202310852

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202310852 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：111117903 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 05 月 12 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/713 (2006.01)* *A61K31/497 (2006.01)*
A61K31/519 (2006.01) *A61K31/685 (2006.01)*
A61K39/395 (2006.01) *C07K16/28 (2006.01)*
A61P31/20 (2006.01)

(30)優先權：2021/05/13 美國 63/188,339
2022/04/29 美國 63/336,709

(71)申請人：美商基利科學股份有限公司 (美國) GILEAD SCIENCES, INC. (US)
美國
美商維爾生物科技公司 (美國) VIR BIOTECHNOLOGY, INC. (US)
美國

(72)發明人：克盧堤爾 丹尼爾 J CLOUTIER, DANIEL J. (US)；弗萊徹 賽門 P FLETCHER, SIMON P. (US)；彭 飛利浦 S PANG, PHILLIP S. (US)；史坦頓 珍妮 晴 敏 STANTON, JENNY CHING-MIN (US)；鄭 震漢 TAY, CHIN H. (US)；蓋嘉爾 阿努杰 GAGGAR, ANUJ (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：62 項 圖式數：0 共 172 頁

(54)名稱

ＴＬＲ８調節化合物及抗ＨＢＶ ｓｉＲＮＡ療法之組合

(57)摘要

本揭露提供了藉由向對象投予包括類鐸受體 8 (TLR8)調節劑、dsRNA、及 PD-1/PD-L1 抑制劑的組合療法方案來治療及/或預防 B 型肝炎病毒感染。

The present disclosure provides for the treatment and/or prevention of a hepatitis B viral infection by administering to a subject a combination therapy regimen including a toll-like receptor 8 (TLR8) modulator, a dsRNA, and a PD-1/PD-L1 inhibitor.

202310885
202310892
專利案號：111117903

【發明摘要】

【中文發明名稱】 TLR8調節化合物及抗HBV siRNA療法之組合

【英文發明名稱】 COMBINATION OF A TLR8 MODULATING COMPOUND AND ANTI-HBV siRNA THERAPEUTICS

【中文】

本揭露提供了藉由向對象投予包括類鐸受體8 (TLR8)調節劑、dsRNA、及PD-1/PD-L1抑制劑的組合療法方案來治療及/或預防B型肝炎病毒感染。

【英文】

The present disclosure provides for the treatment and/or prevention of a hepatitis B viral infection by administering to a subject a combination therapy regimen including a toll-like receptor 8 (TLR8) modulator, a dsRNA, and a PD-1/PD-L1 inhibitor.

【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】 TLR8調節化合物及抗HBV siRNA療法之組合

【英文發明名稱】 COMBINATION OF A TLR8 MODULATING COMPOUND AND ANTI-HBV siRNA THERAPEUTICS

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 類鐸受體(toll-like receptor, TLR)家族在病原體識別及先天免疫活化中扮演基本作用。類鐸受體8 (TLR-8)主要係由骨髓免疫細胞表現，該受體之活化會刺激廣泛的免疫反應。TLR-8活化骨髓樹突細胞、單核細胞、單核細胞衍生之樹突細胞及庫佛氏細胞之促效劑導致促炎細胞介素及趨化因子的產生，諸如介白素-18 (IL-18)、介白素-12 (IL-12)、腫瘤壞死因子-α (TNF-α)、干擾素-γ (IFN-γ)。此類促效劑亦促進共刺激分子，諸如CD8+細胞、主要組織相容性複合體分子（MAIT、NK細胞）及趨化因子受體之表現增加。TLR8調節化合物包括美國專利第9,670,205號中所描述者。

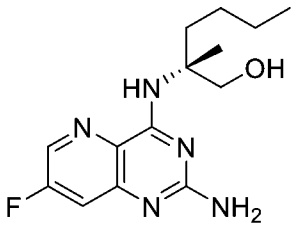
【0002】 總體而言，此等先天性及適應性免疫反應之活化會誘導免疫反應，且在涉及自體免疫、發炎、過敏、哮喘、移植物排斥、移植物抗宿主疾病(graft versus host disease, GvHD)、感染、癌症及免疫缺乏之各種條件下提供治療效益。例如，就B型肝炎而言，TLR8在專業抗原呈現細胞(pAPC)和其他肝內免疫細胞上的活化與IL-12和促炎細胞介素的誘導有關，這預期會增強HBV特異性T細胞反應活化肝內NK細胞並推動抗病毒免疫的重組。參見例如Wille-Reece, U. et al., J Exp Med 203, 1249-1258 (2006)；Peng, G. et al., Science 309, 1380-1384

(2005)；Jo, J. et al., PLoS Pathogens 10, e1004210 (2014)及Watashi, K. et al., J Biol Chem 288, 31715-31727 (2013)。

【0003】　對於能夠促進潛伏HBV感染細胞活化以增強抗反轉病毒療法之活性及免疫反應的新藥劑及療法仍然有所需求。

【發明內容】

【0004】　在一些實施例中，本文所提供係一種治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合治療方案，其包含式(I)之化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽、SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO: 1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.: 2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'、及PD-1/PD-L1抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

相關申請案之交互參照

【0005】 本申請案主張於2022年4月29日提出申請之美國臨時專利申請案第63/336,709號及於2021年5月13日提出申請之美國臨時專利申請案第63/188,339號之優先權，其等之各者出於所有目的全文併入本文中。

I. 概述

【0006】 本揭露描述一種治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含投予治療有效量之類鐸受體8 (TLR8)調節劑、抗HBV siRNA或dsRNA、及程式性細胞死亡蛋白1 (PD-1)/程式性死亡-配體1 (PD-L1)抑制劑之組合。本揭露之方法亦可包括其他額外治療劑。

II. 定義

【0007】 除非另有特別說明，否則本文中所使用之所有技術及科學用語具有與本揭露所相關之技術領域中具有通常知識者一般理解的相同意義。此外，任何方法或材料類似或等效於本文所述之方法或材料者可用於本揭露之實踐中。出於本揭露之目的，定義以下用語。

【0008】 本文中所使用之「一(a/an)」、或「該(the)」，不僅包括具有一個構件之態樣，亦包括具有多於一個構件之態樣。例如，單數形式之「一(a/an)」及「該(the)」皆包括複數的指稱，除非上下文另有明確說明。因此，例如提及「細胞(a cell)」包括複數個此類細胞，而提及「該藥劑(the agent)」包括所屬技術領域中具有通常知識者已知之一或多種藥劑等等。

【0009】 本文提及「約(about)」值或參數包括（且描述）針對該值或參數本身的實施例。在某些實施例中，用語「約(about)」包括指示量之+10%。在其他實施例中，用語「約(about)」包括指示量之+5%。在某些其他實施例中，用語「約(about)」包括指示量之+1%。此外，對用語「約X (about X)」包含「X」之描述。此外，單數形式「一(a)」及「該(the)」皆包括複數的指稱，除非上下文另有明確說明。因此，例如提及「該化合物」包括複數個此類化合物，而提及「該檢定」包括提及所屬技術領域中具有通常知識者已知之一或多種檢定及其等效物。

【0010】 如本文中所使用，「治療(treat/treatment/treating)」係用於獲得有益或所欲結果之方法。出於本揭露之目的，有益或所欲結果包括但不限於症狀減輕、及/或症狀程度減小、及/或預防與疾病或病況相關之症狀的惡化。在一個實施例中，「治療」包括下列中之一或多者：a)抑制疾病或病況（例如減少一或多種疾病或病況所致之症狀、及/或減小疾病或病況的程度）；b)延緩或停止與疾病或病況相關聯之一或多個症狀的發展（例如穩定疾病或病況、延遲疾病或病況的惡化或進展）；及c)緩解疾病或病況，例如造成臨床症狀消退、改善疾病狀態、延緩疾病進展、增加生活品質、及/或延長存活期。

【0011】 如本文中所使用，「預防(prevent/prevention/preventing)」係指防止疾病或病症發作而使得疾病之臨床症狀不會發展之方案。因此，「預防」關於在對象中可偵測到疾病徵候之前向對象投予療法（例如投予治療物質）（例如在對象中可偵測感染物（例如病毒）不存在下向對象投予治療物質）。對象可為具有發展疾病或病症之風險之個體，諸如具有已知與疾病或病症之發展或開始相關聯之一或多個風險因子之個體。因此，在某些實施例中，用語

「預防HBV感染(preventing HBV infection)」或「預防B型肝炎病毒感染(preventing hepatitis B viral infection)」係指向不具有可偵測之HBV病毒感染的對象投予抗HBV治療物質。應理解抗HBV預防性療法之對象可為具有感染HBV病毒之風險的個體。

【0012】 如本文中所使用，「B型肝炎病毒感染(hepatitis B viral infection)」或HBV係指稱影響肝臟的病毒感染，且係由該B型肝炎病毒引起。

【0013】 如本文中所使用，「D型肝炎病毒感染(hepatitis D viral infection)」或HDV係指稱影響肝臟的病毒感染，且係由該D型肝炎病毒引起。

【0014】 如本文中所使用，「對象(subject)」係指動物，諸如哺乳動物，包括但不限於靈長類動物（例如人類）、牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠、小鼠及類似者。在某些實施例中，對象係人類。

【0015】 在本文中，「投予(administering)」係指口服投予、作為栓劑投予、局部接觸、腸胃外、靜脈內、皮下、腹膜內、肌內、病灶內、鼻內、或皮下投予、鞘內投予、或植入緩釋裝置（例如微型滲透壓幫浦）至對象。

【0016】 如本文中所使用，「治療有效量(therapeutically effective amount)」或「有效量(effective amount)」係指有效引發所欲生物或醫療反應之量，包括當投予對象以治療其疾病時，足以影響此類疾病治療的化合物之量。有效量將取決於化合物、疾病及其嚴重性、及待治療對象之年齡、體重等而變化。有效量可包括一範圍的量。如所屬技術領域中所理解，有效量可係一或多個劑量，亦即可需要單劑量或多劑量來達成所欲的治療終點。在投予一或多種治療劑之情況下可考慮有效量，且如果搭配一或多種其他藥劑可達成或達成所

欲或有益結果，則可考慮給予有效量之單一藥劑。任何共投化合物之合適劑量可因化合物之組合作用（例如累加或協同效應）而可選地降低。

【0017】　如本文中所使用，「組合療法方案combination therapy regimen」係指向有需要之對象投予二或更多種治療劑。在一些非限制性實例中，二或更多種治療劑係在不同時間投予。在一些實施例中，二或更多種治療劑係在相同時間投予。組合療法方案係藉由本文所述之任何方法投予。

【0018】　投予亦可包括共投予，使得二或更多種治療劑在治療過程中一起遞送。在一個實施例中，二或更多種治療劑可共同配置為單一劑型或「組合劑量單位」，或分別單獨配製並隨後組合成組合劑量單位，一般作為單層或雙層錠劑或膠囊，用於靜脈內投予或口服投予。

【0019】　亦提供本文所述之化合物的醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構形式、同質多形體、及前藥。「醫藥上可接受(pharmaceutically acceptable)」或「生理上可接受(physiologically acceptable)」係指適用於人類醫藥用途的化合物、鹽、組成物、劑型、及其他可用於製備適用於人的醫藥用途之醫藥組成物的材料。

【0020】　如本文中所使用，「醫藥上可接受之鹽(pharmaceutically acceptable salt)」係指衍生自適當鹼之鹽，諸如鹼金屬（例如鈉、鉀）、鹼土金屬（例如鎂）、銨及NX_4^+（其中X係C_1-C_4烷基）。亦包括鹼加成鹽，諸如鈉鹽或鉀鹽。醫藥上可接受之鹽係化合物之游離鹼形式的無毒性鹽，其具備游離鹼之所欲藥理活性。此等鹽可衍生自無機或有機酸或鹼。例如，含有鹼性氮之化合物可藉由使化合物與無機或有機酸接觸而製備為醫藥上可接受之鹽。醫藥上可接受之鹽之非限制性實例包括：硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、

亞硫酸氫鹽、磷酸鹽、單氫-磷酸鹽、二氫磷酸鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、醋酸鹽、丙酸鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、丙烯酸酯、蟻酸鹽、異丁酸鹽、己酸鹽、庚酸鹽、丙炔酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、栓酸鹽、癸二酸鹽、丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝苯甲酸鹽、羥苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、苯二甲酸鹽、磺酸鹽、甲基磺酸鹽、丙基磺酸鹽、苯磺酸鹽、二甲苯磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽、苯乙酸鹽、苯丙酸鹽、苯丁酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、γ-羥基丁酸鹽、甘醇酸鹽、酒石酸鹽、及杏仁酸鹽。其他合適的醫藥上可接受之鹽的清單係見於Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Wiliams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006.。

【0021】 如本文中所使用，「雙股核糖核酸(double stranded ribonucleic acid, dsRNA)」係指核糖核酸分子之複合體，其具有雙鏈體結構，其包含兩個抗平行及實質上互補之核酸鏈，其稱為相對於靶RNA（即HBV基因）具有「同義」及「反義」方向的核酸鏈。在本揭露之一些實施例中，通過本文中稱為RNA干擾或RNAi之轉錄後基因靜默機制，dsRNA觸發靶RNA（例如mRNA）之降解。

【0022】 如本文中所使用，「PD-1/PD-L1抑制劑」係指阻斷程式性細胞死亡蛋白1 (PD-1)/程式性死亡-配體1 (PD-L1)之免疫檢查點蛋白之活性的檢查點抑制劑。PD-1/PD-L1抑制劑可用以抑制程式性死亡-配體1 (PD-L1)與其受體程式性細胞死亡蛋白1 (PD-1)之關聯。

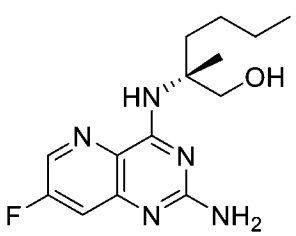
【0023】　如本文中所使用，「空腹(fashing)」係指於特定時間內不進食及/或不喝。在非限制性實例中，空腹可指對象自前一餐後8至24小時未進食及/或飲用液體。在一些實例中，空腹可指對象自前一餐後8至12小時未進食及/或飲用液體。在一些實例中，該對象可自前一餐後6至12小時未進食及/或飲用液體。

【0024】　用語「病毒負載(viral load)」係指在一定量的液體中之病毒量，其可以體積量測。病毒負載可用每mL之病毒或感染性粒子來表示。病毒負載可用每毫升國際單位(IU/mL)來表示。較高病毒負載可與活性病毒感染之嚴重程度相關。測定病毒負載之測試可包括但不限於反轉錄-聚合酶鏈反應(RT-PCR)測試、支鏈DNA(bDNA)測試、定性轉錄介導之擴增測定、及基於核酸序列之擴增(NASBA)測試。

III.　治療方法

【0025】　本揭露描述TLR8-調節化合物、抗HBV siRNA或dsRNA治療性、及PD-1/PD-L1抑制劑之組合。

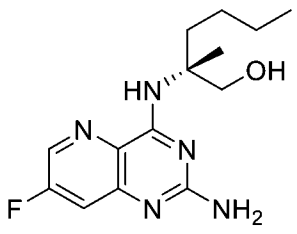
【0026】　在一些實施例中，本文所提供係一種治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合治療方案，其包含式(I)之化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽、SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO: 1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.: 2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'、及PD-1/PD-L1抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

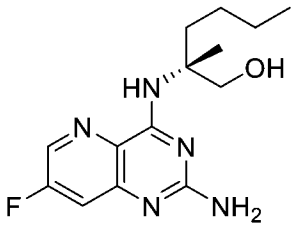
【0027】 在一些實施例中，本文所提供係一種治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合治療方案，其包含式(I)之化合物：



(I)，

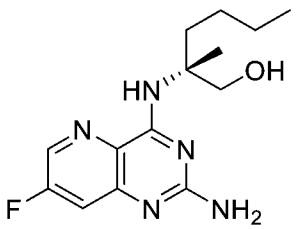
或其醫藥上可接受之鹽、SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中EQ ID NO: 1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.: 2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中每一a係2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸，每一c係2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸，每一g係2'-O-甲基鳥苷-3'-磷酸，每一u係2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸，每一Af係2'-氟腺苷-3'-磷酸，每一Cf係2'-氟胞苷-3'-磷酸，每一Gf係2'-氟鳥苷-3'-磷酸，Uf係2'-氟尿苷-3'-磷酸，(Agn)係腺苷-乙二醇核酸(GNA)，每一s係硫代磷酸酯鍵聯，且L96係N-[參(GalNAc-烷基)-胺基癸醯基)]-4-羥基脯胺醇，及PD-1/PD-L1抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

【0028】 在一些實施例中，該方法包含治療或預防其有需要之該對象的B型肝炎病毒感染。在一些實施例中，該方法包含治療其有需要之該對象的B型肝炎病毒感染。在一些實施例中，本文所提供係治療其有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合治療方案，其包含式(I)之化合物：


(I)，

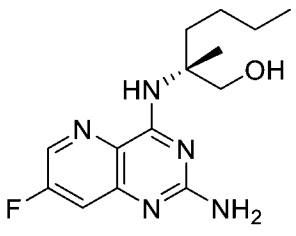
或其醫藥上可接受之鹽、SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO: 1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.: 2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'、及PD-1/PD-L1抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

【0029】 在一些實施例中，本文所提供係治療其有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合治療方案，其包含式(I)之化合物：


(I)，

或其醫藥上可接受之鹽、SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中EQ ID NO: 1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.: 2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中每一a係2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸，每一c係2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸，每一g係2'-O-甲基鳥苷-3'-磷酸，每一u係2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸，每一Af係2'-氟腺苷-3'-磷酸，每一Cf係2'-氟胞苷-3'-磷酸，每一Gf係2'-氟鳥苷-3'-磷酸，Uf係2'-氟尿苷-3'-磷酸，(Agn)係腺苷-乙二醇核酸(GNA)，每一s係硫代磷酸酯鍵聯，且L96係N-[參(GalNAc-烷基)-胺基癸醯基)]-4-羥基脯胺醇，及PD-1/PD-L1抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

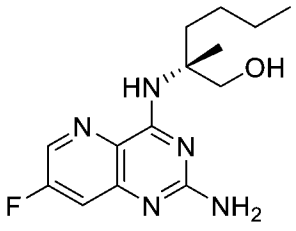
【0030】 在一些實施例中，該方法包含預防其有需要之該對象的B型肝炎病毒感染。在一些實施例中，本文所提供係一種預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合治療方案，其包含式(I)之化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽、SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO: 1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.: 2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'、及PD-1/PD-L1抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

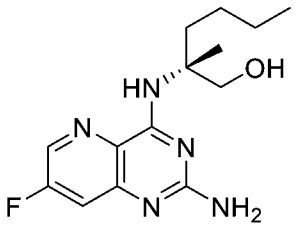
【0031】 在一些實施例中，本文所提供係一種預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合治療方案，其包含式(I)之化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽、SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中EQ ID NO: 1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.: 2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中每一a係2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸，每一c係2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸，每一g係2'-O-甲基鳥苷-3'-磷酸，每一u係2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸，每一Af係2'-氟腺苷-3'-磷酸，每一Cf係2'-氟胞苷-3'-磷酸，每一Gf係2'-氟鳥苷-3'-磷酸，Uf係2'-氟尿苷-3'-磷酸，(Agn)係腺苷-乙二醇核酸(GNA)，每一s係硫代磷酸酯鍵聯，且L96係N-[參(GalNAc-烷基)-胺基癸醯基)]-4-羥基脯胺醇，及PD-1/PD-L1抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

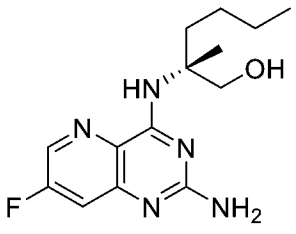
【0032】 本揭露之組合療法方案亦可用於治療及/或預防有需要之對象的D型肝炎病毒感染。在一些實施例中，本文所提供係一種治療及/或預防有需要之對象的D型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合治療方案，其包含式(I)之化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽、SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO: 1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.: 2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'、及PD-1/PD-L1抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

【0033】 在一些實施例中，本文所提供係一種治療及/或預防有需要之對象的D型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合治療方案，其包含式(I)之化合物：



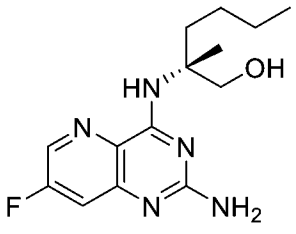
(I)，

或其醫藥上可接受之鹽、SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中EQ ID NO: 1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.: 2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中每一a係2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸，每一c係2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸，每一g係2'-O-甲基鳥苷-3'-磷酸，每一u係2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸，每一Af係2'-氟腺苷-3'-磷酸，每一Cf係2'-氟胞苷-3'-磷酸，每一Gf係2'-氟鳥苷-3'-磷酸，Uf係2'-氟尿苷-3'-磷酸，(Agn)係腺苷-乙二醇

核酸(GNA)，每一s係硫代磷酸酯鍵聯，且L96係N-[參(GalNAc-烷基)-胺基癸醯基)]-4-羥基脯胺醇，及PD-1/PD-L1抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

A. 組合療法方案

【0034】 本揭露之組合療法方案可包含各種類鐸受體8 (TLR8)調節劑。在一些實施例中，該式(I)之化合物係一種類鐸受體8 (TLR8)調節劑。TLR-8調節劑之實例包括但不限於GS-9688，亦稱為塞爾甘多利莫德(selgantolimod)或(R)-2-((2-胺基-7-氟吡啶[3,2-d]嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基己烷-1-醇，且具有以下結構：



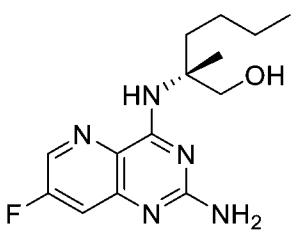
(I)。

【0035】 式(I)之化合物描述於USPN 9,670,205之實例98及WO 2016/141092中。式(I)之化合物之其他形式描述於WO 2020/214663及WO 2020/214652中。

【0036】 在一些實施例中，可投予之TLR8調節劑包括但不限於E-6887、IMO-4200、IMO-8400、IMO-9200、MCT-465、MEDI-9197、莫托莫德(motolimod)、雷西莫特(resiquimod)、塞爾甘多利莫德(selgantolimod, GS-9688)、HRS-9950、VTX-1463、VTX-763、3M-051、3M-052、以及在USPN

9,670,205 (Gilead Sciences)、USPN 10,285,990 (Gilead Sciences)、US2019/0282576 (Gilead Sciences)、WO2016/141092 (Gilead Sciences)、US2016/0289229 (Gilead Sciences)、US2014/0045849 (Janssen)、US2014/0073642 (Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、US2014/0350031 (Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、US2008/0234251 (Array Biopharma)、US2008/0306050 (Array Biopharma)、US2010/0029585 (Ventirx Pharma)、US2011/0092485 (Ventirx Pharma)、US2011/0118235 (Ventirx Pharma)、US2012/0082658 (Ventirx Pharma)、US2012/0219615 (Ventirx Pharma)、US2014/0066432 (Ventirx Pharma)、US2014/0088085 (Ventirx Pharma)、US2014/0275167 (Novira Therapeutics)、US2013/0251673 (Novira Therapeutics)、U.S. Patent No. 9,670,205 (Gilead Sciences, Inc.)、US2016/0289229 (Gilead Sciences, Inc.)、WO2017/048727 (Gilead Sciences, Inc.)、US2018/0065938 (Gilead Sciences, Inc.)、與US2018/0086755 (Gilead Sciences, Inc.)中所揭露之化合物。在一些實施例中，式(I)之化合物係塞爾甘多利莫德(SLGN)。

【0037】　在一些實施例中，式(I)之化合物具有以下結構：

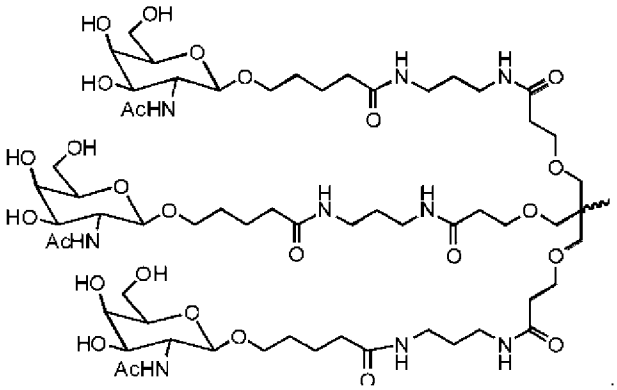


(I)。

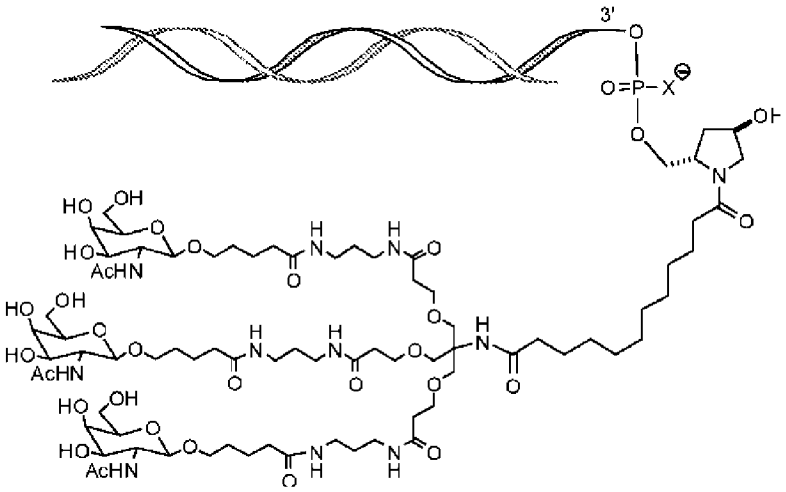
【0038】 本揭露之組合療法方案可包括多種B型肝炎病毒雙股RNA (dsRNA)，用於抑制B型肝炎病毒表現。可用於本揭露的組合療法方案的代表性dsRNA描述於WO 2020/036862中。適用於抑制B型肝炎病毒表現之其他dsRNA為本領域中熟習此項技術者已知。

【0039】 在一些實施例中，dsRNA是小干擾RNA (siRNA)。在一些實施例中，dsRNA可包含但不限於WO2020/036862中所描述之dsRNA。在一些實施例中，dsRNA係經化學修飾以增強穩定性或其他有益特徵。

【0040】 在一些實施例中，dsRNA進一步包含配體。配體可與dsRNA之同義鏈之3'端共軛。配體可為N-乙醯基半乳糖胺(GalNAc)衍生物。配體可為：

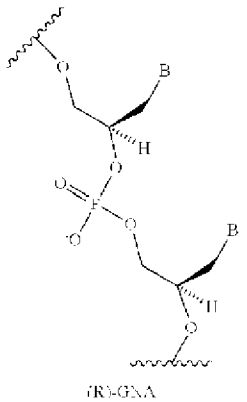


【0041】 在一些實施例中，dsRNA係與該配體共軛，如以下示意圖所示：



其中X係O或S。在一些實施例中，X係O。

【0042】　在一些實施例中，dsRNA經修飾以包括一或多種腺苷-乙二醇核酸(adenosine-glycol nucleic acid) (「GNA」)。用語「GNA」係指乙二醇核酸，其係類似於DNA或RNA之聚合物，但與其「主鏈」之組成物不同，其係由磷酸二酯鍵所連接之重複甘油單元組成：



其中各B獨立地係核鹼基。可發現腺苷-GNA之描述，例如，可在Zhang, et al. (JACS 127(12):4174-75 (2005))論文中發現。

【0043】 在一些實施例中，該dsRNA包含SEQ ID NO.:1及SEQ ID NO.:2，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中每一a係2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸，每一c係2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸，每一g係2'-O-甲基鳥苷-3'-磷酸，每一u係2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸，每一Af係2'-氟腺苷-3'-磷酸，每一Cf係2'-氟胞苷-3'-磷酸，每一Gf係2'-氟鳥苷-3'-磷酸，Uf係2'-氟尿苷-3'-磷酸，(Agn)係腺苷-乙二醇核酸(GNA)，每一s係硫代磷酸酯鍵聯，且L96係N-[參(GalNAc-烷基)-胺基癸醯基)]-4-羥基脯胺醇。

【0044】 在一些實施例中，dsRNA包括反義鏈及同義鏈。在一些實施例中，該反義鏈係SEQ ID NO: 1。SEQ ID NO.:1之反義鏈對應於WO2020/036862之SEQ ID NO:16。在一些實施例中，同義鏈為SEQ ID NO.:2。SEQ ID NO.:2之同義鏈對應於WO2020/036862之SEQ ID NO:29，其具有N-乙醯半乳糖胺分子N-[參(GalNAc-烷基)-胺基十二烷醯)]-4-羥基脯胺酸醇（亦稱為（Hyp-(GalNAc -烷基)3）或L96）共價連接至3'端。

【0045】 本揭露的組合療法方案可以包括多種程式性細胞死亡蛋白1 (PD-1)/程式性死亡配體1 (PD-L1)抑制劑。

【0046】 在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係納武單抗(nivolumab)、派姆單抗(pembrolizumab)、皮地利珠單抗(pidilzumab)、BGB-108、SHR-1210、PDR-001、PF-06801591、IBI-308、GB-226、STI-1110、或mDX-400、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係納武單抗或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係納武單抗。納武單抗

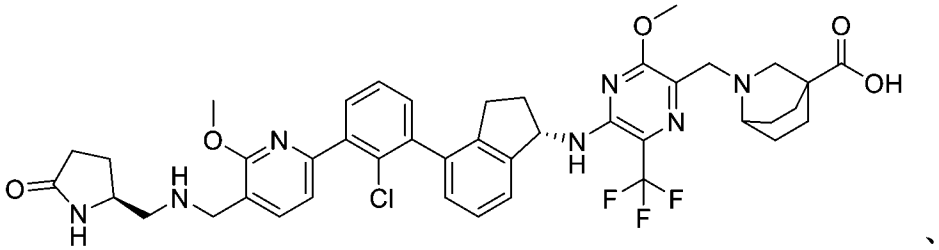
(Opdivo)係程式化死亡受體-1 (PD-1)阻斷抗體，係一種具有計算分子質量約146 kDa之IgG4κ免疫球蛋白。

【0047】 在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係派姆單抗，或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係皮地利珠單抗，或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係BGB-108，或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係SHR-1210，或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係PDR-001，或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係PF-06801591，或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係IBI-308，或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係GB-226，或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係STI-1110，或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，PD-1 /PD-L1抑制劑係mDX-400，或其醫藥上可接受之鹽。

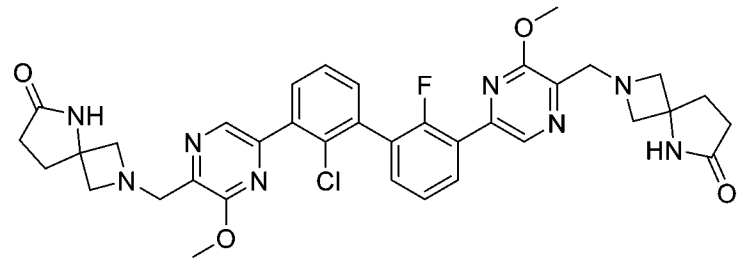
【0048】 在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係GS-4224、阿特珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)、賽帕利單抗(zimbrelimab)、AMP-224、MEDI-0680、RG-7446、GX-P2、德瓦魯單抗(durvalumab)、KY-1003、KD-033、MSB-0010718C、TSR-042、ALN-PDL、STI-A1014、CX-072、或BMS-936559，或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係GS-4224，或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係阿特珠單抗，或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係阿維魯單抗，或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係賽帕利單抗，或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係AMP-

224，或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係MEDI-0680，或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係RG-7446，或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係GX-P2，或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係德瓦魯單抗，或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係KY-1003，或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係KD-033，或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係MSB-0010718C，或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係TSR-042，或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係ALN-PDL，或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係STI-A1014，或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係CX-072，或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係BMS-936559，或其醫藥上可接受之鹽。

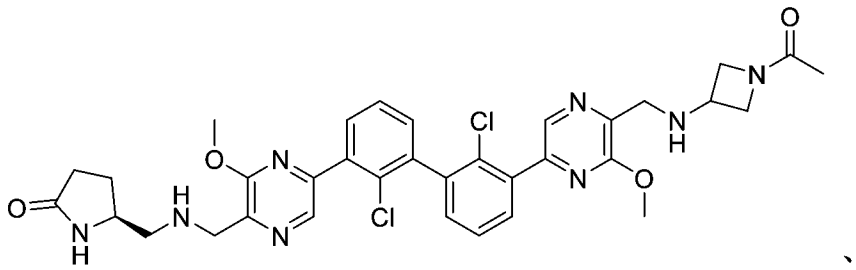
【0049】　額外PD-1/PD-L1抑制劑包括但不限於美國專利第10,710,986及10,774,071號中所描述之化合物。在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係：



