



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201321005 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：101138776

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 10 月 19 日

(51)Int. Cl. :	<i>A61K31/706 (2006.01)</i>	<i>A61K31/497 (2006.01)</i>
	<i>A61K31/427 (2006.01)</i>	<i>A61K31/4025(2006.01)</i>
	<i>A61K31/513 (2006.01)</i>	<i>A61K31/7068(2006.01)</i>
	<i>A61K31/4709(2006.01)</i>	<i>A61K31/4178(2006.01)</i>
	<i>A61K31/4184(2006.01)</i>	<i>A61K31/4725(2006.01)</i>
	<i>A61K31/407 (2006.01)</i>	<i>A61K31/7076(2006.01)</i>
	<i>A61P31/14 (2006.01)</i>	

(30)優先權：2011/10/21	美國	61/550,352
2011/11/21	美國	61/562,181
2012/01/17	美國	61/587,225
2012/02/17	美國	61/600,276
2012/04/03	美國	61/619,870
2012/06/06	美國	61/656,251
2012/10/10	美國	61/711,830

(71)申請人：艾伯維有限公司(美國) ABBVIE INC. (US)  
美國

(72)發明人：伯斯丁 貝瑞M BERNSTEIN, BARRY M. (US)；曼諾 瑞吉夫M MENON, RAJEEV M. (IN)；克漢崔 阿米特 KHATRI, AMIT (IN)；曼心 史維 MENSING, SVEN (DE)；都塔 桑迪普 DUTTA, SANDEEP (US)；可漢 丹尼爾 E COHEN, DANIEL E. (US)；波薩迪奇 湯瑪士 J PODSADECKI, THOMAS J. (US)；布魯恩 史考特 C BRUN, SCOTT C. (US)；澳尼 瓦立德M AWNI, WALID M. (US)；都馬斯 艾瑪麗 O DUMAS, EMILY O. (US)；可琳 琪瑞 E KLEIN, CHERI E. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：30 項 圖式數：17 共 228 頁

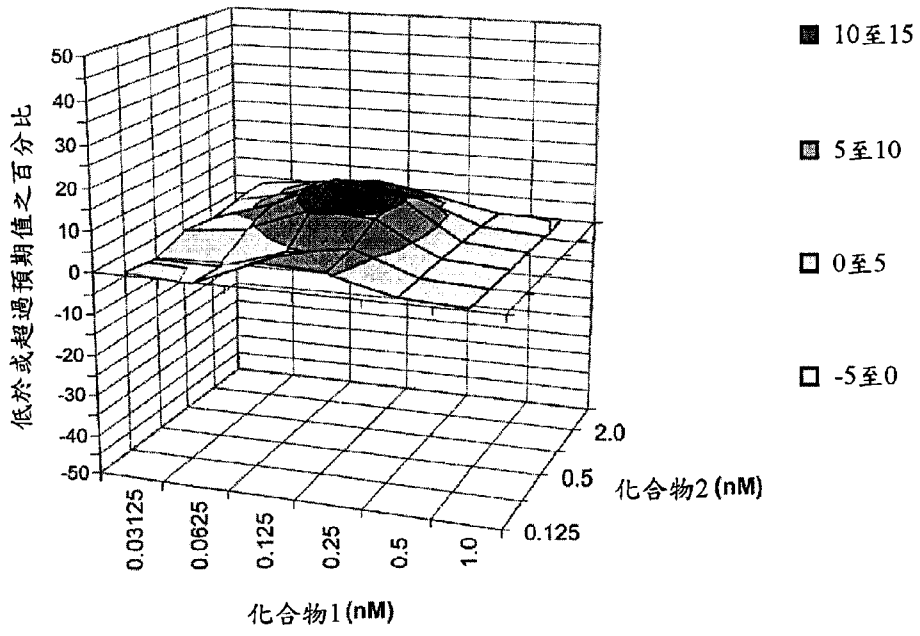
(54)名稱

治療C型肝炎病毒(HCV)之方法

METHODS FOR TREATING HCV

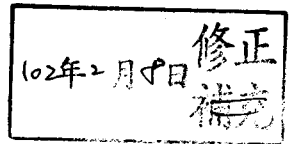
(57)摘要

本發明之特徵為用於治療 HCV 之無干擾素療法。該治療較佳歷經較短之持續時間，諸如不超過 12 週。在一個態樣中，該等療法包含向感染 HCV 之個體投與至少兩種直接作用抗病毒劑及病毒唑。舉例而言，該等療法包含向該個體投與有效量之治療劑 1、治療劑 2(或治療劑 3)、細胞色素 P450 抑制劑(例如利托那韋)及病毒唑。





