

【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1部門第1区分

【発行日】令和4年1月6日(2022.1.6)

【公表番号】特表2021-503930(P2021-503930A)

【公表日】令和3年2月15日(2021.2.15)

【年通号数】公開・登録公報2021-007

【出願番号】特願2020-529419(P2020-529419)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 31/20 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/54 (2017.01)

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/113 Z N A Z

A 6 1 K 31/713

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 31/20

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 K 47/54

C 1 2 N 15/12

【手続補正書】

【提出日】令和3年11月25日(2021.11.25)

【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

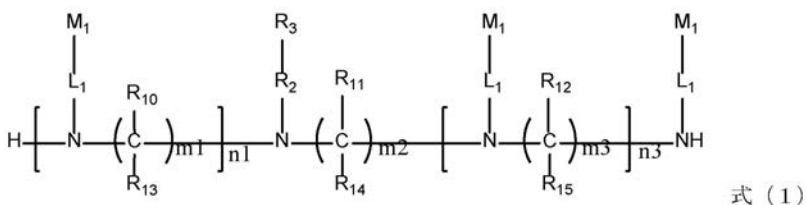
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)に示される構造を有する s i R N A 複合体：

【化1】



式中、

n 1 は、1 ~ 3 から選択される整数であり、n 3 は、0 ~ 4 から選択される整数であり

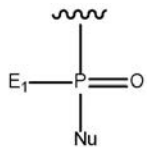
、

m 1、m 2 及び m 3 は独立して、2 ~ 10 から選択される整数であり、

R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub> 及び R<sub>15</sub> はそれぞれ独立して、Hであるか、又は C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル基、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> ハロゲン化アルキル基及び C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルコキシ基からなる群から選択され、

R<sub>3</sub> は式 A 5 9 に示される構造の基であり、

## 【化 2】



(A 5 9)

式中、 $E_1$  は  $\text{OH}$ 、 $\text{SH}$  又は  $\text{BH}_2$  であり、 $\text{Nu}$  は  $\text{siRNA}$  であり、

前記  $\text{siRNA}$  のうちの各ヌクレオチドはそれぞれ独立して修飾又は未修飾のヌクレオチドであり、前記  $\text{siRNA}$  はセンス鎖とアンチセンス鎖を含み、前記センス鎖はヌクレオチド配列 1 を含み、前記アンチセンス鎖はヌクレオチド配列 2 を含み、前記ヌクレオチド配列 1 と前記ヌクレオチド配列 2 とが、少なくとも一部で逆相補的に二本鎖領域を形成し、前記ヌクレオチド配列 1 と配列番号 155 に示されるヌクレオチド配列とは、長さが等しく、且つヌクレオチド差異が 3 つ以下であり、前記ヌクレオチド配列 2 と配列番号 156 に示されるヌクレオチド配列とは、長さが等しく、且つヌクレオチド差異が 3 つ以下であり、

5' - CCUUGAGGCAUACUUCAAZ - 3' (配列番号 155)、

5' - Z'UUGAAGUAUGCCUCAAGG - 3' (配列番号 156)

ただし、 $Z$  は  $A$  であり、 $Z'$  は  $U$  であり、

前記ヌクレオチド配列 1 に、位置が  $Z$  に対応するヌクレオチド  $Z_A$  が含まれ、前記ヌクレオチド配列 2 に、位置が  $Z'$  に対応するヌクレオチド  $Z'_B$  が含まれ、前記  $Z'_B$  が、前記アンチセンス鎖の 5' 末端の 1 番目のヌクレオチドであり、

$R_2$  は、長さ 1 ~ 20 の炭素原子の直鎖アルキレン基であり、そのうちの 1 又は複数の炭素原子が、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{NH}$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{CH}=\text{N}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$  アルケニレン基、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$  アルキニレン基、 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$  アリーレン基、 $\text{C}_3 - \text{C}_{18}$  ヘテロシクリレン基及び  $\text{C}_5 - \text{C}_{10}$  ヘテロアリーレン基からなる群から選択される 1 又は複数で任意に置換され、 $R_2$  は、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$  アルキル基、 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$  アリール基、 $\text{C}_5 - \text{C}_{10}$  ヘテロアリール基、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$  ハロゲン化アルキル基、 $-\text{OC}_1 - \text{C}_{10}$  アルキル基、 $-\text{OC}_1 - \text{C}_{10}$  アルキルフェニル基、 $-\text{C}_1 - \text{C}_{10}$  アルキル -  $\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_1 - \text{C}_{10}$  ハロゲン化アルキル基、 $-\text{SC}_1 - \text{C}_{10}$  アルキル基、 $-\text{SC}_1 - \text{C}_{10}$  アルキルフェニル基、 $-\text{C}_1 - \text{C}_{10}$  アルキル -  $\text{SH}$ 、 $-\text{SC}_1 - \text{C}_{10}$  ハロゲン化アルキル基、ハロゲン置換基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_1 - \text{C}_{10}$  アルキル -  $\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_{10}$  アルキル基) ( $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$  アルキル基)、 $-\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_{10}$  アルキル基)、シアノ基、ニトロ基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1 - \text{C}_{10}$  アルキル基)、 $-\text{CON}(\text{C}_1 - \text{C}_{10}$  アルキル基) ( $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$  アルキル基)、 $-\text{CONH}(\text{C}_1 - \text{C}_{10}$  アルキル基)、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1 - \text{C}_{10}$  アルキル基)、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{フェニル基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_{10}$  アルキル)  $\text{C}(\text{O})(\text{C}_1 - \text{C}_{10}$  アルキル基)、 $-\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_{10}$  アルキル)  $\text{C}(\text{O})(\text{フェニル基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_1$  アルキル基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_{10}$  アルキルフェニル基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_{10}$  ハロアルキル基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_{10}$  アルキル基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1 - \text{C}_{10}$  アルキル基)、 $-\text{SO}_2(\text{フェニル基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1 - \text{C}_{10}$  ハロゲン化アルキル基)、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_{10}$  アルキル基)、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{フェニル基})$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2(\text{C}_1 - \text{C}_{10}$  アルキル基)、 $-\text{NH}\text{SO}_2(\text{フェニル基})$  及び  $-\text{NH}\text{SO}_2(\text{C}_1 - \text{C}_{10}$  ハロゲン化アルキル基) からなる群のいずれか 1 つ又は複数の置換基を任意に有してもよく、