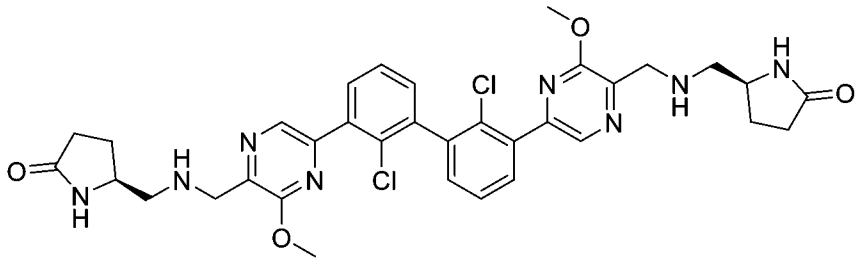
、



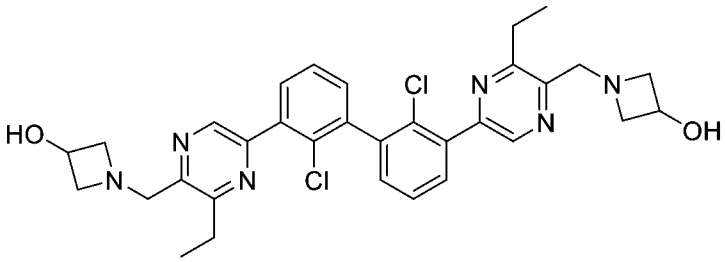
、



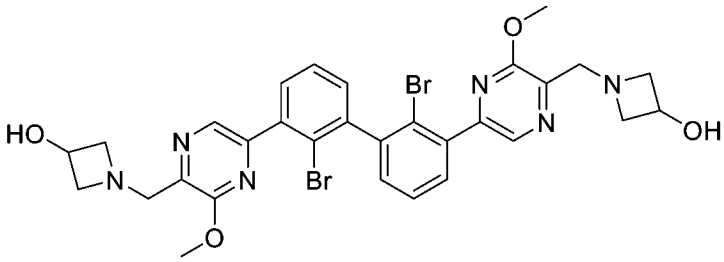
、



、

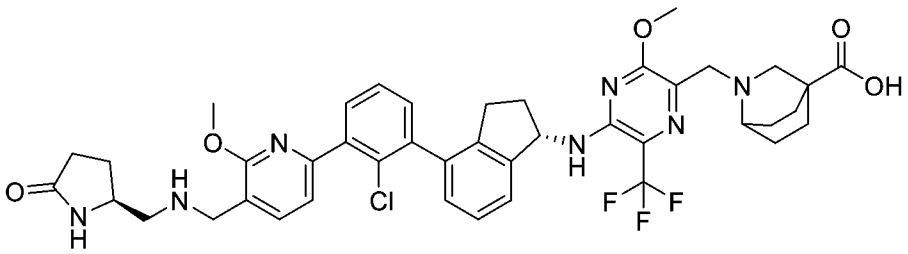


、或



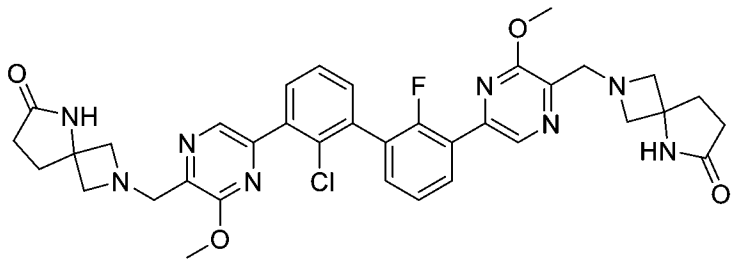
或其醫藥上可接受之鹽。

【0050】　在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係：



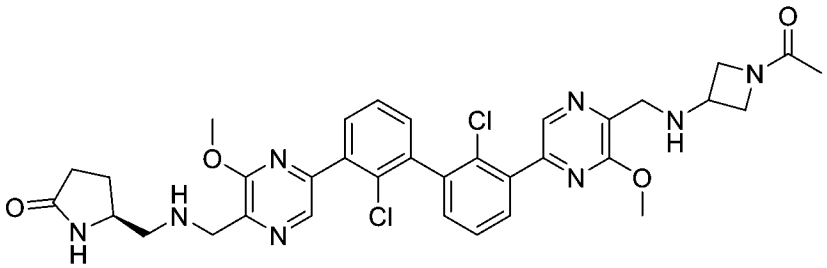
或其醫藥上可接受之鹽。

【0051】 在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係：



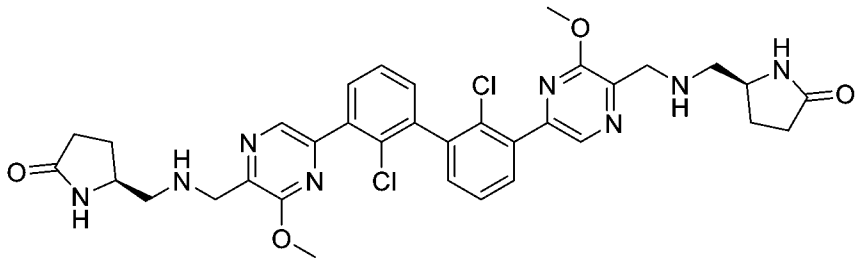
或其醫藥上可接受之鹽。

【0052】 在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係：



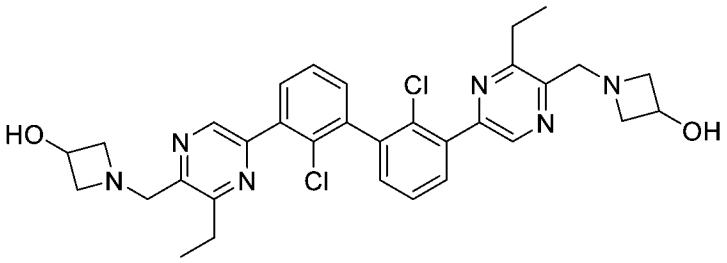
或其醫藥上可接受之鹽。

【0053】 在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係：



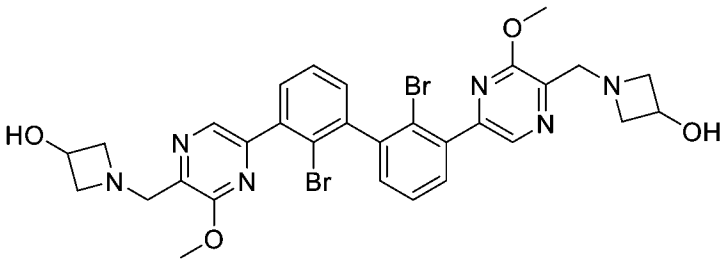
或其醫藥上可接受之鹽。

【0054】　在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係：



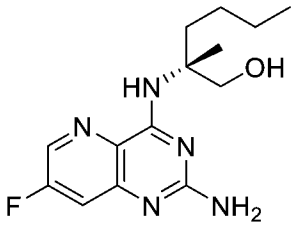
或其醫藥上可接受之鹽。

【0055】　在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係：



或其醫藥上可接受之鹽。

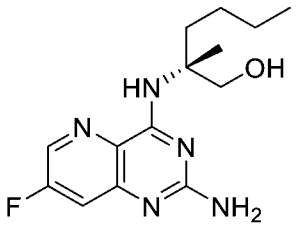
【0056】 在一些實施例中，本文所提供係一種治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合治療方案，其包含式(I)之化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽、SEQ ID NO.:1及SEQ ID NO.:2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'、及納武單抗，藉以治療及/或預防對象之B型肝炎病毒感染。

【0057】 在一些實施例中，本文所提供係一種治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合治療方案，其包含式(I)之化合物：

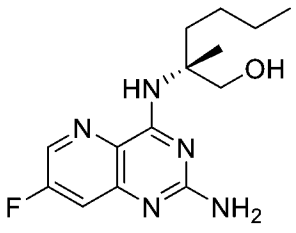


(I)，

或其醫藥上可接受之鹽、SEQ ID NO.:1及SEQ ID NO.:2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且

SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中每一a係2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸，每一c係2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸，每一g係2'-O-甲基鳥苷-3'-磷酸，每一u係2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸，每一Af係2'-氟腺苷-3'-磷酸，每一Cf係2'-氟胞苷-3'-磷酸，每一Gf係2'-氟鳥苷-3'-磷酸，Uf係2'-氟尿苷-3'-磷酸，(Agn)係腺苷-乙二醇核酸(GNA)，每一s係硫代磷酸酯鍵聯，且L96係N-[參(GalNAc-烷基)-胺基癸醯基)]-4-羥基脯胺醇，以及納武單抗，藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

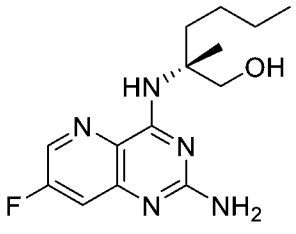
【0058】　在一些實施例中，本文所提供係一種治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合治療方案，其包含式(I)之化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽、SEQ ID NO.:1及SEQ ID NO.:2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'、及派姆單抗，藉以治療及/或預防對象之B型肝炎病毒感染。

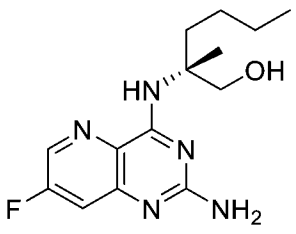
【0059】　在一些實施例中，本文所提供係一種治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合治療方案，其包含式(I)之化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽、SEQ ID NO.:1及SEQ ID NO.:2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中每一a係2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸，每一c係2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸，每一g係2'-O-甲基鳥苷-3'-磷酸，每一u係2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸，每一Af係2'-氟腺苷-3'-磷酸，每一Cf係2'-氟胞苷-3'-磷酸，每一Gf係2'-氟鳥苷-3'-磷酸，Uf係2'-氟尿苷-3'-磷酸，(Agn)係腺苷-乙二醇核酸(GNA)，每一s係硫代磷酸酯鍵聯，且L96係N-[參(GalNAc-烷基)-胺基癸醯基)]-4-羥基脯胺醇，以及派姆單抗，藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

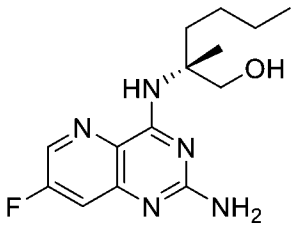
【0060】 在一些實施例中，本文所提供係一種治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合治療方案，其包含式(I)之化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽、SEQ ID NO.:1及SEQ ID NO.:2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'、及皮地利珠單抗，藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

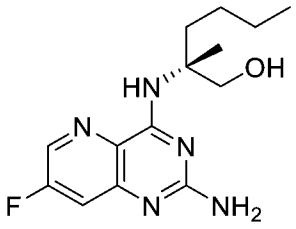
【0061】 在一些實施例中，本文所提供係一種治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合治療方案，其包含式(I)之化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽、SEQ ID NO.:1及SEQ ID NO.:2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中每一a係2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸，每一c係2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸，每一g係2'-O-甲基鳥苷-3'-磷酸，每一u係2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸，每一Af係2'-氟腺苷-3'-磷酸，每一Cf係2'-氟胞苷-3'-磷酸，每一Gf係2'-氟鳥苷-3'-磷酸，Uf係2'-氟尿苷-3'-磷酸，(Agn)係腺苷-乙二醇核酸(GNA)，每一s係硫代磷酸酯鍵聯，且L96係N-[參(GalNAc-烷基)-胺基癸醯基)]-4-羥基脯胺醇，以及皮地利珠單抗，藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

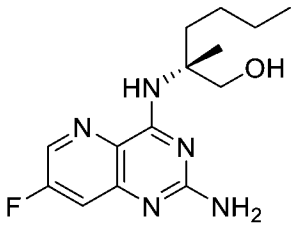
【0062】 在一些實施例中，本文所提供係一種治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合治療方案，其包含式(I)之化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽、SEQ ID NO.:1及SEQ ID NO.:2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'、及阿特珠單抗，藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

【0063】 在一些實施例中，本文所提供係一種治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合治療方案，其包含式(I)之化合物：

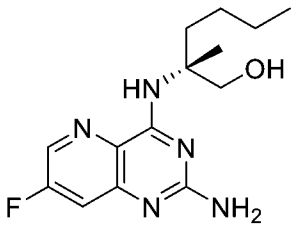


(I)，

或其醫藥上可接受之鹽、SEQ ID NO.:1及SEQ ID NO.:2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且

SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中每一a係2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸，每一c係2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸，每一g係2'-O-甲基鳥苷-3'-磷酸，每一u係2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸，每一Af係2'-氟腺苷-3'-磷酸，每一Cf係2'-氟胞苷-3'-磷酸，每一Gf係2'-氟鳥苷-3'-磷酸，Uf係2'-氟尿苷-3'-磷酸，(Agn)係腺苷-乙二醇核酸(GNA)，每一s係硫代磷酸酯鍵聯，且L96係N-[參(GalNAc-烷基)-胺基癸醯基)]-4-羥基脯胺醇，以及阿特珠單抗，藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

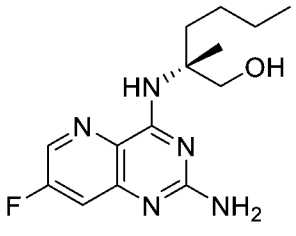
【0064】 在一些實施例中，本文所提供係一種治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合治療方案，其包含式(I)之化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽、SEQ ID NO.:1及SEQ ID NO.:2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'、及阿維魯單抗，藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

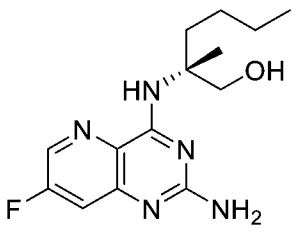
【0065】 在一些實施例中，本文所提供係一種治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合治療方案，其包含式(I)之化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽、SEQ ID NO.:1及SEQ ID NO.:2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中每一a係2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸，每一c係2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸，每一g係2'-O-甲基鳥苷-3'-磷酸，每一u係2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸，每一Af係2'-氟腺苷-3'-磷酸，每一Cf係2'-氟胞苷-3'-磷酸，每一Gf係2'-氟鳥苷-3'-磷酸，Uf係2'-氟尿苷-3'-磷酸，(Agn)係腺苷-乙二醇核酸(GNA)，每一s係硫代磷酸酯鍵聯，且L96係N-[參(GalNAc-烷基)-胺基癸醯基)]-4-羥基脯胺醇，以及阿維魯單抗，藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

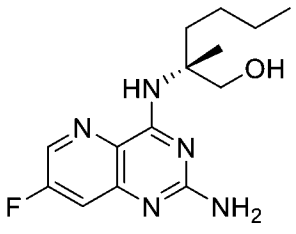
【0066】　在一些實施例中，本文所提供係一種治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合治療方案，其包含式(I)之化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽、SEQ ID NO.:1及SEQ ID NO.:2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'、及賽帕利單抗，藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

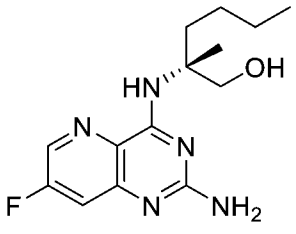
【0067】 在一些實施例中，本文所提供係一種治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合治療方案，其包含式(I)之化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽、SEQ ID NO.:1及SEQ ID NO.:2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中每一a係2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸，每一c係2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸，每一g係2'-O-甲基鳥苷-3'-磷酸，每一u係2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸，每一Af係2'-氟腺苷-3'-磷酸，每一Cf係2'-氟胞苷-3'-磷酸，每一Gf係2'-氟鳥苷-3'-磷酸，Uf係2'-氟尿苷-3'-磷酸，(Agn)係腺苷-乙二醇核酸(GNA)，每一s係硫代磷酸酯鍵聯，且L96係N-[參(GalNAc-烷基)-胺基癸醯基)]-4-羥基脯胺醇，以及賽帕利單抗，藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

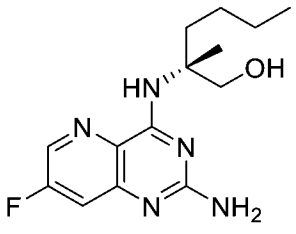
【0068】 在一些實施例中，本文所提供係一種治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合治療方案，其包含式(I)之化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽、SEQ ID NO.:1及SEQ ID NO.:2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'、及德瓦魯單抗，藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

【0069】 在一些實施例中，本文所提供係一種治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合治療方案，其包含式(I)之化合物：

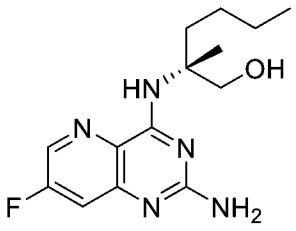


(I)，

或其醫藥上可接受之鹽、SEQ ID NO.:1及SEQ ID NO.:2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且

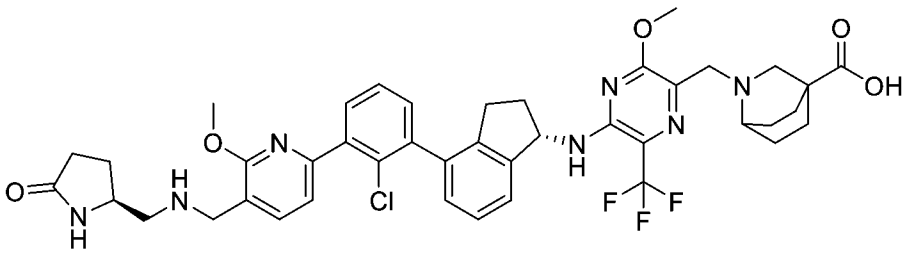
SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中每一a係2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸，每一c係2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸，每一g係2'-O-甲基鳥苷-3'-磷酸，每一u係2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸，每一Af係2'-氟腺苷-3'-磷酸，每一Cf係2'-氟胞苷-3'-磷酸，每一Gf係2'-氟鳥苷-3'-磷酸，Uf係2'-氟尿苷-3'-磷酸，(Agn)係腺苷-乙二醇核酸(GNA)，每一s係硫代磷酸酯鍵聯，且L96係N-[參(GalNAc-烷基)-胺基癸醯基)]-4-羥基脯胺醇，以及德瓦魯單抗，藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

【0070】 在一些實施例中，本文所提供係一種治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合治療方案，其包含式(I)之化合物：



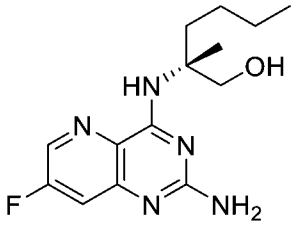
(I)，

或其醫藥上可接受之鹽、SEQ ID NO.:1及SEQ ID NO.:2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'、及該化合物：



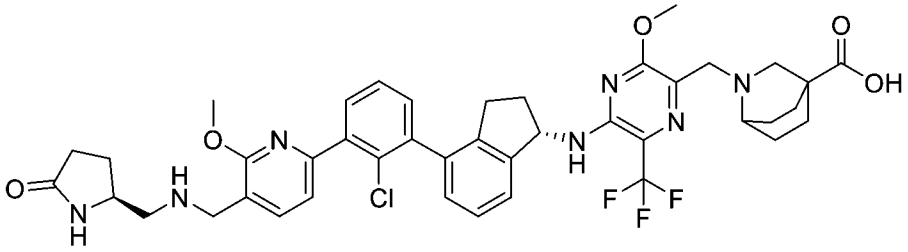
或其醫藥上可接受之鹽，藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

【0071】 在一些實施例中，本文所提供係一種治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合治療方案，其包含式(I)之化合物：



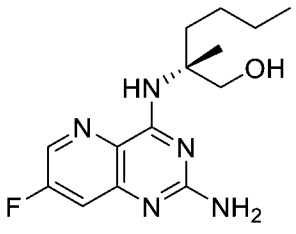
(I)，

或其醫藥上可接受之鹽、SEQ ID NO.:1及SEQ ID NO.:2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中每一a係2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸，每一c係2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸，每一g係2'-O-甲基鳥苷-3'-磷酸，每一u係2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸，每一Af係2'-氟腺苷-3'-磷酸，每一Cf係2'-氟胞苷-3'-磷酸，每一Gf係2'-氟鳥苷-3'-磷酸，Uf係2'-氟尿苷-3'-磷酸，(Agn)係腺苷-乙二醇核酸(GNA)，每一s係硫代磷酸酯鍵聯，且L96係N-[參(GalNAc-烷基)-胺基癸醯基)]-4-羥基脯胺醇，及該化合物：



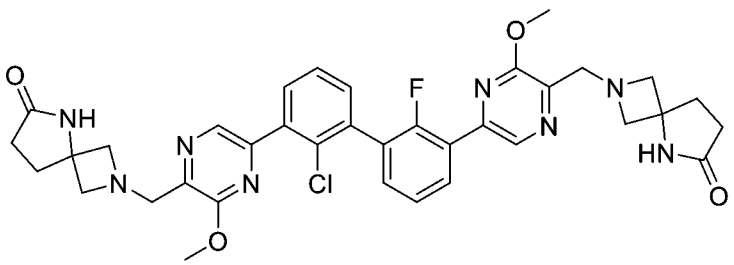
或其醫藥上可接受之鹽，藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

【0072】 在一些實施例中，本文所提供係一種治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合治療方案，其包含式(I)之化合物：



(I)，

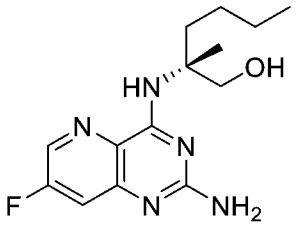
或其醫藥上可接受之鹽、SEQ ID NO.:1及SEQ ID NO.:2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'、及該化合物：



，

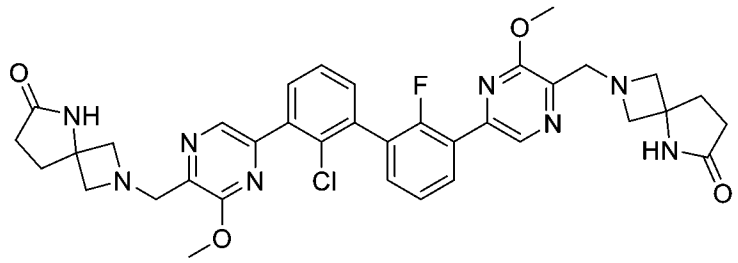
或其醫藥上可接受之鹽，藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

【0073】 在一些實施例中，本文所提供係一種治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合治療方案，其包含式(I)之化合物：



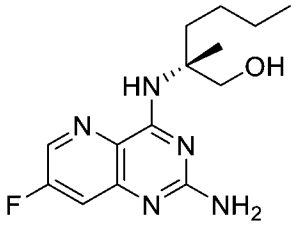
(I)，

或其醫藥上可接受之鹽、SEQ ID NO.:1及SEQ ID NO.:2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中每一a係2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸，每一c係2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸，每一g係2'-O-甲基鳥苷-3'-磷酸，每一u係2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸，每一Af係2'-氟腺苷-3'-磷酸，每一Cf係2'-氟胞苷-3'-磷酸，每一Gf係2'-氟鳥苷-3'-磷酸，Uf係2'-氟尿苷-3'-磷酸，(Agn)係腺苷-乙二醇核酸(GNA)，每一s係硫代磷酸酯鍵聯，且L96係N-[參(GalNAc-烷基)-胺基癸醯基)]-4-羥基脯胺醇，及該化合物：



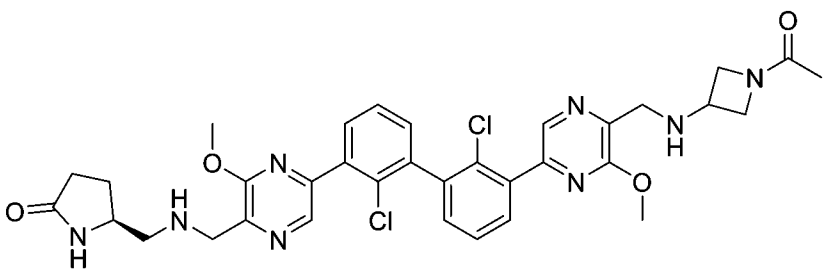
或其醫藥上可接受之鹽，藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

【0074】 在一些實施例中，本文所提供係一種治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合治療方案，其包含式(I)之化合物：



(I)，

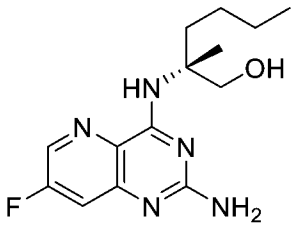
或其醫藥上可接受之鹽、SEQ ID NO.:1及SEQ ID NO.:2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'、及該化合物：



，

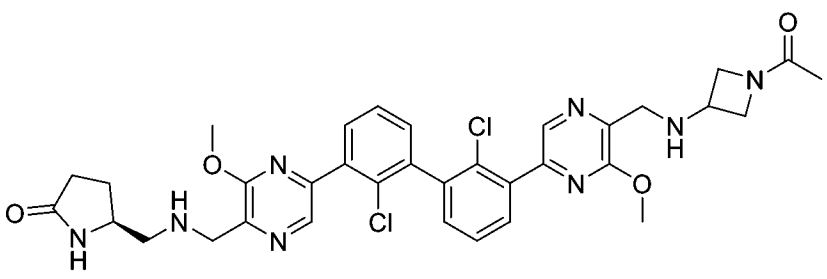
或其醫藥上可接受之鹽，藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

【0075】　在一些實施例中，本文所提供係一種治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合治療方案，其包含式(I)之化合物：



(I)，

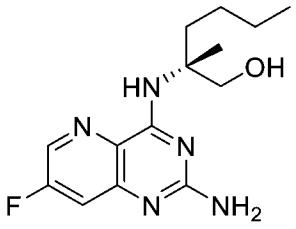
或其醫藥上可接受之鹽、SEQ ID NO.:1及SEQ ID NO.:2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中每一a係2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸，每一c係2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸，每一g係2'-O-甲基鳥苷-3'-磷酸，每一u係2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸，每一Af係2'-氟腺苷-3'-磷酸，每一Cf係2'-氟胞苷-3'-磷酸，每一Gf係2'-氟鳥苷-3'-磷酸，Uf係2'-氟尿苷-3'-磷酸，(Agn)係腺苷-乙二醇核酸(GNA)，每一s係硫代磷酸酯鍵聯，且L96係N-[參(GalNAc-烷基)-胺基癸醯基)]-4-羥基脯胺醇，及該化合物：



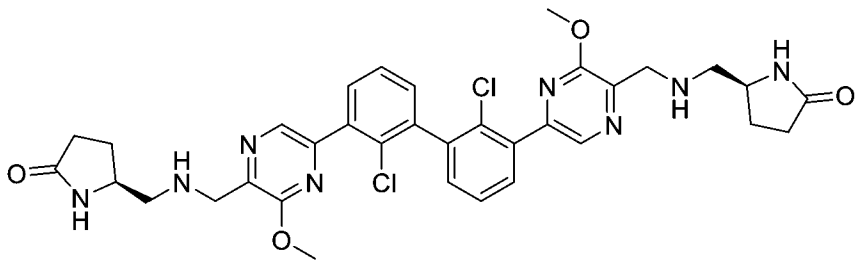
，

或其醫藥上可接受之鹽，藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

【0076】　在一些實施例中，本文所提供係一種治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合治療方案，其包含式(I)之化合物：

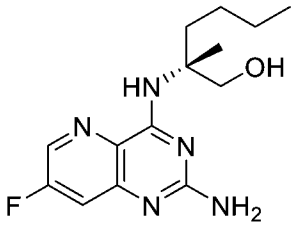

(I)，

或其醫藥上可接受之鹽、SEQ ID NO.:1及SEQ ID NO.:2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'、及該化合物：


，

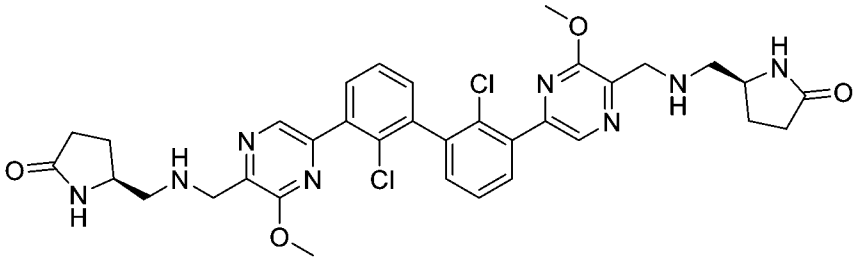
或其醫藥上可接受之鹽，藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

【0077】　在一些實施例中，本文所提供係一種治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合治療方案，其包含式(I)之化合物：



(I)，

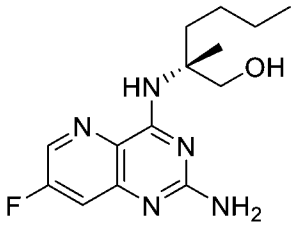
或其醫藥上可接受之鹽、SEQ ID NO.:1及SEQ ID NO.:2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中每一a係2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸，每一c係2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸，每一g係2'-O-甲基鳥苷-3'-磷酸，每一u係2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸，每一Af係2'-氟腺苷-3'-磷酸，每一Cf係2'-氟胞苷-3'-磷酸，每一Gf係2'-氟鳥苷-3'-磷酸，Uf係2'-氟尿苷-3'-磷酸，(Agn)係腺苷-乙二醇核酸(GNA)，每一s係硫代磷酸酯鍵聯，且L96係N-[參(GalNAc-烷基)-胺基癸醯基)]-4-羥基脯胺醇，及該化合物：



，

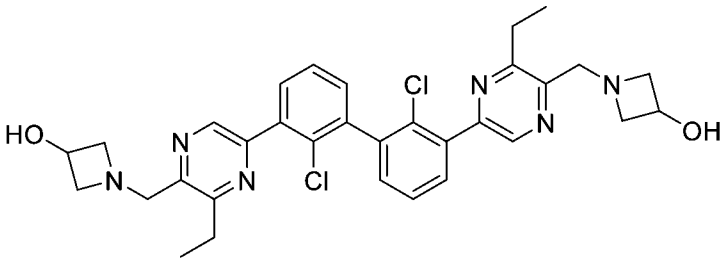
或其醫藥上可接受之鹽，藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

【0078】 在一些實施例中，本文所提供係一種治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合治療方案，其包含式(I)之化合物：



(I)，

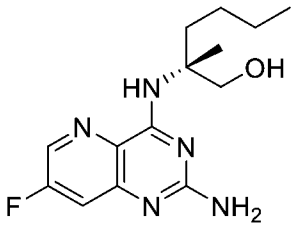
或其醫藥上可接受之鹽、SEQ ID NO.:1及SEQ ID NO.:2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'、及該化合物：



，

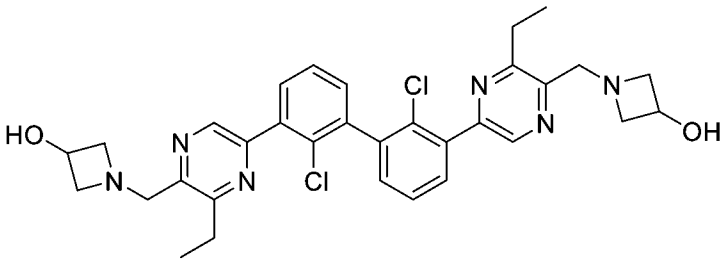
或其醫藥上可接受之鹽，藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

【0079】 在一些實施例中，本文所提供係一種治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合治療方案，其包含式(I)之化合物：



(I)，

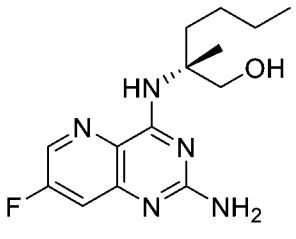
或其醫藥上可接受之鹽、SEQ ID NO.:1及SEQ ID NO.:2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中每一a係2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸，每一c係2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸，每一g係2'-O-甲基鳥苷-3'-磷酸，每一u係2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸，每一Af係2'-氟腺苷-3'-磷酸，每一Cf係2'-氟胞苷-3'-磷酸，每一Gf係2'-氟鳥苷-3'-磷酸，Uf係2'-氟尿苷-3'-磷酸，(Agn)係腺苷-乙二醇核酸(GNA)，每一s係硫代磷酸酯鍵聯，且L96係N-[參(GalNAc-烷基)-胺基癸醯基)]-4-羥基脯胺醇，及該化合物：



，

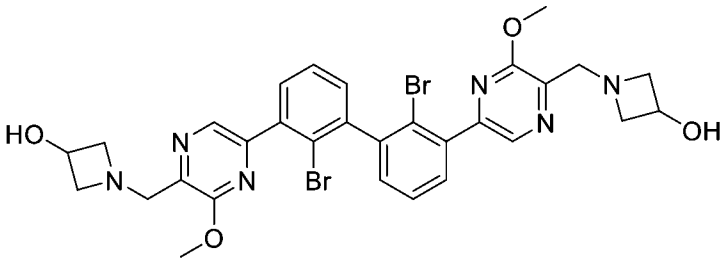
或其醫藥上可接受之鹽，藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

【0080】　在一些實施例中，本文所提供係一種治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合治療方案，其包含式(I)之化合物：



(I)，

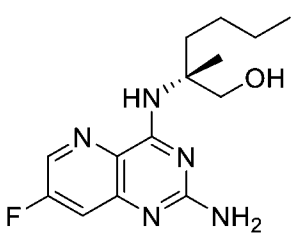
或其醫藥上可接受之鹽、SEQ ID NO.:1及SEQ ID NO.:2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'、及該化合物：



，

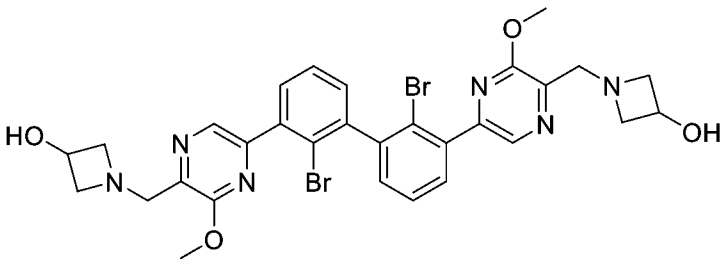
或其醫藥上可接受之鹽，藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

【0081】 在一些實施例中，本文所提供係一種治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合治療方案，其包含式(I)之化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽、SEQ ID NO.:1及SEQ ID NO.:2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中每一a係2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸，每一c係2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸，每一g係2'-O-甲基鳥苷-3'-磷酸，每一u係2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸，每一Af係2'-氟腺苷-3'-磷酸，每一Cf係2'-氟胞苷-3'-磷酸，每一Gf係2'-氟鳥苷-3'-磷酸，Uf係2'-氟尿苷-3'-磷酸，(Agn)係腺苷-乙二醇核酸(GNA)，每一s係硫代磷酸酯鍵聯，且L96係N-[參(GalNAc-烷基)-胺基癸醯基)]-4-羥基脯胺醇，及該化合物：



，

或其醫藥上可接受之鹽，藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

1. 額外劑

【0082】 在某些實施例中，提供醫藥組成物，其包括本揭露之藥劑，或其醫藥上可接受之鹽、與一或多種（例如一、二、三、四、一或二、一至三、或一至四種）額外治療劑，及醫藥上可接受之賦形劑之組合。

【0083】　在某些實施例中，提供套組，其包括本揭露之藥劑，或其醫藥上可接受之鹽、與一或多種（例如一、二、三、四、一或二、一至三、或一至四種）額外治療劑之組合。

【0084】　在某些實施例中，本揭露之藥劑或其醫藥上可接受之鹽係與一、二、三、四、或更多種額外治療劑組合。在某些實施例中，本揭露之藥劑或其醫藥上可接受之鹽係與兩種額外治療劑組合。在某些實施例中，本揭露之藥劑或其醫藥上可接受之鹽係與三種額外治療劑組合。在某些實施例中，本揭露之藥劑或其醫藥上可接受之鹽係與四種額外治療劑組合。一、二、三、四、或更多種額外治療劑可係選自相同類別的治療劑之不同治療劑，且/或彼等可選自不同類別的治療劑。

【0085】　在某些實施例中，當本揭露之藥劑係與一或多種如本文中所述之額外治療劑組合時，該組成物之組分係以同時或依序方案投予。當依序投予時，組合可在二或更多次投予中投予。

