



(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 I872048 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 02 月 11 日

(21)申請案號：109103911

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 02 月 07 日

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

A61K31/713 (2006.01)

A61P31/20 (2006.01)

(30)優先權：2019/02/07 美國

62/802,614

2019/05/28 美國

62/853,659

2019/11/07 美國

62/932,315

(71)申請人：美商艾羅海德製藥公司(美國) ARROWHEAD PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國美商健生醫藥公司(美國) JANSSEN PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：基芬 布魯斯 GIVEN, BRUCE D. (US)；漢彌頓 詹姆斯 HAMILTON, JAMES C. (US)；史奇路 湯瑪士 SCHLUEP, THOMAS (US)；布蒙 瑪利亞 BEUMONT, MARIA GLORIA (US)；蘭茲 奧利佛 LENZ, OLIVER (BE)；卡麥基爾 羅納德 KALMEIJER, RONALD CORNELIS MARIE (US)

(74)代理人：陳彥希；何愛文

(56)參考文獻：

US 2017/0035796A1

WO 2018/027106A2

審查人員：王顥棟

申請專利範圍項數：18 項 圖式數：22 共 437 頁

(54)名稱

用於B型肝炎病毒感染之RNAi劑

(57)摘要

所述者係用於抑制B型肝炎病毒基因表現或治療與B型肝炎病毒感染相關的症狀及/或疾病之方法。亦描述用於投予此等RNAi劑之給藥方案。描述了用於抑制B型肝炎病毒基因表現之RNA干擾(RNA interference, RNAi)劑。本文所揭示之HBV RNAi劑可例如藉由使用接合靶向配體來靶向細胞，諸如肝細胞。亦描述醫藥組成物，其包含一或多種HBV RNAi劑，可選地具有一或多種額外治療劑。在體內將所述之HBV RNAi劑遞送至受感染的肝臟，提供抑制HBV基因表現及治療與HBV感染相關的疾病及病況。

Described are methods for inhibition of Hepatitis B virus gene expression or treating symptoms and/or diseases associated with Hepatitis B virus infection. Dosing regimens for administering these RNAi agents are also described. 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.

I872048

【發明摘要】

【中文發明名稱】 用於B型肝炎病毒感染之RNAi劑

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

【中文】

所述者係用於抑制B型肝炎病毒基因表現或治療與B型肝炎病毒感染相關的症狀及/或疾病之方法。亦描述用於投予此等RNAi劑之給藥方案。描述了用於抑制B型肝炎病毒基因表現之RNA干擾(RNA interference, RNAi)劑。本文所揭示之HBV RNAi劑可例如藉由使用接合靶向配體來靶向細胞，諸如肝細胞。亦描述醫藥組成物，其包含一或多種HBV RNAi劑，可選地具有一或多種額外治療劑。在體內將所述之HBV RNAi劑遞送至受感染的肝臟，提供抑制HBV基因表現及治療與HBV感染相關的疾病及病況。

【英文】

Described are methods for inhibition of Hepatitis B virus gene expression or treating symptoms and/or diseases associated with Hepatitis B virus infection. Dosing regimens for administering these RNAi agents are also described. 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劑

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

相關申請案之交互參照

【0001】 本申請案主張2019年2月7日申請之美國臨時專利申請案第62/802,614號之優先權及利益；2019年5月28日申請之美國臨時專利申請案第62/853,659號之優先權及利益；及2019年11月7日申請之美國臨時專利申請案第62/932,315號之優先權及利益；該等案之各者之揭露全文以引用方式併入本文中。

以 ASCII 文字檔提交序列表

【0002】 以下以ASCII文字檔提交的内容之全文係以引用方式併入本文中：序列表的電腦可讀取形式(computer readable form, CRF)（檔案名稱：165002000541SEQLIST.TXT，記錄日期：2020年2月5日，大小：78 KB）。

【技術領域】

【0003】 本文所揭示者係用於抑制B型肝炎病毒基因表現之RNA干擾(RNA interference, RNAi)劑、包括HBV RNAi劑之組成物、及其使用方法。亦揭示治療及/或預防在有需要之對象中與B型肝炎病毒所造成感染相關的症狀或疾病之方法。

【先前技術】

【0004】 B型肝炎病毒(HBV)係一種絕對趨肝性(strict hepatotropic)含雙股DNA病毒。雖然DNA係基因材料，但複製週期涉及將前基因體RNA複製成DNA中之反轉錄步驟。B型肝炎病毒經分類為一種肝病毒成員，且其屬於肝病

毒科(Hepadnaviridae)。成年人類遭受B型肝炎病毒的初次感染造成B型肝炎，其具有下列之症狀：器官發炎、發燒、黃疸、及血液中肝臟轉胺酶增加。無法克服病毒感染的該等患者經受許多年的慢性疾病進展，而且發展肝硬化或肝癌的風險增加。自受B型肝炎病毒感染的母親至新生兒的周產期傳染亦導致慢性肝炎。

【0005】 經肝細胞攝取後，核殼體(nucleocapsid)轉移至細胞核並釋出DNA。該處，完成了DNA股合成並修補了缺口(gap)以給出3.2kb的共價閉合環狀(covalently closed circular, ccc)超螺旋DNA。cccDNA作為用於轉錄五種主要病毒mRNA（其係3.5、3.5、2.4、2.1、及0.7 kb長）的模板。所有mRNA皆在5s端加帽且在3'-端處經多腺苷酸化。在所有五種mRNA之間有在3'端處的序列重疊。

【0006】 一種3.5 kb mRNA作為核心蛋白及聚合酶產生的模板。此外，相同轉錄本作為前基因體複製中間體並允許病毒聚合酶起始反轉錄成DNA。需要核心蛋白以用於核殼體形成。其他3.5 kb mRNA編碼前核分泌性e抗原(HBeAg)。在不存在複製抑制劑的條件下，血液中的e抗原豐度與肝臟中的B型肝炎病毒複製相關，並作為用於監測疾病進展之重要診斷標記。

【0007】 2.4及2.1 kb mRNA帶有開讀框(open reading frame,“ORF”)前S1、前S2、及S以用於表現病毒的大型、中型、及小型表面抗原。s抗原係與感染性完整粒子相關。此外，受感染患者的血液亦含有單獨衍生自s抗原之非感染性粒子，其不含基因體DNA或聚合酶。此等粒子的功能尚未完全了解。完全又持續去除血液中可偵測s抗原，其視為B型肝炎病毒清除之可靠指標。

【0008】 0.7 kb mRNA編碼X蛋白。此基因產物對有效率的病毒基因轉錄相當重要，亦作為在宿主基因表現上的轉活化子(transactivator)。後者的活性似乎在肝癌發展期間，對肝細胞轉形相當重要。

【0009】 在血液中具有可偵測的s抗原、e抗原、及/或病毒DNA大於6個月的患者，其視為遭受慢性感染。核苷類似物作為反轉錄酶活性之抑制劑，其一般

而言係用於許多患者的第一治療選項。投予拉米夫定(lamivudine)、替諾福韋(tenofovir)、及/或恩替卡韋(entecavir)已顯示會抑制B型肝炎病毒複製，有時達無法偵測的水平，並改善肝功能且降低肝臟發炎（一般而言視為最重要的效益）。然而，僅有少數患者在治療結束後達到完全又持續的緩解。此外，隨著治療持續時間增加，B型肝炎病毒產生抗藥性。此對於遭受B型肝炎與人類免疫不全病毒(HIV)共同感染的患者而言尤其困難。兩種病毒皆對核苷類似物藥物具感受性，且可共同產生抗藥性。

【0010】 第二治療選項係投予干擾素- α 。此處，患者在6個月期間接受高劑量的干擾素- α 。亞洲基因型B給出極差的反應率。與D型肝炎(HDV)或人類免疫不全病毒的共同感染，已顯示會使干擾素- α 療法完全無效。有強烈肝損傷及嚴重纖維化病況的患者無法進行干擾素- α 療法。

【0011】 先前已顯示某些B型肝炎病毒特異性RNA干擾(RNAi)劑會抑制HBV基因表現之表現。例如，Chin等人之美國專利申請公開案第2013/0005793號（其全文以引用方式併入本文中）揭示用於抑制B型肝炎病毒基因表現之某些雙股核糖核酸(double-stranded ribonucleic acid, dsRNA)分子。

【發明內容】

【0012】 對於治療及/或預防在有需要之對象中與B型肝炎病毒(HBV)所造成感染相關的症狀或疾病之方法，存在著需要。此外，對於抑制一或多種B型肝炎病毒基因的表現之方法，存在著需要。具體而言，對於下列存在著需要：治療或預防在對象中的HBV相關疾病或症狀或抑制一或多種HBV基因的表現之方法，其使用B型肝炎病毒(HBV)特異性RNA干擾(RNAi)劑（在本文中亦稱為RNAi劑、RNAi觸發物(trigger)、或觸發物），該等HBV特異性RNAi劑能夠選擇性且有效率地抑制B型肝炎病毒(HBV)基因表現。此外，對於下列存在著需要：治療或預防在對象中的HBV相關疾病或症狀或抑制一或多種HBV基因的表

現之方法，其使用新穎HBV特異性RNAi劑之組合以用於治療HBV感染及預防與HBV相關的疾病。

【0013】 本文所述者係用於治療及/或預防在有需要之對象（例如，人類或動物對象）中與HBV感染相關的症狀或疾病之方法。該方法包含投予一或多種HBV基因特異性RNAi劑，該等HBV基因特異性RNAi劑能夠選擇性且有效率地減少HBV基因表現。在一些實施例中，與HBV感染相關的症狀及疾病包括但不限於慢性肝臟疾病/病症、發炎、纖維化病況、增生性病症（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，症狀及疾病係與慢性HBV感染及/或HDV感染相關。

【0014】 此外，本文所述者係用於治療及/或預防在有需要之對象中與HBV感染相關的症狀或疾病之方法，其包含投予醫藥組成物，該等醫藥組成物包含一或多種所揭示之HBV RNAi劑，該等HBV RNAi劑能夠選擇性且有效率地減少HBV基因表現。

【0015】 本文亦描述使用於治療及/或預防在人類對象中與HBV感染相關的症狀或疾病之醫藥組成物，其例如藉由向該人類對象投予有效量的該醫藥組成物。進一步所述者係醫藥組成物在製造使用於治療及/或預防在人類對象中與HBV感染相關的症狀或疾病的藥物之用途。

【0016】 在一些實施例中，有一種用於治療或預防在對象中與HBV感染相關的疾病之方法，其包含投予醫藥組成物，該醫藥組成物包含一或多種所揭示之HBV RNAi劑。在一些實施例中，一種使用於治療或預防在對象中與HBV感染相關的疾病之醫藥組成物包含一或多種所揭示之HBV RNAi劑。在一些實施例中，有一種用於治療在對象中與HBV感染相關的疾病之方法，其包含投予醫藥組成物，該醫藥組成物包含一或多種所揭示之HBV RNAi劑。在一些實施例中，一種使用於治療在對象中與HBV感染相關的疾病之醫藥組成物包含一或多種所揭示之HBV RNAi劑。在一些實施例中，有一種用於預防在對象中與HBV感染相關的疾病之方法，其包含投予醫藥組成物，該醫藥組成物包含一或多種

- ✓ 所揭示之HBV RNAi劑。在一些實施例中，一種使用於預防在對象中與HBV感染相關的疾病之醫藥組成物包含一或多種所揭示之HBV RNAi劑。

【0017】 在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約25至400 mg之量向對象投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約100 mg之組合量投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約35 mg、50 mg、200 mg、300 mg、或400 mg之組合量投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約40 mg、每次劑量投予約100 mg、或每次劑量投予約200 mg之組合量投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約40 mg之組合量投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約100 mg之組合量投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約200 mg之組合量投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約1至10 mg/kg之組合量投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約1至5 mg/kg之組合量投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以約1至18週間隔投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以約1個月間隔投予（亦即，每月給藥）。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以約每四週一次的間隔投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約40 mg、約100 mg、或約200 mg之組合量以約每四週一次的間隔投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以約7天、14天、21天、或28天間隔投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以28天間隔或約28天間隔投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約40 mg、約100 mg、或約200 mg之組合量以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約40 mg之組合量以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約100 mg之組合量以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施

例中，一或多種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約200 mg之組合量以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。

【0018】 本文亦描述用於抑制一或多種B型肝炎病毒基因的表現之方法。在一些實施例中，該等方法抑制一或多種HBV轉錄本的表現。在一些實施例中，該等方法抑制大多數或所有HBV轉錄本的表現。在一些實施例中，該方法包含投予一或多種本文所述之HBV RNAi劑。在一些實施例中，該方法包含投予醫藥組成物，該醫藥組成物包含一或多種本文所述之HBV RNAi劑。在一些實施例中，該方法包含投予兩種本文所述之HBV RNAi劑。在一些實施例中，該方法包含投予醫藥組成物，該醫藥組成物包含兩種本文所述之HBV RNAi劑。在一些實施例中，該方法包含使受到HBV感染的細胞與一或多種本文所述之HBV RNAi劑接觸。在一些實施例中，該方法包含使受到HBV感染的細胞與兩種本文所述之HBV RNAi劑接觸。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約25至400 mg之組合量投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約100 mg之組合量投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約35 mg、50 mg、200 mg、300 mg、或400 mg之組合量投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約40 mg、約100 mg、或約200 mg之組合量投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約40 mg之組合量投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約100 mg之組合量投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約200 mg之組合量投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約1至10 mg/kg之組合量投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約1至5 mg/kg之組合量投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以約1至18週間隔投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以約1個月間隔投予（亦即，每月給藥）。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑（諸如約每次劑量投予約40、100、或200 mg中任一者之組合量的一或多種HBV RNAi劑）係以約每四週

一次的間隔投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以約7天、14天、21天、或28天間隔投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以28天間隔或約28天間隔投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約40 mg、每次劑量投予約100 mg、或每次劑量投予約200 mg之組合量以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約40 mg之組合量以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約100 mg之組合量以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約200 mg之組合量以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。

【0019】 本文所揭示之各HBV RNAi劑至少包括正義股及反義股。正義股及反義股可彼此部分、實質、或完全互補。本文所述之RNAi劑正義股及反義股的長度可各自為16至30個核苷酸。在一些實施例中，正義股及反義股的長度獨立地係17至26個核苷酸。在一些實施例中，正義股及反義股的長度獨立地係19至26個核苷酸。在一些實施例中，正義股及反義股的長度獨立地係21至26個核苷酸。在一些實施例中，正義股及反義股的長度獨立地係21至24個核苷酸。正義股及反義股可係相同長度或不同長度。本文所揭示之HBV RNAi劑已經過設計以包括與HBV基因體中之序列至少部分互補的反義股序列，該HBV基因體中序列係跨及大多數已知HBV血清型中的保留序列。本文所述之RNAi劑在遞送至表現HBV之細胞後，在體內或體外抑制一或多種HBV基因的表現。

【0020】 HBV RNAi劑包括：正義股（亦稱為過客股(passenger strand)），其包括第一序列；及反義股（亦稱為引導股(guide strand)），包括第二序列。本文所述之HBV RNAi劑之正義股包括與HBV mRNA中之至少16個連續核苷酸之核苷酸序列具有至少約85%同一性的核心伸長。在一些實施例中，與HBV mRNA中之序列具有至少約85%同一性的正義股核心核苷酸伸長的長度係16、17、18、19、20、21、22、或23個核苷酸。HBV RNAi劑之反義股包含：在至

少16個連續核苷酸之核心伸長上，與HBV mRNA中之序列及對應的正義股具有至少約85%互補性的核苷酸序列。在一些實施例中，與HBV mRNA中之序列或對應的正義股具有至少約85%互補性的反義股核心核苷酸序列的長度係16、17、18、19、20、21、22、或23個核苷酸。

【0021】 可在HBV RNAi劑中使用的HBV RNAi劑正義股及反義股之實例係提供於表3及表4中。HBV RNAi劑雙鏈體之實例係提供於表5中。本文所揭示之HBV RNAi劑之正義股及反義股中所組成或所包括的19個核苷酸核心伸長序列之實例，係提供於表2中。

【0022】 在一些實施例中，使用所屬技術領域中已知的任何寡核苷酸遞送技術，將一或多種HBV RNAi劑遞送至目標細胞或組織。核酸遞送方法包括但不限於：藉由封裝於脂質體中；藉由離子電滲；或藉由摻入其他媒劑諸如水凝膠、環糊精、生物可降解奈米膠囊、及生物黏著性微球、蛋白質載體、或 Dynamic Polyconjugates (DPC)（見例如WO 2000/053722、WO 2008/0022309、WO 2011/104169、及WO 2012/083185，其各自以引用之方式併入本文中）。在一些實施例中，將HBV RNAi劑遞送至目標細胞或組織，其藉由使RNAi劑共價鍵聯至靶向基團(targeting group)。在一些實施例中，靶向基團可包括細胞受體配體，諸如去唾液酸糖蛋白受體(asialoglycoprotein receptor, ASGPr)配體。在一些實施例中，ASGPr配體包括或由下列組成：半乳糖衍生物團簇。在一些實施例中，半乳糖衍生物團簇包括N-乙醯基-半乳糖胺(galactosamine)三聚體或N-乙醯基-半乳糖胺四聚體。在一些實施例中，半乳糖衍生物團簇係N-乙醯基-半乳糖胺三聚體或N-乙醯基-半乳糖胺四聚體。

【0023】 靶向基團可鍵聯至HBV RNAi劑之正義股或反義股之3'或5'端。在一些實施例中，靶向基團係鍵聯至正義股之3'或5'端。在一些實施例中，靶向基團係鍵聯至正義股之5'端。在一些實施例中，靶向基團係經由連接子(linker)鍵聯至RNAi劑。

【0024】 靶向基團（在具有或不具有連接子下）可鍵聯至表2、表3、及表44所揭示之任何正義股及/或反義股之5'或3'端。連接子（在具有或不具有靶向基團下）可附接至表2、表3、及表4所揭示之任何正義股及/或反義股之5'或3'端。

【0025】 在一些實施例中，本文所述者係治療或預防在對象中的HBV相關疾病或症狀或抑制一或多種HBV基因的表現之方法，其包含投予組成物，該組成物包含一或多種HBV RNAi劑，該HBV RNAi劑具有表5所揭示之雙鏈體序列。

【0026】 在一些實施例中，本文所述者係治療或預防在對象中的HBV相關疾病之方法，其包含投予組成物，該組成物包含一或多種HBV RNAi劑，該HBV RNAi劑具有表5所揭示之雙鏈體序列。

【0027】 在一些實施例中，本文所述者係治療在對象中的HBV相關疾病之方法，其包含投予組成物，該組成物包含一或多種HBV RNAi劑，該HBV RNAi劑具有表5所揭示之雙鏈體序列。

【0028】 在一些實施例中，本文所述者係預防在對象中的HBV相關疾病之方法，其包含投予組成物，該組成物包含一或多種HBV RNAi劑，該HBV RNAi劑具有表5所揭示之雙鏈體序列。

【0029】 在一些實施例中，組成物包含至少兩種HBV RNAi劑之組合或混合物(cocktail)，該等HBV RNAi劑具有不同核苷酸序列。在一些實施例中，二或更多種不同HBV RNAi劑各自係分開且獨立地鍵聯至靶向基團。在一些實施例中，二或更多種不同HBV RNAi劑各自係鍵聯至靶向基團，該等靶向基團包含N-乙醯基-半乳糖胺。在一些實施例中，當組成物中包括二或更多種HBV RNAi劑時，該等RNAi劑之各者係鍵聯至相同靶向基團。在一些實施例中，當組成物中包括二或更多種HBV RNAi劑時，該等RNAi劑之各者係鍵聯至不同靶向基團，諸如具有不同化學結構之靶向基團。

【0030】 在一些實施例中，靶向基團係在不使用額外連接子的條件下，鍵聯至HBV RNAi劑。在一些實施例中，靶向基團係經設計而具有易於存在的連接子，以有利於鍵聯至HBV RNAi劑。在一些實施例中，當組成物中包括二或更

多種HBV RNAi劑時，該等二或更多種HBV RNAi劑可藉由使用相同連接子而鍵聯至靶向基團。在一些實施例中，當組成物中包括二或更多種HBV RNAi劑時，該等二或更多種HBV RNAi劑可藉由使用不同連接子而鍵聯至靶向基團。

【0031】 已知HBV mRNA為多順反子(polycistronic)，其導致多種多肽的轉譯及單獨的mRNA的RNA序列重疊，因此靶向HBV基因的單一RNAi劑可能導致抑制大多數或所有HBV轉錄本。然而，雖然不希望受任何理論約束，但在經過假設下，相較於僅包括單一HBV RNAi劑之組成物，包括二或更多種HBV RNAi劑之組成物可提供額外優點，該等二或更多種HBV RNAi劑靶向HBV基因之不同位置或區域（且具體而言，二或更多種HBV RNAi劑，其中一種HBV RNAi劑靶向S ORF，且第二種HBV RNAi劑靶向X ORF），該等優點諸如(a)確保所有HBV病毒轉錄本經過靶向（即，3.5 kb前基因體RNA；3.5 kb核前mRNA；2.4 kb前S1 mRNA；2.1 kb前S2/S mRNA；0.7 kb X mRNA；以及自整合型(integrated) HBV DNA產生的任何S抗原表現性mRNA）；(b)用於擴增基因型覆蓋以有可能處理較大患者群；及/或(c)可能減少因為siRNA結合部位突變的病毒抗性。

【0032】 在一些實施例中，本文所述者係治療或預防在對象中的HBV相關疾病或症狀或抑制一或多種HBV基因的表現之方法，其包含投予醫藥組成物，該醫藥組成物包含至少兩種HBV RNAi劑之組合，該等HBV RNAi劑具有不同序列，其中各HBV RNAi劑靶向HBV基因之不同位置或不同區域。在一些實施例中，本文所述者係治療或預防在對象中的HBV相關疾病或症狀或抑制一或多種HBV基因的表現之方法，其包含投予醫藥組成物，該醫藥組成物包含至少兩種HBV RNAi劑之組合，其中各HBV RNAi劑係經設計以靶向不同HBV轉錄本（例如，組成物，其包括兩種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi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，而第二HBV RNAi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劑，其靶向SEQ ID NO:1在位置1至1307及3185至3221之間之HBV基因體部分。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劑，其靶向SEQ ID NO:1在位置1308至1930之間之HBV基因體部分。在一些實施例中，症狀及疾病係與慢性HBV感染及/或HDV感染相關。在一些實施例中，對象診斷出為期至少6個月的呈HBeAg陽性或HBeAg陰性之慢性HBV感染。

【0033】 在一些實施例中，本文所述者係治療或預防在對象中的HBV相關疾病或症狀之方法，其包含投予醫藥組成物，該醫藥組成物包含至少兩種HBV RNAi劑之組合，該等HBV RNAi劑具有不同序列，其中各HBV RNAi劑靶向HBV基因之不同位置或不同區域。在一些實施例中，本文所述者係治療或預防在對象中的HBV相關疾病之方法，其包含投予醫藥組成物，該醫藥組成物包含至少兩種HBV RNAi劑之組合，其中各HBV RNAi劑係經設計以靶向不同HBV轉錄本（例如，組成物，其包括兩種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi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，而第二HBV RNAi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）。

【0034】 在一些實施例中，本文所述者係治療在對象中的HBV相關疾病之方法，其包含投予醫藥組成物，該醫藥組成物包含至少兩種HBV RNAi劑之組合，該等HBV RNAi劑具有不同序列，其中各HBV RNAi劑靶向HBV基因之不同位置或不同區域。在一些實施例中，本文所述者係治療在對象中的HBV相關疾病之方法，其包含投予醫藥組成物，該醫藥組成物包含至少兩種HBV RNAi劑之組合，其中各HBV RNAi劑係經設計以靶向不同HBV轉錄本（例如，組成物，其包括兩種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi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，而第二HBV RNAi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）。

【0035】 在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約25至400 mg之組合量投予。在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係以下列之組合量投予：每次劑量投予約25至50 mg、50至75 mg、75至100 mg、100至125 mg、125至150 mg、150至175 mg、175至200 mg、200至225 mg、225至250 mg、250至275 mg、275至300 mg、300至325 mg、325至350 mg、350至375 mg、375至400 mg、25至75 mg、50至100 mg、100至150 mg、150至200 mg、200至250 mg、250至300 mg、300至350 mg、350至400 mg、25至100 mg、50至150 mg、100至200 mg、150至250 mg、200至300 mg、300至400 mg、25至200 mg、或200至400 mg。在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約30至50 mg、每次劑量投予約90至110 mg、或每次劑量投予約190至210 mg之組合量投予。在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約30至50 mg之組合量投予。在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約90至110 mg之組合量投予。在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約190至210 mg之組合量投予。在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係以下列之組合量投予：每次劑量投予約25 mg、約50 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg、約300 mg、約325 mg、約350 mg、約375 mg、或約400 mg。在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約50 mg、約75 mg、約100 mg、或約125 mg之組合量投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約35 mg、50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、或400 mg之組合量投予。在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約35 mg、50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、或400 mg之組合量投予。在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約40 mg、約100 mg、或約200 mg之組合量投予。在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約40 mg之組合量投予。在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約100 mg之組合量投予。在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予

- 約200 mg之組合量投予。在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係以約7天、約14天、約21天、或約28天間隔投予。在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約40 mg、約100 mg、或約200 mg之組合量以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約40 mg之組合量以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約100 mg之組合量以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約200 mg之組合量以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。

【0036】 在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約1至10 mg/kg之組合量投予。在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約1至5 mg/kg之組合量投予。在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係以下列之組合量投予：每次劑量投予約1至1.5 mg/kg、約1.5至2.0 mg/kg、約2.0至2.5 mg/kg、約2.5至3.0 mg/kg、約3.0至3.5 mg/kg、約3.5至4.0 mg/kg、約4.0至4.5 mg/kg、約4.5至5.0 mg/kg、約5.0至5.5 mg/kg、約5.5至6.0 mg/kg、約6.0至6.5 mg/kg、約6.5至7.0 mg/kg、約7.0至7.5 mg/kg、約7.5至8.0 mg/kg、約8.0至8.5 mg/kg、約8.5至9.0 mg/kg、約9.0至9.5 mg/kg、約9.5至10 mg/kg、約1至2.5 mg/kg、約2.5至5.0 mg/kg、約5.0至7.5 mg/kg、約7.5至10 mg/kg、約1至5.0 mg/kg、或約5.0至10 mg/kg。

【0037】 在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係以約1至18週間隔投予。在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係以下列間隔投予：約1週間隔、約2週間隔、約3週間隔、約4週間隔、約5週間隔、約6週間隔、約7週間隔、約8週間隔、約9週間隔、約10週間隔、約11週間隔、約12週間隔、約13週間隔、約14週間隔、約15週間隔、約16週間隔、約17週間隔、或約18週間隔。在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係以約1至6週間隔投予。在一些實施例中，至

少兩種HBV RNAi劑係以下列間隔投予：約1個月間隔、約2個月間隔、約3個月間隔、約4個月間隔、約5個月間隔、或約6個月間隔。在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係以約4週間隔或約1個月間隔投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以約7天、14天、21天、或28天間隔投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以28天間隔或約28天間隔投予。

【0038】 在一些實施例中，持續約1至12個月之時間，投予至少兩種HBV RNAi劑。在一些實施例中，持續下列之時間，投予至少兩種HBV RNAi劑：至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、或至少約12個月。在一些實施例中，持續約1至18週之時間，投予至少兩種HBV RNAi劑。在一些實施例中，持續下列之時間，投予至少兩種HBV RNAi劑：至少約1週、至少約2週、至少約3週、至少約4週、至少約5週、至少約6週、至少約7週、至少約8週、至少約9週、至少約10週、至少約11週、至少約12週、至少約13週、至少約14週、至少約15週、至少約16週、至少約17週、或至少約18週。在一些實施例中，持續約12週或3個月之時間，投予至少兩種HBV RNAi劑。

【0039】 在一些實施例中，本文所述者係治療或預防在對象中的HBV相關疾病或症狀或抑制一或多種HBV基因的表現之方法，其包含投予醫藥組成物，該醫藥組成物包含下列之組合：一種靶向HBV RNA之S ORF之HBV RNAi劑（亦即，具有靶向下列之反義股：HBV基因體之S轉錄本（S、前S1、及前S2）、前基因體RNA（核心及聚合酶）、及前核轉錄本(HBeAg)）；及一種靶向HBV RNA之X ORF之HBV RNAi劑（亦即，具有靶向下列之反義股：HBV基因體之X轉錄本、HBV基因體之S轉錄本（S、前S1、及前S2）、前基因體RNA（核心及聚合酶）、及前核轉錄本(HBeAg)）。在一些實施例中，本文所述之醫藥組成物包含：至少一種HBV RNAi劑，其含有靶向HBV基因之S ORF的序列；及第二HBV RNAi劑，其含有靶向HBV基因之X ORF的序列。

【0040】 在一些實施例中，本文所述者係治療或預防在對象中的HBV相關疾病之方法，其包含投予醫藥組成物，該醫藥組成物包含下列之組合：一種靶向HBV RNA之S ORF之HBV RNAi劑（亦即，具有靶向下列之反義股：HBV基因體之S轉錄本（S、前S1、及前S2）、前基因體RNA（核心及聚合酶）、及前核轉錄本(HBeAg)）；及一種靶向HBV RNA之X ORF之HBV RNAi劑（亦即，具有靶向下列之反義股：HBV基因體之X轉錄本、HBV基因體之S轉錄本（S、前S1、及前S2）、前基因體RNA（核心及聚合酶）、及前核轉錄本(HBeAg)）。在一些實施例中，本文所述之醫藥組成物包含：至少一種HBV RNAi劑，其含有靶向HBV基因之S ORF的序列；及第二HBV RNAi劑，其含有靶向HBV基因之X ORF的序列。

【0041】 在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以約1:1、2:1、3:1、4:1、或5:1之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以約2:1之比投予。

【0042】 在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約25至75 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約50至125 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約75至150 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約100至200 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約150至250 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約200至300 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約300至400 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次

劑量投予約50至100 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約25至400 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約25至75 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約50至125 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約75至150 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約100至200 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約125至225 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約150至250 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約200至300 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約300至400 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約35 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約40 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約100 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約200 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約300 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約400 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以約7天、約14天、約21天、或約28天間隔投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約40 mg、約100 mg、或約200 mg中任一者之組合量，以約2:1之比，並以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，

兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約40 mg之組合量，以約2:1之比，並以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約100 mg之組合量，以約2:1之比，並以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約200 mg之組合量，以約2:1之比，並以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。

【0043】 在一些實施例中，第一RNAi劑係以每次劑量投予約3至650 mg之量投予，且該第二RNAi劑係以每次劑量投予約2至325 mg之量投予。在一些實施例中，第一RNAi劑係以每次劑量投予約35至265 mg之量投予。在一些實施例中，第一RNAi劑係以每次劑量投予約50至75 mg之量投予。在一些實施例中，第二RNAi劑係以每次劑量投予約20至125 mg之量投予。在一些實施例中，第二RNAi劑係以每次劑量投予約25至50 mg之量投予。

【0044】 在一些實施例中，兩種RNAi劑係以每次劑量投予25至400 mg之組合劑量投予。在一實施例中，兩種RNAi劑係以25至400 mg之組合劑量投予，且第一RNAi劑係與第二RNAi劑以1:1之比投予。在一實施例中，第一RNAi劑及第二RNAi劑之各者的劑量係以約12 mg之量，用於約25 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑及第二RNAi劑之各者的劑量係以約17 mg之量，用於約35 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑及第二RNAi劑之各者的劑量係以約20 mg之量，用於約40 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑及第二RNAi劑之各者的劑量係以約25 mg之量，用於約50 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑及第二RNAi劑之各者的劑量係以約50 mg之量，用於約100 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑及第二RNAi劑之各者的劑量係以約100 mg之量，用於約200 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑及第二RNAi劑之各者的劑量係以約150 mg之量，用於約300 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑及第二RNAi劑之各者的劑量係以約200 mg之量，用於約400 mg之組合劑量。在一些實施例中，兩種RNAi劑係以約7天、約14天、約21天、或約28天間隔投予。在一些實施例中，兩種RNAi劑係以28天間隔

或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，第一RNAi劑及第二RNAi劑之各者的劑量係以約20 mg之量用於約40 mg之組合劑量，或以約50 mg之量用於約100 mg之組合劑量，或以約100 mg之量用於約200 mg之組合劑量，而且兩種RNAi劑係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，第一RNAi劑及第二RNAi劑之各者的劑量係以約20 mg之量用於約40 mg之組合劑量，而且兩種RNAi劑係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，第一RNAi劑及第二RNAi劑之各者的劑量係以約50 mg之量用於約100 mg之組合劑量，而且兩種RNAi劑係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，第一RNAi劑及第二RNAi劑之各者的劑量係以約100 mg之量用於約200 mg之組合劑量，而且兩種RNAi劑係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。

【0045】 在一實施例中，兩種RNAi劑係以每次劑量25至400 mg之組合劑量投予，且第一RNAi劑係與第二RNAi劑以2:1之比投予。在一實施例中，第一RNAi劑的劑量係以約16 mg之量，且第二RNAi劑的劑量係以約8 mg之量，用於約25 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑的劑量係以約24 mg之量，且第二RNAi劑的劑量係以約12 mg之量，用於約35 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑的劑量係以約27 mg之量，且第二RNAi劑的劑量係以約13 mg之量，用於約40 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑的劑量係以約33 mg之量，且第二RNAi劑的劑量係以約17 mg之量，用於約50 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑的劑量係以約65 mg之量，且第二RNAi劑的劑量係以約35 mg之量，用於約100 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑的劑量係以約133 mg之量，且第二RNAi劑的劑量係以約67 mg之量，用於約200 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑的劑量係以約200 mg之量，且第二RNAi劑的劑量係以約100 mg之量，用於約300 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑的劑量係以約270 mg之量，且第二RNAi劑的劑量係以約135 mg之量，用於約400 mg之組合劑量。在一些實施例中，兩種RNAi劑係以

約7天、約14天、約21天、或約28天間隔投予。在一些實施例中，兩種RNAi劑係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，第一RNAi劑的劑量係以約27 mg之量，且第二RNAi劑的劑量係以約13 mg之量，用於約40 mg之組合劑量，而且兩種RNAi劑係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，第一RNAi劑的劑量係以約65 mg之量，且第二RNAi劑的劑量係以約35 mg之量，用於約100 mg之組合劑量，而且兩種RNAi劑係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，第一RNAi劑的劑量係以約133 mg之量，且第二RNAi劑的劑量係以約67 mg之量，用於約200 mg之組合劑量，而且兩種RNAi劑係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。

【0046】 在一實施例中，兩種RNAi劑係以每次劑量25至400 mg之組合劑量投予，第一RNAi劑係與第二RNAi劑以3:1之比投予。在一實施例中，第一RNAi劑的劑量係以約18 mg之量，且第二RNAi劑的劑量係以約6 mg之量，用於約25 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑的劑量係以約27 mg之量，且第二RNAi劑的劑量係以約9 mg之量，用於約35 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑的劑量係以約30 mg之量，且第二RNAi劑的劑量係以約10 mg之量，用於約40 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑的劑量係以約36 mg之量，且第二RNAi劑的劑量係以約12 mg之量，用於約50 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑的劑量係以約75 mg之量，且第二RNAi劑的劑量係以約25 mg之量，用於約100 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑的劑量係以約150 mg之量，且第二RNAi劑的劑量係以約50 mg之量，用於約200 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑的劑量係以約225 mg之量，且第二RNAi劑的劑量係以約75 mg之量，用於約300 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑的劑量係以約300 mg之量，且第二RNAi劑的劑量係以約100 mg之量，用於約400 mg之組合劑量。在一些實施例中，兩種RNAi劑係以約7天、約14天、約21天、或約28天間隔投予。在一些實施例中，兩種RNAi劑係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，第一RNAi劑的劑量係以約

30 mg之量，且第二RNAi劑的劑量係以約10 mg之量，用於約40 mg之組合劑量，而且兩種RNAi劑係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，第一RNAi劑的劑量係以約75 mg之量，且第二RNAi劑的劑量係以約25 mg之量，用於約100 mg之組合劑量，而且兩種RNAi劑係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，第一RNAi劑的劑量係以約150 mg之量，且第二RNAi劑的劑量係以約50 mg之量，用於約200 mg之組合劑量，而且兩種RNAi劑係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。

【0047】 在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約1至10 mg/kg之組合量投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約1至5 mg/kg之組合量投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以下列之組合量投予：每次劑量投予約1至1.5 mg/kg、約1.5至2.0 mg/kg、約2.0至2.5 mg/kg、約2.5至3.0 mg/kg、約3.0至3.5 mg/kg、約3.5至4.0 mg/kg、約4.0至4.5 mg/kg、約4.5至5.0 mg/kg、約5.0至5.5 mg/kg、約5.5至6.0 mg/kg、約6.0至6.5 mg/kg、約6.5至7.0 mg/kg、約7.0至7.5 mg/kg、約7.5至8.0 mg/kg、約8.0至8.5 mg/kg、約8.5至9.0 mg/kg、約9.0至9.5 mg/kg、約9.5至10 mg/kg、約1至2.5 mg/kg、約2.5至5.0 mg/kg、約5.0至7.5 mg/kg、約7.5至10 mg/kg、約1至5.0 mg/kg、或約5.0至10 mg/kg。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以約7天、約14天、約21天、或約28天間隔投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。

【0048】 在一些實施例中，第一RNAi劑係以每次劑量投予約0.6至7 mg/kg之量投予，且該第二RNAi劑係以每次劑量投予約0.3至5 mg/kg之量投予。在一些實施例中，第二RNAi劑係以每次劑量投予約0.5至2.5 mg/kg之量投予。在一些實施例中，第二RNAi劑係以每次劑量投予約0.3至1.5 mg/kg之量投予。在一些實施例中，第一RNAi劑係以每次劑量投予約0.6至5 mg/kg之量投予。在一些實施例中，第一RNAi劑係以每次劑量投予約1至2.5 mg/kg之量投予。在一些實施例中，第一RNAi劑及第二RNAi劑係以約7天、約14天、約21天、或約28天間隔

投予。在一些實施例中，第一RNAi劑及第二RNAi劑係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。

【0049】 本文所揭示者係用於抑制HBV基因表現之方法，該方法包含投予一或多種HBV RNAi劑，該HBV RNAi劑具有反義股，該反義股包含表3中任何序列之序列。

【0050】 本文所揭示者係用於抑制HBV基因表現之方法，該方法包含投予一或多種HBV RNAi劑，該HBV RNAi劑具有正義股，該正義股包含表4中任何序列之序列。

【0051】 本文所揭示者係用於抑制HBV基因表現之方法，該方法包含投予一或多種HBV RNAi劑，該HBV RNAi劑具有：反義股，其包含表3中任何序列之序列；及正義股，其包含表4中任何序列之序列，該序列與該反義股至少部分互補。

【0052】 本文所揭示者係用於抑制HBV基因表現之方法，該方法包含投予一或多種HBV RNAi劑，該HBV RNAi劑具有：反義股，其由表3中任何序列之序列組成；及正義股，其由表4中任何序列之序列組成，該序列與該反義股至少部分互補。

【0053】 本文所揭示者係用於抑制HBV基因在細胞中表現之方法，該方法包含投予一或多種HBV RNAi劑，該HBV RNAi劑具有表5的雙鏈體結構。

【0054】 本文所揭示者係治療HBV感染或預防HBV感染所造成疾病或症狀之方法，該方法包含投予一或多種HBV RNAi劑，該HBV RNAi劑具有反義股，該反義股包含表3中任何序列之序列。

【0055】 本文所揭示者係治療或預防與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予一或多種HBV RNAi劑，該HBV RNAi劑具有反義股，該反義股包含表3中任何序列之序列。

【0056】 本文所揭示者係治療與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予一或多種HBV RNAi劑，該HBV RNAi劑具有反義股，該反義股包含表3中任何序列之序列。

【0057】 本文所揭示者係治療HBV感染或預防HBV感染所造成疾病或症狀之方法，該方法包含投予一或多種HBV RNAi劑，該HBV RNAi劑具有正義股，該正義股包含表4中任何序列之序列。

【0058】 本文所揭示者係治療或預防與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予一或多種HBV RNAi劑，該HBV RNAi劑具有正義股，該正義股包含表4中任何序列之序列。

【0059】 本文所揭示者係治療與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予一或多種HBV RNAi劑，該HBV RNAi劑具有正義股，該正義股包含表4中任何序列之序列。

【0060】 本文所揭示者係治療HBV感染或預防HBV感染所造成疾病或症狀之方法，該方法包含投予一或多種HBV RNAi劑，該HBV RNAi劑具有：反義股，其包含表3中任何序列之序列；及正義股，其包含表4中任何序列之序列，該序列與該反義股至少部分互補。

【0061】 本文所揭示者係治療或預防與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予一或多種HBV RNAi劑，該HBV RNAi劑具有：反義股，其包含表3中任何序列之序列；及正義股，其包含表4中任何序列之序列，該序列與該反義股至少部分互補。

【0062】 本文所揭示者係治療與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予一或多種HBV RNAi劑，該HBV RNAi劑具有：反義股，其包含表3中任何序列之序列；及正義股，其包含表4中任何序列之序列，該序列與該反義股至少部分互補。

【0063】 本文所揭示者係治療HBV感染或預防HBV感染所造成疾病或症狀之方法，該方法包含投予一或多種HBV RNAi劑，該HBV RNAi劑具有：反義

股，其由表3中任何序列之序列組成；及正義股，其由表4中任何序列之序列組成，該序列與該反義股至少部分互補。

【0064】 本文所揭示者係治療或預防與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予一或多種HBV RNAi劑，該HBV RNAi劑具有：反義股，其由表3中任何序列之序列組成；及正義股，其由表4中任何序列之序列組成，該序列與該反義股至少部分互補。

【0065】 本文所揭示者係治療與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予一或多種HBV RNAi劑，該HBV RNAi劑具有：反義股，其由表3中任何序列之序列組成；及正義股，其由表4中任何序列之序列組成，該序列與該反義股至少部分互補。

【0066】 本文所揭示者係治療HBV感染或預防HBV感染所造成疾病或症狀之方法，該方法包含投予一或多種HBV RNAi劑，該HBV RNAi劑具有表5的雙鏈體結構。

【0067】 本文所揭示者係治療或預防與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予一或多種HBV RNAi劑，該HBV RNAi劑具有表5的雙鏈體結構。

【0068】 本文所揭示者係治療與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予一或多種HBV RNAi劑，該HBV RNAi劑具有表5的雙鏈體結構。

【0069】 本文所揭示者係用於抑制HBV基因表現之方法，該方法包含投予(i)HBV RNAi劑，其具有反義股，該反義股包含表2或表3中任何序列之序列或由其組成；及(ii)第二HBV RNAi劑，其具有反義股，該反義股包含表2或表3中任何序列之序列或由其組成。

【0070】 本文所揭示者係治療HBV感染或預防HBV感染所造成疾病或症狀之方法，該方法包含投予(i)HBV RNAi劑，其具有反義股，該反義股包含表2或表3中任何序列之序列或由其組成；及(ii)第二HBV RNAi劑，其具有反義股，該反義股包含表2或表3中任何序列之序列或由其組成。

【0071】 本文所揭示者係治療或預防與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予(i)HBV RNAi劑，其具有反義股，該反義股包含表2或表3中任何序列之序列或由其組成；及(ii)第二HBV RNAi劑，其具有反義股，該反義股包含表2或表3中任何序列之序列或由其組成。

【0072】 本文所揭示者係治療與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予(i)HBV RNAi劑，其具有反義股，該反義股包含表2或表3中任何序列之序列或由其組成；及(ii)第二HBV RNAi劑，其具有反義股，該反義股包含表2或表3中任何序列之序列或由其組成。

【0073】 本文所揭示者係用於抑制HBV基因表現之方法，該方法包含投予(i)第一HBV RNAi劑，其具有：反義股，其包含表2或表3中任何序列之序列或由其組成；及正義股，其包含表2或表4中任何序列之序列或由其組成，該序列與第一HBV RNAi劑之反義股至少部分互補；及(ii)第二HBV RNAi劑，其具有：反義股，其包含表2或表3中任何序列之序列或由其組成；及正義股，其包含表2或表4中任何序列之序列或由其組成，該序列與第二HBV RNAi劑之反義股至少部分互補。

【0074】 本文所揭示者係治療HBV感染或預防HBV感染所造成疾病或症狀之方法，其包含投予(i)第一HBV RNAi劑，其具有：反義股，其包含表2或表3中任何序列之序列或由其組成；及正義股，其包含表2或表4中任何序列之序列或由其組成，該序列與第一HBV RNAi劑之反義股至少部分互補；及(ii)第二HBV RNAi劑，其具有：反義股，其包含表2或表3中任何序列之序列或由其組成；及正義股，其包含表2或表4中任何序列之序列或由其組成，該序列與第二HBV RNAi劑之反義股至少部分互補。

【0075】 本文所揭示者係治療或預防與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予(i)第一HBV RNAi劑，其具有：反義股，其包含表2或表3中任何序列之序列或由其組成；及正義股，其包含表2或表4中任何序列之序列或由其組成，該序列與第一HBV RNAi劑之反義股至少部分互補；及(ii)第二HBV RNAi

劑，其具有：反義股，其包含表2或表3中任何序列之序列或由其組成；及正義股，其包含表2或表4中任何序列之序列或由其組成，該序列與第二HBV RNAi劑之反義股至少部分互補。

【0076】 本文所揭示者係治療與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予(i)第一HBV RNAi劑，其具有：反義股，其包含表2或表3中任何序列之序列或由其組成；及正義股，其包含表2或表4中任何序列之序列或由其組成，該序列與第一HBV RNAi劑之反義股至少部分互補；及(ii)第二HBV RNAi劑，其具有：反義股，其包含表2或表3中任何序列之序列或由其組成；及正義股，其包含表2或表4中任何序列之序列或由其組成，該序列與第二HBV RNAi劑之反義股至少部分互補。

【0077】 在一些實施例中，本文所揭示之HBV RNAi劑包含：

- a. 反義股，其包含與序列(5'→3') AUUGAGAGAAGUCCACCAC (SEQ ID NO: 7)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAAU (SEQ ID NO: 34)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- b. 反義股，其包含與序列(5'→3') UUUGAGAGAAGUCCACCAC (SEQ ID NO: 8)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAA (SEQ ID NO: 35)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- c. 反義股，其包含與序列(5'→3') AAUUGAGAGAAGUCCACCA (SEQ ID NO: 12)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') UGGUGGACUUCUCUCAAUU (SEQ ID NO: 39)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- d. 反義股，其包含與序列(5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCA (SEQ ID NO: 13)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含

與序列(5'→3') UGGUGGACUUCUCUCAUA (SEQ ID NO: 40)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

e. 反義股，其包含與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCC (SEQ ID NO: 17)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 44)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

f. 反義股，其包含與序列(5'→3') UGAAAAUUGAGAGAAGUCC (SEQ ID NO: 18)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GGACUUCUCUCAAUUUUCA (SEQ ID NO: 45)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

g. 反義股，其包含與序列(5'→3') ACCAAUUUAUGCCUACAGC (SEQ ID NO: 22)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GCUGUAGGCAUAAAUUGGU (SEQ ID NO: 49)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

h. 反義股，其包含與序列(5'→3') UCCAAUUUAUGCCUACAGC (SEQ ID NO: 23)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GCUGUAGGCAUAAAUUGGA (SEQ ID NO: 50)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

i. 反義股，其包含與序列(5'→3') GACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 27)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUC (SEQ ID NO: 54)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

j. 反義股，其包含與序列(5'→3') AACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 28)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUU (SEQ ID NO: 55)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

k. 反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 29)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 56)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列。

【0078】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防在對象中的HBV相關疾病或症狀或抑制一或多種HBV基因的表現之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含HBV RNAi劑。

【0079】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含HBV RNAi劑。

【0080】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含HBV RNAi劑。

【0081】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防在對象中的HBV相關疾病或症狀或抑制一或多種HBV基因的表現之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含二或更多種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi劑包含：

i) 反義股，其包含與序列(5'→3') AAUUGAGAGAAGUCCACCA (SEQ ID NO: 12)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') UGGUGGACUUCUCUCAAUU (SEQ ID NO: 39)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

ii) 反義股，其包含與序列(5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCA (SEQ ID NO: 13)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') UGGUGGACUUCUCUCAUA (SEQ ID NO: 40)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；

且其中第二HBV RNAi劑包含：

- i) 反義股，其包含與序列(5'→3') GACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 27)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUC (SEQ ID NO: 54)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- ii) 反義股，其包含與序列(5'→3') AACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 28)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUU (SEQ ID NO: 55)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- iii) 反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 29)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 56)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列。

【0082】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含二或更多種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi劑包含：

- iii) 反義股，其包含與序列(5'→3') AAUUGAGAGAAGUCCACCA (SEQ ID NO: 12)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') UGGUGGACUUCUCUCAAUU (SEQ ID NO: 39)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- iv) 反義股，其包含與序列(5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCA (SEQ ID NO: 13)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') UGGUGGACUUCUCUCAAUA (SEQ ID NO: 40)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；

且其中第二HBV RNAi劑包含：

- iv) 反義股，其包含與序列(5'→3') GACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 27)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含

與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUC (SEQ ID NO: 54)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

v) 反義股，其包含與序列(5'→3') AACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 28)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUU (SEQ ID NO: 55)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

vi) 反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 29)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 56)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列。

【0083】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含二或更多種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi劑包含：

v) 反義股，其包含與序列(5'→3') AAUUGAGAGAAGUCCACCA (SEQ ID NO: 12)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') UGGUGGACUUCUCUCAU (SEQ ID NO: 39)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

vi) 反義股，其包含與序列(5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCA (SEQ ID NO: 13)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') UGGUGGACUUCUCUCAUA (SEQ ID NO: 40)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；

且其中第二HBV RNAi劑包含：

vii) 反義股，其包含與序列(5'→3') GACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 27)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUC (SEQ ID NO: 54)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

viii) 反義股，其包含與序列(5'→3') AACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 28)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUU (SEQ ID NO: 55)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

ix) 反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 29)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 56)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列。

【0084】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防在對象中的HBV相關疾病或症狀或抑制一或多種HBV基因的表現之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含二或更多種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi劑包含：

i) 反義股，其包含與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCC (SEQ ID NO: 17)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 44)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

ii) 反義股，其包含與序列(5'→3') UGAAAAUUGAGAGAAGUCC (SEQ ID NO: 18)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GGACUUCUCUCAAUUUUCA (SEQ ID NO: 45)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；

且其中第二HBV RNAi劑包含：

i) 反義股，其包含與序列(5'→3') GACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 27)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUC (SEQ ID NO: 54)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

ii) 反義股，其包含與序列(5'→3') AACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 28)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUU (SEQ ID NO: 55)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

iii) 反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 29)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 56)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列。

【0085】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含二或更多種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi劑包含：

iii) 反義股，其包含與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCC (SEQ ID NO: 17)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 44)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

iv) 反義股，其包含與序列(5'→3') UGAAAAUUGAGAGAAGUCC (SEQ ID NO: 18)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GGACUUCUCUCAAUUUUCA (SEQ ID NO: 45)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；

且其中第二HBV RNAi劑包含：

iv) 反義股，其包含與序列(5'→3') GACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 27)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUC (SEQ ID NO: 54)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

v) 反義股，其包含與序列(5'→3') AACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 28)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含

與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUU (SEQ ID NO: 55)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

vi) 反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 29)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 56)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列。

【0086】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含二或更多種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi劑包含：

v) 反義股，其包含與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCC (SEQ ID NO: 17)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 44)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

vi) 反義股，其包含與序列(5'→3') UGAAAAUUGAGAGAAGUCC (SEQ ID NO: 18)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GGACUUCUCUCAAUUUUCA (SEQ ID NO: 45)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；

且其中第二HBV RNAi劑包含：

vii) 反義股，其包含與序列(5'→3') GACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 27)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUC (SEQ ID NO: 54)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

viii) 反義股，其包含與序列(5'→3') AACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 28)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUU (SEQ ID NO: 55)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

ix) 反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 29)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 56)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列。

【0087】 在一些實施例中，本文所揭示者係一種治療或預防在對象中的HBV相關疾病或症狀或抑制一或多種HBV基因的表現之方法，其包含投予用於抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含二或更多種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi劑包含：

i) 反義股，其包含與序列(5'→3') AAUUGAGAGAAGUCCACCA (SEQ ID NO: 12)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') UGGUGGACUUCUCUCAAUU (SEQ ID NO: 39)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

ii) 反義股，其包含與序列(5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCA (SEQ ID NO: 13)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') UGGUGGACUUCUCUCAUA (SEQ ID NO: 40)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；

且其中第二HBV RNAi劑包含反義股，該反義股具有與HBV mRNA之X ORF之部分至少部分互補的序列。

【0088】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予用於抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含二或更多種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi劑包含：

iii) 反義股，其包含與序列(5'→3') AAUUGAGAGAAGUCCACCA (SEQ ID NO: 12)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') UGGUGGACUUCUCUCAAUU (SEQ ID NO: 39)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

iv) 反義股，其包含與序列(5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCA (SEQ ID NO: 13)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') UGGUGGACUUCUCUCAUA (SEQ ID NO: 40)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；

且其中第二HBV RNAi劑包含反義股，該反義股具有與HBV mRNA之X ORF之部分至少部分互補的序列。

【0089】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予用於抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含二或更多種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi劑包含：

v) 反義股，其包含與序列(5'→3') AAUUGAGAGAAGUCCACCA (SEQ ID NO: 12)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') UGGUGGACUUCUCUCAUU (SEQ ID NO: 39)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

vi) 反義股，其包含與序列(5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCA (SEQ ID NO: 13)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') UGGUGGACUUCUCUCAUA (SEQ ID NO: 40)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；

且其中第二HBV RNAi劑包含反義股，該反義股具有與HBV mRNA之X ORF之部分至少部分互補的序列。

【0090】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防在對象中的HBV相關疾病或症狀或抑制一或多種HBV基因的表現之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含二或更多種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi劑包含：

i) 反義股，其包含與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCC (SEQ ID NO: 17)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含

與序列(5'→3') GGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 44)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

ii) 反義股，其包含與序列(5'→3') UGAAAAUUGAGAGAAGUCC (SEQ ID NO: 18)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GGACUUCUCUCAAUUUUCA (SEQ ID NO: 45)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；

且其中第二HBV RNAi劑包含反義股，該反義股具有與HBV mRNA之X ORF之部分至少部分互補的序列。

【0091】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含二或更多種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi劑包含：

iii) 反義股，其包含與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCC (SEQ ID NO: 17)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 44)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

iv) 反義股，其包含與序列(5'→3') UGAAAAUUGAGAGAAGUCC (SEQ ID NO: 18)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GGACUUCUCUCAAUUUUCA (SEQ ID NO: 45)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；

且其中第二HBV RNAi劑包含反義股，該反義股具有與HBV mRNA之X ORF之部分至少部分互補的序列。

【0092】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含二或更多種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi劑包含：

v) 反義股，其包含與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCC (SEQ ID NO: 17)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含

與序列(5'→3') GGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 44)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

vi) 反義股，其包含與序列(5'→3') UGAAAAUUGAGAGAAGUCC (SEQ ID NO: 18)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GGACUUCUCUCAAUUUUCA (SEQ ID NO: 45)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；

且其中第二HBV RNAi劑包含反義股，該反義股具有與HBV mRNA之X ORF之部分至少部分互補的序列。

【0093】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防在對象中的HBV相關疾病或症狀或抑制一或多種HBV基因的表現之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含二或更多種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi劑包含反義股，該反義股具有與HBV mRNA之S ORF之部分至少部分互補的序列，且其中第二HBV RNAi劑包含：

i) 反義股，其包含與序列(5'→3') GACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 27)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUC (SEQ ID NO: 54)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

ii) 反義股，其包含與序列(5'→3') AACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 28)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUU (SEQ ID NO: 55)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

iii) 反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 29)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 56)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列。

【0094】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含二或更多種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi劑包含反義股，該反義股具有與HBV mRNA之S ORF之部分至少部分互補的序列，且其中第二HBV RNAi劑包含：

iv) 反義股，其包含與序列(5'→3') GACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 27)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUC (SEQ ID NO: 54)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

v) 反義股，其包含與序列(5'→3') AACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 28)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUU (SEQ ID NO: 55)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

vi) 反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 29)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 56)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列。

【0095】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含二或更多種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi劑包含反義股，該反義股具有與HBV mRNA之S ORF之部分至少部分互補的序列，且其中第二HBV RNAi劑包含：

vii) 反義股，其包含與序列(5'→3') GACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 27)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUC (SEQ ID NO: 54)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

viii) 反義股，其包含與序列(5'→3') AACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 28)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUU (SEQ ID NO: 55)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

ix) 反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 29)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 56)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列。

【0096】 在一些實施例中，本文所揭示之HBV RNAi劑包含：

a. 反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGGCCUUAU (SEQ ID NO: 149)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

b. 反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGGCCU (SEQ ID NO: 150)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

c. 反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGGC (SEQ ID NO: 151)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

d. 反義股，其包含與序列(5'→3') UGAAAAUUGAGAGAAGUCCUU (SEQ ID NO: 152)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

e. 反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGUU (SEQ ID NO: 154)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

f. 反義股，其包含與序列(5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCACG (SEQ ID NO: 160)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

g. 反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

h. 反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCCUU (SEQ ID NO: 163)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

- i. 反義股，其包含與序列(5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCACGA (SEQ ID NO: 170)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- j. 反義股，其包含與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- k. 反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCUU (SEQ ID NO: 172)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- l. 反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCCU (SEQ ID NO: 173)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- m. 反義股，其包含與序列(5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCAUU (SEQ ID NO: 174)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- n. 反義股，其包含與序列(5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU (SEQ ID NO: 175)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- o. 反義股，其包含與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCUU (SEQ ID NO: 178)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- p. 反義股，其包含與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCACUU (SEQ ID NO: 179)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- q. 反義股，其包含與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCACC (SEQ ID NO: 180)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- r. 反義股，其包含與序列(5'→3') UGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 181)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- s. 反義股，其包含與序列(5'→3') ACCAAUUUAUGCCUACAGCUU (SEQ ID NO: 182)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- t. 反義股，其包含與序列(5'→3') ACCAAUUUAUGCCUACAGCCUU (SEQ ID NO: 183)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- u. 反義股，其包含與序列(5'→3') ACCAAUUUAUGCCUACAGCCUC (SEQ ID NO: 184)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

- v. 反義股，其包含與序列(5'→3') UCCAAUUUAUGCCUACAGCUU (SEQ ID NO: 185)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- w. 反義股，其包含與序列(5'→3') UCCAAUUUAUGCCUACAGCCUU (SEQ ID NO: 186)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- x. 反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCU (SEQ ID NO: 187)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- y. 反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCG (SEQ ID NO: 188)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- z. 反義股，其包含與序列(5'→3') AACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 189)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- aa. 反義股，其包含與序列(5'→3') ACCAAUUUAUGCCUACAGCCU (SEQ ID NO: 190)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- bb. 反義股，其包含與序列(5'→3') UCCAAUUUAUGCCUACAGCCU (SEQ ID NO: 191)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- cc. 反義股，其包含與序列(5'→3') ACCAAUUUAUGCCUACAGCCG (SEQ ID NO: 192)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- dd. 反義股，其包含與序列(5'→3') UCCAAUUUAUGCCUACAGCCG (SEQ ID NO: 193)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- ee. 反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGGG (SEQ ID NO: 194)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；

且其中該HBV RNAi劑進一步包含正義股，該正義股與各別的該反義股至少部分互補。

【0097】 在一些實施例中，本文所揭示之HBV RNAi劑包含：

- a. 反義股，其由與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGGCCUUAU (SEQ ID NO: 149)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成；或

- b. 反義股，其由與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGGCCU (SEQ ID NO: 150)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成；或
- c. 反義股，其由與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGGC (SEQ ID NO: 151)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成；或
- d. 反義股，其由與序列(5'→3') UGAAAAUUGAGAGAAGUCCUU (SEQ ID NO: 152)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成；或
- e. 反義股，其由與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGUU (SEQ ID NO: 154)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成；或
- f. 反義股，其由與序列(5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCACG (SEQ ID NO: 160)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成；或
- g. 反義股，其由與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成；或
- h. 反義股，其由與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCCUU (SEQ ID NO: 163)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成；或
- i. 反義股，其由與序列(5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCACGA (SEQ ID NO: 170)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成；或
- j. 反義股，其由與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成；或
- k. 反義股，其由包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCUU (SEQ ID NO: 172)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成；或
- l. 反義股，其由與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCCU (SEQ ID NO: 173)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成；或
- m. 反義股，其由與序列(5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCAUU (SEQ ID NO: 174)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成；或
- n. 反義股，其由與序列(5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU (SEQ ID NO: 175)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成；或

- o. 反義股，其由與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCUU (SEQ ID NO: 178)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成；或
- p. 反義股，其由與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCACUU (SEQ ID NO: 179)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成；或
- q. 反義股，其由與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCACC (SEQ ID NO: 180)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成；或
- r. 反義股，其包含與序列(5'→3') UGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 181)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- s. 反義股，其由與序列(5'→3') ACCAAUUAUGCCUACAGCUU (SEQ ID NO: 182)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成；或
- t. 反義股，其由與序列(5'→3') ACCAAUUAUGCCUACAGCCUU (SEQ ID NO: 183)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成；或
- u. 反義股，其包含與序列(5'→3') ACCAAUUAUGCCUACAGCCUC (SEQ ID NO: 184)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- v. 反義股，其由與序列(5'→3') UCCAAUUAUGCCUACAGCUU (SEQ ID NO: 185)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成；或
- w. 反義股，其由與序列(5'→3') UCCAAUUAUGCCUACAGCCUU (SEQ ID NO: 186)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成；或
- x. 反義股，其由與序列(5'→3') UACCAAUUAUGCCUACAGCU (SEQ ID NO: 187)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成；或
- y. 反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUAUGCCUACAGCG (SEQ ID NO: 188)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- z. 反義股，其由與序列(5'→3') AACCAAUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 189)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成；或
- aa. 反義股，其由與序列(5'→3') ACCAAUUAUGCCUACAGCCU (SEQ ID NO: 190)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成；或

- bb. 反義股，其由與序列(5'→3') UCCAAUUUAUGCCUACAGCCU (SEQ ID NO: 191)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成；或
 - cc. 反義股，其由與序列(5'→3') ACCAAUUUAUGCCUACAGCCG (SEQ ID NO: 192)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成；或
 - dd. 反義股，其包含與序列(5'→3') UCCAAUUUAUGCCUACAGCCG (SEQ ID NO: 193)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
 - ee. 反義股，其由與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGGG (SEQ ID NO: 194)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列組成；
- 且其中該HBV RNAi劑進一步包含正義股，該正義股與各別的該反義股至少部分互補。

【0098】 在一些實施例中，本文所揭示之HBV RNAi劑包含：

- i. 反義股，其包含與序列 (5'→3') usAfscCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfccsusuAu (SEQ ID NO: 61)的差異在於 0、1、2、或 3 個核苷酸的序列；或
- ii. 反義股，其包含與序列(5'→3') usAfscCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfcscsu (SEQ ID NO: 62)的差異在於 0、1、2、或 3 個核苷酸的序列；或
- iii. 反義股，其包含與序列(5'→3') usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfccsu (SEQ ID NO: 63)的差異在於 0、1、2、或 3 個核苷酸的序列；或
- iv. 反義股，其包含與序列(5'→3') usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfsc (SEQ ID NO: 64)的差異在於 0、1、2、或 3 個核苷酸的序列；或
- v. 反義股，其包含與序列(5'→3') usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgusu (SEQ ID NO: 68)的差異在於 0、1、2、或 3 個核苷酸的序列；或
- vi. 反義股，其包含與序列(5'→3') usAfscscaauUfuAfuGfcCfuacagcsc (SEQ ID NO: 85)的差異在於 0、1、2、或 3 個核苷酸的序列；或
- vii. 反義股，其包含與序列(5'→3') usAfsusugagAfgAfaGfuCfcaccacsg (SEQ ID NO: 94)的差異在於 0、1、2、或 3 個核苷酸的序列；或

- viii. 反義股，其包含與序列(5'→3') usAfsusUfgAfgAfgAfaGfuCfcAfcCfaCfgsa (SEQ ID NO: 98)的差異在於 0、1、2、或 3 個核苷酸的序列；或
- ix. 反義股，其包含與序列(5'→3') usAfscsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgcsc (SEQ ID NO: 102)的差異在於 0、1、2、或 3 個核苷酸的序列；或
- x. 反義股，其包含與序列(5'→3') usAfscsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgcsu (SEQ ID NO: 103)的差異在於 0、1、2、或 3 個核苷酸的序列；或
- xi. 反義股，其包含與序列(5'→3') usAfscsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgccsu (SEQ ID NO: 104)的差異在於 0、1、2、或 3 個核苷酸的序列；或
- xii. 反義股，其包含與序列(5'→3') usAfscsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgccusu (SEQ ID NO: 105)的差異在於 0、1、2、或 3 個核苷酸的序列；或
- xiii. 反義股，其包含與序列(5'→3') cPrpusAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgusu (SEQ ID NO: 107)的差異在於 0、1、2、或 3 個核苷酸的序列；或
- xiv. 反義股，其包含與序列(5'→3') cPrpusAfsusUfgAfgAfgAfaGfuCfcAfcCfaCfsg (SEQ ID NO: 108)的差異在於 0、1、2、或 3 個核苷酸的序列；或
- xv. 反義股，其包含與序列(5'→3') usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfausu (SEQ ID NO: 109)的差異在於 0、1、2、或 3 個核苷酸的序列；或
- xvi. 反義股，其包含與序列(5'→3') usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacsg (SEQ ID NO: 110)的差異在於 0、1、2、或 3 個核苷酸的序列；或
- xvii. 反義股，其包含與序列(5'→3') usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacssu (SEQ ID NO: 111)的差異在於 0、1、2、或 3 個核苷酸的序列；或
- xviii. 反義股，其包含與序列(5'→3') usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacsgsa (SEQ ID NO: 112)的差異在於 0、1、2、或 3 個核苷酸的序列；或
- xix. 反義股，其包含與序列(5'→3') usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacusu (SEQ ID NO: 120)的差異在於 0、1、2、或 3 個核苷酸的序列；或

- xx. 反義股，其包含與序列(5'→3') asGfsasAfaAfuUfgAfgAfaGfuCfcusu (SEQ ID NO: 125)的差異在於 0、1、2、或 3 個核苷酸的序列；
- xxi. 反義股，其包含與序列(5'→3') asGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcasc (SEQ ID NO: 126)的差異在於 0、1、2、或 3 個核苷酸的序列；或
- xxii. 反義股，其包含與序列(5'→3') asGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcacusu (SEQ ID NO: 127)的差異在於 0、1、2、或 3 個核苷酸的序列；或
- xxiii. 反義股，其包含與序列(5'→3') asGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcacsc (SEQ ID NO: 128)的差異在於 0、1、2、或 3 個核苷酸的序列；或
- xxiv. 反義股，其包含與序列(5'→3') usGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcusu (SEQ ID NO: 129)的差異在於 0、1、2、或 3 個核苷酸的序列；或
- xxv. 反義股，其包含與序列(5'→3') usGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcasc (SEQ ID NO: 130)的差異在於 0、1、2、或 3 個核苷酸的序列；或
- xxvi. 反義股，其包含與序列(5'→3') asCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcusu (SEQ ID NO: 131)的差異在於 0、1、2、或 3 個核苷酸的序列；或
- xxvii. 反義股，其包含與序列(5'→3') asCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfccusu (SEQ ID NO: 132)的差異在於 0、1、2、或 3 個核苷酸的序列；或
- xxviii. 反義股，其包含與序列(5'→3') asCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfccusc (SEQ ID NO: 133)的差異在於 0、1、2、或 3 個核苷酸的序列；或
- xxix. 反義股，其包含與序列(5'→3') usCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcusu (SEQ ID NO: 134)的差異在於 0、1、2、或 3 個核苷酸的序列；或
- xxx. 反義股，其包含與序列(5'→3') usCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfccusu (SEQ ID NO: 135)的差異在於 0、1、2、或 3 個核苷酸的序列；或
- xxxi. 反義股，其包含與序列(5'→3') cPrpusAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsc (SEQ ID NO: 136)的差異在於 0、1、2、或 3 個核苷酸的序列；或

- xxxii. 反義股，其包含與序列(5'→3') usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgscsc (SEQ ID NO: 137)的差異在於0、1、2、或3個核苷酸的序列；或
- xxxiii. 反義股，其包含與序列(5'→3') cPrpusAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgscsc (SEQ ID NO: 138)的差異在於0、1、2、或3個核苷酸的序列；或
- xxxiv. 反義股，其包含與序列(5'→3') usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsu (SEQ ID NO: 139)的差異在於0、1、2、或3個核苷酸的序列；或
- xxxv. 反義股，其包含與序列(5'→3') usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsg (SEQ ID NO: 140)的差異在於0、1、2、或3個核苷酸的序列；或
- xxxvi. 反義股，其包含與序列(5'→3') asAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgscsc (SEQ ID NO: 141)的差異在於0、1、2、或3個核苷酸的序列；或
- xxxvii. 反義股，其包含與序列(5'→3') usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgusu (SEQ ID NO: 142)的差異在於0、1、2、或3個核苷酸的序列；或
- xxxviii. 反義股，其包含與序列(5'→3') usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgCfsc (SEQ ID NO: 143)的差異在於0、1、2、或3個核苷酸的序列；或
- xxxix. 反義股，其包含與序列(5'→3') asCfscAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcCfsu (SEQ ID NO: 144)的差異在於0、1、2、或3個核苷酸的序列；或
- xl. 反義股，其包含與序列(5'→3') usCfscAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcCfsu (SEQ ID NO: 145)的差異在於0、1、2、或3個核苷酸的序列；或
- xli. 反義股，其包含與序列(5'→3') asCfscAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfccsg (SEQ ID NO: 146)的差異在於0、1、2、或3個核苷酸的序列；或
- xl. 反義股，其包含與序列(5'→3') usCfscAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfccsg (SEQ ID NO: 147)的差異在於0、1、2、或3個核苷酸的序列；或

xl.iii. 反義股，其包含與序列(5'→3') usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfggsg (SEQ ID NO: 148)的差異在於 0、1、2、或 3 個核苷酸的序列；

其中a、g、c、及u係經2'-O-甲基(2'-OMe)修飾的核苷酸；Af、Cf、Gf、及Uf係經2'-氟修飾的核苷酸；s係硫代磷酸酯核苷間鍵聯，而其餘核苷酸單體係藉由磷酸二酯鍵鍵聯；且cPrpu係經5'-磷酸環丙酯-2'-O-甲基修飾的核苷酸；且其中該HBV RNAi劑進一步包含正義股，該正義股與各別的該反義股至少部分互補。

【0099】 在一些實施例中，本文所揭示之HBV RNAi劑包含：

- i. 反義股，其由序列(5'→3') usAfscCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfccsusuAu (SEQ ID NO: 61)組成；或
- ii. 反義股，其由序列(5'→3') usAfscCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfcscsu (SEQ ID NO: 62)組成；或
- iii. 反義股，其由序列(5'→3') usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfccsu (SEQ ID NO: 63)組成；或
- iv. 反義股，其由序列(5'→3') usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfsc (SEQ ID NO: 64)組成；或
- v. 反義股，其由序列(5'→3') usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgusu (SEQ ID NO: 68)組成；或
- vi. 反義股，其由序列(5'→3') usAfscscaauUfuAfuGfcCfuacagcsc (SEQ ID NO: 85)組成；或
- vii. 反義股，其由序列(5'→3') usAfsusugagAfgAfaGfuCfcaccacsg (SEQ ID NO: 94)組成；或
- viii. 反義股，其由序列(5'→3') usAfsusUfgAfgAfaGfuCfcAfcCfaCfgsa (SEQ ID NO: 98)組成；或
- ix. 反義股，其由序列(5'→3') usAfscsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgcsc (SEQ ID NO: 102)組成；或

- x. 反義股，其由序列(5'→3') usAfscsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgcusu (SEQ ID NO: 103)組成；或
- xi. 反義股，其由序列(5'→3') usAfscsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgccsu (SEQ ID NO: 104)組成；或
- xii. 反義股，其由序列(5'→3') usAfscsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgccusu (SEQ ID NO: 105)組成；或
- xiii. 反義股，其由序列(5'→3') cPrpusAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgusu (SEQ ID NO: 107)組成；或
- xiv. 反義股，其由序列(5'→3') cPrpusAfsusUfgAfgAfgAfaGfuCfcAfcCfaCfsg (SEQ ID NO: 108)組成；或
- xv. 反義股，其由序列(5'→3') usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfausu (SEQ ID NO: 109)組成；或
- xvi. 反義股，其由序列(5'→3') usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacsg (SEQ ID NO: 110)組成；或
- xvii. 反義股，其由序列(5'→3') usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacusu (SEQ ID NO: 111)組成；或
- xviii. 反義股，其由序列(5'→3') usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacsgsa (SEQ ID NO: 112)組成；或
- xix. 反義股，其由序列(5'→3') usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacusu (SEQ ID NO: 120)組成；或
- xx. 反義股，其由序列(5'→3') asGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcusu (SEQ ID NO: 125)組成；
- xxi. 反義股，其由序列(5'→3') asGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcasc (SEQ ID NO: 126)組成；或
- xxii. 反義股，其由序列(5'→3') asGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcacusu (SEQ ID NO: 127)組成；或

- xxiii. 反義股，其由序列(5'→3') asGfsasAfaAfuUfgAfgAfaGfuCfcacsc (SEQ ID NO: 128)組成；或
- xxiv. 反義股，其由序列(5'→3') usGfsasAfaAfuUfgAfgAfaGfuCfcusu (SEQ ID NO: 129)組成；或
- xxv. 反義股，其由序列(5'→3') usGfsasAfaAfuUfgAfgAfaGfuCfcasc (SEQ ID NO: 130)組成；或
- xxvi. 反義股，其由序列(5'→3') asCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcusu (SEQ ID NO: 131)組成；或
- xxvii. 反義股，其由序列(5'→3') asCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfccusu (SEQ ID NO: 132)組成；或
- xxviii. 反義股，其由序列(5'→3') asCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfccusc (SEQ ID NO: 133)組成；或
- xxix. 反義股，其由序列(5'→3') usCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcusu (SEQ ID NO: 134)組成；或
- xxx. 反義股，其由序列(5'→3') usCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfccusu (SEQ ID NO: 135)組成；或
- xxxi. 反義股，其由序列(5'→3') cPrpusAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsc (SEQ ID NO: 136)組成；或
- xxxii. 反義股，其由序列(5'→3') usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgscsc (SEQ ID NO: 137)組成；或
- xxxiii. 反義股，其由序列(5'→3') cPrpusAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgscsc (SEQ ID NO: 138)組成；或
- xxxiv. 反義股，其由序列(5'→3') usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsu (SEQ ID NO: 139)組成；或
- xxxv. 反義股，其由序列(5'→3') usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsg (SEQ ID NO: 140)組成；或

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

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

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

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

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

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

xl. 反義股，其由序列(5'→3') usCfscAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfccsg (SEQ ID NO: 147)組成；或

xl. 反義股，其由序列(5'→3') usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfggsg (SEQ ID NO: 148)組成；

其中a、g、c、及u係經2'-O-甲基(2'-OMe)修飾的核苷酸；Af、Cf、Gf、及Uf係經2'-氟修飾的核苷酸；s係硫代磷酸酯核苷間鍵聯，而其餘核苷酸單體係藉由磷酸二酯鍵鍵聯；且cPrpu係經5'-磷酸環丙酯-2'-O-甲基修飾的核苷酸；且其中該HBV RNAi劑進一步包含正義股，該正義股與各別的該反義股至少部分互補。

【0100】 在一些實施例中，本文所揭示之HBV RNAi劑包含：

a. 正義股，其包含與序列(5'→3') UUGCCUGUAGGCAUAAAUUGGUAUT (SEQ ID NO: 275)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；或

b. 正義股，其包含與序列(5'→3') UAUAUGCCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 276)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；或

- c. 正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU (SEQ ID NO: 278)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- d. 正義股，其包含與序列(5'→3') CGUGGUGGACUUCUCUCAAUU (SEQ ID NO: 285)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- e. 正義股，其包含與序列(5'→3') CGUGGUGGACUUCUCUCAUA (SEQ ID NO: 289)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- f. 正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 292)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- g. 正義股，其包含與序列(5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 294)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- h. 正義股，其包含與序列(5'→3') UCGUGGUGGACUUCUCUCAAUU (SEQ ID NO: 300)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- i. 正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- j. 正義股，其包含與序列(5'→3') GCUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU (SEQ ID NO: 303)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- k. 正義股，其包含與序列(5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU (SEQ ID NO: 304)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- l. 正義股，其包含與序列(5'→3') UGGUGGACUUCUCUCAUAUU (SEQ ID NO: 306)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- m. 正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU (SEQ ID NO: 307)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- n. 正義股，其包含與序列(5'→3') AAUGGUGGACUUCUCUCAUAUU (SEQ ID NO: 308)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- o. 正義股，其包含與序列(5'→3') GGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 318)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

