

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和2年9月17日(2020.9.17)

【公表番号】特表2019-527694(P2019-527694A)

【公表日】令和1年10月3日(2019.10.3)

【年通号数】公開・登録公報2019-040

【出願番号】特願2019-505172(P2019-505172)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/7105	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/21	(2006.01)
A 6 1 K	31/513	(2006.01)
A 6 1 K	31/675	(2006.01)
A 6 1 K	31/522	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
C 1 2 N	15/113	(2010.01)

【F I】

A 6 1 K	31/7105	Z N A
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	38/21	
A 6 1 K	31/513	
A 6 1 K	31/675	
A 6 1 K	31/522	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	31/12	
C 1 2 N	15/113	1 0 0 Z

【手続補正書】

【提出日】令和2年8月4日(2020.8.4)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

配列番号282～284、286～290、296、297、300、302、306～315、および318～321のいずれか1つに記載の核酸塩基配列を含むセンス鎖と、センス鎖に対して少なくとも部分的に相補的なアンチセンス鎖を含む、RNAi薬。

【請求項2】

前記アンチセンス鎖が、配列番号152、155～160、165～169、170～171、および174～181のいずれか1つに記載の核酸塩基配列を含む、請求項1に記載のRNAi薬。

【請求項3】

前記RNAi薬の前記センス鎖の少なくとも1つのヌクレオチド、及び/又は、前記アンチセンス鎖の少なくとも1つのヌクレオチドが、修飾ヌクレオチドである、及び/又は

修飾ヌクレオシド間連結を有する、請求項 1 又は請求項 2に記載の RNAi 薬。

【請求項 4】

前記 RNAi 薬のセンス鎖のヌクレオチドの全てまたは実質的に全てが修飾ヌクレオチドであり、および / または前記 RNAi 薬のアンチセンス鎖のヌクレオチドの全てまたは実質的に全てが修飾ヌクレオチドである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の RNAi 薬。

【請求項 5】

前記センス鎖が、配列番号 204 ~ 206、208 ~ 212、219 ~ 223、226、229、234 ~ 247、251 ~ 255、および 273 のいずれか 1 つに記載の配列を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の RNAi 薬。

【請求項 6】

前記センス鎖が、配列番号 204 ~ 206、208 ~ 212、219 ~ 223、226、229、234 ~ 247、251 ~ 255、および 273 のいずれか 1 つに記載の構造を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の RNAi 薬。

【請求項 7】

前記アンチセンス鎖が、配列番号 72 ~ 76、78、79、88 ~ 92、98 ~ 100、および 108 ~ 130 のいずれか 1 つに記載の配列を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の RNAi 薬。

【請求項 8】

前記アンチセンス鎖が、配列番号 72 ~ 76、78、79、88 ~ 92、98 ~ 100、および 108 ~ 130 のいずれか 1 つに記載の構造を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の RNAi 薬。

【請求項 9】

前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖が、それぞれ 17 ~ 30 ヌクレオチド長である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の RNAi 薬。

【請求項 10】

前記 RNAi 薬が標的化リガンドにコンジュゲートされている、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の RNAi 薬。

【請求項 11】

前記標的化リガンドが N - アセチル - ガラクトサミンを含む、請求項 10 に記載の RNAi 薬。

【請求項 12】

前記標的化リガンドが (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)、又は (NAG39)s である、請求項 11 に記載の RNAi 薬。

【請求項 13】

前記標的化リガンドが、前記 RNAi 薬の前記センス鎖にコンジュゲートされている、請求項 10 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の RNAi 薬。

【請求項 14】

前記 RNAi 薬が、修飾ヌクレオチド配列を有するアンチセンス鎖およびセンス鎖を含み、前記 RNAi 薬が、AD04001 (配列番号 72 および配列番号 204) ; AD04002 (配列番号 73 および配列番号 204) ; AD04003 (配列番号 74 および配列番号 205) ; AD04004 (配列番号 72 および配列番号 206) ; AD04005 (配列番号 75 および配列番号 212) ; AD04008 (配列番号 78 および配列

番号 208) ; A D 0 4 0 0 9 (配列番号 76 および配列番号 209) ; A D 0 4 0 1 0 (配列番号 79 および配列番号 211) ; A D 0 4 4 2 2 (配列番号 74 および配列番号 219) ; A D 0 4 4 2 3 (配列番号 88 および配列番号 205) ; A D 0 4 4 2 5 (配列番号 89 および配列番号 20) ; A D 0 4 4 2 6 (配列番号 90 および配列番号 221) ; A D 0 4 4 2 7 (配列番号 90 および配列番号 222) ; A D 0 4 4 2 8 (配列番号 91 および配列番号 221) ; A D 0 4 4 2 9 (配列番号 91 および配列番号 222) ; A D 0 4 4 3 0 (配列番号 92 および配列番号 223) ; A D 0 4 4 3 8 (配列番号 98 および配列番号 226) ; A D 0 4 4 3 9 (配列番号 99 および配列番号 226) ; A D 0 4 5 1 1 (配列番号 100 および配列番号 229) ; A D 0 4 5 8 1 (配列番号 108 および配列番号 211) ; A D 0 4 5 8 3 (配列番号 109 および配列番号 234) ; A D 0 4 5 8 4 (配列番号 110 および配列番号 234) ; A D 0 4 5 8 5 (配列番号 111 および配列番号 235) ; A D 0 4 5 8 6 (配列番号 112 および配列番号 235) ; A D 0 4 5 8 7 (配列番号 109 および配列番号 236) ; A D 0 4 5 8 8 (配列番号 110 および配列番号 237) ; A D 0 4 5 9 0 (配列番号 113 および配列番号 211) ; A D 0 4 5 9 1 (配列番号 108 および配列番号 238) ; A D 0 4 5 9 2 (配列番号 74 および配列番号 239) ; A D 0 4 5 9 3 (配列番号 114 および配列番号 240) ; A D 0 4 5 9 4 (配列番号 115 および配列番号 240) ; A D 0 4 5 9 5 (配列番号 116 および配列番号 241) ; A D 0 4 5 9 6 (配列番号 117 および配列番号 241) ; A D 0 4 5 9 7 (配列番号 114 および配列番号 242) ; A D 0 4 5 9 8 (配列番号 115 および配列番号 243) ; A D 0 4 5 9 9 (配列番号 118 および配列番号 220) ; A D 0 4 7 3 4 (配列番号 119 および配列番号 235) ; A D 0 4 7 7 1 (配列番号 120 および配列番号 244) ; A D 0 4 7 7 2 (配列番号 121 および配列番号 245) ; A D 0 4 7 7 3 (配列番号 122 および配列番号 244) ; A D 0 4 7 7 4 (配列番号 123 および配列番号 246) ; A D 0 4 7 7 5 (配列番号 123 および配列番号 247) ; A D 0 4 8 2 2 (配列番号 124 および配列番号 244) ; A D 0 4 8 7 1 (配列番号 125 および配列番号 251) ; A D 0 4 8 7 2 (配列番号 126 および配列番号 252) ; A D 0 4 8 7 3 (配列番号 127 および配列番号 252) ; A D 0 4 8 7 4 (配列番号 128 および配列番号 253) ; A D 0 4 8 7 5 (配列番号 129 および配列番号 254) ; A D 0 4 8 7 6 (配列番号 130 および配列番号 255) ; A D 0 4 9 6 2 (配列番号 111 および配列番号 244) ; または A D 0 5 1 6 4 (配列番号 126 および配列番号 273) のデュプレックス構造を有する、請求項 1~13 のいずれか 1 項に記載の RNAi 薬。

【請求項 15】

前記 RNAi 薬が、A D 0 4 5 8 0 (配列番号 107 および配列番号 214) のデュプレックス構造を有する、請求項 14 に記載の RNAi 薬。

【請求項 16】

前記 RNAi 薬が、A D 0 4 5 8 5 (配列番号 111 および配列番号 235) のデュプレックス構造を有する、請求項 14 に記載の RNAi 薬。

【請求項 17】

前記 RNAi 薬が、A D 0 4 7 7 6 (配列番号 102 および配列番号 248) のデュプレックス構造を有する、請求項 14 に記載の RNAi 薬。

【請求項 18】

前記 RNAi 薬が、A D 0 4 8 7 2 (配列番号 126 および配列番号 252) のデュプレックス構造を有する、請求項 14 に記載の RNAi 薬。

【請求項 19】

前記 RNAi 薬が、A D 0 4 9 6 2 (配列番号 111 および配列番号 244) のデュプレックス構造を有する、請求項 14 に記載の RNAi 薬。

【請求項 20】

前記 RNAi 薬が、A D 0 4 9 6 3 (配列番号 107 および配列番号 216) のデュプレックス構造を有する、請求項 14 に記載の RNAi 薬。

【請求項 21】

前記RNAi薬が、AD04982（配列番号137および配列番号248）のデュプレックス構造を有する、請求項14に記載のRNAi薬。

【請求項 22】

請求項1～21のいずれか1項に記載のRNAi薬を製造する方法であって、
RNAi薬のセンス鎖を合成すること、
RNAi薬のアンチセンス鎖を合成すること、および
センス鎖およびアンチセンス鎖をアニーリングしてRNAi薬を製造することを含む、
方法。

【請求項 23】

請求項1～21のいずれか1項に記載の第1のRNAi薬と、センス鎖及びアンチセンス鎖を含む第2のRNAi薬を含む、組成物。

【請求項 24】

前記第1のRNAi薬が、HBV遺伝子のSオープンリーディングフレーム（ORF）を標的とし、かつ、前記第2のRNAi薬が、HBV遺伝子のXオープンリーディングフレーム（ORF）を標的とする、請求項23に記載の組成物。

【請求項 25】

HBV遺伝子のSオープンリーディングフレーム（ORF）を標的とする第1のRNAi薬と、HBV遺伝子のXオープンリーディングフレーム（ORF）を標的とする、第2のRNAi薬を含み、前記第1のRNAi薬または前記第2のRNAi薬が標的化リガンドにコンジュゲートされている、組成物。

【請求項 26】

前記第1のRNAi薬が、配列番号34～48、282～290、295～302、306～315および318～321のいずれか1つに記載の核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む、請求項25に記載の組成物。

【請求項 27】

前記第1のRNAi薬が、配列番号7～21、152、155～160、165～171および174～181のいずれか1つに記載の核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖を含む、請求項25に記載の組成物。

【請求項 28】

前記第2のRNAi薬が、配列番号49～60、275～281、291～294、303～305、316、317および322～334のいずれか1つに記載の核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む、請求項25～27のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 29】

前記第2のRNAi薬が、配列番号22～33、149～151、153、154、161～164、172、173および182～194のいずれか1つに記載の核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖を含む、請求項25～27のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 30】

前記第1のRNAi薬と第2のRNAi薬が、標的化リガンドにそれぞれコンジュゲートされている、請求項25～29のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 31】

前記標的化リガンドがN-アセチル-ガラクトサミンを含む、請求項25～30のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 32】

前記標的化リガンドが（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)、又は(NAG39)sである、請求項31に記載の組成物。