【0086】　本文中所揭示之藥劑與一或多種額外治療劑之共投予通常係指同時或依序投予本文中所揭示之藥劑及一或多種額外治療劑，使得治療有效量的各藥劑存在於患者體內。

【0087】　共投予包括在投予單位劑量的一或多種額外治療劑之前或之後投予單位劑量之本文所揭示之藥劑。本文所揭示之藥劑可在投予一或多種額外治療劑的數秒、數分鐘、或數小時內投予。例如，在一些實施例中，先投予單位劑量的本文所揭示之藥劑，接著在數秒或數分鐘內投予單位劑量的一或多種額外治療劑。替代地，在其他實施例中，先投予單位劑量的一或多種額外治療劑，接著在數秒或數分鐘內投予單位劑量的本文所揭示之藥劑。在一些實施例

中，先投予單位劑量的本文所揭示之藥劑，接著在數小時（例如1至12小時）的期間之後，投予單位劑量的一或多種額外治療劑。在其他實施例中，先投予單位劑量的一或多種額外治療劑，接著在數小時（例如1至12小時）的期間之後，投予單位劑量的本文所揭示之藥劑。

【0088】　在某些實施例中，本文所揭示之藥劑係與一或多種額外治療劑組合成單一劑型，以同時投予至患者，例如作為用於口服投予之固體劑型。

【0089】　在某些實施例中，本揭露之藥劑係與一種、兩種、三種、四種、或更多種選自HBV組合藥物、HBV疫苗、HBV DNA聚合酶抑制劑、免疫調節劑、類鐸受體(TLR)調節劑、干擾素α受體配體、玻尿酸酶抑制劑、B型肝炎核心抗原(HBcAg)抑制劑、B型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制劑、細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4 (ipi4)抑制劑、親環蛋白抑制劑、HBV病毒進入抑制劑、反義寡核苷酸靶向病毒mRNA、短干擾RNA (siRNA)和ddRNAi、內切酶調節劑、核糖核苷酸還原酶抑制劑、HBV E抗原抑制劑、共價閉合環狀DNA (cccDNA)抑制劑、法尼醇X受體促效劑、STING促效劑、抗HBV抗體、CCR2趨化因子拮抗劑、Caspase-9刺激劑、CD3調節劑、胸腺素促效劑、細胞介素、核蛋白調節劑、視黃酸誘導基因1刺激劑、NOD2刺激劑、磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、吲哚胺-2、3-二氧酶(IDO)通路抑制劑、ZCCHC14抑制劑、三級淋巴聚集物誘導劑、核酸聚合物（例如NAP和STOPS）、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、重組胸腺素α-1、布魯頓酪胺酸激酶(BTK)抑制劑、KDM抑制劑、HBV複製抑制劑、精胺酸酶抑制劑、基因治療和細胞治療、基因編輯器、CAR-T細胞療法、TCR-T細胞療法、及其他HBV藥物之額外治療劑組合。

【0090】 在某些實施例中，如本文所述之藥劑可被使用或與一或多種化學治療劑、免疫調節劑、免疫治療劑、治療性抗體、治療性疫苗、雙特異性抗體、和「類抗體」治療蛋白（例如DARPins®、抗pMHC TCR類抗體、DARTs®、Duobodies®、Bites®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物)、抗體藥物複合體(ADC)、基因修飾劑或基因編輯器（如CRISPR Cas9、鋅指核酸酶、歸巢核酸內切酶、歸巢大範圍核酸酶（如ARCUS）、合成核酸酶、TALEN）、細胞療法諸如CAR-T（嵌合抗原受體T細胞）和TCR-T（基因修改T細胞受體）藥劑、或其任何組合來組合。

【0091】 在某些實施例中，如本文所述之藥劑係與一種、兩種、三種、四種或更多種額外治療劑組合，例如，3-二氧酶(IDO)抑制劑、脂蛋白元A1調節劑、精胺酸酶抑制劑、B-淋巴細胞及T-淋巴細胞衰減劑抑制劑、布魯頓酪胺酸激酶(BTK)抑制劑、CCR2趨化因子拮抗劑、CD137抑制劑、CD160抑制劑、CD305抑制劑、CD4促效劑及調節劑、靶向B型肝炎核心抗原(HBcAg)之化合物、核心蛋白異位調節劑、共價閉合環狀DNA (cccDNA)抑制劑、親環蛋白抑制劑、細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4 (ipi4)抑制劑、DNA聚合酶抑制劑、核酸內切酶調節劑、表觀遺傳修飾劑、法尼醇X受體促效劑，游離脂肪酸(Ffa)受體2 (Ffar2; PR43)促效劑、游離脂肪酸(Ffa)受體3 (Ffar3; GPR441)促效劑、HBV DNA聚合酶抑制劑、HBV複製抑制劑、HBV RNAse抑制劑、HBV病毒進入抑制劑、HBx抑制劑、B型肝炎大包膜蛋白抑制劑、B型肝炎大包膜蛋白刺激劑、B型肝炎結構蛋白調節劑、B型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制劑、B型肝炎表面抗原(HBsAg)分泌或組裝抑制劑、B型肝炎病毒E抗原抑制劑、B型肝炎病毒複製抑制劑、肝炎病毒結構蛋白抑制劑、HIV-1反轉錄酶抑制劑、玻尿酸酶抑制

劑、細胞凋亡蛋白家族蛋白(IAPs)抑制劑之抑制劑、IL-2促效劑、IL-7促效劑、免疫調節劑、吲哚胺-2抑制劑、核糖核苷酸還原酶抑制劑、介白素2配體、ipi4抑制劑、賴胺酸去甲基酶抑制劑、組蛋白去甲基酶抑制劑、KDM1抑制劑、KDM5抑制劑、殺手細胞凝集素樣受體亞家族G成員1抑制劑、淋巴細胞活化基因3抑制劑、淋巴毒素β受體活化劑、Axl調節劑、B7-H3調節劑、B7-H4調節劑、CD160調節劑、CD161調節劑、CD27調節劑、CD47調節劑、非典型RNA聚合酶PAPD5抑制劑。非典型RNA聚合酶PAPD7抑制劑、CD70調節劑、GITR調節劑、HEVEM調節劑、ICOS調節劑、Mer調節劑、NKG2A調節劑、NKG2D調節劑、OX40調節劑、SIRPalpha調節劑、TIGIT調節劑、Tim-4調節劑、Tyro調節劑、Na+牛磺膽酸共轉運多肽(NTCP)抑制劑、自然殺傷細胞受體2B4抑制劑、NOD2基因刺激劑、核蛋白抑制劑、核蛋白調節劑、OX-40受體促效劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、肽基脯氨醯異構酶抑制劑、磷脂醯肌醇3激酶(PI3K)抑制劑、維甲酸誘導基因1刺激劑、反轉錄酶抑制劑、核糖核酸酶抑制劑、RNA DNA聚合酶抑制劑、SLC10A1基因抑制劑、SMAC擬似物、Src酪胺酸激酶抑制劑、干擾素基因刺激劑(STING)促效劑、NOD1刺激劑、T細胞表面糖蛋白CD28抑制劑、T細胞表面糖蛋白CD8調節劑、胸腺素促效劑、胸腺肽α1配體、Tim-3抑制劑、TLR-3促效劑、TLR-7促效劑、TLR-7調節劑、TLR-8調節劑、TLR-9促效劑、TLR9促效劑或基因刺激劑、類鐸受體(TLR)調節劑、病毒核糖核苷酸還原酶抑制劑、及其組合。

HBV組合藥物

【0092】 用於治療HBV之組合藥物之實例包括但不限於TRUVADA®（反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱），以及阿德福韋。

其他HBV藥物

【0093】 用於治療HBV的其他藥物之實例包括但不限於α-羥基莦酚酮、安多索韋(amdoxovir)、安奎諾爾(antroquinonol)、β-羥基胞嘧啶核苷、ARB-199、CCC-0975、ccc-R08、艾夫他濱(elvucitabine)、依澤替米貝(ezetimibe)、環孢素A、龍膽苦苷(gentiopicrin/gentiopicroside)、HH-003、賀普拉肽(hepalatide)、JNJ-56136379、硝唑尼特(nitazoxanide)、比林納潘特(birinapant)、NJK14047、NOV-205（莫里克桑(molixan, BAM-205）、oligotide、米沃替酯(mivotilate)、分艟(feron)、GST-HG-131、左旋咪唑(levamisole)、卡舒寧(Ka Shu Ning)、阿洛菲隆(alloferon)、WS-007、Y-101（替芬泰(Ti Fen Tai)）、rSIFN-co、PEG-IIFNm、KW-3、BP-Inter-014、齊墩果酸(oleanolic acid)、HepB-nRNA、cTP-5 (rTP-5)、HSK-II-2、HEISCO-106-1、HEISCO-106、赫普巴納(Hepbarna)、IBPB-006IA、和普印芬(Hepuyinfen)、DasKloster 0014-01、ISA-204、將安泰(Jiangantai)（肝西康(Ganxikang)）、MIV-210、OB-AI-004、PF-06、胡黃連苷(picroside)、DasKloster-0039、和普蘭太(hepulantai)、IMB-2613、NCO-48反丁烯二酸鹽、XTYW-001、SFA-001、TCM-800B、還原穀胱甘肽、RO-6864018、ENOB-HB-01、RG-7834、QL-007索非布韋、雷迪帕偉、UB-551、PA-1010、HPN-BV1、STSG-0002、及ZH-2N、及揭示於下列中之化合物：US20150210682, (Roche)、US 2016/0122344 (Roche)、WO2015173164、

WO2016023877、US2015252057A (Roche)、WO16128335A1 (Roche)、WO16120186A1 (Roche)、US2016237090A (Roche)、WO16107833A1 (Roche)、WO16107832A1 (Roche)、US2016176899A (Roche)、WO16102438A1 (Roche)、WO16012470A1 (Roche)、US2016220586A (Roche)、及US2015031687A (Roche)。

HBV疫苗

【0094】 HBV疫苗包括預防性及治療性疫苗兩者。HBV預防性疫苗之實例包括但不限於Vaxelis、Hexaxim、Heplisav、Mosquirix、DTwP-HBV疫苗、Bio-Hep-B、D/T/P/HBV/M (LBVP-0101; LBVW-0101)、DTwP-Hepb-Hib-IPV疫苗、Heberpenta L、DTwP-HepB-Hib、V-419、CVI-HBV-001、特拉海(Tetrabhay)、B型肝炎預防性疫苗(Advax Super D)、Hepatrol-07、GSK-223192A、ENGERIX B®、重組B型肝炎疫苗（肌內注射，Kangtai Biological Products）、重組B型肝炎疫苗（漢遜多形酵母菌(Hansenual polymorpha yeast，肌內注射，Hualan Biological Engineering）、重組B型肝炎表面抗原疫苗、Bimmugen、CARG-101、Euforavac、Eutravac、anrix-DTaP-IPV-Hep B、HBAI-20、Infanrix-DTaP-IPV-Hep B-Hib、Pentabio Vaksin DTP-HB-Hib、Comvac 4、Twinrix、Euvax-B、Tritanrix HB、Infanrix Hep B、Comvax、DTP-Hib-HBV疫苗、DTP-HBV疫苗、Yi Tai、Heberbiovac HB、Trivac HB、GerVax、DTwP-Hep B-Hib疫苗、Bilive、Hepavax-Gene、SUPERVAX、Comvac5、Shanvac-B、Hebsulin、Recombivax HB、Revac B mcf、Revac B+、Fendrix、DTwP-HepB-

Hib、DNA-001、Shan5、Shan6、rhHBsAG疫苗、HBI五價疫苗、LBVD、Infanrix HeXa、YS-HBV-001、IR-101H、TVAX-008、及DTaP-rHB-Hib疫苗。

【0095】 HBV治療性疫苗之實例包括但不限於HBsAG-HBIG複合體、ARB-1598、Bio-Hep-B、NASVAC、abi-HB（靜脈內）、ABX-203、特拉海(Tetrabhay)、GX-110E、GS-4774、肽疫苗(epsilonPA-44)、Hepatrol-07、NASVAC (NASTERAP)、IMP-321、BEVAC、Revac B mcf、Revac B+、MGN-1333、KW-2、CVI-HBV-002、AltraHepB、VGX-6200、FP-02、FP-02.2 (HepTcell)、NU-500、HBVax、im/TriGrid/抗原疫苗、Mega-CD40L佐劑疫苗、HepB-v、RG7944 (INO-1800)、基於重組VLP之治療性疫苗（HBV感染，VLP Biotech）、B型肝炎治療性DNA疫苗、AdTG-17909、AdTG-17910 AdTG-18202、ChronVac-B、TG-1050、VVX-001、GSK-3528869A (ChAd155-hli-HBV + MVA-HBV +Hbc-HBs/AS01B-4)、VBI-2601、VTP-300（ChAdOx1-SIi-HBV-CPmut-TPA-Ssh初免及MVA-SIi-HBV-CPmut-TPA-Ssh加強）、MVA-BN、AVA-2100、HBV-ADV311、YS-HBV-002、及Lm HBV。HBV沙粒狀病毒疫苗係描述於例如WO2017076988及WO2017198726。

HBV DNA聚合酶抑制劑

【0096】 HBV DNA聚合酶抑制劑之實例包括但不限於阿德福韋(HEPSERA®)、恩曲他濱(EMTRIVA®)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(VIREAD®)、替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋雙匹酯(tenofovir dipivoxil)、反丁烯二酸替諾福韋雙匹酯、替諾福韋十八烷氧基乙基乙

酯、CMX-157、替諾福韋埃利代(tenofovir exalidex)、因提弗(entecavir)、恩替卡韋(BARACLUDE®)、恩替卡韋順丁烯二酸鹽、替比夫定(TYZEKA®)、非洛西韋(filocilovir)、帕拉德福韋(pradefovir)、克來夫定(clevudine)、利巴韋林(ribavirin)、拉米夫定(lamivudine) (EPIVIR-HBV®)、疊氮膦(phosphazide)、泛昔洛韋(famciclovir)、弗索林(fusolin)、美他卡韋(metacavir)、ATI-2173、SNC-019754、FMCA、AGX-1009、AR-II-04-26、HIP-1302、天門冬胺酸替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil aspartate)、乳清酸替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil orotate)、AiB-001、及HS-10234。

免疫調節劑

【0097】 免疫調節劑之實例包括但不限於瑞他立德(rintatolimod)、鹽酸艾咪朵爾(imidol hydrochloride)、因加容(ingaron)、德瑪韋(dermaVir)、普拉昆(plaquenil) (羥基氯奎(hydroxychloroquine))、普留淨(proleukin)、羥脲、黴酚酸(mycophenolate acid; MPA)及其酯衍生物黴酚酸嗎啉乙酯(MMF)、JNJ-440、WF-10、AB-452、利巴韋林(ribavirin)、IL-12、INO-9112、聚合物聚乙烯亞胺(PEI)、吉朋(Gepon)、VGV-1、MOR-22、CRV-431、JNJ-0535、TG-1050、ABI-H2158、BMS-936559、GS-9688、RO-7011785、RG -7854、RO-6871765、AIC-649、及IR-103。

類鐸受體(TLR)促效劑

【0098】 在各種實施例中，如本文所述之藥劑係與類鐸受體(TLR)之促效劑組合，例如TLR1（NCBI基因ID：7096）、TLR2（NCBI基因ID：

7097）、TLR3（NCBI基因ID：7098）、TLR4（NCBI基因ID：7099）、TLR5（NCBI基因ID：7100）、TLR6（NCBI基因ID：10333）、TLR7（NCBI基因ID：51284）、TLR8（NCBI基因ID：51311）、TLR9（NCBI基因ID：54106）、及/或TLR10（NCBI基因ID：81793）TLR11、TLR12、及TLR13之促效劑。

【0099】 TLR調節劑之實例包括但不限於AK-0701。

【0100】 TLR3調節劑之實例包括但不限於瑞他立德(rintatolimod)、聚ICLC、RIBOXXON®、Apoxxim、RIBOXXIM®、IPH-33、MCT-465、MCT-475、及ND-1.1。

【0101】 TLR4促效劑之實例包括但不限於G-100、及GSK-1795091。

【0102】 可共投予的TLR7促效劑之實例包括但不限於AL-034、DSP-0509、GS-9620（維沙莫德(vesatolimod)）、LHC-165、TMX-101（咪喹莫特(imiquimod)）、GSK-2245035、雷西莫特(resiquimod)、DSR-6434、DSP-3025、IMO-4200、MCT-465、MEDI-9197、3M-051、SB-9922、3M-052、林托普(Limtop)、TMX-30X、TMX-202、RG-7863、RG-7854、RG-7795、及下列中所揭示之化合物：US20100143301 (Gilead Sciences)、US20110098248 (Gilead Sciences)、及US20090047249 (Gilead Sciences)、US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx

Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics)、及US20130251673 (Novira Therapeutics)。

【0103】 可共同投予的TLR7/TLR8促效劑係NKTR-262、特拉莫德(telratolimod)、及BDB-001。

【0104】 TLR-8抑制劑之實例包括但不限於ZG-170607。

【0105】 可共投予的TLR8促效劑之實例包括但不限於E-6887、IMO-4200、IMO-8400、IMO-9200、MCT-465、MEDI-9197、莫托莫特(motolimod)、雷西莫特(resiquimod)、塞爾甘多利莫德(selgantolimod)(GS-9688)、HRS-9950、VTX-1463、VTX-763、3M-051、3M-052、及下列中所揭示之化合物：US2016289229 (Gilead Sciences)、US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics)、US20130251673 (Novira Therapeutics)、美國專利第9670205號 (Gilead Sciences, Inc.)、US20160289229 (Gilead Sciences, Inc.)、WO2017/048727 (Gilead Sciences, Inc.)、US20180065938 (Gilead Sciences, Inc.)、及US20180086755 (Gilead Sciences, Inc.)。

【0106】 可組合或共投之例示性TLR9促效劑包括但不限於AST-008、庫比莫德(cobitolimod)、CMP-001、IMO-2055、IMO-2125、S-540956、利騰莫特(litenimod)、MGN-1601、BB-001、BB-006、IMO-3100、IMO-8400、IR-103、IMO-9200、阿托莫特(agatolimod)、DIMS-9054、DV-1079、DV-1179、AZD-1419、利福莫特(leftolimod) (MGN-1703)、CYT-003、CYT-003-QbG10、替索莫德(tilsotolimod)、及PUL-042。

【0107】 TLR7、TLR8和TLR9調節劑的實例包括但不限於下列中所揭示之化合物：WO2017047769 (Teika Seiyaku)、WO2015014815 (Janssen)、WO2018045150 (Gilead Sciences Inc)、WO2018045144 (Gilead Sciences Inc)、WO2015162075 (Roche)、WO2017034986 (University of Kansas)、WO2018095426 (Jiangsu Hengrui Medicine Co Ltd)、WO2016091698(Roche)、WO2016075661 (GlaxoSmithKline Biologicals)、WO2016180743 (Roche)、WO2018089695 (Dynavax Technologies)、WO2016055553 (Roche)、WO2015168279 (Novartis)、WO2016107536 (Medshine Discovery)、WO2018086593 (Livo (Shanghai) Pharmaceutical)、WO2017106607 (Merck)、WO2017061532 (Sumitomo Dainippon Pharma)、WO2016023511 (Chia Tai Tianqing Pharmaceutical)、WO2017076346 (Chia Tai Tianqing Pharmaceutical)、WO2017046112 (Roche)、WO2018078149 (Roche)、WO2017040233 (3M Co)、WO2016141092 (Gilead Sciences)、WO2018049089 (BristolMyers Squibb)、WO2015057655 (Eisai Co Ltd)、WO2017001307 (Roche)、WO2018005586 (BristolMyers Squibb)、WO201704023 (3M Co)、WO2017163264 (Council of Scientific and Industrial Research (India))、WO2018046460 (GlaxoSmithKline

Biologicals)、WO2018047081 (Novartis)、WO2016142250 (Roche)、WO2015168269 (Novartis)、WO201804163 (Roche)、WO2018038877 (3M Co)、WO2015057659 (Eisai Co Ltd)、WO2017202704 (Roche)、WO2018026620 (BristolMyers Squibb)、WO2016029077 (Janus Biotherapeutics)、WO201803143 (Merck)、WO2016096778 (Roche)、WO2017190669 (Shanghai De Novo Pharmatech)、US09884866 (University of Minnesota)、WO2017219931 (Sichuan KelunBiotech Biopharmaceutical)、WO2018002319 (Janssen Sciences)、WO2017216054 (Roche)、WO2017202703 (Roche)、WO2017184735 (IFM Therapeutics)、WO2017184746 (IFM Therapeutics)、WO2015088045 (Takeda Pharmaceutical)、WO2017038909 (Takeda Pharmaceutical)、WO2015095780 (University of Kansas)、及WO2015023958 (University of Kansas)。

【0108】 在某些實施例中，如本文所述之藥劑與TLR7、TLR8或TLR9促效劑共投予。

干擾素α受體配體

【0109】 干擾素α受體配體之實例包括干擾素α-2b (INTRON A®)、聚乙二醇干擾素α-2a (PEGASYS®)、聚乙二醇干擾素α-1b、干擾素α1b (HAPGEN®)、維爾多納(Veldona)、因氟拉度(Infradure)、Roferon-A、YPEG-干擾素α-2a (YPEG-rhIFNalpha-2a)、P-1101、艾爾吉隆(Algeron)、阿爾法隆(Alfarona)、因加容(干擾素γ)、rSIFN-co(重組超級複合干擾素)、Ypeg干擾素(Ypeginterferon) α-2b (YPEG-rhIFNalpha-2b)、MOR-22、聚乙二醇化干擾素(peginterferon) α-2b (PEG-INTRON®)、拜氟隆(Bioferon)、樂複能(Novaferon)、

因木塔(Inmutag) (因氟隆(Inferon))、MULTIFERON®、干擾素α-n1 (HUMOFERON®)、干擾素β-1a (AVONEX®)、沙氟隆(Shaferon)、干擾素α-2b (Axxo)、阿法菲酮(Alfaferone)、干擾素α-2b (BioGeneric Pharma)、干擾素-α2 (CJ)、拉氟隆(Laferonum)、VIPEG、布勞氟隆(BLAUFERON)-A、布勞氟隆-B、因特瑪斯α (Intermax Alpha)、瑞爾迪隆(Realdiron)、蘭斯嗪(Lanstion)、匹伽氟隆(Pegaferon)、匹伽氟隆(Pegaferon)、PD氟隆-B、干擾素α-2b (IFN，Laboratorios Bioprofarma)、α干擾素(alfainterferona) 2b、卡爾氟隆(Kalferon)、匹格納咯(Pegnano)、氟隆雪(Feronsure)、派吉海(PegiHep)、干擾素α2b (Zydus-Cadila)、干擾素α2a、奧替派(Optipeg) A、瑞阿法(Realfa) 2B、瑞力氟隆(Reliferon)、干擾素α-2b (Amega)、干擾素α-2b (Virchow)、羅派干擾素(ropeginterferon) α-2b、rHSA-IFN α-2a (重組人類血清白蛋白干擾素α2a融合蛋白)、PEG-IFN-α、rHSA-IFN α2b、重組人類干擾素α-(1b、2a、2b)、聚乙二醇化干擾素α-2b (Amega)、聚乙二醇化干擾素α-2a、里阿非隆(Reaferon)-EC、普羅喹氟(Proquiferon)、優尼氟隆(Uniferon)、優瑞福(Urifron)、干擾素α-2b (Changchun Institute of Biological Products)、安特氟隆(Anterferon)、山氟隆(Shanferon)、雷氟隆(Layfferon)、上生雷泰(Shang Sheng Lei Tai)、因特芬(INTEFEN)、賽諾金(SINOGEN)、福康泰(Fukangtai)、匹格斯塔(Pegstat)、rHSA-IFN α-2b、SFR-9216及因特波(Interapo)。

玻尿酸酶抑制劑

【0110】 玻尿酸酶抑制劑之實例包括但不限於阿斯君默(astodrimer)。

B型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制劑

【0111】 HBsAg抑制劑之實例包括但不限於AK-074、HBF-0259、GP-605、PBHBV-001、PBHBV-2-15、PBHBV-2-1、REP-9AC、REP-9C、REP-9、REP-2139、REP-2139-Ca、REP-2055、REP-2163、REP-2165、REP-2053、REP-2031、REP-006、及REP-9AC'。

【0112】 HBsAg分泌抑制劑之實例包括但不限於BM601、GST-HG-131、AB-452、及ALG-010093。

細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4 (CTLA4)抑制劑

【0113】 細胞毒性T淋巴球相關蛋白4 (CTLA4)抑制劑之實例包括但不限於AGEN-2041、AGEN-1884、伊匹魯密單抗(ipilumimab)、貝拉西普(belatacept)、PSI-001、PRS-010、Probody mAbs曲美單抗(tremelimumab)、及JHL-1155。

親環素抑制劑

【0114】 親環素抑制劑之實例包括但不限於CPI-431-32、EDP-494、OCB-030、SCY-635、NVP-015、NVP-018、NVP-019、STG-175、及下列中所揭示之化合物：US8513184 (Gilead Sciences)、US20140030221 (Gilead Sciences)、US20130344030 (Gilead Sciences)、及US20130344029 (Gilead Sciences)。

HBV病毒進入抑制劑

【0115】 HBV病毒進入抑制劑之實例包括但不限於米魯德西B (Myrcludex B)。

B型肝炎大包膜蛋白抑制劑

【0116】 B型肝炎大包膜蛋白抑制劑之實例包括但不限於GP-605、GST-HG-121、ALG-010093、及ALG-01013。

靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸

【0117】 靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸之實例包括但不限於ISIS-HBVRx、IONIS-HBVRx、IONIS-HBV-LRx、IONIS-GSK6-LRx、GSK-3389404、BNC-1701、及RG-6004。

短干擾RNA (siRNA)及ddRNAi

【0118】 siRNA實例包括但不限於TKM-HBV (TKM-HepB)、ALN-HBV、SR-008、HepB-nRNA、ARC-520、ARC-521、ARB-1740、ARB-1467、AB-729、DCR-HBVS、RG-6084 (PD-L1)、RG-6217、ALN-HBV-02、JNJ-3989 (ARO-HBV)、STSG-0002、ALG-010133、ALG-ASO、LUNAR-HBV、及DCR-HBVS (DCR-S219)。

【0119】 DNA引導之RNA干擾(ddRNAi)之實例包括BB-HB-331。

核酸內切酶調節劑

【0120】 核酸內切酶調節劑之實例包括但不限於PGN-514。

核糖核苷酸還原酶抑制劑

【0121】 核糖核苷酸還原酶抑制劑之實例包括但不限於曲美多斯(Trimidox)。

非核苷反轉錄酶抑制劑

【0122】 非核苷反轉錄酶抑制劑實例包括但不限於下列中所揭示之化合物：WO2018118826 (Merck)、WO2018080903(Merck)、WO2018119013 (Merck)、WO2017100108 (Idenix)、WO2017027434 (Merck)、WO2017007701 (Merck)、WO2008005555 (Gilead)。

HBV複製抑制劑

【0123】 B型肝炎病毒複製抑制劑之實例包括但不限於GP-31502、異噻呋啶(isothiafludine)、IQP-HBV、RM-5038、及新甘帖(Xingantie)。

HIV-1反轉錄酶抑制劑

【0124】 HIV-1反轉錄酶抑制劑之實例包括但不限於2,5,6-取代嘧啶酮衍生物(HBV)。

非典型RNA聚合酶PAPD5及PAPD7抑制劑

【0125】 非典型RNA聚合酶PAPD5及PAPD7抑制劑之實例包括但不限於PAPD5和PAPD7靶向鎖定核酸反義寡核苷酸（HBV感染）。

共價閉合環狀DNA (cccDNA)抑制劑

【0126】 cccDNA抑制劑之實例包括但不限於BSBI-25、ccc-R08、及CHR-101。

法尼醇X受體促效劑

【0127】 法尼醇X受體促效劑之實例包括但不限於例如EYP-001、希勒氟索(cilofexor) (GS-9674)、EDP-305、MET-409、曲匹氟索(Tropifexor)、AKN-083、RDX-023、BWD-100、LMB-763、INV-3、NTX-023-1、EP-024297、及GS-8670。

凋亡蛋白酶9刺激劑

【0128】 凋亡蛋白酶9刺激劑之實例包括但不限於ENOB-HB-01。

CD3調節劑

【0129】 CD3調節劑之實例包括但不限於IMC-I109V。

Ffar2及Ffar3促效劑

【0130】 Ffar2及Ffar3促效劑之實例包括但不限於SFA-001。

額外的HBV抗體

【0131】 靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體之實例包括但不限於冷維單抗(lenvervimab) (GC-1102)、XTL-17、XTL-19、KN-003、IV海帕布林(Hepabulin) SN、VIR-3434、及全人類單株抗體療法（B型肝炎病毒感染，Humabs BioMed）。

【0132】 HBV抗體（包括單株抗體及多株抗體）之實例包括但不限於努特徹(Zutectra)、上生甘迪(Shang Sheng Gan Di)、Uman Big (B型肝炎超免疫)、Omri-Hep-B、Nabi-HB、寶甘靈(Hepatect) CP、海帕甘(HepaGam) B、易甘替(igantibe)、硫力瓦(Niuliva)、CT-P24、B型肝炎免疫球蛋白（靜脈內，pH4，HBV感染，Shanghai RAAS Blood Products）、及福韋普(Fovepta) (BT-088)。

【0133】 全人類單株抗體之實例包括但不限於HBC-34。

【0134】 針對HBV病毒肽/主要組織相容性複合體(MHC)第I型(pMHC)錯合體之抗體係描述於例如Sastry, et al., J Virol. 2011 Mar; 85(5):1935-42及WO2011062562。

CCR2趨化激素拮抗劑

【0135】 CCR2趨化介素拮抗劑之實例包括但不限於丙帕鍺(propagermanium)。

胸腺素促效劑

【0136】 胸腺素促效劑之實例包括但不限於胸腺法新(Thymalfasin)、重組胸腺素α1 (GeneScience)。

細胞介素

【0137】 細胞介素之實例包括但不限於重組IL-7、CYT-107、介白素-2 (IL-2, Immunex)、重組人類介白素-2(Shenzhen Neptunus)、IL-15、IL-21、IL-24、及西莫介白素(celmoleukin)。

介白素促效劑

【0138】 在某些實施例中，本文所描述之藥劑係與介白素促效劑（諸如IL-2、IL-7、IL-15、IL-10、IL-12促效劑）組合；IL-2受體促效劑之實例，諸如普留淨(proleukin)（阿地介白素，IL-2）；聚乙二醇化IL-2（例如NKTR-214）；IL-2之經修飾變體（例如，THOR-707）、貝加德留淨(bempegaldesleukin)、AIC-284、ALKS-4230、CUI-101、Neo-2/15；IL-15促效劑之實例包括但不限於ALT-803、NKTR-255、及hetIL-15、介白素15/Fc融合蛋白、AM-0015、NIZ-985、SO-C101、IL-15辛索林(Synthorin)（聚乙二醇化IL-15）、P-22339、及IL-15 -PD-1融合蛋白N-809；IL-7之實例包括CYT-107。

核蛋白調節劑

【0139】 核蛋白調節劑可為HBV核心或殼體蛋白抑制劑。核蛋白調節劑之實例包括但不限於GS-4882、AB-423、AB-836、AT-130、ALG-001075、

ATG-001024、ALG-000184、EDP-514、GLS4、NVR-1221、NVR-3778、AL-3778、BAY 41-4109、甲磺酸莫非賽定(morphothiadine mesilate)、ARB-168786、ARB-880、ARB-1820、GST-HG-141、JNJ-379、JNJ-632、RG-7907、GST-HG-141、HEC-72702、KL-060332、AB-506、ABI-H0731、ABI-H3733、JNJ-440、AK-0605、HRS-5091、VNRX-9945、ABI-H2158、CB-HBV-001、AK-0605、SOC-10、SOC-11、及DVR-23。

【0140】 殼體抑制劑之實例包括但不限於下列中所揭示之化合物：US2018161307 (Gilead Sciences)、US20140275167 (Novira Therapeutics)、US20130251673 (Novira Therapeutics)、US20140343032 (Roche)、WO2014037480 (Roche)、US20130267517 (Roche)、WO2014131847 (Janssen)、WO2014033176 (Janssen)、WO2014033170 (Janssen)、WO2014033167 (Janssen)、WO2015/059212 (Janssen)、WO2015118057(Janssen)、WO2015011281 (Janssen)、WO2014184365 (Janssen)、WO2014184350 (Janssen)、WO2014161888 (Janssen)、WO2013096744 (Novira)、US20150225355 (Novira)、US20140178337 (Novira)、US20150315159 (Novira)、US20150197533 (Novira)、US20150274652 (Novira)、US20150259324、(Novira)、US20150132258 (Novira)、US9181288 (Novira)、WO2014184350 (Janssen)、WO2013144129 (Roche)、WO2017198744 (Roche)、US 20170334882 (Novira)、US 20170334898 (Roche)、WO2017202798 (Roche)、WO2017214395 (Enanta)、WO2018001944 (Roche)、WO2018001952 (Roche)、WO2018005881 (Novira)、WO2018005883 (Novira)、WO2018011100 (Roche)、WO2018011160 (Roche)、WO2018011162 (Roche)、WO2018011163 (Roche)、WO2018036941

(Roche)、WO2018043747 (Kyoto Univ)、US20180065929 (Janssen)、WO2016168619 (Indiana University)、WO2016195982 (The Penn State Foundation)、WO2017001655 (Janssen)、WO2017048950 (Assembly Biosciences)、WO2017048954 (Assembly Biosciences)、WO2017048962 (Assembly Biosciences)、US20170121328 (Novira)、US20170121329 (Novira)。

【0141】 轉錄抑制劑的實例包括但不限於下列中所揭示之化合物：WO2017013046 (Roche)、WO2017016960 (Roche)、WO2017017042 (Roche)、WO2017017043 (Roche)、WO2017061466 (Toyoma chemicals)、WO2016177655 (Roche)、WO2016161268 (Enanta)、WO2017001853 (Redex Pharma)、WO2017211791 (Roche)、WO2017216685 (Novartis)、WO2017216686 (Novartis)、WO2018019297 (Ginkgo Pharma)、WO2018022282 (Newave Pharma)、US20180030053 (Novartis)、及WO2018045911 (Zhejiang Pharma)。

STING促效劑、RIG-I及NOD2調節劑

【0142】 在一些實施例中，本文所描述之藥劑與干擾素基因刺激劑(STING)組合。在一些實施例中，STING受體促效劑或活化劑係選自由下列所組成之群組：ADU-S100 (MIW-815)、SB-11285、MK-1454、SR-8291、AdVCA0848、STINGVAX、GSK-532、SYN-STING、MSA-1、SR-8291、5,6-二甲基吖酮-4-乙酸(DMXAA)、環狀-GAMP (cGAMP)、及環狀-二-AMP。在一些實施例中，本文所述之藥劑係與RIG-I調節劑，諸如RGT-100、或NOD2調節劑，諸如SB-9200、及IR-103組合。