各  $L_1$  は、長さ 1 ~ 70 の炭素原子の直鎖アルキレン基であり、そのうちの 1 又は複数の炭素原子が、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{NH}$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{CH}=\text{N}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$  アルケニレン基、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$  アルキニレン基、 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$  アリーレン基、 $\text{C}_3 - \text{C}_{18}$  ヘテロシクリレン基及び  $\text{C}_5 - \text{C}_{10}$  ヘテロアリーレン基からなる群から選択される 1 又は複数で任意に置換され、 $L_1$  は、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$  アルキル基、 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$  アリール基、 $\text{C}_5 - \text{C}_{10}$  ヘテロアリール基、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$  ハロゲン化アルキル基、 $-\text{OC}_1 - \text{C}_{10}$  アルキ

ル基、 $-OC_1-C_{10}$  アルキルフェニル基、 $-C_1-C_{10}$  アルキル-OH、 $-OC_1-C_{10}$  ハロゲン化アルキル基、 $-SC_1-C_{10}$  アルキル基、 $-SC_1-C_{10}$  アルキルフェニル基、 $-C_1-C_{10}$  アルキル-SH、 $-SC_1-C_{10}$  ハロゲン化アルキル基、ハロゲン置換基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_{10}$  アルキル- $NH_2$ 、 $-N(C_1-C_{10}$  アルキル基) $(C_1-C_{10}$  アルキル基)、 $-NH(C_1-C_{10}$  アルキル基)、シアノ基、ニトロ基、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)O(C_1-C_{10}$  アルキル基)、 $-CON(C_1-C_{10}$  アルキル基) $(C_1-C_{10}$  アルキル基)、 $-CONH(C_1-C_{10}$  アルキル基)、 $-CONH_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_{10}$  アルキル基)、 $-NHC(O)$  (フェニル基)、 $-N(C_1-C_{10}$  アルキル) $C(O)(C_1-C_{10}$  アルキル基)、 $-N(C_1-C_{10}$  アルキル) $C(O)$  (フェニル基)、 $-C(O)C_1-C_{10}$  アルキル基、 $-C(O)C_1-C_{10}$  アルキルフェニル基、 $-C(O)C_1-C_{10}$  ハロアルキル基、 $-OC(O)C_1-C_{10}$  アルキル基、 $-SO_2(C_1-C_{10}$  アルキル基)、 $-SO_2$  (フェニル基)、 $-SO_2(C_1-C_{10}$  ハロゲン化アルキル基)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_{10}$  アルキル基)、 $-SO_2NH$  (フェニル基)、 $-NH SO_2(C_1-C_{10}$  アルキル基)、 $-NH SO_2$  (フェニル基) 及び  $-NH SO_2(C_1-C_{10}$  ハロゲン化アルキル基) からなる群のいずれか 1 つ又は複数の置換基を任意に有してもよく、