- p. 正義股，其包含與序列(5'→3') GGUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 319)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- q. 正義股，其包含與序列(5'→3') GGACUUCUCUCAAUUUUCA (SEQ ID NO: 320)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- r. 正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCA (SEQ ID NO: 321)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- s. 正義股，其包含與序列(5'→3') GCUGUAGGCAUAAAUUGGU (SEQ ID NO: 322)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- t. 正義股，其包含與序列(5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGU (SEQ ID NO: 323)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- u. 正義股，其包含與序列(5'→3') GAGGCUGUAGGCAUAAAUUGGU (SEQ ID NO: 324)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- v. 正義股，其包含與序列(5'→3') GCUGUAGGCAUAAAUUGGA (SEQ ID NO: 325)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- w. 正義股，其包含與序列(5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGA (SEQ ID NO: 326)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- x. 正義股，其包含與序列(5'→3') AGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 327)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- y. 正義股，其包含與序列(5'→3') CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 328)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- z. 正義股，其包含與序列(5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUU (SEQ ID NO: 329)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- aa. 反義股，其包含與序列(5'→3') AGGCUGUAGGCAUAAAUUGGU (SEQ ID NO: 330)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
- bb. 正義股，其包含與序列(5'→3') AGGCUGUAGGCAUAAAUUGGA (SEQ ID NO: 331)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或

- cc. 正義股，其包含與序列(5'→3') CGGCUGUAGGCAUAAAUUGGU (SEQ ID NO: 332)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
 - dd. 正義股，其包含與序列(5'→3') CGGCUGUAGGCAUAAAUUGGA (SEQ ID NO: 333)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；或
 - ee. 正義股，其包含與序列(5'→3') CCCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 334)的差異在於 0、1、2、或 3 個核鹼基的核鹼基序列；
- 且其中該HBV RNAi劑進一步包含反義股，該反義股與各別的該反義股至少部分互補。

【0101】 在一些實施例中，本文所揭示之HBV RNAi劑包含：

- a. 正義股，其由核鹼基序列 (5'→3') UUGCCUGUAGGCAUAAAUUGGUAUT (SEQ ID NO: 275)組成；或
- b. 正義股，其由核鹼基序列 (5'→3') UAUAUGCCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 276)組成；或
- c. 正義股，其由核鹼基序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU (SEQ ID NO: 278)組成；或
- d. 正義股，其由核鹼基序列(5'→3') CGUGGUGGACUUCUCUCAAUU (SEQ ID NO: 285)組成；或
- e. 正義股，其由核鹼基序列(5'→3') CGUGGUGGACUUCUCUCAUA (SEQ ID NO: 289)組成；或
- f. 正義股，其由核鹼基序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 292)組成；或
- g. 正義股，其由核鹼基序列(5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 294)組成；或
- h. 正義股，其由核鹼基序列(5'→3') UCGUGGUGGACUUCUCUCAAUU (SEQ ID NO: 300)組成；或

- i. 正義股，其由核鹼基序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302)組成；或
- j. 正義股，其由核鹼基序列(5'→3') GCUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU (SEQ ID NO: 303)組成；或
- k. 正義股，其由核鹼基序列(5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU (SEQ ID NO: 304)組成；或
- l. 正義股，其由核鹼基序列(5'→3') UGGUGGACUUCUCUCAUAUU (SEQ ID NO: 306)組成；或
- m. 正義股，其由核鹼基序列(5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU (SEQ ID NO: 307)組成；或
- n. 正義股，其由核鹼基序列(5'→3') AAUGGUGGACUUCUCUCAUAUU (SEQ ID NO: 308)組成；或
- o. 正義股，其包含核鹼基序列(5'→3') GGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 318)；或
- p. 正義股，其由核鹼基序列(5'→3') GGUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 319)組成；或
- q. 正義股，其由核鹼基序列(5'→3') GGACUUCUCUCAAUUUUCA (SEQ ID NO: 320)組成；或
- r. 正義股，其由核鹼基序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCA (SEQ ID NO: 321)組成；或
- s. 正義股，其由核鹼基序列(5'→3') GCUGUAGGCAUAAAUUGGU (SEQ ID NO: 322)組成；或
- t. 正義股，其由核鹼基序列(5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGU (SEQ ID NO: 323)組成；或
- u. 正義股，其由核鹼基序列(5'→3') GAGGCUGUAGGCAUAAAUUGGU (SEQ ID NO: 324)組成；或

- v. 正義股，其由核鹼基序列(5'→3') GCUGUAGGCAUAAAUUGGA (SEQ ID NO: 325)組成；或
- w. 正義股，其由核鹼基序列(5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGA (SEQ ID NO: 326)組成；或
- x. 正義股，其由核鹼基序列(5'→3') AGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 327)組成；或
- y. 正義股，其由核鹼基序列(5'→3') CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 328)組成；或
- z. 正義股，其由核鹼基序列(5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUU (SEQ ID NO: 329)組成；或
- aa. 反義股，其包含核鹼基序列(5'→3') AGGCUGUAGGCAUAAAUUGGU (SEQ ID NO: 330)；或
- bb. 正義股，其由核鹼基序列(5'→3') AGGCUGUAGGCAUAAAUUGGA (SEQ ID NO: 331)組成；或
- cc. 正義股，其由核鹼基序列(5'→3') CGGCUGUAGGCAUAAAUUGGU (SEQ ID NO: 332)組成；或
- dd. 正義股，其由核鹼基序列(5'→3') CGGCUGUAGGCAUAAAUUGGA (SEQ ID NO: 333)組成；或
- ee. 正義股，其由核鹼基序列(5'→3') CCCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 334)組成；

且其中該HBV RNAi劑進一步包含反義股，該反義股與各別的該反義股至少部分互補。

【0102】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防在對象中的HBV相關疾病或症狀或抑制一或多種HBV基因的表現之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi 劑 包 含 ： 反 義 股 ， 其 包 含 與 序 列 (5'→3')

UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU (SEQ ID NO: 175)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAU (SEQ ID NO: 307)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGUU (SEQ ID NO: 154)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 292)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列。

【0103】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU (SEQ ID NO: 175)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAU (SEQ ID NO: 307)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGUU (SEQ ID NO: 154)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 292)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列。

【0104】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU (SEQ ID NO: 175)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAU (SEQ ID NO: 307)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序

列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGUU (SEQ ID NO: 154)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 292)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列。

【0105】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防在對象中的HBV相關疾病或症狀或抑制一或多種HBV基因的表現之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi 劑 包 含：反義股，其由核鹼基序列(5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU (SEQ ID NO: 175)組成；及正義股，其由核鹼基序列(5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAU (SEQ ID NO: 307)組成；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其由核鹼基序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGUU (SEQ ID NO: 154)組成；及正義股，其由核鹼基序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 292)組成。

【0106】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其由核鹼基序列(5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU (SEQ ID NO: 175)組成；及正義股，其由核鹼基序列(5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAU (SEQ ID NO: 307)組成；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其由核鹼基序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGUU (SEQ ID NO: 154)組成；及正義股，其由核鹼基序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 292)組成。

【0107】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其由核鹼基序列(5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU (SEQ ID NO: 175)組成；及正義

股，其由核鹼基序列(5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAUUAU (SEQ ID NO: 307)組成；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其由核鹼基序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGUU (SEQ ID NO: 154)組成；及正義股，其由核鹼基序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 292)組成。

【0108】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防在對象中的HBV相關疾病或症狀或抑制一或多種HBV基因的表現之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi 劑 包 含 ： 反 義 股 ， 其 包 含 與 序 列 (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCG (SEQ ID NO: 188)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 328)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列。

【0109】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCG (SEQ ID NO: 188)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3')

CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 328)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列。

【0110】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCG (SEQ ID NO: 188)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 328)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列。

【0111】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防在對象中的HBV相關疾病或症狀或抑制一或多種HBV基因的表現之方法，其包含投予用於抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其由核鹼基序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)組成；及正義股，其由核鹼基序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302)組成；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其由核鹼基序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCG (SEQ ID NO: 188)組成；及正義股，其由核鹼基序列(5'→3') CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 328)組成。

【0112】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予用於抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其由核鹼基序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)組成；

及正義股，其由核鹼基序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302)組成；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其由核鹼基序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCG (SEQ ID NO: 188)組成；及正義股，其由核鹼基序列(5'→3') CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 328)組成。

【0113】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予用於抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其由核鹼基序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)組成；及正義股，其由核鹼基序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302)組成；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其由核鹼基序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCG (SEQ ID NO: 188)組成；及正義股，其由核鹼基序列(5'→3') CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 328)組成。

【0114】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防在對象中的HBV相關疾病或症狀或抑制一或多種HBV基因的表現之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi 劑 包 含 ： 反 義 股 ， 其 包 含 與 序 列 (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 294)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列。

【0115】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 294)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列。

【0116】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 294)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列。

【0117】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防在對象中的HBV相關疾病或症狀或抑制一或多種HBV基因的表現之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其由核鹼基序列(5'→3')

AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)組成；及正義股，其由核鹼基序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302)組成；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其由核鹼基序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162)組成；及正義股，其由核鹼基序列(5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 294)組成。

【0118】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其由核鹼基序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)組成；及正義股，其由核鹼基序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302)組成；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其由核鹼基序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162)組成；及正義股，其由核鹼基序列(5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 294)組成。

【0119】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其由核鹼基序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)組成；及正義股，其由核鹼基序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302)組成；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其由核鹼基序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162)組成；及正義股，其由核鹼基序列(5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 294)組成。

【0120】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防在對象中的HBV相關疾病或症狀或抑制一或多種HBV基因的表現之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)的差異在於0、1、2、或3

個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU (SEQ ID NO: 307)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列。

【0121】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU (SEQ ID NO: 307)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列。

【0122】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162)的差異在於0、

1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU (SEQ ID NO: 307)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列。

【0123】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防在對象中的HBV相關疾病或症狀或抑制一或多種HBV基因的表現之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其由核鹼基序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)組成；及正義股，其由核鹼基序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAUUUUCU (SEQ ID NO: 302)組成；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其由核鹼基序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162)組成；及正義股，其由核鹼基序列(5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU (SEQ ID NO: 307)組成。

【0124】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其由核鹼基序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)組成；及正義股，其由核鹼基序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAUUUUCU (SEQ ID NO: 302)組成；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其由核鹼基序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162)組成；及正義股，其由核鹼基序列(5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU (SEQ ID NO: 307)組成。

【0125】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其由核鹼基序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)組成；及正義股，其由核鹼基序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAUUUUCU (SEQ ID NO: 302)組成；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其由核鹼基序列(5'→3')

UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162)組成；及正義股，其由核鹼基序列(5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU (SEQ ID NO: 307)組成。

【0126】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防在對象中的HBV相關疾病或症狀或抑制一或多種HBV基因的表現之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中正義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾，且/或第一HBV RNAi劑及/或第二HBV RNAi劑中之反義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾的核苷酸，且其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU (SEQ ID NO: 175)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU (SEQ ID NO: 307)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGUU (SEQ ID NO: 154)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 292)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列。

【0127】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中正義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾，且/或第一HBV RNAi劑及/或第二HBV RNAi劑中之反義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾的核苷酸，且其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU (SEQ ID NO: 175)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU (SEQ ID NO: 307)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGUU (SEQ ID NO: 154)的差異在於0、

1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 292)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列。

【0128】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中正義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾，且/或第一HBV RNAi劑及/或第二HBV RNAi劑中之反義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾的核苷酸，且其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU (SEQ ID NO: 175)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU (SEQ ID NO: 307)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGUU (SEQ ID NO: 154)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 292)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列。

【0129】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防在對象中的HBV相關疾病或症狀或抑制一或多種HBV基因的表現之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中正義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾，且/或第一HBV RNAi劑及/或第二HBV RNAi劑中之反義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾的核苷酸，且其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAUUUUCU (SEQ ID NO: 302)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序

列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCG (SEQ ID NO: 188)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 328)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列。

【0130】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中正義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾，且/或第一HBV RNAi劑及/或第二HBV RNAi劑中之反義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾的核苷酸，且其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAUUUUCU (SEQ ID NO: 302)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCG (SEQ ID NO: 188)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 328)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列。

【0131】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中正義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾，且/或第一HBV RNAi劑及/或第二HBV RNAi劑中之反義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾的核苷酸，且其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAUUUUCU (SEQ ID NO: 302)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序

列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCG (SEQ ID NO: 188)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 328)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列。

【0132】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防在對象中的HBV相關疾病或症狀或抑制一或多種HBV基因的表現之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中正義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾，且/或第一HBV RNAi劑及/或第二HBV RNAi劑中之反義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾的核苷酸，且其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAUUUUCU (SEQ ID NO: 302)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 294)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列。

【0133】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中正義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾，且/或第一HBV RNAi劑及/或第二HBV RNAi劑中之反義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾的核苷酸，且其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAUUUUCU (SEQ ID NO: 302)的差異在於0、1、2、或3

個核鹼基的核鹼基序列；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 294)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列。

【0134】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中正義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾，且/或第一HBV RNAi劑及/或第二HBV RNAi劑中之反義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾的核苷酸，且其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAUUAUUCU (SEQ ID NO: 302)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 294)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列。

【0135】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防在對象中的HBV相關疾病或症狀或抑制一或多種HBV基因的表現之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中正義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾，且/或第一HBV RNAi劑及/或第二HBV RNAi劑中之反義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾的核苷酸，且其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3')

GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU (SEQ ID NO: 307)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列。

【0136】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中正義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾，且/或第一HBV RNAi劑及/或第二HBV RNAi劑中之反義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾的核苷酸，且其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU (SEQ ID NO: 307)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列。

【0137】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中正義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾，且/或第一HBV RNAi劑及/或第二HBV RNAi劑中之反義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾的核苷酸，且其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3')

GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU (SEQ ID NO: 307)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列。

【0138】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防在對象中的HBV相關疾病或症狀或抑制一或多種HBV基因的表現之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中正義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾，且/或第一HBV RNAi劑及/或第二HBV RNAi劑中之反義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾的核苷酸，且其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU (SEQ ID NO: 175)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU (SEQ ID NO: 307)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGUU (SEQ ID NO: 154)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 292)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中該第一HBV RNAi劑及該第二HBV RNAi劑之該正義股係與靶向基團接合(conjugated)，該靶向基團包含N-乙醯基-半乳糖胺。

【0139】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中正義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾，且/或第一HBV RNAi劑及/或第二HBV RNAi劑中之反義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾的核苷酸，且其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其包

含與序列(5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU (SEQ ID NO: 175)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU (SEQ ID NO: 307)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGUU (SEQ ID NO: 154)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 292)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中該第一HBV RNAi劑及該第二HBV RNAi劑之該正義股係與靶向基團接合(conjugated)，該靶向基團包含N-乙醯基-半乳糖胺。

【0140】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中正義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾，且/或第一HBV RNAi劑及/或第二HBV RNAi劑中之反義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾的核苷酸，且其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU (SEQ ID NO: 175)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU (SEQ ID NO: 307)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGUU (SEQ ID NO: 154)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 292)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中該第一HBV RNAi劑及該第二HBV RNAi劑之該正義股係與靶向基團接合(conjugated)，該靶向基團包含N-乙醯基-半乳糖胺。

【0141】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防在對象中的HBV相關疾病或症狀或抑制一或多種HBV基因的表現之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中正義股中

之所有或實質所有核苷酸係經修飾，且/或第一HBV RNAi劑及/或第二HBV RNAi劑中之反義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾的核苷酸，且其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCG (SEQ ID NO: 188)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 328)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中該第一HBV RNAi劑及該第二HBV RNAi劑之該正義股係與靶向基團接合，該靶向基團包含N-乙醯基-半乳糖胺。

【0142】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中正義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾，且/或第一HBV RNAi劑及/或第二HBV RNAi劑中之反義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾的核苷酸，且其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCG (SEQ ID NO: 188)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 328)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中該第一HBV RNAi劑及該第二HBV RNAi劑之該正義股係與靶向基團接合，該靶向基團包含N-乙醯基-半乳糖胺。

【0143】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中正義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾，且/或第一HBV RNAi劑及/或第二HBV RNAi劑中之反義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾的核苷酸，且其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCG (SEQ ID NO: 188)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 328)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中該第一HBV RNAi劑及該第二HBV RNAi劑之該正義股係與靶向基團接合，該靶向基團包含N-乙醯基-半乳糖胺。

【0144】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防在對象中的HBV相關疾病或症狀或抑制一或多種HBV基因的表現之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中正義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾，且/或第一HBV RNAi劑及/或第二HBV RNAi劑中之反義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾的核苷酸，且其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3')

GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 294)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中該第一HBV RNAi劑及該第二HBV RNAi劑之該正義股係與靶向基團接合，該靶向基團包含N-乙醯基-半乳糖胺。

【0145】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中正義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾，且/或第一HBV RNAi劑及/或第二HBV RNAi劑中之反義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾的核苷酸，且其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 294)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中該第一HBV RNAi劑及該第二HBV RNAi劑之該正義股係與靶向基團接合，該靶向基團包含N-乙醯基-半乳糖胺。

【0146】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中正義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾，且/或第一HBV RNAi劑及/或第二HBV RNAi劑中之反義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾的核苷酸，且其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序

列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 294)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中該第一HBV RNAi劑及該第二HBV RNAi劑之該正義股係與靶向基團接合，該靶向基團包含N-乙醯基-半乳糖胺。

【0147】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防在對象中的HBV相關疾病或症狀或抑制一或多種HBV基因的表現之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中正義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾，且/或第一HBV RNAi劑及/或第二HBV RNAi劑中之反義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾的核苷酸，且其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU (SEQ ID NO: 307)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中該第一HBV RNAi劑及該第二HBV RNAi劑之該正義股係與靶向基團接合，該靶向基團包含N-乙醯基-半乳糖胺。

【0148】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中正義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾，且/或第一HBV RNAi劑及/或第二HBV RNAi劑中之反義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾的核苷酸，且其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)的差異在

於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU (SEQ ID NO: 307)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中該第一HBV RNAi劑及該第二HBV RNAi劑之該正義股係與靶向基團接合，該靶向基團包含N-乙醯基-半乳糖胺。

【0149】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含投予抑制HBV基因在細胞中表現之組成物，其中該組成物包含兩種HBV RNAi劑，其中正義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾，且/或第一HBV RNAi劑及/或第二HBV RNAi劑中之反義股中之所有或實質所有核苷酸係經修飾的核苷酸，且其中第一HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中第二HBV RNAi劑包含：反義股，其包含與序列(5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；及正義股，其包含與序列(5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU (SEQ ID NO: 307)的差異在於0、1、2、或3個核鹼基的核鹼基序列；且其中該第一HBV RNAi劑及該第二HBV RNAi劑之該正義股係與靶向基團接合，該靶向基團包含N-乙醯基-半乳糖胺。

【0150】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療HBV感染或預防HBV感染所造成疾病或症狀之方法，其包含向有需要之對象投予有效量的AD04872及有效量的AD05070。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD05070的比係約2:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD05070的

比係約3:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD05070的比係約1:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD05070的比係約4:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD05070的比係約5:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD05070的比係約1:2。

【0151】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含向有需要之對象投予有效量的AD04872及有效量的AD05070。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD05070的比係約2:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD05070的比係約3:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD05070的比係約1:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD05070的比係約4:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD05070的比係約5:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD05070的比係約1:2。

【0152】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含向有需要之對象投予有效量的AD04872及有效量的AD05070。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD05070的比係約2:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD05070的比係約3:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD05070的比係約1:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD05070的比係約4:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD05070的比係約5:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD05070的比係約1:2。

【0153】 在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約25至400 mg之組合量投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以下列之組合量投予：每次劑量投予約25至50 mg、50至75 mg、75至100 mg、100至125

mg、125至150 mg、150至175 mg、175至200 mg、200至225 mg、225至250 mg、250至275 mg、275至300 mg、300至325 mg、325至350 mg、350至375 mg、375至400 mg、25至75 mg、50至100 mg、100至150 mg、150至200 mg、200至250 mg、250至300 mg、300至350 mg、350至400 mg、25至100 mg、50至150 mg、100至200 mg、150至250 mg、200至300 mg、300至400 mg、25至200 mg、或200至400 mg。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約30至50 mg、約90至110 mg、或約190至210 mg之組合量投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約30至50 mg之組合量投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約90至110 mg之組合量投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約190至210 mg之組合量投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以下列之組合量投予：每次劑量投予約25 mg、約50 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg、約300 mg、約325 mg、約350 mg、約375 mg、或約400 mg。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約50 mg、約75 mg、約100 mg、或約125 mg之組合量投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約35 mg、約50 mg、約100 mg、或約125 mg之組合量投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約40 mg、約100 mg、或約200 mg之組合量投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約40 mg之組合量投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約100 mg之組合量投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約200 mg之組合量投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以約7天、約14天、約21天、或約28天間隔投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約40 mg、約100 mg、或約200 mg之組合量以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約40 mg之組合

量以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約100 mg之組合量以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約200 mg之組合量以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。

【0154】 在一些實施例中，AD04872及AD05070係以約1至18週間隔投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以下列間隔投予：約1週間隔、約2週間隔、約3週間隔、約4週間隔、約5週間隔、約6週間隔、約7週間隔、約8週間隔、約9週間隔、約10週間隔、約11週間隔、約12週間隔、約13週間隔、約14週間隔、約15週間隔、約16週間隔、約17週間隔、或約18週間隔。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以約1至6個月間隔投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以下列間隔投予：約1個月間隔、約2個月間隔、約3個月間隔、約4個月間隔、約5個月間隔、或約6個月間隔。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以約4週間隔或約1個月間隔投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以約7天、14天、21天、或28天間隔投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以約28天間隔投予。

【0155】 在一些實施例中，持續約1至12個月之時間，投予AD04872及AD05070。在一些實施例中，持續下列之時間，投予AD04872及AD05070：至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、或至少約12個月。在一些實施例中，持續約1至18週之時間，投予AD04872及AD05070。在一些實施例中，持續下列之時間，投予AD04872及AD05070：至少約1週、至少約2週、至少約3週、至少約4週、至少約5週、至少約6週、至少約7週、至少約8週、至少約9週、至少約10週、至少約11週、至少約12週、至少約13週、至少約14週、至少約15週、至少約16週、至少約17週、或至少約18週。在一些實施例中，持續約12週或3個月之時間，投予AD04872及AD05070。

【0156】 在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約25至75 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約50至125 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約75至150 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約100至200 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約150至250 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約200至300 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約300至400 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約50至100 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約25至400 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約25至75 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約25至125 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約75至150 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約100至200 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約125至225 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約150至250 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872

及AD05070係以每次劑量投予約200至300 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約300至400 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約35 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約40 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約100 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約200 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約300 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約400 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以約7天、約14天、約21天、或約28天間隔投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約40 mg、約100 mg、或約200 mg之組合量，以約2:1之比，並以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約40 mg之組合量，以約2:1之比，並以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約100 mg之組合量，以約2:1之比，並以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約200 mg之組合量，以約2:1之比，並以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。

【0157】 在一些實施例中，AD04872係以約3至650 mg之量投予，且AD05070係以約2至325 mg之量（依每次劑量投予）投予。在一些實施例中，AD04872係以每次劑量投予約35至265 mg之量投予。在一些實施例中，AD04872係以每次劑量投予約50至75 mg之量投予。在一些實施例中，AD05070

係以每次劑量投予約20至125 mg之量投予。在一些實施例中，AD05070係以每次劑量投予約25至50 mg之量投予。

【0158】 在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約1至10 mg/kg之組合量投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予約1至5 mg/kg之組合量投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以下列之組合量投予：每次劑量投予約1至1.5 mg/kg、約1.5至2.0 mg/kg、約2.0至2.5 mg/kg、約2.5至3.0 mg/kg、約3.0至3.5 mg/kg、約3.5至4.0 mg/kg、約4.0至4.5 mg/kg、約4.5至5.0 mg/kg、約5.0至5.5 mg/kg、約5.5至6.0 mg/kg、約6.0至6.5 mg/kg、約6.5至7.0 mg/kg、約7.0至7.5 mg/kg、約7.5至8.0 mg/kg、約8.0至8.5 mg/kg、約8.5至9.0 mg/kg、約9.0至9.5 mg/kg、約9.5至10 mg/kg、約1至2.5 mg/kg、約2.5至5.0 mg/kg、約5.0至7.5 mg/kg、約7.5至10 mg/kg、約1至5.0 mg/kg、或約5.0至10 mg/kg。

【0159】 在一些實施例中，AD05070係以每次劑量投予約0.3至5 mg/kg之量投予，且AD04872係以每次劑量投予約0.6至7 mg/kg之量投予。在一些實施例中，AD05070係以每次劑量投予約0.5至2.5 mg/kg之量投予。在一些實施例中，AD05070係以每次劑量投予約0.3至1.5 mg/kg之量投予。在一些實施例中，AD04872係以每次劑量投予約0.6至5 mg/kg之量投予。在一些實施例中，AD04872係以每次劑量投予約1至2.5 mg/kg之量投予。

【0160】 在一些實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量投予25至400 mg之組合劑量投予。在一實施例中，AD04872及AD05070係以25至400 mg之組合劑量投予，且AD04872係與AD05070以1:1之比投予。在一實施例中，AD04872係與AD05070以約12 mg之量投予，用於約25 mg之組合量。在一實施例中，AD04872及AD05070之各者的劑量係以約17 mg之量，用於約35 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04872及AD05070之各者的劑量係以約20 mg之量，用於約40 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04872及AD05070之各者的劑量係以約25 mg之量，用於約50 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04872及

AD05070之各者的劑量係以約50 mg之量，用於約100 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04872及AD05070之各者的劑量係以約100 mg之量，用於約200 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04872及AD05070之各者的劑量係以約150 mg之量，用於約300 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04872及AD05070之各者的劑量係以約200 mg之量，用於約400 mg之組合劑量。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以約7天、約14天、約21天、或約28天間隔投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD04872及AD05070之各者的劑量係以約20 mg之量用於約40 mg之組合劑量，或以約50 mg之量用於約100 mg之組合劑量，或以約100 mg之量用於約200 mg之組合劑量，而且AD04872及AD05070係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD04872及AD05070之各者的劑量係以約20 mg之量用於約40 mg之組合劑量，而且AD04872及AD05070係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD04872及AD05070之各者的劑量係以約50 mg之量用於約100 mg之組合劑量，而且AD04872及AD05070係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD04872及AD05070之各者的劑量係以約100 mg之量用於約200 mg之組合劑量，而且AD04872及AD05070係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。

【0161】 在一實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量25至400 mg之組合劑量投予，且AD05070係與AD04872以1:2之比投予。在一實施例中，AD04872的劑量係以約16 mg之量，且AD05070的劑量係以約8 mg之量，用於約25 mg之組合劑量。在一實施例中，AD05070的劑量係以約12 mg之量，且AD04872的劑量係以約24 mg之量，用於約35 mg之組合劑量。在一實施例中，AD05070的劑量係以約13 mg之量，且AD04872的劑量係以約27 mg之量，用於約40 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04872的劑量係以約33 mg之量，且AD05070的劑量係以約17 mg之量，用於約50 mg之組合劑量。在一實施例中，AD05070的劑量係以約35 mg之量，且AD04872的劑量係以約65 mg之量，用於

約100 mg之組合劑量。在一實施例中，AD05070的劑量係以約67 mg之量，且AD04872的劑量係以約133 mg之量，用於約200 mg之組合劑量。在一實施例中，AD05070的劑量係以約100 mg之量，且AD04872的劑量係以約200 mg之量，用於約300 mg之組合劑量。在一實施例中，AD05070的劑量係以約135 mg之量，且AD04872的劑量係以約270 mg之量，用於約400 mg之組合劑量。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以約7天、約14天、約21天、或約28天間隔投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD05070的劑量係以約13 mg之量，且AD04872的劑量係以約27 mg之量，用於約40 mg之組合劑量，而且AD04872及AD05070係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD05070的劑量係以約35 mg之量，且AD04872的劑量係以約65 mg之量，用於約100 mg之組合劑量，而且AD04872及AD05070係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD05070的劑量係以約67 mg之量，且AD04872的劑量係以約133 mg之量，用於約200 mg之組合劑量，而且AD04872及AD05070係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。

【0162】 在一實施例中，AD04872及AD05070係以每次劑量25至400 mg之組合劑量投予，AD05070係與AD04872以1:3之比投予。在一實施例中，AD04872的劑量係以約18 mg之量，且AD05070的劑量係以約6 mg之量，用於約25 mg之組合劑量。在一實施例中，AD05070的劑量係以約9 mg之量，且AD04872的劑量係以約27 mg之量，用於約35 mg之組合劑量。在一實施例中，AD05070的劑量係以約10 mg之量，且AD04872的劑量係以約30 mg之量，用於約40 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04872的劑量係以約36 mg之量，且AD05070的劑量係以約12 mg之量，用於約50 mg之組合劑量。在一實施例中，AD05070的劑量係以約25 mg之量，且AD04872的劑量係以約75 mg之量，用於約100 mg之組合劑量。在一實施例中，AD05070的劑量係以約50 mg之量，且AD04872的劑量係以約150 mg之量，用於約200 mg之組合劑量。在一實施例中，AD05070的劑量

係以約75 mg之量，且AD04872的劑量係以約225 mg之量，用於約300 mg之組合劑量。在一實施例中，AD05070的劑量係以約100 mg之量，且AD04872的劑量係以約300 mg之量，用於約400 mg之組合劑量。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以約7天、約14天、約21天、或約28天間隔投予。在一些實施例中，AD04872及AD05070係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD05070的劑量係以約10 mg之量，且AD04872的劑量係以約30 mg之量，用於約40 mg之組合劑量，而且AD04872及AD05070係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD05070的劑量係以約25 mg之量，且AD04872的劑量係以約75 mg之量，用於約100 mg之組合劑量，而且AD04872及AD05070係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD05070的劑量係以約50 mg之量，且AD04872的劑量係以約150 mg之量，用於約200 mg之組合劑量，而且AD04872及AD05070係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。

【0163】 在一些實施例中，向有需要之對象投予約1 mg/kg (mpk)的AD04872及約1 mg/kg的AD05070。在一些實施例中，向有需要之對象投予約1.5 mg/kg的AD04872及約1.5 mg/kg的AD05070。在一些實施例中，向有需要之對象投予約2.0 mg/kg的AD04872及約1.0 mg/kg的AD05070。在一些實施例中，向有需要之對象投予約3.0 mg/kg的AD04872及約1.0 mg/kg的AD05070。在一些實施例中，向有需要之對象投予約3.2 mg/kg的AD04872及約0.8 mg/kg的AD05070。在一些實施例中，向有需要之對象投予約2.7 mg/kg的AD04872及約1.3 mg/kg的AD05070。在一些實施例中，向有需要之對象投予約4.0 mg/kg的AD04872及約1.0 mg/kg的AD05070。在一些實施例中，向有需要之對象投予約3.3 mg/kg的AD04872及約1.7 mg/kg的AD05070。在一些實施例中，向有需要之對象投予介於約0.05與約5 mg/kg之間的AD04872及介於約0.05與約5 mg/kg之間的AD05070。在一些實施例中，約AD04872及約AD05070係分開投予（例如，在分開的注射中）。在一些實施例中，AD04872之各別劑量及AD05070之各別劑

量係一起投予（例如，在相同的注射中）。在一些實施例中，將AD04872的各別劑量及AD05070的各別劑量製備於單一醫藥組成物中。

【0164】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療HBV感染或預防HBV感染所造成疾病或症狀之方法，其包含向有需要之對象投予有效量的AD04872及有效量的AD04776。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD04776的比係約2:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD04776的比係約3:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD04776的比係約4:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD04776的比係約1:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD04776的比係約5:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD04776的比係約1:2。

【0165】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含向有需要之對象投予有效量的AD04872及有效量的AD04776。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD04776的比係約2:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD04776的比係約3:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD04776的比係約4:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD04776的比係約1:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD04776的比係約5:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD04776的比係約1:2。

【0166】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含向有需要之對象投予有效量的AD04872及有效量的AD04776。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD04776的比係約2:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD04776的比係約3:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD04776的比係約4:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD04776的比係約

1:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD04776的比係約5:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD04776的比係約1:2。

【0167】 在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約25至400 mg之組合量投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以下列之組合量投予：每次劑量投予約25至50 mg、50至75 mg、75至100 mg、100至125 mg、125至150 mg、150至175 mg、175至200 mg、200至225 mg、225至250 mg、250至275 mg、275至300 mg、300至325 mg、325至350 mg、350至375 mg、375至400 mg、25至75 mg、50至100 mg、100至150 mg、150至200 mg、200至250 mg、250至300 mg、300至350 mg、350至400 mg、25至100 mg、50至150 mg、100至200 mg、150至250 mg、200至300 mg、300至400 mg、25至200 mg、或200至400 mg。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約30至50 mg、約90至110 mg、或約190至210 mg之組合量投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約30至50 mg之組合量投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約90至110 mg之組合量投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約190至210 mg之組合量投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以下列之組合量投予：每次劑量投予約25 mg、約50 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg、約300 mg、約325 mg、約350 mg、約375 mg、或約400 mg。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約50 mg、約75 mg、約100 mg、或約125 mg之組合量投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約35 mg、約50 mg、約100 mg、約200 mg、約300 mg、或約400 mg之組合量投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約40 mg、約100 mg、或約200 mg之組合量投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約40 mg之組合量投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約100

mg之組合量投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約200 mg之組合量投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以約7天、約14天、約21天、或約28天間隔投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約40 mg、約100 mg、或約200 mg之組合量以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約40 mg之組合量以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約100 mg之組合量以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約200 mg之組合量以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。

【0168】 在一些實施例中，AD04872及AD04776係以約1至18週間隔投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以下列間隔投予：約1週間隔、約2週間隔、約3週間隔、約4週間隔、約5週間隔、約6週間隔、約7週間隔、約8週間隔、約9週間隔、約10週間隔、約11週間隔、約12週間隔、約13週間隔、約14週間隔、約15週間隔、約16週間隔、約17週間隔、或約18週間隔。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以約1至6個月間隔投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以下列間隔投予：約1個月間隔、約2個月間隔、約3個月間隔、約4個月間隔、約5個月間隔、或約6個月間隔。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以約4週間隔或約1個月間隔投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以約7天、14天、21天、或28天間隔投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以約28天間隔（即Q4W）投予。

【0169】 在一些實施例中，持續約1至12個月之時間，投予AD04872及AD04776。在一些實施例中，持續下列之時間，投予AD04872及AD04776：至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約

11個月、或至少約12個月。在一些實施例中，持續約1至18週之時間，投予AD04872及AD04776。在一些實施例中，持續下列之時間，投予AD04872及AD04776：至少約1週、至少約2週、至少約3週、至少約4週、至少約5週、至少約6週、至少約7週、至少約8週、至少約9週、至少約10週、至少約11週、至少約12週、至少約13週、至少約14週、至少約15週、至少約16週、至少約17週、或至少約18週。在一些實施例中，持續約12週或3個月之時間，投予AD04872及AD04776。

【0170】 在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約25至75 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約50至125 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約75至150 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約100至200 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約150至250 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約200至300 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約300至400 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約50至100 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約25至400 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約25至75 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及

AD04776係以每次劑量投予約50至125 mg之組含量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約75至150 mg之組含量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約100至200 mg之組含量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約125至225 mg之組含量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約150至250 mg之組含量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約200至300 mg之組含量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約300至400 mg之組含量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約35 mg之組含量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約40 mg之組含量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約100 mg之組含量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約200 mg之組含量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約300 mg之組含量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約400 mg之組含量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以約7天、約14天、約21天、或約28天間隔投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約40 mg、約100 mg、或約200 mg之組含量，以約2:1之比，並以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約40 mg之組含量，以約2:1之比，並以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約100 mg之組含量，以約2:1之比，並以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每

次劑量投予約200 mg之組合量，以約2:1之比，並以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。

【0171】 在一些實施例中，AD04872係以約3至650 mg之量投予，且AD04776係以約2至325 mg之量（依每次劑量投予）投予。在一些實施例中，AD04872係以每次劑量投予約35至265 mg之量投予。在一些實施例中，AD04872係以每次劑量投予約50至75 mg之量投予。在一些實施例中，AD04776係以每次劑量投予約20至125 mg之量投予。在一些實施例中，AD04776係以每次劑量投予約25至50 mg之量投予。

【0172】 在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約1至10 mg/kg之組合量投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予約1至5 mg/kg之組合量投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以下列之組合量投予：每次劑量投予約1至1.5 mg/kg、約1.5至2.0 mg/kg、約2.0至2.5 mg/kg、約2.5至3.0 mg/kg、約3.0至3.5 mg/kg、約3.5至4.0 mg/kg、約4.0至4.5 mg/kg、約4.5至5.0 mg/kg、約5.0至5.5 mg/kg、約5.5至6.0 mg/kg、約6.0至6.5 mg/kg、約6.5至7.0 mg/kg、約7.0至7.5 mg/kg、約7.5至8.0 mg/kg、約8.0至8.5 mg/kg、約8.5至9.0 mg/kg、約9.0至9.5 mg/kg、約9.5至10 mg/kg、約1至2.5 mg/kg、約2.5至5.0 mg/kg、約5.0至7.5 mg/kg、約7.5至10 mg/kg、約1至5.0 mg/kg、或約5.0至10 mg/kg。

【0173】 在一些實施例中，AD04776係以每次劑量投予約0.3至5 mg/kg之量投予，且AD04872係以每次劑量投予約0.6至7 mg/kg之量投予。在一些實施例中，AD04776係以每次劑量投予約0.5至2.5 mg之量投予。在一些實施例中，AD04776係以每次劑量投予約0.3至1.5 mg之量投予。在一些實施例中，AD04872係以每次劑量投予約0.6至5 mg之量投予。在一些實施例中，AD04872係以每次劑量投予約1至2.5 mg之量投予。

【0174】 在一些實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量投予25至400 mg之組合劑量投予。在一實施例中，AD04872及AD04776係以25至400 mg之組

合劑量投予，且AD04872係與AD04776以1:1之比投予。在一實施例中，AD04872及AD04776之各者的劑量以約12 mg之量，用於約25 mg之組含量。在一實施例中，AD04872及AD04776之各者的劑量係以約17 mg之量，用於約35 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04872及AD04776之各者的劑量係以約20 mg之量，用於約40 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04872及AD04776之各者的劑量係以約25 mg之量，用於約50 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04872及AD04776之各者的劑量係以約50 mg之量，用於約100 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04872及AD04776之各者的劑量係以約100 mg之量，用於約200 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04872及AD04776之各者的劑量係以約150 mg之量，用於約300 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04872及AD04776之各者的劑量係以約200 mg之量，用於約400 mg之組合劑量。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以約7天、約14天、約21天、或約28天間隔投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD04872及AD04776之各者的劑量係以約20 mg之量用於約40 mg之組合劑量，或以約50 mg之量用於約100 mg之組合劑量，或以約100 mg之量用於約200 mg之組合劑量，而且AD04872及AD04776係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD04872及AD04776之各者的劑量係以約20 mg之量用於約40 mg之組合劑量，而且AD04872及AD04776係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD04872及AD04776之各者的劑量係以約50 mg之量用於約100 mg之組合劑量，而且AD04872及AD04776係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD04872及AD04776之各者的劑量係以約100 mg之量用於約200 mg之組合劑量，而且AD04872及AD04776係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。

【0175】 在一實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量25至400 mg之組合劑量投予，且AD04776係與AD04872以1:2之比投予。在一實施例中，AD04872的劑量係以約16 mg之量，且AD04776的劑量係以約8 mg之量，用於

約25 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04776的劑量係以約12 mg之量，且AD04872的劑量係以約24 mg之量，用於約35 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04776的劑量係以約13 mg之量，且AD04872的劑量係以約27 mg之量，用於約40 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04872的劑量係以約33 mg之量，且AD04776的劑量係以約17 mg之量，用於約50 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04776的劑量係以約35 mg之量，且AD04872的劑量係以約65 mg之量，用於約100 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04776的劑量係以約67 mg之量，且AD04872的劑量係以約133 mg之量，用於約200 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04776的劑量係以約100 mg之量，且AD04872的劑量係以約200 mg之量，用於約300 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04776的劑量係以約135 mg之量，且AD04872的劑量係以約270 mg之量，用於約400 mg之組合劑量。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以約7天、約14天、約21天、或約28天間隔投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD04776的劑量係以約13 mg之量，且AD04872的劑量係以約27 mg之量，用於約40 mg之組合劑量，而且AD04872及AD04776係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD04776的劑量係以約35 mg之量，且AD04872的劑量係以約65 mg之量，用於約100 mg之組合劑量，而且AD04872及AD04776係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD04776的劑量係以約67 mg之量，且AD04872的劑量係以約133 mg之量，用於約200 mg之組合劑量，而且AD04872及AD04776係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。

【0176】 在一實施例中，AD04872及AD04776係以每次劑量25至400 mg之組合劑量投予，AD04776係與AD04872以1:3之比投予。在一實施例中，AD04872的劑量係以約18 mg之量，且AD04776的劑量係以約6 mg之量，用於約25 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04776的劑量係以約9 mg之量，且AD04872的劑量係以約27 mg之量，用於約35 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04776的劑

量係以約10 mg之量，且AD04872的劑量係以約30 mg之量，用於約40 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04872的劑量係以約36 mg之量，且AD04776的劑量係以約12 mg之量，用於約50 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04776的劑量係以約25 mg之量，且AD04872的劑量係以約75 mg之量，用於約100 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04776的劑量係以約50 mg之量，且AD04872的劑量係以約150 mg之量，用於約200 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04776的劑量係以約75 mg之量，且AD04872的劑量係以約225 mg之量，用於約300 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04776的劑量係以約100 mg之量，且AD04872的劑量係以約300 mg之量，用於約400 mg之組合劑量。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以約7天、約14天、約21天、或約28天間隔投予。在一些實施例中，AD04872及AD04776係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD04776的劑量係以約10 mg之量，且AD04872的劑量係以約30 mg之量，用於約40 mg之組合劑量，而且AD04872及AD04776係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD04776的劑量係以約25 mg之量，且AD04872的劑量係以約75 mg之量，用於約100 mg之組合劑量，而且AD04872及AD04776係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD04776的劑量係以約50 mg之量，且AD04872的劑量係以約150 mg之量，用於約200 mg之組合劑量，而且AD04872及AD04776係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。

【0177】 在一些實施例中，向有需要之對象投予約1 mg/kg (mpk)的AD04872及約1 mg/kg的AD04776。在一些實施例中，向有需要之對象投予約1.5 mg/kg的AD04872及約1.5 mg/kg的AD04776。在一些實施例中，向有需要之對象投予約2.0 mg/kg的AD04872及約1.0 mg/kg的AD04776。在一些實施例中，向有需要之對象投予約3.0 mg/kg的AD04872及約1.0 mg/kg的AD04776。在一些實施例中，向有需要之對象投予約3.2 mg/kg的AD04872及約0.8 mg/kg的AD04776。在一些實施例中，向有需要之對象投予約2.7 mg/kg的AD04872及約1.3 mg/kg的

AD04776。在一些實施例中，向有需要之對象投予約4.0 mg/kg的AD04872及約1.0 mg/kg的AD04776。在一些實施例中，向有需要之對象投予約3.3 mg/kg的AD04872及約1.7 mg/kg的AD04776。在一些實施例中，向有需要之對象投予介於約0.05與約5 mg/kg之間的AD04872及介於約0.05與約5 mg/kg之間的AD04776。在一些實施例中，AD04872及AD04776的各別劑量係分開投予（例如，在分開的注射中）。在一些實施例中，AD04872及AD04776的各別劑量係一起投予（例如，在相同的注射中）。在一些實施例中，將AD04872及AD04776的各別劑量製備於單一醫藥組成物中。

【0178】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療HBV感染或預防HBV感染所造成疾病或症狀之方法，其包含向有需要之對象投予有效量的AD04872及有效量的AD04982。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD04982的比係約2:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD04982的比係約3:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD04982的比係約4:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD04982的比係約1:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD04982的比係約5:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD04982的比係約1:2。

【0179】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含向有需要之對象投予有效量的AD04872及有效量的AD04982。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD04982的比係約2:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD04982的比係約3:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD04982的比係約4:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD04982的比係約1:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD04982的比係約5:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD04982的比係約1:2。

【0180】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含向有需要之對象投予有效量的AD04872及有效量的AD04982。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD04982的比係約2:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD04982的比係約3:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD04982的比係約4:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD04982的比係約1:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD04982的比係約5:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04872與AD04982的比係約1:2。

【0181】 在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約25至400 mg之組合量投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以下列之組合量投予：每次劑量投予約25至50 mg、50至75 mg、75至100 mg、100至125 mg、125至150 mg、150至175 mg、175至200 mg、200至225 mg、225至250 mg、250至275 mg、275至300 mg、300至325 mg、325至350 mg、350至375 mg、375至400 mg、25至75 mg、50至100 mg、100至150 mg、150至200 mg、200至250 mg、250至300 mg、300至350 mg、350至400 mg、25至100 mg、50至150 mg、100至200 mg、150至250 mg、200至300 mg、300至400 mg、25至200 mg、或200至400 mg。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約30至50 mg、約90至110 mg、或約190至210 mg之組合量投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約30至50 mg之組合量投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約90至110 mg之組合量投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約190至210 mg之組合量投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以下列之組合量投予：每次劑量投予約25 mg、約50 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg、約300 mg、約325 mg、約350 mg、約375 mg、或約400 mg。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以

每次劑量投予約50 mg、約75 mg、約100 mg、或約125 mg之組含量投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約35 mg、約50 mg、約100 mg、約200 mg、約300 mg、或約400 mg之組含量投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約40 mg、約100 mg、或約200 mg之組含量投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約40 mg之組含量投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約100 mg之組含量投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約200 mg之組含量投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以約7天、約14天、約21天、或約28天間隔投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約40 mg、約100 mg、或約200 mg之組含量以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約40 mg之組含量以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約100 mg之組含量以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約200 mg之組含量以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。

【0182】 在一些實施例中，AD04872及AD04982係以約1至18週間隔投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以下列間隔投予：約1週間隔、約2週間隔、約3週間隔、約4週間隔、約5週間隔、約6週間隔、約7週間隔、約8週間隔、約9週間隔、約10週間隔、約11週間隔、約12週間隔、約13週間隔、約14週間隔、約15週間隔、約16週間隔、約17週間隔、或約18週間隔。在一些實施例中，AD04872及AD04982以約1至6個月間隔投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以下列間隔投予：約1個月間隔、約2個月間隔、約3個月間隔、約4個月間隔、約5個月間隔、或約6個月間隔。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以約4週間隔或約1個月間隔投予。在一些實施例中，

AD04872及AD04982係以約7天、14天、21天、或28天間隔投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以約28天間隔（即Q4W）投予。

【0183】 在一些實施例中，持續約1至12個月之時間，投予AD04872及AD04982。在一些實施例中，持續下列之時間，投予AD04872及AD04982：至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、或至少約12個月。在一些實施例中，持續約1至18週之時間，投予AD04872及AD04982。在一些實施例中，持續下列之時間，投予AD04872及AD04982：至少約1週、至少約2週、至少約3週、至少約4週、至少約5週、至少約6週、至少約7週、至少約8週、至少約9週、至少約10週、至少約11週、至少約12週、至少約13週、至少約14週、至少約15週、至少約16週、至少約17週、或至少約18週。在一些實施例中，持續約12週或3個月之時間，投予AD04872及AD04982。

【0184】 在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約25至75 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約50至125 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約75至150 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約100至200 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約150至250 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約200至300 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約300至400 mg之組合量投予，並以約

2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約50至100 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約25至400 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約25至75 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約50至125 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約75至150 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約100至200 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約125至225 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約150至250 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約200至300 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約300至400 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約35 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約40 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約100 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約200 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約300 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約400 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以約7天、約14天、約21天、或約28天間隔投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，

AD04872及AD04982係以每次劑量投予約40 mg、約100 mg、或約200 mg之組合量，以約2:1之比，並以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約40 mg之組合量，以約2:1之比，並以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約100 mg之組合量，以約2:1之比，並以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約200 mg之組合量，以約2:1之比，並以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。

【0185】 在一些實施例中，AD04872係以約3至650 mg之量投予，且AD04982係以約2至325 mg之量（依每次劑量投予）投予。在一些實施例中，AD04872係以每次劑量投予約35至265 mg之量投予。在一些實施例中，AD04872係以每次劑量投予約50至75 mg之量投予。在一些實施例中，AD04982係以每次劑量投予約20至125 mg之量投予。在一些實施例中，AD04982係以每次劑量投予約25至50 mg之量投予。

【0186】 在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約1至10 mg/kg之組合量投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予約1至5 mg/kg之組合量投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以下列之組合量投予：每次劑量投予約1至1.5 mg/kg、約1.5至2.0 mg/kg、約2.0至2.5 mg/kg、約2.5至3.0 mg/kg、約3.0至3.5 mg/kg、約3.5至4.0 mg/kg、約4.0至4.5 mg/kg、約4.5至5.0 mg/kg、約5.0至5.5 mg/kg、約5.5至6.0 mg/kg、約6.0至6.5 mg/kg、約6.5至7.0 mg/kg、約7.0至7.5 mg/kg、約7.5至8.0 mg/kg、約8.0至8.5 mg/kg、約8.5至9.0 mg/kg、約9.0至9.5 mg/kg、約9.5至10 mg/kg、約1至2.5 mg/kg、約2.5至5.0 mg/kg、約5.0至7.5 mg/kg、約7.5至10 mg/kg、約1至5.0 mg/kg、或約5.0至10 mg/kg。

【0187】 在一些實施例中，AD04982係以每次劑量投予約0.3至5 mg/kg之量投予，且AD04872係以每次劑量投予約0.6至7 mg/kg之量投予。在一些實施例

中，AD04982係以每次劑量投予約0.5至2.5 mg/kg之量投予。在一些實施例中，AD04982係以每次劑量投予約0.3至1.5 mg/kg之量投予。在一些實施例中，AD04872係以每次劑量投予約0.6至5 mg/kg之量投予。在一些實施例中，AD04872係以每次劑量投予約1至2.5 mg/kg之量投予。

【0188】 在一些實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量投予25至400 mg之組合劑量投予。在一實施例中，AD04872及AD04982係以25至400 mg之組合劑量投予，且AD04872係與AD04982以1:1之比投予。在一實施例中，AD04872及AD04982之各者的劑量係以約12 mg之量，用於約25 mg之組含量。在一實施例中，AD04872及AD04982之各者的劑量係以約17 mg之量，用於約35 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04872及AD04982之各者的劑量係以約20 mg之量，用於約40 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04872及AD04982之各者的劑量係以約25 mg之量，用於約50 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04872及AD04982之各者的劑量係以約50 mg之量，用於約100 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04872及AD04982之各者的劑量係以約100 mg之量，用於約200 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04872及AD04982之各者的劑量係以約150 mg之量，用於約300 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04872及AD04982之各者的劑量係以約200 mg之量，用於約400 mg之組合劑量。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以約7天、約14天、約21天、或約28天間隔投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD04872及AD04982之各者的劑量係以約20 mg之量用於約40 mg之組合劑量，或以約50 mg之量用於約100 mg之組合劑量，或以約100 mg之量用於約200 mg之組合劑量，而且AD04872及AD04982係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD04872及AD04982之各者的劑量係以約20 mg之量用於約40 mg之組合劑量，而且AD04872及AD04982係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD04872及AD04982之各者的劑量係以約50 mg之量用於約100 mg之組合劑量，而且

AD04872及AD04982係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD04872及AD04982之各者的劑量係以約100 mg之量用於約200 mg之組合劑量，而且AD04872及AD04982係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。

【0189】 在一實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量25至400 mg之組合劑量投予，且AD04982係與AD04872以1:2之比投予。在一實施例中，AD04872的劑量係以約16 mg之量，且AD04982的劑量係以約8 mg之量，用於約25 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04982的劑量係以約12 mg之量，且AD04872的劑量係以約24 mg之量，用於約35 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04982的劑量係以約13 mg之量，且AD04872的劑量係以約27 mg之量，用於約40 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04872的劑量係以約33 mg之量，且AD04982的劑量係以約17 mg之量，用於約50 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04982的劑量係以約35 mg之量，且AD04872的劑量係以約65 mg之量，用於約100 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04982的劑量係以約67 mg之量，且AD04872的劑量係以約133 mg之量，用於約200 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04982的劑量係以約100 mg之量，且AD04872的劑量係以約200 mg之量，用於約300 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04982的劑量係以約135 mg之量，且AD04872的劑量係以約270 mg之量，用於約400 mg之組合劑量。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以約7天、約14天、約21天、或約28天間隔投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD04982的劑量係以約13 mg之量，且AD04872的劑量係以約27 mg之量，用於約40 mg之組合劑量，而且AD04872及AD04982係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD04982的劑量係以約35 mg之量，且AD04872的劑量係以約65 mg之量，用於約100 mg之組合劑量，而且AD04872及AD04982係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD04982的劑量係以約67 mg之量，且AD04872的劑量係以約

133 mg之量，用於約200 mg之組合劑量，而且AD04872及AD04982係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。

【0190】 在一實施例中，AD04872及AD04982係以每次劑量25至400 mg之組合劑量投予，AD04982係與AD04872以1:3之比投予。在一實施例中，AD04872的劑量係以約18 mg之量，且AD04982的劑量係以約6 mg之量，用於約25 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04982的劑量係以約9 mg之量，且AD04872的劑量係以約27 mg之量，用於約35 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04982的劑量係以約10 mg之量，且AD04872的劑量係以約30 mg之量，用於約40 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04872的劑量係以約36 mg之量，且AD04982的劑量係以約12 mg之量，用於約50 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04982的劑量係以約25 mg之量，且AD04872的劑量係以約75 mg之量，用於約100 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04982的劑量係以約50 mg之量，且AD04872的劑量係以約150 mg之量，用於約200 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04982的劑量係以約75 mg之量，且AD04872的劑量係以約225 mg之量，用於約300 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04982的劑量係以約100 mg之量，且AD04872的劑量係以約300 mg之量，用於約400 mg之組合劑量。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以約7天、約14天、約21天、或約28天間隔投予。在一些實施例中，AD04872及AD04982係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD04982的劑量係以約10 mg之量，且AD04872的劑量係以約30 mg之量，用於約40 mg之組合劑量，而且AD04872及AD04982係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD04982的劑量係以約25 mg之量，且AD04872的劑量係以約75 mg之量，用於約100 mg之組合劑量，而且AD04872及AD04982係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD04982的劑量係以約50 mg之量，且AD04872的劑量係以約150 mg之量，用於約200 mg之組合劑量，而且AD04872及AD04982係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。

【0191】 在一些實施例中，向有需要之對象投予約1 mg/kg (mpk)的AD04872及約1 mg/kg的AD04982。在一些實施例中，向有需要之對象投予約1.5 mg/kg的AD04872及約1.5 mg/kg的AD04982。在一些實施例中，向有需要之對象投予約2.0 mg/kg的AD04872及約1.0 mg/kg的AD04982。在一些實施例中，向有需要之對象投予約3.0 mg/kg的AD04872及約1.0 mg/kg的AD04982。在一些實施例中，向有需要之對象投予約3.2 mg/kg的AD04872及約0.8 mg/kg的AD04982。在一些實施例中，向有需要之對象投予約2.7 mg/kg的AD04872及約1.3 mg/kg的AD04982。在一些實施例中，向有需要之對象投予約4.0 mg/kg的AD04872及約1.0 mg/kg的AD04982。在一些實施例中，向有需要之對象投予約3.3 mg/kg的AD04872及約1.7 mg/kg的AD04982。在一些實施例中，向有需要之對象投予介於約0.05與約5 mg/kg之間的AD04872及介於約0.05與約5 mg/kg之間的AD04982。在一些實施例中，AD04872及AD04982的各別劑量係分開投予（例如，在分開的注射中）。在一些實施例中，AD04872及AD04982的各別劑量係一起投予（例如，在相同的注射中）。在一些實施例中，將AD04872及AD04982的各別劑量製備於單一醫藥組成物中。

【0192】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療HBV感染或預防HBV感染所造成疾病或症狀之方法，其包含向有需要之對象投予有效量的AD04580及有效量的AD04585。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04580與AD04585的比係約2:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04580與AD04585的比係約3:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04580與AD04585的比係約4:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04580與AD04585的比係約5:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04580與AD04585的比係約1:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04580與AD04585的比係約1:2。在一些實施例中，向有需要之對象投予約1 mg/kg (mpk)的AD04580及約1 mg/kg的AD04585。在一些實施例中，向有需要之對象投予約1.5 mg/kg的AD04580及約1.5 mg/kg的AD04585。在一些實施例中，向有需要之對象投予介

於約0.05與約5 mg/kg之間的AD04580及介於約0.05與約5 mg/kg之間的AD04585。

【0193】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療或預防與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含向有需要之對象投予有效量的AD04580及有效量的AD04585。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04580與AD04585的比係約2:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04580與AD04585的比係約3:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04580與AD04585的比係約4:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04580與AD04585的比係約5:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04580與AD04585的比係約1:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04580與AD04585的比係約1:2。在一些實施例中，向有需要之對象投予約1 mg/kg (mpk)的AD04580及約1 mg/kg的AD04585。在一些實施例中，向有需要之對象投予約1.5 mg/kg的AD04580及約1.5 mg/kg的AD04585。在一些實施例中，向有需要之對象投予介於約0.05與約5 mg/kg之間的AD04580及介於約0.05與約5 mg/kg之間的AD04585。

【0194】 在一些實施例中，本文所揭示者係治療與HBV所造成感染相關的疾病之方法，其包含向有需要之對象投予有效量的AD04580及有效量的AD04585。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04580與AD04585的比係約2:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04580與AD04585的比係約3:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04580與AD04585的比係約4:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04580與AD04585的比係約5:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04580與AD04585的比係約1:1。在一些實施例中，向有需要之對象投予的AD04580與AD04585的比係約1:2。在一些實施例中，向有需要之對象投予約1 mg/kg (mpk)的AD04580及約1 mg/kg的AD04585。在一些實施例中，向有需要之對象投予約1.5 mg/kg的AD04580及約1.5 mg/kg的AD04585。在一些實施例中，向有需要之對象投予介於約0.05與約5 mg/kg之間的AD04580及介於約0.05與約5 mg/kg之間的AD04585。

於約0.05與約5 mg/kg之間的AD04580及介於約0.05與約5 mg/kg之間的AD04585。

【0195】 在一些實施例中，AD04580及AD04585係以約25至400 mg之組合量投予。在一些實施例中，AD04580及AD04585係以每次劑量投予約50 mg、約75 mg、約100 mg、或約125 mg之組合量投予。在一些實施例中，AD04580及AD04585係以每次劑量投予約40 mg、約100 mg、或約200 mg之組合量投予。在一些實施例中，AD04580及AD04585係以每次劑量投予約40 mg之組合量投予。在一些實施例中，AD04580及AD04585係以每次劑量投予約100 mg之組合量投予。在一些實施例中，AD04580及AD04585係以每次劑量投予約200 mg之組合量投予。在一些實施例中，AD04580及AD04585係以約1至18週間隔投予。在一些實施例中，AD04580及AD04585係以約1至6個月間隔投予。在一些實施例中，AD04580及AD04585係以約4週間隔或約1個月間隔投予。在一些實施例中，AD04580及AD04585係以約7天、14天、21天、或28天間隔投予。在一些實施例中，AD04580及AD04585係以28天間隔或約28天間隔投予。在一些實施例中，AD04580及AD04585係以每次劑量投予約40 mg、約100 mg、或約200 mg之組合量以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，AD04580及AD04585係以每次劑量投予約40 mg之組合量以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，AD04580及AD04585係以每次劑量投予約100 mg之組合量以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一些實施例中，AD04580及AD04585係以每次劑量投予約200 mg之組合量以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。

【0196】 在一些實施例中，持續約1至12個月之時間，投予AD04580及AD04585。在一些實施例中，持續約3個月之時間，投予AD04580及AD04585。在一些實施例中，AD04580及AD04585係以每次劑量投予約25至400 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些

實施例中，AD04580及AD04585係以每次劑量投予約100 mg之組含量投予，並以約2:1之比投予。

【0197】 在一些實施例中，AD04580係以每次劑量投予約3至650 mg之量投予，且AD04580係以每次劑量投予約2至325 mg之量投予。在一些實施例中，AD04580係以每次劑量投予約35至265 mg之量投予。在一些實施例中，AD04580係以每次劑量投予約50至75 mg之量投予。在一些實施例中，AD04585係以每次劑量投予約20至125 mg之量投予。在一些實施例中，AD04585係以每次劑量投予約25至50 mg之量投予。

【0198】 在一些實施例中，AD04580及AD04585係以每次劑量投予約1至10 mg/kg之組含量投予。在一些實施例中，AD04580及AD04585係以每次劑量投予約1至5 mg/kg之組含量投予。在一些實施例中，AD04580及AD04585係以下列之組含量投予：每次劑量投予約1至1.5 mg/kg、約1.5至2.0 mg/kg、約2.0至2.5 mg/kg、約2.5至3.0 mg/kg、約3.0至3.5 mg/kg、約3.5至4.0 mg/kg、約4.0至4.5 mg/kg、約4.5至5.0 mg/kg、約5.0至5.5 mg/kg、約5.5至6.0 mg/kg、約6.0至6.5 mg/kg、約6.5至7.0 mg/kg、約7.0至7.5 mg/kg、約7.5至8.0 mg/kg、約8.0至8.5 mg/kg、約8.5至9.0 mg/kg、約9.0至9.5 mg/kg、約9.5至10 mg/kg、約1至2.5 mg/kg、約2.5至5.0 mg/kg、約5.0至7.5 mg/kg、約7.5至10 mg/kg、約1至5.0 mg/kg、或約5.0至10 mg/kg。

【0199】 在一些實施例中，AD04585係以每次劑量投予約0.3至5 mg/kg之量投予，且AD04580係以每次劑量投予約0.6至7 mg/kg之量投予。在一些實施例中，AD04585係以每次劑量投予約0.5至2.5 mg/kg之量投予。在一些實施例中，AD04585係以每次劑量投予約0.3至1.5 mg/kg之量投予。在一些實施例中，AD04580係以每次劑量投予約0.6至5 mg/kg之量投予。在一些實施例中，AD04580係以每次劑量投予約1至2.5 mg/kg之量投予。

【0200】 在一些實施例中，AD04580及AD04585係以每次劑量投予25至400 mg之組合劑量投予。在一實施例中，AD04580及AD04585係以25至400 mg之組

合劑量投予，且AD04580係與AD04585以1:1之比投予。在一實施例中，AD04580及AD04585之各者的劑量係以約12 mg之量，用於約25 mg之組合量。在一實施例中，AD04580及AD04585之各者的劑量係以約17 mg之量，用於約35 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04580及AD04585之各者的劑量係以約20 mg之量，用於約40 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04580及AD04585之各者的劑量係以約25 mg之量，用於約50 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04580及AD04585之各者的劑量係以約50 mg之量，用於約100 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04580及AD04585之各者的劑量係以約100 mg之量，用於約200 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04580及AD04585之各者的劑量係以約150 mg之量，用於約300 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04580及AD04585之各者的劑量係以約200 mg之量，用於約400 mg之組合劑量。在一些實施例中，AD04580及AD04585係以約7天、約14天、約21天、或約28天間隔投予。在一些實施例中，AD04580及AD04585係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD04580及AD04585之各者的劑量係以約20 mg之量用於約40 mg之組合劑量，或以約50 mg之量用於約100 mg之組合劑量，或以約100 mg之量用於約200 mg之組合劑量，而且AD04580及AD04585係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD04580及AD04585之各者的劑量係以約20 mg之量用於約40 mg之組合劑量，而且AD04580及AD04585係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD04580及AD04585之各者的劑量係以約50 mg之量用於約100 mg之組合劑量，而且AD04580及AD04585係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD04580及AD04585之各者的劑量係以約100 mg之量用於約200 mg之組合劑量，而且AD04580及AD04585係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。

【0201】 在一實施例中，AD04580及AD04585係以每次劑量25至400 mg之組合劑量投予，且AD04585係與AD04580以1:2之比投予。在一實施例中，AD04580的劑量係以約16 mg之量，且AD04585的劑量係以約8 mg之量，用於

約25 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04585的劑量係以約12 mg之量，且AD04580的劑量係以約24 mg之量，用於約35 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04585的劑量係以約13 mg之量，且AD04580的劑量係以約27 mg之量，用於約40 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04580的劑量係以約33 mg之量，且AD04585的劑量係以約17 mg之量，用於約50 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04585的劑量係以約35 mg之量，且AD04580的劑量係以約65 mg之量，用於約100 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04585的劑量係以約67 mg之量，且AD04580的劑量係以約133 mg之量，用於約200 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04585的劑量係以約100 mg之量，且AD04580的劑量係以約200 mg之量，用於約300 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04585的劑量係以約135 mg之量，且AD04580的劑量係以約270 mg之量，用於約400 mg之組合劑量。在一些實施例中，AD04580及AD04585係以約7天、約14天、約21天、或約28天間隔投予。在一些實施例中，AD04580及AD04585係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD04585的劑量係以約13 mg之量，且AD04580的劑量係以約27 mg之量，用於約40 mg之組合劑量，而且AD04580及AD04585係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD04585的劑量係以約35 mg之量，且AD04580的劑量係以約65 mg之量，用於約100 mg之組合劑量，而且AD04580及AD04585係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD04585的劑量係以約67 mg之量，且AD04580的劑量係以約133 mg之量，用於約200 mg之組合劑量，而且AD04580及AD04585係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。

【0202】 在一實施例中，AD04580及AD04585係以每次劑量25至400 mg之組合劑量投予，AD04585係與AD04580以1:3之比投予。在一實施例中，AD04580的劑量係以約18 mg之量，且AD04585的劑量係以約6 mg之量，用於約25 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04585的劑量係以約9 mg之量，且AD04580的劑量係以約27 mg之量，用於約35 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04585的劑

量係以約10 mg之量，且AD04580的劑量係以約30 mg之量，用於約40 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04580的劑量係以約36 mg之量，且AD04585的劑量係以約12 mg之量，用於約50 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04585的劑量係以約25 mg之量，且AD04580的劑量係以約75 mg之量，用於約100 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04585的劑量係以約50 mg之量，且AD04580的劑量係以約150 mg之量，用於約200 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04585的劑量係以約75 mg之量，且AD04580的劑量係以約225 mg之量，用於約300 mg之組合劑量。在一實施例中，AD04585的劑量係以約100 mg之量，且AD04580的劑量係以約300 mg之量，用於約400 mg之組合劑量。在一些實施例中，AD04580及AD04585係以約7天、約14天、約21天、或約28天間隔投予。在一些實施例中，AD04580及AD04585係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD04585的劑量係以約10 mg之量，且AD04580的劑量係以約30 mg之量，用於約40 mg之組合劑量，而且AD04580及AD04585係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD04585的劑量係以約25 mg之量，且AD04580的劑量係以約75 mg之量，用於約100 mg之組合劑量，而且AD04580及AD04585係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。在一實施例中，AD04585的劑量係以約50 mg之量，且AD04580的劑量係以約150 mg之量，用於約200 mg之組合劑量，而且AD04580及AD04585係以28天間隔或約28天間隔（即Q4W）投予。

【0203】 本文所提供者係一種用於在有需要之人類對象中抑制B型肝炎病毒基因表現之方法，其包含向該人類對象投予有效量的醫藥組成物，該醫藥組成物包含：

(a) 第一 RNAi 劑，其包含：

(i) 反義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO: 100、SEQ ID NO: 111、SEQ ID NO: 126、SEQ ID NO: 127、SEQ ID NO: 128、SEQ ID NO: 171、SEQ ID NO: 175、SEQ ID NO: 179、及 SEQ ID NO: 180，及

(ii) 正義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO:229、SEQ ID NO: 235、SEQ ID NO:252、SEQ ID NO:253、SEQ ID NO:273、SEQ ID NO: 307、SEQ ID NO:302、及 SEQ ID NO:319，及

(b) 第二 RNAi 劑，其包含：

(i) 反義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO: 107、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 188、SEQ ID NO: 154、及 SEQ ID NO: 162，及

(ii) 正義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO: 262、SEQ ID NO: 271、SEQ ID NO: 216、SEQ ID NO: 248、SEQ ID NO: 274、SEQ ID NO: 328、SEQ ID NO: 292、及 SEQ ID NO: 294；

且其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以每個月約50至400 mg之組合量投予。

【0204】 本文亦提供一種用於治療在有需要之人類對象中與B型肝炎病毒所造成感染相關的疾病、病症、或病況之方法，其包含向該人類對象投予有效量的醫藥組成物，該醫藥組成物包含：

(a) 第一 RNAi 劑，其包含：

(i) 反義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO: 100、SEQ ID NO: 126、SEQ ID NO: 127、SEQ ID NO: 128、SEQ ID NO: 171、SEQ ID NO: 179、及 SEQ ID NO: 180，及

(ii) 正義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO: 229、SEQ ID NO: 252、SEQ ID NO: 253、SEQ ID NO: 273、SEQ ID NO: 302、及 SEQ ID NO: 319，及

(b) 第二 RNAi 劑，其包含：

(i) 反義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO: 107、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 188、SEQ ID NO: 154、及 SEQ ID NO: 162，及

(ii) 正義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO: 262、SEQ ID NO: 271、SEQ ID NO: 216、SEQ ID NO: 248、SEQ ID NO: 274、SEQ ID NO: 328、SEQ ID NO: 292、及 SEQ ID NO: 294；

且其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以每個月約50至400 mg之量投予。

【0205】 在一些實施例中，第一HBV RNAi劑與第二HBV RNAi劑係以約1:1、2:1、3:1、4:1、或5:1之比投予。在一些實施例中，第一HBV RNAi劑與第二HBV RNAi劑係以約2:1之比投予。

【0206】 在一些實施例中，第一HBV RNAi劑及第二HBV RNAi劑係以每次劑量投予約25至75 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，第一HBV RNAi劑及第二HBV RNAi劑係以每次劑量投予約50至125 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，第一HBV RNAi劑及第二HBV RNAi劑係以每次劑量投予約75至150 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，第一HBV RNAi劑及第二HBV RNAi劑係以每次劑量投予約100至200 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，第一HBV RNAi劑及第二HBV RNAi劑係以每次劑量投予約150至250 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，第一HBV RNAi劑及第二HBV RNAi劑係以每次劑量投予約200至300 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，第一HBV RNAi劑及第二HBV RNAi劑係以每次劑量投予約300至400 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，第一HBV RNAi劑及第二HBV RNAi劑係以每次劑量投予約50至100 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，第一HBV RNAi劑及第二HBV RNAi劑係以每次劑量投予約25至400 mg之組合量投予，並以約2:1之比投

予。在一些實施例中，第一HBV RNAi劑及第二HBV RNAi劑係以每次劑量投予約25至75 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，第一HBV RNAi劑及第二HBV RNAi劑係以每次劑量投予約50至125 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，第一HBV RNAi劑及第二HBV RNAi劑係以每次劑量投予約75至150 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，第一HBV RNAi劑及第二HBV RNAi劑係以每次劑量投予約100至200 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，第一HBV RNAi劑及第二HBV RNAi劑係以每次劑量投予約125至225 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，第一HBV RNAi劑及第二HBV RNAi劑係以每次劑量投予約150至250 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，第一HBV RNAi劑及第二HBV RNAi劑係以每次劑量投予約200至300 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，第一HBV RNAi劑及第二HBV RNAi劑係以每次劑量投予約300至400 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，第一HBV RNAi劑及第二HBV RNAi劑係以每次劑量投予約35 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，第一HBV RNAi劑及第二HBV RNAi劑係以每次劑量投予約40 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，第一HBV RNAi劑及第二HBV RNAi劑係以每次劑量投予約100 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，第一HBV RNAi劑及第二HBV RNAi劑係以每次劑量投予約200 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，第一HBV RNAi劑及第二HBV RNAi劑係以每次劑量投予約300 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，第一HBV RNAi劑及第二HBV RNAi劑係以每次劑量投予約400 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。

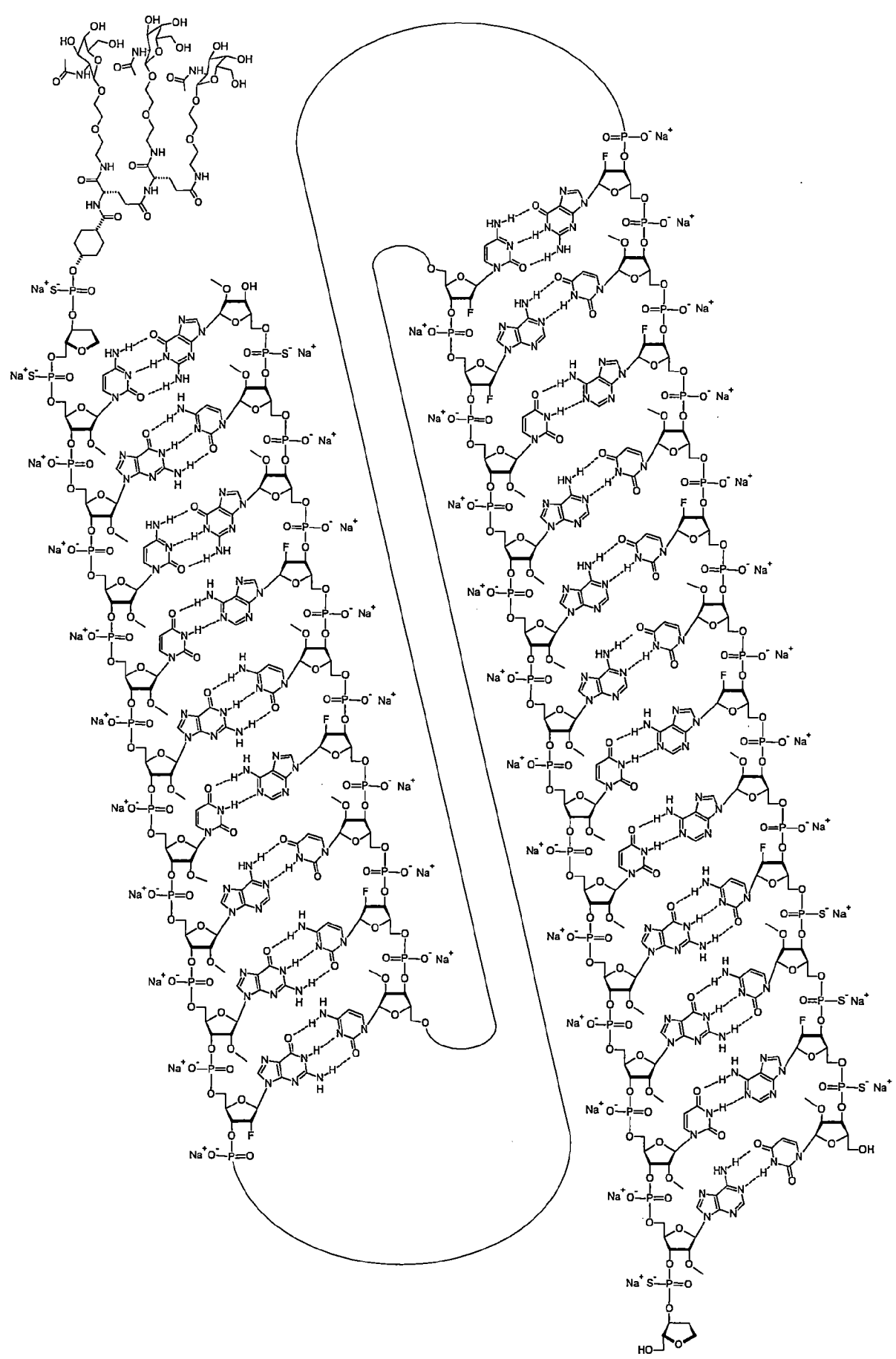
【0207】 在一些實施例中，第一RNAi劑係以每次劑量投予約3至650 mg之量投予，且該第二RNAi劑係以每次劑量投予約2至325 mg之量投予。在一些實施例中，第一RNAi劑係以每次劑量投予約35至265 mg之量投予。在一些實施例

中，第一RNAi劑係以每次劑量投予約50至75 mg之量投予。在一些實施例中，第二RNAi劑係以每次劑量投予約20至125 mg之量投予。在一些實施例中，第二RNAi劑係以每次劑量投予約25至50 mg之量投予。