【0143】 STING促效劑之實例包括但不限於下列中所揭示之化合物：WO 2018065360 (Biolog Life Science Institute Forschungslabor und Biochemica-Vertrieb GmbH, Germany)、WO 2018009466 (Aduro Biotech)、WO 2017186711 (InvivoGen)、WO 2017161349 (Immune Sensor)、WO 2017106740 (Aduro Biotech)、US 20170158724 (Glaxo Smithkiline)、WO 2017075477 (Aduro Biotech)、US 20170044206 (Merck)、WO 2014179760 (University of California)、WO2018098203 (Janssen)、WO2018118665 (Merck)、WO2018118664 (Merck)、WO2018100558 (Takeda)、WO2018067423 (Merck)、及WO2018060323 (Boehringer)。

視黃酸可誘導型基因1刺激劑

【0144】 視黃酸可誘導型基因1刺激劑之實例包括但不限於伊納吉韋吡呋酯(inarigivir soproxil) (SB-9200)、SB-40、SB-44、ORI-7246、ORI-9350、ORI-7537、ORI-9020、ORI-9198、ORI-7170、及RGT-100。

NOD2刺激劑

【0145】 NOD2刺激劑之實例包括但不限於伊納吉韋吡呋酯(inarigivir soproxil) (SB-9200)。

磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑

【0146】 PI3K抑制劑之實例包括但不限於艾德昔布(idelalisib)、ACP-319、AZD-8186、AZD-8835、布帕昔布(buparlisib)、CDZ-173、CLR-457、皮

克昔布(pictilisib)、來那替尼(neratinib)、瑞戈替布(rigosertib)、瑞戈替布鈉(rigosertib sodium)、EN-3342、TGR-1202、艾培昔布(alpelisib)、杜維昔布(duvelisib)、IPI-549、UCB-5857、泰尼昔布(taselisib)、XL-765、吉達力絲(gedatolisib)、ME-401、VS-5584、考班昔布(copanlisib)、CAI orotate、哌立福辛(perifosine)、RG-7666, GSK-2636771、DS-7423、帕努昔布(panulisib)、GSK-2269557、GSK-2126458、CUDC-907、PQR-309、INCB-40093、皮拉昔布(pilaralisib)、BAY-1082439、甲磺酸普喹替尼(puquitinib mesylate)、SAR-245409、AMG-319、RP-6530、ZSTK-474、MLN-1117、SF-1126、RV-1729、索諾昔布(sonolisib)、LY-3023414、SAR-260301、TAK-117、HMPL-689、特納昔布(tenalisib)、沃塔昔布(voxtalisib)、及CLR-1401。

免疫檢查點調節劑

【0147】 在各種實施例中，本文所述之藥劑係與抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑及/或與一或多種刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種刺激劑、活化劑、或促效劑組合。阻斷或抑制抑制性免疫檢查點可正向調節T細胞或NK細胞活化且預防經感染之細胞之免疫逃脫。活化或刺激刺激性免疫檢查點可放大免疫檢查點抑制劑在感染治療劑之效應。在各種實施例中，免疫檢查點蛋白或受體調控T細胞反應（例如回顧於Xu, et al., *J Exp Clin Cancer Res.* (2018) 37:110）。在各種實施例中，免疫檢查點蛋白或受體調控NK細胞反應（例如回顧於Davis, et al., *Semin Immunol.* (2017) 31:64–75及Chiossone, et al., *Nat Rev Immunol.* (2018) 18(11):671-688）。

【0148】 免疫檢查點蛋白或受體之實例包括但不限CD27、CD70；CD40、CD40LG；CD47、CD48 (SLAMF2)、含跨膜及免疫球蛋白域2 (TMIGD2、CD28H)、CD84 (LY9B、SLAMF5)、CD96、CD160、MS4A1 (CD20)、CD244 (SLAMF4)；CD276 (B7H3)；含V-set域T細胞活化抑制子1 (VTCN1, B7H4)；V-set免疫調節受體(VSIR, B7H5, VISTA)；免疫球蛋白超家族成員11 (IGSF11, VSIG3)；自然殺手細胞細胞毒性受體3配體1 (NCR3LG1, B7H6)；HERV-H LTR關聯2 (HHLA2, B7H7)；誘導性T細胞共刺激子(ICOS, CD278)；誘導性T細胞共刺激子配體(ICOSLG, B7H2)；TNF受體超家族成員4 (TNFRSF4, OX40)；TNF超家族成員4 (TNFSF4, OX40L)；TNFRSF8 (CD30)、TNFSF8 (CD30L)；TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1)、TNFRSF9 (CD137)、TNFSF9 (CD137L)；TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2)、TNFRSF10 (TRAIL)；TNFRSF14 (HVEM, CD270)、TNFSF14 (HVEML)；CD272（B及T淋巴細胞相關(BTLA)）；TNFRSF17 (BCMA, CD269)、TNFSF13B (BAFF)；TNFRSF18 (GITR)、TNFSF18 (GITRL)；MHC第I型多肽相關序列A (MICA)；MHC第I型多肽相關序列B (MICB)；CD274 (CD274, PDL1, PD-L1)；程式性細胞死亡1 (PDCD1, PD1, PD-1)；細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4 (CTLA4, CD152)；CD80 (B7-1)、CD28；連接蛋白細胞黏附分子2 (NECTIN2, CD112)；CD226 (DNAM-1)；脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)細胞黏附分子(PVR, CD155)；含PVR相關免疫球蛋白域(PVRIG, CD112R)；具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)；含T細胞免疫球蛋白及黏液素域4 (TIMD4; TIM4)；A型肝炎病毒細胞性受體2 (HAVCR2, TIMD3, TIM3)；半乳糖凝集素9 (LGALS9)；淋巴細胞活化3 (LAG3, CD223)；信號傳導淋巴球性活化分子家族

成員1 (SLAMF1, SLAM, CD150)；淋巴細胞抗原9 (LY9, CD229, SLAMF3)；SLAM家族成員6 (SLAMF6, CD352)；SLAM家族成員7 (SLAMF7, CD319)；UL16結合蛋白1 (ULBP1)；UL16結合蛋白2 (ULBP2)；UL16結合蛋白3 (ULBP3)；視黃酸早期轉錄物1E (RAET1E; ULBP4)；視黃酸早期轉錄物1G (RAET1G; ULBP5)；視黃酸早期轉錄物1L (RAET1L; ULBP6)；淋巴球活化3 (CD223)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR, CD158E1)；殺手細胞凝集素樣受體C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A)；殺手細胞凝集素樣受體K1 (KLRK1, NKG2D, CD314)；殺手細胞凝集素樣受體C2 (KLRC2, CD159c, NKG2C)；殺手細胞凝集素樣受體C3 (KLRC3, NKG2E)；殺手細胞凝集素樣受體C4 (KLRC4, NKG2F)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾3 (KIR2DL3)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR3DL1)；殺手細胞凝集素樣受體D1 (KLRD1)；及SLAM家族成員7 (SLAMF7)。

【0149】　在各種實施例中，本文所述之藥劑係與一或多種T細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體的一或多種阻斷劑或抑制劑組合。例示性T細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體包括但不限於CD274 (CD274, PDL1, PD-L1)；程式性細胞死亡1配體2 (PDCD1LG2, PD-L2, CD273)；程式性細胞死亡1 (PDCD1, PD1, PD-1)；細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4 (CTLA4, CD152)；CD276 (B7H3)；含V-set域T細胞活化抑制子1 (VTCN1, B7H4)；V-set免疫調節受體(VSIR, B7H5, VISTA)；免疫球蛋白超家族成員11 (IGSF11, VSIG3)；TNFRSF14 (HVEM,

CD270)、TNFSF14 (HVEML)；CD272（B及T淋巴細胞相關(BTLA)）；含PVR相關免疫球蛋白域(PVRIG, CD112R)；具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)；淋巴細胞活化3 (LAG3, CD223)；A型肝炎病毒細胞性受體2 (HAVCR2, TIMD3, TIM3)；半乳糖凝集素9 (LGALS9)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR, CD158E1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾3 (KIR2DL3)；及殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR3DL1)。在各種實施例中，本文所述之藥劑係與一或多種T細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種促效劑或活化劑組合。例示性T細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體包括但不限CD27、CD70；CD40、CD40LG；誘導性T細胞共刺激子(ICOS, CD278)；誘導性T細胞共刺激子配體(ICOSLG, B7H2)；TNF受體超家族成員4 (TNFRSF4, OX40)；TNF超家族成員4 (TNFSF4, OX40L)；TNFRSF9 (CD137)、TNFSF9 (CD137L)；TNFRSF18 (GITR)、TNFSF18 (GITRL)；CD80 (B7-1)、CD28；連接蛋白細胞黏附分子2 (NECTIN2, CD112)；CD226 (DNAM-1)；CD244 (2B4, SLAMF4)、脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)細胞黏附分子(PVR, CD155)。參見例如Xu, et al., J Exp Clin Cancer Res.(2018) 37:110。

【0150】 在各種實施例中，本文所述之藥劑係與一或多種NK細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑組合。例示性NK細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體包括但不限於殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR, CD158E1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig

域、及長細胞質尾1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾3 (KIR2DL3)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR3DL1)；殺手細胞凝集素樣受體C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A)；及殺手細胞凝集素樣受體D1 (KLRD1, CD94)。在各種實施例中，本文所述之藥劑係與一或多種NK細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種促效劑或活化劑組合。例示性NK細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體包括但不限CD16、CD226 (DNAM-1)；CD244 (2B4, SLAMF4)；殺手細胞凝集素樣受體K1 (KLRK1, NKG2D, CD314)；SLAM家族成員7 (SLAMF7)。參見例如Davis, et al., Semin Immunol. (2017) 31:64–75；Fang, et al., Semin Immunol. (2017) 31:37-54；及Chiossone, et al., Nat Rev Immunol. (2018) 18(11):671-688。

【0151】 在一些實施例中，一或多種免疫檢查點抑制劑包含PD-L1 (CD274)、PD-1 (PDCD1)、或CTLA4之蛋白質（例如抗體或其片段、或抗體擬似物）抑制劑。在一些實施例中，一或多種免疫檢查點抑制劑包含PD-L1 (CD274)、PD-1 (PDCD1)、或CTLA4之小型有機分子抑制劑。在一些實施例中，CD274或PDCD1之小分子抑制劑係選自由GS-4224、GS-4416、INCB086550、及MAX10181所組成之群組。小分子PD-L1抑制劑之額外實例包括但不限於該些揭示於美國公開號US2018305315 (Gilead Sciences)、US2020017471 (Gilead Sciences)、及US2019270727 (Gilead Sciences)中者。在一些實施例中，CTLA4之小分子抑制劑包含BPI-002。

【0152】 可共投予的CTLA4抑制劑之實例包括但不限於易普利姆單抗(ipilimumab)、曲美木單抗(tremelimumab)、BMS-986218、AGEN1181、

AGEN1884、BMS-986249、MK-1308、REGN-4659、ADU-1604、CS-1002、BCD-145、APL-509、JS-007、BA-3071、ONC-392、AGEN-2041、JHL-1155、KN-044、CG-0161、ATOR-1144、PBI-5D3H5、BPI-002、及多特異性抑制劑FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308 (PD-1/CTLA4)、MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD-1/CTLA4)、MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4)、及AK-104 (CTLA4/PD-1)。

【0153】 可共同投予之PD-L1 (CD274)或PD-1 (PDCD1)之抑制劑之實例包括但不限於派姆單抗(pembrolizumab)、納武單抗(nivolumab)、賽米單抗(cemiplimab)、皮立珠單抗(pidilizumab)、AMP-224、MEDI0680 (AMP-514)、斯帕塔利單抗(spartalizumab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、ALN-PDL、BMS-936559、CK-301、PF-06801591、BGB-108、BGB-A317（緹勒珠單抗(tislelizumab)）、GLS-010 (WBP-3055)、AK-103 (HX-008)、GB-226、AK-105、CS-1003、HLX-10、MGA-012、BI-754091、PDR-001、AGEN-2034、JS-001（特瑞普利單抗(toripalimab)）、JNJ-63723283、傑諾珠單抗(genolimzumab) (CBT-501)、LZM-009、BCD-100、LY-3300054、SHR-1201、SHR-1210（坎立珠單抗(camrelizumab)）、Sym-021、ABBV-181、PD1-PIK、BAT-1306、RO-6084（PD-L1反義寡核苷酸）、STI-1110、GX-P2、RG-7446、mDX-400、(MSB0010718C)、CX-072、CBT-502、TSR-042（多斯利單抗(dostarlimab)）、MSB-2311、JTX-4014、BGB-A333、SHR-1316、CS-1001 (WBP-3155)、MEDI-0680、恩伐利單抗(envafolimab) (KN-035)、KD-033、KY-1003、IBI-308（斯迪利單抗(sintilimab)）、HLX-20、KL-A167、STI-A1014、STI-A1015 (IMC-

001)、BCD-135、FAZ-053、TQB-2450、MDX1105-01、MSB-0010718C、GS-4224、GS-4416、INCB086550、MAX10181、及多特異性抑制劑FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308 (PD-1/CTLA4)、MGD-013 (PD-1/LAG-3)、FS-118 (LAG-3/PD-L1) MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD-1/CTLA4)、MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)、RO-7121661 (PD-1/TIM-3)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4)、AK-104 (CTLA4/PD-1)、M7824（PD-L1/TGFβ-EC域）、CA-170 (PD-L1/VISTA)、CDX-527 (CD27/PD-L1)、LY-3415244 (TIM3/PDL1)、GNS-1480（表皮生長因子受體拮抗劑；程式性細胞死亡配體1抑制劑）、M-7824（PD-L1/TGF-β雙官能融合蛋白）、及INBRX-105 (4-1BB/PDL1)。

【0154】 PD-1抑制劑之實例包括但不限於下列中所揭示之化合物：WO2017112730 (Incyte Corp)、WO2017087777 (Incyte Corp)、WO2017017624、WO2014151634 (BristolMyers Squibb Co)、WO201317322 (BristolMyers Squibb Co)、WO2018119286 (Incyte Corp)、WO2018119266 (Incyte Corp)、WO2018119263 (Incyte Corp)、WO2018119236 (Incyte Corp)、WO2018119221(Incyte Corp)、WO2018118848 (BristolMyers Squibb Co)、WO20161266460(BristolMyers Squibb Co)、WO2017087678 (BristolMyers Squibb Co)、WO2016149351 (BristolMyers Squibb Co)、WO2015033299 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2015179615 (Eisai Co Ltd; Eisai Research Institute)、WO2017066227(BristolMyers Squibb Co)、WO2016142886 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2016142852(Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2016142835 (Aurigene Discovery Technologies Ltd; Individual)，WO2016142833 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2018085750

(BristolMyers Squibb Co)、WO2015033303 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2017205464 (Incyte Corp)、WO2016019232 (3M Co; Individual; Texas A&M University System)、WO2015160641 (BristolMyers Squibb Co)、WO2017079669 (Incyte Corp)、WO2015033301 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2015034820 (BristolMyers Squibb Co)、WO2018073754 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2016077518 (BristolMyers Squibb Co)、WO2016057624 (BristolMyers Squibb Co)、WO2018044783 (Incyte Corp)、WO2016100608 (BristolMyers Squibb Co)、WO2016100285 (BristolMyers Squibb Co)、WO2016039749 (BristolMyers Squibb Co)、WO2015019284 (Cambridge Enterprise Ltd)、WO2016142894 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2015134605 (BristolMyers Squibb Co)、WO2018051255 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2018051254 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2017222976 (Incyte Corp)、WO2017070089 (Incyte Corp)、WO2018044963 (BristolMyers Squibb Co)、WO2013144704 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2018013789 (Incyte Corp)、WO2017176608 (BristolMyers Squibb Co)、WO2018009505 (BristolMyers Squibb Co)、WO2011161699 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2015119944 (Incyte Corp; Merck Sharp & Dohme Corp)、WO2017192961 (Incyte Corp)、WO2017106634 (Incyte Corp)、WO2013132317 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2012168944 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2015036927 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2015044900 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、及WO2018026971 (Arising International)。

【0155】 在各種實施例中，如本文所述之藥劑係與抗TIGIT抗體（諸如BMS-986207、RG-6058、及AGEN-1307）組合。

TNF受體超家族(TNFRSF)成員促效劑或活化劑

【0156】 在各種實施例中，如本文所述之藥劑係與一或多個TNF受體超家族(TNFRSF)成員之促效劑組合，例如下列之一或多者的促效劑：TNFRSF1A（NCBI基因ID：7132）、TNFRSF1B（NCBI基因ID：7133）、TNFRSF4（OX40、CD134；NCBI基因ID：7293）、TNFRSF5（CD40；NCBI基因ID：958）、TNFRSF6（FAS、NCBI基因ID：355）、TNFRSF7（CD27、NCBI基因ID：939）、TNFRSF8（CD30、NCBI基因ID：943）、TNFRSF9（4-1BB、CD137、NCBI基因ID：3604）、TNFRSF10A（CD261、DR4、TRAILR1、NCBI基因ID：8797）、TNFRSF10B（CD262、DR5、TRAILR2、NCBI基因ID：8795）、TNFRSF10C（CD263、TRAILR3、NCBI基因ID：8794）、TNFRSF10D（CD264、TRAILR4、NCBI基因ID：8793）、TNFRSF11A（CD265、RANK、NCBI基因ID：8792）、TNFRSF11B（NCBI基因ID：4982）、TNFRSF12A（CD266、NCBI基因ID：51330）、TNFRSF13B（CD267、NCBI基因ID：23495）、TNFRSF13C（CD268、NCBI基因ID：115650）、TNFRSF16（NGFR、CD271、NCBI基因ID：4804）、TNFRSF17（BCMA、CD269、NCBI基因ID：608）、TNFRSF18（GITR、CD357、NCBI基因ID：8784）、TNFRSF19（NCBI基因ID：55504）、TNFRSF21（CD358、DR6、NCBI基因ID：27242）、及TNFRSF25（DR3、NCBI基因ID：8718）。

【0157】 可共投予之抗TNFRSF4 (OX40)抗體之實例包括但不限於MEDI6469、MEDI6383、MEDI0562（塔沃西單抗(tavolixizumab)）、MOXR0916、PF-04518600、RG-7888、GSK-3174998、INCAGN1949、BMS-986178、GBR-8383、ABBV-368、IBI-101、及該些描述於WO2016179517、WO2017096179、WO2017096182、WO2017096281、及WO2018089628中者。

【0158】 可共投予的抗TNFRSF5 (CD40)抗體之實例包括但不限於：RG7876、SEA-CD40、APX-005M、及ABBV-428。

【0159】 在一些實施例中，抗TNFRSF7 (CD27)抗體瓦里木單抗(varlilumab) (CDX-1127)係可共投予。

【0160】 可共投予的抗TNFRSF9 (4-1BB, CD137)抗體之實例包括但不限於：烏瑞魯單抗(urelumab)、烏圖木單抗(utomilumab) (PF-05082566)、AGEN2373、與ADG-106。

【0161】 可共投予的抗TNFRSF18 (GITR)抗體之實例包括但不限於MEDI1873、FPA-154、INCAGN-1876、TRX-518、BMS-986156、MK-1248、GWN-323，以及該些描述於WO2017096179、WO2017096276、WO2017096189、及WO2018089628中者。在一些實施例中，共靶向TNFRSF4 (OX40)及TNFRSF18 (GITR)之抗體或其片段係經共投。此類抗體係描述於例如WO2017096179及WO2018089628。

吲哚胺-吡咯-2,3-二加氧酶(IDO1)抑制劑

【0162】 在各種實施例中，如本文所述之藥劑與吲哚胺-吡咯-2,3-二加氧酶1（IDO1；NCBI基因ID：3620）之抑制劑組合。IDO1抑制劑之實例包括但

不限於BLV-0801、艾帕斯塔(epacadostat)、雷米諾他(resminostat)、F-001287、GDC-1012、GBV -1028、GDC-0919、因多莫得(indoximod)、NKTR-218、基於NL-919之疫苗、PF-06840003、哌喃萘醌(pyranonaphthoquinone)衍生物(SN-35837)、SBLK-200802、BMS-986205、及shIDO-ST、EOS-200271、KHK-2455、LY-3381916、以及該些描述於US20100015178 (Incyte)、US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.)、WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.)、及WO2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.)中之化合物。

LAG-3及TIM-3抑制劑

【0163】 在某些實施例中，如本文所述之藥劑與抗TIM-3抗體（諸如TSR-022、LY3-3321367、MBG-453、及INCAGN-2390）組合。

【0164】 在某些實施例中，本文所描述之藥劑與抗LAG-3（淋巴球活化）抗體（諸如瑞拉單抗(relatlimab) (ONO-4482)、LAG-525、MK-4280、REGN-3767、及INCAGN2385）組合。

【0165】 可與本揭露之藥劑組合的額外基於免疫的療法之實例包括干擾素α；干擾素α-2b；干擾素α-n3；聚乙二醇化干擾素α；干擾素γ；Flt3促效劑；Gepon；normferon、聚乙二醇化干擾素α-2a (peginterferon alfa-2a)、聚乙二醇化干擾素α-2b (peginterferon alfa-2b)、RPI-MN。

細胞凋亡蛋白家族蛋白(IAP)抑制劑

【0166】 IAP抑制劑之實例包括但不限於APG-1387。

重組胸腺素α-1

【0167】 重組胸腺素α-1之實例包括但不限於NL-004及聚乙二醇化胸腺素α-1。

布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑

【0168】 BTK抑制劑的實例包括但不限於ABBV-105、阿卡替尼(acalabrutinib)、(ACP-196)、ARQ-531、BMS-986142、達沙替尼(dasatinib)、依魯替尼(ibrutinib)、GDC-0853、PRN-1008、SNS-062、ONO-4059、BGB-3111、ML-319、MSC-2364447、RDX-022、X-022、AC-058、RG-7845、斯比替尼(spebrutinib)、TAS-5315、TP-0158、TP-4207、HM-71224、KBP-7536、M-2951、TAK-020、AC-0025、以及在US20140330015 (Ono Pharmaceutical)、US20130079327 (Ono Pharmaceutical)、及US20130217880 (Ono Pharmaceutical)中揭露的化合物。

KDM抑制劑

【0169】 KDM5抑制劑之實例包括但不限於揭示於下列中之化合物：WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140371195 (Epitherapeutics)、US20140371214 (Epitherapeutics)、US20160102096 (Epitherapeutics)、US20140194469 (Quanticel)、US20140171432、US20140213591 (Quanticel)、US20160039808 (Quanticel)、US20140275084 (Quanticel)、及WO2014164708 (Quanticel)。

【0170】 KDM1抑制劑之實例包括但不限於揭示於下列中之化合物：US9186337B2 (Oryzon Genomics)、GSK-2879552、RG-6016、及ORY-2001。

精胺酸酶抑制劑

【0171】 精胺酸酶抑制劑之實例包括但不限於e CB-1158、C-201、及雷米諾他(resminostat)。

雙特異性及三特異性自然殺手(NK)細胞銜接器

【0172】 在各種實施例中，本文所述之藥劑係與針對下列之雙特異性NK細胞銜接器(BiKE)或三特異性NK細胞銜接器(TriKE)（例如不具有Fc）或雙特異性抗體（例如具有Fc）組合：NK細胞活化受體（例如CD16A）、C型凝集素受體（CD94/NKG2C、NKG2D、NKG2E/H、及NKG2F）、天然細胞毒性受體（NKp30、NKp44、及NKp46）、殺手細胞C型凝集素樣受體（NKp65、NKp80）、Fc受體FcγR（其介導抗體依賴性細胞細胞毒性）、SLAM家族受體（例如2B4、SLAM6、及SLAM7）、殺手細胞免疫球蛋白樣受體(KIR)（KIR-2DS及KIR-3DS）、DNAM-1、及CD137 (41BB)。視情況，抗CD16結合雙特異性分子可具有或可不具有Fc。可共投之例示性雙特異性NK細胞接合子靶向CD16及如本文所述之一或多種HBV相關抗原。BiKE及TriKE係描述於例如Felices, *et al.*, *Methods Mol Biol*. (2016) 1441:333–346；Fang, *et al.*, *Semin Immunol*. (2017) 31:37-54。

長效治療

【0173】 長效恩替卡韋（皮下貯劑）、長效替諾福韋（TFD及TAF）植入物（裝置）或皮下貯劑。長效恩替卡韋之實例描述於Exploration of long-acting implant formulations of hepatitis B drug entecavir., Eur J Pharm Sci. 2019 Aug 1; 136:104958。

基因療法及細胞療法

【0174】 在某些實施例中，本文所述之藥劑與基因或細胞療法方案組合。基因療法及細胞療法包括但不限於靜默基因之基因修飾；直接殺滅經感染之細胞之基因方法；輸注經設計以置換病患自己的大部分免疫系統之免疫細胞以增強對經感染之細胞的免疫反應，或活化病患自己的免疫系統以殺滅經感染之細胞、或找到及殺滅經感染之細胞；修飾細胞活性之基因方法以進一步改變針對感染之內源性免疫反應性。

基因編輯劑

【0175】 基因體編輯系統選自由下列所組成之群組：CRISPR/Cas9系統、鋅指核酸酶系統、TALEN系統、歸巢核酸內切酶系統、及大範圍核酸酶系統（例如ARCUS系統）；例如經由靶向切割之cccDNA消除、及改變一或多個B型肝炎病毒(HBV)病毒基因。改變（例如基因剔除及/或基因減弱）*PreC*、*C*、*X*、*PreSI*、*PreS2*、*S*、*P*、或*SP*基因係指(1)減少或消除*PreC*、*C*、*X*、*PreSI*、*PreS2*、*S*、*P*、或*SP*基因表現、(2)干擾核心前(Precore)、核心、X蛋白、長表面蛋白、中表面蛋白、S蛋白（亦稱為HBs抗原及HBsAg）、聚合酶蛋

白、及/或B型肝炎剪接蛋白功能（HBe、HBc、HBx、PreS1、PreS2、S、Pol、及/或HBSP、或(3)減少或消除HBe、HBc、HBx、LHBs、MHBs、SHBs、Pol、及/或HBSP蛋白之細胞內、血清、及/或腦實質內水準。（多個）PreC、C、X、PreSI、PreS2、S、P、及/或*SP*基因之一或多者的基因敲低係藉由靶向在HBV cccDNA及/或經整合之HBV DNA內之（多個）基因來執行。基因體編輯系統之額外實例包括但不限於該些揭示下者：US2019284543 (Gilead Sciences)及US2019338263 (Gilead Sciences)。

【0176】 基因療法之實例，諸如靶向肝臟之抗HBV基因療法（使用ARCUS技術）、或使用CRISPR/Cas9基因編輯技術、或EBT-106（LNP遞送之CRISPR/CasX核酸酶。

CAR-T細胞療法

【0177】 CAR-T細胞療法包括但不限於經工程改造以表現嵌合抗原受體(CAR)之免疫效應細胞群，其中CAR包括HBV抗原結合域。在某些實施例中，抗原結合域係在本文中揭示之域。在某些實施例中，抗原結合域係不同於在本文中揭示之域。在某些實施例中，抗原係HBsAg（即HbsAg- CART）。免疫效應細胞係T細胞或NK細胞。在某些實施例中，T細胞係CD4+ T細胞、CD8+ T細胞、NK細胞、或其組合。細胞可為自體或同種異體。針對HBV之CART之實例係描述於Cytotherapy. 2018 May;20(5):697-705. doi: 10.1016/j.jcyt.2018.02。

TCR-T細胞療法

【0178】 TCR-T細胞療法包括但不限於表現HBV特異性T細胞受體之T細胞。TCR-T細胞係經工程改造以靶向病毒感染細胞之表面上呈現的HBV衍生肽。針對HBV之TCR之實例描述於Wisskirchen, K. et al. T cell receptor grafting allows virological control of hepatitis B virus infection. J Clin Invest. 2019; 129(7):2932-2945。

【0179】 TCR-T細胞療法包括但不限於表現HBV表面抗原(HBsAg)特異性TCR之T細胞。

【0180】 TCR-T細胞療法包括但不限於針對治療HBV之TCR-T療法，諸如LTCR-H2-1。

【0181】 在另一個特定實施例中，本文所揭示之藥劑或其醫藥上可接受之鹽係組合HBV DNA聚合酶抑制劑、一或兩種選自由下列所組成之群組的額外治療劑：免疫調節劑、TLR調節劑、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或組裝抑制劑、HBV治療性疫苗、HBV抗體，包括靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體及雙特異性抗體及「類抗體」治療蛋白（諸如DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物、或類TCR抗體）、親環蛋白抑制劑、視黃酸誘導性基因1刺激劑、類RIG-I受體刺激劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、精胺酸酶抑制劑、PI3K抑制劑、IDO抑制劑、及NOD2刺激劑、以及一或兩種選自以下所組成之群組的額外治療劑：HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體、siRNA、miRNA基因療法劑、sshRNA、KDM5抑制劑、及核蛋白調節劑（HBV核心或殼體蛋白調節劑）。

【0182】 在另一個特定實施例中，本文所揭示之藥劑或其醫藥上可接受之鹽係與選自由下列所組成之群組的至少一第二額外治療劑組合：HBV DNA聚合酶抑制劑、免疫調節劑、TLR調節劑、HBsAg抑制劑、HBV治療性疫苗、HBV抗體，包括靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體及雙特異性抗體及「類抗體」治療蛋白（諸如DARPins®、抗pMHC類TCR抗體、DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物、或類TCR抗體）、親環蛋白抑制劑、視黃酸誘導性基因1刺激劑、類RIG-I受體刺激劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、精胺酸酶抑制劑、PI3K抑制劑、IDO抑制劑、及NOD2刺激劑。

【0183】 在另一個具體實施例中，本文所揭示之藥劑或其醫藥上可接受之鹽係與選自由下列所組成之群組的至少一第二額外治療劑組合：HBV DNA聚合酶抑制劑、HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、靶向肝炎抗原之表面抗原之HBV抗體、siRNA、miRNA基因治療劑、sshRNA、KDM5抑制劑、及核蛋白調節劑（HBV核心或殼體蛋白抑制劑）。

【0184】 在一具體實施例中，本文所揭示之藥劑或其醫藥上可接受之鹽之實例係與揭露於下列中之化合物組合：美國公開號2010/0143301 (Gilead Sciences)、美國公開號2011/0098248 (Gilead Sciences)、美國公開號2009/0047249 (Gilead Sciences)、美國專利第8722054號(Gilead Sciences)、美國公開號2014/0045849 (Janssen)、美國公開號2014/0073642 (Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、美國公開號2014/0350031 (Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、美國公開號2008/0234251 (Array Biopharma)、美國公開號2008/0306050 (Array

Biopharma)、美國公開號2010/0029585 (Ventirx Pharma)、美國公開號2011/0092485 (Ventirx Pharma)、US2011/0118235 (Ventirx Pharma)、美國公開號2012/0082658 (Ventirx Pharma)、美國公開號2012/0219615 (Ventirx Pharma)、美國公開號2014/0066432 (Ventirx Pharma)、美國公開號2014/0088085 (Ventirx Pharma)、美國公開號2014/0275167 (Novira Therapeutics)、美國公開號2013/0251673 (Novira Therapeutics)、美國專利第8513184號(Gilead Sciences)、美國公開號2014/0030221 (Gilead Sciences)、美國公開號2013/0344030 (Gilead Sciences)、美國公開號2013/0344029 (Gilead Sciences)、US20140275167 (Novira Therapeutics)、US20130251673 (Novira Therapeutics)、美國公開號2014/0343032 (Roche)、WO2014037480 (Roche)、美國公開號2013/0267517 (Roche)、WO2014131847 (Janssen)、WO2014033176 (Janssen)、WO2014033170 (Janssen)、WO2014033167 (Janssen)、WO2015/059212 (Janssen)、WO2015118057(Janssen)、WO2015011281 (Janssen)、WO2014184365 (Janssen)、WO2014184350 (Janssen)、WO2014161888 (Janssen)、WO2013096744 (Novira)、US20150225355 (Novira)、US20140178337 (Novira)、US20150315159 (Novira)、US20150197533 (Novira)、US20150274652 (Novira)、US20150259324 (Novira)、US20150132258 (Novira)、US9181288 (Novira)、WO2014184350 (Janssen)、WO2013144129 (Roche)、US20100015178 (Incyte)、US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.)、WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.)、WO2015188085(Flexus Biosciences, Inc.)、美國公開號2014/0330015 (Ono Pharmaceutical)、美國公開號2013/0079327 (Ono Pharmaceutical)、美國公開號2013/0217880 (Ono Pharmaceutical)、WO2016057924 (Genentech/Constellation

Pharmaceuticals)、US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140371195 (Epitherapeutics)、及US20140371214 (Epitherapeutics)、、US20160102096 (Epitherapeutics)、US20140194469 (Quanticel)、US20140171432、US20140213591 (Quanticel)、US20160039808 (Quanticel)、US20140275084 (Quanticel)、WO2014164708 (Quanticel)、US9186337B2 (Oryzon Genomics)、及用於治療HBV之其他藥物、及其組合。

【0185】 在某些實施例中，本文所揭示之藥劑或其醫藥上可接受之鹽係與5至30 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、或替諾福韋艾拉酚胺組合。在某些實施例中，本文所揭示之藥劑或其醫藥上可接受之鹽係與5至10；5至15；5至20；5至25；25至30；20至30；15至30；或10至30 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、或替諾福韋艾拉酚胺組合或共投。在某些實施例中，本文中揭示之藥劑或其醫藥上可接受之鹽係與10 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、或替諾福韋艾拉酚胺組合。在某些實施例中，本文中揭示之藥劑或其醫藥上可接受之鹽係與25 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、或替諾福韋艾拉酚胺組合。本文所揭示之藥劑可以任何劑量的化合物（例如50 mg至500 mg的化合物）與本文所提供之藥劑組合，如同各劑量組合經具體地且個別地列出一樣。

【0186】 在某些實施例中，本文中揭示之藥劑或其醫藥上可接受之鹽係與100至400 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、或替諾福韋艾拉酚胺組合。在某些實施例中，在本文中揭示之藥劑或其醫藥上可接受之鹽係與100至150；100至200、100至250；100至300；100至350；

150至200；150至250；150至300；150至350；150至400；200至250；200至300；200至350；200至400；250至350；250至400；350-400、或300至400 mg反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、或替諾福韋二吡呋酯組合。在某些實施例中，在本文中揭示之藥劑或其醫藥上可接受之鹽係與300 mg反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、或替諾福韋二吡呋酯組合。在某些實施例中，在本文中揭示之藥劑或其醫藥上可接受之鹽係與250 mg反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、或替諾福韋二吡呋酯組合。在某些實施例中，在本文中之藥劑或其醫藥上可接受之鹽係與150 mg反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、或替諾福韋二吡呋酯組合。本文所揭示之藥劑可以任何劑量的化合物（例如50 mg至500 mg的化合物）與本文所提供之藥劑組合，如同各劑量組合經具體地且個別地列出一樣。