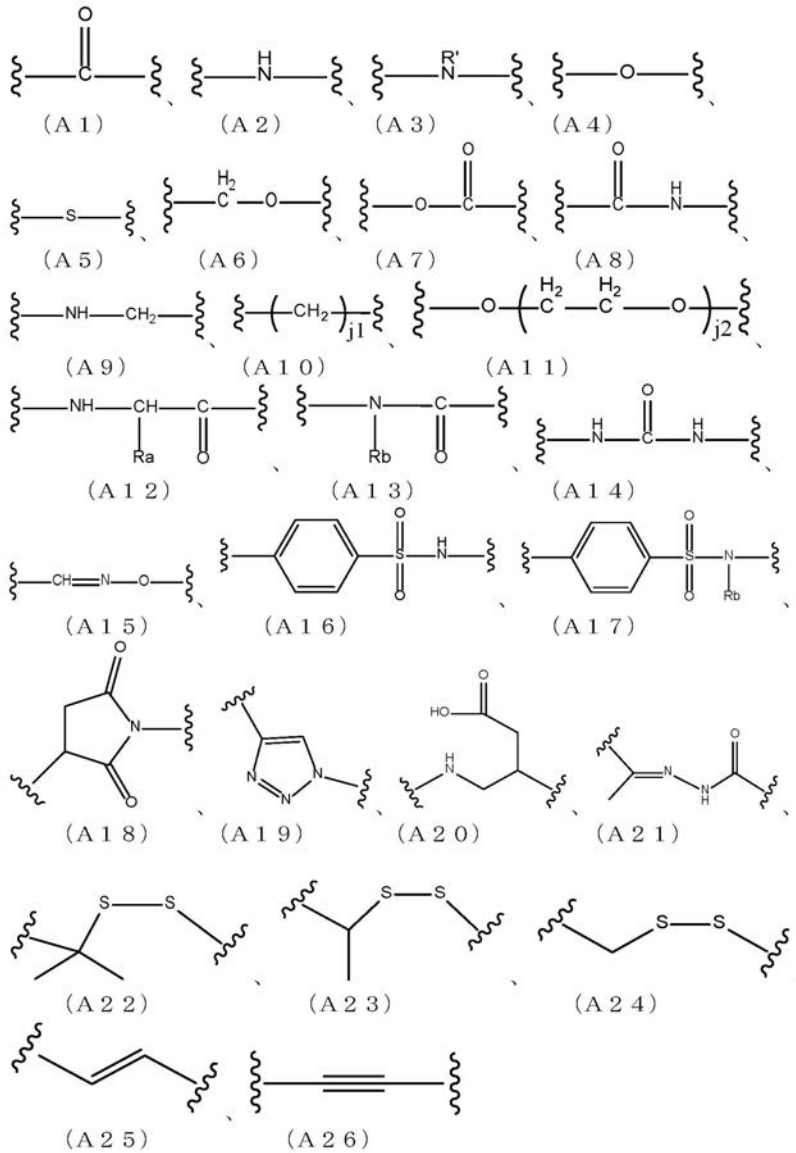


は、基が分子の残りの部分に結合される部位を表し、 $M_1$  は標的基を表す。

【請求項 2】

各  $L_1$  が式 A 1 ~ A 2 6 の基から独立して選択される 1 又は複数の結合の組合せである、請求項 1 に記載の siRNA 複合体：

## 【化 3】

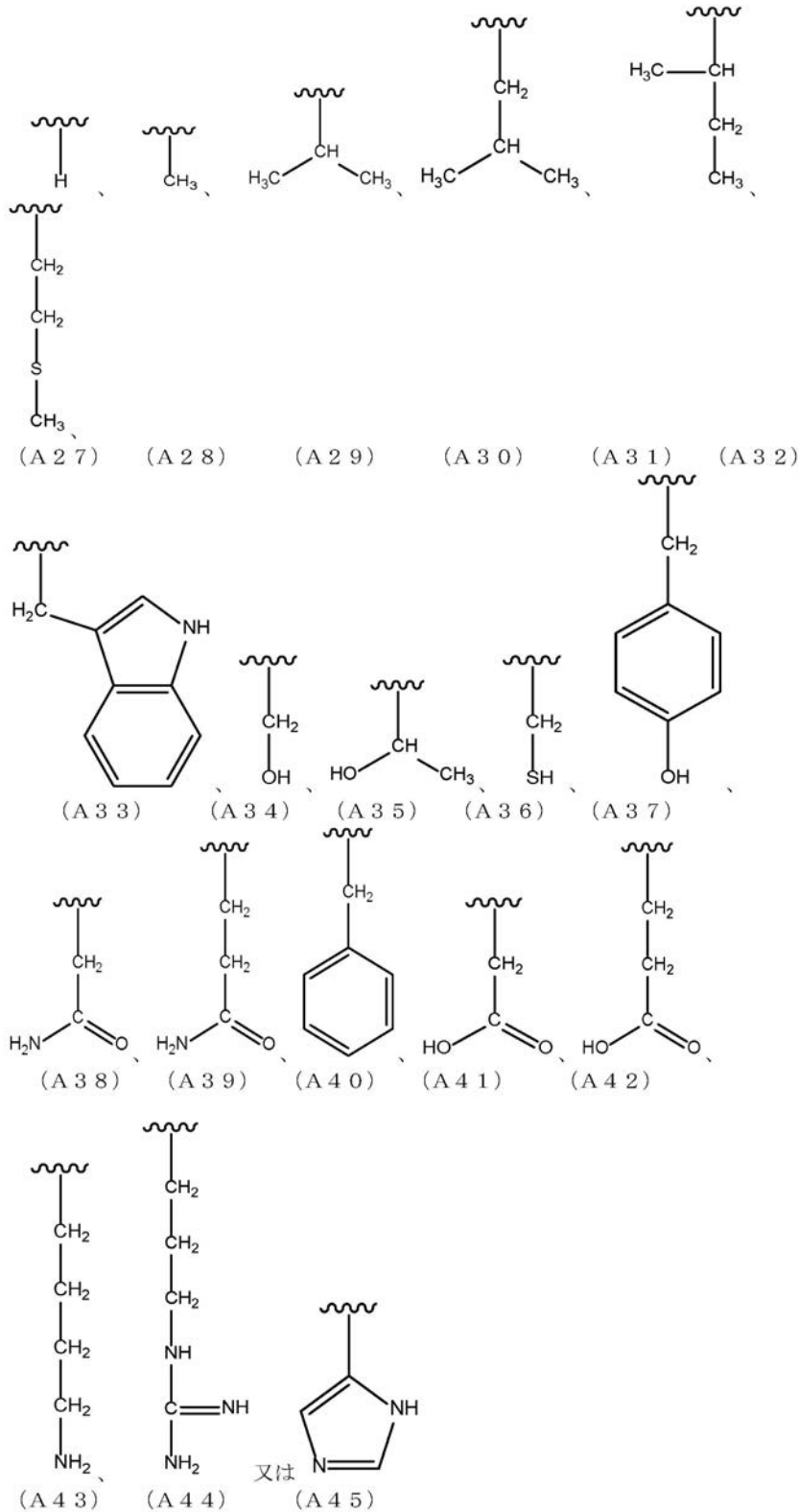


式中、 $j_1$  は 1 ~ 20 の整数であり、 $j_2$  は 1 ~ 20 の整数であり、

$R'$  は C 1 - C 10 のアルキル基であり、

$R_a$  は、式 A 27 ~ A 45 の基又はその任意の組合せからなる群から選択され、

## 【化 4】



R b は C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> のアルキル基である。

## 【請求項 3】

L<sub>1</sub> が、A 1、A 4、A 5、A 6、A 8、A 10、A 11 及び A 13 から選択される 1 又は複数の結合の組合せである、又は、

L<sub>1</sub> が、A 1、A 4、A 8、A 10 及び A 11 から選択される少なくとも 2 つの結合の組合せである、請求項 2 に記載の siRNA 複合体。

## 【請求項 4】

L<sub>1</sub> の長さが 3 ~ 25 個又は 4 ~ 15 個の原子である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に

記載の s i R N A 複合体。

【請求項 5】

$m_1$ 、 $m_2$  及び  $m_3$  がそれぞれ独立して 2 ~ 5 の整数である、又は、 $m_1 = m_2 = m_3$  である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の s i R N A 複合体。