# 發明專利說明書



(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： | 0 1 1 3 8 7 7 6

※申請日： 101. 10. 19

※IPC 分類：

A61K 31/706 (2006.01)  
A61K 31/497 (2006.01)  
A61K 31/427 (2006.01)  
A61K 31/4025 (2006.01)  
A61K 31/513 (2006.01)  
A61K 31/7068 (2006.01)  
A61K 31/4709 (2006.01)  
A61K 31/4178 (2006.01)  
A61K 31/4184 (2006.01)  
A61K 31/4725 (2006.01)  
A61K 31/407 (2006.01)  
A61K 31/7076 (2006.01)  
A61P31/14 (2006.01)

## 一、發明名稱：(中文/英文)

治療C型肝炎病毒(HCV)之方法

METHODS FOR TREATING HCV

## 二、中文發明摘要：

本發明之特徵為用於治療HCV之無干擾素療法。該治療較佳歷經較短之持續時間，諸如不超過12週。在一個態樣中，該等療法包含向感染HCV之個體投與至少兩種直接作用抗病毒劑及病毒唑。舉例而言，該等療法包含向該個體投與有效量之治療劑1、治療劑2(或治療劑3)、細胞色素P450抑制劑(例如利托那韋)及病毒唑。

## 三、英文發明摘要：

The present invention features interferon-free therapies for the treatment of HCV. Preferably, the treatment is over a shorter duration, such as no more than 12 weeks. In one aspect, the therapies comprise administering at least two direct acting antiviral agents and ribavirin to a subject with HCV infection. For example, the therapies comprise administering to the subject effective amounts of therapeutic agent 1, therapeutic agent 2 (or therapeutic agent 3), an inhibitor of cytochrome P450 (e.g., ritonavir), and ribavirin.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於用於C型肝炎病毒(HCV)之無干擾素治療。

本申請案主張以下申請案之權益：2011年10月21日申請之美國臨時申請案第61/550,352號、2011年11月21日申請之美國臨時申請案第61/562,181號、2012年1月17日申請之美國臨時申請案第61/587,225號、2012年2月17日申請之美國臨時申請案第61/600,276號、2012年4月3日申請之美國臨時申請案第61/619,870號、2012年6月6日申請之美國臨時申請案第61/656,251號及2012年申請之美國臨時申請案第61/711,830號。

### 【先前技術】

HCV為一種RNA病毒，其屬於黃病毒科(Flaviviridae family)中之肝炎病毒屬(Hepacivirus genus)。包膜HCV病毒粒子在單個不間斷開放閱讀框架中含有編碼所有已知病毒特異性蛋白之正股RNA基因組。開放閱讀框架包含約9500個核苷酸且編碼具有約3000個胺基酸之單一較大聚合蛋白質。聚合蛋白質包含核心蛋白、包膜蛋白E1及E2、膜結合蛋白p7以及非結構蛋白NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A及NS5B。

慢性HCV感染與包括肝硬化及肝細胞癌之進行性肝臟病理學有關。慢性C型肝炎可用聚乙二醇化干擾素 $\alpha$ 結合病毒唑(ribavirin)治療。功效及耐受性仍然受到相當大的限

制，因為許多使用者遭受副作用且病毒自身體中消除通常不完全。因此，需要新穎療法來治療HCV感染。

### 【發明內容】

作為本發明之一個態樣，提供用於治療個體之HCV感染之方法。該等方法包含投與至少兩種直接作用抗病毒劑(DAA)及病毒唑，達不超過十二週之持續時間或達如本文中所陳述之另一持續時間。治療之持續時間較佳為十二週。治療之持續時間亦可不超過8週。兩種或兩種以上直接作用抗病毒劑(DAA)及病毒唑較佳係以在個體中有效提供持續病毒反應(SVR)或達成另一所要有效性量度之量投與。在治療方案期間不向個體投與干擾素。換言之，該等方法不包括向個體投與干擾素，藉此避免與干擾素有關之副作用。在一些實施例中，該等方法進一步包含向個體投與細胞色素P-450抑制劑(諸如利托那韋(ritonavir))，以改良一或多種DAA之藥物動力學或生物可用性。

作為另一態樣，提供用於治療個體之HCV感染的方法。該等方法包含向個體投與(a)治療劑1；(b)至少一種選自由治療劑2、治療劑3及其組合組成之群的聚合酶抑制劑；(c)病毒唑；及(d)細胞色素P-450抑制劑，達不超過十二週之持續時間，或達如本文中所陳述之另一持續時間(例如治療方案可持續不超過8週之持續時間)。治療劑1、聚合酶抑制劑、病毒唑及細胞色素P-450抑制劑較佳係以在個體中有效提供高SVR比率或另一有效性量度之量投與。作為非限制性實例，治療劑1與細胞色素P-450抑制劑可共調配