B. 醫藥上可接受之鹽

【0187】 醫藥上可接受之鹽之說明性實例係礦物酸（鹽酸、氫溴酸、磷酸及類似者）鹽、有機酸（乙酸、丙酸、麩胺酸、檸檬酸及類似者）鹽、四級銨（碘甲烷、碘乙烷及其類似者）鹽。應理解，醫藥上可接受之鹽是無毒性的。合適的醫藥上可接受之鹽之額外資訊可見於雷明頓氏醫藥科學(Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985)，其以引用之方式併入本文中。

【0188】 醫學上可接受之鹼加成鹽可由無機鹼及有機鹼製備。衍生自無機鹼之鹽包括（僅舉例而言）鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、及鎂鹽。衍生

自有機鹼之鹽包括但不限於一級胺、二級胺及三級胺之鹽，諸如烷基胺、二烷基胺、三烷基胺、經取代之烷基胺、二(經取代之烷基)胺、三(經取代之烷基)胺、烯基胺、二烯基胺、三烯基胺、經取代之烯基胺、二(經取代之烯基)胺、三(經取代之烯基)胺、環烷基胺、二(環烷基)胺，三(環烷基)胺、經取代之環烷基胺、經雙取代之環烷基胺、經三取代之環烷基胺、環烯基胺、二(環烯基)胺、三(環烯基)胺、經取代之環烯基胺、經雙取代之環烯基胺、經三取代之環烯基胺、芳基胺、二芳基胺、三芳基胺、雜芳基胺、二雜芳基胺、三雜芳基胺、雜環胺、二雜環胺、三雜環胺、混合二胺和三胺，其中胺上的至少兩個取代基不同，並且選自烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、及類似者。亦包括在兩個或三個取代基與胺基氮一起形成雜環或雜芳基。胺基係一般結構$N(R^{30})(R^{31})(R^{32})$，其中經單取代之胺的氮上之三個取代基（$R^{30}$、$R^{31}$、及$R^{32}$）中的兩個為氫，經二取代之胺的氮上之三個取代基（$R^{30}$、$R^{31}$、及$R^{32}$）中的一個為氫，而經三取代之胺的氮上之三個取代基（R^{30}、R^{31}、及R^{32}）中沒有一個為氫。R^{30}、R^{31}、及R^{32}係選自各種取代基，諸如氫、可選地經取代之烷基、芳基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環基及類似者。

【0189】　合適的胺之特定實例包括，僅舉例來說，異丙胺、三甲胺、二乙胺、三(異丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲胺基乙醇、賴胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡因、普魯卡因、海巴胺、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、葡糖胺、N-烷基葡糖胺、可可鹼、嘌呤、哌嗪、哌啶、嗎啉、N-乙基哌啶、及類似者。

【0190】 醫學上可接受之酸加成鹽可由無機酸及有機酸製備。衍生自無機酸之鹽包括鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、及類似者之鹽。衍生自有機酸之鹽包括乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、丙二酸、琥珀酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸、及類似者之鹽。

C. 投予

【0191】 本揭露之組合療法方案可藉由任何適合之手段遞送，包括口服、腸胃外、及局部方法。其他投予方法包括靜脈內投予及皮下投予。

【0192】 「靜脈內投予(intravenous administration)」係直接將物質投予至靜脈，或「靜脈內地(intravenously)」投予。相較於其他投予途徑，靜脈內(IV)途徑是遞送液體及用藥至遍及全身的較快方式。輸注泵能夠準確控制流率及所遞送之用藥總量。然而，在流率改變不會有嚴重後果之情況下，或者如果沒有可用的泵，則經常讓滴注器單純放著流出，方式為將輸注袋放在高於患者高度之處並使用夾具來調節速率。替代地，如果患者需要高流率且IV接入裝置具有夠大的直徑可以容納快速輸注器，則可以使用快速輸注器。此為環繞液體袋放置的充氣式束帶以將液體壓送至患者中，或者是亦可加熱所要輸注液體之類似電氣裝置。當患者只在某些時候需要用藥時，則使用間歇輸注，其不需要額外液體。其可使用與靜脈內滴注相同之技術（泵或重力滴注），但是在已給予完整劑量的用藥之後，便將導管自IV接入裝置中拔除。一些用藥亦藉由IV推注(push)或快速注射(bolus)來給予，其意指將注射器連接至IV接入裝置並直接注射用藥（如果其可能會刺激靜脈或造成效應過快則緩慢地進行）。一旦用藥已

注入IV導管之液流中，則必須有一些方式來確保其從導管進到患者中。通常這是藉由讓液流正常流動並藉此將用藥攜帶至血流中來達成；然而，有時會接在注射後使用第二次液體注射（作為「沖洗(flush)」），以將用藥更快速推入血流中。因此在一個實施例中，本文中所述之（多種）化合物或化合物組合可藉由IV投予來單獨投予或與治療方案之某些組分的投予（藉由口服或腸胃外途徑）組合投予。

【0193】 「口服投予(oral administration)」係物質透過口部攝取的一種投予途徑，並且包括口頰、脣下、及舌下投予，以及腸道投予和透過呼吸道者，除非是透過例如導管進行而使得用藥未與任何口腔黏膜直接接觸。治療劑口服投予之典型形式包括使用錠劑或膠囊。因此在一個實施例中，本文中所述之化合物或化合物組合可藉由口服途徑來單獨投予或與治療方案之某些組分的投予（藉由IV或腸胃外途徑）組合投予。

【0194】 本揭露之組合療法方案之組分可在任何合適的頻率、間隔及持續時間投予。舉例而言，本揭露之組合療法方案之各組分可每小時投予一次、或兩次、三次、或更多次、也可每天一次或兩次、三次或更多次，或每2、3、4、5、6、或7天投予一次，從而提供較佳劑量。本揭露之組合療法方案之各組分可每週投予一次或每2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、或26週投予一次，從而提供較佳劑量。當本揭露案之組合療法方案之組分係大於每天投予一次，代表性間隔包括5、10、15、20、30、45、及60分鐘，以及1、2、4、6、8、10、12、16、20、及24小時。本揭露案之組合療法方案之各組分可一小時、1至6小時、1至12小時、1至24小時、6至12小時、12至24小時、單獨一天、1至7天、單獨一

週、1至4週、一個月、1至12個月、一或更多年、或甚至無限期投予一次、兩次、或三次、或更多次。

【0195】 該組合療法方案亦可包括其他相容治療劑。本文所述之組分可彼此組合使用、與其他活性劑、或與可能單獨無效但可能有助於活性劑功效的輔助劑組合使用。

【0196】 在一些實施例中，該式(I)之化合物係以所屬技術領域中具有通常知識者所已知之任何合適時間投予。投予該式(I)之化合物之代表性時段包括但不限於約4週、或8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、68、72、76、80、84、88、92、96、100、或約104週。在一些實施例中，該式(I)之化合物係每週投予一次持續12週至60週。在一些實施例中，該式(I)之化合物係每週投予一次持續12週至48週。在一些實施例中，該式(I)之化合物係每週投予一次持續12週至24週。

【0197】 在一些實施例中，該式(I)之化合物係每週投予一次持續104週。在一些實施例中，該式(I)之化合物係每週投予一次持續52週。在一些實施例中，該式(I)之化合物係每週投予一次持續48週。在一些實施例中，該式(I)之化合物係每週投予一次持續24週。

【0198】 該式(I)之化合物可藉由任何合適的手段向該對象投予，包括但不限於口服投予。在一些實施例中，該式(I)之化合物係藉由口服投予。在一些實施例中，該式(I)之化合物係藉由口服投予，每週投予一次持續24週。

【0199】 在一些實施例中，該dsRNA係以所屬技術領域中具有通常知識者所已知之任何合適時間投予。例如，該dsRNA可每週投予一次，或每2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、

22、23、24、25、或26週投予一次。投予該dsRNA之代表性時段包括但不限於約4週、或8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、68、72、76、80、84、88、92、96、100、或約104週。在一些實施例中，該dsRNA係每週一次、每2週一次、每4週一次、每6週一次、每8週一次、或每12週一次，以所屬技術領域中具有通常知識者所已知之任何合適時間投予。在一些實施例中，該dsRNA係持續投予12週至60週。在一些實施例中，該dsRNA係持續投予12週至48週。在一些實施例中，該dsRNA係持續投予12週至24週。

【0200】 在一些實施例中，該dsRNA係每4週投予一次持續104週。在一些實施例中，該dsRNA係每12週投予一次持續104週。在一些實施例中，該dsRNA係每4週投予一次持續52週。在一些實施例中，該dsRNA係每12週投予一次持續52週。在一些實施例中，該dsRNA係每4週投予一次持續48週。在一些實施例中，該dsRNA係每12週投予一次持續48週。在一些實施例中，該dsRNA係每12週投予一次持續24週。在一些實施例中，該dsRNA係每4週投予一次持續24週。

【0201】 該dsRNA可藉由任何合適的手段向該對象投予，包括但不限於靜脈內注射或皮下注射。在一些實施例中，該dsRNA係藉由皮下注射投予。在一些實施例中，該dsRNA係藉由皮下注射投予，每4週投予一次持續24週。在一些實施例中，該dsRNA係藉由靜脈內注射投予。在一些實施例中，該dsRNA係藉由靜脈內注射投予，每4週投予一次持續24週。

【0202】 在一些實施例中，本文所述之PD-1/PD-L1抑制劑可在所屬技術領域中具有通常知識者已知之任何合適時間投予。例如，該PD-1/PD-L1抑制劑可每週投予一次，或每2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、

16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、或26週投予一次。在一些實施例中，本文所述之PD-1/PD-L1抑制劑可每週一次、每2週一次、每4週一次、每6週一次、每8週一次、或每12週一次，在所屬技術領域中具有通常知識者已知之任何合適時間投予。用於投予該PD-1/PD-L1抑制劑之代表性時間週期包括但不限於包括但不限於約4週、或8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、68、72、76、80、84、88、92、96、100、或約104週。在一些實施例中，該PD-1/PD-L1抑制劑係持續投予12週至60週。在一些實施例中，本文所述之PD-1/PD-L1抑制劑係持續投予12週至48週。在一些實施例中，該PD-1/PD-L1抑制劑係持續12週至24週。

【0203】　在一些實施例中，PD-1/PD-L1抑制劑係納武單抗。在一些實施例中，該納武單抗可在所屬技術領域中具有通常知識者已知之任何合適時間投予。例如，該納武單抗可一週投予一次，或每2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、或26週投予一次。在一些實施例中，該納武單抗可每週一次、每2週一次、每4週一次、每6週一次、每8週一次、或每12週一次，在所屬技術領域中具有通常知識者已知之任何合適時間投予。用於投予該納武單抗之代表性時間週期包括但不限於約4週、或8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、68、72、76、80、84、88、92、96、100、或約104週。在一些實施例中，該納武單抗係持續投予12週至60週。在一些實施例中，本文所述之納武單抗係持續投予12週至48週。在一些實施例中，該納武單抗係持續投予12週至24週。

【0204】　在一些實施例中，該納武單抗係每4週投予一次持續104週。在一些實施例中，該納武單抗係每12週投予一次持續104週。在一些實施例中，

該納武單抗係每4週投予一次持續52週。在一些實施例中，該納武單抗係每12週投予一次持續52週。在一些實施例中，該納武單抗係每4週投予一次持續48週。在一些實施例中，該納武單抗係每12週投予一次持續48週。在一些實施例中，該納武單抗係每12週投予一次持續24週。在一些實施例中，該納武單抗係每4週投予一次持續24週。

【0205】 該PD-1/PD-L1抑制劑可藉由任何適合之手段向該對象投予，包括但不限於口服、靜脈內注射或皮下注射。在一些實施例中，該PD-1/PD-L1抑制劑係藉由口服投予。在一些實施例中，該PD-1/PD-L1抑制劑係藉由靜脈內注射投予。在一些實施例中，該PD-1/PD-L1抑制劑係藉由皮下注射投予。在一些實施例中，該納武單抗係藉由靜脈內注射投予，每4週投予一次持續24週。在一些實施例中，該納武單抗係藉由皮下注射投予，每4週投予一次持續24週。

【0206】 在一些實施例中，該方法包含投予該式I之化合物、該dsRNA、及納武單抗。在一些實施例中，該方法包含在如本文所述之任何合適時間投予該式I之化合物、該dsRNA、及納武單抗。

【0207】 在一些實施例中，該dsRNA係藉由皮下注射，從第1天開始，每4週投予一次持續36週。在一些實施例中，該dsRNA係藉由皮下注射，從第1天開始，每4週投予一次持續24週。

【0208】 在一些實施例中，該式I之化合物係在該對象空腹時投予。在一些實施例中，該式I之化合物係在該對象空腹時，從第1天開始藉由口服投予，每週投予一次持續48週。在一些實施例中，該式I之化合物係在該對象空腹時，從第1天開始藉由口服投予，每週投予一次持續36週。

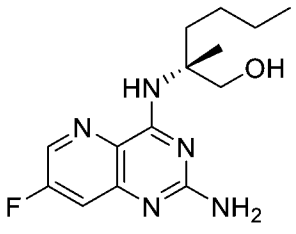
【0209】 在一些實施例中，該納武單抗係藉由從第1天開始靜脈內注射投予，每4週投予一次持續36週。在一些實施例中，該納武單抗係藉由從第1天開始靜脈內注射投予，每4週投予一次持續24週。

【0210】 在一些實施例中，該式I之化合物係在該對象空腹時，從第1天開始藉由口服投予，每週投予一次持續24週，該dsRNA係從第1天開始藉由皮下注射投予，每4週投予一次持續24週，及該納武單抗係藉由從第1天開始靜脈內注射投予，每4週投予一次持續24週。

【0211】 在一些實施例中，該式I之化合物係在該對象空腹時，從第12週開始藉由口服投予，每週投予一次持續24週。在一些實施例中，該納武單抗係從第12週開始藉由靜脈內注射或皮下注射投予，每4週投予一次持續24週。在一些實施例中，該納武單抗係從第12週開始藉由靜脈內注射投予，每4週投予一次持續24週。

【0212】 在一些實施例中，該式I之化合物係在該對象空腹時，從第12週開始藉由口服投予，每週投予一次持續24週，該dsRNA係從第1天開始藉由皮下注射投予，每4週投予一次持續24週，及該納武單抗係從第12週開始藉由靜脈內注射投予，每4週投予一次持續24週。

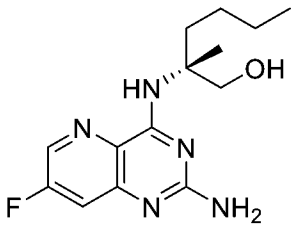
【0213】 本揭露之組合療法方案可排除核苷酸。在一些實施例中，該對象係不投予核苷酸。在一些實施例中，本文所提供係一種治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合治療方案，其由式(I)之化合物組成：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽、SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO: 1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.: 2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'、及PD-1/PD-L1抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

【0214】 在一些實施例中，本文所提供係一種治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合治療方案，其由式(I)之化合物組成：



(I)，

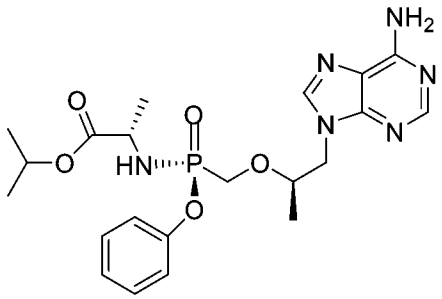
或其醫藥上可接受之鹽、SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中EQ ID NO: 1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.: 2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中每一a係2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸，每一c係2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸，每一g係2'-O-甲基鳥苷-3'-磷酸，每一u係2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸，每一Af係2'-氟腺苷-3'-磷酸，每一Cf係2'-氟胞苷-3'-磷酸，每一Gf係2'-氟鳥苷-3'-磷酸，Uf係2'-氟尿苷-3'-磷酸，(Agn)係腺苷-乙二醇

核酸(GNA)，每一s係硫代磷酸酯鍵聯，且L96係N-[參(GalNAc-烷基)-胺基癸醯基)]-4-羥基脯胺醇，及PD-1/PD-L1抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

【0215】 在一些實施例中，組合療法方案包括至少一種額外劑。在某些實施例中，額外藥劑包括替諾福韋艾拉酚胺或反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺。在一些實施例中，額外藥劑係替諾福韋艾拉酚胺。在一些實施例中，額外藥劑係反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺。

【0216】 在一些實施例中，本揭露的方法進一步包含向該對象投予額外治療劑。

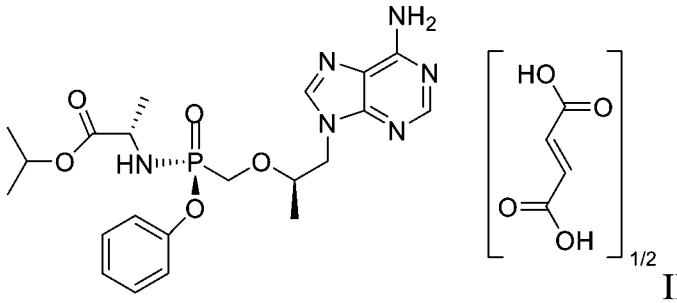
【0217】 在一些實施例中，該方法進一步包含向該對象投予式(II)之化合物：



(II)，

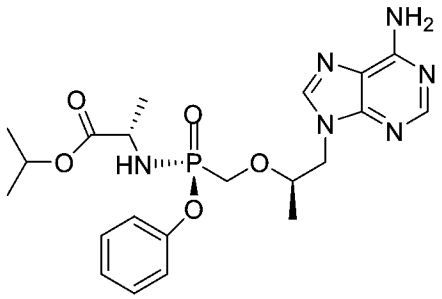
或其醫藥上可接受之鹽。

【0218】 在一些實施例中，該式(II)之化合物具有以下結構：



II。

【0219】 在一些實施例中，該式(II)之化合物具有以下結構：



II。

【0220】 該式II之化合物可藉由任何合適的方法並且在如本文所述的任何合適時間內投予。該式II之化合物可用於任何合適的時段，包括但不限於4週、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、68、72、76、80、84、88、92、96、100、或約104週。在一些實施例中，該式II之化合物係藉由口服投予。在一些實施例中，該式II之化合物係從第1天開始，每天投予一次持續84週。在一些實施例中，該式II之化合物係從第1天開始，每天投予一次持續48週。在一些實施例中，該式II之化合物係從第1天開始，每天投予一次持續42週。在一些實施例中，該式II之化合物係從第1天開始，每天投予一次持續104週。在一些實施例中，該式II之化合物係從第1天開始，每天投予一次，持續36至84週。在一些實施例中，該式II之化合物係從第1天開始，每天

投予一次持續52週。在一些實施例中，該式II之化合物係從第1天開始，每天投予一次，至少投予36週。在一些實施例中，該式II之化合物係從第1天開始，每天投予一次持續36週。在一些實施例中，該式II之化合物係從第1天開始，每天投予一次持續24週。

【0221】 在一些實施例中，若36週之後該對象具有以下特徵，則終止該式II之化合物之投予：(i) B型肝炎病毒負載小於約每毫升20國際單位(IU/mL)；(ii) B型肝炎e抗原(HBeAg)係陰性；及(iii) B型肝炎表面抗原(HBsAg)濃度小於約每毫升100國際單位(IU/mL)。在一些實施例中，若36週之後該對象具有以下特徵，則終止該式II之化合物之投予：(i) B型肝炎病毒負載小於約每毫升20國際單位(IU/mL)；(ii) B型肝炎e抗原(HBeAg)係陰性；及(iii) B型肝炎表面抗原(HBsAg)係陰性。

【0222】 在一些實施例中，若36週之後該對象具有以下特徵，則終止該式II之化合物之投予：(i)B型肝炎病毒負載小於定量下限；(ii) B型肝炎e抗原(HBeAg)係陰性；(iii)丙胺酸轉胺酶小於約正規上限的兩倍；及(iv) B型肝炎表面抗原(HBsAg)濃度小於約每毫升100國際單位(IU/mL)。在一些實施例中，若36週之後該對象具有以下特徵，則終止該式II之化合物之投予：(i) B型肝炎病毒負載小於定量下限；(ii) B型肝炎e抗原(HBeAg)係陰性；(iii)丙胺酸轉胺酶小於約正規上限的兩倍；及(iv) B型肝炎表面抗原(HBsAg)係陰性。

【0223】 在一些實施例中，該方法包含投予該式II之化合物、該式I之化合物、該dsRNA、及納武單抗。在一些實施例中，該方法包含在如本文所述之任何合適時間投予該式II之化合物、該式I之化合物、及納武單抗。

【0224】 在一些實施例中，該式II之化合物係藉由口服投予，每天投予一次持續48週。在一些實施例中，該式II之化合物係藉由口服投予，每天投予一次持續36週。在一些實施例中，該式II之化合物係藉由從第1天開始口服投予，每天投予一次持續36週。在一些實施例中，該式II之化合物係藉由口服投予，每天投予一次持續24週。在一些實施例中，該式II之化合物係藉由從第1天開始口服投予，每天投予一次持續24週。

【0225】 在一些實施例中，該dsRNA係藉由皮下注射投予，每4週投予一次持續36週。在一些實施例中，該dsRNA係藉由皮下注射投予，每4週投予一次持續24週。在一些實施例中，該dsRNA係藉由皮下注射，從第1天開始，每4週投予一次持續24週。

【0226】 在一些實施例中，該式I之化合物係在該對象空腹時，藉由口服投予，每週投予一次持續36週。在一些實施例中，該式I之化合物係在該對象空腹時，藉由口服投予，每週投予一次持續24週。在一些實施例中，該式I之化合物係在該對象空腹時，從第12週開始藉由口服投予，每週投予一次持續24週。

【0227】 在一些實施例中，該納武單抗係藉由靜脈內注射投予，每4週投予一次持續36週。在一些實施例中，該納武單抗係藉由從第1天開始靜脈內注射投予，每4週投予一次持續24週。在一些實施例中，該納武單抗係從第12週開始藉由靜脈內注射投予，每4週投予一次持續24週。

【0228】 在一些實施例中，該式II之化合物係從第1天開始藉由口服投予，每天投予一次持續36週，該dsRNA係從第1天開始藉由皮下注射投予，每4週投予一次持續24週，該式I之化合物係在該對象空腹時，從第12週開始藉由口

服投予，每週投予一次持續24週，且該納武單抗係從第12週開始藉由靜脈內注射投予，每4週投予一次持續24週。

D. 配方

【0229】 本揭露之組合療法方案或其醫藥學上可接受之鹽之各組分可在醫藥配方中投予。本揭露之醫藥配方/組成物包括該式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、雙股核糖核酸(dsRNA)、及PD-1-PD-L1抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，諸如例如替諾福韋艾拉酚胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【0230】 該組合療法方案的每個組分都可藉由注射投予，並包括水溶液、油懸浮液、乳劑（含芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油）、以及酏劑、甘露醇、葡萄糖、或無菌水溶液、以及類似的醫藥媒劑。鹽水中之水溶液亦習知用於注射。亦可採用乙醇、甘油、丙二醇、液體聚乙二醇、及其類似者（及其合適的混合物）、環糊精衍生物、及植物油。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/或藉由使用界面活性劑來維持。預防微生物之作用可藉由各種抗細菌及抗真菌劑，例如，對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞、及類似物來實現。

【0231】 無菌可注射溶液係藉由將所需量的（多個）組分化合物與根據需要的以上列舉之各種其他成分一起併入合適溶劑中或接著過濾滅菌來製備。通常，分散液係藉由將各種經滅菌之活性成分併入無菌媒劑中來製備，該無菌媒劑含有基本分散介質及來自以上所列舉者所需的其他成分。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉劑的情況下，較佳的製備方法係真空乾燥及冷凍乾燥技

術，其產出活性成分加上來自其先前經無菌過濾之溶液的任何額外所欲成分的粉劑。

【0232】 合適的賦形劑之一些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、藻酸鹽、黃蓍膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啶酮、纖維素、無菌水、糖漿、及甲基纖維素。配方可額外地包括潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂、及礦物油；潤濕劑；乳化劑及懸浮劑；保存劑，諸如甲基及丙基羥基-苯甲酸酯；甜味劑；及調味劑。

【0233】 某些組成物較佳以單位劑型調配。用語「單位劑型(unit dosage form)」或「組合劑量單位(combined dosage unit)」係指適合於人類對象及其他哺乳動物之物理離散單位，其中每一單元含有預定量之一或多個活性材料（例如化合物(I)），可選地與經計算產生所需效果的額外藥劑組合，與合適的藥用賦形劑結合，形成例如用於注射的錠劑、膠囊、安瓿或小瓶。然而應理解，實際投予之每種活性劑的量通常將由醫師根據相關情況來判定，該等相關情況包括待治療之病況、所選擇之投予途徑、所投予之實際化合物及其相對活性、個別患者之年齡、體重、及反應、及患者症狀之嚴重性、及類似者。

【0234】 為了製備固體組成物（諸如錠劑），主要活性成分係與醫藥賦形劑混合以形成固體預調配組成物，其含有本揭露之化合物的均質混合物。當指稱此等預調配組成物為均質時，其意味（多個）活性成分係均勻地分散於整個組成物中，使得該組成物可容易地細分成同等有效的單位劑型，諸如錠劑、丸劑、及膠囊。

【0235】 組合療法方案的每個組分能以醫藥製劑的形式提供，較佳地以單位劑型提供。在此劑型中，該製劑係被細分為含有適當量的本揭露之化合物

的單位劑量。該單位劑型可為封裝製劑，其封裝含有離散量之製劑，諸如封裝錠劑、膠囊、及小瓶或安瓿中的粉末。此外，單位劑型可為膠囊、錠劑、扁囊劑、或口含錠本身，或其可為在封裝形式中之適當數量的上述任一者。

【0236】 本揭露之組合療法方案之每一個組分能以任何合適的量存在，且可取決於各種因素，包括但不限於對象之重量與年齡、疾病狀態等。本揭露之化合物之適合劑量範圍包括從約0.1 mg至約10,000 mg、或約1 mg至約1000 mg、或約10 mg至約750 mg、或約25 mg至約500 mg、或約50 mg至約250 mg。本揭露之化合物之合適劑量包括約1 mg、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900、或1000 mg。

【0237】 本揭露之組合療法方案之每一個組分及活性劑能以任何合適重量比存在於本揭露之組成物中，諸如約1:100至約100:1 (w/w)、或約1:50至約50:1、或約1:25至約25:1、或約1:10至約10:1、或約1:5至約5:1 (w/w)。本揭露之化合物和其他活性劑能以任何合適的重量比存在，諸如約1:100 (w/w)、1:50、1:25、1:10、1:5、1: 4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、10:1、25:1、50:1、或100:1 (w/w)。本揭露之化合物及活性劑之其他劑量及劑量比率適合於本揭露之組成物及方法。

【0238】 該式I之化合物係以所屬技術領域中具有通常知識者所已知之任何合適量投予。在一些實施例中，該式I之化合物係以0.5至20 mg之量向該對象投予。在一些實施例中，該式I之化合物係以1至10 mg向該對象投予。該式I之化合物能向該對象投予之其他量包括但不限於約1.0 mg、或約1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.5、或約3.0 mg。在一些實施例中，該式I之化合物係以約3 mg之量向該對象投予。

【0239】 該式I之化合物能以兩種等量或兩種不等量投予。在一些實施例中，該式I之化合物能以兩種等量投予。在一些實施例中，該式I之化合物係以兩個1.5 mg之劑量向該對象投予。

【0240】 該dsRNA係以所屬技術領域中具有通常知識者所已知之任何合適量投予。在一些實施例中，該dsRNA係以100至300 mg之量向該對象投予。在一些實施例中，該dsRNA係以150至250 mg之量向該對象投予。該dsRNA向該對象投予之代表性量包括但不限於約100 mg、或約105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、210、220、230、240、或約250 mg。在一些實施例中，該dsRNA係以約200 mg之量向該對象投予。

【0241】 本文所述之PD-1/PD-L1抑制劑能以所屬技術領域中具有通常知識者所已知之任何合適量投予。在一些實施例中，本文所述之PD-1/PD-L1抑制劑係以0.01至5 mg/kg之量向該對象投予。在一些實施例中，本文所述之PD-1/PD-L1抑制劑係以0.1至1 mg/kg之量向該對象投予。該PD-1/PD-L1抑制劑向該對象投予之代表性量包括但不限於約0.1 mg/kg或約0.15、0.20、0.25、0.30、0.35、0.40、0.45、0.50、0.55、0.60、0.65、0.70、0.75、0.80、0.85、0.90、0.95、或約1.0 mg/kg。在一些實施例中，本文所述之PD-1/PD-L1抑制劑係以0.1至0.5 mg/kg之量向該對象投予。在一些實施例中，本文所述之PD-1/PD-L1抑制劑係以約0.3 mg/kg之量向該對象投予。

【0242】 該PD-1/PD-L1抑制劑能以所屬技術領域中具有通常知識者所已知之任何合適量投予。在一些實施例中，該式I之化合物係以0.1至1000 mg之量向該對象投予。該PD-1/PD-L1抑制劑向該對象投予之代表性量包括但不限於從

0.1至500 mg、1至100 mg、1至50 mg、或從10至50 mg。該PD-1/PD-L1抑制劑向該對象投予之其他量包括但不限於約1 mg、或2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、或約100 mg。

【0243】 在一些實施例中，該式I之化合物係以1至10 mg之量向該對象投予。該式I之化合物能向該對象投予之其他量包括但不限於約1.0 mg、或約1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.5、或約3.0 mg。在一些實施例中，該式I之化合物係以約3 mg之量向該對象投予。

【0244】 該納武單抗能以所屬技術領域中具有通常知識者所已知之任何合適量投予。在一些實施例中，該納武單抗係以0.1至1 mg/kg之量向該對象投予。在一些實施例中，該納武單抗係以0.1至0.5 mg/kg之量向該對象投予。在一些實施例中，該納武單抗係以0.3 mg/kg之量向該對象投予。

【0245】 該式II之化合物能以所屬技術領域中具有通常知識者所已知之任何合適量投予。在一些實施例中，該式II之化合物係以10至50 mg之量向該對象投予。在一些實施例中，該式II之化合物係以20至40 mg之量向該對象投予。在一些實施例中，該式II之化合物係以20至30 mg之量向該對象投予。該式II之化合物向該對象投予之代表性量包括但不限於約1 mg、或2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、或約100 mg。在一些實施例中，該式II之化合物係以約25 mg之量向該對象投予。在一些實施例中，該式II之化合物係以約28 mg之量向該對象投予。

【0246】 在一些實施例中，本揭露之方法可減少對象於治療完成後之病毒負載。在一些實施例中，在完成治療後，該對象具有小於約每毫升300國際單位(IU/mL)之B型肝炎病毒負載。在一些實施例中，在完成治療後，該對象具有小於約每毫升200國際單位(IU/mL)之B型肝炎病毒負載。在一些實施例中，在完成治療後，該對象具有小於約每毫升100國際單位(IU/mL)之B型肝炎病毒負載。在一些實施例中，在完成治療後，該對象具有小於約每毫升50國際單位(IU/mL)之B型肝炎病毒負載。在一些實施例中，在完成治療後，該對象具有小於約每毫升20國際單位(IU/mL)之B型肝炎病毒負載。在一些實施例中，在完成治療後，該對象具有小於約每毫升5國際單位(IU/mL)之B型肝炎病毒負載。在一些實施例中，在完成治療後，該對象具有小於定量下限(LLOQ)之B型肝炎病毒負載。

【0247】 在一些實施例中，在治療完成後，本揭露之方法可減少該對象的B型肝炎表面抗原(HBsAg)之濃度。在一些實施例中，在完成治療後，該對象具有B型肝炎表面抗原(HBsAg)之濃度小於約每毫升200國際單位(IU/mL)。在一些實施例中，在完成治療後，該對象具有B型肝炎表面抗原(HBsAg)之濃度小於約每毫升100國際單位(IU/mL)。在一些實施例中，在完成治療後，該對象之B型肝炎表面抗原(HBsAg)呈陰性。

【0248】 在一些實施例中，對象在完成治療後對B型肝炎e抗原(HBeAg)呈陰性。

【0249】 在一些實施例中，在完成治療後，本揭露之方法可以降低該對象中的丙胺酸胺基轉移酶(ALT)之濃度。在一些實施例中，該對象的丙胺酸胺基轉移酶(ALT)濃度低於約2倍之正常上限(ULN)。正常上限可為約每毫升100國

際單位(IU/mL)、或約95、90、85、80、75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、或約10 IU/L。在一些實施例中，正常丙胺酸轉移酶濃度上限係約40 IU/L。

【0250】 在一些實施例中，在終止治療後，該對象之特徵在於以下中之至少一者：(i)B型肝炎病毒負載小於約每毫升20國際單位(IU/mL)；(ii)B型肝炎e抗原(HBeAg)係陰性；及(iii)B型肝炎表面抗原(HBsAg)濃度小於約每毫升100國際單位(IU/mL)。在一些實施例中，在終止治療後，該對象之特徵在於以下中之至少一者：(i)B型肝炎病毒負載小於約每毫升20國際單位(IU/mL)；(ii)B型肝炎e抗原(HBeAg)係陰性；及(iii)B型肝炎表面抗原(HBsAg)係陰性。

【0251】 在一些實施例中，在終止治療後，該對象之特徵在於以下中之至少一者：(i)B型肝炎病毒負載小於定量下限；(ii)B型肝炎e抗原(HBeAg)係陰性；(iii)丙胺酸轉胺酶小於約正規上限的兩倍；及(iv)B型肝炎表面抗原(HBsAg)濃度小於約每毫升100國際單位(IU/mL)。在一些實施例中，在終止治療後，該對象之特徵在於以下中之至少一者：(i)B型肝炎病毒負載小於定量下限；(ii)B型肝炎e抗原(HBeAg)係陰性；(iii)丙胺酸轉胺酶小於約正規上限的兩倍；及(iv)B型肝炎表面抗原(HBsAg)係陰性。

【0252】 在一些實施例中，在終止治療後，該對象之特徵在於：(i)B型肝炎病毒負載小於約每毫升20國際單位(IU/mL)；(ii)B型肝炎e抗原(HBeAg)係陰性；及(iii)B型肝炎表面抗原(HBsAg)濃度小於約每毫升100國際單位(IU/mL)。在一些實施例中，在終止治療後，該對象之特徵在於：(i)B型肝炎病毒負載小於約每毫升20國際單位(IU/mL)；(ii)B型肝炎e抗原(HBeAg)係陰性；及(iii)B型肝炎表面抗原(HBsAg)係陰性。