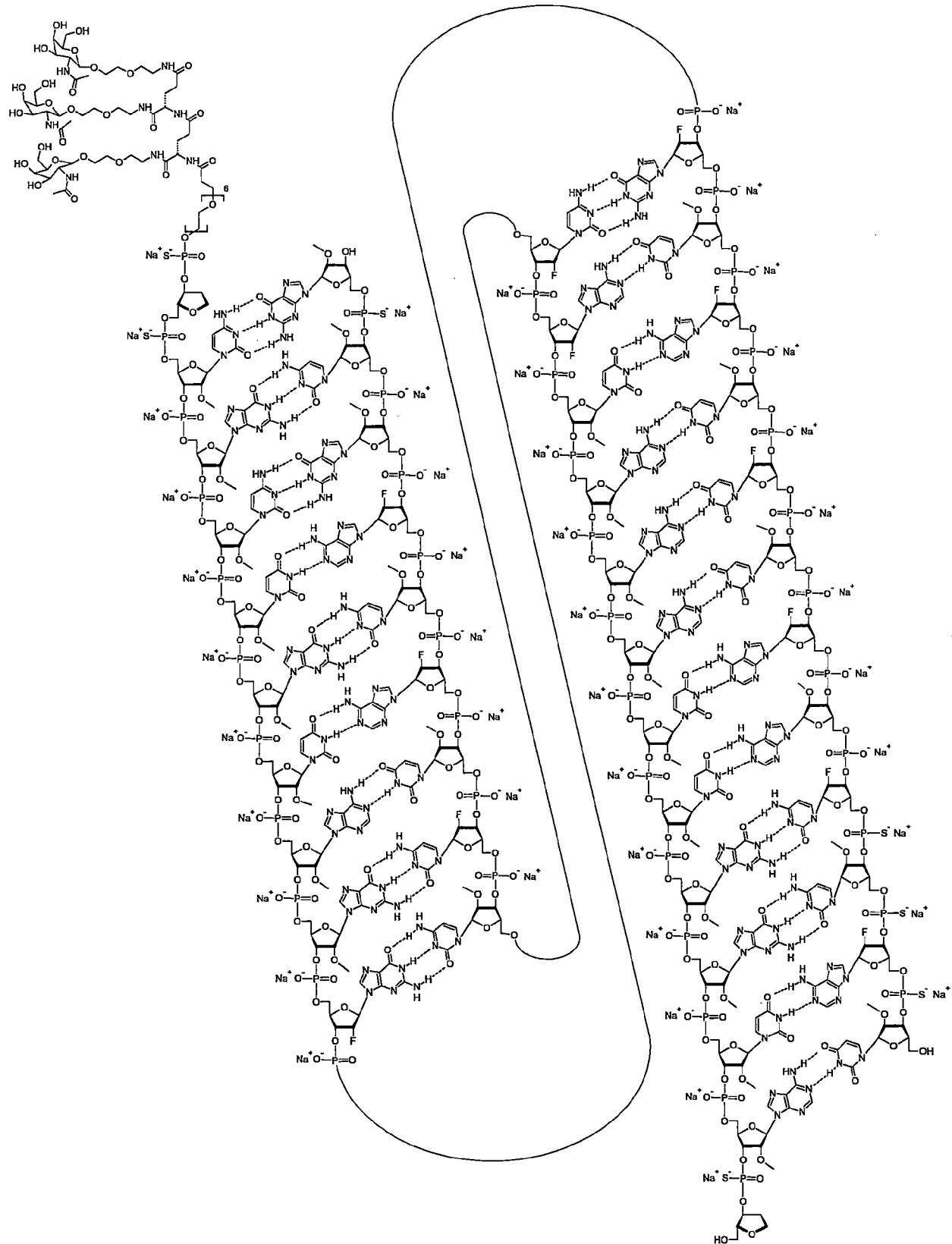
【0208】 在一些實施例中，第一HBV RNAi劑及第二HBV RNAi劑係以每次劑量投予約1至10 mg/kg之組合量投予。在一些實施例中，第一HBV RNAi劑及第二HBV RNAi劑係以每次劑量投予約1至5 mg/kg之組合量投予。在一些實施例中，第一HBV RNAi劑及第二HBV RNAi劑係以下列之組合量投予：每次劑量投予約1至1.5 mg/kg、約1.5至2.0 mg/kg、約2.0至2.5 mg/kg、約2.5至3.0 mg/kg、約3.0至3.5 mg/kg、約3.5至4.0 mg/kg、約4.0至4.5 mg/kg、約4.5至5.0 mg/kg、約5.0至5.5 mg/kg、約5.5至6.0 mg/kg、約6.0至6.5 mg/kg、約6.5至7.0 mg/kg、約7.0至7.5 mg/kg、約7.5至8.0 mg/kg、約8.0至8.5 mg/kg、約8.5至9.0 mg/kg、約9.0至9.5 mg/kg、約9.5至10 mg/kg、約1至2.5 mg/kg、約2.5至5.0 mg/kg、約5.0至7.5 mg/kg、約7.5至10 mg/kg、約1至5.0 mg/kg、或約5.0至10 mg/kg。

【0209】 在一些實施例中，第一RNAi劑係以每次劑量投予約0.6至7 mg/kg之量投予，且該第二RNAi劑係以每次劑量投予約0.3至5 mg/kg之量投予。在一些實施例中，第二RNAi劑係以每次劑量投予約0.5至2.5 mg/kg之量投予。在一些實施例中，第二RNAi劑係以每次劑量投予約0.3至1.5 mg/kg之量投予。在一些實施例中，第一RNAi劑係以每次劑量投予約0.6至5 mg/kg之量投予。在一些實施例中，第一RNAi劑係以每次劑量投予約1至2.5 mg/kg之量投予。

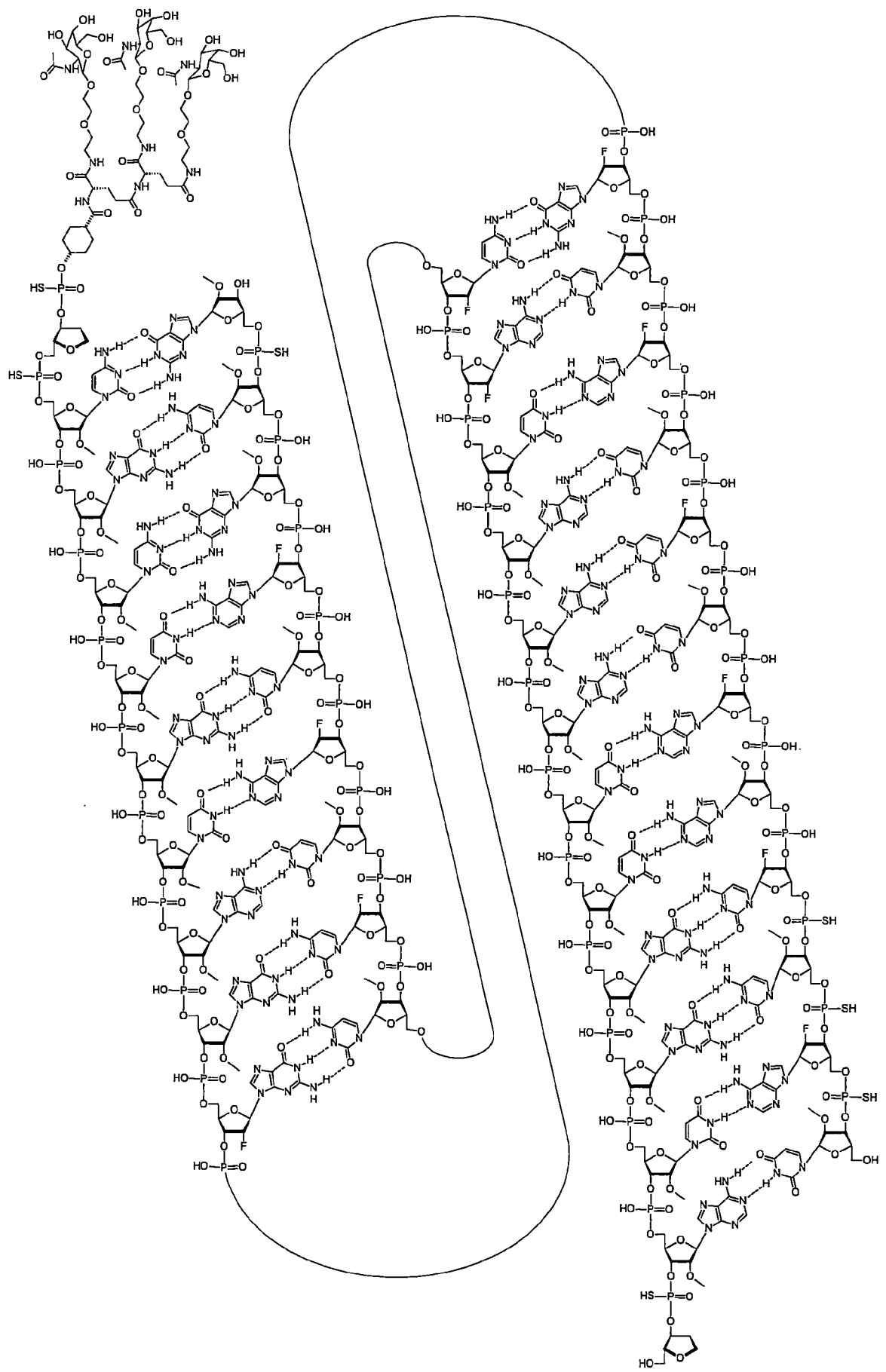
【0210】 在一些實施例中，本文所揭示之HBV RNAi劑由AD05070組成或包含AD05070，AD05070鍵聯至(NAG37)s，其顯示為具有以下列表示的結構之鈉鹽：



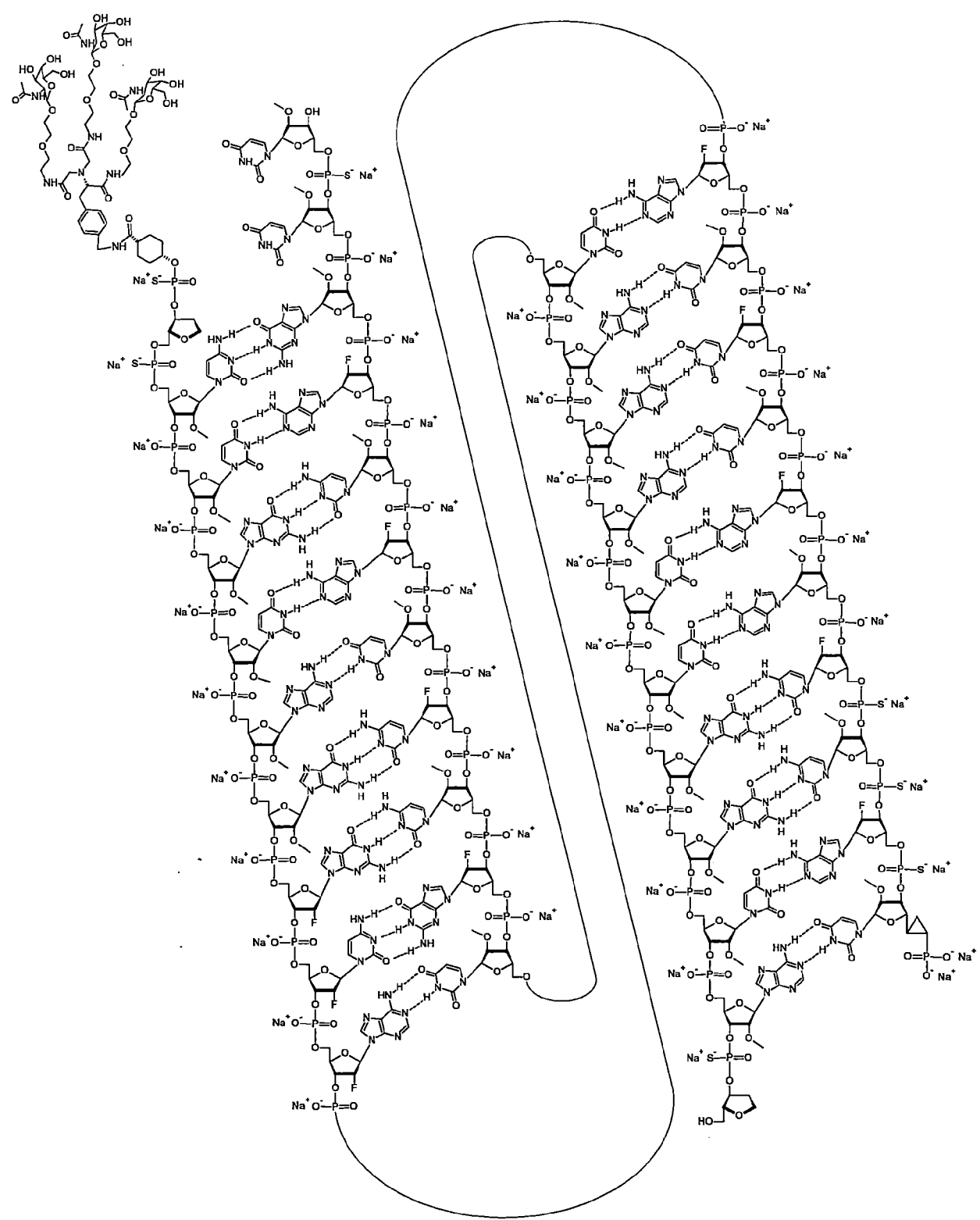
【0211】 在一些實施例中，本文所揭示之HBV RNAi劑由AD05070組成或包含AD05070，AD05070鍵聯至(NAG25)s，其顯示為具有以下列表示的結構之鈉鹽：



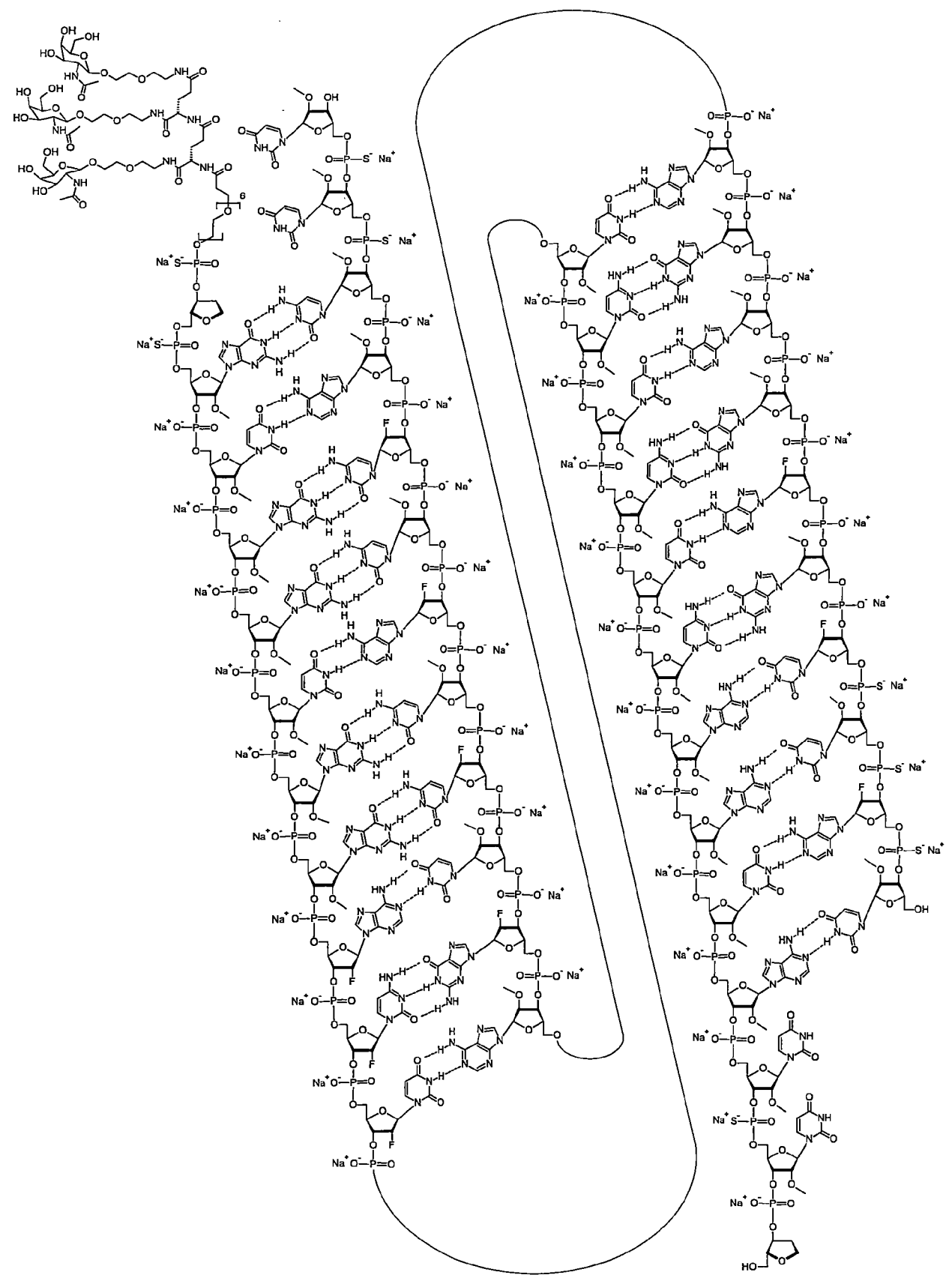
【0212】 在一些實施例中，本文所揭示之HBV RNAi劑由AD05070組成或包含AD05070，AD05070鍵聯至(NAG37)s，其顯示為具有以下列表示的結構之游離酸：



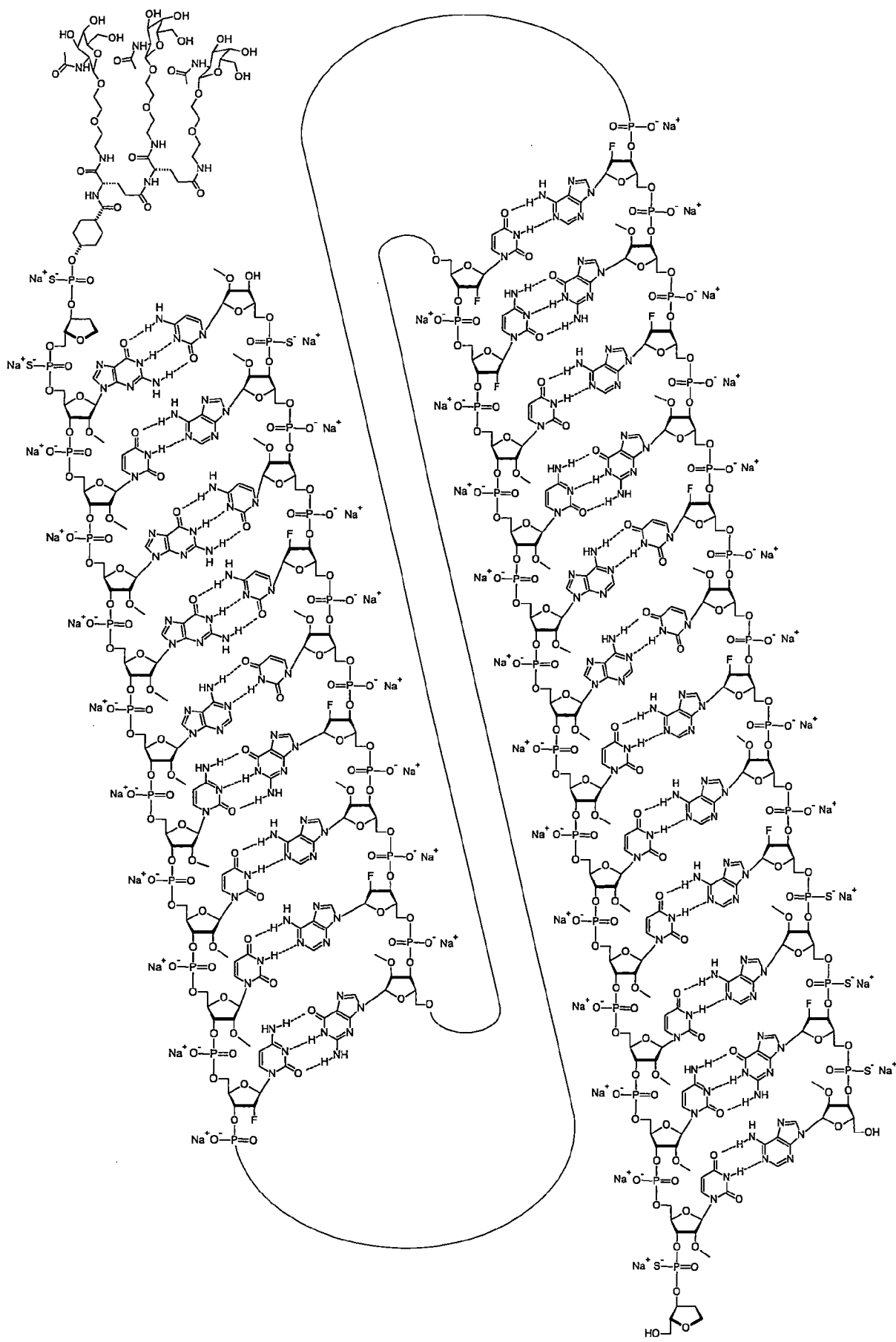
【0213】 在一些實施例中，本文所揭示之HBV RNAi劑由AD04580組成或包含AD04580，AD04580鍵聯至(NAG31)s，其顯示為具有以下列表示的結構之鈉鹽：



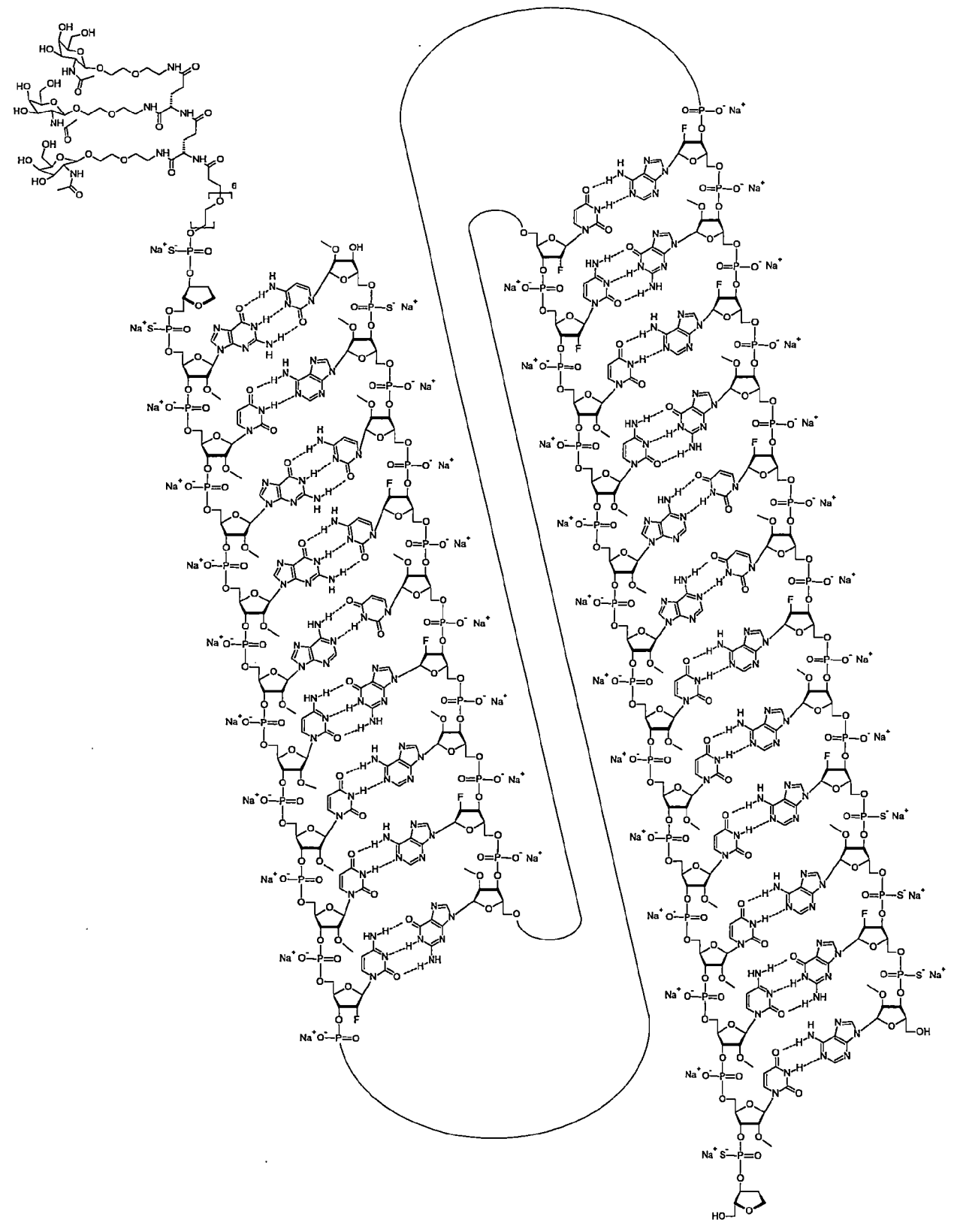
【0214】 在一些實施例中，本文所揭示之HBV RNAi劑由AD04585組成或包含AD04585，AD04585鍵聯至(NAG25)s，其顯示為具有以下列表示的結構之鈉鹽：



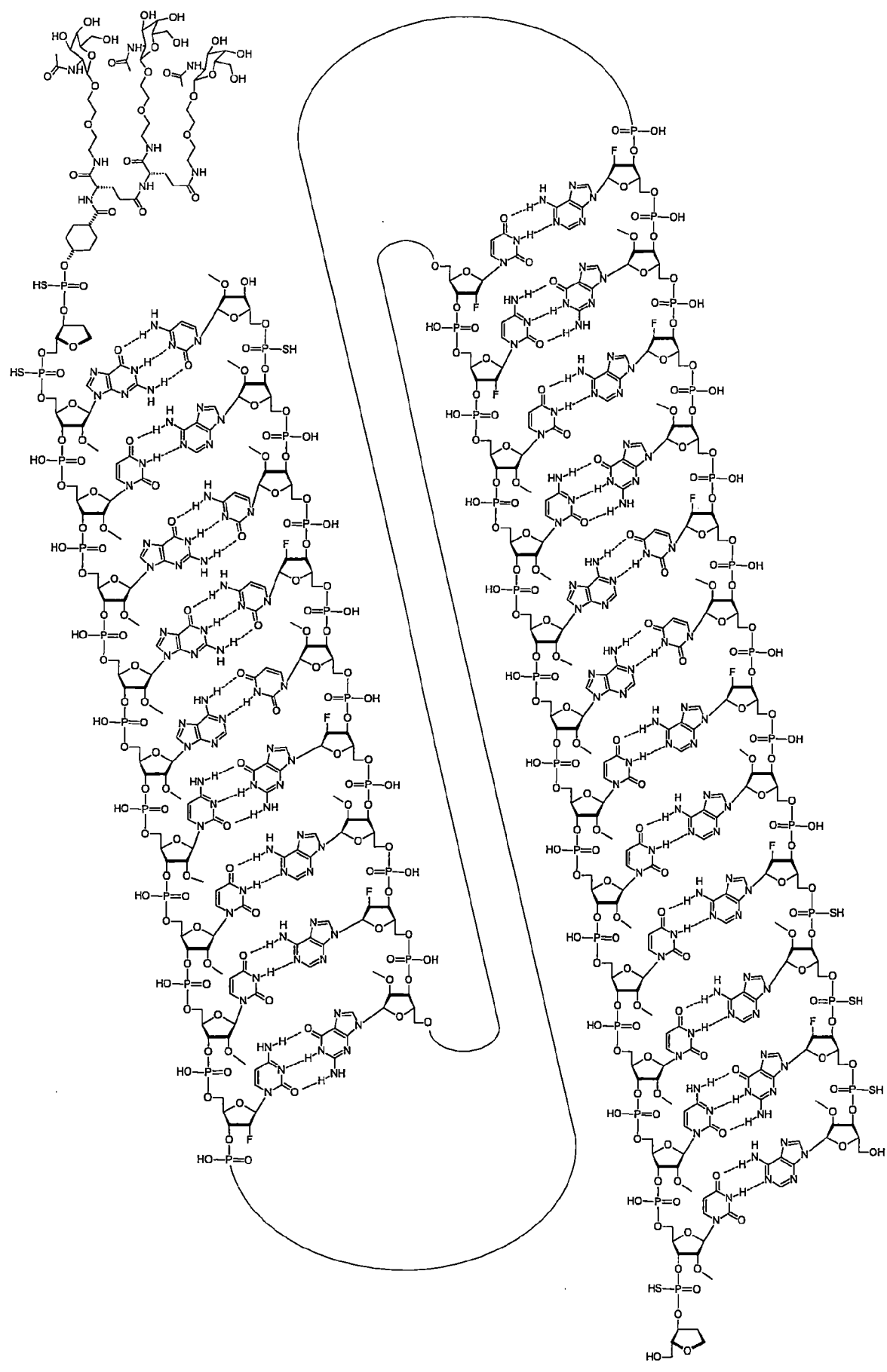
【0215】 在一些實施例中，本文所揭示之HBV RNAi劑由AD04872組成或包含AD04872，AD04872鍵聯至(NAG37)s，其顯示為具有以下列表示的結構之鈉鹽：



【0216】 在一些實施例中，本文所揭示之HBV RNAi劑由AD04872組成或包含AD04872，AD04872鍵聯至(NAG25)s，其顯示為具有以下列表示的結構之鈉鹽：



【0217】 在一些實施例中，本文所揭示之HBV RNAi劑由AD04872組成或包含AD04872，AD04872鍵聯至(NAG37)s，其顯示為具有以下列表示的結構之游離酸：



【0218】 在一些實施例中，（多種）所述HBV RNAi劑可選地與一或多種額外（即，第二、第三等）治療劑組合。第二治療劑可係另一種HBV RNAi劑（例如，靶向HBV基因體內之不同序列的HBV RNAi劑）。額外治療劑亦可係小分子藥物、抗體、抗體片段、及/或疫苗。具有或不具有一或多種額外治療劑之HBV RNAi劑可與一或多種賦形劑組合以形成醫藥組成物。

【0219】 在一些實施例中，（多種）所述HBV RNAi劑可選地與一或多種額外治療劑組合，其中該額外治療劑係核苷抑制劑或核苷酸抑制劑。在一些實施例中，（多種）所述HBV RNAi劑可選地與一或多種額外治療劑組合，其中該額外治療劑恩替卡韋、替諾福韋、替諾福韋亞拉芬醯胺 (tenofovir alafenamide)、替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil)、拉米夫定、或其他抗病毒治療劑。在一些實施例中，核苷抑制劑係恩替卡韋或替諾福韋。在一些實施例中，恩替卡韋係以每天0.5至1 mg之量投予。在一些實施例中，替諾福韋係以每天一次300 mg之量投予。

【0220】 在一些實施例中，（多種）所述HBV RNAi劑可選地與一或多種額外治療劑組合，其中該額外治療劑係干擾素。在一些實施例中，（多種）所述HBV RNAi劑可選地與一或多種額外治療劑組合，其中該額外治療劑係干擾素- α 。在一些實施例中，（多種）所述HBV RNAi劑可選地與一或多種HBV額外治療劑組合，其中該額外治療劑係HBV疫苗。

【0221】 在一些實施例中，（多種）所述HBV RNAi劑可選地與一或多種額外治療劑組合成單一劑型（即，單次注射中所包括的混合物）。在一些實施例中，（多種）所述HBV RNAi劑可與一或多種可選的額外治療劑分開投予。在一些實施例中，（多種）所述HBV RNAi劑係經由皮下注射向有需要之對象投予，而一或多種可選的額外治療劑係口服投予，其一起提供用於與HBV感染相關的疾病及病況之治療方案。在一些實施例中，（多種）所述HBV RNAi劑係

經由皮下注射向有需要之對象投予，而一或多種可選的額外治療劑係經由分開的皮下注射投予。

【0222】 在一些實施例中，本文所揭示者係用於在體內將HBV RNAi劑遞送至肝細胞之組成物，該組成物包括接合或鍵聯至靶向基團的HBV RNAi劑。在一些實施例中，靶向基團係去唾液酸糖蛋白受體配體。在一些實施例中，描述了用於在體內將HBV RNAi劑遞送至肝細胞之組成物，該組成物包括鍵聯至N-乙酰基-半乳糖胺靶向配體之HBV RNAi劑。

【0223】 在一些實施例中，一或多種所述HBV RNAi劑係以醫藥上可接受的載劑或稀釋劑向哺乳動物投予。在一些實施例中，該哺乳動物係人類。

【0224】 (多種) B型肝炎病毒RNAi劑的使用，提供用於與HBV感染相關的疾病/病症的治療性及/或預防性治療之方法。所述HBV RNAi劑媒介RNA干擾以抑制用於B型肝炎病毒複製及/或致病所需的一或多種基因的表現。具體而言，例如，在細胞、組織或哺乳動物中，HBV RNAi劑可抑制病毒聚合酶、核心蛋白、表面抗原、e抗原、及/或X蛋白。HBV RNAi劑可用於治療HBV感染。HBV RNAi劑亦可用於治療或預防與HBV感染相關的慢性肝臟疾病/病症、發炎、纖維化病況、及增生性病症（如癌症）。在一些實施例中，該等方法進一步包含治療在對象中的D型肝炎病毒(HDV)。此類方法包含向受到HBV感染的人類或動物投予HBV RNAi劑。此外，描述了用於在體內將HBV RNAi劑遞送至肝細胞之組成物。

【0225】 在另一態樣中，本文所述者係用於與HBV感染相關的疾病/病症的治療性及/或預防性治療或一或多種HBV基因的表現抑制之方法，其包含投予醫藥組成物，該醫藥組成物包含一或多種HBV RNAi劑，其可視局部或全身性治療是否為所欲而定，以許多方式投予。投予可係（但不限於）靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內、表皮下（經由植入裝置）、及實質內(intraparenchymal)投予。在一些實施例中，本文所述之醫藥組成物係藉由皮下注射投予。

【0226】 可在用於HBV感染或HBV感染所造成疾病或病況的治療性治療之方法中，使用所述HBV RNAi劑及/或組成物。此類方法包括向對象（例如，人類或動物對象）投予如本文所述之HBV RNAi劑。

【0227】 如本文中所使用，用語「寡核苷酸(oligonucleotide)」及「多核苷酸(polynucleotide)」意指可各自獨立地經或未經修飾的經鍵聯核苷之聚合物。

【0228】 如本文中所使用，「RNAi劑(RNAi agent)」或「RNAi觸發物(RNAi trigger)」意指含有RNA或RNA類似者（例如，經化學修飾之RNA）寡核苷酸分子之組成物，該寡核苷酸分子能夠以序列特異性方式降解目標mRNA之傳訊RNA (mRNA)轉錄本或抑制其轉譯。如本文中所使用，RNAi劑可透過下列起作用：RNA干擾機制（亦即，透過與哺乳動物細胞之RNA干擾途徑機關（RNA誘導型靜默化複合物(RNA-induced silencing complex)，或稱RISC）的交互作用誘導RNA干擾）；或任何替代的（多種）機制或（多種）途徑。雖然據信RNAi劑（如該用語在本文中使用者）主要透過RNA干擾機制起作用，所揭示之RNAi劑未受到任何具體作用路徑或機制的約束或限制。本文所揭示之RNAi劑包含正義股及反義股，且包括但不限於：短小干擾RNA (short interfering RNA, siRNA)、雙股RNA (double-stranded RNA, dsRNA)、微小RNA (micro RNA, miRNA)、短小髮夾RNA (short hairpin RNA, shRNA)、及切丁酶(dicer)受質。本文所述之RNAi劑之反義股與經靶向的mRNA至少部分互補。RNAi劑可包含經修飾的核苷酸及/或一或多種非磷酸二酯鍵聯。

【0229】 如本文中所使用，用語「靜默(silence)」、「降低(reduce)」、「抑制(inhibit)」、「調降(down-regulate)」、或「減弱(knockdown)」在指稱給定基因的表現時，意指基因表現（其藉由該基因於其中進行轉錄的細胞、細胞群、組織、器官、或對象中之自該基因轉錄的RNA水平、或自mRNA轉譯的多肽、蛋白質、或蛋白質次單元的水平所測量）在下列條件下降低：當該細胞、該細胞群、該組織、該器官、或該對象經寡聚化合物（諸如本文所述之RNAi劑）治

療時，其相較於尚未經過如此治療的第二細胞、細胞群、組織、器官、或對象。

【0230】 如本文中所使用，用語「序列(sequence)」或「核苷酸序列(nucleotide sequence)」意指使用標準命名法以用一連串字母描述的核鹼基或核苷酸的次序或順序。

【0231】 如本文中所使用，「核苷酸鹼基(nucleotide base)」或「核鹼基(nucleobase)」係雜環嘧啶或嘌呤化合物，其係所有核酸的標準成分，且包括形成核苷酸之鹼基，即腺嘌呤(A)、鳥嘌呤(G)、胞嘧啶(C)、胸腺嘧啶(T)、及尿嘧啶(U)。核鹼基可進一步經修飾以包括（不限於）通用鹼基、疏水性鹼基、濫交性鹼基(promiscuous base)、大小擴展鹼基(size-expanded base)、及氟化鹼基。

【0232】 如本文中所使用，且除非另有指示，用語「互補(complementary)」在相對於第二核苷酸序列（例如，RNAi劑反義股或單股反義寡核苷酸）下，用於描述第一核苷酸序列（例如，RNAi劑正義股或經靶向的mRNA）時，意指包括第一核苷酸序列之寡核苷酸或多核苷酸與包括該第二核苷酸序列之寡核苷酸或多核苷酸在某些條件下雜交(hybridize)（在哺乳動物生理條件（或體外類似條件）下形成鹼基對氫鍵）並形成雙鏈體或雙螺旋結構的能力。互補序列包括華生-克里克(Watson-Crick)鹼基對或非華生-克里克鹼基對，且包括天然或經修飾的核苷酸或核苷酸模擬物，其至少達到符合上述雜合要求的程度。序列同一性或互補性係獨立於修飾。例如，為了判定同一性或互補性的目的，a及Af係與U（或T）互補並與A同一。

【0233】 如本文中所使用，「完全互補(perfectly complementary)」或「完全互補(fully complementary)」意指第一多核苷酸之連續序列中之所有(100%)鹼基將與第二多核苷酸之連續序列中之相同數目的鹼基雜交。連續序列可包含第一核苷酸序列或第二核苷酸序列之全部或一部分。

【0234】 如本文中所使用，「部分互補(partially complementary)」意指在核鹼基序列之雜交對中，第一多核苷酸之連續序列中之至少70%（但非所有）鹼基將與第二多核苷酸之連續序列中之相同數目的鹼基雜交。

【0235】 如本文中所使用，「對象(subject)」、「患者(patient)」、或「個體(individual)」包括哺乳動物，諸如人類或其他動物，且一般係人類。在一些實施例中，投予治療劑及組成物的對象（例如，患者）係哺乳動物，一般係靈長類動物，諸如人類。在某些實施例中，靈長類動物係猴或猿。該對象可係雄性或雌性，且可為任何合適年齡，包括嬰兒、幼年(juvenile)、青少年(adolescent)、成年、及老年對象。在一些實施例中，該對象係非靈長類哺乳動物，諸如嚙齒動物、狗、貓、農場動物諸如牛或馬等。

【0236】 如本文中所使用，「實質互補(substantially complementary)」意指在核鹼基序列之雜交對中，第一多核苷酸之連續序列中之至少約85%（但非所有）鹼基將與第二多核苷酸之連續序列中之相同數目的鹼基雜交。就在雙股RNAi劑之正義股與反義股之間、或在RNAi劑之反義股與目標mRNA之序列之間、或在單股反義寡核苷酸與目標mRNA之序列之間的鹼基匹配而言，可使用本文中之用語「互補(complementary)」、「完全互補(fully complementary)」、及「實質互補(substantially complementary)」。

【0237】 如本文中所使用，適用於核酸序列的用語「實質同一(substantially identical)」或「實質同一性(substantially identity)」意指核酸序列相較於參考序列，其具有至少約85%序列同一性或更多者，較佳的是至少90%、至少95%、或至少99%。序列同一性百分比係藉由在比較窗(comparison window)上比較兩個最佳對準序列來判定。該百分比係藉由下列計算出：判定兩者序列中發生相同核酸鹼基的位置數以產生匹配位置數，將匹配位置數除以位置總數（在比較窗中），並將其結果乘以100以產生序列同一性百分比。本文所揭示之發明涵蓋與本文在例如表2、表3、及表4中所揭示者實質同一的核苷酸序列。在一些實施例中，本文所揭示之序列係與本文在例如表1、表2、表3、及表4中所揭示

者確切同一，或者至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%的百分比同一。

【0238】 如本文中所使用，用語「治療(treat/treatment)」以及類似用語意指在對象中提供疾病或病況之一或多種症狀的緩解，或減輕該一或多種症狀的數目、嚴重性、及/或頻率所進行之方法或步驟。

【0239】 如本文中所使用，片語「引入細胞(introducing into a cell)」在指稱寡聚化合物時，意指將該寡聚化合物功能性遞送至該細胞中。片語「功能性遞送(functional delivery)」意指以使得寡聚化合物能夠具有預期生物活性（例如，基因表現的序列特異性抑制）的方式，將寡聚化合物遞送至細胞。

【0240】 除非另有陳述，否則如本文中所使用之符號^{xxx}的使用表示，任何基團或多種基團可根據本文所述之發明之範疇鍵聯至其上。

【0241】 如本文中所使用，用語「異構物(isomer)」係指具有相同分子式之化合物，但其原子鍵結的性質或序列或其原子在空間中的排列有所不同。它們的原子在空間中排列不同之異構物稱為「立體異構物(stereoisomer)」。彼此非為鏡像的立體異構物稱為「非鏡像異構物(diastereoisomer)」，而為不可重疊鏡像之立體異構物稱為「鏡像異構物(enantiomer)」，或者有時稱為光學異構物。鍵結至四個非相同取代基的碳原子稱為「掌性中心(chiral center)」。

【0242】 如本文中所使用，除非在結構中經具體識別為具有具體構形，否則就不對稱中心存在而因此產生鏡像異構物、非鏡像異構物、或其他立體異構組態之各結構而言，本文所揭示之各結構意欲表示所有此類可能異構物，其包括其光學上純的形式及外消旋形式。例如，本文所揭示之結構意欲涵蓋非鏡像異構物以及單一立體異構物之混合物。

【0243】 如本文之請求項中所使用，片語「由...組成(consisting of)」排除請求項中未指明的任何元件、步驟、或成分。當用於本文之請求項時，片語「基本上由...組成(consisting essentially of)」將請求項之範疇限制在所指明的材料或步驟及不實質影響所請發明的（多個）基本及新穎特徵者。

【0244】 所屬技術領域中具有通常知識者會易於了解並領會，本文所揭示之化合物及組成物可具有處於質子化或去質子化狀態的某些原子（例如N、O、或S原子），其取決於該化合物或組成物所位在的環境。因此，如本文中所使用，本文所揭示之結構設想到某些官能基（諸如例如OH、SH、或NH）可質子化或去質子化。本文之揭露意欲涵蓋所揭示之化合物及組成物（無論其基於環境（諸如pH）的質子化狀態為何），其會由所屬技術領域中具有通常知識者易於了解。

【0245】 除非另有定義，本文中所使用之所有技術與科學用語的意義，均與所屬技術領域中具有通常知識者所共同了解的意義相同。雖然類似或等效於本文所述者之方法及材料可用於本發明之實務或測試中，下文描述了合適的方法及材料。本文所提及之所有出版物、專利申請案、專利、及其他參考文獻，其全文均以引用方式併入。在衝突情況下，將以本說明書（包括定義）為考量。此外，材料、方法、及實例僅具說明性，不意欲具限制性

【0246】 本發明之其他特徵及優點將由以下實施方式與請求項顯見。

【圖式簡單說明】

【0247】 參照以下實施方式所提出的本揭露之說明性實施例及隨附圖式中，將可更加了解本揭露的特徵與優點。

〔圖1〕顯示來自不同群組（實例19的c2b、c3b、c4b、c5b、c8、及c9）之CHB患者，其平均與第1天相比的log HBsAg變化。

〔圖2〕顯示來自不同群組（實例19的c2b、c8、及c9）之CHB患者之個別HBV DNA變化。實線指示HBeAg陽性患者，而虛線指示HBeAg陰性患者。

〔圖3〕顯示來自不同群組（實例19的c1b、c1c、c4b、c5b、c7、c9、c10、及c11）之CHB患者之個別HBV DNA變化。

〔圖4〕顯示來自實例19的群組10之CHB患者之個別Log HBV RNA變化。

〔圖5〕顯示來自實例19的群組7之CHB患者之個別Log HBV RNA變化。

〔圖6〕顯示來自不同群組（實例19的c2b、c3b、c4b、c5b、c8、及c9）之CHB患者之個別Log HBV RNA變化。實線指示HBeAg陽性患者，而虛線指示HBeAg陰性患者。

〔圖7〕顯示來自不同群組（實例19的c2b、c4b、c5b、c8、及c9）之CHB患者之個別HBeAg變化。

〔圖8〕顯示來自不同群組（實例19的c1b、c3b、及c10）之CHB患者之個別HBeAg變化。

〔圖9〕顯示來自不同群組（實例19的c2b、c3b、c4b、c5b、c8、及c9）之CHB患者之個別HBcrAg變化。實線指示HBeAg陽性患者，而虛線指示HBeAg陰性患者。

〔圖10〕顯示來自實例19的群組6之CHB患者之個別HBcrAg變化。

〔圖11〕顯示來自實例19的群組7之CHB患者之個別HBcrAg變化。

〔圖12〕顯示來自實例19的群組10之CHB患者之個別HBcrAg變化。

〔圖13〕顯示HBeAg陽性患者及HBeAg陰性患者的最低點log HBsAg降低。

〔圖14〕顯示來自不同群組（實例19的c2b、c3b、c4b、c5b、c8、及c9）之CHB患者，其平均與第1天相比的log HBsAg變化。

〔圖15〕顯示以28天間隔經由皮下注射接受三次劑量的HBV RNAi劑（AD04872及AD05070）的CHB患者（實例20的群組1b、1c、2b、3b、4b、5b、8、及9），其平均與第1天相比的抗原HBsAg變化。

〔圖16〕顯示以28天間隔經由皮下注射接受三次劑量的HBV RNAi劑（AD04872及AD05070）的HBsAg陽性CHB患者（實例20的群組1b、1c、2b、3b、4b、5b、8、及9），其平均與第1天相比的抗原HBsAg及HBeAg變化。

〔圖17〕分別顯示實例21的群組1b、1c、2b、3b、4b、及5b之CHB患者，其自第1天至第113天的平均HBsAg變化。以下列之量，在第1、29、及57天給予患者三次皮下劑量的RNAi組分：25 mg（群組1b）、50 mg（群組1c）、100 mg

(群組2b)、200 mg (群組3b)、300 mg (群組4b)、或400 mg (群組5b)。所有患者皆每天給予NA。

〔圖18〕顯示實例21的群組1b、1c、2b、3b、4b、及5b之所有患者，其第113天的平均及個別與第1天相比的HBsAg變化。具有箭頭的圓點指示HBeAg陽性患者。不具箭頭的圓點指示HBeAg陰性患者。

〔圖19A〕至〔19D〕分別顯示實例21的群組1b、1c、2b、3b、4b、及5b之CHB患者，其自第1天至第113天的個別HBV DNA、HBV RNA、HBeAg、及HBcrAg變化。以下列之量，在第1、29、及57天給予患者三次皮下劑量的RNAi組分：25 mg (群組1b)、50 mg (群組1c)、100 mg (群組2b)、200 mg (群組3b)、300 mg (群組4b)、或400 mg (群組5b)。此外，所有患者皆每天給予NA。各線表示一名個別CHB患者。

〔圖20〕顯示以28天間隔經由皮下注射接受三次劑量的HBV RNAi劑(AD04872及AD05070)的CHB患者(實例20的群組1b、1c、2b、3b、4b、5b、8、及9；直到第932天為止)，其平均與第1天相比的抗原HBsAg變化。

〔圖21〕顯示以28天間隔經由皮下注射接受三次劑量的HBV RNAi劑(AD04872及AD05070)的HBsAg陽性CHB患者(實例20的群組1b、1c、2b、3b、4b、5b、8、及9；直到第392天為止)，其平均與第1天相比的抗原HBsAg及HBeAg變化。

〔圖22〕顯示部分患者在最後一次劑量的RNAi後持續抑制HBsAg達~9個月(平均值1.74)；參見實例20：8名CHB患者/群組(經受過NA或未經受過NA；HBeAg +ve或-ve)接受了3次100、200、300 (n=16)、或400 mg之皮下JNJ-3989劑量(第1、27、57天)；患者在第1天開始/持續使用NA，並在整個研究期間持續下去。

【實施方式】

【0248】 本文所述者係治療及/或預防在有需要之對象中與B型肝炎病毒(HBV)所造成感染相關的症狀或疾病或抑制一或多種B型肝炎病毒基因的表現之方法。具體而言，本文所揭示者係治療或預防在對象中的HBV相關疾病或症狀或抑制一或多種HBV基因的表現之方法，其包含投予抑制B型肝炎病毒(HBV)表現之RNAi劑（在本文中稱為HBV RNAi劑或HBV RNAi觸發物）。各HBV RNAi劑包含正義股及反義股。正義股及反義股的長度各自可係16至30個核苷酸。在一些實施例中，正義股及反義股的長度各自可係17至26個核苷酸。正義股及反義股可係相同長度，或者其等可係不同長度。在一些實施例中，正義股及反義股的長度各自獨立地係17至26個核苷酸。在一些實施例中，正義股及反義股的長度各自獨立地係17至21個核苷酸。在一些實施例中，兩者正義股及反義股的長度各自係21至26個核苷酸。在一些實施例中，正義股長度係約19個核苷酸，而反義股長度係約21個核苷酸。在一些實施例中，正義股長度係約21個核苷酸，而反義股長度係約23個核苷酸。在一些實施例中，兩者正義股及反義股的長度各自係26個核苷酸。在一些實施例中，RNAi劑正義股及反義股的長度各自獨立地係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劑具有約16、17、18、19、20、21、22、23、或24個核苷酸的雙鏈體長度。在正義股與反義股之間具完全或實質互補性的此區域長度一般係15至25個（例如，15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、或25）核苷酸，且發生在反義股之5'端處或附近（例如，此區域可以0、1、2、3、或4個未完全或實質互補的核苷酸自反義股之5'端分開）。

【0249】 正義股及反義股各自含有長度係16至23個核鹼基之核心伸長序列。反義股核心伸長序列與HBV mRNA目標中存在之核苷酸序列（有時稱為例如目標序列）係100%（完全）互補或至少約85%（實質）互補。正義股核心伸長序列與反義股中之核心伸長序列係100%（完全）互補或至少約85%（實質）互補，因此正義股核心伸長序列與HBV mRNA目標中存在之核苷酸序列（目標序列）完全同一或至少約85%同一。正義股核心伸長序列的長度可與對應的反義

股核心序列相同，或者其長度可係不同。在一些實施例中，反義股核心伸長序列的長度係16、17、18、19、20、21、22、或23個核苷酸。在一些實施例中，正義股核心伸長序列的長度係16、17、18、19、20、21、22、或23個核苷酸。

【0250】 用於形成HBV RNAi劑之正義股及反義股核苷酸序列之實例係提供於表3及表4中。RNAi劑雙鏈體之實例係提供於表5中，該等RNAi劑雙鏈體包括表3及表4中的核苷酸序列。

【0251】 HBV RNAi劑正義股及反義股黏合以形成雙鏈體。HBV RNAi劑之正義股及反義股可彼此部分、實質、或完全互補。在互補的雙鏈體區域內，正義股核心伸長序列與反義股核心伸長序列係至少約85%互補或100%互補。在一些實施例中，正義股核心伸長序列含有至少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，該序列與反義股核心伸長序列之對應16、17、18、19、20、或21個核苷酸序列係至少約85%或100%互補（亦即，HBV RNAi劑之正義股核心伸長序列及反義股核心伸長序列具有至少85%鹼基配對或100%鹼基配對之至少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）。

【0252】 在一些實施例中，本文所揭示之HBV RNAi劑之反義股與表2或表3中任何反義股序列的差異在於0、1、2、或3個核苷酸。在一些實施例中，本文所揭示之HBV RNAi劑之正義股與表2或表4中任何正義股序列的差異在於0、1、2、或3個核苷酸。

【0253】 本文所述之HBV RNAi劑正義股及反義股的長度獨立地係16至30個核苷酸。在一些實施例中，正義股及反義股的長度獨立地係17至26個核苷酸。在一些實施例中，正義股及反義股的長度係19至26個核苷酸。在一些實施例中，所述RNAi劑正義股及反義股的長度獨立地係17、18、19、20、21、22、23、24、25、或26個核苷酸。正義股及反義股可係相同長度，或者其等可係不同長度。在一些實施例中，正義股及反義股的長度各自係26個核苷酸。在一些實施例中，正義股長度係23個核苷酸，而反義股長度係21個核苷酸。在一些實

施例中，正義股長度係22個核苷酸，而反義股長度係21個核苷酸。在一些實施例中，正義股長度係21個核苷酸，而反義股長度係21個核苷酸。在一些實施例中，正義股長度係19個核苷酸，而反義股長度係21個核苷酸。

【0254】 正義股及/或反義股可選地且獨立地在核心序列之3'端、5'端、或3'及5'端兩者處含有額外1、2、3、4、5、或6個核苷酸（延伸）。反義股之額外核苷酸（若存在）可或可不與HBV mRNA中之對應序列互補。正義股之額外核苷酸（若存在）可或可不與HBV mRNA中之對應序列同一。反義股之額外核苷酸（若存在）可或可不與對應正義股序列之額外核苷酸（若存在）互補。

【0255】 如本文中所使用，在正義股核心伸長序列及/或反義股核心伸長序列之5'及/或3'端處，延伸包含之1、2、3、4、5、或6個核苷酸。在正義股上之延伸核苷酸可或可不與在對應反義股中之核苷酸（核心伸長序列核苷酸或延伸核苷酸）互補。相反地，在反義股上之延伸核苷酸可或可不與在對應正義股中之核苷酸（核心伸長序列核苷酸或延伸核苷酸）互補。在一些實施例中，RNAi劑之正義股及反義股兩者含有3'及5'延伸。在一些實施例中，一股之3'延伸核苷酸之一或多者與另一股之5'延伸核苷酸之一或多者形成鹼基對。在其他實施例中，一股之3'延伸核苷酸之一或多者不與另一股之一或多種5'延伸核苷酸形成鹼基對。在一些實施例中，HBV RNAi劑具有：反義股，其具有3'延伸；及正義股，其具有5'延伸。

【0256】 在一些實施例中，HBV RNAi劑包含具有3'延伸之反義股，該3'延伸的長度係1、2、3、4、5、或6個核苷酸。在一些實施例中，HBV RNAi劑包含具有3'延伸之反義股，該3'延伸的長度係1、2、或3個核苷酸。在一些實施例中，反義股延伸核苷酸之一或多者包含尿嘧啶或胸腺嘧啶或與對應HBV mRNA序列互補的核苷酸。在一些實施例中，3'反義股延伸包括下列或由下列組成，但不限於：AUA、UGCUU、CUG、UG、UGCC、CUGCC、CGU、CUU、UGCCUA、CUGCCU、UGCCU、UGAUU、GCCUAU、T、TT、U、UU（各自以5'至3'列出）。

【0257】 在一些實施例中，反義股之3'端可包括額外的無鹼基核苷(abasic nucleoside, Ab)。在一些實施例中，可將Ab或AbAb添加至反義股之3'端。

【0258】 在一些實施例中，HBV RNAi劑包含具有5'延伸之反義股，該5'延伸的長度係1、2、3、4、或5個核苷酸。在一些實施例中，HBV RNAi劑包含具有5'延伸之反義股，該5'延伸的長度係1或2個核苷酸。在一些實施例中，反義股延伸核苷酸之一或多者包含尿嘧啶或胸腺嘧啶或與對應HBV mRNA序列互補的核苷酸。在一些實施例中，5'反義股延伸包括下列或由下列組成，但不限於：UA、TU、U、T、UU、TT、CUC（各自以5'至3'列出）。反義股可具有任何上述3'延伸與任何所述5'反義股延伸（若存在）之組合。

【0259】 在一些實施例中，HBV RNAi劑包含具有3'延伸之正義股，該3'延伸的長度係1、2、3、4、或5個核苷酸。在一些實施例中，正義股延伸核苷酸之一或多者包含腺苷、尿嘧啶、或胸腺嘧啶核苷酸、AT二核苷酸、或對應於HBV mRNA序列中核苷酸的核苷酸。在一些實施例中，3'正義股延伸包括下列或由下列組成，但不限於：T、UT、TT、UU、UUT、TTT、或TTTT（各自以5'至3'列出）。

【0260】 在一些實施例中，正義股之3'端可包括額外的無鹼基核苷。在一些實施例中，可將UUAAb、UAAb、或Ab添加至正義股之3'端。在一些實施例中，添加至正義股之3'端的一或多種無鹼基核苷可倒置(inverted) (invAb)。在一些實施例中，可在RNAi劑之正義股之靶向配體與核鹼基序列之間，插入一或多種倒置的無鹼基核苷。在一些實施例中，在RNAi劑之正義股之末端或多種末端處或附近包括一或多種倒置的無鹼基核苷，其可允許增強RNAi劑的活性或其他所欲性質。

【0261】 在一些實施例中，HBV RNAi劑包含具有5'延伸之正義股，該5'延伸的長度係1、2、3、4、5、或6個核苷酸。在一些實施例中，正義股延伸核苷酸之一或多者包含尿嘧啶或腺苷核苷酸、或對應於HBV mRNA序列中核苷酸的核苷酸。在一些實施例中，正義股5'延伸可係（但不限於）：CA、AUAGGC、

AUAGG、AUAG、AUA、A、AA、AC、GCA、GGCA、GGC、UAUCA、UAUC、UCA、UAU、U、UU（各自以5'至3'列出）。正義股可具有3'延伸及/或5'延伸。

【0262】 在一些實施例中，正義股之5'端可包括額外的無鹼基核苷(Ab)或多個核苷(AbAb)。在一些實施例中，添加至正義股之5'端的一或多種無鹼基核苷可倒置(invAb)。在一些實施例中，可在RNAi劑之正義股之靶向配體與核鹼基序列之間，插入一或多種倒置的無鹼基核苷。在一些實施例中，在RNAi劑之正義股之末端或多種末端處或附近包括一或多種倒置的無鹼基核苷，其可允許增強RNAi劑的活性或其他所欲性質。

【0263】 用於形成HBV RNAi劑之核苷酸序列之實例係提供於表3及表4中。在一些實施例中，HBV RNAi劑反義股包括表3中任何序列之核苷酸序列。在一些實施例中，HBV RNAi劑反義股包括表3中任何序列之核苷酸1至17、2至15、2至17、1至18、2至18、1至19、2至19、1至20、2至20、1至21、2至21、1至22、2至22、1至23、2至23、1至24、2至24、1至25、2至25、1至26、或2至26之序列。在一些實施例中，HBV RNAi劑正義股包括表4中任何序列之核苷酸序列。在一些實施例中，HBV RNAi劑正義股包括表4中任何序列之核苷酸1至18、1至19、1至20、1至21、1至22、1至23、1至24、1至25、1至26、2至19、2至20、2至21、2至22、2至23、2至24、2至25、2至26、3至20、3至21、3至22、3至23、3至24、3至25、3至26、4至21、4至22、4至23、4至24、4至25、4至26、5至22、5至23、5至24、5至25、5至26、6至23、6至24、6至25、6至26、7至24、7至25、7至25、8至25、8至26之序列。

【0264】 在一些實施例中，本文所述之RNAi劑之正義股及反義股含有相同數目的核苷酸。在一些實施例中，本文所述之RNAi劑之正義股及反義股含有不同數目的核苷酸。在一些實施例中，RNAi劑之正義股5'端及反義股3'端形成鈍端(blunt end)。在一些實施例中，RNAi劑之正義股3'端及反義股5'端形成鈍端。在一些實施例中，RNAi劑之兩端皆形成鈍端。在一些實施例中，RNAi劑之兩

端皆非鈍端。如本文中所使用，鈍端(blunt end)係指雙股RNAi劑之一端，其中兩個黏合股之末端核苷酸係互補（形成互補的鹼基對）。在一些實施例中，RNAi劑之正義股5'端及反義股3'端形成翻口端(frayed end)。在一些實施例中，RNAi劑之正義股3'端及反義股5'端形成翻口端。在一些實施例中，RNAi劑之兩端皆形成翻口端。在一些實施例中，RNAi劑之兩端皆非翻口端。如本文中所使用，翻口端(frayed end)係指雙股RNAi劑之一端，其中兩個黏合股之末端核苷酸形成一對（亦即，並未形成突出(overhang)），但並非互補（亦即，形成非互補對）。如本文中所使用，突出(overhang)係在雙股RNAi劑之一股端處的一或多個未配對核苷酸之伸長。未配對核苷酸可在正義股或反義股上，並產生3'或5'突出。在一些實施例中，RNAi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。

【0265】 核苷酸鹼基（或核鹼基）係雜環嘧啶或嘌呤化合物，其係所有核酸的成分，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)。如本文中所使用，用語「核苷酸(nucleotide)」可包括經修飾的核苷酸（諸如，例如核苷酸模擬物、無鹼基部位(Ab)、或替代置換部分）。當在各種多核苷酸或寡核苷酸建構體中使用時，經修飾的核苷酸可在細胞中保存化合物的活性，同時增加此等化合物的血清穩定性，且亦可在投予多核苷酸或寡核苷酸建構體後將在人類中活化干擾素活性的可能性降到最低。

【0266】 在一些實施例中，製備或提供HBV RNAi劑成為鹽、混合鹽、或游離酸。在一些實施例中，將HBV RNAi劑製備成鈉鹽。此類形式係在本文所揭示之發明之範疇內。

經修飾的核苷酸

【0267】 在一些實施例中，HBV RNAi劑含有一或多種經修飾的核苷酸。如本文中所使用，「經修飾的核苷酸(modified nucleotide)」係核糖核苷酸（2'-經

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%)的核苷酸係經修飾的核苷酸。如本文中所使用,經修飾的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(在本文中以Ab表示)、經2'-修飾的核苷酸、3'至3'鍵聯(倒置)核苷酸(在本文中以invdN、invN、invn、invAb表示)、包含非天然鹼基之核苷酸、橋聯核苷酸、肽核酸(peptide nucleic acid, PNA)、2',3'-斷核苷酸模擬物(解鎖核鹼基類似物(unlocked nucleobase analogue),在本文中以NUNA或NUNA表示)、鎖定核苷酸(locked nucleotide)(在本文中以NLNA或NLNA表示)、3'-O-甲氧基(2'核苷間鍵聯)核苷酸(在本文中以3'-OMen表示)、2'-F-阿糖核苷酸(2'-F-Arabino nucleotide)(在本文中以NfANA或NfANA表示)、5'-Me, 2'-氟修飾的核苷酸(5'-Me, 2'-fluoro nucleotide)(在本文中以5Me-Nf表示)、嗎啉基核苷酸、磷酸乙烯酯去氧核糖核苷酸(vinyl phosphonate deoxyribonucleotide)(在本文中以vpdN表示)、含有磷酸乙烯酯之核苷酸、及含有磷酸環丙酯之核苷酸(cyclopropyl phosphonate containing nucleotide, cPrpN)。經2'-修飾的核苷酸(亦即在五員糖環之2'位置處具有鹼基以外之基團的核苷酸)包括但不限於2'-O-甲基核苷酸(在本文中於核苷酸序列中以小寫字母「n」表示)、2'-去氧-2'-氟核苷酸(在本文中以Nf表示,亦在本文中以2'-氟核苷酸表示)、2'-去氧核苷酸(在本文中以dN表示)、2'-甲氧基乙基(2'-O-2'-甲氧基乙基)核苷酸(在本文中以NM或2'-MOE表示)、2'-胺基核苷酸、及2'-烷基核苷酸。給定化合物之所有位置沒有必要進行均等修飾。反之,可將大於一個修飾摻入單一HBV RNAi劑中或甚至摻入其單一核苷酸中。HBV RNAi劑正義股及反義股可藉由所屬技術領域中已知的方法合成及/或修飾。在一個核苷酸處之修飾係獨立於在另一個核苷酸處之修飾。

【0268】 經修飾的核鹼基包括合成及天然核鹼基,諸如經5-取代的嘧啶、6-氮雜嘧啶及經N-2、N-6及O-6取代的嘌呤(例如2-胺基丙基腺嘌呤、5-丙炔基尿嘧啶、或5-丙炔基胞嘧啶)、5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 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-硫代胞嘧啶、5-鹵代尿嘧啶、胞嘧啶、5-丙炔基尿嘧啶、5-丙炔基胞嘧啶、6-偶氮尿嘧啶、6-偶氮胞嘧啶、6-偶氮胸腺嘧啶、5-尿嘧啶(假尿嘧啶)、4-硫代尿嘧啶、8-鹵基、8-胺基、8-氫硫基、8-硫烷基、經8-羥基及其他8-取代的腺嘌呤及鳥嘌呤、5-鹵基（例如，5-溴）、經5-三氟甲基及其他5-取代的尿嘧啶及胞嘧啶、7-甲基鳥嘌呤及7-甲基腺嘌呤、8-氮雜鳥嘌呤及8-氮雜腺嘌呤、7-去氮鳥嘌呤、7-去氮腺嘌呤、3-去氮鳥嘌呤、及3-去氮腺嘌呤。

【0269】 在一些實施例中，RNAi劑的所有或實質所有核苷酸係經修飾的核苷酸。如本文中所使用，其中實質所有的存在核苷酸係經修飾的核苷酸之RNAi劑，其係在正義股及反義股中皆具有四或更少個（亦即，0、1、2、3、或4個）核苷酸為核糖核苷酸之RNAi劑。如本文中所使用，其中實質所有的存在核苷酸係經修飾的核苷酸之正義股，其係在正義股中具有二或更少個（亦即，0、1、或2個）核苷酸為核糖核苷酸之正義股。如本文中所使用，其中實質所有的存在核苷酸係經修飾的核苷酸之反義股，其係在正義股中具有二或更少個（亦即，0、1、或2個）核苷酸為核糖核苷酸之反義股。在一些實施例中，RNAi劑之一或多種核苷酸係核糖核苷酸。

經修飾的核苷間鍵聯

【0270】 在一些實施例中，HBV RNAi劑之一或多種核苷酸係藉由非標準鍵聯或主鍵（亦即，經修飾的核苷間鍵聯或經修飾的主鍵）鍵聯。在一些實施例中，經修飾的核苷間鍵聯係含非磷酸酯之共價核苷間鍵聯。經修飾的核苷間鍵聯或主鍵包含但不限於：5'-硫代磷酸酯基（在本文中以小寫字母「s」表示）、掌性硫代磷酸酯、硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、磷酸三酯、胺基烷基-磷

酸三酯、膦酸烷基酯（例如膦酸甲酯或3'-伸烷基膦酸酯(3'-alkylene phosphonate)）、掌性膦酸酯、亞膦酸酯、胺基膦酸酯（例如，3'-胺基胺基膦酸酯、胺基烷基胺基膦酸酯、或硫羰基胺基膦酸酯）、硫羰基烷基-膦酸酯、硫羰基烷基膦酸三酯、N-嗎啉基鍵聯、具有正常3'-5'鍵聯之硼烷膦酸酯、硼烷膦酸酯之2'-5'鍵聯之類似物、或具有倒置極性之硼烷膦酸酯，其中相鄰核苷單元對以3'-5'鍵聯至5'-3'或以2'-5'鍵聯至5'-2'。在一些實施例中，經修飾的核苷間鍵聯或主鏈不含磷原子。不含磷原子的經修飾的核苷間鍵聯包括但不限於：短鏈烷基或環烷基糖間鍵聯、混合雜原子及烷基或環烷基糖間鍵聯、或一或多種短鏈雜原子或雜環糖間鍵聯。在一些實施例中，經修飾的核苷間主鏈包括但不限於：矽氧烷主鏈、硫醚主鏈、亞碲主鏈、碲主鏈、甲醯基及硫甲醯基主鏈、亞甲基甲醯基及硫甲醯基主鏈、含有烯烴之主鏈、胺磺酸酯主鏈、亞甲基亞胺基及亞甲基肼基主鏈、磺酸酯及磺醯胺主鏈、醯胺主鏈、及其他具有混合的N、O、S、及CH₂組分之主鏈。

【0271】 在一些實施例中，HBV RNAi劑之正義股可含有1、2、3、4、5、或6個硫代磷酸酯鍵聯，HBV RNAi劑之反義股可含有1、2、3、4、5、或6個硫代磷酸酯鍵聯，或者正義股及反義股兩者可獨立地含有1、2、3、4、5、或6個硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，HBV RNAi劑之正義股可含有1、2、3、或4個硫代磷酸酯鍵聯，HBV RNAi劑之反義股可含有1、2、3、或4個硫代磷酸酯鍵聯，或者正義股及反義股兩者可獨立地含有1、2、3、或4個硫代磷酸酯鍵聯。

【0272】 在一些實施例中，HBV RNAi劑正義股含有至少兩個硫代磷酸酯核苷間鍵聯。在一些實施例中，至少兩個硫代磷酸酯核苷間鍵聯係在來自正義股之3'端之位置1至3處之核苷酸之間。在一些實施例中，至少兩個硫代磷酸酯核苷間鍵聯係在來自正義股之5'端之位置1至3、2至4、3至5、4至6、4至5、或6至8處之核苷酸之間。在一些實施例中，HBV RNAi劑反義股含有四個硫代磷酸酯核苷間鍵聯。在一些實施例中，四個硫代磷酸酯核苷間鍵聯係在來自正義股之

5'端之位置1至3處之核苷酸之間，且在來自該5'端之位置19至21、20至22、21至23、22至24、23至25、或24至26處之核苷酸之間。在一些實施例中，HBV RNAi劑在正義股中含有至少兩個硫代磷酸酯核苷間鍵聯，且在反義股中含有三或四個硫代磷酸酯核苷間鍵聯。

【0273】 在一些實施例中，HBV RNAi劑含有一或多種經修飾的核苷酸及一或多種經修飾的核苷間鍵聯。在一些實施例中，經2'-修飾的核苷係與經修飾的核苷間鍵聯組合。

HBV RNAi 劑

【0274】 在一些實施例中，本文所揭示之HBV RNAi劑靶向下表1所示之在HBV基因體的位置處或附近的HBV基因。在一些實施例中，本文所揭示之HBV RNAi劑之反義股包括：核心伸長序列，其與表1所揭示之目標HBV 19聚體序列完全、實質、或至少部分互補。

表 1. 用於 HBV RNAi 劑之實例 19 聚體 HBV cDNA 目標序列（取自 B 型肝炎病毒（亞型 ADW2）基因型 A 之完整基因體 GenBank AM282986.1 (SEQ ID NO:1)）。

SEQ ID No.	HBV 19 聚體目標序列(5' → 3')	SEQ ID NO: 1 之基因體位置	經靶向 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

【0275】 在一些實施例中，HBV RNAi劑包括反義股，其中該反義股之位置19 (5'→3')能夠與表1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劑包括反義股，其中該反義股之位置1 (5'→3')能夠與表1所揭示之19聚體目標序列之位置19形成鹼基對。

【0276】 在一些實施例中，HBV RNAi劑包括反義股，其中該反義股之位置2 (5'→3')能夠與表1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劑包括反義股，其中該反義股之位置2至18 (5'→3')能夠與位在表1所揭示之19聚體目標序列之位置18至2處之各別互補鹼基之各者形成鹼基對。

【0277】 在一些實施例中，HBV RNAi劑包括下表2所示之核心19聚體核苷酸序列。

表 2. HBV RNAi 劑反義股及正義股核心伸長序列（N=任何核苷酸）。

SEQ ID NO:	反義序列(5' → 3') (19 聚體)	SEQ ID NO:	正義序列(5' → 3') (19 聚體)	SEQ ID NO: 1 之基因體位置
7	AUUGAGAGAAGUCCACCAC	34	GUGGUGGACUUCUCUCAAU	256-274
8	UUUGAGAGAAGUCCACCAC	35	GUGGUGGACUUCUCUCAAAA	256-274
9	AUUGAGAGAAGUCCACCAN	36	NUGGUGGACUUCUCUCAAU	256-274
10	UUUGAGAGAAGUCCACCAN	37	NUGGUGGACUUCUCUCAAA	256-274
11	NUUGAGAGAAGUCCACCAN	38	NUGGUGGACUUCUCUCAAN	256-274
12	AAUUGAGAGAAGUCCACCA	39	UGGUGGACUUCUCUCAAUU	257-275
13	UAUUGAGAGAAGUCCACCA	40	UGGUGGACUUCUCUCAUA	257-275
14	AAUUGAGAGAAGUCCACCN	41	NGGUGGACUUCUCUCAAUU	257-275
15	UAUUGAGAGAAGUCCACCN	42	NGGUGGACUUCUCUCAUA	257-275
16	NAUUGAGAGAAGUCCACCN	43	NGGUGGACUUCUCUCAUN	257-275
17	AGAAAAUUUGAGAGAAGUCC	44	GGACUUCUCUCAAUUUUCU	261-279
18	UGAAAAUUUGAGAGAAGUCC	45	GGACUUCUCUCAAUUUUCA	261-279
19	AGAAAAUUUGAGAGAAAGUCN	46	NGACUUCUCUCAAUUUUCU	261-279
20	UGAAAAUUUGAGAGAAAGUCN	47	NGACUUCUCUCAAUUUUCA	261-279
21	NGAAAAUUUGAGAGAAAGUCN	48	NGACUUCUCUCAAUUUUCN	261-279

SEQ ID NO:	反義序列(5' → 3') (19 聚體)	SEQ ID NO:	正義序列(5' → 3') (19 聚體)	SEQ ID NO: 1 之基因體位置
22	ACCAAUUUAUGCCUACAGC	49	GCUGUAGGCAUAAAUUGGU	1780-1798
23	UCCAAUUUAUGCCUACAGC	50	GCUGUAGGCAUAAAUUGGA	1780-1798
24	ACCAAUUUAUGCCUACAGN	51	NCUGUAGGCAUAAAUUGGU	1780-1798
25	UCCAAUUUAUGCCUACAGN	52	NCUGUAGGCAUAAAUUGGA	1780-1798
26	NCCAAUUUAUGCCUACAGN	53	NCUGUAGGCAUAAAUUGGN	1780-1798
27	GACCAAUUUAUGCCUACAG	54	CUGUAGGCAUAAAUUGGUC	1781-1799
28	AACCAAUUUAUGCCUACAG	55	CUGUAGGCAUAAAUUGGUU	1781-1799
29	UACCAAUUUAUGCCUACAG	56	CUGUAGGCAUAAAUUGGUA	1781-1799
30	GACCAAUUUAUGCCUACAN	57	NUGUAGGCAUAAAUUGGUC	1781-1799
31	AACCAAUUUAUGCCUACAN	58	NUGUAGGCAUAAAUUGGUU	1781-1799
32	UACCAAUUUAUGCCUACAN	59	NUGUAGGCAUAAAUUGGUA	1781-1799
33	NACCAAUUUAUGCCUACAN	60	NUGUAGGCAUAAAUUGGUN	1781-1799

【0278】 包含表2中核苷酸序列或由該等核苷酸序列組成之HBV RNAi劑正義股及反義股，其可係經修飾或未經修飾的核苷酸。在一些實施例中，所具正義股及反義股序列包含表2中核苷酸序列或由該等核苷酸序列組成之HBV RNAi劑，其全部或實質全部皆係經修飾的核苷酸。

【0279】 在一些實施例中，本文所揭示之HBV RNAi劑之反義股與表2中任何反義股序列的差異在於0、1、2、或3個核苷酸。在一些實施例中，本文所揭示之HBV RNAi劑之正義股與表2中任何正義股序列的差異在於0、1、2、或3個核苷酸。

【0280】 經修飾的HBV RNAi劑反義股序列，以及其基本的未經修飾序列，係提供於表3中。經修飾的HBV RNAi劑正義股，以及其基本的未經修飾序列，係提供於表4中。在形成HBV RNAi劑時，表3及表4中所列之未經修飾序列之各者中之各核苷酸可係經修飾的核苷酸。

【0281】 如本文中（包括表3及表4中）所使用，下列符號係用於指示經修飾的核苷酸、靶向基團、及鍵聯基。如所屬技術領域中具有通常知識者會易於了解者，除非另以序列指示，否則當單體存在於寡核苷酸時，該等單體係藉由5'-3'-磷酸二酯鍵互相鍵聯：