並每天投與一次，且聚合酶抑制劑可每天一次或每天兩次投與，且治療方案較佳持續十二週(治療方案亦可持續例如8週)。

作為另一態樣，提供用於治療感染HCV之個體群的方法。該等方法包含向個體投與至少兩種DAA連同病毒唑，達不超過12週之持續時間。至少兩種DAA較佳係以在至少約50%之群體、較佳至少約70%之群體中有效引起SVR或另一有效性量度之量向個體投與。

在前述方法以及下文中所述之方法中，DAA可選自由以下組成之群：蛋白酶抑制劑、核苷或核苷酸聚合酶抑制劑、非核苷聚合酶抑制劑、NS3B抑制劑、NS4A抑制劑、NS5A抑制劑、NS5B抑制劑、親環蛋白(cyclophilin)抑制劑及任何前述抑制劑之組合。舉例而言，在一些實施例中，本發明方法中所使用之DAA包含至少一種HCV蛋白酶抑制劑及至少一種HCV聚合酶抑制劑或由其組成。HCV聚合酶抑制劑可為核苷酸或核苷聚合酶抑制劑或非核苷聚合酶抑制劑。HCV聚合酶抑制劑亦可為非核苷酸聚合酶抑制劑。

在一些實施例中，HCV蛋白酶抑制劑為治療劑1(在下文中描述)且HCV聚合酶抑制劑為治療劑2及/或治療劑3(亦在下文中描述)。舉例而言，治療劑1可以約100 mg至約250 mg之總日劑量投與，或以約150 mg至約250 mg之劑量每天投與至少一次，且治療劑2係以約300 mg至約1800 mg之總日劑量投與或以約200 mg至約400 mg之劑量每天投與至少兩次。對於一些實施例，HCV蛋白酶抑制劑為治療劑1

且非核苷HCV聚合酶抑制劑為治療劑3。舉例而言，治療劑1可以約100 mg，或者約200 mg，或者約250 mg之總日劑量投與；且治療劑3係以約400 mg之總日劑量投與。利托那韋(或另一細胞色素P-450 3A4抑制劑)可與治療劑1共投與以改良治療劑1之藥物動力學及生物可用性。

在一些實施例中，至少兩種DAA包含至少一種HCV蛋白酶抑制劑及至少一種NS5A抑制劑。較佳地，HCV蛋白酶抑制劑為治療劑1且NS5A抑制劑為治療劑4。舉例而言，治療劑1可以約100 mg至約250 mg之總日劑量投與，且治療劑4可以約25 mg至約200 mg之總日劑量投與。利托那韋(或另一細胞色素P-450 3A4抑制劑)可與治療劑1共投與以改良治療劑1之藥物動力學及生物可用性。

在前述方法以及本文所述之方法中，DAA及病毒唑可以任何有效給藥方案及/或頻率來投與，例如其各自可每天投與。各DAA可分別或以組合形式投與，且各DAA可一天至少一次、一天至少兩次或一天至少三次投與。同樣地，病毒唑可一天至少一次、一天至少兩次或一天至少三次單獨或與一或多種DAA組合投與。在一些較佳實施例中，治療劑3係每天一次(QD)或每天兩次(BID)投與，且治療劑1係每天投與一次。

在一些態樣中，本發明技術提供一種用於治療HCV感染之方法，其包含向有需要之個體投與至少兩種DAA及病毒唑，達不超過十二週之持續時間，其中在該持續時間期間不向個體投與干擾素。在一些態樣中，至少兩種DAA及病

毒唑係以有效引起SVR之量投與。一些方法進一步包含向個體投與細胞色素P450抑制劑。在一些態樣中，持續時間不超過8週。

在本發明技術之一些態樣中，至少兩種直接作用抗病毒劑包含(i)化合物1或其醫藥學上可接受之鹽，其係與利托那韋共投與或共調配；及(ii)化合物2或其醫藥學上可接受之鹽。

在其他態樣中，至少兩種直接作用抗病毒劑包含(i)化合物1或其醫藥學上可接受之鹽，其係與利托那韋共投與或共調配；及(ii)化合物3或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一態樣中，至少兩種直接作用抗病毒劑包含(i)化合物1或其醫藥學上可接受之鹽，其係與利托那韋共投與或共調配；及(ii)化合物4或其醫藥學上可接受之鹽。

在又一態樣中，至少兩種直接作用抗病毒劑包含(i)化合物1或其醫藥學上可接受之鹽，其係與利托那韋共投與或共調配；(ii)化合物2或其醫藥學上可接受之鹽，及(iii)化合物4或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一態樣中，至少兩種直接作用抗病毒劑包含選自由以下組成之群的藥物組合：PSI-7977與PSI-938之組合；BMS-790052與BMS-650032之組合；GS-5885與GS-9451之組合；GS-5885、GS-9190及GS-9451之組合；BI-201335與BI-27127之組合；特拉普韋(telaprevir)與VX-222之組合；PSI-7977與TMC-435之組合；及丹諾普韋(danoprevir)與R7128之組合。在又一態樣中，至少兩種直接作用抗病毒