【請求項 6】

各  $M_1$  が独立して哺乳動物の肝細胞表面のアシアロ糖タンパク質受容体と親和性のあるリガンドである、又は、

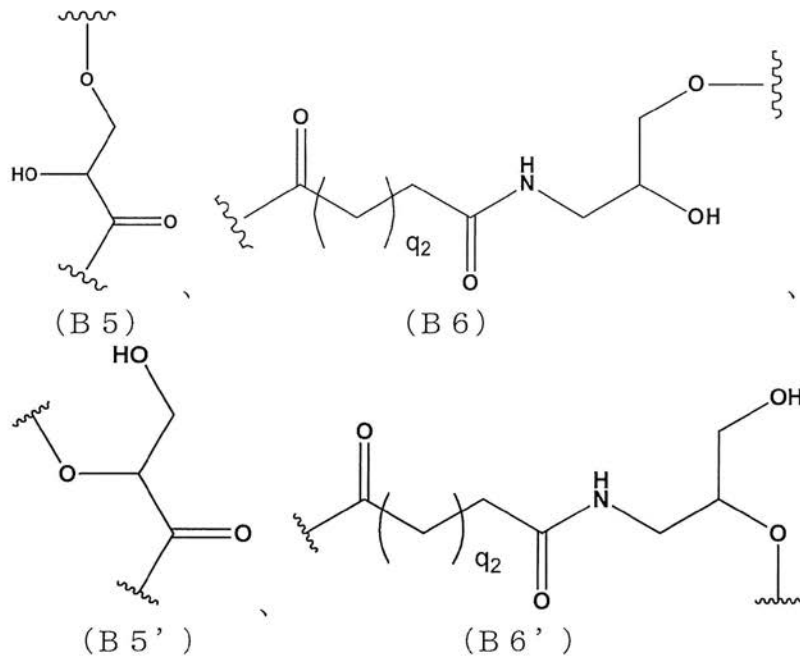
各前記  $M_1$  が、D - マンノピラノース、L - マンノピラノース、D - アラビノース、D - キシロフラノース、L - キシロフラノース、D - グルコース、L - グルコース、D - ガラクトース、L - ガラクトース、 $\alpha$  - D - マンノフラノース、 $\beta$  - D - マンノフラノース、 $\alpha$  - D - マンノピラノース、 $\beta$  - D - マンノピラノース、 $\alpha$  - D - グルコピラノース、 $\beta$  - D - グルコピラノース、 $\alpha$  - D - グルコフラノース、 $\beta$  - D - グルコフラノース、 $\alpha$  - D - フルクトフラノース、 $\beta$  - D - フルクトピラノース、 $\alpha$  - D - ガラクトピラノース、 $\beta$  - D - ガラクトピラノース、 $\alpha$  - D - ガラクトフラノース、 $\beta$  - D - ガラクトフラノース、グルコサミン、シアル酸、ガラクトサミン、N - アセチルガラクトサミン、N - トリフルオロアセチルガラクトサミン、N - プロピオニルガラクトサミン、N - n - ブチリルガラクトサミン、N - イソブチリルガラクトサミン、2 - アミノ - 3 - O - [ ( R ) - 1 - カルボキシエチル ] - 2 - デオキシ -  $\alpha$  - D - グルコピラノース、2 - デオキシ - 2 - メチルアミノ - L - グルコピラノース、4, 6 - ジデオキシ - 4 - ホルムアミド - 2, 3 - ジ - O - メチル - D - マンノピラノース、2 - デオキシ - 2 - スルホアミノ - D - グルコピラノース、N - グリコリル -  $\alpha$  - ノイラミン酸、5 - チオ -  $\alpha$  - D - グルコピラノース、メチル 2, 3, 4 - トリス - O - アセチル - 1 - チオ - 6 - O - トリチル -  $\alpha$  - D - グルコピラノシド、4 - チオ -  $\alpha$  - D - ガラクトピラノース、エチル 3, 4, 6, 7 - テトラ - O - アセチル - 2 - デオキシ - 1, 5 - ジチオ -  $\alpha$  - D - グルコヘプトピラノシド、2, 5 - アンヒドロ - D - アロニトリル、リボース、D - リボース、D - 4 - チオリボース、L - リボース、L - 4 - チオリボースから独立して選択される 1 つである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の s i R N A 複合体。

【請求項 7】

$R_2$  には、窒素含有骨格中の N に結合される部位及び  $R_3$  における P に結合される部位がともに含まれ、 $R_2$  が前記窒素含有骨格上の N とアミド結合を形成し、前記  $R_3$  における P に結合される部位が P とリン酸エステル結合を形成する、又は、

$R_2$  が B 5、B 6、B 5' 又は B 6' から選択され、

## 【化 5】



式中、

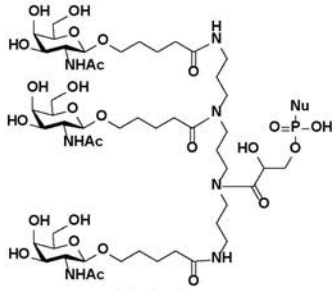


は、基が共有結合的に結合する部位を表し、 $q_2$  は 1 ~ 10 の整数である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の siRNA 複合体。

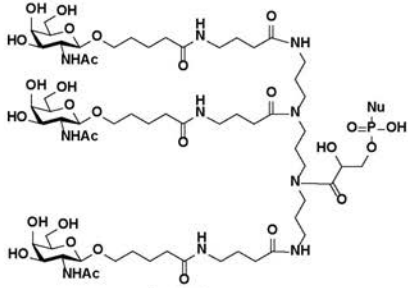
## 【請求項 8】

式 (3)、(4)、(5)、(6)、(7)、(8)、(9)、(10)、(11)、(12)、(13)、(14)、(15)、(16)、(17)、(18)、(19)、(20)、(21) 又は (22) に示される構造を有する、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の siRNA 複合体：

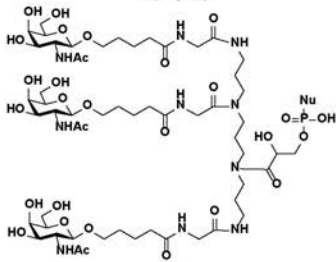
## 【化 6】



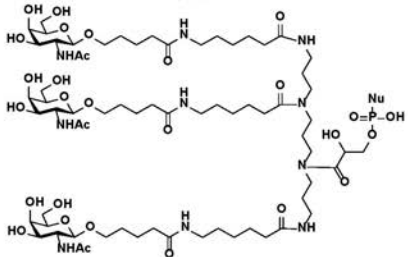
式 (3)