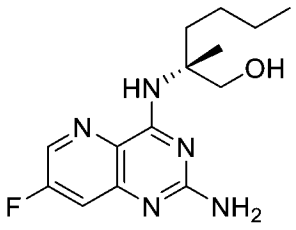
【0253】 在一些實施例中，在終止治療後，該對象之特徵在於：(i)B型肝炎病毒負載小於定量下限；(ii)B型肝炎e抗原(HBeAg)係陰性；(iii)丙胺酸轉胺酶小於約正規上限的兩倍；及(iv)B型肝炎表面抗原(HBsAg)濃度小於約每毫升100國際單位(IU/mL)。在一些實施例中，在終止治療後，該對象之特徵在於：(i)B型肝炎病毒負載小於定量下限；(ii)B型肝炎e抗原(HBeAg)係陰性；(iii)丙胺酸轉胺酶小於約正規上限的兩倍；及(iv)B型肝炎表面抗原(HBsAg)係陰性。

【0254】 在一些實施例中，在終止治療後，該對象之特徵在於：(i)B型肝炎病毒負載小於約每毫升0.05國際單位(IU/mL)；(ii)B型肝炎e抗原(HBeAg)係陰性；及(iii)B型肝炎表面抗原(HBsAg)濃度小於約每毫升100國際單位(IU/mL)。在一些實施例中，在終止治療後，該對象之特徵在於：(i)B型肝炎病毒負載小於約每毫升0.05國際單位(IU/mL)；(ii)B型肝炎e抗原(HBeAg)係陰性；及(iii)B型肝炎表面抗原(HBsAg)係陰性。

【0255】 在一些實施例中，在終止治療後，該對象之特徵在於：(i)B型肝炎病毒負載小於約每毫升0.05國際單位(IU/mL)；(ii)B型肝炎e抗原(HBeAg)係陰性；(iii)丙胺酸轉胺酶小於約正規上限的兩倍；及(iv)B型肝炎表面抗原(HBsAg)濃度小於約每毫升100國際單位(IU/mL)。在一些實施例中，在終止治療後，該對象之特徵在於：(i)B型肝炎病毒負載小於約每毫升0.05國際單位(IU/mL)；(ii)B型肝炎e抗原(HBeAg)係陰性；(iii)丙胺酸轉胺酶小於約正規上限的兩倍；及(iv)B型肝炎表面抗原(HBsAg)係陰性。

【0256】 在一些實施例中，本文提供治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合療法方案，其包含

3 mg之式(I)之化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽，其中該式I之化合物係在該對象空腹時，從第1天開始藉由口服投予，每週投予一次持續24週，

SEQ ID NO.: 1及SEQ ID NO.: 2之dsRNA 200 mg，其中SEQ ID NO: 1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.: 2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中該dsRNA係從第1天開始藉由皮下注射投予，每4週投予一次持續24週，及

0.3 mg/kg納武單抗，其中該納武單抗係藉由從第1天開始靜脈內注射投予，每4週投予一次持續24週，

其中在完成治療後，該對象的特徵在於

(i) B型肝炎病毒負載小於約每毫升20國際單位(IU/mL)；

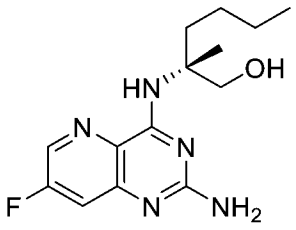
(ii) B型肝炎e抗原(HBeAg)係陰性；及

(iii) B型肝炎表面抗原(HBsAg)係陰性，

藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

【0257】 在一些實施例中，本文提供治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合療法方案，其包含

3 mg之式(I)之化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽，其中該式I之化合物係在該對象空腹時，從第1天開始藉由口服投予，每週投予一次持續24週，

SEQ ID NO.: 1及SEQ ID NO.: 2之dsRNA 200 mg，其中SEQ ID NO: 1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.: 2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中該dsRNA係從第1天開始藉由皮下注射投予，每4週投予一次持續24週，及

0.3 mg/kg納武單抗，其中該納武單抗係藉由從第1天開始靜脈內注射投予，每4週投予一次持續24週，

其中在完成治療後，該對象的特徵在於

(i) B型肝炎病毒負載小於定量下限；

(ii) B型肝炎e抗原(HBeAg)係陰性；

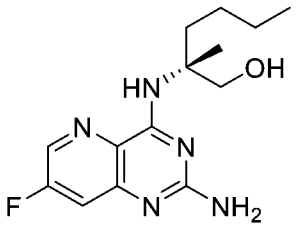
(iii)丙胺酸轉胺酶小於約正規上限的兩倍；及

(iv) B型肝炎表面抗原(HBsAg)係陰性，

藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

【0258】 在一些實施例中，本文提供治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合療法方案，其包含

3 mg之式(I)之化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽，其中該式I之化合物係在該對象空腹時，從第1天開始藉由口服投予，每週投予一次持續24週，

SEQ ID NO.: 1及SEQ ID NO: 2之dsRNA 200 mg，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中每一a係2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸，每一c係2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸，每一g係2'-O-甲基鳥苷-3'-磷酸，每一u係2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸，每一Af係2'-氟腺苷-3'-磷酸，每一Cf係2'-氟胞苷-3'-磷酸，每一Gf係2'-氟鳥苷-3'-磷酸，Uf係2'-氟尿苷-3'-磷酸，(Agn)係腺苷-乙二醇核酸(GNA)，每一s係硫代磷酸酯鍵聯，且L96係N-[參(GalNAc-烷基)-胺基癸醯基)]-4-羥基脯胺醇，且其中該dsRNA係從第1天開始藉由皮下注射投予，每4週投予一次持續24週，及

0.3 mg/kg納武單抗，其中該納武單抗係藉由從第1天開始靜脈內注射投予，每4週投予一次持續24週，

其中在完成治療後，該對象的特徵在於

(i) B型肝炎病毒負載小於約每毫升20國際單位(IU/mL)；

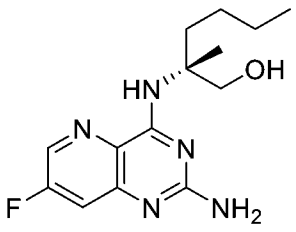
(ii) B型肝炎e抗原(HBeAg)係陰性；及

(iii) B型肝炎表面抗原(HBsAg)係陰性，

藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

【0259】 在一些實施例中，本文提供治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合療法方案，其包含

3 mg之式(I)之化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽，其中該式I之化合物係在該對象空腹時，從第1天開始藉由口服投予，每週投予一次持續24週，

SEQ ID NO.: 1及SEQ ID NO: 2之dsRNA 200 mg，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中每一a係2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸，每一c係2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸，每一g係2'-O-甲基鳥苷-3'-磷

酸，每一u係2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸，每一Af係2'-氟腺苷-3'-磷酸，每一Cf係2'-氟胞苷-3'-磷酸，每一Gf係2'-氟鳥苷-3'-磷酸，Uf係2'-氟尿苷-3'-磷酸，(Agn)係腺苷-乙二醇核酸(GNA)，每一s係硫代磷酸酯鍵聯，且L96係N-[參(GalNAc-烷基)-胺基癸醯基)]-4-羥基脯胺醇，且其中該dsRNA係從第1天開始藉由皮下注射投予，每4週投予一次持續24週，及

0.3 mg/kg納武單抗，其中該納武單抗係藉由從第1天開始靜脈內注射投予，每4週投予一次持續24週，

其中在完成治療後，該對象的特徵在於

(i) B型肝炎病毒負載小於定量下限；

(ii) B型肝炎e抗原(HBeAg)係陰性；

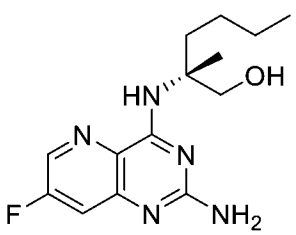
(iii)丙胺酸轉胺酶小於約正規上限的兩倍；及

(iv) B型肝炎表面抗原(HBsAg)係陰性，

藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

【0260】 在一些實施例中，本文提供治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合療法方案，其包含

3 mg之式(I)之化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽，其中該式I之化合物係在該對象空腹時，從第12週開始藉由口服投予，每週投予一次持續24週，

SEQ ID NO.: 1及SEQ ID NO.: 2之dsRNA 200 mg，其中SEQ ID NO: 1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.: 2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中該dsRNA係從第1天開始藉由皮下注射投予，每4週投予一次持續24週，及

0.3 mg/kg納武單抗，其中該納武單抗係從第12週開始藉由靜脈內注射投予，每4週投予一次持續24週，

其中在完成治療後，該對象的特徵在於

(i) B型肝炎病毒負載小於約每毫升20國際單位(IU/mL)；

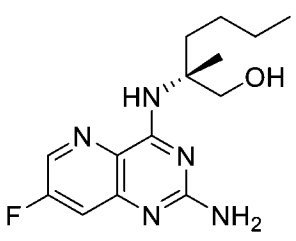
(ii) B型肝炎e抗原(HBeAg)係陰性；及

(iii) B型肝炎表面抗原(HBsAg)係陰性，

藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

【0261】 在一些實施例中，本文提供治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合療法方案，其包含

3 mg之式(I)之化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽，其中該式I之化合物係在該對象空腹時，從第12週開始藉由口服投予，每週投予一次持續24週，

SEQ ID NO.: 1及SEQ ID NO.: 2之dsRNA 200 mg，其中SEQ ID NO: 1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.: 2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中該dsRNA係從第1天開始藉由皮下注射投予，每4週投予一次持續24週，及

0.3 mg/kg納武單抗，其中該納武單抗係從第12週開始藉由靜脈內注射投予，每4週投予一次持續24週，

其中在完成治療後，該對象的特徵在於

(i) B型肝炎病毒負載小於定量下限；

(ii) B型肝炎e抗原(HBeAg)係陰性；

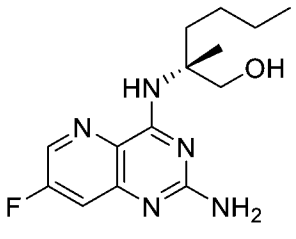
(iii)丙胺酸轉胺酶小於約正規上限的兩倍；及

(iv) B型肝炎表面抗原(HBsAg)係陰性，

藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

【0262】 在一些實施例中，本文提供治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合療法方案，其包含

3 mg之式(I)之化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽，其中該式I之化合物係在該對象空腹時，從第12週開始藉由口服投予，每週投予一次持續24週，

SEQ ID NO.: 1及SEQ ID NO: 2之dsRNA 200 mg，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中每一a係2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸，每一c係2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸，每一g係2'-O-甲基鳥苷-3'-磷酸，每一u係2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸，每一Af係2'-氟腺苷-3'-磷酸，每一Cf係2'-氟胞苷-3'-磷酸，每一Gf係2'-氟鳥苷-3'-磷酸，Uf係2'-氟尿苷-3'-磷酸，(Agn)係腺苷-乙二醇核酸(GNA)，每一s係硫代磷酸酯鍵聯，且L96係N-[參(GalNAc-烷基)-胺基癸醯基)]-4-羥基脯胺醇，且其中該dsRNA係從第1天開始藉由皮下注射投予，每4週投予一次持續24週，及

0.3 mg/kg納武單抗，其中該納武單抗係從第12週開始藉由靜脈內注射投予，每4週投予一次持續24週，

其中在完成治療後，該對象的特徵在於

(i) B型肝炎病毒負載小於約每毫升20國際單位(IU/mL)；

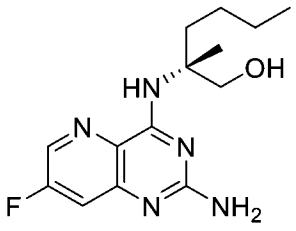
(ii) B型肝炎e抗原(HBeAg)係陰性；及

(iii) B型肝炎表面抗原(HBsAg)係陰性，

藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

【0263】 在一些實施例中，本文提供治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合療法方案，其包含

3 mg之式(I)之化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽，其中該式I之化合物係在該對象空腹時，從第12週開始藉由口服投予，每週投予一次持續24週，

SEQ ID NO.: 1及SEQ ID NO: 2之dsRNA 200 mg，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中每一a係2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸，每一c係2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸，每一g係2'-O-甲基鳥苷-3'-磷酸，每一u係2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸，每一Af係2'-氟腺苷-3'-磷酸，每一Cf係2'-氟胞苷-3'-磷酸，每一Gf係2'-氟鳥苷-3'-磷酸，Uf係2'-氟尿苷-3'-磷酸，(Agn)係腺苷-乙二醇核酸(GNA)，每一s係硫代磷酸酯鍵聯，且L96係N-[參(GalNAc-烷基)-胺基癸醯基)]-4-羥基脯胺醇，且其中該dsRNA係從第1天開始藉由皮下注射投予，每4週投予一次持續24週，及

0.3 mg/kg納武單抗，其中該納武單抗係從第12週開始藉由靜脈內注射投予，每4週投予一次持續24週，

其中在完成治療後，該對象的特徵在於

(i) B型肝炎病毒負載小於定量下限；

(ii) B型肝炎e抗原(HBeAg)係陰性；

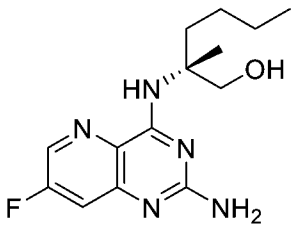
(iii)丙胺酸轉胺酶小於約正規上限的兩倍；及

(iv) B型肝炎表面抗原(HBsAg)係陰性，

藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

【0264】 在一些實施例中，本文提供治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合療法方案，其包含

3 mg之式(I)之化合物：



(I)，

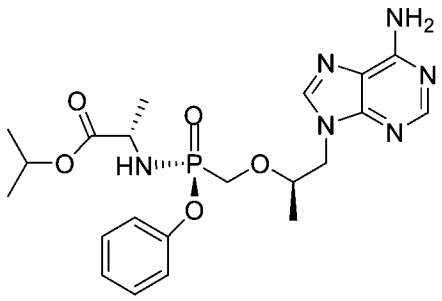
或其醫藥上可接受之鹽，其中該式I之化合物係在該對象空腹時，從第12週開始藉由口服投予，每週投予一次持續24週，

SEQ ID NO.: 1及SEQ ID NO: 2之dsRNA 200 mg，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-

gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中該dsRNA係從第1天開始藉由皮下注射投予，每4週投予一次持續24週，

0.3 mg/kg之納武單抗，其中該納武單抗係從第12週開始藉由靜脈內注射投予，每4週投予一次持續24週，及

25 mg之式(II)之化合物：



(II)，

其中該式II之化合物係從第1天開始藉由口服投予，每天投予一次持續36週，

其中在完成治療後，該對象的特徵在於

(i) B型肝炎病毒負載小於約每毫升20國際單位(IU/mL)；

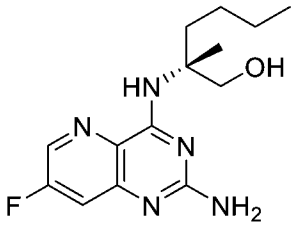
(ii) B型肝炎e抗原(HBeAg)係陰性；及

(iii) B型肝炎表面抗原(HBsAg)係陰性，

藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

【0265】 在一些實施例中，本文提供治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合療法方案，其包含

3 mg之式(I)之化合物：



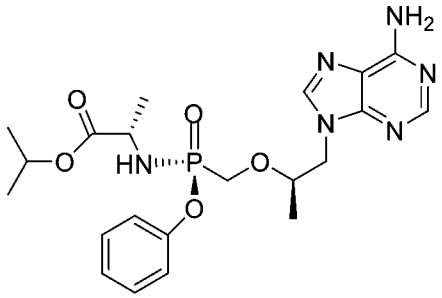
(I)，

或其醫藥上可接受之鹽，其中該式I之化合物係在該對象空腹時，從第12週開始藉由口服投予，每週投予一次持續24週，

SEQ ID NO.: 1及SEQ ID NO: 2之dsRNA 200 mg，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中該dsRNA係從第1天開始藉由皮下注射投予，每4週投予一次持續24週，

0.3 mg/kg之納武單抗，其中該納武單抗係從第12週開始藉由靜脈內注射投予，每4週投予一次持續24週，及

25 mg之式(II)之化合物：



(II)，

其中該式II之化合物係從第1天開始藉由口服投予，每天投予一次持續36週，

其中在完成治療後，該對象的特徵在於

(i) B型肝炎病毒負載小於定量下限；

(ii) B型肝炎e抗原(HBeAg)係陰性；

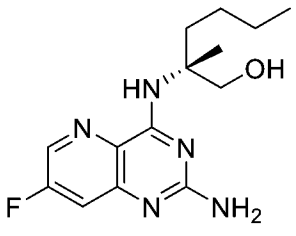
(iii)丙胺酸轉胺酶小於約正規上限的兩倍；及

(iv) B型肝炎表面抗原(HBsAg)係陰性，

藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

【0266】 在一些實施例中，本文提供治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合療法方案，其包含

3 mg之式(I)之化合物：



(I)，

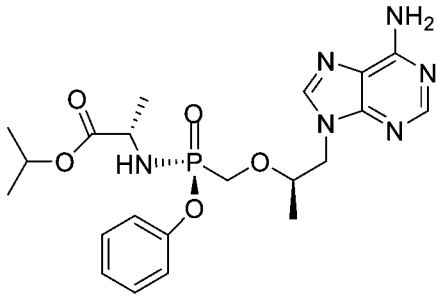
或其醫藥上可接受之鹽，其中該式I之化合物係在該對象空腹時，從第12週開始藉由口服投予，每週投予一次持續24週，

200 mg之SEQ ID NO.: 1及SEQ ID NO: 2之dsRNA，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中每一a係2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸，每一c係2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸，每一g係2'-O-甲基鳥苷-3'-磷酸，每一u係2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸，每一Af係2'-氟腺苷-3'-磷酸，每

一Cf係2'-氟胞苷-3'-磷酸，每一Gf係2'-氟鳥苷-3'-磷酸，Uf係2'-氟尿苷-3'-磷酸，(Agn)係腺苷-乙二醇核酸(GNA)，每一s係硫代磷酸酯鍵聯，且L96係N-[參(GalNAc-烷基)-胺基癸醯基)]-4-羥基脯胺醇，且其中該dsRNA係從第1天開始藉由皮下注射投予，每4週投予一次持續24週，

0.3 mg/kg之納武單抗，其中該納武單抗係從第12週開始藉由靜脈內注射投予，每4週投予一次持續24週，及

25 mg之式(II)之化合物：



(II)，

其中該式II之化合物係從第1天開始藉由口服投予，每天投予一次持續36週，

其中在完成治療後，該對象的特徵在於

(i) B型肝炎病毒負載小於約每毫升20國際單位(IU/mL)；

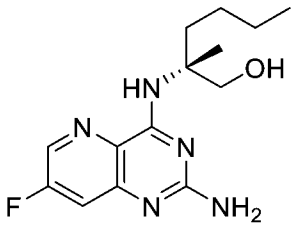
(ii) B型肝炎e抗原(HBeAg)係陰性；及

(iii) B型肝炎表面抗原(HBsAg)係陰性，

藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

【0267】 在一些實施例中，本文提供治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合療法方案，其包含

3 mg之式(I)之化合物：



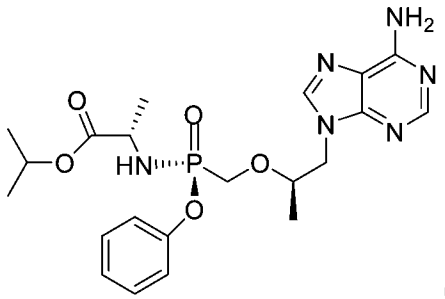
(I)，

或其醫藥上可接受之鹽，其中該式I之化合物係在該對象空腹時，從第12週開始藉由口服投予，每週投予一次持續24週，

200 mg之SEQ ID NO.: 1及SEQ ID NO: 2之dsRNA，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中每一a係2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸，每一c係2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸，每一g係2'-O-甲基鳥苷-3'-磷酸，每一u係2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸，每一Af係2'-氟腺苷-3'-磷酸，每一Cf係2'-氟胞苷-3'-磷酸，每一Gf係2'-氟鳥苷-3'-磷酸，Uf係2'-氟尿苷-3'-磷酸，(Agn)係腺苷-乙二醇核酸(GNA)，每一s係硫代磷酸酯鍵聯，且L96係N-[參(GalNAc-烷基)-胺基癸醯基)]-4-羥基脯胺醇，且其中該dsRNA係從第1天開始藉由皮下注射投予，每4週投予一次持續24週，

0.3 mg/kg之納武單抗，其中該納武單抗係從第12週開始藉由靜脈內注射投予，每4週投予一次持續24週，及

25 mg之式(II)之化合物：



(II)，

其中該式II之化合物係從第1天開始藉由口服投予，每天投予一次持續36週，

其中在完成治療後，該對象的特徵在於

(i) B型肝炎病毒負載小於定量下限；

(ii) B型肝炎e抗原(HBeAg)係陰性；

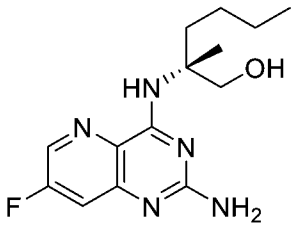
(iii)丙胺酸轉胺酶小於約正規上限的兩倍；及

(iv) B型肝炎表面抗原(HBsAg)係陰性，

藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

【0268】 在一些實施例中，本文提供治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合療法方案，其包含

3 mg之式(I)之化合物：



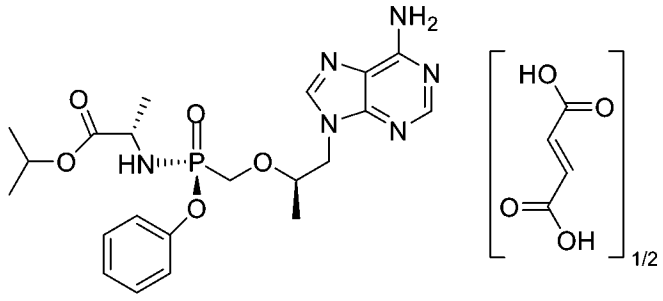
(I)，

或其醫藥上可接受之鹽，其中該式I之化合物係在該對象空腹時，從第12週開始藉由口服投予，每週投予一次持續24週，

SEQ ID NO.: 1及SEQ ID NO: 2之dsRNA 200 mg，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中該dsRNA係從第1天開始藉由皮下注射投予，每4週投予一次持續24週，

0.3 mg/kg納武單抗，其中該納武單抗係從第12週開始藉由靜脈內注射投予，每4週投予一次持續24週，及

25 mg之式(II)之化合物：



(II)，

其中該式II之化合物係從第1天開始藉由口服投予，每天投予一次持續36週，

其中在完成治療後，該對象的特徵在於

(i) B型肝炎病毒負載小於約每毫升20國際單位(IU/mL)；

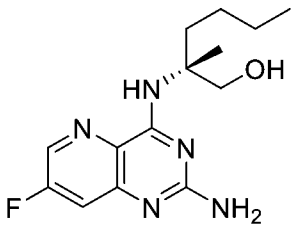
(ii) B型肝炎e抗原(HBeAg)係陰性；及

(iii) B型肝炎表面抗原(HBsAg)係陰性，

藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

【0269】 在一些實施例中，本文提供治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合療法方案，其包含

3 mg之式(I)之化合物：



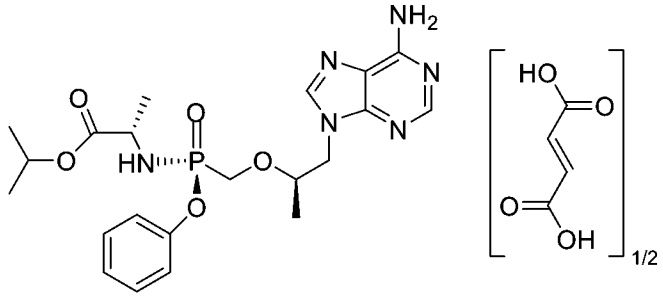
(I)，

或其醫藥上可接受之鹽，其中該式I之化合物係在該對象空腹時，從第12週開始藉由口服投予，每週投予一次持續24週，

SEQ ID NO.: 1及SEQ ID NO: 2之dsRNA 200 mg，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中該dsRNA係從第1天開始藉由皮下注射投予，每4週投予一次持續24週，

0.3 mg/kg納武單抗，其中該納武單抗係從第12週開始藉由靜脈內注射投予，每4週投予一次持續24週，及

25 mg之式(II)之化合物：



(II)，

其中該式II之化合物係從第1天開始藉由口服投予，每天投予一次持續36週，

其中在完成治療後，該對象的特徵在於

(i) B型肝炎病毒負載小於定量下限；

(ii) B型肝炎e抗原(HBeAg)係陰性；

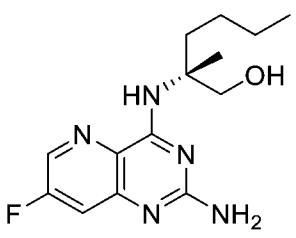
(iii)丙胺酸轉胺酶小於約正規上限的兩倍；及

(iv) B型肝炎表面抗原(HBsAg)係陰性，

藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

【0270】 在一些實施例中，本文提供治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合療法方案，其包含

3 mg之式(I)之化合物：



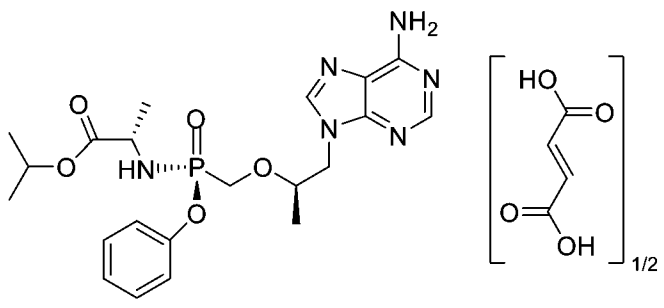
(I)，

或其醫藥上可接受之鹽，其中該式I之化合物係在該對象空腹時，從第12週開始藉由口服投予，每週投予一次持續24週，

200 mg之SEQ ID NO.: 1及SEQ ID NO: 2之dsRNA，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中每一a係2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸，每一c係2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸，每一g係2'-O-甲基鳥苷-3'-磷酸，每一u係2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸，每一Af係2'-氟腺苷-3'-磷酸，每一Cf係2'-氟胞苷-3'-磷酸，每一Gf係2'-氟鳥苷-3'-磷酸，Uf係2'-氟尿苷-3'-磷酸，(Agn)係腺苷-乙二醇核酸(GNA)，每一s係硫代磷酸酯鍵聯，且L96係N-[參(GalNAc-烷基)-胺基癸醯基)]-4-羥基脯胺醇，且其中該dsRNA係從第1天開始藉由皮下注射投予，每4週投予一次持續24週，

0.3 mg/kg納武單抗，其中該納武單抗係從第12週開始藉由靜脈內注射投予，每4週投予一次持續24週，及

25 mg之式(II)之化合物：



(II)，

其中該式II之化合物係從第1天開始藉由口服投予，每天投予一次持續36週，

其中在完成治療後，該對象的特徵在於

(i) B型肝炎病毒負載小於約每毫升20國際單位(IU/mL)；

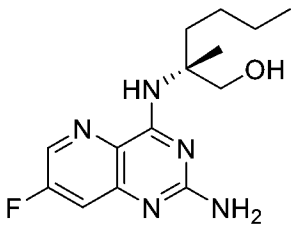
(ii) B型肝炎e抗原(HBeAg)係陰性；及

(iii) B型肝炎表面抗原(HBsAg)係陰性，

藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

【0271】 在一些實施例中，本文提供治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合療法方案，其包含

3 mg之式(I)之化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽，其中該式I之化合物係在該對象空腹時，從第12週開始藉由口服投予，每週投予一次持續24週，

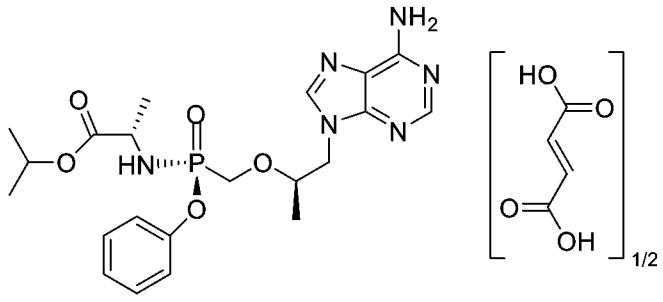
200 mg之SEQ ID NO.: 1及SEQ ID NO: 2之dsRNA，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中每一a係2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸，每一c係2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸，每一g係2'-O-甲基鳥苷-3'-磷

酸，每一u係2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸，每一Af係2'-氟腺苷-3'-磷酸，每一Cf係2'-氟胞苷-3'-磷酸，每一Gf係2'-氟鳥苷-3'-磷酸，Uf係2'-氟尿苷-3'-磷酸，(Agn)係腺苷-乙二醇核酸(GNA)，每一s係硫代磷酸酯鍵聯，且L96係N-[參(GalNAc-烷基)-胺基癸醯基)]-4-羥基脯胺醇，且

其中該dsRNA係從第1天開始藉由皮下注射投予，每4週投予一次持續24週，

0.3 mg/kg納武單抗，其中該納武單抗係從第12週開始藉由靜脈內注射投予，每4週投予一次持續24週，及

25 mg之式(II)之化合物：



(II)，

其中該式II之化合物係從第1天開始藉由口服投予，每天投予一次持續36週，

其中在完成治療後，該對象的特徵在於

(i) B型肝炎病毒負載小於定量下限；

(ii) B型肝炎e抗原(HBeAg)係陰性；

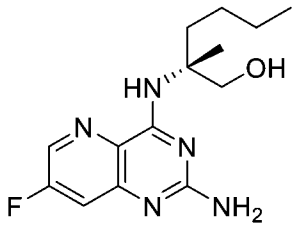
(iii)丙胺酸轉胺酶小於約正規上限的兩倍；及

(iv) B型肝炎表面抗原(HBsAg)係陰性，

藉以治療及/或預防該對象的B型肝炎病毒感染。

【0272】 在一些實施例中，本揭露提供一種用於製造用於治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之藥劑的方法，其特徵在於使用治療有效量之組合療法方案，其包含

式(I)之化合物：



(I)，

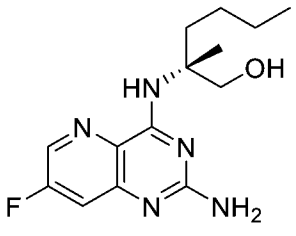
或其醫藥上可接受之鹽，

SEQ ID NO.: 1及SEQ ID NO.: 2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO.: 1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.: 2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，及

PD-1/PD-L1抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽。

【0273】 在一些實施例中，本揭露提供一種用於製造用於治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之藥劑的方法，其特徵在於使用治療有效量之組合療法方案，其包含

式(I)之化合物：



(I)，

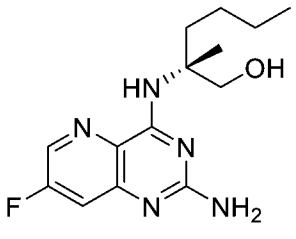
或其醫藥上可接受之鹽，

SEQ ID NO.:1及SEQ ID NO.:2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中每一a係2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸，每一c係2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸，每一g係2'-O-甲基鳥苷-3'-磷酸，每一u係2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸，每一Af係2'-氟腺苷-3'-磷酸，每一Cf係2'-氟胞苷-3'-磷酸，每一Gf係2'-氟鳥苷-3'-磷酸，Uf係2'-氟尿苷-3'-磷酸，(Agn)係腺苷-乙二醇核酸(GNA)，每一s係硫代磷酸酯鍵聯，且L96係N-[參(GalNAc-烷基)-胺基癸醯基)]-4-羥基脯胺醇，及

PD-1/PD-L1抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽。

【0274】 在一些實施例中，本揭露提供一種治療有效量之種組合療法方案之用途，其包含

式(I)之化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽，

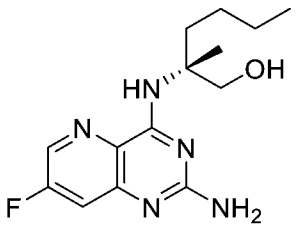
SEQ ID NO.: 1及SEQ ID NO.: 2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO.: 1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.: 2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，及

PD-1/PD-L1抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，

其用於製造用於治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之藥劑。

【0275】 在一些實施例中，本揭露提供一種治療有效量之種組合療法方案之用途，其包含

式(I)之化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽，

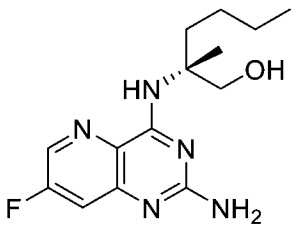
SEQ ID NO.:1及SEQ ID NO.:2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ

ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中每一a係2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸，每一c係2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸，每一g係2'-O-甲基鳥苷-3'-磷酸，每一u係2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸，每一Af係2'-氟腺苷-3'-磷酸，每一Cf係2'-氟胞苷-3'-磷酸，每一Gf係2'-氟鳥苷-3'-磷酸，Uf係2'-氟尿苷-3'-磷酸，(Agn)係腺苷-乙二醇核酸(GNA)，每一s係硫代磷酸酯鍵聯，且L96係N-[參(GalNAc-烷基)-胺基癸醯基)]-4-羥基脯胺醇，及

PD-1/PD-L1抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，

其用於製造用於治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之藥劑。

【0276】 在一些實施例中，本揭露提供一種組合療法方案，其包含式(I)之化合物：



(I)，

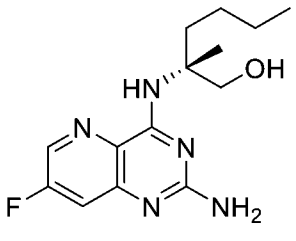
或其醫藥上可接受之鹽，

SEQ ID NO.: 1及SEQ ID NO.: 2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO.: 1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.: 2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，及

PD-1/PD-L1抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，

其用於治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染。

【0277】 在一些實施例中，本揭露提供一種組合療法方案，其包含式(I)之化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽，

SEQ ID NO.:1及SEQ ID NO.:2之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中SEQ ID NO.:1係5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且SEQ ID NO.:2係5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，其中每一a係2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸，每一c係2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸，每一g係2'-O-甲基鳥苷-3'-磷酸，每一u係2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸，每一Af係2'-氟腺苷-3'-磷酸，每一Cf係2'-氟胞苷-3'-磷酸，每一Gf係2'-氟鳥苷-3'-磷酸，Uf係2'-氟尿苷-3'-磷酸，(Agn)係腺苷-乙二