- A = 腺苷-3'-磷酸酯；
- C = 胞苷-3'-磷酸酯；
- C = 鳥苷-3'-磷酸酯；
- U = 尿苷-3'-磷酸酯
- U = 任何經2'-OMe修飾的核苷酸
- 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-甲基胞苷-3'-磷酸酯
- cs = 2'-O-甲基胞苷-3'-硫代磷酸酯
- g = 2'-O-甲基鳥苷-3'-磷酸酯

gs	=	2'-O-甲基鳥苷-3'-硫代磷酸酯
t	=	2'-O-甲基-5-甲基尿苷-3'-磷酸酯
ts	=	2'-O-甲基-5-甲基尿苷-3'-硫代磷酸酯
u	=	2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸酯
us	=	2'-O-甲基尿苷-3'-硫代磷酸酯
Nf	=	任何經2'-氟修飾的核苷酸
Af	=	2'-氟腺苷-3'-磷酸酯
Afs	=	2'-氟腺苷-3'-硫代磷酸酯
Cf	=	2'-氟胞苷-3'-磷酸酯
Cfs	=	2'-氟胞苷-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'-去氧胸苷-3'-磷酸酯
N _{UNA}	=	2',3'-斷核苷酸模擬物（解鎖核鹼基類似物）
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)	=	任何倒置的去氧核糖核苷酸（3'-3'鍵聯之核苷酸）
(invAb)	=	倒置的（3'-3'鍵聯）無鹼基去氧核糖核苷酸，見表6
(invAb)s	=	倒置的（3'-3'鍵聯）無鹼基去氧核糖核苷酸-5'- 硫代磷酸酯，見表6
(invn)	=	任何倒置的2'-OMe核苷酸（3'-3'鍵聯之核苷酸）
s	=	硫代磷酸酯鍵聯
vpdN	=	磷酸乙烯酯去氧核糖核苷酸
(5Me-Nf)	=	5'-Me, 2'-氟核苷酸
cPrp	=	磷酸環丙酯，見表6
epTcPr	=	見表6
epTM	=	見表6

【0282】 所屬技術領域中具有通常知識者會易於了解，給定寡核苷酸序列之3'端之末端核苷酸一般會在給定單體之各別3'位置處具有羥基(-OH)，而不是磷酸酯部分（在離體條件下）。因此，例如，如上文在以上AD05070之結構圖所示，AM06606-AS之反義股之末端3'端的經「g」修飾的核苷酸具有定位於其3'位置處之羥基。除非本文中另有明確指示，否則所屬技術領域中具有通常知識者的此類了解係於描述本文所揭示之HBV RNAi劑及HBV RNAi劑之組成物時獲得利用。

【0283】 靶向基團及鍵聯基包括下列，其化學結構係提供於下表6中：(PAZ)、(NAG13)、(NAG13)s、(NAG18)、(NAG18)s、(NAG24)、(NAG24)s、(NAG25)、(NAG25)s、(NAG26)、(NAG26)s、(NAG27)、(NAG27)s、(NAG28)、(NAG28)s、(NAG29)、(NAG29)s、(NAG30)、(NAG30)s、(NAG31)、(NAG31)s、(NAG32)、(NAG32)s、(NAG33)、(NAG33)s、(NAG34)、(NAG34)s、(NAG35)、(NAG35)s、(NAG36)、(NAG36)s、(NAG37)、(NAG37)s、(NAG38)、(NAG38)s、(NAG39)、(NAG39)s。各正義股

及/或反義股可具有上文所列之任何靶向基團或鍵聯基，以及與序列之5'及/或3'端接合的其他靶向基團或鍵聯基。

表 3. HBV RNAi 劑反義股序列。

AS 股 ID	經修飾的序列(5' → 3')	SEQ ID NO.	未經修飾的序列(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	usAfscCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgCfcsuscgc	66	UACCAAUUUAUGCCUACAGCCUCCGC	153
AM04769-AS	vpusAfscCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgCfcsuscgc	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	asAfsusUfgAfgAfaGfuCfcAfcCfaCfsg	76	AAUUGAGAGAAGUCCACCACG	158
AM05057-AS	asAfsusUfgAfgAfaGfuCfcAfcCfacsg	77	AAUUGAGAGAAGUCCACCACG	158
AM05058-AS	asAfsusUfgAfgAfaGfuCfcAfcCfausu	78	AAUUGAGAGAAGUCCACCACU	159
AM05060-AS	vpusAfsusUfgAfgAfaGfuCfcAfcCfaCfsg	79	UAUUGAGAGAAGUCCACCACG	160
AM05351-AS	usAfsusCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfsu	80	UACCAAUUUAUGCCUACAGGU	161
AM05608-AS	usAfsusCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgfsusu	81	UACCAAUUUAUGCCUACAGUU	154
AM05609-AS	usAfsusCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfggsc	82	UACCAAUUUAUGCCUACAGCC	162
AM05610-AS	usAfsusCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgccusu	83	UACCAAUUUAUGCCUACAGCCUU	163
AM05611-AS	usAfsusCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgccusc	84	UACCAAUUUAUGCCUACAGCCUC	164
AM05612-AS	usAfsuscaauUfuAfuGfcCfuacagcsc	85	UACCAAUUUAUGCCUACAGCC	162
AM05613-AS	usAfsuscaauUfuAfuGfcCfuacagccusu	86	UACCAAUUUAUGCCUACAGCCUU	163
AM05614-AS	usAfsuscaauUfuAfuGfcCfuacagccusc	87	UACCAAUUUAUGCCUACAGCCUC	164
AM05618-AS	asUfsusgagaGfaAfgUfcCfaccacusu	88	AUUGAGAGAAGUCCACCACU	156
AM05621-AS	usUfsusGfaGfaGfaAfgUfcCfaCfcAfcusu	89	UUUGAGAGAAGUCCACCACU	165
AM05623-AS	asUfsusGfaGfaGfaAfgUfcCfaCfcAfcggusu	90	AUUGAGAGAAGUCCACCACGGUU	166
AM05626-AS	asUfsusgagaGfaAfgUfcCfaccacggusu	91	AUUGAGAGAAGUCCACCACGGUU	166
AM05628-AS	asUfsusGfaGfaGfaAfgUfcCfaCfcAfcgagsu	92	AUUGAGAGAAGUCCACCACGAGU	167

AM05631-AS	usAfsusUfgAfgAfaGfuCfcAfcCfaCfsg	93	UAUUGAGAGAAGUCCACCACG	160
AM05632-AS	usAfsusugagAfgAfaGfuCfcaccacsg	94	UAUUGAGAGAAGUCCACCACG	160
AM05633-AS	usAfsusUfgAfgAfaGfuCfcAfcCfaCfsgsu	95	UAUUGAGAGAAGUCCACCACGUU	168
AM05634-AS	usAfsusugagAfgAfaGfuCfcaccacgsg	96	UAUUGAGAGAAGUCCACCACGAG	169
AM05635-AS	usAfsusUfgAfgAfaGfuCfcAfcCfaCfsgsg	97	UAUUGAGAGAAGUCCACCACGAG	169
AM05637-AS	usAfsusUfgAfgAfaGfuCfcAfcCfaCfsgsa	98	UAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	170
AM05638-AS	usAfsusugagAfgAfaGfuCfcaccacgsa	99	UAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	170
AM05747-AS	asGfsasAfaAfuugagAfgAfaGfuCfcAfc	100	AGAAAAUUUGAGAGAAGUCCAC	171
AM05849-AS	usAfsesCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgusu	101	UACCAAUUUAUGCCUACAGUU	154
AM05850-AS	usAfsesCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgesc	102	UACCAAUUUAUGCCUACAGCC	162
AM05851-AS	usAfsesCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgcusu	103	UACCAAUUUAUGCCUACAGCUU	172
AM05852-AS	usAfsesCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgccsu	104	UACCAAUUUAUGCCUACAGCCU	173
AM05853-AS	usAfsesCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgccusu	105	UACCAAUUUAUGCCUACAGCCUU	163
AM05854-AS	usAfsesCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgccusc	106	UACCAAUUUAUGCCUACAGCCUC	164
AM05855-AS	cPrpusAfsesCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgusu	107	UACCAAUUUAUGCCUACAGUU	154
AM05860-AS	cPrpusAfsusUfgAfgAfaGfuCfcAfcCfaCfsg	108	UAUUGAGAGAAGUCCACCACG	160
AM05862-AS	usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfausu	109	UAUUGAGAGAAGUCCACCACAUU	174

AM05863-AS	usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacsg	110	UAUUGAGAGAAGUCCACCACG	160
AM05864-AS	usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacssu	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	usUfsusGfaGfagaagUfcCfaCfcAfcgsg	117	UUUGAGAGAAGUCCACCACGAG	177
AM05877-AS	cPrpusUfsusGfaGfaGfaAfgUfcCfaCfcAfcusu	118	UUUGAGAGAAGUCCACCACUU	165
AM06074-AS	cPrpusAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacssu	119	UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU	175
AM06142-AS	usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacusu	120	UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU	175
AM06143-AS	usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacgusu	121	UAUUGAGAGAAGUCCACCACGUU	168
AM06144-AS	usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacuus(invAb)	122	UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU	175
AM06145-AS	usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacgsg	123	UAUUGAGAGAAGUCCACCACGAG	169
AM06222-AS	usAfsusUfgAfgAfgAfaGfuCfcAfcCfacusu	124	UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU	175
AM06281-AS	asGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcusu	125	AGAAAUAUUGAGAGAAAGUCCUU	178
AM06282-AS	asGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcasc	126	AGAAAUAUUGAGAGAAAGUCCAC	171

AM06283-AS	asGfsasAfaAfuUfgAfgAfaGfuCfcacusu	127	AGAAAAUUAGAGAGAGUCCACUU	179
AM06284-AS	asGfsasAfaAfuUfgAfgAfaGfuCfcacsc	128	AGAAAAUUAGAGAGAGUCCACC	180
AM06285-AS	usGfsasAfaAfuUfgAfgAfaGfuCfcusu	129	UGAAAAUUAGAGAGAGUCCUU	152
AM06286-AS	usGfsasAfaAfuUfgAfgAfaGfuCfcasc	130	UGAAAAUUAGAGAGAGUCCAC	181
AM06299-AS	asCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcusu	131	ACCAAUUUUUGCCUACAGCUU	182
AM06300-AS	asCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcusu	132	ACCAAUUUUUGCCUACAGCCUU	183
AM06301-AS	asCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcusc	133	ACCAAUUUUUGCCUACAGCCUC	184
AM06302-AS	usCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcusu	134	UCCAAUUUUUGCCUACAGCUU	185
AM06303-AS	usCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcusu	135	UCCAAUUUUUGCCUACAGCCUU	186
AM06463-AS	cPrpusAfsCsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgscsc	136	UACCAAUUUUUGCCUACAGCC	162
AM06464-AS	usAfsCsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgscsc	137	UACCAAUUUUUGCCUACAGCC	162
AM06465-AS	cPrpusAfsCsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgscsc	138	UACCAAUUUUUGCCUACAGCC	162
AM06604-AS	usAfsCsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsu	139	UACCAAUUUUUGCCUACAGCU	187
AM06606-AS	usAfsCsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsg	140	UACCAAUUUUUGCCUACAGCG	188
AM06608-AS	asAfsCsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgscsc	141	AACCAAUUUUUGCCUACAGCC	189
AM06611-AS	usAfsCsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgusu	142	UACCAAUUUUUGCCUACAGUU	154
AM06612-AS	usAfsCsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgCfsc	143	UACCAAUUUUUGCCUACAGCC	162

AM06614-AS	asCfscAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcCfsu	144	ACCAAUUUAUGCCUACAGCCU	190
AM06616-AS	usCfscAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcCfsu	145	UCCA AUUUAUGCCUACAGCCU	191
AM06618-AS	asCfscAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcCsg	146	ACCAAUUUAUGCCUACAGCCG	192
AM06620-AS	usCfscAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcCsg	147	UCCA AUUUAUGCCUACAGCCG	193
AM06751-AS	usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfggsg	148	UACCAAUUUAUGCCUACAGGG	194

表 4. HBV RNAi 劑正義股序列。

股 ID	經修飾的序列[5' → 3']	SEQ ID NO.	未經修飾的序列(5' → 3')	SEQ ID NO.
AM04444-SS	(NAG25)uusgscucguagGfCfAfuaaaungguaus(inv dT)	195	UUGCCUGUAGGCAUAAAUUGGUAUT	275
AM04445-SS	(NAG25)uaauusgscucguagGfCfAfuaaaunggu(inv dA)	196	UAUAUGCCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	276
AM04767-SS	(NAG25)gaggagsgcucguagGfCfAfuaaaunggTM(inv dA)	197	GCGGAGGCUGUAGGCAUAAAUUGGTA	277
AM05010-SS	(NAG25)scsuguaGfCfAfuaaaungguaus(inv Ab)	198	CUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU	278
AM05015-SS	(NAG25)sgscucguagGfCfAfuaaaungguas(inv Ab)	199	GCCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	279
AM05016-SS	(NAG25)sgscucguagGfCfAfuaaaunggus(inv dA)	200	GCCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	279
AM05017-SS	(NAG25)sgscucguagGfCfAfuaaaungguAMs(inv Ab)	201	GCCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	279
AM05018-SS	(NAG25)sgscucguagGfCfAfuaaaunggTMAMs(inv Ab)	202	GCCUGUAGGCAUAAAUUGGTA	280

股 ID	經修飾的序列(5' → 3')	SEQ ID NO.	未經修飾的序列(5' → 3')	SEQ ID NO.
AM05019-SS	(NAG25)sasacugugGfCfAfuaaauugguas(invAb)	203	AACUGUAGGCAUAAUUGGUA	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)scsguggugGfCfUfuucucucaaus(invAb)	207	CGUGGUGGACUUCUCUCAAUU	285
AM05049-SS	(NAG25)sasauggugGfCfUfuucucucaaus(invAb)	208	AAUGGUGGACUUCUCUCAAUU	286
AM05050-SS	(NAG25)scsguggugGfCfUfuucucucaTMTMs(invAb)	209	CGUGGUGGACUUCUCUCAATT	287
AM05051-SS	(NAG25)sgsgacuucuCfUfCfaauuuucaas(invAb)	210	GGACUUCUCUCAAUUUUCUAA	288
AM05063-SS	(NAG25)scsguggugGfCfUfuucucucaauas(invAb)	211	CGUGGUGGACUUCUCUCAAUU	289
AM05064-SS	(NAG25)suscguggugGfAfCfuucucucaas(invAb)	212	UCGUGGUGGACUUCUCUCAAA	290
AM05346-SS	(NAG31)sasccugugGfCfAfuaaauugguas(invAb)	213	ACCUGUAGGCAUAAUUGGUA	291
AM05347-SS	(NAG31)s(invAb)scugugGfCfAfuaaauugguas(invAb)	214	CUGUAGGCAUAAUUGGUA	292
AM05606-SS	(NAG25)s(invAb)scugugGfCfAfuaaauugguas(invAb)	215	CUGUAGGCAUAAUUGGUA	292
AM05607-SS	(NAG37)s(invAb)scugugGfCfAfuaaauugguas(invAb)	216	CUGUAGGCAUAAUUGGUA	292

股 ID	經修飾的序列(5' → 3')	SEQ ID NO.	未經修飾的序列(5' → 3')	SEQ ID NO.
AM05615-SS	(NAG25)s(invAb)sacugugGfCfAfuaaauugguas(invAb)	217	ACUGUAGGCAUAAAUUGGUA	293
AM05616-SS	(NAG25)sgsgcugugGfCfAfuaaauugguas(invAb)	218	GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	294
AM05617-SS	(NAG37)sasaguggugGfAfCfucucucuaas(invAb)	219	AAGUGGUGGACUUCUCUCAAU	283
AM05620-SS	(NAG25)sasaguggugGfAfCfucucucuaas(invAb)	220	AAGUGGUGGACUUCUCUCAAA	295
AM05622-SS	(NAG25)scscguggugGfAfCfucucucuaas(invAb)	221	CCGUGGUGGACUUCUCUCAAU	296
AM05624-SS	(NAG25)s(invAb)sccguggugGfAfCfucucucuaas(invAb)	222	CCGUGGUGGACUUCUCUCAAU	296
AM05627-SS	(NAG25)scsucguggugGfAfCfucucucuaas(invAb)	223	CUCGUGGUGGACUUCUCUCAAU	297
AM05629-SS	(NAG25)s(invAb)sguggugGfAfCfucucucuaas(invAb)	224	GUGGUGGACUUCUCUCAAU	298
AM05630-SS	(NAG25)s(invAb)sguggugGfAfCfucucucuaaasu(invAb)	225	GUGGUGGACUUCUCUCAAUU	299
AM05636-SS	(NAG25)suscguggugGfCfUfucucucuaas(invAb)	226	UCGUGGUGGACUUCUCUCAAUU	300
AM05639-SS	(NAG25)s(invAb)suggugGfCfUfucucucuaas(invAb)	227	UGGUGGACUUCUCUCAAUU	301
AM05640-SS	(NAG37)s(invAb)suggugGfCfUfucucucuaas(invAb)	228	UGGUGGACUUCUCUCAAUU	301
AM05746-SS	(NAG25)sgsggacuuCfUfCfuaaauuuucus(invAb)	229	GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU	302
AM05856-SS	(NAG25)s(invAb)scugugGfCfAfuaaauugguaasu(invAb)	230	CUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU	278

股 ID	經修飾的序列(5' → 3')	SEQ ID NO.	未經修飾的序列(5' → 3')	SEQ ID NO.
AM05857-SS	(NAG25)s(invAb)sgcuguagGfCfAfuaaauuguausu(invAb)	231	GCUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU	303
AM05858-SS	(NAG25)s(invAb)sggcuguagGfCfAfuaaauuguausu(invAb)	232	GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU	304
AM05859-SS	(NAG25)s(invAb)saacuguagGfCfAfuaaauuguausu(invAb)	233	AACUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU	305
AM05868-SS	(NAG25)s(invAb)ugguggAfCfUfucucucaaausu(invAb)	234	UGGUGGACUUCUCUCAAAUU	306
AM05869-SS	(NAG25)s(invAb)sgugguggAfCfUfucucucaaausu(invAb)	235	GUGGUGGACUUCUCUCAAAUU	307
AM05870-SS	(NAG25)sasaguggAfCfUfucucucaaausu(invAb)	236	AAUGGUGGACUUCUCUCAAAUU	308
AM05871-SS	(NAG25)scsgugguggAfCfUfucucucaaausu(invAb)	237	CGUGGUGGACUUCUCUCAAAUU	309
AM05872-SS	(NAG31)scsgugguggAfCfUfucucucaaaus(invAb)	238	CGUGGUGGACUUCUCUCAAAU	289
AM05879-SS	(NAG25)s(invAb)saaguggugGfAfCfuucucucaaus(invAb)	239	AAGUGGUGGACUUCUCUCAAU	283
AM05880-SS	(NAG25)s(invAb)sguggugGfAfCfuucucucaaausu(invAb)	240	GUGGUGGACUUCUCUCAAAUU	310
AM05881-SS	(NAG25)s(invAb)scguggugGfAfCfuucucucaaausu(invAb)	241	CGUGGUGGACUUCUCUCAAAUU	311
AM05882-SS	(NAG25)sasaguggugGfAfCfuucucucaaausu(invAb)	242	AAGUGGUGGACUUCUCUCAAAUU	312
AM05883-SS	(NAG25)suscguggugGfAfCfuucucucaaausu(invAb)	243	UCGUGGUGGACUUCUCUCAAAUU	313
AM06146-SS	(NAG37)s(invAb)sgugguggAfCfUfucucucaaausu(invAb)	244	GUGGUGGACUUCUCUCAAAUU	307

股 ID	經修飾的序列(5' → 3')	SEQ ID NO.	未經修飾的序列(5' → 3')	SEQ ID NO.
AM06147-SS	(NAG37)s(invAb)scgugggAfCfUfucucucaauasu(invAb)	245	CGUGGUGGACUUCUCUCAUAUU	309
AM06148-SS	(NAG37)s(invAb)scucgugggAfCfUfucucucauas(invAb)	246	CUCGUGGUGGACUUCUCUCAUA	314
AM06149-SS	(NAG37)s(invAb)scucgugggAfCfUfucucucaauasu(invAb)	247	CUCGUGGUGGACUUCUCUCAUAUU	315
AM06150-SS	(NAG37)s(invAb)sggcugugGfCfAfuaaauugguas(invAb)	248	GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	294
AM06151-SS	(NAG37)s(invAb)sgaggcugugGfCfAfuaaauugguas(invAb)	249	GAGGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	316
AM06152-SS	(NAG37)s(invAb)sgaggcugugGfCfAfuaaauugguas(invAb)	250	GAGGCUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU	317
AM06287-SS	(NAG37)s(invAb)sggacuuCfUfCfucuaauuuucus(invAb)	251	GGACUUCUCUCAAUUUUCU	318
AM06288-SS	(NAG37)s(invAb)sguggacuuCfUfCfucuaauuuucus(invAb)	252	GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU	302
AM06289-SS	(NAG37)s(invAb)sgguggacuuCfUfCfucuaauuuucus(invAb)	253	GGUGGACUUCUCUCAAUUUUCU	319
AM06290-SS	(NAG37)s(invAb)sggacuuCfUfCfucuaauuuucas(invAb)	254	GGACUUCUCUCAAUUUUCA	320
AM06291-SS	(NAG37)s(invAb)sguggacuuCfUfCfucuaauuuucas(invAb)	255	GUGGACUUCUCUCAAUUUUCA	321
AM06304-SS	(NAG37)s(invAb)sgcuguaGfGfCfauaaaunggus(invAb)	256	GCUGUAGGCAUAAAUUGGU	322
AM06305-SS	(NAG37)s(invAb)sggcuguaGfGfCfauaaaunggus(invAb)	257	GGCUGUAGGCAUAAAUUGGU	323
AM06306-SS	(NAG37)s(invAb)sgaggcuguaGfGfCfauaaaunggus(invAb)	258	GAGGCUGUAGGCAUAAAUUGGU	324

股 ID	經修飾的序列(5' → 3')	SEQ ID NO.	未經修飾的序列(5' → 3')	SEQ ID NO.
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)sggcuguagGfCfAfuaaaugguas(invAb)	263	GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUU	329
AM06609-SS	(NAG37)s(invAb)scuguagGfCfAfuaaaugguas(invAb)	264	CUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU	278
AM06610-SS	(NAG37)s(invAb)scuGfuAfgGfCfAfuAfuUfgGfuasuus(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)scccuguagGfCfAfuaaaugguas(invAb)	270	CCCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	334
AM06752-SS	(NAG37)csgcuguagGfCfAfuaaaugguas(invAb)	271	CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	328
AM06753-SS	(NAG37)csccuguagGfCfAfuaaaugguas(invAb)	272	CCCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	334

股 ID	經修飾的序列(5' → 3')	SEQ ID NO.	未經修飾的序列(5' → 3')	SEQ ID NO.
AM06776-SS	(NAG25)s(invAb)sguggacuuCfUfCfucaaunucus(invAb)	273	GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU	302
AM06777-SS	(NAG25)s(invAb)scgcuguagGfCfAfuaaauugguas(invAb)	274	CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	328

【0284】 本文所述之HBV RNAi劑係藉由黏合反義股與正義股形成。在以下條件下，含有表4所列之序列之正義股可與含有表3所列之序列之任何反義股雜交：該等兩種序列在連續16、17、18、19、20、或21個核苷酸序列上具有至少約85%互補性的區域。

【0285】 在一些實施例中，本文所揭示之HBV RNAi劑之反義股與表3中任何反義股序列的差異在於0、1、2、或3個核苷酸。在一些實施例中，本文所揭示之HBV RNAi劑之正義股與表4中任何正義股序列的差異在於0、1、2、或3個核苷酸。

【0286】 在一些實施例中，HBV RNAi劑反義股包含表3中任何序列之核苷酸序列。在一些實施例中，HBV RNAi劑反義股包含表3中任何序列之核苷酸（由5'端→3'端）1至17、2至17、1至18、2至18、1至19、2至19、1至20、2至20、1至21、2至21、1至22、2至22、1至23、2至23、1至24、2至24、1至25、2至25、1至26、或2至26之序列。

【0287】 在一些實施例中，HBV RNAi劑正義股包含表4中任何序列之核苷酸序列。在一些實施例中，HBV RNAi劑正義股包含表4中任何序列之下列之序列：核苷酸（由5'端→3'端）1至17、2至17、3至17、4至17、1至18、2至18、3至18、4至18、1至19、2至19、3至19、4至19、1至20、2至20、3至20、4至20、1至21、2至21、3至21、4至21、1至22、2至22、3至22、4至22、1至23、2至23、3至23、4至23、1至24、2至24、3至24、4至24、1至25、2至25、3至25、4至25、1至26、2至26、3至26、或4至26。

【0288】 針對本文所揭示之HBV RNAi劑，在反義股之位置1處之核苷酸（由5'端→3'端）可與HBV基因完全互補，或者可不與HBV基因互補。在一些實施例中，在反義股之位置1處之核苷酸（由5'端→3'端）係U、A、或dT。在一些實施例中，在反義股之位置1處之核苷酸（由5'端→3'端）與正義股形成A:U或U:A鹼基對。

【0289】 在一些實施例中，HBV RNAi劑反義股包含表3中任何反義股序列之核苷酸（由5'端→3'端）2至18或2至19之序列。在一些實施例中，HBV RNAi劑正義股包含表4中任何正義股序列之核苷酸（由5'端 → 3'端）1至17或1至18之序列。

【0290】 在一些實施例中，HBV RNAi劑包括(i)反義股，其包含表3中任何反義股序列之核苷酸（由5'端→3'端）2至18或2至19之序列；及(ii)正義股，其包含表4中任何正義股序列之核苷酸（由5'端→3'端）1至17或1至18之序列。

【0291】 在以下條件下，含有表4所列之序列之正義股可與含有表3所列之序列之任何反義股雜交：該等兩種序列在連續16、17、18、19、20、或21個核苷酸序列上具有至少約85%互補性的區域。代表性序列配對係以表5所示之雙鏈體ID No.為例。

【0292】 在一些實施例中，HBV RNAi劑包含本文所提出之任何雙鏈體ID No.。在一些實施例中，HBV RNAi劑由本文所提出之任何雙鏈體ID No.組成。在一些實施例中，HBV RNAi劑包含本文所提出之任何雙鏈體ID No.之正義股及/或反義股核苷酸序列。在一些實施例中，HBV RNAi劑包含：本文所提出之任何雙鏈體ID No.之正義股及反義股核苷酸序列；以及靶向基團及/或鍵聯基，其中該靶向基團及/或鍵聯基係與正義股或反義股共價鍵聯（即接合）。在一些實施例中，HBV RNAi劑包含本文所提出之任何雙鏈體ID No.之正義股及反義股之經修飾的核苷酸序列。在一些實施例中，HBV RNAi劑包含：本文所提出之任何雙鏈體ID No.之正義股及反義股之經修飾的核苷酸序列；以及靶向基團及/或鍵聯基，其中該靶向基團及/或鍵聯基係與正義股或反義股共價鍵聯。

【0293】 在一些實施例中，HBV RNAi劑包含反義股及正義股，該等反義股及正義股具有表5的任何反義股/正義股雙鏈體之核苷酸序列，且進一步包含去唾液酸糖蛋白受體配體靶向基團。

【0294】 在一些實施例中，HBV RNAi劑包含反義股及正義股，該等反義股及正義股具有表5的任何雙鏈體之任何反義股及/或正義股核苷酸序列之核苷酸

序列，且進一步包含選自由下列所組成之群組之靶向基團：(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。

【0295】 在一些實施例中，HBV RNAi劑包含反義股及正義股，該等反義股及正義股具有表5的任何雙鏈體之任何反義股及/或正義股核苷酸序列之經修飾的核苷酸序列。

【0296】 在一些實施例中，HBV RNAi劑包含反義股及正義股，該等反義股及正義股具有表5的任何雙鏈體之任何反義股及/或正義股核苷酸序列之經修飾的核苷酸序列，且進一步包含去唾液酸糖蛋白受體配體靶向基團。

【0297】 在一些實施例中，HBV RNAi劑包含表5的任何雙鏈體。

【0298】 在一些實施例中，HBV RNAi劑由表5的任何雙鏈體組成。

表 5. HBV RNAi 劑雙鏈體之實例

雙鏈體 ID	反義股 ID	正義股 ID	雙鏈體 ID	反義股 ID	正義股 ID
AD03498	AM03508-AS	AM04445-SS	AD03969	AM04443-AS	AM05015-SS
AD03499	AM04441-AS	AM04444-SS	AD03970	AM05011-AS	AM05019-SS
AD03500	AM04442-AS	AM04444-SS	AD03971	AM05012-AS	AM05015-SS
AD03501	AM04443-AS	AM04444-SS	AD03972	AM04443-AS	AM05016-SS
AD03738	AM04768-AS	AM04767-SS	AD03973	AM04443-AS	AM05017-SS
AD03739	AM04769-AS	AM04767-SS	AD03974	AM04443-AS	AM05018-SS
AD03967	AM04443-AS	AM05010-SS	AD03975	AM05013-AS	AM05015-SS
AD03968	AM05011-AS	AM05010-SS	AD03976	AM05014-AS	AM05019-SS

雙鏈體 ID	反義股 ID	正義股 ID
AD03977	AM05013-AS	AM05017-SS
AD03978	AM05013-AS	AM04444-SS
AD04001	AM05052-AS	AM05034-SS
AD04002	AM05053-AS	AM05034-SS
AD04003	AM05054-AS	AM05046-SS
AD04004	AM05052-AS	AM05047-SS
AD04005	AM05055-AS	AM05064-SS
AD04006	AM05056-AS	AM05048-SS
AD04007	AM05057-AS	AM05048-SS
AD04008	AM05058-AS	AM05049-SS
AD04009	AM05056-AS	AM05050-SS
AD04010	AM05060-AS	AM05063-SS
AD04176	AM05351-AS	AM05346-SS
AD04177	AM04443-AS	AM05347-SS
AD04178	AM05011-AS	AM05347-SS
AD04412	AM05011-AS	AM05606-SS
AD04413	AM05011-AS	AM05607-SS
AD04414	AM05608-AS	AM05606-SS
AD04415	AM05011-AS	AM05615-SS
AD04416	AM05609-AS	AM05616-SS
AD04417	AM05610-AS	AM05616-SS
AD04418	AM05611-AS	AM05616-SS
AD04419	AM05612-AS	AM05616-SS
AD04420	AM05613-AS	AM05616-SS
AD04421	AM05614-AS	AM05616-SS

雙鏈體 ID	反義股 ID	正義股 ID
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
AD04428	AM05626-AS	AM05622-SS
AD04429	AM05626-AS	AM05624-SS
AD04430	AM05628-AS	AM05627-SS
AD04431	AM05054-AS	AM05629-SS
AD04432	AM05054-AS	AM05630-SS
AD04433	AM05631-AS	AM05048-SS
AD04434	AM05632-AS	AM05048-SS
AD04435	AM05633-AS	AM05048-SS
AD04436	AM05635-AS	AM05048-SS
AD04437	AM05634-AS	AM05048-SS
AD04438	AM05637-AS	AM05636-SS
AD04439	AM05638-AS	AM05636-SS
AD04440	AM05058-AS	AM05639-SS
AD04441	AM05057-AS	AM05639-SS
AD04442	AM05057-AS	AM05640-SS
AD04511	AM05747-AS	AM05746-SS
AD04570	AM05011-AS	AM05856-SS
AD04571	AM05849-AS	AM05856-SS
AD04572	AM05850-AS	AM05856-SS
AD04573	AM05851-AS	AM05857-SS

雙鍵體 ID	反義股 ID	正義股 ID
AD04574	AM05852-AS	AM05857-SS
AD04575	AM05853-AS	AM05858-SS
AD04576	AM05854-AS	AM05858-SS
AD04577	AM05011-AS	AM05859-SS
AD04578	AM05850-AS	AM05858-SS
AD04579	AM05014-AS	AM05347-SS
AD04580	AM05855-AS	AM05347-SS
AD04581	AM05860-AS	AM05063-SS
AD04583	AM05862-AS	AM05868-SS
AD04584	AM05863-AS	AM05868-SS
AD04585	AM05864-AS	AM05869-SS
AD04586	AM05865-AS	AM05869-SS
AD04587	AM05862-AS	AM05870-SS
AD04588	AM05863-AS	AM05871-SS
AD04590	AM05867-AS	AM05063-SS
AD04591	AM05860-AS	AM05872-SS
AD04592	AM05054-AS	AM05879-SS
AD04593	AM05873-AS	AM05880-SS
AD04594	AM05874-AS	AM05880-SS
AD04595	AM05875-AS	AM05881-SS
AD04596	AM05876-AS	AM05881-SS
AD04597	AM05873-AS	AM05882-SS
AD04598	AM05874-AS	AM05883-SS
AD04599	AM05877-AS	AM05620-SS
AD04734	AM06074-AS	AM05869-SS

雙鍵體 ID	反義股 ID	正義股 ID
AD04771	AM06142-AS	AM06146-SS
AD04772	AM06143-AS	AM06147-SS
AD04773	AM06144-AS	AM06146-SS
AD04774	AM06145-AS	AM06148-SS
AD04775	AM06145-AS	AM06149-SS
AD04776	AM05850-AS	AM06150-SS
AD04777	AM05854-AS	AM06151-SS
AD04778	AM05854-AS	AM06152-SS
AD04822	AM06222-AS	AM06146-SS
AD04823	AM05609-AS	AM06150-SS
AD04871	AM06281-AS	AM06287-SS
AD04872	AM06282-AS	AM06288-SS
AD04873	AM06283-AS	AM06288-SS
AD04874	AM06284-AS	AM06289-SS
AD04875	AM06285-AS	AM06290-SS
AD04876	AM06286-AS	AM06291-SS
AD04881	AM06299-AS	AM06304-SS
AD04882	AM06300-AS	AM06305-SS
AD04883	AM06301-AS	AM06306-SS
AD04884	AM06302-AS	AM06307-SS
AD04885	AM06303-AS	AM06308-SS
AD04962	AM05864-AS	AM06146-SS
AD04963	AM05855-AS	AM05607-SS
AD04981	AM06463-AS	AM06150-SS
AD04982	AM06464-AS	AM06150-SS

雙鏈體 ID	反義股 ID	正義股 ID
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

雙鏈體 ID	反義股 ID	正義股 ID
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

【0299】 在一些實施例中，製備或提供HBV RNAi劑成為鹽、混合鹽、或游離酸。本文所述之RNAi劑在遞送至表現HBV基因之細胞後，在體內抑制或減弱一或多種HBV基因的表現。

靶向基團、鍵聯基、及遞送媒劑

【0300】 在一些實施例中，HBV RNAi劑係與一或多種非核苷酸基團接合，該非核苷酸基團包括但不限於靶向基團、鍵聯基、遞送聚合物、或遞送媒劑。非核苷酸基團可增強RNAi劑的靶向、遞送、或附接。靶向基團及鍵聯基之實例係提供於表6中。非核苷酸基團可與正義股及/或反義股之3'及/或5'端共價鍵聯。在一些實施例中，HBV RNAi劑含有與正義股的3'及/或5'端鍵聯的非核苷酸基團。在一些實施例中，非核苷酸基團係鍵聯至HBV RNAi劑正義股之5'端。非核苷酸基團可經由連接子/鍵聯基直接或間接鍵聯至RNAi劑。在一些實施例中，非核苷酸基團係經由不穩定、可切割、或可逆的鍵結或連接子鍵聯至RNAi劑。

【0301】 在一些實施例中，非核苷酸基團增強RNAi劑或其附接的接合物之藥物動力學或生物分佈性質，以改善接合物的細胞或組織特異性分佈及細胞特異性攝取。在一些實施例中，非核苷酸基團增強RNAi劑的胞吞(endocytosis)。

【0302】 靶向基團或靶向部分增強其附接的接合物之藥物動力學或生物分佈性質，以改善接合物的細胞特異性分佈及細胞特異性攝取。靶向基團可係單價、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的化合物、細胞受體配體、半抗原、抗體、單株抗體、抗體片段、及對細胞表面分子具有親和力的抗體模擬物。在一些實施例中，靶向基團係使用連接子鍵聯至RNAi劑，該等連接子係諸如PEG連接子或一、二、或三個無鹼基及/或核糖醇（無鹼基核糖）基團。在一些實施例中，靶向基團包含半乳糖衍生物團簇。

【0303】 本文所述之HBV RNAi劑可經合成而具有反應性基團，諸如胺基團（在5'端處）。藉由使用所屬技術領域中之一般方法，反應性基團可用於隨後附接靶向部分。

【0304】 在一些實施例中，靶向基團包含去唾液酸糖蛋白受體配體。在一些實施例中，去唾液酸糖蛋白受體配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，用語半乳糖衍生物包括以下兩者：半乳糖；及半乳糖衍生物，其對去唾液酸糖蛋白受體所具有的親和力等於或大於半乳糖的親和力。半乳糖衍生物包括但不限於：半乳糖、半乳糖胺、半核苷酸胺、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（見例如：Iobst, S.T. and Drickamer, K. J.B.C. 1996, 271, 6686）。有用於寡核苷酸及其他分子在體內靶向肝臟之半乳糖衍生物、及半乳糖衍生物團簇，係所屬技術領域中已知者（見例如Baenziger and Fiete, 1980, Cell, 22, 611-620; Connolly et al., 1982, J. Biol. Chem., 257, 939-945）。半乳糖衍生物已用於透過其與在肝細胞表面上表現的去唾液酸糖蛋白受體(ASGPr)結合，將分子於體內靶向肝細胞。ASGPr配體與（多個）ASGPr的結合有利於細胞特異性靶向至肝細胞及分子胞吞於肝細胞中。ASGPr配體可係單體（例如，具有單一半乳糖衍生物）或多聚體（例如，具有多種半乳糖衍生物）。可使用所屬技術領域中已知的方法，將半乳糖衍生物或半乳糖衍生物團簇附接至RNAi

多核苷酸之3'或5'端。靶向基團（諸如半乳糖衍生物團簇）的製備係描述於例如美國專利申請案第15/452,324號及15/452,423號，兩者內容全文以引用方式併入本文中。

【0305】 如本文中所使用，半乳糖衍生物團簇包含具有二至四個末端半乳糖衍生物的分子。末端半乳糖衍生物透過其C-1碳附接至分子。在一些實施例中，半乳糖衍生物團簇係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，半乳糖衍生物團簇包含N-乙醯基-半乳糖胺。在一些實施例中，半乳糖衍生物團簇包含三個N-乙醯基-半乳糖胺。在一些實施例中，半乳糖衍生物團簇係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，半乳糖衍生物團簇包含四個N-乙醯基-半乳糖胺。

【0306】 如本文中所使用，半乳糖衍生物三聚體含有三個半乳糖衍生物，其各自鍵聯至中央分支點。如本文中所使用，半乳糖衍生物四聚體含有四個半乳糖衍生物，其各自鍵聯至中央分支點。半乳糖衍生物可透過醣類之C-1碳附接至中央分支點。在一些實施例中，半乳糖衍生物係經由連接子或間隔子鍵聯至分支點。在一些實施例中，連接子或間隔子係可撓性親水性間隔子，諸如PEG基團（見例如美國專利第5,885,968號；Biessen et al. J. Med. Chem. 1995 Vol. 39 p. 1538-1546）。在一些實施例中，PEG間隔子係PEG3間隔子。分支點可係允許三個半乳糖衍生物附接且進一步允許分支點附接至RNAi劑的任何小分子。分支點基團之實例係二離胺酸或二麩胺酸。分支點附接至RNAi劑可透過連接子或間隔子發生。在一些實施例中，連接子或間隔子包含可撓性親水性間隔子，諸如但不限於PEG間隔子。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，半乳糖衍生物團簇包含半乳糖衍生物四聚體，其可係例如N-乙醯基-半乳糖胺四聚體。

【0307】 在一些實施例中，描述了用於在體內將HBV RNAi劑遞送至肝細胞之醫藥組成物。此類醫藥組成物可包括例如與半乳糖衍生物團簇接合的HBV RNAi劑。在一些實施例中，半乳糖衍生物團簇包含半乳糖衍生物三聚體（其可係例如N-乙醯基-半乳糖胺三聚體）或半乳糖衍生物四聚體，其可係例如N-乙醯基-半乳糖胺四聚體。

【0308】 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（包括半乳糖簇靶向配體）係所屬技術領域中已知者。

【0309】 在一些實施例中，鏈聯基係與RNAi劑接合。鏈聯基有利於該劑與靶向基團、或遞送聚合物、或遞送媒劑的共價鏈聯。鏈聯基可鏈聯至RNAi劑正義股或反義股之3'或5'端。在一些實施例中，鏈聯基係鏈聯至RNAi劑正義股。在一些實施例中，鏈聯基係與RNAi劑正義股之5'或3'端接合。在一些實施例中，鏈聯基係與RNAi劑正義股之5'端接合。鏈聯基之實例包括但不限於：反應性基團，諸如一級胺及炔、烷基、無鹼基核苷、核糖醇（無鹼基核糖）、及/或PEG基團。

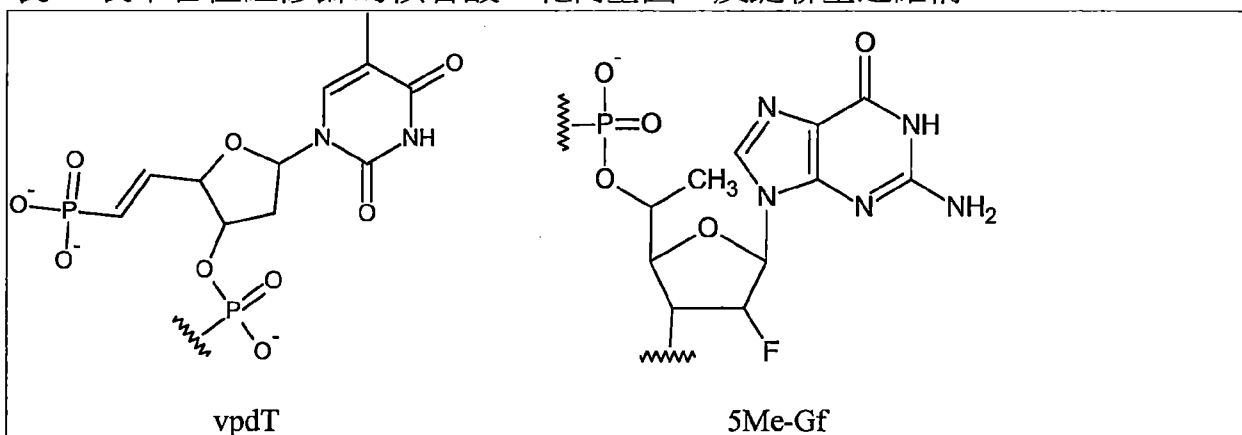
【0310】 連接子或鏈聯基係在兩個原子之間的連接，該連接經由一或多種共價鍵，將一個化學基團（諸如RNAi劑）或受關注區段鏈聯至另一個化學基團（諸如靶向基團或遞送聚合物）或受關注區段。不穩定鏈聯含有不穩定鍵結。鏈聯可選地包括間隔子(spacer)，該間隔子增加在兩個連接原子之間的距離。間隔子可進一步增加鏈聯的可撓性及/或長度。間隔子可包括但不限於烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、及芳炔基；其各者可含有一或多個雜原

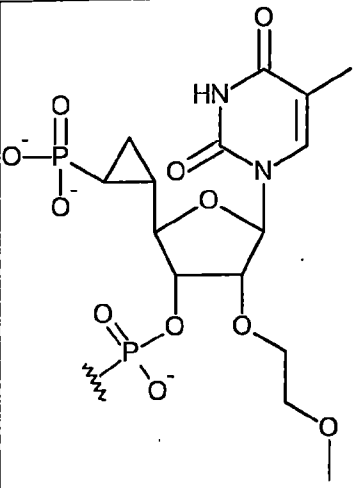
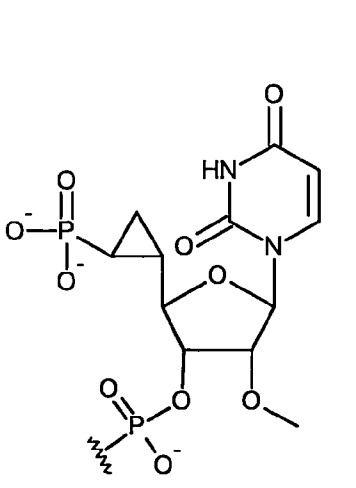
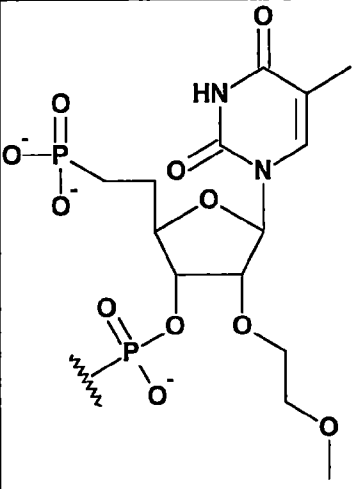
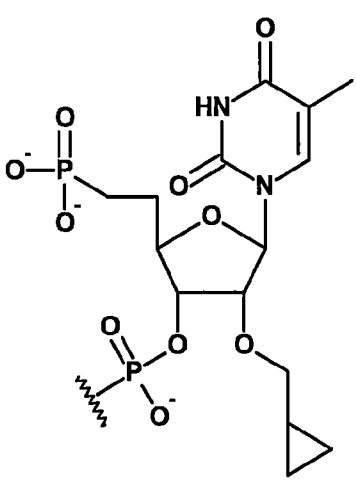
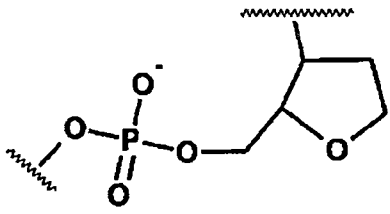
子、雜環、胺基酸、核苷酸、及醣類。間隔子基團係所屬技術領域中所熟知，且前述清單不意欲限制說明之範疇。

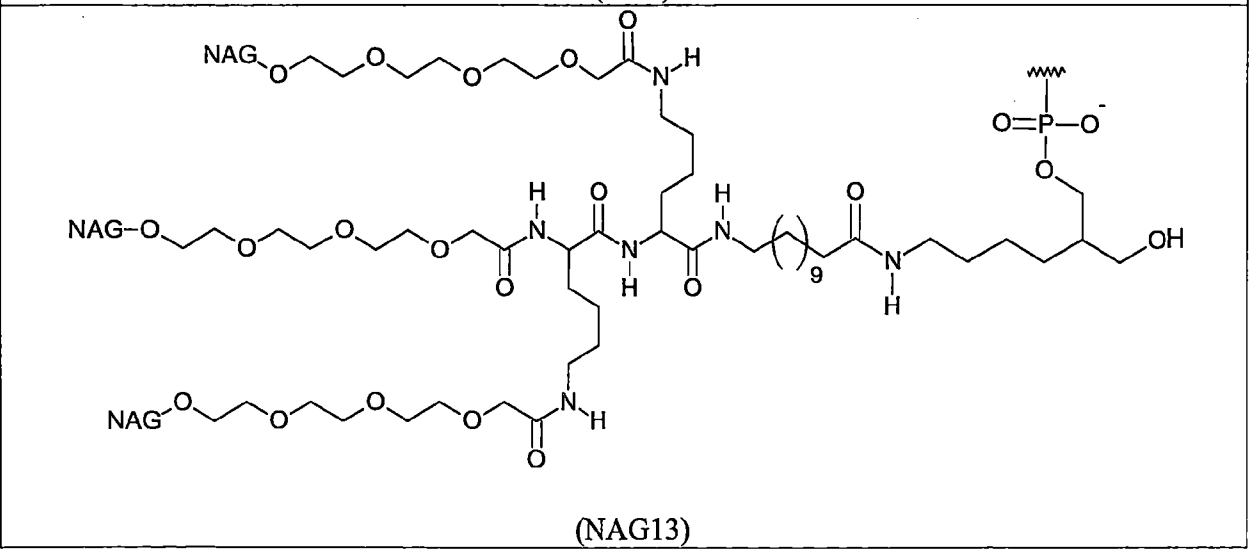
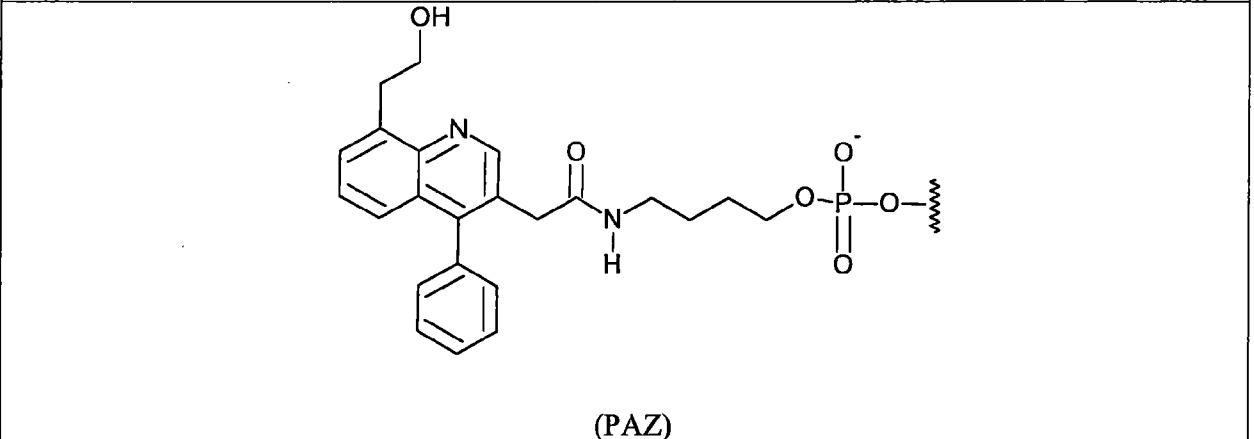
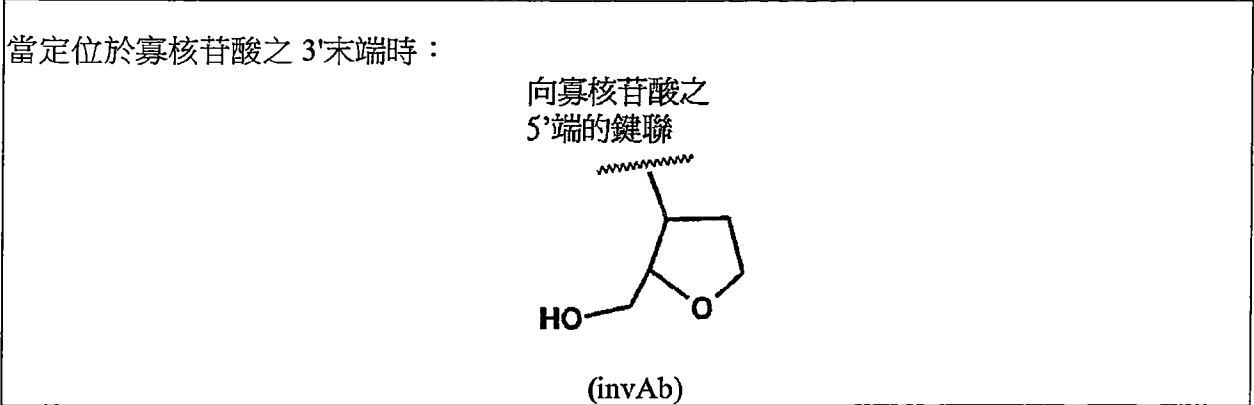
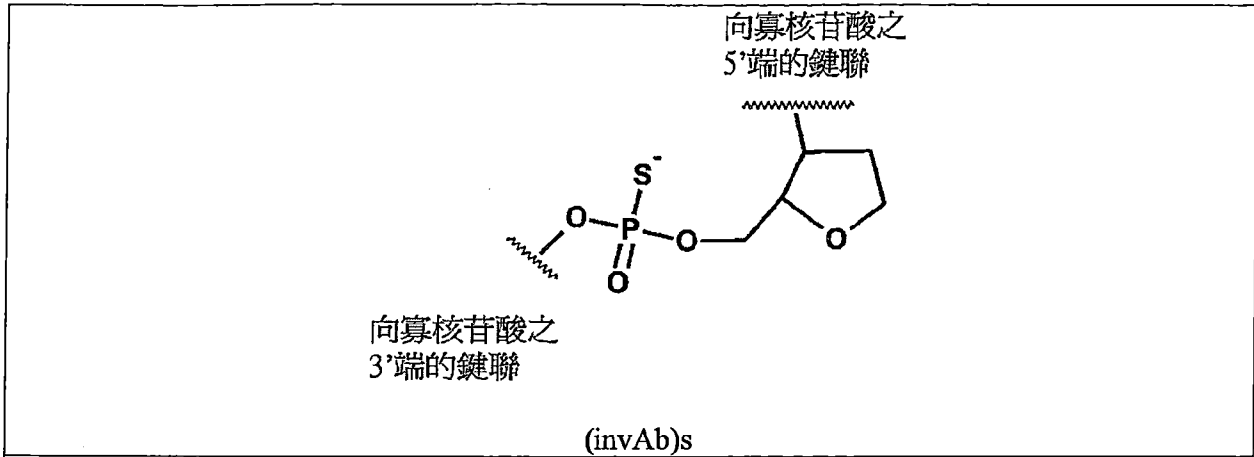
【0311】 表3及表4所列之任何HBV RNAi劑核苷酸序列（無論是否經修飾或未經修飾）可含有3'或5'靶向基團及/或鍵聯基。含有3'或5'靶向基團及/或鍵聯基之表3及表4所列之任何HBV RNAi劑序列，其可替代地不含3'或5'靶向基團及/或鍵聯基，或者可含有不同3'或5'靶向基團及/或鍵聯基（包括但不限於表3所描述者）。表5所列之任何HBV RNAi劑雙鏈體（無論經修飾或未經修飾）可進一步包含靶向基團及/或鍵聯基（包括但不限於表3所描述者），而且靶向基團或鍵聯基可附接至HBV RNAi劑雙鏈體之正義股或反義股之3'或5'端。

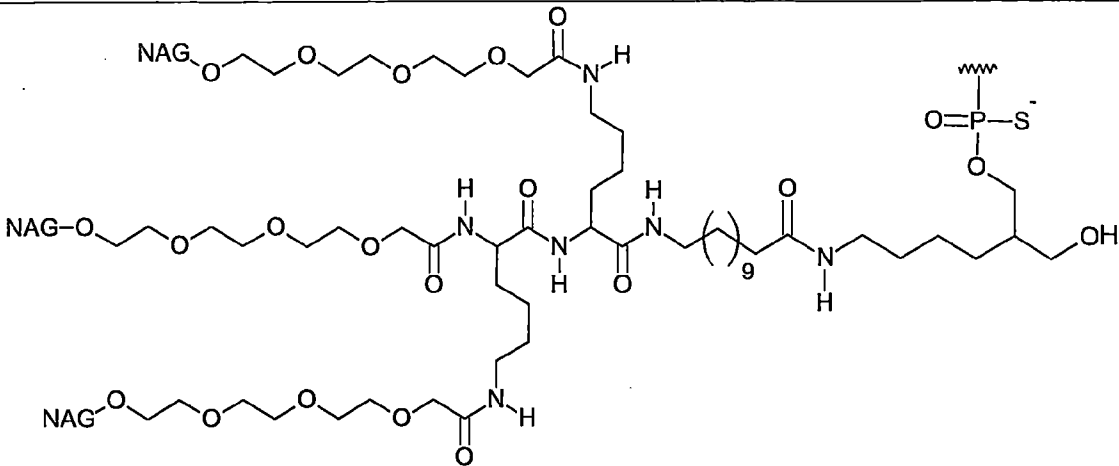
【0312】 靶向基團及鍵聯基之實例係提供於表6中。表4提供HBV RNAi劑正義股的數個實施例，該等HBV RNAi劑正義股具有鍵聯至5'或3'端之靶向基團或鍵聯基。

表 6. 表示各種經修飾的核苷酸、靶向基團、及鍵聯基之結構。

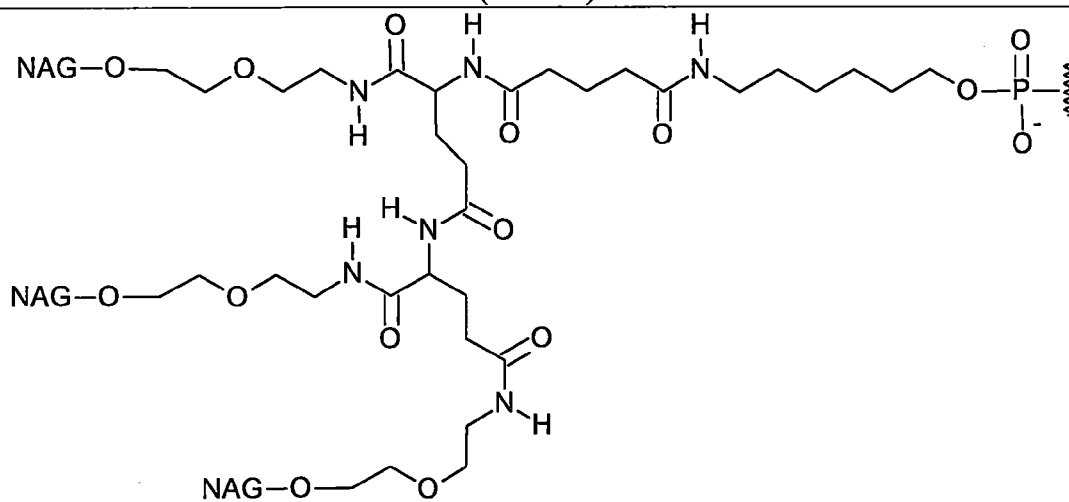


	
cPrpTM	cPrpu
	
epTM	epTcPr
當內部定位於寡核苷酸上時：  向寡核苷酸之 5'端的鍵聯 向寡核苷酸之 3'端的鍵聯 (invAb)	
當內部定位於寡核苷酸上時：	

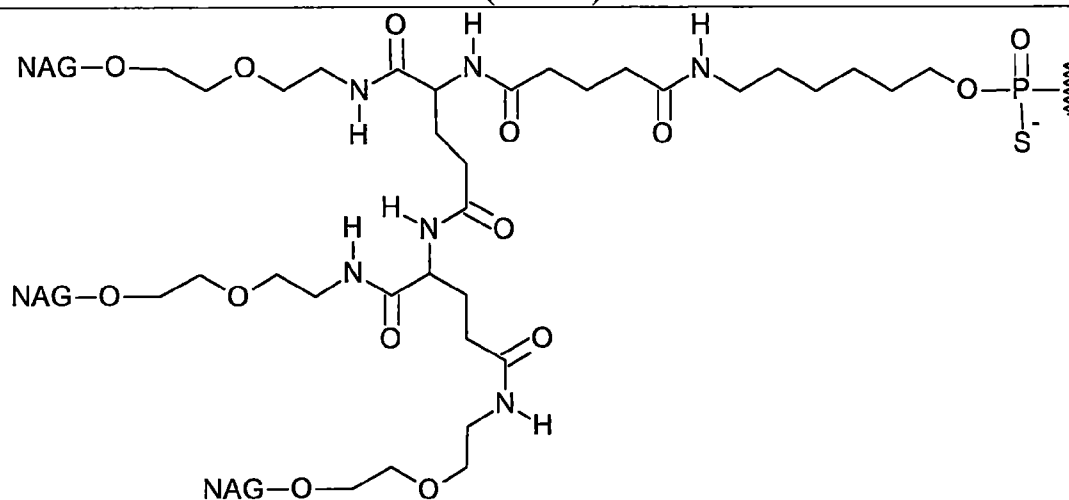




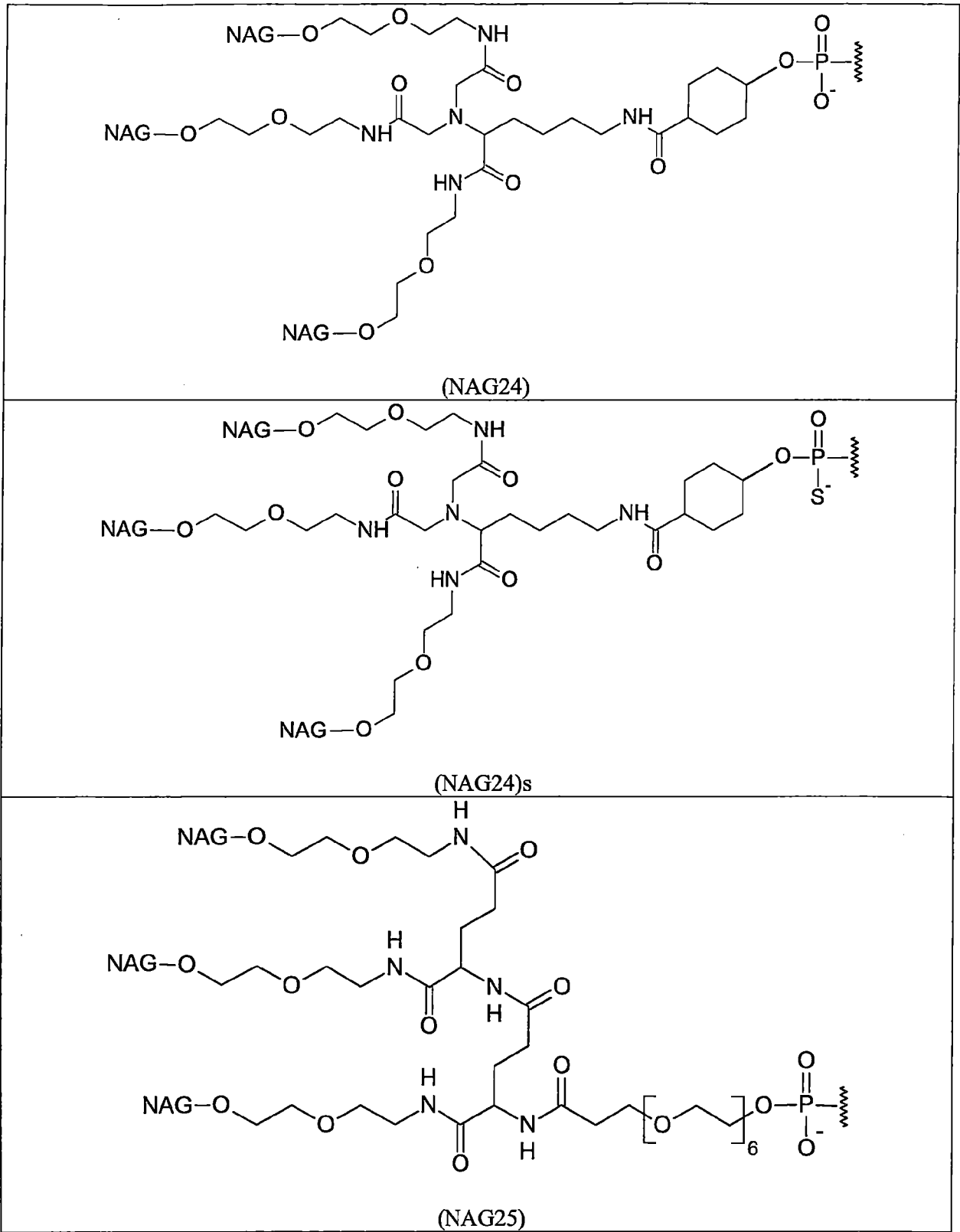
(NAG13)s

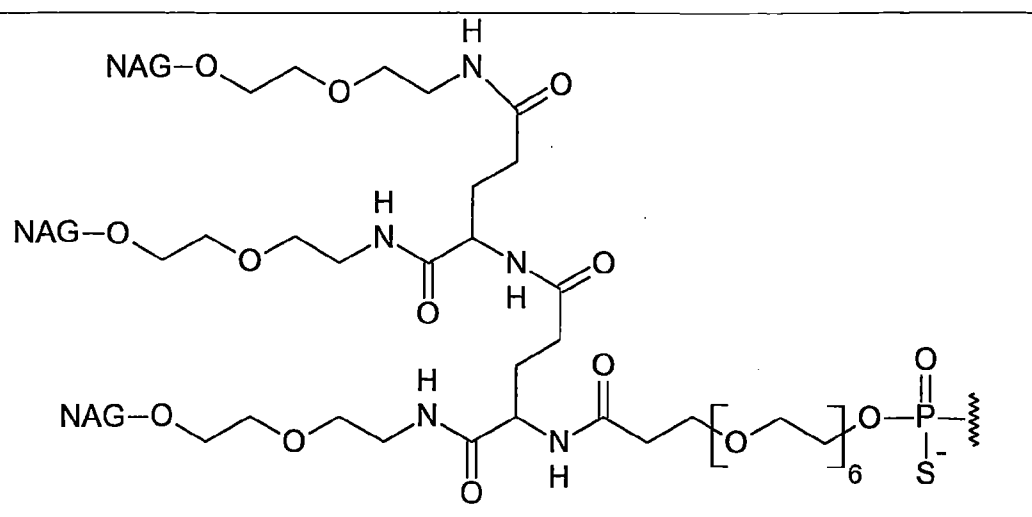


(NAG18)

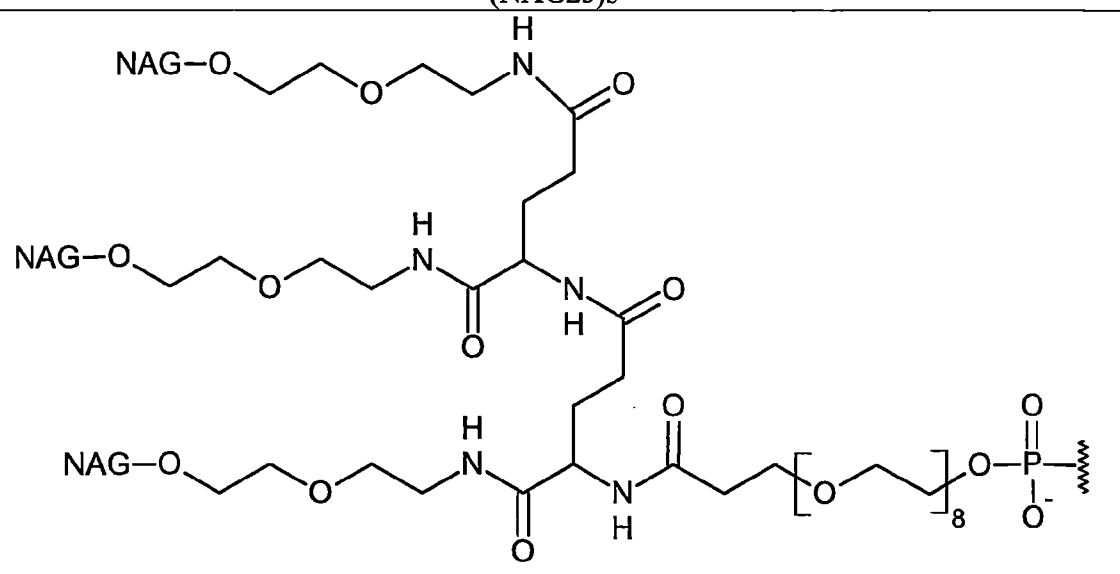


(NAG18)s

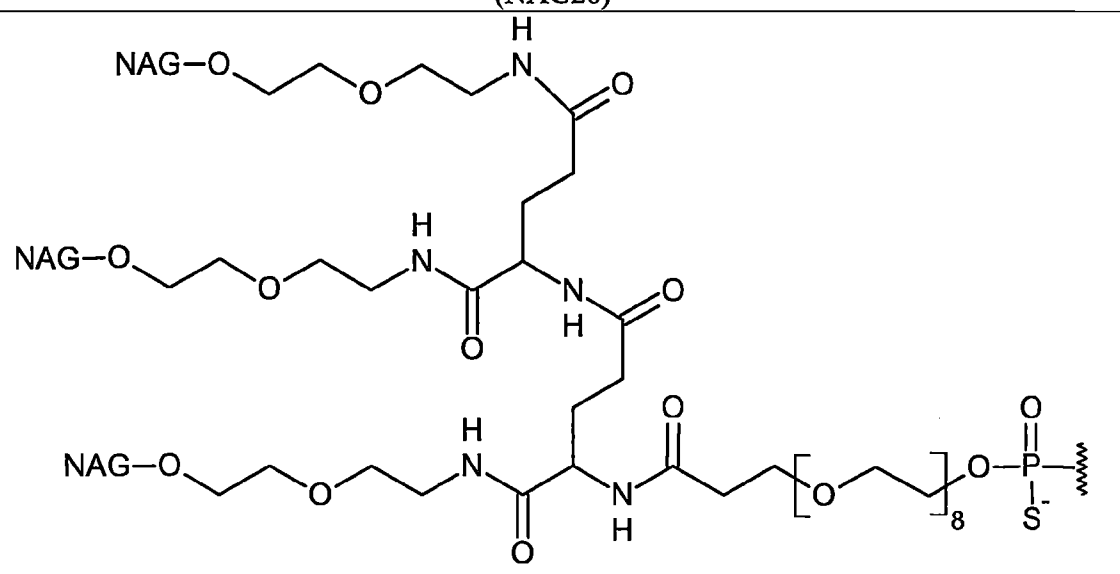




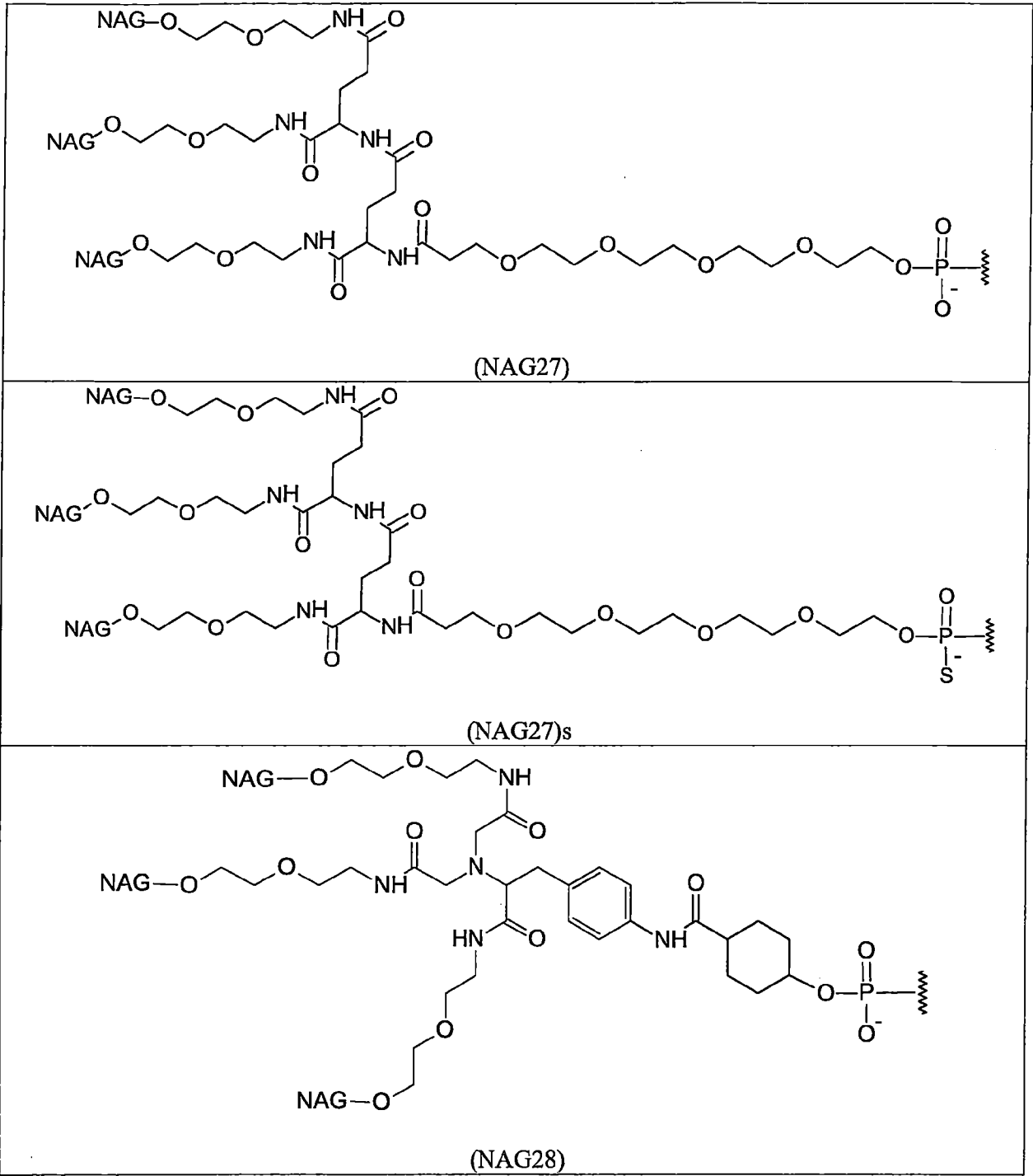
(NAG25)_s

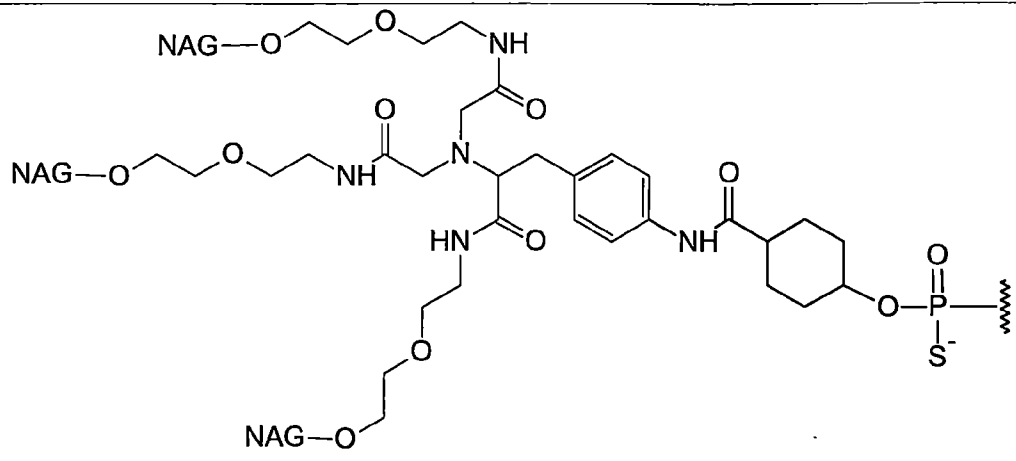


(NAG26)