劑包含PSI-7977與BMS-790052(達拉他韋(daclatasvir))之組合。在又另一態樣中，至少兩種直接作用抗病毒劑包含PSI-7977與BMS-650032(阿蘇普韋(asunaprevir))之組合。在另一態樣中，至少兩種直接作用抗病毒劑包含PSI-7977、BMS-650032(阿蘇普韋)及BMS-790052(達拉他韋)之組合。在又一態樣中，至少兩種直接作用抗病毒劑包含TMC-435與達拉他韋之組合。

在其他態樣中，本發明技術提供一種用於治療個體中之HCV感染之方法，其包含向個體投與(a)治療劑1；(b)至少一種選自由治療劑2、治療劑3及其組合組成之群的聚合酶抑制劑；(c)病毒唑；及(d)細胞色素P450抑制劑，且持續時間不超過十二週，其中治療劑1、至少一種聚合酶抑制劑、病毒唑及細胞色素P450抑制劑係以在個體中有效引起持續病毒反應(SVR)之量投與。

在另一態樣中，本發明技術提供一種用於治療感染HCV之個體群的方法，該方法包含向個體投與至少兩種DAA，達不超過12週之持續時間，其中至少兩種DAA係以在至少約70%之群體中有效提供SVR之量及持續時間向個體投與。

在另一態樣中，本發明技術之特徵為用於治療HCV感染的至少兩種DAA之組合，其中治療方案之持續時間不超過十二週(例如持續時間為12週；或持續時間為11、10、9、8、7、6、5、4或3週)。治療包含向感染HCV之個體投與至少兩種DAA。治療方案之持續時間較佳為十二週。治療

之持續時間亦可持續例如不超過8週(例如持續時間為8週；或持續時間為7、6、5、4或3週)。治療包括投與病毒唑但不包括投與干擾素。若一種DAA需要提高藥物動力學，則治療亦可包括投與利托那韋或另一CYP3A4抑制劑(例如考比西他(cobicistat))。至少兩種DAA可同時或依序投與。舉例而言，一種DAA可每天投與一次，且另一DAA可每天投與兩次。另舉一例，兩種DAA係每天投與一次。又另舉一例，兩種DAA係共調配成單一組合物並同時投與(例如每天一次)。作為一個非限制性實例，所治療之患者可感染HCV基因型1，諸如基因型1a或1b。作為另一非限制性實例，患者可感染HCV基因型2或3。作為又另一非限制性實例，患者可為未經歷HCV治療之患者、經歷HCV治療之患者、干擾素無反應者(例如無效反應者、部分反應者或復發者)或非干擾素治療候選者。

在另一態樣中，本發明技術之特徵為用於治療HCV感染的化合物1(或其醫藥學上可接受之鹽)與化合物2(或其醫藥學上可接受之鹽)之組合。治療包含向感染HCV之個體投與DAA。治療方案之持續時間不超過十二週(例如持續時間為12週；或持續時間為11、10、9、8、7、6、5、4或3週)。治療方案之持續時間較佳為十二週。治療之持續時間亦可持續例如不超過8週(例如持續時間為8週；或持續時間為7、6、5、4或3週)。治療包括投與病毒唑但不包括投與干擾素；且利托那韋或另一CYP3A4抑制劑(例如考比西他)係與化合物1(或其鹽)一起投與以改良後者之藥物動

力學。化合物1(或其鹽)及化合物2(或其鹽)可同時或依序投與。舉例而言，化合物1(或其鹽)可連同利托那韋或另一CYP3A4抑制劑(例如考比西他)一起每天投與一次，且化合物2(或其鹽)可每天投與兩次。對於另一實例，化合物1(或其鹽)及利托那韋(或另一CYP3A4抑制劑，例如考比西他)係共調配成單一組合物且同時投與(例如每天一次)。對於又一實例，與利托那韋(或另一CYP3A4抑制劑，例如考比西他)共調配之化合物1(或其鹽)係每天投與一次，且化合物2(或其鹽)係每天投與兩次。作為一非限制性實例，所治療之患者可感染HCV基因型1，諸如基因型1a或1b。作為另一非限制性實例，患者可感染HCV基因型2或3。作為又另一非限制性實例，患者可為未經歷HCV治療之患者、經歷HCV治療之患者、干擾素無反應者(例如無效反應者)或非干擾素治療候選者。在一個實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續11週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續10週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在又一實例中，治療持續9週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續8週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續11週，且所治療之個體