醇核酸(GNA)，每一s係硫代磷酸酯鍵聯，且L96係N-[參(GalNAc-烷基)-胺基癸醯基)]-4-羥基脯胺醇，及

PD-1/PD-L1抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，

其用於治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染。

IV. 實例

實例1.評估塞爾甘多利莫德組合療法用於治療慢性肝炎(CHB)之安全性及功效的研究

研究目的

【0278】 此研究之主要目的如下：

- 評估（多個）研究治療之安全性及耐受性
- 評估（多個）研究治療之功效，以實現功能治癒的對象比例來測量，該實現功能治癒的對象定義為B型肝炎表面抗原（HBsAg損失）定性陰性，及在追蹤(FU)期間第24週之B型肝炎病毒(HBV) DNA < 20 IU/mL

【0279】 此研究之次要目的如下：

- 評估在研究期間具有HBeAg損失之對象其具有和不具有抗HBeAg血清轉換的比例。
- 評估在基線時B型肝炎抗原(HBeAg)係陽性之具有CHB之對象，其在研究期間實現HBeAg損失且具有和不具有抗HBeAg血清轉換之對象的比例。
- 評估在FU期間保持未接受（多個）核苷（酸）(NUC)治療之對象的比例。
- 評估在（多個）研究治療期間經歷HBV病毒學突破之對象比例。

【0280】 此研究之探索性目的如下：

- 評估在（多個）研究治療期間與中止之後，定量HBV RNA、HBV DNA（如可使用，包括數位液滴聚合酶鏈反應[ddPCR]）、B型肝炎核心相關抗原（HBcrAg）、HBeAg、HBsAg、及HBsAg之糖基化部分（如可使用）相對於基線之變化。
- 評估（多個）研究治療對周邊細胞介素活化及免疫反應之影響。
- 表徵免疫改變及循環HBV病毒標記物之間的關係。
- 在對象提供單獨和特定同意的情況下，藉由基因發現研究（例如，藥物基因組學[PG]）來識別或驗證可預測疾病自然史、對治療的反應、及/或藥物治療耐受性的宿主及/或病毒遺傳標記。
- 表徵SLGN與VIR-2218和納武單抗組合之藥物動力學(PK)。
- 表徵在基線時存在及/或在治療期間出現的HBV病毒變異體，此HBV病毒變異體可能與針對（多個）研究治療的反應有關。

研究設計

【0281】 此為第2階段，係開放標籤研究，以評估含有SLGN的組合療法對慢性B型肝炎(CHB)對象之安全性及功效。研究將由3個群組（群組1、2、及3）組成。大約40名NUC抑制及80名病毒CHB感染之對象可招募且指派至下列群組中。每一群組將招募大約（±10%）相同人數之HBeAg陽性與陰性之對象；以及至多20%之對象可具有HBsAg ≤ 100 IU/mL

【0282】 NUC抑制群組.群組1 (n = 40)：

- 替諾福韋艾拉酚胺(Tenofovir alafenamide, (TAF)) 25 mg錠劑藉由口服投予，每日投予一次持續36週
- VIR-2218 200 mg藉由皮下(SC)注射投予，每4週投予一次持續24週（總共6劑）

在第12週時，附加及啟動以下治療：

- SLGN 3 mg（1.5-mg錠劑2顆）在空腹時，藉由口服投予，每週在同一天投予一次持續24週（總共24劑）
- 0.3 mg/kg納武單抗藉由靜脈內(IV)投予，每4週投予一次持續24週（總共6劑）

【0283】 病毒血症群組（群組2及群組3）。

【0284】 群組2.對象將以2:1隨機分組至群組2之組A及組B，且藉由HBsAg >或≤ 3 $_{log10}$ IU/mL來分層。

【0285】 組A (n = 40)：

- VIR-2218 200 mg藉由SC注射投予，每4週投予一次持續24週（總共6劑）

【0286】 在第12週時，附加及啟動以下治療：

- SLGN 3 mg（1.5-mg-錠劑2顆）在空腹時，藉由口服投予，每週在同一天投予一次持續24週（總共24劑）
- 0.3 mg/kg納武單抗藉由IV投予，每4週投予一次持續24週（總共6劑）

【0287】 組B (n = 20)：

- SLGN 3 mg（1.5-mg-錠劑2顆）在空腹時，藉由口服投予，每週在同一天投予一次持續24週（總共24劑）
- 0.3 mg/kg納武單抗藉由IV投予，每4週投予一次持續24週（總共6劑）

【0288】 群組3 (n = 20).群組3將在群組2完成招募後，由主辦方酌情啟動。

- VIR-2218 200 mg藉由SC注射投予，每4週投予一次持續24週（總共6劑）
- SLGN 3 mg（1.5-mg錠劑2顆）在空腹時，藉由口服投予，每週在同一天投予一次持續24週（總共24劑）
- 0.3 mg/kg納武單抗藉由IV投予，每4週投予一次持續24週（總共6劑）

【0289】 追蹤期間.在治療結束時，所有對象都將進入FU期間。

- 所有在治療結束(EOT)時未接受TAF治療的對象將進入免治療追蹤(TFFU)期間
- 接受TAF治療並在EOT訪視時符合以下標準的對象，將在不晚於FU第1週訪視時，停止所有治療，並進入TFFU期間：(1) HBV DNA < 20 IU/mL；(2) HBeAg陰性；及(3) — HBsAg ≤ 100 IU/mL。
- 所有剩餘的對象將繼續接受TAF或其他NUC治療並進入FU期間。

【0290】 不符合上述標準但選擇在EOT時停止NUC的對象，可以在獲得醫療監測者核准的情況下執行。

【0291】 規劃的對象個數：約120名對象

【0292】 目標群體：成人，非肝硬化，在商業批准的HBV NUC治療中出現病毒血症或病毒抑制的CHB感染對象。

【0293】 治療持續時間：

- 在群組1中，TAF 25 mg錠劑將藉由口服投予，每天投予一次，最長持續84週（如適用）
- VIR-2218 200 mg將藉由SC投予，每4週投予一次持續24週（總共6劑）

- 0.3 mg/kg納武單抗將藉由IV投予，每4週投予一次持續24週（總共6劑）
- SLGN 3 mg（1.5-mg-錠劑2顆）將在空腹時，藉由口服投予，每週在同一天投予一次持續24週（總共24劑）
- 男性和非妊娠女性對象，年齡18至65歲（含），患有慢性HBV感染，但不存在肝硬化，並且在NUC上病毒血症或病毒抑制至少6個月者，可有資格參加該研究。

【0294】 研究程序/頻率.在獲得同意之後，篩選評估將在基線/第1天治療前30天內完成，經主辦方批准，篩選窗口可延長至45天。所有對象均將完成以下研究治療。進入FU期間仍保持在NUC之對象不需要於FU第2週及第8週訪視。

【0295】 群組1：

- 篩選訪視
- 治療期間訪視：基線/第1天、第4、8、12、13、14、16、20、24、28、32、及36週
- FU訪視：第1、2、4、8、12、16（針對具有生育能力之女性）、24（主要）、36、及48週

【0296】 群組2.組A：

- 治療期間訪視：基線/第1天、第4、8、12、13、14、16、20、24、28、32、及36週
- FU訪視：第1、2、4、8、12、16（針對具有生育能力之女性）、24（主要）、36、及48週

【0297】 群組2.**組B**：

- 治療期間訪視：基線/第1天、第1、2、4、8、12、14、16、20、及24週
- FU訪視：第1、2、4、8、12、16（針對具有生育能力之女性）、24（主要）、36、及48週

【0298】 群組3.

- 治療期間訪視：基線/第1天、第1、2、4、8、12、14、16、20、及24週
- FU訪視：第1、2、4、8、12、16（針對具有生育能力之女性）、24（主要）、36、及48週。

【0299】 **測試產品、劑量及投予方式**：塞爾甘多利莫德(Selgantolimod)將以錠劑的形式提供，效力為1.5 mg。SLGN 3 mg（1.5 mg錠劑2顆）將於空腹時投予，每週在同一天投予一次。對象必須於過夜期間空腹至少8小時（除了水之外，沒有食物或飲料）並持續至早上，在服藥前1小時至服藥後2小時不吃任何食物或飲料，包括水。給藥後2小時後，允許飲水，給藥後4小時後，允許對象進食和飲水。對象應在SLGN給藥後不早於2小時服用其他處方藥，包括NUC治療，或者，如果藥物需要與食物一起服用，則在SLGN給藥後不早於4小時服用。

研究終點

【0300】 此研究之主要終點如下：

- 達到功能性治癒的對象比例，定義為在FU第24週時HBsAg損失和HBV DNA < 20 IU/mL。

【0301】 此研究之次要終點如下：

- 在研究期間具有HBeAg損失之對象其具有和不具有抗HBeAg血清轉換的比例。
- 在基線時HBeAg係陽性之具有CHB的對象中，其在研究期間具有HBsAg損失且具有及不具有抗HBsAg血清轉換之對象之比例。
- 在FU期間保持未接受NUC治療之對象比例。
- 在（多個）研究治療期間經歷HBV病毒學突破（定義為從最低點增加時，在曾經有HBV DNA < 20 IU/mL或確認HBV DNA ≥1 $\log_{10}$之後，連續2次訪視時，皆為HBV DNA ≥69 IU/mL）的對象比例。

研究設計

【0302】 此為開放標籤研究，以評估患有CHB之對象之含有SLGN組合療法之安全性及功效。大約40名NUC抑制及80名病毒CHB感染之對象可招募且指派至下列群組中。每一群組將招募大約（±10%）相同人數之HBeAg陽性與HBeAg陰性之對象；以及至多20%之對象可具有HBsAg ≤ 100 IU/mL。

研究治療

【0303】 NUC抑制群組.群組1 (n = 40)：

- TAF 25 mg錠劑藉由口服投予，每日投予一次持續36週
- VIR-2218 200 mg藉由SC注射投予，每4週投予一次持續24週（總共6劑）

【0304】 在第12週時，附加及啟動以下治療：

- SLGN 3 mg（1.5-mg錠劑2顆）在空腹時，藉由口服投予，每週在同一天投予一次持續24週（總共24劑）

- 0.3 mg/kg納武單抗藉由靜脈內(IV)投予，每4週投予一次持續24週（總共6劑）

【0305】 病毒血症群組（群組2及群組3）。

【0306】 群組2.對象將以2:1隨機分組至群組2（組A及組B），且藉由HBsAg > or ≤ 3 $\log_{10}$ IU/mL來分層。

【0307】 組A (n = 40)：

- VIR-2218 200 mg藉由SC注射投予，每4週投予一次持續24週（總共6劑）

【0308】 在第12週時，附加及啟動以下治療：

- SLGN 3 mg（1.5-mg錠劑2顆）在空腹時，藉由口服投予，每週在同一天投予一次持續24週（總共24劑）
- 0.3 mg/kg納武單抗藉由IV投予，每4週投予一次持續24週（總共6劑）

【0309】 組B (n = 20)：

- SLGN 3 mg（1.5-mg錠劑2顆）在空腹時，藉由口服投予，每週在同一天投予一次持續24週（總共24劑）
- 0.3 mg/kg納武單抗藉由IV投予，每4週投予一次持續24週（總共6劑）

【0310】 群組3 (n = 20).群組3將在群組2完成招募後，由主辦方酌情啟動。

- VIR-2218 200 mg藉由SC注射投予，每4週投予一次持續24週（總共6劑）
- SLGN 3 mg（1.5-mg錠劑2顆）在空腹時，藉由口服投予，每週在同一天投予一次持續24週（總共24劑）
- 0.3 mg/kg納武單抗藉由IV投予，每4週投予一次持續24週（總共6劑）

治療持續時間

【0311】 研究治療之持續時間如下：

- 在群組1中，TAF 25 mg錠劑將藉由口服投予，每天投予一次，最長持續84週（如適用）
- VIR-2218 200 mg將藉由SC投予，每4週投予一次持續24週（總共6劑）
- 0.3 mg/kg納武單抗將藉由IV投予，每4週投予一次持續24週（總共6劑）
- SLGN 3 mg（1.5-mg錠劑2顆）將在空腹時，藉由口服投予，每週在同一天投予一次持續24週（總共24劑）。

【0312】 在完成研究治療之後，所有對象均將經歷48週FU。

研究追蹤

【0313】 在治療結束時，所有對象均將進入FU期間。

- 所有在治療結束(EOT)時未接受TAF治療的對象將進入TFFU期間
- 接受TAF治療並在EOT訪視時符合以下標準的對象，將在不晚於FU第1週訪視時，停止所有治療，並進入TFFU期間：(1) HBV DNA < 20 IU/mL；(2) HBeAg陰性；及(3) HBsAg ≤ 100 IU/mL
- 所有剩餘的對象將繼續接受TAF或其他治療並進入FU期間

【0314】 不符合上述標準但選擇在EOT時停止NUC的對象，可以在獲得醫療監測者核准的情況下執行。

對象個數及對象選擇。

【0315】 群組1至3將招募大約120名男性和非妊娠女性對象，年齡18至65歲（含），患有CHB感染，但不存在肝硬化，並且在NUC上病毒血症或病毒抑制至少6個月。

【0316】 群組1中之對象應符合以下額外標準，方具有資格參與本研究：

- 在篩選前3個月內接受過市售的（多個）HBV NUC治療（即TAF、TDF、恩替卡韋、阿德福韋、拉米夫定、替比夫定，作為單一藥劑或組合使用）而且治療方案未改變並且願意開始使用TAF 25 mg。
- 具有HBV DNA < 69 IU/mL之歷史，其係在篩選前6個月或更長時間在當地實驗室至少測量一次。
- 經由中心實驗室篩選時其HBV DNA < 20 IU/mL

【0317】 群組2及3中之對象在篩選時應符合以下額外標準，方具有資格參與本研究：

- HBV DNA > 2000 IU/mL（HBeAg陰性）和HBV DNA > 20,000 IU/mL（HBeAg陽性）

配方

【0318】 塞爾甘多利莫德(Selgantolimod)。塞爾甘多利莫德錠劑，1.5 mg，已經由微晶纖維素、甘露醇、交聯羧甲基纖維素鈉和硬脂酸鎂配製而成。錠劑為圓、平面、膜塗佈及白色。該白色錠劑膜衣含有聚乙烯醇、二氧化鈦、聚乙二醇(PEG) 3350、及滑石。

【0319】 納武單抗.納武單抗注射之市售產品將用於此研究。有關配方的進一步資訊可在目前已批准的納武單抗的產品標籤中獲得。

【0320】 替諾福韋艾拉酚胺.每一膜衣錠劑含有等效於25 mg TAF之反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺，且已經以交聯羧甲基纖維素鈉、單水乳糖、硬脂酸鎂及微晶纖維素調配。錠劑為黃色、圓形、膜衣，並在錠劑的一面壓印「GSI」，在片劑的另一面壓印「25」。

【0321】 VIR-2218.VIR-2218為透明、無色至淡黃色溶液，其將由主辦方提供，在游離酸濃度為200 mg/mL時，作為無菌溶液用於SC注射。

塞爾甘多利莫德、替諾福韋、VIR-2218、及納武單抗之劑量及投予

【0322】 塞爾甘多利莫德(Selgantolimod)。塞爾甘多利莫德將以錠劑的形式提供，效力為1.5 mg。SLGN 3 mg（1.5 mg錠劑2顆）將於空腹時投予，每週在同一天投予一次。對象必須於過夜期間空腹至少8小時（除了水之外，沒有食物或飲料）並持續至早上，在服藥前1小時至服藥後2小時不吃任何食物或飲料，包括水。給藥後2小時後，允許飲水，給藥後4小時後，允許對象進食和飲水。對象應在SLGN給藥後不早於2小時服用其他處方藥，包括NUC治療，或者，如果藥物需要與食物一起服用，則在SLGN給藥後不早於4小時服用。

【0323】 納武單抗.納武單抗(Opdivo®) 40 mg/4 mL溶液將作為單劑量小瓶提供。納武單抗0.3 mg/kg將在30分鐘內作為IV輸注投予。

【0324】 替諾福韋艾拉酚胺.TAF 25-mg錠劑搭配食物，藉由口服投予，每天一次。

【0325】 VIR-2218.VIR-2218，200 mg/mL，注射溶液將以0.5 mL單劑量小瓶的形式提供。VIR-2218 200 mg（2 x 0.5 mL溶液）將藉由皮下投予。

隨機化

【0326】 僅病毒血症群組2（組A及組B）。對象將以2:1隨機分組至群組2（組A及組B），且藉由HBsAg >或≤ 3 $\log_{10}$ IU/mL來分層。

治療時程

【0327】 **群組1：**

- 基線/第1天、第4週、及第8週-SC VIR-2218
- 第12週、第16週、及第20週-SC VIR-2218；附加IV納武單抗
- 第24週、第28週、及第32週-IV納武單抗
- 每天口服TAF劑量，持續36週
- 從第12周至第35週，每週口服SLGN劑量持續24週

【0328】 群組2，組A：

- 基線/第1天、第4週、及第8週-SC VIR-2218
- 第12週、第16週、及第20週-SC VIR-2218；附加IV納武單抗
- 第24週、第28週、及第32週-IV納武單抗
- 從第12周至第35週，每週口服SLGN劑量持續24週

【0329】 群組2，組B：

- 基線/第1天、第4週、第8週、第12週、第16週、及第20週-IV納武單抗
- 從第1天至第23週，每週口服SLGN劑量持續24週

【0330】 群組3：

- 基線/第1天、第4週、第8週、第12週、第16週、及第20週-SC VIR-2218、IV納武單抗

· 從第1天至第23週，每週口服SLGN劑量持續24週

實例2.評估塞爾甘多利莫德組合療法用於治療慢性肝炎(CHB)之安全性及功效的研究

研究目的

【0331】 此研究之主要目的如下：

· 評估（多個）研究治療之安全性及耐受性

· 評估（多個）研究治療之功效，以實現功能治癒的對象比例來測量，該實現功能治癒的對象定義為B型肝炎表面抗原（HBsAg損失）定性陰性，及在追蹤(FU)期間第24週之B型肝炎病毒(HBV) DNA <定量下限(LLOQ)

【0332】 此研究之次要目的如下：

· 評估在研究期間具有HBeAg損失之對象其具有和不具有抗HBeAg血清轉換的比例。

· 評估在基線時B型肝炎抗原(HBeAg)係陽性之具有CHB之對象，其在研究期間實現HBeAg損失且具有和不具有抗HBeAg血清轉換之對象的比例。

· 評估在FU期間保持未接受（多個）核苷（酸）(NUC)治療之對象的比例。

· 評估在（多個）研究治療期間經歷HBV病毒學突破之對象比例。

【0333】 此研究之探索性目的如下：

· 評估在（多個）研究治療期間與中止之後，定量HBV RNA、HBV DNA（如可使用，包括數位液滴聚合酶鏈反應[ddPCR]）、B型肝炎核心相關

抗原（HBcrAg）、HBeAg、HBsAg、及HBsAg之糖基化部分（如可使用）相對於基線之變化。

- 評估（多個）研究治療對周邊細胞介素活化及免疫反應之影響。
- 表徵免疫改變及循環HBV病毒標記物之間的關係。
- 在對象提供單獨和特定同意的情況下，藉由基因發現研究（例如，藥物基因組學[PG]）來識別或驗證可預測疾病自然史、對治療的反應、及/或藥物治療耐受性的宿主及/或病毒遺傳標記。
- 表徵SLGN與VIR-2218和納武單抗組合之藥物動力學(PK)。
- 表徵在基線時存在及/或在治療期間出現的HBV病毒變異體，此HBV病毒變異體可能與針對（多個）研究治療的反應有關。

研究設計

【0334】 此為第2階段，係開放標籤研究，以評估含有SLGN的組合療法對慢性B型肝炎(CHB)對象之安全性及功效。研究將由3個群組（群組1、2、及3）組成。大約40名NUC抑制及80名病毒CHB感染之對象可招募且指派至下列群組中。每一群組將招募最少20% HBeAg陽性之對象；以及至多20%之對象可具有HBsAg ≤ 100 IU/mL

【0335】 NUC抑制群組.群組1 (n = 40)：

- 替諾福韋艾拉酚胺(Tenofovir alafenamide, (TAF)) 25 mg錠劑藉由口服投予，每日投予一次持續36週
- VIR-2218 200 mg藉由皮下(SC)注射投予，每4週投予一次持續24週（總共6劑）

【0336】 在第12週時，附加及啟動以下治療：

- SLGN 3 mg（1.5-mg錠劑2顆）在空腹時，藉由口服投予，每週在同一天投予一次持續24週（總共24劑）
- 0.3 mg/kg納武單抗藉由靜脈內(IV)投予，每4週投予一次持續24週（總共6劑）

【0337】 病毒血症群組（群組2及群組3）。

【0338】 群組2.對象將以2:1隨機分組至群組2之組A及組B，且藉由HBsAg >或≤ 3 $_{log10}$ IU/mL來分層。

【0339】 組A (n = 40)：

- VIR-2218 200 mg藉由SC注射投予，每4週投予一次持續24週（總共6劑）

【0340】 在第12週時，附加及啟動以下治療：

- SLGN 3 mg（1.5-mg-錠劑2顆）在空腹時，藉由口服投予，每週在同一天投予一次持續24週（總共24劑）
- 0.3 mg/kg納武單抗藉由IV投予，每4週投予一次持續24週（總共6劑）

【0341】 組B (n = 20)：

- SLGN 3 mg（1.5-mg-錠劑2顆）在空腹時，藉由口服投予，每週在同一天投予一次持續24週（總共24劑）
- 0.3 mg/kg納武單抗藉由IV投予，每4週投予一次持續24週（總共6劑）

【0342】 群組3 (n = 20).群組3將在群組2完成招募後，由主辦方酌情啟動。

- VIR-2218 200 mg藉由SC注射投予，每4週投予一次持續24週（總共6劑）

- SLGN 3 mg（1.5-mg錠劑2顆）在空腹時，藉由口服投予，每週在同一天投予一次持續24週（總共24劑）
- 0.3 mg/kg納武單抗藉由IV投予，每4週投予一次持續24週（總共6劑）

【0343】 追蹤期間.在治療結束時，所有對象都將進入FU期間。

- 所有在治療結束(EOT)時未接受TAF治療的對象將進入免治療追蹤(TFFU)期間
- 接受TAF治療並在EOT訪視時符合以下標準的對象，將在不晚於FU第1週訪視時，停止所有治療，並進入TFFU期間：(1) HBV DNA < LLOQ；(2) HBeAg陰性；及(3) — HBsAg ≤ 100 IU/mL。
- 所有剩餘的對象將繼續接受TAF或其他NUC治療並進入FU期間。

【0344】 不符合上述標準但選擇在EOT時停止NUC的對象，可以在獲得醫療監測者核准的情況下執行。

【0345】 規劃的對象個數：約120名對象

【0346】 目標群體：成人，非肝硬化，在商業批准的HBV NUC治療中出現病毒血症或病毒抑制的CHB感染對象。

【0347】 治療持續時間：

- 在群組1中，TAF 25 mg錠劑將藉由口服投予，每天投予一次，最長持續84週（如適用）
- VIR-2218 200 mg將藉由SC投予，每4週投予一次持續24週（總共6劑）
- 0.3 mg/kg納武單抗將藉由IV投予，每4週投予一次持續24週（總共6劑）
- SLGN 3 mg（1.5-mg-錠劑2顆）將在空腹時，藉由口服投予，每週在同一天投予一次持續24週（總共24劑）

- 男性和非妊娠女性對象，年齡18至65歲（含），患有慢性HBV感染，但不存在肝硬化，並且在NUC上病毒血症或病毒抑制至少6個月者，可有資格參加該研究。

【0348】 研究程序/頻率.在獲得同意之後，篩選評估將在基線/第1天治療前45天內完成。所有對象均將完成以下研究治療。進入FU期間仍保持在NUC之對象不需要於FU第2週及第8週訪視。

【0349】 群組1：

- 篩選訪視
- 治療期間訪視：基線/第1天、第4、8、12、13、14、16、20、24、28、32、及36週
- FU訪視：第1、2、4、8、12、16（針對具有生育能力之女性）、24（主要）、36、及48週

【0350】 群組2.組A：

- 治療期間訪視：基線/第1天、第4、8、12、13、14、16、20、24、28、32、及36週
- FU訪視：第1、2、4、8、12、16（針對具有生育能力之女性）、24（主要）、36、及48週

【0351】 群組2.**組B**：

- 治療期間訪視：基線/第1天、第1、2、4、8、12、14、16、20、及24週
- FU訪視：第1、2、4、8、12、16（針對具有生育能力之女性）、24（主要）、36、及48週

【0352】 群組3.

- 治療期間訪視：基線/第1天、第1、2、4、8、12、14、16、20、及24週
- FU訪視：第1、2、4、8、12、16（針對具有生育能力之女性）、24（主要）、36、及48週。

【0353】 **測試產品、劑量及投予方式：**塞爾甘多利莫德(Selgantolimod)將以錠劑的形式提供，效力為1.5 mg。SLGN 3 mg（1.5 mg錠劑2顆）將於空腹時投予，每週在同一天投予一次。對象必須於過夜期間空腹至少8小時（除了水之外，沒有食物或飲料）並持續至早上，在服藥前1小時至服藥後2小時不吃任何食物或飲料，包括水。給藥後2小時後，允許飲水，給藥後4小時後，允許對象進食和飲水。對象應在SLGN給藥後不早於2小時服用其他處方藥，包括NUC治療，或者，如果藥物需要與食物一起服用，則在SLGN給藥後不早於4小時服用。

研究終點

【0354】 此研究之主要終點如下：

- 達到功能性治癒的對象比例，定義為在FU第24週時HBsAg損失和HBV DNA < LLOQ IU/mL。

【0355】 此研究之次要終點如下：

- 在研究期間具有HBeAg損失之對象其具有和不具有抗HBeAg血清轉換的比例。
- 在基線時HBeAg係陽性之具有CHB的對象中，其在研究期間具有HBsAg損失且具有及不具有抗HBsAg血清轉換之對象之比例。
- 在FU期間保持未接受NUC治療之對象比例。

- 在（多個）研究治療期間經歷HBV病毒學突破（定義為從最低點增加時，在曾經有HBV DNA < LLOQ或確認HBV DNA ≥1 log_{10}之後，連續2次訪視時，皆為HBV DNA ≥69 IU/mL）的對象比例。

研究設計

【0356】 此為開放標籤研究，以評估患有CHB之對象之含有SLGN組合療法之安全性及功效。大約40名NUC抑制及80名病毒CHB感染之對象可招募且指派至下列群組中。每一群組將招募最少20% HBeAg陽性之對象；以及至多20%之對象可具有HBsAg ≤ 100 IU/mL。

研究治療

【0357】 NUC抑制群組.群組1 (n = 40)：

- TAF 25 mg錠劑藉由口服投予，每日投予一次持續36週
- VIR-2218 200 mg藉由SC注射投予，每4週投予一次持續24週（總共6劑）

【0358】 在第12週時，附加及啟動以下治療：

- SLGN 3 mg（1.5-mg錠劑2顆）在空腹時，藉由口服投予，每週在同一天投予一次持續24週（總共24劑）
- 0.3 mg/kg納武單抗藉由靜脈內(IV)投予，每4週投予一次持續24週（總共6劑）

【0359】 病毒血症群組（群組2及群組3）。

【0360】 群組2.對象將以2:1隨機分組至群組2（組A及組B），且藉由HBsAg > or ≤ 3 log_{10} IU/mL來分層。

【0361】 組A (n = 40)：

- VIR-2218 200 mg藉由SC注射投予，每4週投予一次持續24週（總共6劑）

【0362】 在第12週時，附加及啟動以下治療：

- SLGN 3 mg（1.5-mg錠劑2顆）在空腹時，藉由口服投予，每週在同一天投予一次持續24週（總共24劑）
- 0.3 mg/kg納武單抗藉由IV投予，每4週投予一次持續24週（總共6劑）

【0363】 組B (n = 20)：

- SLGN 3 mg（1.5-mg錠劑2顆）在空腹時，藉由口服投予，每週在同一天投予一次持續24週（總共24劑）
- 0.3 mg/kg納武單抗藉由IV投予，每4週投予一次持續24週（總共6劑）

【0364】 群組3 (n = 20).群組3將在群組2完成招募後，由主辦方酌情啟動。

- VIR-2218 200 mg藉由SC注射投予，每4週投予一次持續24週（總共6劑）
- SLGN 3 mg（1.5-mg錠劑2顆）在空腹時，藉由口服投予，每週在同一天投予一次持續24週（總共24劑）
- 0.3 mg/kg納武單抗藉由IV投予，每4週投予一次持續24週（總共6劑）

治療持續時間

【0365】 研究治療之持續時間如下：

- 在群組1中，TAF 25 mg錠劑將藉由口服投予，每天投予一次，最長持續84週（如適用）
- VIR-2218 200 mg將藉由SC投予，每4週投予一次持續24週（總共6劑）

- 0.3 mg/kg納武單抗將藉由IV投予，每4週投予一次持續24週（總共6劑）
- SLGN 3 mg（1.5-mg錠劑2顆）將在空腹時，藉由口服投予，每週在同一天投予一次持續24週（總共24劑）。

【0366】 在完成研究治療之後，所有對象均將經歷48週FU。

研究追蹤

【0367】 在治療結束時，所有對象均將進入FU期間。

- 所有在治療結束(EOT)時未接受TAF治療的對象將進入TFFU期間
- 接受TAF治療並在EOT訪視時符合以下標準的對象，將在不晚於FU第1週訪視時，停止所有治療，並進入TFFU期間：(1) HBV DNA < LLOQ；(2) HBeAg陰性；(3)丙胺酸轉胺酶(ALT) < 2 x正常上限(ULN)；及(4)以重複測試確認HBsAg ≤ 100 IU/mL
- 所有剩餘的對象將繼續接受TAF或其他治療並進入FU期間
- 除HBeAg狀態外，HBeAg陽性對象滿足所有上述準則，亦可經研究者與主辦方之醫療監測員之間的協議下停止NUC治療。

【0368】 不符合上述標準但選擇在EOT時停止NUC治療之對象可在經研究者與主辦方之醫療監測員協議核准下執行。符合上述標準之對象，但研究者想要在EOT時繼續NUC治療，可在經研究者與主辦方之醫療監測員討論評估風險及益處而達成協議後執行。

對象個數及對象選擇。

【0369】 群組1至3將招募大約120名男性和非妊娠女性對象，年齡18至65歲（含），患有CHB感染，但不存在肝硬化，並且在NUC上病毒血症或病毒抑制至少6個月。

【0370】 群組1中之對象應符合以下額外標準，方具有資格參與本研究：

- 在篩選前3個月內接受過市售的（多個）HBV NUC治療（即TAF、TDF、恩替卡韋、阿德福韋、拉米夫定、替比夫定，作為單一藥劑或組合使用）而且治療方案未改變並且願意開始使用TAF 25 mg。
- 具有HBV DNA < 69 IU/mL之歷史，其係在篩選前6個月或更長時間在當地實驗室至少測量一次。
- 經由中心實驗室篩選時其HBV DNA < LLOQ IU/mL

【0371】 群組2及3中之對象在篩選時應符合以下額外標準，方具有資格參與本研究：

- HBV DNA > 2000 IU/mL（HBeAg陰性）和HBV DNA > 20,000 IU/mL（HBeAg陽性）

配方

【0372】 塞爾甘多利莫德(Selgantolimod)。塞爾甘多利莫德錠劑，1.5 mg，已經由微晶纖維素、甘露醇、交聯羧甲基纖維素鈉和硬脂酸鎂配製而成。錠劑為圓、平面、膜塗佈及白色。該白色錠劑膜塗佈含有聚乙烯醇、二氧化鈦、聚乙二醇(PEG) 3350和滑石。

【0373】 納武單抗.納武單抗注射之市售產品將用於此研究。有關配方的進一步資訊可在目前已批准的納武單抗的產品標籤中獲得。

【0374】 替諾福韋艾拉酚胺.每一膜衣錠劑含有等效於25 mg TAF之反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺，且已經以交聯羧甲基纖維素鈉、單水乳糖、硬脂酸鎂及微晶纖維素調配。錠劑為黃色、圓形、膜衣，並在錠劑的一面壓印「GSI」，在片劑的另一面壓印「25」。

【0375】 VIR-2218.VIR-2218為透明、無色至淡黃色溶液，其將由主辦方提供，在游離酸濃度為200 mg/mL時，作為無菌溶液用於SC注射。

塞爾甘多利莫德、替諾福韋、VIR-2218、及納武單抗之劑量及投予

【0376】 塞爾甘多利莫德(Selgantolimod)。塞爾甘多利莫德將以錠劑的形式提供，效力為1.5 mg。SLGN 3 mg（1.5 mg錠劑2顆）將於空腹時投予，每週在同一天投予一次。對象必須於過夜期間空腹至少8小時（除了水之外，沒有食物或飲料）並持續至早上，在服藥前1小時至服藥後2小時不吃任何食物或飲料，包括水。給藥後2小時後，允許飲水，給藥後4小時後，允許對象進食和飲水。對象應在SLGN給藥後不早於2小時服用其他處方藥，包括NUC治療，或者，如果藥物需要與食物一起服用，則在SLGN給藥後不早於4小時服用。

【0377】 納武單抗.納武單抗(Opdivo®) 40 mg/4 mL溶液將作為單劑量小瓶提供。納武單抗0.3 mg/kg將在45至60分鐘內作為IV輸注投予。

【0378】 替諾福韋艾拉酚胺.TAF 25-mg錠劑搭配食物，藉由口服投予，每天一次。

【0379】 VIR-2218.VIR-2218，200 mg/mL，注射溶液將以0.5 mL單劑量小瓶的形式提供。VIR-2218 200 mg（2 x 0.5 mL溶液）將藉由皮下投予。

隨機化

【0380】 僅病毒血症群組2（組A及組B）。對象將以2:1隨機分組至群組2（組A及組B），且藉由HBsAg >或≤ 3 $\log_{10}$ IU/mL來分層。

治療時程

【0381】 **群組1：**

- 基線/第1天、第4週、及第8週-SC VIR-2218
- 第12週、第16週、及第20週-SC VIR-2218；附加IV納武單抗
- 第24週、第28週、及第32週-IV納武單抗
- 每天口服TAF劑量，持續36週
- 從第12周至第35週，每週口服SLGN劑量持續24週

【0382】 群組2，組A：

- 基線/第1天、第4週、及第8週-SC VIR-2218
- 第12週、第16週、及第20週-SC VIR-2218；附加IV納武單抗
- 第24週、第28週、及第32週-IV納武單抗
- 從第12周至第35週，每週口服SLGN劑量持續24週

