(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0043877
(43) 공개일자 2023년03월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/113 (2010.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 31/7064 (2006.01) *A61K 31/7125* (2006.01)
A61K 31/713 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12N 15/1131 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7004356
(22) 출원일자(국제) 2021년08월05일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년02월07일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2021/071824
(87) 국제공개번호 WO 2022/029209
국제공개일자 2022년02월10일
(30) 우선권주장
63/061,384 2020년08월05일 미국(US)

(71) 출원인
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124
다이서나 파마수이티컬, 인크.
미국 02421 메사추세츠주 렉싱턴 헤이든 애비뉴 75
(72) 발명자
오토센, 소렌
덴마크 2970 회르스홀름 프렘티드스베즈 3 로슈 이노베이션 센터 코펜하겐 에이/에스 내
뮐러, 헨리크
스위스 4070 바젤 그렌짜체슈트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

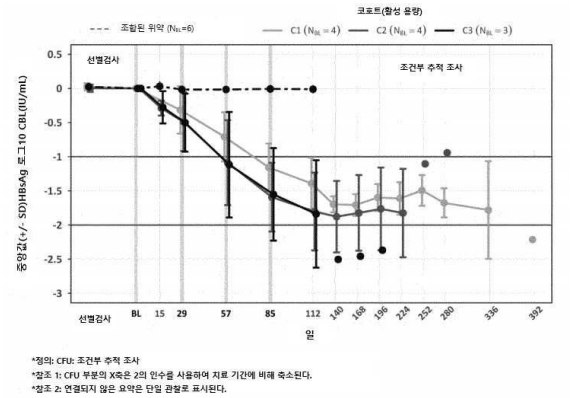
전체 청구항 수 : 총 112 항

(54) 발명의 명칭 **B형 간염 환자의 올리고뉴클레오티드 치료**

(57) 요 약

본 발명은 인간 환자의 B형 간염 또는 B형 간염 바이러스 감염의 치료에 사용하기 위한 올리고뉴클레오티드를 제공한다.

대 표 도 - 도4



(52) CPC특허분류
A61K 31/7064 (2013.01)
A61K 31/7125 (2013.01)
A61K 31/713 (2013.01)
A61K 39/00 (2013.01)
A61P 31/20 (2018.01)
C12N 2310/315 (2013.01)
C12N 2310/321 (2013.01)
C12N 2310/322 (2013.01)
C12N 2310/351 (2013.01)
(72) 발명자
아크넥, 하르딘
미국 02421 메사추세츠 렉싱턴 헤이든 애비뉴 33
팜브로우, 더글라스 엠.
미국 02421 메사추세츠 렉싱턴 헤이든 애비뉴 33
브라운, 밥 데일
미국 02421 메사추세츠 렉싱턴 헤이든 애비뉴 33

명 세 서

청구범위

청구항 1

안티센스 가닥으로 이중체 영역을 형성하는 센스 가닥을 포함하는 올리고뉴클레오티드로서,

상기 센스 가닥은 GACAAAAAUCCUCACAAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC(서열번호 1)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

위치 3, 8-10, 12, 13, 및 17의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

위치 1, 2, 4-7, 11, 14-16, 18-26 및 31-36의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

여기서 상기 센스 가닥 상의 -GAAA- 서열의 각 뉴클레오티드는 1가 GalNAc 모이어티에 접합되며; 그리고

상기 안티센스 가닥은 UUAUUGUGAGGAUUUUUGUCGG(서열번호 2)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

위치 2, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 및 19의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

위치 1, 4, 6, 9, 11, 13, 15, 17, 18, 및 20-22의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이, 위치 2와 위치 3의 뉴클레오티드 사이, 위치 3과 위치 4의 뉴클레오티드 사이, 위치 20과 위치 21의 뉴클레오티드 사이, 및 위치 21과 위치 22의 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

여기서 상기 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오티드 당의 4'-탄소는 메톡시 인산염(MOP)을 포함하는, 올리고뉴클레오티드

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서,

인간 환자의 B형 간염 또는 B형 간염 바이러스(HBV) 감염을 치료하는 방법에 사용되며,

상기 방법은 약 0.1 mg/kg 내지 약 12 mg/kg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량을 피하 경로를 통해 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 올리고뉴클레오티드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 2

안티센스 가닥으로 이중체 영역을 형성하는 센스 가닥을 포함하는 올리고뉴클레오티드로서,

상기 센스 가닥은 GACAAAAAUCCUCACAAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC(서열번호 1)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

위치 3, 8-10, 12, 13, 및 17의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

위치 1, 2, 4-7, 11, 14-16, 18-26 및 31-36의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

여기서 상기 센스 가닥 상의 -GAAA- 서열의 각 뉴클레오티드는 1가 GalNAc 모이어티에 접합되며; 그리고

상기 안티센스 가닥은 UUAUUGUGAGGAUUUUUGUCGG(서열번호 2)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

위치 2, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 및 19의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

위치 1, 4, 6, 9, 11, 13, 15, 17, 18, 및 20-22의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이, 위치 2와 위치 3의 뉴클레오티드 사이, 위치 3과 위치 4의 뉴클레오티드 사이, 위치 20과 위치 21의 뉴클레오티드 사이, 및 위치 21과 위치 22의 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

여기서 상기 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오티드 당의 4'-탄소는 메톡시 인산염(MOP)을 포함하는, 올리고뉴클레오티드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서,

인간 환자의 B형 간염 또는 B형 간염 바이러스(HBV) 감염을 치료하는 방법에 사용되며,

상기 방법은 약 6 mg 내지 약 800 mg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량을 피하 경로를 통해 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 올리고뉴클레오티드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 B형 간염 또는 HBV 감염은 만성 B형 간염 또는 만성 HBV 감염인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 4

제1항 또는 제3항에 있어서,

상기 초기 용량은 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg, 또는 약 6 mg/kg인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 5

제2항 또는 제3항에 있어서,

상기 초기 용량은 약 100 mg, 약 200 mg, 또는 약 400 mg인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 초기 용량은 단일 용량이거나 투여되는 유일한 용량인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 7

제1항, 제3항, 제4항 또는 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 환자에게 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 이상의 후속 용량을 약 0.1 mg/kg 내지 약 12 mg/kg의 양으로 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 후속 용량(들)은 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg, 또는 약 6 mg/kg인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 9

제2항, 제3항, 제5항 또는 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 환자에게 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 이상의 후속 용량을 약 6 mg 내지 약 800 mg의 양으로 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 후속 용량(들)은 약 100 mg, 약 200 mg, 또는 약 400 mg인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 11

제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 용량은 적어도 약 4주만큼 시간적으로 서로 분리되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 12

제7항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 용량은 약 4주만큼 시간적으로 서로 분리되고, 약 48주, 약 24주, 약 3개월 또는 약 12주의 기간에 걸쳐 투여되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 13

제7항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 각 용량 사이의 기간은 약 4주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월 또는 약 6개월로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 14

제7항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 각 용량 사이의 기간은 표 1의 요법 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 바람직하게는 약 3개월 내지 약 6개월의 치료 휴지기를 포함하는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 환자는 항바이러스 치료 경험이 없거나 또는 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로, 바람직하게는 적어도 약 6개월의 기간 동안 치료받은 적이 없는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 17

제16항에 있어서,

상기 항바이러스 요법은 뉴클레오티(시)드 유사체(NUC) 또는 인터페론 함유 제제인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 환자는 뉴클레오티(시)드 유사체(NUC) 억제, 면역 활성, 간경변이고, 면역 내성, 비활동성 보균자, HBeAg 양성, HBeAg 음성, 또는 HBV 델타 동시 감염인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 올리고뉴클레오티드는 단일요법으로 투여되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 20

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 유효량의 적어도 하나의 추가 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 21

제20항에 있어서,

상기 추가 치료제는 항바이러스제인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 22

제21항에 있어서,

상기 항바이러스제는: 인터페론; 리바비린; HBV RNA 복제 억제제; 제2 안티센스 올리고머; HBV 치료 백신; HBV 예방 백신; 라미부딘(3TC); 엔테카비르; 테노포비르; 텔비부딘(LdT); 아데포비르; HBV 항체 요법(단일클론 또는

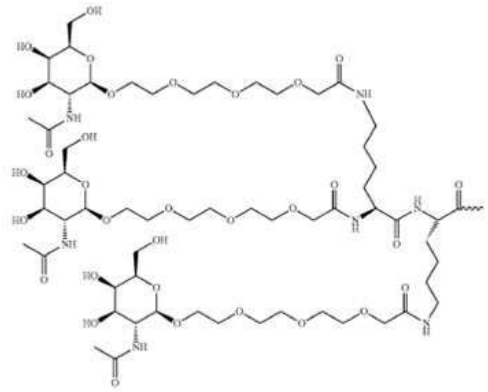
다중클론); 항-PDL1/PD1 단일클론 항체; 항 PD-L1 안티센스 올리고뉴클레오티드; TLR7 작용제; TLR8 작용제; 및 CpAM 중 하나 이상인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 23

제22항에 있어서,

상기 항 PD-L1 안티센스 올리고뉴클레오티드는 화학식 GN2-C6ocoaoCCtatttaacatcAGAC(화합물 I)을 가지고,

여기서 C6은 6개의 탄소를 갖는 아미노 알킬기를 나타내고, 대문자는 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드를 나타내고, 소문자는 DNA 뉴클레오시드를 나타내고, 모든 LNA C는 5-메틸 시토신이고, 아래첨자 o는 포스포디에스테르 뉴클레오시드 연결을 나타내며, 달리 명시되지 않는 한 모든 뉴클레오시드간 연결은 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고, 여기서 GN2는 하기의 3가 GalNAc 클러스터를 나타내며:

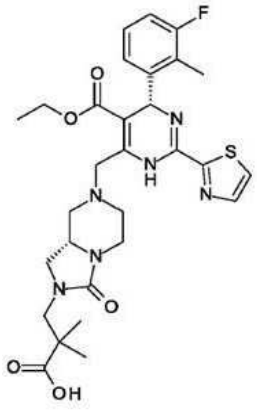


추가로, 여기서 상기 3가 GalNAc 클러스터의 물결선은 C6 아미노 알킬기에 대한 상기 3가 GalNAc 클러스터의 접합 부위를 나타내는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 24

제22항에 있어서,

상기 CpAM은 화합물 II:



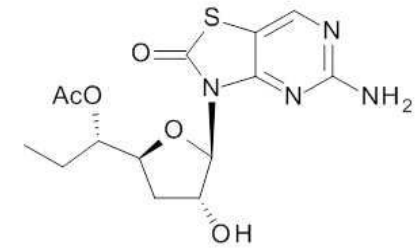
,

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 25

제22항에 있어서,

상기 TLR7 작용제는 화합물 III:



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 26

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항바이러스제는: 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체; 및 화합물 III 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 중 하나 이상, 예를 들어, 3개 모두인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 27

제22항에 있어서,

상기 HBV 항체 요법은 B형 간염 표면 항원(항-HBsAg)에 결합하는 항체인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 28

제27항에 있어서,

상기 항-HBsAg 항체는,

(a) 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, (b) 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 (c) 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH), 및

(d) 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, (e) 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 (f) 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 29

제28항에 있어서,

상기 항체는,

(a) 서열번호 19의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 VH 서열;

(b) 서열번호 18의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 VL 서열; 및

(c) (a)에서 정의된 바와 같은 VH 서열 및 (b)에서 정의된 바와 같은 VL 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서,

상기 항체는 서열번호 19의 VH 서열 및 서열번호 18의 VL 서열을 포함하는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 31

제28항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 서열번호 21 또는 서열번호 76의 중쇄 및 서열번호 20의 경쇄를 포함하는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 32

제27항에 있어서,

상기 항-HBsAg 항체는,

(a) 서열번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, (b) 서열번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 (c) 서열번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH), 및

(d) 서열번호 25의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, (e) 서열번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 (f) 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 33

제32항에 있어서,

상기 항체는,

(a) 서열번호 37의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 VH 서열;

(b) 서열번호 36의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 VL 서열; 및

(c) (a)에서 정의된 바와 같은 VH 서열 및 (b)에서 정의된 바와 같은 VL 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 34

제32항 또는 제33항에 있어서,

상기 항체는 서열번호 37의 VH 서열 및 서열번호 36의 VL 서열을 포함하는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 35

제32항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 서열번호 39 또는 서열번호 77의 중쇄 및 서열번호 38의 경쇄를 포함하는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 36

제27항에 있어서,

상기 항-HBsAg 항체는,

(a) 서열번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, (b) 서열번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 (c) 서열번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH), 및

(d) 서열번호 43의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, (e) 서열번호 44의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 (f) 서열번호 45의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 37

제36항에 있어서,

상기 항체는,

(a) 서열번호 55의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 VH 서열;

(b) 서열번호 54의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 VL 서열; 및

(c) (a)에서 정의된 바와 같은 VH 서열 및 (b)에서 정의된 바와 같은 VL 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 38

제36항 또는 제37항에 있어서,

상기 항체는 서열번호 55의 VH 서열 및 서열번호 54의 VL 서열을 포함하는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 39

제36항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 서열번호 57 또는 서열번호 78의 중쇄 및 서열번호 56의 경쇄를 포함하는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 40

제27항에 있어서,

상기 항-HBsAg 항체는,

(a) 서열번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, (b) 서열번호 59의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 (c) 서열번호 60의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH), 및

(d) 서열번호 61의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, (e) 서열번호 62의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 (f) 서열번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 41

제40항에 있어서,

상기 항체는,

(a) 서열번호 73의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 VH 서열;

(b) 서열번호 72의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 VL 서열; 및

(c) (a)에서 정의된 바와 같은 VH 서열 및 (b)에서 정의된 바와 같은 VL 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 42

제40항 또는 제41항에 있어서,

상기 항체는 서열번호 73의 VH 서열 및 서열번호 72의 VL 서열을 포함하는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 43

제40항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 서열번호 75 또는 서열번호 79의 중쇄 및 서열번호 74의 경쇄를 포함하는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 44

제31항, 제35항, 제39항 또는 제43항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 임의의 항에 제시된 바와 같은 경쇄 및 제31항, 제35항, 제39항 또는 제43항 중 어느 한 항에 제시된 중쇄를 포함하고,

i) M252Y, S254T 및 T256E;

ii) M428L, N434A 및 Y436T;

iii) N434A; 및

iv) T307H 및 N434H로 이루어진 군으로부터 선택된 치환에 의해 변형되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 45

제20항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 올리고뉴클레오티드 및 상기 추가 치료제는 동시에 또는 순차적으로 투여되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 46

제45항에 있어서,

상기 추가 치료제는 치료 백신이고, 추가로 상기 올리고뉴클레오티드 및 상기 치료 백신은 순차적으로 투여되고, 바람직하게는 상기 올리고뉴클레오티드의 투여 후 상기 치료 백신의 1~3회 용량으로 투여되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 47

제20항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 단일요법 도입 단계를 포함하고, 여기서 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 이상의 용량은 임의의 추가 치료제의 첫 번째 용량 이전에 투여되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 48

제1항, 제3항, 제4항, 제7항, 제8항, 또는 제11항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 환자는 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg 또는 약 6 mg/kg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량에 이어서 각각 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg 또는 약 6 mg/kg인 올리고뉴클레오티드의 3회 후속 용량을 투여받고, 여기서 상기 용량은 약 4주의 기간만큼 시간적으로 서로 분리되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 49

제1항, 제3항, 제4항, 제6항, 또는 제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 용량을 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg 또는 약 6 mg/kg의 양으로 투여하는 단계로 구성된, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 50

제1항, 제3항, 제4항, 제6항, 또는 제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 단일 용량을 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg 또는 약 6 mg/kg의 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서,

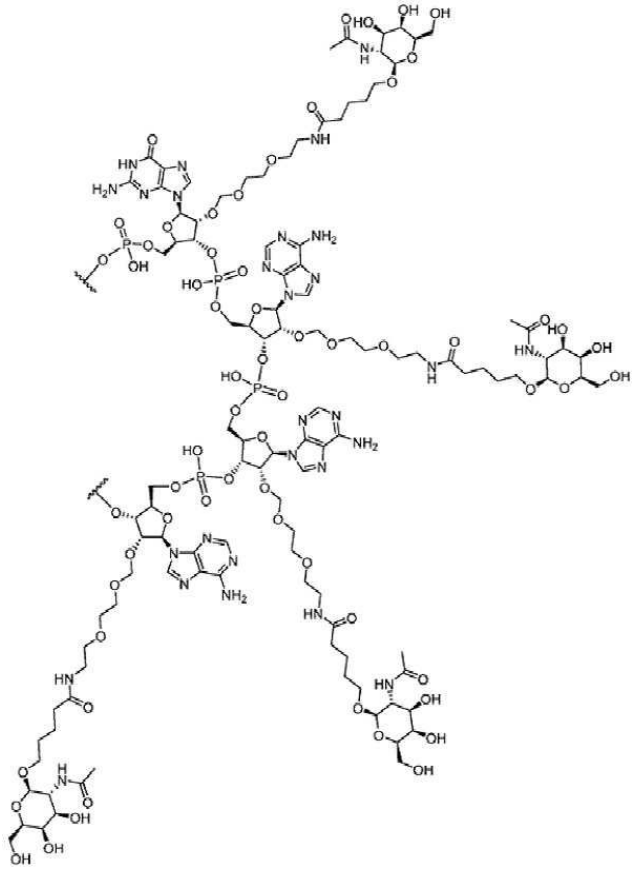
상기 올리고뉴클레오티드는 안티센스 가닥으로 이중체 영역을 형성하는 센스 가닥을 포함하고, 여기서:

상기 센스 가닥은 GACAAAAAUCCUCACAAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC(서열번호 1)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

위치 3, 8-10, 12, 13, 및 17의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

위치 1, 2, 4-7, 11, 14-16, 18-26 및 31-36의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이의 하나의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

여기서 상기 센스 가닥 상의 -GAAA- 서열의 각 뉴클레오티드는 1가 GalNAc 모이어티에 접합되고; 여기서 상기 -GAAA- 서열은 하기의 구조를 포함하고:



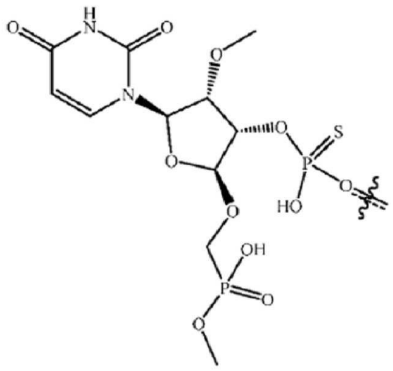
그리고

상기 안티센스 가닥은 UUAUUGUGAGGAUUUUUGUCGG(서열번호 2)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

위치 2, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 및 19의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

위치 1, 4, 6, 9, 11, 13, 15, 17, 18, 및 20-22의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이, 위치 2와 위치 3의 뉴클레오티드 사이, 위치 3과 위치 4의 뉴클레오티드 사이, 위치 20과 위치 21의 뉴클레오티드 사이, 및 위치 21과 위치 22의 뉴클레오티드 사이의 5개의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

여기서 상기 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오티드는 하기의 구조를 가지는,



사용을 위한 올리고뉴클레오티드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 올리고뉴클레오티드는 약학적으로 허용가능한 염, 바람직하게는 나트륨염 또는 칼륨염의 형태인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 53

제52항에 있어서,

상기 올리고뉴클레오티드의 약학적으로 허용가능한 염은 도 2a 또는 도 2b에 도시된 바와 같은, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 따른 올리고뉴클레오티드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 따른 사용을 위한 약학적으로 허용가능한 용매, 담체, 부형제, 희석제 또는 보조제를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 55

제54항에 있어서,

상기 약학적으로 허용가능한 용매, 담체, 부형제, 희석제 또는 보조제는 인산염 완충 식염수인, 약학적 조성물.

청구항 56

인간 환자의 B형 간염 또는 B형 간염 바이러스(HBV) 감염을 치료하는 방법으로서,

상기 방법은 상기 환자에게 안티센스 가닥으로 이중체 영역을 형성하는 센스 가닥을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 투여하는 단계로서,

상기 센스 가닥은 GACAAAAAUCCUCACAAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC(서열번호 1)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

위치 3, 8-10, 12, 13, 및 17의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

위치 1, 2, 4-7, 11, 14-16, 18-26 및 31-36의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

여기서 상기 센스 가닥 상의 -GAAA- 서열의 각 뉴클레오티드는 1가 GalNAc 모이어티에 접합되며; 그리고

상기 안티센스 가닥은 UUAUUGUGAGGAUUUUUGUCGG(서열번호 2)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

위치 2, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 및 19의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

위치 1, 4, 6, 9, 11, 13, 15, 17, 18, 및 20-22의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이, 위치 2와 위치 3의 뉴클레오티드 사이, 위치 3과 위치 4의 뉴클레오티드 사이, 위치 20과 위치 21의 뉴클레오티드 사이, 및 위치 21과 위치 22의 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

여기서 상기 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오티드 당의 4'-탄소는 메톡시 인산염(MOP)을 포함하는, 올리고뉴클레오티드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하고,

상기 방법은 약 0.1 mg/kg 내지 약 12 mg/kg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량을 피하 경로를 통해 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 57

인간 환자의 B형 간염 또는 B형 간염 바이러스(HBV) 감염을 치료하는 방법으로서,

상기 방법은 상기 환자에게 안티센스 가닥으로 이중체 영역을 형성하는 센스 가닥을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 투여하는 단계로서,

상기 센스 가닥은 GACAAAAAUCCUCACAAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC(서열번호 1)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

위치 3, 8-10, 12, 13, 및 17의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

위치 1, 2, 4-7, 11, 14-16, 18-26 및 31-36의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

여기서 상기 센스 가닥 상의 -GAAA- 서열의 각 뉴클레오티드는 1가 GalNAc 모이어티에 접합되며; 그리고

상기 안티센스 가닥은 UUAUUGUGAGGAUUUUUGUCGG(서열번호 2)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

위치 2, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 및 19의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

위치 1, 4, 6, 9, 11, 13, 15, 17, 18, 및 20-22의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이, 위치 2와 위치 3의 뉴클레오티드 사이, 위치 3과 위치 4의 뉴클레오티드 사이, 위치 20과 위치 21의 뉴클레오티드 사이, 및 위치 21과 위치 22의 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

여기서 상기 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오티드 당의 4'-탄소는 메톡시 인산염(MOP)을 포함하는, 올리고뉴클레오티드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하고,

상기 방법은 약 6 mg 내지 약 800 mg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량을 피하 경로를 통해 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 58

제56항 또는 제57항에 있어서,

상기 B형 간염 또는 HBV 감염은 만성 B형 간염 또는 만성 HBV 감염인, 방법.

청구항 59

제3956항에 있어서,

상기 초기 용량은 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg, 또는 약 6 mg/kg인, 방법.

청구항 60

제57항에 있어서,

상기 초기 용량은 약 100 mg, 약 200 mg, 또는 약 400 mg인, 방법.

청구항 61

제56항 또는 제57항에 있어서,

상기 초기 용량은 단일 용량이거나 투여되는 유일한 용량인, 방법.

청구항 62

제56항에 있어서,

상기 환자에게 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 이상의 후속 용량을 약 0.1 mg/kg 내지 약 12 mg/kg의 양으로 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 63

제62항에 있어서,

상기 후속 용량(들)은 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg, 또는 약 6 mg/kg인, 방법.

청구항 64

제57항에 있어서,

상기 환자에게 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 이상의 후속 용량을 약 6 mg 내지 약 800 mg의 양으로 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 65

제64항에 있어서,

상기 후속 용량(들)은 약 100 mg, 약 200 mg, 또는 약 400 mg인, 방법.

청구항 66

제62항 또는 제64항에 있어서,

상기 용량은 적어도 약 4주만큼 시간적으로 서로 분리되는, 방법.

청구항 67

제62항 또는 제64항에 있어서,

상기 용량은 약 4주만큼 시간적으로 서로 분리되고, 약 48주, 약 24주, 약 3개월 또는 약 12주의 기간에 걸쳐 투여되는, 방법.

청구항 68

제62항 또는 제64항에 있어서,

상기 각 용량 사이의 기간은 약 4주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월 또는 약 6개월로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 방법.

청구항 69

제62 또는 제64항에 있어서,

상기 각 용량 사이의 기간은 표 1의 요법 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은, 방법.

청구항 70

제56항 또는 제57항에 있어서,

상기 방법은 바람직하게는 약 3개월 내지 약 6개월의 치료 휴지기를 포함하는, 방법.

청구항 71

제56항 또는 제57항에 있어서,

상기 환자는 항바이러스 치료 경험이 없거나 또는 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로, 바람직하게는 적어도 약 6개월의 기간 동안 치료받은 적이 없는, 방법.

청구항 72

제71항에 있어서,

상기 항바이러스 요법은 뉴클레오티(시)드 유사체(NUC) 또는 인터페론 함유 제제인, 방법.

청구항 73

제56항 또는 제57항에 있어서,

상기 환자는 뉴클레오티(시)드 유사체(NUC) 억제, 면역 활성, 간경변이고, 면역 내성, 비활동성 보균자, HBeAg 양성, HBeAg 음성, 또는 HBV 델타 동시 감염인, 방법.

청구항 74

제56항 또는 제57항에 있어서,

상기 올리고뉴클레오티드는 단일요법으로 투여되는, 방법.

청구항 75

제56항 또는 제57항에 있어서,

상기 방법은 유효량의 적어도 하나의 추가 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 76

제75항에 있어서,

상기 추가 치료제는 항바이러스제인, 방법.

청구항 77

제76항에 있어서,

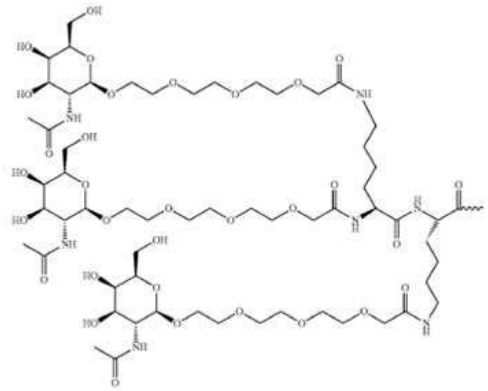
상기 항바이러스제는: 인터페론; 리바비린; HBV RNA 복제 억제제; 제2 안티센스 올리고머; HBV 치료 백신; HBV 예방 백신; 라미부딘(3TC); 엔테카비르; 테노포비르; 텔비부딘(LdT); 아데포비르; HBV 항체 요법(단일클론 또는 다중클론); 항-PDL11/PD1 단일클론 항체; 항 PD-L1 안티센스 올리고뉴클레오티드; TLR7 작용제; TLR8 작용제; 및 CpAM 중 하나 이상인, 방법.

청구항 78

제77항에 있어서,

상기 항 PD-L1 안티센스 올리고뉴클레오티드는 화학식 GN2-C6ocoaoCCtatttaacatcAGAC(화합물 I)을 가지고,

여기서 C6은 6개의 탄소를 갖는 아미노 알킬기를 나타내고, 대문자는 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드를 나타내고, 소문자는 DNA 뉴클레오시드를 나타내고, 모든 LNA C는 5-메틸 시토신이고, 아래첨자 o는 포스포디에스테르 뉴클레오시드 연결을 나타내며, 달리 명시되지 않는 한 모든 뉴클레오시드간 연결은 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고, 여기서 GN2는 하기의 3가 GalNAc 클러스터를 나타내며:

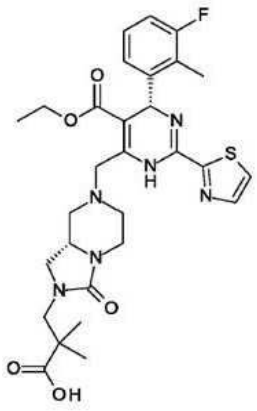


추가로, 여기서 상기 3가 GalNAc 클러스터의 물결선은 C6 아미노 알킬기에 대한 상기 3가 GalNAc 클러스터의 접합 부위를 나타내는, 올리고뉴클레오티드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 방법.

청구항 79

제77항에 있어서,

상기 CpAM은 화합물 II:



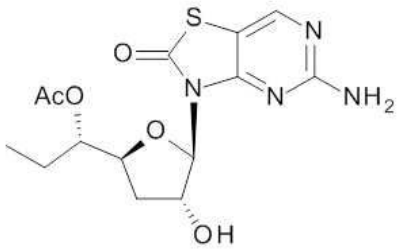
,

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체인, 방법.

청구항 80

제77항에 있어서,

상기 TLR7 작용제는 화합물 III:



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체인, 방법.

청구항 81

제78항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항바이러스제는: 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체; 및 화합물 III 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 중 하나 이상, 예를 들어, 3개 모두인, 방법.

청구항 82

제77항에 있어서,

상기 HBV 항체 요법은 B형 간염 표면 항원(항-HBsAg)에 결합하는 항체인, 방법.

청구항 83

제82항에 있어서,

상기 항-HBsAg 항체는,

(a) 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, (b) 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 (c) 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH), 및

(d) 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, (e) 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 (f) 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는, 방법.

청구항 84

제83항에 있어서,

상기 항체는,

(a) 서열번호 19의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 VH 서열;

(b) 서열번호 18의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 VL 서열; 및

(c) (a)에서 정의된 바와 같은 VH 서열 및 (b)에서 정의된 바와 같은 VL 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 방법.

청구항 85

제83항 또는 제84항에 있어서,

상기 항체는 서열번호 19의 VH 서열 및 서열번호 18의 VL 서열을 포함하는, 방법.

청구항 86

제83항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 서열번호 21 또는 서열번호 76의 중쇄 및 서열번호 20의 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 87

제82항에 있어서,

상기 항-HBsAg 항체는,

(a) 서열번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, (b) 서열번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 (c) 서열번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH), 및

(d) 서열번호 25의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, (e) 서열번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 (f) 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는, 방법.

청구항 88

제87항에 있어서,

상기 항체는,

(a) 서열번호 37의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 VH 서열;

(b) 서열번호 36의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 VL 서열; 및

(c) (a)에서 정의된 바와 같은 VH 서열 및 (b)에서 정의된 바와 같은 VL 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 방법.

청구항 89

제87항 또는 제88항에 있어서,

상기 항체는 서열번호 37의 VH 서열 및 서열번호 36의 VL 서열을 포함하는, 방법.

청구항 90

제87항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 서열번호 39 또는 서열번호 77의 중쇄 및 서열번호 38의 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 91

제82항에 있어서,

상기 항-HBsAg 항체는,

(a) 서열번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, (b) 서열번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및

(c) 서열번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH), 및

(d) 서열번호 43의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, (e) 서열번호 44의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 (f) 서열번호 45의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는, 방법.

청구항 92

제91항에 있어서,

상기 항체는,

(a) 서열번호 55의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 VH 서열;

(b) 서열번호 54의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 VL 서열; 및

(c) (a)에서 정의된 바와 같은 VH 서열 및 (b)에서 정의된 바와 같은 VL 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 방법.

청구항 93

제91항 또는 제92항에 있어서,

상기 항체는 서열번호 55의 VH 서열 및 서열번호 54의 VL 서열을 포함하는, 방법.

청구항 94

제91항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 서열번호 57 또는 서열번호 78의 중쇄 및 서열번호 56의 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 95

제82항에 있어서,

상기 항-HBsAg 항체는,

(a) 서열번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, (b) 서열번호 59의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 (c) 서열번호 60의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH), 및

(d) 서열번호 61의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, (e) 서열번호 62의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 (f) 서열번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는, 방법.

청구항 96

제95항에 있어서,

상기 항체는,

(a) 서열번호 73의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 VH 서열;

(b) 서열번호 72의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 VL 서열; 및

(c) (a)에서 정의된 바와 같은 VH 서열 및 (b)에서 정의된 바와 같은 VL 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 방법.

청구항 97

제95항 또는 제96항에 있어서,

상기 항체는 서열번호 73의 VH 서열 및 서열번호 72의 VL 서열을 포함하는, 방법.

청구항 98

제95항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 서열번호 75 또는 서열번호 79의 중쇄 및 서열번호 74의 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 99

제86항, 제90항, 제94항 또는 제98항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 임의의 항에 제시된 바와 같은 경쇄 및 제86항, 제90항, 제94항 또는 제98항 중 어느 한 항에 제시된 중쇄를 포함하고,

i) M252Y, S254T 및 T256E;

ii) M428L, N434A 및 Y436T;

iii) N434A; 및

iv) T307H 및 N434H로 이루어진 군으로부터 선택된 치환에 의해 변형되는, 방법.

청구항 100

제75항에 있어서,

상기 올리고뉴클레오티드 및 상기 추가 치료제는 동시에 또는 순차적으로 투여되는, 방법.

청구항 101

제100항에 있어서,

상기 추가 치료제는 치료 백신이고, 추가로 상기 올리고뉴클레오티드 및 상기 치료 백신은 순차적으로 투여되고, 바람직하게는 상기 올리고뉴클레오티드의 투여 후 상기 치료 백신의 1~3회 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 102

제75항에 있어서,

상기 방법은 단일요법 도입 단계를 포함하고, 여기서 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 이상의 용량은 임의의 추가 치료제의 첫 번째 용량 이전에 투여되는, 방법.

청구항 103

제56항에 있어서,

상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 환자는 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg 또는 약 6 mg/kg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량에 이어서 각각 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg 또는 약 6 mg/kg인 올리고뉴클레오티드의 3회 후속 용량을 투여받고, 여기서 상기 용량은 약 4주의 기간만큼 시간적으로 서로 분리되는, 방법.

청구항 104

제65항에 있어서,

상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 용량을 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg 또는 약 6 mg/kg의 양으로 투여하는 단계로 구성된, 방법.

청구항 105

제56항에 있어서,

상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 단일 용량을 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg 또는 약 6 mg/kg의 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 106

제56항 또는 제57항에 있어서,

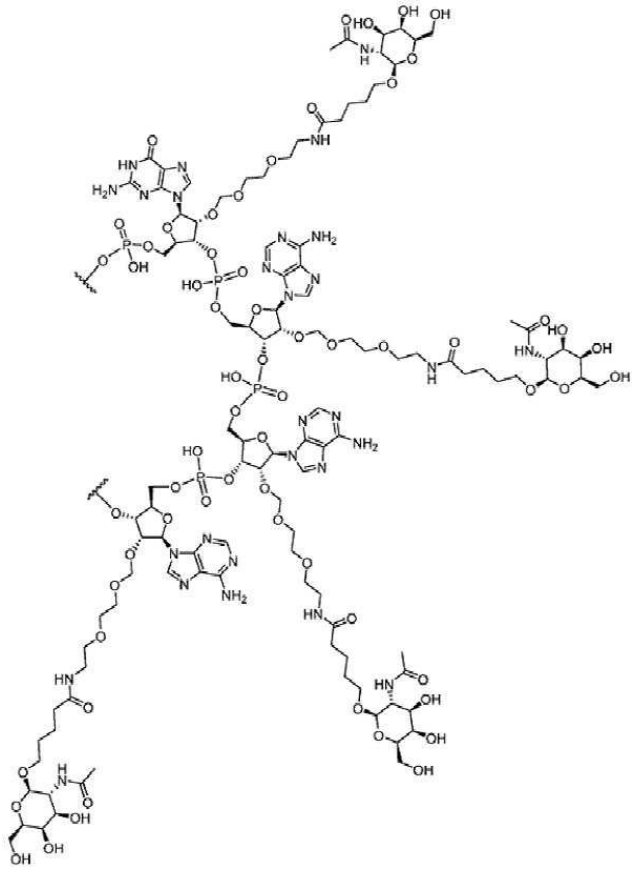
상기 올리고뉴클레오티드는 안티센스 가닥으로 이중체 영역을 형성하는 센스 가닥을 포함하고, 여기서:

상기 센스 가닥은 GACAAAAAUCCUCACAAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC(서열번호 1)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

위치 3, 8-10, 12, 13, 및 17의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

위치 1, 2, 4-7, 11, 14-16, 18-26 및 31-36의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이의 하나의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

여기서 상기 센스 가닥 상의 -GAAA- 서열의 각 뉴클레오티드는 1가 GalNAc 모이어티에 접합되고; 여기서 상기 -GAAA- 서열은 하기의 구조를 포함하고:



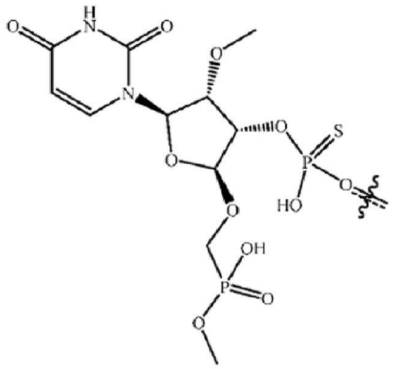
그리고

상기 안티센스 가닥은 UUAUUGUGAGGAUUUUUGUCGG(서열번호 2)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

위치 2, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 및 19의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

위치 1, 4, 6, 9, 11, 13, 15, 17, 18, 및 20-22의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이, 위치 2와 위치 3의 뉴클레오티드 사이, 위치 3과 위치 4의 뉴클레오티드 사이, 위치 20과 위치 21의 뉴클레오티드 사이, 및 위치 21과 위치 22의 뉴클레오티드 사이의 5개의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

여기서 상기 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오티드는 하기의 구조를 가지는,



올리고뉴클레오티드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 방법.

청구항 107

제56항 또는 제57항에 있어서,

상기 올리고뉴클레오티드는 약학적으로 허용가능한 염, 바람직하게는 나트륨염 또는 칼륨염의 형태인, 방법.

청구항 108

제107항에 있어서,

상기 올리고뉴클레오티드의 약학적으로 허용가능한 염은 도 2a 또는 도 2b에 도시된 바와 같은, 방법.

청구항 109

인간 환자의 B형 간염 또는 B형 간염 바이러스(HBV) 감염을 치료하는 방법으로서,

상기 환자에게 제56항에 정의된 바와 같은 올리고뉴클레오티드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 용매, 담체, 부형제, 희석제 또는 보조제를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하고, 상기 방법은 약 0.1 mg/kg 내지 약 12 mg/kg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량을 피하 경로를 통해 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 110

제109항에 있어서,

상기 약학적으로 허용가능한 용매, 담체, 부형제, 희석제 또는 보조제는 인산염 완충 식염수인, 방법.

청구항 111

안티센스 가닥으로 이중체 영역을 형성하는 센스 가닥을 포함하는 올리고뉴클레오티드의 사용으로서,

상기 센스 가닥은 GACAAAAAUCCUCACAAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC(서열번호 1)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

위치 3, 8-10, 12, 13, 및 17의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

위치 1, 2, 4-7, 11, 14-16, 18-26 및 31-36의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

여기서 상기 센스 가닥 상의 -GAAA- 서열의 각 뉴클레오티드는 1가 GalNAc 모이어티에 접합되며; 그리고

상기 안티센스 가닥은 UUAUUGUGAGGAUUUUUGUCGG(서열번호 2)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

위치 2, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 및 19의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

위치 1, 4, 6, 9, 11, 13, 15, 17, 18, 및 20-22의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이, 위치 2와 위치 3의 뉴클레오티드 사이, 위치 3과 위치 4의 뉴클레오티드 사이, 위치 20과 위치 21의 뉴클레오티드 사이, 및 위치 21과 위치 22의 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

여기서 상기 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오티드 당의 4'-탄소는 메톡시 인산염(MOP)을 포함하는, 올리고뉴클레오티드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서,

인간 환자의 B형 간염 또는 B형 간염 바이러스(HBV) 감염을 위한 약제의 제조에서,

약 0.1 mg/kg 내지 약 12 mg/kg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량을 피하 경로를 통해 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.

청구항 112

안티센스 가닥으로 이중체 영역을 형성하는 센스 가닥을 포함하는 올리고뉴클레오티드의 사용으로서,

상기 센스 가닥은 GACAAAAAUCCUCACAAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC(서열번호 1)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

위치 3, 8-10, 12, 13, 및 17의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

위치 1, 2, 4-7, 11, 14-16, 18-26 및 31-36의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

여기서 상기 센스 가닥 상의 -GAAA- 서열의 각 뉴클레오티드는 1가 GalNAc 모이어티에 접합되며; 그리고

상기 안티센스 가닥은 UUAUUGUGAGGAUUUUUGUCGG(서열번호 2)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

위치 2, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 및 19의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

위치 1, 4, 6, 9, 11, 13, 15, 17, 18, 및 20-22의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이, 위치 2와 위치 3의 뉴클레오티드 사이, 위치 3과 위치 4의 뉴클레오티드 사이, 위치 20과 위치 21의 뉴클레오티드 사이, 및 위치 21과 위치 22의 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

여기서 상기 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오티드 당의 4'-탄소는 메톡시 인산염(MOP)을 포함하는, 올리고뉴클레오티드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서,

인간 환자의 B형 간염 또는 B형 간염 바이러스(HBV) 감염을 위한 약제의 제조에서,

약 6 mg 내지 약 800 mg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량을 피하 경로를 통해 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 인간 환자의 B형 간염 또는 B형 간염 바이러스(HBV) 감염을 치료하는 방법에서 올리고뉴클레오티드의 사용, 특히 NUC의 치료 경험이 없는(NUC는 뉴클레오시(티)드 유사체 화합물을 지칭함) 환자의 B형 간염 감염의 치료와 관련된 사용에 관한 것이다.

[0002] 서열 목록에 대한 참조

[0003] 본 개시는 전자 형식의 서열 목록과 함께 제출되고 있다. 상기 서열 목록은 2021년 8월 1일에 생성된 P120786PCT_ST25라는 제목의 파일로 제공된다. 상기 서열 목록의 전자 형식의 정보는 그 전체가 본원에 원용된다.

배 경 기 술

[0004] B형 간염 바이러스(HBV)는 간세포를 감염시키고 감염된 세포 내에서 HBV 복제 및 항원 생성을 위한 주형 역할을 하는 cccDNA(미니 염색체라고도 함)를 확립하는 DNA 바이러스이다. HBV는 급성 또는 만성 간염, 간경화 및/또는 간세포 암종을 일으킬 수 있는 간친화성 비세포변성 바이러스이다. 세계보건기구(WHO)는 전 세계적으로 20억 명 이상이 감염되었으며 매년 약 400만 건의 급성 사례가 발생하는 것으로 추산하고 있다. 안타깝게도, 매년 100만 명이 사망하고 3억 5000만~4억 명의 만성 보균자가 있다. 보균자의 대략 25%가 만성 간염으로 사망하고, 간경화로의 진행은 연간 2~5%의 비율로 발생하며, 간 대상부전의 연간 발생률은 약 3%이다. 또한, 간경화 또는 간암이 유의적으로 많이 발생하는 반면, 만성 보균자의 거의 75%가 아시아인이다. 전 세계적인 관점에서 볼 때, HBV는 담배 다음으로 중요한 발암 물질이며, 모든 원발성 간암의 60 내지 80%를 발생시킨다. 현재 HBV에 감염된 인간

을 치료하기 위한 효과적인 치료제가 필요하다. 이 경우, 효과적인 치료는 HBV 감염을 앓고 있는 사람에서 치료 전 기준선 수치와 비교하여 바이러스 항원이 90% 이상 감소한 것으로 보이는 바이러스에 대한 반응으로 숙주 몸체에서 혈청전환 반응을 포함할 수 있다. 이러한 유형의 혈청전환은 상기 바이러스의 효과적인 치료 또는 관리로 이어질 수 있다.

[0005] 만성 B형 간염은 HBV 급성 감염 후 6개월을 넘어서 혈청에서 B형 간염 표면 항원(HBsAg)이 지속되는 것으로 정의된다. 현재, 미국 간질환 연구 협회(AASLD)와 유럽 간 연구 협회(EASL)에서 권장하는 만성 HBV 감염 치료제는 각각 인터페론 알파와 페길화 인터페론 알파-2a, 엔테카비르 및 테노포비르(둘 모두 뉴클레오시(티)드 유사체 화합물, NUC)이다. 만성 HBV 감염의 진화에서 핵심 반응은 매년 약 5~10%의 비율로 자발적으로 발생하는 HBeAg 혈청전환이다. 48주 동안 지속되고 심각하고 불쾌한 부작용을 발생시키는 페길화 인터페론으로 치료를 받고 있는 경우, 치료 중단 후 24주 동안 실제 혈청전환(HBeAg 혈청전환) 반응이 27~36%의 범위에 이른다. HBsAg의 혈청전환율은 훨씬 낮다. 치료 중단 직후에는 3%만 관찰되고, 5년 후에는 12% 이상 증가한다. 상기 질병을 억제하기 위해 NUC를 사용하는 것과 같은 현재의 HBV 요법은 혈장 바이러스혈증을 줄이기 위해 평생 요법이 필요할 수 있으며, 일반적으로 장기적으로는 효과가 없다. B형 간염, 인간 환자의 HBV 감염 및 만성 HBV에 대한 개선된 치료법이 필요하다.

[0006] NUC 요법인 엔테카비르 및 테노포비르는 일부 환자에서 바이러스 부하를 성공적으로 감소시킬 수 있지만, HBeAg 혈청전환율 및 HBsAg 소실률은 인터페론 요법을 사용하여 수득한 것보다 훨씬 낮다. 라미부딘(3TC), 텔비부딘(LdT) 및 아데포비어를 포함한 다른 유사한 요법이 또한 사용되지만, 일반적으로 뉴클레오시드/뉴클레오티드 요법의 경우, 내성의 출현으로 치료 효능이 제한된다. 대부분의 경우, RNAi 요법은 만성 HBV 감염의 치료를 위해 다른 약물에 경험이 없는 환자에게 고려되거나 시험되지 않는다. 선행 치료에 대한 경험이 없는 환자를 대상으로 제1 요법 또는 단일요법의 일부로서 RNAi를 시험하는 소수의 연구는 정의된 기간 동안 알라닌 아미노전이효소 수치의 실질적인 증가인 '양성 급성악화'("PHBV," 즉, 정상적인 합성 및 배설 간 기능을 유지하면서 효과적인 숙주 면역 매개 반응을 시사함)를 나타내지 않았다. 이전 연구에서는 다수의 상이한 HBV 유전자(즉, S, C, P 및 X 유전자)를 표적으로 하는 RNAi 올리고뉴클레오티드의 조합을 사용하거나, 또는 일부 경우들에서 X 유전자 전사체만을 표적으로 하여 HBV 복제 및 유전자의 효과적인 억제를 달성하는 것으로 나타났다.

[0007] 현재의 NUC 요법은 바이러스 복제를 억제하지만, HBV 공유결합 폐쇄 원형 DNA(cccDNA)를 성공적으로 제거하지 못하여 HBV 반동으로 이어지고 NUC 치료 중단 시 음성 간 급성악화가 발생할 수 있다(Honer et al.). 음성 급성악화 또는 음성 HBV 급성악화("NHBV")에 대한 현재의 이해에 따르면, 이들은 간 기능 저하를 포함할 수 있는 비효과적인 면역 반응과 관련된 급성악화이다. 음성 급성악화는 일반적으로 바이러스 DNA가 축적되고 바이러스 자체가 숙주 조직에서 더 널리 퍼지는 바이러스 "돌파구"에서 나타난다. 이는 NUC 치료, NUC 치료 제거 또는 특이 약물 독성에 이차적인 환경에서 바이러스 변이체와 관련된 약물 내성 돌파구의 경우에 나타날 수 있다. NHBV 급성악화는 치료 중에도 발생할 수 있다. 이는 HBV 복제의 재발 및 증가로 인해 발생하며 일반적으로 적어도 1 log HBVDNA의 증가가 선행된다. NHBV 급성악화는 거의 긍정적인 치료 반응으로 이어지지 않는 해로운 사건으로 간주된다. NHBV 급성악화의 경우에서, HBV DNA 수치가 증가하거나 적어도 감소하지 않을 수 있으며 기본 치료 화합물 또는 요법이 이의 효능을 상실했을 수 있다. 이러한 음성 급성악화 또는 NHBV 급성악화는 생명을 위협할 수 있다. 이러한 상황에서, HBV DNA 수치 또는 '바이러스 부하'는 바이러스 복제의 지표이다. 높은 HBV DNA 수치는 일반적으로 간 질환 및 간세포 암종의 위험 증가와 관련이 있다. HBV DNA 수치는 일반적으로 효과적인 항바이러스 치료에 대한 반응으로 떨어진다. 만성 HBV 치료를 위해 이전에 승인된 HBV 요법은 NUC 또는 숙주 면역 반응의 강화, 예컨대, IFN이다. 이는 RNAi 요법과 상이한 작용 기전을 가지고 있으며 NUC의 경우 유익한 급성악화를 거의 발생시키지 않거나 IFN의 경우 잠재적으로 심각한 부작용이 우려된다. 상기 제공된 바와 같이, NHBV 급성악화의 가능성을 감안할 때, NUC 요법은 평생 지속되어 환자와 국가 의료 체계에 큰 재정적 부담을 안겨줄 수 있다. 이러한 논의에서 잠재적인 약물 독성을 둘러싼 우려와 예방적 백신 접종을 피할 수 있는 돌연변이체의 선택도 중요한 고려 사항이다.

[0008] 만성 B형 간염에 대해 엔테카비르로 치료받은 729명의 환자를 대상으로 한 바이러스 내성에 대한 유럽 네트워크(European Network of Excellence against Viral Resistance, VIRGIL) 내 시험자 개시 코호트 연구에서, 30명의 환자만이 5년차에 6.3%의 누적 발생률로 급성악화를 일으켰다. 이러한 급성악화 중, 12개만이 '숙주 유도'였다. 저자는 '숙주 유도 급성악화의 경우, 급성악화는 회복된 면역 활동으로 이어질 수 있는 바이러스 부하 감소와 관련이 있다고 가정하였다"라고 설명하였다. (만성 B형 간염에서 장기 엔테카비르 요법 중 간장학 급성악화, Heng Chi et al, 2016). 따라서, '유익한 급성악화' 또는 양성 급성악화의 발생률은 NUC 치료 환자에서 연간 대략 1% 범위이다.

[0009] 이제 숙주 면역 반응이 HBV 감염의 결과에 중요한 역할을 한다는 것이 문헌에 확립되어 있다. 급성 HBV 감염 동안, 다수의 바이러스 항원("Ags")에 대한 강력한 세포성 면역 반응의 발달은 HBV 감염의 소거 및 평생 항바이러스 면역과 관련이 있다.

[0010] 따라서, 새로운 항바이러스 요법을 발견하고 개발하기 위한 상당한 필요성이 당업계에 존재한다. 환자의 단기 및 장기에 걸쳐 유리한 치료 효과로 B형 간염 또는 HBV 감염의 치료를 개선시키는 정의된 용량 및 투여 요법을 사용한 요법이 필요하다. 보다 특히 HBeAg 및/또는 HBsAg 양성 혈청전환율을 증가시킬 수 있는 새로운 항 HBV 요법이 필요하다. 이러한 혈청 표지는 바이러스에 대해 효과적인 면역계 활동의 재출현, 그리고 환자 결과, 양성 급성악화 또는 PHBV를 개선할 수 있는 HBV 감염의 결과적인 면역학적 조절을 나타낸다. 가장 유리하게는, HBV 환자에서 PHBV를 제공하고, 그리고/또는 환자군에서 PHBV의 수를 증가시킬 수 있는 단일요법을 찾는 것이 유익할 것이다. 단일요법은 고통의 시간과 모든 환자에서 발생하지 않을 수 있는 여러 작용 양식 또는 시너지 효과의 기능에 대한 의존성을 제한할 것이다. 이러한 PHBV 급성악화는 HBeAg 및/또는 HBsAg의 감소, 바이러스 부하의 감소 또는 HBV DNA의 혈청 제거로 이어지는 효과적인 숙주 면역 반응을 나타내는 경우, 특히 환자가 간의 합성 및 배설 기능을 유지하는 경우, 환자에게 유익할 수 있다.

[0011] PHBV는 만성 B형 간염 바이러스(HBV) 감염 동안 알라닌 아미노전이효소(ALT) 수치의 갑작스러운 증가로 정의되는 급성악화의 유형이며, 여기서 환자 고유의 면역 반응이 그 자체로 확고해지거나, 또는 ALT가 T 세포에 의한 공격 과정에서 감염된 간세포로부터 방출되는 HBV에 대한 세포 독성 T 림프구 매개 면역 반응의 형태로 '재출현'한다. 본 발명의 양태들은 인간 환자에서 B형 간염 또는 HBV 감염을 치료하는 방법에서 올리고뉴클레오티드의 사용을 제공한다. 일부 구현예들에서, 본 개시는 HBV 표면 항원(HBsAg) 발현에 대한 지속적인 타격(durable knockdown)을 일으키는 강력한 올리고뉴클레오티드의 개발에 관한 것이다.

발명의 내용

[0012] 본 발명의 제1 양태에 따라서, 안티센스 가닥으로 이중체 영역을 형성하는 센스 가닥을 포함하는 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서:

[0013] 상기 센스 가닥은 GACAAAAAUCCUCACAAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC(서열번호 1)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

[0014] 위치 3, 8-10, 12, 13, 및 17의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

[0015] 위치 1, 2, 4-7, 11, 14-16, 18-26 및 31-36의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

[0016] 여기서 상기 센스 가닥 상의 -GAAA- 서열의 각 뉴클레오티드는 1가 GalNAc 모이어티에 접합되며; 그리고

[0017] 상기 안티센스 가닥은 UUAUUGUGAGGAUUUUUGUCGG(서열번호 2)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

[0018] 위치 2, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 및 19의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

[0019] 위치 1, 4, 6, 9, 11, 13, 15, 17, 18, 및 20-22의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이, 위치 2와 위치 3의 뉴클레오티드 사이, 위치 3과 위치 4의 뉴클레오티드 사이, 위치 20과 위치 21의 뉴클레오티드 사이, 및 위치 21과 위치 22의 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

[0020] 여기서 상기 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오티드 당의 4'-탄소는 메톡시 인산염(MOP)을 포함하는, 올리고뉴클레오티드

[0021] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서,

[0022] 인간 환자의 B형 간염 또는 B형 간염 바이러스(HBV) 감염을 치료하는 방법에 사용하기 위해, 약 0.1 mg/kg 내지 약 12 mg/kg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량을 피하 경로를 통해 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0023] 본 발명의 제2 양태에 따라서, 안티센스 가닥으로 이중체 영역을 형성하는 센스 가닥을 포함하는 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서:

[0024] 상기 센스 가닥은 GACAAAAAUCCUCACAAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC(서열번호 1)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

[0025] 위치 3, 8-10, 12, 13, 및 17의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

[0026] 위치 1, 2, 4-7, 11, 14-16, 18-26 및 31-36의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오

티드 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

[0027] 여기서 상기 센스 가닥 상의 -GAAA- 서열의 각 뉴클레오티드는 1가 GalNAc 모이어티에 접합되며; 그리고

[0028] 상기 안티센스 가닥은 UUAUUGUGAGGAUUUUUGUCGG(서열번호 2)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

[0029] 위치 2, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 및 19의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

[0030] 위치 1, 4, 6, 9, 11, 13, 15, 17, 18, 및 20-22의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이, 위치 2와 위치 3의 뉴클레오티드 사이, 위치 3과 위치 4의 뉴클레오티드 사이, 위치 20과 위치 21의 뉴클레오티드 사이, 및 위치 21과 위치 22의 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

[0031] 여기서 상기 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오티드 당의 4'-탄소는 메톡시 인산염(MOP)을 포함하는, 올리고뉴클레오티드

[0032] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서,

[0033] 인간 환자의 B형 간염 또는 B형 간염 바이러스(HBV) 감염을 치료하는 방법에 사용하기 위해, 약 6 mg 내지 약 800 mg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량을 피하 경로를 통해 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0034] 본 발명의 제3 양태에 따라서, 인간 환자의 B형 간염 또는 B형 간염 바이러스(HBV) 감염을 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 상기 환자에게 안티센스 가닥으로 이중체 영역을 형성하는 센스 가닥을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 투여하는 단계로서,

[0035] 상기 센스 가닥은 GACAAAAAUCCUCACAAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC(서열번호 1)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

[0036] 위치 3, 8-10, 12, 13, 및 17의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

[0037] 위치 1, 2, 4-7, 11, 14-16, 18-26 및 31-36의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

[0038] 여기서 상기 센스 가닥 상의 -GAAA- 서열의 각 뉴클레오티드는 1가 GalNAc 모이어티에 접합되며; 그리고

[0039] 상기 안티센스 가닥은 UUAUUGUGAGGAUUUUUGUCGG(서열번호 2)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

[0040] 위치 2, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 및 19의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

[0041] 위치 1, 4, 6, 9, 11, 13, 15, 17, 18, 및 20-22의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이, 위치 2와 위치 3의 뉴클레오티드 사이, 위치 3과 위치 4의 뉴클레오티드 사이, 위치 20과 위치 21의 뉴클레오티드 사이, 및 위치 21과 위치 22의 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

[0042] 여기서 상기 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오티드 당의 4'-탄소는 메톡시 인산염(MOP)을 포함하는, 올리고뉴클레오티드

[0043] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하고,

[0044] 상기 방법은 약 0.1 mg/kg 내지 약 12 mg/kg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량을 피하 경로를 통해 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0045] 본 발명의 제4 양태에 따라서, 인간 환자의 B형 간염 또는 B형 간염 바이러스(HBV) 감염을 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 상기 환자에게 안티센스 가닥으로 이중체 영역을 형성하는 센스 가닥을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 투여하는 단계로서,

[0046] 상기 센스 가닥은 GACAAAAAUCCUCACAAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC(서열번호 1)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

[0047] 위치 3, 8-10, 12, 13, 및 17의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

[0048] 위치 1, 2, 4-7, 11, 14-16, 18-26 및 31-36의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

[0049] 여기서 상기 센스 가닥 상의 -GAAA- 서열의 각 뉴클레오티드는 1가 GalNAc 모이어티에 접합되며; 그리고

[0050] 상기 안티센스 가닥은 UUAUUGUGAGGAUUUUUGUCGG(서열번호 2)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

[0051] 위치 2, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 및 19의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

[0052] 위치 1, 4, 6, 9, 11, 13, 15, 17, 18, 및 20-22의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이, 위치 2와 위치 3의 뉴클레오티드 사이, 위치 3과 위치 4의 뉴클레오티드 사이, 위치 20과 위치 21의 뉴클레오티드 사이, 및 위치 21과 위치 22의 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

[0053] 여기서 상기 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오티드 당의 4'-탄소는 메톡시 인산염(MOP)을 포함하는, 올리고뉴클레오티드

[0054] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하고,

[0055] 상기 방법은 약 6 mg 내지 약 800 mg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량을 피하 경로를 통해 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0056] 본 발명의 제5 양태에 따라서, 안티센스 가닥으로 이중체 영역을 형성하는 센스 가닥을 포함하는 올리고뉴클레오티드의 사용이 제공되고, 여기서:

[0057] 상기 센스 가닥은 GACAAAAAUCCUCACAAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC(서열번호 1)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

[0058] 위치 3, 8-10, 12, 13, 및 17의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

[0059] 위치 1, 2, 4-7, 11, 14-16, 18-26 및 31-36의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

[0060] 여기서 상기 센스 가닥 상의 -GAAA- 서열의 각 뉴클레오티드는 1가 GalNAc 모이어티에 접합되며; 그리고

[0061] 상기 안티센스 가닥은 UUAUUGUGAGGAUUUUUGUCGG(서열번호 2)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

[0062] 위치 2, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 및 19의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

[0063] 위치 1, 4, 6, 9, 11, 13, 15, 17, 18, 및 20-22의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이, 위치 2와 위치 3의 뉴클레오티드 사이, 위치 3과 위치 4의 뉴클레오티드 사이, 위치 20과 위치 21의 뉴클레오티드 사이, 및 위치 21과 위치 22의 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

[0064] 여기서 상기 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오티드 당의 4'-탄소는 메톡시 인산염(MOP)을 포함하는, 올리고뉴클레오티드

[0065] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서,

[0066] 인간 환자의 B형 간염 또는 B형 간염 바이러스(HBV) 감염을 위한 약제의 제조에서, 약 0.1 mg/kg 내지 약 12 mg/kg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량을 피하 경로를 통해 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0067] 본 발명의 제6 양태에 따라서, 안티센스 가닥으로 이중체 영역을 형성하는 센스 가닥을 포함하는 올리고뉴클레오티드의 사용이 제공되고, 여기서:

[0068] 상기 센스 가닥은 GACAAAAAUCCUCACAAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC(서열번호 1)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

[0069] 위치 3, 8-10, 12, 13, 및 17의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

[0070] 위치 1, 2, 4-7, 11, 14-16, 18-26 및 31-36의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

[0071] 여기서 상기 센스 가닥 상의 -GAAA- 서열의 각 뉴클레오티드는 1가 GalNAc 모이어티에 접합되며; 그리고

[0072] 상기 안티센스 가닥은 UUAUUGUGAGGAUUUUUGUCGG(서열번호 2)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

[0073] 위치 2, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 및 19의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

[0074] 위치 1, 4, 6, 9, 11, 13, 15, 17, 18, 및 20-22의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이, 위치 2와 위치 3의 뉴클레오티드 사이, 위치 3과 위치 4의 뉴클레오티드 사이, 위치 20과 위치 21의 뉴클레오티드 사이, 및 위치 21과 위치 22의 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

[0075] 여기서 상기 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오티드 당의 4'-탄소는 메톡시 인산염(MOP)을 포함하는, 올리고뉴클레오티드

[0076] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서,

[0077] 인간 환자의 B형 간염 또는 B형 간염 바이러스(HBV) 감염을 위한 약제의 제조에서, 약 6 mg 내지 약 800 mg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량을 피하 경로를 통해 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0078] 본원에서 사용하기 위한 올리고뉴클레오티드는 RNAi 올리고뉴클레오티드이다.