為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續10週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在又一實例中，治療持續9週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續8週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續11週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續10週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在又一實例中，治療持續9週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續8週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在另一實例中，治療持續11週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在另一實例中，治療持續10週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在又一實例中，治療持續9週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在又另一實例中，治療持續8週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。

在另一態樣中，本發明技術之特徵為用於治療HCV感染

的化合物1(或其醫藥學上可接受之鹽)與化合物3(或其醫藥學上可接受之鹽)之組合。治療包含向感染HCV之個體投與DAA。治療方案之持續時間不超過十二週(例如持續時間為12週；或持續時間為11、10、9、8、7、6、5、4或3週)。治療方案之持續時間較佳為十二週。治療持續時間亦可持續例如不超過8週(例如持續時間為8週；或持續時間為7、6、5、4或3週)。治療包括投與病毒唑但不包括投與干擾素；且利托那韋或另一CYP3A4抑制劑(例如考比西他)係與化合物1(或其鹽)一起投與以改良後者之藥物動力學。化合物1(或其鹽)及化合物3(或其鹽)可同時或依序投與。舉例而言，化合物1(或其鹽)可連同利托那韋或另一CYP3A4抑制劑(例如考比西他)一起每天投與一次，且化合物3(或其鹽)可每天投與兩次。另舉一例，化合物1(或其鹽)及化合物3(或其鹽)係每天投與一次。又另舉一例，化合物1(或其鹽)及利托那韋(或另一CYP3A4抑制劑，例如考比西他)係共調配成單一組合物且同時投與(例如每天一次)。又另舉一例，化合物1(或其鹽)、利托那韋(或另一CYP3A4抑制劑，例如考比西他)及化合物3(或其鹽)係共調配成單一組合物且同時投與(例如每天一次)。作為一非限制性實例，所治療之患者可感染HCV基因型1，諸如基因型1a或1b。作為另一非限制性實例，患者可感染HCV基因型2或3。作為另一非限制性實例，患者可為未經歷HCV治療之患者、經歷HCV治療之患者、干擾素無反應者(例如無效反應者)或非干擾素治療候選者。在一個實例中，治

療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續11週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續10週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在又一實例中，治療持續9週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續8週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續11週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續10週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在又一實例中，治療持續9週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續8週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續11週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續10週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在又一實例中，治療持續9週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續8週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在又

另一實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在另一實例中，治療持續11週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在另一實例中，治療持續10週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在又一實例中，治療持續9週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在又另一實例中，治療持續8週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。

在另一態樣中，本發明技術之特徵為用於治療HCV感染的化合物1(或其醫藥學上可接受之鹽)與化合物4(或其醫藥學上可接受之鹽)之組合。治療包含向感染HCV之個體投與DAA。治療方案之持續時間不超過十二週(例如持續時間為12週；或持續時間為11、10、9、8、7、6、5、4或3週)。治療方案之持續時間較佳為十二週。治療之持續時間亦可持續例如不超過8週(例如持續時間為8週；或持續時間為7、6、5、4或3週)。治療包括投與病毒唑但不包括投與干擾素；且利托那韋或另一CYP3A4抑制劑(例如考比西他)係與化合物1(或其鹽)一起投與以改良後者之藥物動力學。化合物1(或其鹽)及化合物4(或其鹽)可同時或依序投與。舉例而言，化合物1(或其鹽)可連同利托那韋或另一CYP3A4抑制劑(例如考比西他)一起每天投與一次，且化合物4(或其鹽)可每天投與兩次。另舉一例，化合物1(或其鹽)及化合物4(或其鹽)每天投與一次。又另舉一例，化合

物1(或其鹽)及利托那韋(或另一CYP3A4抑制劑，例如考比西他)係共調配成單一組合物且同時投與(例如每天一次)。

又另舉一例，化合物1(或其鹽)、利托那韋(或另一CYP3A4抑制劑，例如考比西他)及化合物4(或其鹽)係共調配成單一組合物且同時投與(例如每天一次)。作為一非限制性實例，所治療之患者可感染HCV基因型1，諸如基因型1a或1b。作為另一非限制性實例，患者可感染HCV基因型2或3。作為另一非限制性實例，患者可為未經歷HCV治療之患者、經歷HCV治療之患者、干擾素無反應者(例如無效反應者)或非干擾素治療候選者。在一個實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續11週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續10週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在又一實例中，治療持續9週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續8週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續11週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續10週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在又一實例中，治療持續9週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患

者。在又另一實例中，治療持續8週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續11週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續10週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在又一實例中，治療持續9週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續8週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在另一實例中，治療持續11週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在另一實例中，治療持續10週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在又一實例中，治療持續9週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在又另一實例中，治療持續8週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。