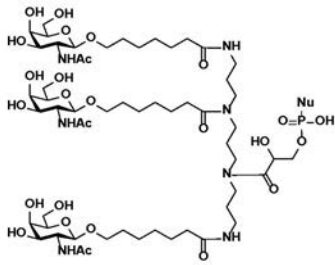
式 (4)



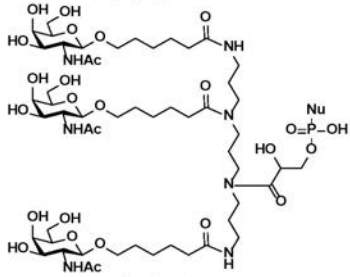
式 (5)



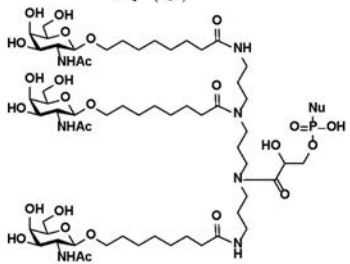
式 (6)



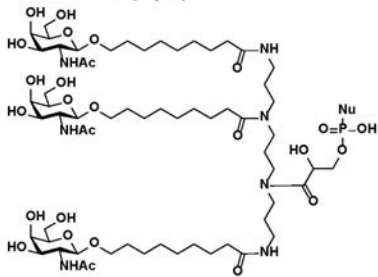
式 (7)



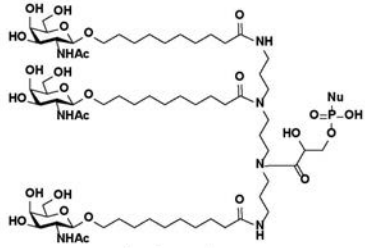
式 (8)



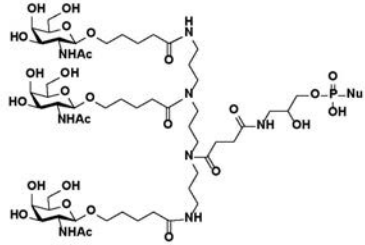
式 (9)



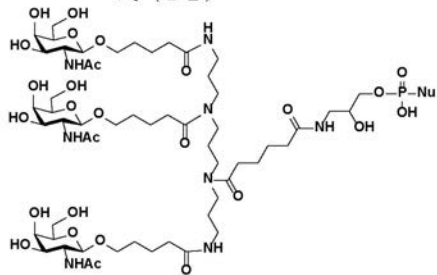
式 (10)



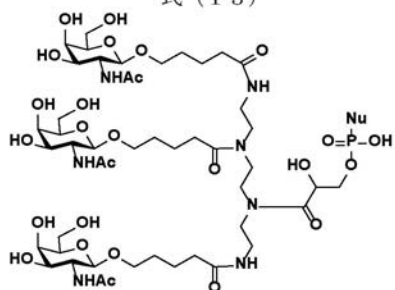
式 (11)



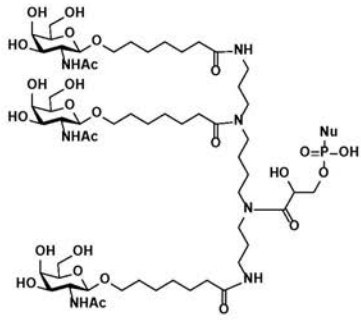
式 (12)



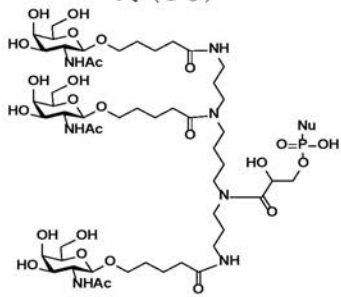
式 (13)



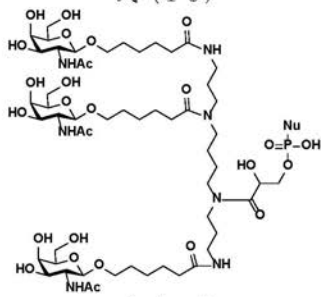
式 (14)



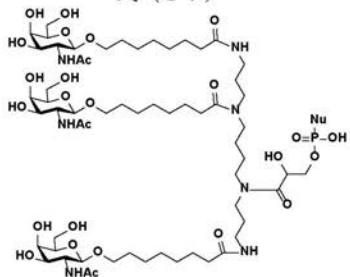
式 (15)



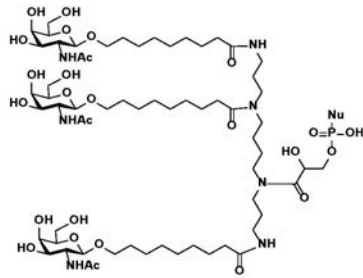
式 (16)



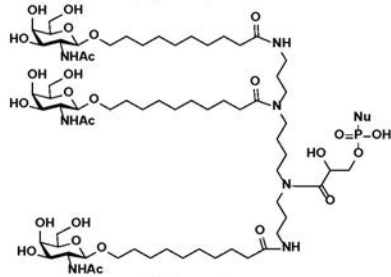
式 (17)



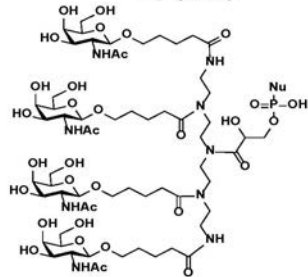
式 (18)



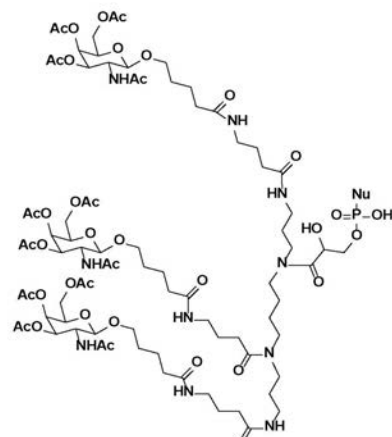
式(19)