[0079] 본 발명은 부분적으로 연장된 기간 동안 HBV 발현을 선택적으로 억제 및/또는 감소시키고 환자에서 양성 급성악화(flare)/PHBV를 발생시키거나 개시할 수 있는 올리고뉴클레오티드 및 이의 약학적으로 허용가능한 염의 발견 및 개발에 근거하고 있다. 본 발명의 투여량 및 투여 요법은 인간 환자 및 하위 환자군에서 B형 간염 및 B형 간염 바이러스 HBV 감염의 개선된 치료를 가능하게 한다.

[0080] 본 발명은 특히 HBsAg 및 HBV DNA가 감소되고 배설성 간 기능이 유지되는 NUC의 치료 경험이 없는 환자에서 PHBV 급성악화를 유도할 수 있는 단일요법 치료의 방법을 제공한다. 이는 면역을 포함할 수 있는 더 양호한 치료 결과로 이어지는 숙주 면역계의 긍정적인 재출현을 차례로 나타낸다.

[0081] 본원에 제공되는 올리고뉴클레오티드는 모든 공지된 유전자형에 걸쳐 HBV 유전체에 의해 부호화된 광범위한 HBsAg 전사체 집합을 표적으로 하도록 설계되어 있다. 본원에 개시된 올리고뉴클레오티드는 대상체에게 투여된 이후 연장된 기간(예컨대, 7주 초과) 동안 지속되는 높은 특이성을 갖는 HBsAg 발현에서 안정한 감소를 발생시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다.

[0082] 본 발명에 따르면, HBsAg 전사체만을 표적으로 하는 단일 RNAi 올리고뉴클레오티드의 사용은 또한 HBV 복제의 효과적인 억제를 바람직하게는 연장된 기간에 걸쳐 달성하고 PHBV를 유도할 수 있음이 입증되었으며, 이는 HBV 감염을 치료하기 위한 새로운 치료적 접근법을 제공하고 HBV 환자에 대한 긍정적인 결과를 증가 및 지속시키는 유리한 치료 투여량 및 투여 요법에 대한 기회의 창을 제공할 수 있다.

[0083] 본 발명의 올리고뉴클레오티드의 사용은 HBV 감염을 치료하기 위한 단일요법일 수 있다. 더 나아가, 본 발명의 방법은 일반적으로 HBV 요법과 관련된 비용을 감소시킬 수 있으며, 다른 (동시)요법 또는 병용 요법에 대한 필요성에 의해 발생할 수 있는 잠재적 이상 반응을 제거할 것이기 때문에 전반적인 안전성 및 내약성을 증가시킬 수 있다. 마찬가지로, 본 발명의 올리고뉴클레오티드를 사용한 단일요법 접근법, 또는 심지어 병용 요법 이전의 단일요법 도입 단계는 본 발명의 RNAi 올리고뉴클레오티드의 저빈도 투여만을 필요로 하기 때문에 매우 실용적일 것이다.

[0084] 추가로, 병용 요법 이전의 단일요법 또는 단일요법 도입 단계의 방법은 병용 요법으로 즉시 치료하는 것보다 환자의 기능적 또는 멸균 치료를 달성하는 데 더 효과적일 수 있다. 단일요법 또는 단일요법 도입 단계가 더 효과적일 수 있는 이유는 숙주 면역계가 추가 요법 없이 B형 간염 바이러스를 제거할 수 있도록 숙주 HBsAg 부하를 충분히 낮추거나, 또는 일단 HBsAg 수치가 감소되고 선천적 면역계가 활성화되면 다른 약물을 추가하여 바이러스를 효과적으로 제거할 수 있기 때문이다.

[0085] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드는 다중 작용 방식이 존재하고 단계적으로 또는 동시에 투여될 때 유익할 병용 요법으로서 제공될 수 있다. 예를 들어, 만성 HBV 치료를 위해 이전에 승인된 치료법은 경구 뉴클레오티(시)드 역전사효소 억제제(NUC) 또는 숙주 면역 반응의 강화(예컨대, 인터페론)를 포함하며, 이들 각각은 RNAi 요법과 상이한 작용 메커니즘을 가진다.

도면의 간단한 설명

[0086] 본 명세서에 통합되어 일부를 구성하는 첨부 도면은 특정 구현예들을 설명하고, 기재된 설명과 함께 본원에 개시된 치료 방법 및 사용을 위한 올리고뉴클레오티드의 특정 양태들의 비제한적 예를 제공하는 역할을 한다.

도 1은 HBsAg 표적화 올리고뉴클레오티드(HBVS-219)의 화학적 변형 및 이중체 형태의 예를 도시한다. 어두운 음영은 2'-O-메틸 리보뉴클레오티드를 나타낸다. 밝은 음영은 2'-플루오로-데옥시리보뉴클레오티드를 나타낸다.

도 2a-도 2b는 HBVS-219 및 HBVS-219P2의 화학 구조를 도시한다. 도 2a는 HBVS-219의 화학 구조를 도시한다. 도 2b는 HBVS-219P2의 화학 구조를 도시한다.

도 3은 HBV 게놈에서 올리고뉴클레오티드 표적 부위의 위치를 도시한다(큰 X로 표시됨).

도 4는 NUC 양성 환자(군 C)에 대한 치료의 기준선(CBL)으로부터 HBsAg의 평균 변화를 도시한다. NUC 양성 환자는 1일, 29일, 57일 및 85일에 HBVS-219를 최대 4회 투여하였다. 검은 점선(n = 6)은 코호트 C1, C2 및 C3의 위약이고, 연회색 실선(n = 4)은 HBVS-219 1.5 mg/kg 처리된 코호트 C1이고, 중간 회색 실선(n = 4)은 HBVS-

219 3 mg/kg 처리된 코호트 C2이고, 검정색 실선(n = 3)은 HBVS-219 6 mg/kg 처리된 코호트 C3이다(모든 용량은 회당임).

도 5a는 코호트 C1 위약 대조군에 대한 코호트 C1(도 4에서 연회색 실선으로 평균이 됨)으로부터 HBVS-219, 회당 1.5 mg/kg으로 치료된 HBV 환자에서 HBsAg 수준(CBL)에서 개별 환자의 변화를 도시한다.

도 5b는 코호트 C2 위약 대조군에 대한 코호트 C2(도 4에서 중간 회색 실선으로 평균이 됨)으로부터 HBVS-219, 회당 3 mg/kg으로 치료된 HBV 환자에서 HBsAg 수준(CBL)에서 개별 환자의 변화를 도시한다. 도 5b에서, 결과는 시험된 코호트 C2의 평균 체중에 대해 조정되었다(회당 환자 4명의 3 mg/kg 및 2명의 위약 대조군).

도 5c는 코호트 C3(도 4에서 검정색 실선으로 평균이 됨) 및 코호트 C3 위약 대조군으로부터 HBVS-219, 회당 6 mg/kg으로 치료된 HBV 환자에서 HBsAg 수준(CBL)에서 개별 환자의 변화를 도시한다. 도 5c에서, 결과는 C3의 평균 중량에 대해 조정되었다.

도 5d는 군 C1(NUC 양성) 치료 환자의 HBcrAg 변화를 도시한다.

도 5e는 군 C2(NUC 양성) 치료 환자의 HBcrAg 변화를 도시한다.

도 5f는 군 C3(NUC 양성) 치료 환자의 HBcrAg 변화를 도시한다.

도 5g는 군 C1(NUC 양성) 치료 환자의 HBcrAg 변화를 도시한다.

도 5h는 군 C2(NUC 양성) 치료 환자의 HBcrAg 변화를 도시한다.

도 5i는 군 C3(NUC 양성) 치료 환자의 HBcrAg 변화를 도시한다.

도 5j는 군 C1(NUC 양성) 치료 환자의 HBV DNA 변화를 도시한다.

도 5k는 군 C2(NUC 양성) 치료 환자의 HBV DNA 변화를 도시한다.

도 5l는 군 C3(NUC 양성) 치료 환자의 HBV DNA 변화를 도시한다.

도 5m은 군 C1(NUC 양성) 치료 환자의 HBV RNA 변화를 도시한다.

도 5n은 군 C2(NUC 양성) 치료 환자의 HBV RNA 변화를 도시한다.

도 5o는 군 C3(NUC 양성) 치료 환자의 HBV RNA 변화를 도시한다.

도 6a는 전체 코호트 B1에 대해 3 mg/kg HBVS-219의 단일 용량 단일요법 치료 또는 위약으로 치료된 NUC 치료의 경험이 없는 HBV 환자에서 치료 기준선(CBL)으로부터 HBsAg의 평균 변화를 도시한다. 회색 실선은 3 mg/kg HBVS-219으로 처리된 평균이다(n = 6). 검정색 점선은 위약 처리된 평균이다(n = 3).

도 6b는 전체 코호트 B1에 대해 3 mg/kg HBVS-219의 단일 용량 단일요법 치료 또는 위약으로 치료된 NUC 치료의 경험이 없는 HBV 환자에서 HBsAg 수준(CBL)의 개별 변화를 도시한다. HBVS-219 처리된 환자는 실선(검정색 및 회색)으로 표시되고 위약은 점선(검정색 및 회색)으로 표시된다. 코호트 B1의 NUC의 치료 경험이 없는 환자는 이전에 B형 간염에 대한 항바이러스 요법 또는 이전에 HBV NUC 또는 인터페론 함유 치료를 받은 적이 없다.

도 6c는 NUC의 치료 경험이 없는 환자의 단일요법 치료인 코호트 B1에서 HBV DNA에서 개별 환자의 변화를 도시한다. HBVS-219 처리된 환자는 실선(검정색 및 회색)으로 표시되고 위약은 점선(검정색 및 회색)으로 표시된다.

도 6d는 NUC의 치료 경험이 없는 환자의 단일요법 치료인 코호트 B1에서 HBcrAg 수준(CBL)에서 개별 변화를 도시한다. HBVS-219 처리된 환자는 실선(검정색 및 회색)으로 표시되고 위약은 점선(검정색 및 회색)으로 표시된다.

도 6e는 NUC의 치료 경험이 없는 환자의 단일요법 치료인 코호트 B1에서 HBVS-219 투여시 HBeAg 수준에서 개별 변화를 도시한다. 기준선에서 HBeAg 양성이었던 코호트 B1의 환자에 대한 데이터가 표시된다. HBVS-219 처리된 환자는 실선(검정색 및 회색)으로 표시되고 위약은 점선(검정색)으로 표시된다.

도 6f는 군 B(NUC의 치료 경험이 없는) 치료 환자의 HBV RNA 변화를 도시한다.

도 7은 코호트 B1 환자, MS76-467에서 HBV DNA 수준의 감소(진회색 실선), HBsAg의 감소(연회색 실선) 및 ALT 수준의 급증(검정색 실선)을 도시한다.

도 8은 코호트 B1 환자, MS76-467로부터의 빌리루빈(연회색 실선) 및 알부민(진회색 실선, 불완전하게 채워진

점)의 측정으로서 간 기능의 보존을 도시한다. ALT 수준 변화는 검정색 실선으로서 제공된다(도 7에 따름).

도 9a는 코호트 B1 환자 MS93-177에서 HBV DNA가 증가하지 않고(진회색 실선) HBsAg(연회색 실선)의 대응하는 감소와 함께 양성 HBV 급성악화-ALT 수준의 증가(검정색 실선)를 도시한다.

도 9b는 코호트 B1 환자 MS93-177에서 간 기능의 안정성을 도시한다. 알부민으로서 제공되는 간 합성 및 배설 기능 수준은 불완전하게 채워진 점들을 이용하여 진회색 실선으로 표시되고 빌리루빈은 연회색 실선으로 표시된다. 검정색 실선으로 표시된 ALT 수준(오른쪽 눈금).

도 10은 군 B1 및 군 C 환자에 대한 주사 부위 관련 부작용의 시간 의존적 개요를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0087] 일부 양태들에 따르면, 본 개시는 HBV 감염의 치료 및 PHBV의 유도를 위해 세포, 특히 간 세포(예컨대, 간세포)에서 HBsAg 발현을 감소시키는데 효과적인 방법에 사용하기 위한 강력한 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 특정 구현예들에서, 본원에서 제공되는 HBsAg 표적화 올리고뉴클레오티드는 표적 조직(예컨대, 간의 간세포)의 선택된 세포에 전달하여 원하는 치료 결과를 달성하기 위한 유효량으로 상기 조직에서 HBV 감염을 치료하도록 설계된다.

[0088] 본 발명에 따르면, 약학적 조성물의 유효량이 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 용어 "유효량"은, 예를 들어, 양성 혈청전환 반응의 유도 및 HBV 바이러스 부하의 감소를 통해 본원에서 치료 또는 보호 효과(즉, 면역 보호 효과)가 되는 원하는 생물학적 효과를 달성하기에 충분한 양을 의미한다. 유효 투여량은 치료 대상체의 연령, 성별, 건강 및 체중, 병행 치료의 종류(있는 경우), 치료 빈도, 및 예상되는 효과의 특성에 따라 달라질 것으로 이해된다. 본원에 제공된 유효 용량의 범위는 본 발명을 제한하려는 의도가 아니며 바람직한 용량 범위를 나타낸다. 하지만, 바람직한 투여량은 과도한 실험 없이 당업자에 의해 이해되고 결정될 수 있는 바와 같이 대상체에 맞게 조정될 수 있다. 예컨대, Ebadi, **Pharmacology**, Little, Brown and Co., Boston, Mass. Eds. (1985)를 참조한다.

[0089] 이에 따라, 관련 양태들에서, 본 개시는 PHBV 급성악화를 개시하려는 세포(예컨대, 간의 세포)에서 HBV 표면 항원 유전자 발현을 선택적으로 감소시키는 단계 및 영향을 받는 환자에 의한 회복 전망의 개선을 수반하는 HBV 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 이는 본 발명의 현재 올리고뉴클레오티드가 단독요법으로 사용되는 NUC의 치료 경험이 없는 환자의 경우 특히 그러하다.

[0090] 정의된 용어에 대한 설명을 포함하여 본 개시의 추가적인 양태들이 하기에 제공된다.

[0091] **I. 정의**

[0092] **투여하는**: 본원에서 사용되는 용어 "투여하는" 또는 "투여"는 약리학적으로 유용한 방식으로(예컨대, 대상체의 병태를 치료하기 위해) 대상체에게 물질(예컨대, 올리고뉴클레오티드)을 제공하는 것을 의미한다.

[0093] **대략**: 본원에서 사용되는 용어 "대략" 또는 "약"은 하나 이상의 관심 값에 적용되는 것으로서 언급된 참조 값과 유사한 값을 말한다. 특정 구현예들에서, 용어 "대략" 또는 "약"은 달리 명시되지 않았거나 문맥에서 달리 명백하지 않은 한(이러한 숫자가 가능한 값의 100%를 초과하는 경우 제외) 명시된 참조 값을 중심으로 어느 방향으로든(보다 크거나 작음) 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12 %, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 이하에 속하는 값의 범위를 지칭한다.

[0094] **아시알로당단백질 수용체(ASGPR)**: 본원에서 사용되는 용어 "아시아알로당단백질 수용체" 또는 "ASGPR"은 주요 48kDa(ASGPR-1) 및 소수 40kDa 하위단위(ASGPR-2)에 의해 형성된 이분(bipartite) C형 렉틴을 의미한다. ASGPR은 주로 간세포의 정현파 표면에서 발현되며 말단 갈락토스 또는 N-아세틸갈락토사민 잔기(아시아알로당단백질)를 함유하는 순환 당단백질의 결합, 내재화 및 후속 제거에 중요한 역할을 한다.

[0095] **상보적**: 본원에서 사용되는 용어 "상보적"은 2개의 뉴클레오티드 사이(예컨대, 2개의 반대되는 핵산 또는 단일 핵산 가닥의 반대 영역), 또는 2개의 뉴클레오티드 또는 2개의 뉴클레오티드 서열이 서로 염기쌍을 형성하도록 허용하는 2개의 뉴클레오티드 서열 사이의 구조적 관계를 의미한다. 예를 들어, 반대 핵산의 피리미딘 뉴클레오티드에 상보적인 하나의 핵산의 퓨린 뉴클레오티드는 서로 수소 결합을 형성함으로써 함께 염기쌍을 형성할 수 있다. 일부 구현예들에서, 상보적 뉴클레오티드는 왓슨-크릭(Watson-Crick) 방식 또는 안정한 이중체의 형성을 허용하는 임의의 다른 방식으로 염기쌍을 형성할 수 있다. 일부 구현예들에서, 2개의 핵산은 본원에 기재된 바와 같이 상보성 영역을 형성하기 위해 서로 상보적인 다중 뉴클레오티드 영역을 가질 수 있다.

[0096] **디옥시리보뉴클레오티드:** 본원에서 사용되는 용어 "디옥시리보뉴클레오티드"는 리보뉴클레오티드와 비교할 때 이의 오탄당 당의 2' 위치에서 히드록실 대신 수소를 갖는 뉴클레오티드를 의미한다. 변형된 디옥시리보뉴클레오티드는 당, 인산기 또는 염기에서의 변형 또는 치환을 포함하여 2' 위치 이외의 원자의 하나 이상의 변형 또는 치환을 갖는 디옥시리보뉴클레오티드이다.

[0097] **이중가닥 올리고뉴클레오티드:** 본원에서 사용되는 용어 "이중가닥 올리고뉴클레오티드"는 실질적으로 이중체 형태인 올리고뉴클레오티드를 의미한다. 일부 구현예들에서, 이중가닥 올리고뉴클레오티드의 이중체 영역(들)의 상보적 염기쌍 형성은 공유적으로 분리된 핵산 가닥의 뉴클레오티드의 역평행 서열 사이에 형성된다. 일부 구현예들에서, 이중가닥 올리고뉴클레오티드의 이중체 영역(들)의 상보적 염기쌍 형성은 공유결합으로 연결된 핵산 가닥의 뉴클레오티드의 역평행 서열 사이에 형성된다. 일부 구현예들에서, 이중가닥 올리고뉴클레오티드의 이중체 영역(들)의 상보적인 염기쌍 형성은 함께 염기쌍을 이루는 뉴클레오티드의 상보적인 역평행 서열을 제공하기 위해 접힌(예컨대, 헤어핀을 통해) 단일 핵산 가닥으로부터 형성된다. 일부 구현예들에서, 이중가닥 올리고뉴클레오티드는 서로 완전히 이중체화된 2개의 공유적으로 분리된 핵산 가닥을 포함한다. 하지만, 일부 구현예들에서, 이중가닥 올리고뉴클레오티드는, 예컨대, 한쪽 또는 양쪽 말단에 돌출부를 갖는 부분 이중체화된 2개의 공유적으로 분리된 핵산 가닥을 포함한다. 일부 구현예들에서, 이중가닥 올리고뉴클레오티드는 부분적으로 상보적인 뉴클레오티드의 역평행 서열을 포함하고, 따라서 내부 부정합(mismatch) 또는 말단 부정합을 포함할 수 있는 하나 이상의 부정합을 가질 수 있다.

[0098] **이중체:** 본원에서 사용되는 핵산(예컨대, 올리고뉴클레오티드)과 관련하여 "이중체"라는 용어는 뉴클레오티드의 2개의 역평행 서열의 상보적 염기쌍 형성을 통해 형성된 구조를 의미한다.

[0099] **부형제:** 본원에서 사용되는 용어 "부형제"는, 예를 들어, 원하는 점조도 또는 안정화 효과를 제공하거나 이에 기여하기 위해 조성물에 포함될 수 있는 비치료제를 의미한다.

[0100] **급성악화:** 본원에서 사용되는 용어 "악화" 또는 "ALT 급성악화"는 참가자의 기준선 ALT 값보다 3배 초과 또는 기준선 이후 최저값보다 3배 초과인(둘 중 더 낮은 값) 실질적인 알라닌 아미노트전이효소(ALT) 상승으로서 정의되고, 절대 ALT 값은 적어도 7 x 정상 상한(ULN), 예컨대, 적어도 10 x ULN이다.

[0101] **간세포**: 본원에서 사용되는 용어 "간세포" 또는 "간세포들"은 간 실질 조직의 세포를 의미한다. 상기 세포는 간 질량의 대략 70~85%를 구성하고 혈청 알부민, 피브리노겐 및 응고 인자의 프로트롬빈 군을 생성한다(인자 3 및 4 제외). 간세포 계통 세포에 대한 표지(marker)는 트랜스티레틴(Ttr), 글루타민 합성효소(Glul), 간세포 핵 인자 1a(Hnf1a), 및 간세포 핵 인자 4a(Hnf4a)를 포함할 수 있지만 이에 제한되지는 않는다. 성숙한 간세포에 대한 표지는 시토크롬 P450(Cyp3a11), 푸마릴아세토아세테이트 가수분해효소(Fah), 글루코스 6-포스페이트(G6p), 알부민(Alb) 및 OC2-2F8을 포함할 수 있지만 이에 제한되지는 않는다. 예컨대, Huch *et al.*, (2013), Nature, 494(7436): 247-250을 참조하고, 간세포 표지와 관련된 이의 내용은 본원에 원용된다.

[0102] **B형 간염 바이러스**: 본원에서 사용되는 용어 "B형 간염 바이러스" 또는 "HBV"는 헤파드나비리대(*Hepadnaviridae*) 과에 속하고 오르토헤파드나바이러스(*Orthohepadnavirus*) 속의 유형 종으로 분류되는 작은 DNA 바이러스를 지칭한다. HBV 바이러스 입자(비리온)는 외부 지질 외피 및 단백질로 구성된 20면체 뉴클레오캡시드 코어를 포함한다. 상기 뉴클레오캡시드는 일반적으로 바이러스 DNA 및 레트로바이러스와 유사한 역전사효소 활성을 갖는 DNA 중합효소를 둘러싸고 있다. HBV 외부 외피는 민감성 세포의 바이러스 결합 및 도입에 관여하는 임베디드(embedded) 단백질을 함유한다. 간을 공격하는 HBV는 서열에 기초하여 적어도 10개의 유전자형(A-J)에 따라 분류하였다. 일반적으로, 게놈에 의해 부호화되는 4개의 유전자가 있으며, 이들 유전자는 C, P, S 및 X로 지칭된다. 코어 단백질은 유전자 C(HBcAg)에 의해 부호화되고, 이의 시작 코돈은 이로부터 프리코어(pre-core) 단백질이 생성되는 상류 인-프레임(in-frame) AUG 시작 코돈을 앞세운다. HBeAg는 프리코어 단백질의 단백질 분해 처리에 의해 생성된다. DNA 중합효소는 유전자 P에 의해 부호화된다. 유전자 S는 표면 항원(HBsAg)을 부호화한다. HBsAg 유전자는 하나의 긴 개방 해독틀(reading frame)이지만 상기 유전자를 세 부분인 pre-S1, pre-S2 및 S로 나누는 3개의 인-프레임 "시작"(ATG) 코돈을 함유한다. 다중 시작 코돈 때문에, 대, 중, 소(pre-S1 + pre-S2 + S, pre-S2 + S, 또는 S)로 불리는 3개의 상이한 크기의 폴리펩티드가 생성된다. 이들은 1:1:4의 비율을 가질 수 있다(Heermann et al, 1984).

[0103] **B형 간염 바이러스 단백질**: B형 간염 바이러스(HBV) 단백질은 여러 범주와 기능으로 구성될 수 있다. 중합효소는 유전체 이전의(pre-genomic) RNA(pgRNA)로부터 바이러스 DNA를 만드는 역전사효소(RT)로서 기능하고, 바이러스 DNA로부터 공유결합 폐쇄 원형 DNA(cccDNA)를 만드는 DNA 의존성 중합효소로서 기능한다. 이들은 마이너스 가닥의 5' 말단에 공유결합으로 부착되어 있다. 코어 단백질은 바이러스 캡시드 및 분비된 E 항원을 만든다. 표

면 항원은 간세포 내재화 리간드이며, 비바이러스(aviral) 구형 및 필라멘트 입자의 주요 구성요소이기도 하다. 비바이러스 입자는 Dane 입자(감염성 비리온)보다 1000배 초과로 생성되며 면역 미끼(decoy)로 작용할 수 있다.

[0104] **HBeAg 혈청전환**: HBeAg 혈청전환은 HBeAg 양성 형태의 바이러스에 감염된 사람들이 'e' 항원에 대한 항체를 생성할 때 발생한다. HBeAg가 제거되고 항 HBe가 존재하며 HBV DNA가 검출되지 않거나 2000 IU/ml 미만인 경우, 혈청전환된 질병 상태를 '비활동성 HBV 보균자 상태'라고 한다.

[0105] **B형 간염 바이러스 표면 항원**: 본원에서 사용되는 용어 "B형 간염 바이러스 표면 항원" 또는 "HBsAg"는 HBV 유전체의 유전자 S(예컨대, ORF S)에 의해 부호화되는 S-도메인 단백질을 의미한다. B형 간염 바이러스 입자는 큰 표면, 중간 표면 및 주요 표면 단백질인 유전자 S에 의해 부호화된 3개의 단백질로 둘러싸인 코어 입자 내에 바이러스 핵산을 가지고 있다. 상기 단백질 중에서, 주요 표면 단백질은 일반적으로 약 226개의 아미노산으로 구성되며 S-도메인만 함유한다. 표면 항원의 존재는 순환계에 손상되지 않은 바이러스가 존재함을 의미한다.

[0106] **B형 간염 e 항원(HBeAg)**: 본원에 사용된 바와 같이 B형 간염 e 항원(HBeAg)은 바이러스 복제의 지표이지만, 바이러스의 일부 변이체 형태는 HBeAg를 발현하지 않는다(하기의 'HBeAg 음성 만성 B형 간염'을 참조). 활동성 감염은 HBeAg의 분비 여부에 따라 HBeAg 양성 또는 HBeAg 음성으로 기재될 수 있다.

[0107] **감염**: 본원에서 사용되는 "감염"이라는 용어는 대상체에서 바이러스와 같은 미생물의 병원성 침입 및/또는 확장을 의미한다. 감염은, 예컨대, 바이러스 DNA가 세포 내에서 잠복해 있는 용원성일 수 있다. 대안적으로, 감염은, 예컨대, 바이러스가 활발하게 증식하고 감염된 세포의 파괴를 발생시키는 용해성일 수 있다. 감염은 임상적으로 명백한 증상을 발생시키거나 그렇지 않을 수 있다. 감염은 국소화된 상태로 남거나, 예컨대, 대상체의 혈액 또는 림프계를 통해 퍼질 수 있다. 예를 들어, HBV 감염을 갖는 개체는 바이러스 부하, 표면 항원(HBsAg), e-항원(HBeAg), 및 당업계에 공지된 HBV 감염을 검출하기 위한 다양한 기타 검정 중 하나 이상을 검출함으로써 식별할 수 있다. HBV 감염 검출을 위한 분석은 HBsAg 및/또는 HBeAg의 존재에 대해 혈청 또는 혈액 샘플을 시험하는 것과 선택적으로 HBV 항원이 감지할 수 없는 수준일 수 있 임의의 기간을 보상하기 위해 하나 이상의 바이러스 항체(예컨대, IgM 및/또는 IgG)의 존재에 대한 추가 선별 검사를 수반할 수 있다.

[0108] **간 염증**: 본원에서 사용되는 용어 "간 염증" 또는 "간염"은 간독성 물질에 노출되어 발생할 수 있는 바와 같이, 특히 손상 또는 감염의 결과로서 간이 부풀어 오르고, 기능 장애가 생기고, 그리고/또는 고통스러워지는 신체 상태를 말한다. 증상은 황달(피부 또는 눈의 황변), 피로, 쇠약, 메스꺼움, 구토, 식욕 감소 및 체중 감소를 포함할 수 있다. 간 염증은 치료하지 않고 방치할 경우 섬유증, 간경화, 간부전 또는 간암으로 진행될 수 있다.

[0109] **간 섬유증**: 본원에서 사용되는 용어 "간 섬유증" 또는 "간의 섬유증"은 콜라겐(I, III 및 IV), 피브로넥틴, 운둘린, 엘라스틴, 라미닌, 히알루로난, 및 염증과 간 세포 사멸로 인한 프로테오글리칸을 포함할 수 있는 세포외 기질 단백질의 간에서의 과도한 축적을 의미한다. 간 섬유증은 치료하지 않고 방치할 경우 간경화, 간부전 또는 간암으로 진행될 수 있다.

[0110] **루프:** 본원에서 사용되는 용어 "루프"는 서로 충분히 상보적인 핵산의 2개의 역평행 영역으로 싸여진 핵산(예컨대, 올리고뉴클레오티드)의 쌍을 이루지 않은 영역을 의미하고, 따라서 적절한 혼성화 조건하에서(예컨대, 인산염 완충액, 세포 내) 쌍을 이루지 않은 영역 옆에 있는 2개의 역평행 영역이 혼성화하여 이중체("줄기"라고 함)를 형성한다.

[0111] **변형된 뉴클레오시드간 결합:** 본원에서 사용되는 용어 "변형된 뉴클레오티드간 연결"은 포스포디에스테르 결합을 포함하는 참조 뉴클레오티드간 연결과 비교하여 하나 이상의 화학적 변형을 갖는 뉴클레오티드간 연결을 지칭한다. 일부 구현예들에서, 변형된 뉴클레오티드는 비천연 발생 연결이다. 전형적으로, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 변형된 뉴클레오티드간 연결이 존재하는 핵산에 하나 이상의 바람직한 특성을 부여한다. 예를 들어, 변형된 뉴클레오티드는 열 안정성, 분해에 대한 저항성, 뉴클레아제 저항성, 용해도, 생체이용률, 생물활성, 감소된 면역원성 등을 개선할 수 있다.

[0112] **변형된 뉴클레오티드:** 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "변형된 뉴클레오티드"는 아데닌 리보뉴클레오티드, 구아닌 리보뉴클레오티드, 시토신 리보뉴클레오티드, 우라실 리보뉴클레오티드, 아데닌 데옥시리보뉴클레오티드, 구아닌 데옥시리보뉴클레오티드, 시토신 데옥시리보뉴클레오티드 및 티미딘 데옥시리보뉴클레오티드로부터 선택된 대응하는 참조 뉴클레오티드와 비교하여 하나 이상의 화학적 변형을 갖는 뉴클레오티드를 지칭한다. 일부 구현예들에서, 변형된 뉴클레오티드는 비천연 발생 뉴클레오티드이다. 일부 구현예들에서, 변형된 뉴클레오티드는 이의 당, 핵염기 및/또는 인산염기에서 하나 이상의 화학적 변형을 가진다. 일부 구현예들에서, 변형된 뉴클레오티드는 대응하는 참조 뉴클레오티드에 접합된 하나 이상의 화학적 모이어티를 가진다. 전형적으로, 변형된 뉴

클레오티드는 상기 변형된 뉴클레오티드가 존재하는 핵산에 하나 이상의 바람직한 특성을 부여한다. 예를 들어, 변형된 뉴클레오티드는 열 안정성, 분해에 대한 저항성, 뉴클레아제 저항성, 용해도, 생체이용률, 생물활성, 감소된 면역원성 등을 개선할 수 있다.

[0113] 눈금간 테트라 루프 구조: "눈금간(nicked) 테트라루프 구조"는 별개의 센스(패신저) 및 안티센스(가이드) 가닥의 존재를 특징으로 하는 RNAi 올리고뉴클레오티드의 구조이며, 여기서 센스 가닥은 안티센스 가닥과 상보성 영역을 가지며, 가닥 중 적어도 하나, 일반적으로 센스 가닥은 적어도 하나의 가닥 내에 형성된 인접한 줄기 영역을 안정화하도록 구성된 테트라루프를 가진다.

[0114] **뉴클레오티(시)드 유사체**: 본원 사용된 바와 같이, 또한 NUC로도 약칭되는 뉴클레오티(시)드 유사체는 뉴클레오티드 및 뉴클레오시드 유사체를 의미한다. 뉴클레오티드 및 뉴클레오시드 유사체는 HBV 감염 치료를 포함하여 항바이러스제(항바이러스 제품)로 사용된다. HBV 감염 치료에 사용될 수 있는 뉴클레오시드 유사체의 비제한적 예는 엔테카비르, 라미부딘 및 텔비부딘을 포함한다. HBV 감염 치료에 사용될 수 있는 뉴클레오티드 유사체의 비제한적 예는 테노포비르, 예컨대, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트(TDF), 테노포비르 알라페나미드 및 아데포비르 디피복실을 포함한다.

[0115] **NUC의 치료 경험이 없는:** "NUC의 치료 경험이 없는" 환자는 이전에 B형 간염 또는 B형 간염 바이러스(HBV) 감염에 대한 항바이러스 요법을 받은 적이 없는 환자로 정의된다.

[0116] **NUC 양성:** "NUC 양성" 또는 "NUC 억제된" 환자는 이전에 적어도 12주 동안 지속적으로 뉴클레오티(시)드 유사체(NUC) 치료(예를 들어, 엔테카비르 또는 테노포비르)를 받은 환자로 정의된다.

[0117] **올리고뉴클레오티드:** 본원에서 사용되는 용어 "올리고뉴클레오티드"는, 예컨대, 100개 미만의 뉴클레오티드의 길이를 갖는 짧은 핵산을 의미한다. 올리고뉴클레오티드는 단일가닥 또는 이중가닥일 수 있다. 올리고뉴클레오티드는 이중체 영역을 가질 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다. 일련의 비제한적 예로서, 올리고뉴클레오티드는 작은 간섭 RNA(siRNA), 마이크로RNA(miRNA), 짧은 헤어핀 RNA(shRNA), 다이서 기질 간섭 RNA(dsiRNA), 안티센스 올리고뉴클레오티드, 짧은 siRNA 또는 단일가닥 siRNA일 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다. 일부 구현예들에서, 이중가닥 올리고뉴클레오티드는 RNAi 올리고뉴클레오티드이다.

[0118] **돌출부:** 본원에서 사용되는 용어 "돌출부"는 하나의 가닥 또는 영역이 이중체를 형성하는 상보적 가닥의 말단 너머로 연장되는 하나의 가닥 또는 영역으로부터 생성된 말단 비염기쌍 결합 뉴클레오티드(들)를 지칭한다. 일부 구현예들에서, 돌출부는 이중가닥 올리고뉴클레오티드의 5' 말단 또는 3' 말단에서 이중체 영역으로부터 연장되는 하나 이상의 쌍을 이루지 않은 뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예들에서, 상기 돌출부는 이중가닥 올리고뉴클레오티드의 안티센스 가닥 또는 센스 가닥 상의 3' 또는 5' 돌출부이다.

[0119] **약학적으로 허용가능한 염**: "약학적으로 허용가능한 염"이라는 용어는 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고 합리적인 이익/위험 비율로 적절한 염을 의미한다. 약학적으로 허용가능한 염은 당해 분야에서 일반적으로 공지되어 있다. 예를 들어, S. M. Berge 등은 본원에 원용된 J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19에 약학적으로 허용가능한 염을 상세히 기술한다. 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도된 것을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 무독성 산부가염의 예는 무기산, 예컨대, 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산으로, 또는 유기산, 예컨대, 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산으로, 또는 이온 교환과 같이 당해 기술분야에서 사용되는 다른 방법들을 사용하여 형성된 아미노기의 염이다. 다른 약학적으로 허용가능한 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포 설포네이트, 구연산염, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 황산 도데실, 에탄 설포네이트, 포름산염, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미 설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로아이오다이드, 2-히드록시-에탄 설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말산염, 말레인산염, 말론산, 메탄 설포네이트, 2-나프탈렌 설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔 설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다. 적절한 염기에서 유래된 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^+(C_{1-4}$알킬$)_4$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 약학적으로 허용가능한 염은, 적절한 경우, 할로겐화물, 수산화물, 카르복실레이트, 황산

염, 인산염, 질산염, 저급 알킬 술포네이트 및 아릴 술포네이트와 같은 반대 이온을 사용하여 형성된 무독성 암모늄, 4급 암모늄 및 아민 양이온을 포함한다.

[0120] **인산염 유사체:** 본원에서 사용되는 용어 "인산염 유사체"는 인산염기의 정전기적 및/또는 입체적 특성을 모방하는 화학적 모이어티를 의미한다. 일부 구현예들에서, 인산염 유사체는 종종 효소 제거에 민감한 5'-포스페이트 대신에 올리고뉴클레오티드의 5' 말단 뉴클레오티드에 위치한다. 일부 구현예들에서, 5' 인산염 유사체는 인산 분해효소 저항성 결합을 포함한다. 인산염 유사체의 예는 5' 메틸렌포스포네이트(5'-MP) 및 5'-(E)-비닐포스포네이트(5'-VP)와 같은 5' 포스페이트를 포함한다. 일부 구현예들에서, 올리고뉴클레오티드는 5'-말단 뉴클레오티드에서 당의 4'-탄소 위치에 인산염 유사체("4'-인산염 유사체"라고 함)를 가진다. 4'-인산염 유사체의 예는 옥시메틸기의 산소 원자가 당 모이어티(예컨대, 이의 4'-탄소에서)에 결합된 옥시메틸포스포네이트 또는 이의 유사체이다. 예를 들어, WO 2018/045317 및 WO 2018/045317을 참조하고, 이들 각각의 인산염 유사체에 관한 내용이 본원에 원용된다. 올리고뉴클레오티드의 5' 말단에 대한 다른 변형이 개발되었다(예컨대, WO 2011/133871; 미국 특허 제8,927,513호; 및 Prakash *et al*. (2015), Nucleic Acids Res., 43(6):2993-3011을 참조하고, 이들 각각의 인산염 유사체에 관한 내용이 본원에 원용됨).

[0121] **감소된 발현:** 본원에서 사용되는 유전자의 "감소된 발현"이라는 용어는 적절한 참조 세포 또는 대상체와 비교하였을 때 유전자에 의해 부호화되는 RNA 전사체 또는 단백질 양의 감소 및/또는 세포 또는 대상체에서 유전자 활성 양의 감소를 지칭한다. 예를 들어, 이중가닥 올리고뉴클레오티드(예컨대, HBsAg mRNA 서열에 상보적인 안티센스 가닥을 갖는 것)로 세포를 처리하는 행위는 이중가닥 올리고뉴클레오티드로 처리하지 않은 세포에 비교하여 RNA 전사체, 단백질 및/또는 효소 활성의 양을 감소시킬 수 있다(예컨대, HBV 게놈의 S 유전자에 의해 부호화됨). 유사하게, 본원에서 사용되는 "감소하는 발현"은 유전자(예컨대, HBV 유전체의 S 유전자)의 발현을 감소시키는 행위를 의미한다.

[0122] **상보성 영역:** 본원에서 사용되는 용어 "상보성 영역"은 적절한 혼성화 조건하에, 예컨대, 인산염 완충액, 세포 등에서 2개의 뉴클레오티드 서열 사이의 혼성화를 가능하게 하기 위해 뉴클레오티드의 역평행 서열에 충분히 상보적인 핵산(예컨대, 이중가닥 올리고뉴클레오티드)의 뉴클레오티드 서열을 지칭한다.

[0123] **리보뉴클레오티드:** 본원에서 사용되는 용어 "리보뉴클레오티드"는 이의 2' 위치에 히드록실기를 함유하는 이의 오탄당으로서 리보스를 갖는 뉴클레오티드를 지칭한다. 변형된 리보뉴클레오티드는 리보스, 인산염기 또는 염기에서의 변형 또는 치환을 포함하여 2' 위치 이외의 원자의 하나 이상의 변형 또는 치환을 갖는 리보뉴클레오티드이다.

[0124] **RNAi 올리고뉴클레오티드:** 본원에서 사용되는 용어 "RNAi 올리고뉴클레오티드"는 (a) 센스 가닥(패신저) 및 안티센스 가닥(가이드)을 갖는 이중가닥 올리고뉴클레오티드를 지칭하며, 여기서 안티센스 가닥 또는 안티센스 가닥의 일부는 표적 mRNA의 절단에서 아르고노트 2(Ago2) 엔도뉴클레아제에 의해 사용되거나 (b) 단일 안티센스 가닥을 갖는 단일가닥 올리고뉴클레오티드에 의해 사용되며, 여기서 상기 안티센스 가닥(또는 상기 안티센스 가닥의 일부)은 표적 mRNA의 절단에서 Ago2 엔도뉴클레아제에 의해 사용된다.

[0125] **순차적으로:** 2종 이상의 제제의 투여는, 예컨대, 30분, 60분, 90분, 120분, 3시간, 6시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 3일, 5일, 7일, 또는 1주 이상의 간격으로 시작할 수 있거나, 또는 제2 및/또는 추가 제제의 투여는 상기 1차 제제의 투여 후, 예컨대, 30분, 60분, 90분, 120분, 3시간, 6시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 3일, 5일, 7일 또는 1주 이상에 시작할 수 있다.

[0126] **혈청전환:** HBeAg 혈청전환은 HBeAg 양성 형태의 바이러스에 감염된 사람들이 'e' 항원에 대한 항체를 생성할 때 발생한다. HBeAg가 제거되고 항 HBe가 존재하며 HBV DNA가 검출되지 않거나 2000 IU/ml 미만일 때, 혈청전환된 질병 상태는 '비활동성 HBV 보균자 상태'라고 한다.

[0127] **가닥:** 본원에서 사용되는 용어 "가닥"은 뉴클레오티드간 연결(예컨대, 포스포디에스테르 연결, 포스포로티오에이트 연결)을 통해 함께 연결된 뉴클레오티드의 단일 연속 서열을 의미한다. 일부 구현예들에서, 가닥은 2개의 자유 말단, 예컨대, 5'-말단 및 3'-말단을 가진다.

[0128] **대상체:** 본원에서 사용되는 용어 "대상체" 또는 "환자"는 인간을 지칭한다. "개체" 또는 "환자"라는 용어는 "대상체"와 함께 사용할 수 있다.

[0129] **합성:** 본원에서 사용되는 용어 "합성"은 (예컨대, 기계(예컨대, 고체 상태 핵산 합성기)를 사용하여) 인공적으로 합성되거나 그렇지 않으면 분자를 정상적으로 생성하는 천연 공급원(예컨대, 세포 또는 유기체)으로부터 유

래되지 않는 핵산 또는 다른 분자를 지칭한다.

[0130] **표적화 리간드**: 본원에서 사용되는 용어 "표적화 리간드"는 관심 조직 또는 세포의 동족 분자(예컨대, 수용체)에 선택적으로 결합하는 분자(예컨대, 탄수화물, 아미노당, 콜레스테롤, 폴리펩티드 또는 지질)를 의미하고 관심 조직 또는 세포에 다른 물질을 표적으로 삼을 목적으로 다른 물질에 접합할 수 있는 분자를 지칭한다. 예를 들어, 일부 구현예들에서, 표적화 리간드는 특정 관심 조직 또는 세포에 올리고뉴클레오티드를 표적화할 목적으로 올리고뉴클레오티드에 접합될 수 있다. 일부 구현예들에서, 표적화 리간드는 세포 표면 수용체에 선택적으로 결합한다. 이에 따라, 일부 구현예들에서, 올리고뉴클레오티드에 접합될 때 표적화 리간드는 세포 표면 상에 발현된 수용체에 대한 선택적 결합을 통해, 그리고 올리고뉴클레오티드, 표적화 리간드 및 수용체를 포함하는 복합체의 세포에 의한 엔도좀 내재화를 통해 올리고뉴클레오티드의 특정 세포 내로의 전달을 용이하게 한다. 일부 구현예들에서, 표적화 리간드는 올리고뉴클레오티드가 세포 내 표적화 리간드로부터 방출되도록 세포 내재화 후에 또는 도중에 절단되는 링커를 통해 올리고뉴클레오티드에 접합된다.

[0131] **테트라루프**: 본원에 사용되는 용어 "테트라루프"는 뉴클레오티드의 플랭킹(flanking) 서열의 혼성화에 의해 형성된 인접한 이중체의 안정성을 증가시키는 루프를 의미한다. 상기 안정성의 증가는 무작위로 선택된 뉴클레오티드 서열로 구성된 유사한 길이의 루프 집합으로부터 평균적으로 예상되는 인접 줄기 이중체의 T_m보다 높은 인접 줄기 이중체의 용융 온도(T_m)의 증가로 감지할 수 있다. 예를 들어, 테트라루프는 10 mM $NaHPO_4$에서 적어도 50℃, 적어도 55℃, 적어도 56℃, 적어도 58℃, 적어도 60℃, 적어도 65℃ 또는 적어도 75° C의 용융 온도를 적어도 2개 염기쌍의 길이를 갖는 이중체를 포함한 헤어핀에 부여할 수 있다. 일부 구현예들에서, 테트라루프는 적층(stacking) 상호작용에 의해 인접한 줄기 이중체에서 염기쌍을 안정화시킬 수 있다. 또한, 테트라루프에서 뉴클레오티드 사이의 상호작용에는 비 왓슨-크릭 염기쌍 형성, 적층 상호작용, 수소 결합 및 접촉 상호작용을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다(Cheong *et al.*, Nature 1990 Aug. 16; 346(6285):680-82; Heus and Pardi, Science 1991 Jul. 12; 253(5016):191-94). 일부 구현예들에서, 테트라루프는 3 내지 6개의 뉴클레오티드를 포함하거나 이로 구성되며, 전형적으로 4 내지 5개의 뉴클레오티드이다. 특정 구현예들에서, 테트라루프는 변형되거나 변형되지 않을 수 있는(예컨대, 표적화 모이어티에 접합되거나 접합되지 않을 수 있는) 3개, 4개, 5개 또는 6개의 뉴클레오티드를 포함하거나 이로 구성된다. 일 구현예에서, 테트라루프는 4개의 뉴클레오티드로 구성된다. 임의의 뉴클레오티드가 테트라루프에 사용될 수 있고 상기 뉴클레오티드에 대한 표준 IUPAC-IUB 기호는 Cornish-Bowden (1985) Nucl. Acids Res. 13: 3021-30에 기재되어 있다. 예를 들어, 문자 "N"은 임의의 염기가 해당 위치에 있을 수 있음을 의미하기 위해 사용될 수 있고, 문자 "R"은 A(아데닌) 또는 G(구아닌)가 해당 위치에 있을 수 있음을 나타내기 위해 사용될 수 있으며, "B" 는 C(시토신), G(구아닌) 또는 T(티민)가 해당 위치에 있을 수 있음을 나타내기 위해 사용될 수 있다. 테트라루프의 예는 테트라루프의 UNCG 계열(예컨대, UUCG), 테트라루프의 GNRA 계열(예컨대, GAAA), 및 CUUG 테트라루프(Woese *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA. 1990 November; 87(21):8467-71; Antao *et al.*, Nucleic Acids Res. 1991 Nov. 11; 19(21):5901-05)를 포함한다. DNA 테트라루프의 예는 테트라루프의 d(GNNA) 계열(예를 들어, d(GTTA)), 테트라루프의 d(GNRA) 계열, 테트라루프의 d(GNAB) 계열, 테트라루프의 d(CNNG) 계열, 및 테트라루프의 d(TNCG) 계열(예컨대, d(TTCG))을 포함한다. 예를 들어, Nakano *et al.*, Biochemistry, 41 (48), 14281-14292, 2002. SHINJI *et al.* Nippon Kagakkai Koen Yokoshu VOL. 78th; NO. 2; PAGE. 731 (2000)을 참조하고, 이는 관련 개시를 위해 본원에 원용된다. 일부 구현예들에서, 상기 테트라루프는 눈금간 테트라루프 구조 내에 함유된다.

[0132] **치료**: 본원에서 사용되는 용어 "치료하다"는 기존 병태(예컨대, 기존 HBV 감염)와 관련하여 대상체의 건강 및/또는 웰빙을 개선하거나 병태의 발생 가능성을 예방 또는 감소(예컨대, 간 섬유증, 간염, 간암 또는 HBV 감염과 관련된 기타 상태의 예방)시키기 위해, 예컨대, 치료제(예컨대, 올리고뉴클레오티드)를 대상체에 투여함으로써 치료가 필요한 대상체에게 치료를 제공하는 행위를 말한다. 일부 구현예들에서, 치료는 대상체가 경험하는 병태(예컨대, HBV 감염 또는 관련 상태)의 적어도 하나의 징후, 증상 또는 기여 인자의 빈도 또는 중증도를 감소시키는 것을 수반한다. HBV 감염 동안, 대상체는 피부 및 눈의 황변(황달), 어두운 소변, 극심한 피로, 메스꺼움, 구토 및 복통과 같은 증상을 나타낼 수 있다. 이에 따라, 일부 구현예들에서, 본원에 제공된 치료는 이러한 증상들 중 하나 이상의 빈도 또는 중증도를 감소시킬 수 있다. 하지만, HBV 감염은 간경화, 간 섬유증, 간 염증 또는 간암과 같은 하나 이상의 간 병태로 발전할 수 있다. 이에 따라, 일부 구현예들에서, 본원에 제공된 치료는 하나 이상의 상기 병태의 빈도 또는 중증도를 감소시키거나, 예방 또는 약화시킬 수 있다.

[0133] **바이러스 양**: "바이러스 양"이라는 용어는 혈액 내 HBV와 같은 바이러스의 농도를 의미한다.

[0134] II. 용량 및 투여 요법

[0135] **용량**

[0136] 본 발명에 따른 올리고뉴클레오티드는 정해진 용량으로 투여된다. 용량이라는 용어는 환자의 체중에 따른 질량 단위를 나타내는 데 사용되며, mg/kg으로 표시된다. 용량이라는 용어는 mg으로 표시되는 고정 용량(또는 절대 용량)을 언급할 때도 사용된다. 본 발명에 따른 용량은 범위 및/또는 단일 값일 수 있다.

[0137] **초기 용량 범위**

[0138] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드는 약 0.1 mg/kg 내지 약 12 mg/kg의 초기 용량으로 투여된다. 상기 초기 용량은 약 0.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg일 수 있다. 상기 초기 용량은 약 1.5 mg/kg 내지 약 6 mg/kg일 수 있다. 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드는 약 1.5 mg/kg의 초기 용량으로 투여된다. 상기 초기 용량은 약 3 mg/kg일 수 있다. 상기 초기 용량은 약 6 mg/kg일 수 있다. 상기 초기 용량은 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12 mg/kg일 수 있다.

[0139] 상이한 방식으로 표현하면, 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드는 약 6 mg 내지 약 800 mg의 초기 용량으로 투여된다. 상기 초기 용량은 약 34 mg 내지 약 667 mg일 수 있다. 상기 초기 용량은 약 100 mg 내지 약 400 mg일 수 있다. 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드는 초기 용량이 약 100 mg일 수 있다. 상기 초기 용량은 약 200 mg일 수 있다. 상기 초기 용량은 약 400 mg일 수 있다. 상기 초기 용량은 약 6, 7, 30, 34, 35, 50, 90, 100, 105, 150, 180, 200, 210, 236, 250, 300, 350, 400, 420, 450, 500, 550, 600, 650, 667, 700, 720, 750 또는 800 mg일 수 있다.

[0140] **초기 및 후속 용량**

[0141] 일부 구현예들에서, 본 발명은 초기 용량 및 1회 이상의 후속 용량의 투여에 관한 것이다.

[0142] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드는 상기 환자에게 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 이상의 후속 용량을 약 0.1 mg/kg 내지 약 12 mg/kg의 양으로 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 후속 용량(들)은 약 0.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg일 수 있다. 상기 후속 용량(들)은 약 1.5 mg/kg 내지 약 6 mg/kg일 수 있다. 상기 후속 용량(들)은 약 1.5 mg/kg일 수 있다. 상기 후속 용량(들)은 약 3 mg/kg일 수 있다. 상기 후속 용량(들)은 약 6 mg/kg일 수 있다. 상기 후속 용량(들)은 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5,5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12 mg/kg일 수 있다.

[0143] 각각의 초기 및 후속 용량들의 양은 동일하거나 상이할 수 있으며 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg 및 약 6 mg/kg으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

[0144] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드는 상기 환자에게 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 이상의 후속 용량을 약 6 mg 내지 약 800 mg의 양으로 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 상기 후속 용량(들)은 약 34 mg 내지 약 667 mg일 수 있다. 상기 후속 용량(들)은 약 100 mg 내지 약 400 mg일 수 있다.

[0145] 상기 후속 용량(들)은 약 100 mg일 수 있다. 상기 후속 용량(들)은 약 200 mg일 수 있다. 상기 후속 용량(들)은 약 400 mg일 수 있다. 상기 후속 용량(들)은 약 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 500, 600, 700 또는 800 mg일 수 있다.

[0146] 각각의 초기 및 후속 용량들의 양은 동일하거나 상이할 수 있으며 약 100 mg, 약 200 mg 및 약 400 mg으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

[0147] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 후속 용량(들)은 약 6, 7, 30, 34, 35, 50, 90, 100, 105, 150, 180, 200, 210, 236, 250, 300, 350, 400, 420, 450, 500, 550, 600, 650, 667, 700, 720, 750 또는 800 mg일 수 있다.

[0148] **용량 시기**

[0149] 일부 구현예들에서, 본 발명은 시간적으로 서로 분리되어 투여되는 초기 용량 및 1회 이상의 후속 용량에 관한 것이다.

[0150] 상기 용량은 적어도 약 4주만큼 시간적으로 서로 분리될 수 있다. 상기 용량은 적어도 약 1개월만큼 시간적으로 서로 분리될 수 있다. 상기 용량은 적어도 약 2개월만큼 시간적으로 서로 분리될 수 있다. 상기 용량은 적어도 약 3개월만큼 시간적으로 서로 분리될 수 있다. 상기 용량은 적어도 약 6개월만큼 시간적으로 서로 분리될 수 있다. 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg 또는 약 6 mg/kg의 양으로부터 선택될 수

있다. 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 100 mg, 약 200 mg 또는 약 400 mg의 양으로부터 선택될 수 있다.

[0151] **투여 요법**

[0152] 일부 구현예들에서, 본 발명은 투여 요법에 관한 것이다.

[0153] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드는 B형 간염 또는 HBV 감염에 대한 효과적인 치료, 치유 또는 기능적 치유를 제공하거나 달성하는 투여 요법에 따라 투여될 수 있다.

[0154] 상기 용량은 적어도 약 4개월, 예컨대, 약 4개월만큼 시간적으로 서로 분리될 수 있고, 약 48주의 기간에 걸쳐 투여될 수 있다. 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg 또는 약 6 mg/kg의 양으로부터 선택될 수 있다. 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 100 mg, 약 200 mg 또는 약 400 mg의 양으로부터 선택될 수 있다.

[0155] 상기 용량은 적어도 약 1개월, 예컨대, 약 1개월만큼 시간적으로 서로 분리될 수 있고, 약 48주의 기간에 걸쳐 투여될 수 있다. 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg 또는 약 6 mg/kg의 양으로부터 선택될 수 있다. 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 100 mg, 약 200 mg 또는 약 400 mg의 양으로부터 선택될 수 있다.

[0156] 상기 용량은 적어도 약 2개월, 예컨대, 약 2개월만큼 시간적으로 서로 분리될 수 있고, 약 48주의 기간에 걸쳐 투여될 수 있다. 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg 또는 약 6 mg/kg의 양으로부터 선택될 수 있다. 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 100 mg, 약 200 mg 또는 약 400 mg의 양으로부터 선택될 수 있다.

[0157] 상기 용량은 적어도 약 3개월, 예컨대, 약 3개월만큼 시간적으로 서로 분리될 수 있고, 약 48주의 기간에 걸쳐 투여될 수 있다. 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg 또는 약 6 mg/kg의 양으로부터 선택될 수 있다. 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 100 mg, 약 200 mg 또는 약 400 mg의 양으로부터 선택될 수 있다.

[0158] 상기 용량은 적어도 약 4개월, 예컨대, 약 4개월만큼 시간적으로 서로 분리될 수 있고, 약 24주의 기간에 걸쳐 투여될 수 있다. 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg 또는 약 6 mg/kg의 양으로부터 선택될 수 있다. 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 100 mg, 약 200 mg 또는 약 400 mg의 양으로부터 선택될 수 있다.

[0159] 상기 용량은 적어도 약 1개월, 예컨대, 약 1개월만큼 시간적으로 서로 분리될 수 있고, 약 24주의 기간에 걸쳐 투여될 수 있다. 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg 또는 약 6 mg/kg의 양으로부터 선택될 수 있다. 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 100 mg, 약 200 mg 또는 약 400 mg의 양으로부터 선택될 수 있다.

[0160] 상기 용량은 적어도 약 2개월, 예컨대, 약 2개월만큼 시간적으로 서로 분리될 수 있고, 약 24주의 기간에 걸쳐 투여될 수 있다. 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg 또는 약 6 mg/kg의 양으로부터 선택될 수 있다. 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 100 mg, 약 200 mg 또는 약 400 mg의 양으로부터 선택될 수 있다.