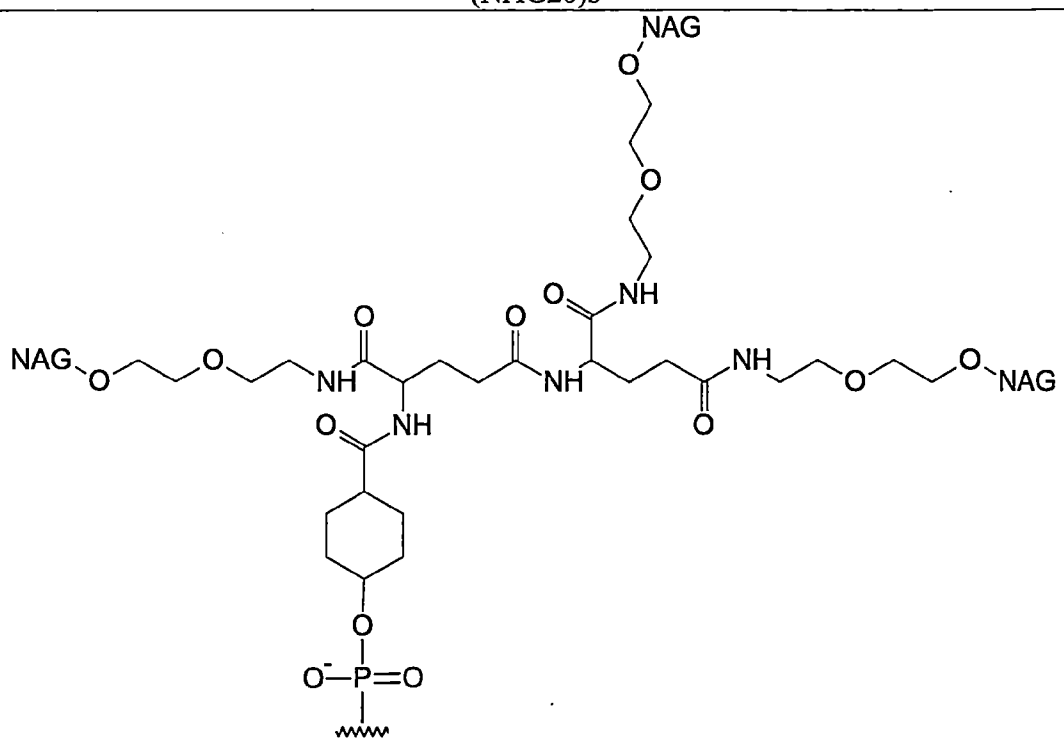


(NAG26)_s

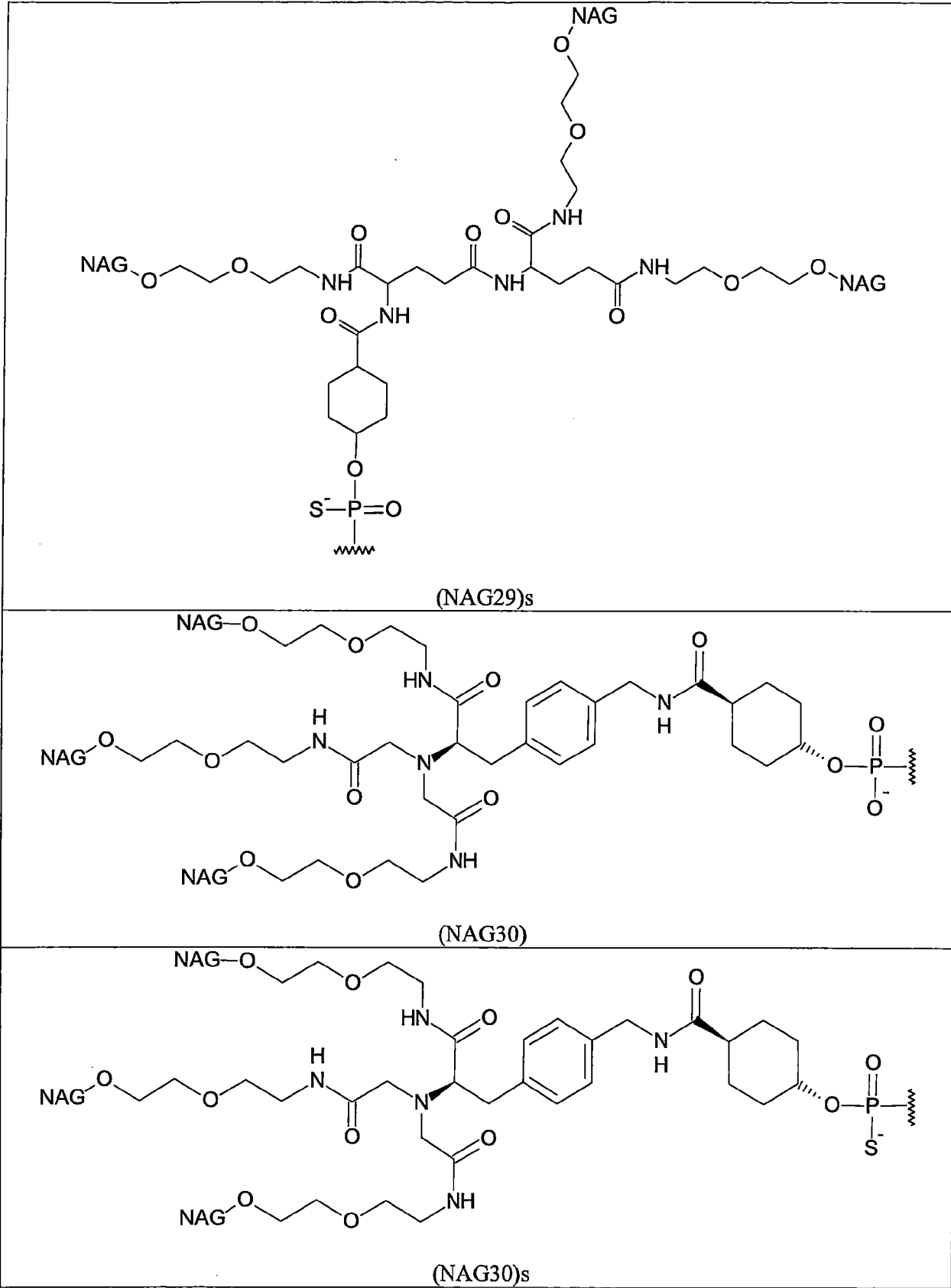


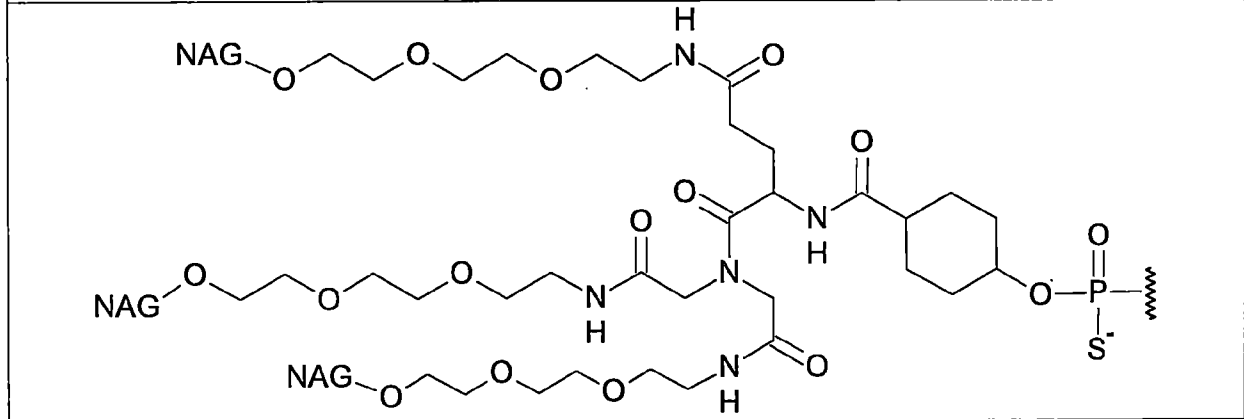
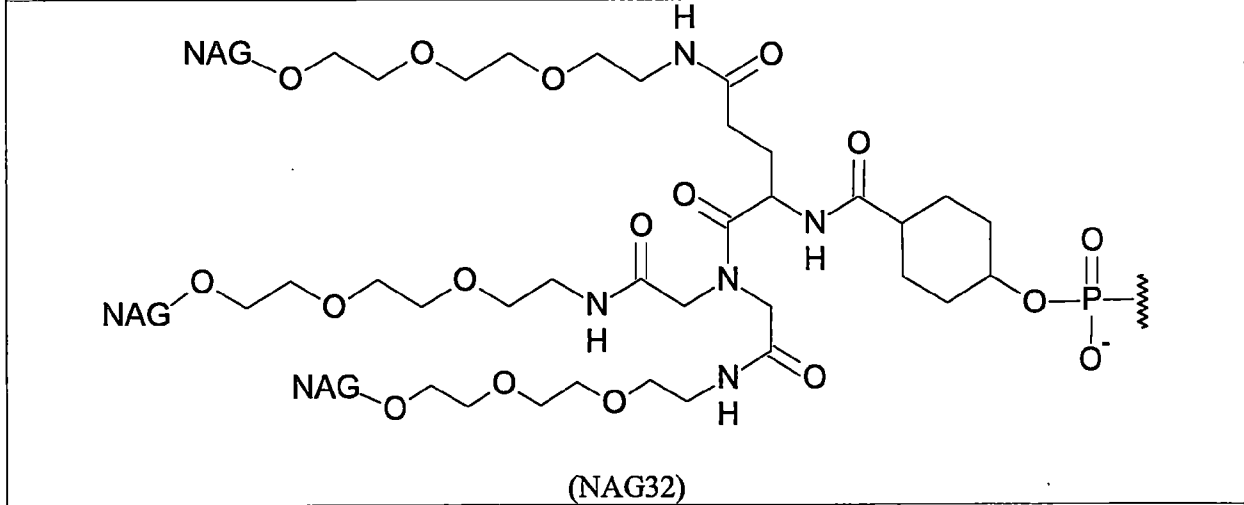
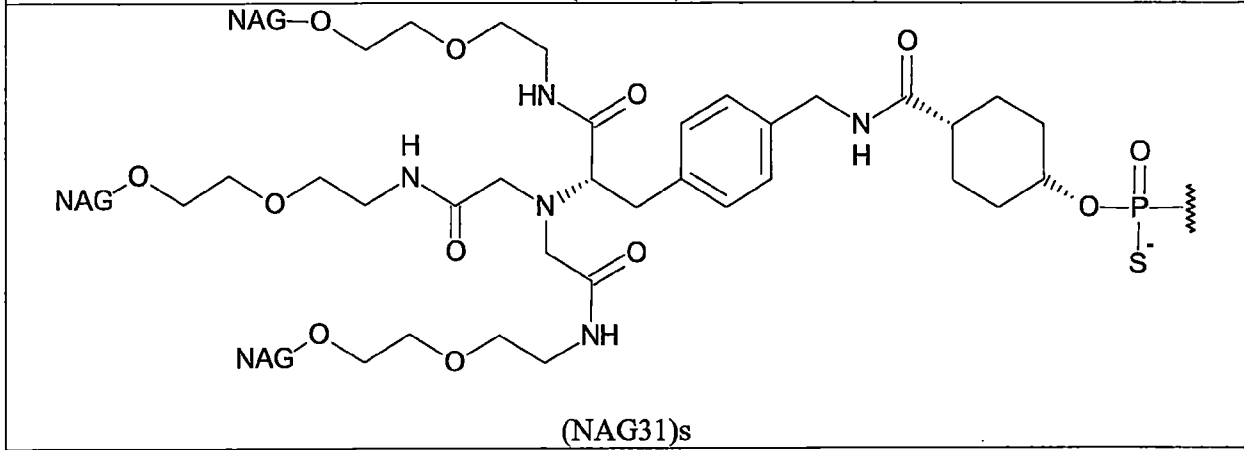


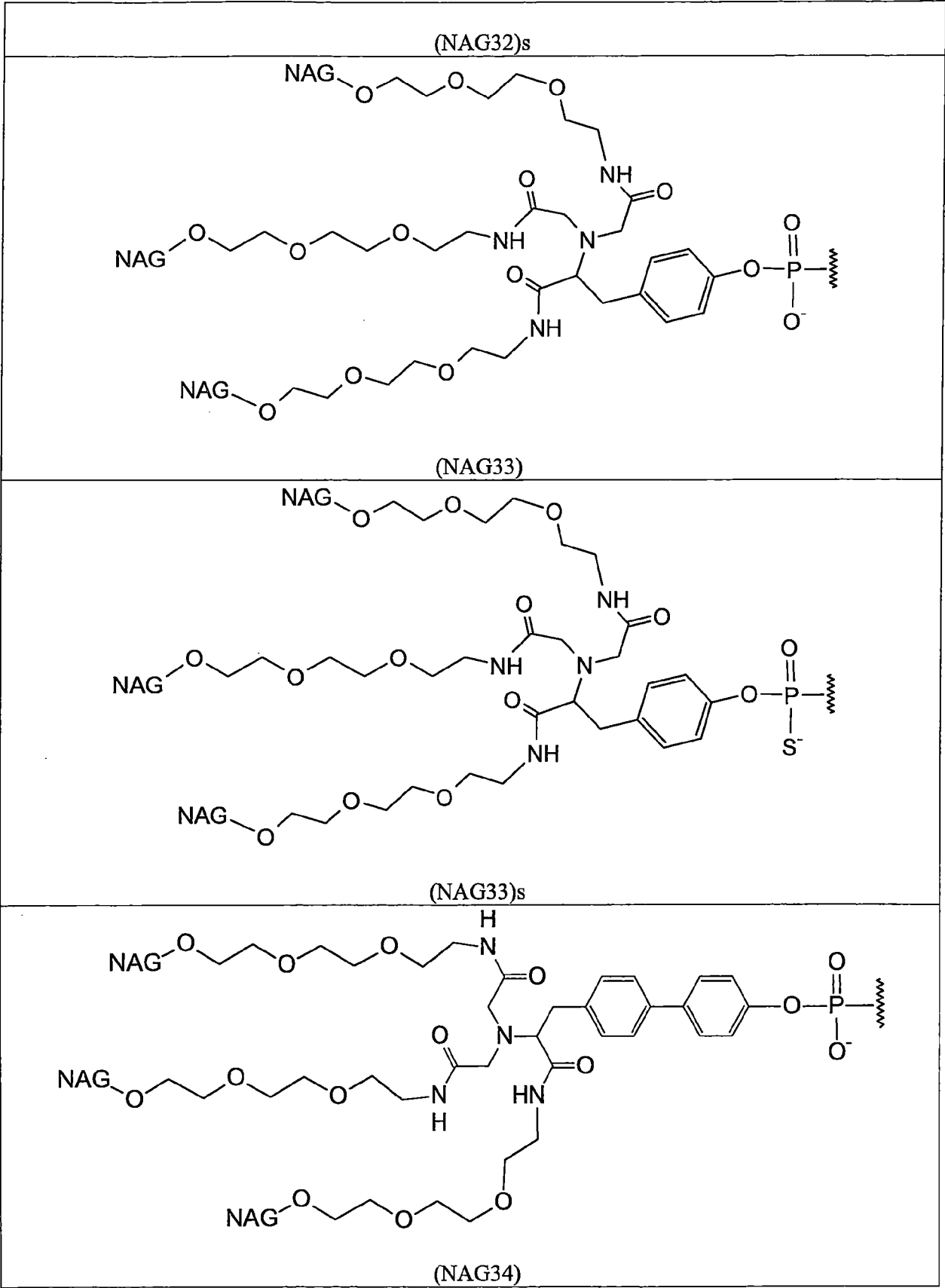
(NAG28)s

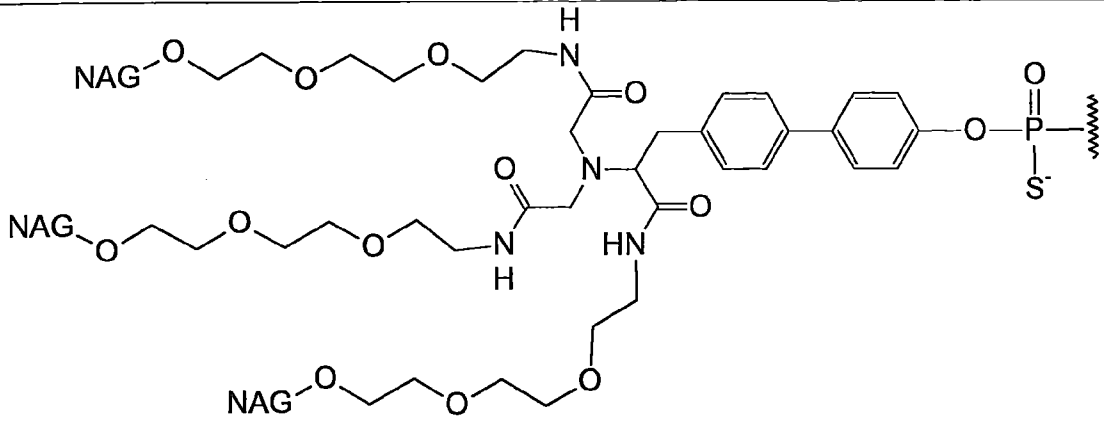


(NAG29)

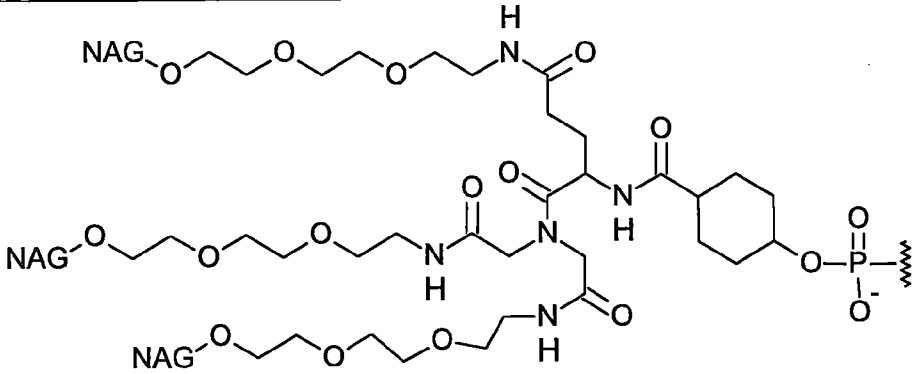




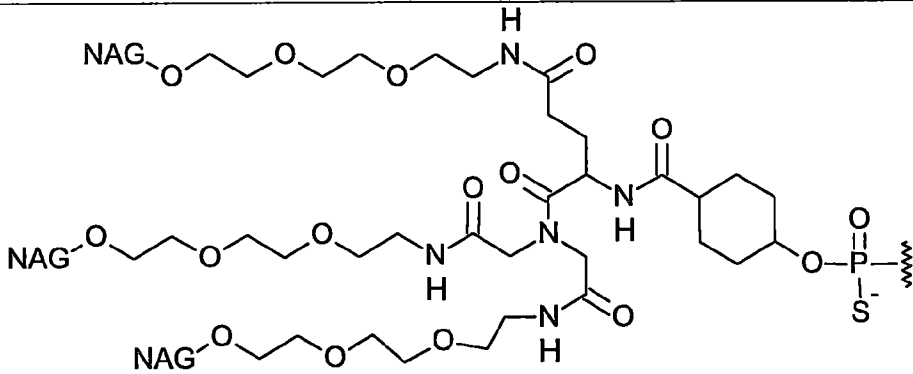




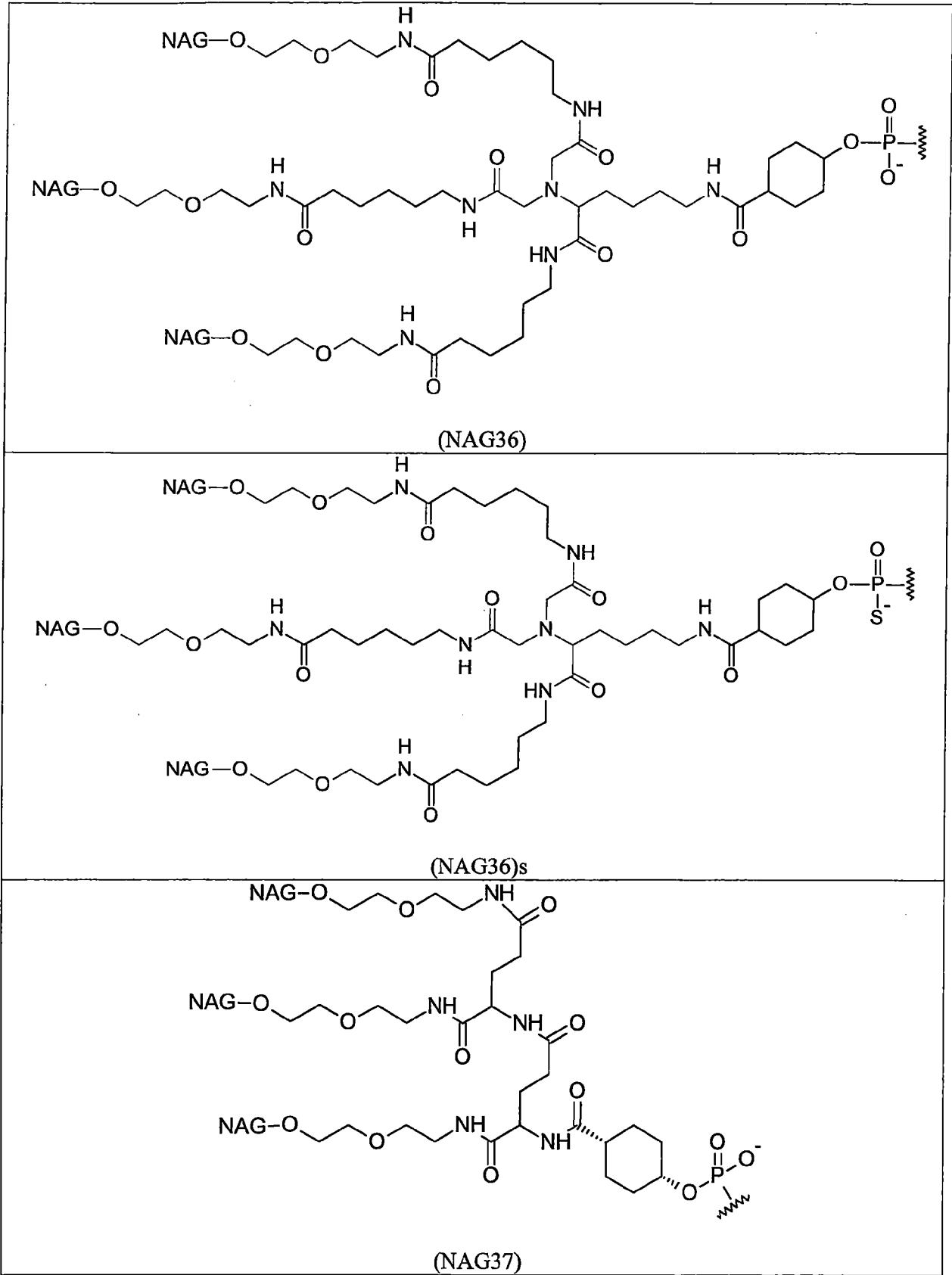
(NAG34)s

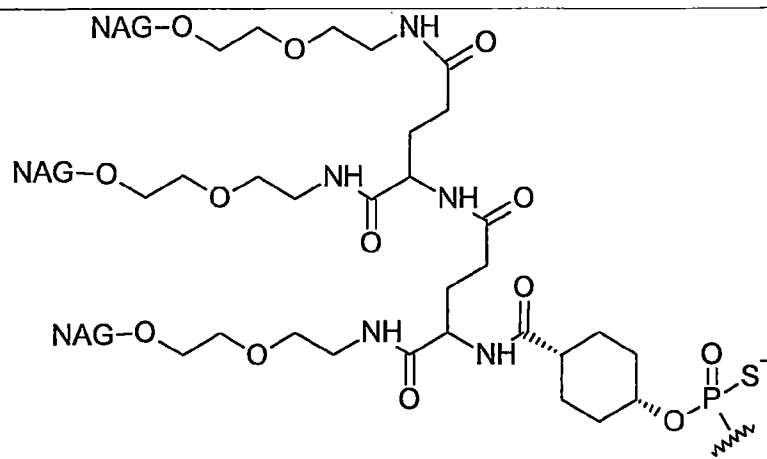


(NAG35)

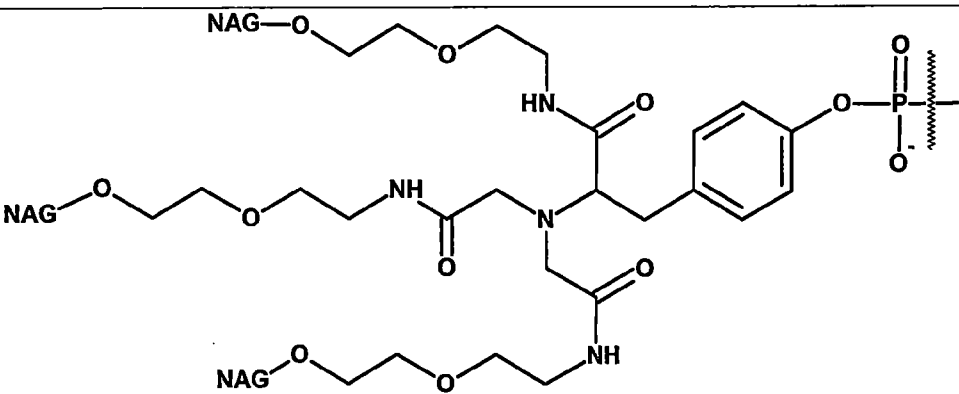


(NAG35)s

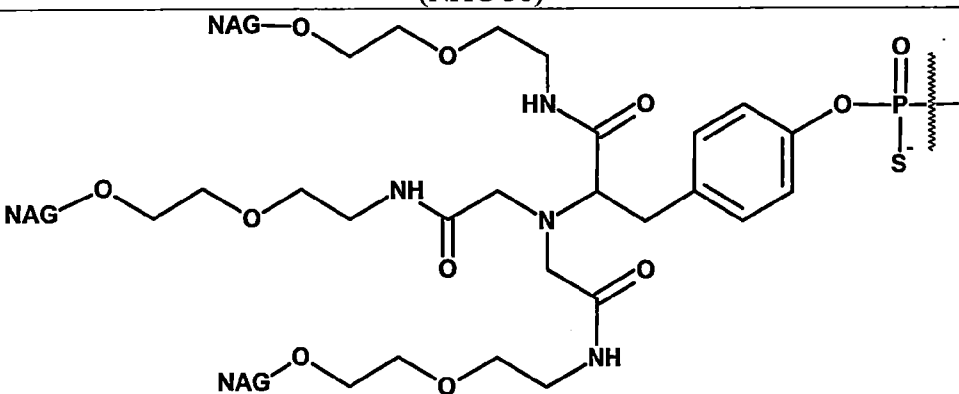




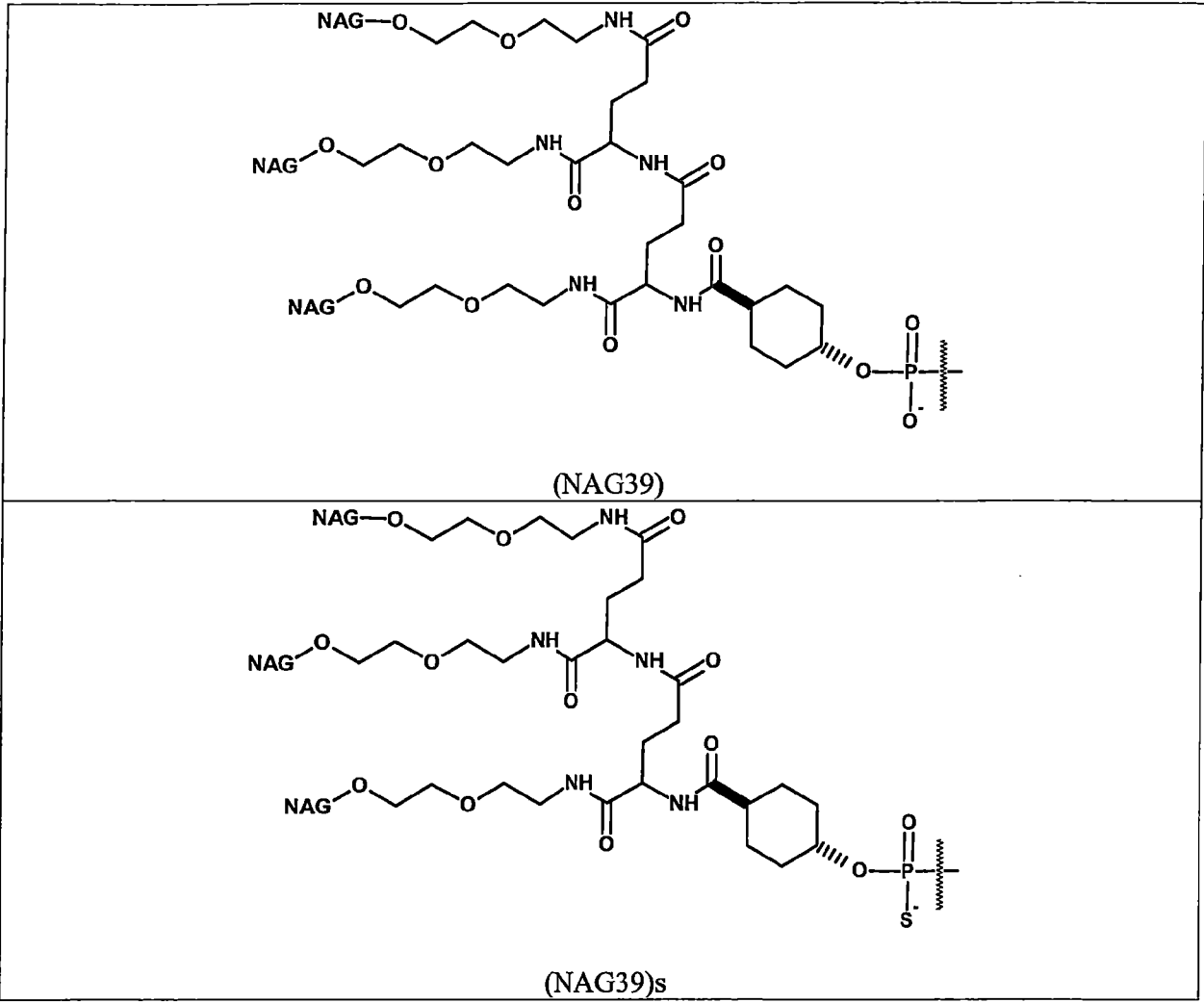
(NAG37)s



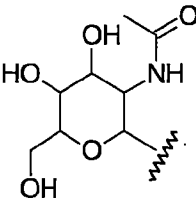
(NAG 38)



(NAG 38)s

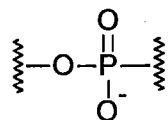


【0313】 在表6中上述結構之各者中，NAG包含N-乙醯基-半乳糖胺或ASGPr配體，其附接會由所屬技術領域中具有通常知識者在考慮到上述結構及本文所提供之說明下所了解。例如，在一些實施例中，表6所提供之結構中之NAG係以下列結構表示：

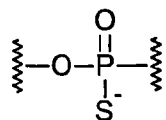


(N-乙醯基-半乳糖胺)

【0314】 各(NAG_x)可經由磷酸酯基（如在(NAG25)、(NAG30)、及(NAG31)中者）、或硫代磷酸酯基（如在(NAG25)_s、(NAG29)_s、(NAG30)_s、(NAG31)_s、或(NAG37)_s中者），或經由另一種鍵聯基附接至HBV RNAi劑。



磷酸酯基



硫代磷酸酯基

【0315】 可使用所屬技術領域中已知的其他鍵聯基。

遞送媒劑

【0316】 在另一態樣中，本文所述之方法進一步包含遞送媒劑。在一些實施例中，遞送媒劑可用於將RNAi劑遞送至細胞或組織。遞送媒劑係改善RNAi劑至細胞或組織的遞送之化合物。遞送媒劑可包括下列或由下列組成，但不限於：聚合物，諸如兩親性聚合物、膜活性聚合物、肽、蜂毒肽、類蜂毒肽(melittin-like peptide, MLP)、脂質、經可逆修飾的聚合物或肽、或經可逆修飾的膜活性多胺。

【0317】 在一些實施例中，RNAi劑可與下列組合：脂質、奈米粒子、聚合物、脂質體、微胞、DPC、或所屬技術領域中可用之其他遞送系統。RNAi劑亦可與下列進行化學接合：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（見例如WO 2000/053722、WO 2008/0022309、WO 2011/104169、及WO 2012/083185、WO 2013/032829、WO 2013/158141，其各者係以引用之方式併入本文中）或所屬技術領域中可用之其他遞送系統。

醫藥組成物及配方

【0318】 在另一態樣中，本文所述之方法包含一或多種HBV RNAi劑，其中該一或多種HBV劑係經製備為醫藥組成物或配方。在一些實施例中，醫藥組成物包括至少一種HBV RNAi劑。此等醫藥組成物係具體有用於抑制目標細胞、細胞群、組織、或生物體中之目標mRNA表現。醫藥組成物可用於治療患有疾病或病症的對象，該疾病或病症會受益於目標mRNA水平降低或目標基因表現抑制。醫藥組成物可用於治療處於發展疾病或病症之風險的對象，該疾病或病症會受益於目標mRNA水平降低或目標基因表現抑制。在一個實施例中，該方法包括向欲治療的對象投予如本文所述之鍵聯至靶向配體之HBV RNAi劑。在一些實施例中，將一或多種醫藥上可接受的賦形劑（包括媒劑、載劑、稀釋劑、及/或遞送聚合物）添加至包括HBV RNAi劑之醫藥組成物，從而形成適用於體內遞送至人類之醫藥配方。

【0319】 本文所揭示之包括HBV RNAi劑之醫藥組成物及方法可降低細胞、細胞群、組織、或對象中之目標mRNA水平，其包括：向對象投予治療有效量的本文所述之HBV RNAi劑，從而抑制對象中之目標mRNA表現。

【0320】 在一些實施例中，包括HBV RNAi劑之所述醫藥組成物係用於治療或管理與HBV感染相關的臨床表現。在一些實施例中，治療或預防有效量的一或多種醫藥組成物係向需要此類治療、預防、或管理的對象投予。在一些實施例中，任何所揭示之HBV RNAi劑的投予可用於減少對象中疾病症狀的數目、嚴重性、及/或頻率。

【0321】 包括HBV RNAi劑之所述醫藥組成物可用於治療患有疾病或病症的對象中至少一種症狀，該疾病或病症會受益於HBV mRNA表現的降低或抑制。在一些實施例中，對象係經投予治療有效量的一或多種醫藥組成物（包括HBV RNAi劑），從而治療症狀。在其他實施例中，對象係經投予預防有效量的一或多種HBV RNAi劑，從而預防至少一種症狀。

【0322】 投予途徑係HBV RNAi劑藉此與身體接觸的路徑。大致上，投予藥物及核酸以用於治療哺乳動物之方法係所屬技術領域中所熟知，且可應用於投

予本文所述之組成物。本文所揭示之HBV RNAi劑可以經由任何合適途徑以針對該具體途徑適當調整的製劑投予。因此，本文所述之醫藥組成物可藉由注射投予，例如靜脈內、肌內、皮內、皮下、關節內、或腹膜內注射投予。在一些實施例中，本文所述之醫藥組成物係經由皮下注射。

【0323】 可使用所屬技術領域中已知的寡核苷酸遞送技術，將本文所述之包括HBV RNAi劑之醫藥組成物遞送至細胞、細胞群、腫瘤、組織、或對象。大致上，用於遞送核酸分子（體外或體內）之所屬技術領域中所認知的任何合適方法可經調適，以用於本文所述之組成物。例如，可藉由下列遞送：局部(local)投予（例如，直接注射、植入、或外用(topical)投予）、全身性投予、或皮下、靜脈內、腹膜內、或非經腸途徑，其包括顱內（例如，室內(intraventricular)、實質內(intraparenchymal)、及鞘內）、肌內、經皮、呼吸道（氣霧劑）、經鼻、口服、經直腸、或外用（包括經頰及舌下）投予。在某些實施例中，組成物係藉由皮下或靜脈內輸注或注射投予。

【0324】 因此，在一些實施例中，本文所述之醫藥組成物可包含一或多種醫藥上可接受的賦形劑。在一些實施例中，本文所述之醫藥組成物可經調配以用於向對象投予。

【0325】 如本文中所使用，醫藥組成物或藥劑包括醫藥上有效量的至少一種所述治療化合物及一或多種醫藥上可接受的賦形劑。醫藥上可接受的賦形劑（多種賦形劑）係有意在藥物遞送系統中包括的活性醫藥成分(Active Pharmaceutical ingredient, API)（治療產品，例如HBV RNAi劑）以外物質。賦形劑在預期劑量下不會發揮或不意欲發揮治療效應。賦形劑可用於：a)在製造期間協助處理藥物遞送系統；b)保護、支持或增強API的穩定性、生體可用率、或患者接受性；c)協助產物識別；及/或d)在儲存或使用期間增強API遞送的整體安全性、有效性之任何其他屬性。醫藥上可接受的賦形劑可係或可非惰性物質。

【0326】 賦形劑包括但不限於：吸收增強劑、抗黏劑、消泡劑、抗氧化劑、黏合劑、緩衝劑、載劑、塗佈劑、顏料、遞送增強劑、遞送聚合物、葡聚糖(dextran)、右旋糖、稀釋劑、崩解劑、乳化劑、增量劑(extender)、填料、調味、助流劑、保濕劑、潤滑劑、油、聚合物、保存劑、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、撥水劑(water-repelling agent)、及濕潤劑。

【0327】 適用於可注射使用之醫藥組成物包括：無菌水溶液（其中具水溶性）或分散液；及無菌粉劑，其用於即時的無菌可注射溶液或分散液製劑。針對靜脈內投予，合適的載體包括生理食鹽水、抑菌水、Cremophor ELTM (BASF, Parsippany, NJ)、或磷酸鹽緩衝鹽水。其應在製造與儲存的條件下具穩定性，且應在未受到微生物（諸如細菌及真菌）污染作用下保存。載劑可係含有下列之溶劑或分散介質：例如，水、乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇、及液體聚乙二醇）、及其合適混合物。適當流動性可例如藉由使用塗層（諸如卵磷脂）、在分散液的情況下藉由維持所需粒徑、且藉由使用界面活性劑來維持。在許多情況中，較佳的是在組成物中包括等張劑，例如糖、多元醇（諸如甘露醇、山梨醇）、或氯化鈉。可注射組成物之延長吸收可藉由在組成物中包括延遲吸收之試劑例（例如，單硬脂酸鋁及明膠）來實現。

【0328】 無菌的可注射溶液可藉由將所需量之活性化合物與以上列舉之一種或組成成分（視需要）一起摻入適當溶劑中，隨後過濾滅菌來製備。通常，分散液係藉由將活性化合物摻入無菌媒劑來製備，該無菌媒劑含有鹼性分散介質及上文所列舉者之所需其他成分。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉劑的情況下，製備方法包括真空乾燥及冷凍乾燥，產生活性成分加上其先前無菌過濾溶液之任何額外所欲成分的粉劑。

【0329】 適用於關節內投予之配方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。脂質體配方或生物可降解聚合物系統亦可用於呈現藥物以用於關節內及眼用投予。

【0330】 活性化合物可用將防止化合物自身體快速排除的載劑來製備，諸如控制釋放型配方（包括植入物及微膠囊化遞送系統）。可使用生物可降解、生物相容性聚合物，諸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯(polyorthoester)及聚乳酸。用於製備此類配方之方法，對於所屬技術領域中具有通常知識者而言將係顯而易知者。脂質體懸浮液亦可用於作為醫藥上可接受的載劑。此等可根據所屬技術領域中具有通常知識者已知的方法製備，例如，如美國專利第4,522,811號所述。

【0331】 HBV RNAi劑可調配為劑量單位形式以方便投予及統一劑量。劑量單位形式係指適合作為單位劑量用於欲治療的患者的物理離散單位；各單位含有預定量之活性化合物，該量經計算以與所需醫藥載劑聯合產生所欲治療效果。用於本揭露之劑量單位形式之規格取決並直接依賴於：活性化合物的獨特特徵及欲達到的治療效應，及在所屬技術領域中複合用於治療個體之此類活性化合物的固有限制。

【0332】 醫藥組成物可含有醫藥組成物中常見的其他額外組分。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，抗組織胺、苯海拉明(diphenhydramine)等）。亦預想表現或包含本文所定義之RNAi劑之細胞、組織或經分離的器官可用於作為「醫藥組成物」。如本文中所使用，「醫藥上有效量(pharmacologically effective amount)」、「治療有效量(therapeutically effective amount)」、或僅僅「有效量(effective amount)」係指可產生藥理上、治療性或預防性結果的RNAi劑的量。

【0333】 通常，活性化合物的有效量將在約0.1至約100 mg/kg體重/天（例如，約1.0至約50 mg/kg體重/天）之範圍中，。在一些實施例中，活性化合物的有效量將在每次劑量約0.25至約5 mg/kg體重的範圍中。在一些實施例中，活性化合物的有效量將在每1至18週或1至6個月25至400 mg的範圍中。在一些實施例中，活性化合物的有效量將在每4週或每一個月50至125 mg的範圍中。在一些實施例中，活性化合物的有效量將在每4週或每一個月40至200 mg的範圍

中。在一些實施例中，活性化合物的有效量將係每4週或每一個月40 mg。在一些實施例中，活性化合物的有效量將係每4週或每一個月100 mg。在一些實施例中，活性化合物的有效量將係每4週或每一個月200 mg。在一些實施例中，活性成分的有效量將在每次劑量約0.5至約3 mg/kg體重的範圍中。在一些實施例中，活性成分的有效量將在每次劑量約25至400 mg的範圍中。在一些實施例中，活性成分的有效量將在每次劑量約50至125 mg的範圍中。在一些實施例中，活性成分的有效量將係每次劑量約35 mg、50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、或400 mg。在一些實施例中，活性成分的有效量將係每次劑量約40 mg、100 mg、或200 mg。投予量亦可能取決於諸如下列變數：患者的整體健康狀態、所遞送之化合物的相對生物療效、藥物配方、配方中之賦形劑的存在與類型、以及投予途徑。此外，應了解，可將初始投予劑量增加至超出上述高水平以快速達到所欲血液水平或組織水平，或初始劑量可小於最佳者。

【0334】 本文所述之一或多種（例如，至少兩種）HBV RNAi劑可調配成一種單一組成物或分開的個別組成物中。在一些實施例中，在分開的個別組成物中之HBV RNAi劑可與相同或不同的賦形劑及載劑調配。在一些實施例中，在分開的個別組成物中之HBV RNAi劑可透過相同或不同的投予途徑投予。在一些實施例中，HBV RNAi劑經皮下投予。

【0335】 為了治療疾病或為了形成用於治療疾病之藥劑或組成物，本文所述之包括HBV RNAi劑之醫藥組成物可與賦形劑或與第二治療劑或第二治療組合，該第二治療劑或第二治療包括但不限於：第二或其他RNAi劑、小分子藥物、抗體、抗體片段、肽及/或疫苗。

【0336】 當將所述HBV RNAi劑添加至醫藥上可接受的賦形劑或佐劑時，可將其包裝成為套組、容器、藥包(pack)、或分配器中。本文所述之醫藥組成物可以預填注射器或小瓶包裝。

治療及抑制表現之方法

【0337】 本文所述者係用於治療患有疾病或病症的對象（例如，人類或哺乳動物）之方法，該疾病或病症會受益於化合物的投予，該投予包含向該對象投予一或多種本文所述之HBV RNAi劑。在一些實施例中，對象（例如人類）患有受益於HBV mRNA表現的降低或抑制的疾病或病症。對象係經投予治療有效量的任一或多種RNAi劑。對象可係人類、患者、或人類患者。對象可係成年人、青少年、兒童、或嬰兒。本文中亦描述用於治療有需要之對象之方法，其包含投予本文所述之醫藥組成物，其中該醫藥組成物包含HBV RNAi劑。此類方法包括向人類或動物投予本文所述之醫藥組成物。

【0338】 在一些實施例中，與HBV感染相關的症狀及疾病包括但不限於慢性肝臟疾病/病症、發炎、纖維化病況、增生性病症（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，症狀及疾病係與慢性HBV感染及/或HDV感染相關。在一些實施例中，對象已經過至少6至12個月的HBV感染測試。在一些實施例中，對象診斷出呈HBeAg陽性或HBeAg陰性之慢性HBV感染。在一些實施例中，對象診斷出為期至少6個月的呈HBeAg陽性或HBeAg陰性之慢性HBV感染。在一些實施例中，與HBV感染相關的症狀或疾病係慢性肝臟疾病或病症、肝臟發炎、肝臟纖維化病況、增生性肝細胞病症、肝細胞癌、D型肝炎病毒感染、急性HBV感染、慢性B型肝炎、或慢性HBV感染。在一些實施例中，與HBV感染相關的症狀或疾病係慢性HBV感染或慢性B型肝炎。

【0339】 在一些實施例中，對象係受到HBV感染。在一些實施例中，所述方法係用於治療患有HBV感染的對象中的至少一種症狀。對象係經投予治療有效量的任一或多種所述RNAi劑。

【0340】 在一些實施例中，對象同時具有HBV感染及HDV感染。在一些實施例中，本文所述之方法係用於治療受到HBV及HDV兩者感染的對象。在一些實施例中，所述方法係用於治療患有HBV或HDV感染的對象中的至少一種症狀。對象係經投予治療有效量的任一或多種所述RNAi劑。

【0341】 在一些實施例中，本文所述之方法係用於治療或管理對象受到HBV感染時的臨床表現。對象係經投予治療有效量的一或多種本文所述之HBV RNAi劑或含有HBV RNAi劑之組成物。在一些實施例中，該方法包含向欲治療的對象投予組成物，該組成物包含本文所述之HBV RNAi劑。

【0342】 在一些實施例中，該方法包含投予一或多種本文所述之HBV RNAi劑。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約5至1000 mg之量投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以下列之量投予：每次劑量投予約5至25 mg、約25至50 mg、約50至75 mg、約75至100 mg、約100至125 mg、約125至150 mg、約150至175 mg、約175至200 mg、約200至225 mg、約225至250 mg、約250至275 mg、約275至300 mg、約300至325 mg、約325至350 mg、約350至375 mg、約375至400 mg、約400至425 mg、約425至450 mg、約450至475 mg、約475至500 mg、約500至550 mg、約550至600 mg、約600至650 mg、約650至700 mg、約700至750 mg、約750至800 mg、約800至850 mg、約850至900 mg、約900至950 mg、約950至1000 mg、約5至50 mg、約50至100 mg、約100至200 mg、約200至300 mg、約300至400 mg、約400至500 mg、約500至750 mg、約750至1000 mg、25至100 mg、50至150 mg、100至200 mg、150至250 mg、200至300 mg、300至400 mg、25至200 mg、或200至400 mg。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以下列之量投予：每次劑量投予約25 mg、約50 mg、約75 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg、約450 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、或約1000 mg。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約25 mg、約50 mg、約75 mg、約100 mg、或約125 mg之量投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約35 mg、約50 mg、約100 mg、約200 mg、約300 mg、或約400 mg之量投予。在一些實施例中，一或多種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約40 mg、約100 mg、或約200 mg之量投予。

【0343】 在一些實施例中，該方法包含投予至少兩種HBV RNAi劑之組合，其中各HBV RNAi劑係經設計以靶向不同HBV轉錄本（例如，一種組成物，其包括兩種HBV RNAi劑，其中第一HBV RNAi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，而第二HBV RNAi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）。

【0344】 在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約5至1000 mg之量投予。在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係以下列之量投予：每次劑量投予約5至25 mg、約25至50 mg、約50至75 mg、約75至100 mg、約100至125 mg、約125至150 mg、約150至175 mg、約175至200 mg、約200至225 mg、約225至250 mg、約250至275 mg、約275至300 mg、約300至325 mg、約325至350 mg、約350至375 mg、約375至400 mg、約400至425 mg、約425至450 mg、約450至475 mg、約475至500 mg、約500至550 mg、約550至600 mg、約600至650 mg、約650至700 mg、約700至750 mg、約750至800 mg、約800至850 mg、約850至900 mg、約900至950 mg、約950至1000 mg、約5至50 mg、約50至100 mg、約100至200 mg、約200至300 mg、約300至400 mg、約400至500 mg、約500至750 mg、約750至1000 mg、25至100 mg、50至150 mg、100至200 mg、150至250 mg、200至300 mg、300至400 mg、25至200 mg、或200至400 mg。在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係以下列之量投予：每次劑量投予約25 mg、約50 mg、約75 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg、約450 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、或約1000 mg。在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約25 mg、約50 mg、約75 mg、約100 mg、或約125 mg之量投予。在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約35 mg、約50 mg、約100 mg、約200 mg、約300 mg、或約400 mg之量投予。在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約40 mg、約100 mg、或約200 mg之量投予。

【0345】 在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約1至10 mg/kg之組合量投予。在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約1至5 mg/kg之組合量投予。在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係以下列之組合量投予：每次劑量投予約1至1.5 mg/kg、約1.5至2.0 mg/kg、約2.0至2.5 mg/kg、約2.5至3.0 mg/kg、約3.0至3.5 mg/kg、約3.5至4.0 mg/kg、約4.0至4.5 mg/kg、約4.5至5.0 mg/kg、約5.0至5.5 mg/kg、約5.5至6.0 mg/kg、約6.0至6.5 mg/kg、約6.5至7.0 mg/kg、約7.0至7.5 mg/kg、約7.5至8.0 mg/kg、約8.0至8.5 mg/kg、約8.5至9.0 mg/kg、約9.0至9.5 mg/kg、約9.5至10 mg/kg、約1至2.5 mg/kg、約2.5至5.0 mg/kg、約5.0至7.5 mg/kg、約7.5至10 mg/kg、約1至5.0 mg/kg、或約5.0至10 mg/kg。

【0346】 在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係同時投予。在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係依序投予。在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係以單一組成物投予。在一些實施例中，至少兩種HBV RNAi劑係以二或更多種個別組成物投予。

【0347】 在一些實施例中，本文所述者係治療或預防在對象中的HBV相關疾病或症狀或抑制一或多種HBV基因的表現之方法，其包含投予組成物，該組成物包含下列之組合：一種靶向HBV RNA之S ORF之HBV RNAi劑（亦即，具有靶向下列之反義股：HBV基因體之S轉錄本（S、前S1、及前S2）、前基因體RNA（核心及聚合酶）、及前核轉錄本(HBeAg)）；及一種靶向HBV RNA之X ORF之HBV RNAi劑（亦即，具有靶向下列之反義股：HBV基因體之X轉錄本、HBV基因體之S轉錄本（S、前S1、及前S2）、前基因體RNA（核心及聚合酶）、及前核轉錄本(HBeAg)）。在一些實施例中，本文所述之組成物包含：至少一種HBV RNAi劑，其含有靶向HBV基因之S ORF的序列；及第二HBV RNAi劑，其含有靶向HBV基因之X ORF的序列。

【0348】 在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以約1:1、2:1、3:1、4:1、或5:1之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以約2:1之比投予。

【0349】 在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約5至1000 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約5至125 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約25至150 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約50至200 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約100至250 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約200至300 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約300至400 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約400至500 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約500至750 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約750至1000 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約25至125 mg之組合量投予，並以約2:1、約3:1、約1:1、約4:1、約5:1、或約1:2之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約5至1000 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約25至75 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約50至125 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約75至150 mg之組

合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約100至200 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約200至300 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約300至400 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約400至500 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約500至750 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約750至1000 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約35 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約40 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約100 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約200 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約300 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約400 mg之組合量投予，並以約2:1之比投予。在另一態樣中，本文所述之方法包含：以1至18週間隔或1至6個月間隔，投予一或多種HBV RNAi劑（例如，二或更多種）。在一些實施例中，HBV RNAi劑係以約1至18週間隔投予。在一些實施例中，HBV RNAi劑係以下列間隔投予：約1週間隔、約2週間隔、約3週間隔、約4週間隔、約5週間隔、約6週間隔、約7週間隔、約8週間隔、約9週間隔、約10週間隔、約11週間隔、約12週間隔、約13週間隔、約14週間隔、約15週間隔、約16週間隔、約17週間隔、或約18週間隔。在一些實施例中，HBV RNAi劑係以1至6個月間隔投予。在一些實施例中，HBV RNAi劑係以下列間隔投予：約1個月間隔、約2個月間隔、約3個月間隔、約4個月間隔、約5個月間隔、或約6個月間隔。在一些實施例中，HBV RNAi劑係以約4週間隔或約1個月間隔投

予。在一些實施例中，HBV RNAi劑係以約7天、14天、21天、或28天間隔投予。在一些實施例中，HBV RNAi劑係以約28天間隔（即Q4W）投予。

【0350】 在另一態樣中，本文所述之方法包含：持續約1至12個月或1至18週之時間，投予一或多種HBV RNAi劑（例如，二或更多種）。在一些實施例中，持續約1至12個月之時間，投予RNAi劑。在一些實施例中，持續下列之時間，投予HBV RNAi劑：至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、或至少約12個月。在一些實施例中，持續約1至18週之時間，投予HBV RNAi劑。在一些實施例中，持續下列之時間，投予HBV RNAi劑：至少約1週、至少約2週、至少約3週、至少約4週、至少約5週、至少約6週、至少約7週、至少約8週、至少約9週、至少約10週、至少約11週、至少約12週、至少約13週、至少約14週、至少約15週、至少約16週、至少約17週、或至少約18週。在一些實施例中，持續約12週或3個月之時間，投予HBV RNAi劑。

【0351】 在一些實施例中，第一RNAi劑係以每次劑量投予約3至650 mg之量投予，且該第二RNAi劑係以每次劑量投予約2至325 mg之量投予。在一些實施例中，第一RNAi劑係以每次劑量投予約35至265 mg之量投予。在一些實施例中，第一RNAi劑係以每次劑量投予約50至75 mg之量投予。在一些實施例中，第二RNAi劑係以每次劑量投予約20至125 mg之量投予。在一些實施例中，第二RNAi劑係以每次劑量投予約25至50 mg之量投予。

【0352】 在一些實施例中，兩種RNAi劑係以每次劑量投予25至400 mg之組合劑量投予。在一實施例中，兩種RNAi劑係以25至400 mg之組合劑量投予，且第一RNAi劑係與第二RNAi劑以1:1之比投予。在一實施例中，第一RNAi劑及第二RNAi劑之各者的劑量係以約12 mg之量，用於約25 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑及第二RNAi劑之各者的劑量係以約17 mg之量，用於約35 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑及第二RNAi劑之各者的劑量係

以約25 mg之量，用於約50 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑及第二RNAi劑之各者的劑量係以約50 mg之量，用於約100 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑及第二RNAi劑之各者的劑量係以約100 mg之量，用於約200 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑及第二RNAi劑之各者的劑量係以約150 mg之量，用於約300 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑及第二RNAi劑之各者的劑量係以約200 mg之量，用於約400 mg之組合劑量。

【0353】 在一實施例中，兩種RNAi劑係以每次劑量25至400 mg之組合劑量投予，且第一RNAi劑係與第二RNAi劑以2:1之比投予。在一實施例中，第一RNAi劑的劑量係以約16 mg之量，且第二RNAi劑的劑量係以約8 mg之量，用於約25 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑的劑量係以約24 mg之量，且第二RNAi劑的劑量係以約12 mg之量，用於約35 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑的劑量係以約33 mg之量，且第二RNAi劑的劑量係以約17 mg之量，用於約50 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑的劑量係以約65 mg之量，且第二RNAi劑的劑量係以約35 mg之量，用於約100 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑的劑量係以約133 mg之量，且第二RNAi劑的劑量係以約67 mg之量，用於約200 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑的劑量係以約200 mg之量，且第二RNAi劑的劑量係以約100 mg之量，用於約300 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑的劑量係以約270 mg之量，且第二RNAi劑的劑量係以約135 mg之量，用於約400 mg之組合劑量。

【0354】 在一實施例中，兩種RNAi劑係以每次劑量25至400 mg之組合劑量投予，第一RNAi劑係與第二RNAi劑以3:1之比投予。在一實施例中，第一RNAi劑的劑量係以約18 mg之量，且第二RNAi劑的劑量係以約6 mg之量，用於約25 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑的劑量係以約27 mg之量，且第二RNAi劑的劑量係以約9 mg之量，用於約35 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑的劑量係以約36 mg之量，且第二RNAi劑的劑量係以約12 mg之量，用於約50 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑的劑量係以約75

mg之量，且第二RNAi劑的劑量係以約25 mg之量，用於約100 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑的劑量係以約150 mg之量，且第二RNAi劑的劑量係以約50 mg之量，用於約200 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑的劑量係以約225 mg之量，且第二RNAi劑的劑量係以約75 mg之量，用於約300 mg之組合劑量。在一實施例中，第一RNAi劑的劑量係以約300 mg之量，且第二RNAi劑的劑量係以約100 mg之量，用於約400 mg之組合劑量。

【0355】 在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約1至10 mg/kg之組合量投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以每次劑量投予約1至5 mg/kg之組合量投予。在一些實施例中，兩種HBV RNAi劑係以下列之組合量投予：每次劑量投予約1至1.5 mg/kg、約1.5至2.0 mg/kg、約2.0至2.5 mg/kg、約2.5至3.0 mg/kg、約3.0至3.5 mg/kg、約3.5至4.0 mg/kg、約4.0至4.5 mg/kg、約4.5至5.0 mg/kg、約5.0至5.5 mg/kg、約5.5至6.0 mg/kg、約6.0至6.5 mg/kg、約6.5至7.0 mg/kg、約7.0至7.5 mg/kg、約7.5至8.0 mg/kg、約8.0至8.5 mg/kg、約8.5至9.0 mg/kg、約9.0至9.5 mg/kg、約9.5至10 mg/kg、約1至2.5 mg/kg、約2.5至5.0 mg/kg、約5.0至7.5 mg/kg、約7.5至10 mg/kg、約1至5.0 mg/kg、或約5.0至10 mg/kg。

【0356】 在一些實施例中，第一RNAi劑係以每次劑量投予約0.6至7 mg/kg之量投予，且該第二RNAi劑係以每次劑量投予約0.3至5 mg/kg之量投予。在一些實施例中，第二RNAi劑係以每次劑量投予約0.5至2.5 mg/kg之量投予。在一些實施例中，第二RNAi劑係以每次劑量投予約0.3至1.5 mg/kg之量投予。在一些實施例中，第一RNAi劑係以每次劑量投予約0.6至5 mg/kg之量投予。在一些實施例中，第一RNAi劑係以每次劑量投予約1至2.5 mg/kg之量投予。

【0357】 在一些實施例中，相對於在經投予所述HBV RNAi劑前的對象或相對於未接受該HBV RNAi劑的對象，經投予該HBV RNAi劑的對象中之HBV基因之基因表現水平及/或mRNA水平降低了至少約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%。在該對象之細胞、細胞群、及/或組織中，該對象中之基因表現水平及/或mRNA水平可降低。在一些實施例中，相對於在經投予所述HBV RNAi劑前的對象或相對於未接受該HBV RNAi劑的對象，已投予該HBV RNAi劑的對象中之HBV基因的所表現蛋白質水平降低了至少約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%。在對象之細胞、細胞群、組織、血液、及/或其他流體中，該對象中之蛋白質水平可降低。例如，在一些實施例中，相對於在經投予所述HBV RNAi劑前的對象或相對於未接受該HBV RNAi劑的對象，已投予該HBV RNAi劑的對象中的B型肝炎表面抗原(HBsAg)的量或水平降低了至少約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%。例如，在一些實施例中，相對於在經投予所述HBV RNAi劑前的對象或相對於未接受該HBV RNAi劑的對象，已投予該HBV RNAi劑的對象中的B型肝炎e抗原(HBeAg)的量或水平降低了至少約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%。例如，在一些實施例中，相對於在經投予所述HBV RNAi劑前的對象或相對於未接受該HBV RNAi劑的對象，已投予該HBV RNAi劑的對象中的血清HBV DNA的量或水平降低了至少約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%。降低存在血清HBV DNA、HBV基因表現、HBV mRNA、或HBV蛋白質量或水平，可藉由所屬技術領域中已知的方法來評估。HBV mRNA量或水平、所表現蛋白質量或水平、及/或血清HBV DNA量或水平的降低或減少在本文中統稱為HBV的降低或減少、或抑制或降低HBV表現。

細胞與組織以及非人類生物體

【0358】 考慮了包括本文所述之HBV RNAi劑中之至少一者的細胞、組織、及非人類生物體。該細胞、組織、或非人類生物體係藉由將RNAi劑遞送至該細胞、組織、或非人類生物體製造。

【0359】 上文提供之實施例及項目現以下列非限制性實例來說明。

實例

實例 1. HBV RNAi 劑之合成。

【0360】 表5所示之HBV RNAi劑雙鏈體係根據下列合成：

【0361】 A.合成. 根據亞磷醯胺技術（在寡核苷酸合成中所使用的固相上）合成HBV RNAi 劑之正義及反義股。視規模而定，使用MerMade96E® (Bioautomation)、MerMade12® (Bioautomation)、或OP Pilot 100 (GE Healthcare)。在由可控孔徑玻璃（controlled pore glass, CPG, 500 Å或600 Å，獲自Prime Synthesis, Aston, PA, USA）製成之固相撐體(solid support)上進行合成。所有RNA及經2'修飾的亞磷醯胺係購自Thermo Fisher Scientific (Milwaukee, WI, USA)。具體而言，使用下列2'-O-甲基亞磷醯胺：(5'-O-二甲氧基三苯甲基-N⁶-(苯甲醯基)-2'-O-甲基-腺苷-3'-O-(2-氰乙基-N,N-二異丙胺基)亞磷醯胺、5'-O-二甲氧基-三苯甲基-N⁴-(乙醯基)-2'-O-甲基-胞苷-3'-O-(2-氰乙基-N,N-二異丙基-胺基)亞磷醯胺、(5'-O-二甲氧基三苯甲基-N²-(異丁醯基)-2'-O-甲基-鳥苷-3'-O-(2-氰乙基-N,N-二異丙胺基)亞磷醯胺、及5'-O-二甲氧基三苯甲基-2'-O-甲基-尿苷-3'-O-(2-氰乙基-N,N-二異丙胺基)亞磷醯胺。2'-去氧-2'-氟-亞磷醯胺帶有與2'-O-甲基亞醯胺相同的保護基。無鹼基(3'-O-二甲氧基三苯甲基-2'-去氧核糖-5'-O-(2-氰乙基-N,N-二異丙胺基)亞磷醯胺係購自ChemGenes (Wilmington, MA, USA)。將含有亞磷醯胺(phosphoramidite)之靶向配體溶解於無水二氯甲烷或無水乙腈(50 mM)中，同時將所有其他亞醯胺(amidite)溶解於無水乙腈(50 mM)中，並添加分子篩(3 Å)。使用5-苄硫基-1H-四唑(BTT，於乙腈中為250 mM)或5-乙硫

基-1H-四唑（ETT，於乙腈中為250 mM）作為活化劑溶液。偶合時間係12 min（RNA）、15 min（靶向配體）、90 sec（2'OMe）、及60 sec（2'F）。為了引入硫代磷酸酯鍵聯，採用100 mM的3-苯基1,2,4-二噻唑啉-5-酮（POS，獲自PolyOrg, Inc., Leominster, MA, USA）於無水乙腈中之溶液。

【0362】 B. 撐體結合之寡聚物的裂解與去保護。在完成固相合成之後，在30 °C下用40 wt. %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的固體撐體1.5小時。將溶液蒸發，並將固體殘渣重構(reconstituted)於水中（見下文）。

【0363】 C. 純化. 使用TSKgel SuperQ-5PW 13 μ m管柱與Shimadzu LC-8系統，以陰離子交換HPLC純化粗製寡聚物。緩衝液A係20 mM Tris、5 mM EDTA (pH 9.0)且含有20%乙腈，且緩衝液B與緩衝液A相同，其中添加了1.5 M氯化鈉。記錄在260 nm處之UV跡線。儲集適當流份，然後在粒徑篩析HPLC上運行，其使用填充有Sephadex G-25（細）之GE Healthcare XK 26/40管柱，並使用過濾DI水或100 mM碳酸氫銨(pH 6.7)及20%乙腈之運行緩衝液。

【0364】 D. 黏合. 在1×磷酸鹽緩衝鹽水(Corning, Cellgro)中組合等莫耳RNA溶液（正義及反義）來混合互補股，以形成RNAi劑。將一些RNAi劑冷凍乾燥且儲存在-15至-25°C下。藉由在UV-可見光光譜儀上（於1×磷酸鹽緩衝鹽水中）測量溶液吸光度，判定雙鏈體濃度。然後，將在260 nm處的溶液吸光度乘以換算因數及稀釋因數，以判定雙鏈體濃度。除非另有陳述，否則所有換算因數係0.037 mg/(mL·cm)。有一些實驗是透過實驗判定的消光係數來計算換算因數。

實例 2. *pHBV* 模型小鼠。

【0365】 將六至八週齡的雌性NOD.CB17-Prkdcid/NcrCrl (NOD-SCID)小鼠以MC-HBV1.3於體內暫時轉染，其係藉由尾靜脈高壓注射(hydrodynamic tail vein injection) (Yang PL et al. "Hydrodynamic injection of viral DNA: a mouse model of acute hepatitis B virus infection," *PNAS USA* 2002 Vol. 99: p. 13825-13830)，上述

投予是在投予HBV RNAi劑或對照品前30至45天進行。MC-HBV1.3係一種質體衍生小環(minicircle)，其所含有的末端冗餘(terminally redundant)人類B型肝炎病毒序列HBV1.3與下列中的相同：質體pHBV1.3、及HBV1.3.32基因轉殖小鼠(GenBank登錄號V01460)(Guidotti LG et al., "High-level hepatitis B virus replication in transgenic mice," J Virol 1995 Vol. 69, p6158-6169.)。將5或10 µg MC-HBV1.3(於林格氏液(Ringer's Solution)中，以佔動物體重之10%的總體積)經由尾靜脈注射至小鼠中，以建立慢性HBV感染的pHBV模型。透過27號(gauge)針頭，以5至7秒注射該溶液，如先前所述(Zhang G et al., "High levels of foreign gene expression in hepatocytes after tail vein injection of naked plasmid DNA." Human Gene Therapy 1999 Vol. 10, p1735-1737.)。在給藥前(給藥前第1天、第-1天、或第-2天)，以ELISA測量血清中的B型肝炎表面抗原(HBsAg)HBsAg表現水平，並將小鼠根據平均HBsAg表現水平分組。

【0366】 分析：可在投予HBV RNAi劑之前及之後的各時間，測量血清HBsAg、血清HBeAg、血清HBV DNA、或肝臟HBV RNA。在相對於投予前表現水平及相對於經磷酸鹽緩衝鹽水("PBS")注射的對照小鼠下，將HBV表現水平標準化。

【0367】 i) 血清收集：用2至3%異氟烷將小鼠麻醉，並自頷下區域收集血液樣本至血清分離管(Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Germany)中。允許血液在環境溫度下凝固20 min。將試管以8,000×g離心3 min來分離血清，並儲存在4℃下。

【0368】 ii) 血清的B型肝炎表面抗原(HBsAg)水平：收集血清，並以含有5%脫脂乳粉的PBS稀釋10至8000倍。自已經10 µg HBsAg表現性質體pRc/CMV-HBs (Aldevron, Fargo, ND)轉染的ICR小鼠(Harlan Sprague Dawley)之血清，製備二級HBsAg標準品(其稀釋於脫脂乳溶液中)。依製造商的說明，使用GS HBsAg EIA 3.0套組(Bio-Rad Laboratories, Inc., Redmond, WA)來判定HBsAg水

平。使用重組HBsAg蛋白（ayw亞型，亦以於PBS中的脫脂乳稀釋）作為一級標準品(Aldevron)。

【0369】 將各隻動物的HBsAg表現在相對於經PBS注射的對照組小鼠下標準化，以解釋非治療相關的MC-HBV1.3表現下降。首先，將各隻動物在時間點上的之HBsAg水平除以該隻動物的治療前表現水平，以判定「在相對於治療前下標準化(normalized to pre-treatment)」的表現的比值。接著，將個別動物的「在相對於治療前下標準化」的比值除以生理PBS (normal PBS)對照組中所有小鼠的平均「在相對於治療前下標準化」的比值，以將在特定時間點上的表現在相對於對照組下標準化。

【0370】 *iii)* 血清的B型肝炎e抗原(HBeAg)水平：使用血清（以5%脫脂乳粉稀釋4至20倍），依製造商(DiaSorin)的說明，以HBeAg酶聯免疫吸附檢定(ELISA)進行HBeAg分析。抗原量係在該檢定的線性範圍中判定，並相對於HBeAg蛋白標準品(Fitzgerald Industries International, catalog # 30-AH18, Acton, MA)進行定量。

【0371】 將各隻動物的HBeAg表現在相對於經PBS注射的對照組小鼠下標準化，以解釋非治療相關的MC-HBV1.3表現下降。為評估血清中的HBeAg，自儲集組或小組血清樣本分析HBeAg。首先，將各儲集組或小組的之HBeAg水平除以相同組或小組的治療前表現水平，以判定「在相對於治療前下標準化」的表現的比值。接著，將組或小組的「在相對於治療前下標準化」的比值除以生理PBS對照組中所有樣本的平均「在相對於治療前下標準化」的比值，以將在特定時間點上的表現在相對於對照組下標準化。

【0372】 *iv)* 血清HBV DNA水平：將來自組或小組中小鼠的相等體積的血清儲集成最終體積100 μ L。依照製造商的說明書，使用QIAamp MinElute病毒離心套組(Qiagen, Valencia, CA)，自血清樣本單離DNA。將無菌0.9%鹽水添加至各樣本，直到最終體積200 μ L。將血清樣本添加至含有緩衝液及蛋白酶的試管。添加載體RNA (carrier RNA)以協助單離少量DNA。添加1 ng的pHCR/UbC-

SEAP質體DNA (Wooddell CI, et al. "Long-term RNA interference from optimized siRNA expression constructs in adult mice." *Biochem Biophys Res Commun* (2005) 334, 117-127)作為回收對照品。在56°C下培養15 min之後，將核酸自具有乙醇的溶解物(lysate)沉澱，並將全部溶液施加至管柱。經過清洗後，將樣本洗提至體積為50 μ L的緩衝液AVE中。

【0373】 以qPCR判定自從pHBV小鼠模型血清單離的DNA中之HBV基因體的拷貝數。使用質體pSEAP-HBV353-777來建立六個log的標準曲線，該質體編碼HBV基因體在S基因內的短區段（GenBank登錄號V01460之鹼基353至777）。基於pHCR/UbC-SEAP的偵測，其回收DNA較平均值低了2個標準偏差的樣本係經省略。利用了基於TaqMan化學的引子及探針（具有fluor/ZEN/IBFQ）。

【0374】 在7500 Fast或StepOne Plus即時PCR系統(Life Technologies)上，進行qPCR檢定。為評估血清中的HBV DNA，由儲集組血清樣本的單獨(singlet)或雙重(duplicate)純化步驟，單離DNA。藉由以三重複進行的qPCR反應，判定HBV DNA及回收對照質體的定量。各反應中包括用以定量HBV及pHCR/UbC-SEAP的探針。

實例 3. *pHBV* 模型小鼠中的 *HBV RNAi* 劑。

【0375】 使用上文實例2所述之pHBV小鼠模型。在第1天，向各隻小鼠投予200 μ l的單次皮下注射，其含有2 mg/kg (mpk)的HBV RNAi劑（經調配於磷酸鹽緩衝鹽水("PBS")中），或投予欲用於作為對照的200 μ l的磷酸鹽緩衝鹽水（不具HBV RNAi劑）。HBV RNAi劑之各者包括與正義股之5'末端接合的N-乙醯基-半乳糖胺靶向配體，如表4及表5所示。所測試之HBV RNAi劑包括具有下表7所示之雙鏈體編號者。在皮膚與肌肉之間進行注射（亦即，皮下注射），其進入頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。各組測試了三(3)隻小鼠(n=3)。

【0376】 在第8天、第15天、第22天、及第29天收集血清，並依據上文實例2所提出的程序來判定血清B型肝炎表面抗原(HBsAg)水平。來自實驗的數據係示於下表中：

表 7. 實例 3 之 HBV RNAi 劑投予後的 pHBV 小鼠中，在相對於治療前及 PBS 對照下標準化的平均 HBsAg 水平（標準偏差以(+/-)反映）。

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

【0377】 RNAi劑AD04178、AD04579、AD04580、AD04570、AD04572、AD04573、AD04574、AD04575、AD04419、及AD04578各自經設計以具有與下列至少部分互補的反義股序列：上表1及表2中所示之HBV基因體之位置1781至1789處之X開讀框。在跨及所有測量時間點下，相較於PBS對照，HBV RNAi劑之各者顯示HBsAg實質降低。例如，當在相對於治療前及PBS對照下標準化時，AD04580在第8天時顯示s抗原水平（0.048 ± 0.007 HBsAg水平）降低幅度大於95%

【0378】 此外，依據上文實例2所提出的程序，自在第8、15、22、29、36、43、及50天收集的血清樣本，判定PBS組、AD04579組、及AD04580組之血清HBV DNA水平。將來自各組的血清儲集，然後以雙重單離自血清單離DNA。數據係呈現於下表中：

表 8. 實例 3 之 HBV RNAi 劑投予後的 pHBV 小鼠中，在相對於治療前及 PBS 對照下標準化的平均血清 HBV DNA 水平（標準偏差以(+/-)反映）。

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	

【0379】 表8中數據指示，相較於PBS組，所檢視的兩種RNAi劑提供實質降低HBV DNA水平作用，其中AD04580在最低點達到略大於1 log減弱幅度（例如，在第15天的平均血清DNA水平為0.0869 ± 0.0117）。

實例 4. pHBV 模型小鼠中的 HBV RNAi 劑。

【0380】 使用上文實例2所述之pHBV小鼠模型。在第1天，向各隻小鼠給予200 μl的單次皮下投予，其含有2 mg/kg (mpk)的HBV RNAi劑（經調配於磷酸鹽緩衝鹽水中），或為欲用於作為對照的200 μl的磷酸鹽緩衝鹽水（不具HBV RNAi劑）。HBV RNAi劑之各者包括與正義股之5'末端接合的N-乙醯基-半乳糖

胺靶向配體，如表4及表5所示。所投予的HBV RNAi劑包括下表9所列者。在皮膚與肌肉之間進行注射（亦即，皮下注射），其進入頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。各組測試了三(3)隻小鼠(n=3)。

【0381】 在第8天、第15天、第22天、及第29天收集血清，並依據上文實例2所提出的程序來判定血清B型肝炎表面抗原(HBsAg)水平。來自實驗的數據係示於下表中：

表 9. 實例 4 之 HBV RNAi 劑投予後的 pHBV 小鼠中，在相對於治療前及 PBS 對照下標準化的平均 HBsAg 水平（標準偏差以(+/-)反映）。

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

【0382】 RNAi劑AD04010、AD04581、AD04591、AD04434、AD04583、AD04584、AD04585、AD04586、AD04588、及AD04438係經設計以具有與下列至少部分互補的反義股序列：如表1及表2中所示之HBV基因體之位置257至275處之S開讀框。在跨及所有測量時間點下，相較於PBS對照，上表9所示之

HBV RNAi劑各自顯示HBsAg實質降低。例如，AD04585在第8天大致展現HBsAg降低90%，在第15天降低95%，在第22天降低97%，且在第29天降低95%。

【0383】 此外，依據上文實例2所提出的程序，自在第8、15、22、29、36、43、及50天收集的血清樣本，判定PBS組及AD04585組之血清HBV DNA水平。將來自各組的血清儲集，然後以雙重單離自血清單離DNA。數據係呈現於下表中：

表 10. 實例 4 之 HBV RNAi 劑投予後的 pHBV 小鼠中，在相對於治療前及 PBS 對照下標準化的平均血清 HBV DNA 水平（標準偏差以(+/-)反映）。

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	

【0384】 表10中數據指示，相較於PBS組，HBV RNAi劑AD04585提供了HBV DNA水平降低作用。

實例 5. pHBV 模型小鼠中 HBV RNAi 劑的劑量反應及組合。

【0385】 使用上文實例2所述之pHBV小鼠模型。將小鼠分成不同組，其包括下表11所提出者，並依據表11所提出的給藥方案，向小鼠給予200 μl皮下注射。

表 11. 實例 5 之 pHBV 小鼠之給藥組。

組	RNAi 劑及劑量	給藥方案
A	PBS (無 RNAi 劑)	第 1 天單次注射
B	3.0 mg/kg AD04585	第 1 天單次注射
C	3.0 mg/kg AD04585	第 1 天、第 8 天、及第 15 天注射 (即, 三次的每週注射)
D	3.0 mg/kg AD04580	第 1 天單次注射
E	3.0 mg/kg AD04580	第 1 天、第 8 天、及第 15 天注射 (即, 三次的每週注射)
F	1.0 mg/kg AD4585 + 1.0 mg/kg AD04580	第 1 天注射, 以及第 22 天另一次注射
G	1.0 mg/kg AD4585 + 1.0 mg/kg AD04580	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	第 1 天、第 22 天、及第 43 天注射
I	1.5 mg/kg AD4585 + 1.5 mg/kg AD04580	第 1 天、第 8 天、第 15 天、及第 43 天注射

【0386】 如表11所提出，向各隻小鼠給予200 μl的皮下投予，其含有該量的（多種）HBV RNAi劑（經調配於磷酸鹽緩衝鹽水中），或為200 μl的磷酸鹽緩衝鹽水（不具HBV RNAi劑）。HBV RNAi劑之各者包括與正義股之5'末端接合的N-乙醯基-半乳糖胺靶向配體，如表4及表5所示。在皮膚與肌肉之間進行注射（亦即，皮下注射），其進入頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。各組測試了三(3)隻小鼠(n=3)。

【0387】 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，並依據上文實例2所提出的程序來判定血清B型肝炎表面抗原(HBsAg)水平。來自實驗的數據係示於下表中：

表 12. 實例 5 之 HBV RNAi 劑投予後的 pHBV 小鼠中，在相對於治療前及 PBS 對照下標準化的平均 HBsAg 水平（標準偏差以(+/-)反映）。

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

【0388】 在跨及所有測量時間點下，相較於 PBS 對照，HBV RNAi 劑 AD04580 及 AD04585 各自個別顯示 HBsAg 降低。此外，在跨及所有測量時間點

下，相較於PBS對照，如上述實例所說明之靶向HBV基因體之不同區域的AD04585及AD04580的組合治療亦顯示HBsAg降低。

【0389】 此外，依據上文實例2所提出的程序，自在第8、15、22、29、及36天收集的血清樣本，判定表11中各組之血清HBV DNA水平。將來自各組的血清儲集，然後以雙重反應自血清單離DNA。數據係呈現於下表中：