式(20)



式(21)



式(22)。

## 【請求項9】

式A59におけるPが前記*siRNA*のセンス鎖の3'末端に結合される、請求項1～8のいずれか1項に記載の*siRNA*複合体。

## 【請求項10】

前記ヌクレオチド配列2と配列番号156に示されるヌクレオチド配列との間のヌクレオチド差異が、Z'<sub>B</sub>の位置での差異を含み、Z'<sub>B</sub>がA、C又はGから選択される、請求項1～9のいずれか1項に記載の*siRNA*複合体。

## 【請求項11】

前記センス鎖がヌクレオチド配列3をさらに含み、前記アンチセンス鎖がヌクレオチド配列4をさらに含み、前記ヌクレオチド配列3と前記ヌクレオチド配列4の長さがそれぞれ1～4ヌクレオチドであり、前記ヌクレオチド配列3が前記ヌクレオチド配列1の5'末端に結合され、前記ヌクレオチド配列4が前記ヌクレオチド配列2の3'末端に結合さ

れ、前記ヌクレオチド配列 3 と前記ヌクレオチド配列 4 の長さが等しく、実質的に逆相補的又は完全に逆相補的であり、前記ヌクレオチド配列 3 と前記ヌクレオチド配列 4 の長さがいずれも 1 ヌクレオチドであり、前記ヌクレオチド配列 3 の塩基が A である、或いは、

前記ヌクレオチド配列 3 と前記ヌクレオチド配列 4 の長さがいずれも 2 ヌクレオチドであり、5'末端から3'末端に向かって、ヌクレオチド配列 3 の塩基が順に G 及び A である、或いは、

前記ヌクレオチド配列 3 と前記ヌクレオチド配列 4 の長さがいずれも 3 ヌクレオチドであり、5'末端から3'末端に向かって、前記ヌクレオチド配列 3 の塩基が、順に C、G 及び A である、或いは、

前記ヌクレオチド配列 3 と前記ヌクレオチド配列 4 の長さがいずれも 4 ヌクレオチドであり、5'末端から3'末端に向かって、前記ヌクレオチド配列 3 の塩基が、順に C、C、G 及び A である、請求項 1 ~ 10 に記載の siRNA 複合体。

【請求項 12】

前記 siRNA は、ヌクレオチド配列 5 をさらに含み、前記ヌクレオチド配列 5 は、長さが 1 ~ 3 ヌクレオチドであり、前記アンチセンス鎖の 3'末端に結合され、前記アンチセンス鎖の 3'オーバーハング端を構成する、請求項 1 ~ 11 に記載の siRNA 複合体。

【請求項 13】

前記センス鎖が配列番号 1 に示されるヌクレオチド配列を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 3 に示されるヌクレオチド配列、又は配列番号 4 に示されるヌクレオチド配列を含み、

5' - C C U U G A G G C A U A C U U C A A Z<sub>A</sub> - 3' (配列番号 1)、

5' - Z'<sub>B</sub> U U G A A G U A U G C C U C A A G G U U - 3' (配列番号 3)、

5' - Z'<sub>B</sub> U U G A A G U A U G C C U C A A G G U C - 3' (配列番号 4)

ただし、前記 Z'<sub>B</sub> はアンチセンス鎖の 5'末端の 1 番目のヌクレオチドであり、Z<sub>A</sub> は A、U、G 又は C から選択され、Z'<sub>B</sub> は Z<sub>A</sub> と相補的なヌクレオチドである、請求項 1 ~ 12 に記載の siRNA 複合体。

【請求項 14】

前記 siRNA が siHba1 又は siHba2 である、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の siRNA 複合体：

siHba1

センス鎖：5' - C C U U G A G G C A U A C U U C A A A - 3' (配列番号 5)

アンチセンス鎖：5' - U U U G A A G U A U G C C U C A A G G U U - 3' (配列番号 6)

siHba2

センス鎖：5' - G A C C U U G A G G C A U A C U U C A A A - 3' (配列番号 7)

アンチセンス鎖：5' - U U U G A A G U A U G C C U C A A G G U C G G - 3' (配列番号 8)。

【請求項 15】

前記センス鎖と前記アンチセンス鎖における各ヌクレオチドが独立してフルオロ修飾ヌクレオチド又は非フルオロ修飾ヌクレオチドであり、フルオロ修飾ヌクレオチドとは、ヌクレオチドのリボース基の 2'位のヒドロキシ基がフッ素で置換されたヌクレオチドを指し、非フルオロ修飾ヌクレオチドとは、ヌクレオチドのリボース基の 2'位のヒドロキシ基が非フッ素化基で置換されたヌクレオチド又はヌクレオチドアナログを指し、

前記フルオロ修飾ヌクレオチドがヌクレオチド配列 1 とヌクレオチド配列 2 に位置し、

5'末端から3'末端に向かって、前記ヌクレオチド配列 1 の第 7、8、9 位のヌクレオチドがフルオロ修飾ヌクレオチドであり、

5'末端から3'末端に向かって、前記ヌクレオチド配列 2 の第 2、6、14、16 位のヌクレオチドがフルオロ修飾ヌクレオチドである、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の siRNA 複合体。

## 【請求項 16】

各非フルオロ修飾ヌクレオチドがいずれもメトキシ修飾ヌクレオチドであり、前記メトキシ修飾ヌクレオチドが、リボース基の 2' - ヒドロキシ基がメトキシで置換されたヌクレオチドを指す、請求項 15 に記載の s i R N A 複合体。

## 【請求項 17】

5' 末端から 3' 末端に向かって、前記センス鎖において、ヌクレオチド配列 1 に示されるヌクレオチド配列の第 7、8、9 位のヌクレオチドがフルオロ修飾ヌクレオチドであり、前記センス鎖において他の位置のヌクレオチドがメトキシ修飾ヌクレオチドであり、前記アンチセンス鎖において、ヌクレオチド配列 2 に示されるヌクレオチド配列の第 2、6、14、16 位のヌクレオチドがフルオロ修飾ヌクレオチドであり、前記アンチセンス鎖において他の位置のヌクレオチドがメトキシ修飾ヌクレオチドである、或いは