[0161] 상기 용량은 적어도 약 3개월, 예컨대, 약 3개월만큼 시간적으로 서로 분리될 수 있고, 약 24주의 기간에 걸쳐 투여될 수 있다. 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg 또는 약 6 mg/kg의 양으로부터 선택될 수 있다. 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 100 mg, 약 200 mg 또는 약 400 mg의 양으로부터 선택될 수 있다.

[0162] 상기 용량들은 약 4주만큼 시간적으로 서로 분리될 수 있고, 약 3개월의 기간에 걸쳐 투여될 수 있다. 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg 또는 약 6 mg/kg의 양으로부터 선택될 수 있다. 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 100 mg, 약 200 mg 또는 약 400 mg의 양으로부터 선택될 수 있다.

[0163] 상기 용량은 적어도 약 1개월, 예컨대, 약 1개월만큼 시간적으로 서로 분리될 수 있고, 약 3개월의 기간에 걸쳐 투여될 수 있다. 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg 또는 약 6 mg/kg의 양으로부터 선택될 수 있다. 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 100 mg, 약 200 mg 또는 약 400 mg의 양으로부터 선택될 수 있다.

[0164] 상기 용량은 적어도 약 4개월, 예컨대, 약 4개월만큼 시간적으로 서로 분리될 수 있고, 약 12주의 기간에 걸쳐

투여될 수 있다. 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg 또는 약 6 mg/kg의 양으로부터 선택될 수 있다. 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 100 mg, 약 200 mg 또는 약 400 mg의 양으로부터 선택될 수 있다.

[0165] 상기 용량은 적어도 약 1개월, 예컨대, 약 1개월만큼 시간적으로 서로 분리될 수 있고, 약 12주의 기간에 걸쳐 투여될 수 있다. 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg 또는 약 6 mg/kg의 양으로부터 선택될 수 있다. 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 100 mg, 약 200 mg 또는 약 400 mg의 양으로부터 선택될 수 있다.

[0166] 상기 용량은 적어도 약 4주 내지 약 1개월의 기간만큼 시간적으로 서로 분리될 수 있다. 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg 또는 약 6 mg/kg의 양으로부터 선택될 수 있다. 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 100 mg, 약 200 mg 또는 약 400 mg의 양으로부터 선택될 수 있다.

[0167] 상기 용량들은 약 4주 내지 약 2개월, 예를 들어, 약 1개월 내지 약 2개월의 기간만큼 시간적으로 서로 분리될 수 있다. 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg 또는 약 6 mg/kg의 양으로부터 선택될 수 있다. 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 100 mg, 약 200 mg 또는 약 400 mg의 양으로부터 선택될 수 있다.

[0168] 상기 용량들은 약 4주 내지 약 3개월, 예를 들어, 약 1개월 내지 약 3개월, 예를 들어, 약 2개월 내지 약 3개월의 기간만큼 시간적으로 서로 분리될 수 있다. 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg 또는 약 6 mg/kg의 양으로부터 선택될 수 있다. 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 100 mg, 약 200 mg 또는 약 400 mg의 양으로부터 선택될 수 있다.

[0169] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 용량들은 약 4주 내지 약 6개월, 예를 들어, 약 1개월 내지 약 6개월, 예를 들어, 약 2개월 내지 약 6개월, 예를 들어 약 3개월 내지 약 6개월의 기간만큼 시간적으로 서로 분리될 수 있다. 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg 또는 약 6 mg/kg의 양으로부터 선택될 수 있다. 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 100 mg, 약 200 mg 또는 약 400 mg의 양으로부터 선택될 수 있다.

[0170] 상기 각 용량 사이의 기간은 약 4주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월 또는 약 6개월로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg 또는 약 6 mg/kg의 양으로부터 선택될 수 있다. 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 100 mg, 약 200 mg 또는 약 400 mg의 양으로부터 선택될 수 있다.

[0171] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되며, 여기서 각각의 용량 사이의 기간은 하기의 표 1의 치료 요법 A-O 중 임의의 하나에 나타낸 바와 같다. 표 1의 맥락에서, 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg 또는 약 6 mg/kg의 양으로부터 선택될 수 있다. 상기 각각의 용량은 동일할 수 있고 약 100 mg, 약 200 mg 또는 약 400 mg의 양으로부터 선택될 수 있다.

표 1

[0172]

TR	NOD	TD	치료 휴지기(TR, NOD 및 TD에 따라 마지막 용량이 투여된 이후의 개월 단위의 기간)
A	1	해당없음	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 또는 18
B	2	4W	
C	3	4W	
D	4	4W	
E	5	4W	
F	1	8W	
G	2	8W	
H	3	8W	
I	4	8W	
J	5	8W	
K	1	해당없음	
L	2	V1	
M	3	V2	
N	4	V2	
O	5	V2	

[0173] *TR = 치료 요법, NOD = 용량의 수, NA = 해당 없음, TD = 용량 사이의 시기, V1-V2 = 용량 사이의 가변적 시기, V1 = 4 또는 8 또는 12 또는 16 또는 20 또는 24주, V2 = 각 용량 사이의 4 또는 8 또는 12 또는 16 또는 20 또는 24주(예를 들어, 요법 M에서, 첫 번째 용량은 두 번째 용량이 투여되기 4주의 기간 전에 투여되고, 두 번째 용량은 세 번째 용량이 투여되기 8주의 기간 전에 투여됨).*

[0174] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되며, 환자에게 적어도 1회, 적어도 2회, 적어도 3회, 적어도 4회, 적어도 5회, 적어도 6회, 적어도 7회, 적어도 8회, 적어도 9회 또는 적어도 10회의 후속 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 실제로, 예를 들어, 효과적인 치료, 치유 또는 후속 치유가 제공될 때까지 임의의 수의 용량 또는 후속 용량이 투여될 수 있다. 본원에 제공된 임의의 투여 요법은, 예를 들어, 효과적인 치료, 치유, 기능적 치유, 종점 또는 대리 종점이 달성되거나 제공될 때까지 반복될 수 있다.

[0175] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되며, 여기서 상기 방법은 바람직하게는 약 3개월 내지 약 6개월의 치료 휴지기를 포함한다. 상기 치료 휴지기는 표 1의 요법 A-O 중 어느 하나에 개시된 기간일 수 있다.

[0176] 초기 용량과 각각의 1회 내지 10회, 바람직하게는 3회의 후속 용량 사이의 기간은 적어도 약 4주일 수 있으며, 상기 방법은 약 3개월 내지 약 6개월의 치료 휴지기를 추가로 포함하고, 이 후 올리고뉴클레오티드의 투여가 권장된다.

[0177] 상기 권장된 투여는 1회 내지 10회, 바람직하게는 3회의 후속 용량을 포함할 수 있고, 바람직하게는 여기서 각각의 권장 후속 용량이 적어도 약 4주의 기간만큼 분리된다.

[0178] "치료 휴지기"의 개념은 또한 "사용 기간" 및 "비사용 기간"의 측면에서 당업자에 의해 설명될 수 있으며, 여기서 "사용 기간" 동안 환자는 본원에 기재된 4주 또는 1개월 투여 요법과 같은 적극적인 치료 프로그램을 받고 있다. "비사용 기간" 동안, 환자는 적극적인 치료를 받지 않는 치료 휴지기를 갖는다. 이러한 치료 휴지기의 비사용 기간은 또한 치료 중단으로 설명될 수 있다. 치료 휴지기 또는 중단 동안, 특히 치료 재개의 필요성을 결정하기 위해 HBV의 증상 또는 생체표지에 대해 환자를 모니터링할 수 있다. 적합한 생체표지는 본원에 기재되어 있다.

[0179] **단일요법**

[0180] 일부 구현예들에서, 본 발명은 단일요법에 관한 것이다.

[0181] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 초기 용량은 단일 용량이거나 투여되는 유일한 용량일 수 있다.

[0182] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드를 투여하는 단계를 포함하거나, 이로 구성되거나, 또는 필수적으로 구성될 수 있다.

[0183] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 방법은 다른 항바이러스제 또는 항HBV 제제를 제외하고 상기 올리고뉴클레오티드를 투여하는 단계로 구성되거나, 또는 필수적으로 구성될 수 있다.

[0184] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 단일 용량을 투여하는 단계를 포함하거나, 이로 구성되거나, 또는 필수적으로 구성될 수 있다.

[0185] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 B형 간염 또는 HBV 감염의 치료, 치유 또는 기능적 치유는 상기 올리고뉴클레오티드의 초기 용량, 1회 용량 또는 단일 용량을 투여함으로써 제공된다.

[0186] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 B형 간염 또는 HBV 감염의 치료는 단일요법으로서 제공된다.

[0187] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 올리고뉴클레오티드는 단일요법으로서 투여된다.

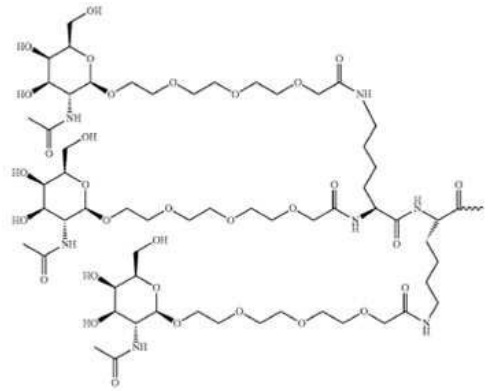
[0188] **병용 요법**

[0189] 일부 구현예들에서, 본 발명은 병용 요법에 관한 것이다.

[0190] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 방법은 유효량의 적어도 하나의 추가 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 상기 추가 치료제는 항바이러스제일 수 있다. 상기 항바이러스제는 추가적인 항 HBV 제제일 수 있다. 상기 항바이러스제는: 인터페론; 리바비린; HBV RNA 복제 억제제; 제2 안티센스 올리고머; HBV 치료 백신; HBV 예방 백신; 라미부딘(3TC); 엔테카비르; 테노포비르; 텔비부딘(LdT); 아데포비르; HBV 항체 요법(단일클론 또는 다중클론); 항-PDL1/PD1 단일클론 항체; 항 PD-L1 안티센스 올리고뉴클레오티드; TLR7 작용제; TLR8 작용제; 및 CpAM 중 하나 이상일 수 있다.

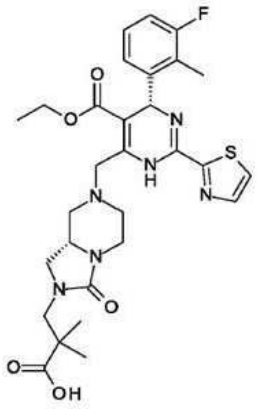
[0191] 인터페론은 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2a 및 인터페론 알파콘-1(페길화 및 비페길화되지 않은)일 수 있다. IFN-α의 예는 Pegasys® (Roche), PEG-Intron® (Merck& Co., Inc.) 및 Y-페길화된 재조합 인터페론 알파-2a (YPEG-IFNα-2a, Xiamen Amoytop Biotech Co., Ltd)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0192] 항-PDL1 안티센스 올리고뉴클레오티드는 WO2017157899에 개시되어 있으며, 이는 본원에 완전히 원용된다. 바람직하게는 상기 항-PDL1 LNA 안티센스 올리고뉴클레오티드는 WO2017157899에 개시된 CMP ID NO: 768_2 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다. 바람직하게는, 상기 PDL1 LNA 안티센스 올리고뉴클레오티드는 서열번호 3에 제시된 서열을 포함한다. 바람직한 구현예에서, 상기 항 PD-L1 안티센스 올리고뉴클레오티드는 화학식 GN2-C6ocoaoCCtatttaacatcAGAC(화합물 I)을 가지고, 여기서 C6은 6개의 탄소를 갖는 아미노 알킬기를 나타내고, 대문자는 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드를 나타내고, 소문자는 DNA 뉴클레오시드를 나타내고, 모든 LNA C는 5-메틸 시토신이고, 아래첨자 o는 포스포디에스테르 뉴클레오시드 연결을 나타내며, 달리 명시되지 않는 한 모든 뉴클레오시드간 연결은 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고, 여기서 GN2는 하기의 3가 GalNAc 클러스터를 나타내며,

[0193] 

[0194] 추가로, 여기서 상기 3가 GalNAc 클러스터의 물결선은 C6 아미노 알킬기에 대한 상기 3가 GalNAc 클러스터의 접합 부위를 나타내는, 올리고뉴클레오티드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0195] CpAM은 WO2015132276에 개시되어 있고, 이는 그 전체가 본원에 원용된다. 바람직하게는, CpAM는 화합물 II:

[0196] 

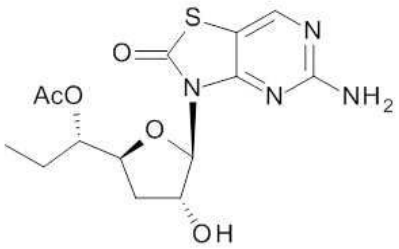
(I)

[0197] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체이다.

[0198] 용어 "CpAM"은 GLS4(Sunshine Pharma), QL-007(Qilu), KL060332(Sichuan Kelun Pharmaceutical) 및

WO2015132276에서 개시된 화합물(II)을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는 이후에 분해되는 일탈적 캡시드를 유도하는 HBV 코어 단백질 알로스테릭 조절인자의 부류 I 화합물을 구체적으로 표시한다.

[0199] TLR7 작용제는 JP2020100637, WO2018127526 및 US20190169222 중 어느 하나에 개시되어 있고, 이는 그 전체가 본원에 원용된다. 바람직하게는, 상기 TLR7 작용제는 화합물 III:



[0200] (II)

[0201] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체이다.

[0202] 상기 항바이러스제는: 화합물 I; 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체; 및 화합물 III 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 중 하나 이상, 예를 들어, 3개 모두일 수 있다.

[0203] 상기 추가 치료제는 항바이러스제일 수 있다. 상기 항바이러스제는 추가적인 항 HBV 제제일 수 있다. 상기 항바이러스제는 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2a 및 인터페론 알파콘-1(페길화된 및 페길화되지 않은), 리바비린; HBV RNA 복제 저해제; 제2 안티센스 올리고머; HBV 치료 백신; HBV 예방 백신; 라미부딘(3TC); 엔테카비르; 테노포비르; 텔비부딘(LdT); 아데포비르; 및 HBV 항체 요법(단일클론 또는 다중클론)로부터 선택될 수 있다. 상기 바이러스제는 뉴클레오티(시)드 유사체(NUC)일 수 있다. 상기 바이러스제는 엔테카비르 또는 이의 전구약물 또는 이의 활성제, 테노포비르 또는 이의 전구약물 또는 이의 활성제일 수 있다.

[0204] 일 구현예에서, 상기 HBV 항체 요법은 B형 간염 표면 항원(항-HBsAg)에 결합하는 항체이다. 상기 올리고뉴클레오티드와 항-HBsAg 항체의 조합은 환자에서 HBsAg의 혈청제거로 이어질 수 있다. 상기 항-HBsAg 항체는 단일클론일 수 있다. 상기 항-HBsAg 항체는 인간일 수 있다.

[0205] 일 구현예에서, 상기 항-HBsAg 항체는 (a) 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, (b) 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 (c) 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH), 그리고 (d) 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, (e) 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 (f) 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다. 다른 구현예에서, 상기 항체는 (a) 서열번호 19의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 VH 서열; (b) 서열번호 18의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 VL 서열; 및 (c) (a)에서 정의된 바와 같은 VH 서열 및 (b)에서 정의된 바와 같은 VL 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 상기 항체는 서열번호 19의 VH 서열 및 서열번호 18의 VL 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 상기 항체는 서열번호 21 또는 서열번호 76의 중쇄 및 서열번호 20의 경쇄를 포함한다.

[0206] 일 구현예에서, 상기 항-HBsAg 항체는 (a) 서열번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, (b) 서열번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 (c) 서열번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH), 그리고 (d) 서열번호 25의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, (e) 서열번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 (f) 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다. 다른 구현예에서, 상기 항체는 (a) 서열번호 37의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 VH 서열; (b) 서열번호 36의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 VL 서열; 및 (c) (a)에서 정의된 바와 같은 VH 서열 및 (b)에서 정의된 바와 같은 VL 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 상기 항체는 서열번호 37의 VH 서열 및 서열번호 36의 VL 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 상기 항체는 서열번호 39 또는 서열번호 77의 중쇄 및 서열번호 38의 경쇄를 포함한다.

[0207] 일 구현예에서, 상기 항-HBsAg 항체는 (a) 서열번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, (b) 서열번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 (c) 서열번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH), 그리고 (d) 서열번호 43의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, (e) 서열번호 44의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 (f) 서열번호 45의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(V

L)을 포함한다. 다른 구현예에서, 상기 항체는 (a) 서열번호 55의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 VH 서열; (b) 서열번호 54의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 VL 서열; 및 (c) (a)에서 정의된 바와 같은 VH 서열 및 (b)에서 정의된 바와 같은 VL 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 상기 항체는 서열번호 55의 VH 서열 및 서열번호 54의 VL 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 상기 항체는 서열번호 57 또는 서열번호 78의 중쇄 및 서열번호 56의 경쇄를 포함한다.

[0208] 일 구현예에서, 상기 항-HBsAg 항체는 (a) 서열번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, (b) 서열번호 59의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 (c) 서열번호 60의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH), 그리고 (d) 서열번호 61의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, (e) 서열번호 62의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 (f) 서열번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다. 다른 구현예에서, 상기 항체는 (a) 서열번호 73의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 VH 서열; (b) 서열번호 72의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 VL 서열; 및 (c) (a)에서 정의된 바와 같은 VH 서열 및 (b)에서 정의된 바와 같은 VL 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 상기 항체는 서열번호 73의 VH 서열 및 서열번호 72의 VL 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 상기 항체는 서열번호 75 또는 서열번호 79의 중쇄 및 서열번호 74의 경쇄를 포함한다.

[0209] 일 구현예에서, 상기 항체는 본원에 제시된 경쇄 및 본원에 제시된 중쇄를 포함하고,

[0210] i) M252Y, S254T 및 T256E;

[0211] ii) M428L, N434A 및 Y436T;

[0212] iii) N434A; 및

[0213] iv) T307H 및 N434H로 이루어진 군으로부터 선택된 치환에 의해 변형된다.

[0214] 본 발명에 따른 특정 항체들의 CDR, 프레임워크 영역(FW), VH, VL, 중쇄 및 경쇄는 하기의 표 2에 제시되어 있다:

표 2

[0215] **항체 서열**

서열번호:	설명	서열
4	Bc1.187 CDR-H1	NYGMQ
5	Bc1.187 CDR-H2	IIWADGTKQYYGDSVKG
6	Bc1.187 CDR-H3	DGLYASAPNDV
7	Bc1.187 CDR-L1	RASQRISTYLN
8	Bc1.187-CDR-L2	GASSLQS
9	Bc1.187 CDR-L3	QQTYTLPPN
10	Bc1.187 H-FW1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCEASGFTFS
11	Bc1.187 H-FW2	WVRQAPGKGLEWVA
12	Bc1.187 H-FW3	FTISRDNFKNTLYLQMNSLRGEDTAMYFCAR
13	Bc1.187 H-FW4	WGQGTLVTVSS
14	Bc1.187 L-FW1	DIQMTQSPSSLSAYVGDRVTITC
15	Bc1.187 L-FW2	WYHQRPGKSPSLLIY
16	Bc1.187 L-FW3	GVPSRFSASASGTDFTLTISSLRPEDLGTYYC
17	Bc1.187 L-FW4	SGGGTKVEIK
18	Bc1.187 VL	DIQMTQSPSSLSAYVGDRVTITCRASQRISTYLNWYHQRPGKSPSLLIYGASSLQSGVPSR FSASASGTDFTLTISSLRPEDLGTYYCQQTYTLPPNSGGGTKVEIK
19	Bc1.187 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCEASGFTFSNYGMQWVRQAPGKGLEWVAIIWADGTKQYYG DSVKGRFTISRDNFKNTLYLQMNSLRGEDTAMYFCARDGLYASAPNDVWGQGTLVTVSS
20	Bc1.187 전장 경쇄	DIQMTQSPSSLSAYVGDRVTITCRASQRISTYLNWYHQRPGKSPSLLIYGASSLQSGVPSR FSASASGTDFTLTISSLRPEDLGTYYCQQTYTLPPNSGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

21	Bc1.187 전장 중쇄	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCEASGFTFSNYGMQWVRQAPGKGLEWVAIIWADGTKQYYG DSVKGRFTISRDNFKNTLYLQMNSLRGEDTAMYFCARDGLYASAPNDVWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
22	Bc3.106 CDR-H1	SYAMS
23	Bc3.106 CDR-H2	AFSGTGGSTYYADSVKG
24	Bc3.106 CDR-H3	DPGHTSNWRDNYQYYQMDV
25	Bc3.106 CDR-L1	RASQGIRNDLG
26	Bc3.106-CDR-L2	AASSLQS
27	Bc3.106 CDR-L3	LQHNSYPRT
28	Bc3.106 H-FW1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFG
29	Bc3.106 H-FW2	WVRQAPGKGLKWVS
30	Bc3.106 H-FW3	RFTISRDNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYFCAK
31	Bc3.106 H-FW4	WGQGTTVTVSS
32	Bc3.106 L-FW1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
33	Bc3.106 L-FW2	WYQQKPGKAPKRLIY
34	Bc3.106 L-FW3	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC
35	Bc3.106 L-FW4	FGQGTKVEIK
36	Bc3.106 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSR FSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPRTFGQGTKVEIK
37	Bc3.106 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFGSYAMSWVRQAPGKGLKWVSAFSGTGGSTYYA DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYFCAKDPGHTSNWRDNYQYYQMDVWGQGT TVTVSS
38	Bc3.106 전장 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSR FSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
39	Bc3.106 전장 중쇄	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFGSYAMSWVRQAPGKGLKWVSAFSGTGGSTYYA DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYFCAKDPGHTSNWRDNYQYYQMDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
40	Bv4.115 CDR-H1	NYHIH
41	Bv4.115 CDR-H2	IINPRRLSTAYAPKFQG
42	Bv4.115 CDR-H3	DAGDDTSGPFDS
43	Bv4.115 CDR-L1	RASQSINTWLA
44	Bv4.115-CDR-L2	KASSLES
45	Bv4.115 CDR-L3	QQYNTFS
46	Bv4.115 H-FW1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCRSSGYRFT
47	Bv4.115 H-FW2	WVRQAPGQGLEWVG
48	Bv4.115 H-FW3	RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSDDTAVYYCAR
49	Bv4.115 H-FW4	WGQGTLVTVSS
50	Bv4.115 L-FW1	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC
51	Bv4.115 L-FW2	WYQQKPGKAPKLLIS
52	Bv4.115 L-FW3	GVPSRFSGSGSGTEFTLSISSLQPDDFATYYC
53	Bv4.115 L-FW4	FGQGTKLEIK
54	Bv4.115 VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSINTWLAWYQQKPGKAPKLLISKASSLESGVPSR FSGSGSGTEFTLSISSLQPDDFATYYCQQYNTFSFGQGTKLEIK
55	Bv4.115 VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCRSSGYRFTNYHIHWVRQAPGQGLEWVGIINPRRLSTAYA PKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSDDTAVYYCARDAGDDTSGPFDSWGQGTLVTVSS
56	Bv4.115 전장 경쇄	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSINTWLAWYQQKPGKAPKLLISKASSLESGVPSR FSGSGSGTEFTLSISSLQPDDFATYYCQQYNTFSFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

57	Bv4.115 전장 중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCRSSGYRFTNYHIHWVRQAPGQGLEWVGIINPRRLSTAYA PKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSDDTAVYYCARDAGDDTSGPFDSWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
58	Bc8.159 CDR-H1	TNNWWS
59	Bc8.159 CDR-H2	EIHHIGSTNYNPSLKS
60	Bc8.159 CDR-H3	GRLGITRDRYYFDS
61	Bc8.159 CDR-L1	QASQDISNYLN
62	Bc8.159-CDR-L2	DTSSLER
63	Bc8.159 CDR-L3	QQYYNLPHT
64	Bc8.159 H-FW1	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGTIR
65	Bc8.159 H-FW2	WVRQPPGKGLEWIG
66	Bc8.159 H-FW3	QVTISVDKSKNQFSLNLSSVTAADTALYYCVR
67	Bc8.159 H-FW4	WGRGTLVTVSS
68	Bc8.159 L-FW1	DIQMTQSPSPLSVSVGDRVTITC
69	Bc8.159 L-FW2	WYQQKPGQAPKLLIY
70	Bc8.159 L-FW3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDIATYHC
71	Bc8.159 L-FW4	FGQGTKLEIK
72	Bc8.159 VL	DIQMTQSPSPLSVSVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGQAPKLLIYDTSSLERGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDIATYHCQQYYNLPHTFGQGTKLEIK
73	Bc8.159 VH	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGTIRTNNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIHHIGSTNYN PSLKSQVTISVDKSKNQFSLNLSSVTAADTALYYCVRGRLGITRDRYYFDSWGRGTLVTVS S
74	Bc8.159 전장 경쇄	DIQMTQSPSPLSVSVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGQAPKLLIYDTSSLERGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDIATYHCQQYYNLPHTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
75	Bc8.159 전장 중쇄	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGTIRTNNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIHHIGSTNYN PSLKSQVTISVDKSKNQFSLNLSSVTAADTALYYCVRGRLGITRDRYYFDSWGRGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
76	Bc1.187 전장 중쇄(변형 함유)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCEASGFTFSNYGMQWVRQAPGKGLEWVAIIWADGTKQYYG DSVKGRFTISRDNFKNTLYLQMNSLRGEDTAMYFCARDGLYASAPNDVWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
77	Bc3.106 전장 중쇄(변형 함유)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFGSYAMSWVRQAPGKGLKWVSAFSGTGGSTYYA DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYFCAKDPGHTSNWRDNYQYYQMDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
78	Bv4.115 전장 중쇄(변형 함유)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCRSSGYRFTNYHIHWVRQAPGQGLEWVGIINPRRLSTAYA PKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSDDTAVYYCARDAGDDTSGPFDSWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

79	Bc8.159 전장 중쇄(변형 함유)	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGTIRTNNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIHHIGSTNYN PSLKSQVTISVDKSKNQFSLNLSSVTAADTALYYCVRGRLGITRDRYYFDSWGRGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0216] 추가 치료제는 항바이러스제, 역전사 효소 억제제, 면역 자극제, 치료 백신, 바이러스 진입 억제제, HBsAg의 분비 또는 방출을 억제하는 올리고뉴클레오티드, 캡시드 억제제, cccDNA 억제제, 및 전술한 것들 중 임의의 조합으로부터 선택될 수 있다. 상기 추가 치료제는 역전사 효소 억제제 및 면역 자극제일 수 있다. 상기 역전사 효소 억제제는 테노포비르 디소프록실 푸마르산염(TDF), 테노포비르 알라페나미드, 라미부딘, 아데포비르 디피복실, 엔테카비르(ETV), 텔비부딘 및 AGX-1009로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 상기 면역 자극제는 페길화된 인터페론 알파2a, 인터페론 알파2b, 재조합 인간 인터루킨-7, 톨 유사 수용체 7(TLR7) 작용제, 및 톨 유사 수용체 8(TLR8) 작용제로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0217] 상기 추가 치료제는 올리고뉴클레오티드와 동일하거나 상이한 투여 요법에 따라 투여될 수 있다. 상기 추가 치료제는 단일 제제로 함께 투여되거나, 또는 상이한 제제로 개별적으로 투여될 수 있다. 상기 올리고뉴클레오티드 및 추가 치료제는 동시에 투여될 수 있다. 상기 올리고뉴클레오티드 및 추가 치료제는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0218] 일 구현예에서, 상기 추가 치료제는 치료 백신이고, 상기 올리고뉴클레오티드 및 상기 치료 백신은 순차적으로 투여되고, 바람직하게는 상기 올리고뉴클레오티드의 투여 후 상기 치료 백신의 1~3회 용량으로 투여된다.

[0219] 상기 올리고뉴클레오티드와 추가 치료제의 투여 사이의 기간은 약 4주, 약 1개월, 약 2개월, 약 12주, 약 3개월, 약 24주 또는 약 6개월, 바람직하게는 약 12주일 수 있다.

[0220] 상기 방법은 단일요법 도입 단계를 포함할 수 있고, 여기서 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 이상의 용량은 임의의 추가 치료제의 첫 번째 용량 이전에 투여될 수 있다. 상기 방법은 단일요법 도입 단계를 포함할 수 있고, 여기서 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 이상의 용량은 상기 추가 치료제의 두 번째 용량 이전에 투여된다.

[0221] 동일한 날에 투여하는 경우, 상기 올리고뉴클레오티드와 추가 치료제는 적어도 1회 동시에 투여된다. 동일한 날에 투여하는 경우, 상기 올리고뉴클레오티드와 추가 치료제는 적어도 1회 순차적으로 투여된다.

[0222] 상기 올리고뉴클레오티드 및 추가 치료제는 단일 복합 제제로 함께 투여될 수 있다. 상기 올리고뉴클레오티드 및 추가 치료제는 상이한 제제로 개별적으로 투여될 수 있다.

[0223] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료된 적이 없고, 여기서 상기 환자는 약 3 mg/kg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량에 이어서 약 3 mg/kg인 올리고뉴클레오티드의 3회 후속 용량을 투여받고, 여기서 상기 용량들은 약 4주의 기간만큼 시간적으로 서로 분리된다.

[0224] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료된 적이 없고, 여기서 상기 환자는 약 6 mg/kg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량에 이어서 약 6 mg/kg인 올리고뉴클레오티드의 3회 후속 용량을 투여받고, 여기서 상기 용량들은 약 4주의 기간만큼 시간적으로 서로 분리된다.

[0225] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료된 적이 없고, 여기서 상기 환자는 약 100 mg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량에 이어서 약 100 mg인 올리고뉴클레오티드의 3회 후속 용량을 투여받고, 여기서 상기 용량들은 약 4주의 기간만큼 시간적으로 서로 분리된다.

[0226] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료된 적이 없고, 여기서 상기 환자는 약 200 mg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량에 이어서 약 200 mg인 올리고뉴클레오티드의 3회 후속 용량을 투여받고, 여기서 상기 용량들은 약 4주의 기간만큼 시간적으로 서로 분리된다.

[0227] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로

치료된 적이 없고, 여기서 상기 환자는 약 400 mg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량에 이어서 약 400 mg인 올리고뉴클레오티드의 3회 후속 용량을 투여받고, 여기서 상기 용량들은 약 4주의 기간만큼 시간적으로 서로 분리된다.

[0228] **질병 및 환자군**

[0229] 본 발명은 B형 간염 또는 HBV 감염을 가진 인간 환자의 치료에 사용하기 위한 올리고뉴클레오티드에 관한 것이다. 상기 질병은 급성 또는 만성일 수 있다. 본 발명의 구현예들은 환자 하위군의 치료에 관한 것이다.

[0230] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 환자는 만성 B형 간염을 가지거나, 또는 만성 HBV 감염을 가진다. 상기 만성 B형 감염 환자는 치료 경험이 없거나, 뉴클레오티(시)드 유사체(NUC) 억제되거나, 면역 활성이거나, 간경변이거나, 면역 내성이거나, 비활동성 보균자이거나, 또는 HBV 델타 동시 감염일 수 있다.

[0231] 상기 환자는 치료 경험이 없을 수 있다. 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료된 적이 없었을 수 있다. 상기 항바이러스 요법은 항 HBV 요법일 수 있다. 상기 환자는 이전에 적어도 약 6개월의 기간 동안 항바이러스 요법으로 치료된 적이 없었을 수 있다. 상기 항바이러스 요법은 뉴클레오티(시)드 유사체(NUC) 또는 인터페론 함유 제제일 수 있다. 상기 항바이러스제는: 인터페론; 리바비린; HBV RNA 복제 억제제; 제2 안티센스 올리고머; HBV 치료 백신; HBV 예방 백신; 라미부딘(3TC); 엔테카비르; 테노포비르; 텔비부딘(LdT); 아데포비르; HBV 항체 요법(단일클론 또는 다중클론); 항-PDL1/PD1 단일클론 항체; 항 PD-L1 안티센스 올리고뉴클레오티드; TLR7 작용제; 및 CpAM 중 하나 이상일 수 있다. 바람직하게는, 상기 항바이러스 요법은 엔테카비르 또는 이의 전구약물 또는 이의 활성제, 테노포비르 또는 이의 전구약물 또는 이의 활성제이다.

[0232] 상기 환자는 면역 활성일 수 있다. 면역활성이라는 용어는 인간 환자의 면역계가 HBV를 이물질로 인식하고 HBV를 박멸하려고 시도하지만 세포독성 반응이 약한 것으로 간주되는 질병 단계로서 당업계에 일반적으로 공지되어 있다. 면역 활성 단계는 ALT 수치의 상승 또는 변동, HBV DNA 수치가 2000 IU/mL 초과(일반적으로 20,000 IU/ml 초과) 및 활동성 간 염증에 의해 확인될 수 있다. 상기 면역 활성 인간 환자는 HBeAg 양성 또는 HBeAg 음성일 수 있다. 상기 면역 활성 환자는 만성 HBV 환자일 수 있다.

[0233] 상기 환자는 간경변일 수 있다. 간경변이라는 용어는 당업계에 일반적으로 공지되어 있다. 간경변 환자는 간이 제대로 작동하지 않는 장기적인 손상을 가지고 있다. 장기는 몇 개월 이상의 기간에 걸친 발병을 의미한다. 상기 인간 간경변 환자는 HBeAg 양성 또는 HBeAg 음성일 수 있다. 상기 간경변 환자는 만성 HBV 환자일 수 있다.

[0234] 상기 환자는 면역 내성일 수 있다. 상기 환자는 면역 내성일 수 있다. 상기 인간 면역 내성 환자는 당업계에 HBeAg 양성인 것으로 공지되어 있다. 상기 인간 면역 내성 환자는 HBV DNA 수치가 20,000 IU/ml 이상이고 바이러스에 대한 유의적인 면역 반응이 없는 것으로 추가로 확인될 수 있다. 상기 인간 면역 내성 환자는 추가로 지속적으로 정상적인 ALT 수치를 가질 수 있다. 상기 면역 내성 환자는 만성 HBV 환자일 수 있다.

[0235] 상기 환자는 HBV 델타 동시 감염일 수 있다. 용어 HBV 델타 동시 감염은 HBV 및 D형 간염 바이러스(HDV)로 동시 감염된 환자를 정의하는 것으로 당업계에 공지되어 있다.

[0236] 상기 환자는 뉴클레오티(시)드 유사체(NUC)가 억제되어 있을 수 있다(본원에서 NUC 양성이라고도 함). 상기 NUC 양성 환자는 HBeAg 양성 또는 HBeAg 음성일 수 있다.

[0237] 상기 환자는 비활동성 보균자일 수 있다. 상기 비활동성 보균자 환자는 HBeAg 음성일 수 있다. 상기 비활동성 보균자 상태는 항 HBe, PCR 기반 분석에서 검출 불가능하거나 낮은 수준의 HBV DNA, 반복적으로 정상인 ALT 수치, 최소한의 또는 부재한 괴사 염증, 경미한 섬유증, 또는 심지어 생검에서 정상적인 조직학의 존재에 의해 추가로 확인될 수 있다.

[0238] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되며, 여기서 인간 B형 간염 바이러스 관련 병태는 황달, 간암, 간 염증, 간 섬유증, 간경화, 간부전, 미만성 간세포 염증성 질환, 혈구탐식성 증후군 또는 혈청 간염 중 임의의 것으로부터 선택된다.

[0239] **피하 투여**

[0240] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드는 피하 경로를 통해 환자에게 투여될 수 있다. 상기 피하 경로를 통한 투여는 대퇴부 또는 복부에서 실시될 수 있다. 바람직하게는, 상기 투여는 피하 주사에 의한 것이다.

[0241] **특정 구현예들**

[0242] 본 발명은 다수의 구체적이고 비제한적인 구현예들을 제공한다.

[0243] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료된 적이 없고, 여기서 상기 환자는 약 1.5 mg/kg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량에 이어서 약 1.5 mg/kg인 올리고뉴클레오티드의 3회 후속 용량을 투여받고, 여기서 상기 용량들은 약 4주의 기간만큼 시간적으로 서로 분리된다. 상기 방법은 항바이러스제, 바람직하게는 뉴클레오시(티)드 유사체(NUC)의 투여를 추가로 포함할 수 있고, 여기서 상기 항바이러스제는 올리고뉴클레오티드에 순차적으로 투여되며, 바람직하게는 상기 올리고뉴클레오티드의 투여(예컨대, 올리고뉴클레오티드의 네 번째 용량)와 상기 항바이러스제의 투여 사이의 기간은 약 12주이다.

[0244] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료된 적이 없고, 여기서 상기 환자는 약 3 mg/kg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량에 이어서 약 3 mg/kg인 올리고뉴클레오티드의 3회 후속 용량을 투여받고, 여기서 상기 용량들은 약 4주의 기간만큼 시간적으로 서로 분리된다. 상기 방법은 항바이러스제, 바람직하게는 뉴클레오시(티)드 유사체(NUC)의 투여를 추가로 포함할 수 있고, 여기서 상기 항바이러스제는 올리고뉴클레오티드에 순차적으로 투여되며, 바람직하게는 상기 올리고뉴클레오티드의 투여(예컨대, 올리고뉴클레오티드의 네 번째 용량)와 상기 항바이러스제의 투여 사이의 기간은 약 12주이다.

[0245] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료된 적이 없고, 여기서 상기 환자는 약 6 mg/kg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량에 이어서 약 6 mg/kg인 올리고뉴클레오티드의 3회 후속 용량을 투여받고, 여기서 상기 용량들은 약 4주의 기간만큼 시간적으로 서로 분리된다. 상기 방법은 항바이러스제, 바람직하게는 뉴클레오시(티)드 유사체(NUC)의 투여를 추가로 포함할 수 있고, 여기서 상기 항바이러스제는 올리고뉴클레오티드에 순차적으로 투여되며, 바람직하게는 상기 올리고뉴클레오티드의 투여(예컨대, 올리고뉴클레오티드의 네 번째 용량)와 상기 항바이러스제의 투여 사이의 기간은 약 12주이다.

[0246] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료된 적이 없고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 용량을 약 1.5 mg/kg의 양으로 투여하는 단계로 구성된다.

[0247] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료된 적이 없고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 용량을 약 3 mg/kg의 양으로 투여하는 단계로 구성된다.

[0248] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료된 적이 없고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 용량을 약 6 mg/kg의 양으로 투여하는 단계로 구성된다.

[0249] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료된 적이 없고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 단일 용량을 약 1.5 mg/kg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 항바이러스제, 바람직하게는 뉴클레오시(티)드 유사체(NUC)의 투여를 추가로 포함할 수 있고, 여기서 상기 항바이러스제는 올리고뉴클레오티드에 순차적으로 투여되며, 바람직하게는 상기 올리고뉴클레오티드와 상기 항바이러스제의 투여 사이의 기간은 약 12주이다.

[0250] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료된 적이 없고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 단일 용량을 약 3 mg/kg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 항바이러스제, 바람직하게는 뉴클레오시(티)드 유사체(NUC)의 투여를 추가로 포함할 수 있고, 여기서 상기 항바이러스제는 올리고뉴클레오티드에 순차적으로 투여되며, 바람직하게는 상기 올리고뉴클레오티드와 상기 항바이러스제의 투여 사이의 기간은 약 12주이다.

[0251] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료된 적이 없고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 단일 용량을 약 6 mg/kg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 항바이러스제, 바람직하게는 뉴클레오시(티)드 유사체(NUC)의 투여를 추가로 포함할 수 있고, 여기서 상기 항바이러스제는 올리고뉴클레오티드에 순차적으로 투여되며, 바람직하게는 상기 올리고뉴클레오티드와 상기 항바이러스제의 투여 사이의 기간은 약 12주이다.

[0252] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료된 적이 없고, 여기서 상기 환자는 약 90 mg 또는 약 100 mg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량에 이어서 약 90 mg 또는 약 100 mg인 올리고뉴클레오티드의 3회 후속 용량을 투여받고, 여기서 상기 용량들은 약 4주의 기간만큼 시간적으로 서로 분리된다. 상기 방법은 항바이러스제, 바람직하게는 뉴클레오시(티)드 유사체(NUC)의 투여를 추가로 포함할 수 있고, 여기서 상기 항바이러스제는 올리고뉴클레오티드에 순차적으로 투여되며, 바람직하게는 상기 올리고뉴클레오티드의 투여(예컨대, 올리고뉴클레오티드의 네 번째 용량)와 상기 항바이러스제의 투여 사이의 기간은 약 12주이다.

[0253] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료된 적이 없고, 여기서 상기 환자는 약 200 mg 또는 약 210 mg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량에 이어서 약 200 mg 또는 약 210 mg인 올리고뉴클레오티드의 3회 후속 용량을 투여받고, 여기서 상기 용량들은 약 4주의 기간만큼 시간적으로 서로 분리된다. 상기 방법은 항바이러스제, 바람직하게는 뉴클레오시(티)드 유사체(NUC)의 투여를 추가로 포함할 수 있고, 여기서 상기 항바이러스제는 올리고뉴클레오티드에 순차적으로 투여되며, 바람직하게는 상기 올리고뉴클레오티드의 투여(예컨대, 올리고뉴클레오티드의 네 번째 용량)와 상기 항바이러스제의 투여 사이의 기간은 약 12주이다.

[0254] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료된 적이 없고, 여기서 상기 환자는 약 360 mg 또는 약 400 mg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량에 이어서 약 360 mg 또는 약 400 mg인 올리고뉴클레오티드의 3회 후속 용량을 투여받고, 여기서 상기 용량들은 약 4주의 기간만큼 시간적으로 서로 분리된다. 상기 방법은 항바이러스제, 바람직하게는 뉴클레오시(티)드 유사체(NUC)의 투여를 추가로 포함할 수 있고, 여기서 상기 항바이러스제는 올리고뉴클레오티드에 순차적으로 투여되며, 바람직하게는 상기 올리고뉴클레오티드의 투여(예컨대, 올리고뉴클레오티드의 네 번째 용량)와 상기 항바이러스제의 투여 사이의 기간은 약 12주이다.

[0255] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료된 적이 없고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 용량을 약 90 mg 또는 약 100 mg의 양으로 투여하는 단계로 구성된다.

[0256] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료된 적이 없고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 용량을 약 200 mg 또는 약 210 mg의 양으로 투여하는 단계로 구성된다.

[0257] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료된 적이 없고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 용량을 약 360 mg 또는 약 400 mg의 양으로 투여하는 단계로 구성된다.

[0258] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료된 적이 없고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 단일 용량을 약 90 mg 또는 약 100 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 항바이러스제, 바람직하게는 뉴클레오시(티)드 유사체(NUC)의 투여를 추가로 포함할 수 있고, 여기서 상기 항바이러스제는 올리고뉴클레오티드에 순차적으로 투여되며, 바람직하게는 상기 올리고뉴클레오티드와 상기 항바이러스제의 투여 사이의 기간은 약 12주이다.

[0259] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료된 적이 없고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 단일 용량을 약 200 mg 또는 약 210 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 항바이러스제, 바람직하게는 뉴클레오시(티)드 유사체(NUC)의 투여를 추가로 포함할 수 있고, 여기서 상기 항바이러스제는 올리고뉴클레오티드에 순차적으로 투여되며, 바람직하게는 상기 올리고뉴클레오티드와 상기 항바이러스제의 투여 사이의 기간은 약 12주이다.

[0260] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료된 적이 없고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 단일 용량을 약 360 mg 또는 약 400 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 항바이러스제, 바람직하게는 뉴클레오시(티)드 유사체(NUC)의 투여를 추가로 포함할 수 있고, 여기서 상기 항바이러스제는 올리고뉴클레오티드에 순차적으로 투여되며, 바람직하게는 상기 올리고뉴클레오티드와 상기 항바이러스제의 투여 사이의 기간은 약 12주이다.

[0261] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 상기 환자는 NUC 억제되고, 상기 환자는 약 1.5 mg/kg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량에 이어서 약 1.5 mg/kg인 올리고뉴클레오티드의 3회 후

속 용량을 투여받고, 상기 용량들은 약 4주의 기간만큼 시간적으로 서로 분리된다. 상기 방법은 항바이러스제, 바람직하게는 뉴클레오시(티)드 유사체(NUC)의 투여를 추가로 포함할 수 있고, 여기서 상기 항바이러스제는 올리고뉴클레오티드에 순차적으로 투여되며, 바람직하게는 상기 올리고뉴클레오티드의 투여(예컨대, 올리고뉴클레오티드의 네 번째 용량)와 상기 항바이러스제의 투여 사이의 기간은 약 12주이다.

[0262] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 상기 환자는 NUC 억제되고, 상기 환자는 약 3 mg/kg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량에 이어서 약 3 mg/kg인 올리고뉴클레오티드의 3회 후속 용량을 투여받고, 상기 용량들은 약 4주의 기간만큼 시간적으로 서로 분리된다. 상기 방법은 항바이러스제, 바람직하게는 뉴클레오시(티)드 유사체(NUC)의 투여를 추가로 포함할 수 있고, 여기서 상기 항바이러스제는 올리고뉴클레오티드에 순차적으로 투여되며, 바람직하게는 상기 올리고뉴클레오티드의 투여(예컨대, 올리고뉴클레오티드의 네 번째 용량)와 상기 항바이러스제의 투여 사이의 기간은 약 12주이다.

[0263] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 상기 환자는 NUC 억제되고, 상기 환자는 약 6 mg/kg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량에 이어서 약 6 mg/kg인 올리고뉴클레오티드의 3회 후속 용량을 투여받고, 상기 용량들은 약 4주의 기간만큼 시간적으로 서로 분리된다. 상기 방법은 항바이러스제, 바람직하게는 뉴클레오시(티)드 유사체(NUC)의 투여를 추가로 포함할 수 있고, 여기서 상기 항바이러스제는 올리고뉴클레오티드에 순차적으로 투여되며, 바람직하게는 상기 올리고뉴클레오티드의 투여(예컨대, 올리고뉴클레오티드의 네 번째 용량)와 상기 항바이러스제의 투여 사이의 기간은 약 12주이다.

[0264] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 환자는 NUC 억제되고, 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 용량을 약 1.5 mg/kg의 양으로 투여하는 단계로 구성된다.

[0265] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 환자는 NUC 억제되고, 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 용량을 약 3 mg/kg의 양으로 투여하는 단계로 구성된다.

[0266] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 환자는 NUC 억제되고, 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 용량을 약 6 mg/kg의 양으로 투여하는 단계로 구성된다.

[0267] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 환자는 NUC 억제되고, 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 단일 용량을 약 1.5 mg/kg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 항바이러스제, 바람직하게는 뉴클레오시(티)드 유사체(NUC)의 투여를 추가로 포함할 수 있고, 여기서 상기 항바이러스제는 올리고뉴클레오티드에 순차적으로 투여되며, 바람직하게는 상기 올리고뉴클레오티드와 상기 항바이러스제의 투여 사이의 기간은 약 12주이다.

[0268] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 환자는 NUC 억제되고, 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 단일 용량을 약 3 mg/kg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 항바이러스제, 바람직하게는 뉴클레오시(티)드 유사체(NUC)의 투여를 추가로 포함할 수 있고, 여기서 상기 항바이러스제는 올리고뉴클레오티드에 순차적으로 투여되며, 바람직하게는 상기 올리고뉴클레오티드와 상기 항바이러스제의 투여 사이의 기간은 약 12주이다.

[0269] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 환자는 NUC 억제되고, 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 단일 용량을 약 6 mg/kg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 항바이러스제, 바람직하게는 뉴클레오시(티)드 유사체(NUC)의 투여를 추가로 포함할 수 있고, 여기서 상기 항바이러스제는 올리고뉴클레오티드에 순차적으로 투여되며, 바람직하게는 상기 올리고뉴클레오티드와 상기 항바이러스제의 투여 사이의 기간은 약 12주이다.

[0270] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 상기 환자는 NUC 억제되고, 상기 환자는 약 90 mg 또는 약 100 mg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량에 이어서 약 90 mg 또는 약 100 mg인 올리고뉴클레오티드의 3회 후속 용량을 투여받고, 상기 용량들은 약 4주의 기간만큼 시간적으로 서로 분리된다. 상기 방법은 항바이러스제, 바람직하게는 뉴클레오시(티)드 유사체(NUC)의 투여를 추가로 포함할 수 있고, 여기서 상기 항바이러스제는 올리고뉴클레오티드에 순차적으로 투여되며, 바람직하게는 상기 올리고뉴클레오티드와 상기 항바이러스제의 투여 사이의 기간은 약 12주이다.

[0271] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 상기 환자는 NUC 억제되고, 상기 환자는 약 200 mg 또는 약 210 mg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량에 이어서 약 200 mg 또는 약 210 mg인 올리고뉴클레오티드의 3회 후속 용량을 투여받고, 상기 용량들은 약 4주의 기간만큼 시간적으로 서로 분리된다.

상기 방법은 항바이러스제, 바람직하게는 뉴클레오시(티)드 유사체(NUC)의 투여를 추가로 포함할 수 있고, 여기서 상기 항바이러스제는 올리고뉴클레오티드에 순차적으로 투여되며, 바람직하게는 상기 올리고뉴클레오티드와 상기 항바이러스제의 투여 사이의 기간은 약 12주이다.

[0272] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 상기 환자는 NUC 억제되고, 상기 환자는 약 360 mg 또는 약 400 mg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량에 이어서 약 360 mg 또는 약 400 mg인 올리고뉴클레오티드의 3회 후속 용량을 투여받고, 상기 용량들은 약 4주의 기간만큼 시간적으로 서로 분리된다. 상기 방법은 항바이러스제, 바람직하게는 뉴클레오시(티)드 유사체(NUC)의 투여를 추가로 포함할 수 있고, 여기서 상기 항바이러스제는 올리고뉴클레오티드에 순차적으로 투여되며, 바람직하게는 상기 올리고뉴클레오티드와 상기 항바이러스제의 투여 사이의 기간은 약 12주이다.

[0273] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 환자는 NUC 억제되고, 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 용량을 약 90 mg 또는 약 100 mg의 양으로 투여하는 단계로 구성된다.

[0274] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 환자는 NUC 억제되고, 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 용량을 약 200 mg 또는 약 210 mg의 양으로 투여하는 단계로 구성된다.

[0275] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 환자는 NUC 억제되고, 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 용량을 약 360 mg 또는 약 400 mg의 양으로 투여하는 단계로 구성된다.

[0276] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 환자는 NUC 억제되고, 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 단일 용량을 약 90 mg 또는 약 100 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 항바이러스제, 바람직하게는 뉴클레오시(티)드 유사체(NUC)의 투여를 추가로 포함할 수 있고, 여기서 상기 항바이러스제는 올리고뉴클레오티드에 순차적으로 투여되며, 바람직하게는 상기 올리고뉴클레오티드와 상기 항바이러스제의 투여 사이의 기간은 약 12주이다.

[0277] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 환자는 NUC 억제되고, 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 단일 용량을 약 200 mg 또는 약 210 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 항바이러스제, 바람직하게는 뉴클레오시(티)드 유사체(NUC)의 투여를 추가로 포함할 수 있고, 여기서 상기 항바이러스제는 올리고뉴클레오티드에 순차적으로 투여되며, 바람직하게는 상기 올리고뉴클레오티드와 상기 항바이러스제의 투여 사이의 기간은 약 12주이다.

[0278] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 환자는 NUC 억제되고, 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 단일 용량을 약 360 mg 또는 약 400 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 항바이러스제, 바람직하게는 뉴클레오시(티)드 유사체(NUC)의 투여를 추가로 포함할 수 있고, 여기서 상기 항바이러스제는 올리고뉴클레오티드에 순차적으로 투여되며, 바람직하게는 상기 올리고뉴클레오티드와 상기 항바이러스제의 투여 사이의 기간은 약 12주이다.

[0279] **B형 간염 바이러스**

[0280] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 B형 간염 바이러스는 인간 지리적 유전자형 중 임의의 것으로부터 선택된다: A(북서 유럽, 북미, 중앙 아메리카); B(인도네시아, 중국, 베트남); C(동아시아, 한국, 중국, 일본, 폴리네시아, 베트남); D(지중해 지역, 중동, 인도); E(아프리카); F(아메리카 원주민, 폴리네시아); G(미국, 프랑스); 또는 H(중앙 아메리카).

[0281] **기능**

[0282] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되고, 여기서 상기 올리고뉴클레오티드의 투여는 하기 중 하나 이상으로 측정되는 임상적 이점을 제공한다:

[0283] (a) HBsAg 수치의 감소, 바람직하게는 적어도 1 로그 감소;

[0284] (b) 초기 용량의 적어도 50일 후에 결정된 바와 같은 HBsAg 수치의 적어도 1 로그 감소;

[0285] (c) HBV DNA 수치의 감소, 바람직하게는 적어도 2 로그 감소;

[0286] (d) 초기 용량의 적어도 25일 후에 결정된 바와 같은 HBV DNA 수치의 적어도 2 로그 감소;

[0287] (e) HBV DNA 수치의 90% 감소;

[0288] (f) HBcrAg 수치의 감소, 바람직하게는 적어도 1 로그 감소;

[0289] (g) 초기 용량의 적어도 25일 후에 결정된 바와 같은 HBcrAg 수치의 적어도 1 로그 감소;

[0290] (h) HBeAg 수치의 감소, 바람직하게는 적어도 1 로그 감소;

[0291] (i) 초기 용량의 적어도 50일 후에 결정된 바와 같은 HBcrAg 수치의 적어도 1 로그 감소;

[0292] (j) HBV 항원의 존재가 충분히 감소되어, 상용 ELISA 시스템의 현재 입수 가능한 검출 한계에 의해 결정된 바와 같이 HBeAg를 혈청전환 결정인자로 모니터링하는 경우 혈청 HBeAg 부재 + 혈청 HBeAb 존재로 정의되거나, 또는 HBsAg를 혈청전환 결정인자로 모니터링하는 경우 혈청 HBsAg 부재로 정의되는 혈청전환을 발생시킴;

[0293] (k) HBV 항원의 존재가 충분히 감소되어, 상용 ELISA 시스템의 현재 입수 가능한 검출 한계에 의해 결정된 바와 같이 HBeAg를 혈청전환 결정인자로 모니터링하는 경우 혈청 HBeAg 부재 + 혈청 HBeAb 존재로 정의되거나, 또는 HBsAg를 PHBV 결정인자로 모니터링하는 경우 혈청 HBsAg 부재로 정의되는 PHBV를 발생시킴;

[0294] (l) ALT 수치의 적어도 3배 증가;

[0295] (m) 초기 용량 이후 약 20일 내지 약 70일 사이에 결정된 바와 같은 ALT 수치의 적어도 3배 증가;

[0296] (n) T 세포 반응과 같은 숙주 매개, 세포 매개 면역 반응의 유도;

[0297] (o) 초기 용량 이후 임의의 시점에서 결정된 바와 같은 알부민 및 빌리루빈 수치에 실질적으로 유의적인 변화가 없음;

[0298] (p) 환자 반동의 부족.

[0299] 상기 (a) HBsAg 수치의 감소는 적어도 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 또는 적어도 5 로그 감소일 수 있다. 상기 HBsAg 수치의 로그 감소는 초기 용량 후 적어도 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 또는 적어도 200일에 결정될 수 있다.

[0300] 상기 (c) HBV DNA 수치의 감소는 적어도 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 또는 적어도 5 로그 감소일 수 있다. 상기 HBV DNA 수치의 로그 감소는 초기 용량 후 적어도 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 또는 적어도 200일에 결정될 수 있다.

[0301] 상기 (e) HBV DNA 수치의 감소는 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%만큼이거나, 또는 분석의 검출 한계를 초과할 수 있다.

[0302] 상기 (f) HBcrAg 수치의 감소는 적어도 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 또는 적어도 5 로그 감소일 수 있다. 상기 HBcrAg 수치의 로그 감소는 초기 용량 후 적어도 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 또는 적어도 200일에 결정될 수 있다.

[0303] 상기 (h) HBeAg 수치의 감소는 적어도 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 또는 적어도 5 로그 감소일 수 있다. 상기 HBeAg 수치의 로그 감소는 초기 용량 후 적어도 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 또는 적어도 200일에 결정될 수 있다.

[0304] 본 발명의 올리고뉴클레오티드의 사용은 RNAi 올리고뉴클레오티드를 단일 용량 단일요법으로 받은 NUC의 치료 경험이 없는 환자의 60%에서 PHBV 악화를 개시하였다. 본 연구에서 본 발명의 올리고뉴클레오티드를 단일 주사로 받은 환자 5명 중 3명에서 치료 후 '악화'의 발생이 관찰되었다.

[0305] 환자 반동은 약물의 효과가 지나갔을 때 증가된 음성 증상의 생성과 관련된 당업계에 일반적으로 공지된 용어이다. 약물이 반동 효과를 나타내는 경우, 이의 치료에 사용된 상태는 약물을 중단하거나 효과성을 잃으면 더 강해질 수 있다. 환자는 기준선(예를 들어, HBsAg)에서 측정된 매개변수의 1 로그 감소를 보일 수 있으며 반동은 이후 기준선을 향해 다시 증가하고 1 로그 감소 지점을 통과하는 측정된 매개변수에 의해 정의된다.

[0306] **치료의 목표**

[0307] 3가지 주요 HBV 단백질(HBsAg, HBeAg 및 HBcAg) 모두 면역억제 특성을 갖지만, HBsAg는 HBV 감염 대상체의 순환계에서 압도적으로 다수인 HBV 단백질을 포함한다. 추가적으로, HBeAg의 (혈청전환을 통한)제거 또는 혈청 바이러스혈증의 감소는 치료를 받지 않는 HBV 감염의 지속적인 조절의 발전과 상관관계가 없지만, HBV 감염에서

혈액으로부터 혈청 HBsAg의 제거(및 혈청전환)는 치료에 대한 항바이러스 반응의 일반적으로 공지된 예후 지표이며, 이는 치료를 받지 않는 HBV 감염의 조절로 이어질 것이다(이는 면역요법을 받는 환자의 소수에서만 발생한다). 따라서, 세 가지 주요 HBV 단백질(HBsAg, HBeAg 및 HBcAg) 모두를 감소시키면 억제 효과가 최적으로 제거될 수 있지만, HBsAg 단독 제거만으로도 HBV 감염 환자에서 면역 기능의 바이러스 억제 대부분을 제거하기에 충분하다.

[0308] 따라서, 많은 비율의 환자에서 HBV의 면역학적 조절을 회복시킬 수 있는 임의의 현재 치료법이 부재한 상황에서, 바이러스 복제를 억제할 뿐만 아니라 대부분의 환자에서 면역학적 조절을 회복할 수 있는 HBV 감염에 대한 효과적인 치료법이 필요하다. 이에 따라, HBV에 감염되고, 그리고/또는 HBV 관련 질병을 갖는 대상체를 위한 대체 요법 및 병용 요법이 당업계에 필요하다.

[0309] 본 발명은 HBsAg 수치를 감소시키고 기능적 또는 멸균 치료를 달성할 가능성을 증가시키기 위한 전반적인 목표를 가지고 만성 B형 간염 바이러스 감염 환자를 치료하는 실용적인 방법을 제공할 수 있다. 이는 HBVS-219를 치료 경험이 없는 환자에게 단독요법으로 사용하거나 임의의 다른 B형 간염 치료에 경험이 없는 환자에게 단독요법 도입 단계로 사용함으로써 달성할 수 있다.