表 13. 實例 5 之 HBV RNAi 劑投予後的 pHBV 小鼠中，在相對於治療前及 PBS 對照下標準化的平均血清 HBV DNA 水平（標準偏差以(+/-)反映）。

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

【0390】 表13中數據指示，相較於PBS組，所檢視的RNAi劑在個別及組合條件下皆提供了HBV DNA水平降低作用。再給藥或增加劑量產出了額外HBV DNA降低。

實例 6. *pHBV* 小鼠中的 *HBV RNAi* 劑：劑量反應及組合研究。

【0391】 使用上文實例2所述之*pHBV*小鼠模型。如下表14所提出，將小鼠分成不同組，並依據表14所提出的給藥方案，向各隻小鼠給予單次200 μ l皮下注射：

表 14. 實例 6 之 *pHBV* 小鼠之給藥組。

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

【0392】 如表14所提出，向各隻小鼠給予200 μ l的皮下投予，其含有該量的（多種）HBV RNAi劑（經調配於磷酸鹽緩衝鹽水中），或為200 μ l的磷酸鹽緩衝鹽水（不具HBV RNAi劑）。HBV RNAi劑之各者包括與正義股之5'末端接合的N-乙醯基-半乳糖胺靶向配體，如表4及表5所示。在皮膚與肌肉之間進行注射（亦即，皮下注射），其進入頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。各組測試了三(3)隻小鼠(n=3)。

【0393】 在投予前的第-1天，接著在第8天、第15天、第22天、第29天、及第36天收集血清，並依據上文實例2所提出的程序來判定血清HBsAg水平。來自實驗的數據係示於下表15中，其中平均HBsAg反映標準化的HBsAg平均值：

表 15. 實例 6 之 HBV RNAi 劑投予後的 pHBV 小鼠中，在相對於治療前及 PBS 對照下標準化的平均 HBsAg 水平（標準偏差以(+/-)反映）。

組	第 8 天	第 15 天	第 22 天
A	1.000 $\pm$ 0.068	1.000 $\pm$ 0.183	1.000 $\pm$ 0.181
B	0.085 $\pm$ 0.020	0.068 $\pm$ 0.005	0.089 $\pm$ 0.014
C	0.283 $\pm$ 0.039	0.343 $\pm$ 0.055	0.436 $\pm$ 0.004
D	0.161 $\pm$ 0.052	0.137 $\pm$ 0.036	0.190 $\pm$ 0.068
E	0.182 $\pm$ 0.040	0.233 $\pm$ 0.023	0.436 $\pm$ 0.029
F	0.078 $\pm$ 0.024	0.093 $\pm$ 0.015	0.167 $\pm$ 0.028
G	0.066 $\pm$ 0.030	0.013 $\pm$ 0.002	0.010 $\pm$ 0.002
H	0.033 $\pm$ 0.012	0.016 $\pm$ 0.005	0.020 $\pm$ 0.005
I	0.040 $\pm$ 0.011	0.028 $\pm$ 0.003	0.032 $\pm$ 0.007
J	0.035 $\pm$ 0.010	0.019 $\pm$ 0.002	0.021 $\pm$ 0.001
組	第 29 天	第 36 天	
A	1.000 $\pm$ 0.032	1.000 $\pm$ 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

【0394】 在跨及所有測量時間點下，相較於PBS對照，所測試的HBV RNAi劑顯示HBsAg降低。此外，跨及所有測量時間點下，相較於PBS對照，實例6之H組、I組、及J組所示之AD04872（其包括與如表1及表2中所示之HBV基因體之位置261至279處之S ORF至少部分互補的反義股序列）與AD04981或AD04963（兩者皆包括與如表1及表2中所示之HBV基因體之位置1781至1799處之X ORF至少部分互補的反義股序列）之組合治療，其說明兩種RNAi劑靶向（一種靶向HBV基因體之S ORF，而另一種靶向HBV基因體之X ORF）之組合治療，以類似形式顯示HBsAg降低。

【0395】 此外，亦評估了血清B型肝炎e抗原(HBeAg)水平。先將來自各個各別組中小鼠之樣本儲集，並將所得血清樣本進行單獨檢定。來自實驗的數據係示於下表中：

表 16. 實例 6 之 HBV RNAi 劑投予後的 pHBV 小鼠中，在相對於治療前及 PBS 對照下標準化的平均 HBeAg 水平。

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

組	第 8 天	第 15 天	第 22 天	第 29 天	第 36 天
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

【0396】 如表16所示，相對於單獨投予AD04872，AD04872（其靶向HBV基因體之S ORF）與AD04981或AD04963（兩者皆靶向HBV基因體之X ORF）之組合顯示HBeAg水平進一步降低。

實例 7. *pHBV* 小鼠中的 *HBV RNAi* 劑：額外劑量反應及組合研究。

【0397】 使用上文實例2所述之*pHBV*小鼠模型。如下表17所提出，將小鼠分成不同組，並依據表17所提出的給藥方案，向各隻小鼠給予單次200 μl皮下注射：

表 17. 實例 7 之 *pHBV* 小鼠之給藥組。

組	RNAi 劑及劑量	給藥方案
A	PBS（無 RNAi 劑）	第 1 天單次注射
B	4.0 mg/kg AD04776	第 1 天單次注射
C	1.0 mg/kg AD04982	第 1 天單次注射
D	2.0 mg/kg AD04982	第 1 天單次注射

E	1.0 mg/kg AD04776	第 1 天單次注射
F	2.0 mg/kg AD04776	第 1 天單次注射
G	3.0 mg/kg AD04872	第 1 天單次注射
H	3.0 mg/kg AD04872 + 1.0 mg/kg AD04982	第 1 天單次注射
I	3.0 mg/kg AD04872 + 2.0 mg/kg AD04982	第 1 天單次注射

【0398】 如表17所提出，向各隻小鼠給予200 μl的皮下投予，其含有該量的（多種）HBV RNAi劑（經調配於磷酸鹽緩衝鹽水中），或為200 μl的磷酸鹽緩衝鹽水（不具HBV RNAi劑）。HBV RNAi劑之各者包括與正義股之5'末端接合的N-乙醯基-半乳糖胺靶向配體，如表4及表5所示。在皮膚與肌肉之間進行注射（亦即，皮下注射），其進入頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。在第-1天及第8天測試各組四(4)隻小鼠(n=4)，然後將每組的一隻小鼠安樂死以用於組織學評估。在第22天及第29天，各組測試了三(3)隻小鼠(n=3)。

【0399】 在投予前的第-1天，接著在第8天、第15天、第22天、及第29天收集血清，並依據上文實例2所提出的程序來判定血清B型肝炎表面抗原(HBsAg)水平。來自實驗的數據係示於下表18中：

表 18. 實例 7 之 HBV RNAi 劑投予後的 pHBV 小鼠中，在相對於治療前（第-1 天）及 PBS 對照下標準化的平均 HBsAg 水平（標準偏差以(+/-)反映）。

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

【0400】 在跨及所有測量時間點下，相較於PBS對照，所測試的HBV RNAi 劑顯示HBsAg降低。

【0401】 此外，亦評估了血清B型肝炎e抗原(HBeAg)水平。先將來自各個各別組中小鼠之樣本儲集，並將所得血清樣本進行單獨檢定。來自實驗的數據係示於下表中：

表 19. 實例 7 之 HBV RNAi 劑投予後的 pHBV 小鼠中，在相對於治療前及 PBS 對照下標準化的平均 HBeAg 水平。

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. 實例 7 之 HBV RNAi 劑投予後的 pHBV 小鼠中，在相對於治療前及 PBS 對照下標準化的平均 HBeAg 減弱倍數。

組	第 8 天	第 15 天	第 22 天	第 29 天	第 36 天

	(減弱倍數)	(減弱倍數)	(減弱倍數)	(減弱倍數)	(減弱倍數)
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

【0402】 表19-1反映相較於對照組的HBeAg的減弱倍數比，其計算為：對照(PBS)組的標準化HBeAg水平/各別（多種）RNAi劑組的標準化HBeAg水平（即，1.000/HBeAg水平）。表19-1中數據指示，相對於單獨投予個別RNAi劑，AD04872（其如上文所說明，包括與HBV基因體之位置261至279處之S ORF至少部分互補的反義股序列）與AD04982（其包括與HBV基因體之位置1781至1799處之X ORF至少部分互補的反義股序列）之組合顯示HBeAg水平進一步降低（見例如表19及表19-1的H組及I組）。此外，來自此實例的數據亦顯示，AD04872與AD04982之組合導致其HBeAg降低倍數大於個別投予AD04872與AD04982者之HBeAg降低倍數之總和。例如，I組（其投予3.0 mg/kg AD04872 + 2.0 mg/kg AD04982）導致在第15天的HBeAg降低倍數為17.0，其係大於G組(3.0 mg/kg AD04872)的降低倍數4.6加上D組(2.0 mg/kg AD04982)的降低倍數3.2之總和。

【0403】 此外，依據上文實例2所提出的程序，自在第-1、8、15、22、29、及36天收集的血清樣本，判定表17中各組之血清HBV DNA水平。在各時間點上，自各隻動物單離血清HBV DNA。數據係呈現於下表中：

表 20. 實例 7 之 HBV RNAi 劑投予後的 pHBV 小鼠中，在相對於治療前及 PBS 對照下標準化的平均血清 HBV DNA 水平（標準偏差以(+/-)反映）。

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			

【0404】 表20中數據指示，相較於PBS對照，所檢視的RNAi劑在個別及組合條件下皆提供了HBV DNA水平降低作用，且該等數據進一步顯示，AD04872（靶向S ORF）及AD04982（靶向X ORF）之組合降低血清HBV DNA至與相等量的單獨AD04872類似的程度。

實例 8. *pHBV* 小鼠中的 *HBV RNAi* 劑：進一步劑量反應及組合研究。

【0405】 使用上文實例2所述之*pHBV*小鼠模型。如下表21所提出，將小鼠分成不同組，並依據表21所提出的給藥方案，向各隻小鼠給予單次200 μl皮下注射：

表 21. 實例 8 之 *pHBV* 小鼠之給藥組。

組	RNAi 劑及劑量	給藥方案	動物數(n)
1	PBS（無 RNAi 劑）	第 1 天單次注射	4
2A	4.0 mg/kg AD04872 + 1.0 mg/kg AD05070	第 1 天單次注射	4
2B	4.0 mg/kg AD04872 + 1.0 mg/kg AD05070	第 1 天單次注射	4
3A	3.3 mg/kg AD04872 + 1.7 mg/kg AD05070	第 1 天單次注射	4
3B	3.3 mg/kg AD04872 + 1.7 mg/kg AD05070	第 1 天單次注射	4
4A	3.2 mg/kg AD04872 + 0.8 mg/kg AD05070	第 1 天單次注射	4
4B	3.2 mg/kg AD04872 + 0.8 mg/kg AD05070	第 1 天單次注射	4
5A	2.7 mg/kg AD04872 + 1.3 mg/kg AD05070	第 1 天單次注射	4
5B	2.7 mg/kg AD04872 + 1.3 mg/kg AD05070	第 1 天單次注射	4
6A	4.0 mg/kg AD05070	第 1 天單次注射	4
6B	4.0 mg/kg AD05070	第 1 天單次注射	4
7A	1.7 mg/kg AD05070	第 1 天單次注射	4
7B	1.7 mg/kg AD05070	第 1 天單次注射	4
8A	0.8 mg/kg AD05070	第 1 天單次注射	4

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

【0406】 此外，依據以下時程，排定小鼠進行安樂死：

- 第 11 天：將來自第 2A、3A、4A、5A、6A、7A、及 8A 組的 2 隻小鼠安樂死，並將來自第 9 組的一隻小鼠安樂死。
- 第 14 天：將來自第 2A、3A、4A、5A、6A、7A、及 8A 組的 2 隻小鼠安樂死。
- 第 21 天：將來自第 2B、3B、4B、5B、6B、7B、及 8B 組的 2 隻小鼠安樂死。
- 第 28 天：將來自第 1、2B、3B、4B、5B、6B、7B、及 8B 組的 2 隻小鼠，以及來自第 10 組及第 12 組的所有小鼠（4 隻）安樂死。

【0407】 如表21所提出，向各隻小鼠給予200 µl的皮下投予，其含有該量的（多種）HBV RNAi劑（經調配於磷酸鹽緩衝鹽水中），或為200 µl的磷酸鹽緩衝鹽水（不具HBV RNAi劑）。HBV RNAi劑之各者包括與正義股之5'末端接合的N-乙醯基-半乳糖胺靶向配體，如表4及表5所示。在皮膚與肌肉之間進行注射（亦即，皮下注射），其進入頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。如上表14所示，各組測試四(4)隻小鼠(n=4)，除了測試三隻小鼠(n=3)的第10、11、12、及13組以外。

【0408】 在投予前的第-1天，以及在第8天、第14天、第21天、及第28天收集血清，並依據上文實例2所提出的程序來判定血清B型肝炎表面抗原(HBsAg)水平。來自實驗的數據係示於下表中：

表 22.

實例 8 之 HBV RNAi 劑投予後的 pHBV 小鼠中，在相對於治療前及 PBS 對照下標準化的平均 HBsAg 水平（標準偏差以(+/-)反映）。

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

【0409】 在跨及所有測量時間點下，相較於PBS對照，所測試的HBV RNAi劑在單獨及組合條件下皆顯示HBsAg實質降低。

實例 9. *RNAi* 劑遞送。

【0410】 使用上文實例2所述之pHBV小鼠模型。在第1天，向各隻小鼠投予200 μ l的單次皮下注射，其含有10 mg/kg (mpk)的HBV RNAi劑（經調配於磷酸鹽緩衝鹽水中），或投予欲用於作為對照的200 μ l的磷酸鹽緩衝鹽水（不具HBV RNAi劑）。所測試之HBV RNAi劑包括具有下表23所示之雙鏈體編號者，其各自包括與正義股之5'末端接合的N-乙醯基-半乳糖胺靶向配體，如表4及表5所示。在皮膚與肌肉之間進行注射（亦即，皮下注射），其進入頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。各組測試了三(3)隻小鼠(n=3)。

【0411】 在投予前，接著在第8天、第15天、第22天、及第29天收集血清，並依據上文實例2所提出的程序來判定血清B型肝炎表面抗原(HBsAg)水平。來自實驗的數據係示於下表中：

表 23. 實例 9 之 HBV RNAi 劑投予後的 pHBV 小鼠中，在相對於治療前及 PBS 對照下標準化的平均 HBsAg 水平（標準偏差以(+/-)反映）。

RNAi 劑	最低點的血清中 HBsAg (標準化小數)	在最低點處的 KD%	最低點日
PBS	1.000	N/A	N/A
AD03498	0.087 ± 0.016	91.3%	8
AD03499	0.069 ± 0.011	93.1%	15
AD03500	0.095 ±0.031	90.5%	8
AD03501	0.046 ± 0.020	95.4%	15

【0412】 上表23所示之HBV RNAi劑之各者包括與HBV基因體之位置1781至1799處之X ORF至少部分互補的反義股序列。相較於PBS對照，RNAi劑之各者顯示顯著減弱。

實例 10. *pHBV* 小鼠中的 *HBV RNAi* 劑：進一步組合研究。

【0413】 使用上文實例2所述之*pHBV*小鼠模型。如下表24所提出，將小鼠分成不同組，並依據表24所提出的給藥方案，向各隻小鼠給予單次200 μ l皮下注射：

表 24. 實例 10 之 *pHBV* 小鼠之給藥組。

組	RNAi 劑及劑量	給藥方案
A	PBS 第 I 組（無 RNAi 劑）	第 1 天及第 22 天單次注射
B	PBS 第 II 組（無 RNAi 劑）	第 1 天及第 22 天單次注射
C	3.0 mg/kg AD04585	第 1 天、第 22 天、第 50 天、及第 64 天單次注射
D	3.0 mg/kg AD04771	第 1 天及第 22 天單次注射
E	3.0 mg/kg AD04580	第 1 天、第 22 天、第 50 天、及第 64 天單次注射
F	3.0 mg/kg AD04776	第 1 天及第 22 天單次注射
G	1.5 mg/kg AD04585 + 1.5 mg/kg AD04580	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	第 1 天及第 22 天單次注射
I	2.0 mg/kg AD04771 + 1.0 mg/kg AD04776	第 1 天及第 22 天單次注射
J	2.25 mg/kg AD04771 + 0.75 mg/kg AD04776	第 1 天及第 22 天單次注射

【0414】 如表24所提出，向各隻小鼠給予200 μ l的皮下投予，其含有該量的（多種）HBV RNAi劑（經調配於磷酸鹽緩衝鹽水中），或為200 μ l的磷酸鹽緩衝鹽水（不具HBV RNAi劑）。HBV RNAi劑之各者包括與正義股之5'末端接合的N-乙醯基-半乳糖胺靶向配體，如表4及表5所示。在皮膚與肌肉之間進行注射（亦即，皮下注射），其進入頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。各組測試了三(3)隻小鼠(n=3)。

【0415】 在投予前，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。依據上文實例2所提出的程序來判定血清B型肝炎表面抗原(HBsAg)水平。來自實驗的數據係示於下方：

表 25. 實例 10 之 HBV RNAi 劑投予後的 pHBV 小鼠中，在相對於治療前及 PBS 對照（A 組用於作為對照）下標準化的平均 HBsAg 水平（標準偏差以(+/-)反映）。

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

【0416】 HBV RNAi劑AD04585及AD04771係經設計以具有與下列至少部分互補的反義股序列：如表1及表2中所示之HBV基因體之位置257至275處之S開

讀框。HBV RNAi劑AD04580及AD04776係經設計以具有與下列至少部分互補的反義股序列：如表1及表2中所示之HBV基因體之位置1781至1799處之X開讀框。在跨及所有測量時間點下，相較於PBS對照，所測試的HBV RNAi劑在單獨及組合條件下皆顯示HBsAg降低。各後續劑量進一步降低了HBsAg降低的最低點。

【0417】 此外，依據上文實例2所提出的程序，自在第-1、8、15、22、29、及36、43、及50天收集的血清樣本，判定表24中C組(3.0 mg/kg AD04585)、E組(3.0 mg/kg AD04580)、及G組(1.5 mg/kg AD04585 + 1.5 mg/kg AD04580)之血清HBV DNA水平。在此等時間點之各者上，針對各隻動物單離血清HBV DNA。數據係呈現於下表中：

表 26. 實例 10 之 HBV RNAi 劑投予後的 pHBV 小鼠中，在相對於治療前及 PBS 對照（PBS A 組及 B 組兩者）下標準化的平均血清 HBV DNA 水平（標準偏差以(+/-)反映）。

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

【0418】 表26中數據指示，相較於PBS組，所檢視的HBV RNAi劑在個別及組合條件下皆提供了HBV DNA水平降低作用。

實例 11. *pHBV* 小鼠中的 *HBV RNAi* 劑：組合研究。

【0419】 使用上文實例2所述之*pHBV*小鼠模型。如下表27所提出，將小鼠分成不同組，並依據表27所提出的給藥方案，向各隻小鼠給予單次200 μl皮下注射：

表 27. 實例 11 之 *pHBV* 小鼠之給藥組。

組	RNAi 劑及劑量	給藥方案
A	PBS（無 RNAi 劑）	第 1 天單次注射
B	3.0 mg/kg AD04962	第 1 天單次注射
C	3.0 mg/kg AD04963	第 1 天單次注射
D	1.5 mg/kg AD04962 + 1.5 mg/kg AD04963	第 1 天單次注射
E	2.0 mg/kg AD04962 + 1.0 mg/kg AD04963	第 1 天單次注射
F	2.25 mg/kg AD04962 + 0.75 mg/kg AD04963	第 1 天單次注射
G	1.5 mg/kg AD04962 + 1.5 mg/kg AD04963	第 1 天單次注射
H	3.0 mg/kg AD04962 + 3.0 mg/kg AD04963	第 1 天單次注射
I	1.5 mg/kg AD04962 + 1.5 mg/kg AD04963	第 1 天單次注射
J	4.5 mg/kg AD04962 + 4.5 mg/kg AD04963	第 1 天單次注射
K	3.0 mg/kg AD04872	第 1 天單次注射
L	3.0 mg/kg AD04882	第 1 天單次注射
M	3.0 mg/kg AD04885	第 1 天單次注射

【0420】 如表24所提出，向各隻小鼠給予200 μ l的皮下投予，其含有該量的（多種）HBV RNAi劑（經調配於磷酸鹽緩衝鹽水中），或為200 μ l的磷酸鹽緩衝鹽水（不具HBV RNAi劑）。HBV RNAi劑之各者包括與正義股之5'末端接合的N-乙醯基-半乳糖胺靶向配體，如表4及表5所示。在皮膚與肌肉之間進行注射（亦即，皮下注射），其進入頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。各組測試了三(3)隻小鼠(n=3)。

【0421】 在投予前的第-1天，接著在第8天、第15天、第22天、第29天、及第36天收集血清（除了L組(AD04882)及M組(AD04885)以外），並依據上文實例2所提出的程序來判定血清B型肝炎表面抗原(HBsAg)水平。來自實驗的數據係示於下表中：

表 28. 實例 11 之 HBV RNAi 劑投予後的 pHBV 小鼠中，在相對於治療前及 PBS 對照下標準化的平均 HBsAg（標準偏差以(+/-)反映）。

組	第 8 天	第 15 天	第 22 天
A	1.000 $\pm$ 0.048	1.000 $\pm$ 0.144	1.000 $\pm$ 0.083
B	0.125 $\pm$ 0.025	0.083 $\pm$ 0.014	0.063 $\pm$ 0.016
C	0.019 $\pm$ 0.005	0.035 $\pm$ 0.008	0.052 $\pm$ 0.009
D	0.054 $\pm$ 0.013	0.079 $\pm$ 0.009	0.108 $\pm$ 0.021
E	0.099 $\pm$ 0.025	0.098 $\pm$ 0.053	0.142 $\pm$ 0.050
F	0.070 $\pm$ 0.015	0.103 $\pm$ 0.036	0.140 $\pm$ 0.020
G	0.041 $\pm$ 0.021	0.012 $\pm$ 0.008	0.021 $\pm$ 0.013
H	0.020 $\pm$ 0.006	0.044 $\pm$ 0.010	0.062 $\pm$ 0.019
I	0.077 $\pm$ 0.017	0.019 $\pm$ 0.004	0.004 $\pm$ 0.001
J	0.012 $\pm$ 0.002	0.021 $\pm$ 0.001	0.032 $\pm$ 0.002
K	0.045 $\pm$ 0.014	0.013 $\pm$ 0.005	0.008 $\pm$ 0.005
L	0.106 $\pm$ 0.020	0.176 $\pm$ 0.044	0.215 $\pm$ 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		

【0422】 RNAi劑AD04962係經設計以具有與下列至少部分互補的反義股序列：如表1及表2中所示之HBV基因體之位置257至275處之S開讀框。RNAi劑AD04872係經設計以具有與下列至少部分互補的反義股序列：如表1及表2中所示之HBV基因體之位置261至279處之S開讀框。RNAi劑AD04963係經設計以具有與下列至少部分互補的反義股序列：如表1及表2中所示之HBV基因體之位置1781至1799處之X開讀框。RNAi劑AD04882及AD04885係經設計以具有與下列至少部分互補的反義股序列：如表1及表2中所示之HBV基因體之位置1780至1798處之X開讀框。在跨及所有測量時間點下，相較於PBS對照，上表9所示之

HBV RNAi劑在個別及組合條件下皆各自顯示HBsAg降低。再給藥產出了額外HBsAg降低。

【0423】 此外，亦評估所有組之血清B型肝炎e抗原(HBeAg)水平，除了L組及M組以外。先將來自各個各別組中小鼠之樣本儲集，並將所得血清樣本進行單獨檢定。來自實驗的數據係示於下表中：

表 29. 實例 11 之 HBV RNAi 劑投予後的 pHBV 小鼠中，在相對於治療前及 PBS 對照下標準化的平均 HBeAg 水平。

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

【0424】 此外，依據上文實例2所提出的程序，自在第8、15、22、及29天收集的血清樣本，判定表27中各組之血清HBV DNA水平。在各時間點上，自各隻動物單離血清HBV DNA。數據係呈現於下表中：

表 30. 實例 7 之 HBV RNAi 劑投予後的 pHBV 小鼠中，在相對於治療前及 PBS 對照下標準化的平均血清 HBV DNA 水平（標準偏差以(+/-)反映）。

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

【0425】 表30中數據指示，相較於PBS組，所檢視的RNAi劑在個別及組合條件下皆提供了HBV DNA水平降低作用。再給藥產出了額外HBV DNA降低。

實例 12. pHBV 小鼠中的 HBV RNAi 劑。

【0426】 使用上文實例2所述之pHBV小鼠模型。如下表31所提出，將小鼠分成不同組，並依據表31所提出的給藥方案，向各隻小鼠給予單次200 μl皮下注射：

表 31. 實例 12 之 pHBV 小鼠之給藥組。

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

【0427】 如表24所提出，向各隻小鼠給予200 μl的皮下投予，其含有該量的 HBV RNAi劑（經調配於磷酸鹽緩衝鹽水中），或為200 μl的磷酸鹽緩衝鹽水（不具HBV RNAi劑）。HBV RNAi劑之各者包括與正義股之5'末端接合的N-乙酰基-半乳糖胺靶向配體，如表4及表5所示。在皮膚與肌肉之間進行注射（亦即，皮下注射），其進入頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。各組測試了三(3)隻小鼠(n=3)。

【0428】 在投予前，接著在第8天、第15天、及第22天，收集血清。A組(PBS)、B組(2.0 mg/kg AD04871)、C組(2.0 mg/kg AD04872)、D組(2.0 mg/kg AD04874)、E組(2.0 mg/kg AD04875)、及F組(2.0 mg/kg AD04876)亦在第29天、第36天、第43天、及第50天收集血清。依據上文實例2所提出的程序來判定血清B型肝炎表面抗原(HBsAg)水平。來自實驗的數據係示於下表中：

表 32. 實例 12 之 HBV RNAi 劑投予後的 pHBV 小鼠中，在相對於治療前及 PBS 對照下標準化的平均 HBsAg（標準偏差以(+/-)反映）。

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				

【0429】 HBV RNAi 劑 AD04871 、 AD04872 、 AD04874 、 AD04875 、 及 AD04876各自經設計以具有與下列至少部分互補的反義股序列：如表1及表2中所示之HBV基因體之位置261至279處之S開讀框。相較於PBS對照，此等HBV RNAi之各者應實質降低HBsAg。例如，在第15天至第43天的各測量時間點上，相較於對照組，單次2 mg/kg劑量的AD04871（B組）、AD04872（C組）及

AD04874（D組）、及AD04876（F組）之各者展現大於90%的HBsAg降低幅度。HBV RNAi劑AD04881、AD04883、AD04884各自經設計以具有與下列至少部分互補的反義股序列：如表1及表2中所示之HBV基因體之位置1780至1798處之X開讀框。

實例 13. X 區域剔除模型小鼠中 *HBV RNAi* 劑的劑量反應及組合。

【0430】 產生一種質體，其包括剔除了HBV RNAi劑的結合部位之HBV基因體，該HBV RNAi劑靶向位置1780及位置1781（如表1及表2中所示）（在下文中稱為X區域剔除模型小鼠），以作為評估下列之組合的效應的替代手段：一種RNAi劑，其包括與位在HBV mRNA之S ORF中區域至少部分互補的反義股序列；及第二RNAi劑，其包括與位在HBV mRNA之X ORF中區域至少部分互補的反義股序列。此模型係藉由使pHBV1.3質體中之十(10)個鹼基突變來產生，該等鹼基係在此等RNAi劑的結合部位內。該HBV mRNA之其餘部分（包括S區域）仍具功能性。因此，在此HBV小鼠模型中，包括了本文所揭示之具有靶向HBV基因體之位置1780及位置1781的反義股之HBV RNAi劑，預期將在靜默表現上無效。

【0431】 將小鼠分成不同組，其包括下表33所提出者，並依據下表所提出的給藥方案，向小鼠給予200 μl皮下注射：

表 33. 實例 13 之 X 區域剔除小鼠之給藥組。

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

6	3.0 mg/kg AD04963	第 15 天單次注射	1

【0432】 如表33所提出，向各隻小鼠給予200 μl的皮下投予，其含有該量的（多種）HBV RNAi劑（經調配於磷酸鹽緩衝鹽水中），或為200 μl的磷酸鹽緩衝鹽水（不具HBV RNAi劑）。HBV RNAi劑之各者包括與正義股之5'末端接合的N-乙醯基-半乳糖胺靶向配體，如表4及表5所示。在皮膚與肌肉之間進行注射（亦即，皮下注射），其進入頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。各組測試了三(3)隻小鼠(n=3)。

【0433】 在第5天、第8天、第15天、第22天、及第29天收集血清，並依據上文實例2所提出的程序來判定血清B型肝炎表面抗原(HBsAg)水平。亦在第36天及第43天，收集第1組至第5組的血清。來自實驗的數據係示於下表34中：

表 34. 實例 13 之 HBV RNAi 劑投予後的 X 區域剔除小鼠中，在相對於治療前及 PBS 對照下標準化的平均 HBsAg（標準偏差以(+/-)反映）。

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		

【0434】 如預期，第6組（其為單次劑量3.0 mg/kg的HBV RNAi劑AD04963，且包括與HBV基因體之位置1781至1799處之X開讀框至少部分互補的反義股）無法提供HBsAg減弱作用。此外，相較於PBS對照，第2組至第5組之各者提供HBsAg實質減弱作用，其中第3組與第5組兩者的的HBsAg皆在最低點展現大於2 log降低幅度（第22天）。

實例 14. X 區域剔除模型小鼠中 *HBV RNAi* 劑的劑量反應及組合。

【0435】 使用上文實例13所述之X區域剔除小鼠模型。將小鼠分成不同組，其包括下表31所提出者，並依據表35所提出的給藥方案，向各隻小鼠給予單次200 µl皮下注射：

表 35. 實例 14 之 X 區域剔除小鼠之給藥組。

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

【0436】 如表35所提出，向各隻小鼠給予200 µl的皮下投予，其含有該量的（多種）HBV RNAi劑（經調配於磷酸鹽緩衝鹽水中），或為200 µl的磷酸鹽緩衝鹽水（不具HBV RNAi劑）。HBV RNAi劑之各者包括與正義股之5'末端接合

的N-乙醯基-半乳糖胺靶向配體，如表4及表5所示。在皮膚與肌肉之間進行注射（亦即，皮下注射），其進入頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。表35所示各組測試了三(3)隻小鼠(n=3)。

【0437】 在第1天（給藥前）、第8天、第15天、第22天、及第29天收集血清，並依據上文實例2所提出的程序來判定血清B型肝炎表面抗原(HBsAg)水平。來自實驗的數據係示於下表中：

表 36. 實例 14 之 X 區域剔除小鼠中，在相對於治療前及 PBS 對照下標準化的平均 HBsAg 水平。

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

【0438】 表36顯示，在跨及各測量時間點下，相較於PBS對照，單獨投予的HBV RNAi劑AD04872，及AD04872（其包括與HBV基因體之位置261至279處之S開讀框至少部分互補的反義股）與AD05070之組合（其包括與HBV基因體之位置1781至1799處之X開讀框至少部分互補的反義股），其等提供HBsAg實質減弱作用。添加0.7 mg/kg至2 mg/kg HBV RNAi劑AD05070（此X區域剔除模型中有相對於其之突變目標部位），並未降低2 mg/kg HBV RNAi劑AD04872的活性。

【0439】 此外，依據上文實例2所提出的程序，自在第8、15、及22天收集的的血清樣本，判定血清HBV DNA水平。將來自各組的血清儲集，然後在單獨條件下自血清單離DNA。數據係呈現於下表中：

表 37. 實例 14 之經 BV RNAi 劑投予後的 X 區域剔除小鼠，在相對於治療前及 PBS 對照下標準化的平均血清 HBV DNA 水平（標準偏差以(+/-)反映）。

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

【0440】 添加0.7 mg/kg至2 mg/kg HBV RNAi劑AD05070（此X區域剔除模型中有相對於其之突變目標部位），並未降低2 mg/kg HBV RNAi劑AD04872的活性。

實例 15. *pHBV* 小鼠中的 *HBV RNAi* 劑。

【0441】 使用上文實例2所述之*pHBV*小鼠模型。將小鼠分成不同組，其包括下表38所提出者，並依據表38所提出的給藥方案，向各隻小鼠給予單次200 μl 皮下注射：

表 38. 實例 15 之 *pHBV* 小鼠之給藥組。

組	RNAi 劑及劑量	給藥方案
1	PBS（無 RNAi 劑）	第 1 天單次注射
2	2.0 mg/kg AD04776	第 1 天單次注射
3	2.0 mg/kg AD05069	第 1 天單次注射
4	2.0 mg/kg AD05070	第 1 天單次注射
5	2.0 mg/kg AD05071	第 1 天單次注射

6	2.0 mg/kg AD05073	第 1 天單次注射
7	2.0 mg/kg AD05074	第 1 天單次注射
8	2.0 mg/kg AD05075	第 1 天單次注射
9	2.0 mg/kg AD05076	第 1 天單次注射
10	2.0 mg/kg AD05077	第 1 天單次注射
11	2.0 mg/kg AD05078	第 1 天單次注射
12	3.0 mg/kg AD04872 + 1.0 mg/kg AD04776	第 1 天單次注射
13	3.0 mg/kg AD04872 + 1.0 mg/kg AD05069	第 1 天單次注射
14	3.0 mg/kg AD04872 + 1.0 mg/kg AD05070	第 1 天單次注射
15	3.0 mg/kg AD04872 + 1.0 mg/kg AD05071	第 1 天單次注射
16	3.0 mg/kg AD04872 + 1.0 mg/kg AD05073	第 1 天單次注射
17	3.0 mg/kg AD04872 + 1.0 mg/kg AD05074	第 1 天單次注射
18	3.0 mg/kg AD04872 + 1.0 mg/kg AD05075	第 1 天單次注射
19	3.0 mg/kg AD04872 + 1.0 mg/kg AD05076	第 1 天單次注射
20	3.0 mg/kg AD04872 + 1.0 mg/kg AD05077	第 1 天單次注射
21	3.0 mg/kg AD04872 + 1.0 mg/kg AD05078	第 1 天單次注射

【0442】 如表38所提出，向各隻小鼠給予200 µl的皮下投予，其含有該量的（多種）HBV RNAi劑（經調配於磷酸鹽緩衝鹽水中），或為200 µl的磷酸鹽緩衝鹽水（不具HBV RNAi劑）。HBV RNAi劑之各者包括與正義股之5'末端接合的N-乙醯基-半乳糖胺靶向配體，如表4及表5所示。在皮膚與肌肉之間進行注射（亦即，皮下注射），其進入頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。各組測試了三(3)隻小鼠(n=3)。

【0443】 在投予前的第-1天，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。依據上文實例2所提出的程序來判定血清B

型肝炎表面抗原(HBsAg)水平。來自實驗的數據係示於下表39中，其中平均HBsAg反映標準化的HBsAg平均值：

表 39. 實例 15 之 HBV RNAi 劑投予後的 pHBV 小鼠中，在相對於治療前及 PBS 對照下標準化的平均 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	

【0444】 RNAi劑AD04776、AD05069、AD05070、AD05071、AD05073、及AD05074各自經設計以具有與下列至少部分互補的反義股序列：如表1及表2中所示之HBV基因體之位置1781至1799處之X開讀框。RNAi劑AD05075、AD05076、AD05077、及AD05078各自經設計以具有與下列至少部分互補的反義股序列：如表1及表2中所示之HBV基因體之位置1780至1798處之X開讀框。

【0445】 表39顯示，在跨及各測量時間點下，相較於PBS對照，單獨投予的HBV RNAi 劑 AD04776、AD05069、AD05070、AD05071、AD05073、及AD05074，或其等與AD04872（其包括與HBV基因體之位置261至279處之S開讀框至少部分互補的反義股）之組合，提供了HBsAg實質減弱作用。

實例 16. *pHBV* 小鼠中的 *HBV RNAi* 劑：劑量反應及組合研究。

【0446】 使用上文實例2所述之pHBV小鼠模型。如下表40所提出，將小鼠分成不同組，並依據表40所提出的給藥方案，向各隻小鼠給予單次200 μl皮下注射：

表 40. 實例 16 之 pHBV 小鼠之給藥組。

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

10	2.0 mg/kg AD04872 + 2.0 mg/kg AD04776	第 1 天及第 22 天單次注射
11	0.8 mg/kg AD05070	第 1 天及第 22 天單次注射
12	1.3 mg/kg AD05070	第 1 天及第 22 天單次注射

【0447】 如表40所提出，向各隻小鼠給予200 μl的皮下投予，其含有該量的（多種）HBV RNAi劑（經調配於磷酸鹽緩衝鹽水中），或為200 μl的磷酸鹽緩衝鹽水（不具HBV RNAi劑）。HBV RNAi劑之各者包括與正義股之5'末端接合的N-乙醯基-半乳糖胺靶向配體，如表4及表5所示。在皮膚與肌肉之間進行注射（亦即，皮下注射），其進入頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。各組測試了六(6)隻小鼠(n=6)。

【0448】 在投予前，接著在第8天、第15天、第22天、及第29天收集血清，並依據上文實例2所提出的程序來判定血清B型肝炎表面抗原(HBsAg)水平。來自實驗的數據係示於下表41中：

表 41. 實例 16 之 HBV RNAi 劑投予後的 pHBV 小鼠中，在相對於治療前及 PBS 對照下標準化的平均 HBsAg 水平（標準偏差以(+/-)反映）。

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

【0449】 在跨及所有測量時間點下，相較於PBS對照，所測試的HBV RNAi 劑在個別及組合條件下皆顯示HBsAg降低。在所有於第22天再給藥的組中，HBsAg表現皆進一步降低。

【0450】 此外，亦評估了血清B型肝炎e抗原(HBeAg)水平。為進行第8天測量，將各組中之所有六個小鼠的血清樣本儲集，並將所得血清樣本進行單獨檢定。為進行第-1天、第15天、第22天、及第29天測量，將來自各組的六隻小鼠在各組內配對，並將其各別血清樣本儲集，形成各組的三個小組。接著，檢定各組之三個小組之各者之血清樣本。來自實驗的數據係示於下表42中：

表 42. 實例 16 之 HBV RNAi 劑投予後的 pHBV 小鼠中，在相對於治療前及 PBS 對照下標準化的平均 HBeAg 水平（第 15、22、及 29 天的標準偏差以(+/-) 反映）。

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

【0451】 在跨及所有測量時間點下，相較於鹽水對照，所測試的HBV RNAi 劑在個別及組合條件下皆顯示HBsAg降低。在所有於第22天再給藥的組中，HBeAg表現皆進一步降低。

【0452】 此外，依據上文實例2所提出的程序，自在第-1、8、15、及22天收集的血清樣本，判定表40中各組之血清HBV DNA水平。將來自各對小鼠的血清儲集，然後以單一單離自各血清池單離DNA。數據係呈現於下表中：

表 43. 實例 16 之 HBV RNAi 劑投予後的 pHBV 小鼠中，在相對於治療前及 PBS 對照下標準化的平均血清 HBV DNA 水平（標準偏差以(+/-)反映）。

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

【0453】 在跨及所有測量時間點下，相較於鹽水對照，所測試的HBV RNAi 劑在個別及組合條件下皆顯示血清HBV DNA降低，除了在第8天的血清並未降低的第11組及第12組以外。

實例 17. *pHBV* 小鼠中的 *HBV RNAi* 劑。

【0454】 使用上文實例2所述之*pHBV*小鼠模型。如下表44所提出，將小鼠分成不同組，並依據表44所提出的給藥方案，向各隻小鼠給予單次200 μl皮下注射：

表 44. 實例 17 之 *pHBV* 小鼠之給藥組。

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

15	2 mg/kg AD04585 + 1 mg/kg AD04981	第 1 天單次注射
16	0.5 mg/kg AD04981	第 1 天單次注射

【0455】 如表44所提出，向各隻小鼠給予200 μ l的皮下投予，其含有該量的（多種）HBV RNAi劑（經調配於磷酸鹽緩衝鹽水中），或為200 μ l的磷酸鹽緩衝鹽水（不具HBV RNAi劑）。HBV RNAi劑之各者包括與正義股之5'末端接合的N-乙醯基-半乳糖胺靶向配體，如表4及表5所示。在皮膚與肌肉之間進行注射（亦即，皮下注射），其進入頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。各組測試了三(3)隻小鼠(n=3)。

【0456】 在投予前的第-1天，接著在第8天、第14天、第21天、及第29天收集血清，並依據上文實例2所提出的程序來判定血清B型肝炎表面抗原(HBsAg)水平。來自實驗的數據係示於下表45中：

表 45. 實例 17 之 HBV RNAi 劑投予後的 pHBV 小鼠中，在相對於治療前及 PBS 對照下標準化的平均 HBsAg 水平（標準偏差以(+/-)反映）。

組	第 8 天	第 14 天	第 21 天	第 29 天
1	1.000 $\pm$ 0.068	1.000 $\pm$ 0.125	1.000 $\pm$ 0.152	1.000 $\pm$ 0.110
2	0.058 $\pm$ 0.033	0.059 $\pm$ 0.022	0.085 $\pm$ 0.023	0.158 $\pm$ 0.021
3	0.025 $\pm$ 0.009	0.014 $\pm$ 0.006	0.015 $\pm$ 0.008	0.026 $\pm$ 0.015
4	0.032 $\pm$ 0.007	0.005 $\pm$ 0.001	0.006 $\pm$ 0.002	0.014 $\pm$ 0.002
5	0.024 $\pm$ 0.009	0.003 $\pm$ 0.001	0.001 $\pm$ 0.0004	0.001 $\pm$ 0.0005
6	0.063 $\pm$ 0.020	0.077 $\pm$ 0.013	0.131 $\pm$ 0.011	0.214 $\pm$ 0.026
7	0.041 $\pm$ 0.018	0.059 $\pm$ 0.017	0.091 $\pm$ 0.016	0.140 $\pm$ 0.045
8	0.070 $\pm$ 0.008	0.046 $\pm$ 0.016	0.043 $\pm$ 0.009	0.055 $\pm$ 0.012
9	0.043 $\pm$ 0.006	0.027 $\pm$ 0.003	0.064 $\pm$ 0.017	0.064 $\pm$ 0.014
10	0.015 $\pm$ 0.008	0.005 $\pm$ 0.003	0.005 $\pm$ 0.003	0.005 $\pm$ 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

【0457】 在跨及所有測量時間點下，相較於鹽水對照，所測試的HBV RNAi 劑組合顯示HBsAg降低。含有AD04872之組合所顯示的降低幅度，大於以AD04585代替AD04872之等效組合。

【0458】 此外，依據上文實例2所提出的程序，自在第8、14、21、及29天收集的血清樣本，判定血清HBV DNA水平。在各時間點上，自各隻動物單離血清HBV DNA。數據係呈現於下表46中：

表 46. 實例 17 之 HBV RNAi 劑投予後的 pHBV 小鼠中，在相對於治療前及 PBS 對照下標準化的平均血清 HBV DNA 水平（標準偏差以(+/-)反映）。

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

【0459】 在跨及所有測量時間點下，相較於鹽水對照，所測試的HBV RNAi 劑組合顯示血清HBV DNA降低。含有AD04872之組合所顯示的降低幅度，大於以AD04585代替AD04872之等效組合。在第22天及第29天觀察到較大降低幅度。

實例 18. 受 HBV 感染的人源化小鼠模型中的 HBV RNAi 劑

【0460】 為進行此研究，當雄性FRG®（為C57BL/6背景(Yecuris)的基因型 Fah -/-/ Rag2 -/-/ Il2rg -/-三基因剔除小鼠）係1至2個月大時，將其移植人類肝細胞。允許人類肝細胞使肝臟再增生約6個月，並以定期NTBC治療阻礙小鼠肝細胞的生長。在9個月齡時，向小鼠給予靜脈內接種，其具有4 × 10⁸個基因體/kg的HBV基因型C，使人類肝細胞受感染。在2至3個月大時，血清HBV DNA水平達到高原，其指示人類肝細胞受到最大程度的感染（小鼠肝細胞無法受到HBV感染）。小鼠在開始用HBV RNAi劑治療時係一歲大，因此其壽命將結束。

【0461】 在第-10天及第-3天，取得治療前的血清樣本。第1天開始，每天將溶於水中的0.01 mg/kg恩替卡韋，以餵食管向各隻小鼠口服投予，以抑制HBV複製。持續每天的恩替卡韋給藥，直到將小鼠安樂死的當天。預期恩替卡韋投予會降低遭受慢性感染的人類患者之血清HBV DNA，但不會降低HBsAg。

【0462】 將小鼠分成不同組，其包括下表47所提出者：

表 47. 實例 18 之受 HBV 感染的 FRG 人源化模型的給藥組。

組	RNAi 劑及劑量	給藥方案	最終日
A-小鼠 1	PBS（無 RNAi 劑）	第 1 天單次注射	第 21 天安樂死 （不健康動物）
A-小鼠 2	PBS（無 RNAi 劑）	第 1 天及第 29 天單次注射	第 36 天安樂死
B-小鼠 1	4.0 mg/kg AD04872 + 2.0 mg/kg	第 1 天及第 29 天單次注射	第 36 天安樂死

	AD05070		
B-小鼠 2	4.0 mg/kg AD04872 + 2.0 mg/kg AD05070	第 1 天及第 29 天單次注射	第 40 天安樂死
C-小鼠 1	4.5 mg/kg AD04872 + 1.5 mg/kg AD05070	第 1 天單次注射	第 15 天安樂死
C-小鼠 2	4.5 mg/kg AD04872 + 1.5 mg/kg AD05070	第 1 天及第 29 天單次注射	第 36 天安樂死
C-小鼠 3	4.5 mg/kg AD04872 + 1.5 mg/kg AD05070	第 1 天及第 29 天單次注射	第 40 天安樂死

【0463】 依據上表47所提出之時程，亦在第1天及第29天（若在第29天仍存活），向各隻小鼠給予每20克體重100 µl的皮下投予，其含有該量的（多種）HBV RNAi劑（經調配於磷酸鹽緩衝鹽水中），或為相等量的磷酸鹽緩衝鹽水（不具HBV RNAi劑）。HBV RNAi劑之各者包括與正義股之5'末端接合的N-乙酰基-半乳糖胺靶向配體，如表4及表5所示。在皮膚與肌肉之間進行注射（亦即，皮下注射），其進入頸部及肩部區域上之鬆弛皮膚中。

【0464】 在第8天、第15天、第22天、第29天、第36天、及第40天收集血清，並依據上文實例2所提出的程序來判定血清B型肝炎表面抗原(HBsAg)水平。來自實驗的數據係示於下表中：

表 48. 實例 18 之各隻個別受 HBV 感染的人源化 FRG 模型小鼠在相對於治療前（第-3 天）下標準化的平均 HBsAg 水平。

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				

【0465】 此外，依據上文實例2所提出的程序，自在第-10、-3、8、15、22、29、36、及40天收集的血清樣本，判定血清HBV DNA水平。數據係呈現於下表4中：

表 49. 實例 14 之經 HBV RNAi 劑投予後的各隻受 HBV 感染的 FRG 人源化小鼠，在相對於治療前（第-10 天及第-3 天）的平均值下標準化的血清 HBV DNA 水平。

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

【0466】 如預期，在HBV RNAi劑不存在及存在下，恩替卡韋投予均降低了病毒複製。

實例 19. HBV RNAi 劑的臨床研究

【0467】 進行了第1/2a期在健康自願者(healthy volunteer, NHV)中進行的隨機分組、雙盲、單次劑量增加研究，以及在慢性HBV感染(chronic HBV infection,

CHB)患者中進行的開放標籤、多次劑量增加研究。該研究係經設計以評估 HBV RNAi劑 (AD04872及AD05070) 在健康患者及慢性B型肝炎病毒(CHB)感染患者中的安全性、耐受性、及藥物動力學效應。研究對象族群包括健康的18至55歲成年男性及女性，以及診斷出呈HBeAg陽性或HBeAg陰性之慢性 (> 6個月) HBV感染的18至65歲成年男性及女性。

【0468】 將NHV對象分成五個群組，每個群組有6名對象 (群組1至5)。NHV群組 (4名為活性，2名為安慰劑) 經由皮下注射以加盲方式接受單次劑量的35、100、200、300、或400 mg之量的AD04872與AD05070之組合，或接受生理鹽水。CHB群組1、1c、及2b至5b在基線時為HBeAg陽性或陰性、未經受過核苷抑制劑(NUC)或經受過NUC，且經由皮下注射接受了三次每月劑量的25、50、100、200、300、或400 mg之量的AD04872與AD05070之組合。群組6招募了4名CHB患者以接受三次100 mg劑量的AD04872及AD05070之組合 (每兩週一次)。群組7招募了4名CHB患者以接受三次每週100 mg劑量的AD04872及AD05070之組合。CHB群組8及9 (4名為活性) 係HBeAg陽性，分別為未經受過治療或經受過NUC，其等經由皮下注射接受了三次每月劑量的300 mg之量的AD04872及AD05070之組合。群組10及群組11各自招募了4名CHB患者，以分別接受三次每週200 mg及300 mg劑量的AD04872及AD05070之組合。經受過NUC的CHB患者持續其每天的NUC直到進行研究，未經受過NUC的CHB患者在第1天開始每天的NUC。針對CHB，定期測量了病毒DNA、病毒RNA，以及抗原HBsAg、HBeAg、及HBcrAg。研究參數係彙總於表50中。

表 50

研究標題	第 1/2a 期單次劑量增加研究以評估 HBV RNAi 劑 (AD04872 及 AD05070) 在正常成年自願者中的安全性、耐受性、及藥物動力學效應，並以多次增加劑量評估在 HBV 患者中的安全性、耐受性、及藥物動力學效應
研發期別	第 1 期首次於人類，第 2 期首次於患者

研究目的	主要目的： - 為了藉由在健康自願者(NHV)中使用增加的單次劑量及在慢性 B 型肝炎病毒(CHB)感染患者中使用增加的多次劑量，以判定可能或大概與治療相關的不良事件的發生率及頻率，其作為 HBV RNAi 劑（AD04872 及 AD05070）的安全性及耐受性的指標。 次要目的： - 為了評估 HBV RNAi 劑（AD04872 及 AD05070）在 NHV 中的單次劑量藥物動力學 - 為了判定在慢性 B 型肝炎病毒(CHB)感染患者中回應於 HBV RNAi 劑（AD04872 及 AD05070）的給藥前第 1 天基線至給藥後最低點的 HBsAg 降低幅度，其作為活性指標。 探索目的： - 為了判定在 CHB 患者中回應於 HBV RNAi 劑（AD04872 及 AD05070）的給藥前第 1 天基線至給藥後最低點的 HBeAg、HBV RNA（如在科學上可行）、及 HBeAg（僅 e+患者）的降低幅度，其作為活性指標。
研究設計	隨機分組、雙盲、平行組、安慰劑對照
研究族群	此研究係在下列中進行：NHV，其係成年男性及女性，18 至 55 歲，BMI 介於 19.0 與 35.0 kg/m² 之間（群組 1 至 5）；及 CHB 患者，其係 18 至 65 歲，BMI 介於 19.0 與 38.0 kg/m² 之間（群組 2b、3b、4b、5b、8、及 9），且診斷出呈 HBeAg 陽性或 HBeAg 陰性的慢性（> 6 個月）HBV 感染。 - 群組 1 至 5：NHV，成年男性及女性，18 至 55 歲 - 群組 1b、1c、2b、3b、4b 及 5b：任何 CHB 患者，不論 HBeAg 或先前療法狀態如何。 - 群組 6：任何 CHB 患者，不論 HBeAg 或先前療法狀態如何。 - 群組 7：任何 CHB 患者，不論 HBeAg 或先前療法狀態如何。 - 群組 8：未經受過治療的 HBeAg 陽性患者（先前未長期暴露於 NUC 或

	干擾素)。 • 群組 9：經受過 NUC 的 HBeAg 陽性患者 (使用恩替卡韋或替諾福韋至少 12 個月)。 • 群組 10：任何 CHB 患者，不論 HBeAg 或先前療法狀態如何。 • 群組 11：任何 CHB 患者，不論 HBeAg 或先前療法狀態如何。
試驗產品	HBV RNAi 劑 (AD04872 及 AD05070)
劑量及頻率	群組 1 至 5 (NHV)：經隨機分組，接受以單次皮下注射投予的 35、100、200、300、及 400 mg 之單次增加劑量的 HBV RNAi 劑 (AD04872 及 AD05070) 或安慰劑 (4 名活性:2 名安慰劑)。 群組 1b、1c、2b 至 5b (CHB)：經由皮下注射接受了三次每月劑量的 25、50、100、200、300、或 400 mg HBV RNAi 劑 (AD04872 及 AD05070)。 群組 6 招募了 4 名 HBV 患者以接受三次 100 mg 劑量的 AD04872 及 AD05070 之組合 (每兩週一次)。群組 7 招募了 4 名 HBV 患者以接受三次每週 100 mg 劑量的 HBV RNAi 劑 (AD04872 及 AD05070)。 群組 8 及 9 (CHB)：經由皮下注射，接受了三次每月 SQ 劑量的 300 mg HBV RNAi 劑 (AD04872 及 AD05070)。 群組 10 及群組 11 各自招募了 4 名 HBV 患者，以分別接受 3 次每週 200 mg 及 300 mg 劑量的 HBV RNAi 劑 (AD04872 及 AD05070)。 經受過 NUC 的 CHB 患者持續其每天的 NUC 直到進行研究，未經受過 NUC 的 CHB 患者在第 1 天開始每天的 NUC。
參考配方	安慰劑(PBO)：以匹配體積，經皮下投予的生理食鹽水(0.9%)。
療效評估標準	將進行病毒學評估 (僅 CHB 患者)，且其包括： • 定量評估：HBV DNA、HBV RNA、HBsAg、HBeAg、HBcrAg。
安全性評估標準	藉由下列來評估安全性：生命徵象、臨床實驗室測量、靜止 ECG 測量、不良事件、嚴重不良事件、注射部位反應、及 ECG 後 90 天懷孕追蹤。
藥物動力學	在劑量 1 (群組 1 至 5，僅 NHV) 之後，將自各對象收集血液樣本以進行藥物

評估	動力學分析
數據分析	篩選、遵循性、耐受性、及安全性數據： 將進行安全性分析，並將結果依群組彙總。不良事件(AE)、嚴重不良事件(SAE)、相關 AE、相關 SAE、及導致停止的 AE 的發生率及頻率，將依群組，按 SOC、PT、及嚴重性彙總。其他安全性參數將於各排定時間彙總。 病毒學評估（僅 CHB 患者）： • 定量 HBsAg (qHBsAg)：自基線至最低點的 log 變化，以及自最低點回至基線的約 20%或 EOS 的反應持續時間(Roche Elecsys, LLOQ 0.05 IU/mL) • 定量 HBV DNA（當可在基線定量時）：自基線至 EOS 的 log 變化 (Roche Cobas, LLOQ 20 IU/mL) • 定量 HBV RNA：自基線至最低點的 log 變化，以及自基線至 EOS 的反應持續時間(Abbott m2000, LLOQ 1.65 Log U/mL, Butler 2018) • 定量 HBcrAg：自基線至最低點的 log 變化，以及自基線至 EOS 的反應持續時間(Fujirebo Lumipulse, LLOQ 1 kU/mL) • 定量 HBeAg：自基線至最低點的 log 變化，以及自基線至 EOS 的反應持續時間(Diasorin Liaison, LLOQ 0.01 PEIU/mL) 藥物動力學（僅 NHV 對象）： 將使用血漿 HBV RNAi 劑（AD04872 及 AD05070）產物成分濃度來計算下列 PK 參數：最大觀察血漿濃度(Cmax)、自時間 0 至 24 小時的血漿濃度時間曲線下面積(AUC) (AUC0-24)、自 0 外推至無限大之 AUC (AUCinf)、及最終排除半衰期(terminal elimination half-life) (t½)。藥物動力學參數將使用非分室(non-compartmental)方法來判定。

【0469】 圖1及圖14顯示CHB患者（群組2b、3b、4b、5b、8、及9）之平均與第1天相比的抗原HBsAg的log變化。下表51顯示CHB患者的NADIR HBsAg反應，其收集了大於6週的HBsAg數據。在使用每月劑量的所有HBV患者中皆觀

察到強烈HBsAg反應，而且其在HBeAg陽性患者與HBeAg陰性患者中，並在未經受過NUC的患者與經受過NUC的患者中係類似。HBsAg降低的範圍係-1.3至-3.8 Log₁₀。圖2至圖12顯示在CHB患者（群組1b、1c、2b、3b、4b、5b、6、7、8、9、10、及11）中之HBV DNA、HBV RNA、HBeAg、及HBcrAg的個別變化。所有此等病毒性參數（HBV DNA、HBV RNA、HBeAg、及HBcrAg）顯示了對HBV RNAi劑的反應（AD04872及AD05070）。圖13顯示透過CHB患者的NADIR Log HBsAg降低數據。HBeAg陽性患者與HBeAg陰性患者觀察到類似反應。

表 51. CHB 患者的 NADIR HBsAg 反應

NADIR HBsAg 反應	CHB 患者百分比
降低幅度> 1 log (90%)	100%
降低幅度> 1.5 log (97%)	83%
降低幅度> 2 log (99%)	38%
降低幅度> 3 log (99.9%)	3%

【0470】 表52及表53分別顯示健康患者及CHB患者在研究中的安全性及耐受性。經皮下投予的HBV RNAi劑（AD04872及AD05070）似乎在單次或多次每月劑量至多400 mg下耐受良好。約12%的皮下注射觀察到輕度注射部位反應。

表 52. 健康患者的安全性及耐受性

健康自願 者的 AE	群組 1 35 mg	群組 2 100 mg	群組 3 200 mg	群組 4 300 mg	群組 5 400 mg	所有皆 為活性	所有皆 為 PBO	總 AE
所報告 AE 用語	HBV RNAi 劑 N=4	HBV RNAi 劑 N=4	HBV RNAi 劑 N=4	HBV RNAi 劑 N=4	HBV RNAi 劑 N=4	HBV RNAi 劑 N=4	安慰劑 N=10	

熱潮紅、 感到熱、 自覺性發 熱	1			1		2	1	3
頭痛	1	2	1	1	2	7	2	9
腹痛	1	2	1			4	1	5
上呼吸道 感染	1	1			2	4	2	6
嗜睡、疲 勞		1	2			3	2	5
肌痛		1				1	1	2
喉痛		1	1			2	2	4
脫水感		1				1	1	2
在套管部 位處的不 適/瘀傷		1		2	1	4	1	5
噁心		1	1	2		4	1	5
暈眩、頭 昏眼花、 眩暈		1				1	2	3
類流感、 非特定病 毒疾病		1	1			2		2
嘔吐			1	1		2	1	3
在注射部 位處的瘀				1	1	2		2

傷/觸痛 (tenderness)								
>1 名 NHV 中的總 AE	4	13	8	8	6	39	17	56

表 53. CHB 患者的安全性及耐受性

HBV 患者的 AE	群組 2b 100 mg	群組 3b 200 mg	群組 4b 300 mg	群組 5b 400 mg	群組 8 300 mg	群組 9 300 mg	總
所報告 AE 用語	HBV RNAi 劑 N=4	HBV RNAi 劑 N=4	HBV RNAi 劑 N=4	HBV RNAi 劑 N=4	HBV RNAi 劑 N=4	HBV RNAi 劑 N=4	AE N=24
昆蟲咬傷	1		1				2
上呼吸道感染、 喉痛	1		1		1		3
在注射部位處的紅 斑、發紅、血腫、 皮疹			1	2	2	2	7
痤瘡					2		2
頭痛			2				2
肌酸激酶升高			1		1		2
腹瀉			1	1			2
下背痛			1		1		2
>1 名 CHB 中的總 AE	2	0	8	3	7	2	22

實例 20. HBV RNAi 劑的臨床研究

【0471】 進行了第1/2a期在健康自願者(healthy volunteer, NHV)中進行的隨機分組、雙盲、多次劑量增加研究，以及在慢性HBV感染(chronic HBV infection, CHB)患者中進行的開放標籤、多次劑量增加研究。該研究係經設計以評估HBV RNAi劑（AD04872及AD05070）在健康患者及慢性B型肝炎病毒(CHB)感染患者中的安全性、耐受性、及藥物動力學效應。研究對象族群包括健康的18至55歲成年男性及女性，以及診斷出呈HBeAg陽性或HBeAg陰性之慢性（> 6個月）HBV感染的18至65歲成年男性及女性。

【0472】 將NHV對象分成五個群組，每個群組有6名對象（群組1至5）。NHV群組（4個為活性，2個為安慰劑）經由皮下注射以加盲方式接受單次劑量的35、100、200、300、或400 mg之量的AD04872與AD05070之組合，或接受生理鹽水。CHB群組1、1c、及2b至5b在基線時為HBeAg陽性或陰性、未經受過核苷抑制劑(NUC)或經受過NUC，且以28天間隔，經由皮下注射接受了三次劑量的35、50、100、200、300、或400 mg之量的AD04872與AD05070之組合。群組6招募了4名CHB患者以在每兩週一次下，接受三次100 mg劑量的AD04872及AD05070之組合。群組7招募了4名CHB患者以接受三次每週100 mg劑量的AD04872及AD05070之組合。CHB群組8及9（4名為活性）係HBeAg陽性，分別為未經受過治療或經受過NUC，其等以28天間隔，經由皮下注射接受了三次劑量的300 mg之量的AD04872及AD05070之組合。群組10及群組11各自招募了4名CHB患者，以分別接受三次每週200 mg及300 mg劑量的AD04872及AD05070之組合。經受過NUC的CHB患者持續其每天的NUC直到進行研究，未經受過NUC的CHB患者在第1天開始每天的NUC。針對CHB，定期測量了病毒DNA、病毒RNA，以及抗原HBsAg、HBeAg、及HBcrAg。研究參數彙總於表54中。

表 54

研究標題	第 1/2a 期單次劑量增加研究以評估 HBV RNAi 劑（AD04872 及 AD05070）在正

	常成年自願者中的安全性、耐受性、及藥物動力學效應，並以多次增加劑量評估在 HBV 患者中的安全性、耐受性、及藥物動力學效應
研發期別	第 1 期首次於人類，第 2 期首次於患者
研究目的	主要目的： - 藉由在健康自願者(NHV)中使用增加的單次劑量及在慢性 B 型肝炎病毒(CHB)感染患者中使用增加的多次劑量，以判定可能或大概與治療相關的不良事件的發生率及頻率，其作為 HBV RNAi 劑（AD04872 及 AD05070）的安全性及耐受性的指標。 次要目的： - 為了評估 HBV RNAi 劑（AD04872 及 AD05070）在 NHV 中的單次劑量藥物動力學 - 為了判定在慢性 B 型肝炎病毒(CHB)感染患者中回應於 HBV RNAi 劑（AD04872 及 AD05070）的給藥前第 1 天基線至給藥後最低點的 HBsAg 降低幅度，其作為活性指標。 探索目的： - 為了判定在 CHB 患者中回應於 HBV RNAi 劑（AD04872 及 AD05070）的給藥前第 1 天基線至給藥後最低點的 HBcrAg、HBV RNA（如在科學上可行）、及 HBeAg（僅 e+患者）的降低幅度，其作為活性指標。
研究設計	隨機分組、雙盲、平行組、安慰劑對照
研究族群	此研究係在下列中進行：NHV，其係成年男性及女性，18 至 55 歲，BMI 介於 19.0 與 35.0 kg/m²之間（群組 1 至 5）；及 CHB 患者，其係 18 至 65 歲，BMI 介於 19.0 與 38.0 kg/m²之間（群組 2b、3b、4b、5b、8、及 9），且診斷出呈 HBeAg 陽性或 HBeAg 陰性的慢性（> 6 個月）HBV 感染。 - 群組 1 至 5：NHV，成年男性及女性，18 至 55 歲 - 群組 1b、1c、2b、3b、4b 及 5b：任何 CHB 患者，不論 HBeAg 或先前療法狀態如何。

	• 群組 6：任何 CHB 患者，不論 HBeAg 或先前療法狀態如何。 • 群組 7：任何 CHB 患者，不論 HBeAg 或先前療法狀態如何。 • 群組 8：未經受過治療的 HBeAg 陽性患者（先前未長期暴露於 NUC 或干擾素）。 • 群組 9：經受過 NUC 的 HBeAg 陽性患者（使用恩替卡韋或替諾福韋至少 12 個月）。 • 群組 10：任何 CHB 患者，不論 HBeAg 或先前療法狀態如何。 • 群組 11：任何 CHB 患者，不論 HBeAg 或先前療法狀態如何。
試驗產品	HBV RNAi 劑（AD04872 及 AD05070）
劑量及頻率	群組 1 至 5 (NHV)：經隨機分組，接受以單次皮下注射投予的 35、100、200、300、及 400 mg 之單次增加劑量的 HBV RNAi 劑（AD04872 及 AD05070）或安慰劑（4 名活性:2 名安慰劑）。 群組 1b、1c、2b 至 5b (CHB)：以 28 天間隔，經由皮下注射接受了三次劑量的 25、50、100、200、300、或 400 mg HBV RNAi 劑（AD04872 及 AD05070）。 群組 6 招募了 4 名 HBV 患者以接受三次 100 mg 劑量的 AD04872 及 AD05070 之組合（每兩週一次）。群組 7 招募了 4 名 HBV 患者以接受三次每週 100 mg 劑量的 HBV RNAi 劑（AD04872 及 AD05070）。 群組 8 及 9 (CHB)：以 28 天間隔，經由皮下注射，接受了三次 SQ 劑量的 300 mg HBV RNAi 劑（AD04872 及 AD05070）。 群組 10 及群組 11 各自招募了 4 名 HBV 患者，以分別接受 3 次每週 200 mg 及 300 mg 劑量的 HBV RNAi 劑（AD04872 及 AD05070）。 經受過 NUC 的 CHB 患者持續其每天的 NUC 直到進行研究，未經受過 NUC 的 CHB 患者在第 1 天開始每天的 NUC。
參考配方	安慰劑(PBO)：以匹配體積，經皮下投予的生理食鹽水(0.9%)。
療效評估標準	將進行病毒學評估（僅 CHB 患者），且其包括： • 定量評估：HBV DNA、HBV RNA、HBsAg、HBeAg、HBcrAg。

安全性評估標準	藉由下列來評估安全性：生命徵象、臨床實驗室測量、靜止 ECG 測量、不良事件、嚴重不良事件、注射部位反應、及 ECG 後 90 天懷孕追蹤。
藥物動力學評估	在劑量 1（群組 1 至 5，僅 NHV）之後，將自各對象收集血液樣本以進行藥物動力學分析
數據分析	篩選、遵循性、耐受性、及安全性數據： 將進行安全性分析，並將結果按群組彙總。不良事件(AE)、嚴重不良事件(SAE)、相關 AE、相關 SAE、及導致停止的 AE 的發生率及頻率，將依群組，按 SOC、PT、及嚴重性彙總。其他安全性參數將於各排定時間彙總。 病毒學評估（僅 CHB 患者）： • 定量 HBsAg (qHBsAg)：自基線至最低點的 log 變化，以及自最低點回至基線的約 20%或 EOS 的反應持續時間(Roche Elecsys, LLOQ 0.05 IU/mL) • 定量 HBV DNA（當可在基線定量時）：自基線至 EOS 的 log 變化(Roche Cobas, LLOQ 20 IU/mL) • 定量 HBV RNA：自基線至最低點的 log 變化，以及自基線至 EOS 的反應持續時間(Abbott m2000, LLOQ 1.65 Log U/mL, Butler 2018) • 定量 HBcrAg：自基線至最低點的 log 變化，以及自基線至 EOS 的反應持續時間(Fujirebo Lumipulse, LLOQ 1 kU/mL) • 定量 HBeAg：自基線至最低點的 log 變化，以及自基線至 EOS 的反應持續時間(Diasorin Liaison, LLOQ 0.01 PEIU/mL) 藥物動力學（僅 NHV 對象）： 將使用血漿 HBV RNAi 劑（AD04872 及 AD05070）產物成分濃度來計算下列 PK 參數：最大觀察血漿濃度(C_{max})、自時間 0 至 24 小時的血漿濃度時間曲線下面積(AUC) (AUC₀₋₂₄)、自 0 外推至無限大之 AUC (AUC_{inf})、及最終排除半衰期(terminal elimination half-life) (t_{1/2})。藥物動力學參數將使用非分室(non-compartmental)方法來判定。

【0473】 圖15顯示以28天間隔經由皮下注射接受三次劑量的HBV RNAi劑（AD04872及AD05070）的CHB患者（群組1b、1c、2b、3b、4b、5b、8、及9），其平均與第1天相比的抗原HBsAg變化。相較於HBeAg陰性參與者，HBeAg陽性參與者的平均HBeAg下降更為明顯。大致上，在跨及所有劑量下，HBsAg隨著時間持續降低，至少直到第168天為止。圖16顯示以28天間隔經由皮下注射接受三次劑量的HBV RNAi劑（AD04872及AD05070）的HBsAg陽性CHB患者（群組1b、1c、2b、3b、4b、5b、8、及9），其平均與第1天相比的抗原HBsAg及HBeAg變化。RNAi劑顯示了對於HBeAg及HBsAg兩者的目標活性，其中HBsAg降低係更為明顯。

【0474】 圖20顯示以28天間隔經由皮下注射接受三次劑量的HBV RNAi劑（AD04872及AD05070）的CHB患者（群組1b、1c、2b、3b、4b、5b、8、及9），其平均與第1天相比的抗原HBsAg變化。相較於HBeAg陰性參與者，HBeAg陽性參與者的平均HBeAg下降更為明顯。大致上，在跨及所有劑量下，HBsAg隨著時間持續降低，至少直到第392天為止。圖21顯示以28天間隔經由皮下注射接受三次劑量的HBV RNAi劑（AD04872及AD05070）的HBsAg陽性CHB患者（群組1b、1c、2b、3b、4b、5b、8、及9），其平均與第1天相比的抗原HBsAg及HBeAg變化。RNAi劑顯示了對於HBeAg及HBsAg兩者的目標活性，其中HBsAg降低係更為明顯，且平均HBeAg及HBsAg反應持續。

【0475】 就所有參數而言，持續抑制定義為與第1天相比降低 $\geq 1.0 \log_{10}$ 或值<定量下限（在第336天）。在下列中評估安全性及病毒參數（HBsAg、HBeAg、HBV DNA、HBV RNA、HBcrAg）：8名CHB患者/群組（經受過NA或未經受過NA；HBeAg +ve或-ve），其接受了3次100、200、300 (n=16)、或400 mg之皮下JNJ-3989劑量（第1、27、57天）。患者在第1天開始/持續使用NA，並在整個研究期間持續下去。就第1天具有可定量參數且第336天具有可用數據的患者而言，觀察到下列的持續抑制：15名/26名患者中的HBV RNA、9名/14名患者中的HBeAg、及10名/24名患者中的HBcrAg。具有NA的JNJ-3989

(100–400 mg)在CHB患者中耐受良好。98%的患者之HBsAg在最低點達到 ≥ 1.0 log₁₀降低幅度。部分患者在最後一次劑量的RNAi後持續抑制HBsAg達~9個月（平均值1.74）；參見圖22。亦出現其他病毒參數的持續抑制。

實例 21. HBV RNAi 劑的臨床研究

【0476】 進行了第Ⅱa期在健康自願者(healthy volunteer, NHV)中進行的隨機分組、雙盲、多次劑量增加研究，以及在慢性HBV感染(chronic HBV infection, CHB)患者中進行的開放標籤、多次劑量增加研究。該研究係經設計以評估HBV RNAi劑（AD04872及AD05070）在NHV及慢性B型肝炎病毒(CHB)感染患者中的安全性、耐受性、及藥物動力學效應。研究對象族群包括健康的18至55歲成年男性及女性，以及診斷出呈HBeAg陽性或HBeAg陰性之慢性（HBeAg陽性為> 6個月）HBV感染的18至65歲成年男性及女性。

【0477】 將NHV對象分成五個群組，每個群組有6名對象（群組1至5）。NHV群組（4個為活性，2個為安慰劑）經由皮下注射以加盲方式接受單次劑量的35、100、200、300、或400 mg之量的AD04872與AD05070之組合，或接受生理鹽水。CHB群組1b、1c、及2b至5b在基線時為HBeAg陽性或陰性、未經受過核苷抑制劑(NUC)或經受過NUC，且以28天間隔，經由皮下注射接受了三次劑量的25、50、100、200、300、或400 mg之量的AD04872與AD05070之組合。群組6招募了4名CHB患者以在每兩週一次下，接受三次100 mg劑量的AD04872及AD05070之組合。群組7招募了4名CHB患者以接受三次每週100 mg劑量的AD04872及AD05070之組合。CHB群組8及9（4名為活性）係HBeAg陽性，分別為未經受過NUC治療或經受過NUC，其等以28天間隔，經由皮下注射接受了三次劑量的300 mg之量的AD04872及AD05070之組合。群組10及群組11各自招募了4名CHB患者，以分別接受三次每週200 mg及300 mg劑量的AD04872及AD05070之組合。經受過NUC的CHB患者持續其每天的NUC直到進行研究，未

經受過NUC的CHB患者在第1天開始每天的NUC。針對CHB群組，定期測量了病毒DNA、病毒RNA，以及抗原HBsAg、HBeAg、及HBcrAg。

【0478】 HBV RNAi劑（AD04872及AD05070）係設計以靜默來自游離型(episomal) cccDNA及宿主整合型HBV DNA之HBV RNA轉錄本。如實例19所示，不論基線HBeAg狀態或先前療法如何，在接受三次劑量（100至400 mg，每4週一次(Q4w)，具有NA）的HBV RNAi劑的所有患者中，HBV RNAi劑將血清HBsAg水平降低了 $\geq 1 \log_{10}$ 。此實例中考慮到缺乏100至400 mg Q4w HBV RNAi劑的劑量反應，將群組2b至5b自四名患者擴增至八名患者，並添加兩個較低劑量群組1b及1c（分別為25及50 mg Q4w）。如下文所討論，群組2b至5b、與1b及1c呈現了直到第113天的療效數據及安全性數據（亦即，在HBV RNAi劑給藥後兩個月）。

【0479】 在群組1b、1c、及2b至5b中，招募了HBeAg陽性或陰性且經受過NA或未經受過NA的CHB患者，而且該等CHB患者在第1、27、及57天接受了三次皮下劑量的25、50、100、200、300、或400 mg Q4w的HBV RNAi劑。所有患者在第1天開始（未經受過NA）或持續（經受過NA）每天的NA（TDF或ETV）治療，並持續至HBV RNAi劑給藥結束之後。在篩選時以及第1、8、15、29、43、57、85、及113天進行研究就診，接著其約每2個月延續追蹤一次，如此持續12個月。評估血清病毒參數，即HBV DNA（定量下限[lower limit of quantification, LLOQ]：20 IU/mL）、HBV RNA (LLOQ: $1.65 \log_{10}$ U/mL⁴)、HBsAg (LLOQ: 0.05 IU/mL)、HBeAg（LLOQ: 0.01 PEIU/mL；將低於0.11 PEIU/mL之值記述為未偵測出）、及HBcrAg (LLOQ: 1 kU/mL)。安全性評估包括了自篩選時至第113天（如本文所報告）及延續追蹤期所評估的臨床實驗室評估及不良反應(AE)。研究參數係彙總於表55中。

表 55

研究標題	第 1/2a 期單次劑量增加研究以評估 HBV RNAi 劑（AD04872 及 AD05070）在正

	常成年自願者中的安全性、耐受性、及藥物動力學效應，並以多次增加劑量評估在 HBV 患者中的安全性、耐受性、及藥物動力學效應
研發期別	第 1 期首次於人類，第 2 期首次於患者
研究目的	主要目的： - 藉由在健康自願者(NHV)中使用增加的單次劑量及在慢性 B 型肝炎病毒(CHB)感染患者中使用增加的多次劑量，以判定可能或大概與治療相關的不良事件的發生率及頻率，其作為 HBV RNAi 劑（AD04872 及 AD05070）的安全性及耐受性的指標。 次要目的： - 為了評估 HBV RNAi 劑（AD04872 及 AD05070）在 NHV 中的單次劑量藥物動力學 - 為了判定在慢性 B 型肝炎病毒(CHB)感染患者中回應於 HBV RNAi 劑（AD04872 及 AD05070）的給藥前第 1 天基線至給藥後最低點的 HBsAg 降低幅度，其作為活性指標。 探索目的： - 為了判定在 CHB 患者中回應於 HBV RNAi 劑（AD04872 及 AD05070）的給藥前第 1 天基線至給藥後最低點的 HBcrAg、HBV RNA（如在科學上可行）、及 HBeAg（僅 e+患者）的降低幅度，其作為活性指標。
研究設計	隨機分組、雙盲、平行組、安慰劑對照
研究族群	此研究係在下列中進行：NHV，其係成年男性及女性，18 至 55 歲，BMI 介於 19.0 與 35.0 kg/m²之間（群組 1 至 5）；及 CHB 患者，其係 18 至 65 歲，BMI 介於 19.0 與 38.0 kg/m²之間（群組 2b、3b、4b、5b、8、及 9），且診斷出呈 HBeAg 陽性或 HBeAg 陰性的慢性（> 6 個月）HBV 感染。 - 群組 1 至 5：NHV，成年男性及女性，18 至 55 歲 - 群組 1b、1c、2b、3b、4b 及 5b：任何 CHB 患者，不論 HBeAg 或先前療法狀態如何。

