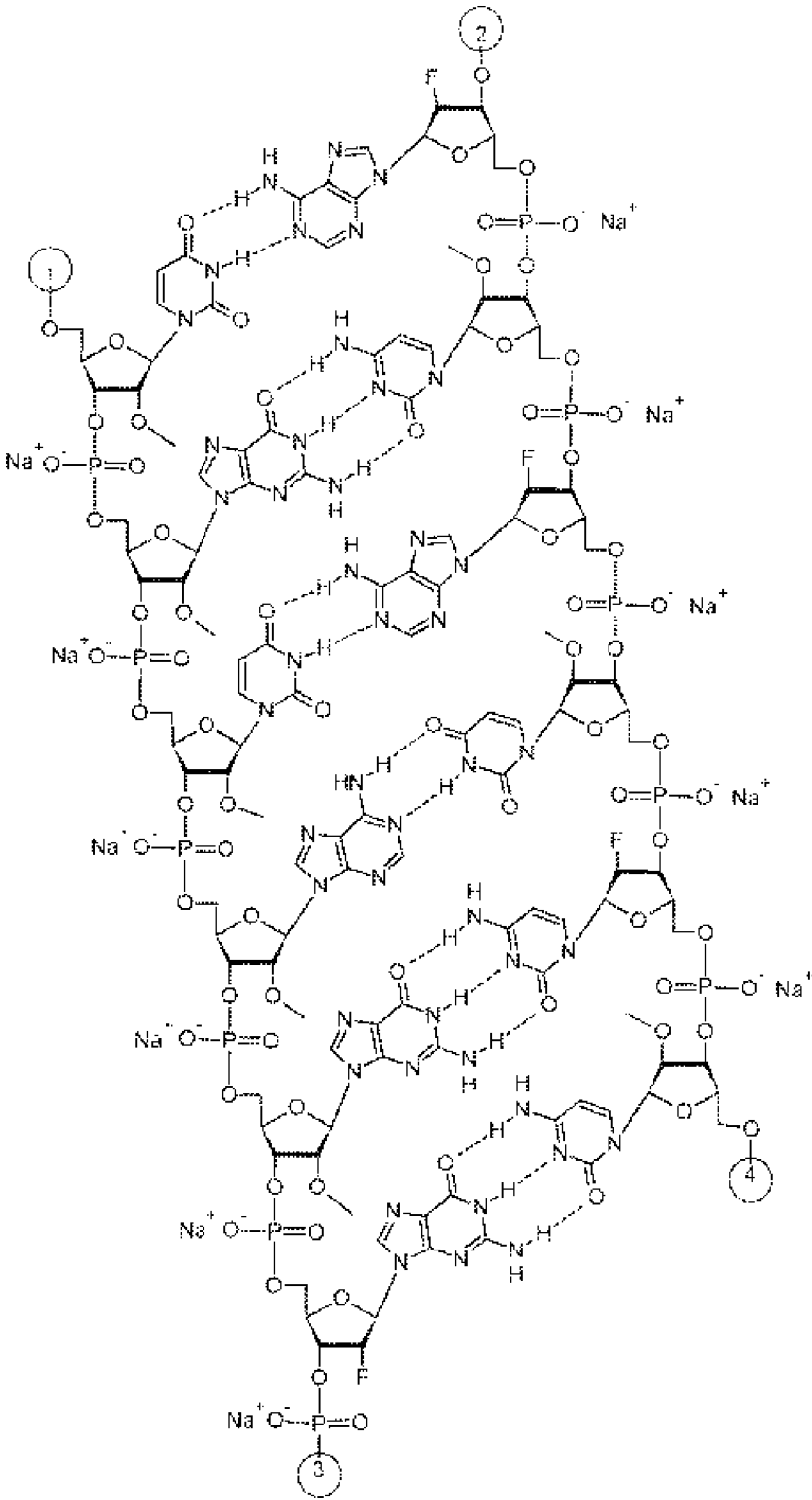


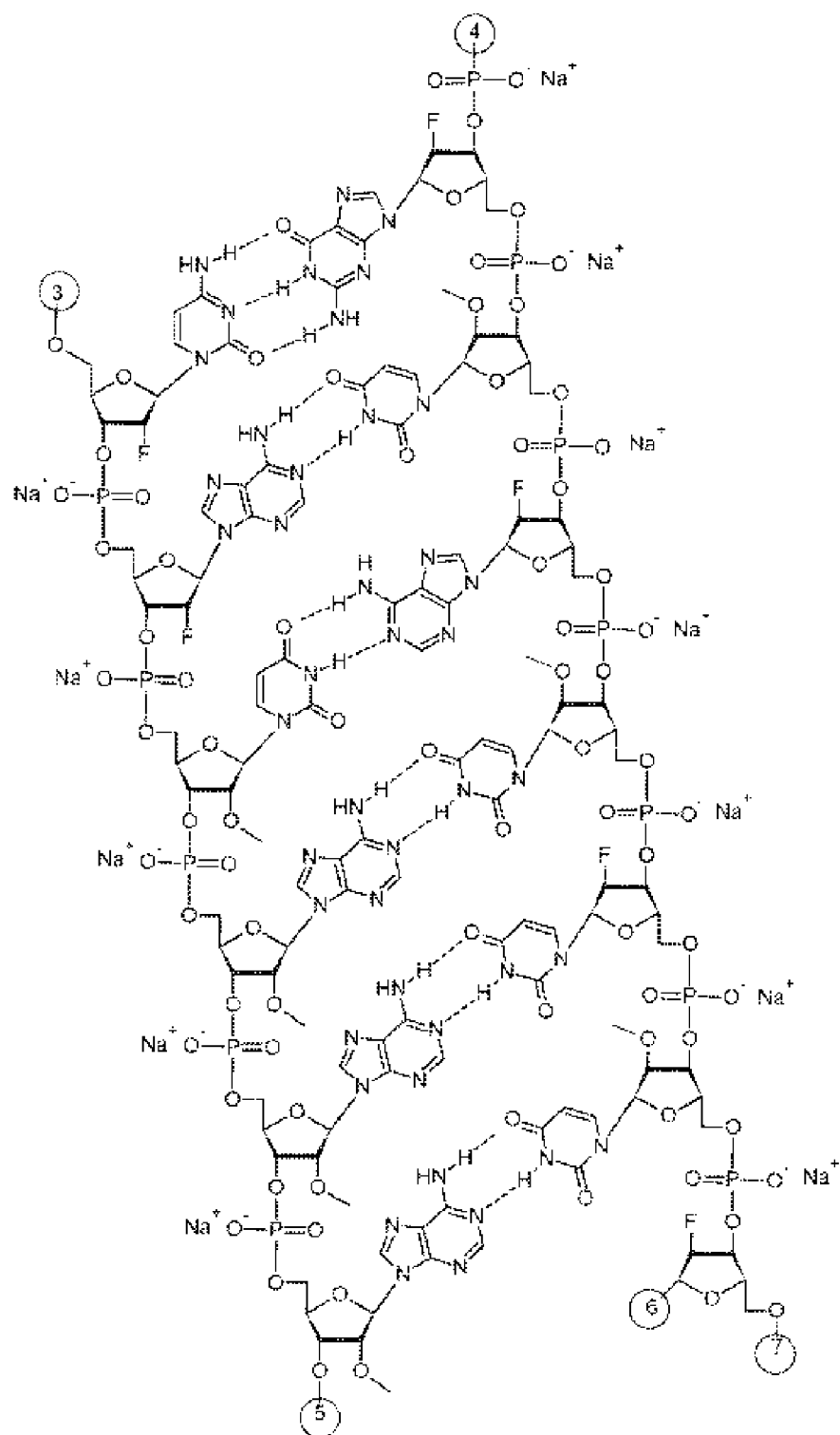


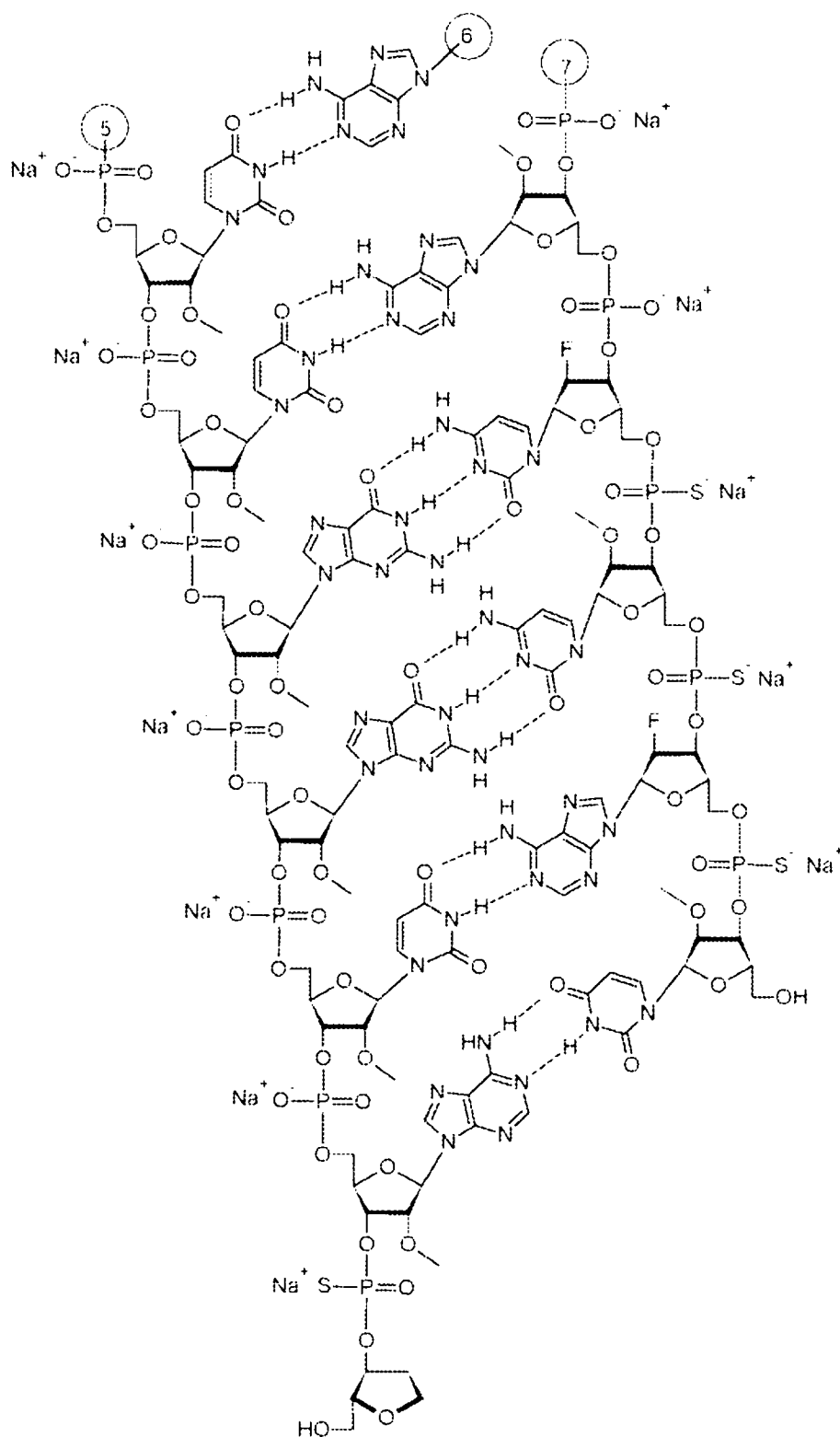


且其中該第二 RNAi 藥劑係鈉鹽形式且具以下結構：









。

【請求項17】 一種組合物，其包括如請求項11之RNAi藥劑、或如請求項14之組合，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項18】 如請求項17之組合物，其經調配供皮下注射。

【請求項19】 如請求項18之組合物，其係無菌可注射溶液。

【請求項20】 如請求項19之組合物，其封裝於預填充針筒中。

【請求項21】 如請求項17之組合物，其係用於製備無菌可注射溶液之無菌散劑。

【請求項22】 如請求項21之組合物，其封裝於小瓶中。

【請求項23】 一種如請求項1至13中任一項之RNAi藥劑或如請求項14-16中任一項之組合用於製備治療慢性HBV感染之醫藥品之用途。

【請求項24】 一種如請求項1至13中任一項之RNAi藥劑或如請求項14-16中任一項之組合及其他治療劑用於製備治療慢性HBV感染之醫藥品之用途，其中該組合物及其他治療劑係分開投與。

【請求項25】 如請求項24之用途，其中該其他治療劑為核苷抑制劑或核苷酸抑制劑。