【請求項33】

前記標的化リガンドが、前記第1のRNAi薬のセンス鎖または第2のRNAi薬のセンス鎖にコンジュゲートされている、請求項25～32のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項34】

前記第1のRNAi薬が、配列番号204～212、219～229、234～247、251～255、および273のいずれか1つに記載の配列を含むセンス鎖を含む、請求項25～29のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項35】

前記第1のRNAi薬が、配列番号204～212、219～229、234～247、251～255、および273のいずれか1つに記載の構造を含むセンス鎖を含む、請求項25～29および34のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項36】

前記第1のRNAi薬が、配列番号65、72～79、88～100および108～130のいずれか1つに記載の配列を含むアンチセンス鎖を含む、請求項25～29および34～35のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項37】

前記第1のRNAi薬が、配列番号65、72～79、88～100および108～130のいずれか1つに記載の構造を含むアンチセンス鎖を含む、請求項25～29および34～36のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項38】

前記第2のRNAi薬が、配列番号195～203、213～218、230～233、248～250、256～272および274のいずれか1つに記載の配列を含むセンス鎖を含む、請求項25～29および34～37のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項39】

前記第2のRNAi薬が、配列番号195～203、213～218、230～233、248～250、256～272および274のいずれか1つに記載の構造を含むセンス鎖を含む、請求項25～29および34～38のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項40】

前記第2のRNAi薬が、配列番号61～64、66～71、80～87、101～107および131～148のいずれか1つに記載の配列を含むアンチセンス鎖を含む、請求項25～29および34～39のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項41】

前記第2のRNAi薬が、配列番号61～64、66～71、80～87、101～107および131～148のいずれか1つに記載の構造を含むアンチセンス鎖を含む、請求項25～29および34～40のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項42】

前記第1のRNAi薬が、修飾ヌクレオチド配列を有するアンチセンス鎖およびセンス鎖を含み、前記第1のRNAi薬が、AD04001(配列番号72および配列番号204)；AD04002(配列番号73および配列番号204)；AD04003(配列番号74および配列番号205)；AD04004(配列番号72および配列番号206)；AD04005(配列番号75および配列番号212)；AD04006(配列番号76および配列番号207)；AD04007(配列番号77および配列番号207)；AD04008(配列番号78および配列番号208)；AD04009(配列番号76および配列番号209)；AD04010(配列番号79および配列番号211)；AD04422(配列番号74および配列番号219)；AD04423(配列番号88および配列番号205)；AD04425(配列番号89および配列番号20)；AD04426(配列番号90および配列番号221)；AD04427(配列番号90および配列番

号 2 2 2) ; A D 0 4 4 2 8 (配列番号 9 1 および配列番号 2 2 1) ; A D 0 4 4 2 9 (配列番号 9 1 および配列番号 2 2 2) ; A D 0 4 4 3 0 (配列番号 9 2 および配列番号 2 2 3) ; A D 0 4 4 3 1 (配列番号 7 4 および配列番号 2 2 4) ; A D 0 4 4 3 2 (配列番号 7 4 および配列番号 2 2 5) ; A D 0 4 4 3 3 (配列番号 9 3 および配列番号 2 0 7) ; A D 0 4 4 3 4 (配列番号 9 4 および配列番号 2 0 7) ; A D 0 4 4 3 5 (配列番号 9 5 および配列番号 2 0 7) ; A D 0 4 4 3 6 (配列番号 9 7 および配列番号 2 0 7) ; A D 0 4 4 3 7 (配列番号 9 6 および配列番号 2 0 7) ; A D 0 4 4 3 8 (配列番号 9 8 および配列番号 2 2 6) ; A D 0 4 4 3 9 (配列番号 9 9 および配列番号 2 2 6) ; A D 0 4 4 4 0 (配列番号 7 8 および配列番号 2 2 7) ; A D 0 4 4 4 1 (配列番号 7 7 および配列番号 2 2 7) ; A D 0 4 4 4 2 (配列番号 7 7 および配列番号 2 2 8) ; A D 0 4 5 1 1 (配列番号 1 0 0 および配列番号 2 2 9) ; A D 0 4 5 8 1 (配列番号 1 0 8 および配列番号 2 1 1) ; A D 0 4 5 8 3 (配列番号 1 0 9 および配列番号 2 3 4) ; A D 0 4 5 8 4 (配列番号 1 1 0 および配列番号 2 3 4) ; A D 0 4 5 8 5 (配列番号 1 1 1 および配列番号 2 3 5) ; A D 0 4 5 8 6 (配列番号 1 1 2 および配列番号 2 3 5) ; A D 0 4 5 8 7 (配列番号 1 0 9 および配列番号 2 3 6) ; A D 0 4 5 8 8 (配列番号 1 1 0 および配列番号 2 3 7) ; A D 0 4 5 9 0 (配列番号 1 1 3 および配列番号 2 1 1) ; A D 0 4 5 9 1 (配列番号 1 0 8 および配列番号 2 3 8) ; A D 0 4 5 9 2 (配列番号 7 4 および配列番号 2 3 9) ; A D 0 4 5 9 3 (配列番号 1 1 4 および配列番号 2 4 0) ; A D 0 4 5 9 4 (配列番号 1 1 5 および配列番号 2 4 0) ; A D 0 4 5 9 5 (配列番号 1 1 6 および配列番号 2 4 1) ; A D 0 4 5 9 6 (配列番号 1 1 7 および配列番号 2 4 1) ; A D 0 4 5 9 7 (配列番号 1 1 4 および配列番号 2 4 2) ; A D 0 4 5 9 8 (配列番号 1 1 5 および配列番号 2 4 3) ; A D 0 4 5 9 9 (配列番号 1 1 8 および配列番号 2 2 0) ; A D 0 4 7 3 4 (配列番号 1 1 9 および配列番号 2 3 5) ; A D 0 4 7 7 1 (配列番号 1 2 0 および配列番号 2 4 4) ; A D 0 4 7 7 2 (配列番号 1 2 1 および配列番号 2 4 5) ; A D 0 4 7 7 3 (配列番号 1 2 2 および配列番号 2 4 4) ; A D 0 4 7 7 4 (配列番号 1 2 3 および配列番号 2 4 6) ; A D 0 4 7 7 5 (配列番号 1 2 3 および配列番号 2 4 7) ; A D 0 4 8 2 2 (配列番号 1 2 4 および配列番号 2 4 4) ; A D 0 4 8 7 1 (配列番号 1 2 5 および配列番号 2 5 1) ; A D 0 4 8 7 2 (配列番号 1 2 6 および配列番号 2 5 2) ; A D 0 4 8 7 3 (配列番号 1 2 7 および配列番号 2 5 2) ; A D 0 4 8 7 4 (配列番号 1 2 8 および配列番号 2 5 3) ; A D 0 4 8 7 5 (配列番号 1 2 9 および配列番号 2 5 4) ; A D 0 4 8 7 6 (配列番号 1 3 0 および配列番号 2 5 5) ; A D 0 4 9 6 2 (配列番号 1 1 1 および配列番号 2 4 4) ; または A D 0 5 1 6 4 (配列番号 1 2 6 および配列番号 2 7 3) のデュプレックス構造を有する、請求項 2 5 ~ 4 1 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 4 3】

前記第 2 の R N A i 薬が、修飾ヌクレオチド配列を有するアンチセンス鎖およびセンス鎖を含み、前記第 2 の R N A i 薬が、A D 0 3 4 9 8 (配列番号 6 1 および配列番号 1 9 6) ; A D 0 3 4 9 9 (配列番号 6 2 および配列番号 1 9 5) ; A D 0 3 5 0 0 (配列番号 6 3 および配列番号 1 9 5) ; A D 0 3 5 0 1 (配列番号 6 4 および配列番号 1 9 5) ; A D 0 3 7 3 8 (配列番号 6 6 および配列番号 1 9 7) ; A D 0 3 7 3 9 (配列番号 6 7 および配列番号 1 9 7) ; A D 0 3 9 6 7 (配列番号 6 4 および配列番号 1 9 8) ; A D 0 3 9 6 8 (配列番号 6 8 および配列番号 1 9 8) ; A D 0 3 9 6 9 (配列番号 6 4 および配列番号 1 9 9) ; A D 0 3 9 7 0 (配列番号 6 8 および配列番号 2 0 3) ; A D 0 3 9 7 1 (配列番号 6 9 および配列番号 1 9 9) ; A D 0 3 9 7 2 (配列番号 6 4 および配列番号 2 0 0) ; A D 0 3 9 7 3 (配列番号 6 4 および配列番号 2 0 1) ; A D 0 3 9 7 4 (配列番号 6 4 および配列番号 2 0 2) ; A D 0 3 9 7 5 (配列番号 7 0 および配列番号 1 9 9) ; A D 0 3 9 7 6 (配列番号 7 1 および配列番号 2 0 3) ; A D 0 3 9 7 7 (配列番号 7 0 および配列番号 2 0 1) ; A D 0 3 9 7 8 (配列番号 7 0 および配列番号 1 9 5) ; A D 0 4 1 7 6 (配列番号 8 0 および配列番号 2 1 3) ; A D 0 4 1 7 7 (配列番号 6 4 および配列番号 2 1 4) ; A D 0 4 1 7 8 (配列番号 6 8 および配列番号 2 1)