	• 群組 6：任何 CHB 患者，不論 HBeAg 或先前療法狀態如何。 • 群組 7：任何 CHB 患者，不論 HBeAg 或先前療法狀態如何。 • 群組 8：未經受過治療的 HBeAg 陽性患者（先前未長期暴露於 NUC 或干擾素）。 • 群組 9：經受過 NUC 的 HBeAg 陽性患者（使用恩替卡韋或替諾福韋至少 12 個月）。 • 群組 10：任何 CHB 患者，不論 HBeAg 或先前療法狀態如何。 • 群組 11：任何 CHB 患者，不論 HBeAg 或先前療法狀態如何。
試驗產品	HBV RNAi 劑（AD04872 及 AD05070）
劑量及頻率	群組 1 至 5 (NHV)：經隨機分組，接受以單次皮下注射投予的 35、100、200、300、及 400 mg 之單次增加劑量的 HBV RNAi 劑（AD04872 及 AD05070）或安慰劑（4 名活性:2 名安慰劑）。 群組 1b、1c、2b 至 5b (CHB)（每群組 8 名患者）：以 28 天間隔，經由皮下注射接受了三次劑量的 25、50、100、200、300、或 400 mg HBV RNAi 劑（AD04872 及 AD05070）。 群組 6 招募了 4 名 HBV 患者以接受三次 100 mg 劑量的 AD04872 及 AD05070 之組合（每兩週一次）。群組 7 招募了 4 名 HBV 患者以接受三次每週 100 mg 劑量的 HBV RNAi 劑（AD04872 及 AD05070）。 群組 8 及 9 (CHB)：以 28 天間隔，經由皮下注射，接受了三次 SQ 劑量的 300 mg HBV RNAi 劑（AD04872 及 AD05070）。 群組 10 及群組 11 各自招募了 4 名 HBV 患者，以分別接受 3 次每週 200 mg 及 300 mg 劑量的 HBV RNAi 劑（AD04872 及 AD05070）。 經受過 NUC 的 CHB 患者持續其每天的 NUC 直到進行研究，未經受過 NUC 的 CHB 患者在第 1 天開始每天的 NUC。
參考配方	安慰劑(PBO)：以匹配體積，經皮下投予的生理食鹽水(0.9%)。
療效評估	將進行病毒學評估（僅 CHB 患者），且其包括：

標準	• 定量評估：HBV DNA、HBV RNA、HBsAg、HBeAg、HBcrAg。
安全性評估標準	藉由下列來評估安全性：生命徵象、臨床實驗室測量、靜止 ECG 測量、不良事件、嚴重不良事件、注射部位反應、及 ECG 後 90 天懷孕追蹤。
藥物動力學評估	在劑量 1（群組 1 至 5，僅 NHV）之後，將自各對象收集血液樣本以進行藥物動力學分析
數據分析	篩選、遵循性、耐受性、及安全性數據： 將進行安全性分析，並將結果按群組彙總。不良事件(AE)、嚴重不良事件(SAE)、相關 AE、相關 SAE、及導致停止的 AE 的發生率及頻率，將依群組，按 SOC、PT、及嚴重性彙總。其他安全性參數將於各排定時間彙總。 病毒學評估（僅 CHB 患者）： • 定量 HBsAg (qHBsAg)：自基線至最低點的 log 變化，以及自最低點回至基線的約 20%或 EOS 的反應持續時間(Roche Elecsys, LLOQ 0.05 IU/mL) • 定量 HBV DNA（當可在基線定量時）：自基線至 EOS 的 log 變化(Roche Cobas, LLOQ 20 IU/mL) • 定量 HBV RNA：自基線至最低點的 log 變化，以及自基線至 EOS 的反應持續時間(Abbott m2000, LLOQ 1.65 Log U/mL, Butler 2018) • 定量 HBcrAg：自基線至最低點的 log 變化，以及自基線至 EOS 的反應持續時間(Fujirebo Lumipulse, LLOQ 1 kU/mL) • 定量 HBeAg：自基線至最低點的 log 變化，以及自基線至 EOS 的反應持續時間(Diasorin Liaison, LLOQ 0.01 PEIU/mL) 藥物動力學（僅 NHV 對象）： 將使用血漿 HBV RNAi 劑（AD04872 及 AD05070）產物成分濃度來計算下列 PK 參數：最大觀察血漿濃度(C_{max})、自時間 0 至 24 小時的血漿濃度時間曲線下面積(AUC) (AUC₀₋₂₄)、自 0 外推至無限大之 AUC (AUC_{inf})、及最終排除半衰期(terminal elimination half-life) (t_{1/2})。藥物動力學參數將使用非分室(non-compartmental)方法來判定。

【0480】 群組1b、1c、2b、3b、4b及5b之基線特徵及人口學資訊係示於表56中。大多數患者係經受過NA (40/48, 83%)。所有患者接受了其等計畫的HBV RNAi劑給藥，而且治療沒有停止。

表 56

群組	1b	1c	2b	3b	4b	5b	所有患者
	25 mg N=8	50 mg N=8	100 mg N=8	200 mg N=8	300 mg N=8	400 mg N=8	N=48
年齡，以歲表示； 平均值（範圍）	43 (31-52)	48 (36-58)	51 (32-66)	48 (41-57)	52 (40-63)	42 (29-61)	47 (29-66)
男性，n (%)	5 (63)	6 (75)	6 (75)	5 (63)	8 (100)	6 (75)	36 (75)
種族，n (%)							
亞洲人	6 (75)	5 (63)	8 (100)	8 (100)	5 (63)	6 (75)	38 (79)
白人	0	0	0	0	1 (13)	0	1 (2)
夏威夷原住民/ 其他太平洋群島 居民	1 (13)	1 (13)	0	0	2 (25)	0	4 (8)
黑人/AA	1 (13)	0	0	0	0	0	1 (2)
其他	0	2 (25)	0	0	0	2 (25)	4 (8)
BMI，以 kg/m ² 表 示；平均值（範 圍）	27 (20-44)	26 (18-40)	24 (22-29)	25 (19-32)	27 (21-36)	25 (21-36)	26 (18-44)
HBeAg 陽性/陰性， 以 n 表示	2/6	3/5	1/7	1/7	3/5	1/7	11/37
經受過 NA，以 n	4 (50)	7 (88)	6 (75)	8 (100)	8 (100)	7 (88)	40 (83)

(%)表示							
在第 1 天的平均 (SEM) HBsAg (IU/mL)	6477 (2876)	4595 (1986)	3937 (2142)	3212 (2453)	9381 (8275)	4032 (1652)	5272 (1558)

AA：非裔美國人；BMI：身體質量指數；HBeAg：B型肝炎e抗原；HBsAg：B型肝炎表面抗原；NA：核苷（核甘酸）類似物；SEM：平均值的標準誤差。

【0481】 圖17顯示群組1b、1c、2b、3b、4b、及5b之CHB患者，其自第1天至第113天的平均HBsAg變化。以下列之量，在第1、29、及57天給予患者三次皮下劑量的HBV RNAi劑：25 mg（群組1b）、50 mg（群組1c）、100 mg（群組2b）、200 mg（群組3b）、300 mg（群組4b）、或400 mg（群組5b）。此外，所有患者皆每天給予NA。在經評估的所有劑量下，HBV RNAi劑降低了HBsAg水平。在第113天（一般意指在三次劑量後的最低點，即在最後一次劑量後56天）的平均與第1天相比的HBsAg (SEM) log₁₀降低幅度如下：HBV RNAi劑在25 mg下為1.00 (0.18)，在50 mg下為1.18 (0.08)，在100 mg下為1.54 (0.18)，在200 mg下為1.71 (0.15)，在300 mg下為1.48 (0.11)，及在400 mg下為1.75 (0.16)。

【0482】 圖18顯示群組1b、1c、2b、3b、4b、及5b之所有患者，其第113天的平均及個別與第1天相比的HBsAg變化。在具有第113天數據的患者中，其在最低點與第1天相比的HBsAg降低幅度達到≥ 1.0 log₁₀的比例係：4/8 (25 mg)、6/8 (50 mg)、7/8 (100 mg)、8/8 (200 mg)、8/8 (300 mg)、及8/8 (400 mg)。HBeAg陽性患者與HBeAg陰性患者觀察到類似反應。HBeAg陽性患者(n=11)呈現-1.52 log₁₀ IU/mL（平均最低點）的HBsAg降低。HBeAg陰性患者(n=37)呈現-1.62 log₁₀ IU/mL（平均最低點）的HBsAg降低。一名接受200 mg的患者在第113天所具有的HBsAg無法偵測出，且在第15天（HBsAg血清清除前）達到1.6 log₁₀降低幅度。就具有HBsAg >100 IU/mL（第1天）且具有第113天數據的患

者而言，2/7 (25 mg)、3/8 (50 mg)、5/7 (100 mg)、5/6 (200 mg)、6/8 (300 mg)、及5/7 (400 mg)在經過HBV RNAi劑治療下達到HBsAg <100 IU/mL。

【0483】 圖19A至圖19D顯示個別參與者（群組1b、1c、2b、3b、4b、及5b）的HBV DNA、HBV RNA、HBeAg、及HBcrAg變化，該等參與者在第1、29、及57天接受25 mg（群組1b）、50 mg（群組1c）、100 mg（群組2b）、200 mg（群組3b）、300 mg（群組4b）、或400 mg（群組5b）。所有患者皆每天給予NA。就第1天具有可測量參數的患者而言，在經過HBV RNAi劑治療下，患者的HBV DNA水平及HBV RNA水平穩固下降，而其HBeAg及HBcrAg的降低較不明顯。除了HBs之外，一部分患者之HBV RNA、HBeAg、及HBcrAg觀察到持續抑制。就第1天具有可定量參數且第336天具有可用數據的患者而言，觀察到下列的持續抑制：15名/26名患者中的HBV RNA、9名/14名患者中的HBeAg、及10名/24名患者中的HBcrAg。

【0484】 下表57顯示群組1b、1c、2b、3b、4b、及5b中之參與者的可能或大概與藥物相關的不良事件(AE)，該等不良事件發生直到第113天治療且包括第113天治療。群組1b至5b直到第113天的安全性數據顯示，三次每月劑量的HBV RNAi劑（在25至400 mg下，具有NA）通常在CHB患者中耐受良好。已報告了三件非藥物相關的嚴重不良事件（單一患者的焦慮與憂鬱症及月經過多，各自需要住院）。至少可能與藥物相關的最常見的所報告AE由在注射部位處的各種AE（例如，變色、紅斑、瘀傷、皮疹）組成，其皆屬輕度且於五名患者中報告。沒有血小板減少症的報告，而有一件可能與藥物相關的第1階段急性腎損傷連同肌酸酐增加（給藥前第1天1.10 mg/dL至第8天的峰值1.55 mg/dL，且在第15天返回1.06 mg/dL）的報告，其係治療緊急，但可能因為肌酸補充，且未導致治療中斷或調整。報告了報告中有輕度、可能相關的異常肝功能測試（峰值丙胺酸轉胺酶[ALT] 136 U/L）之單一AE，其表示群組1b至5b直到第113天（研究結束）的最高度治療緊急ALT升高。不存在下列情況：ALT >3x正常值上限及總膽紅素>2x正常值上限的同時升高。

表 57

	1b	1c	2b	3b	4b	5b	所有患者
≥ 2 名患者中的可能或大概與藥物相關的 AE ^a	25 mg N=8	50 mg N=8	100 mg N=8	200 mg N=8	300 mg N=8	400 mg N=8	N=48
注射部位變色、注射部位紅斑、注射部位瘀傷	1 輕度	0	0	0	2 輕度	2 輕度	5
疲勞	1 輕度	0	1 輕度	0	0	1 輕度	3
血液肌酸磷酸激酶升高	1 輕度	0	0	0	1 重度	0	2
熱潮紅、潮紅	0	1 輕度	0	0	0	1 輕度	2
血液膽紅素增加、高膽紅素血症	0	0	0	1 輕度	1 輕度	0	2
搔癢	1 輕度	0	1 輕度	0	0	0	2

^aMedDRA基於類似性歸結之較佳用語

【0485】 在CHB患者中，具有NA的HBV RNAi劑具有針對HBsAg、HBV DNA、及HBV RNA的強烈活性。HBeAg及HBcrAg的降低通常較不明顯。HBeAg陽性患者與HBeAg陰性患者中的HBsAg降低係類似。使用100至400 mg HBV RNAi劑的擴增群組證實了此等劑量下的HBsAg下降類似的先前發現；97% (31/32)的此等患者的HBsAg降低幅度達到 $\geq 1.0 \log_{10}$ (90%)。25 mg及50 mg HBV RNAi劑給藥在降低HBsAg上具活性，且顯示效果小於較高劑量。HBV RNAi劑下的HBsAg反應與其靜默HBV RNA的能力一致，該HBV RNA來自cccDNA及宿主整合型病毒DNA（其係某些CHB患者中的主要HBsAg來源）。HBV RNAi劑（及NA）治療在劑量至多400 mg Q4w的三次劑量下耐受良好。總體而言，HBV RNAi劑證實了RNAi療法的所欲抗HBV特徵。

其他實施例

【0486】 下列實施例係例示性，而不應視為限制本文所述之本發明。

【0487】 **實施例1** 一種用於在有需要之人類對象中抑制B型肝炎病毒基因表現之方法，其包含向該人類對象投予有效量的醫藥組成物，該醫藥組成物包含：

(a) 第一 RNAi 劑，其包含：

(i) 反義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO: 100、SEQ ID NO: 111、SEQ ID NO: 126、SEQ ID NO: 127、SEQ ID NO: 128、SEQ ID NO: 171、SEQ ID NO: 175、SEQ ID NO: 179、及 SEQ ID NO: 180，及

(ii) 正義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO:229、SEQ ID NO: 235、SEQ ID NO:252、SEQ ID NO:253、SEQ ID NO:273、SEQ ID NO: 307、SEQ ID NO:302、及 SEQ ID NO:319，及

(b) 第二 RNAi 劑，其包含：

(i) 反義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO: 107、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 188、SEQ ID NO: 154、及 SEQ ID NO: 162，及

(ii) 正義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO: 262、SEQ ID NO: 271、SEQ ID NO: 216、SEQ ID NO: 248、SEQ ID NO: 274、SEQ ID NO: 328、SEQ ID NO: 292、及 SEQ ID NO: 294；

且其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以每個月約50至400 mg之組含量投予。

【0488】 **實施例2** 一種用於治療或預防在有需要之人類對象中與B型肝炎病毒所造成感染相關的症狀或疾病之方法，其包含向該人類對象投予有效量的醫藥組成物，該醫藥組成物包含：

(a) 第一 RNAi 劑，其包含：

(i) 反義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO: 100、SEQ ID NO: 126、SEQ ID NO: 127、SEQ ID NO: 128、SEQ ID NO: 171、SEQ ID NO: 179、及 SEQ ID NO: 180，及

(ii) 正義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO: 229、SEQ ID NO: 252、SEQ ID NO: 253、SEQ ID NO: 273、SEQ ID NO: 302、及 SEQ ID NO: 319，及

(b) 第二 RNAi 劑，其包含：

(i) 反義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO: 107、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 188、SEQ ID NO: 154、及 SEQ ID NO: 162，及

(ii) 正義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO: 262、SEQ ID NO: 271、SEQ ID NO: 216、SEQ ID NO: 248、SEQ ID NO: 274、SEQ ID NO: 328、SEQ ID NO: 292、及 SEQ ID NO: 294；

且其中該第一 RNAi 劑及該第二 RNAi 劑係以每個月約 50 至 400 mg 之組合量投予。

【0489】 實施例3 實施例1或實施例2之方法，其中該第一 RNAi 劑及/或該第二 RNAi 劑進一步包含靶向配體，該靶向配體與該正義股或反義股之 5' 端接合 (conjugated)。

【0490】 實施例4 實施例3之方法，其中該靶向配體包含 N-乙醯基-半乳糖胺 (N-acetyl-galactosamine)。

【0491】 實施例5 實施例4之方法，其中該靶向配體係 (NAG25)、(NAG25)s、(NAG31)、(NAG31)s、(NAG37)、或 (NAG37)s。

【0492】 實施例6 實施例3至5中任一者之方法，其中該靶向配體係與該 RNAi 劑之該正義股接合。

【0493】 實施例7 實施例3至5中任一者之方法，其中該靶向配體係與該 RNAi 劑之該反義股接合。

【0494】 **實施例8.** 實施例1至7中任一者之方法，其中該第一RNAi劑係以約20至275 mg之該量投予。

【0495】 **實施例9.** 實施例1至8中任一者之方法，其中該第二RNAi劑係以約10至150 mg之該量投予。

【0496】 **實施例10.** 實施例1至9中任一者之方法，其中該醫藥組成物包含之RNAi劑包含下列之雙鏈體結構：AD04511（SEQ ID NO: 100及SEQ ID NO:229）、AD04872（SEQ ID NO: 126及SEQ ID NO:252）、AD04873（SEQ ID NO: 127及SEQ ID NO:252）、AD04874（SEQ ID NO: 128及SEQ ID NO:253）、AD05070（SEQ ID NO:140及SEQ ID NO:262）、AD05148（SEQ ID NO:140及SEQ ID NO:271）、AD05164（SEQ ID NO:126及SEQ ID NO:273）、AD05165（SEQ ID NO:140及SEQ ID NO:274）、或任何上述者之混合物。

【0497】 **實施例11.** 實施例10之方法，其中該醫藥組成物包含：包含AD04872（SEQ ID NO: 126及SEQ ID NO:252）之該雙鏈體結構之RNAi劑；及包含AD05070（SEQ ID NO:140及SEQ ID NO:262）之該雙鏈體結構之RNAi劑。

【0498】 **實施例12.** 實施例11之方法，其中AD04872之該雙鏈體結構係與(NAG37)接合，且AD05070之該雙鏈體結構係與(NAG37)接合。

【0499】 **實施例13.** 實施例12之方法，其中該(NAG37)係與AD04872之該雙鏈體及AD05070之該雙鏈體之該等各別正義股之5'端接合。

【0500】 **實施例14.** 實施例11至13中任一者之方法，其中AD04872之該雙鏈體與AD05070之該雙鏈體的比例係介於約1:2至約5:1之間。

【0501】 **實施例15.** 實施例14之方法，其中AD04872之該雙鏈體與AD05070之該雙鏈體的比例係約2:1。

【0502】 **實施例16.** 實施例1至15中任一者之方法，其中該組成物進一步包含醫藥上可接受的賦形劑。

【0503】 **實施例17.** 實施例1至16中任一者之方法，其中該組成物係經由皮下投予。

【0504】 **實施例18.** 實施例1至17中任一者之方法，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以每個月約下列之組合量投予：25、35、50、100、200、300 mg、或400 mg。

【0505】 **實施例19.** 實施例1至18中任一者之方法，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以7天、14天、21天、或28天間隔投予。

【0506】 **實施例20.** 實施例1至19中任一者之方法，其中該組成物係持續至多6個月向該對象投予。

【0507】 **實施例21.** 實施例1至20中任一者之方法，其進一步包含向該對象投予第二活性劑。

【0508】 **實施例22.** 實施例21之方法，其中該第二活性劑係核苷類似物。

【0509】 **實施例23.** 實施例22之方法，其中該核苷類似物係恩替卡韋或替諾福韋。

【0510】 **實施例24.** 實施例1至23中任一者之方法，其中在投予該組成物之後，該人類對象中之HBsAg、HBeAg、或血清HBV DNA的水平降低至少40%。

【0511】 **實施例25.** 實施例2至24中任一者之方法，其中與HBV感染相關的症狀或疾病係慢性肝臟疾病或病症、肝臟發炎、纖維化病況、增生性病症、肝細胞癌、D型肝炎病毒感染、急性HBV感染、或慢性HBV感染。

【0512】 **實施例26.** 實施例2至25中任一者之方法，其中與該HBV感染相關的該症狀或疾病係慢性HBV感染。

【0513】 **實施例27.** 一種用於在有需要之人類對象中抑制B型肝炎病毒基因表現之方法，其包含向該人類對象投予有效量的醫藥組成物，該醫藥組成物包含：

(a) 第一 RNAi 劑，其包含：

- (i) 反義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO: 100、SEQ ID NO: 111、SEQ ID NO: 126、SEQ ID NO: 127、SEQ ID NO: 128、SEQ ID NO: 171、SEQ ID NO: 175、SEQ ID NO: 179、及 SEQ ID NO: 180，及
- (ii) 正義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO:229、SEQ ID NO: 235、SEQ ID NO:252、SEQ ID NO:253、SEQ ID NO:273、SEQ ID NO: 307、SEQ ID NO:302、及 SEQ ID NO:319，及

(b) 第二 RNAi 劑，其包含：

- (i) 反義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO: 107、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 188、SEQ ID NO: 154、及 SEQ ID NO: 162，及
- (ii) 正義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO: 262、SEQ ID NO: 271、SEQ ID NO: 216、SEQ ID NO: 248、SEQ ID NO: 274、SEQ ID NO: 328、SEQ ID NO: 292、及 SEQ ID NO: 294；

且其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以每個月約25至400 mg之組合量投予。

【0514】 實施例28. 一種用於治療或預防在有需要之人類對象中與B型肝炎病毒所造成感染相關的症狀或疾病之方法，其包含向該人類對象投予有效量的醫藥組成物，該醫藥組成物包含：

(a) 第一 RNAi 劑，其包含：

- (i) 反義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO: 100、SEQ ID NO: 126、SEQ ID NO: 127、SEQ ID NO: 128、SEQ ID NO: 171、SEQ ID NO: 179、及 SEQ ID NO: 180，及
- (ii) 正義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO: 229、SEQ ID NO: 252、SEQ ID NO: 253、SEQ ID NO: 273、SEQ ID NO: 302、及 SEQ ID NO: 319，及

(b) 第二 RNAi 劑，其包含：

(i) 反義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO: 107、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 188、SEQ ID NO: 154、及 SEQ ID NO: 162，及

(ii) 正義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO: 262、SEQ ID NO: 271、SEQ ID NO: 216、SEQ ID NO: 248、SEQ ID NO: 274、SEQ ID NO: 328、SEQ ID NO: 292、及 SEQ ID NO: 294；

且其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以每個月約25至400 mg之組合量投予。

【0515】 實施例29. 實施例27或實施例28之方法，其中該第一RNAi劑及/或該第二RNAi劑進一步包含靶向配體，該靶向配體與該正義股或反義股接合。

【0516】 實施例30. 實施例29之方法，其中該靶向配體包含N-乙醯基-半乳糖胺(N-acetyl-galactosamine)。

【0517】 實施例31. 實施例30之方法，其中該靶向配體係(NAG25)、(NAG25)s、(NAG31)、(NAG31)s、(NAG37)、或(NAG37)s。

【0518】 實施例32. 實施例29至31中任一者之方法，其中該靶向配體係與該RNAi劑之該正義股接合。

【0519】 實施例33. 實施例29至31中任一者之方法，其中該靶向配體係與該RNAi劑之該反義股接合。

【0520】 實施例34. 實施例27至33中任一者之方法，其中該第一RNAi劑係以約20至275 mg之該量投予。

【0521】 實施例35. 實施例28至34中任一者之方法，其中該第二RNAi劑係以約10至150 mg之該量投予。

【0522】 實施例36. 實施例27至35中任一者之方法，其中該醫藥組成物包含之RNAi劑包含下列之雙鏈體結構：AD04511 (SEQ ID NO: 100及SEQ ID NO:229)、AD04872 (SEQ ID NO: 126及SEQ ID NO:252)、AD04873 (SEQ ID NO: 127及SEQ ID NO:252)、AD04874 (SEQ ID NO: 128及SEQ ID

NO:253) 、AD05070 (SEQ ID NO:140及SEQ ID NO:262) 、AD05148 (SEQ ID NO:140 及 SEQ ID NO:271) 、AD05164 (SEQ ID NO:126 及 SEQ ID NO:273) 、AD05165 (SEQ ID NO:140及SEQ IDNO:274) 、或任何上述者之混合物。

【0523】 **實施例37.** 實施例36之方法，其中該醫藥組成物包含：包含AD04872 (SEQ ID NO: 126及SEQ ID NO:252) 之該雙鏈體結構之RNAi劑；及包含AD05070 (SEQ ID NO:140及SEQ ID NO:262) 之該雙鏈體結構之RNAi劑。

【0524】 **實施例38.** 實施例37之方法，其中AD04872之該雙鏈體結構係與(NAG37)接合，且AD05070之該雙鏈體結構係與(NAG37)接合。

【0525】 **實施例39.** 實施例38之方法，其中該(NAG37)係與AD04872之該雙鏈體及AD05070之該雙鏈體之該等各別正義股之5'端接合。

【0526】 **實施例40.** 實施例37至39中任一者之方法，其中AD04872之該雙鏈體與AD05070之該雙鏈體的比例係介於約1:2至約5:1之間。

【0527】 **實施例41.** 實施例40之方法，其中AD04872之該雙鏈體與AD05070之該雙鏈體的比例係約2:1。

【0528】 **實施例42.** 實施例27至41中任一者之方法，其中該組成物進一步包含醫藥上可接受的賦形劑。

【0529】 **實施例43.** 實施例27至42中任一者之方法，其中該組成物係經由皮下投予。

【0530】 **實施例44.** 實施例27至43中任一者之方法，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以每個月約任何下列之組合量投予：25、35、50、100、200、300 mg、或400 mg。

【0531】 **實施例45.** 實施例27至43中任一者之方法，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以每個月約40 mg、約100 mg、或約200 mg之組合量投予。

【0532】 **實施例46.** 實施例45之方法，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以每個月約40 mg之組合量投予。

【0533】 **實施例47.** 實施例45之方法，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以每個月約100 mg之組合量投予。

【0534】 **實施例48.** 實施例45之方法，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以每個月約200 mg之組合量投予。

【0535】 **實施例49.** 實施例27至48中任一者之方法，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以7天、14天、21天、或28天間隔投予。

【0536】 **實施例50.** 實施例27至48中任一者之方法，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以28天間隔投予。

【0537】 **實施例51.** 實施例50之方法，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以每個月約40 mg、約100 mg、或約200 mg之組合量且以28天間隔投予。

【0538】 **實施例52.** 實施例51之方法，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以每個月約40 mg之組合量且以28天間隔投予。

【0539】 **實施例53.** 實施例51之方法，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以每個月約100 mg之組合量且以28天間隔投予。

【0540】 **實施例54.** 實施例51之方法，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以每個月約200 mg之組合量且以28天間隔投予。

【0541】 **實施例55.** 實施例27至54中任一者之方法，其中該組成物係持續至多6個月向該對象投予。

【0542】 **實施例56.** 實施例27至55中任一者之方法，其進一步包含向該對象投予第二活性劑。

【0543】 **實施例57.** 實施例56之方法，其中該第二活性劑係核苷類似物。

【0544】 **實施例58.** 實施例57之方法，其中該核苷類似物係恩替卡韋或替諾福韋。

【0545】 **實施例59.** 實施例27至58中任一者之方法，其中在投予該組成物之後，該人類對象中之HBsAg、HBeAg、或血清HBV DNA的水平降低至少40%。

【0546】 **實施例60.** 實施例28至59中任一者之方法，其中與HBV感染相關的症狀或疾病係慢性肝臟疾病或病症、肝臟發炎、肝臟纖維化病況、增生性肝細胞病症、肝細胞癌、D型肝炎病毒感染、急性HBV感染、慢性B型肝炎、或慢性HBV感染。

【0547】 **實施例61.** 實施例28至60中任一者之方法，其中與該HBV感染相關的該症狀或疾病係慢性HBV感染或慢性B型肝炎。

【0548】 **實施例62.** 一種用於在有需要之人類對象中抑制B型肝炎病毒基因表現之方法，其包含向該人類對象投予有效量的醫藥組成物，該醫藥組成物包含：

(a) 第一 RNAi 劑，其包含：

(i) 反義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO: 100、SEQ ID NO: 111、SEQ ID NO: 126、SEQ ID NO: 127、SEQ ID NO: 128、SEQ ID NO: 171、SEQ ID NO: 175、SEQ ID NO: 179、及 SEQ ID NO: 180，及

(ii) 正義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO:229、SEQ ID NO: 235、SEQ ID NO:252、SEQ ID NO:253、SEQ ID NO:273、SEQ ID NO: 307、SEQ ID NO:302、及 SEQ ID NO:319，及

(b) 第二 RNAi 劑，其包含：

(i) 反義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO: 107、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 188、SEQ ID NO: 154、及 SEQ ID NO: 162，及

(ii) 正義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO: 262、SEQ ID NO: 271、SEQ ID NO: 216、SEQ ID NO: 248、SEQ ID NO: 274、SEQ ID NO: 328、SEQ ID NO: 292、及 SEQ ID NO: 294；

且其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以每28天約25至400 mg之組含量投予。

【0549】 實施例63. 一種用於治療或預防在有需要之人類對象中與B型肝炎病毒所造成感染相關的症狀或疾病之方法，其包含向該人類對象投予有效量的醫藥組成物，該醫藥組成物包含：

(a) 第一 RNAi 劑，其包含：

(i) 反義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO: 100、SEQ ID NO: 126、SEQ ID NO: 127、SEQ ID NO: 128、SEQ ID NO: 171、SEQ ID NO: 179、及 SEQ ID NO: 180，及

(ii) 正義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO: 229、SEQ ID NO: 252、SEQ ID NO: 253、SEQ ID NO: 273、SEQ ID NO: 302、及 SEQ ID NO: 319，及

(b) 第二 RNAi 劑，其包含：

(i) 反義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO: 107、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 188、SEQ ID NO: 154、及 SEQ ID NO: 162，及

(ii) 正義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO: 262、SEQ ID NO: 271、SEQ ID NO: 216、SEQ ID NO: 248、SEQ ID NO: 274、SEQ ID NO: 328、SEQ ID NO: 292、及 SEQ ID NO: 294；

且其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以每28天約25至400 mg之組含量投予。

【0550】 實施例64. 實施例62或實施例63之方法，其中該第一RNAi劑及/或該第二RNAi劑進一步包含靶向配體，該靶向配體與該正義股或反義股之5'端接合(conjugated)。

【0551】 實施例65. 實施例64之方法，其中該靶向配體包含N-乙醯基-半乳糖胺(N-acetyl-galactosamine)。

【0552】 實施例66. 實施例65之方法，其中該靶向配體係(NAG25)、(NAG25)s、(NAG31)、(NAG31)s、(NAG37)、或(NAG37)s。

【0553】 實施例67. 實施例64至66中任一者之方法，其中該靶向配體係與該RNAi劑之該正義股接合。

【0554】 實施例68. 實施例64至66中任一者之方法，其中該靶向配體係與該RNAi劑之該反義股接合。

【0555】 實施例69. 實施例62至68中任一者之方法，其中該第一RNAi劑係以約20至275 mg之該量投予。

【0556】 實施例70. 實施例62至69中任一者之方法，其中該第二RNAi劑係以約10至150 mg之該量投予。

【0557】 實施例71. 實施例62至70中任一者之方法，其中該醫藥組成物包含之RNAi劑包含下列之雙鏈體結構：AD04511 (SEQ ID NO: 100及SEQ ID NO:229)、AD04872 (SEQ ID NO: 126及SEQ ID NO:252)、AD04873 (SEQ ID NO: 127及SEQ ID NO:252)、AD04874 (SEQ ID NO: 128及SEQ ID NO:253)、AD05070 (SEQ ID NO:140及SEQ ID NO:262)、AD05148 (SEQ ID NO:140及SEQ ID NO:271)、AD05164 (SEQ ID NO:126及SEQ ID NO:273)、AD05165 (SEQ ID NO:140及SEQ ID NO:274)、或任何上述者之混合物。

【0558】 實施例72. 實施例71之方法，其中該醫藥組成物包含：包含AD04872 (SEQ ID NO: 126及SEQ ID NO:252)之該雙鏈體結構之RNAi劑；及包含AD05070 (SEQ ID NO:140及SEQ ID NO:262)之該雙鏈體結構之RNAi劑。

【0559】 實施例73. 實施例72之方法，其中AD04872之該雙鏈體結構係與(NAG37)接合，且AD05070之該雙鏈體結構係與(NAG37)接合。

【0560】 實施例74. 實施例73之方法，其中該(NAG37)係與AD04872之該雙鏈體及AD05070之該雙鏈體之該等各別正義股之5'端接合。

【0561】 實施例75. 實施例72至74中任一者之方法，其中AD04872之該雙鏈體與AD05070之該雙鏈體的比例係介於約1:2至約5:1之間。

【0562】 實施例76. 實施例75之方法，其中AD04872之該雙鏈體與AD05070之該雙鏈體的比例係約2:1。

【0563】 實施例77. 實施例62至76中任一者之方法，其中該組成物進一步包含醫藥上可接受的賦形劑。

【0564】 實施例78. 實施例62至77中任一者之方法，其中該組成物係經由皮下投予。

【0565】 實施例79. 實施例62至78中任一者之方法，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以每28天約任何下列之組合量投予：25、35、50、100、200、300 mg、或400 mg。

【0566】 實施例80. 實施例62至78中任一者之方法，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以每28天約40 mg、約100 mg、或約200 mg之組合量投予。

【0567】 實施例81. 實施例80之方法，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以每28天約40 mg之組合量投予。

【0568】 實施例82. 實施例80之方法，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以每28天約100 mg之組合量投予。

【0569】 實施例83. 實施例80之方法，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以每28天約200 mg之組合量投予。

【0570】 實施例84. 實施例62至83中任一者之方法，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以7天、14天、21天、或28天間隔投予。

【0571】 實施例85. 實施例62至84中任一者之方法，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以28天間隔投予。

【0572】 實施例86. 實施例85之方法，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以每28天約40 mg、約100 mg、或約200 mg之組合量且以28天間隔投予。

【0573】 **實施例87.** 實施例86之方法，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以每28天約40 mg之組合量且以28天間隔投予。

【0574】 **實施例88.** 實施例86之方法，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以每28天約100 mg之組合量且以28天間隔投予。

【0575】 **實施例89.** 實施例86之方法，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以每28天約200 mg之組合量且以28天間隔投予。

【0576】 **實施例90.** 實施例62至89中任一者之方法，其中該組成物係持續至多6個月向該對象投予。

【0577】 **實施例91.** 實施例62至90中任一者之方法，其進一步包含向該對象投予第二活性劑。

【0578】 **實施例92.** 實施例91之方法，其中該第二活性劑係核苷類似物。

【0579】 **實施例93.** 實施例92之方法，其中該核苷類似物係恩替卡韋或替諾福韋。

【0580】 **實施例94.** 實施例62至93中任一者之方法，其中在投予該組成物之後，該人類對象中之HBsAg、HBeAg、或血清HBV DNA的水平降低至少40%。

【0581】 **實施例95.** 實施例63至94中任一者之方法，其中與HBV感染相關的症狀或疾病係慢性肝臟疾病或病症、肝臟發炎、肝臟纖維化病況、增生性肝細胞病症、肝細胞癌、D型肝炎病毒感染、急性HBV感染、慢性B型肝炎、或慢性HBV感染。

【0582】 **實施例96.** 實施例63至95中任一者之方法，其中與該HBV感染相關的該症狀或疾病係慢性HBV感染或慢性B型肝炎。

【0583】 **實施例97.** 一種使用於抑制在人類對象中的B型肝炎病毒表現之醫藥組成物，其中該使用包含向該人類對象投予有效量的該醫藥組成物，該醫藥組成物包含：

(a) 第一 RNAi 劑，其包含：

(i) 反義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO: 100、SEQ ID NO: 111、SEQ ID NO: 126、SEQ ID NO: 127、SEQ ID NO: 128、SEQ ID NO: 171、SEQ ID NO: 175、SEQ ID NO: 179、及 SEQ ID NO: 180，及

(ii) 正義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO:229、SEQ ID NO: 235、SEQ ID NO:252、SEQ ID NO:253、SEQ ID NO:273、SEQ ID NO: 307、SEQ ID NO:302、及 SEQ ID NO:319，及

(b) 第二 RNAi 劑，其包含：

(i) 反義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO: 107、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 188、SEQ ID NO: 154、及 SEQ ID NO: 162，及

(ii) 正義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO: 262、SEQ ID NO: 271、SEQ ID NO: 216、SEQ ID NO: 248、SEQ ID NO: 274、SEQ ID NO: 328、SEQ ID NO: 292、及 SEQ ID NO: 294；

且其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以每28天約25至400 mg之組含量投予。

【0584】 實施例98. 一種使用於治療或預防在人類對象中與B型肝炎病毒所造成感染相關的症狀或疾病之醫藥組成物，其中該使用包含向該人類對象投予有效量的該醫藥組成物，該醫藥組成物包含：

(a) 第一 RNAi 劑，其包含：

(i) 反義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO: 100、SEQ ID NO: 126、SEQ ID NO: 127、SEQ ID NO: 128、SEQ ID NO: 171、SEQ ID NO: 179、及 SEQ ID NO: 180，及

(ii) 正義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO: 229、SEQ ID NO: 252、SEQ ID NO: 253、SEQ ID NO: 273、SEQ ID NO: 302、及 SEQ ID NO: 319，及

(b) 第二 RNAi 劑，其包含：

(i) 反義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO: 107、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 188、SEQ ID NO: 154、及 SEQ ID NO: 162，及

(ii) 正義股，其包含下列中任一者之核苷酸序列：SEQ ID NO: 262、SEQ ID NO: 271、SEQ ID NO: 216、SEQ ID NO: 248、SEQ ID NO: 274、SEQ ID NO: 328、SEQ ID NO: 292、及 SEQ ID NO: 294；

且其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以每28天約25至400 mg之組合量投予。

【0585】 實施例99. 實施例97或實施例98之醫藥組成物，其中該第一RNAi劑及/或該第二RNAi劑進一步包含靶向配體，該靶向配體與該正義股或反義股之5'端接合。

【0586】 實施例100. 實施例99之醫藥組成物，其中該靶向配體包含N-乙醯基-半乳糖胺。

【0587】 實施例101. 實施例100之醫藥組成物，其中該靶向配體係(NAG25)、(NAG25)s、(NAG31)、(NAG31)s、(NAG37)、或(NAG37)s。

【0588】 實施例102. 實施例99至101中任一者之醫藥組成物，其中該靶向配體係與該RNAi劑之該正義股接合。

【0589】 實施例103. 實施例99至101中任一者之醫藥組成物，其中該靶向配體係與該RNAi劑之該反義股接合。

【0590】 實施例104. 實施例97至103中任一者之醫藥組成物，其中該第一RNAi劑係以約20至275 mg之該量投予。

【0591】 實施例105. 實施例97至104中任一者之醫藥組成物，其中該第二RNAi劑係以約10至150 mg之該量投予。

【0592】 實施例106. 實施例97至105中任一者之醫藥組成物，其中該醫藥組成物包含之RNAi劑包含下列之雙鏈體結構：AD04511 (SEQ ID NO: 100及SEQ ID NO:229)、AD04872 (SEQ ID NO: 126及SEQ ID NO:252)、AD04873

(SEQ ID NO: 127及SEQ ID NO:252)、AD04874 (SEQ ID NO: 128及SEQ ID NO:253)、AD05070 (SEQ ID NO:140及SEQ ID NO:262)、AD05148 (SEQ ID NO:140及SEQ ID NO:271)、AD05164 (SEQ ID NO:126及SEQ ID NO:273)、AD05165 (SEQ ID NO:140及SEQ ID NO:274)、或任何上述者之混合物。

【0593】 實施例107. 實施例106之醫藥組成物，其中該醫藥組成物包含：包含AD04872 (SEQ ID NO: 126及SEQ ID NO:252)之該雙鏈體結構之RNAi劑；及包含AD05070 (SEQ ID NO:140及SEQ ID NO:262)之該雙鏈體結構之RNAi劑。

【0594】 實施例108. 實施例107之醫藥組成物，其中AD04872之該雙鏈體結構係與(NAG37)接合，且AD05070之該雙鏈體結構係與(NAG37)接合。

【0595】 實施例109. 實施例108之醫藥組成物，其中該(NAG37)係與AD04872之該雙鏈體及AD05070之該雙鏈體之該等各別正義股之5'端接合。

【0596】 實施例110. 實施例107至109中任一者之醫藥組成物，其中AD04872之該雙鏈體與AD05070之該雙鏈體的比例係介於約1:2至約5:1之間。

【0597】 實施例111. 實施例110之醫藥組成物，其中AD04872之該雙鏈體與AD05070之該雙鏈體的比例係約2:1。

【0598】 實施例112. 實施例97至111中任一者之醫藥組成物，其中該組成物進一步包含醫藥上可接受的賦形劑。

【0599】 實施例113. 實施例97至112中任一者之醫藥組成物，其中該組成物係經由皮下投予。

【0600】 實施例114. 實施例97至113中任一者之醫藥組成物，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以每28天約任何下列之組合量投予：25、35、50、100、200、300 mg、或400 mg。

【0601】 實施例115. 實施例97至114中任一者之醫藥組成物，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以每28天約40 mg、約100 mg、或約200 mg之組合量投予。

【0602】 實施例116. 實施例115之醫藥組成物，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以每28天約40 mg之組合量投予。

【0603】 實施例117. 實施例115之醫藥組成物，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以每28天約100 mg之組合量投予。

【0604】 實施例118. 實施例115之醫藥組成物，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以每28天約200 mg之組合量投予。

【0605】 實施例119. 實施例97至118中任一者之醫藥組成物，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以7天、14天、21天、或28天間隔投予。

【0606】 實施例120. 實施例97至118中任一者之醫藥組成物，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以28天間隔投予。

【0607】 實施例121. 實施例120之醫藥組成物，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以每28天約40 mg、約100 mg、或約200 mg之組合量且以28天間隔投予。

【0608】 實施例122. 實施例121之醫藥組成物，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以每28天約40 mg之組合量且以28天間隔投予。

【0609】 實施例123. 實施例121之醫藥組成物，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以每28天約100 mg之組合量且以28天間隔投予。

【0610】 實施例124. 實施例121之醫藥組成物，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以每28天約200 mg之組合量且以28天間隔投予。

【0611】 實施例125. 如實施例97至124中任一項之醫藥組成物，其中該組成物係持續至多6個月向該對象投予。

【0612】 實施例126. 實施例97至125中任一者之醫藥組成物，其進一步包含向該對象投予第二活性劑。

【0613】 **實施例127.** 如實施例126之醫藥組成物，其中該第二活性劑係核苷類似物。

【0614】 **實施例128.** 實施例127之醫藥組成物，其中該核苷類似物係恩替卡韋或替諾福韋。

【0615】 **實施例129.** 實施例97至128中任一者之醫藥組成物，其中在投予該組成物之後，該人類對象中之HBsAg、HBeAg、或血清HBV DNA的水平降低至少40%。

【0616】 **實施例130.** 實施例98至129中任一者之醫藥組成物，其中與HBV感染相關的症狀或疾病係慢性肝臟疾病或病症、肝臟發炎、肝臟纖維化病況、增生性肝細胞病症、肝細胞癌、D型肝炎病毒感染、急性HBV感染、慢性B型肝炎、或慢性HBV感染。

【0617】 **實施例131.** 實施例98至130中任一者之醫藥組成物，其中與該HBV感染相關的該症狀或疾病係慢性HBV感染或慢性B型肝炎。

【0618】 應了解雖然本發明已連同其實施方式闡明，上述說明僅意欲用於闡釋而非限制本發明之範疇，本發明之範疇係依所附之申請專利範圍之範疇所界定。其他態樣、優點及修改均落於以下申請專利範圍的範疇內。

【符號說明】 無

序列表

<110> 美商艾羅海德製藥公司 (ARROWHEAD PHARMACEUTICALS, INC.)
美商健生醫藥公司 (Janssen Pharmaceuticals, Inc.)

<120> 用於 B 型肝炎病毒感染之 RNAi 劑

<130> 16500-20005.41

<140> TW109103911

<141> 2020-02-07

<150> US 62/932,315

<151> 2019-11-07

<150> US 62/853,659

<151> 2019-05-28

<150> US 62/802,614

<151> 2019-02-07

<160> 334

<210> 1

<211> 3221

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> B 型肝炎病毒 (亞型 ADW2), 亞型 A ,
完整基因體 (AM282986.1)

<400> 1

```
ttccactgcc ttccaccaag ctctgcagga tcccaaagtc aggggtctgt attttcctgc 60
tggtggctcc agttcaggaa cagtaaacc tgctccgaat attgcctctc acatctctgc 120
aatctccgcg aggactgggg accctgtgac gaatatggag aacatcacat caggattcct 180
aggacccctg ctctgtgttac aggcgggggtt ttctctgttg acaagaatcc tcacaatacc 240
```

gcagagtcta gactcgtggg ggacttctct caattttcta gggggatcac ccgtgtgtct 300
 tggccaaaat tgcagatccc caacctccaa tcactcacca acctcctgtc ctccaatttg 360
 tcttggttat cgttggatgt gtctgcggcg ttttatcata ttctcttca tctgtctgt 420
 atgcctcatc ttcttgttgg ttcttctgga ttatcaaggt atgttgcccg tttgtcctct 480
 aattccagga acaacaacaa ccagtacggg accatgcaaa acctgcacga ctctgtctca 540
 aggcaactct atgtttccct catgttgcgt tacaaaacct tcggatggaa attgcacctg 600
 tatteccatc ccatcgtctt gggctttcgc aaaataccta tgggagtggg cctcagtccg 660
 ttctcttggg ctcatgttac tagtgccatt tgttcagtgg ttcttagggc tttccccac 720
 tgtttggctt tcagctatat ggatgatgtg gtattggggg ccaagtctgt acagcatcgt 780
 gagtcccttt ataccgtgt tacciaatitt cttttgtctc tgggtataca tttaaacct 840
 aacaaaacaa aaagtgggg ttattcccta aacttcattg gttacataat tggaagtgg 900
 ggaacgttgc cacaggatca tattgtacaa aagatcaaac actgttttag aaaacttct 960
 gttaacaggc ctattgattg gaaagtatgt caaagaattg tgggtctttt gggctttgt 1020
 gctccattta cacaatgttg atatcctgcc ttaatgcctt tglatgcctg tatacaagct 1080
 aaacaggctt tcaatttctc gccaaacttac aaggcctttc taagtaacaa gtacatgaac 1140
 ctttaacccg ttgtctggca acggcctggg ctgtgccaaag tgtttgtga cgcaaccccc 1200
 actggctggg gcttggccat aggccatcag cgcattgcgt gaacctttgt ggctcctctg 1260
 ccgatccata ctgcggaact cctagccgct tgttttgcct gcagccggc tggggcaaa 1320
 ctcatcgga ctgacaattc tctgtcctc tcgcggaaat atacatcgt tccatggctg 1380
 ctaggttgta ctgccaactg gatccttcgc gggacgtcct ttgtttacgt cccgtcggcg 1440
 ctgaatcccg cggacgacct ctctcggggc cgttgggac tctctgtcc cttctccgt 1500
 ctgcccgttc agccgaccac ggggcgcacc tctctttacg cggctcctcc gtctgtgct 1560
 tctcatctgc cggtcctgtg gcacttcgct tcacctctgc acgttgcatt gagaccaccg 1620
 tgaacgceca tcagatcctg cccaaggtct tacataagag gactcttggg ctcccagcaa 1680
 tgtcaacgac cgaccttgag gcctacttca aagactgtgt gttaaaggac tgggaggagc 1740
 tgggggagga gattaggta aaggtctttg tattaggagg ctgtaggcat aaattggct 1800
 gcgcaccagc accatgcaac tttttacct ctgcctaata atctcttgta catgtccac 1860
 tgttcaagcc tccaagctgt gccttgggtg gctttggggc atggacattg acccttataa 1920
 agaatttggg gctactgttg agttactctc gtttttgcct tctgactttt ttccttccgt 1980
 cagagatctc ctgacacccg cctcagctct gtatcgggaa gccttagagt ctctgagca 2040
 ttgtcacct caccatactg cactcaggca agcaattctc tgcctggggg aattgatgac 2100
 tctagctacc tgggtgggta ataatttggg agatccagca tccagggatc tagtagtcaa 2160
 ttatgttaat actaacatgg gttaaagat caggcaacta ttgtggttcc atatatcttg 2220
 ccttactttt ggaagagaga ctgtacttga atatttggc tctttcggag tgttgattcg 2280
 cactcctcca gcctatagac caccaaatgc ccctatctta tcaacacttc cggaaactac 2340
 tgttgttaga cgacgggacc gaggcaggc ccctagaaga agaactccct cgcctcgcag 2400
 acgcagatct caatcgccgc gtgcgagaag atctcaatct cgggaatctc aatgttagta 2460
 ttccctggac tcataaggtg ggaaacttta ctgggcttta ttctctaca gtacctatct 2520

ttaatcctga atggcaaact ccttcctttc ctaagattca tttacaagag 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 gcatattgac cacagtgtca 3120
acaattcctc ctccctgcctc caccaatcgg cagtcaggaa ggcagcctac tcccatctct 3180
ccacctctaa gagacagtca tcctcaggcc atgcagtgga a 3221

<210> 2
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV cDNA 目標序列

<400> 2
gtgggtggact 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
<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 劑反義股核心伸長序列

<400> 7
auugagagaa guccaccac 19

<210> 8
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑反義股核心伸長序列

<400> 8
uuugagagaa guccaccac 19

<210> 9
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑反義股核心伸長序列

<220>
<221> 經修飾_鹼基
<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 劑反義股核心伸長序列

<220>
<221> 經修飾_鹼基
<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 劑反義股核心伸長序列

<220>
<221> 經修飾_鹼基
<222> 1, 19
<223> n=任何核苷酸

<400> 11
nuugagagaa guccaccan 19

<210> 12
<211> 19
<212> RNA

<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股核心伸長序列	
<400>	12	
	aaauugagaga aguccacca	19
<210>	13	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股核心伸長序列	
<400>	13	
	uaauugagaga aguccacca	19
<210>	14	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股核心伸長序列	
<220>		
<221>	經修飾_鹼基	
<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 劑反義股核心伸長序列

<220>
<221> 經修飾_鹼基
<222> 19
<223> n=任何核苷酸

<400> 15
uauugagaga aguccaccn 19

<210> 16
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑反義股核心伸長序列

<220>
<221> 經修飾_鹼基
<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 劑反義股核心伸長序列

<400> 17
agaaaauuga gagaagucc 19

<210> 18
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑反義股核心伸長序列

<400> 18
ugaaaauuga gagaagucc 19

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

<220>
<223> HBV RNAi 劑反義股核心伸長序列

<220>
<221> 經修飾_鹼基
<222> 19
<223> n=任何核苷酸

<400> 19
agaaaauuga gagaagucn 19

<210> 20

<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑反義股核心伸長序列

<220>
<221> 經修飾_鹼基
<222> 19
<223> n=任何核苷酸

<400> 20
ugaaaaauga gagaagucn 19

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

<220>
<223> HBV RNAi 劑反義股核心伸長序列

<220>
<221> 經修飾_鹼基
<222> 1, 19
<223> n=任何核苷酸

<400> 21
ngaaaaauga gagaagucn 19

<210> 22
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑反義股核心伸長序列

<400> 22
accaauuuau gccuacagc 19

<210> 23
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑反義股核心伸長序列

<400> 23
uccaauuuau gccuacagc 19

<210> 24
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑反義股核心伸長序列

<220>
<221> 經修飾_鹼基
<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 劑反義股核心伸長序列

<220>
<221> 經修飾_鹼基
<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 劑反義股核心伸長序列

<220>
<221> 經修飾_鹼基
<222> 1,19
<223> n=任何核苷酸

<400> 26
nccaauuuau gccuacagn 19

<210> 27
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> HBV RNAi 劑反義股核心伸長序列

<400> 27
gaccaauuuu ugccuacag 19

- <210> 28
- <211> 19
- <212> RNA
- <213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑反義股核心伸長序列

<400> 28
aaccaauuuu ugccuacag 19

- <210> 29
- <211> 19
- <212> RNA
- <213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑反義股核心伸長序列

<400> 29
uaccaauuuu ugccuacag 19

- <210> 30
- <211> 19
- <212> RNA
- <213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑反義股核心伸長序列

<220>
<221> 經修飾_鹼基
<222> 19
<223> n=任何核苷酸

<400> 30
gaccaauuuu ugccuacan 19

<210> 31
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑反義股核心伸長序列

<220>
<221> 經修飾_鹼基
<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 劑反義股核心伸長序列

<220>
<221> 經修飾_鹼基
<222> 19
<223> n=任何核苷酸

<400> 32
uaccaauuua ugccuacan 19

<210> 33
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑反義股核心伸長序列

<220>
<221> 經修飾_鹼基
<222> 1, 19
<223> n=任何核苷酸

<400> 33
naccaauuua ugccuacan 19

<210> 34
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑正義股核心伸長序列

<400> 34
gugguggacu ucucucaau 19

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

<220>
<223> HBV RNAi 劑正義股核心伸長序列

<400> 35
gugguggacu ucucucaaa 19

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

<220>
<223> HBV RNAi 劑正義股核心伸長序列

<220>
<221> 經修飾_鹼基
<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 劑正義股核心伸長序列

<220>
<221> 經修飾_鹼基
<222> 1
<223> n=任何核苷酸

<400> 37
nugguggacu ucucucaaa 19

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

<220>
<223> HBV RNAi 劑正義股核心伸長序列

<220>
<221> 經修飾_鹼基
<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 劑正義股核心伸長序列

<400> 39
ugguggacuu cucucaauu 19

<210> 40
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑正義股核心伸長序列

<400> 40
ugguggacuu cucucaaua 19

<210> 41
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑正義股核心伸長序列

<220>
<221> 經修飾_鹼基
<222> 1
<223> n=任何核苷酸

<400> 41
ngguggacuu cucucaauu 19

<210> 42
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑正義股核心伸長序列

<220>
<221> 經修飾_鹼基
<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 劑正義股核心伸長序列

<220>
<221> 經修飾_鹼基
<222> 1, 19
<223> n=任何核苷酸

<400> 43
ngguggacuu cucucaaun 19

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

<220>
<223> HBV RNAi 劑正義股核心伸長序列

<400> 44
ggacuucucu caauuuucu 19

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

<220>

<223> HBV RNAi 劑正義股核心伸長序列

<400> 45
ggacuucucu caauuuuca 19

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

<220>
<223> HBV RNAi 劑正義股核心伸長序列

<220>
<221> 經修飾_鹼基
<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 劑正義股核心伸長序列

<220>
<221> 經修飾_鹼基
<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 劑正義股核心伸長序列

<220>
<221> 經修飾_鹼基
<222> 1, 19
<223> n=任何核苷酸

<400> 48
ngacuucucu caauuuucn 19

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

<220>
<223> HBV RNAi 劑正義股核心伸長序列

<400> 49
gcuguaggca uaaauuggu 19

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

<220>
<223> HBV RNAi 劑正義股核心伸長序列

<400> 50

gcuguaggca uaaaauugga

19

<210> 51

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> HBV RNAi 劑正義股核心伸長序列

<220>

<221> 經修飾_鹼基

<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 劑正義股核心伸長序列

<220>

<221> 經修飾_鹼基

<222> 1

<223> n=任何核苷酸

<400> 52

ncuguaggca uaaaauugga

19

<210> 53
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑正義股核心伸長序列

<220>
<221> 經修飾_鹼基
<222> 1, 19
<223> n=任何核苷酸

<400> 53
ncuguaggca uaaauuggn 19

<210> 54
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑正義股核心伸長序列

<400> 54
cuguaggcau aaauugguc 19

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

<220>
<223> HBV RNAi 劑正義股核心伸長序列

<400> 55

cuguaggcau aaauugguu 19

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

- <220>
- <223> HBV RNAi 劑正義股核心伸長序列

<400> 56
cuguaggcau aaauuggua 19

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

- <220>
- <223> HBV RNAi 劑正義股核心伸長序列

- <220>
- <221> 經修飾_鹼基
- <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 劑正義股核心伸長序列

<220>

<221> 經修飾_鹼基

<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 劑正義股核心伸長序列

<220>

<221> 經修飾_鹼基

<222> 1

<223> n=任何核苷酸

<400> 59

nuguaggcau aaauuggua

19

<210> 60

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> HBV RNAi 劑正義股核心伸長序列

<220>

<221> 經修飾_鹼基

<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 劑反義股經修飾的序列	
<400>	61	
uaccaauuuu	ugccuacagg ccuuau	26
<210>	62	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	62	
uaccaauuuu	ugccuacagg ccu	23
<210>	63	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	63	

uaccaauuuu ugccuacagg ccu 23

- <210> 64
- <211> 21
- <212> RNA
- <213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列

<400> 64
uaccaauuuu ugccuacagg c 21

- <210> 65
- <211> 21
- <212> RNA
- <213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列

<400> 65
ugugaagcga agugcacacu u 21

- <210> 66
- <211> 26
- <212> RNA
- <213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列

<400> 66
uaccaauuuu ugccuacagc cuccgc 26

- <210> 67
- <211> 26

<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	67	
	uaccaauuuu ugccuacagc cuccgc	26
<210>	68	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	68	
	uaccaauuuu ugccuacagu u	21
<210>	69	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	69	
	uaccaauuuu ugccuacagg c	21
<210>	70	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	

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

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

<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	77	
	aaauugagaga aguccaccac g	21
<210>	78	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	78	
	aaauugagaga aguccaccau u	21
<210>	79	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	79	
	uaauugagaga aguccaccac g	21
<210>	80	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	

<400>	80	
uaccaauuua	ugccuacagg	u
		21
<210>	81	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	81	
uaccaauuua	ugccuacagu	u
		21
<210>	82	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	82	
uaccaauuua	ugccuacagc	c
		21
<210>	83	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	83	
uaccaauuua	ugccuacagc	cuu
		23
<210>	84	

<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	84	
uaccaauuua ugccuacagc cuc		23
<210>	85	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	85	
uaccaauuua ugccuacagc c		21
<210>	86	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	86	
uaccaauuua ugccuacagc cuu		23
<210>	87	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		

<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	87	
	uaccaauuua ugccuacagc cuc	23
<210>	88	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	88	
	auugagagaa guccaccacu u	21
<210>	89	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	89	
	uuugagagaa guccaccacu u	21
<210>	90	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	90	
	auugagagaa guccaccacg guu	23

<210>	91	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	91	
	auugagagaa guccaccacg guu	23
<210>	92	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	92	
	auugagagaa guccaccacg agu	23
<210>	93	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	93	
	uauugagaga aguccaccac g	21
<210>	94	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	

<220>
<223> HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列

<400> 94
uauugagaga aguccaccac g 21

<210> 95
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列

<400> 95
uauugagaga aguccaccac guu 23

<210> 96
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列

<400> 96
uauugagaga aguccaccac gag 23

<210> 97
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列

<400> 97

uauugagaga aguccaccac gag 23

- <210> 98
- <211> 22
- <212> RNA
- <213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列

<400> 98
uauugagaga aguccaccac ga 22

- <210> 99
- <211> 22
- <212> RNA
- <213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列

<400> 99
uauugagaga aguccaccac ga 22

- <210> 100
- <211> 21
- <212> RNA
- <213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列

<400> 100
agaaaauuga gagaagucca c 21

- <210> 101
- <211> 21

<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	101	
	uaccaauuuu ugccuacagu u	21
<210>	102	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	102	
	uaccaauuuu ugccuacagc c	21
<210>	103	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	103	
	uaccaauuuu ugccuacagc uu	22
<210>	104	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	

<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	104	
uaccaauuuu	ugccuacagc	cu
		22
<210>	105	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	105	
uaccaauuuu	ugccuacagc	cuu
		23
<210>	106	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	106	
uaccaauuuu	ugccuacagc	cuc
		23
<210>	107	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	

<400> 107
uaccaauuuu ugccuacagu u 21

<210> 108
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列

<400> 108
uauugagaga aguccaccac g 21

<210> 109
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列

<400> 109
uauugagaga aguccaccau u 21

<210> 110
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列

<400> 110
uauugagaga aguccaccac g 21

<210> 111

<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	111	
	uauugagaga aguccaccac uu	22
<210>	112	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	112	
	uauugagaga aguccaccac ga	22
<210>	113	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	113	
	uauugagaga aguccaccac g	21
<210>	114	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		

<223> HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列		
<400> 114		
uuugagagaa guccaccacu u		21
<210> 115		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列		
<400> 115		
uuugagagaa guccaccacg a		21
<210> 116		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列		
<400> 116		
uuugagagaa guccaccacg uu		22
<210> 117		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列		
<400> 117		
uuugagagaa guccaccacg ag		22

<210>	118	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	118	
	uuugagagaa guccaccacu u	21
<210>	119	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	119	
	uaungagaga aguccaccac uu	22
<210>	120	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	120	
	uaungagaga aguccaccac uu	22
<210>	121	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	

<220>		
<223> HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列		
<400> 121		
uauugagaga	aguccaccac guu	23
<210> 122		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列		
<400> 122		
uauugagaga	aguccaccac uu	22
<210> 123		
<211> 23		
<212> RNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列		
<400> 123		
uauugagaga	aguccaccac gag	23
<210> 124		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列		
<400> 124		

uauugagaga aguccaccac uu 22

- <210> 125
- <211> 21
- <212> RNA
- <213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列

<400> 125
agaaaauuga gagaaguccu u 21

- <210> 126
- <211> 21
- <212> RNA
- <213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列

<400> 126
agaaaauuga gagaagucca c 21

- <210> 127
- <211> 23
- <212> RNA
- <213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列

<400> 127
agaaaauuga gagaagucca cuu 23

- <210> 128
- <211> 22
- <212> RNA

<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	128	
	agaaaaauga gagaagucca cc	22
<210>	129	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	129	
	ugaaaaauga gagaaguccu u	21
<210>	130	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	130	
	ugaaaaauga gagaagucca c	21
<210>	131	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	

<400>	131	
accaaauuuau gccuacagcu u		21
<210>	132	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	132	
accaaauuuau gccuacagcc uu		22
<210>	133	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	133	
accaaauuuau gccuacagcc uc		22
<210>	134	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	134	
uccaauuuau gccuacagcu u		21
<210>	135	
<211>	22	

<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	135	
	uccaauuuau gccuacagcc uu	22
<210>	136	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	136	
	uaccaauuua ugccuacagc c	21
<210>	137	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	137	
	uaccaauuua ugccuacagc c	21
<210>	138	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	

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

<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	142	
uaccaauuua ugccuacagu u		21
<210>	143	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	143	
uaccaauuua ugccuacagc c		21
<210>	144	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	144	
accaauuuau gccuacagcc u		21
<210>	145	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		

<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	145	
	uccaauuuau gccuacagcc u	21
<210>	146	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	146	
	accaauuuau gccuacagcc g	21
<210>	147	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	147	
	uccaauuuau gccuacagcc g	21
<210>	148	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股經修飾的序列	
<400>	148	
	uaccaauuua ugccuacagg g	21

<210>	149	
<211>	26	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	149	
uaccaauuua ugccuacagg ccuau		26
<210>	150	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	150	
uaccaauuua ugccuacagg ccu		23
<210>	151	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	151	
uaccaauuua ugccuacagg c		21
<210>	152	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	

<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	152	
	ugugaagcga agugcacacu u	21
<210>	153	
<211>	26	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	153	
	uaccaauuuu ugccuacagc cuccgc	26
<210>	154	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	154	
	uaccaauuuu ugccuacagu u	21
<210>	155	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	155	

auugagagaa guccaccacg a 21

- <210> 156
- <211> 21
- <212> RNA
- <213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列

<400> 156
auugagagaa guccaccacu u 21

- <210> 157
- <211> 21
- <212> RNA
- <213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列

<400> 157
uuugagagaa guccaccacg a 21

- <210> 158
- <211> 21
- <212> RNA
- <213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列

<400> 158
aaauugagaga aguccaccac g 21

- <210> 159
- <211> 21
- <212> RNA

<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	159	
	aaugagaga aguccacc <u>au</u> u	21
<210>	160	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	160	
	uaugagaga aguccaccac g	21
<210>	161	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	161	
	uaccaauuua ugccuacagg u	21
<210>	162	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	

<400>	162	
uaccaauuuu	ugccuacagc	c
		21
<210>	163	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	163	
uaccaauuuu	ugccuacagc	cuu
		23
<210>	164	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	164	
uaccaauuuu	ugccuacagc	cuc
		23
<210>	165	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	165	
uuugagagaa	guccaccacu	u
		21
<210>	166	

<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	166	
	auugagagaa guccaccacg guu	23
<210>	167	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	167	
	auugagagaa guccaccacg agu	23
<210>	168	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	168	
	uauugagaga aguccaccac guu	23
<210>	169	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		

<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	169	
	uauugagaga aguccaccac gag	23
<210>	170	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	170	
	uauugagaga aguccaccac ga	22
<210>	171	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	171	
	agaaaauuga gagaagucca c	21
<210>	172	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	172	
	uaccaauuua ugccuacagc uu	22

<210>	173	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	173	
	uaccaauuuu ugccuacagc cu	22
<210>	174	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	174	
	uauugagaga aguccaccau u	21
<210>	175	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	175	
	uauugagaga aguccaccac uu	22
<210>	176	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	

<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	176	
uuugagagaa guccaccacg uu		22
<210>	177	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	177	
uuugagagaa guccaccacg ag		22
<210>	178	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	178	
agaaaauuga gagaaguccu u		21
<210>	179	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	179	
agaaaauuga gagaagucca cuu		23

<210>	180	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	180	
	agaaaauuga gagaagucca cc	22
<210>	181	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	181	
	ugaaaauuga gagaagucca c	21
<210>	182	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	182	
	accaauuuau gccuacagcu u	21
<210>	183	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	

<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	183	
	accaaauuuau gccuacagcc uu	22
<210>	184	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	184	
	accaaauuuau gccuacagcc uc	22
<210>	185	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	185	
	uccaauuuau gccuacagcu u	21
<210>	186	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	186	

uccaauuuau gccuacagcc uu 22

- <210> 187
- <211> 21
- <212> RNA
- <213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列

<400> 187
uaccaauuuu ugccuacagc u 21

- <210> 188
- <211> 21
- <212> RNA
- <213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列

<400> 188
uaccaauuuu ugccuacagc g 21

- <210> 189
- <211> 21
- <212> RNA
- <213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列

<400> 189
aaccaauuuu ugccuacagc c 21

- <210> 190
- <211> 21

<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	190	
	accaaauuuau gccuacagcc u	21
<210>	191	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	191	
	uccaauuuau gccuacagcc u	21
<210>	192	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	192	
	accaaauuuau gccuacagcc g	21
<210>	193	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	

<400>	193	
uccaauuuau gccuacagcc g		21
<210>	194	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑反義股未經修飾的序列	
<400>	194	
uaccaauuuu ugccuacagg g		21
<210>	195	
<211>	25	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	195	
uugccuguag gcauaaaauug guaut		25
<210>	196	
<211>	26	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	196	
uauaugccug uaggcauaaa uuggua		26
<210>	197	

<211>	26	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	197	
	gcggaggcug uaggcauaaa uuggta	26
<210>	198	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	198	
	cuguaggcau aaauugguau u	21
<210>	199	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	199	
	gccuguaggc auaaaauuggu a	21
<210>	200	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		

<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	200	
	gccuguaggc auaaaauuggu a	21
<210>	201	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	201	
	gccuguaggc auaaaauuggu a	21
<210>	202	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	202	
	gccuguaggc auaaaauuggt a	21
<210>	203	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	203	
	aacuguaggc auaaaauuggu a	21

<210>	204	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	204	
	ucguggugga cuucucucaa u	21
<210>	205	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	205	
	aaguggugga cuucucucaa u	21
<210>	206	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	206	
	ucguggugga cuucucucaa t	21
<210>	207	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	

<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	207	
	cgugguggac uucucucaau u	21
<210>	208	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	208	
	aaugguggac uucucucaau u	21
<210>	209	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	209	
	cgugguggac uucucucaat t	21
<210>	210	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	210	
	ggacuucucu caauuuucua a	21

<210>	211	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	211	
	cgugguggac uucucucaau a	21
<210>	212	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	212	
	ucguggugga cuucucucaa a	21
<210>	213	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	213	
	accuguaggc auaaaauggu a	21
<210>	214	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	

<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	214	
cuguaggcau	aaauggua	19
<210>	215	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	215	
cuguaggcau	aaauggua	19
<210>	216	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	216	
cuguaggcau	aaauggua	19
<210>	217	
<211>	20	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	217	

acuguaggca uaaauggua 20

- <210> 218
- <211> 21
- <212> RNA
- <213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列

<400> 218
ggcuguaggc auaaauggu a 21

- <210> 219
- <211> 21
- <212> RNA
- <213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列

<400> 219
aaguggugga cuucucucaa u 21

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

<220>
<223> HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列

<400> 220
aaguggugga cuucucucaa a 21

- <210> 221
- <211> 21
- <212> RNA

<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	221	
	ccguggugga cuucucucaa u	21
<210>	222	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	222	
	ccguggugga cuucucucaa u	21
<210>	223	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	223	
	cucguggugg acuucucuca au	22
<210>	224	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	

<400> 224
gugguggacu ucucucaau 19

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

<220>
<223> HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列

<400> 225
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 226
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列

<400> 226
ucguggugga cuucucucaa uu 22

<210> 227
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列

<400> 227
ugguggacuu cucucaauu 19

<210> 228
<211> 19

<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	228	
	ugguggacuu cucucaauu	19
<210>	229	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	229	
	guggacuucu cucaauuuuc u	21
<210>	230	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	230	
	cuguaggcau aaauugguau u	21
<210>	231	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	

<400>	231	
gcuguaggca	uaaaauuggua	uu
		22
<210>	232	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	232	
ggcuguaggc	auaaaauuggu	auu
		23
<210>	233	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	233	
aacuguaggc	auaaaauuggu	auu
		23
<210>	234	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	234	
ugguggacuu	cucucaauau	u
		21
<210>	235	

<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	235	
	gugguggacu ucucucaaua uu	22
<210>	236	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	236	
	aaugguggac uucucucaau auu	23
<210>	237	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	237	
	cgugguggac uucucucaau auu	23
<210>	238	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		

<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	238	
	cgugguggac uucucucaau a	21
<210>	239	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	239	
	aaguggugga cuucucucaa u	21
<210>	240	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	240	
	gugguggacu ucucucaaa u	21
<210>	241	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	241	
	cgugguggac uucucucaa uu	22

<210>	242	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	242	
	aaguggugga cuucucucuaa auu	23
<210>	243	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	243	
	ucguggugga cuucucucuaa auu	23
<210>	244	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	244	
	gugguggacu ucucucaaua uu	22
<210>	245	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	

<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	245	
	cgugguggac uucucucaau auu	23
<210>	246	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	246	
	cucguggugg acuucucuca aua	23
<210>	247	
<211>	25	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	247	
	cucguggugg acuucucuca auauu	25
<210>	248	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	248	
	ggcuguaggc auaaauggu a	21

<210>	249	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	249	
	gaggcuguag gcauaaaauug gua	23
<210>	250	
<211>	25	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	250	
	gaggcuguag gcauaaaauug guauu	25
<210>	251	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	251	
	ggacuucucu caauuuucu	19
<210>	252	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	

<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	252	
	guggacuucu cucaauuuuc u	21
<210>	253	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	253	
	gguggacuuc ucucaauuuu cu	22
<210>	254	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	254	
	ggacuucucu caauuuuca	19
<210>	255	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	255	

ggacuucucu caauuuuca 19

<210> 256
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列

<400> 256
gcuguaggca uaaauuggu 19

<210> 257
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列

<400> 257
ggcuguaggc auaaauggu 20

<210> 258
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列

<400> 258
gaggcuguag gcuaaaaugg gu 22

<210> 259
<211> 19
<212> RNA

<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	259	
	gcuguaggca uaaaauugga	19
<210>	260	
<211>	20	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	260	
	ggcuguaggc auaaaauugga	20
<210>	261	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	261	
	agcuguaggc auaaaauuggu a	21
<210>	262	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	

<400>	262	
cgcuguaggc auaaauggu a		21
<210>	263	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	263	
ggcuguaggc auaaauggu u		21
<210>	264	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	264	
cuguaggcau aaauugguau u		21
<210>	265	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	265	
cuguaggcau aaauugguau u		21
<210>	266	
<211>	21	

<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	266	
	aggcuguagg cauaaaauugg u	21
<210>	267	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	267	
	aggcuguagg cauaaaauugg a	21
<210>	268	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	268	
	cggcuguagg cauaaaauugg u	21
<210>	269	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	

<400>	269	
cggcuguagg caaaaauugg a		21
<210>	270	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	270	
cccuguaggc auaaaauuggu a		21
<210>	271	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	271	
cgcuguaggc auaaaauuggu a		21
<210>	272	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	272	
cccuguaggc auaaaauuggu a		21
<210>	273	

<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	273	
	guggacuucu cucaauuuuc u	21
<210>	274	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股經修飾的序列	
<400>	274	
	cgcuguaggc auaaaauuggu a	21
<210>	275	
<211>	25	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	275	
	uugccuguag gcauaaaauug guaut	25
<210>	276	
<211>	26	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		

<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	276	
	uauaugccug uaggcauaaa uuggua	26
<210>	277	
<211>	26	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	277	
	gcggaggcug uaggcauaaa uugta	26
<210>	278	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	278	
	cuguaggcau aaauugguau u	21
<210>	279	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	279	
	gccuguaggc auaaauggu a	21

<210>	280	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	280	
	gccuguaggc auaaaauuggt a	21
<210>	281	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	281	
	aacuguaggc auaaaauuggu a	21
<210>	282	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	282	
	ucguggugga cuucucucaa u	21
<210>	283	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	

<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	283	
aaguggugga	cuucucucaa u	21
<210>	284	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	284	
ucguggugga	cuucucucaa t	21
<210>	285	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	285	
cgugguggac	uucucucaau u	21
<210>	286	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	286	
aaugguggac	uucucucaau u	21

<210>	287	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	287	
	cgugguggac uucucucaat t	21
<210>	288	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	288	
	ggacuucucu caauuuucua a	21
<210>	289	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	289	
	cgugguggac uucucucaau a	21
<210>	290	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	

<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	290	
	ucguggugga cuucucucaa a	21
<210>	291	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	291	
	accuguaggc auaaauggu a	21
<210>	292	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	292	
	cuguaggcau aaauuggua	19
<210>	293	
<211>	20	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	293	

acuguaggca uaaaauuggua 20

- <210> 294
- <211> 21
- <212> RNA
- <213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列

<400> 294
ggcuguaggc auaaaauuggu a 21

- <210> 295
- <211> 21
- <212> RNA
- <213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列

<400> 295
aaguggugga cuucucucaa a 21

- <210> 296
- <211> 21
- <212> RNA
- <213> 人工序列

<220>
<223> HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列

<400> 296
ccguggugga cuucucucaa u 21

- <210> 297
- <211> 22
- <212> RNA

<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	297	
	cucguggugg acuucucuca au	22
<210>	298	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	298	
	gugguggacu ucucucaau	19
<210>	299	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	299	
	gugguggacu ucucucaauu u	21
<210>	300	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	

<400>	300	
ucguggugga	cuucucucaa uu	22
<210>	301	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	301	
ugguggacuu	cucucaauu	19
<210>	302	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	302	
guggacuucu	cucaauuuuc u	21
<210>	303	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	303	
gcuguaggca	uaaaauaggua uu	22
<210>	304	
<211>	23	

<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	304	
	ggcuguaggc auaaaauuggu auu	23
<210>	305	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	305	
	aacuguaggc auaaaauuggu auu	23
<210>	306	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	306	
	ugguggacuu cucucaauau u	21
<210>	307	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	

<400>	307	
gugguggacu ucucucaaua uu		22
<210>	308	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	308	
aaugguggac uucucucaau auu		23
<210>	309	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	309	
cgugguggac uucucucaau auu		23
<210>	310	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	310	
gugguggacu ucucucaaa u		21
<210>	311	

<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	311	
	cgugguggac uucucucaa uu	22
<210>	312	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	312	
	aaguggugga cuucucucaa auu	23
<210>	313	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	313	
	ucguggugga cuucucucaa auu	23
<210>	314	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		