5' 末端から 3' 末端に向かって、前記センス鎖において、ヌクレオチド配列 1 に示されるヌクレオチド配列の第 5、7、8、9 位のヌクレオチドがフルオロ修飾ヌクレオチドであり、前記センス鎖において他の位置のヌクレオチドがメトキシ修飾ヌクレオチドであり、前記アンチセンス鎖において、ヌクレオチド配列 2 に示されるヌクレオチド配列の第 2、6、8、9、14、16 位のヌクレオチドがフルオロ修飾ヌクレオチドであり、前記アンチセンス鎖において他の位置のヌクレオチドがメトキシ修飾ヌクレオチドである、或いは

5' 末端から 3' 末端に向かって、前記センス鎖において、ヌクレオチド配列 1 に示されるヌクレオチド配列の第 5、7、8、9 位のヌクレオチドがフルオロ修飾ヌクレオチドであり、前記センス鎖において他の位置のヌクレオチドがメトキシ修飾ヌクレオチドであり、前記アンチセンス鎖において、ヌクレオチド配列 2 に示されるヌクレオチド配列の第 2、6、14、16 位のヌクレオチドがフルオロ修飾ヌクレオチドであり、前記アンチセンス鎖において他の位置のヌクレオチドがメトキシ修飾ヌクレオチドである、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の s i R N A 複合体。

## 【請求項 18】

前記 s i R N A が s i H B a 1 M 1、s i H B a 1 M 2、s i H B a 2 M 1 又は s i H B a 2 M 2 である、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の s i R N A 複合体：

s i H B a 1 M 1

センス鎖：5' - C m C m U m U m G m A m G f G f C f A m U m A m C m U m U m C m A m A m A m - 3' (配列番号 9)

アンチセンス鎖：5' - U m U f U m G m A m A f G m U m A m U m G m C m C m U f C m A f A m G m G m U m U m - 3' (配列番号 10)

s i H B a 1 M 2

センス鎖：5' - C m C m U m U m G f A m G f G f C f A m U m A m C m U m U m C m A m A m A m - 3' (配列番号 11)

アンチセンス鎖：5' - U m U f U m G m A m A f G m U f A f U m G m C m C m U f C m A f A m G m G m U m U m - 3' (配列番号 12)

s i H B a 2 M 1

センス鎖：5' - G m A m C m C m U m U m G m A m G f G f C f A m U m A m C m U m U m C m A m A m A m - 3' (配列番号 13)

アンチセンス鎖：5' - U m U f U m G m A m A f G m U m A m U m G m C m C m U f C m A f A m G m G m U m C m G m G m - 3' (配列番号 14)

s i H B a 2 M 2

センス鎖：5' - G m A m C m C m U m U m G f A m G f G f C f A m U m A m C m U m U m C m A m A m A m - 3' (配列番号 15)

アンチセンス鎖：5' - U m U f U m G m A m A f G m U f A f U m G m C m C m U f C m A f A m G m G m U m C m G m G m - 3' (配列番号 16)

ただし、大文字 C、G、U、A はヌクレオチドの塩基配列を表し、小文字 m は、当該文字 m の左側に隣接する 1 つのヌクレオチドがメトキシ修飾ヌクレオチドであることを表し

、小文字 f は、当該文字 f の左側に隣接する 1 つのヌクレオチドがフルオロ修飾ヌクレオチドであることを表す。

【請求項 19】

前記 siRNA において、少なくとも 1 つのリン酸エステル基がチオリン酸エステル基であって、該チオリン酸エステル基が、

前記センス鎖の 5' 末端から 1 番目のヌクレオチドと 2 番目のヌクレオチドとの間、

前記センス鎖の 5' 末端から 2 番目のヌクレオチドと 3 番目のヌクレオチドとの間、

前記センス鎖の 3' 末端から 1 番目のヌクレオチドと 2 番目のヌクレオチドとの間、

前記センス鎖の 3' 末端から 2 番目のヌクレオチドと 3 番目のヌクレオチドとの間、

前記アンチセンス鎖の 5' 末端から 1 番目のヌクレオチドと 2 番目のヌクレオチドとの間、

前記アンチセンス鎖の 5' 末端から 2 番目のヌクレオチドと 3 番目のヌクレオチドとの間、

前記アンチセンス鎖の 3' 末端から 1 番目のヌクレオチドと 2 番目のヌクレオチドとの間、及び

前記アンチセンス鎖の 3' 末端から 2 番目のヌクレオチドと 3 番目のヌクレオチドとの間からなる群より選ばれる少なくとも 1 つに結合されて存在する、請求項 1 に記載の siRNA 複合体。

【請求項 20】

前記 siRNA が siHBa1M1S、siHBa1M2S、siHBa2M1S 又は siHBa2M2S である、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の siRNA 複合体：

siHBa1M1S

センス鎖：5' - Cm s Cm s Um Um Gm Am G f G f C f Am Um Am Cm Um Um Cm Am Am Am - 3' (配列番号 17)

アンチセンス鎖：5' - Um s U f s Um Gm Am A f Gm Um Am Um Gm Cm Cm U f Cm A f Am Gm Gm s Um s Um - 3' (配列番号 18)

siHBa1M2S

センス鎖：5' - Cm s Cm s Um Um G f Am G f G f C f Am Um Am Cm Um Um Cm Am Am Am - 3' (配列番号 19)

アンチセンス鎖：5' - Um s U f s Um Gm Am A f Gm U f A f Um Gm Cm Cm U f Cm A f Am Gm Gm s Um s Um - 3' (配列番号 20)

siHBa2M1S

センス鎖：5' - Gm s Am s Cm Cm Um Um Gm Am G f G f C f Am Um Am Cm m Um Um Cm Am Am Am - 3' (配列番号 21)