4) ; A D 0 4 4 1 2 (配列番号 6 8 および配列番号 2 1 5) ; A D 0 4 4 1 3 (配列番号 6 8 および配列番号 2 1 6) ; A D 0 4 4 1 4 (配列番号 8 1 および配列番号 2 1 5) ; A D 0 4 4 1 5 (配列番号 6 8 および配列番号 2 1 7) ; A D 0 4 4 1 6 (配列番号 8 2 および配列番号 2 1 8) ; A D 0 4 4 1 7 (配列番号 8 3 および配列番号 2 1 8) ; A D 0 4 4 1 8 (配列番号 8 4 および配列番号 2 1 8) ; A D 0 4 4 1 9 (配列番号 8 5 および配列番号 2 1 8) ; A D 0 4 4 2 0 (配列番号 8 6 および配列番号 2 1 8) ; A D 0 4 4 2 1 (配列番号 8 7 および配列番号 2 1 8) ; A D 0 4 5 7 0 (配列番号 6 8 および配列番号 2 3 0) ; A D 0 4 5 7 1 (配列番号 1 0 1 および配列番号 2 3 0) ; A D 0 4 5 7 2 (配列番号 1 0 2 および配列番号 2 3 0) ; A D 0 4 5 7 3 (配列番号 1 0 3 および配列番号 2 3 1) ; A D 0 4 5 7 4 (配列番号 1 0 4 および配列番号 2 3 1) ; A D 0 4 5 7 5 (配列番号 1 0 5 および配列番号 2 3 2) ; A D 0 4 5 7 6 (配列番号 1 0 6 および配列番号 2 3 2) ; A D 0 4 5 7 7 (配列番号 6 8 および配列番号 2 3 3) ; A D 0 4 5 7 8 (配列番号 1 0 2 および配列番号 2 3 2) ; A D 0 4 5 7 9 (配列番号 7 1 および配列番号 2 1 4) ; A D 0 4 5 8 0 (配列番号 1 0 7 および配列番号 2 1 4) ; A D 0 4 7 7 6 (配列番号 1 0 2 および配列番号 2 4 8) ; A D 0 4 7 7 7 (配列番号 1 0 6 および配列番号 2 4 9) ; A D 0 4 7 7 8 (配列番号 1 0 6 および配列番号 2 5 0) ; A D 0 4 8 2 3 (配列番号 8 2 および配列番号 2 4 8) ; A D 0 4 8 8 1 (配列番号 1 3 1 および配列番号 2 5 6) ; A D 0 4 8 8 2 (配列番号 1 3 2 および配列番号 2 5 7) ; A D 0 4 8 8 3 (配列番号 1 3 3 および配列番号 2 5 8) ; A D 0 4 8 8 4 (配列番号 1 3 4 および配列番号 2 5 9) ; A D 0 4 8 8 5 (配列番号 1 3 5 および配列番号 2 6 0) ; A D 0 4 9 6 3 (配列番号 1 0 7 および配列番号 2 1 6) ; A D 0 4 9 8 1 (配列番号 1 3 6 および配列番号 2 4 8) ; A D 0 4 9 8 2 (配列番号 1 3 7 および配列番号 2 4 8) ; A D 0 4 9 8 3 (配列番号 1 3 8 および配列番号 2 4 8) ; A D 0 5 0 6 9 (配列番号 1 3 9 および配列番号 2 6 1) ; A D 0 5 0 7 0 (配列番号 1 4 0 および配列番号 2 6 2) ; A D 0 5 0 7 1 (配列番号 1 4 1 および配列番号 2 6 3) ; A D 0 5 0 7 2 (配列番号 6 8 および配列番号 2 6 4) ; A D 0 5 0 7 3 (配列番号 1 4 2 および配列番号 2 6 5) ; A D 0 5 0 7 4 (配列番号 1 4 3 および配列番号 2 4 8) ; A D 0 5 0 7 5 (配列番号 1 4 4 および配列番号 2 6 6) ; A D 0 5 0 7 6 (配列番号 1 4 5 および配列番号 2 6 7) ; A D 0 5 0 7 7 (配列番号 1 4 6 および配列番号 2 6 8) ; A D 0 5 0 7 8 (配列番号 1 4 7 および配列番号 2 6 9) ; A D 0 5 1 4 7 (配列番号 1 4 8 および配列番号 2 7 0) ; A D 0 5 1 4 8 (配列番号 1 4 0 および配列番号 2 7 1) ; A D 0 5 1 4 9 (配列番号 1 4 8 および配列番号 2 7 2) ; または A D 0 5 1 6 5 (配列番号 1 4 0 および配列番号 2 7 4) のデュプレックス構造を有する、請求項 2 3 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 4 4】

A D 0 4 8 7 2 (配列番号 1 2 6 および配列番号 2 5 2) の構造を有する第 1 の RNA i 薬と、A D 0 5 0 7 0 (配列番号 1 4 0 および配列番号 2 6 2) の構造を有する第 2 の RNA i 薬を含む、請求項 2 3 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 4 5】

A D 0 4 8 7 2 (配列番号 1 2 6 および配列番号 2 5 2) の構造を有する第 1 の RNA i 薬と、A D 0 4 9 8 2 (配列番号 1 3 7 および配列番号 2 4 8) の構造を有する第 2 の RNA i 薬を含む、請求項 2 3 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 4 6】

A D 0 4 8 7 2 (配列番号 1 2 6 および配列番号 2 5 2) の構造を有する第 1 の RNA i 薬と、A D 0 4 7 7 6 (配列番号 1 0 2 および配列番号 2 4 8) の構造を有する第 2 の RNA i 薬を含む、請求項 2 3 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 4 7】

A D 0 4 5 8 5 (配列番号 1 1 1 および配列番号 2 3 5) の構造を有する第 1 の RNA i 薬と、A D 0 4 5 8 0 (配列番号 1 0 7 および配列番号 2 1 4) の構造を有する第 2 の RNA i 薬を含む、請求項 2 3 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 4 8】

請求項 2 3 ~ 4 7 のいずれか 1 項に記載の組成物を製造する方法であって、

第 1 の RNAi 薬のセンス鎖を合成すること、

第 1 の RNAi 薬のアンチセンス鎖を合成すること、

第 1 の RNAi 薬のセンス鎖およびアンチセンス鎖がアニーリングして第 1 の RNAi 薬を製造すること、

第 2 の RNAi 薬のセンス鎖を合成すること、

第 2 の RNAi 薬のアンチセンス鎖を合成すること、

第 2 の RNAi 薬のセンス鎖およびアンチセンス鎖がアニーリングして第 2 の RNAi 薬を製造すること、を含む、方法。

【請求項 4 9】

前記組成物における前記第 1 の RNAi 薬と前記第 2 の RNAi 薬の比が約 1 : 1 ~ 約 5 : 1 である、請求項 2 3 ~ 4 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5 0】

1 つ又は複数の追加の治療を更に含む、請求項 2 3 ~ 4 7 および 4 9 のいずれか 1 項 に記載の組成物。

【請求項 5 1】

前記 1 つ又は複数の追加の治療が、ラミブジン、テノホビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルジソプロキシル、又はエンテカビルを含む、請求項 5 0 に記載の組成物。

【請求項 5 2】

前記 1 つ又は複数の追加の治療がインターフェロンを含む、請求項 5 0 に記載の組成物。

【請求項 5 3】

前記組成物が、製薬的に許容される賦形剤を更に含む、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の RNAi 薬を含む組成物、または請求項 2 3 ~ 4 7 および 4 9 ~ 5 2 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5 4】

対象における B 型肝炎ウイルス遺伝子の発現を阻害することに使用するための、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の RNAi 薬または請求項 2 3 ~ 4 7 および 4 9 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5 5】

対象における HBV 感染及び / 又は HBV 感染に関連する疾患、障害、又は状態を治療することに使用するための、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の RNAi 薬または請求項 2 3 ~ 4 7 および 4 9 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5 6】

H B V 感染に関連する前記疾患、障害、又は状態が、慢性肝疾患若しくは障害、肝臓炎症、線維化状態、増殖性疾患、肝細胞癌、D 型肝炎ウイルス感染、又は急性 HBV 感染である、請求項 5 5 に記載の RNAi 薬または組成物。

【請求項 5 7】

前記第 1 の RNAi 薬と前記第 2 の RNAi 薬とが約 1 : 1 ~ 約 5 : 1 の比で対象に投与される、請求項 5 5 に記載の組成物。

【請求項 5 8】

対象における B 型肝炎ウイルス遺伝子の発現を阻害することに使用するための、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の RNAi 薬であって、前記 RNAi 薬が第 1 の RNAi 薬であり、前記第 1 の RNAi 薬が第 2 の RNAi 薬と組み合わせて投与される、 RNAi 薬。

【請求項 5 9】

対象における HBV 感染及び / 又は HBV 感染に関連する疾患、障害、又は状態を治療することに使用するための、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の RNAi 薬であって、前記 RNAi 薬が第 1 の RNAi 薬であり、前記第 1 の RNAi 薬が第 2 の RNAi 薬

と組み合わせて投与される、RNAi薬。

【請求項 6 0】

HBV感染に関連する前記疾患、障害、又は状態が、慢性肝疾患若しくは障害、肝臓炎症、線維化状態、増殖性疾患、肝細胞癌、D型肝炎ウイルス感染、又は急性HBV感染である、請求項59に記載の前記第1のRNAi薬および前記第2のRNAi薬。

【請求項 6 1】

前記第1のRNAi薬が、HBV遺伝子のSオープンリーディングフレーム(ORF)を標的とし、かつ、前記第2のRNAi薬が、HBV遺伝子のXオープンリーディングフレーム(ORF)を標的とする、請求項58～60のいずれか1項に記載の前記第1のRNAi薬および前記第2のRNAi薬。

【請求項 6 2】

前記第1のRNAi薬が、HBV遺伝子のSオープンリーディングフレーム(ORF)を標的とし、かつ、前記第2のRNAi薬が、HBV遺伝子のXオープンリーディングフレーム(ORF)を標的とし、前記第1のRNAi薬または第2のRNAi薬が、標的化リガンドにコンジュゲートされている、請求項58～60のいずれか1項に記載の前記第1のRNAi薬および前記第2のRNAi薬。

【請求項 6 3】

前記第1のRNAi薬が、配列番号34～48、282～290、295～302、306～315および318～321のいずれか1つに記載の核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む、請求項62に記載の前記第1のRNAi薬および前記第2のRNAi薬。

【請求項 6 4】

前記第1のRNAi薬が、配列番号7～21、152、155～160、165～171および174～181のいずれか1つに記載の核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖を含む、請求項62に記載の前記第1のRNAi薬および前記第2のRNAi薬。

【請求項 6 5】

前記第2のRNAi薬が、配列番号49～60、275～281、291～294、303～305、316、317および322～334のいずれか1つに記載の核酸塩基配列を含むセンス鎖を含む、請求項62～64のいずれか1項に記載の前記第1のRNAi薬および前記第2のRNAi薬。

【請求項 6 6】

前記第2のRNAi薬が、配列番号22～33、149～151、153、154、161～164、172、173および182～194のいずれか1つに記載の核酸塩基配列を含むアンチセンス鎖を含む、請求項62～64のいずれか1項に記載の前記第1のRNAi薬および前記第2のRNAi薬。

【請求項 6 7】

前記第1のRNAi薬と第2のRNAi薬が、標的化リガンドにそれぞれコンジュゲートされている、請求項62～66のいずれか1項に記載の前記第1のRNAi薬および前記第2のRNAi薬。

【請求項 6 8】

前記標的化リガンドがN-アセチル-ガラクトサミンを含む、請求項62～67のいずれか1項に記載の前記第1のRNAi薬および前記第2のRNAi薬。

【請求項 6 9】

前記標的化リガンドが(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)、又は(NAG39)sである。

る、請求項 6 8 に記載の前記第 1 の RNAi 薬および前記第 2 の RNAi 薬。

【請求項 7 0】

前記標的化リガンドが、前記第 1 の RNAi 薬のセンス鎖または第 2 の RNAi 薬のセンス鎖にコンジュゲートされている、請求項 6 2 ~ 6 9 のいずれか 1 項に記載の前記第 1 の RNAi 薬および前記第 2 の RNAi 薬。

【請求項 7 1】

前記第 1 の RNAi 薬が、配列番号 2 0 4 ~ 2 1 2 、 2 1 9 ~ 2 2 9 、 2 3 4 ~ 2 4 7 、 2 5 1 ~ 2 5 5 、および 2 7 3 のいずれか 1 つに記載の配列を含むセンス鎖を含む、請求項 6 2 ~ 6 6 のいずれか 1 項に記載の前記第 1 の RNAi 薬および前記第 2 の RNAi 薬。