在另一態樣中，本發明技術之特徵為用於治療HCV感染的化合物1(或其醫藥學上可接受之鹽)、化合物2(或其醫藥學上可接受之鹽)及化合物4(或其醫藥學上可接受之鹽)之組合。治療包含向感染HCV之個體投與DAA。治療方案之持續時間不超過十二週(例如持續時間為12週；或持續時

間為11、10、9、8、7、6、5、4或3週)。治療方案之持續時間較佳為十二週。治療持續時間亦可持續例如不超過8週(例如持續時間為8週；或持續時間為7、6、5、4或3週)。治療包括投與病毒唑但不包括投與干擾素；且利托那韋或另一CYP3A4抑制劑(例如考比西他)係與化合物1(或其鹽)一起投與以改良後者之藥物動力學。化合物1(或其鹽)、化合物2(或其鹽)及化合物4(或其鹽)可同時或依序投與。舉例而言，化合物1(或其鹽)可連同利托那韋或另一CYP3A4抑制劑(例如考比西他)一起每天投與一次，且化合物4(或其鹽)可每天投與一次，且化合物2(或其鹽)可每天投與兩次。另舉一例，化合物1(或其鹽)、化合物4(或其鹽)及利托那韋(或另一CYP3A4抑制劑，例如考比西他)係共調配成單一組合物且同時投與(例如每天一次)。又另舉一例，化合物1(或其鹽)、利托那韋(或另一CYP3A4抑制劑，例如考比西他)及化合物4(或其鹽)係共調配成單一組合物且同時投與(例如每天一次)，且化合物2(或其鹽)每天投與兩次。作為一非限制性實例，所治療之患者可感染HCV基因型1，諸如基因型1a或1b。作為另一非限制性實例，患者可感染HCV基因型2或3。作為又一非限制性實例，患者可為未經歷HCV治療之患者、經歷HCV治療之患者、干擾素無反應者(例如無效反應者)或非干擾素治療候選者。在一個實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續11週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未

經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續10週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在又一實例中，治療持續9週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續8週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續11週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續10週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在又一實例中，治療持續9週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續8週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續11週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續10週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在又一實例中，治療持續9週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續8週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在另一實例中，治療持續11週，且所治療之個體

為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在另一實例中，治療持續10週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在又一實例中，治療持續9週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在又另一實例中，治療持續8週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。

在另一態樣中，本發明技術之特徵為用於治療HCV感染的至少兩種DAA之組合，其中該組合包含選自以下之組合：

PSI-7977與PSI-938之組合，

BMS-790052與BMS-650032之組合，

GS-5885與GS-9451之組合，

GS-5885、GS-9190及GS-9451之組合，

BI-201335與BI-27127之組合，

特拉普韋與VX-222之組合，

PSI-7977與TMC-435之組合，及

丹諾普韋與R7128之組合。

治療包含向感染HCV之個體投與DAA組合。治療方案之持續時間不超過十二週(例如持續時間為12週；或持續時間為11、10、9、8、7、6、5、4或3週)。治療方案之持續時間較佳為十二週。治療持續時間亦可持續例如不超過8週(例如持續時間為8週；或持續時間為7、6、5、4或3週)。治療包括投與病毒唑但不包括投與干擾素。若一種

DAA需要提高藥物動力學，則治療亦可包括投與利托那韋或另一CYP3A4抑制劑(例如考比西他)。至少兩種DAA可同時或依序投與。舉例而言，一種DAA可每天投與一次，且另一DAA可每天投與兩次。另舉一例，兩種DAA係每天投與一次。又另舉一例，兩種DAA係共調配成單一組合物並同時投與(例如每天一次)。作為一非限制性實例，所治療之患者可感染HCV基因型1，諸如基因型1a或1b。作為另一非限制性實例，患者可感染HCV基因型2或3。作為又一非限制性實例，患者可為未經歷HCV治療之患者、經歷HCV治療之患者、干擾素無反應者(例如無效反應者)或非干擾素治療候選者。

在又一態樣中，本發明技術之特徵為用於治療HCV感染的至少兩種DAA之組合，其中該組合包含選自以下之組合：

PSI-7977與BMS-790052之組合，

PSI-7977與BMS-650032之組合，

PSI-7977、BMS-790052及BMS-650032之組合，

INX-189與BMS-790052之組合，

INX-189與BMS-650032之組合，或

INX-189、BMS-790052及BMS-650032之組合。

治療包含向感染HCV之個體投與DAA組合。治療方案之持續時間不超過十二週(例如持續時間為12週；或持續時間為11、10、9、8、7、6、5、4或3週)。治療方案之持續時間較佳為十二週。治療之持續時間亦可持續例如不超過