[0310] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되며, 여기서 치료는 환자를 치유하거나 기능적 치유를 제공할 수 있다. "치유"라는 용어는 환자가 더 이상 질병을 앓지 않고, 더 이상 환자가 아니도록 질병에 대한 추가 치료가 더 이상 필요하지 않은 것으로 정의된다. "기능적 치유"라는 용어는 제한된 치료 요법으로 치료 반응의 HBsAg 손실로 정의된다. 한정된 치료 요법은 본원에 개시된 임의의 치료 요법, 예를 들어, NUC가 억제되거나 NUC의 치료 경험이 없는 환자에서의 단일요법 또는 병용 요법에 따를 수 있다.

[0311] **III. 올리고뉴클레오티드 기반 억제제**

[0312] **활성 화합물**

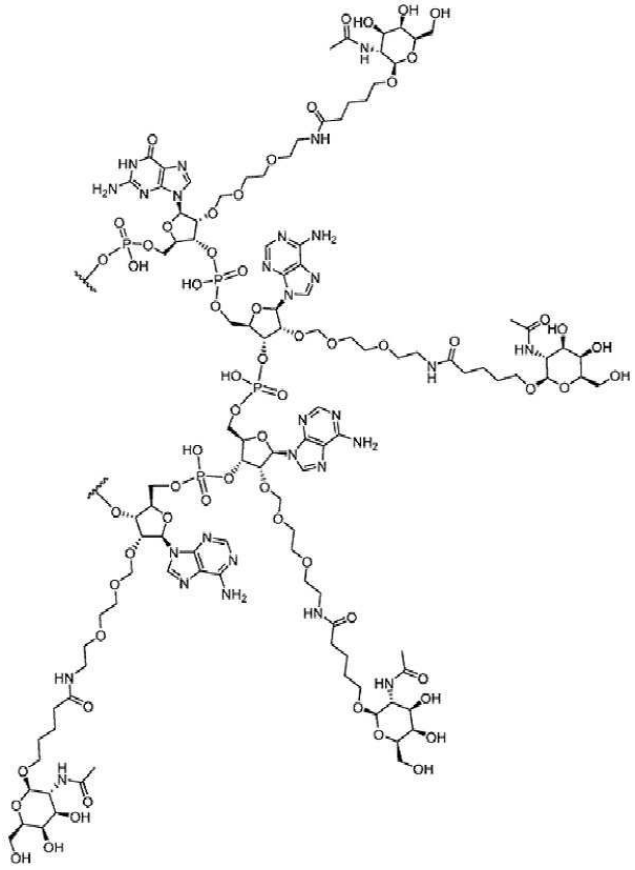
[0313] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드는 안티센스 가닥으로 이중체 영역을 형성하는 센스 가닥을 포함하는 올리고뉴클레오티드 이중가닥일 수 있고, 여기서:

[0314] 상기 센스 가닥은 GACAAAAAUCCUCACAAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC(서열번호 1)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

[0315] 위치 3, 8-10, 12, 13, 및 17의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

[0316] 위치 1, 2, 4-7, 11, 14-16, 18-26 및 31-36의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이의 하나의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

[0317] 여기서 상기 센스 가닥 상의 -GAAA- 서열의 각 뉴클레오티드는 1가 GalNAc 모이어티에 접합되고; 여기서 상기 -GAAA- 서열은 하기의 구조를 포함하고:



[0318]

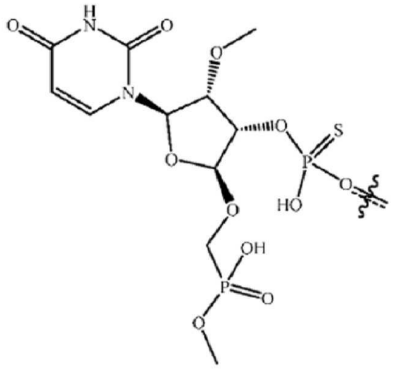
[0319] 그리고

[0320] 상기 안티센스 가닥은 UUAUUGUGAGGAUUUUUGUCGG(서열번호 2)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

[0321] 위치 2, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 및 19의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

[0322] 위치 1, 4, 6, 9, 11, 13, 15, 17, 18, 및 20-22의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이, 위치 2와 위치 3의 뉴클레오티드 사이, 위치 3과 위치 4의 뉴클레오티드 사이, 위치 20과 위치 21의 뉴클레오티드 사이, 및 위치 21과 위치 22의 뉴클레오티드 사이의 5개의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

[0323] 여기서 상기 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오티드는 하기의 구조를 가지는,



[0324]

[0325] 올리고뉴클레오티드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0326] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드는 도 1 또는 도 2a에 도시된 것일 수 있다.

[0327] **HBV 표면 항원 표적화**

[0328] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드는 PHBV와 같은 치료적 이점을 달성하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 올리고뉴클레오티드는 간에서 HBV 유전체 이전의(pre-genomic) RNA(pgRNA) 및 HBsAg mRNA를 90% 초과로

감소시킬 수 있다. HBsAg 발현의 감소는 단일 용량 또는 치료 요법 이후에 연장된 기간 동안 지속될 수 있다.

[0329] 이에 따라, 본원에서 제공된 사용을 위한 올리고뉴클레오티드는 세포에서 전사체를 표적화하고 이의 발현을 억제할 목적으로 HBsAg mRNA에 대해 상보성 영역을 갖도록 설계되어 있다.

[0330] **이중가닥 올리고뉴클레오티드**

[0331] RNAi, 안티센스, miRNA 등을 포함하여 HBsAg mRNA 발현을 표적화하는데 유용한 올리고뉴클레오티드의 다양한 구조가 있다. 본원 또는 다른 곳에서 기재된 임의의 구조는 본원에 기재된 서열을 통합하거나 표적화하기 위한 프레임워크로 사용될 수 있다. HBV 항원 발현을(예컨대, RNAi 경로를 통해) 표적화하기 위한 이중가닥 올리고뉴클레오티드는 일반적으로 서로 이중체를 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 가진다.

[0332] 본 발명에 따른 HBsAg mRNA 발현을 감소시키기 위한 이중가닥 올리고뉴클레오티드는 RNA 간섭(RNAi)과 맞물릴 수 있다. 예를 들어, RNAi 올리고뉴클레오티드는 1 내지 5개 뉴클레오티드의 적어도 하나의 3' 돌출(overhang)과 함께 19-25개의 뉴클레오티드 크기를 갖는 각 가닥으로 개발되었다(예컨대, 미국 특허 제8,372,968호를 참조). 활성 RNAi 생성물을 생성하기 위해 Dicer에 의해 처리되는 더 긴 올리고뉴클레오티드도 개발되었다(예컨대, 미국 특허 제8,883,996호를 참조). 추가 연구는 가닥 중 하나가 열역학적으로 안정화되는 테트라루프 구조를 포함하는 구조를 포함하여 적어도 하나의 가닥의 적어도 하나의 말단이 이중체 표적화 영역 너머로 확장되는 연장된 이중가닥 올리고뉴클레오티드를 생성하였다(예컨대, 미국 특허 제8,513,207호 및 8,927,705호 뿐 아니라 Wo2010033225를 참조하고, 이는 상기 올리고뉴클레오티드의 개시에 대해 본원에 원용된다). 상기 구조는 이중가닥 확장뿐만 아니라 단일가닥 확장(분자의 한쪽 또는 양쪽)을 포함할 수 있다.

[0333] 본 발명에 따라 본원에서 제공되는 올리고뉴클레오티드는 다이서(Dicer) 효소에 의해 절단될 수 있다. 상기 올리고뉴클레오티드는 센스 가닥의 3' 말단에 돌출부(예컨대, 1, 2, 또는 3개의 뉴클레오티드 길이)를 가질 수 있다. 상기 올리고뉴클레오티드(예컨대, siRNA)는 표적 RNA에 대한 안티센스인 21개의 뉴클레오티드 가이드 가닥 및 상보적인 패신저 가닥을 포함할 수 있으며, 여기서 두 가닥은 모두 어닐링(anneal)되어 3' 말단 중 하나 또는 둘 모두에서 19-bp 이중체 및 2개의 뉴클레오티드 돌출부를 형성한다. 23개 뉴클레오티드의 가이드 가닥 및 21개 뉴클레오티드의 패신저 가닥을 갖는 올리고뉴클레오티드를 포함하여 더 긴 올리고뉴클레오티드의 설계로 입수 가능하다. 여기서, 분자의 오른쪽에 평활 말단(패신저 가닥의 3'-말단/가이드 가닥의 5'-말단)이 있고 분자의 왼쪽에 2개의 뉴클레오티드 3'-가이드 가닥 돌출부(패신저 가닥의 5'-말단/가이드 가닥의 3'-말단)가 있다. 이러한 분자에는 21개의 염기쌍 이중체 영역이 있다. 예를 들어, US 9,012,138; US 9,012,621; 및 US 9,193,753을 참조하고, 이의 각각은 이의 관련 개시를 위해 본원에 원용된다.

[0334] 본원에 개시된 다른 올리고뉴클레오티드는 하기를 포함한다: 16-mer siRNAs (see, *e.g.*, **Nucleic Acids in Chemistry and Biology**. Blackburn (ed.), Royal Society of Chemistry, 2006), shRNAs (*e.g.*, having 19 bp or shorter stems; see, *e.g.*, Moore *et al*. Methods Mol. Biol. 2010; 629:141-58), blunt siRNAs (*e.g.*, of 19 bps in length; see: *e.g.*, Kraynack and Baker, RNA Vol. 12, p163-76 (2006)), asymmetrical siRNAs (aiRNA; see, *e.g.*, Sun *et al.*, Nat. Biotechnol. 26, 1379-82 (2008)), asymmetric shorter-duplex siRNA (see, *e.g.*, Chang *et al.*, Mol Ther. 2009 Apr; 17(4): 725-32), fork siRNAs (see, *e.g.*, Hohjoh, FEBS Letters, Vol 557, issues 1-3; Jan 2004, p 193-98), single-stranded siRNAs (Elsner; Nature Biotechnology 30, 1063 (2012)), dumbbell-shaped circular siRNAs (see, *e.g.*, Abe *et al.* J Am Chem Soc 129: 15108-09 (2007)), and small internally segmented interfering RNA (sisiRNA; see, *e.g.*, Bramsen *et al.*, Nucleic Acids Res. 2007 Sep; 35(17): 5886-97). 전술한 각각의 참고문헌은 관련된 개시를 위해 그 전체가 원용된다. HBsAg의 발현을 감소 또는 억제하기 위해 사용될 수 있는 올리고뉴클레오티드 구조의 추가의 비제한적인 예는 마이크로RNA(miRNA), 짧은 헤어핀 RNA(shRNA) 및 짧은 siRNA이다(예컨대, Hamilton *et al.*, Embo J., 2002, 21(17): 4671-79를 참조; 또한, 미국 출원 제20090099115호를 참조).

[0335] **안티센스 가닥**

[0336] 올리고뉴클레오티드의 안티센스 가닥은 "가이드 가닥"으로 지칭될 수 있다. 예를 들어, 안티센스 가닥이 RNA 유도 발현억제 복합체(RISC)와 맞물려 아르고노트 단백질에 결합하거나 하나 이상의 유사한 인자와 맞물리거나 결합하여 표적 유전자의 직접적인 발현억제를 나타낼 수 있는 경우, 이는 가이드 가닥으로 지칭될 수 있다. 가이드 가닥과 상보적인 센스 가닥은 "운송(passenger) 가닥"으로 지칭될 수 있다.

[0337] **올리고뉴클레오티드 말단**

[0338] 전형적으로, RNAi용 올리고뉴클레오티드는 안티센스(가이드) 가닥의 3' 말단에 2개의 뉴클레오티드 돌출을 가진

다. 하지만, 다른 돌출들이 가능하다.

[0339] **부정합**

[0340] 올리고뉴클레오티드는 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 하나 이상(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5)의 부정합을 가질 수 있다. 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 하나 초과의 부정합이 있는 경우, 이들은 연속적으로 위치하거나 (예컨대, 2, 3개 또는 그 이상 연속으로) 상보성 영역에 걸쳐 산재할 수 있다. 센스 가닥의 3' 말단은 하나 이상의 부정합을 함유할 수 있다. 센스 가닥의 3' 말단에 통합된 두 개의 부정합이 있을 수 있다. 올리고뉴클레오티드의 센스 가닥의 3' 말단에서 염기 부정합 또는 분절의 불안정화는 아마도 다이서에 의한 처리를 촉진함으로써 RNAi에서 합성 이중체의 효능을 개선시킬 수 있다.

[0341] 안티센스 가닥은 대응하는 전사체 서열과 비교하여 하나 이상의 부정합을 함유하는 HBsAg 전사체에 대한 상보성 영역을 가질 수 있다. 올리고뉴클레오티드의 상보성 영역은 적절한 혼성화 조건하에서 전사체와 상보적인 염기쌍을 형성하는 능력을 유지한다면 최대 1개, 최대 2개, 최대 3개, 최대 4개, 최대 5개 등의 부정합을 가질 수 있다. 대안적으로, 올리고뉴클레오티드의 상보성 영역은 적절한 혼성화 조건하에서 HBsAg mRNA와 상보적인 염기쌍을 형성하는 능력을 유지한다면 1개 이하, 2개 이하, 3개 이하, 4개 이하, 또는 5개 이하의 부정합을 가질 수 있다. 상보성 영역에 하나 초과의 부정합이 있는 경우, 올리고뉴클레오티드가 적절한 혼성화 조건하에서 HBsAg mRNA와 상보적인 염기쌍을 형성하는 능력을 유지한다면 연속적으로(예컨대, 2개, 3개, 4개 또는 그 이상 연속적으로) 위치될 수 있거나, 또는 상보성 영역에 걸쳐 산재할 수 있다.

[0342] **단일가닥 올리고뉴클레오티드**

[0343] 최근의 노력은 단일가닥 RNAi 올리고뉴클레오티드의 활성을 입증하였다(예컨대, Matsui *et al*. (May 2016), Molecular Therapy, Vol. 24(5), 946-55를 참조). 추가로, 안티센스 분자는 특정 표적 유전자의 발현을 감소시키기 위해 수십 년 동안 사용되어 왔다(예컨대, Bennett *et al*.; **Pharmacology of Antisense Drugs, Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, Vol. 57: 81-105를 참조).

[0344] **올리고뉴클레오티드 변형**

[0345] 올리고뉴클레오티드는 특이성, 안정성, 전달, 생체이용률, 뉴클레아제 분해로부터의 저항성, 면역원성, 염기 결합 특성, RNA 분포 및 세포 흡수 및 치료 또는 연구 용도와 관련된 기타 특징을 개선하거나 조절하기 위해 다양한 방식으로 변형될 수 있다. 예컨대, Bramsen *et al*., Nucleic Acids Res., 2009, 37, 2867-81; Bramsen and Kjems (Frontiers in Genetics, 3 (2012): 1-22)을 참조한다.

[0346] 올리고뉴클레오티드의 변형 수 및 이러한 뉴클레오티드 변형의 위치는 올리고뉴클레오티드의 특성에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 올리고뉴클레오티드는 지질 나노입자(LNP) 또는 유사한 담체에 이를 접합하거나 포함함으로써 생체내에서 전달될 수 있다. 하지만, 올리고뉴클레오티드가 LNP 또는 유사한 담체에 의해 보호되지 않는 경우, 이의 적어도 일부 뉴클레오티드가 변형되는 것이 유리할 수 있다.

[0347] **당 변형**

[0348] 변형된 당(본원에서는 당 유사체라고도 함)은 잠금 핵산("LNA")(예컨대, Koshkin *et al*. (1998), Tetrahedron 54, 3607-3630), 잠금 해제된 핵산(“UNA”)(예컨대, Snead *et al*. (2013), Molecular Therapy - Nucleic Acids, 2, e103을 참조), 및 가교 핵산(“BNA”)(예컨대, Imanishi and Obika (2002), The Royal Society of Chemistry, Chem. Commun., 1653-59를 참조)에 존재하는 것과 같은 비천연 대체 탄소 구조를 포함할 수 있다. Koshkin *et al*., Snead *et al*., 및 Imanishi and Obika는 당 변형에 관한 이의 개시에 대해 본원에 원용된다.

[0349] 당 매트(mat)의 뉴클레오티드 변형은 2'-변형을 포함한다. 2'-변형은 2'-아미노에틸, 2'-플루오로, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸 및 2'-데옥시-2'-플루오로-β-d-아라비노핵산일 수 있다. 전형적으로, 상기 변형은 2'-플루오로, 2'-O-메틸, 또는 2'-O-메톡시에틸이다. 당의 변형은 당 고리의 하나 이상의 탄소의 변형을 포함할 수 있는 상기 당 고리의 변형을 포함할 수 있다. 예를 들어, 뉴클레오티드 당의 변형은 에틸렌 또는 메틸렌 가교를 통해 당의 2'-산소가 당의 1'-탄소 또는 4'-탄소에 연결되거나, 또는 2'-산소가 1'-탄소 또는 4'-탄소에 연결됨을 포함할 수 있다. 변형된 뉴클레오티드는 2'-탄소 대 3'-탄소 결합이 결여된 비환식 당을 가질 수 있다. 변형된 뉴클레오티드는, 예컨대, 상기 당의 4' 위치에 티올기를 가질 수 있다.

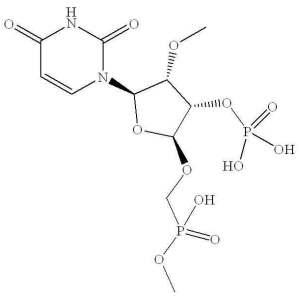
[0350] 말단 3'-말단기(예컨대, 3'-히드록실)는, 예를 들어, 링커, 어댑터 또는 표지를 부착하기 위해 또는 올리고뉴클레오티드를 다른 핵산에 직접 결찰시키기 위해 사용될 수 있는 인산염기 또는 다른 기일 수 있다.

[0351] **5′ 말단 인산염**

[0352] 올리고뉴클레오티드의 5’-말단 인산염기는 아르고노트 2와의 상호작용을 향상시킬 수 있다. 하지만, 5'-인산염기를 포함하는 올리고뉴클레오티드는 인산분해효소 또는 다른 효소를 통해 분해되기 쉽고, 이는 생체내 생체이용률을 제한할 수 있다. 올리고뉴클레오티드는 상기 분해에 내성이 있는 5' 인산염 유사체를 포함할 수 있다. 인산염 유사체는 옥시메틸포스포네이트, 비닐포스포네이트 또는 말로닐 포스포네이트일 수 있다. 올리고뉴클레오티드 가닥의 5' 말단은 천연 5'-인산염기("인산염 모방체")의 정전기적 및 입체적 특성을 모방하는 화학적 모이어티에 부착된다(예컨대, Prakash *et al.* (2015), Nucleic Acids Res., Nucleic Acids Res. 2015 Mar 31; 43(6): 2993-3011을 참조하고, 이의 인산염 유사체에 관련된 내용은 본원에 원용됨). 5' 말단에 부착될 수 있는 많은 인산염 모방체가 개발되었다(예컨대, 미국 특허 제8,927,513호를 참조하고, 이의 인산염 유사체에 관한 내용은 본원에 원용됨). 올리고뉴클레오티드의 5' 말단에 대한 다른 변형들이 개발되었다(예컨대, WO 2011/133871 참조하고, 이의 인산염 유사체에 관한 내용은 본원에 원용됨). 히드록실기는 올리고뉴클레오티드의 5' 말단에 부착될 수 있다.

[0353] 올리고뉴클레오티드는 당의 4'-탄소 위치에 인산염 유사체("4'-인산염 유사체"라고 함)를 가진다. 예를 들어, WO 2018/045317 및 WO 2018/045317을 참조하고, 이들 각각의 인산염 유사체에 관한 내용이 본원에 원용된다. 올리고뉴클레오티드는 5'-말단 뉴클레오티드에서 4'-인산염 유사체를 포함할 수 있다. 인산염 유사체는 옥시메틸기의 산소 원자가 당 모이어티(예컨대, 이의 4'-탄소에서)에 결합된 옥시메틸포스포네이트 또는 이의 유사체이다. 4'-인산염 유사체는 티오메틸 인산염 또는 아미노메틸 인산염이며, 여기서 티오메틸기의 황 원자 또는 아미노메틸기의 질소 원자는 당 모이어티 또는 이의 유사체의 4'-탄소에 결합된다. 4'-인산염 유사체는 옥시메틸포스포네이트이다. 옥시메틸포스포네이트는 화학식 $-O-CH_2-PO(OH)_2$ 또는 $-O-CH_2-PO(OR)_2$로 표시될 수 있으며, 여기서 R은 H, CH_3, 알킬기, CH_2CH_2CN, $CH_2OCOC(CH_3)_3$, $CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$, 또는 보호기로부터 독립적으로 선택된다. 알킬기는 CH_2CH_3일 수 있다. 더 전형적으로, R은 H, CH_3, 또는 CH_2CH_3으로부터 독립적으로 선택된다.

[0354] 본 발명에 따른 올리고뉴클레오티드에 부착된 인산염 유사체는 5' 모노-메틸 보호된 MOP이다. 일부 구현예들에서, 인산염 유사체를 포함하는 하기의 우리딘 뉴클레오티드는, 예컨대, 가이드(안티센스) 가닥의 제1 위치에서 사용될 수 있다:

[0355] 
,

[0356] 이의 변형된 뉴클레오티드는 [Me포스포네이트-4O-mU] 또는 5'-메톡시, 포스포네이트-4'옥시-2'-O-메틸우리딘이라고 한다.

[0357] **변형된 뉴클레오시드간 연결**

[0358] 변형된 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트 연결, 포스포로티오에이트 연결, 포스포트리에스테르 연결, 티오노알킬포스포네이트 연결, 티오노알킬포스포트리에스테르 연결, 포스포르아미다이트 연결, 포스포네이트 연결 또는 보라노포스페이트 연결일 수 있다. 본원에 개시된 올리고뉴클레오티드 중 임의의 하나의 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이다.

[0359] **염기 변형**

[0360] 본원에서 제공되는 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 변형된 핵염기를 가진다. 변형된 핵염기(본원에서 염기 유사체라고도 함)는 뉴클레오티드 당 모이어티의 1' 위치에서 연결될 수 있다. 변형된 핵염기는 질소 함유 염기일 수 있다. 변형된 핵염기는 질소 원자를 함유하지 않을 수 있다. 예컨대, 미국 특허 출원 공보 제20080274462호를 참조한다. 변형된 뉴클레오티드는 범용(universal) 염기를 포함할 수 있다. 하지만, 변형된 뉴클레오티드는 핵염기(무염기)를 함유하지 않을 수 있다.

[0361] 범용 염기는 변형된 뉴클레오티드에서 뉴클레오티드 당 모이어티의 1' 위치에 위치한 이종고리 모이어티이거나, 이중체에 존재할 때 상기 이중체 구조를 실질적으로 변경하지 않고 한가지 유형 초과의 염기 반대편에 위치할 수 있는 뉴클레오티드 당 모이어티 치환에서 등가 위치일 수 있다. 표적 핵산에 완전히 상보적인 참조 단일가닥 핵산(예컨대, 올리고뉴클레오티드)과 비교할 때, 범용 염기를 함유하는 단일가닥 핵산은 상보적인 핵산으로 형성된 이중체보다 낮은 T_m을 갖는 표적 핵산으로 이중체를 형성할 수 있다. 하지만, 단일 부정합을 발생시키기 위해 범용 염기가 염기로 대체된 참조 단일가닥 핵산과 비교하여, 범용 염기를 함유하는 단일가닥 핵산은 부정합 염기를 포함하는 핵산으로 형성된 이중체보다 더 높은 T_m을 갖는 표적 핵산으로 이중가닥을 형성할 수 있다.

[0362] 범용 결합 뉴클레오티드의 비제한적 예는 이노신, 1-β-D-리보푸라노실-5-니트로인돌, 및/또는 1-β-D-리보푸라노실-3-니트로피롤을 포함한다(미국 특허 출원 공보 제20070254362호 내지 Quay *et al.*; Van Aerschot *et al.*, An acyclic 5-nitroindazole nucleoside analogue as ambiguous nucleoside. Nucleic Acids Res. 1995 Nov 11;23(21):4363-70; Loakes *et al.*, *3-Nitropyrrole and 5-nitroindole as universal bases in primers for DNA sequencing and PCR*, Nucleic Acids Res. 1995 Jul 11;23(13):2361-66; Loakes and Brown, *5-Nitroindole as an universal base analogue*, Nucleic Acids Res. 1994 Oct 11;22(20):4039-43. 전술한 각각은 기본 변형에 관한 이의 개시를 위해 본원에 원용됨).

[0363] **가역적 변형**

[0364] 표적 세포에 도달하기 전에 생체내 환경으로부터 올리고뉴클레오티드를 보호하기 위한 특정 변형이 이루어질 수 있지만, 표적 세포의 세포질에 도달하면 올리고뉴클레오티드의 효능 또는 활성을 감소시킬 수 있다. 분자가 세포 외부의 바람직한 특성을 유지하도록 가역적 변형이 이루어질 수 있으며, 이는 이후 상기 세포의 세포질 환경에 들어갈 때 제거된다. 가역적 변형은, 예를 들어, 세포내 효소의 작용 또는 세포 내부의 화학적 조건에 의해(예컨대, 세포내 글루타티온에 의한 환원을 통해) 제거될 수 있다.

[0365] 가역적으로 변형된 뉴클레오티드는 글루타티온 민감성 모이어티를 포함할 수 있다. 전형적으로, 핵산 분자는 고리형 이황화물 모이어티로 화학적으로 변형되어 뉴클레오티드간 이인산염 연결에 의해 생성된 음전하를 차폐하고 세포 흡수 및 뉴클레아제 저항성을 개선한다. 원래 Traversa Therapeutics, Inc.("Traversa")에 양도된 미국 공개 출원 제2011/0294869호, Solstice Biologics, Ltd. (“Solstice”), Meade *et al.*, Nature Biotechnology, 2014,32:1256-63 (“Meade”)에 양도된 PCT 공보 제WO 2015/188197호, Merck Sharp & Dohme Corp.에 양도된 PCT 공보 제WO 2014/088920호를 참조하고, 이의 각각은 상기 변형에 대한 개시를 위해 본원에 원용된다. 뉴클레오티드간 이인산염 결합의 상기 가역적 변형은 세포질(예컨대, 글루타티온)의 환원 환경에 의해 세포 내에서 절단되도록 설계되어 있다. 이전의 예는 세포 내에서 절단 가능한 것으로 보고된 중화 포스포트리에스테르 변형을 포함한다(Dellinger *et al*. J. Am. Chem. Soc. 2003,125:940-50).

[0366] 가역적 변형은 올리고뉴클레오티드가 뉴클레아제 및 기타 가혹한 환경 조건(예컨대, pH)에 노출될 생체내 투여(예컨대, 혈액 및/또는 세포의 리소좀/엔도솜 구획을 통한 이동) 동안 보호를 허용할 수 있다. 글루타티온 수치가 세포외 공간에 비해 더 높은 세포의 세포질로 방출되면, 상기 변형이 역전되어 절단된 올리고뉴클레오티드가 생성된다. 가역적이고 글루타티온에 민감한 모이어티를 사용하면, 비가역적 화학적 변형을 사용하여 입수 가능한 선택사항과 비교하여 관심의 올리고뉴클레오티드에 입체적으로 더 큰 화학기를 도입할 수 있다. 이는 이러한 더 큰 화학기가 세포질에서 제거될 것이고, 따라서 세포의 세포질 내부에 있는 올리고뉴클레오티드의 생물학적 활성을 방해하지 않아야 하기 때문이다. 그 결과, 이러한 더 큰 화학기는 뉴클레아제 저항성, 친유성, 전하, 열안정성, 특이성 및 감소된 면역원성과 같은 다양한 이점을 뉴클레오티드 또는 올리고뉴클레오티드에 부여하도록 조작될 수 있다. 글루타티온 민감성 모이어티의 구조는 이의 방출 동역학을 수정하도록 조작될 수 있다.

[0367] 글루타티온 민감성 모이어티는 뉴클레오티드의 당에 부착될 수 있다. 글루타티온 민감성 모이어티는 변형된 뉴클레오티드의 당의 2′-탄소에 부착될 수 있다. 일부 구현예들에서, 상기 글루타티온 민감성 모이어티는, 특히 변형된 뉴클레오티드가 올리고뉴클레오티드의 5’ 말단 뉴클레오티드인 경우, 당의 5'-탄소에 위치한다. 상기 글루타티온 민감성 모이어티는, 특히 변형된 뉴클레오티드가 올리고뉴클레오티드의 3’ 말단 뉴클레오티드인 경우, 당의 3'-탄소에 위치할 수 있다. 상기 글루타티온 민감성 모이어티는 술포닐기를 포함할 수 있다. 예컨대, 2016년 8월 23일에 제출한 “가역적으로 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조성물 및 이의 사용”이라는 제목의 미국 가출원 제62/378,635호를 참조하고, 이의 내용은 이의 관련 개시를 위해 본원에 원용된다.

[0368] **표적화 리간드**

[0369] 본 개시의 올리고뉴클레오티드를 하나 이상의 세포 또는 하나 이상의 기관에 표적화하는 것이 바람직할 수

있다. 이러한 전략은 다른 기관에서 바람직하지 않은 효과를 피하는 데 도움이 될 수 있거나, 또는 상기 올리고뉴클레오티드에 유익하지 않을 세포, 조직 또는 기관에 대한 올리고뉴클레오티드의 과도한 손실을 피할 수 있다. 본원에 개시된 올리고뉴클레오티드는 특정 조직, 세포 또는 기관의 표적화를 용이하게 하기 위해, 예컨대, 간으로의 올리고뉴클레오티드의 전달을 용이하게 하기 위해 변형될 수 있다. 본원에 개시된 올리고뉴클레오티드는 간의 간세포로의 올리고뉴클레오티드의 전달을 용이하게 하도록 변형될 수 있다. 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 표적화 리간드에 접합된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0370] 표적화 리간드는 탄수화물, 아미노당, 콜레스테롤, 펩티드, 폴리펩티드, 단백질 또는 단백질의 일부(예컨대, 항체 또는 항체 단편) 또는 지질을 포함할 수 있다. 표적화 리간드는 압타머일 수 있다. 예를 들어, 표적화 리간드는 종양 맥관구조 또는 신경교종 세포를 표적화하는 데 사용되는 RGD 펩티드, 종양 맥관구조 또는 기공(stoma)을 표적화하는 CREKA 펩티드, 트랜스페린, 락토페린, 또는 CNS 맥관구조에서 발현되는 트랜스페린 수용체를 표적화하는 앱타머, 또는 신경교종 세포에서 EGFR을 표적화하는 항 EGFR 항체일 수 있다. 상기 표적화 리간드는 하나 이상의 GalNAc 모이어티일 수 있다.

[0371] 올리고뉴클레오티드의 1개 이상(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 뉴클레오티드는 각각 별도의 표적화 리간드에 접합될 수 있다. 올리고뉴클레오티드의 2개 내지 4개의 뉴클레오티드는 각각 별도의 표적화 리간드에 접합될 수 있다. 표적화 리간드는 센스 또는 안티센스 가닥의 말단 중 하나에서 2 내지 4개의 뉴클레오티드에 접합되어(예컨대, 리간드는 센스 또는 안티센스 가닥의 5' 또는 3' 말단 상의 2 내지 4개의 뉴클레오티드 돌출부 또는 연장부에 접합되어), 표적화 리간드는 칫솔의 강모와 유사하고 올리고뉴클레오티드는 칫솔과 유사하게 된다. 예를 들어, 올리고뉴클레오티드는 센스 가닥의 5' 또는 3' 말단 중 하나에 줄기-루프를 포함할 수 있고 줄기의 루프의 1, 2, 3 또는 4개 뉴클레오티드는 개별적으로 표적화 리간드에 접합될 수 있다.

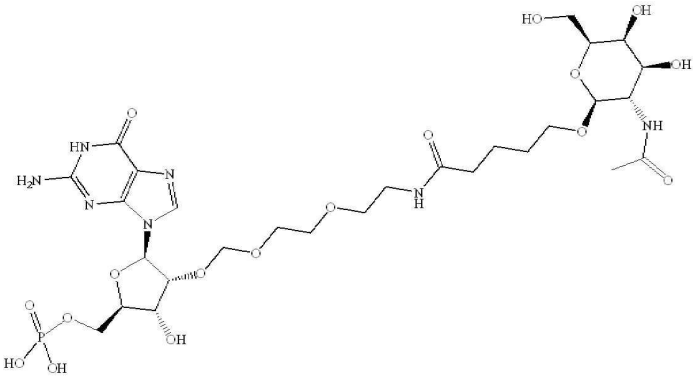
[0372] 대상체 간의 간세포에 대한 HBV 항원의 발현을 감소시키는 올리고뉴클레오티드를 표적화하는 것이 바람직할 수 있다. 임의의 적합한 간세포 표적화 모이어티가 상기 목적을 위해 사용될 수 있다.

[0373] GalNAc는 아시알로당단백질 수용체(ASGPR)에 대한 고친화성 리간드이며, 이는 주로 간세포의 정현파 표면에서 발현되며 말단 갈락토스 또는 N-아세틸 갈락토사민 잔기(아시아알로당단백질)를 함유하는 순환 당단백질의 결합, 내재화 및 후속 제거에 중요한 역할을 한다. 본 개시의 올리고뉴클레오티드에 대한 GalNAc 모이어티의 접합(간접적 또는 직접적)은 이러한 간세포에서 발현되는 ASGPR에 대해 이러한 올리고뉴클레오티드를 표적화하는 데 사용될 수 있다.

[0374] 본 개시의 올리고뉴클레오티드는 1가 GalNAc에 직접 또는 간접적으로 접합된다. 일부 구현예들에서, 상기 올리고뉴클레오티드는 하나 초과의 1가 GalNAc에 직접 또는 간접적으로 접합된다(즉, 2, 3 또는 4개의 1가 GalNAc 모이어티에 접합되고, 전형적으로 3 또는 4개의 1가 GalNAc 모이어티에 접합된다). 일부 구현예들에서, 본 개시의 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 2가 GalNAc, 3가 GalNAc, 또는 4가 GalNAc 모이어티에 접합된다.

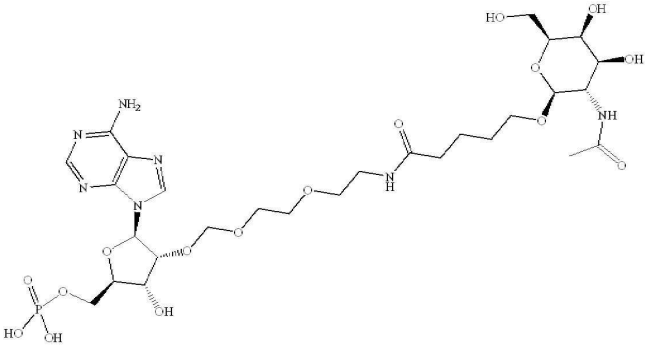
[0375] 일부 구현예들에서, 올리고뉴클레오티드의 1개 이상(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 뉴클레오티드는 각각 GalNAc 모이어티에 접합될 수 있다. 일부 구현예들에서, 줄기-루프의 루프(L)의 2 내지 4개 뉴클레오티드는 각각 별개의 GalNAc에 접합된다. 일부 구현예들에서, 표적화 리간드는 센스 또는 안티센스 가닥의 말단 중 하나에서 2 내지 4개의 뉴클레오티드에 접합되어(예컨대, 리간드는 센스 또는 안티센스 가닥의 5' 또는 3' 말단 상의 2 내지 4개의 뉴클레오티드 돌출부 또는 연장부에 접합되어), GalNAc 모이어티는 칫솔의 강모와 유사하고 올리고뉴클레오티드는 칫솔과 유사하게 된다. 예를 들어, 올리고뉴클레오티드는 센스 가닥의 5' 또는 3' 말단 중 하나에 줄기-루프를 포함할 수 있고 줄기의 루프의 1, 2, 3 또는 4개 뉴클레오티드는 개별적으로 GalNAc 모이어티에 접합될 수 있다. 일부 구현예들에서, GalNAc 모이어티는 센스 가닥의 뉴클레오티드에 접합된다. 예를 들어, 4개의 GalNAc 모이어티는 센스 가닥의 테트라루프에서 뉴클레오티드에 접합될 수 있으며, 여기서 각 GalNAc 모이어티는 하나의 뉴클레오티드에 접합된다.

[0376] 일부 구현예들에서, 본원의 올리고뉴클레오티드는 하기에 묘사된 바와 같이 [ademg-GalNAc] 또는 2'-아미노디에톡시메탄올-구아니딘-GalNAc로 지칭되는 구아니딘 뉴클레오티드에 부착된 1가 GalNAc를 포함한다:



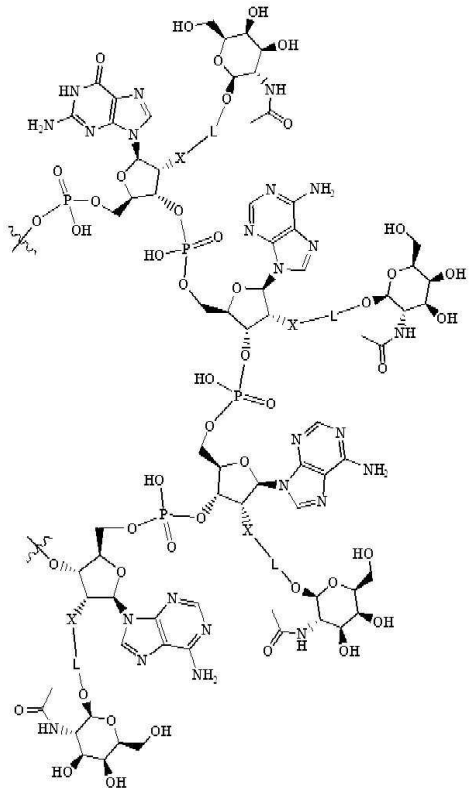
[0377]

[0378] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드는 하기에 도시된 바와 같이 [ademg-GalNAc] 또는 2'-아미노디에톡시메탄올-아데딘-GalNAc로 지칭되는 아데닌 뉴클레오티드에 부착된 1가 GalNAc를 포함한다:



[0379]

[0380] 뉴클레오티드 서열 GAAA(L = 링커, X = 헤테로원자) 줄기 부착점을 5'에서 3'으로 포함하는 루프에 대해 상기 접합의 예를 하기에 나타낸다. 상기 루프는, 예를 들어, 도 1에 도시된 분자의 위치 27-30에 존재할 수 있다. 화학식에서, ≈ 은 올리고뉴클레오티드 가닥에 대한 부착점이다.

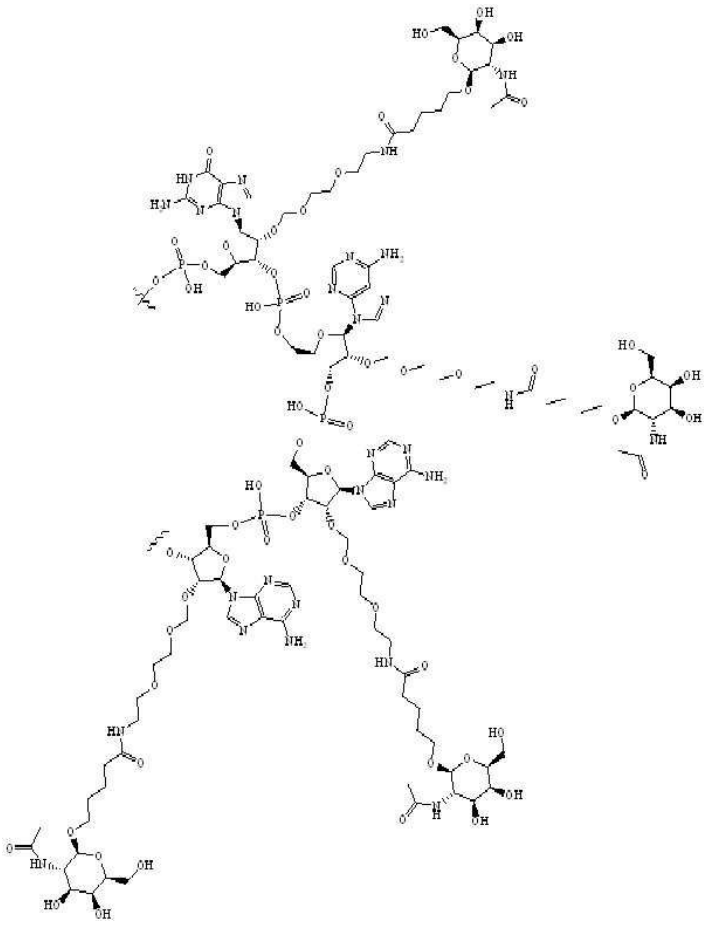


[0381]

[0382] 적절한 방법 또는 화학(예컨대, 클릭 화학)을 사용하여 표적화 리간드를 뉴클레오티드에 연결할 수 있다. 표적화 리간드는 클릭 링커를 사용하여 뉴클레오티드에 접합될 수 있다. 아세탈 기반 링커는 본원에 기재된 올리고

뉴클레오티드 중 임의의 하나의 뉴클레오티드에 표적화 리간드를 접합시키는 데 사용될 수 있다. 아세탈 기반 링커는, 예를 들어, 2016년 6월 23일에 공개된 국제 특허 출원 공보 제WO2016100401 A1호에 개시되어 있고, 상기 링커와 관련된 이의 내용은 본원에 원용된다. 상기 링커는 불안정한 링커일 수 있다. 하지만, 상기 링커는 안정적일 수 있다.

[0383] 뉴클레오티드 GAAA를 5'에서 3'으로 포함하는 루프에 대한 예를 하기에 나타내었고, 여기서 GalNAc 모이어티는 아세탈 링커를 사용하여 루프의 뉴클레오티드에 부착된다. 상기 루프는, 예를 들어, 도 1에 도시된 분자의 위치 27-30에 존재할 수 있다. 화학식에서,  은 올리고뉴클레오티드 가닥에 대한 부착점이다.



[0384]

[0385] 알라닌 아미노전이효소 급성악화의 인지 및 관리

[0386] 면밀한 환자 모니터링이 중요하며 하기의 급성악화 정의에 맞는 임의의 참가자에 대해 필요에 따라 예정되지 않은 동시 진단 평가의 필요성을 포함한다: 참가자의 기준선 ALT 값의 3배 초과이거나 기준선 후 최저값의 3배 초과이며(둘 중 더 낮은 값), 절대 ALT 값이 적어도 10 x ULN과 같은 적어도 7 x ULN인 실질적인 알라닌 아미노전이효소 급성악화(ALT) 상승.

[0387] 참가자의 기준선 ALT 값의 3배 초과이거나 기준선 후 최저값의 3배 초과이며(둘 중 더 낮은 값), 절대 ALT 값이 적어도 10 x ULN과 같은 적어도 7 x ULN인 값으로 참가자의 혈청 ALT의 확인된 상승. 연구 참가자의 ALT 증가(급성악화)에 대한 실험실 증거가 있는 경우, 참가자 관리는 즉각적인 진료소 방문 및 필요에 따라 추가 후속 방문을 포함해야 한다.

[0388] 간 기능(합성 및 배설)이 안정적인지 또는 악화되고 있는지 확인하기 위해 혈청 알부민 및 직접 빌리루빈 수치에 대하여 참가자를 확인하거나 지속적으로 모니터링해야 한다.

[0389] ALT 상승의 잠재적인 동시 원인(예컨대, A형 간염 감염(HAV), E형 간염 감염(HEV) 또는 기타 감염; 독소 노출; 간독성 약초 보조제 또는 병용 약품)에 대해 참가자를 평가할 수 있다.

[0390] 수치의 변화에 대하여 참가자의 최근 HBV DNA 수치를 확인할 수 있다. HBV DNA가 감소하는 경우, ALT 증가(급성악화)는 바이러스 돌파(저항성) NHBV 급성악화로 인한 것이 아닌 것으로 추정되며, 개입 원인이 발견되지 않는

경우 '유익한' 또는 PHBV 급성악화일 수 있다.

[0391] 간 대상부전의 생화학적 증거가 있는 ALT 증가(급성악화)의 경우, 연구 치료 중단(진단 검사 보류) 또는 중단이 권장된다. 이는 하기의 동시 검사실 결과 중 하나 또는 둘 모두와 일시적으로 관련된 ALT 증가(급성악화)이다:

[0392] i. 확인된 직접 빌리루빈 상승 > 2x 기준선 및 > 2x ULN; 또는

[0393] ii. 혈청 알부민 수치가 0.5 g/dL 이상으로 확인된 감소.

[0394] **바이오마커**

[0395] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 제공되며, 여기서 상기 방법은 환자로부터 수득한 샘플에서 생체표지, 예를 들어, HBsAg, HBeAg, HbcrAg 또는 ALT의 수치를 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 상기 결정 단계는 치료 휴지기 동안 실시될 수 있다. 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 이상의 추가 용량을 투여하는 단계는 상기 결정 단계를 따를 수 있다. 본 발명의 올리고뉴클레오티드를 재투여하거나 치료를 재개할 필요성은 결정된 전술한 생체표지의 수준에 따라 달라질 수 있다. 치료를 중단할 수 있다. 치료를 재개할 수 있다.

[0396] 만성 HBV 환자 관리에서 충족되지 않은 주요 요구 사항은 NUC 요법의 안전한 중단을 예측할 수 있는 생체표지의 정의이다. NUC 요법의 중단을 고려할 최적의 시간에 대한 현재 치료 지침에 대한 합의가 없다. HBV e-항원 음성(HBeAg 음성) 환자에서 HBV(HBsAg) 또는 HBsAg의 표면 항원을 100 IU/ml(7) 미만의 값으로 혈청전환하는 것이 안전한 중단점으로 일부 권장되지만, 상기 값은 소수의 NUC 치료 환자에서 관찰된다. HBeAg 환자의 NUC 치료 중단에 대한 최근 FINITE 연구에서는 21명의 환자 중 13명이 거의 3년 동안 치료를 중단할 수 있었지만, 어떤 환자가 안전하게 요법을 중단할 수 있는지를 구분하는 기준이 아직 확인되지 않았다고 보고한다. 본 발명에 따르면, 항바이러스성 면역은 HBV 감염의 억제 및 조절에 중요한 역할을 하므로 NUC 단독요법을 안전하게 중단할 수 있는 시기를 예측하기 위해, 본 발명가들은 면역학적 생체표지를 개발하였다.

[0397] 현재, 만성 B형 간염 바이러스(HBV) 환자의 임상적 관리는 어떤 환자에게 뉴클레오시(티)드-아날로그(NUC) 요법을 안전하게 중단할 수 있는지 독립적으로 결정할 수 없는 바이러스학적 매개변수에만 전적으로 기반을 두고 있다. NUC는 바이러스 복제를 효율적으로 억제하지만, HBV를 제거하지는 않는다. 따라서, 치료 중단은 바이러스 및 생화학적 재발과 연관될 수 있으며, 결과적으로 대부분의 치료는 평생 지속된다.

[0398] 항바이러스 면역은 HBV 조절에 중추적이며, NUC 또는 기타 HBV 치료 요법의 안전한 중단 결정을 위한 특정 생체표지의 개발 및 인식이 치료를 중단하거나 제거할 수 있는 시기를 결정하는 데 중요하다.

[0399] 따라서, 본 발명에 따르면, PD-1 발현이 인간의 만성 바이러스 감염에서 바이러스 특이적 T 세포의 장기 지속성에 대한 정확한 평가를 제공하는 것과 관련되기 때문에, 본 발명가들은 만성 바이러스 감염 동안 T 세포에 대한 고갈 생체표지의 발현의 유익한 역할을 살펴본다. 따라서, 본 발명은 NUC 요법 동안 환자에게 존재하는 잔여 HBV 특이적 T 세포의 수치가 NUC 항바이러스 요법의 안전한 중단을 예측하는 데 사용될 수 있음을 제시한다.

[0400] **IV. 제형**

[0401] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드는 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물의 형태일 수 있다.

[0402] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드는 약학적으로 허용가능한 염의 형태일 수 있다. 상기 약학적으로 허용가능한 염은 나트륨염일 수 있다. 상기 약학적으로 허용가능한 염은 칼륨염일 수 있다. 상기 올리고뉴클레오티드의 약학적으로 허용가능한 염은 도 2a 또는 도 2b, 바람직하게는 도 2a에 도시된 바와 같을 수 있다.

[0403] 본 발명에 따른 올리고뉴클레오티드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 본 발명에 따른 사용을 위한 약학적으로 허용가능한 용매, 담체, 부형제, 희석제 또는 보조제를 포함할 수 있는 약학적 조성물이 제공된다. 상기 약학적으로 허용가능한 용매, 담체, 부형제, 희석제 또는 보조제는 염수를 포함할 수 있다. 상기 식염수는 인산염 완충 식염수일 수 있다. 바람직하게는, 상기 올리고뉴클레오티드는 인산염 완충 식염수에서 제형화된다. 상기 약학적으로 허용가능한 용매, 담체, 부형제, 희석제 또는 보조제는 물, 예를 들어, 주사용수일 수 있다.

[0404] 올리고뉴클레오티드 사용을 용이하게 하기 위해 다양한 제형이 개발되었다. 예를 들어, 올리고뉴클레오티드는 분해를 최소화하거나, 전달 및/또는 흡수를 용이하게 하거나, 또는 제형 내의 올리고뉴클레오티드에 다른 유익한 특성을 제공하는 제형을 사용하여 대상체 또는 세포 환경에 전달될 수 있다.

[0405] HBV 항원(예컨대, HBsAg)의 발현을 감소시킬 수 있는 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 본원에

서 제공된다. 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 올리고뉴클레오티드 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공할 수 있다. 상기 조성물은 표적 세포의 즉각적인 환경으로 또는 전신적으로 대상체에게 투여될 때 올리고뉴클레오티드의 충분한 부분이 HBV 항원 발현을 감소시키기 위해 세포에 들어가도록 적합하게 제형화될 수 있다. 다양한 적합한 올리고뉴클레오티드 제형 중 임의의 것이 본원에 개시된 바와 같이 HBV 항원의 감소를 위한 올리고뉴클레오티드를 전달하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드는 인산염 완충 식염수, 리포솜, 미셀 구조, 및 캡시드와 같은 완충 용액으로 제형화될 수 있다.

[0406] 양이온성 지질을 갖는 올리고뉴클레오티드의 제형은 올리고뉴클레오티드의 세포로의 형질감염을 용이하게 하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 리포펙틴, 양이온성 글리세롤 유도체, 및 다중양이온성 분자(예컨대, 폴리리신)와 같은 양이온성 지질이 사용될 수 있다. 적합한 지질은 올리고펙타민, 리포펙타민(Life Technologies), NC388(Ribozyme Pharmaceuticals, Inc., Boulder, Colo.) 또는 FuGene 6(Roche)를 포함하며, 이들 모두는 제조업체의 지침에 따라 사용할 수 있다.

[0407] 약학적으로 허용가능한 부형제는 인산염 완충 식염수, 리포좀, 미셀 구조 및 캡시드와 같은 완충 용액일 수 있다.

[0408] 제형은 지질 나노입자를 포함할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 부형제는 리포좀, 지질, 지질 복합체, 미소구체, 미세입자, 나노구체 또는 나노입자를 포함할 수 있거나, 이를 필요로 하는 대상체의 세포, 조직, 기관 또는 신체에 투여하기 위해 제형화될 수 있다(예컨대, **Remington: The Science and Practice of Pharmacy**, 22nd edition, Pharmaceutical Press, 2013을 참조).

[0409] 본원에 개시된 제형은 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 부형제는 활성 성분의 개선된 안정성, 개선된 흡수, 개선된 용해도 및/또는 치료학적 향상을 조성물에 부여할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 부형제는 완충제(예컨대, 구연산나트륨, 인산나트륨, 트리스 염기 또는 수산화나트륨) 또는 비히클(예컨대. 완충 용액, 바셀린, 디메틸 설폭사이드 또는 광유)일 수 있다. 사용을 위한 올리고뉴클레오티드는 저장 수명을 연장하기 위해 동결건조된 다음 사용(예컨대, 대상체에 투여) 전에 용액으로 만들어질 수 있다. 이에 따라, 본원에 기재된 올리고뉴클레오티드 중 임의의 하나를 포함하는 조성물에서 약학적으로 허용가능한 부형제는 동결보호제(예컨대, 만니톨, 락토오스, 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리비닐 피롤리돈), 또는 붕괴 온도 조절제(예컨대, 덱스트란, 피콜 또는 젤라틴)일 수 있다.

[0410] 약학적 조성물은 이의 의도된 투여 경로에 적합하도록 제형화된다. 투여 경로의 예는 비경구, 예컨대, 정맥내, 피내, 피하, 경구(예컨대, 흡입), 경피(국소), 경점막 및 직장 투여를 포함한다.

[0411] 주사용으로 적합한 약학적 조성물은 멸균 수용액(수용성인 경우) 또는 분산액 및 멸균 주사용 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 정맥내 투여를 위해, 적합한 약학적으로 허용가능한 담체는 생리식염수, 정균수, 크레모포어 EL.TM. (BASF, Parsippany, N.J.) 또는 인산염 완충 식염수(PBS)를 포함한다. 약학적으로 허용가능한 담체는, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 많은 경우들에, 등장성 작용제, 예를 들어, 당, 다가알코올, 예컨대, 만니톨 또는 소르비톨, 및 염화나트륨을 조성물 내에 포함하는 것이 바람직할 것이다. 멸균 주사용 용액은 필요에 따라 위에 상기 열거된 성분 중 하나 또는 이의 조합과 함께 선택된 용매에 필요한 양의 올리고뉴클레오티드를 혼입한 다음, 멸균 여과하여 제조할 수 있다.

[0412] 조성물은 적어도 약 0.1%의 치료제(예컨대, HBV 항원 발현을 감소시키기 위한 올리고뉴클레오티드) 또는 그 이상을 함유할 수 있지만, 활성 성분(들)의 백분율은 전체 조성물의 중량 또는 부피의 약 1% 내지 약 80% 사이 또는 그 이상일 수 있다. 용해도, 생체이용률, 생물학적 반감기, 투여 경로, 제품 유효 기간 뿐만 아니라 기타 약리학적 고려 사항과 같은 인자는 이러한 약학적 제제를 제조하는 기술 분야의 숙련가에 의해 고려될 것이며, 따라서 다양한 투여량 및 치료 요법이 바람직할 수 있다.

[0413] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드가 본원에 개시된 올리고뉴클레오티드들 중 임의의 것의 간 표적화된 전달에 관한 것일 수 있지만, 다른 조직의 표적화도 또한 고려된다.

[0414] **V. 사용방법**

[0415] **HBsAg 발현 감소**

[0416] 일부 구현예들에서, HBsAg의 발현을 감소시킬 목적으로 본 발명에 따른 사용을 위한 유효량의 올리고뉴클레오티드 중 임의의 하나를 세포에 전달하는 방법이 제공된다. 본원에 제공된 방법은 임의의 적절한 세포 유형에 유용

하다. 세포는 HBV 항원을 발현하는 임의의 세포일 수 있다(예컨대, 간세포, 대식세포, 단핵구 유래 세포, 전립선암 세포, 뇌 세포, 내분비 조직, 골수, 림프절, 폐, 담낭, 간, 십이지장, 소장, 췌장, 신장, 위장관, 방광, 지방 및 연조직 및 피부). 상기 세포는 대상체로부터 수득하고 제한된 수의 계대를 거쳤을 수 있는 일차 세포일 수 있으므로, 상기 세포는 이의 자연 표현형 특성을 실질적으로 유지한다. 올리고뉴클레오티드가 전달되는 세포는 생체외 또는 시험관내일 수 있다(즉, 배양 중인 세포 또는 세포가 상주하는 유기체로 전달될 수 있음). 간세포에서만 HBsAg의 발현을 감소시키기 위한 목적으로 유효량의 본원에 개시된 올리고뉴클레오티드 중 임의의 하나를 세포에 전달하기 위한 방법이 또한 제공될 수 있다.

[0417] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드는 올리고뉴클레오티드를 함유하는 용액의 주입, 올리고뉴클레오티드에 의해 싸여진 입자에 의한 충격, 세포 또는 유기체를 올리고뉴클레오티드를 함유하는 용액에 노출, 또는 올리고뉴클레오티드 존재하의 세포막의 전기천공을 포함하는 적절한 핵산 전달 방법을 사용하여 도입될 수 있다. 올리고뉴클레오티드를 세포에 전달하기 위한 다른 적절한 방법, 예컨대, 지질 매개 담체 수송, 화학 매개 수송, 및 인산칼슘 등과 같은 양이온성 리포좀 형질감염 등이 사용될 수 있다.

[0418] 억제의 결과는 세포 또는 대상체의 하나 이상의 특성을 평가하기 위한 적절한 분석에 의해 또는 HBV 항원 발현을 나타내는 분자(예컨대, RNA, 단백질)를 평가하는 생화학적 기술에 의해 확인될 수 있다. 본원에서 제공되는 올리고뉴클레오티드가 HBV 항원의 발현 수준을 감소시키는 정도는 HBV 항원의 발현 수준(예컨대, mRNA 또는 단백질 수준)을 적절한 대조군(예컨대, 세포에서 HBV 항원 발현 수준 또는 올리고뉴클레오티드가 전달되지 않았거나 음성 대조군이 전달된 세포 집단)과 비교함으로써 평가할 수 있다. HBV 항원 발현의 적절한 대조군 수준은 대조군 수준을 매번 측정할 필요가 없도록 미리 결정된 수준 또는 값일 수 있다. 상기 미리 결정된 수준 또는 값은 다양한 형태를 취할 수 있다. 미리 결정된 수준 또는 값은 중앙값 또는 평균과 같은 단일 절단값일 수 있다.

[0419] 본 발명에 따른 사용을 위한 올리고뉴클레오티드의 투여는 세포에서 HBV 항원(예컨대, HBsAg) 발현 수준을 감소시킬 수 있다. HBV 항원 발현 수준의 감소는 HBV 항원의 적절한 대조군 수준과 비교하여 1% 이하, 5% 이하, 10% 이하, 15% 이하, 20% 이하, 25% 이하, 30% 이하, 35% 이하, 40% 이하, 45% 이하, 50% 이하, 55% 이하, 60% 이하, 70% 이하, 80% 이하, 90% 이하로의 감소일 수 있다. 적절한 대조군 수준은 본원에 기재된 바와 같은 올리고뉴클레오티드와 접촉하지 않은 세포 또는 세포군에서의 HBV 항원 발현 수준일 수 있다. 본원에 개시된 방법에 따라 세포로의 올리고뉴클레오티드의 전달 효과는 유한한 기간 후에 평가할 수 있다. 예를 들어, HBV 항원 수준은 올리고뉴클레오티드를 세포에 도입한 후 상기 세포에서 적어도 8시간, 12시간, 18시간, 24시간; 또는 적어도 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 14일, 21일, 28일, 35일, 42일, 49일, 56일, 63일, 70일, 77일, 84일, 91일, 98일, 105일, 112일, 119일, 126일, 133일, 140일 또는 147일에 분석할 수 있다.