【請求項 7 2】

前記第 1 の RNAi 薬が、配列番号 2 0 4 ~ 2 1 2 、 2 1 9 ~ 2 2 9 、 2 3 4 ~ 2 4 7 、 2 5 1 ~ 2 5 5 、および 2 7 3 のいずれか 1 つに記載の構造を含むセンス鎖を含む、請求項 6 2 ~ 6 6 および 7 1 のいずれか 1 項に記載の前記第 1 の RNAi 薬および前記第 2 の RNAi 薬。

【請求項 7 3】

前記第 1 の RNAi 薬が、配列番号 6 5 、 7 2 ~ 7 9 、 8 8 ~ 1 0 0 および 1 0 8 ~ 1 3 0 のいずれか 1 つに記載の配列を含むアンチセンス鎖を含む、請求項 6 2 ~ 6 6 、 7 1 および 7 2 のいずれか 1 項に記載の前記第 1 の RNAi 薬および前記第 2 の RNAi 薬。

【請求項 7 4】

前記第 1 の RNAi 薬が、配列番号 6 5 、 7 2 ~ 7 9 、 8 8 ~ 1 0 0 および 1 0 8 ~ 1 3 0 のいずれか 1 つに記載の構造を含むアンチセンス鎖を含む、請求項 6 2 ~ 6 6 および 7 1 ~ 7 3 のいずれか 1 項に記載の前記第 1 の RNAi 薬および前記第 2 の RNAi 薬。

【請求項 7 5】

前記第 2 の RNAi 薬が、配列番号 1 9 5 ~ 2 0 3 、 2 1 3 ~ 2 1 8 、 2 3 0 ~ 2 3 3 、 2 4 8 ~ 2 5 0 、 2 5 6 ~ 2 7 2 および 2 7 4 のいずれか 1 つに記載の配列を含むセンス鎖を含む、請求項 6 2 ~ 6 6 および 7 1 ~ 7 4 のいずれか 1 項に記載の前記第 1 の RNAi 薬および前記第 2 の RNAi 薬。

【請求項 7 6】

前記第 2 の RNAi 薬が、配列番号 1 9 5 ~ 2 0 3 、 2 1 3 ~ 2 1 8 、 2 3 0 ~ 2 3 3 、 2 4 8 ~ 2 5 0 、 2 5 6 ~ 2 7 2 および 2 7 4 のいずれか 1 つに記載の構造を含むセンス鎖を含む、請求項 6 2 ~ 6 6 および 7 1 ~ 7 5 のいずれか 1 項に記載の前記第 1 の RNAi 薬および前記第 2 の RNAi 薬。

【請求項 7 7】

前記第 2 の RNAi 薬が、配列番号 6 1 ~ 6 4 、 6 6 ~ 7 1 、 8 0 ~ 8 7 、 1 0 1 ~ 1 0 7 および 1 3 1 ~ 1 4 8 のいずれか 1 つに記載の配列を含むアンチセンス鎖を含む、請求項 6 2 ~ 6 6 および 7 1 ~ 7 6 のいずれか 1 項に記載の前記第 1 の RNAi 薬および前記第 2 の RNAi 薬。

【請求項 7 8】

前記第 2 の RNAi 薬が、配列番号 6 1 ~ 6 4 、 6 6 ~ 7 1 、 8 0 ~ 8 7 、 1 0 1 ~ 1 0 7 および 1 3 1 ~ 1 4 8 のいずれか 1 つに記載の構造を含むアンチセンス鎖を含む、請求項 6 2 ~ 6 6 および 7 1 ~ 7 7 のいずれか 1 項に記載の前記第 1 の RNAi 薬および前記第 2 の RNAi 薬。

【請求項 7 9】

前記第 1 の RNAi 薬が、修飾ヌクレオチド配列を有するアンチセンス鎖およびセンス鎖を含み、前記第 1 の RNAi 薬が、A D 0 4 0 0 1 (配列番号 7 2 および配列番号 2 0 4) ; A D 0 4 0 0 2 (配列番号 7 3 および配列番号 2 0 4) ; A D 0 4 0 0 3 (配列番号 7 4 および配列番号 2 0 5) ; A D 0 4 0 0 4 (配列番号 7 2 および配列番号 2 0 6) ; A D 0 4 0 0 5 (配列番号 7 5 および配列番号 2 1 2) ; A D 0 4 0 0 6 (配列番号 7 6 および配列番号 2 0 7) ; A D 0 4 0 0 7 (配列番号 7 7 および配列番号 2 0 7) ; A

D 0 4 0 0 8 (配列番号 7 8 および配列番号 2 0 8) ; A D 0 4 0 0 9 (配列番号 7 6 および配列番号 2 0 9) ; A D 0 4 0 1 0 (配列番号 7 9 および配列番号 2 1 1) ; A D 0 4 4 2 2 (配列番号 7 4 および配列番号 2 1 9) ; A D 0 4 4 2 3 (配列番号 8 8 および配列番号 2 0 5) ; A D 0 4 4 2 5 (配列番号 8 9 および配列番号 2 0) ; A D 0 4 4 2 6 (配列番号 9 0 および配列番号 2 2 1) ; A D 0 4 4 2 7 (配列番号 9 0 および配列番号 2 2 2) ; A D 0 4 4 2 8 (配列番号 9 1 および配列番号 2 2 1) ; A D 0 4 4 2 9 (配列番号 9 1 および配列番号 2 2 2) ; A D 0 4 4 3 0 (配列番号 9 2 および配列番号 2 2 3) ; A D 0 4 4 3 1 (配列番号 7 4 および配列番号 2 2 4) ; A D 0 4 4 3 2 (配列番号 7 4 および配列番号 2 2 5) ; A D 0 4 4 3 3 (配列番号 9 3 および配列番号 2 0 7) ; A D 0 4 4 3 4 (配列番号 9 4 および配列番号 2 0 7) ; A D 0 4 4 3 5 (配列番号 9 5 および配列番号 2 0 7) ; A D 0 4 4 3 6 (配列番号 9 7 および配列番号 2 0 7) ; A D 0 4 4 3 7 (配列番号 9 6 および配列番号 2 0 7) ; A D 0 4 4 3 8 (配列番号 9 8 および配列番号 2 2 6) ; A D 0 4 4 3 9 (配列番号 9 9 および配列番号 2 2 6) ; A D 0 4 4 4 0 (配列番号 7 8 および配列番号 2 2 7) ; A D 0 4 4 4 1 (配列番号 7 7 および配列番号 2 2 7) ; A D 0 4 4 4 2 (配列番号 7 7 および配列番号 2 2 8) ; A D 0 4 5 1 1 (配列番号 1 0 0 および配列番号 2 2 9) ; A D 0 4 5 8 1 (配列番号 1 0 8 および配列番号 2 1 1) ; A D 0 4 5 8 3 (配列番号 1 0 9 および配列番号 2 3 4) ; A D 0 4 5 8 4 (配列番号 1 1 0 および配列番号 2 3 4) ; A D 0 4 5 8 5 (配列番号 1 1 1 および配列番号 2 3 5) ; A D 0 4 5 8 6 (配列番号 1 1 2 および配列番号 2 3 5) ; A D 0 4 5 8 7 (配列番号 1 0 9 および配列番号 2 3 6) ; A D 0 4 5 8 8 (配列番号 1 1 0 および配列番号 2 3 7) ; A D 0 4 5 9 0 (配列番号 1 1 3 および配列番号 2 1 1) ; A D 0 4 5 9 1 (配列番号 1 0 8 および配列番号 2 3 8) ; A D 0 4 5 9 2 (配列番号 7 4 および配列番号 2 3 9) ; A D 0 4 5 9 3 (配列番号 1 1 4 および配列番号 2 4 0) ; A D 0 4 5 9 4 (配列番号 1 1 5 および配列番号 2 4 0) ; A D 0 4 5 9 5 (配列番号 1 1 6 および配列番号 2 4 1) ; A D 0 4 5 9 6 (配列番号 1 1 7 および配列番号 2 4 1) ; A D 0 4 5 9 7 (配列番号 1 1 4 および配列番号 2 4 2) ; A D 0 4 5 9 8 (配列番号 1 1 5 および配列番号 2 4 3) ; A D 0 4 5 9 9 (配列番号 1 1 8 および配列番号 2 2 0) ; A D 0 4 7 3 4 (配列番号 1 1 9 および配列番号 2 3 5) ; A D 0 4 7 7 1 (配列番号 1 2 0 および配列番号 2 4 4) ; A D 0 4 7 7 2 (配列番号 1 2 1 および配列番号 2 4 5) ; A D 0 4 7 7 3 (配列番号 1 2 2 および配列番号 2 4 4) ; A D 0 4 7 7 4 (配列番号 1 2 3 および配列番号 2 4 6) ; A D 0 4 7 7 5 (配列番号 1 2 3 および配列番号 2 4 7) ; A D 0 4 8 2 2 (配列番号 1 2 4 および配列番号 2 4 4) ; A D 0 4 8 7 1 (配列番号 1 2 5 および配列番号 2 5 1) ; A D 0 4 8 7 2 (配列番号 1 2 6 および配列番号 2 5 2) ; A D 0 4 8 7 3 (配列番号 1 2 7 および配列番号 2 5 3) ; A D 0 4 8 7 5 (配列番号 1 2 9 および配列番号 2 5 4) ; A D 0 4 8 7 6 (配列番号 1 3 0 および配列番号 2 5 5) ; A D 0 4 9 6 2 (配列番号 1 1 1 および配列番号 2 4 4) ; または A D 0 5 1 6 4 (配列番号 1 2 6 および配列番号 2 7 3) のデュプレックス構造を有する、請求項 6 2 ~ 7 8 のいずれか 1 項に記載の前記第 1 の RNAi 薬および前記第 2 の RNAi 薬。

【請求項 8 0】

前記第 2 の RNAi 薬が、修飾ヌクレオチド配列を有するアンチセンス鎖およびセンス鎖を含み、前記第 2 の RNAi 薬が、A D 0 3 4 9 8 (配列番号 6 1 および配列番号 1 9 6) ; A D 0 3 4 9 9 (配列番号 6 2 および配列番号 1 9 5) ; A D 0 3 5 0 0 (配列番号 6 3 および配列番号 1 9 5) ; A D 0 3 5 0 1 (配列番号 6 4 および配列番号 1 9 5) ; A D 0 3 7 3 8 (配列番号 6 6 および配列番号 1 9 7) ; A D 0 3 7 3 9 (配列番号 6 7 および配列番号 1 9 7) ; A D 0 3 9 6 7 (配列番号 6 4 および配列番号 1 9 8) ; A D 0 3 9 6 8 (配列番号 6 8 および配列番号 1 9 8) ; A D 0 3 9 6 9 (配列番号 6 4 および配列番号 1 9 9) ; A D 0 3 9 7 0 (配列番号 6 8 および配列番号 2 0 3) ; A D 0 3 9 7 1 (配列番号 6 9 および配列番号 1 9 9) ; A D 0 3 9 7 2 (配列番号 6 4 および配列番号 2 0 0) ; A D 0 3 9 7 3 (配列番号 6 4 および配列番号 2 0 1) ; A D 0 3 9