アンチセンス鎖：5' - Um s U f s Um Gm Am A f Gm Um Am Um Gm Cm Cm U f Cm A f Am Gm Gm Um Cm s Gm s Gm - 3' (配列番号 22)

siHBa2M2S

センス鎖：5' - Gm s Am s Cm Cm Um Um G f Am G f G f C f Am Um Am Cm m Um Um Cm Am Am Am - 3' (配列番号 23)

アンチセンス鎖：5' - Um s U f s Um Gm Am A f Gm U f A f Um Gm Cm Cm U f Cm A f Am Gm Gm Um Cm s Gm s Gm - 3' (配列番号 24)

ただし、大文字 C、G、U、A はヌクレオチドの塩基配列を表し、小文字 m は、当該文字 m の左側に隣接する 1 つのヌクレオチドがメトキシ修飾ヌクレオチドであることを表し、小文字 f は、当該文字 f の左側に隣接する 1 つのヌクレオチドがフルオロ修飾ヌクレオチドであることを表し、小文字 s は、当該文字の左右 2 個のヌクレオチド間がチオリン酸エステル基により結合されていることを表す。

【請求項 21】

前記アンチセンス鎖の 5' 末端のヌクレオチドが 5' - リン酸ヌクレオチド又は 5' - リン酸アナログ修飾ヌクレオチドである、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の siRNA 複合体。

## 【請求項 22】

前記 siRNA が siHBa1M1P1、siHBa1M2P1、siHBa2M1P1、siHBa2M2P1、siHBa1M1SP1、siHBa1M2SP1、siHBa2M1SP1、siHBa2M2SP1 のいずれか 1 つである、請求項 1 ~ 21 に記載の siRNA 複合体：

siHBa1M1P1

センス鎖：5' - CmCmUmUmGmAmGfGfCfAmUmAmCmUmUmCmAmAmAm - 3' (配列番号 25)

アンチセンス鎖：5' - P1 - UmUfUmGmAmAfGmUmAmUmGmCmCmUfCmAfAmGmGmUmUm - 3' (配列番号 26)

siHBa1M2P1

センス鎖：5' - CmCmUmUmGfAmGfGfCfAmUmAmCmUmUmCmAmAmAm - 3' (配列番号 27)

アンチセンス鎖：5' - P1 - UmUfUmGmAmAfGmUfAfUmGmCmCmUfCmAfAmGmGmUmUm - 3' (配列番号 28)

siHBa2M1P1

センス鎖：5' - GmAmCmCmUmUmGmAmGfGfCfAmUmAmCmUmUmCmAmAmAm - 3' (配列番号 29)

アンチセンス鎖：5' - P1 - UmUfUmGmAmAfGmUmAmUmGmCmCmUfCmAfAmGmGmUmCmGmGm - 3' (配列番号 30)

siHBa2M2P1

センス鎖：5' - GmAmCmCmUmUmGfAmGfGfCfAmUmAmCmUmUmCmAmAmAm - 3' (配列番号 31)

アンチセンス鎖：5' - P1 - UmUfUmGmAmAfGmUfAfUmGmCmCmUfCmAfAmGmGmUmCmGmGm - 3' (配列番号 32)

siHBa1M1SP1

センス鎖：5' - CmsCmsUmUmGmAmGfGfCfAmUmAmCmUmUmCmAmAmAm - 3' (配列番号 33)

アンチセンス鎖：5' - P1 - UmsUfsUmGmAmAfGmUmAmUmGmCmCmUfCmAfAmGmGmsUmsUm - 3' (配列番号 34)

siHBa1M2SP1

センス鎖：5' - CmsCmsUmUmGfAmGfGfCfAmUmAmCmUmUmCmAmAmAm - 3' (配列番号 35)

アンチセンス鎖：5' - P1 - UmsUfsUmGmAmAfGmUfAfUmGmCmCmUfCmAfAmGmGmsUmsUm - 3' (配列番号 36)

siHBa2M1SP1

センス鎖：5' - GmsAmsCmCmUmUmGmAmGfGfCfAmUmAmCmUmUmCmAmAmAm - 3' (配列番号 37)

アンチセンス鎖：5' - P1 - UmsUfsUmGmAmAfGmUmAmUmGmCmCmUfCmAfAmGmGmUmCmsGmsGm - 3' (配列番号 38)

siHBa2M2SP1

センス鎖：5' - GmsAmsCmCmUmUmGfAmGfGfCfAmUmAmCmUmUmCmAmAmAm - 3' (配列番号 39)

アンチセンス鎖：5' - P1 - UmsUfsUmGmAmAfGmUfAfUmGmCmCmUfCmAfAmGmGmUmCmsGmsGm - 3' (配列番号 40)

ただし、大文字 C、G、U、A はヌクレオチドの塩基配列を表し、小文字 m は、当該文字 m の左側に隣接する 1 つのヌクレオチドがメトキシ修飾ヌクレオチドであることを表し、小文字 f は、当該文字 f の左側に隣接する 1 つのヌクレオチドがフルオロ修飾ヌクレオチドであることを表し、小文字 s は、当該文字の左右 2 個のヌクレオチド間がチオリン酸エステル基により結合されていることを表し、P1 は、当該 P1 の右側に隣接する 1 つの

ヌクレオチドが 5' - リン酸ヌクレオチド又は 5' - リン酸アナログ修飾ヌクレオチドであることを表す。

【請求項 23】

請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の s i R N A 複合体の、B 型肝炎ウイルスの感染による病理学的状態又は疾患の治療及び / 又は予防のための、薬物の調製への使用。

【請求項 24】

前記 B 型肝炎ウイルスの感染による病理学的状態又は疾患が、慢性肝疾患、肝炎、肝線維性疾患又は肝過形成性疾患から選択される、請求項 23 に記載の使用。

【請求項 25】

B 型肝炎ウイルス遺伝子の発現の抑制のための、請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の s i R N A 複合体を含有する組成物であって、該 s i R N A の有効量が、前記 B 型肝炎ウイルスに感染した肝炎細胞と接触されることを含む、s i R N A 複合体を含有する組成物。