[0420] HBV 항원(예컨대, HBsAg) 발현 수준의 감소는 투여 후 연장된 기간 동안 지속될 수 있다. HBsAg 발현의 검출가능한 감소는 본원에 기재된 올리고뉴클레오티드의 투여 후 7 내지 70일의 기간 내에 지속될 수 있다. 예를 들어, 검출가능한 감소는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 10일 내지 70일, 10일 내지 60일, 10일 내지 50일, 10일 내지 40일, 10일 내지 30일, 또는 10일 내지 20일의 기간 내에 지속될 수 있다. 검출가능한 감소는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 20일 내지 70일, 20일 내지 60일, 20일 내지 50일, 20일 내지 40일, 또는 20일 내지 30일의 기간 내에 지속될 수 있다. 검출가능한 감소는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 30일 내지 70일, 30일 내지 60일, 30일 내지 50일, 또는 30일 내지 40일의 기간 내에 지속될 수 있다. 검출가능한 감소는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 40일 내지 70일, 40일 내지 60일, 40일 내지 50일, 50일 내지 70일, 50일 내지 60일, 또는 60일 내지 70일의 기간 내에 지속될 수 있다.

[0421] HBsAg 발현의 검출가능한 감소는 본원에 기재된 사용을 위한 올리고뉴클레오티드의 투여 후 2 내지 21주의 기간 내에 지속될 수 있다. 예를 들어, 검출가능한 감소는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 2주 내지 20주, 4주 내지 20주, 6주 내지 20주, 8주 내지 20주, 10주 내지 20주, 12주 내지 20주, 14주 내지 20주, 16주 내지 20주, 또는 18주 내지 20주의 기간 내에 지속될 수 있다. 예를 들어, 검출가능한 감소는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 2주 내지 16주, 4주 내지 16주, 6주 내지 16주, 8주 내지 16주, 10주 내지 16주, 12주 내지 16주, 또는 14주 내지 16주의 기간 내에 지속될 수 있다. 검출가능한 감소는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 2주 내지 12주, 4주 내지 12주, 6주 내지 12주, 8주 내지 12주, 또는 10주 내지 12주의 기간 내에 지속될 수 있다. 검출가능한 감소는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 2주 내지 10주, 4주 내지 10주, 6주 내지 10주, 또는 8주 내지 10주의 기간 내에 지속될 수 있다.

[0422] 치료 방법에 사용하기 위한 올리고뉴클레오티드는 세포에서 올리고뉴클레오티드(예컨대, 이의 센스 가닥 및 안

티센스 가닥)를 발현하도록 조작된 이식유전자의 형태로 전달될 수 있다. 올리고뉴클레오티드는 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드를 발현하도록 조작된 이식유전자를 사용하여 전달될 수 있다. 이식유전자는 바이러스 벡터(예컨대, 아데노바이러스, 레트로바이러스, 우두 바이러스, 수두바이러스, 아데노 관련 바이러스 또는 단순 헤르페스 바이러스) 또는 비바이러스성 벡터(예컨대, 플라스미드 또는 합성 mRNA)를 사용하여 전달될 수 있다. 이식유전자는 대상체에게 직접 주입될 수 있다.

[0423] 치료 방법

[0424] HBV 치료의 주요 목표는 HBV 복제를 영구적으로 억제하고 간 질환을 개선하는 것이다. 임상적으로 중요한 단기 목표는 HBeAg-혈청전환, 혈청 ALT 및 AST의 정상화, 간 염증의 소거 및 간 대상부전을 예방하는 것이다. 치료의 궁극적인 목표는 간경화, 간암의 발병을 예방하고 생존을 연장하기 위한 지속적인 반응을 달성하는 것이다. 다른 치료법에 따르면, HBV 감염은 감염된 간세포의 핵에 특정 형태의 바이러스 공유결합 폐쇄 원형 DNA(ccc HBV DNA)가 지속되기 때문에 완전히 박멸될 수 없다. 하지만, 치료로 인한 혈청 HBsAg 제거는 만성 HBV 감염 종료의 지표이며 최상의 장기적인 결과와 관련이 있다.

[0425] 본 발명은 대상체에서 HBsAg 발현을 감소시키는(예컨대, HBsAg 단백질 발현을 감소시키는) 방법에 관한 것일 수 있다. 상기 방법은 본원에 개시된 올리고뉴클레오티드 중 임의의 하나의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 본 개시는 HBV 감염 및/또는 HBV 감염과 관련된 질병 또는 장애의 위험이 있는(또는 감염되기 쉬운) 대상체를 치료하는 예방적 및 치료적 방법 모두를 제공한다.

[0426] 본 발명은 대상체에서 B형 간염 바이러스 감염 또는 B형 간염 바이러스 감염과 관련된 질병 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본원에 개시된 바와 같은 치료적 유효량의 올리고뉴클레오티드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0427] 본 발명은 B형 간염 바이러스에 감염된 대상체에서 혈청전환을 촉진하는 방법을 제공할 수 있으며, 상기 방법은 하기의: 본원에 개시된 바와 같은 치료적 유효량의 올리고뉴클레오티드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약학적으로 허용가능한 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계; 및 포유동물의 혈청 샘플에서 HBeAg + HbeAb의 존재 및/또는 HbsAg의 존재에 대해 모니터링하는 단계를 포함하고, 여기서 상용 ELISA 시스템의 현재 입수 가능한 검출 한계에 따라 결정되는 바와 같이 HBeAg를 혈청전환의 결정인자로 모니터링하는 경우 혈청 샘플에 HBeAg의 부재와 HBeAb의 존재, 또는 혈청전환의 결정인자로서 HBsAg를 모니터링하는 경우 혈청 샘플에 HBsAg의 부재가 포유동물의 혈청전환 또는 PHBV 발생의 지표가 된다.

[0428] 본 발명은 B형 간염 바이러스에 감염된 대상체에서 HBV DNA의 양을 감소시키는 방법을 제공할 수 있고, 상기 방법은 본원에 개시된 바와 같은 치료적 유효량의 올리고뉴클레오티드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0429] 본 발명은 HBV에 대한 PHBV 혈청전환 반응을 유도하는 방법을 제공할 수 있고, 상기 방법은 본원에 개시된 바와 같은 치료적 유효량의 올리고뉴클레오티드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0430] 본원에 기재된 치료 방법에 따르면, HBV 항원 HBsAg가 감소될 수 있다. HBV 항원 HBeAg가 감소될 수 있다. HBV 항원의 존재가 충분히 감소되어, 상용 ELISA 시스템의 현재 입수 가능한 검출 한계에 의해 결정된 바와 같이 HBeAg를 혈청전환 결정인자로 모니터링하는 경우 혈청 HBeAg 부재 + 혈청 HBeAb 존재로 정의되거나, 또는 HBsAg를 혈청전환 결정인자로 모니터링하는 경우 혈청 HBsAg 부재로 정의되는 혈청전환을 발생시킬 수 있다.

[0431] 본원에 기재된 치료 방법에 따르면, HBV DNA의 양은 본원에 기재된 바와 같은 올리고뉴클레오티드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물의 투여 전의 양과 비교하여 90% 감소될 수 있다.

[0432] 본원에 기재된 치료 방법에 따르면, 대상체에서 HBV 바이러스 부하가 감소될 수 있다. HBV 바이러스 부하는 대상체에서 억제될 수 있다.

[0433] 본원에 기재된 치료 방법에 따르면, 대상체는 NUC의 치료 경험이 없는 환자이다.

[0434] 본원에 기재된 치료 방법에 따르면, 치료되는 대상체는 인간이다.

[0435] **VI. 번호가 부가된 구현예들**

[0436] 1. 안티센스 가닥과 이중체 영역을 형성하는 센스 가닥을 포함하는 올리고뉴클레오티드로서,

[0437] 상기 센스 가닥은 GACAAAAAUCCUCACAAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC(서열번호 1)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

[0438] 위치 3, 8-10, 12, 13, 및 17의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

[0439] 위치 1, 2, 4-7, 11, 14-16, 18-26 및 31-36의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

[0440] 여기서 상기 센스 가닥 상의 -GAAA- 서열의 각 뉴클레오티드는 1가 GalNAc 모이어티에 접합되며; 그리고

[0441] 상기 안티센스 가닥은 UUAUUGUGAGGAUUUUUGUCGG(서열번호 2)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

[0442] 위치 2, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 및 19의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

[0443] 위치 1, 4, 6, 9, 11, 13, 15, 17, 18, 및 20-22의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이, 위치 2와 위치 3의 뉴클레오티드 사이, 위치 3과 위치 4의 뉴클레오티드 사이, 위치 20과 위치 21의 뉴클레오티드 사이, 및 위치 21과 위치 22의 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

[0444] 여기서 상기 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오티드 당의 4'-탄소는 메톡시 인산염(MOP)을 포함하는, 올리고뉴클레오티드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서,

[0445] 인간 환자의 B형 간염 또는 B형 간염 바이러스(HBV) 감염을 치료하는 방법에 사용되며,

[0446] 상기 방법은 약 0.1 mg/kg 내지 약 12 mg/kg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량을 피하 경로를 통해 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 올리고뉴클레오티드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0447] 2. 안티센스 가닥과 이중체 영역을 형성하는 센스 가닥을 포함하는 올리고뉴클레오티드로서,

[0448] 상기 센스 가닥은 GACAAAAAUCCUCACAAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC(서열번호 1)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

[0449] 위치 3, 8-10, 12, 13, 및 17의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

[0450] 위치 1, 2, 4-7, 11, 14-16, 18-26 및 31-36의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

[0451] 여기서 상기 센스 가닥 상의 -GAAA- 서열의 각 뉴클레오티드는 1가 GalNAc 모이어티에 접합되며; 그리고

[0452] 상기 안티센스 가닥은 UUAUUGUGAGGAUUUUUGUCGG(서열번호 2)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

[0453] 위치 2, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 및 19의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

[0454] 위치 1, 4, 6, 9, 11, 13, 15, 17, 18, 및 20-22의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이, 위치 2와 위치 3의 뉴클레오티드 사이, 위치 3과 위치 4의 뉴클레오티드 사이, 위치 20과 위치 21의 뉴클레오티드 사이, 및 위치 21과 위치 22의 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

[0455] 여기서 상기 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오티드 당의 4'-탄소는 메톡시 인산염(MOP)을 포함하는, 올리고뉴클레오티드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서,

[0456] 인간 환자의 B형 간염 또는 B형 간염 바이러스(HBV) 감염을 치료하는 방법에 사용되며,

[0457] 상기 방법은 약 6 mg 내지 약 800 mg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량을 피하 경로를 통해 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 올리고뉴클레오티드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0458] 3. 구현예 1 또는 구현예 2에 있어서,

[0459] 상기 B형 간염 또는 HBV 감염은 만성 B형 간염 또는 만성 HBV 감염인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0460] 4. 구현예 1 내지 구현예 3 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0461] 상기 올리고뉴클레오티드는 피하 주사로 투여되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0462] 5. 구현예 1 또는 구현예 3 내지 구현예 4 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0463] 상기 초기 용량은 약 0.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0464] 6. 구현예 1 또는 구현예 3 내지 구현예 5 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0465] 상기 초기 용량은 약 1.5 mg/kg 내지 약 6mg/kg인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0466] 7. 구현예 1 또는 구현예 3 내지 구현예 6 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0467] 상기 초기 용량은 약 1.5 mg/kg인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0468] 8. 구현예 1 또는 구현예 3 내지 구현예 6 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0469] 상기 초기 용량은 약 3 mg/kg인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0470] 9. 구현예 1 또는 구현예 3 내지 구현예 6 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0471] 상기 초기 용량은 약 6 mg/kg인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0472] 10. 구현예 2 내지 구현예 4 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0473] 상기 초기 용량은 약 34 mg/kg 내지 약 667mg/kg인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0474] 11. 구현예 2 내지 구현예 4 또는 구현예 10 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0475] 상기 초기 용량은 약 100 mg/kg 내지 약 400mg/kg인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0476] 12. 구현예 2 내지 구현예 4 또는 구현예 10 내지 구현예 11 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0477] 상기 초기 용량은 약 100 mg인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0478] 13. 구현예 2 내지 구현예 4 또는 구현예 10 내지 구현예 11 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0479] 상기 초기 용량은 약 200 mg인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0480] 14. 구현예 2 내지 구현예 4 또는 구현예 10 내지 구현예 11 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0481] 상기 초기 용량은 약 400 mg인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0482] 15. 구현예 1 내지 구현예 14 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0483] 상기 초기 용량은 단일 용량이거나 투여되는 유일한 용량인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0484] 16. 구현예 1 내지 구현예 15 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0485] 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드를 투여하는 단계로 구성되거나 또는 필수적으로 구성되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0486] 17. 구현예 1 내지 구현예 16 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0487] 상기 방법은 다른 항 HBV 제제를 제외하고 상기 올리고뉴클레오티드를 투여하는 단계를 포함하거나, 이로 구성되거나, 또는 필수적으로 구성되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0488] 18. 구현예 1 내지 구현예 17 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0489] 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 단일 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0490] 19. 구현예 1 내지 구현예 18 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0491] 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 단일 용량으로 구성되거나, 또는 필수적으로 구성되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0492] 20. 구현예 1 내지 구현예 19 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0493] B형 간염 또는 HBV 감염의 치료는 상기 올리고뉴클레오티드의 초기 용량, 1회 용량 또는 단일 용량을 투여함으로써 제공되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0494] 21. 구현예 1, 구현예 3 내지 구현예 9 또는 구현예 15 내지 구현예 17 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0495] 상기 환자에게 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 이상의 후속 용량을 약 0.1 mg/kg 내지 약 12 mg/kg의 양으로 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0496] 22. 구현예 21에 있어서,

[0497] 상기 후속 용량(들)은 약 0.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0498] 23. 구현예 21 또는 구현예 22에 있어서,

[0499] 상기 후속 용량(들)은 약 1.5 mg/kg 내지 약 6 mg/kg인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0500] 24. 구현예 21 내지 구현예 23 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0501] 상기 후속 용량(들)은 약 1.5 mg/kg인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0502] 25. 구현예 21 내지 구현예 23 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0503] 후속 용량(들)은 약 3 mg/kg인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0504] 26. 구현예 21 내지 구현예 23 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0505] 후속 용량(들)은 약 6 mg/kg인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0506] 27. 구현예 21 내지 구현예 26 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0507] 각각의 초기 및 후속 용량들의 양은 동일하거나 상이하며 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg 및 약 6 mg/kg으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0508] 28. 구현예 2 내지 구현예 4 또는 구현예 10 내지 구현예 17 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0509] 상기 환자에게 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 이상의 후속 용량을 약 6 mg 내지 약 800 mg의 양으로 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0510] 29. 구현예 28에 있어서,

[0511] 상기 후속 용량(들)은 약 34 mg 내지 약 667 mg인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0512] 30. 구현예 28 또는 구현예 29에 있어서,

[0513] 상기 후속 용량(들)은 약 100 mg 내지 약 400 mg인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0514] 31. 구현예 28 내지 구현예 30 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0515] 상기 후속 용량(들)은 약 100 mg인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0516] 32. 구현예 28 내지 구현예 30 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0517] 후속 용량(들)은 약 200 mg인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0518] 33. 구현예 28 내지 구현예 30 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0519] 후속 용량(들)은 약 400 mg인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0520] 34. 구현예 28 내지 구현예 33 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0521] 각각의 초기 및 후속 용량들의 양은 동일하거나 상이하며 약 100 mg, 약 200 mg 및 약 400 mg으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0522] 35. 구현예 21 내지 구현예 34 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0523] 상기 용량들은 적어도 약 4주만큼 시간적으로 서로 분리되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0524] 36. 구현예 21 내지 구현예 35 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0525] 상기 용량들은 적어도 약 1개월만큼 시간적으로 서로 분리되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0526] 37. 구현예 21 내지 구현예 36 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0527] 상기 용량들은 적어도 약 2개월만큼 시간적으로 서로 분리되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0528] 38. 구현예 21 내지 구현예 37 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0529] 상기 용량들은 적어도 약 3개월만큼 시간적으로 서로 분리되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0530] 39. 구현예 21 내지 구현예 38 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0531] 상기 용량들은 적어도 약 6개월만큼 시간적으로 서로 분리되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0532] 40. 구현예 35 내지 구현예 39 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0533] 상기 각각의 용량은 동일하고 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg 또는 약 6 mg/kg의 양으로부터 선택되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0534] 41. 구현예 35 내지 구현예 39 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0535] 상기 각각의 용량은 동일하고 약 100 mg, 약 200 mg 또는 약 400 mg의 양으로부터 선택되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0536] 42. 구현예 21 내지 구현예 34 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0537] 상기 용량들은 약 4주만큼 시간적으로 서로 분리되고, 약 48주의 기간에 걸쳐 투여되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0538] 43. 구현예 21 내지 구현예 34 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0539] 상기 용량들은 약 1개월만큼 시간적으로 서로 분리되고, 약 48주의 기간에 걸쳐 투여되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0540] 44. 구현예 21 내지 구현예 34 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0541] 상기 용량들은 약 2개월만큼 시간적으로 서로 분리되고, 약 48주의 기간에 걸쳐 투여되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0542] 45. 구현예 21 내지 구현예 34 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0543] 상기 용량들은 약 3개월만큼 시간적으로 서로 분리되고, 약 48주의 기간에 걸쳐 투여되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0544] 46. 구현예 21 내지 구현예 34 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0545] 상기 용량들은 약 4주만큼 시간적으로 서로 분리되고, 약 24주의 기간에 걸쳐 투여되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0546] 47. 구현예 21 내지 구현예 34 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0547] 상기 용량들은 약 1개월만큼 시간적으로 서로 분리되고, 약 24주의 기간에 걸쳐 투여되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0548] 48. 구현예 21 내지 구현예 34 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0549] 상기 용량들은 약 2개월만큼 시간적으로 서로 분리되고, 약 24주의 기간에 걸쳐 투여되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0550] 49. 구현예 21 내지 구현예 34 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0551] 상기 용량들은 약 3개월만큼 시간적으로 서로 분리되고, 약 24주의 기간에 걸쳐 투여되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0552] 50. 구현예 21 내지 구현예 34 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0553] 상기 용량들은 약 4주만큼 시간적으로 서로 분리되고, 약 3개월의 기간에 걸쳐 투여되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0554] 51. 구현예 21 내지 구현예 34 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0555] 상기 용량들은 약 1개월만큼 시간적으로 서로 분리되고, 약 3개월의 기간에 걸쳐 투여되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0556] 52. 구현예 21 내지 구현예 34 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0557] 상기 용량들은 약 4주만큼 시간적으로 서로 분리되고, 약 12주의 기간에 걸쳐 투여되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0558] 53. 구현예 21 내지 구현예 34 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0559] 상기 용량들은 약 1개월만큼 시간적으로 서로 분리되고, 약 12주의 기간에 걸쳐 투여되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0560] 54. 구현예 42 내지 구현예 53 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0561] 상기 각각의 용량은 동일하고 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg 또는 약 6 mg/kg의 양으로부터 선택되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0562] 55. 구현예 42 내지 구현예 53 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0563] 상기 각각의 용량은 동일하고 약 100 mg, 약 200 mg 또는 약 400 mg의 양으로부터 선택되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0564] 56. 구현예 21 내지 구현예 34 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0565] 상기 용량들은 각각 약 4주 내지 약 1개월의 기간만큼 시간적으로 각각 분리되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0566] 57. 구현예 21 내지 구현예 34 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0567] 상기 용량들은 각각 약 4주 내지 약 2개월, 예를 들어, 약 1개월 내지 약 2개월의 기간만큼 시간적으로 각각 분리되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0568] 58. 구현예 21 내지 구현예 34 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0569] 상기 용량들은 각각 약 4주 내지 약 3개월, 예를 들어, 약 1개월 내지 약 3개월, 예를 들어, 약 2개월 내지 약 3개월의 기간만큼 시간적으로 각각 분리되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0570] 59. 구현예 21 내지 구현예 34 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0571] 상기 용량들은 각각 약 4주 내지 약 6개월, 예를 들어, 약 1개월 내지 약 6개월, 예를 들어, 약 2개월 내지 약 6개월, 예를 들어, 약 3개월 내지 약 6개월의 기간만큼 시간적으로 각각 분리되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0572] 60. 구현예 21 내지 구현예 34 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0573] 상기 각 용량 사이의 기간은 약 4주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월 또는 약 6개월로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0574] 61. 구현예 21 내지 구현예 34 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0575] 상기 각 용량 사이의 기간은 표 1의 요법 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0576] 62. 구현예 56 내지 구현예 61 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0577] 상기 각각의 용량은 동일하고 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg 또는 약 6 mg/kg의 양으로부터 선택되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0578] 63. 구현예 56 내지 구현예 61 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0579] 상기 각각의 용량은 동일하고 약 100 mg, 약 200 mg 또는 약 400 mg의 양으로부터 선택되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0580] 64. 구현예 21 내지 구현예 63 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0581] 상기 환자에게 적어도 1회, 적어도 2회, 적어도 3회, 또는 적어도 4회 후속 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0582] 65. 구현예 1 내지 구현예 17 또는 구현예 21 내지 구현예 64 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0583] 상기 방법은 바람직하게는 약 3개월 내지 약 6개월의 치료 휴지기를 포함하는, 사용을 위한

올리고뉴클레오티드.

[0584] 66. 구현예 21 내지 구현예 65 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0585] 초기 용량과 각각의 1회 내지 10회, 바람직하게는 3회의 후속 용량 사이의 기간은 적어도 약 4주이고, 상기 방법은 약 3개월 내지 약 6개월의 치료 휴지기를 추가로 포함하고, 이 후 상기 올리고뉴클레오티드의 투여가 권장되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0586] 67. 구현예 66에 있어서,

[0587] 상기 권장된 투여는 1회 내지 10회, 바람직하게는 3회의 후속 용량을 포함하고, 바람직하게는 여기서 각각의 권장 후속 용량이 적어도 약 4주의 기간만큼 분리되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0588] 68. 구현예 1 내지 구현예 67 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0589] 상기 환자는 치료 경험이 없는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0590] 69. 구현예 1 내지 구현예 67 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0591] 상기 환자는 항바이러스 치료 경험이 없거나 또는 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0592] 70. 구현예 69에 있어서,

[0593] 상기 항바이러스 요법은 항 HBV 요법인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0594] 71. 구현예 68 또는 구현예 69에 있어서,

[0595] 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 적어도 약 6개월의 기간 동안 치료받은 적이 없는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0596] 72. 구현예 69 내지 구현예 71 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0597] 상기 항바이러스 요법은 뉴클레오티(시)드 유사체(NUC) 또는 인터페론 함유 제제인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0598] 73. 구현예 1 내지 구현예 67 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0599] 상기 환자는 뉴클레오티(시)드 유사체(NUC) 억제되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0600] 74. 구현예 1 내지 구현예 67 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0601] 상기 환자는 면역 활성인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0602] 75. 구현예 1 내지 구현예 67 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0603] 상기 환자는 간경변인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0604] 76. 구현예 1 내지 구현예 67 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0605] 상기 환자는 면역 내성인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0606] 77. 구현예 1 내지 구현예 67 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0607] 상기 환자는 비활동성 보균자인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0608] 78. 구현예 68 내지 구현예 76 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0609] 상기 환자는 HBeAg 양성인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0610] 79. 구현예 68 내지 구현예 75 또는 구현예 77 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0611] 상기 환자는 HBeAg 음성인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0612] 80. 구현예 1 내지 구현예 67 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0613] 상기 환자는 HBV 델타 동시 감염인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0614] 81. 구현예 68 내지 구현예 71 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0615] 상기 항바이러스 요법은: 인터페론; 리바비린; HBV RNA 복제 억제제; 제2 안티센스 올리고머; HBV 치료 백신; HBV 예방 백신; 라미부딘(3TC); 엔테카비르; 테노포비르; 텔비부딘(LdT); 아데포비르; HBV 항체 요법(단일클론 또는 다중클론); 항-PDL1/PD1 단일클론 항체; 항 PD-L1 안티센스 올리고뉴클레오티드; TLR7 작용제; 및 CpAM 중 하나 이상인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0616] 82. 구현예 68 내지 구현예 72 또는 구현예 81 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0617] 상기 항바이러스 요법은 엔테카비르 또는 이의 전구약물 또는 이의 활성제, 테노포비르 또는 이의 전구약물 또는 이의 활성제인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0618] 83. 구현예 1 내지 구현예 82 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0619] 상기 올리고뉴클레오티드는 단일요법으로 투여되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0620] 84. 구현예 1 내지 구현예 82 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0621] 상기 방법은 유효량의 적어도 하나의 추가 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0622] 85. 구현예 84에 있어서,

[0623] 상기 추가 치료제는 항바이러스제인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0624] 86. 구현예 85에 있어서,

[0625] 상기 항바이러스제는 추가적인 항 HBV 제제인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0626] 87. 구현예 85에 있어서,

[0627] 상기 항바이러스제는: 인터페론; 리바비린; HBV RNA 복제 억제제; 제2 안티센스 올리고머; HBV 치료 백신; HBV 예방 백신; 라미부딘(3TC); 엔테카비르; 테노포비르; 텔비부딘(LdT); 아데포비르; HBV 항체 요법(단일클론 또는 다중클론); 항-PDL1/PD1 단일클론 항체; 항 PD-L1 안티센스 올리고뉴클레오티드; TLR7 작용제; 및 CpAM 중 하나 이상인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0628] 88. 구현예 85에 있어서,

[0629] 상기 항바이러스제는 뉴클레오티(시)드 유사체(NUC)인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0630] 89. 구현예 88에 있어서,

[0631] 상기 항바이러스제는 엔테카비르 또는 이의 전구약물 또는 이의 활성제, 테노포비르 또는 이의 전구약물 또는 이의 활성제인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0632] 90. 구현예 84 내지 구현예 89 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0633] 상기 추가 치료제는 올리고뉴클레오티드와 동일하거나 상이한 투여 요법에 따라 투여되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0634] 91. 구현예 84 내지 구현예 90 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0635] 상기 올리고뉴클레오티드 및 추가 치료제는 단일 제제로 함께 투여되거나 상이한 제제로 개별적으로 투여되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0636] 92. 구현예 84 내지 구현예 91 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0637] 상기 올리고뉴클레오티드 및 상기 추가 치료제는 동시에 투여되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0638] 93. 구현예 84 내지 구현예 91 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0639] 상기 올리고뉴클레오티드 및 상기 추가 치료제는 순차적으로 투여되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0640] 94. 구현예 93에 있어서,

[0641] 상기 올리고뉴클레오티드와 추가 치료제의 투여 사이의 기간은 약 4주, 약 1개월, 약 2개월, 약 12주, 약

3개월, 약 24주 또는 약 6개월, 바람직하게는 약 12주인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0642] 95. 구현예 84 내지 구현예 91, 구현예 93 또는 구현예 94 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0643] 상기 방법은 단일요법 도입 단계를 포함하고, 여기서 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 이상의 용량은 임의의 추가 치료제의 첫 번째 용량 이전에 투여되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0644] 96. 구현예 84 내지 구현예 91, 구현예 93 또는 구현예 94 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0645] 상기 방법은 단일요법 도입 단계를 포함하고, 여기서 상기 올리고뉴클레오티드 또는 상기 약학적 조성물의 하나 이상의 용량은 상기 추가 치료제의 두 번째 용량 이전에 투여되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0646] 97. 구현예 84 내지 구현예 92 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0647] 동일한 날에 투여하는 경우, 상기 올리고뉴클레오티드와 추가 치료제는 적어도 1회 동시에 투여되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0648] 98. 구현예 84 내지 구현예 91 또는 구현예 93 내지 구현예 96 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0649] 동일한 날에 투여하는 경우, 상기 올리고뉴클레오티드와 추가 치료제는 적어도 1회 순차적으로 투여되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0650] 99. 구현예 84 내지 구현예 92 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0651] 상기 올리고뉴클레오티드 및 추가 치료제는 단일 복합 제제로 함께 투여되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0652] 100. 구현예 84 내지 구현예 99 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0653] 상기 올리고뉴클레오티드 및 추가 치료제는 상이한 제제로 개별적으로 투여되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0654] 101. 구현예 1 내지 구현예 9, 구현예 15 내지 구현예 17 및 구현예 21 내지 구현예 27, 구현예 35 내지 구현예 40, 구현예 42 내지 구현예 54, 구현예 56 내지 구현예 62, 구현예 64 내지 구현예 100 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0655] 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 환자는 약 1.5 mg/kg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량에 이어서 각각 약 1.5 mg/kg인 올리고뉴클레오티드의 3회 후속 용량을 투여받고, 여기서 상기 용량들은 약 4주의 기간만큼 시간적으로 서로 분리되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0656] 102. 구현예 1, 구현예 3 내지 구현예 9, 구현예 15 내지 구현예 17 및 구현예 21 내지 구현예 27, 구현예 35 내지 구현예 40, 구현예 42 내지 구현예 54, 구현예 56 내지 구현예 62, 구현예 64 내지 구현예 100 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0657] 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 환자는 약 3 mg/kg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량에 이어서 각각 약 3 mg/kg인 올리고뉴클레오티드의 3회 후속 용량을 투여받고, 여기서 상기 용량들은 약 4주의 기간만큼 시간적으로 서로 분리되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0658] 103. 구현예 1, 구현예 3 내지 구현예 9, 구현예 15 내지 구현예 17 및 구현예 21 내지 구현예 27, 구현예 35 내지 구현예 40, 구현예 42 내지 구현예 54, 구현예 56 내지 구현예 62, 구현예 64 내지 구현예 100 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0659] 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 환자는 약 6 mg/kg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량에 이어서 각각 약 6 mg/kg인 올리고뉴클레오티드의 3회 후속 용량을 투여받고, 상기 용량들은 약 4주의 기간만큼 시간적으로 서로 분리되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0660] 104. 구현예 1, 구현예 3 내지 구현예 9, 구현예 15 내지 구현예 17 및 구현예 21 내지 구현예 27, 구현예 35 내지 구현예 40, 구현예 42 내지 구현예 54, 구현예 56 내지 구현예 62, 구현예 64 내지 구현예 100 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0661] 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 용량을 약 1.5 mg/kg의 양으로 투여하는 단계로 구성된, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0662] 105. 구현예 1, 구현예 3 내지 구현예 9, 구현예 15 내지 구현예 17 및 구현예 21 내지 구현예 27, 구현예 35

내지 구현예 40, 구현예 42 내지 구현예 54, 구현예 56 내지 구현예 62, 구현예 64 내지 구현예 100 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0663] 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 용량을 약 3 mg/kg의 양으로 투여하는 단계로 구성된, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0664] 106. 구현예 1, 구현예 3 내지 구현예 9, 구현예 15 내지 구현예 17 및 구현예 21 내지 구현예 27, 구현예 35 내지 구현예 40, 구현예 42 내지 구현예 54, 구현예 56 내지 구현예 62, 구현예 64 내지 구현예 100 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0665] 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 용량을 약 6 mg/kg의 양으로 투여하는 단계로 구성된, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0666] 107. 구현예 1, 구현예 3 내지 구현예 9, 구현예 15 내지 구현예 17 및 구현예 21 내지 구현예 27, 구현예 35 내지 구현예 40, 구현예 42 내지 구현예 54, 구현예 56 내지 구현예 62, 구현예 64 내지 구현예 100 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0667] 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 단일 용량을 약 1.5 mg/kg의 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0668] 108. 구현예 1, 구현예 3 내지 구현예 9, 구현예 15 내지 구현예 17 및 구현예 21 내지 구현예 27, 구현예 35 내지 구현예 40, 구현예 42 내지 구현예 54, 구현예 56 내지 구현예 62, 구현예 64 내지 구현예 100 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0669] 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 단일 용량을 약 3 mg/kg의 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0670] 109. 구현예 1, 구현예 3 내지 구현예 9, 구현예 15 내지 구현예 17 및 구현예 21 내지 구현예 27, 구현예 35 내지 구현예 40, 구현예 42 내지 구현예 54, 구현예 56 내지 구현예 62, 구현예 64 내지 구현예 100 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0671] 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 단일 용량을 약 6 mg/kg의 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0672] 110. 구현예 2 내지 구현예 4, 구현예 10 내지 구현예 17 및 구현예 28 내지 구현예 39, 구현예 41 내지 구현예 53, 구현예 55 내지 구현예 61, 구현예 63 내지 구현예 100 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0673] 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 환자는 약 90 mg 또는 약 100 mg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량에 이어서 약 90 mg 또는 약 100 mg인 올리고뉴클레오티드의 3회 후속 용량을 투여받고, 여기서 상기 용량들은 약 4주의 기간만큼 시간적으로 서로 분리되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0674] 111. 구현예 2 내지 구현예 4, 구현예 10 내지 구현예 17 및 구현예 28 내지 구현예 39, 구현예 41 내지 구현예 53, 구현예 55 내지 구현예 61, 구현예 63 내지 구현예 100 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0675] 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 환자는 약 200 mg 또는 약 210 mg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량에 이어서 약 200 mg 또는 약 210 mg인 올리고뉴클레오티드의 3회 후속 용량을 투여받고, 여기서 상기 용량들은 약 4주의 기간만큼 시간적으로 서로 분리되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0676] 112. 구현예 2 내지 구현예 4, 구현예 10 내지 구현예 17 및 구현예 28 내지 구현예 39, 구현예 41 내지 구현예 53, 구현예 55 내지 구현예 61, 구현예 63 내지 구현예 100 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0677] 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 환자는 약 360 mg 또는 약 400 mg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량에 이어서 약 360 mg 또는 약 400 mg인 올리고뉴클레오티드의 3회 후속 용량을 투여받고, 여기서 상기 용량들은 약 4주의 기간만큼 시간적으로 서로 분리되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0678] 113. 구현예 2 내지 구현예 4, 구현예 10 내지 구현예 17 및 구현예 28 내지 구현예 39, 구현예 41 내지 구현예 53, 구현예 55 내지 구현예 61, 구현예 63 내지 구현예 100 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0679] 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 용량을 약 90 mg 또는 100 mg의 양으로 투여하는 단계로 구성된, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0680] 114. 구현예 2 내지 구현예 4, 구현예 10 내지 구현예 17 및 구현예 28 내지 구현예 39, 구현예 41 내지 구현예 53, 구현예 55 내지 구현예 61, 구현예 63 내지 구현예 100 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0681] 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 용량을 약 200 mg 또는 210 mg의 양으로 투여하는 단계로 구성된, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0682] 115. 구현예 2 내지 구현예 4, 구현예 10 내지 구현예 17 및 구현예 28 내지 구현예 39, 구현예 41 내지 구현예 53, 구현예 55 내지 구현예 61, 구현예 63 내지 구현예 100 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0683] 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 용량을 약 360 mg 또는 400 mg의 양으로 투여하는 단계로 구성된, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0684] 116. 구현예 2 내지 구현예 4, 구현예 10 내지 구현예 17 및 구현예 28 내지 구현예 39, 구현예 41 내지 구현예 53, 구현예 55 내지 구현예 61, 구현예 63 내지 구현예 100 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0685] 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 단일 용량을 약 90 mg 또는 약 100 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0686] 117. 구현예 2 내지 구현예 4, 구현예 10 내지 구현예 17 및 구현예 28 내지 구현예 39, 구현예 41 내지 구현예 53, 구현예 55 내지 구현예 61, 구현예 63 내지 구현예 100 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0687] 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 단일 용량을 약 200 mg 또는 약 210 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0688] 118. 구현예 2 내지 구현예 4, 구현예 10 내지 구현예 17 및 구현예 28 내지 구현예 39, 구현예 41 내지 구현예 53, 구현예 55 내지 구현예 61, 구현예 63 내지 구현예 100 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0689] 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 단일 용량을 약 360 mg 또는 약 400 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0690] 119. 구현예 101 내지 구현예 118 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0691] 상기 방법은 항바이러스제, 바람직하게는 뉴클레오티(시)드 유사체(NUC)의 투여를 추가로 포함하고, 여기서 상기 항바이러스제는 올리고뉴클레오티드에 순차적으로 투여되며, 바람직하게는 상기 올리고뉴클레오티드와 상기 항바이러스제의 투여 사이의 기간은 약 12주인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0692] 120. 구현예 1 내지 구현예 119 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0693] 상기 B형 간염 바이러스는 하기의 인간 지리적 유전자형: A(북서 유럽, 북미, 중앙 아메리카); B(인도네시아, 중국, 베트남); C(동아시아, 한국, 중국, 일본, 폴리네시아, 베트남); D(지중해 지역, 중동, 인도); E(아프리카); F(아메리카 원주민, 폴리네시아); G(미국, 프랑스); 또는 H(중앙 아메리카) 중 임의의 것으로부터 선택되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0694] 121. 구현예 1 내지 구현예 120 중 어느 한 구현예에 있어서,

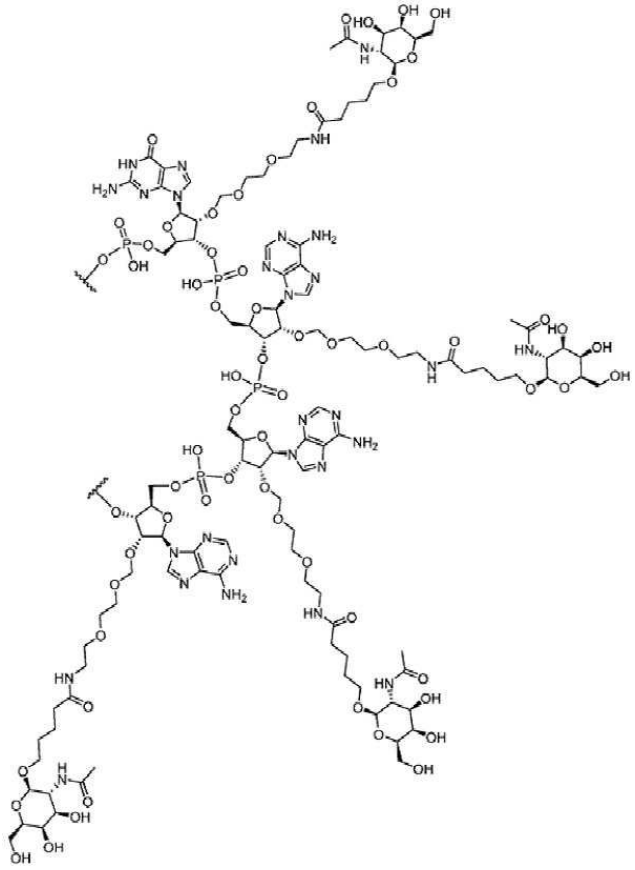
[0695] 상기 올리고뉴클레오티드는 안티센스 가닥으로 이중체 영역을 형성하는 센스 가닥을 포함하고, 여기서:

[0696] 상기 센스 가닥은 GACAAAAAUCCUCACAAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC(서열번호 1)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

[0697] 위치 3, 8-10, 12, 13, 및 17의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

[0698] 위치 1, 2, 4-7, 11, 14-16, 18-26 및 31-36의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이의 하나의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

[0699] 여기서 상기 센스 가닥 상의 -GAAA- 서열의 각 뉴클레오티드는 1가 GalNAc 모이어티에 접합되고; 여기서 상기 -GAAA- 서열은 하기의 구조를 포함하고:



[0700]

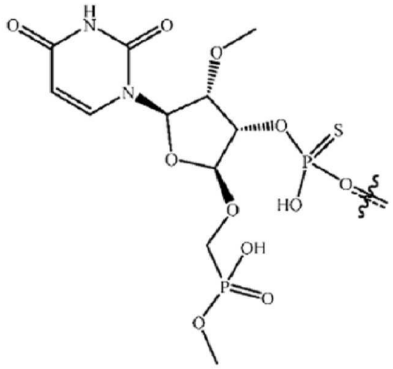
[0701] 그리고

[0702] 상기 안티센스 가닥은 UUAUUGUGAGGAUUUUUGUCGG(서열번호 2)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

[0703] 위치 2, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 및 19의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

[0704] 위치 1, 4, 6, 9, 11, 13, 15, 17, 18, 및 20-22의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이, 위치 2와 위치 3의 뉴클레오티드 사이, 위치 3과 위치 4의 뉴클레오티드 사이, 위치 20과 위치 21의 뉴클레오티드 사이, 및 위치 21과 위치 22의 뉴클레오티드 사이의 5개의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

[0705] 여기서 상기 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오티드는 하기의 구조를 가지는,



[0706]

[0707] 사용을 위한 올리고뉴클레오티드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0708] 122. 구현예 1 내지 구현예 121 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0709] 상기 올리고뉴클레오티드는 약학적으로 허용가능한 염의 형태인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0710] 123. 구현예 122에 있어서,

[0711] 상기 약학적으로 허용가능한 염은 나트륨염인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0712] 124. 구현예 122에 있어서,

[0713] 상기 약학적으로 허용가능한 염은 칼륨염인, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0714] 125. 구현예 122에 있어서,

[0715] 상기 올리고뉴클레오티드의 약학적으로 허용가능한 염은 도 2a 또는 도 2b에 도시된 바와 같은, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0716] 126. 구현예 1 내지 구현예 125 중 어느 한 구현예에 따른 사용을 위한 구현예 1 내지 구현예 125 중 어느 한 구현예의 올리고뉴클레오티드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 용매, 담체, 부형제, 희석제 또는 보조제를 포함하는, 약학적 조성물.

[0717] 127. 구현예 126에 있어서,

[0718] 상기 약학적으로 허용가능한 용매, 담체, 부형제, 희석제 또는 보조제는 식염수인, 약학적 조성물.

[0719] 128. 구현예 127에 있어서,

[0720] 상기 식염수는 인산염 완충 식염수인, 약학적 조성물.

[0721] 129. 구현예 126에 있어서,

[0722] 상기 약학적으로 허용가능한 용매, 담체, 부형제, 희석제 또는 보조제는 물, 예를 들어, 주사용수인, 약학적 조성물.

[0723] 130. 구현예 96 내지 구현예 99 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0724] 상기 올리고뉴클레오티드의 투여는 하기의:

[0725] (a) HBsAg 수치의 감소, 바람직하게는 적어도 1 로그 감소;

[0726] (b) 초기 용량의 적어도 50일 후에 결정된 바와 같은 HBsAg 수치의 적어도 1 로그 감소;

[0727] (c) HBV DNA 수치의 감소, 바람직하게는 적어도 2 로그 감소;

[0728] (d) 초기 용량의 적어도 25일 후에 결정된 바와 같은 HBV DNA 수치의 적어도 2 로그 감소;

[0729] (e) HBV DNA 수치의 90% 감소;

[0730] (f) HBcrAg 수치의 감소, 바람직하게는 적어도 1 로그 감소;

[0731] (g) 초기 용량의 적어도 25일 후에 결정된 바와 같은 HBcrAg 수치의 적어도 1 로그 감소;

[0732] (h) HBeAg 수치의 감소, 바람직하게는 적어도 1 로그 감소;

[0733] (i) 초기 용량의 적어도 50일 후에 결정된 바와 같은 HBcrAg 수치의 적어도 1 로그 감소;

[0734] (j) HBV 항원의 존재가 충분히 감소되어, 상용 ELISA 시스템의 현재 입수 가능한 검출 한계에 의해 결정된 바와 같이 HBeAg를 혈청전환 결정인자로 모니터링하는 경우 혈청 HBeAg 부재 + 혈청 HBeAb 존재로 정의되거나, 또는 HBsAg를 혈청전환 결정인자로 모니터링하는 경우 혈청 HBsAg 부재로 정의되는 혈청전환을 발생시킴;

[0735] (k) HBV 항원의 존재가 충분히 감소되어, 상용 ELISA 시스템의 현재 입수 가능한 검출 한계에 의해 결정된 바와 같이 HBeAg를 혈청전환 결정인자로 모니터링하는 경우 혈청 HBeAg 부재 + 혈청 HBeAb 존재로 정의되거나, 또는 HBsAg를 PHBV 결정인자로 모니터링하는 경우 혈청 HBsAg 부재로 정의되는 PHBV를 발생시킴;

[0736] (l) ALT 수치의 적어도 3배 증가;

[0737] (m) 초기 용량 이후 약 20일 내지 약 70일 사이에 결정된 바와 같은 ALT 수치의 적어도 3배 증가;

[0738] (n) T 세포 반응과 같은 숙주 매개, 세포 매개 면역 반응의 유도;

[0739] (o) 초기 용량 이후 임의의 시점에서 결정된 바와 같은 알부민 및 빌리루빈 수치에 실질적으로 유의적인 변화가 없음;

[0740] (p) 환자 반동의 부족 중 하나 이상으로 측정되는 임상적 이점을 제공하는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0741] 131. 구현예 1 내지 구현예 130 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0742] 상기 방법은 환자로부터 수득한 샘플에서 생체표지, 예를 들어, HBsAg, HBeAg 또는 HbcrAg의 수치를 결정하는 단계를 추가로 포함하는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0743] 132. 구현예 131에 있어서,

[0744] 상기 결정 단계는 치료 휴지기 동안 실시되는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0745] 133. 구현예 131 또는 구현예 132에 있어서,

[0746] 상기 결정 단계 이후 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 이상의 추가 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 올리고뉴클레오티드.

[0747] 134. 인간 환자의 B형 간염 또는 B형 간염 바이러스(HBV) 감염을 치료하는 방법으로서,

[0748] 상기 방법은 상기 환자에게 안티센스 가닥으로 이중체 영역을 형성하는 센스 가닥을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 투여하는 단계로서,

[0749] 상기 센스 가닥은 GACAAAAAUCCUCACAAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC(서열번호 1)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

[0750] 위치 3, 8-10, 12, 13, 및 17의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

[0751] 위치 1, 2, 4-7, 11, 14-16, 18-26 및 31-36의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

[0752] 여기서 상기 센스 가닥 상의 -GAAA- 서열의 각 뉴클레오티드는 1가 GalNAc 모이어티에 접합되며; 그리고

[0753] 상기 안티센스 가닥은 UUAUUGUGAGGAUUUUUGUCGG(서열번호 2)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

[0754] 위치 2, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 및 19의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

[0755] 위치 1, 4, 6, 9, 11, 13, 15, 17, 18, 및 20-22의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이, 위치 2와 위치 3의 뉴클레오티드 사이, 위치 3과 위치 4의 뉴클레오티드 사이, 위치 20과 위치 21의 뉴클레오티드 사이, 및 위치 21과 위치 22의 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

[0756] 여기서 상기 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오티드 당의 4'-탄소는 메톡시 인산염(MOP)을 포함하는, 올리고뉴클레오티드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하고,

[0757] 상기 방법은 약 0.1 mg/kg 내지 약 12 mg/kg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량을 피하 경로를 통해 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0758] 135. 인간 환자의 B형 간염 또는 B형 간염 바이러스(HBV) 감염을 치료하는 방법으로서,

[0759] 상기 방법은 상기 환자에게 안티센스 가닥으로 이중체 영역을 형성하는 센스 가닥을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 투여하는 단계로서,

[0760] 상기 센스 가닥은 GACAAAAAUCCUCACAAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC(서열번호 1)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

[0761] 위치 3, 8-10, 12, 13, 및 17의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

[0762] 위치 1, 2, 4-7, 11, 14-16, 18-26 및 31-36의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

[0763] 여기서 상기 센스 가닥 상의 -GAAA- 서열의 각 뉴클레오티드는 1가 GalNAc 모이어티에 접합되며; 그리고

[0764] 상기 안티센스 가닥은 UUAUUGUGAGGAUUUUUGUCGG(서열번호 2)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

[0765] 위치 2, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 및 19의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

[0766] 위치 1, 4, 6, 9, 11, 13, 15, 17, 18, 및 20-22의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이, 위치 2와 위치 3의 뉴클레오티드 사이, 위치 3과 위치 4의 뉴클레오티드 사이, 위치 20과 위치 21의 뉴클레오티드 사이, 및 위치 21과 위치 22의 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

[0767] 여기서 상기 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오티드 당의 4'-탄소는 메톡시 인산염(MOP)을 포함하는, 올리고뉴클레오티드

[0768] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하고,

[0769] 상기 방법은 약 6 mg 내지 약 800 mg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량을 피하 경로를 통해 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0770] 136. 구현예 134 또는 구현예 135에 있어서,

[0771] 상기 B형 간염 또는 HBV 감염은 만성 B형 간염 또는 만성 HBV 감염인, 방법.

[0772] 137. 구현예 134 내지 구현예 136 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0773] 상기 올리고뉴클레오티드는 피하 주사로 투여되는, 방법.

[0774] 138. 구현예 134 또는 구현예 136 내지 구현예 137 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0775] 상기 초기 용량은 약 0.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg인, 방법.

[0776] 139. 구현예 134 또는 구현예 136 내지 구현예 138 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0777] 상기 초기 용량은 약 1.5 mg/kg 내지 약 6 mg/kg인, 방법.

[0778] 140. 구현예 134 또는 구현예 136 내지 구현예 139 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0779] 상기 초기 용량은 약 1.5 mg/kg인, 방법.

[0780] 141. 구현예 134 또는 구현예 136 내지 구현예 139 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0781] 상기 초기 용량은 약 3 mg/kg인, 방법.

[0782] 142. 구현예 134 또는 구현예 136 내지 구현예 139 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0783] 상기 초기 용량은 약 6 mg/kg인, 방법.

[0784] 143. 구현예 135 내지 구현예 137 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0785] 상기 초기 용량은 약 34 mg 내지 약 667 mg인, 방법.

[0786] 144. 구현예 135 내지 구현예 137 또는 구현예 143 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0787] 상기 초기 용량은 약 100 mg 내지 약 400 mg인, 방법.

[0788] 145. 구현예 135 내지 구현예 137 또는 구현예 143 내지 구현예 144 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0789] 상기 초기 용량은 약 100 mg인, 방법.

[0790] 146. 구현예 135 내지 구현예 137 또는 구현예 143 내지 구현예 144 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0791] 상기 초기 용량은 약 200 mg인, 방법.

[0792] 147. 구현예 135 내지 구현예 137 또는 구현예 143 내지 구현예 144 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0793] 상기 초기 용량은 약 400 mg인, 방법.

[0794] 148. 구현예 134 내지 구현예 147 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0795] 상기 초기 용량은 단일 용량이거나 투여되는 유일한 용량인, 방법.

[0796] 149. 구현예 134 내지 구현예 148 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0797] 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드를 투여하는 단계로 구성되는, 방법.

[0798] 150. 구현예 134 내지 구현예 149 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0799] 상기 방법은 다른 항 HBV 제제를 제외하고 상기 올리고뉴클레오티드를 투여하는 단계를 포함하거나 또는 이로 구성되는, 방법.

[0800] 151. 구현예 134 내지 구현예 150 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0801] 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 단일 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0802] 152. 구현예 134 내지 구현예 151 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0803] 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 단일 용량을 투여하는 단계로 구성되는, 방법.

[0804] 153. 구현예 134 내지 구현예 152 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0805] B형 간염 또는 HBV 감염의 치료는 상기 올리고뉴클레오티드의 초기 용량, 1회 용량 또는 단일 용량을 투여함으로써 제공되는, 방법.

[0806] 154. 구현예 134, 구현예 136 내지 구현예 142 또는 구현예 148 내지 구현예 150 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0807] 상기 환자에게 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 이상의 후속 용량을 약 0.1 mg/kg 내지 약 12 mg/kg의 양으로 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[0808] 155. 구현예 154에 있어서,

[0809] 상기 후속 용량(들)은 약 0.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg인, 방법.

[0810] 156. 구현예 154 또는 구현예 155에 있어서,

[0811] 상기 후속 용량(들)은 약 1.5 mg/kg 내지 약 6 mg/kg인, 방법.

[0812] 157. 구현예 154 내지 구현예 156 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0813] 상기 후속 용량(들)은 약 1.5 mg/kg인, 방법.

[0814] 158. 구현예 154 내지 구현예 156 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0815] 후속 용량(들)은 약 3 mg/kg인, 방법.

[0816] 159. 구현예 154 내지 구현예 156 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0817] 후속 용량(들)은 약 6 mg/kg인, 방법.

[0818] 160. 구현예 154 내지 구현예 159 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0819] 각각의 초기 및 후속 용량들의 양은 동일하거나 상이하며 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg 및 약 6 mg/kg으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 방법.

[0820] 161. 구현예 135 내지 구현예 137 또는 구현예 143 내지 구현예 150 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0821] 상기 환자에게 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 이상의 후속 용량을 약 6 mg/kg 내지 약 800 mg/kg의 양으로 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[0822] 162. 구현예 161에 있어서,

[0823] 상기 후속 용량(들)은 약 34 mg 내지 약 667 mg인, 방법.

[0824] 163. 구현예 161 또는 구현예 162에 있어서,

[0825] 상기 후속 용량(들)은 약 100 mg 내지 약 400 mg인, 방법.

[0826] 164. 구현예 161 내지 구현예 163 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0827] 상기 후속 용량(들)은 약 100 mg인, 방법.

[0828] 165. 구현예 161 내지 구현예 163 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0829] 후속 용량(들)은 약 200 mg인, 방법.

[0830] 166. 구현예 161 내지 구현예 163 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0831] 후속 용량(들)은 약 400 mg인, 방법.

[0832] 167. 구현예 161 내지 구현예 166 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0833] 각각의 초기 및 후속 용량들의 양은 동일하거나 상이하며 약 100 mg, 약 200 mg 및 약 400 mg으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 방법.

[0834] 168. 구현예 154 내지 구현예 167 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0835] 상기 용량들은 적어도 약 4주만큼 시간적으로 서로 분리되는, 방법.

[0836] 169. 구현예 154 내지 구현예 168 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0837] 상기 용량들은 적어도 약 1개월만큼 시간적으로 서로 분리되는, 방법.

[0838] 170. 구현예 154 내지 구현예 169 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0839] 상기 용량들은 적어도 약 2개월만큼 시간적으로 서로 분리되는, 방법.

[0840] 171. 구현예 154 내지 구현예 170 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0841] 상기 용량들은 적어도 약 3개월만큼 시간적으로 서로 분리되는, 방법.

[0842] 172. 구현예 154 내지 구현예 171 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0843] 상기 용량들은 적어도 약 6개월만큼 시간적으로 서로 분리되는, 방법.

[0844] 173. 구현예 168 내지 구현예 172 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0845] 상기 각각의 용량은 동일하고 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg 또는 약 6 mg/kg의 양으로부터 선택되는, 방법.

[0846] 174. 구현예 168 내지 구현예 172 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0847] 상기 각각의 용량은 동일하고 약 100 mg, 약 200 mg 또는 약 400 mg의 양으로부터 선택되는, 방법.

[0848] 175. 구현예 154 내지 구현예 167 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0849] 상기 용량들은 약 4주만큼 시간적으로 서로 분리되고, 약 48주의 기간에 걸쳐 투여되는, 방법.

[0850] 176. 구현예 154 내지 구현예 167 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0851] 상기 용량들은 약 1개월만큼 시간적으로 서로 분리되고, 약 48주의 기간에 걸쳐 투여되는, 방법.

[0852] 177. 구현예 154 내지 구현예 167 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0853] 상기 용량들은 약 2개월만큼 시간적으로 서로 분리되고, 약 48주의 기간에 걸쳐 투여되는, 방법.

[0854] 178. 구현예 154 내지 구현예 167 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0855] 상기 용량들은 약 3개월만큼 시간적으로 서로 분리되고, 약 48주의 기간에 걸쳐 투여되는, 방법.

[0856] 179. 구현예 154 내지 구현예 167 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0857] 상기 용량들은 약 4주만큼 시간적으로 서로 분리되고, 약 24주의 기간에 걸쳐 투여되는, 방법.

[0858] 180. 구현예 154 내지 구현예 167 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0859] 상기 용량들은 약 1개월만큼 시간적으로 서로 분리되고, 약 24주의 기간에 걸쳐 투여되는, 방법.

[0860] 181. 구현예 154 내지 구현예 167 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0861] 상기 용량들은 약 2개월만큼 시간적으로 서로 분리되고, 약 24주의 기간에 걸쳐 투여되는, 방법.

[0862] 182. 구현예 154 내지 구현예 167 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0863] 상기 용량들은 약 3개월만큼 시간적으로 서로 분리되고, 약 24주의 기간에 걸쳐 투여되는, 방법.

[0864] 183. 구현예 154 내지 구현예 167 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0865] 상기 용량들은 약 4주만큼 시간적으로 서로 분리되고, 약 3개월의 기간에 걸쳐 투여되는, 방법.

[0866] 184. 구현예 154 내지 구현예 167 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0867] 상기 용량들은 약 1개월만큼 시간적으로 서로 분리되고, 약 3개월의 기간에 걸쳐 투여되는, 방법.

[0868] 185. 구현예 154 내지 구현예 167 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0869] 상기 용량들은 약 4주만큼 시간적으로 서로 분리되고, 약 12주의 기간에 걸쳐 투여되는, 방법.

[0870] 186. 구현예 154 내지 구현예 167 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0871] 상기 용량들은 약 1개월만큼 시간적으로 서로 분리되고, 약 12주의 기간에 걸쳐 투여되는, 방법.

[0872] 187. 구현예 175 내지 구현예 186 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0873] 상기 각각의 용량은 동일하고 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg 또는 약 6 mg/kg의 양으로부터 선택되는, 방법.

[0874] 188. 구현예 175 내지 구현예 186 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0875] 상기 각각의 용량은 동일하고 약 100 mg, 약 200 mg 또는 약 400 mg의 양으로부터 선택되는, 방법.

[0876] 189. 구현예 154 내지 구현예 167 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0877] 상기 용량들은 각각 약 4주 내지 약 1개월의 기간만큼 시간적으로 각각 분리되는, 방법.

[0878] 190. 구현예 154 내지 구현예 167 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0879] 상기 용량들은 각각 약 4주 내지 약 2개월, 예를 들어, 약 1개월 내지 약 2개월의 기간만큼 시간적으로 각각 분리되는, 방법.

[0880] 191. 구현예 154 내지 구현예 167 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0881] 상기 용량들은 각각 약 4주 내지 약 3개월, 예를 들어, 약 1개월 내지 약 3개월, 예를 들어, 약 2개월 내지 약 3개월의 기간만큼 시간적으로 각각 분리되는, 방법.

[0882] 192. 구현예 154 내지 구현예 167 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0883] 상기 용량들은 각각 약 4주 내지 약 6개월, 예를 들어, 약 1개월 내지 약 6개월, 예를 들어, 약 2개월 내지 약 6개월, 예를 들어, 약 3개월 내지 약 6개월의 기간만큼 시간적으로 각각 분리되는, 방법.

[0884] 193. 구현예 154 내지 구현예 167 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0885] 상기 각 용량 사이의 기간은 약 4주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월 또는 약 6개월로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 방법.

[0886] 194. 구현예 154 내지 구현예 167 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0887] 상기 각 용량 사이의 기간은 표 1의 요법 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은, 방법.

[0888] 195. 구현예 189 내지 구현예 194 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0889] 상기 각각의 용량은 동일하고 약 1.5 mg/kg, 약 3 mg/kg 또는 약 6 mg/kg의 양으로부터 선택되는, 방법.

[0890] 196. 구현예 189 내지 구현예 194 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0891] 상기 각각의 용량은 동일하고 약 100 mg, 약 200 mg 또는 약 400 mg의 양으로부터 선택되는, 방법.