74 (配列番号 64 および配列番号 202) ; AD03975 (配列番号 70 および配列番号 199) ; AD03976 (配列番号 71 および配列番号 203) ; AD03977 (配列番号 70 および配列番号 201) ; AD03978 (配列番号 70 および配列番号 195) ; AD04176 (配列番号 80 および配列番号 213) ; AD04177 (配列番号 64 および配列番号 214) ; AD04178 (配列番号 68 および配列番号 21) ; AD04412 (配列番号 68 および配列番号 215) ; AD04413 (配列番号 68 および配列番号 216) ; AD04414 (配列番号 81 および配列番号 215) ; AD04415 (配列番号 68 および配列番号 217) ; AD04416 (配列番号 82 および配列番号 218) ; AD04417 (配列番号 83 および配列番号 218) ; AD04418 (配列番号 84 および配列番号 218) ; AD04419 (配列番号 85 および配列番号 218) ; AD04420 (配列番号 86 および配列番号 218) ; AD04421 (配列番号 87 および配列番号 218) ; AD04570 (配列番号 68 および配列番号 230) ; AD04571 (配列番号 101 および配列番号 230) ; AD04572 (配列番号 102 および配列番号 230) ; AD04573 (配列番号 103 および配列番号 231) ; AD04574 (配列番号 104 および配列番号 231) ; AD04575 (配列番号 105 および配列番号 232) ; AD04576 (配列番号 106 および配列番号 232) ; AD04577 (配列番号 68 および配列番号 233) ; AD04578 (配列番号 102 および配列番号 232) ; AD04579 (配列番号 71 および配列番号 214) ; AD04580 (配列番号 107 および配列番号 214) ; AD04776 (配列番号 102 および配列番号 248) ; AD04777 (配列番号 106 および配列番号 250) ; AD04823 (配列番号 82 および配列番号 248) ; AD04881 (配列番号 131 および配列番号 256) ; AD04882 (配列番号 132 および配列番号 257) ; AD04883 (配列番号 133 および配列番号 258) ; AD04884 (配列番号 134 および配列番号 259) ; AD04885 (配列番号 135 および配列番号 260) ; AD04963 (配列番号 107 および配列番号 216) ; AD04981 (配列番号 136 および配列番号 248) ; AD04982 (配列番号 137 および配列番号 248) ; AD05069 (配列番号 139 および配列番号 261) ; AD05070 (配列番号 140 および配列番号 262) ; AD05071 (配列番号 141 および配列番号 263) ; AD05072 (配列番号 68 および配列番号 264) ; AD05073 (配列番号 142 および配列番号 265) ; AD05074 (配列番号 143 および配列番号 248) ; AD05075 (配列番号 144 および配列番号 266) ; AD05076 (配列番号 145 および配列番号 267) ; AD05077 (配列番号 146 および配列番号 268) ; AD05078 (配列番号 147 および配列番号 269) ; AD05147 (配列番号 148 および配列番号 270) ; AD05148 (配列番号 140 および配列番号 271) ; AD05149 (配列番号 148 および配列番号 272) ; または AD05165 (配列番号 140 および配列番号 274) のデュプレックス構造を有する、請求項 62 ~ 79 のいずれか 1 項に記載の前記第 1 の RNAi 薬および前記第 2 の RNAi 薬。

【請求項 81】

AD04872 (配列番号 126 および配列番号 252) の構造を有する第 1 の RNAi 薬と、AD05070 (配列番号 140 および配列番号 262) の構造を有する第 2 の RNAi 薬を含む、請求項 62 ~ 80 のいずれか 1 項に記載の前記第 1 の RNAi 薬および前記第 2 の RNAi 薬。

【請求項 82】

AD04872 (配列番号 126 および配列番号 252) の構造を有する第 1 の RNAi 薬と、AD04982 (配列番号 137 および配列番号 248) の構造を有する第 2 の RNAi 薬を含む、請求項 62 ~ 80 のいずれか 1 項に記載の前記第 1 の RNAi 薬および前記第 2 の RNAi 薬。

【請求項 83】

A D 0 4 8 7 2 (配列番号 1 2 6 および配列番号 2 5 2)の構造を有する第 1 の R N A i 薬と、A D 0 4 7 7 6 (配列番号 1 0 2 および配列番号 2 4 8)の構造を有する第 2 の R N A i 薬を含む、請求項 6 2 ~ 8 0 のいずれか 1 項に記載の前記第 1 の R N A i 薬および前記第 2 の R N A i 薬。

【請求項 8 4】

A D 0 4 5 8 5 (配列番号 1 1 1 および配列番号 2 3 5)の構造を有する第 1 の R N A i 薬と、A D 0 4 5 8 0 (配列番号 1 0 7 および配列番号 2 1 4)の構造を有する第 2 の R N A i 薬を含む、請求項 6 2 ~ 8 0 のいずれか 1 項に記載の前記第 1 の R N A i 薬および前記第 2 の R N A i 薬。

【請求項 8 5】

前記組成物における前記第 1 の R N A i 薬と前記第 2 の R N A i 薬の比が約 1 : 1 ~ 約 5 : 1 である、請求項 6 2 ~ 8 4 のいずれか 1 項に記載の前記第 1 の R N A i 薬および前記第 2 の R N A i 薬。

【請求項 8 6】

1 つ又は複数の追加の治療を更に含む、請求項 6 2 ~ 8 5 のいずれか 1 項に記載の前記第 1 の R N A i 薬および前記第 2 の R N A i 薬。

【請求項 8 7】

前記 1 つ又は複数の追加の治療が、ラミブジン、テノホビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルジソプロキシル、又はエンテカビルを含む、請求項 8 6 に記載の前記第 1 の R N A i 薬および前記第 2 の R N A i 薬。

【請求項 8 8】

前記 1 つ又は複数の追加の治療がインターフェロンを含む、請求項 8 6 に記載の前記第 1 の R N A i 薬および前記第 2 の R N A i 薬。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 4 1 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 4 1 2】

他の実施形態

本発明はこの詳細な説明と関連して記載されてきたが、前述の説明は本発明の範囲を例示したものであって、発明の範囲を限定することを意図したものではなく、発明の範囲は添付の特許請求の範囲により定義されると理解される。他の態様、利点、及び変更は、以下の特許請求の範囲内である。

— 以下の態様を包含し得る。

[1] アンチセンス鎖及びセンス鎖を含む B 型肝炎ウイルス遺伝子の発現を阻害するための R N A i 薬であって、前記アンチセンス鎖は、表 2 又は表 3 に提供されるいずれかのアンチセンス鎖配列に対して少なくとも約 8 5 % の同一性を有する配列を含む、R N A i 薬。

[2] 前記アンチセンス鎖が、表 2 又は表 3 に提供されるいずれかのアンチセンス配列の少なくとも 1 6 個の連続ヌクレオチドを含む、上記 [1] に記載の R N A i 薬。

[3] 前記アンチセンス鎖が、表 2 又は表 3 に提供されるいずれかのアンチセンス鎖配列の位置 2 ~ 1 8 (5 ' 3 ') のヌクレオチドを含む、上記 [1] に記載の組成物。

[4] 前記 R N A i 薬の前記センス鎖の少なくとも 1 つのヌクレオチド、及び / 又は、前記アンチセンス鎖の少なくとも 1 つのヌクレオチドが、修飾ヌクレオチドである、及び / 又は修飾ヌクレオシド間連結を有する、上記 [1] 又は [2] に記載の R N A i 薬。

[5] 前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖が、それぞれ 1 7 ~ 3 0 ヌクレオチド長である、上記 [1] ~ [4] のいずれかに記載の R N A i 薬。

[6] 前記センス鎖が、表 2 又は表 4 に提供されるいずれかのセンス鎖配列の少なくとも 16 個の連続ヌクレオチドを含み、かつ前記センス鎖が、前記アンチセンス鎖に対して前記 16 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも約 85 % の相補性の領域を有する、上記 [1] ~ [5] のいずれかに記載の RNAi 薬。

[7] 前記 RNAi 薬の前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖の両方における全て又は実質的に全てのヌクレオチドが、修飾ヌクレオチドである、上記 [1] ~ [6] のいずれかに記載の RNAi 薬。

[8] 前記アンチセンス鎖が、表 3 に提供されるいずれかの修飾配列のヌクレオチド配列を含む、上記 [1] に記載の RNAi 薬。

[9] 前記センス鎖が、表 4 に提供されるいずれかの修飾センス配列のヌクレオチド配列を含む、上記 [1] 又は [8] に記載の RNAi 薬。

[10] 上記 [1] ~ [9] のいずれかに記載の RNAi 薬を含む、HBV 遺伝子の発現を阻害するための組成物であって、前記 RNAi 薬が標的化リガンドにコンジュゲートされている、組成物。

[11] 前記標的化リガンドが N - アセチル - ガラクトサミンを含む、上記 [10] に記載の組成物。

[12] 前記標的化リガンドが (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)、又は (NAG39)s である、上記 [11] に記載の組成物。

[13] 前記標的化リガンドが、前記 RNAi 薬の前記センス鎖にコンジュゲートされている、上記 [10] ~ [12] のいずれかに記載の組成物。

[14] 前記組成物が、製薬的に許容される賦形剤を更に含む、上記 [10] ~ [13] のいずれかに記載の組成物。

[15] 前記 RNAi 薬が、AD03498；AD03499；AD03500；AD03501；AD03738；AD03739；AD03967；AD03968；AD03969；AD03970；AD03971；AD03972；AD03973；AD03974；AD03975；AD03976；AD03977；AD03978；AD04001；AD04002；AD04003；AD04004；AD04005；AD04006；AD04007；AD04008；AD04009；AD04010；AD04176；AD04177；AD04178；AD04412；AD04413；AD04414；AD04415；AD04416；AD04417；AD04418；AD04419；AD04420；AD04421；AD04422；AD04423；AD04425；AD04426；AD04427；AD04428；AD04429；AD04430；AD04431；AD04432；AD04433；AD04434；AD04435；AD04436；AD04437；AD04438；AD04439；AD04440；AD04441；AD04442；AD04511；AD04570；AD04571；AD04572；AD04573；AD04574；AD04575；AD04576；AD04577；AD04578；AD04579；AD04580；AD04581；AD04583；AD04584；AD04585；AD04586；AD04587；AD04588；AD04590；AD04591；AD04592；AD04593；AD04594；AD04595；AD04596；AD04597；AD04598；AD04599；AD04734；AD04771；AD04772；AD04773；AD04774；AD04775；AD04776；AD04777；AD04778；AD04822；AD04823；AD04871；AD04872；AD