【0383】 群組2，組B：

- 基線/第1天、第4週、第8週、第12週、第16週、及第20週-IV納武單抗
- 從第1天至第23週，每週口服SLGN劑量持續24週

【0384】 群組3：

- 基線/第1天、第4週、第8週、第12週、第16週、及第20週-SC VIR-2218、IV納武單抗

· 從第1天至第23週，每週口服SLGN劑量持續24週

【0385】 儘管前述揭露已藉由說明及實例之方式進行詳細說明以用於清晰理解目的，然而所屬技術領域中具有通常知識者將理解可在隨附申請專利範圍之範疇內實行某些變化及修改。此外，本文提供之各參考文獻以全文引用方式併入本文中，如同各參考文獻個別地以引用方式併入本文中。當本申請案與本文提供之參考文獻之間存在衝突時，以本申請案為準。

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 美商基利科學股份有限公司(Gilead Sciences, Inc)

<120> TLR8調節化合物及抗HBV siRNA
療法之組合

<130> 052838-583001WO

<140> 隨此
<141> 2022-05-12

<150> US 63/336,709
<151> 2022-04-29

<150> US 63/188,339
<151> 2021-05-13

<160> 2

<170> PatentIn第3.5版

<210> 1
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 1
ugugaagcga agugcacacu u 21

<210> 2
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

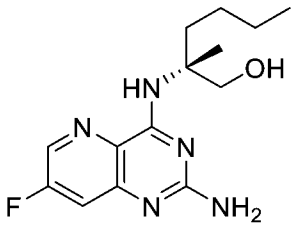
<220>
<223> 合成多肽

<400> 2
gugugcacuu cgcuucaca 19

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之方法，其包含向該對象投予治療有效量之組合療法方案，其包含

式(I)之化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽，

SEQ ID NO.: 1 及 SEQ ID NO.: 2 之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中 SEQ ID NO.: 1 係 5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且 SEQ ID NO.: 2 係 5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，及

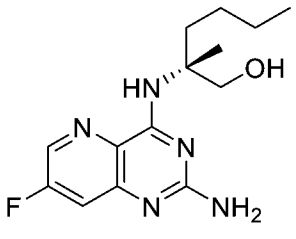
PD-1/PD-L1 抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，

藉以治療及/或預防該對象的該 B 型肝炎病毒感染。

【請求項2】 如請求項1之方法，其包含治療有需要之該對象的該B型肝炎病毒感染。

【請求項3】 如請求項1之方法，其包含預防有需要之該對象的該B型肝炎病毒感染。

【請求項4】 如請求項1至3中任一項之方法，其中該式(I)之化合物具有以下結構：



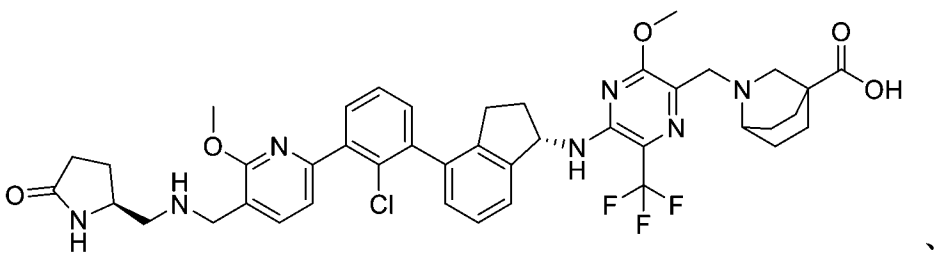
(I)。

【請求項5】 如請求項1至4中任一項之方法，其中該PD-1/PD-L1抑制劑係納武單抗(nivolumab)、派姆單抗(pembrolizumab)、皮地利珠單抗(pidilzumab)、BGB-108、SHR-1210、PDR-001、PF-06801591、IBI-308、GB-226、STI-1110、或mDX-400、或其醫藥上可接受之鹽。

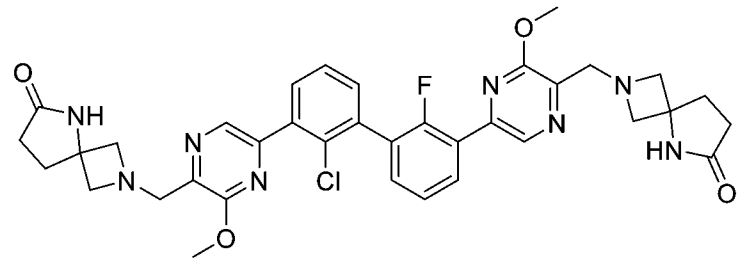
【請求項6】 如請求項5之方法，其中該PD-1/PD-L1抑制劑係納武單抗。

【請求項7】 如請求項1至3中任一項之方法，其中該PD-1/PD-L1抑制劑係GS-4224、阿特珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)、賽帕利單抗(zimberelimab)、AMP-224、MEDI-0680、RG-7446、GX-P2、德瓦魯單抗(durvalumab)、KY-1003、KD-033、MSB-0010718C、TSR-042、ALN-PDL、STI-A1014、CX-072、或BMS-936559、或其醫藥上可接受之鹽。

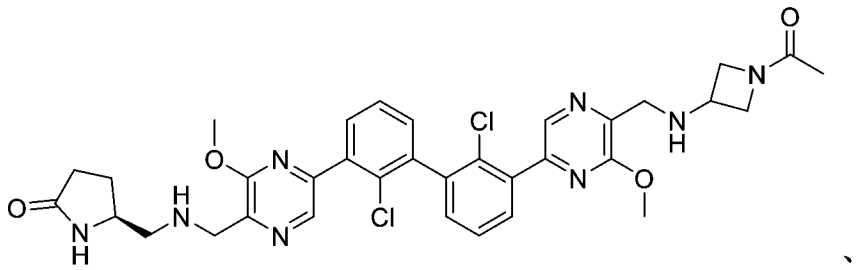
【請求項8】 如請求項1至3中任一項之方法，其中該PD-1/PD-L1抑制劑係：



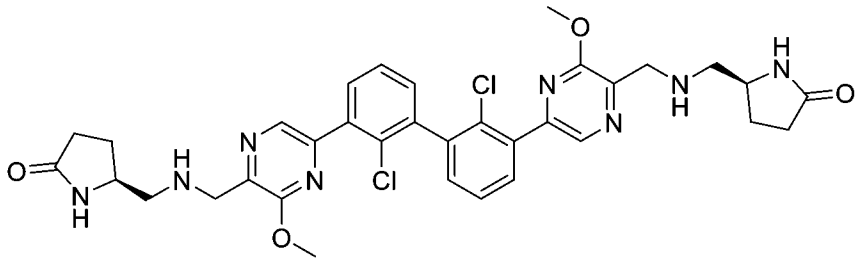
、



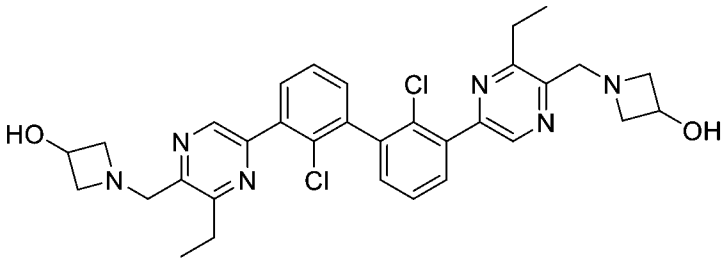
、



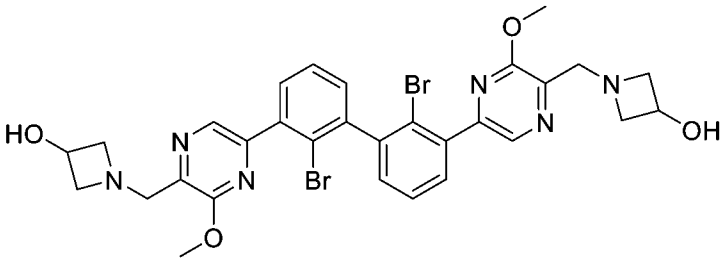
、



、



、或



或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項9】 如請求項1至8中任一項之方法，其中該式(I)之化合物係每週投予一次持續48週。

【請求項10】如請求項1至8中任一項之方法，其中該式(I)之化合物係每週投予一次持續24週。

【請求項11】如請求項1至9中任一項之方法，其中該式(I)之化合物係藉由口服投予，每週投予一次持續24週。

【請求項12】如請求項1至11中任一項之方法，其中該dsRNA係每4週投予一次持續48週。

【請求項13】如請求項1至11中任一項之方法，其中該dsRNA係每12週投予一次持續48週。

【請求項14】如請求項1至11中任一項之方法，其中該dsRNA係每12週投予一次持續24週。

【請求項15】如請求項1至11中任一項之方法，其中該dsRNA係每4週投予一次持續24週。

【請求項16】如請求項1至15中任一項之方法，其中該dsRNA係藉由皮下注射投予，每4週投予一次持續24週。

【請求項17】如請求項6、或9至16中任一項之方法，其中該納武單抗係每4週投予一次持續48週。

【請求項18】如請求項6、或9至16中任一項之方法，其中該納武單抗係每12週投予一次持續48週。

【請求項19】如請求項6、或9至16中任一項之方法，其中該納武單抗係每12週投予一次持續24週。

【請求項20】如請求項6、或9至16中任一項之方法，其中該納武單抗係每4週投予一次持續24週。

【請求項21】如請求項6、或9至20中任一項之方法，其中該納武單抗係藉由靜脈內注射投予，每4週投予一次持續24週。

【請求項22】如請求項6、或9至20中任一項之方法，其中該納武單抗係藉由皮下注射投予，每4週投予一次持續24週。

【請求項23】如請求項1至6、或9至21中任一項之方法，其中該方法包含投予該式I之化合物、該dsRNA、及納武單抗。

【請求項24】如請求項23之方法，其中該dsRNA係從第1天開始藉由皮下注射投予，每4週投予一次持續24週。

【請求項25】如請求項23或24之方法，其中該式I之化合物係在該對象空腹時投予。

【請求項26】如請求項23至25中任一項之方法，其中該式I之化合物係在該對象空腹時，從第1天開始藉由口服投予，每週投予一次持續48週。

【請求項27】如請求項23至26中任一項之方法，其中該納武單抗係藉由從第1天開始靜脈內注射投予，每4週投予一次持續24週。

【請求項28】如請求項23至27中任一項之方法，其中

該式 I 之化合物係在該對象空腹時，從第 1 天開始藉由口服投予，每週投予一次持續 24 週，

該 dsRNA 係從第 1 天開始藉由皮下注射投予，每 4 週投予一次持續 24 週，及

該納武單抗係藉由從第 1 天開始靜脈內注射投予，每 4 週投予一次持續 24 週。

【請求項29】如請求項23至25中任一項之方法，其中該式I之化合物係在該對象空腹時，從第12週開始藉由口服投予，每週投予一次持續24週。

【請求項30】如請求項23至25、或29中任一項之方法，其中該納武單抗係從第12週開始藉由靜脈內注射投予，每4週投予一次持續24週。

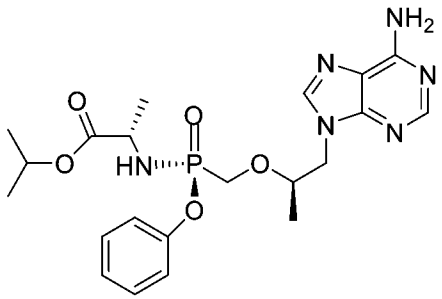
【請求項31】如請求項23至25、29、或30中任一項之方法，其中

該式 I 之化合物係在該對象空腹時，從第 12 週開始藉由口服投予，每週投予一次持續 24 週，

該 dsRNA 係從第 1 天開始藉由皮下注射投予，每 4 週投予一次持續 24 週，及

該納武單抗係從第 12 週開始藉由靜脈內注射投予，每 4 週投予一次持續 24 週。

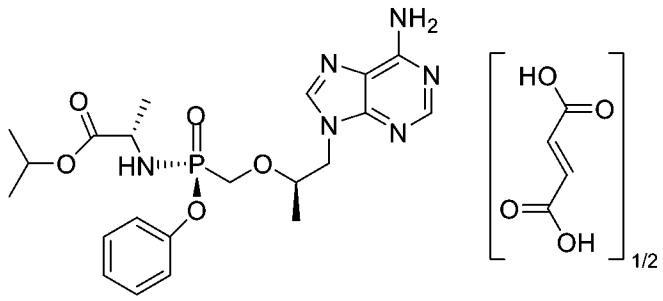
【請求項32】如請求項1至20中任一項之方法，其中該方法進一步包含向該對象投予式(II)之化合物：



(II)，

或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項33】如請求項32之方法，其中該式II之化合物具有以下結構：



(II)。

【請求項34】如請求項32或33之方法，其中該式II之化合物係藉由口服投予。

【請求項35】如請求項32至34中任一項之方法，其中該式II之化合物係從第1天開始，每天投予一次持續48週。

【請求項36】如請求項32至34中任一項之方法，其中若36週之後該對象具有以下特徵，則終止該式II之化合物之投予：

(i) B 型肝炎病毒負載小於約每毫升 20 國際單位(IU/mL)；

(ii) B 型肝炎 e 抗原(HBeAg)係陰性；及

(iii) B 型肝炎表面抗原(HBsAg)濃度小於約每毫升 100 國際單位(IU/mL)。

【請求項37】如請求項32至34中任一項之方法，其中該式II之化合物係從第1天開始，每天投予一次持續36週。

【請求項38】如請求項32至37中任一項之方法，其中該方法包含投予該式II之化合物、該式I之化合物、該dsRNA、及納武單抗。

【請求項39】如請求項32至38中任一項之方法，其中該式II之化合物係從第1天開始藉由口服投予，每天投予一次持續36週。

【請求項40】如請求項38或39之方法，其中該dsRNA係從第1天開始藉由皮下注射投予，每4週投予一次持續24週。

【請求項41】如請求項38至40中任一項之方法，其中該式I之化合物係在該對象空腹時，從第12週開始藉由口服投予，每週投予一次持續24週。

【請求項42】如請求項38至41中任一項之方法，其中該納武單抗係從第12週開始藉由靜脈內注射投予，每4週投予一次持續24週。

【請求項43】如請求項38至42中任一項之方法，其中

該式 II 之化合物係從第 1 天開始藉由口服投予，每天投予一次持續 36 週，

該 dsRNA 係從第 1 天開始藉由皮下注射投予，每 4 週投予一次持續 24 週，

該式 I 之化合物係在該對象空腹時，從第 12 週開始藉由口服投予，每週投予一次持續 24 週，及

該納武單抗係從第 12 週開始藉由靜脈內注射投予，每 4 週投予一次持續 24 週。

【請求項44】如請求項1至43中任一項之方法，其中該式I之化合物係以1至10 mg之量向該對象投予。

【請求項45】如請求項1至44中任一項之方法，其中該式I之化合物係以約3 mg之量向該對象投予。

【請求項46】如請求項1至45中任一項之方法，其中該式I之化合物係以兩個1.5 mg之劑量向該對象投予。

【請求項47】如請求項1至46中任一項之方法，其中該dsRNA係以100至300 mg之量向該對象投予。

【請求項48】如請求項1至47中任一項之方法，其中該dsRNA係以約200 mg之量向該對象投予。

【請求項49】如請求項6、及9至48中任一項之方法，其中該納武單抗係以0.1至1 mg/kg之量向該對象投予。

【請求項50】如請求項49之方法，其中該納武單抗係以約0.3 mg/kg之量向該對象投予。

【請求項51】如請求項32至43中任一項之方法，其中該式II之化合物係以10至50 mg之量向該對象投予。

【請求項52】如請求項51之方法，其中該式II之化合物係以約25 mg之量向該對象投予。

【請求項53】如請求項51之方法，其中該式II之化合物係以約28 mg之量向該對象投予。

【請求項54】如請求項1至53中任一項之方法，其中該對象在完成治療後，具有小於約每毫升200國際單位(IU/mL)之B型肝炎病毒負載。

【請求項55】如請求項1至54中任一項之方法，其中該對象在完成治療後，具有小於約每毫升100國際單位(IU/mL)之B型肝炎病毒負載。

【請求項56】如請求項1至55中任一項之方法，其中該對象在完成治療後，具有小於約每毫升20國際單位(IU/mL)之B型肝炎病毒負載。

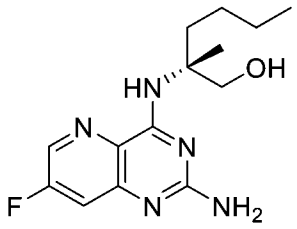
【請求項57】如請求項1至56中任一項之方法，其中該對象在完成治療後，具有小於約每毫升100國際單位(IU/mL)之B型肝炎表面抗原(HBsAg) 濃度。

【請求項58】如請求項1至57中任一項之方法，其中該對象之B型肝炎表面抗原(HBsAg)呈陰性。

【請求項59】如請求項1至58中任一項之方法，其中該對象在完成治療後，其B型肝炎e抗原(HBeAg)呈陰性。

【請求項60】一種用於製造用於治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之藥劑的方法，其特徵在於使用治療有效量之組合療法方案，其包含

式(I)之化合物：



(I)，

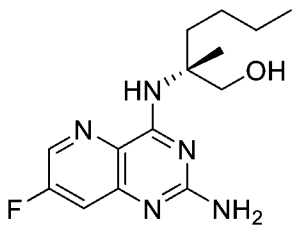
或其醫藥上可接受之鹽，

SEQ ID NO.: 1 及 SEQ ID NO.: 2 之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中 SEQ ID NO.: 1 係 5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且 SEQ ID NO.: 2 係 5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，及

PD-1/PD-L1 抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項61】一種治療有效量之組合療法方案之用途，其包含

式(I)之化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽，

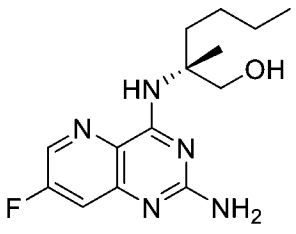
SEQ ID NO.: 1 及 SEQ ID NO.: 2 之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中 SEQ ID NO.: 1 係 5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且 SEQ ID NO.: 2 係 5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，及

PD-1/PD-L1 抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，

其用於製造用於治療及/或預防有需要之對象的 B 型肝炎病毒感染之藥劑。

【請求項62】一種組合療法方案，其包含

式(I)之化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽，

SEQ ID NO.: 1 及 SEQ ID NO.: 2 之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中 SEQ ID NO.: 1 係 5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且 SEQ ID NO.: 2 係 5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，及

PD-1/PD-L1 抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，

其用於治療及/或預防有需要之對象的 B 型肝炎病毒感染。

【序列表】

<110> 美商基利科學股份有限公司(Gilead Sciences, Inc)

<120> TLR8調節化合物及抗HBV siRNA
療法之組合

<130> 052838-583001WO

<140> TW 111117903
<141> 2022-05-12

<150> US 63/336,709
<151> 2022-04-29

<150> US 63/188,339
<151> 2021-05-13

<160> 2

<170> PatentIn第3.5版

<210> 1
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 1
ugugaagcga agugcacacu u 21

<210> 2
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

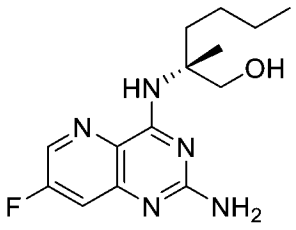
<220>
<223> 合成多肽

<400> 2
gugugcacuu cgcuucaca 19

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種治療及/或預防有需要之對象的B型肝炎病毒感染之組合，其包含：

式(I)之化合物：



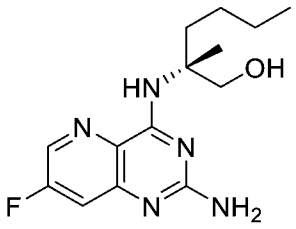
(I)，

或其醫藥上可接受之鹽，

SEQ ID NO.: 1 及 SEQ ID NO.: 2 之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中 SEQ ID NO.: 1 係 5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且 SEQ ID NO.: 2 係 5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，及

PD-1/PD-L1 抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項2】 如請求項1之組合，其中該式(I)之化合物具有以下結構：



(I)。

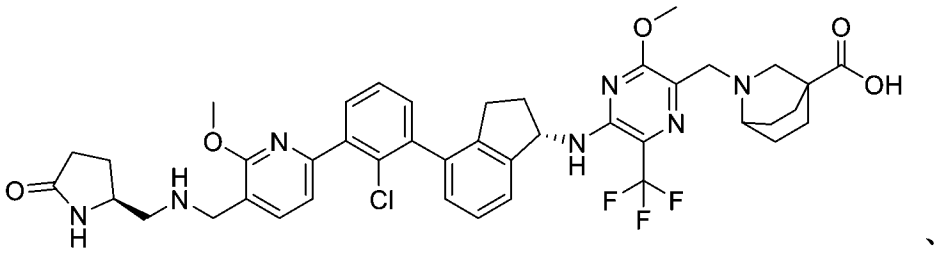
【請求項3】 如請求項1或2之組合，其中該PD-1/PD-L1抑制劑係納武單抗(nivolumab)、派姆單抗(pembrolizumab)、皮地利珠單抗(pidilzumab)、BGB-

108、SHR-1210、PDR-001、PF-06801591、IBI-308、GB-226、STI-1110、或mDX-400、或其醫藥上可接受之鹽。

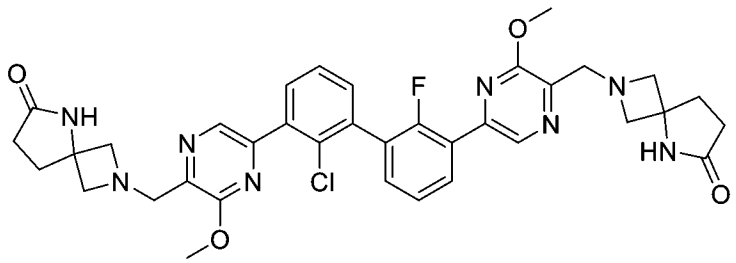
【請求項4】 如請求項3之組合，其中該PD-1/PD-L1抑制劑係納武單抗。

【請求項5】 如請求項1或2之組合，其中該PD-1/PD-L1抑制劑係GS-4224、阿特珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)、賽帕利單抗(zimberelimab)、AMP-224、MEDI-0680、RG-7446、GX-P2、德瓦魯單抗(durvalumab)、KY-1003、KD-033、MSB-0010718C、TSR-042、ALN-PDL、STI-A1014、CX-072、或BMS-936559、或其醫藥上可接受之鹽。

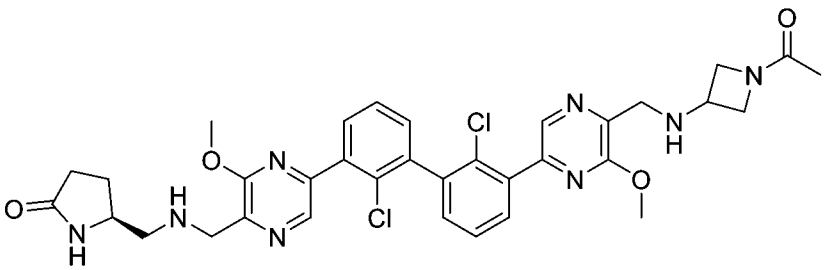
【請求項6】 如請求項1或2之組合，其中該PD-1/PD-L1抑制劑係：



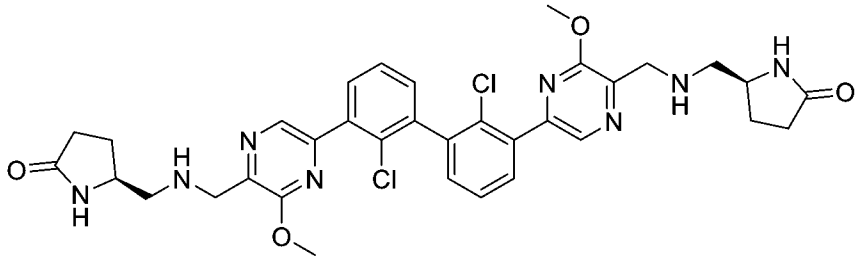
、



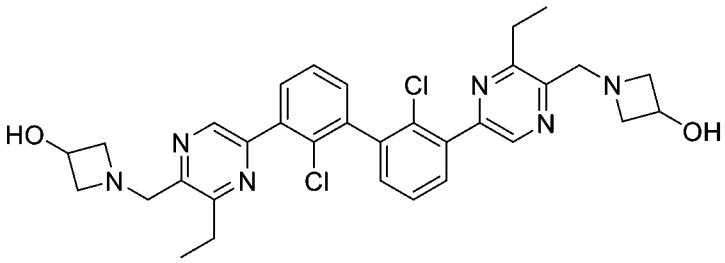
、



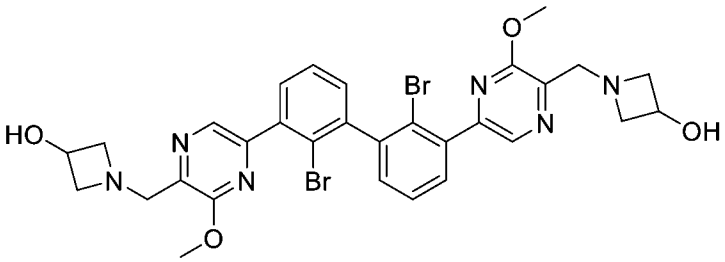
、



、



、或



或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項7】 一種如請求項1至6中任一項之組合之用途，其係用於製造在有需要之個體治療及/或預防B型肝炎病毒感染之醫藥品。

【請求項8】 如請求項7之用途，其中該醫藥品係用於在有需要之個體治療B型肝炎病毒感染。

【請求項9】 如請求項7之用途，其中該醫藥品係用於在有需要之個體預防B型肝炎病毒感染。

【請求項10】如請求項7至9中任一項之用途，其中該式(I)之化合物係用於每週投予一次持續48週。

【請求項11】如請求項7至9中任一項之用途，其中該式(I)之化合物係用於每週投予一次持續24週。

【請求項12】如請求項7至9中任一項之用途，其中該式(I)之化合物係用於以口服投予，每週投予一次持續24週。

【請求項13】如請求項7至9中任一項之用途，其中該dsRNA係用於每4週投予一次持續48週。

【請求項14】如請求項7至9中任一項之用途，其中該dsRNA係用於每12週投予一次持續48週。

【請求項15】如請求項7至9中任一項之用途，其中該dsRNA係用於每12週投予一次持續24週。

【請求項16】如請求項7至9中任一項之用途，其中該dsRNA係用於每4週投予一次持續24週。

【請求項17】如請求項7至9中任一項之用途，其中該dsRNA係用於以皮下注射投予，每4週投予一次持續24週。

【請求項18】如請求項7至9中任一項之用途，其中該納武單抗係用於每4週投予一次持續48週。

【請求項19】如請求項7至9中任一項之用途，其中該納武單抗係用於每12週投予一次持續48週。

【請求項20】如請求項7至9中任一項之用途，其中該納武單抗係用於每12週投予一次持續24週。

【請求項21】如請求項7至9中任一項之用途，其中該納武單抗係用於每4週投予一次持續24週。

【請求項22】如請求項7至9中任一項之用途，其中該納武單抗係用於以靜脈內注射投予，每4週投予一次持續24週。

【請求項23】如請求項7至9中任一項之用途，其中該納武單抗係用於以皮下注射投予，每4週投予一次持續24週。

【請求項24】如請求項7至9中任一項之用途，其中該組合包含式I之化合物、dsRNA及納武單抗。

【請求項25】如請求項24之用途，其中該dsRNA係用於從第1天開始以皮下注射投予，每4週投予一次持續24週。

【請求項26】如請求項24之用途，其中該式I之化合物係用於在該個體空腹時投予。

【請求項27】如請求項24之用途，其中該式I之化合物係用於在該個體空腹時，從第1天開始以口服投予，每週投予一次持續48週。

【請求項28】如請求項24之用途，其中該納武單抗係用於從第1天開始以靜脈內注射投予，每4週投予一次持續24週。

【請求項29】如請求項24之用途，其中

該式 I 之化合物係用於在該個體空腹時，從第 1 天開始以口服投予，每週投予一次持續 24 週，

該 dsRNA 係用於從第 1 天開始以皮下注射投予，每 4 週投予一次持續 24 週，及

該納武單抗係用於從第 1 天開始以靜脈內注射投予，每 4 週投予一次持續 24 週。

【請求項30】如請求項24之用途，其中該式I之化合物係用於在該個體空腹時，從第12週開始以口服投予，每週投予一次持續24週。

【請求項31】如請求項24之用途，其中該納武單抗係用於從第12週開始以靜脈內注射投予，每4週投予一次持續24週。

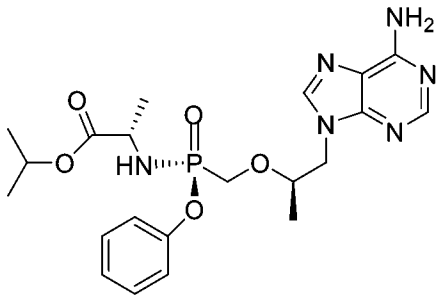
【請求項32】如請求項24之用途，其中

該式 I 之化合物係用於在該個體空腹時，從第 12 週開始以口服投予，每週投予一次持續 24 週，

該 dsRNA 係用於從第 1 天開始以皮下注射投予，每 4 週投予一次持續 24 週，及

該納武單抗係用於從第 12 週開始以靜脈內注射投予，每 4 週投予一次持續 24 週。

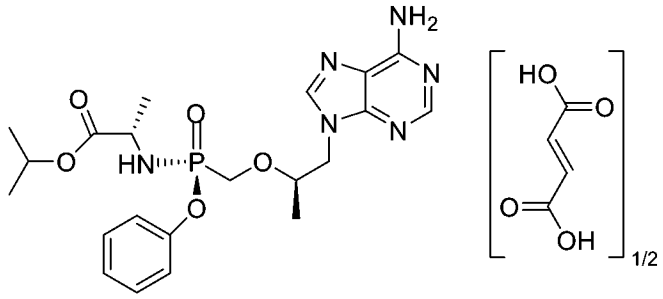
【請求項33】如請求項7至9中任一項之用途，其中該組合進一步包含式(II)之化合物：



(II)，

或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項34】如請求項33之用途，其中該式II之化合物具有以下結構：



(II)。

【請求項35】如請求項33之用途，其中該式II之化合物係用於以口服投予。

【請求項36】如請求項33之用途，其中該式II之化合物係用於從第1天開始，每天投予一次持續48週。

【請求項37】如請求項33之用途，其中若36週之後該個體具有以下特徵，則終止該式II之化合物之投予：

(i) B 型肝炎病毒負載小於約每毫升 20 國際單位(IU/mL)；

(ii) B 型肝炎 e 抗原(HBeAg)係陰性；及

(iii) B 型肝炎表面抗原(HBsAg)濃度小於約每毫升 100 國際單位(IU/mL)。

【請求項38】如請求項33之用途，其中該式II之化合物係用於從第1天開始，每天投予一次持續36週。

【請求項39】如請求項33之用途，其中該組合包含式II之化合物、式I之化合物、dsRNA及納武單抗。

【請求項40】如請求項33之用途，其中該式II之化合物係用於從第1天開始以口服投予，每天投予一次持續36週。

【請求項41】如請求項33之用途，其中該dsRNA係用於從第1天開始以皮下注射投予，每4週投予一次持續24週。

【請求項42】如請求項33之用途，其中該式I之化合物係用於在該個體空腹時，從第12週開始以口服投予，每週投予一次持續24週。

【請求項43】如請求項33之用途，其中該納武單抗係用於從第12週開始以靜脈內注射投予，每4週投予一次持續24週。

【請求項44】如請求項33之用途，其中

該式 II 之化合物係用於從第 1 天開始以口服投予，每天投予一次持續 36 週，

該 dsRNA 係用於從第 1 天開始以皮下注射投予，每 4 週投予一次持續 24 週，

該式 I 之化合物係用於在該個體空腹時，從第 12 週開始以口服投予，每週投予一次持續 24 週，及

該納武單抗係用於從第 12 週開始以靜脈內注射投予，每 4 週投予一次持續 24 週。

【請求項45】如請求項7至9中任一項之用途，其中該式I之化合物係用於以1至10 mg之量投予該個體。

【請求項46】如請求項7至9中任一項之用途，其中該式I之化合物係用於以約3 mg之量投予該個體。

【請求項47】如請求項7至9中任一項之用途，其中該式I之化合物係用於以兩個1.5 mg之劑量投予該個體。

【請求項48】如請求項7至9中任一項之用途，其中該dsRNA係用於以100至300 mg之量投予該個體。

【請求項49】如請求項7至9中任一項之用途，其中該dsRNA係用於以約200 mg之量投予該個體。

【請求項50】如請求項7至9中任一項之用途，其中該納武單抗係用於以0.1至1 mg/kg之量投予該個體。

【請求項51】如請求項50之用途，其中該納武單抗係用於以約0.3 mg/kg之量投予該個體。

【請求項52】如請求項33之用途，其中該式II之化合物係用於以10至50 mg之量投予該個體。

【請求項53】如請求項52之用途，其中該式II之化合物係用於以約25 mg之量投予該個體。

【請求項54】如請求項52之用途，其中該式II之化合物係用於以約28 mg之量投予該個體。

【請求項55】如請求項7至9中任一項之用途，其中該個體在完成治療後，具有小於約每毫升200國際單位(IU/mL)之B型肝炎病毒負載。

【請求項56】如請求項7至9中任一項之用途，其中該個體在完成治療後，具有小於約每毫升100國際單位(IU/mL)之B型肝炎病毒負載。

【請求項57】如請求項7至9中任一項之用途，其中該個體在完成治療後，具有小於約每毫升20國際單位(IU/mL)之B型肝炎病毒負載。

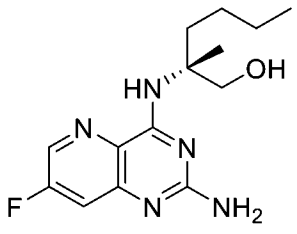
【請求項58】如請求項7至9中任一項之用途，其中該該個體在完成治療後，具有小於約每毫升100國際單位(IU/mL)之B型肝炎表面抗原(HBsAg) 濃度。

【請求項59】如請求項7至9中任一項之用途，其中該個體之B型肝炎表面抗原(HBsAg)呈陰性。

【請求項60】如請求項7至9中任一項之用途，其中該個體在完成治療後，其B型肝炎e抗原(HBeAg)呈陰性。

【請求項61】一種組合，其包含

式(I)之化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽，

SEQ ID NO.: 1 及 SEQ ID NO.: 2 之雙股核糖核酸(dsRNA)，其中 SEQ ID NO.: 1 係 5'-usGfsuga(Agn)gCfGfaaguGfcAfcacsusu-3'且 SEQ ID NO.: 2 係 5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3'，及

PD-1/PD-L1 抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，

其係用於治療及/或預防有需要之對象的 B 型肝炎病毒感染。