[0892] 197. 구현예 154 내지 구현예 196 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0893] 상기 환자에게 적어도 1회, 적어도 2회, 적어도 3회, 또는 적어도 4회 후속 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0894] 198. 구현예 134 내지 구현예 150 또는 구현예 154 내지 구현예 197 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0895] 상기 방법은 바람직하게는 약 3개월 내지 약 6개월의 치료 휴지기를 포함하는, 방법.

[0896] 199. 구현예 154 내지 구현예 198 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0897] 초기 용량과 각각의 1회 내지 10회, 바람직하게는 3회의 후속 용량 사이의 기간은 적어도 약 4주이고, 상기 방법은 약 3개월 내지 약 6개월의 치료 휴지기를 추가로 포함하고, 이 후 상기 올리고뉴클레오티드의 투여가 권장되는, 방법.

[0898] 200. 구현예 199에 있어서,

[0899] 상기 권장된 투여는 1회 내지 10회, 바람직하게는 3회의 후속 용량을 포함하고, 바람직하게는 여기서 각각의 권장 후속 용량이 적어도 약 4주의 기간만큼 분리되는, 방법.

[0900] 201. 구현예 134 내지 구현예 200 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0901] 상기 환자는 치료 경험이 없는, 방법.

[0902] 202. 구현예 134 내지 구현예 200 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0903] 상기 환자는 항바이러스 치료 경험이 없거나 또는 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없는, 방법.

[0904] 203. 구현예 202에 있어서,

[0905] 상기 항바이러스 요법은 항 HBV 요법인, 방법.

[0906] 204. 구현예 201 또는 구현예 202에 있어서,

[0907] 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 적어도 약 6개월의 기간 동안 치료받은 적이 없는, 방법.

[0908] 205. 구현예 202 내지 구현예 204 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0909] 상기 항바이러스 요법은 뉴클레오티(시)드 유사체(NUC) 또는 인터페론 함유 제제인, 방법.

[0910] 206. 구현예 134 내지 구현예 200 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0911] 상기 환자는 뉴클레오티(시)드 유사체(NUC) 억제되는, 방법.

[0912] 207. 구현예 134 내지 구현예 200 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0913] 상기 환자는 면역 활성인, 방법.

[0914] 208. 구현예 134 내지 구현예 200 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0915] 상기 환자는 간경변인, 방법.

[0916] 209. 구현예 134 내지 구현예 200 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0917] 상기 환자는 면역 내성인, 방법.

[0918] 210. 구현예 134 내지 구현예 200 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0919] 상기 환자는 비활동성 보균자인, 방법.

[0920] 211. 구현예 201 내지 구현예 209 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0921] 상기 환자는 HBeAg 양성인, 방법.

[0922] 212. 구현예 201 내지 구현예 208 또는 구현예 210 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0923] 상기 환자는 HBeAg 음성인, 방법.

[0924] 213. 구현예 134 내지 구현예 200 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0925] 상기 환자는 HBV 델타 동시 감염인, 방법.

[0926] 214. 구현예 201 내지 구현예 204 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0927] 상기 항바이러스 요법은: 인터페론; 리바비린; HBV RNA 복제 억제제; 제2 안티센스 올리고머; HBV 치료 백신; HBV 예방 백신; 라미부딘(3TC); 엔테카비르; 테노포비르; 텔비부딘(LdT); 아데포비르; HBV 항체 요법(단일클론 또는 다중클론); 항-PDL1/PD1 단일클론 항체; 항 PD-L1 안티센스 올리고뉴클레오티드; TLR7 작용제; 및 CpAM 중 하나 이상인, 방법.

[0928] 215. 구현예 201 내지 구현예 205 또는 구현예 14 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0929] 상기 항바이러스 요법은 엔테카비르 또는 이의 전구약물 또는 이의 활성제, 테노포비르 또는 이의 전구약물 또는 이의 활성제인, 방법.

[0930] 216. 구현예 134 내지 구현예 215 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0931] 상기 올리고뉴클레오티드는 단일요법으로 투여되는, 방법.

[0932] 217. 구현예 134 내지 구현예 215 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0933] 상기 방법은 유효량의 적어도 하나의 추가 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[0934] 218. 구현예 217에 있어서,

[0935] 상기 추가 치료제는 항바이러스제인, 방법.

[0936] 219. 구현예 218에 있어서,

[0937] 상기 항바이러스제는 추가적인 항 HBV 제제인, 방법.

[0938] 220. 구현예 218에 있어서,

[0939] 상기 항바이러스제는: 인터페론; 리바비린; HBV RNA 복제 억제제; 제2 안티센스 올리고머; HBV 치료 백신; HBV 예방 백신; 라미부딘(3TC); 엔테카비르; 테노포비르; 텔비부딘(LdT); 아데포비르; HBV 항체 요법(단일클론 또는 다중클론); 항-PDL1/PD1 단일클론 항체; 항 PD-L1 안티센스 올리고뉴클레오티드; TLR7 작용제; 및 CpAM 중 하나 이상인, 방법.

[0940] 221. 구현예 218에 있어서,

[0941] 상기 항바이러스제는 뉴클레오티(시)드 유사체(NUC)인, 방법.

[0942] 222. 구현예 221에 있어서,

[0943] 상기 항바이러스제는 엔테카비르 또는 이의 전구약물 또는 이의 활성제, 테노포비르 또는 이의 전구약물 또는 이의 활성제인, 방법.

[0944] 223. 구현예 217 내지 구현예 222 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0945] 상기 추가 치료제는 올리고뉴클레오티드와 동일하거나 상이한 투여 요법에 따라 투여되는, 방법.

[0946] 224. 구현예 217 내지 구현예 223 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0947] 상기 올리고뉴클레오티드 및 추가 치료제는 단일 제제로 함께 투여되거나 상이한 제제로 개별적으로 투여되는, 방법.

[0948] 225. 구현예 217 내지 구현예 224 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0949] 상기 올리고뉴클레오티드 및 상기 추가 치료제는 동시에 투여되는, 방법.

[0950] 226. 구현예 217 내지 구현예 224 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0951] 상기 올리고뉴클레오티드 및 상기 추가 치료제는 순차적으로 투여되는, 방법.

[0952] 227. 구현예 226에 있어서,

[0953] 상기 올리고뉴클레오티드와 추가 치료제의 투여 사이의 기간은 약 4주, 약 1개월, 약 2개월, 약 12주, 약 3개월, 약 24주 또는 약 6개월, 바람직하게는 약 12주인, 방법.

[0954] 228. 구현예 217 내지 구현예 224, 구현예 226 또는 구현예 227 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0955] 상기 방법은 단일요법 도입 단계를 포함하고, 여기서 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 이상의 용량은 임의의 추가 치료제의 첫 번째 용량 이전에 투여되는, 방법.

[0956] 229. 구현예 217 내지 구현예 224, 구현예 226 또는 구현예 227 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0957] 상기 방법은 단일요법 도입 단계를 포함하고, 여기서 상기 올리고뉴클레오티드 또는 상기 약학적 조성물의 하나 이상의 용량은 상기 추가 치료제의 두 번째 용량 이전에 투여되는, 방법.

[0958] 230. 구현예 217 내지 구현예 225 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0959] 동일한 날에 투여하는 경우, 상기 올리고뉴클레오티드와 추가 치료제는 적어도 1회 동시에 투여되는, 방법.

[0960] 231. 구현예 217 내지 구현예 224 또는 구현예 226 내지 구현예 229 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0961] 동일한 날에 투여하는 경우, 상기 올리고뉴클레오티드와 추가 치료제는 적어도 1회 순차적으로 투여되는, 방법.

[0962] 232. 구현예 217 내지 구현예 225 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0963] 상기 올리고뉴클레오티드 및 추가 치료제는 단일 복합 제제로 함께 투여되는, 방법.

[0964] 233. 구현예 217 내지 구현예 232 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0965] 상기 올리고뉴클레오티드 및 추가 치료제는 상이한 제제로 개별적으로 투여되는, 방법.

[0966] 234. 구현예 134 내지 구현예 142, 구현예 148 내지 구현예 150, 구현예 154 내지 구현예 160, 구현예 168 내지 구현예 173, 구현예 175 내지 구현예 187, 구현예 189 내지 구현예 195, 구현예 197 내지 구현예 233 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0967] 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 환자는 1.5 mg/kg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량에 이어서 각각 1.5 mg/kg인 올리고뉴클레오티드의 3회 후속 용량을 투여받고, 여기서 상기 용량들은 약 4주의 기간만큼 시간적으로 서로 분리되는, 방법.

[0968] 235. 구현예 134, 구현예 136 내지 구현예 142, 구현예 148 내지 구현예 150, 구현예 154 내지 구현예 160, 구현예 168 내지 구현예 173, 구현예 175 내지 구현예 187, 구현예 189 내지 구현예 195, 구현예 197 내지 구현예 233 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0969] 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 환자는 3 mg/kg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량에 이어서 각각 3 mg/kg인 올리고뉴클레오티드의 3회 후속 용량을 투여받고, 여기서 상기 용량들은 약 4주의 기간만큼 시간적으로 서로 분리되는, 방법.

[0970] 236. 구현예 134, 구현예 136 내지 구현예 142, 구현예 148 내지 구현예 150, 구현예 154 내지 구현예 160, 구현예 168 내지 구현예 173, 구현예 175 내지 구현예 187, 구현예 189 내지 구현예 195, 구현예 197 내지 구현예 233 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0971] 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 환자는 6 mg/kg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량에 이어서 각각 6 mg/kg인 올리고뉴클레오티드의 3회 후속 용량을 투여받고, 여기서 상기 용량들은 약 4주의 기간만큼 시간적으로 서로 분리되는, 방법.

[0972] 237. 구현예 134, 구현예 136 내지 구현예 142, 구현예 148 내지 구현예 150, 구현예 154 내지 구현예 160, 구현예 168 내지 구현예 173, 구현예 175 내지 구현예 187, 구현예 189 내지 구현예 195, 구현예 197 내지 구현예 233 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0973] 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 용량을 약 1.5 mg/kg의 양으로 투여하는 단계로 구성된, 방법.

[0974] 238. 구현예 134, 구현예 136 내지 구현예 142, 구현예 148 내지 구현예 150, 구현예 154 내지 구현예 160, 구현예 168 내지 구현예 173, 구현예 175 내지 구현예 187, 구현예 189 내지 구현예 195, 구현예 197 내지 구현예 233 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0975] 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 용량을 약 3 mg/kg의 양으로 투여하는 단계로 구성된, 방법.

[0976] 239. 구현예 134, 구현예 136 내지 구현예 142, 구현예 148 내지 구현예 150, 구현예 154 내지 구현예 160, 구현예 168 내지 구현예 173, 구현예 175 내지 구현예 187, 구현예 189 내지 구현예 195, 구현예 197 내지 구현예 233 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0977] 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 용량을 약 6 mg/kg의 양으로 투여하는 단계로 구성된, 방법.

[0978] 240. 구현예 134, 구현예 136 내지 구현예 142, 구현예 148 내지 구현예 150, 구현예 154 내지 구현예 160, 구현예 168 내지 구현예 173, 구현예 175 내지 구현예 187, 구현예 189 내지 구현예 195, 구현예 197 내지 구현예 233 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0979] 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 단일 용량을 약 1.5 mg/kg의 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0980] 241. 구현예 134, 구현예 136 내지 구현예 142, 구현예 148 내지 구현예 150, 구현예 154 내지 구현예 160, 구현예 168 내지 구현예 173, 구현예 175 내지 구현예 187, 구현예 189 내지 구현예 195, 구현예 197 내지 구현예 233 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0981] 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 단일 용량을 약 3 mg/kg의 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0982] 242. 구현예 134, 구현예 136 내지 구현예 142, 구현예 148 내지 구현예 150, 구현예 154 내지 구현예 160, 구현예 168 내지 구현예 173, 구현예 175 내지 구현예 187, 구현예 189 내지 구현예 195, 구현예 197 내지 구현예 233 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0983] 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 단일 용량을 약 6 mg/kg의 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0984] 243. 구현예 135 내지 구현예 137, 구현예 143 내지 구현예 150, 구현예 161 내지 구현예 172, 구현예 174 내지 구현예 186, 구현예 188 내지 구현예 194, 구현예 196 내지 구현예 233 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0985] 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 환자는 약 90 mg 또는 약 100 mg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량에 이어서 약 90 mg 또는 약 100 mg인 올리고뉴클레오티드의 3회 후속 용량을 투여받고, 여기서 상기 용량들은 약 4주의 기간만큼 시간적으로 서로 분리되는, 방법.

[0986] 244. 구현예 135 내지 구현예 137, 구현예 143 내지 구현예 150, 구현예 161 내지 구현예 172, 구현예 174 내지 구현예 186, 구현예 188 내지 구현예 194, 구현예 196 내지 구현예 233 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0987] 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 환자는 약 200 mg 또는 약 210 mg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량에 이어서 약 200 mg 또는 약 210 mg인 올리고뉴클레오티드의 3회 후속 용량을 투여받고, 여기서 상기 용량들은 약 4주의 기간만큼 시간적으로 서로 분리되는, 방법.

[0988] 245. 구현예 135 내지 구현예 137, 구현예 143 내지 구현예 150, 구현예 161 내지 구현예 172, 구현예 174 내지 구현예 186, 구현예 188 내지 구현예 194, 구현예 196 내지 구현예 233 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0989] 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 환자는 약 360 mg 또는 약 400 mg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량에 이어서 약 360 mg 또는 약 400 mg인 올리고뉴클레오티드의 3회 후속 용량을 투여받고, 상기 용량들은 약 4주의 기간만큼 시간적으로 서로 분리되는, 방법.

[0990] 246. 구현예 135 내지 구현예 137, 구현예 143 내지 구현예 150, 구현예 161 내지 구현예 172, 구현예 174 내지 구현예 186, 구현예 188 내지 구현예 194, 구현예 196 내지 구현예 233 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0991] 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 용량을 약 90 mg 또는 100 mg의 양으로 투여하는 단계로 구성된, 방법.

[0992] 247. 구현예 135 내지 구현예 137, 구현예 143 내지 구현예 150, 구현예 161 내지 구현예 172, 구현예 174 내지 구현예 186, 구현예 188 내지 구현예 194, 구현예 196 내지 구현예 233 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0993] 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 용량을 약 200 mg 또는 210 mg의 양으로 투여하는 단계로 구성된, 방법.

[0994] 248. 구현예 135 내지 구현예 137, 구현예 143 내지 구현예 150, 구현예 161 내지 구현예 172, 구현예 174 내지 구현예 186, 구현예 188 내지 구현예 194, 구현예 196 내지 구현예 233 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0995] 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 용량을 약 360 mg 또는 400 mg의 양으로 투여하는 단계로 구성된, 방법.

[0996] 249. 구현예 135 내지 구현예 137, 구현예 143 내지 구현예 150, 구현예 161 내지 구현예 172, 구현예 174 내지 구현예 186, 구현예 188 내지 구현예 194, 구현예 196 내지 구현예 233 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0997] 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 단일 용량을 약 90 mg 또는 약 100 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0998] 250. 구현예 135 내지 구현예 137, 구현예 143 내지 구현예 150, 구현예 161 내지 구현예 172, 구현예 174 내지 구현예 186, 구현예 188 내지 구현예 194, 구현예 196 내지 구현예 233 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0999] 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 단일 용량을 약 200 mg 또는 약 210 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[1000] 251. 구현예 135 내지 구현예 137, 구현예 143 내지 구현예 150, 구현예 161 내지 구현예 172, 구현예 174 내지 구현예 186, 구현예 188 내지 구현예 194, 구현예 196 내지 구현예 233 중 어느 한 구현예에 있어서,

[1001] 상기 환자는 이전에 항바이러스 요법으로 치료받은 적이 없고, 여기서 상기 방법은 상기 올리고뉴클레오티드의 단일 용량을 약 360 mg 또는 약 400 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[1002] 252. 구현예 234 내지 구현예 251 중 어느 한 구현예에 있어서,

[1003] 상기 방법은 항바이러스제, 바람직하게는 뉴클레오티(시)드 유사체(NUC)의 투여를 추가로 포함하고, 여기서 상기 항바이러스제는 올리고뉴클레오티드에 순차적으로 투여되며, 바람직하게는 상기 올리고뉴클레오티드와 상기 항바이러스제의 투여 사이의 기간은 약 12주인, 방법.

[1004] 253. 구현예 134 내지 구현예 252 중 어느 한 구현예에 있어서,

[1005] 상기 B형 간염 바이러스는 하기의 인간 지리적 유전자형: A(북서 유럽, 북미, 중앙 아메리카); B(인도네시아, 중국, 베트남); C(동아시아, 한국, 중국, 일본, 폴리네시아, 베트남); D(지중해 지역, 중동, 인도); E(아프리카); F(아메리카 원주민, 폴리네시아); G(미국, 프랑스); 또는 H(중앙 아메리카) 중 임의의 것으로부터 선택되는, 방법.

[1006] 254. 구현예 134 내지 구현예 253 중 어느 한 구현예에 있어서,

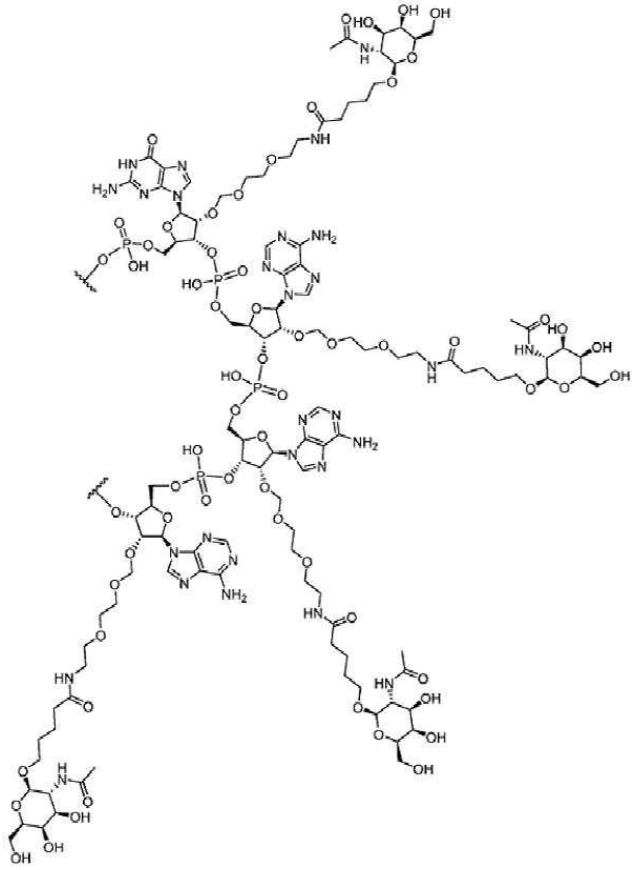
[1007] 상기 올리고뉴클레오티드 이중체는 안티센스 가닥으로 이중체 영역을 형성하는 센스 가닥을 포함하고, 여기서:

[1008] 상기 센스 가닥은 GACAAAAAUCCUCACAAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC(서열번호 1)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

[1009] 위치 3, 8-10, 12, 13, 및 17의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

[1010] 위치 1, 2, 4-7, 11, 14-16, 18-26 및 31-36의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이의 하나의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

[1011] 여기서 상기 센스 가닥 상의 -GAAA- 서열의 각 뉴클레오티드는 1가 GalNAc 모이어티에 접합되고; 여기서 상기 -GAAA- 서열은 하기의 구조를 포함하고:



[1012]

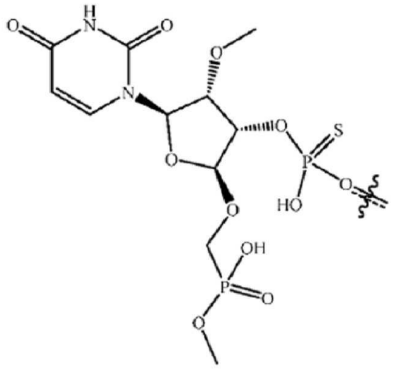
[1013] 그리고

[1014] 상기 안티센스 가닥은 UUAUUGUGAGGAUUUUUGUCGG(서열번호 2)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

[1015] 위치 2, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 및 19의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

[1016] 위치 1, 4, 6, 9, 11, 13, 15, 17, 18, 및 20-22의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이, 위치 2와 위치 3의 뉴클레오티드 사이, 위치 3과 위치 4의 뉴클레오티드 사이, 위치 20과 위치 21의 뉴클레오티드 사이, 및 위치 21과 위치 22의 뉴클레오티드 사이의 5개의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

[1017] 여기서 상기 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오티드는 하기의 구조를 가지는,



[1018]

[1019] 올리고뉴클레오티드 이중체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 방법.

[1020] 255. 구현예 134 내지 구현예 254 중 어느 한 구현예에 있어서,

[1021] 상기 올리고뉴클레오티드는 약학적으로 허용가능한 염의 형태인, 방법.

[1022] 256. 구현예 255에 있어서,

[1023] 상기 약학적으로 허용가능한 염은 나트륨염인, 방법.

[1024] 257. 구현예 255에 있어서,

[1025] 상기 약학적으로 허용가능한 염은 칼륨염인, 방법.

[1026] 258. 구현예 255에 있어서,

[1027] 상기 올리고뉴클레오티드의 약학적으로 허용가능한 염은 도 2a 또는 도 2b에 도시된 바와 같은, 방법.

[1028] 259. 인간 환자의 B형 간염 또는 B형 간염 바이러스(HBV) 감염을 치료하는 방법으로서,

[1029] 상기 환자에게 구현예 1 내지 구현예 125 중 어느 한 구현예의 올리고뉴클레오티드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 용매, 담체, 부형제, 희석제 또는 보조제를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하고, 상기 방법은 약 0.1 mg/kg 내지 약 12 mg/kg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량을 피하 경로를 통해 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[1030] 260. 구현예 259에 있어서,

[1031] 상기 약학적으로 허용가능한 용매, 담체, 부형제, 희석제 또는 보조제는 식염수를 포함하는, 방법.

[1032] 261. 구현예 260에 있어서,

[1033] 상기 식염수는 인산염 완충 식염수인, 방법.

[1034] 262. 구현예 259에 있어서,

[1035] 상기 약학적으로 허용가능한 용매, 담체, 부형제, 희석제 또는 보조제는 물, 예를 들어, 주사용수인, 방법.

[1036] 263. 구현예 229 내지 구현예 232 중 어느 한 구현예에 있어서,

[1037] 상기 올리고뉴클레오티드의 투여는 하기의:

[1038] (a) HBsAg 수치의 감소, 바람직하게는 적어도 1 로그 감소;

[1039] (b) 초기 용량의 적어도 50일 후에 결정된 바와 같은 HBsAg 수치의 적어도 1 로그 감소;

[1040] (c) HBV DNA 수치의 감소, 바람직하게는 적어도 2 로그 감소;

[1041] (d) 초기 용량의 적어도 25일 후에 결정된 바와 같은 HBV DNA 수치의 적어도 2 로그 감소;

[1042] (e) HBV DNA 수치의 90% 감소;

[1043] (f) HBcrAg 수치의 감소, 바람직하게는 적어도 1 로그 감소;

[1044] (g) 초기 용량의 적어도 25일 후에 결정된 바와 같은 HBcrAg 수치의 적어도 1 로그 감소;

[1045] (h) HBeAg 수치의 감소, 바람직하게는 적어도 1 로그 감소;

[1046] (i) 초기 용량의 적어도 50일 후에 결정된 바와 같은 HBcrAg 수치의 적어도 1 로그 감소;

[1047] (j) HBV 항원의 존재가 충분히 감소되어, 상용 ELISA 시스템의 현재 입수 가능한 검출 한계에 의해 결정된 바와 같이 HBeAg를 혈청전환 결정인자로 모니터링하는 경우 혈청 HBeAg 부재 + 혈청 HBeAb 존재로 정의되거나, 또는 HBsAg를 혈청전환 결정인자로 모니터링하는 경우 혈청 HBsAg 부재로 정의되는 혈청전환을 발생시킴;

[1048] (k) HBV 항원의 존재가 충분히 감소되어, 상용 ELISA 시스템의 현재 입수 가능한 검출 한계에 의해 결정된 바와 같이 HBeAg를 혈청전환 결정인자로 모니터링하는 경우 혈청 HBeAg 부재 + 혈청 HBeAb 존재로 정의되거나, 또는 HBsAg를 PHBV 결정인자로 모니터링하는 경우 혈청 HBsAg 부재로 정의되는 PHBV를 발생시킴;

[1049] (l) ALT 수치의 적어도 3배 증가;

[1050] (m) 초기 용량 이후 약 20일 내지 약 70일 사이에 결정된 바와 같은 ALT 수치의 적어도 3배 증가;

[1051] (n) T 세포 반응과 같은 숙주 매개, 세포 매개 면역 반응의 유도;

[1052] (o) 초기 용량 이후 임의의 시점에서 결정된 바와 같은 알부민 및 빌리루빈 수치에 실질적으로 유의적인 변화가 없음;

[1053] (p) 환자 반동의 부족 중 하나 이상으로 측정되는 임상적 이점을 제공하는, 방법.

[1054] 264. 구현예 134 내지 구현예 263 중 어느 한 구현예에 있어서,

[1055] 상기 방법은 환자로부터 수득한 샘플에서 생체표지, 예를 들어, HBsAg, HBeAg 또는 HbcrAg의 수치를 측정하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[1056] 265. 구현예 264에 있어서,

[1057] 상기 측정 단계는 치료 휴지기 동안 실시되는, 방법.

[1058] 266. 구현예 264 또는 구현예 265에 있어서,

[1059] 상기 측정 단계 이후 상기 올리고뉴클레오티드의 1회 이상의 추가 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[1060] 267. 안티센스 가닥으로 이중체 영역을 형성하는 센스 가닥을 포함하는 올리고뉴클레오티드의 사용으로서,

[1061] 상기 센스 가닥은 GACAAAAAUCCUCACAAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC(서열번호 1)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

[1062] 위치 3, 8-10, 12, 13, 및 17의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

[1063] 위치 1, 2, 4-7, 11, 14-16, 18-26 및 31-36의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

[1064] 여기서 상기 센스 가닥 상의 -GAAA- 서열의 각 뉴클레오티드는 1가 GalNAc 모이어티에 접합되며; 그리고

[1065] 상기 안티센스 가닥은 UUAUUGUGAGGAUUUUUGUCGG(서열번호 2)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

[1066] 위치 2, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 및 19의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

[1067] 위치 1, 4, 6, 9, 11, 13, 15, 17, 18, 및 20-22의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이, 위치 2와 위치 3의 뉴클레오티드 사이, 위치 3과 위치 4의 뉴클레오티드 사이, 위치 20과 위치 21의 뉴클레오티드 사이, 및 위치 21과 위치 22의 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

[1068] 여기서 상기 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오티드 당의 4'-탄소는 메톡시 인산염(MOP)을 포함하는, 올리고뉴클레오티드

[1069] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서,

[1070] 인간 환자의 B형 간염 또는 B형 간염 바이러스(HBV) 감염을 위한 약제의 제조에서,

[1071] 약 0.1 mg/kg 내지 약 12 mg/kg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량을 피하 경로를 통해 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.

[1072] 268. 안티센스 가닥으로 이중체 영역을 형성하는 센스 가닥을 포함하는 올리고뉴클레오티드의 사용으로서,

[1073] 상기 센스 가닥은 GACAAAAAUCCUCACAAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC(서열번호 1)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

[1074] 위치 3, 8-10, 12, 13, 및 17의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

[1075] 위치 1, 2, 4-7, 11, 14-16, 18-26 및 31-36의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

[1076] 여기서 상기 센스 가닥 상의 -GAAA- 서열의 각 뉴클레오티드는 1가 GalNAc 모이어티에 접합되며; 그리고

[1077] 상기 안티센스 가닥은 UUAUUGUGAGGAUUUUUGUCGG(서열번호 2)에 제시된 바와 같은 서열로 구성되고,

[1078] 위치 2, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 및 19의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드,

[1079] 위치 1, 4, 6, 9, 11, 13, 15, 17, 18, 및 20-22의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 및 위치 1과 위치 2의 뉴클레오티드 사이, 위치 2와 위치 3의 뉴클레오티드 사이, 위치 3과 위치 4의 뉴클레오티드 사이, 위치 20과 위치 21의 뉴클레오티드 사이, 및 위치 21과 위치 22의 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고,

[1080] 여기서 상기 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오티드 당의 4'-탄소는 메톡시 인산염(MOP)을 포함하는, 올리고뉴클레오티드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서,

[1081] 인간 환자의 B형 간염 또는 B형 간염 바이러스(HBV) 감염을 위한 약제의 제조에서,

[1082] 약 6 mg 내지 약 800 mg의 올리고뉴클레오티드의 초기 용량을 피하 경로를 통해 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.

[1083] **VII. 실시예**

[1084] *실시예 1:* HBVS-219

[1085] 본 발명에 따른 올리고뉴클레오티드는 WO2019/079781(본원에 그 전체가 원용됨)에서 확인되고 생성되었다. WO2019/079781의 도 10에 대응하는 도 1은 부정합이 혼입된 HBVS-219에 대한 변형된 이중체 구조의 예를 도시한다. 상기 부정합은 WO2019/079781, 실시예 2에 따라 HBV 유전자형 A-J에 대해 이루어진다. 센스 가닥은 뉴클레오티드 1 내지 36에 걸쳐 있고 안티센스 가닥은 올리고뉴클레오티드 1 내지 22에 걸쳐 있으며, 후자의 가닥은 오른쪽에서 왼쪽 방향으로 번호가 매겨져 있다. 상기 이중체 형태는 센스 가닥의 위치 36 및 안티센스 가닥의 위치 1에 있는 뉴클레오티드 사이에 틈(nick)이 있는 것으로 나타난다. 센스 가닥의 변형은 하기와 같다: 위치 3, 8-10, 12, 13 및 17에서 2'-플루오로 변형된 뉴클레오티드; 위치 1, 2, 4-7, 11, 14-16, 18-26 및 31-36에서 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드; 위치 1과 2에서 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결; 위치 27-30에서 2'-OH 뉴클레오티드; 위치 27에서 2'-아미노디에톡시메탄올-구아니딘-GalNAc; 및 위치 28, 29 및 30 각각에서 2'-아미노디에톡시메탄올-아데닌-GalNAc. 안티센스 가닥의 변형은 하기와 같다: 위치 1에서 5'-메톡시, 포스포네이트-4'-옥시-2'-O-메틸우리딘 포스포로티오에이트; 위치 2, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 16 및 19에서 2'-플루오로 변형된 뉴클레오티드; 위치 1, 4, 6, 9, 11, 13, 15, 17, 18 및 20-22에서 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드; 및 위치 1 및 2, 2 및 3, 3 및 4, 20 및 21, 그리고 21 및 22에서 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결. 상기 안티센스 가닥은 위치 15에서 혼입된 부정합을 포함하였다. 또한 나타낸 바와 같이, 상기 이중체의 안티센스 가닥은 위치 21-22에 걸쳐 있는 "GG" 돌출부를 포함하였다.

[1086] *실시예 2: 건강한 인간 대상체를 대상으로 한 HBVS-219의 안전성, 내약성, 및 HBV 환자를 대상으로 한 HBVS-219의 유효성 평가*

[1087] 본 연구는 건강한 대상체(군 A)에서 안전성 및 내약성을 평가하고 HBV 환자(군 B 및 군 C)에서 HBVS-219의 유효성을 평가하도록 설계되었다. HBVS-219의 구조는 도 1, 도 2A에 나타내었으며 또한 하기에 설명되어 있다.

센스 가닥: 5' mG-*S*-mA-fC-mA-mA-mA-mA-fA-fU-fC-mC-fU-fC-mA-mC-mA-fA-mU-mA-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-[ademG-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC 3'

혼성화됨:

안티센스 가닥: 5' [MePhosphonate-4*O*-mU]-*S*-fU-*S*-fA-S-mU-fU-mG-fU-fG-mA-fG-mG-fA-mU-fU-mU-fU-mU-mG-fU-mC-*S*-mG-*S*-mG 3'

범례:

mX: 2'-O-메틸 리보뉴클레오티드

fX: 2'-플루오로-옥시리보뉴클레오티드

[ademA-GalNAc]: 2'-변형-GalNAc 아데노신

[ademG-GalNAc]: 2'-변형 -GalNAc 구아노신

[Me포스포네이트-4O-mU]: 4'-O-모노메틸포스포네이트-2'-O-메틸 우리딘

연결: "-"는 포스포디에스테르를 나타냄

"-S-"는 포스포로티오에이트를 나타냄

[1088]

[1089] 환자 및 연구 설계

[1090] 데이터는 3개의 부분에서 실시된 글로벌 다기관 무작위 위약 대조 임상 시험으로부터 제공되었다: 건강한 지원자(HV; 군 A, n=30)의 단일 용량 상승(SAD) 단계, 만성 B형 간염(CHB) 환자를 대상으로 하지만 해당 질병에 대한 치료가 없는(NUC의 치료 경험이 없는 군 B, 단일 코호트 B1, n=8) 단일 용량(SD) 단계, 및 NUC 억제된(NUC 양성) CHB 환자의 3개 코호트에서 다중 용량 상승(MAD) 단계(군 C, 코호트 C1, C2, C3, 코호트당 참가자 6명으로 총 n=18). SAD 단계에서 MAD 단계의 제1 코호트로의 진행은 적어도 처음 2개의 SAD 코호트에서 모든 건강한 지원자(HV)를 대상으로 한 투여 후 최소 14일의 안전성 및 내약성 데이터에 대한 안전성 검토 위원회(SRC) 검토를 따랐다. SAD HV 코호트(군 A)의 환자는 2:1 비율로 할당되어 각각 0.1, 1.5, 3, 6 또는 12 mg/kg을 단일 주

사로 투여 받았다. SD 코호트 B1에서, NUC의 치료 경험이 없는 환자는 5:3으로 무작위 배정되었고 3 mg/kg의 단일 용량을 투여 받았다. MAD 코호트의 코호트 C1, C2 및 C3에서, NUC 억제된(NUC 양성) 환자를 2:1로 무작위 배정하여 4명의 환자에게는 활성 약물을 2명의 환자에게는 위약을 각각 1.5, 3 또는 6 mg/kg 1회 용량씩을 총 4회 투여하였다(3개월 동안 4주마다 1회 투여).

[1091] 환자가 18세 이상이고 적어도 6개월 동안 B형 간염 표면 항원(HBsAg)에 대해 양성이었고 무작위 배정 전 8주 이내에 2회에 걸쳐 HBeAg 양성이었으며 무작위 배정 전 8주 이내에 2회에 걸쳐 상승된 혈청 알라닌 아미노전이효소(ALT) 수치(정상 상한(ULN)의 적어도 2배)의 2회 에피소드가 있었을 경우, 치료에 참가할 자격이 있었다.

[1092] 하기의 기준들 중 임의의 하나라도 적용되는 경우, 환자는 군 A에서 배제되었다: 건강 상태 1. 만성 또는 재발성 신장 질환, 기능성 장 질환(예컨대, 잦은 설사 또는 변비), 위장관 질환, 췌장염, 발작 장애, 피부 점막 또는 근골격계 장애, 자살 시도(들) 또는 자살 관념의 병력, 또는 임상적으로 유의한 우울증 또는 약물 개입 2가 필요한 기타 신경정신과 장애를 포함하지만 이에 제한되지는 않는, 연구 약물의 흡수, 분포 또는 제거 또는 본 연구의 임상 및 실험실 평가를 방해할 수 있는 모든 의학적 질환의 병력. 잘 조절되지 않거나 불안정한 고혈압; 또는 선별검사 3에서 지속적인 수축기 혈압 > 150 mmHg 또는 확장기 혈압 > 95 mmHg. 인슐린 또는 혈당강하제로 치료받은 당뇨병의 병력 4. 지난 12개월 이내에 병원 입원이 필요한 천식 병력 5. 중앙 연구 실험실에서 선별검사 결과로 결정된 G-6-PD 결핍의 증거 6. 임의의 약리학적 치료를 받은 갑상선 질환이 배제되는 갑상선 질환(갑상선기능항진증/갑상선기능저하증 등)을 제외하고 현재 잘 조절되지 않는 내분비 질환 7. 이전 3년 동안 참가자의 악성 종양이 화학요법으로 완전히 소거되었고 추가 의료 또는 외과적 개입이 없었던 경우 악성 병력이 허용된다 8. 다수의 약물 알레르기 병력 또는 올리고뉴클레오티드 또는 GalNAc에 대한 알레르기 반응 병력 9. 피하 주사(들)에 대한 불내성 또는 잠재적으로 연구 개입 관리 또는 국소 내약성 평가를 방해할 수 있는 유의적인 복부 흉터의 병력 10. 임상적으로 관련된 수술 이력 11. 지난 3년 이내에 지속적인 에탄올 남용(> 40 g 에탄올/일) 또는 불법 약물 사용의 이력 12. 연구 개입의 실시 전 7일 이내에 임상적으로 유의미한 질병 13. 연구 개입 이전 2개월 이내에 500 mL 이상의 혈액 기증 또는 선별검사 이전 7일 이내에 혈장 기증 14. 선별검사에서 진행 중인 유의미한 감염 또는 공지된 염증 과정(시험자의 의견) 15. 만성 또는 재발성 요로 감염(UTI) 또는 선별검사 이전 1개월 이내에 UTI의 병력 16. 본 연구를 실시하는 동안 선택적 수술 절차가 예정되어 있는 경우. 사전/동시 요법: 17. 연구 개입의 실시 전 4주 이내에 처방약의 사용(여성용 피임약 제외) 18. 시험자 및 시험의뢰자가 임상적으로 관련이 없다고 동의하지 않는 한, 최초 투약 후 7일 이내에 일상적인 비타민을 제외한 처방전 없이 살 수 있는(OTC) 약물 또는 약초 보충제의 사용. 이전/동시 임상 연구 경험: 19. 투약 전 3개월 이내에 연구용 제제를 받았거나 연구 등록 전에 다른 임상 연구에 대한 추적 조사 중인 경우. 진단 평가: 20. 선별검사 시 인간 면역결핍 바이러스(HIV), B형 간염 바이러스(HBV) 또는 C형 간염 바이러스(HCV)의 항체에 대한 혈청양성(병력 검사는 선별검사 전 3개월 이내에 실시된 경우 사용할 수 있음) 21. 선별검사 방문시 참조 범위를 벗어난 알라닌 아미노전이효소(ALT), 아스파르테이트 아미노전이효소(AST), 감마-글루타밀 전이효소(GGT), 총 빌리루빈, 알칼리 인산분해효소(ALP) 또는 알부민 22. 임상적으로 관련이 있고 시험자가 허용할 수 없는 것으로 간주되는 완전한 혈구수 검사 이상; 헤모글로빈(Hgb) < 12.0 g/dL(120 g/L에 해당); 정상 범위를 벗어난 혈소판 23. 헤모글로빈 A1C(HbA1C) > 7% 24. 임상적으로 유의적이고 시험자가 허용할 수 없는 것으로 간주되는 임의의 기타 안전성 실험실 검사 결과. 기타 배제 사항: 25. 임상 연구 센터에 들어가기 48시간 전부터 연구가 끝날 때까지 운동 수준의 유의적 변화를 수행했거나 수행할 계획이 있는 경우 26. 시험자의 의견에 따라 참가자로 하여금 등록에 적합하지 않게 하거나 연구 참여 또는 완료를 방해하게 할 수 있는 임의의 조건.

[1093] 군 B 및 군 C의 경우, B형 간염 참가자가 하기의 기준을 충족하는 경우 본 연구에 선정되었다:

[1094] 1. 정보에 입각한 동의서에 서명할 당시 18세(또는 법적 동의 연령 중 더 높은 연령)부터 65세까지 포함 2. 표 3 및 표 4에 기록된 만성 B형 간염 감염:

[1095] 표 3: 군 C(NUC+)

[1096]

군 C(NUC+)			
	선별검사 HBsAg	ALT	혈청 IgM 항 HBc
HBeAG 양성	> 1000 IU/mL	-	음성
HBeAG 음성	> 500 IU/mL	-	음성

[1097] 표 4: 군 B(NUC 치료 경험이 없음)

군 B(NUC 치료 경험이 없음)			
	선별검사 HBsAg ALT	혈청 IgM 항 HBc	혈청 HBV DNA
HBeAG 양성	> 1000 IU/mL AND ≥ 35 U/L(남성) ≥ 30 U/L(여성)	음성	> 2000 IU/mL
HBeAG 음성	> 500 IU/mL ≥ 35 U/L(남성) ≥ 30 U/L(여성)	음성	> 2000 IU/mL

[1098]

[1099] 3. 간경화의 증거가 없는 대상성 간 질환과 양립할 수 있는 임상 병력: a. 식도정맥류 또는 위장정맥류 출혈의 병력 없음 b. 복수의 병력 없음 c. 만성 간 질환에 기인한 황달의 병력 없음 d. 간성 뇌증의 병력 없음 e. 문맥압 항진증의 신체적 징후 없음 - 거미혈관종 등 f. 이전에 간 생검, 간 영상 연구 또는 간경화를 나타내는 탄성검사 결과가 없음(즉, 간섬유화스캔(FibroScan) > 10.5 kPa). 지난 6개월 이내에 간섬유화스캔(Fibroscan)을 실시한 경우 해당 테스트 결과를 사용할 수 있다. 4. 선별검사 방문 전 적어도 12주 동안 NUC 요법(엔테카비르 또는 테노포비르)을 지속적으로 받고 만족스러운 내약성 및 순응도를 보인 경우(군 C). 참가자는 연구 과정 전반에 걸쳐 일관된 용량을 유지하거나 B형 간염에 대한 치료 경험이 없어야 한다(즉, B형 간염에 대한 이전의 항바이러스 요법 또는 이전의 HBV NUC 또는 인터페론 함유 치료 없음; 군 B) 5. NUC의 치료 경험이 없는(군 B) 참여자에 대해서만 선결검사 시 혈청 ALT ≥35 U/L(남성) 또는 ≥30 U/L(여성). 지난 6개월 이내에 간 생검이 입수 가능한 경우, 면역활성 CHB의 조직학적 증거가 충분하다. NUC의 치료 경험이 없는(군 C) 참가자는 정상 범위 내에서 ALT 값을 가질 수 있다. 6. 선별검사 및 1일차 투약 전에서 임상적으로 유의한 이상이 없는 12-리드 심전도(ECG)(시험자의 의견) 7. 비알코올성 지방간 질환은 허용된다. 간 질환의 공지된 다른 원인은 허용되지 않는다. 체중: 8. 18.0 내지 35.0 kg/m2(포함) 범위 내의 체질량 지수(BMI). 성별: 9. 남성 또는 여성 a. 남성 참가자: 남성 참가자는 치료 기간 동안 및 연구 개입의 마지막 용량 이후에 적어도 12주(군 B의 단일 용량 투여) 또는 12주(군 C의 다중 용량 투여) 동안 피임법을 사용하고 상기 기간 동안 정자 기증을 삼가하는 데 동의해야 한다. b. 여성 참가자: 여성 참가자는 임신하지 않았거나 모유 수유 중이 아니며, 하기의 조건들 중 적어도 하나가 적용되는 경우, 참가 자격이 있다: o 부록 4에 정의된 가임 여성(WOCBP)이 아니거나, 지역에 따라 치료 기간 동안 및 연구 개입 투여 후 적어도 12주 동안 피임 지침을 따르는 데 동의한 WOCBP. 정보에 입각한 동의: 10. 환자는 ICF 및 본 프로토콜에 나열된 요구 사항 및 제한 사항을 준수하는 것을 포함하는 정보에 입각한 사전 동의서를 제공할 수 있어야 한다. 군 B 및 군 C의 경우, 하기의 기준들 중 임의의 하나라도 적용되는 경우 참가자가 배제되었다: 건강 상태: 1. 연구 참여에 영향을 줄 수 있는 잘 조절되지 않거나 보상 부전인 신경, 내분비, 심혈관, 폐, 혈액, 면역, 정신, 대사 또는 기타 조절되지 않는 전신 질환의 임상적으로 유의미한 병력 또는 존재를 가짐 2. 시험자의 의견에 따라 프로토콜 요구 사항을 준수하기 어렵게 만들거나 참가자를 추가 안전 위험에 빠뜨릴 수 있는 임의의 수반되는 의학적 또는 정신과적 상태 또는 사회적 상황의 존재 3. 잘 조절되지 않거나 불안정한 고혈압 4. 인슐린이나 혈당강하제로 치료가 잘 조절되지 않는 당뇨병(혈청 HbA1c > 8.0%) 5. 중앙 연구 실험실에서 선별검사 결과로 결정된 G-6-PD 결핍의 증거 6. 간세포 암종(HCC)의 임상 병력 7. 악성 종양의 병력(HCC 제외)은 악성 종양이 이전 3년 동안 화학 요법으로 완전히 소거되었고 추가의 내과적 또는 외과적 개입이 없었던 경우 허용된다. 8. 지난 3년 이내에 지속적인 에탄올 남용(> 40 gm 에탄올/일) 또는 불법 약물 사용의 이력 9. 피하 주사(들)에 대한 불내성 또는 잠재적으로 연구 개입 관리 또는 국소 내약성 평가를 방해할 수 있는 유의적인 복부 흉터의 병력 10. 치료 전 마지막 6주 동안 수혈을 받았거나 시험 후 추적 조사를 통해 수혈이 예상되는 경우 11. 선별검사 전 2개월 이내에 > 500 mL 혈액의 기증 또는 손실, 또는 선별검사 전 7일 이내에 혈장 기증. 사전/동시 요법: 12. 지난 3년 이내 선별검사 또는 인터페론 치료 후 3개월 이내 항바이러스 요법(군 C의 엔테카비르 또는 테노포비르 제외) 13. 지난 6개월 이내에 항응고제, 전신 투여 코르티코스테로이드, 전신 투여 면역조절제 또는 전신 투여 면역억제제의 사용(또는 예상되는 요구 사항) 14. 연구 개입의 실시 전 14일 이내에 시험자 또는 시험 의뢰자의 의견에 따라 연구 수행을 방해할 처방약의 사용 15. 주사용/이식형 산아 제한을 제외하고 연구 개입 전 3개월 이내에 임의의 약물의 데포 주사 또는 이식. 이전/동시 임상 연구 경험: 16. 투약 전 3개월 이내에 연구용 제제를 받았거나 연구 등록 전에 다른 임상 연구에 대한 추적 조사 중인 경우. 진단 평가: 17. 선별검사 시, 10분간 반듯이 드러눕는 휴식 후 수축기 혈압 >150 mmHg 및 확장기 혈압 >95 mmHg 18. 선별검사 시 간 아미노전이효소(ALT 또는 아스파르테이트 아미노기 전이효소, AST) > 7 × ULN 19. 길버트병 또는 두빈-존슨 증후군이 공지되지 않은 지속성 또는 재발성 고빌리루빈혈증의 병력 20. HIV, HCV 또는 HDV의 항체에 대한 혈청양성. 이전에 직접 작용하는 HCV 약물로 C형 간염 치료를 받았고 HCV에 대한 혈청양성 반응을 보인 참가자의 경우 HCV RNA가 검출되지 않아야 한다. 21. Hgb < 12 g/dL(남성) 또는 < 11 g/dL(여성) 22. 선별검사 시 혈청 알부민 < 3.5 g/dL 23. 선별검사 시 총 WBC 수 < 3,000 세포/μL 또는 절

대 호중구 수(ANC) < 1800 세포/μL. 24. 선별검사 시 혈소판 수 ≤ 100,000/μL 25. 선별검사 시 정상 참조 범위의 상한을 초과하는 국제 표준화 비율(INR) 또는 프로트롬빈 시간(PT)(검사실 참조 범위에 따름) 26. 혈청 BUN 또는 크레아티닌 > ULN 27. 혈청 아밀라아제 또는 리파아제 > 1.25 × ULN 28. 혈청 알파-태아단백(AFP) 값 > 100 ng/mL. 선별검사 시 AFP가 > ULN이지만 < 100 ng/mL인 경우, 간 영상 연구에서 가능한 HCC 29로 의심되는 병변이 나타나지 않으면 참가자는 자격이 있다. 임상적으로 유의적이고 시험자가 허용할 수 없는 것으로 간주되는 임의의 기타 안전성 실험실 검사 결과. 기타 배제 사항: 30. 임상 연구 센터에 들어가기 48시간 전부터 연구가 끝날 때까지 운동 수준의 유의적 변화를 수행했거나 수행할 계획이 있는 경우 31. 시험자의 의견에 따라 참가자로 하여금 등록에 적합하지 않게 하거나 연구 참여 또는 완료를 방해하게 할 수 있는 임의의 조건 32. 현지 패키지 삽입물에 따라 엔테카비르 또는 테노포비르(군 B에만 해당)에 대한 금기 사항이 있는 경우.

[1100] HBVS-219는 주사용수에 멸균 제형으로 준비되었다. 단위 용량 강도는 195 mg/ml이었다. 투여 경로는 피하 주사(허벅지 또는 복부)였다. HBVS-219 제제는 2° C 내지 8° C(포함)에서 보관되었고 빛과 결빙 온도로부터 보호되었다. HBVS-219 제제는 투여 전에 대략 1시간 동안(단, 4시간 이하) 실온으로 가온하였다. 단일 피하 주사의 최대 용량은 0.8 mL를 초과하지 않았다. 1회 주사의 총 부피가 0.8 mL를 초과하는 경우, 2회 이상의 피하 주사로 투여하였다.

[1101] 혈청 HBsAg 수치는 공유결합 폐쇄 원형 DNA(cccDNA) 및 간내 HBV DNA와 상관관계가 있으며 페그-인터페론 치료에 대한 치료 반응을 예측하고 모니터링하는 데 점점 더 많이 사용되고 있다. 유효성(약력학, PD)은 정량혈청 HBsAg, 정성혈청 HBsAg, 정량혈청 HBeAg, 정량혈청 HBV DNA, 정량혈청 HBV RNA, 정량혈청 HBcrAg, 혈청 ALT를 측정하여 평가하였다.

[1102] HBsAg 수치가 1일차 값보다 <1 로그10 IU/mL 미만이 될 때까지 치료 기간 종료 후 28일(± 7일)마다 참가자를 추적 조사하였다("조건부 추적 조사"). 조건부 추적 조사를 위해, 1일차 HBsAg의 1 로그10 IU/mL 이내로 돌아오지 않은 참가자에 대해 치료 기간이 끝난 후 치료 할당 맹검이 해제될 수 있음에 유의한다. 본 연구는 6개월의 조건부 추적 조사를 받았지만 여전히 HBsAg 수치 < 1 로그10 IU/mL가 1일차 값 미만에 도달하지 못한 참가자에 대해 완료된 것으로 간주되었다. 상기 참가자들은 그들이 동의해야 했던 확장 연구를 제안 받았다.

[1103] 여러 가지 분석을 사용하여 환자를 모니터링하였다.

[1104] 정량적 혈청 HBsAg(qHBsAg) 수준. 혈청 qHBsAg 정량화는 일렉시스(Elecsys) HBsAg II(Roche Diagnostics, Indianapolis, USA) 장치 및 키트를 사용하여 소닉 임상 시험(SCT)에 의해 실시하였다. 상기 장치는 전기화학발광 면역측정법(ECLIA) 기술을 활용한다.

[1105] 정성적 혈청 HBsAg 수치 및 항 HB. 혈청 정성적 HBsAg 및 항 HBs는 MODULAR® Analytics E170(Roche Diagnostics, Indianapolis, USA) 장치 및 키트를 사용하여 SCT에서 평가하였다. 상기 장치는 ECLIA 기술을 사용한다. 항 HBs 시험은 HBsAg 수치가 감지되지 않는 참가자에서 실시하였다.

[1106] 정량적 혈청 HBeAg 수치. 정량적 HBeAg 수치(HBeAg 양성 참가자에서)는 LIAISON®(DiaSorin, S.p.A., Italy)의 VIDRL(Victorian Infectious Diseases Research Laboratory) 분석으로 평가하였다.

[1107] 정성적 혈청 HBeAg 수치 및 항 HBe 혈청 정성적 HBeAg 및 항 HBe는 로슈 코바스(Roche cobas)® 분석기 및 이의

[1108] 키트에서 평가하였다. 상기 장치는 ECLIA 기술을 사용한다. 항 HBs 시험은 HBeAg 수치가 감지되지 않는 참가자를 대상으로 실시하였다.

[1109] 정량적 혈청 HBV DNA 수치. 정량적 HBV DNA 수치는 코바스(cobas)® 4800 HBV DNA 중합효소 연쇄 반응(PCR) 분석, 버전 2.0(Roche Diagnostics, Indianapolis, USA)을 통해 평가하였다.

[1110] 정량적 혈청 HBV RNA 수치. 정량적 HBV RNA 수치는 LC480 II 실시간 PCR 기기(Roche Diagnostics, Indianapolis, USA)에서 실시된 정량적 실시간 PCR(qRT-PCR) 분석에 의해 평가하였다.

[1111] 정량적 HBcrAg. 혈중 정량적 HBcrAg 수치는 루미펄스(LumiPulse)® 화학발광 분석법(Fujirebio, USA)으로 평가하였다.

[1112] 알라닌 아미노전이효소 수치 및 급성악화. 간 합성 기능 감소(알부민 감소) 또는 배설 기능 감소(빌리루빈 증가) 없이 실질적인 ALT 상승(기준선 값 > 3배 및 > 10 ULN)으로 정의되는 치료 초기에 ALT 증가(급성악화)는 면역 반응 및 이의 하류 메커니즘의 증거일 수 있다. 더 높은 ALT 수치는 HBV의 보다 강력한 면역 제거를 반영

할 수 있으므로, HBV-DNA 손실 및 HBeAg 혈청전환의 가능성이 높아진다. ALT 수치는 활동 일정에 표시된 방문에서 임상 화학 패널의 일부로서 측정할 것이다. ALT 증가(급성악화)를 경험한 임의의 참가자를 추가로 추적하였다.

[1113] 군 A의 참가자 30명, 군 B의 참가자 8명, 및 군 C의 참가자 18명의 샘플 크기는 각각 건강한 성인과 B형 간염 참가자를 대상으로 한 HBVS-219의 안전성 프로파일에 대한 평가를 제공한다. 군 B 및 군 C 참가자의 유효성 평가는 정량적 혈청 HBsAg 및 HBV DNA 수치의 감소와 같은 단일 및 다중 용량 관련 유효성 효과에 대한 데이터를 제공한다.

[1114] 모든 도면에서, BL은 기준선이고 BL의 오른쪽에 있는 X축의 일 단위의 시간은 HBVS-219 또는 위약의 제1 투여부터이다.

[1115] 군 C의 결과(NUC에 치료 경험이 없는 양성 환자)가 하기에 제공된다. 군 C의 코호트 C1, C2 및 C3의 환자는 각각 1.5 mg/kg(C1), 3 mg/kg(C2) 및 6 mg/kg(C3)의 최대 4회 HBVS-219 용량을 받았다. 환자가 받은 해당 고정 용량의 요약은 하기의 표 5에 제공된다.

[1116] 표 5: 군 C에 대한 HBVS-219 환자 고정 용량(mg)의 요약

방문	통계	코호트 C1 - 1.5 mg/kg	코호트 C2 - 3 mg/kg	코호트 C3 - 6 mg/kg
1일	n	4	4	3
	평균	89.8	189.5	403.4
	표준 편차	28.28	35.58	32.66
	중앙값	76.3	189.9	391.2
	최소	74	149	379
	최대	132	229	440
29일	n	4	4	3
	평균	89.5	190.7	397.2
	표준 편차	28.44	36.54	34.16
	중앙값	76.3	191.3	382.8
	최소	74	150	373
	최대	132	230	436
57일	n	4	4	2
	평균	89.6	191.5	381.0
	표준 편차	28.55	38.91	13.58
	중앙값	76.4	188.7	381.0
	최소	73	152	371
	최대	132	237	391
85일	n	4	4	2
	평균	90.0	193.5	381.3
	표준 편차	29.05	36.98	12.30
	중앙값	76.3	191.0	381.3
	최소	74	156	373
	최대	134	236	390

[1117]

[1118] 투여된 투여량(mg)은 투여 * 용량 수준(mg/kg)에서 체중(kg)을 기준으로 계산한다. 상기 표는 각 방문(또는 단일 용량)에서 투여된 참가자의 평균 투여량의 평균을 나타낸다. 치료군의 참가자만 표 및 목록에 포함된다.

[1119] 도 4는 NUC 양성 HBV 환자(군 C)에 대한 기준선으로부터의 HBsAg 변화의 평균 변화 CBL(IU/ml)를 도시한다. NUC 양성 HBV 환자(선별검사 방문 전 적어도 12주 동안 NUC 요법, 엔테카비르 또는 테노포비르를 지속적으로 사용함)에게 1일, 29일, 57일 및 85일에 HBVS-219를 최대 4회 투여하였다. 검정색 점선은 코호트(n = 6)에 걸친 위약이고, 연회색 실선은 용량 HBVS-219 코호트 C1(n = 4)당 1.5 mg/kg이고, 중간 회색 실선은 용량 HBVS-219 코호트 C2(n = 4)당 3 mg/kg이며, 검정색 실선은 용량 HBVS-219 코호트 C3(n = 3)당 6 mg/kg이다. Y축은 기준선으로부터의 평균(+/- 표준 편차) HBsAg 로그10 변화 CBL(IU/mL)를 나타낸다. 환자는 치료 후 조건부 추적 조사(CFU)을 받았다. X축은 시간을 일 단위로 표시하고 CFU 부분은 인자 2를 사용한 치료 기간에 비해 축소된다(시각화 향상을 위해). 오차 막대는 표준 편차를 나타낸다. 연결되지 않은 요약(점)은 시험에 대상이 한 명뿐인 경우 단일 관찰(따라서 오차 막대 없음)로 표시된다. HBVS-219로 치료받은 모든 환자군은 HBVS-219의 각 투여 후 4주 동안 평균 HBsAg 감소(시간 경과에 따라 증가)를 나타내었다. 군 C2 및 군 C3에서 모니터링된 환자는 112일과 392일 사이에 HBsAg가 2 초과 로그 배수까지 장기간 감소한 것으로 나타났다. HBsAg 수치의 변화는 군 C의 기준선에서부터 표시된다.

[1120] 도 5a는 코호트 C1 위약 대조군에 대한 회차당 1.5 mg/kg HBVS-219로 치료된 HBV 환자, 코호트 C1(도 4에서 연회색 실선으로 평균됨)의 기준선 판독값으로부터 HBsAg 수치의 개별 환자 변화를 도시한다. 도 5a에서, HBSV-219 치료 환자는 실선 회색 및 검정색 선(n = 4)으로 표시되고, 위약 대조군은 점선(n = 2)으로 표시된다. Y축은 HBsAg 수치 CBL(IU/mL)이다. X축은 (향상된 시각화를 위해)인자 2를 사용한 치료 기간과 비해 축소된 치료 후 조건부 추적 조사(CFL)를 갖는 일 단위의 시간이다. 112일 내지 392일 사이에 측정된 모든 HBVS-219 치료 환자는 HBsAg 수치가 기준선 아래 1 로그 초과로 지속적으로 감소한 것으로 나타났다(112일 후 배경 음영 영역으로 시각화됨). 도 5a에서 점 위의 X는 상기 특정 값에 대해 총 HBsAg가 100 IU/ml 미만의 절대 수준에 도달했음을 나타낸다(환자 6명 중 3명에 도달). 코호트 C1의 평균 체중에 대해 조정된 데이터가 제공된다.