0 4 8 7 3 ; A D 0 4 8 7 4 ; A D 0 4 8 7 5 ; A D 0 4 8 7 6 ; A D 0 4 8 8 1 ; A D
 0 4 8 8 2 ; A D 0 4 8 8 3 ; A D 0 4 8 8 4 ; A D 0 4 8 8 5 ; A D 0 4 9 6 2 ; A D
 0 4 9 6 3 ; A D 0 4 9 8 1 ; A D 0 4 9 8 2 ; A D 0 4 9 8 3 ; A D 0 5 0 6 9 ; A D
 0 5 0 7 0 ; A D 0 5 0 7 1 ; A D 0 5 0 7 2 ; A D 0 5 0 7 3 ; A D 0 5 0 7 4 ; A D
 0 5 0 7 5 ; A D 0 5 0 7 6 ; A D 0 5 0 7 7 ; A D 0 5 0 7 8 ; A D 0 5 1 4 7 ; A D
 0 5 1 4 8 ; A D 0 5 1 4 9 ; A D 0 5 1 6 4 ; 又は A D 0 5 1 6 5 のデュプレックス構
 造を有する、上記 [1 0] ~ [1 4] のいずれかに記載の組成物。

[16] 前記 R N A i 薬が、A D 0 4 5 8 0 ; A D 0 4 5 8 5 ; A D 0 4 7 7 6 ; A D 0 4 8 7 2 ; A D 0 4 9 6 2 ; A D 0 4 9 6 3 ; A D 0 4 9 8 2 ; 又は A D 0 5 0 7 0 の
デュプレックス構造を有する、上記「 15 」に記載の組成物。

[17] 前記組成物が、B型肝炎ウイルス遺伝子の発現を阻害するためのセンス鎖及びアンチセンス鎖を含む第2のRNAi薬を更に含む、上記[10]～[16]のいずれかに記載の組成物。

[18] 前記第 2 の R N A i 薬が、表 2 又は表 3 に提供されるいずれかのアンチセンス鎖配列に対して少なくとも約 85 % の同一性を有するアンチセンス配列を含む、上記 [17] に記載の組成物。

[19] 前記第 2 の R N A i 薬の前記アンチセンス鎖が、表 2 又は表 3 に提供されるい
ずれかのアンチセンス配列の少なくとも 16 個の連続ヌクレオチドを含む、上記 [18]
に記載の組成物。

[20] 前記第 2 の R N A i 薬の前記アンチセンス鎖が、表 2 又は表 3 に提供されるいずれかのアンチセンス鎖配列の位置 2 ~ 18 (5 ' 3 ') のヌクレオチドを含む、上記 [19] に記載の組成物。

[21] 前記第1のRNAi薬が、HBV遺伝子のSオーブンリーディングフレーム(ORF)を標的とし、かつ、前記第2のRNAi薬が、HBV遺伝子のXオーブンリーディングフレーム(ORF)を標的とする、上記[17]～[20]のいずれかに記載の組成物。

[22] 前記第 1 の R N A i 薬が H B V 遺伝子の X O R F を標的とし、かつ、前記第 2 の R N A i 薬が、H B V 遺伝子の S O R F を標的とする、上記 [17] ~ [20] のいずれかに記載の組成物。

[2 3] 前記第 1 の RNAi 薬が、AD04001；AD04002；AD04003
；AD04004；AD04005；AD04006；AD04007；AD04008
；AD04009；AD04010；AD04422；AD04423；AD04425
；AD04426；AD04427；AD04428；AD04429；AD04430
；AD04431；AD04432；AD04433；AD04434；AD04435
；AD04436；AD04437；AD04438；AD04439；AD04440
；AD04441；AD04442；AD04511；AD04581；AD04583
；AD04584；AD04585；AD04586；AD04587；AD04588
；AD04590；AD04591；AD04592；AD04593；AD04594
；AD04595；AD04596；AD04597；AD04598；AD04599
；AD04734；AD04771；AD04772；AD04773；AD04774
；AD04775；AD04822；AD04871；AD04872；AD04873
；AD04874；AD04875；AD04876；AD04962；及び AD0511
64 からなる群から選択され、かつ前記第 2 の RNAi 薬が、AD03498；AD03
499；AD03500；AD03501；AD03738；AD03739；AD03
967；AD03968；AD03969；AD03970；AD03971；AD03
972；AD03973；AD03974；AD03975；AD03976；AD03
977；AD03978；AD04176；AD04177；AD04178；AD04
412；AD04413；AD04414；AD04415；AD04416；AD04
417；AD04418；AD04419；AD04420；AD04421；AD04
570；AD04571；AD04572；AD04573；AD04574；AD04

5 7 5 ; A D 0 4 5 7 6 ; A D 0 4 5 7 7 ; A D 0 4 5 7 8 ; A D 0 4 5 7 9 ; A D 0 4
5 8 0 ; A D 0 4 7 7 6 ; A D 0 4 7 7 7 ; A D 0 4 7 7 8 ; A D 0 4 8 2 3 ; A D 0 4
8 8 1 ; A D 0 4 8 8 2 ; A D 0 4 8 8 3 ; A D 0 4 8 8 4 ; A D 0 4 8 8 5 ; A D 0 4
9 6 3 ; A D 0 4 9 8 1 ; A D 0 4 9 8 2 ; A D 0 4 9 8 3 ; A D 0 5 0 6 9 ; A D 0 5
0 7 0 ; A D 0 5 0 7 1 ; A D 0 5 0 7 2 ; A D 0 5 0 7 3 ; A D 0 5 0 7 4 ; A D 0 5
0 7 5 ; A D 0 5 0 7 6 ; A D 0 5 0 7 7 ; A D 0 5 0 7 8 ; A D 0 5 1 4 7 ; A D 0 5
1 4 8 ; A D 0 5 1 4 9 ; 及び A D 0 5 1 6 5 からなる群から選択される、上記 [1 7]
~ [2 1] のいずれかに記載の組成物。

[2 4] 前記第 1 の R N A i 薬が A D 0 4 8 7 2 であり、かつ前記第 2 の R N A i 薬が
A D 0 5 0 7 0 である、上記 [1 7] ~ [2 1] 又は [2 3] のいずれかに記載の組成物

[2 5] 前記第 1 の R N A i 薬が A D 0 4 8 7 2 であり、かつ前記第 2 の R N A i 薬が
A D 0 4 9 8 2 である、上記 [1 7] ~ [2 1] 又は [2 3] のいずれかに記載の組成物

[2 6] 前記第 1 の R N A i 薬が A D 0 4 8 7 2 であり、かつ前記第 2 の R N A i 薬が
A D 0 4 7 7 6 である、上記 [1 7] ~ [2 1] 又は [2 3] のいずれかに記載の組成物

[2 7] 前記第 1 の R N A i 薬が A D 0 4 5 8 5 であり、かつ前記第 2 の R N A i 薬が
A D 0 4 5 8 0 である、上記 [1 7] ~ [2 1] のいずれかに記載の組成物。

[2 8] 1 つ又は複数の追加の治療を更に含む、上記 [1 0] ~ [2 7] のいずれかに
記載の組成物。

[2 9] 前記追加の治療が、ラミブジン、テノホビル、テノホビルアラフェナミド、テ
ノホビルジソプロキシル、又はエンテカビルである、上記 [2 8] に記載の組成物。

[3 0] 前記追加の治療がインターフェロンである、上記 [2 8] に記載の組成物。

[3 1] 対象における B 型肝炎ウイルス遺伝子の発現を阻害するための方法であって、
上記 [1] ~ [9] のいずれかに記載の R N A i 薬を前記対象に投与することを含む、方
法。

[3 2] 対象における B 型肝炎ウイルス遺伝子の発現を阻害するための方法であって、
上記 [1 0] ~ [3 0] のいずれかに記載の組成物を前記対象に投与することを含む、方
法。

[3 3] 前記対象が、H B V 感染を有するか又は有するリスクがある、上記 [3 1] 又
は [3 2] に記載の方法。

[3 4] 対象における H B V 感染及び / 又は H B V 感染に関連する疾患、障害、又は状
態を治療するための方法であって、上記 [1] ~ [9] のいずれかに記載の R N A i 薬の
有効量を対象に投与することを含む、方法。

[3 5] 対象における H B V 感染及び / 又は H B V 感染に関連する疾患、障害、又は状
態を治療するための方法であって、上記 [1 0] ~ [3 0] のいずれかに記載の組成物の
有効量を対象に投与することを含む、方法。

[3 6] 前記組成物が、B 型肝炎ウイルス遺伝子の前記発現を阻害するための 2 つの R
N A i 薬の有効量を含む、上記 [3 2] 、 [3 3] 、又は [3 5] に記載の方法。

[3 7] 前記組成物の前記有効量が、対象における H B s A g のレベルを、前記組成物
の投与前の前記対象の H B s A g 発現レベルに比べて、少なくとも約 4 0 % 低下させるの
に十分である、上記 [3 2] 、 [3 3] 、 [3 5] 、又は [3 6] のいずれかに記載の方
法。

[3 8] 前記組成物の前記有効量が、対象における H B e A g のレベルを、前記組成物
の投与前の前記対象の H B e A g 発現レベルに比べて、少なくとも約 4 0 % 低下させるの
に十分である、上記 [3 2] 、 [3 3] 、 [3 5] 、又は [3 6] のいずれかに記載の方
法。

[3 9] 前記組成物の前記有効量が、対象における血清 H B V D N A レベルを、前記
組成物の投与前の前記対象の血清 H B V D N A レベルに比べて、少なくとも約 4 0 % 低

下させるのに十分である、上記〔32〕、〔33〕、〔35〕、又は〔36〕のいずれかに記載の方法。

〔40〕 H B V 感染に関連する前記疾患、障害、又は状態が、慢性肝疾患若しくは障害、肝臓炎症、線維化状態、増殖性疾患、肝細胞癌、D型肝炎ウイルス感染、又は急性H B V 感染である、上記〔34〕又は〔35〕に記載の方法。

〔41〕 前記第1のRNAi薬と前記第2のRNAi薬とが約1：1の比で投与される、上記〔32〕、〔33〕、〔35〕、〔36〕、〔37〕、〔38〕、〔39〕、又は〔40〕のいずれかに記載の方法。

〔42〕 前記第1のRNAi薬と前記第2のRNAi薬とが約2：1の比で投与される、上記〔32〕、〔33〕、〔35〕、〔36〕、〔37〕、〔38〕、〔39〕、又は〔40〕のいずれかに記載の方法。

〔43〕 前記第1のRNAi薬と前記第2のRNAi薬とが約3：1の比で投与される、上記〔32〕、〔33〕、〔35〕、〔36〕、〔37〕、〔38〕、〔39〕、又は〔40〕のいずれかに記載の方法。

〔44〕 前記第1のRNAi薬と前記第2のRNAi薬とが約4：1の比で投与される、上記〔32〕、〔33〕、〔35〕、〔36〕、〔37〕、〔38〕、〔39〕、又は〔40〕のいずれかに記載の方法。

〔45〕 前記第1のRNAi薬と前記第2のRNAi薬とが約5：1の比で投与される、上記〔32〕、〔33〕、〔35〕、〔36〕、〔37〕、〔38〕、〔39〕、又は〔40〕のいずれかに記載の方法。