<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	314	
	cucguggugg acuucucuca aua	23
<210>	315	
<211>	25	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	315	
	cucguggugg acuucucuca auauu	25
<210>	316	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	316	
	gaggcuguag gcauaaaauug gua	23
<210>	317	
<211>	25	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	317	
	gaggcuguag gcauaaaauug guauu	25

<210>	318	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	318	
	ggacuucucu caauuuucu	19
<210>	319	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	319	
	gguggacuuc ucucaauuuu cu	22
<210>	320	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	320	
	ggacuucucu caauuuuca	19
<210>	321	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	

<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	321	
	guggacuucu cucaauuuuc a	21
<210>	322	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	322	
	gcuguaggca uaaauuggu	19
<210>	323	
<211>	20	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	323	
	ggcuguaggc auaaaauuggu	20
<210>	324	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	324	
	gaggcuguag gcauaaaauug gu	22

<210>	325	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	325	
	gcuguaggca uaaaauugga	19
<210>	326	
<211>	20	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	326	
	ggcuguaggc auaaaauugga	20
<210>	327	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400>	327	
	agcuguaggc auaaaauuggu a	21
<210>	328	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	

<220>	
<223> HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400> 328	
cgcguguaggc auaaaauuggu a	21
<210> 329	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400> 329	
ggcguguaggc auaaaauuggu u	21
<210> 330	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400> 330	
aggcguguagg cauaaaauugg u	21
<210> 331	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列	
<400> 331	

aggcuguagg cauaaaauugg a 21

- <210> 332
- <211> 21
- <212> RNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列

<400> 332
cggcuguagg cauaaaauugg u 21

- <210> 333
- <211> 21
- <212> RNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列

<400> 333
cggcuguagg cauaaaauugg a 21

- <210> 334
- <211> 21
- <212> RNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> HBV RNAi 劑正義股未經修飾的序列

<400> 334
cccuguaggc auaaaauuggu a 21

【發明申請專利範圍】

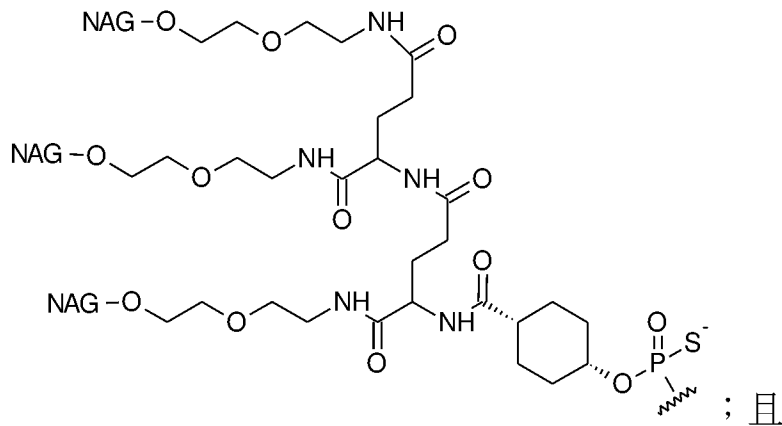
【請求項1】 一種第一RNAi劑及第二RNAi劑用於製備治療在人類對象中與B型肝炎病毒所造成感染的醫藥組成物之用途，其中：

(a) 該 第 一 RNAi 劑 包 含 具 有 (NAG37)s(invAb)sguggacuuCfUfCfuaauuuucus(invAb)(SEQ ID NO: 252)的結構之正義股及具有 asGfsasAfaAfuUfgAfgAfaGfuCfcasc (SEQ ID NO: 126)的結構之反義股，及

(b) 該 第 二 RNAi 劑 包 含 具 有 (NAG37)s(invAb)scgcuguagGfCfAfuaauugguas(invAb) (SEQ ID NO: 262)的結構之正義股及具有 usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsg (SEQ ID NO: 140)的結構之反義股，

其中該第一 RNAi 劑及該第二 RNAi 劑係每 28 天以約 50 至 200 mg 之組合量投予；

其中(NAG37)s 具有以下結構：



NAG 係 N-乙醯基-半乳糖胺；

a、g、c 及 u 係經 2'-O-甲基(2'-OMe)修飾的核苷酸；

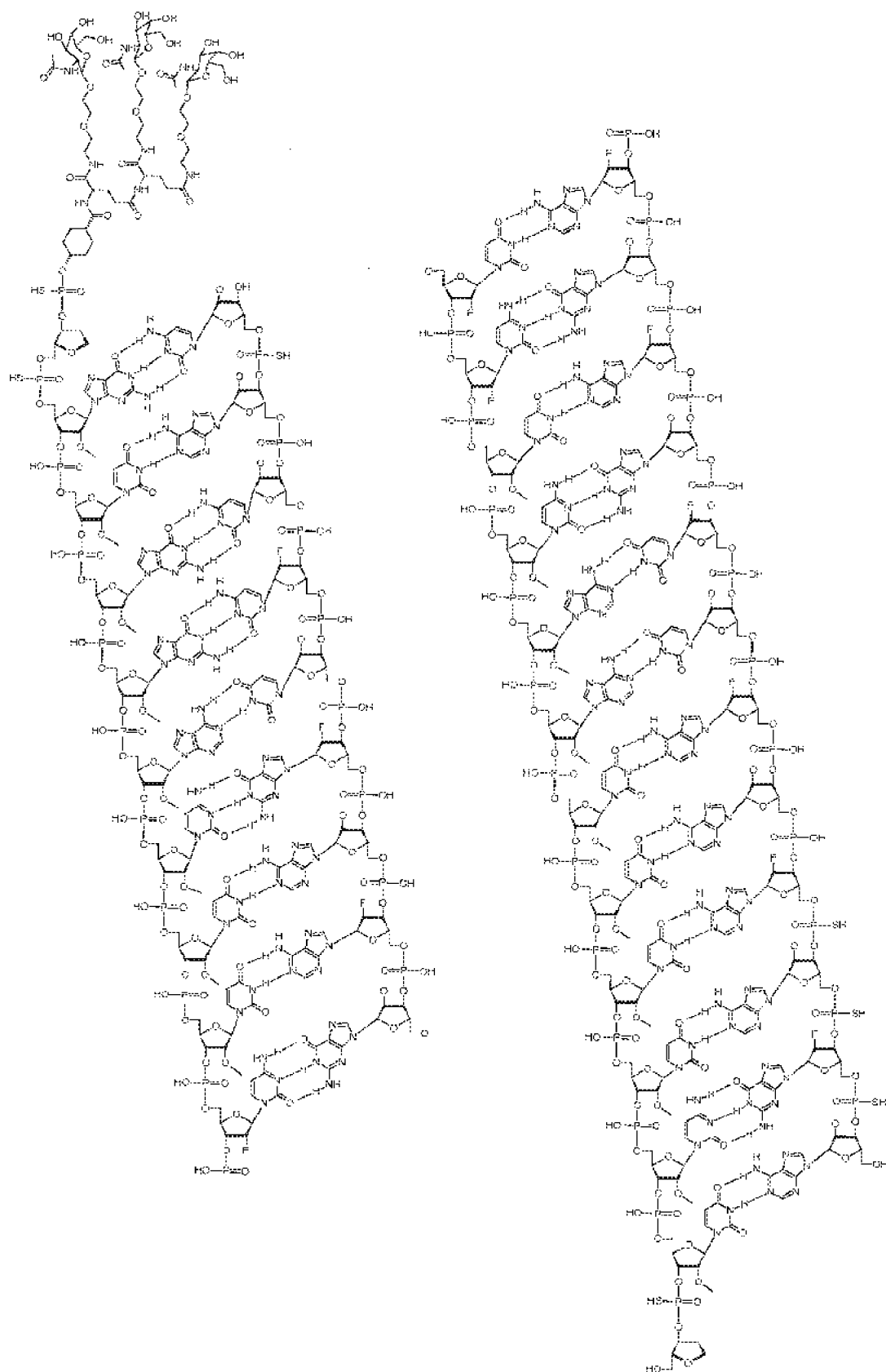
Af、Cf、Gf、及 Uf 係經 2'-氟修飾的核苷酸；

s 係硫代磷酸酯核苷間鍵聯；及

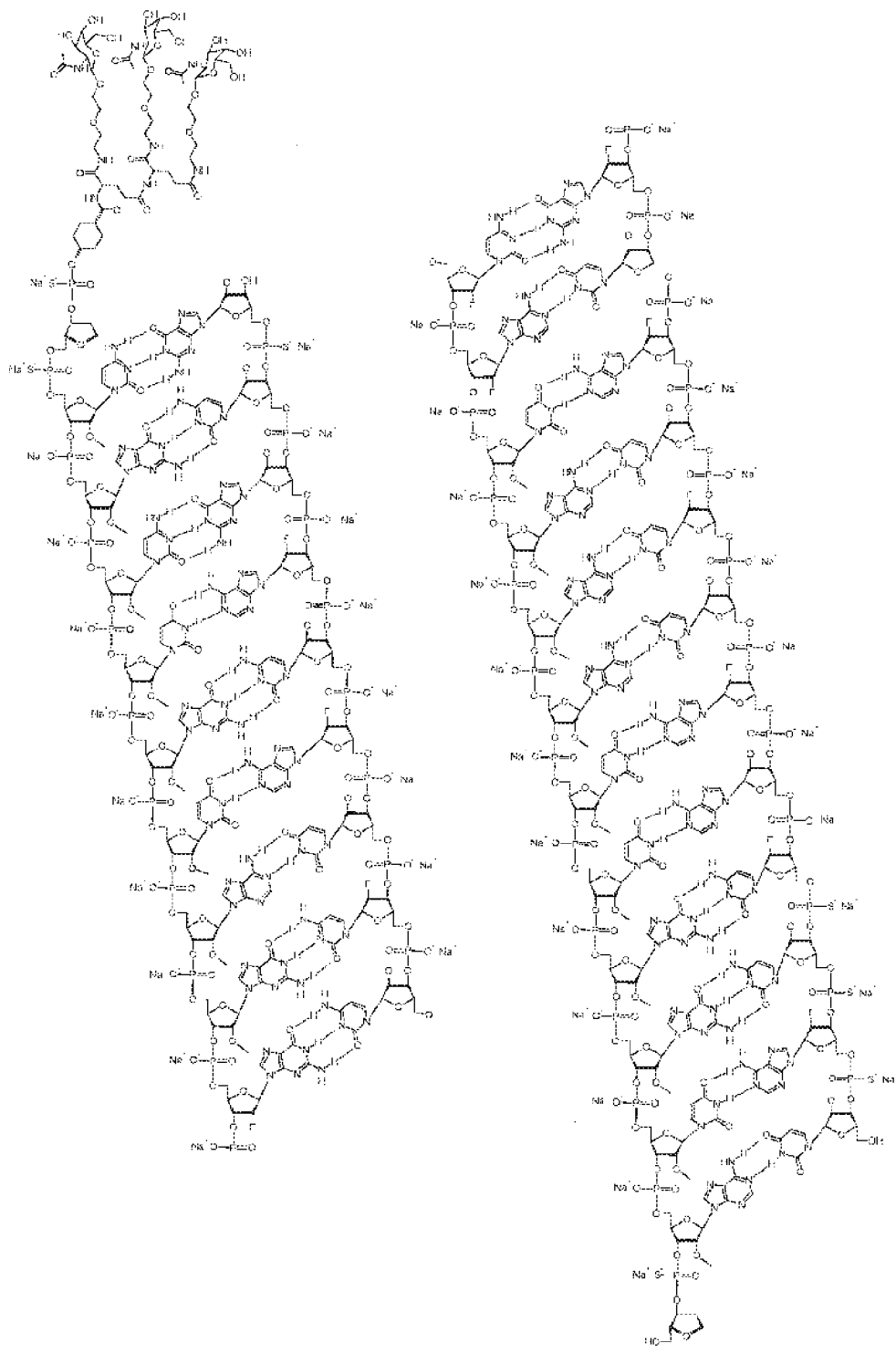
(invAb)係倒置的（3'-3'鍵聯）無鹼基去氧核糖核苷酸。

【請求項2】 如請求項1所述之用途，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑各自為鹽形式。

【請求項3】 如請求項2所述之用途，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑各自為鈉鹽形式，其中該第一RNAi劑具有以下結構：



且其中該第二 RNAi 劑具有以下結構：



【請求項4】 如請求項1至3中任一項所述之用途，其中該第一RNAi劑與該第二RNAi劑的比例係約2:1。

【請求項5】 如請求項1至3中任一項所述之用途，其中該第一RNAi劑係投予約35 mg之量及該第二RNAi劑係投予約17mg之量，用於約50 mg之組合量。

【請求項6】 如請求項1至3中任一項所述之用途，其中該第一RNAi劑係投予約133 mg之量及該第二RNAi劑係投予約67 mg之量，用於約200 mg之組含量。

【請求項7】 如請求項1至3中任一項所述之用途，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係以28天間隔投予。

【請求項8】 如請求項1至3中任一項所述之用途，其中該第一RNAi劑及該第二RNAi劑係投予持續18週之時間。

【請求項9】 如請求項1至3中任一項所述之用途，其中該組成物係向該對象投予持續至多6個月。

【請求項10】 如請求項1至3中任一項所述之用途，其中該醫藥組成物係經由皮下投予。

【請求項11】 如請求項10所述之用途，其中該醫藥組成物係無菌可注射溶液。

【請求項12】 如請求項10所述之用途，其中該醫藥組成物係用於製備無菌可注射溶液之無菌粉劑。

【請求項13】 如請求項11所述之用途，其中該醫藥組成物係包裝在預填注射器或小瓶中。

【請求項14】 如請求項1至3中任一項所述之用途，進一步包含向該對象投予第二活性劑。

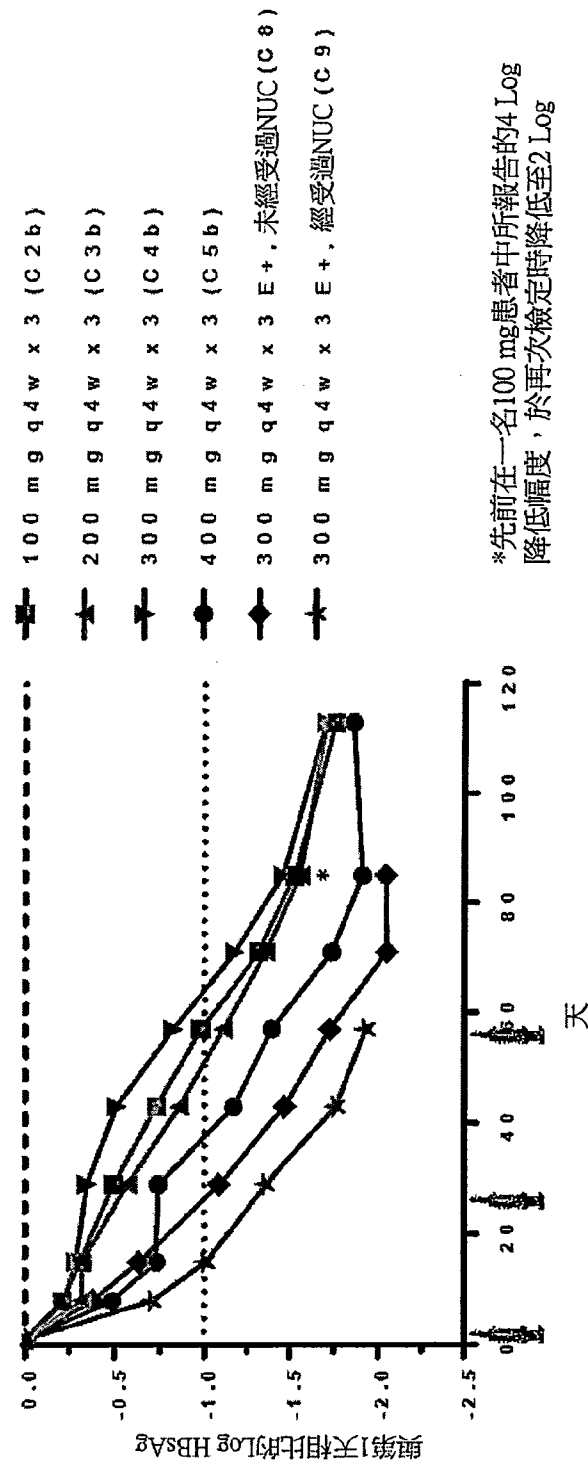
【請求項15】 如請求項14所述之用途，其中該第二活性劑係核苷類似物。

【請求項16】 如請求項15所述之用途，其中該核苷類似物係恩替卡韋(Entecavir)或替諾福韋(Tenofovir)。

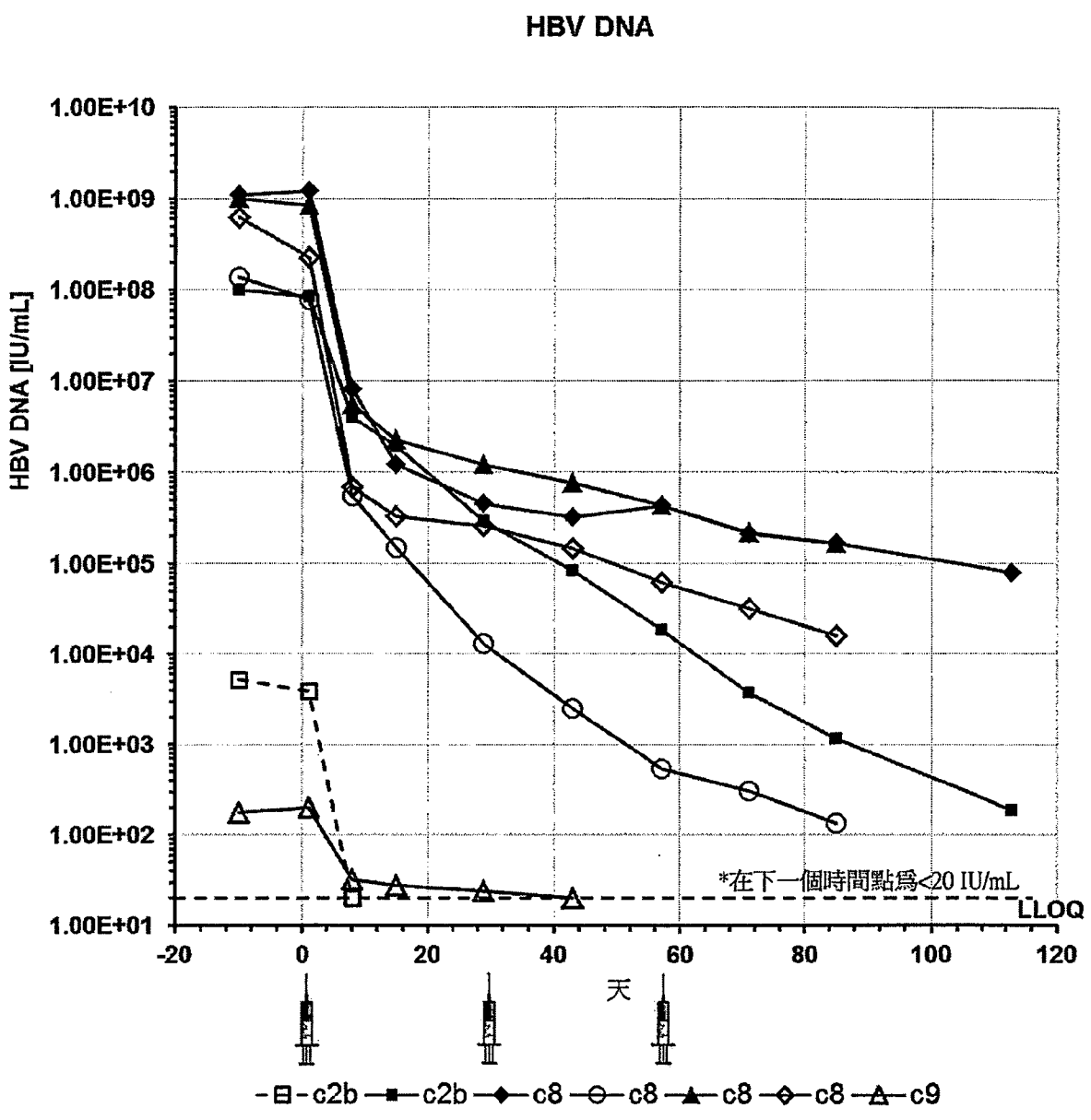
【請求項17】 如請求項1至3中任一項所述之用途，其中在投予該醫藥組成物之後，該人類對象中之HBsAg、HBeAg、或血清HBV DNA的水平降低至少40%。

【請求項18】 如請求項1至3中任一項所述之用途，其中該HBV感染係慢性HBV感染。

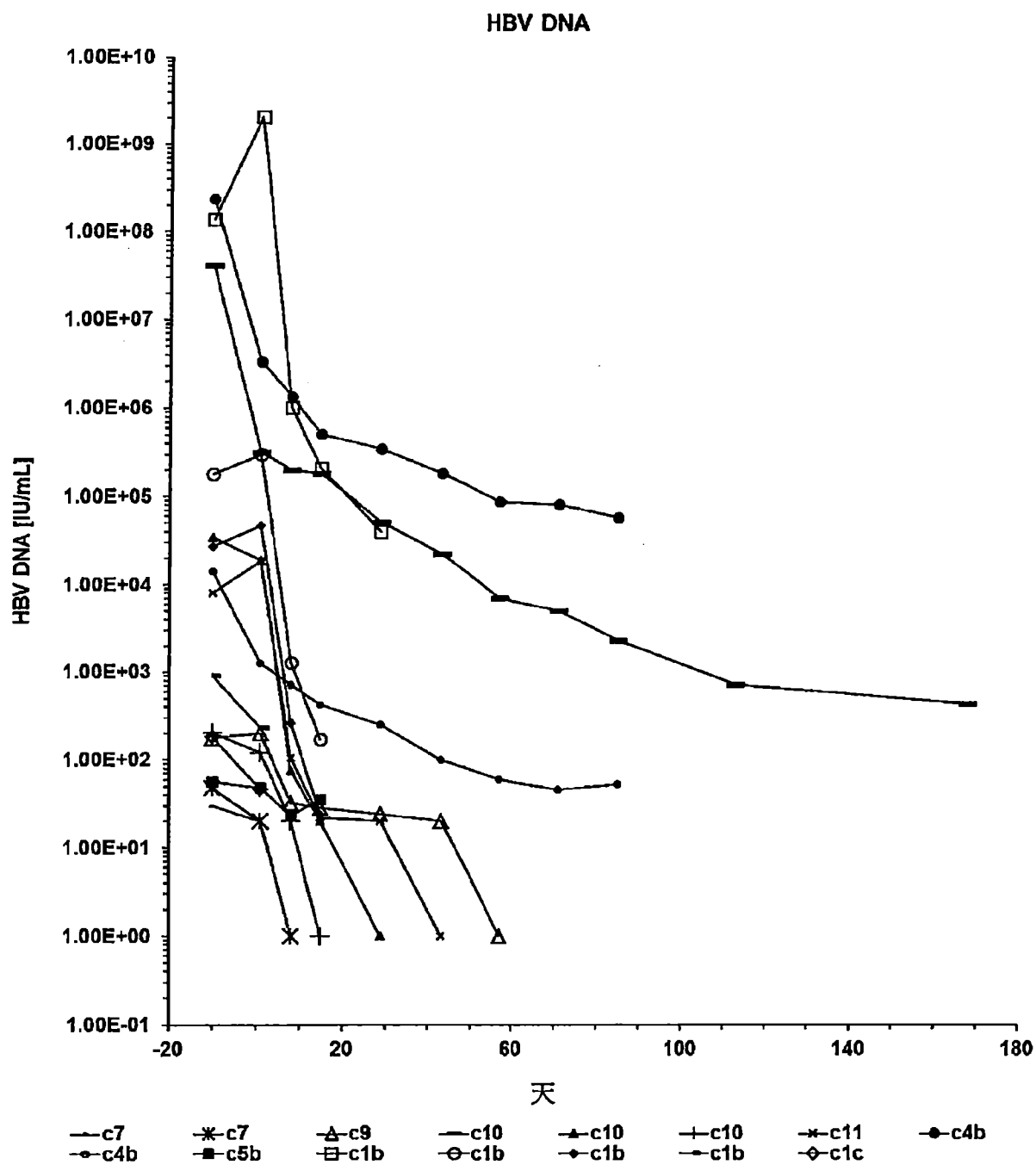
【發明圖式】



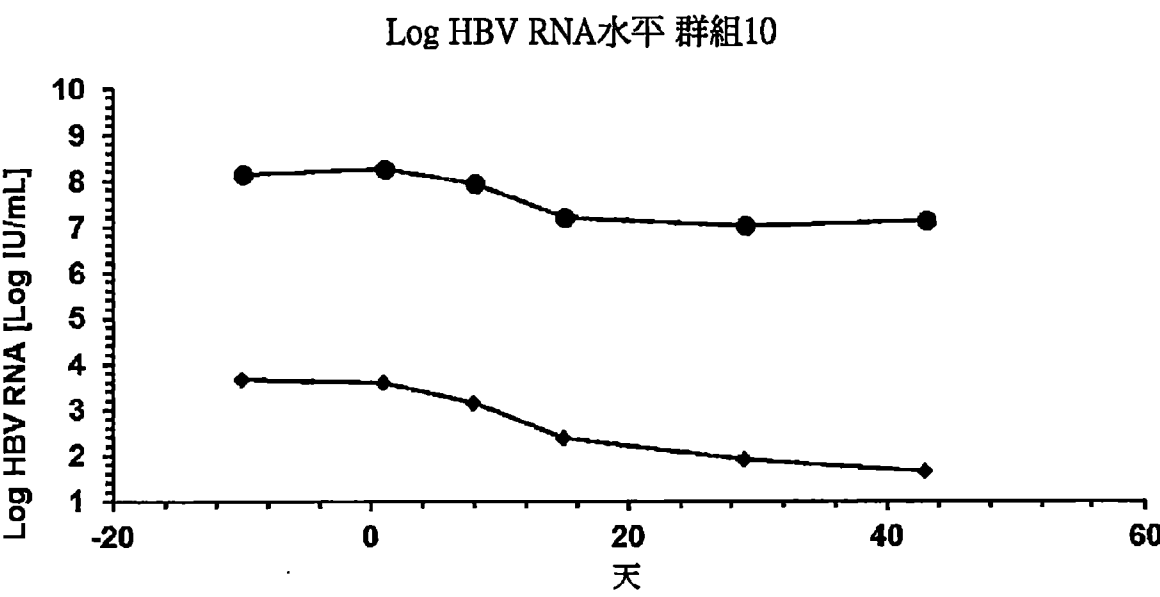
【圖1】



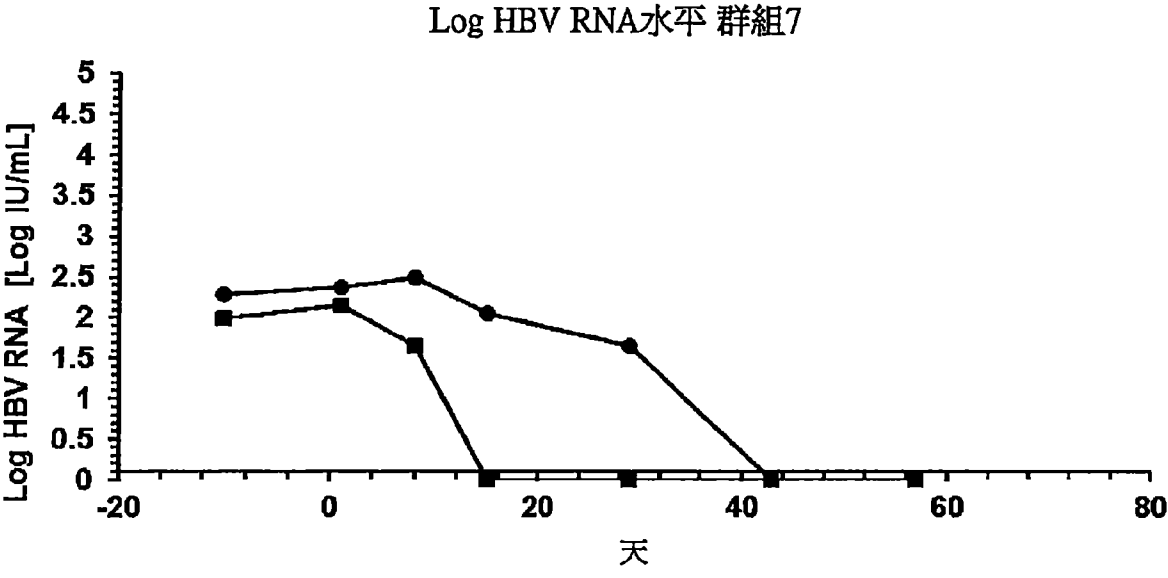
【圖2】



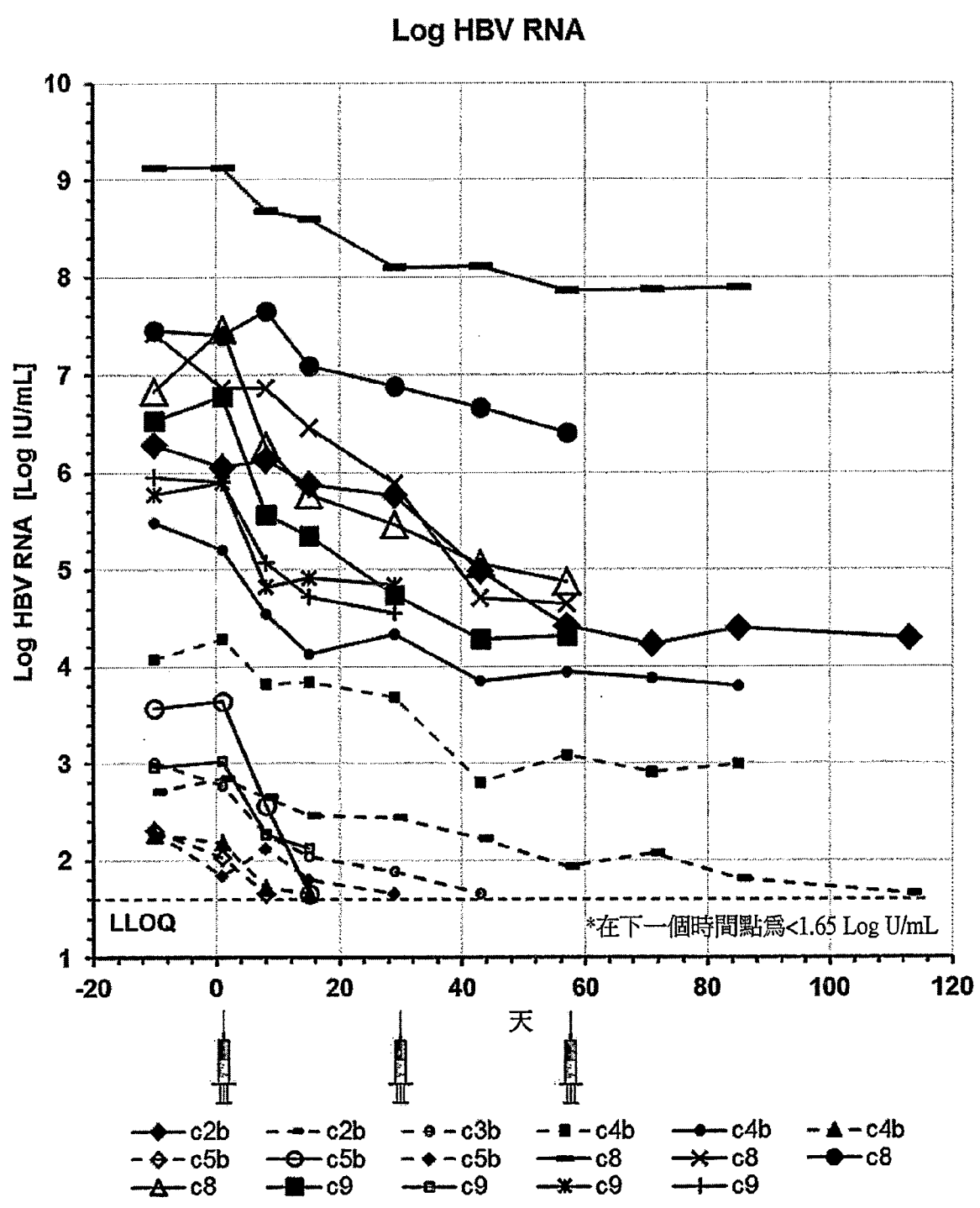
【圖3】



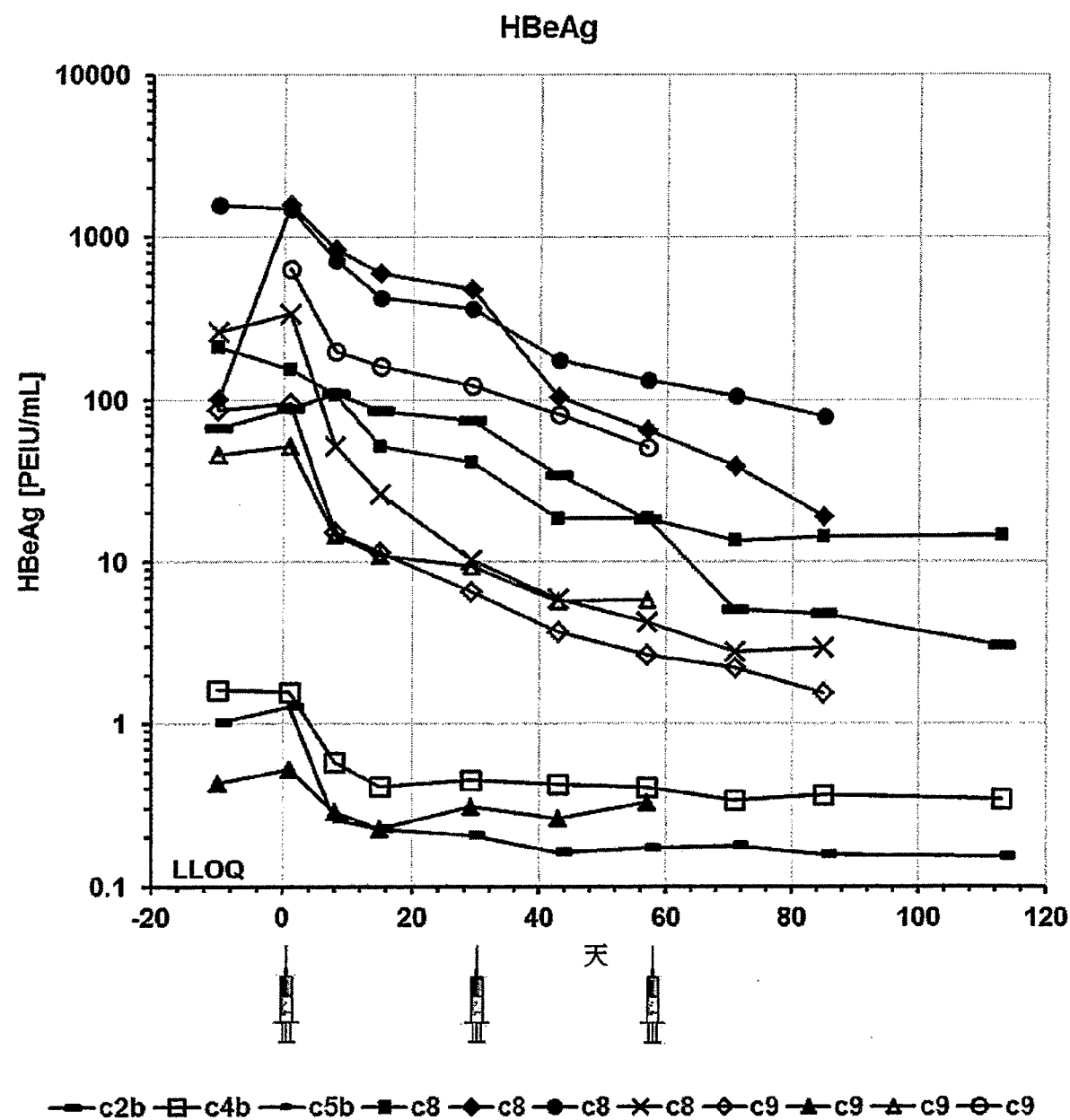
【圖4】



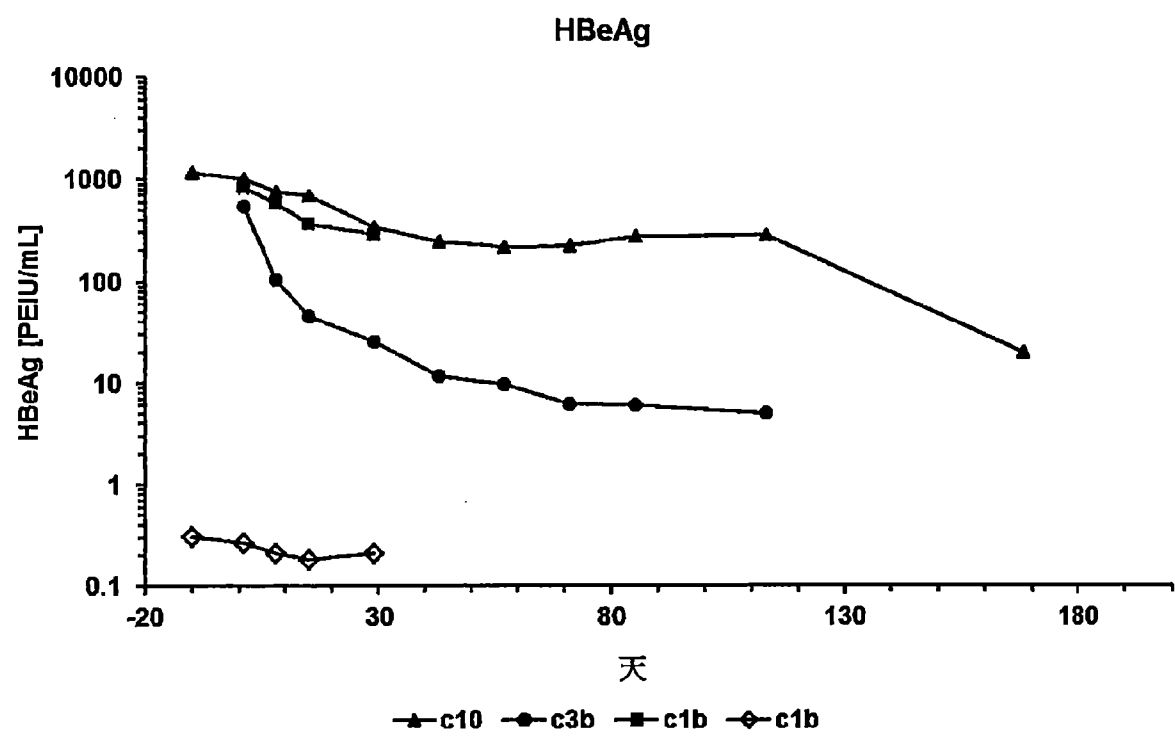
【圖5】



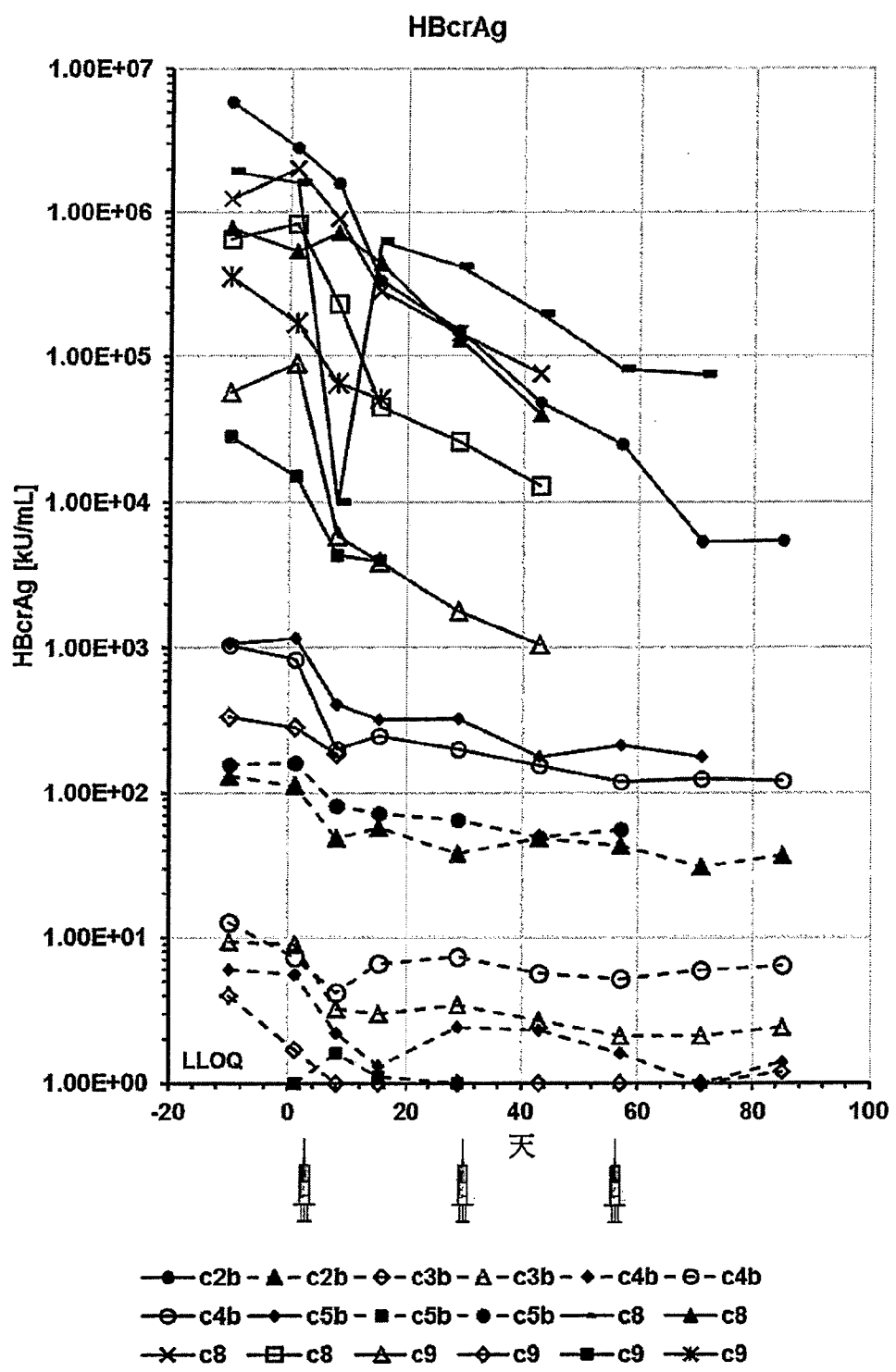
【圖6】



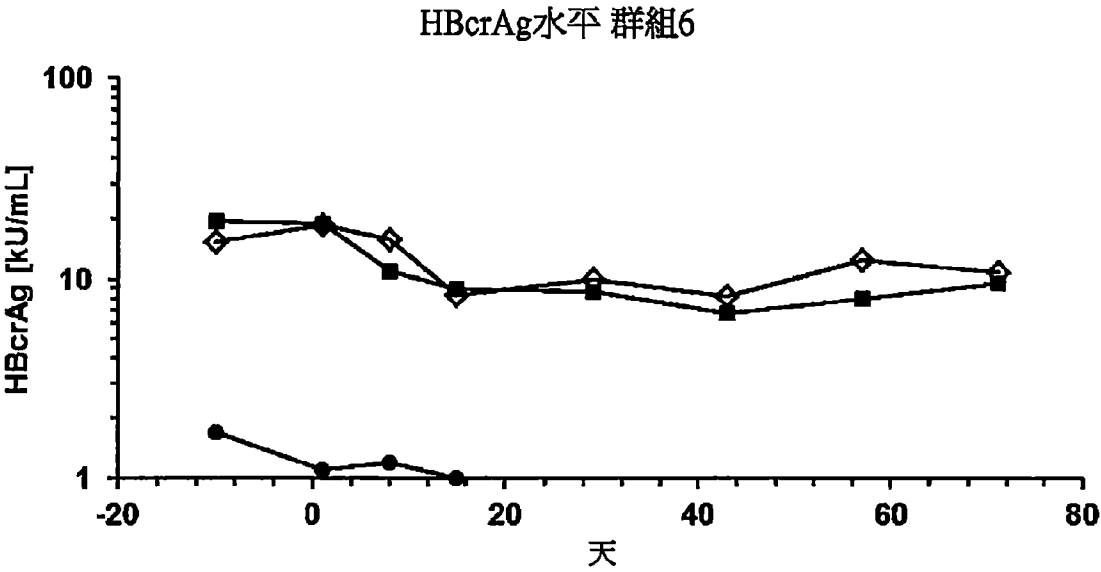
【圖7】



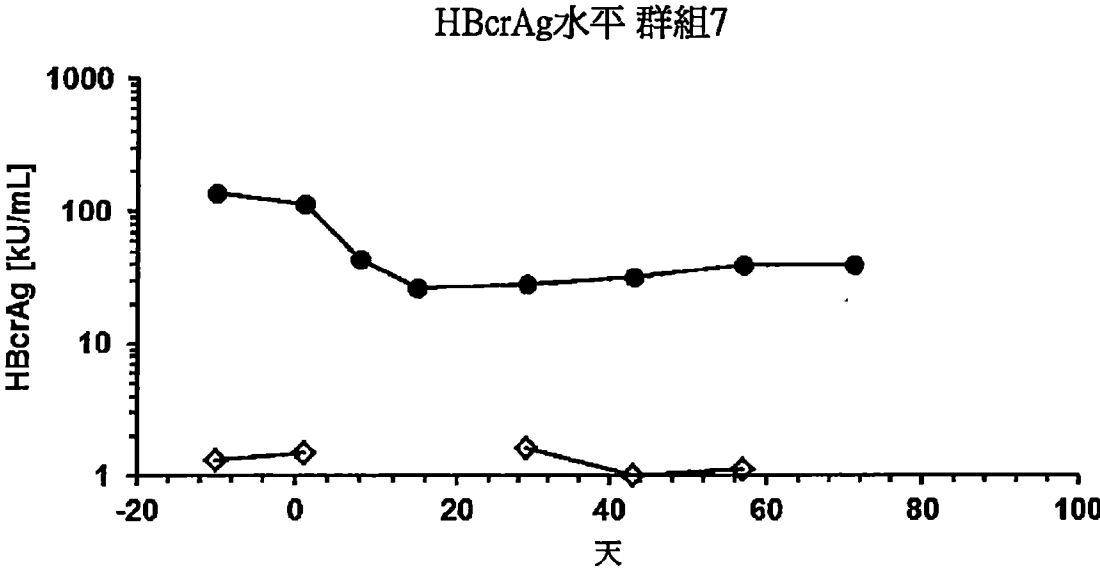
【圖8】



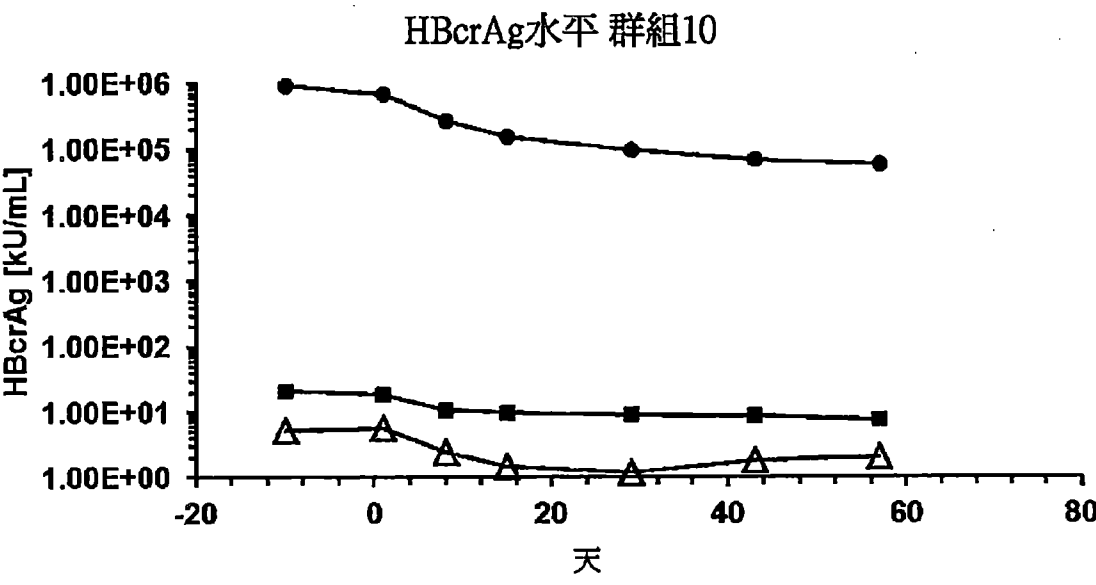
【圖9】



【圖10】

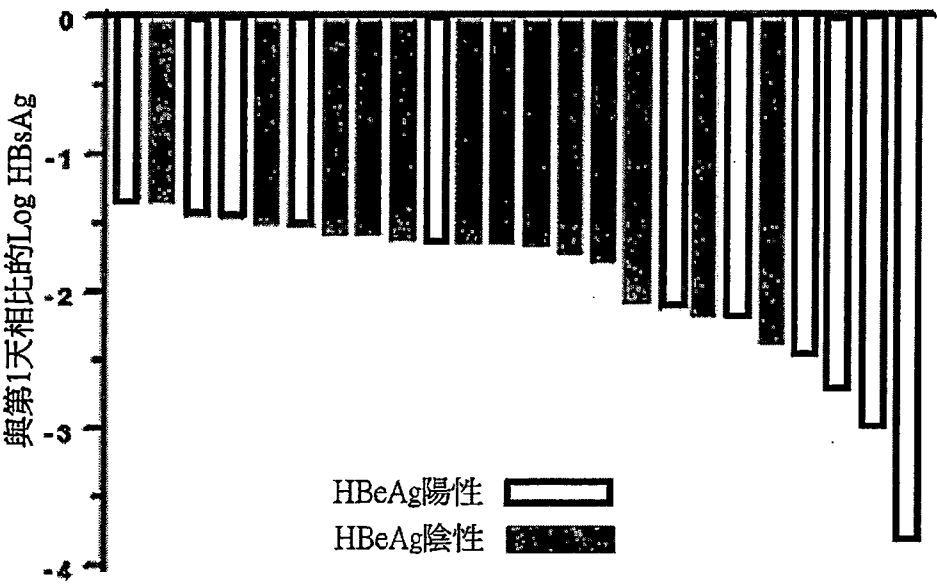


【圖11】



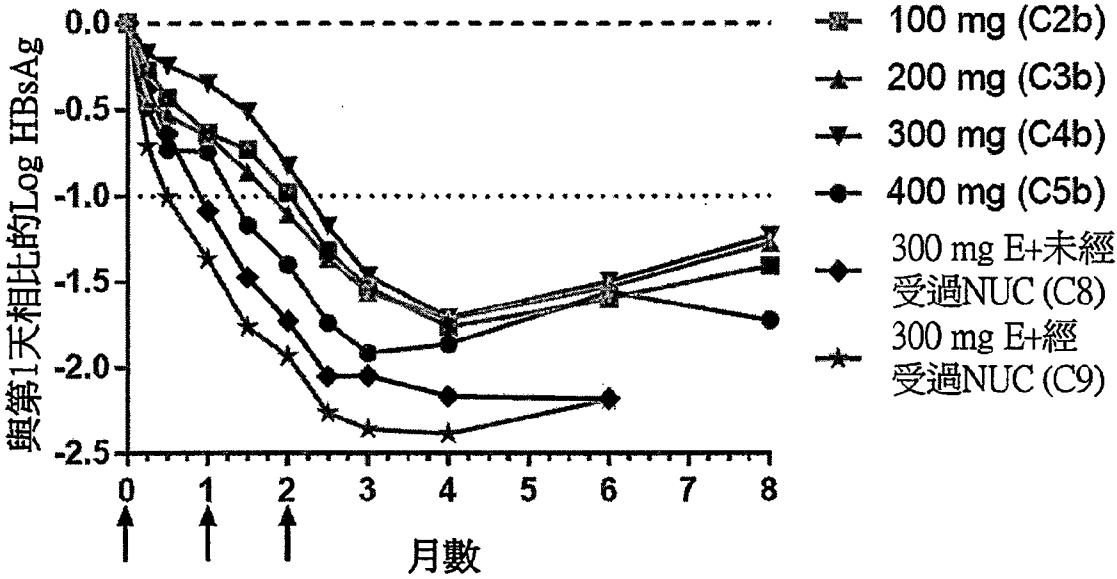
【圖12】

患者之最低點Log HBsAg降低

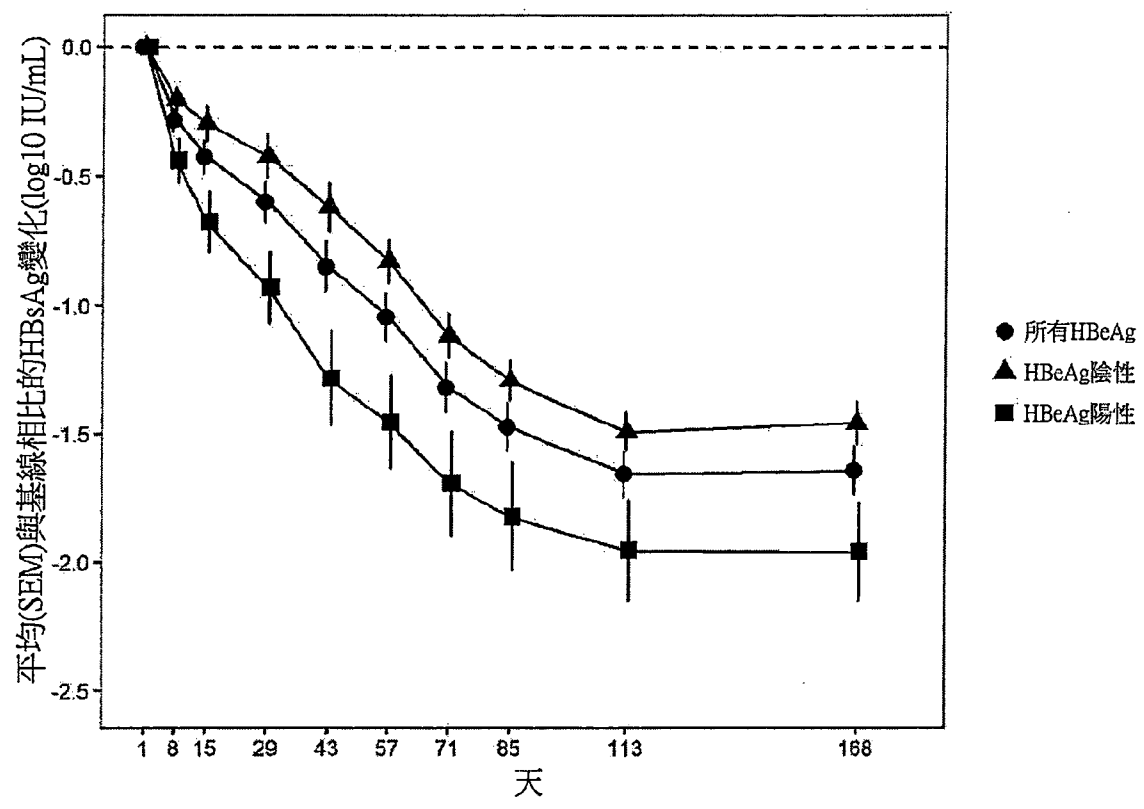


【圖13】

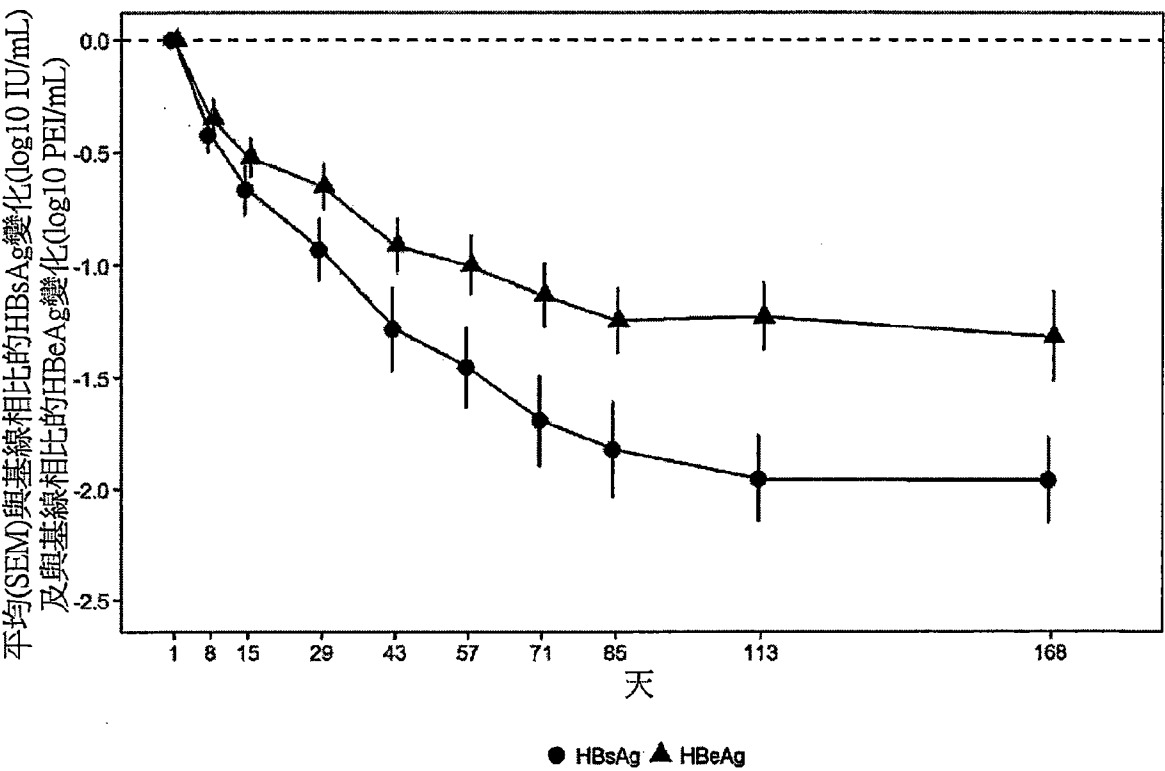
平均與基線相比的HBsAg降低幅度



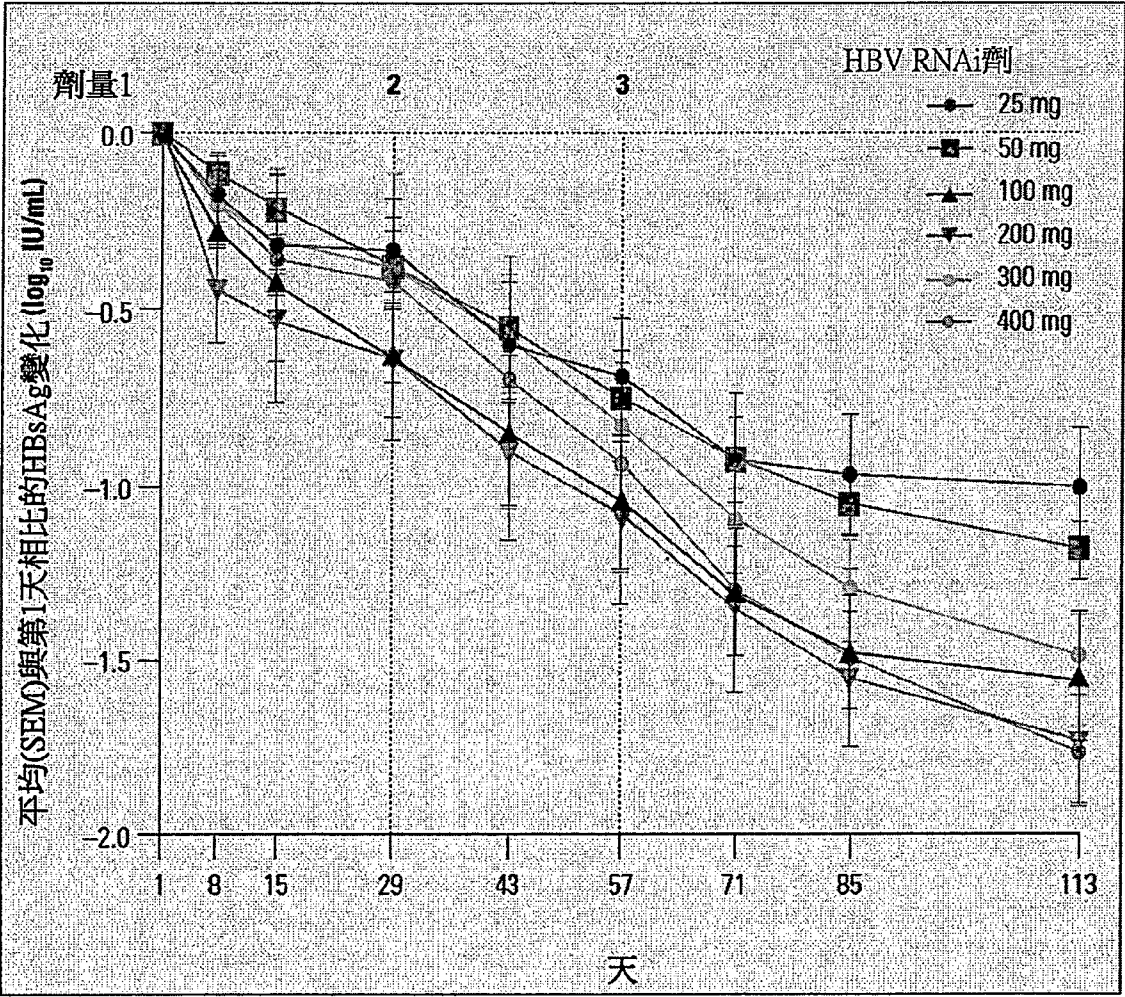
【圖14】



【圖15】

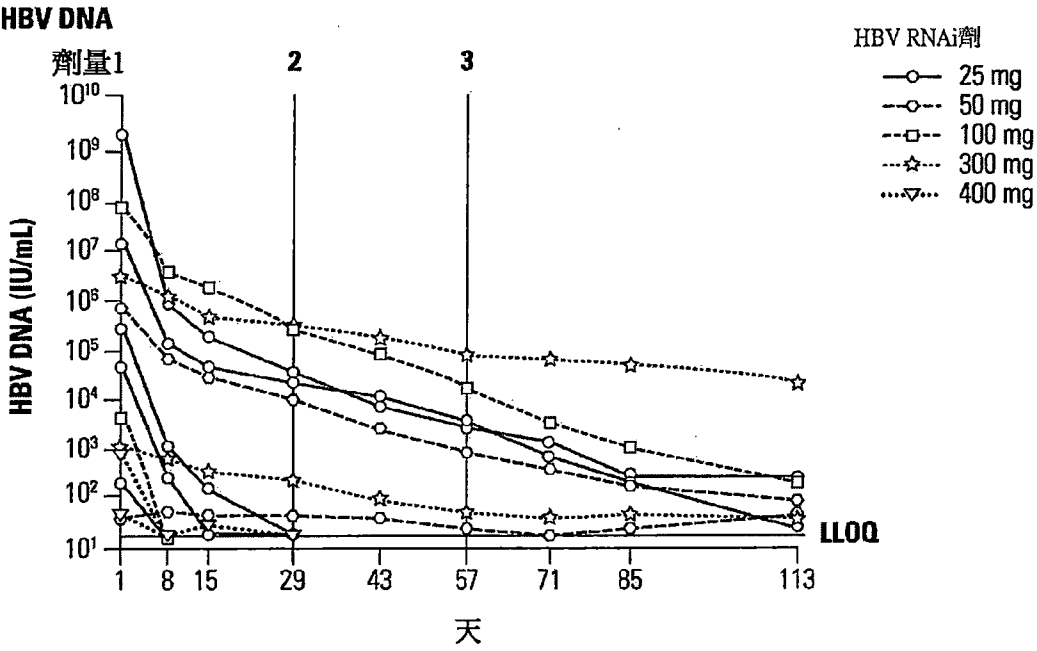


【圖16】

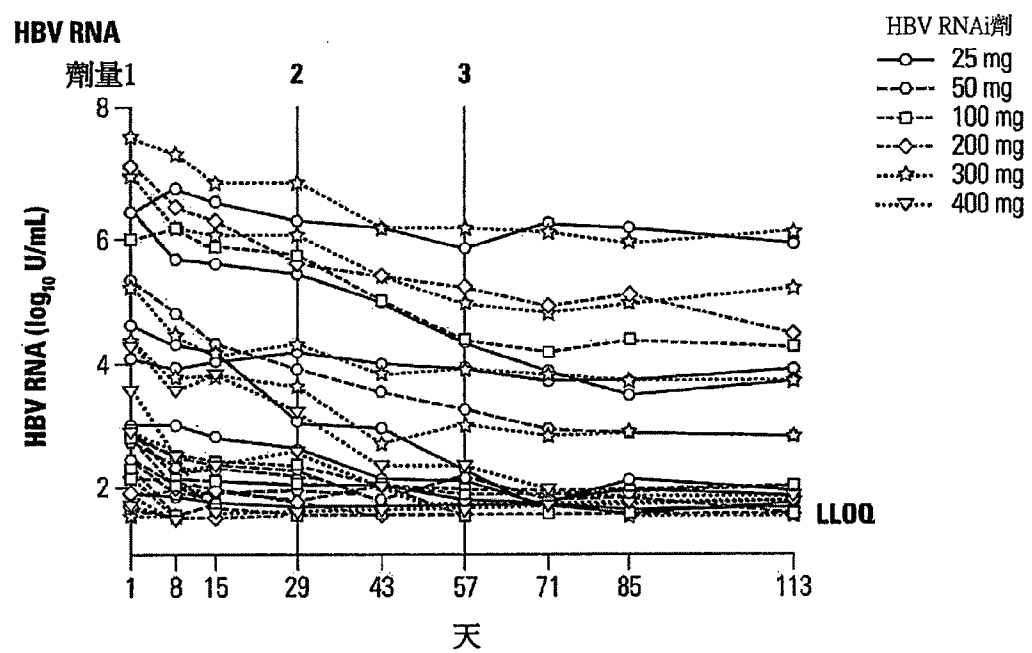


【圖17】

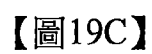
第 18 頁，共 25 頁(發明圖式)

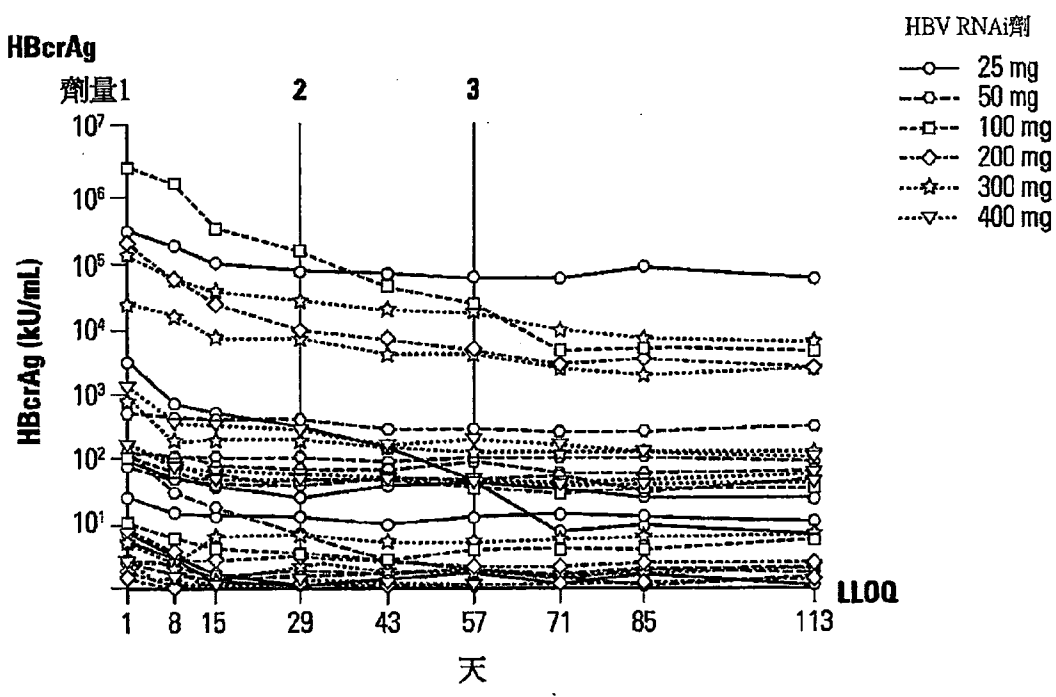


【圖19A】

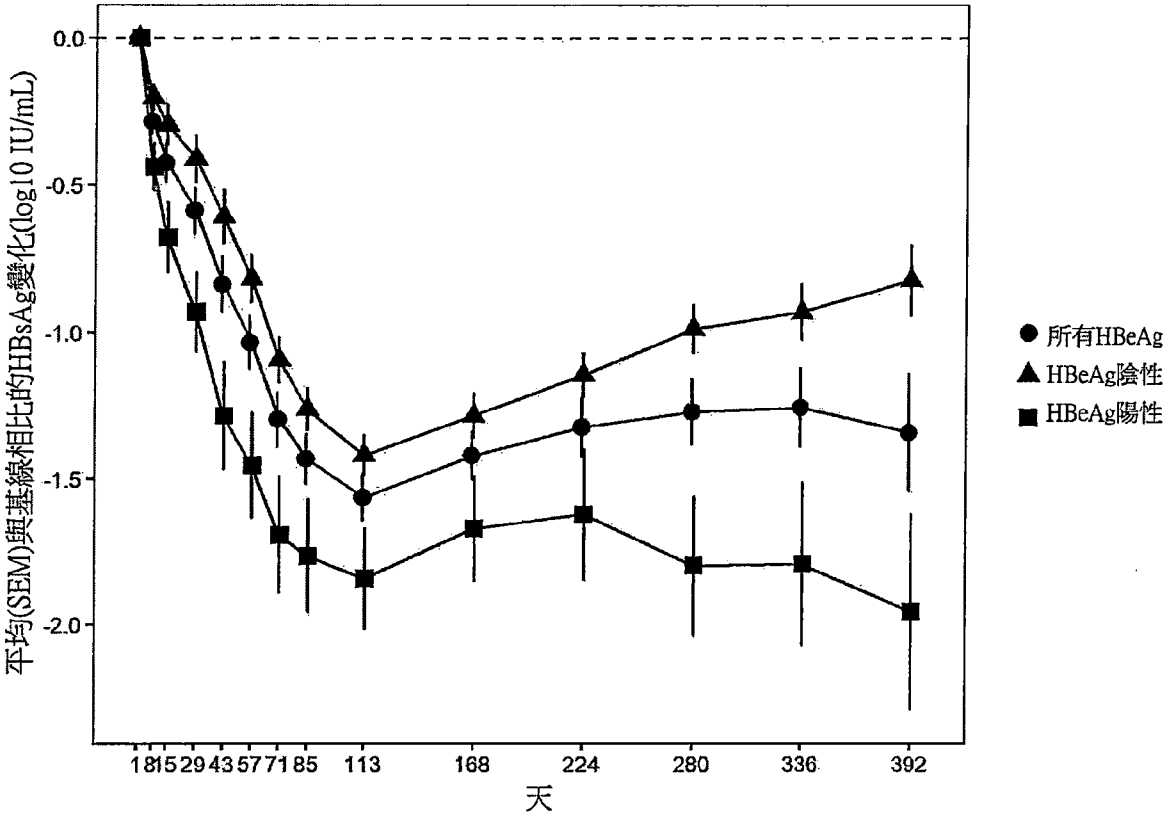


【圖19B】

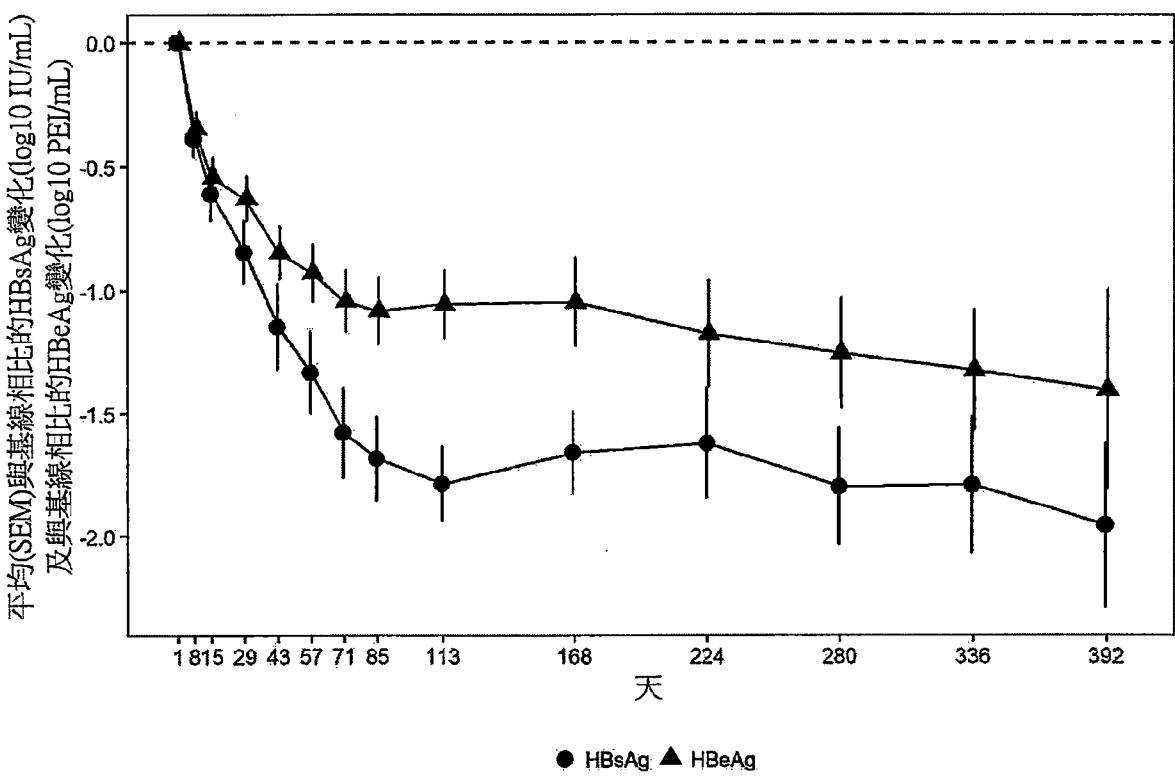




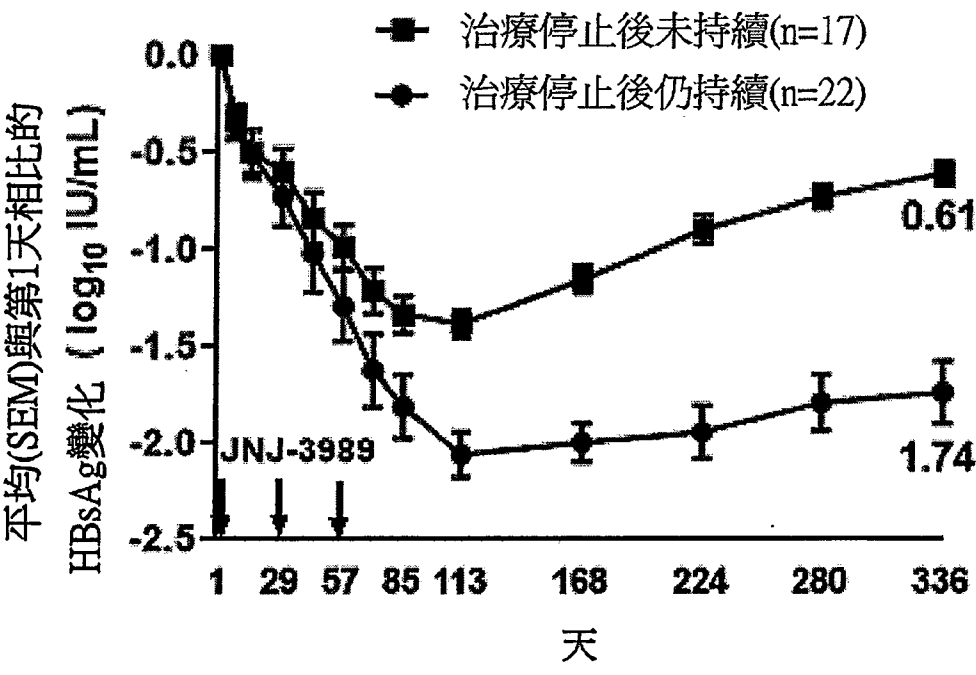
【圖19D】



【圖20】



【圖21】



【圖22】