[1121] 도 5b는 코호트 C2 위약 대조군에 대한 회차당 3 mg/kg HBVS-219로 치료된 HBV 환자, 코호트 C2(도 4에서 진회색 실선으로 평균됨)의 기준선으로부터 HBsAg 수치의 개별적인 변화를 도시한다. 도 5b에서, HBVS-219 치료 환자는 실선 회색 및 검정색 선(n = 4)으로 표시되고, 위약 대조군은 점선(n = 2)으로 표시된다. Y축은 HBsAg 수치 CBL(IU/mL)이다. X축은 (향상된 시각화를 위해)인자 2를 사용한 치료 기간과 비해 축소된 치료 후 조건부 추적 조사(CFL)를 갖는 일 단위의 시간이다. 점 위의 X는 HBsAg < 100 IU/mL를 나타낸다. HBsAg < 100 IU/mL 사례는 6명의 환자 중 2명에서 도달하였다. HBsAg의 명확한 감소는 85일째에 모든 모니터링된 환자에서 1 로그 감소와 함께 모든 치료된 환자에서 관찰되며, 이는 252일까지 이루어진 모든 나머지 측정 동안 지속된다. 도 5b에서, 결과는 시험된 코호트인 코호트 C2의 평균 체중에 대해 조정되었다.

[1122] 도 5c는 회차당 6 mg/kg HBVS-219로 치료된 HBV 환자, 코호트 C3(도 4에서 검정색 실선으로 평균됨) 및 코호트 C3 위약 대조군에서 기준선으로부터 HBsAg 수치의 개별적인 변화를 도시한다. 도 5c에서, HBVS-219 환자는 회색 및 검정색 실선(n = 3)으로 표시되고 위약(n = 2)은 점선으로 표시된다. 결과는 C3의 평균 중량에 대해 조정되었다. Y축은 HBsAg 수치 CBL(IU/mL)이다. X축은 (향상된 시각화를 위해)인자 2를 사용한 치료 기간과 비해 축소된 치료 후 조건부 추적 조사(CFL)를 갖는 일 단위의 시간이다. X 위 점은 HBsAg < 100 IU/mL(환자 5명 중 1명에 도달)을 나타낸다. 112일까지 측정된 2명의 환자(MS33-440 및 MS43-997)는 85일에 HBsAg가 1배 초과로 감소했으며, 각 환자의 최종 측정 시점까지 상기 감소가 지속되었다.

[1123] 도 5d는 군 C1(NUC 양성) 개별 치료 환자의 HBcrAg 변화, 기준선으로부터의 변화(CBL)를 도시한다. 데이터는 가중치로 0으로 정규화된다. Y축은 HBcrAg 수치 CBL(IU/mL)이다. X축은 일 단위의 시간이다. 조건부 추적 조사 기간은 112-392일이다(인자 2를 사용한 치료 기간에 비해 축소됨). 검정색 및 회색 실선은 HBVS-219 치료 환자(n = 4)이다. 검정색 및 회색 점선은 위약이다. (n = 2). 특수점: 아래쪽 삼각형(검출 한계 미만), 위쪽 삼각형(검출 한계 초과), x(검출되지 않음).

[1124] 도 5e는 군 C2(NUC 양성) 개별 치료 환자의 HBcrAg 변화, 기준선으로부터의 변화(CBL)를 도시한다. 데이터는 가중치로 0으로 정규화된다. Y축은 HBcrAg 수치 CBL(IU/mL)이다. X축은 일 단위의 시간이다. 조건부 추적 조사 기간은 112-392일이다(인자 2를 사용한 치료 기간에 비해 축소됨). 검정색 및 회색 실선은 HBVS-219 치료 환자(n = 4)이다. 검정색과 회색 점선은 위약이다(n = 2). 특수점: 아래쪽 삼각형(검출 한계 미만), 위쪽 삼각형(검출 한계 초과), x(검출되지 않음). 동일 좌표의 특정 지점은 Y축에서 약간 섭동되어 보인다.

[1125] 도 5f는 군 C3(NUC 양성) 개별 치료 환자의 HBcrAg 변화, 기준선으로부터의 변화(CBL)를 도시한다. 데이터는 가중치로 0으로 정규화된다. Y축은 HBcrAg 수치 CBL(IU/mL)이다. X축은 일 단위의 시간이다. 조건부 추적 조사 기간은 112-392일이다(인자 2를 사용한 치료 기간에 비해 축소됨). 검정색 및 회색 실선은 HBVS-219 치료 환자(n = 3)이다. 검정색과 회색 점선은 위약이다(n = 2). 특수점: 아래쪽 삼각형(검출 한계 미만), 위쪽 삼각형(검출 한계 초과), x(검출되지 않음). 동일 좌표의 특정 지점은 Y축에서 약간 섭동되어 보인다.

[1126] 도 5g는 군 C1(NUC 양성) 개별 치료 환자의 HBcrAg 변화 CBL을 도시한다. Y축 HBeAg 로그 10 수치(PEI IU/mL)이다. X축은 일 단위의 시간이다. 조건부 추적 조사 기간은 112-392일이다(인자 2를 사용한 치료 기간에 비해 축소됨). 검정색 및 회색 실선은 HBVS-219 치료 환자(n = 2)이다. 검정색 점선은 위약(n = 1)이다. 특수점: 아래쪽 삼각형(검출 한계 미만), 위쪽 삼각형(검출 한계 초과), x(검출되지 않음). 동일 좌표의 특정 지점은 Y축에서 약간 섭동되어 보인다.

[1127] 도 5h는 군 C2(NUC 양성) 개별 치료 환자의 HBcrAg 변화 CBL을 도시한다. Y축 HBeAg 로그 10 수치(PEI IU/mL)이다. X축은 일 단위의 시간이다. 조건부 추적 조사 기간은 112-392일이다(인자 2를 사용한 치료 기간에 비해 축소됨). 검정색 및 회색 실선은 HBVS-219 치료 환자(n = 2)이다. 검정색 점선은 위약(n = 1)이다. 특수점: 아래쪽 삼각형(검출 한계 미만), 위쪽 삼각형(검출 한계 초과), x(검출되지 않음). 동일 좌표의 특정 지점은 Y축

에서 약간 섭동되어 보인다.

[1128] 도 5i는 군 C3(NUC 양성) 개별 치료 환자의 HBcrAg 변화 CBL을 도시한다. Y축 HBeAg 로그 10 수치(PEI IU/mL)이다. X축은 일 단위의 시간이다. 조건부 추적 조사 기간은 112-392일이다(인자 2를 사용한 치료 기간에 비해 축소됨). 검정색 및 회색 실선은 HBVS-219 치료 환자(n = 2)이다. 특수점: 아래쪽 삼각형(검출 한계 미만), 위쪽 삼각형(검출 한계 초과), x(검출되지 않음). 동일 좌표의 특정 지점은 Y축에서 약간 섭동되어 보인다.

[1129] 도 5j는 군 C1(NUC 양성) 개별 치료 환자의 HBV DNA 변화 CBL을 도시한다. Y축은 HBV DNA 수치 CBL(IU/mL)이다. X축은 일 단위의 시간이다. 데이터는 가중치로 0으로 정규화된다. 조건부 추적 조사 기간은 112~392일이다. 검정색 및 회색 실선은 HBVS-219 치료 환자(n = 4)이다. 검정색과 회색 점선은 위약이다(n = 2). 조건부 추적 조사 기간은 112-392일이다(인자 2를 사용한 치료 기간에 비해 축소됨). 동일 좌표의 특정 지점은 Y축에서 약간 섭동되어 보인다. 특수점: 아래쪽 삼각형(검출 한계 미만), 위쪽 삼각형(검출 한계 초과), x(검출되지 않음).

[1130] 도 5k는 군 C2(NUC 양성) 개별 치료 환자의 HBV DNA 변화 CBL을 도시한다. Y축은 HBV DNA 수치 CBL(IU/mL)이다. X축은 일 단위의 시간이다. 데이터는 가중치로 0으로 정규화된다. 조건부 추적 조사 기간은 112~392일이다. 검정색 및 회색 실선은 HBVS-219 치료 환자(n = 4)이다. 검정색과 회색 점선은 위약이다(n = 2). 조건부 추적 조사 기간은 112-392일이다(인자 2를 사용한 치료 기간에 비해 축소됨). 동일 좌표의 특정 지점은 Y축에서 약간 섭동되어 보인다. 특수점: 아래쪽 삼각형(검출 한계 미만), 위쪽 삼각형(검출 한계 초과), x(검출되지 않음).

[1131] 도 5l은 군 C3(NUC 양성) 개별 치료 환자의 HBV DNA 변화 CBL을 도시한다. Y축은 HBV DNA 수치 CBL(IU/mL)이다. X축은 일 단위의 시간이다. 데이터는 가중치로 0으로 정규화된다. 조건부 추적 조사 기간은 112~392일이다. 검정색 및 회색 실선은 HBVS-219 치료 환자(n = 3)이다. 검정색과 회색 점선은 위약이다(n = 2). 조건부 추적 조사 기간은 112-392일이다(인자 2를 사용한 치료 기간에 비해 축소됨). 동일 좌표의 특정 지점은 Y축에서 약간 섭동되어 보인다. 특수점: 아래쪽 삼각형(검출 한계 미만), 위쪽 삼각형(검출 한계 초과), x(검출되지 않음).

[1132] 도 5m은 군 C1(NUC 양성) 개별 치료 환자의 HBV RNA 변화 CBL을 도시한다. Y축은 HBV RNA 수치 CBL(복제/mL)이다. 데이터는 가중치로 0으로 정규화된다. X축은 일 단위의 시간이다. 조건부 추적 조사 기간은 112-392일이다(인자 2를 사용한 치료 기간에 비해 축소됨). 검정색 및 회색 실선은 HBVS-219 치료 환자(n = 4)이다. 검정색과 회색 점선은 위약이다(n = 2). 동일 좌표의 특정 지점은 Y축에서 약간 섭동되어 보인다. 특수점: 아래쪽 삼각형(검출 한계 미만), 위쪽 삼각형(검출 한계 초과), x(검출되지 않음).

[1133] 도 5n은 군 C2(NUC 양성) 개별 치료 환자의 HBV RNA 변화 CBL을 도시한다. Y축은 HBV RNA 수치 CBL(복제/mL)이다. X축은 일 단위의 시간이다. 데이터는 가중치로 0으로 정규화된다. 조건부 추적 조사 기간은 112-392일이다(인자 2를 사용한 치료 기간에 비해 축소됨). 검정색 및 회색 실선은 HBVS-219 치료 환자(n = 4)이다. 검정색과 회색 점선은 위약이다(n = 2). 동일 좌표의 특정 지점은 Y축에서 약간 섭동되어 보인다. 특수점: 아래쪽 삼각형(검출 한계 미만), 위쪽 삼각형(검출 한계 초과), x(검출되지 않음).

[1134] 도 5o는 군 C3(NUC 양성) 개별 치료 환자의 HBV RNA 변화 CBL을 도시한다. Y축은 HBV RNA 수치 CBL(복제/mL)이다. X축은 일 단위의 시간이다. 데이터는 가중치로 0으로 정규화된다. 조건부 추적 조사 기간은 112-392일이다(인자 2를 사용한 치료 기간에 비해 축소됨). 검정색 및 회색 실선은 HBVS-219 치료 환자(n = 3)이다. 검정색과 회색 점선은 위약이다(n = 2). 동일 좌표의 특정 지점은 Y축에서 약간 섭동되어 보인다. 특수점: 아래쪽 삼각형(검출 한계 미만), 위쪽 삼각형(검출 한계 초과), x(검출되지 않음).

[1135] 도 6a-도 9b는 단일요법 NUC의 치료 경험이 없는 HBV 환자(군 B, 코호트 B1)의 결과를 도시한다. NUC의 치료 경험이 없는 환자는 이전에 B형 간염에 대한 항바이러스 요법 또는 이전에 HBV NUC 또는 인터페론 함유 치료를 받은 적이 없다. 환자는 1일(BL)에 3 mg/kg HBVS-219(n = 6) 또는 위약(n = 3)의 단일 용량을 투여 받았다. DCR-HBVS에 대한 도면의 모든 참조는 HBVS-219의 투여를 나타낸다.

[1136] 군 B에서 환자가 받은 해당 고정 용량의 요약은 하기의 표 6에 제공된다.

[1137] 표 6: 군 B에 대한 HBVS-219 환자 고정 용량(mg)의 요약

[1138]

방문	통계	코호트 B1 – 3 mg/kg
1일	n	6
	평균	255.8
	표준 편차	35.43
	중앙값	262.4
	최소	205
	최대	297

[1139] 투여된 투여량(mg)은 투여 * 용량 수준(mg/kg)에서 체중(kg)을 기준으로 계산한다. 상기 표는 각 방문(또는 단일 용량)에서 투여된 참가자의 평균 투여량의 평균을 나타낸다. 치료군의 참가자만 표 및 목록에 포함된다.

[1140] 도 6a는 전체 군 B에 대해 3 mg/kg HBVS-219의 단일 용량 단일요법 치료 또는 위약으로 치료된 NUC 치료의 경험이 없는 HBV 환자에서 치료 기준선(CBL)으로부터 HBsAg의 평균 변화를 도시한다. Y축은 평균(+/- SD) HBsAg 로그10 CBL(IU/mL)이다. X축은 투여 후 일 단위의 시간이다. 회색 실선은 3 mg/kg HBVS-219으로 처리된 평균이다(n = 6). 검정색 점선은 위약 처리된 평균이다(n = 3). 연결되지 않은 요약은 단일 관찰로 표시된(따라서 표준 편차 없음).

[1141] 도 6b는 군 B에 대해 HBVS-219 또는 위약으로 치료받은 NUC의 치료 경험이 없는 HBV 개별 환자에서 HBsAg 수치, CBL(IU/mL)의 감소를 도시한다. Y축은 HBsAg 수치 CBL(IU/mL)이다. X축은 조건부 추적 조사 기간이 85 내지112일인 일 단위의 시간이다. 점 위의 X는 HBsAg < 100(IU/mL)을 나타내며, 이는 9명의 환자 중 1명에서 도달하였다. 데이터는 가중치로 정규화된다. 측정된 모든 HBVS-219 치료 환자는 57일 이후에 HBsAg 수치가 0.5 로그 감소한 것으로 나타났다. 측정 기간 동안 기준선에 대한 감소가 유지된다. HBVS-219의 단일 용량으로 치료받은 환자 6명 중 6명(100%)에서 HBsAg의 감소가 나타났다.

[1142] 도 6c는 군 B에 대해 HBVS-219(n = 6, 회색 및 검정색 실선) 또는 위약(n = 3, 점선)으로 치료받은 NUC의 치료 경험이 없는 HBV 개별 환자의 HBV DNA의 개별적인 변화를 도시한다. Y축은 HBV DNA 수치 CBL(IU/mL)이다. X축은 조건부 추적 조사 기간이 85 내지168일인 일 단위의 시간이다. 데이터는 가중치로 정규화된다. 동일 좌표의 특정 지점은 Y축에서 약간 섭동되어 보인다. 특수점: 아래쪽 삼각형(검출 한계 미만), 위쪽 삼각형(검출 한계 초과), x(검출되지 않음). HBV DNA 감소는 코호트 B1에서 대부분의 HBVS-219 치료 환자에서 관찰된다. 위약 환자는 시간이 지남에 따라 상대적으로 안정적인 HBV DNA 수치를 나타낸다. 1명의 환자(MS76-467)는 놀랍게도 HBV DNA에서 5 로그 초과의 감소를 보여준다. 도 6c는 HBVS-219의 단독요법 치료 시 나타나는 HBV DNA의 일반적인 감소를 도시한다.

[1143] 도 6d는 코호트 B1에서 HBcrAg 수치 CBL(IU/ml)의 개별적인 변화를 도시한다. Y축은 HBcrAg CBL(IU/mL)이다. X축은 조건부 추적 조사 기간이 85 내지112일인 일 단위의 시간이다. 데이터는 가중치로 정규화된다. 동일 좌표의 특정 지점은 Y축에서 약간 섭동되어 보인다. 특수점: 아래쪽 삼각형(검출 한계 미만), 위쪽 삼각형(검출 한계 초과), x(검출되지 않음). HBVS-219 치료 환자는 실선 회색 및 검정색 선(n = 6)으로 표시되고, 위약은 점선(n = 3)으로 표시된다. 도 6d는 HBVS-219 투여 시 기준선으로부터의 HBcrAg 수치의 감소를 도시한다. HBVS-219 치료 환자 6명 중 3명(MS07-701, MS39-530 및 MS76-467)은 85일 또는 그 이후에 HBcrAg 수치가 기준선 수치로부터 감소한 것으로 나타났다.

[1144] 도 6e는 코호트 B1에서 HBVS-219 투여 시 HBeAg 수치의 개별적인 변화를 도시한다(기준선에서 e+인 환자만 표시됨). Y축은 HBeAg 수치 CBL(PEI IU/mL)이다. X축은 85 내지112일 이후의 조건부 추적 조사 기간으로 일 단위의 시간이다. 데이터는 가중치로 정규화된다. 동일 좌표의 특정 지점은 Y축에서 약간 섭동되어 보인다. 특수점: 아래쪽 삼각형(검출 한계 미만), 위쪽 삼각형(검출 한계 초과), x(검출되지 않음). HBVS-219 치료 환자는 실선 회색 및 검정색 선(n = 4)으로 표시되고, 위약은 점선(n = 1)으로 표시된다. 도 6e는 약물 투여시 HBeAg 감소를 도시한다. 100 PEI U/ml 초과의 환자는 감소했을 수 있다. 적어도 1명의 HBVS-219 치료 환자(MS76-467)에서 HBeAg 감소가 있었다.

[1145] 도 6d 및 도 6e는 HBcrAg 수치 및 HBeAg 수치의 감소와 함께 단일요법 또는 단일요법 도입 단계의 유효성을 뒷받침하는 추가 데이터를 제공한다. 다른 환자들은 치료 경험이 없는 환자에게 HBVS-219를 1회 주사한 후 정량 한계(위쪽 삼각형) 초과의 수치를 보였다.

[1146] 도 6f는 군 B(NUC의 치료 경험이 없는) 개별 치료 환자의 HBV RNA 변화, 기준선으로부터의 변화(CBL)를 도시한다. 데이터는 가중치로 0으로 정규화된다. Y축은 HBV RNA 수치 CBL(복제/mL)이다. X축은 일 단위의 시간이다.

조건부 추적 조사 기간은 85~112일이다. 검정색 및 회색 실선은 HBVS-219 치료 환자(n = 6)이다. 검정색과 회색 점선은 위약이다(n = 3). 동일 좌표의 특정 지점은 Y축에서 약간 섭동되어 보인다. 특수점: 아래쪽 삼각형(검출 한계 미만), 위쪽 삼각형(검출 한계 초과), x(검출되지 않음).

[1147] 도 7은 3 mg/kg HBVS-219로 치료받은 NUC의 치료 경험이 없는 환자인 군 B 환자 MS76-467의 변화를 도시한다. MS76-467은 HBVS-219 투여 후 113일에 HBV DNA 수치의 5 로그 감소(진회색 실선, 왼쪽 Y축 눈금 - 로그10 HBV DNA IU/ML), 113일 후 HBsAg(연회색 실선, 왼쪽 Y축 눈금 - 로그10 HBsAg IU/mL)의 1 로그만큼의 증가 및 29일 내지 71일 사이에 ALT 수치의 증가(검정색 실선, 오른쪽 Y축의 눈금 - ALT(xULN))를 도시한다. ALT 양성 급성악화는 BL에서 ALT > 3 x ALT와 관련되거나 최저값에서 ALT > 3 x ALT와 조합된 ALT 7 x ULN으로 도 7에서 정의된다. 특수 기호: 위쪽 삼각형(감지 한계 초과), 아래쪽 삼각형(감지 한계 미만). 조건부 추적 조사 기간은 85일 내지 168일이다.

[1148] 도 8은 측정 기간 동안 안정적으로 유지되었던 군 B 환자 MS76-467의 빌리루빈(연회색 실선 - 점으로 채워짐, umol/L로 측정됨) 및 알부민(진회색 실선 - 점으로 채워지지 않음, g/L로 측정됨)의 측정치로서의 간 기능을 도시한다. 도 8은 57일에 직접 빌리루빈의 짧은 증가를 제외하고 정상 참조 범위(빌리루빈 및 알부민 측정선 주변의 음영 영역은 각각 정상 범위를 나타냄)에 머물렀던 빌리루빈 및 알부민의 직접 측정을 통해 간 합성 및 배설 기능이 보존되었음을 도시한다. ALT 변화는 검정색 실선으로서 제공된다(도 7에 따름). ALT 양성 급성악화는 BL에서 ALT > 3 x ALT와 관련되거나 최저값에서 ALT > 3 x ALT와 조합된 ALT 7 x ULN으로 도 7 및 도 8에서 정의된다. 조건부 추적 조사 기간은 85일 내지 168일이다. 도 8은 간 기능이 보존되었음을 도시하고 도 7과 함께 환자 MS76-467의 급성악화가 양성 급성악화가 됨을 뒷받침한다.

[1149] 도 9a는 3 mg/kg HBVS-219로 치료받은 NUC의 치료 경험이 없는 환자인 군 B 환자 MS93-177의 변화를 도시한다. MS93-177은 HBV DNA(진회색 실선, 왼쪽 Y축의 눈금 - 로그 10 HBV DNA(IU/mL)) 수치의 감소 없음, HBsAg(연회색 실선, 왼쪽 Y축 눈금 - 로그 10 HBsAg(IU/mL))의 약간의 감소, 및 ALT 수준의 증가(검정색 실선, 오른쪽 축의 눈금 - (xULN))를 나타내었다. ALT 양성 급성악화는 BL에서 ALT > 3 x ALT와 관련되거나 최저값에서 ALT > 3 x ALT와 조합된 ALT 7 x ULN으로 도 9a에서 정의된다. 특수 기호: 위쪽 삼각형(감지 한계 초과), 아래쪽 삼각형(감지 한계 미만). 조건부 추적 조사 기간은 85일 내지 168일이다.

[1150] 도 9b는 코호트 B1 환자 MS93-177에서 대체로 안정적인 간 기능을 도시한다. 알부민은 점이 채워지지 않은 진회색 실선(왼쪽 Y축, (g/L))으로 측정되었고, 빌리루빈은 연회색 실선(왼쪽 Y축, (umol/L))으로 측정되었다. 43일 내지 71일 사이에 직접 빌리루빈이 매우 약간 증가하였다. 검정색 실선으로 측정된 ALT 수치(오른쪽 눈금). ALT 양성 급성악화는 BL에서 ALT > 3 x ALT와 관련되거나 최저값에서 ALT > 3 x ALT와 조합된 ALT 7 x ULN으로 도 9b에서 정의된다. 도 9b는 양성 급성악화가 있는 MS93-177을 추가로 뒷받침한다. 도 9b는 정상 참조 범위(빌리루빈 및 알부민 측정선 주변의 음영 영역은 각각 정상 범위를 나타냄)에 대체로 머물렀던 빌리루빈 및 알부민의 직접 측정을 통해 간 합성 및 배설 기능이 보존되었음을 도시한다.

[1151] 도 10은 군 B 및 군 C 환자에 대한 주사 부위 관련 부작용의 시간 의존적 개요를 도시한다. 도 10은 HBVS-219가 안전함을 도시한다. 도 10은 주사 부위와 관련된 이상 반응(AE)의 수에 대한 대상체 수준의 플롯이다. Y축은 주사 부위의 수이다. X축은 용량을 나타내는 일 단위의 시간이다. 주사 부위 반응(ISR)은 용량 투여 후 4시간 이내에 보고된 주사 부위의 징후 또는 증상으로 정의된다. 1등급 - 관련 증상(예컨대, 온기, 홍반, 가려움증)이 있거나 없는 압통. 2등급 - 통증, 지방이영양증, 부종, 정맥염. 3등급 - 궤양 또는 괴사, 심한 조직 손상, 수술적 개입이 필요함. 4등급 - 생명을 위협하는 결과, 긴급한 개입이 필요함. 5등급 - 사망. 투여 4시간 후, 주사 부위의 징후 또는 증상을 ISR.AE 유형에 대한 이상반응에 대한 공통 용어 기준(CTCAE) v 5.0 기준에 따라 평가하였다: 검정색 위쪽 삼각형(ISR 2등급), 회색 위쪽 삼각형(ISR 1등급), 회색 점(비ISR 약함 - ISR의 정의를 충족하지 않음). 각 환자는 선으로 표시된다. 군: 점선(군 B), 실선(C1에서 C3으로 두께가 증가하는 군 C1-C3). 선의 P 및 AD 표기는 대상체의 치료군을 나타낸다(P는 위약, AD는 HBVS-219의 활성 용량임). 2등급 2 ISR이 있고 3등급 이상의 ISR은 없었다.

[1152] 기록된 HBV 급성악화의 비율은 SD NUC 치료 경험이 없는 군 B1 환자에서 38%였다. 모든 급성악화는 NUC의 치료 경험이 없는 코호트에서 치료 첫 3개월 이내에 발생하였다. 3개의 급성악화 중, 모두 HBVS-219를 1회 주사한 후에 발생하였다.

[1153] 군 B와 군 C에는 심각한 이상 반응이 없었고, DLT도 없었으며, 안전 관련 중단도 없었다. 평균 HBsAg 감소는 하기와 같다:

[1154] 112일에 코호트 C1(도 4에서 연회색 실선)에 대해 >1 로그(SD 0.39로 1.4) 및

[1155] 112일에 코호트 C2(도 4에서 진회색 실선)에 대해 >1.5 로그(SD 0.57로 1.8). C1 및 C2는 통계적으로 유사하며 단일 대상체에 의해 C2에서 더 양호한 반응이 나타나고, 도 4를 참조한다.

[1156] 본원에 예시적으로 기재된 개시는 본원에 구체적으로 개시되지 않은 임의의 요소 또는 요소들, 제한 또는 제한 없이 실시될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 본원의 각각의 경우에서, "포함하는", "필수적으로 구성되는" 및 "구성되는"의 임의의 용어는 다른 두 용어 중 하나로 대체될 수 있다. 사용된 용어 및 표현은 설명의 용어로 사용되며 제한이 없으며, 이러한 용어 및 표현의 사용에 있어서 도시 및 설명된 특징 또는 그 일부의 등가물을 배제하려는 의도는 없지만, 청구된 발명의 범위 내에서 다양한 수정이 가능하다는 것이 인정된다. 따라서, 본 발명이 바람직한 구현예들, 선택적인 특징에 의해 구체적으로 개시되었지만, 본원에 개시된 개념의 수정 및 변형이 당업자에 의해 의지될 수 있고, 그러한 수정 및 변형이 발명의 설명 및 첨부된 청구범위에 의해 정의된 바와 같이 본 발명의 범위 내에 있다는 것을 이해해야 한다.

[1157] 발명을 설명하는 맥락에서(특히 하기의 청구범위의 맥락에서) 용어 “a,” “an,” “the” 및 유사한 용어의 사용은 본원에서 별도로 명시되거나 또는 문맥에 의해 명백하게 부인되지 않으면, 단수와 복수 둘 모두를 커버하는 것으로 해석된다. "포함하는(comprising)", "갖는(having)", "포함하는(including)" 및 "함유하는(containing)"이라는 용어는 달리 명시되지 않는 한 개방형 용어(즉, "포함하지만 이에 제한되지 않음"을 의미)로 해석되어야 한다. 본원에서 값의 범위를 열거하는 것은 단지 본원에서 달리 나타내지 않는 한 상기 범위 내에 속하는 각각의 별개의 값을 개별적으로 언급하는 속기 방법으로서 역할을 하기 위한 것이며, 각각의 별개의 값은 본원에서 개별적으로 인용된 것처럼 명세서에 포함된다. 본원에서 기재된 모든 방법은 본원에서 별도로 표시되지 않으면 또는 문맥에 의해 별도로 명백하게 부인되지 않으면, 임의의 적절한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 임의의 및 모든 실시예 또는 예시적인 언어(예컨대, "~와 같은")의 사용은 단지 본 발명을 더 잘 설명하기 위한 것이며 달리 청구되지 않는 한 본 발명의 범위를 제한하지 않는다. 본 명세서의 어떤 언어도 청구되지 않은 요소를 본 발명의 실시에 필수적인 것으로 나타내는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[1158] 본 발명을 실시하기 위해 본 발명자들에게 공지진 최선의 양식을 포함하는 본 발명의 구현예들이 본원에서 설명된다. 이들 구현예들의 변형은 전술한 설명을 읽을 때 당업자에게 명백해질 수 있다.

[1159] 본 발명에 따르면, 방법에 사용하기 위한 올리고뉴클레오티드에 대한 모든 구현예는 또한 치료 방법 및/또는 약제 제조에 사용하기 위한 것으로 간주된다.

[1160] 본 발명가들은 숙련된 기술자가 이러한 변형을 적절하게 채택할 것을 기대하고, 본 발명가들은 본 발명이 본원에 구체적으로 기술된 것과 달리 실시되기를 의도한다. 이에 따라, 본 발명은 해당 법률이 허용하는 바에 따라 여기에 첨부된 청구 범위에 인용된 주요 대상의 모든 변형 및 등가물을 포함한다. 또한, 본원에서 달리 나타내거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한, 전술한 요소들의 모든 가능한 변형의 임의의 조합은 본 발명에 포함된다. 해당 기술 분야의 숙련된 기술자들은 통상적인 실험을 통해 본 출원에 기재된 본 발명의 특정 구체예들에 대한 많은 균등예들을 인식 또는 알 수 있을 것이다. 이러한 균등예들은 본 발명에 포함되는 것으로 한다.

[1161] **참조 문헌**

[1162] Chang M. and Liam Y., Hepatitis B Flares in Chronic Hepatitis B: Pathogenesis, Natural Course and Management, J. HEPATOLOGY (2014) (Vol.61) pp. 1407-17.

[1163] Chen C., et al., Long-term incidence and predictors of hepatitis B surface antigen loss after discontinuing nucleoside analogues in noncirrhotic chronic hepatitis B patients, CLIN. MICRO. INFECTION 24 (2018) 997-1003.

[1164] Chi H., et al., Flares During Long-Term Entecavir Therapy in Chronic Hepatitis B, J. GASTRO. HEPATOL. (2016) 31:1882-87.

[1165] Dusheiko G., Hepatitis B Surface Antigen Loss: Too Little, Too Late and the Challenge for the Future, GASTROENTEROLOGY, 156(3) P548-551 (Feb. 2019).

[1166] Flink HJ, et al., Flares in chronic hepatitis B patients induced by the host or the virus? Relation to treatment response during Peg-interferon a-2b therapy, GUT 2005; 54:1604-1609.

[1167] Fontana R.J. et al., Liver Safety Assessment in Clinical Trials of New Agents for Chronic Hepatitis B,

J. VIROL HEPATOLOGY, (2020) 27:96-109.

[1168] Ghany M.G., et al., Serum Alanine Aminotransferase Flares in Chronic Hepatitis B Infection: The Good and the Bad, LANCET GASTROENTEROLOGY HEPATOLOGY, (2020) (5:406-17).

[1169] HΦner Zu Siederdissen C, et al. Viral and host responses after stopping long-term nucleos (t)ide analogue therapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B., J INFECT DIS. 2016;214(10):1492-1497. doi: 10.1093/infdis/jiw412.

[1170] Marcellin P. et al., Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B, N Engl J Med 2003; 348:808-816.

[1171] Penna A., et al., Predominant T-helper 1 cytokine profile of hepatitis B virus nucleocapsid-specific T cells in acute self-limited hepatitis B, HEPATOLOGY 25: 1022-1027. (1997).

[1172] Schildgen O, et al., Variant of Hepatitis B virus with primary resistance to adefovir, N ENGL J MED 2006; 354:1807-1812.

[1173] Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology, MICROBIOL MOL BIOL REV. 2000;64(1):51-68. doi: 10.1128/MMBR.64.1.51-68.2000.

[1174] Seto WK, et al., Treatment cessation of entecavir in Asian patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: a multicentre prospective study, GUT, 2015;64(4):667-672. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307237.

[1175] Stanaway JD, et al., The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013, LANCET. 2016;388(10049):1081-88. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30579-7.

[1176] Tamaki N. et al., Hepatitis B surface antigen reduction by switching from long-term

[1177] nucleoside/nucleotide analogue administration to pegylated interferon, J. VIRAL HEPAT., (2017) 4:672-78.

[1178] Thimme R., et al., CD8+ T Cells Mediate Viral Clearance and Disease Pathogenesis during Acute Hepatitis B Virus Infection, J. VIR., 77(1) 68-76 (2003).

[1179] Villeneuve JP., The natural history of chronic hepatitis B virus infection, J CLIN VIROL., 2005; 34 (Suppl 1):S139-S142.

[1180] Wong D., et al., ALT flares during nucleotide analogue therapy are associated with HBsAg loss in genotype A HBeAg-positive chronic hepatitis B, LIVER INTER. (2018) 38:1760-69.

[1181] Zoulim F., Assessment of treatment efficacy in HBV infection and disease, J HEPATOL 2006; 44:S95-S99.

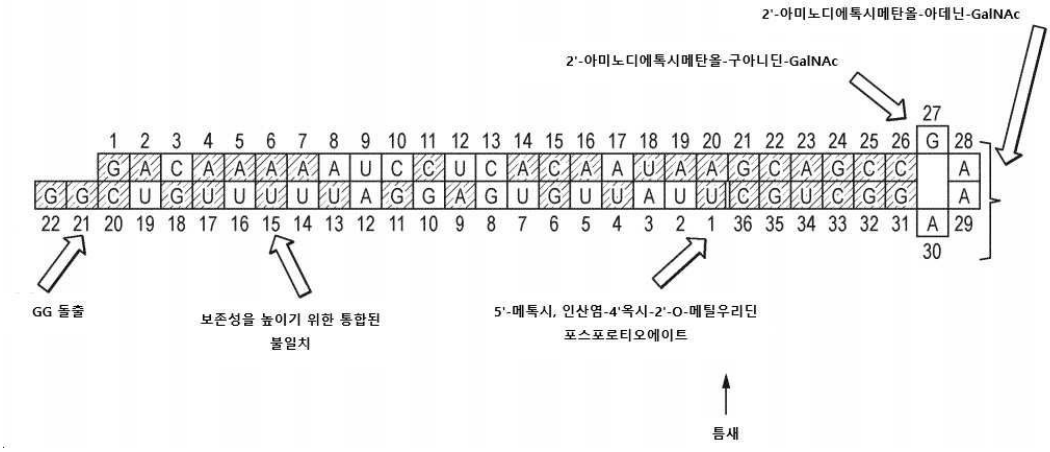
[1182] Published Study - “Dose Response with the RNA Interference Therapy JNJ-3989 Combined with Nucleos(t)ide Analogue Treatment in Expanded Cohorts of Patients with Chronic Hepatitis B.”

[1183] HBeAg (Fried et al., 2008 Hepatology 47:428)

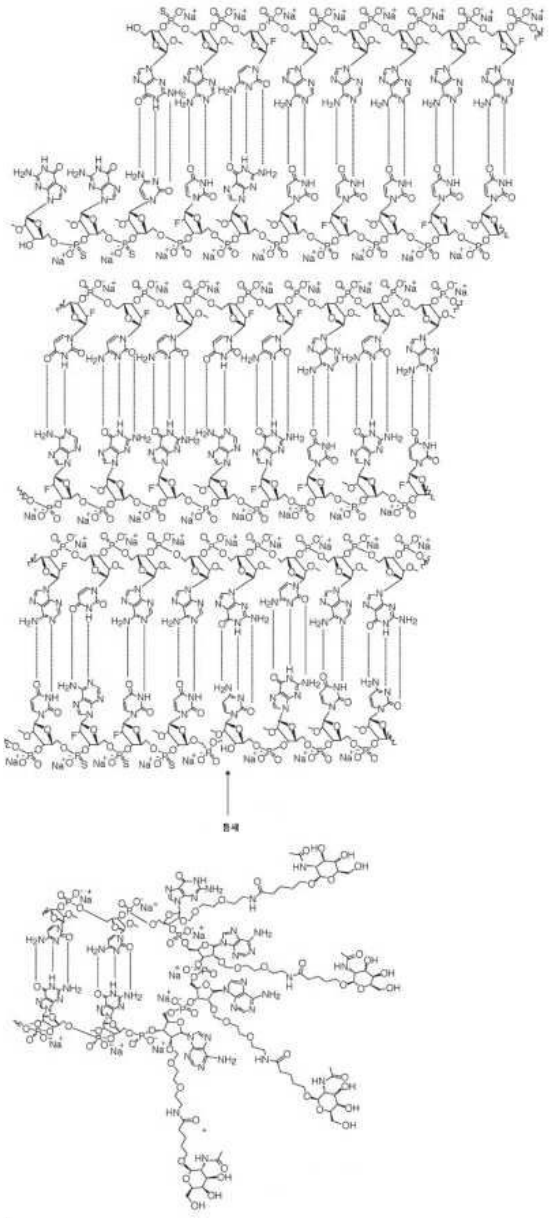
[1184] HbsAg (Moucari et al., 2009 Hepatology 49:1151)

도면

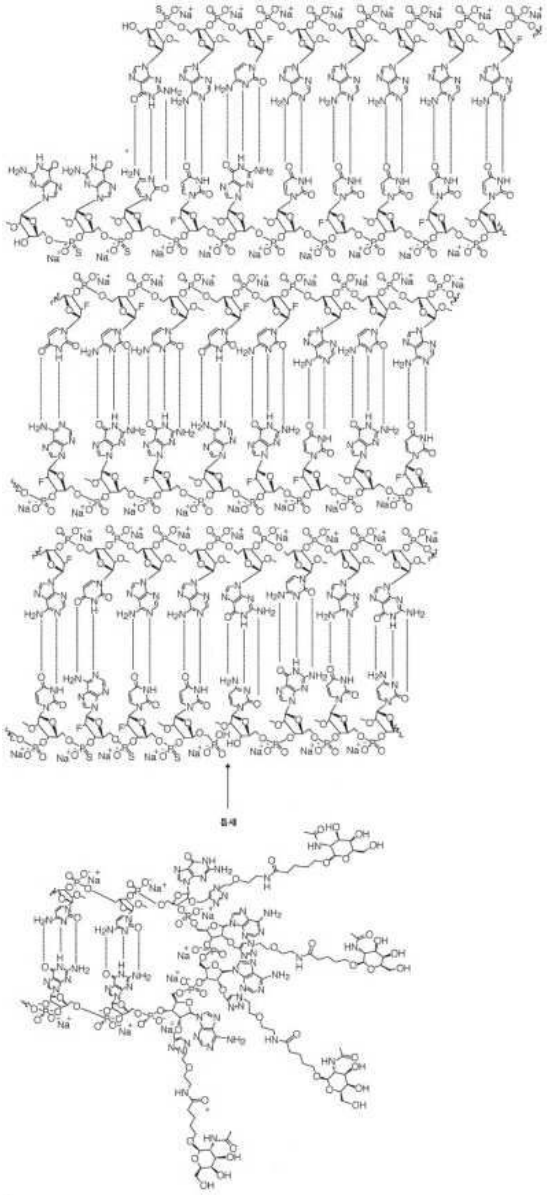
도면1


2'-아미노디에톡시메탄올-아데닌-GalNAc
2'-아미노디에톡시메탄올-구아니딘-GalNAc
GG 돌출
보존성을 높이기 위한 통합된 불일치
5'-메톡시, 인산염-4'옥시-2'-O-메틸우리딘 포스포로티오에이트
틈새

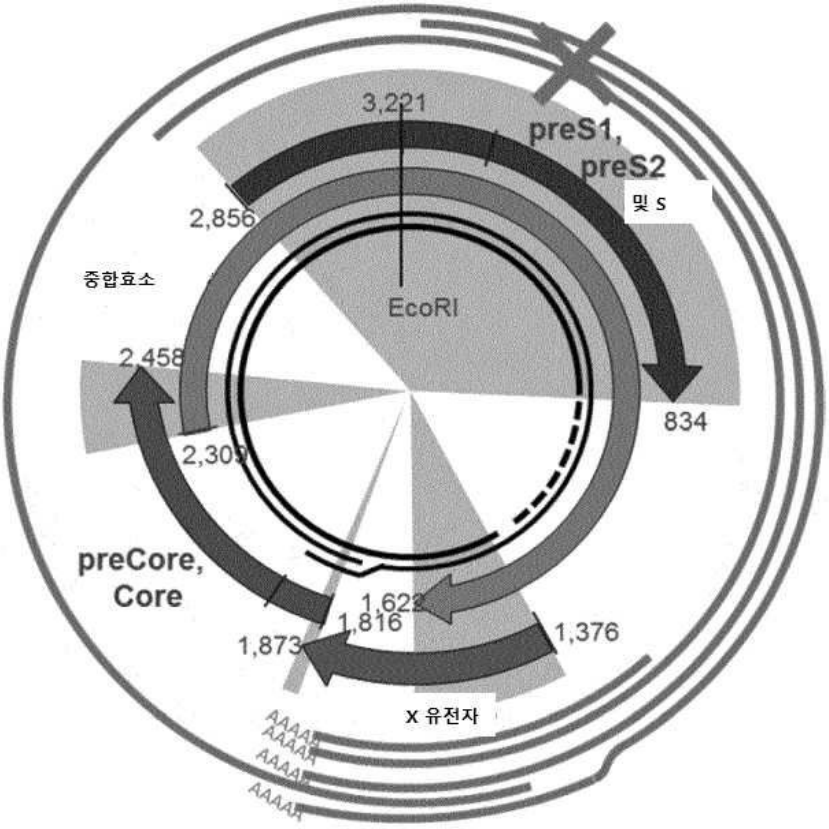
도면2a



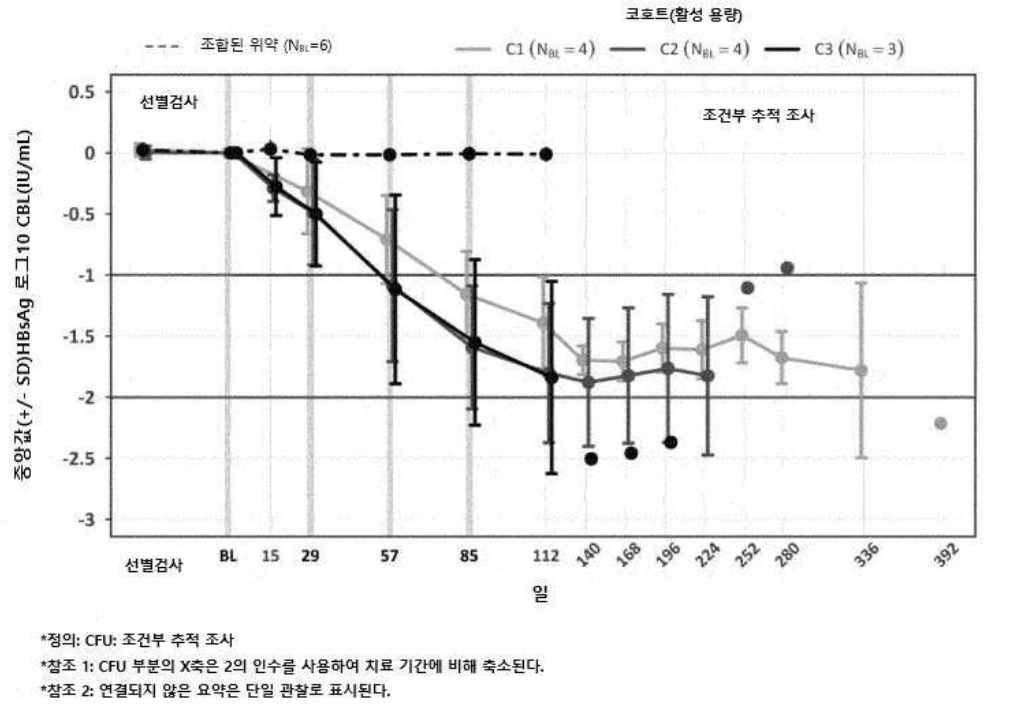
도면2b



도면3

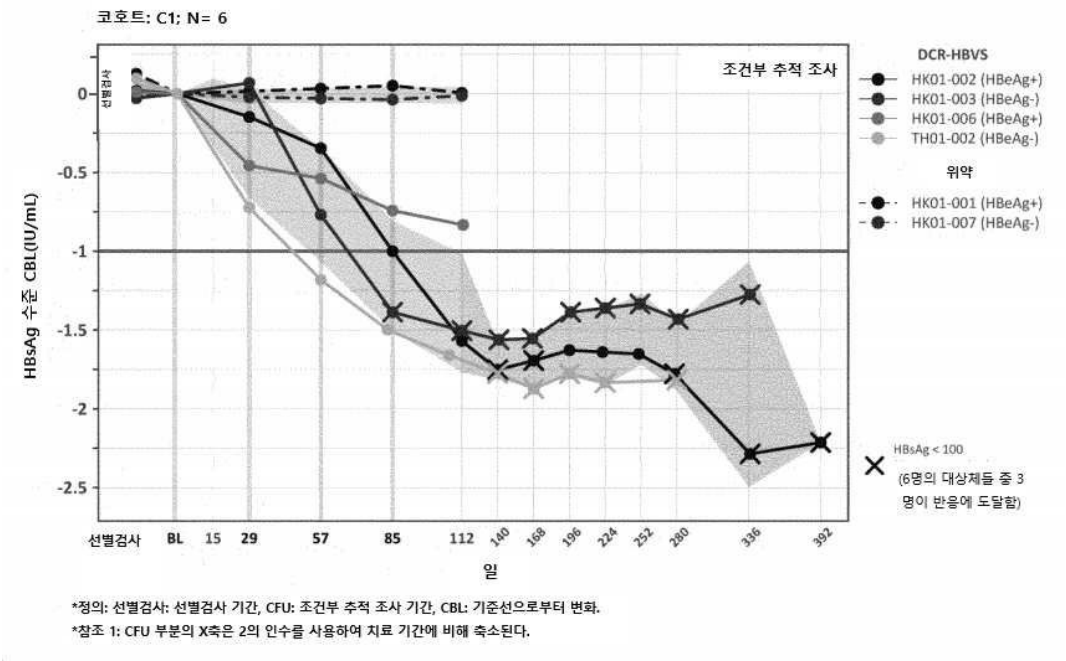


도면4



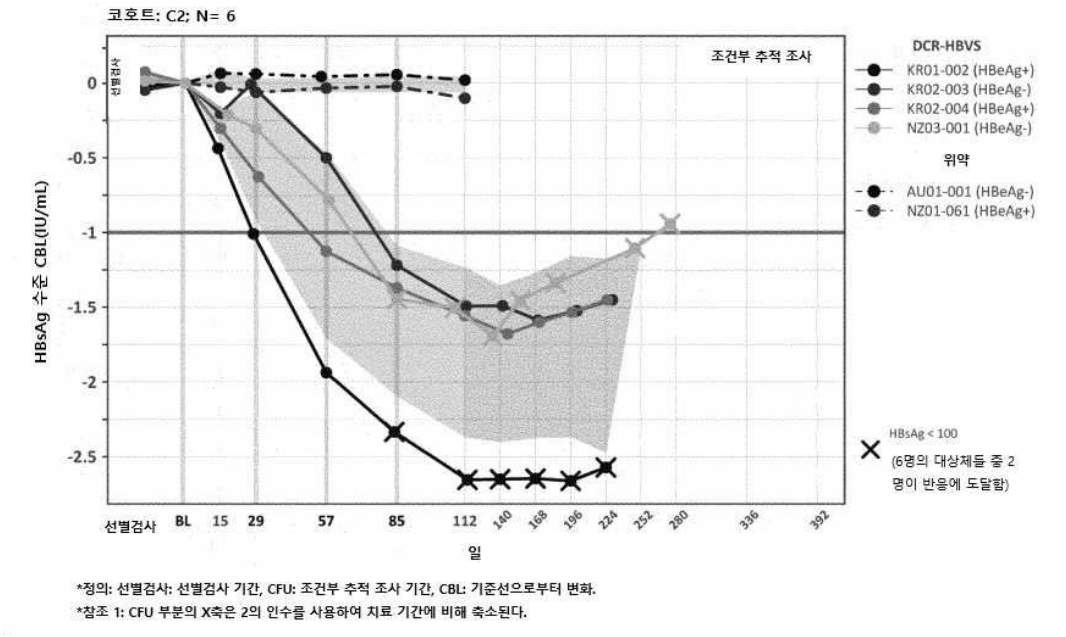
*정의: CFU: 조건부 추적 조사
*참조 1: CFU 부분의 X축은 2의 인수를 사용하여 치료 기간에 비해 축소된다.
*참조 2: 연결되지 않은 요약은 단일 관찰로 표시된다.

도면5a



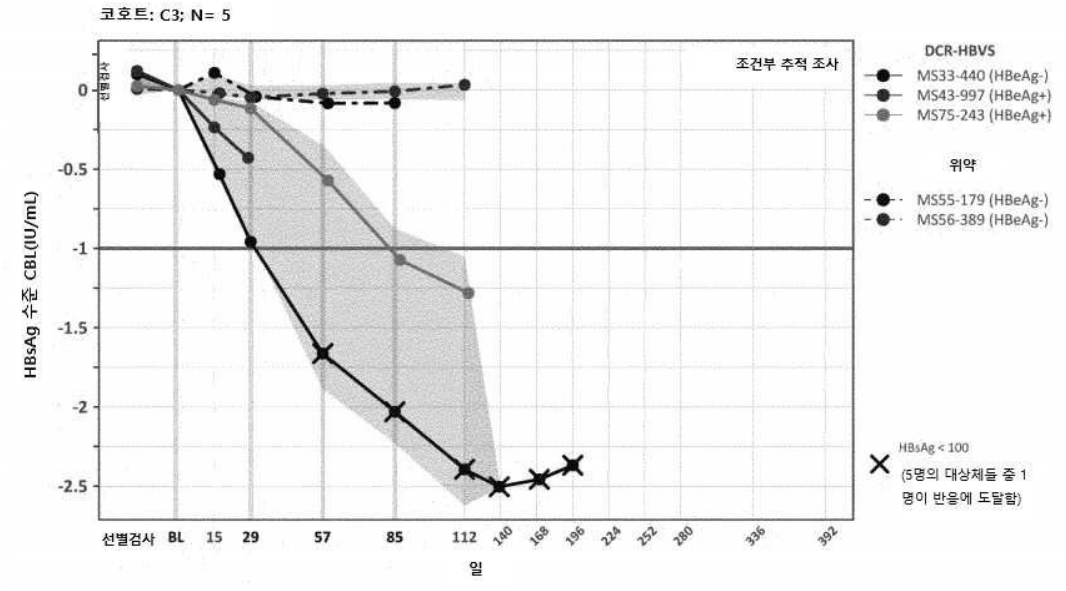
*정의: 선별검사: 선별검사 기간, CFU: 조건부 추적 조사 기간, CBL: 기준선으로부터 변화.
*참조 1: CFU 부분의 X축은 2의 인수를 사용하여 치료 기간에 비해 축소된다.

도면5b



*정의: 선별검사: 선별검사 기간, CFU: 조건부 추적 조사 기간, CBL: 기준선으로부터 변화.
*참조 1: CFU 부분의 X축은 2의 인수를 사용하여 치료 기간에 비해 축소된다.

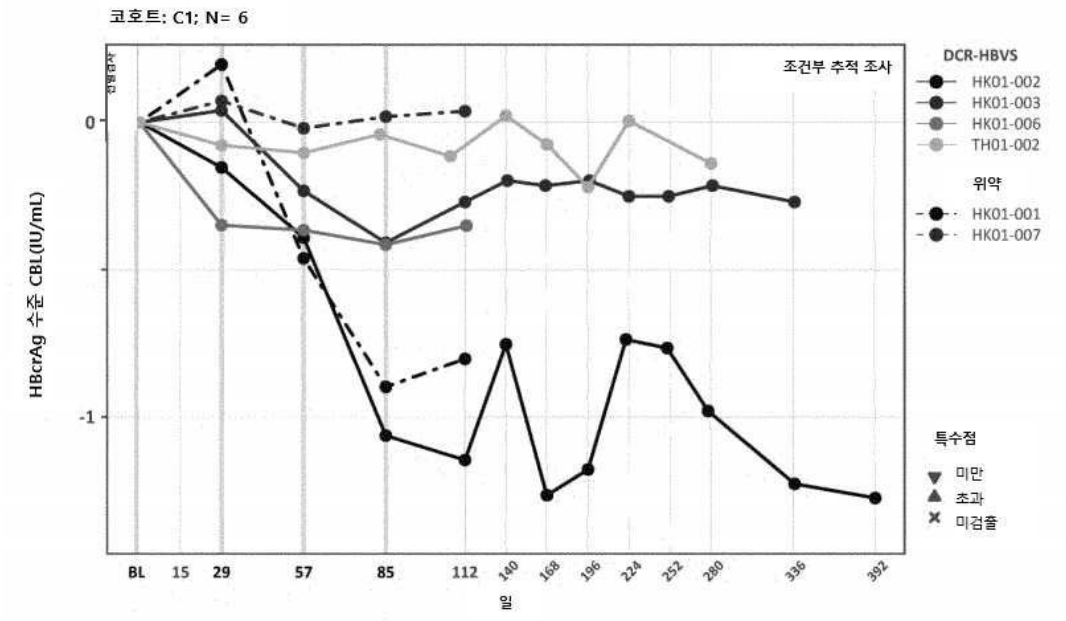
도면5c



*정의: 선별검사: 선별검사 기간, CFU: 조건부 추적 조사 기간, CBL: 기준선으로부터 변화.

*참조 1: CFU 부분의 X축은 2의 인수를 사용하여 치료 기간에 비해 축소된다.

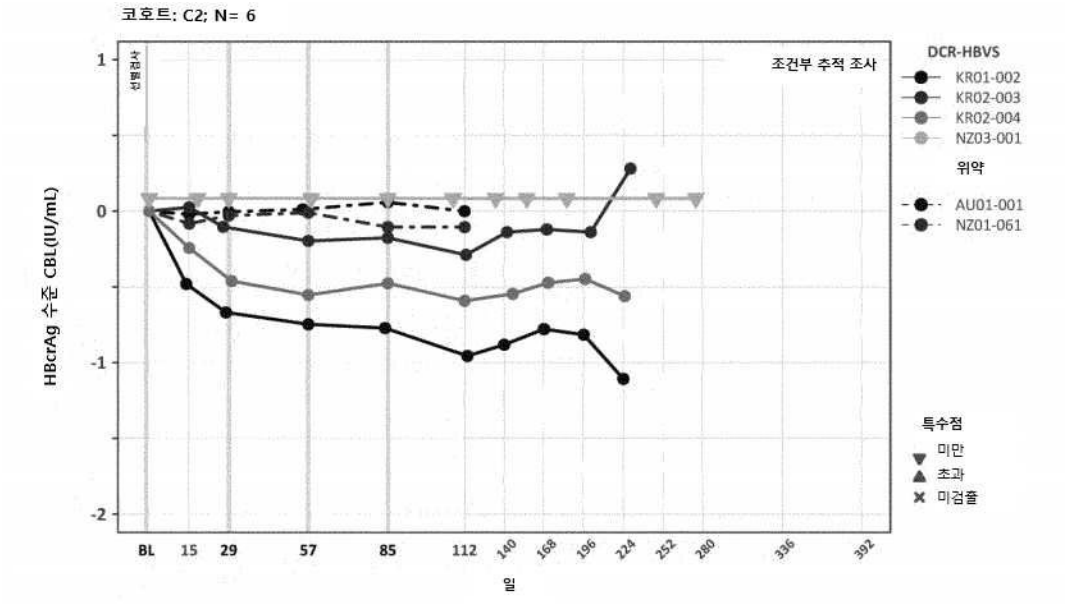
도면5d



*정의: 선별검사: 선별검사 기간, CFU: 조건부 추적 조사 기간, CBL: 기준선으로부터 변화.

*참조 1: CFU 부분의 X축은 2의 인수를 사용하여 치료 기간에 비해 축소된다.

도면5e

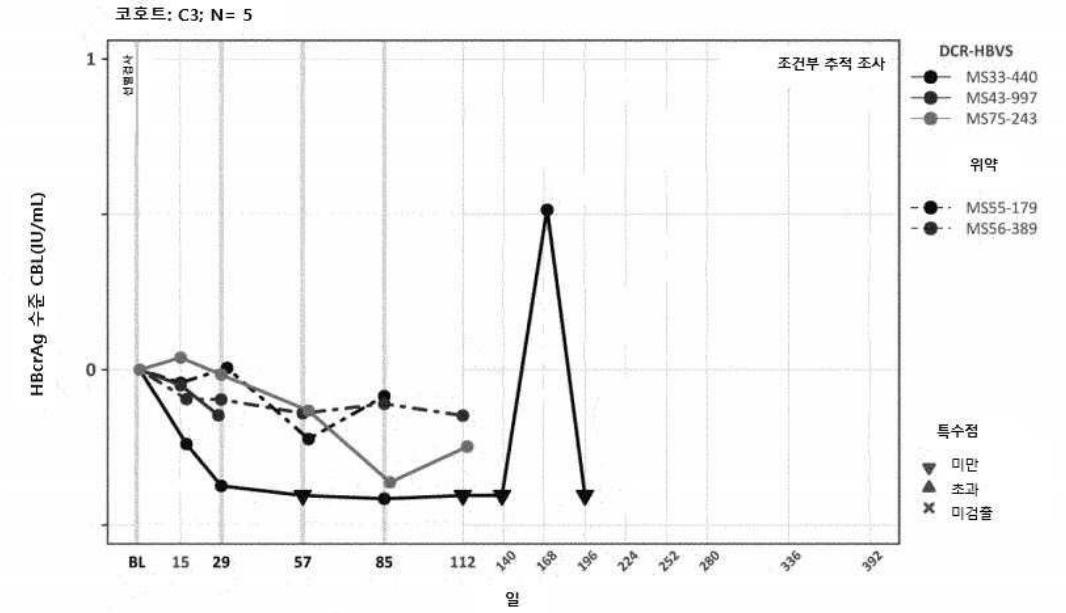


*정의: 선별검사: 선별검사 기간, CFU: 조건부 추적 조사 기간, CBL: 기준선으로부터 변화.

*참조 1: CFU 부분의 X축은 2의 인수를 사용하여 치료 기간에 비해 축소된다.

*참조 2: 동일한 좌표 상의 특수점은 Y축에서 약간 섭동되어 보인다.