〔46〕 前記第1のRNAi薬の前記有効量が約0.5mg/kg～約5mg/kgの間であり、かつ前記第2のRNAi薬の前記有効量が約0.5mg/kg～約5mg/kgの間である、上記〔32〕、〔33〕、〔35〕、〔36〕、〔37〕、〔38〕、〔39〕、又は〔40〕のいずれかに記載の方法。

〔47〕 前記RNAi薬の前記有効量が、約0.5mg/kg～約5mg/kgの間である、上記〔31〕に記載の方法。

〔48〕 H B V 感染の治療のための、上記〔1〕～〔9〕のいずれかに記載のRNAi薬の使用。

〔49〕 H B V 感染の治療のための、上記〔10〕～〔30〕のいずれかに記載の組成物の使用。

〔50〕 H B V 感染の治療のために医薬品を製造するための、上記〔10〕～〔30〕のいずれかに記載の組成物の使用。

〔51〕 アンチセンス鎖及びセンス鎖を含むB型肝炎ウイルス遺伝子の発現を阻害するためのRNAi薬であって、前記RNAi薬が、AD03498；AD03499；AD03500；AD03501；AD03738；AD03739；AD03967；AD03968；AD03969；AD03970；AD03971；AD03972；AD03973；AD03974；AD03975；AD03976；AD03977；AD03978；AD04001；AD04002；AD04003；AD04004；AD04005；AD04006；AD04007；AD04008；AD04009；AD04010；AD04176；AD04177；AD04178；AD04412；AD04413；AD04414；AD04415；AD04416；AD04417；AD04418；AD04419；AD04420；AD04421；AD04422；AD04423；AD04425；AD04426；AD04427；AD04428；AD04429；AD04430；AD04431；AD04432；AD04433；AD04434；AD04435；AD04436；AD04437；AD04438；AD04439；AD04440；AD04441；AD04442；AD04511；AD04570；AD04571；AD04572；AD04573；AD04574；AD04575；AD04576；AD04577；AD04578；AD04579；AD04580；AD04581；AD04583；AD04584；AD04585；AD04586；AD04587；AD04588；AD04590；AD04591；AD

0 4 5 9 2 ; A D 0 4 5 9 3 ; A D 0 4 5 9 4 ; A D 0 4 5 9 5 ; A D 0 4 5 9 6 ; A D
 0 4 5 9 7 ; A D 0 4 5 9 8 ; A D 0 4 5 9 9 ; A D 0 4 7 3 4 ; A D 0 4 7 7 1 ; A D
 0 4 7 7 2 ; A D 0 4 7 7 3 ; A D 0 4 7 7 4 ; A D 0 4 7 7 5 ; A D 0 4 7 7 6 ; A D
 0 4 7 7 7 ; A D 0 4 7 7 8 ; A D 0 4 8 2 2 ; A D 0 4 8 2 3 ; A D 0 4 8 7 1 ; A D
 0 4 8 7 2 ; A D 0 4 8 7 3 ; A D 0 4 8 7 4 ; A D 0 4 8 7 5 ; A D 0 4 8 7 6 ; A D
 0 4 8 8 1 ; A D 0 4 8 8 2 ; A D 0 4 8 8 3 ; A D 0 4 8 8 4 ; A D 0 4 8 8 5 ; A D
 0 4 9 6 2 ; A D 0 4 9 6 3 ; A D 0 4 9 8 1 ; A D 0 4 9 8 2 ; A D 0 4 9 8 3 ; A D
 0 5 0 6 9 ; A D 0 5 0 7 0 ; A D 0 5 0 7 1 ; A D 0 5 0 7 2 ; A D 0 5 0 7 3 ; A D
 0 5 0 7 4 ; A D 0 5 0 7 5 ; A D 0 5 0 7 6 ; A D 0 5 0 7 7 ; A D 0 5 0 7 8 ; A D
 0 5 1 4 7 ; A D 0 5 1 4 8 ; A D 0 5 1 4 9 ; A D 0 5 1 6 4 ; 又は A D 0 5 1 6 5 からなる群からのデュプレックス構造におけるそれぞれのセンス鎖又はアンチセンス鎖に同一又は実質的に同一なセンス鎖又はアンチセンス鎖を含むデュプレックス構造を有する、R N A i 薬。

[5 2] 前記 R N A i 薬が、A D 0 3 4 9 8 ; A D 0 3 4 9 9 ; A D 0 3 5 0 0 ; A D
 0 3 5 0 1 ; A D 0 3 7 3 8 ; A D 0 3 7 3 9 ; A D 0 3 9 6 7 ; A D 0 3 9 6 8 ; A D
 0 3 9 6 9 ; A D 0 3 9 7 0 ; A D 0 3 9 7 1 ; A D 0 3 9 7 2 ; A D 0 3 9 7 3 ; A D
 0 3 9 7 4 ; A D 0 3 9 7 5 ; A D 0 3 9 7 6 ; A D 0 3 9 7 7 ; A D 0 3 9 7 8 ; A D
 0 4 0 0 1 ; A D 0 4 0 0 2 ; A D 0 4 0 0 3 ; A D 0 4 0 0 4 ; A D 0 4 0 0 5 ; A D
 0 4 0 0 6 ; A D 0 4 0 0 7 ; A D 0 4 0 0 8 ; A D 0 4 0 0 9 ; A D 0 4 0 1 0 ; A D
 0 4 1 7 6 ; A D 0 4 1 7 7 ; A D 0 4 1 7 8 ; A D 0 4 4 1 2 ; A D 0 4 4 1 3 ; A D
 0 4 4 1 4 ; A D 0 4 4 1 5 ; A D 0 4 4 1 6 ; A D 0 4 4 1 7 ; A D 0 4 4 1 8 ; A D
 0 4 4 1 9 ; A D 0 4 4 2 0 ; A D 0 4 4 2 1 ; A D 0 4 4 2 2 ; A D 0 4 4 2 3 ; A D
 0 4 4 2 5 ; A D 0 4 4 2 6 ; A D 0 4 4 2 7 ; A D 0 4 4 2 8 ; A D 0 4 4 2 9 ; A D
 0 4 4 3 0 ; A D 0 4 4 3 1 ; A D 0 4 4 3 2 ; A D 0 4 4 3 3 ; A D 0 4 4 3 4 ; A D
 0 4 4 3 5 ; A D 0 4 4 3 6 ; A D 0 4 4 3 7 ; A D 0 4 4 3 8 ; A D 0 4 4 3 9 ; A D
 0 4 4 4 0 ; A D 0 4 4 4 1 ; A D 0 4 4 4 2 ; A D 0 4 5 1 1 ; A D 0 4 5 7 0 ; A D
 0 4 5 7 1 ; A D 0 4 5 7 2 ; A D 0 4 5 7 3 ; A D 0 4 5 7 4 ; A D 0 4 5 7 5 ; A D
 0 4 5 7 6 ; A D 0 4 5 7 7 ; A D 0 4 5 7 8 ; A D 0 4 5 7 9 ; A D 0 4 5 8 0 ; A D
 0 4 5 8 1 ; A D 0 4 5 8 3 ; A D 0 4 5 8 4 ; A D 0 4 5 8 5 ; A D 0 4 5 8 6 ; A D
 0 4 5 8 7 ; A D 0 4 5 8 8 ; A D 0 4 5 9 0 ; A D 0 4 5 9 1 ; A D 0 4 5 9 2 ; A D
 0 4 5 9 3 ; A D 0 4 5 9 4 ; A D 0 4 5 9 5 ; A D 0 4 5 9 6 ; A D 0 4 5 9 7 ; A D
 0 4 5 9 8 ; A D 0 4 5 9 9 ; A D 0 4 7 3 4 ; A D 0 4 7 7 1 ; A D 0 4 7 7 2 ; A D
 0 4 7 7 3 ; A D 0 4 7 7 4 ; A D 0 4 7 7 5 ; A D 0 4 7 7 6 ; A D 0 4 7 7 7 ; A D
 0 4 7 7 8 ; A D 0 4 8 2 2 ; A D 0 4 8 2 3 ; A D 0 4 8 7 1 ; A D 0 4 8 7 2 ; A D
 0 4 8 7 3 ; A D 0 4 8 7 4 ; A D 0 4 8 7 5 ; A D 0 4 8 7 6 ; A D 0 4 8 8 1 ; A D
 0 4 8 8 2 ; A D 0 4 8 8 3 ; A D 0 4 8 8 4 ; A D 0 4 8 8 5 ; A D 0 4 9 6 2 ; A D
 0 4 9 6 3 ; A D 0 4 9 8 1 ; A D 0 4 9 8 2 ; A D 0 4 9 8 3 ; A D 0 5 0 6 9 ; A D
 0 5 0 7 0 ; A D 0 5 0 7 1 ; A D 0 5 0 7 2 ; A D 0 5 0 7 3 ; A D 0 5 0 7 4 ; A D
 0 5 0 7 5 ; A D 0 5 0 7 6 ; A D 0 5 0 7 7 ; A D 0 5 0 7 8 ; A D 0 5 1 4 7 ; A D
 0 5 1 4 8 ; A D 0 5 1 4 9 ; A D 0 5 1 6 4 ; 又は A D 0 5 1 6 5 からなる群からのデュプレックス構造におけるそれぞれのセンスに同一又は実質的に同一なセンス鎖を含むデュプレックス構造を有する、上記 [5 1] に記載の R N A i 薬。

[5 3] 前記 R N A i 薬が、A D 0 3 4 9 8 ; A D 0 3 4 9 9 ; A D 0 3 5 0 0 ; A D
 0 3 5 0 1 ; A D 0 3 7 3 8 ; A D 0 3 7 3 9 ; A D 0 3 9 6 7 ; A D 0 3 9 6 8 ; A D
 0 3 9 6 9 ; A D 0 3 9 7 0 ; A D 0 3 9 7 1 ; A D 0 3 9 7 2 ; A D 0 3 9 7 3 ; A D
 0 3 9 7 4 ; A D 0 3 9 7 5 ; A D 0 3 9 7 6 ; A D 0 3 9 7 7 ; A D 0 3 9 7 8 ; A D
 0 4 0 0 1 ; A D 0 4 0 0 2 ; A D 0 4 0 0 3 ; A D 0 4 0 0 4 ; A D 0 4 0 0 5 ; A D
 0 4 0 0 6 ; A D 0 4 0 0 7 ; A D 0 4 0 0 8 ; A D 0 4 0 0 9 ; A D 0 4 0 1 0 ; A D
 0 4 1 7 6 ; A D 0 4 1 7 7 ; A D 0 4 1 7 8 ; A D 0 4 4 1 2 ; A D 0 4 4 1 3 ; A D
 0 4 4 1 4 ; A D 0 4 4 1 5 ; A D 0 4 4 1 6 ; A D 0 4 4 1 7 ; A D 0 4 4 1 8 ; A D