8週(例如持續時間為8週；或持續時間為7、6、5、4或3週)。治療包括投與病毒唑但不包括投與干擾素。若一種DAA需要提高藥物動力學，則治療可包括投與利托那韋或另一CYP3A4抑制劑(例如考比西他)。至少兩種DAA可同時或依序投與。舉例而言，一種DAA可每天投與一次，且另一DAA可每天投與兩次。另舉一例，兩種DAA係每天投與一次。又另舉一例，兩種DAA係共調配成單一組合物並同時投與(例如每天一次)。作為一非限制性實例，所治療之患者可感染HCV基因型1，諸如基因型1a或1b。作為另一非限制性實例，患者可感染HCV基因型2或3。作為另一非限制性實例，患者可為未經歷HCV治療之患者、經歷HCV治療之患者、干擾素無反應者(例如無效反應者)或非干擾素治療候選者。

在另一態樣中，本發明技術之特徵為用於治療HCV感染的PSI-7977或至少兩種DAA之組合，其中該組合包含選自以下之組合：

梅利他濱(mericitabine)與丹諾普韋之組合，  
INX-189、達拉他韋及BMS-791325之組合，及  
PSI-7977與GS-5885之組合。

治療包含向感染HCV之個體投與PSI-7977或DAA組合。治療方案之持續時間不超過十二週(例如持續時間為12週；或持續時間為11、10、9、8、7、6、5、4或3週)。舉例而言，治療方案之持續時間不超過8週(例如持續時間為8週；或持續時間為7、6、5、4或3週)。治療包括投與病

毒唑但不包括投與干擾素。若一種DAA需要提高藥物動力學，則治療可包括投與利托那韋或另一CYP3A4抑制劑(例如考比西他)。至少兩種DAA可同時或依序投與。舉例而言，一種DAA可每天投與一次，且另一DAA可每天投與兩次。另舉一例，兩種DAA係每天投與一次。又另舉一例，兩種DAA係共調配成單一組合物並同時投與(例如每天一次)。作為一非限制性實例，所治療之患者可感染HCV基因型1，諸如基因型1a或1b。作為另一非限制性實例，患者可感染HCV基因型2或3。作為又一非限制性實例，患者可為未經歷HCV治療之患者、經歷HCV治療之患者、干擾素無反應者(例如無效反應者)或非干擾素治療候選者。

在另一態樣中，本發明技術之特徵為用於治療HCV感染的PSI-7977或至少兩種DAA之組合，其中該組合包含選自以下之組合：

梅利他濱與丹諾普韋之組合，

INX-189、達拉他韋及BMS-791325之組合，及

PSI-7977與GS-5885之組合。

治療包含向感染HCV之個體投與PSI-7977或DAA組合。治療方案之持續時間不超過十二週(例如持續時間為12週；或持續時間為11、10、9、8、7、6、5、4或3週)。治療方案之持續時間較佳為十二週。治療之持續時間亦可持續例如不超過8週(例如持續時間為8週；或持續時間為7、6、5、4或3週)。治療包括投與病毒唑但不包括投與干擾素。若一種DAA需要提高藥物動力學，則治療可包括投與

利托那韋或另一CYP3A4抑制劑(例如考比西他)。至少兩種DAA可同時或依序投與。舉例而言，一種DAA可每天投與一次，且另一DAA可每天投與兩次。另舉一例，兩種DAA係每天投與一次。又另舉一例，兩種DAA係共調配成單一組合物並同時投與(例如每天一次)。作為一非限制性實例，所治療之患者可感染HCV基因型1，諸如基因型1a或1b。作為另一非限制性實例，患者可感染HCV基因型2或3。作為又一非限制性實例，患者可為未經歷HCV治療之患者、經歷HCV治療之患者、干擾素無反應者(例如無效反應者)或非干擾素治療候選者。

在另一態樣中，本發明技術之特徵為用於治療HCV感染的至少兩種DAA之組合，其中該組合包含選自以下之組合：

特哥布韋(tegobuvir)與GS-9256之組合，

BMS-791325、阿蘇普韋及達拉他韋之組合，及

TMC-435與達拉他韋之組合。

治療包含向感染HCV之個體投與DAA組合。治療方案之持續時間不超過十二週(例如持續時間為12週；或持續時間為11、10、9、8、7、6、5、4或3週)。治療方案之持續時間較佳為十二週。治療之持續時間亦可持續例如不超過8週(例如持續時間為8週；或持續時間為7、6、5、4或3週)。治療包括投與病毒唑但不包括投與干擾素。若一種DAA需要提高藥物動力學，則治療可包括投與利托那韋或另一CYP3A4抑制劑(例如考比西他)。至少兩種DAA可同

時或依序投與。舉例而言，一種DAA可每天投與一次，且另一DAA可每天投與兩次。另舉一例，兩種DAA係每天投與一次。又另舉一例，兩種DAA係共調配成單一組合物並同時投與(例如每天一次)。作為一非限制性實例，所治療之患者可感染HCV基因型1，諸如基因型1a或1b。作為另一非限制性實例，患者可感染HCV基因型2或3。作為又一非限制性實例，患者可為未經歷HCV治療之患者、經歷HCV治療之患者、干擾素無反應者(例如無效反應者)或非干擾素治療候選者。