도면5f

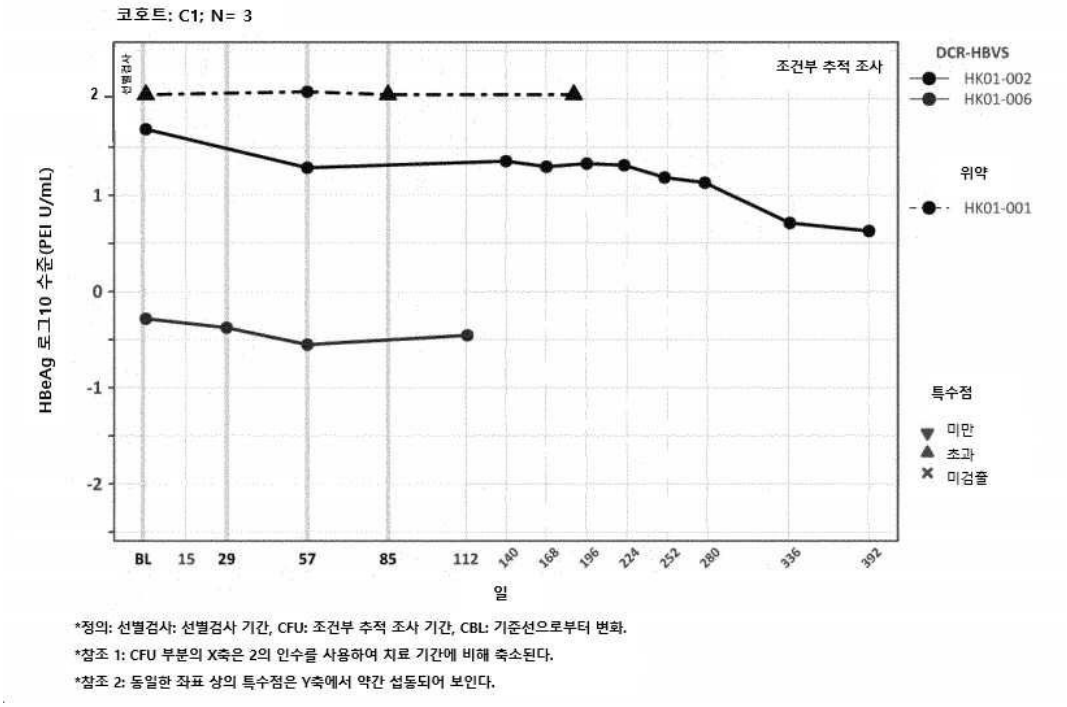


*정의: 선별검사: 선별검사 기간, CFU: 조건부 추적 조사 기간, CBL: 기준선으로부터 변화.

*참조 1: CFU 부분의 X축은 2의 인수를 사용하여 치료 기간에 비해 축소된다.

*참조 2: 동일한 좌표 상의 특수점은 Y축에서 약간 섭동되어 보인다.

도면5g

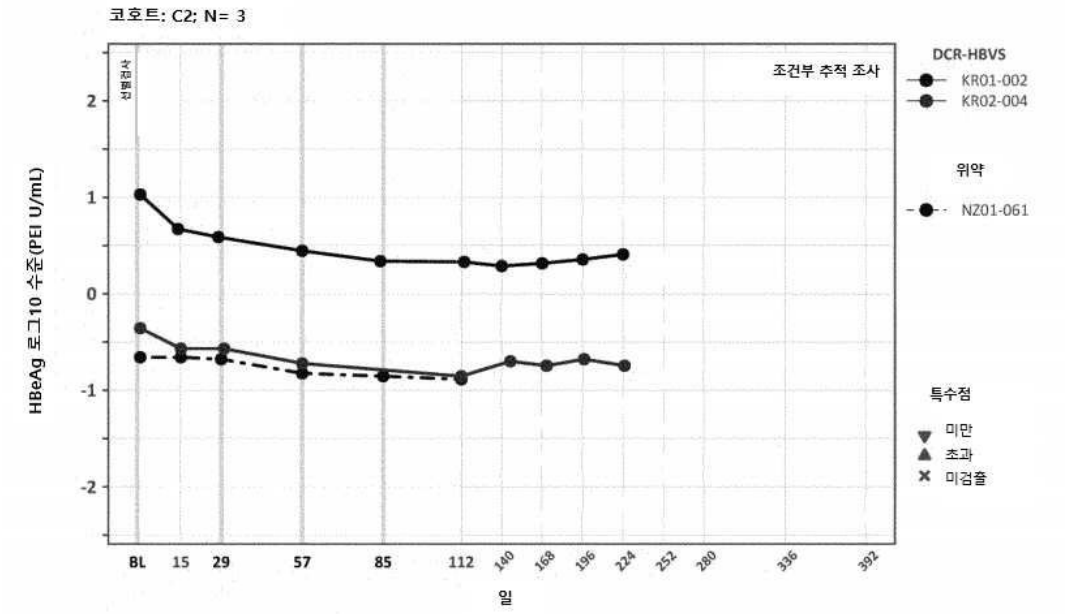


*정의: 선별검사: 선별검사 기간, CFU: 조건부 추적 조사 기간, CBL: 기준선으로부터 변화.

*참조 1: CFU 부분의 X축은 2의 인수를 사용하여 치료 기간에 비해 축소된다.

*참조 2: 동일한 좌표 상의 특수점은 Y축에서 약간 섭동되어 보인다.

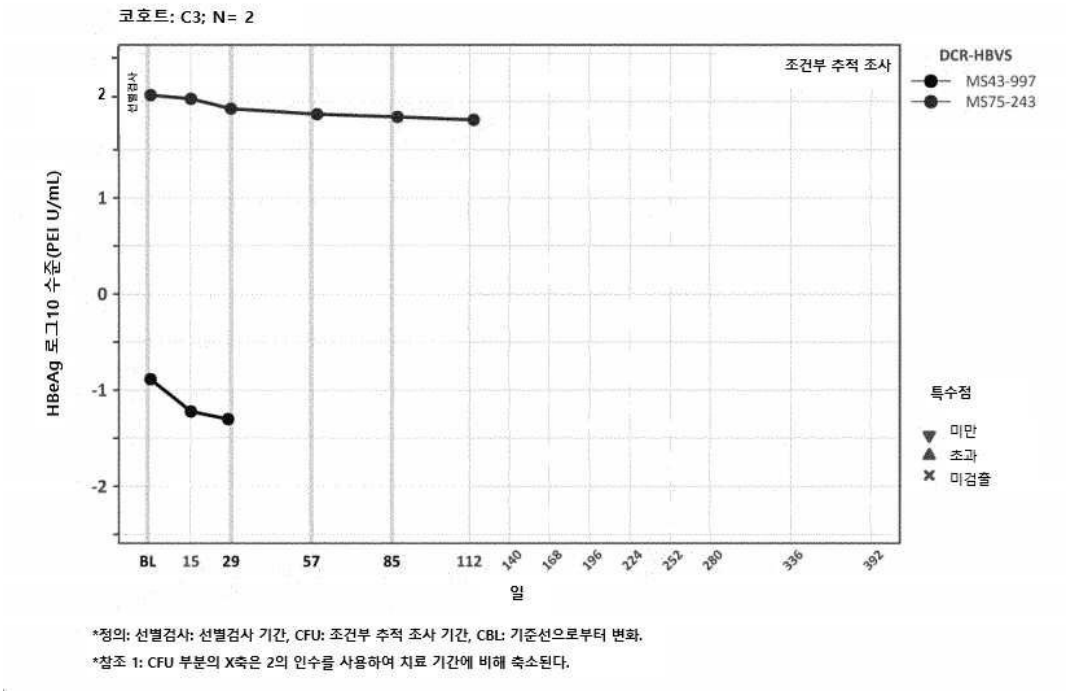
도면5h



*정의: 선별검사: 선별검사 기간, CFU: 조건부 추적 조사 기간, CBL: 기준선으로부터 변화.

*참조 1: CFU 부분의 X축은 2의 인수를 사용하여 치료 기간에 비해 축소된다.

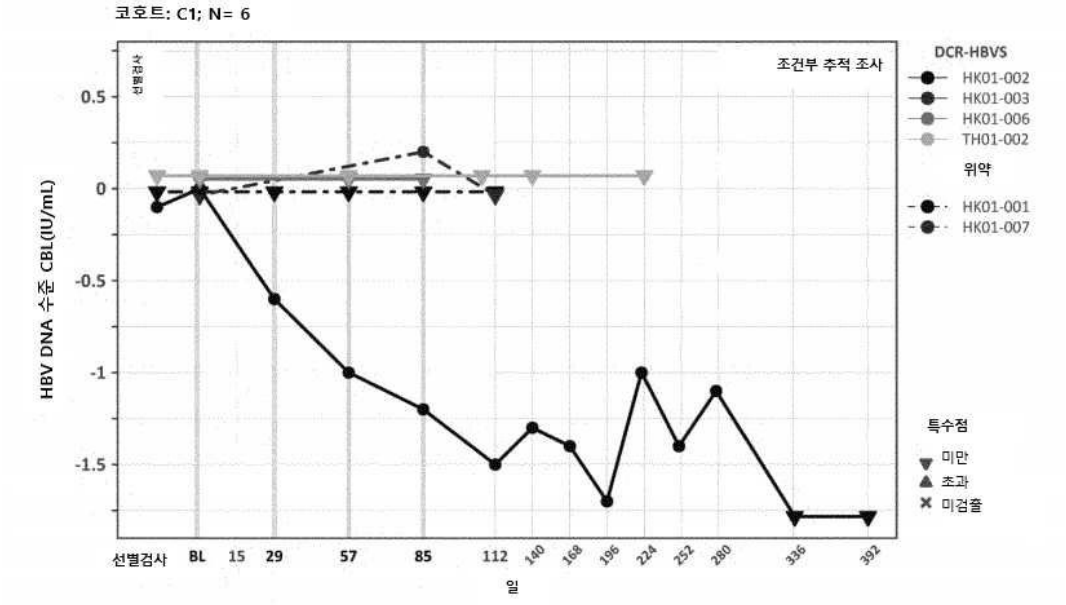
도면5i



*정의: 선별검사: 선별검사 기간, CFU: 조건부 추적 조사 기간, CBL: 기준선으로부터 변화.

*참조 1: CFU 부분의 X축은 2의 인수를 사용하여 치료 기간에 비해 축소된다.

도면5j

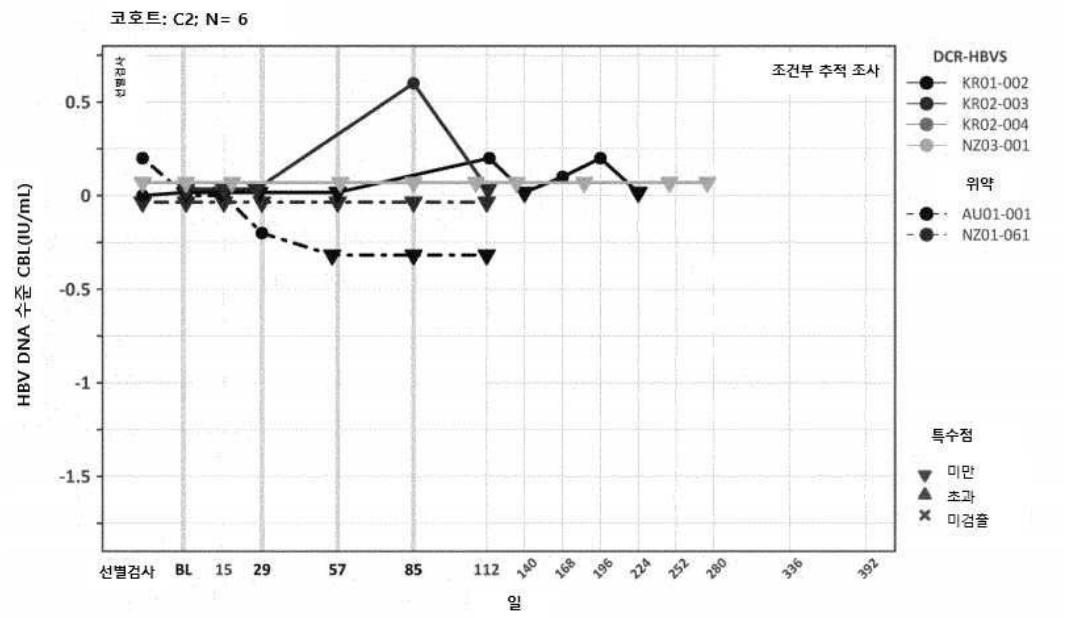


*정의: 선별검사: 선별검사 기간, CFU: 조건부 추적 조사 기간, CBL: 기준선으로부터 변화.

*참조 1: CFU 부분의 X축은 2의 인수를 사용하여 치료 기간에 비해 축소된다.

*참조 2: 동일한 좌표 상의 특수점은 Y축에서 약간 섭동되어 보인다.

도면5k

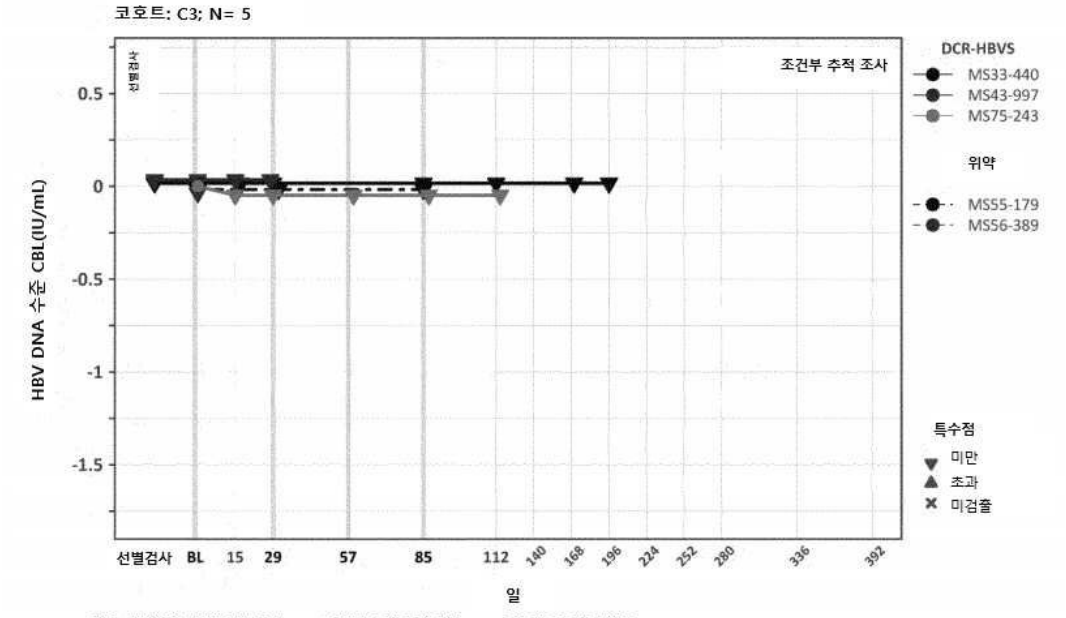


*정의: 선별검사: 선별검사 기간, CFU: 조건부 추적 조사 기간, CBL: 기준선으로부터 변화.

*참조 1: CFU 부분의 X축은 2의 인수를 사용하여 치료 기간에 비해 축소된다.

*참조 2: 동일한 좌표 상의 특수점은 Y축에서 약간 섭동되어 보인다.

도면51

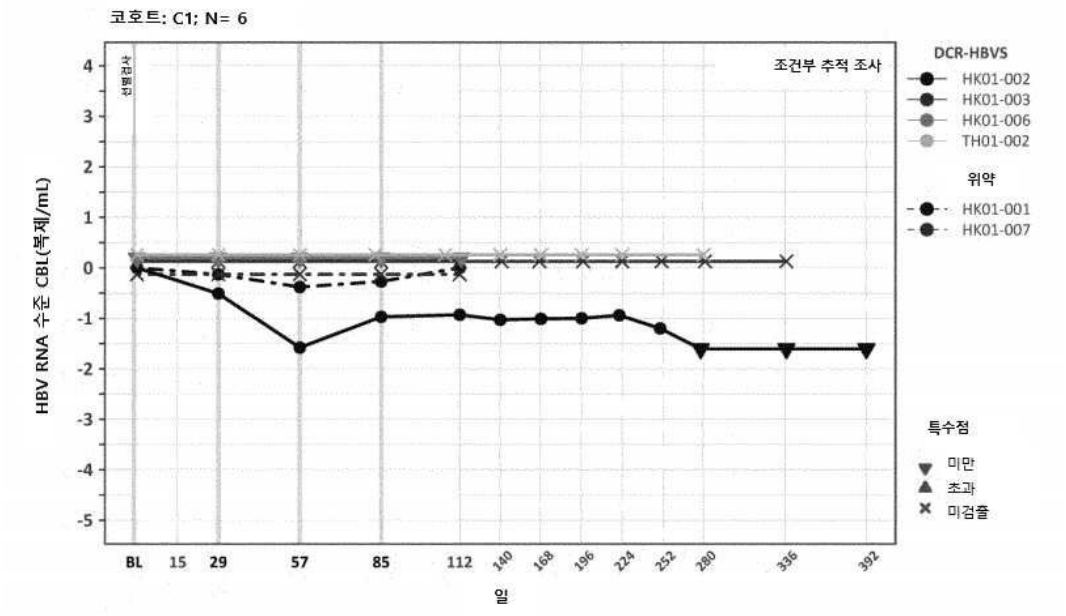


*정의: 선별검사: 선별검사 기간, CFU: 조건부 추적 조사 기간, CBL: 기준선으로부터 변화.

*참조 1: CFU 부분의 X축은 2의 인수를 사용하여 치료 기간에 비해 축소된다.

*참조 2: 동일한 좌표 상의 특수점은 Y축에서 약간 섭동되어 보인다.

도면5m

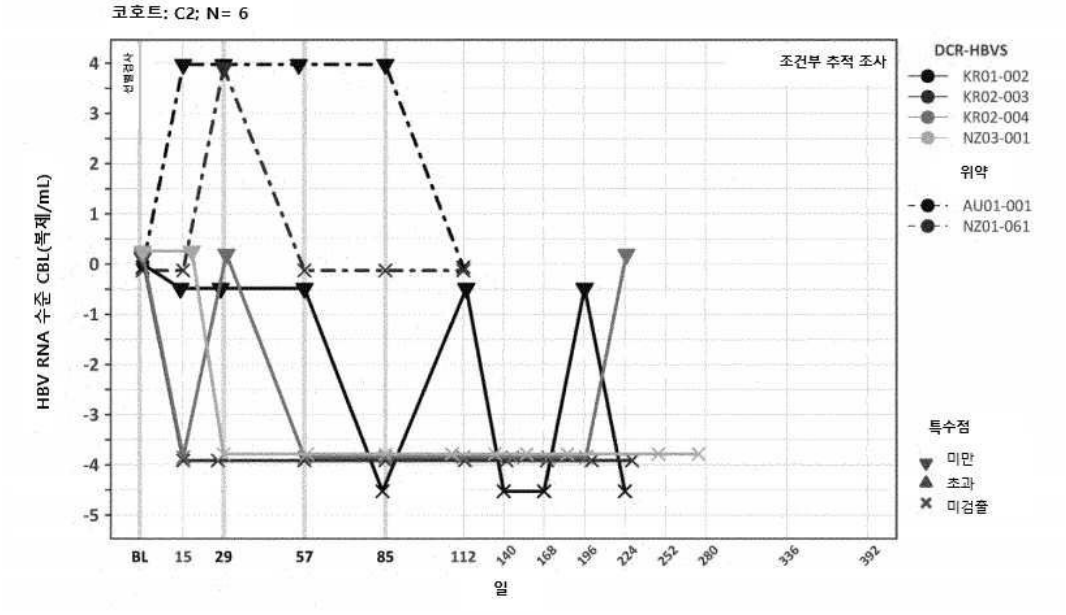


*정의: 선별검사: 선별검사 기간, CFU: 조건부 추적 조사 기간, CBL: 기준선으로부터 변화.

*참조 1: CFU 부분의 X축은 2의 인수를 사용하여 치료 기간에 비해 축소된다.

*참조 2: 동일한 좌표 상의 특수점은 Y축에서 약간 섭동되어 보인다.

도면5n

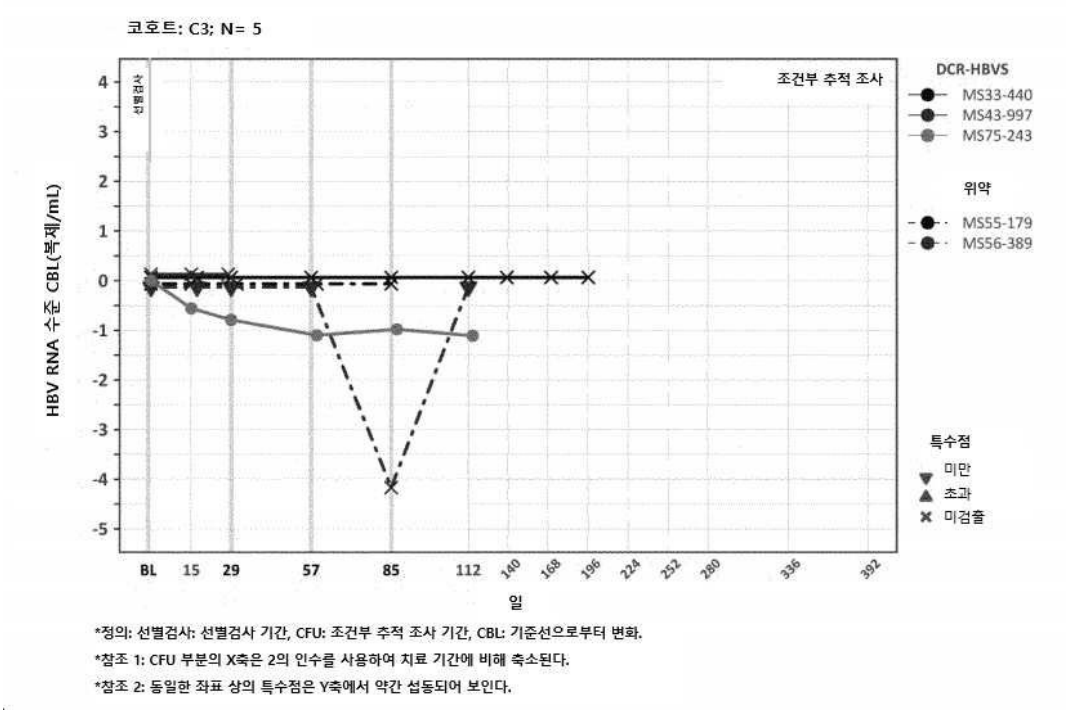


*정의: 선별검사: 선별검사 기간, CFU: 조건부 추적 조사 기간, CBL: 기준선으로부터 변화.

*참조 1: CFU 부분의 X축은 2의 인수를 사용하여 치료 기간에 비해 축소된다.

*참조 2: 동일한 좌표 상의 특수점은 Y축에서 약간 섭동되어 보인다.

도면5o

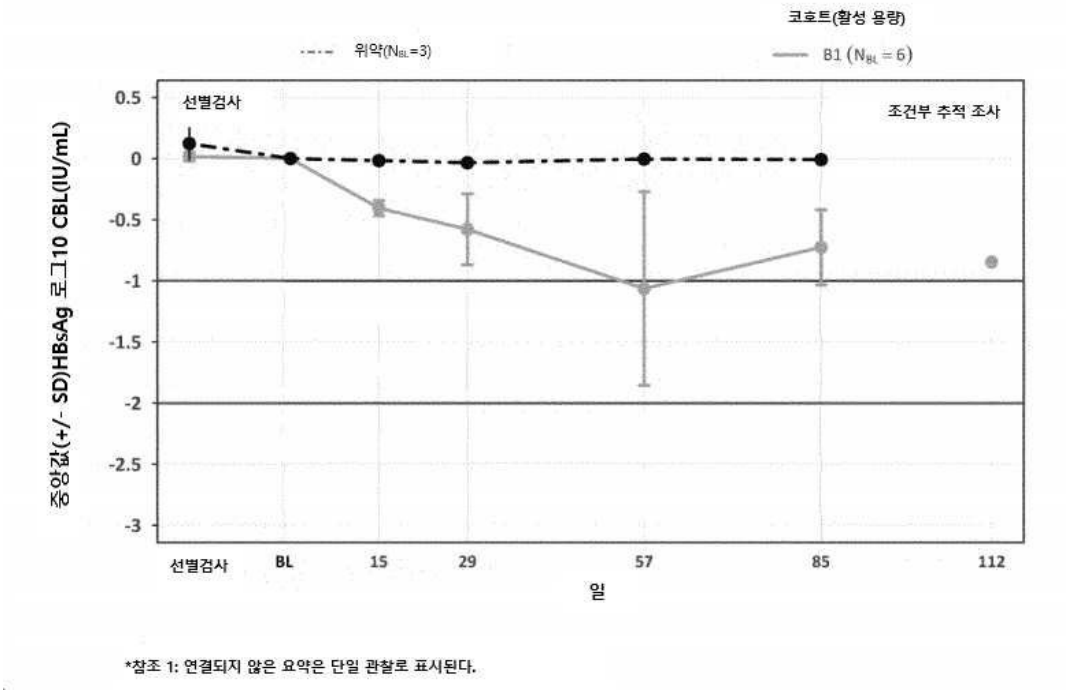


*정의: 선별검사: 선별검사 기간, CFU: 조건부 추적 조사 기간, CBL: 기준선으로부터 변화.

*참조 1: CFU 부분의 X축은 2의 인수를 사용하여 치료 기간에 비해 축소된다.

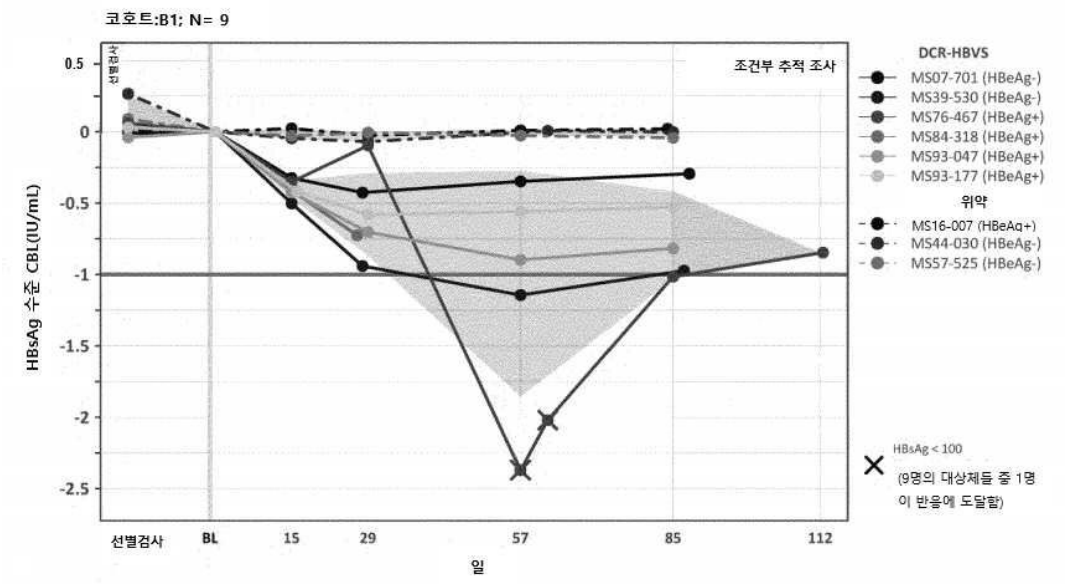
*참조 2: 동일한 좌표 상의 특수점은 Y축에서 약간 섭동되어 보인다.

도면6a



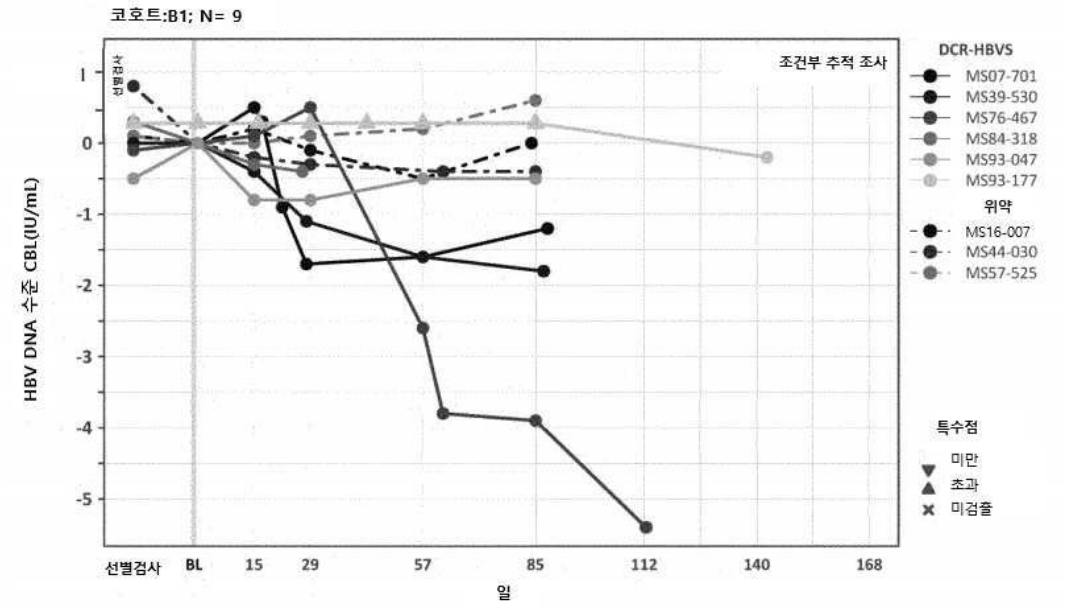
*참조 1: 연결되지 않은 요약은 단일 관찰로 표시된다.

도면6b



*정의: 선별검사: 선별검사 기간, CFU: 조건부 추적 조사 기간, CBL: 기준선으로부터 변화.

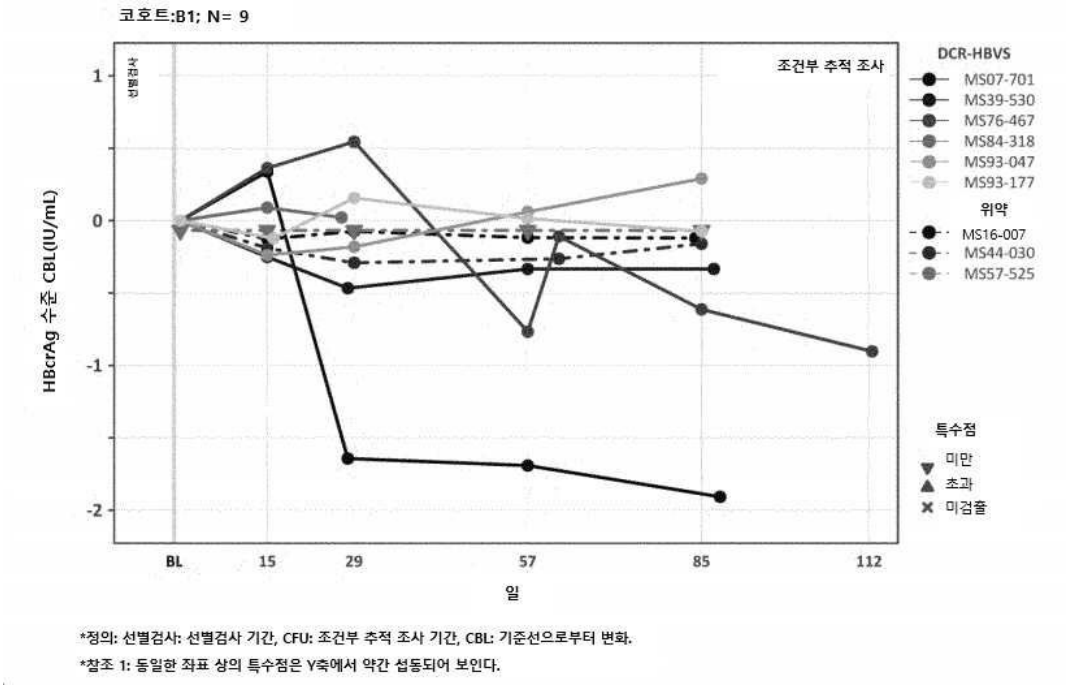
도면6c



*정의: 선별검사: 선별검사 기간, CFU: 조건부 추적 조사 기간, CBL: 기준선으로부터 변화.

*참조 1: 동일한 좌표 상의 특수점은 Y축에서 약간 섭동되어 보인다.

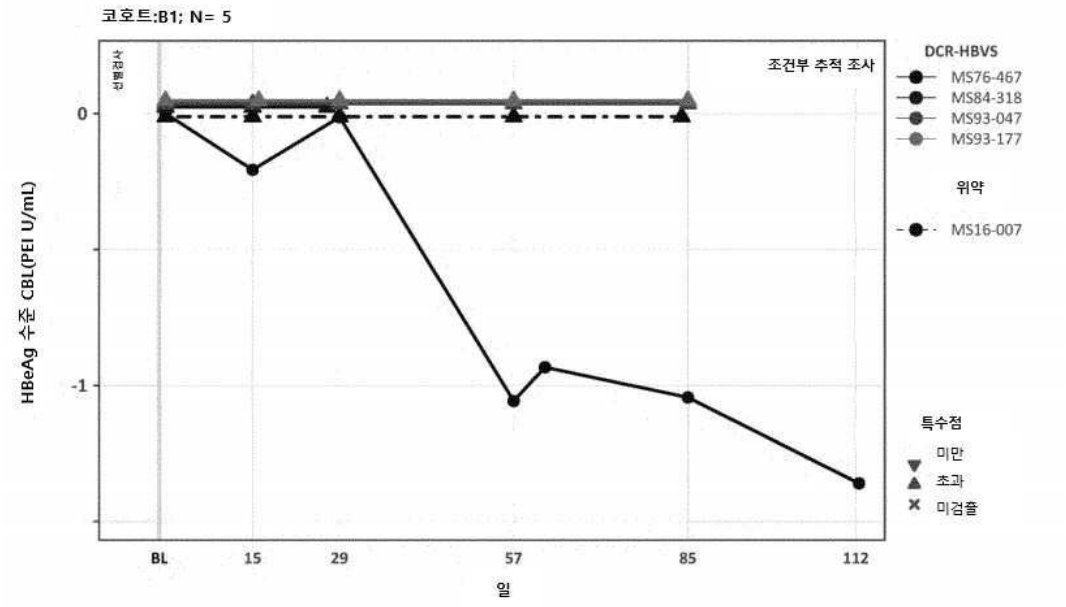
도면6d



*정의: 선별검사: 선별검사 기간, CFU: 조건부 추적 조사 기간, CBL: 기준선으로부터 변화.

*참조 1: 동일한 좌표 상의 특수점은 Y축에서 약간 섭동되어 보인다.

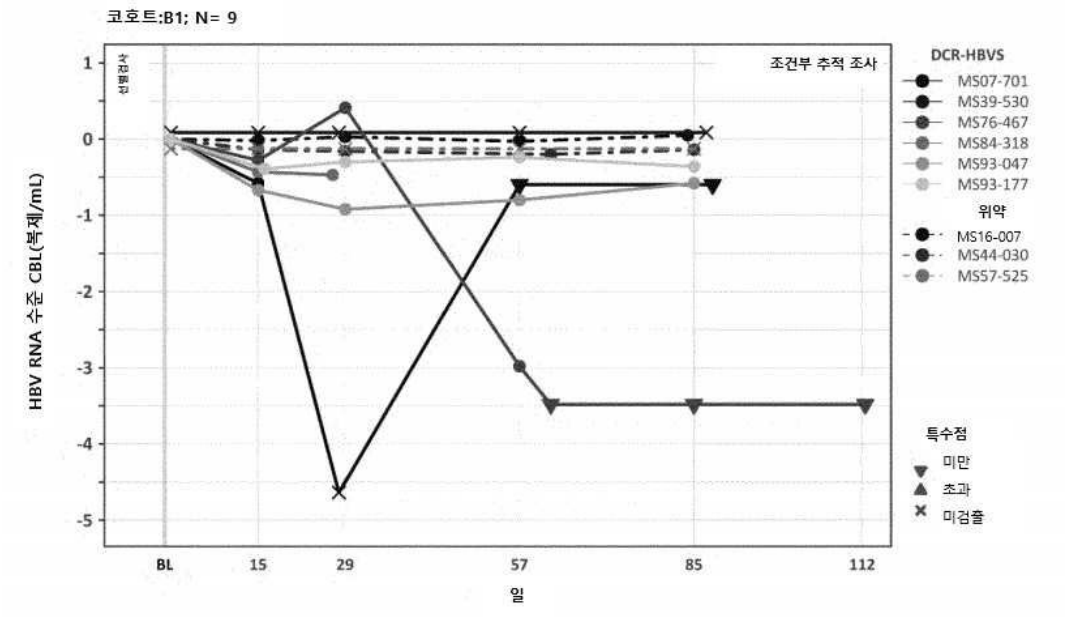
도면6e



*정의: 선별검사: 선별검사 기간, CFU: 조건부 추적 조사 기간, CBL: 기준선으로부터 변화.

*참조 1: 동일한 좌표 상의 특수점은 Y축에서 약간 섭동되어 보인다.

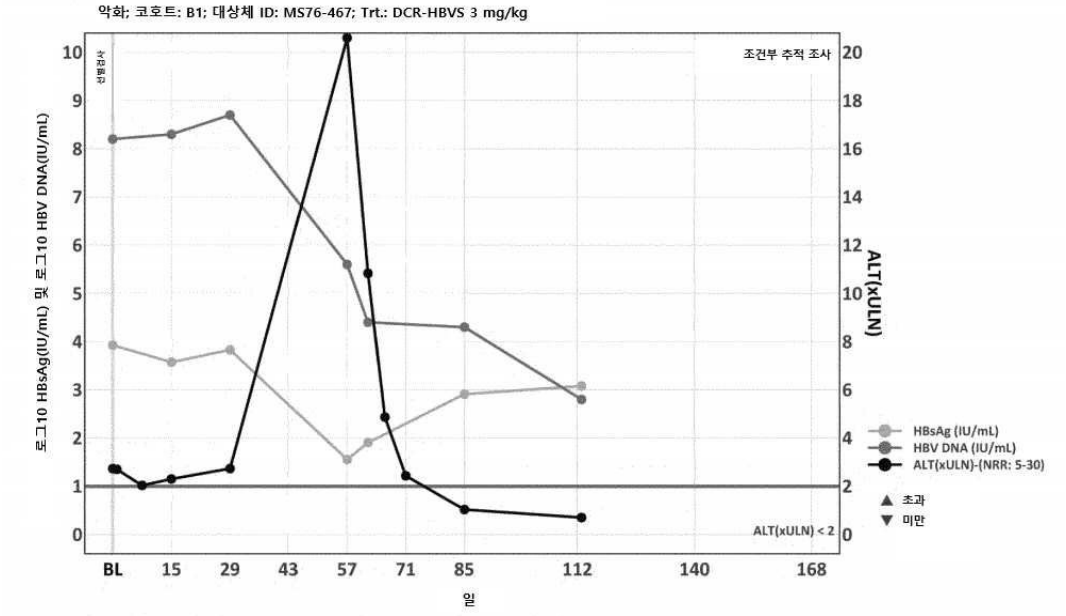
도면6f



*정의: 선별검사: 선별검사 기간, CFU: 조건부 추적 조사 기간, CBL: 기준선으로부터 변화.

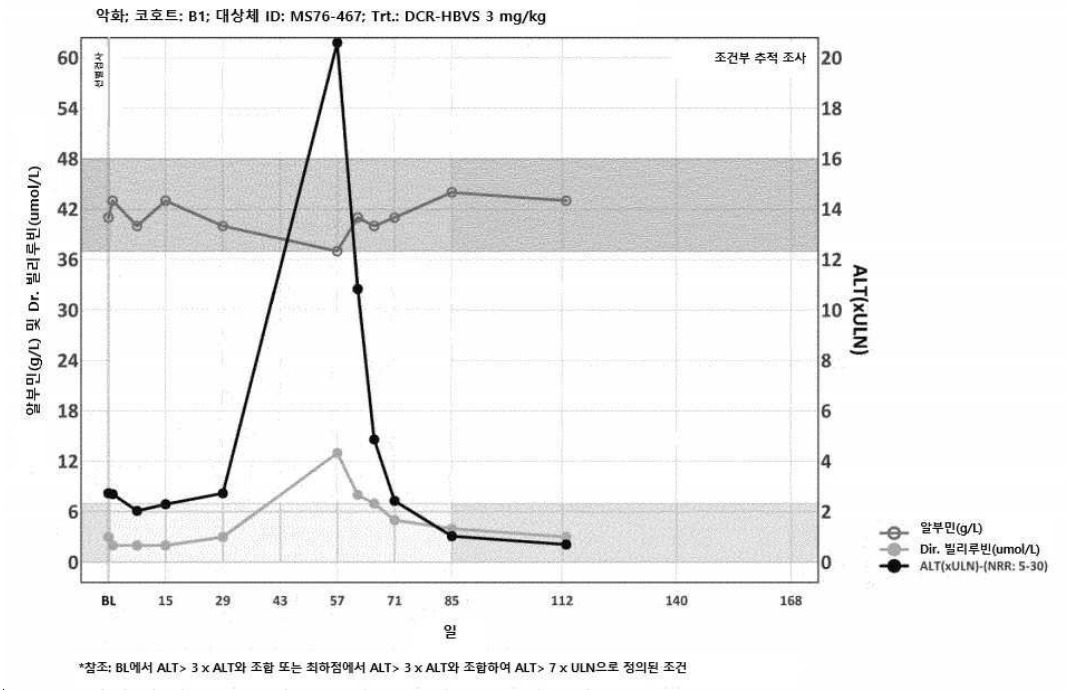
*참조 1: 동일한 좌표 상의 특수점은 Y축에서 약간 섭동되어 보인다.

도면7



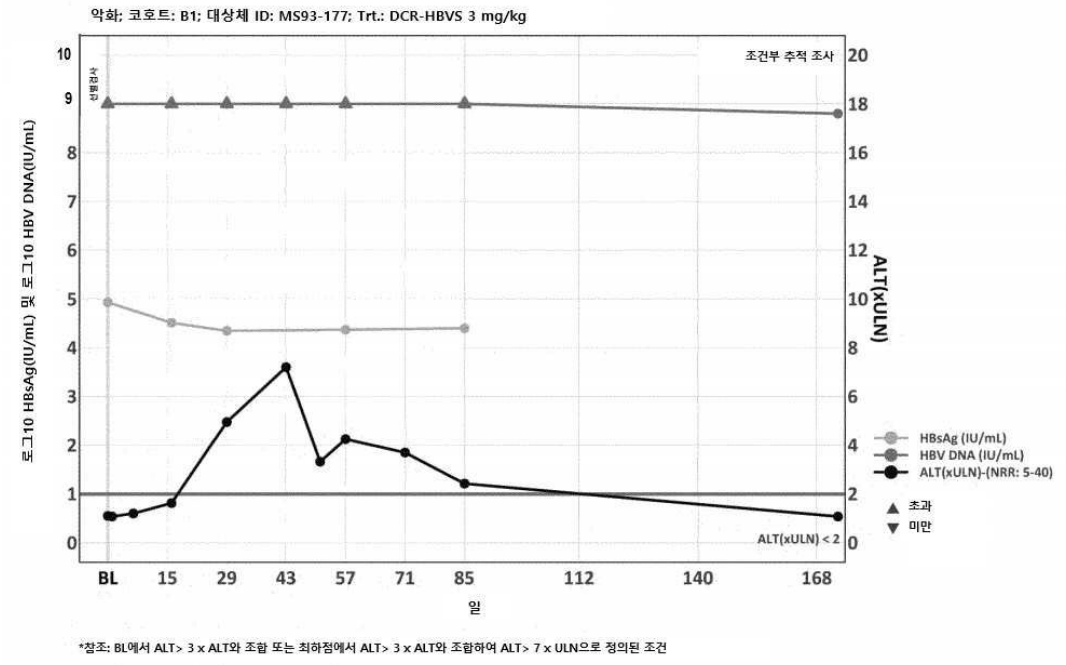
*참조: BL에서 ALT> 3 x ALT와 조합 또는 최하점에서 ALT> 3 x ALT와 조합하여 ALT> 7 x ULN으로 정의된 조건

도면8



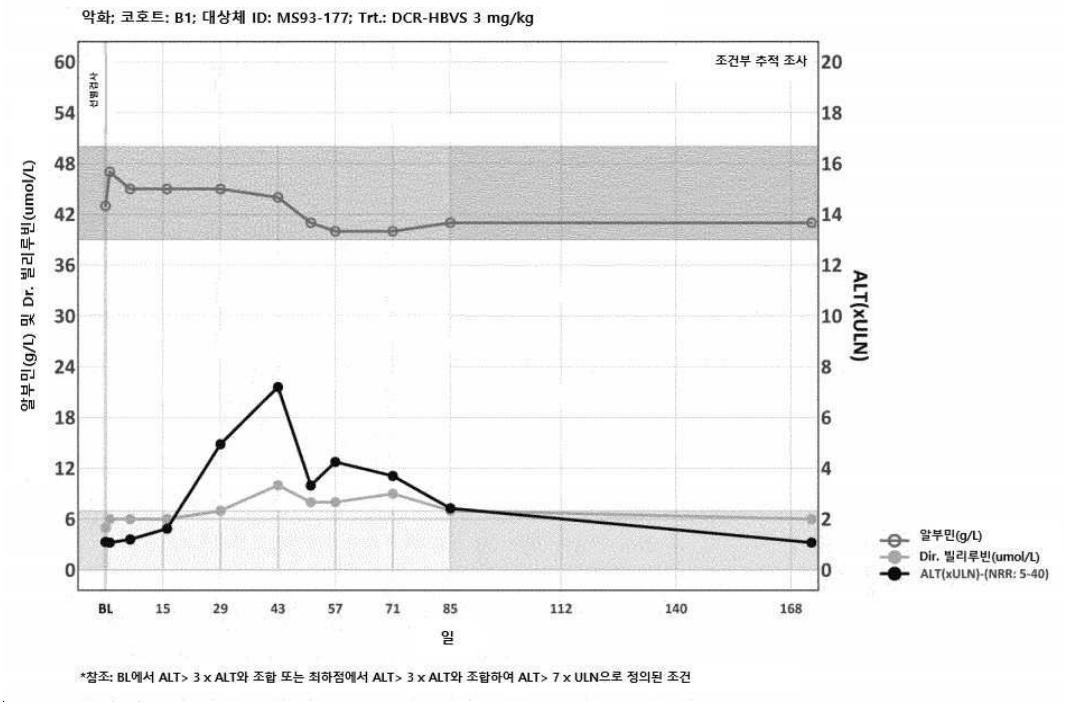
*참조: BL에서 ALT> 3 x ALT와 조합 또는 최하점에서 ALT> 3 x ALT와 조합하여 ALT> 7 x ULN으로 정의된 조건

도면9a

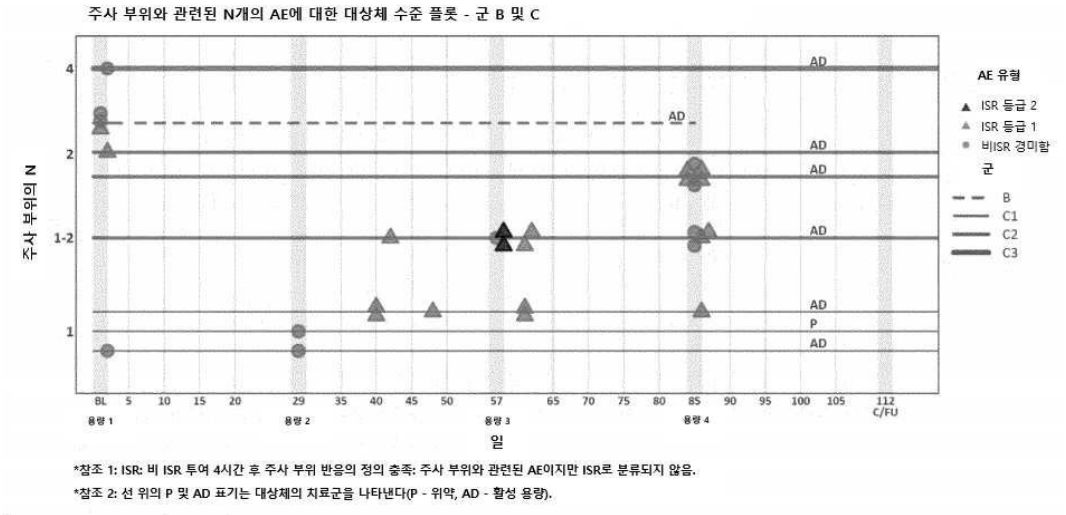


*참조: BL에서 ALT> 3 x ALT와 조합 또는 최하점에서 ALT> 3 x ALT와 조합하여 ALT> 7 x ULN으로 정의된 조건

도면9b



도면10



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Hoffmann-La Roche Inc.

Dicerna Pharmaceuticals, Inc.

<120> OLIGONUCLEOTIDE TREATMENT OF HEPATITIS B PATIENTS

<130> P120786PCT

<150> US 63/061,384

<151> 2020-08-05

<160> 79

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 36

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 1

gacaaaaauc cucacaauaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 2

<211> 22

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 2

uuauugugag gauuuuuguc gg 22

<210> 3

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> oligonucleotide motif

<400> 3

cacctattta acatcagac 19

<210> 4

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc1.187 CDR-H1

<400> 4

Asn Tyr Gly Met Gln

1 5

<210> 5

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc1.187 CDR-H2

<400> 5

Ile Ile Trp Ala Asp Gly Thr Lys Gln Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 6

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc1.187 CDR-H3

<400> 6

Asp Gly Leu Tyr Ala Ser Ala Pro Asn Asp Val

1 5 10

<210> 7

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Bc1.187 CDR-L1

<400> 7

Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Thr Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 8

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc1.187-CDR-L2

<400> 8

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 9

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc1.187 CDR-L3

<400> 9

Gln Gln Thr Tyr Thr Leu Pro Pro Asn

1 5

<210> 10

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc1.187 H-FW1

<400> 10

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser

20 25 30

<210> 11

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc1.187 H-FW2

<400> 11

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala

1 5 10

<210> 12

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc1.187 H-FW3

<400> 12

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Phe Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met

1 5 10 15

Asn Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Ala Arg

20 25 30

<210> 13

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc1.187 H-FW4

<400> 13

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 14

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc1.187 L-FW1

<400> 14

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Tyr Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

20

<210> 15

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc1.187 L-FW2

<400> 15

Trp Tyr His Gln Arg Pro Gly Lys Ser Pro Ser Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 16

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc1.187 L-FW3

<400> 16

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ala Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Arg Pro Glu Asp Leu Gly Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 17

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc1.187 L-FW4

<400> 17

Ser Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 18

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc1.187 VL

<400> 18

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Tyr Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Thr Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr His Gln Arg Pro Gly Lys Ser Pro Ser Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ala

50 55 60

Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Arg Pro

65 70 75 80

Glu Asp Leu Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Tyr Thr Leu Pro Pro

85 90 95

Asn Ser Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 19

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc1.187 VH

<400> 19

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Gly Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ile Ile Trp Ala Asp Gly Thr Lys Gln Tyr Tyr Gly Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Phe Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Leu Tyr Ala Ser Ala Pro Asn Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 20

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc1.187 full length light chain

<400> 20

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Tyr Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Thr Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr His Gln Arg Pro Gly Lys Ser Pro Ser Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ala

50 55 60

Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Arg Pro

65 70 75 80

Glu Asp Leu Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Tyr Thr Leu Pro Pro

85 90 95

Asn Ser Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 21

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc1.187 full length heavy chain

<400> 21

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Gly Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ile Ile Trp Ala Asp Gly Thr Lys Gln Tyr Tyr Gly Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Phe Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Leu Tyr Ala Ser Ala Pro Asn Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
Lys

<210> 22
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Bc3.106 CDR-H1

<400> 22

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 23
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Bc3.106 CDR-H2
<400> 23
Ala Phe Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 24
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Bc3.106 CDR-H3
<400> 24
Asp Pro Gly His Thr Ser Asn Trp Arg Asp Asn Tyr Gln Tyr Tyr Gln
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 25
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Bc3.106 CDR-L1
<400> 25
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10
<210> 26
<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc3.106-CDR-L2

<400> 26

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 27

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc3.106 CDR-L3

<400> 27

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Arg Thr

1 5

<210> 28

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc3.106 H-FW1

<400> 28

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly

20 25 30

<210> 29

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc3.106 H-FW2

<400> 29

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Val Ser

1 5 10

<210> 30

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc3.106 H-FW3

<400> 30

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15
Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Lys
20 25 30

<210> 31

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc3.106 H-FW4

<400> 31

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 32

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc3.106 L-FW1

<400> 32

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 33

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc3.106 L-FW2

<400> 33

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 34

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc3.106 L-FW3

<400> 34

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 35

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc3.106 L-FW4

<400> 35

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 36

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc3.106 VL

<400> 36

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp

20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 37

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc3.106 VH

<400> 37

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Val

35 40 45

Ser Ala Phe Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Lys Asp Pro Gly His Thr Ser Asn Trp Arg Asp Asn Tyr Gln Tyr

100 105 110

Tyr Gln Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 38

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc3.106 full length light chain

<400> 38

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 39

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc3.106 full length heavy chain

<400> 39

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Val

35 40 45

Ser Ala Phe Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Lys Asp Pro Gly His Thr Ser Asn Trp Arg Asp Asn Tyr Gln Tyr

100 105 110

Tyr Gln Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

130 135 140

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

210 215 220

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

225 230 235 240

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

245 250 255

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

260 265 270

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

275 280 285

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

290 295 300

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

305 310 315 320

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

325 330 335

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gln

340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

355 360 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

405 410 415

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 40

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bv4.115 CDR-H1

<400> 40

Asn Tyr His Ile His

1 5

<210> 41

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bv4.115 CDR-H2

<400> 41

Ile Ile Asn Pro Arg Arg Leu Ser Thr Ala Tyr Ala Pro Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 42

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bv4.115 CDR-H3

<400> 42

Asp Ala Gly Asp Asp Thr Ser Gly Pro Phe Asp Ser

1 5 10

<210> 43

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bv4.115 CDR-L1

<400> 43

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Thr Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 44

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bv4.115-CDR-L2

<400> 44

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 45

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bv4.115 CDR-L3

<

400> 45

Gln Gln Tyr Asn Thr Phe Ser

1 5

<210> 46

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bv4.115 H-FW1

<400> 46

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Arg Ser Ser Gly Tyr Arg Phe Thr

20 25 30

<210> 47

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bv4.115 H-FW2

<400> 47

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val Gly

1 5 10

<210> 48

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bv4.115 H-FW3

<400> 48

Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu

1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

20 25 30

<210> 49

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bv4.115 H-FW4

<400> 49

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 50

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bv4.115 L-FW1

<400> 50

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

20

<210> 51

<211> 15

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bv4.115 L-FW2

<400> 51

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser

1 5 10 15

<210> 52

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bv4.115 L-FW3

<400> 52

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr

1 5 10 15

Leu Ser Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 53

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bv4.115 L-FW4

<400> 53

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 54

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bv4.115 VL

<400> 54

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Thr Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Ser Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ser Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Phe Ser Phe
85 90 95

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 55
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Bv4.115 VH
<400> 55
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Arg Ser Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Arg Arg Leu Ser Thr Ala Tyr Ala Pro Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Ala Gly Asp Asp Thr Ser Gly Pro Phe Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 56

<211> 212

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bv4.115 full length light chain

<400> 56

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Thr Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Ser Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ser Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Phe Ser Phe

85 90 95

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser

100 105 110

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala

115 120 125

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val

130 135 140

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser

145 150 155 160

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr

165 170 175

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys

180 185 190

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn

195 200 205

Arg Gly Glu Cys

210

<210> 57

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bv4.115 full length heavy chain

<400> 57

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Arg Ser Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Arg Arg Leu Ser Thr Ala Tyr Ala Pro Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Gly Asp Asp Thr Ser Gly Pro Phe Asp Ser Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 58

<211> 6

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc8.159 CDR-H1

<400> 58

Thr Asn Asn Trp Trp Ser

1 5

<210> 59

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc8.159 CDR-H2

<400> 59

Glu Ile His His Ile Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 60

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc8.159 CDR-H3

<400> 60

Gly Arg Leu Gly Ile Thr Arg Asp Arg Tyr Tyr Phe Asp Ser

1 5 10

<210> 61

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc8.159 CDR-L1

<400> 61

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 62

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc8.159-CDR-L2

<400> 62

Asp Thr Ser Ser Leu Glu Arg

1 5

<210> 63

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc8.159 CDR-L3

<400> 63

Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro His Thr

1 5

<210> 64

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc8.159 H-FW1

<400> 64

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Thr Ile Arg

20 25 30

<210> 65

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Bc8.159 H-FW2

<400> 65

Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly

1 5 10

<210> 66

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc8.159 H-FW3

<400> 66

Gln Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Asn

1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Val Arg

20 25 30

<210> 67

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc8.159 H-FW4

<400> 67

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 68

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc8.159 L-FW1

<400> 68

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Pro Leu Ser Val Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

20

<210> 69

<211

> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc8.159 L-FW2

<400> 69

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 70

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc8.159 L-FW3

<400> 70

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr His Cys

20 25 30

<210> 71

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc8.159 L-FW4

<400> 71

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 72

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc8.159 VL

<400> 72

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Pro Leu Ser Val Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Thr Ser Ser Leu Glu Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro His

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 73

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc8.159 VH

<400> 73

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Thr Ile Arg Thr Asn

20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Glu Ile His His Ile Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Gln Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Asn Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Arg Gly Arg Leu Gly Ile Thr Arg Asp Arg Tyr Tyr Phe Asp Ser

100 105 110

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 74

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc8.159 full length light chain

<400> 74

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Pro Leu Ser Val Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Thr Ser Ser Leu Glu Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro His

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 75

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc8.159 full length heavy chain

<400> 75

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Thr Ile Arg Thr Asn

20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Glu Ile His His Ile Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Gln Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Asn Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Arg Gly Arg Leu Gly Ile Thr Arg Asp Arg Tyr Tyr Phe Asp Ser

100 105 110

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 76

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc1.187 full length heavy chain (containing modifications)

<400> 76

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ile Ile Trp Ala Asp Gly Thr Lys Gln Tyr Tyr Gly Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Phe Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Leu Tyr Ala Ser Ala Pro Asn Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 77

<211> 458

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bc3.106 full length heavy chain (containing modifications)

<400> 77

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Val

35 40 45

Ser Ala Phe Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Lys Asp Pro Gly His Thr Ser Asn Trp Arg Asp Asn Tyr Gln Tyr

100 105 110

Tyr Gln Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

130 135 140

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

210 215 220

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

225 230 235 240

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

245 250 255

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

260 265 270

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

275 280 285

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

290 295 300

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

305 310 315 320

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

325 330 335

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

340 345 350

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

355 360 365

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

370 375 380

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

385 390 395 400

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

405 410 415

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

420 425 430

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

435 440 445

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 78

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bv4.115 full length heavy chain (containing modifications)

<400> 78

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Arg Ser Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Arg Arg Leu Ser Thr Ala Tyr Ala Pro Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Gly Asp Asp Thr Ser Gly Pro Phe Asp Ser Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

```
        115                 120                 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365
```

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly Lys
450

<210> 79
<211> 453
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Bc8.159 full length heavy chain (containing modifications)
<400> 79
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Thr Ile Arg Thr Asn

20 25 30
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Glu Ile His His Ile Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Gln Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Asn Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95
Val Arg Gly Arg Leu Gly Ile Thr Arg Asp Arg Tyr Tyr Phe Asp Ser
100 105 110

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450