0 4 4 1 9 ; A D 0 4 4 2 0 ; A D 0 4 4 2 1 ; A D 0 4 4 2 2 ; A D 0 4 4 2 3 ; A D
 0 4 4 2 5 ; A D 0 4 4 2 6 ; A D 0 4 4 2 7 ; A D 0 4 4 2 8 ; A D 0 4 4 2 9 ; A D
 0 4 4 3 0 ; A D 0 4 4 3 1 ; A D 0 4 4 3 2 ; A D 0 4 4 3 3 ; A D 0 4 4 3 4 ; A D
 0 4 4 3 5 ; A D 0 4 4 3 6 ; A D 0 4 4 3 7 ; A D 0 4 4 3 8 ; A D 0 4 4 3 9 ; A D
 0 4 4 4 0 ; A D 0 4 4 4 1 ; A D 0 4 4 4 2 ; A D 0 4 5 1 1 ; A D 0 4 5 7 0 ; A D
 0 4 5 7 1 ; A D 0 4 5 7 2 ; A D 0 4 5 7 3 ; A D 0 4 5 7 4 ; A D 0 4 5 7 5 ; A D
 0 4 5 7 6 ; A D 0 4 5 7 7 ; A D 0 4 5 7 8 ; A D 0 4 5 7 9 ; A D 0 4 5 8 0 ; A D
 0 4 5 8 1 ; A D 0 4 5 8 3 ; A D 0 4 5 8 4 ; A D 0 4 5 8 5 ; A D 0 4 5 8 6 ; A D
 0 4 5 8 7 ; A D 0 4 5 8 8 ; A D 0 4 5 9 0 ; A D 0 4 5 9 1 ; A D 0 4 5 9 2 ; A D
 0 4 5 9 3 ; A D 0 4 5 9 4 ; A D 0 4 5 9 5 ; A D 0 4 5 9 6 ; A D 0 4 5 9 7 ; A D
 0 4 5 9 8 ; A D 0 4 5 9 9 ; A D 0 4 7 3 4 ; A D 0 4 7 7 1 ; A D 0 4 7 7 2 ; A D
 0 4 7 7 3 ; A D 0 4 7 7 4 ; A D 0 4 7 7 5 ; A D 0 4 7 7 6 ; A D 0 4 7 7 7 ; A D
 0 4 7 7 8 ; A D 0 4 8 2 2 ; A D 0 4 8 2 3 ; A D 0 4 8 7 1 ; A D 0 4 8 7 2 ; A D
 0 4 8 7 3 ; A D 0 4 8 7 4 ; A D 0 4 8 7 5 ; A D 0 4 8 7 6 ; A D 0 4 8 8 1 ; A D
 0 4 8 8 2 ; A D 0 4 8 8 3 ; A D 0 4 8 8 4 ; A D 0 4 8 8 5 ; A D 0 4 9 6 2 ; A D
 0 4 9 6 3 ; A D 0 4 9 8 1 ; A D 0 4 9 8 2 ; A D 0 4 9 8 3 ; A D 0 5 0 6 9 ; A D
 0 5 0 7 0 ; A D 0 5 0 7 1 ; A D 0 5 0 7 2 ; A D 0 5 0 7 3 ; A D 0 5 0 7 4 ; A D
 0 5 0 7 5 ; A D 0 5 0 7 6 ; A D 0 5 0 7 7 ; A D 0 5 0 7 8 ; A D 0 5 1 4 7 ; A D
 0 5 1 4 8 ; A D 0 5 1 4 9 ; A D 0 5 1 6 4 ; 又は A D 0 5 1 6 5 からなる群からのデ
 ュプレックス構造におけるそれぞれのアンチセンス鎖に同一又は実質的に同一なアンチセ
 ヌス鎖を含むデュプレックス構造を有する、上記 [5 2] に記載の R N A i 薬。

[5 4] 前記 R N A i 薬が、A D 0 3 4 9 8 ; A D 0 3 4 9 9 ; A D 0 3 5 0 0 ; A D
 0 3 5 0 1 ; A D 0 3 7 3 8 ; A D 0 3 7 3 9 ; A D 0 3 9 6 7 ; A D 0 3 9 6 8 ; A D
 0 3 9 6 9 ; A D 0 3 9 7 0 ; A D 0 3 9 7 1 ; A D 0 3 9 7 2 ; A D 0 3 9 7 3 ; A D
 0 3 9 7 4 ; A D 0 3 9 7 5 ; A D 0 3 9 7 6 ; A D 0 3 9 7 7 ; A D 0 3 9 7 8 ; A D
 0 4 0 0 1 ; A D 0 4 0 0 2 ; A D 0 4 0 0 3 ; A D 0 4 0 0 4 ; A D 0 4 0 0 5 ; A D
 0 4 0 0 6 ; A D 0 4 0 0 7 ; A D 0 4 0 0 8 ; A D 0 4 0 0 9 ; A D 0 4 0 1 0 ; A D
 0 4 1 7 6 ; A D 0 4 1 7 7 ; A D 0 4 1 7 8 ; A D 0 4 4 1 2 ; A D 0 4 4 1 3 ; A D
 0 4 4 1 4 ; A D 0 4 4 1 5 ; A D 0 4 4 1 6 ; A D 0 4 4 1 7 ; A D 0 4 4 1 8 ; A D
 0 4 4 1 9 ; A D 0 4 4 2 0 ; A D 0 4 4 2 1 ; A D 0 4 4 2 2 ; A D 0 4 4 2 3 ; A D
 0 4 4 2 5 ; A D 0 4 4 2 6 ; A D 0 4 4 2 7 ; A D 0 4 4 2 8 ; A D 0 4 4 2 9 ; A D
 0 4 4 3 0 ; A D 0 4 4 3 1 ; A D 0 4 4 3 2 ; A D 0 4 4 3 3 ; A D 0 4 4 3 4 ; A D
 0 4 4 3 5 ; A D 0 4 4 3 6 ; A D 0 4 4 3 7 ; A D 0 4 4 3 8 ; A D 0 4 4 3 9 ; A D
 0 4 4 4 0 ; A D 0 4 4 4 1 ; A D 0 4 4 4 2 ; A D 0 4 5 1 1 ; A D 0 4 5 7 0 ; A D
 0 4 5 7 1 ; A D 0 4 5 7 2 ; A D 0 4 5 7 3 ; A D 0 4 5 7 4 ; A D 0 4 5 7 5 ; A D
 0 4 5 7 6 ; A D 0 4 5 7 7 ; A D 0 4 5 7 8 ; A D 0 4 5 7 9 ; A D 0 4 5 8 0 ; A D
 0 4 5 8 1 ; A D 0 4 5 8 3 ; A D 0 4 5 8 4 ; A D 0 4 5 8 5 ; A D 0 4 5 8 6 ; A D
 0 4 5 8 7 ; A D 0 4 5 8 8 ; A D 0 4 5 9 0 ; A D 0 4 5 9 1 ; A D 0 4 5 9 2 ; A D
 0 4 5 9 3 ; A D 0 4 5 9 4 ; A D 0 4 5 9 5 ; A D 0 4 5 9 6 ; A D 0 4 5 9 7 ; A D
 0 4 5 9 8 ; A D 0 4 5 9 9 ; A D 0 4 7 3 4 ; A D 0 4 7 7 1 ; A D 0 4 7 7 2 ; A D
 0 4 7 7 3 ; A D 0 4 7 7 4 ; A D 0 4 7 7 5 ; A D 0 4 7 7 6 ; A D 0 4 7 7 7 ; A D
 0 4 7 7 8 ; A D 0 4 8 2 2 ; A D 0 4 8 2 3 ; A D 0 4 8 7 1 ; A D 0 4 8 7 2 ; A D
 0 4 8 7 3 ; A D 0 4 8 7 4 ; A D 0 4 8 7 5 ; A D 0 4 8 7 6 ; A D 0 4 8 8 1 ; A D
 0 4 8 8 2 ; A D 0 4 8 8 3 ; A D 0 4 8 8 4 ; A D 0 4 8 8 5 ; A D 0 4 9 6 2 ; A D
 0 4 9 6 3 ; A D 0 4 9 8 1 ; A D 0 4 9 8 2 ; A D 0 4 9 8 3 ; A D 0 5 0 6 9 ; A D
 0 5 0 7 0 ; A D 0 5 0 7 1 ; A D 0 5 0 7 2 ; A D 0 5 0 7 3 ; A D 0 5 0 7 4 ; A D
 0 5 0 7 5 ; A D 0 5 0 7 6 ; A D 0 5 0 7 7 ; A D 0 5 0 7 8 ; A D 0 5 1 4 7 ; A D
 0 5 1 4 8 ; A D 0 5 1 4 9 ; A D 0 5 1 6 4 ; 又は A D 0 5 1 6 5 からなる群からのデ
 ュプレックス構造におけるそれぞれのセンス鎖及びアンチセンス鎖に両方とも同一又は実
 質的に同一なセンス鎖及びアンチセンス鎖を含むデュプレックス構造を有する、上記 [5

3] に記載の RNAi 薬。

[5 5] 前記実質的に同一であることが、正確に同一であるか、少なくとも、又は約 8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 %である、上記 [5 1] ~ [5 4] に記載の RNAi 薬。

[5 6] 前記実質的に同一であることが、少なくとも、又は約 8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 %である、上記 [5 1] ~ [5 4] のいずれかに記載の RNAi 薬。

[5 7] 前記実質的に同一であることが、約 8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 %である、上記 [5 1] ~ [5 4] のいずれかに記載の RNAi 薬。

[5 8] 前記実質的に同一であることが、少なくとも約 8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 %である、上記 [5 1] ~ [5 4] のいずれかに記載の RNAi 薬。

[5 9] 上記 [5 1] ~ [5 8] のいずれかに記載の RNAi 薬を含む組成物。

[6 0] 上記 [5 1] ~ [5 8] のいずれかに記載の、少なくとも 2 つの RNAi 薬を含む組成物。

[6 1] 前記 RNAi 薬が少なくとも 1 つのオーバーハングを含む、上記 [1] ~ [9] 又は [5 1] ~ [5 8] のいずれかに記載の RNAi 薬。

[6 2] 前記 RNAi 薬が前記アンチセンス鎖の 3' 末端にオーバーハングを含む、上記 [6 1] に記載の RNAi 薬。

[6 3] 前記 RNAi 薬が、前記アンチセンス鎖の 3' 末端及び前記センス鎖の 3' 末端にオーバーハングを含む、上記 [6 2] に記載の RNAi 薬。

[6 4] 前記 RNAi 薬が 1 つ又は 2 つの平滑末端を含む、上記 [1] ~ [9] 又は [5 1] ~ [5 8] のいずれかに記載の RNAi 薬。

[6 5] 前記 RNAi 薬が 1 つ又は 2 つのフレイド末端を含む、上記 [1] ~ [9] 又は [5 1] ~ [5 8] のいずれかに記載の RNAi 薬。

[6 6] 前記センス鎖が少なくとも 1 つの逆向き塩基脱落ヌクレオシドを含む、上記 [1] ~ [9] 、 [5 1] ~ [5 8] 、又は [6 1] ~ [6 5] のいずれかに記載の RNAi 薬。