在又一態樣中，本發明技術之特徵為用於治療HCV感染的PSI-7977與BMS-790052之組合。治療包含向感染HCV之個體投與DAA組合。治療之持續時間可持續例如不超過十二週(例如持續時間為12週；或持續時間為11、10、9、8、7、6、5、4或3週)。治療方案之持續時間較佳為十二週。治療之持續時間亦可持續例如不超過8週(例如持續時間為8週；或持續時間為7、6、5、4或3週)。治療包括投與病毒唑但不包括投與干擾素。若一種DAA需要提高藥物動力學，則治療可包括投與利托那韋或另一CYP3A4抑制劑(例如考比西他)。兩種DAA可同時或依序投與。舉例而言，一種DAA可每天投與一次，且另一種DAA可每天投與兩次。另舉一例，兩種DAA係每天投與一次。又另舉一例，兩種DAA係共調配成單一組合物並同時投與(例如每天一次)。作為一非限制性實例，所治療之患者可感染HCV基因型1，諸如基因型1a或1b。作為另一非限制性實

例，患者可感染HCV基因型2或3。作為又一非限制性實例，患者可為未經歷HCV治療之患者、經歷HCV治療之患者、干擾素無反應者(例如無效反應者)或非干擾素治療候選者。在一個實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續11週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續10週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在又一實例中，治療持續9週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續8週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續11週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續10週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在又一實例中，治療持續9週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續8週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續11週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續10週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之

患者。在又一實例中，治療持續9週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續8週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在另一實例中，治療持續11週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在另一實例中，治療持續10週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在又一實例中，治療持續9週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在又另一實例中，治療持續8週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。

在又另一態樣中，本發明技術之特徵為用於治療HCV感染的PSI-7977與TMC-435之組合。治療包含向感染HCV之個體投與DAA組合。治療方案之持續時間不超過十二週(例如持續時間為12週；或持續時間為11、10、9、8、7、6、5、4或3週)。治療方案之持續時間較佳為十二週。治療之持續時間亦可持續例如不超過8週(例如持續時間為8週；或持續時間為7、6、5、4或3週)。治療包括投與病毒唑但不包括投與干擾素。若一種DAA需要提高藥物動力學，則治療可包括投與利托那韋或另一CYP3A4抑制劑(例如考比西他)。兩種DAA可同時或依序投與。舉例而言，一種DAA可每天投與一次，且另一種DAA可每天投與兩

次。另舉一例，兩種DAA係每天投與一次。又另舉一例，兩種DAA係共調配成單一組合物並同時投與(例如每天一次)。作為一非限制性實例，所治療之患者可感染HCV基因型1，諸如基因型1a或1b。作為另一非限制性實例，患者可感染HCV基因型2或3。作為又一非限制性實例，患者可為未經歷HCV治療之患者、經歷HCV治療之患者、干擾素無反應者(例如無效反應者)或非干擾素治療候選者。在一個實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續11週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續10週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在又一實例中，治療持續9週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續8週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續11週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續10週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在又一實例中，治療持續9週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續8週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續12週，且所治療之個體為

感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續11週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續10週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在又一實例中，治療持續9週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續8週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在另一實例中，治療持續11週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在另一實例中，治療持續10週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在又一實例中，治療持續9週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在又另一實例中，治療持續8週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。

在又另一態樣中，本發明技術之特徵為用於治療HCV感染的丹諾普韋與梅利他濱之組合。治療包含向感染HCV之個體投與DAA組合。治療方案之持續時間不超過十六週(例如持續時間為16週；或持續時間為14、12或10週)。治療方案之持續時間亦可小於10週。治療包括投與病毒唑但不包括投與干擾素。治療亦包括將利托那韋或另一CYP3A4抑制劑(例如考比西他)與丹諾普韋共投與以改良丹諾普韋之藥物動力學。兩種DAA可同時或依序投與。舉

例而言，一種DAA可每天投與一次，且另一種DAA可每天投與兩次。另舉一例，兩種DAA係每天投與一次。又另舉一例，兩種DAA係共調配成單一組合物並同時投與(例如每天一次)。作為一非限制性實例，所治療之患者可感染HCV基因型1，諸如基因型1a或1b。作為另一非限制性實例，患者可感染HCV基因型2或3。作為又一非限制性實例，患者可為未經歷HCV治療之患者、經歷HCV治療之患者、干擾素無反應者(例如無效反應者)或非干擾素治療候選者。在一個實例中，治療持續16週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續15週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續14週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在又一實例中，治療持續13週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續11週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續10週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在又一實例中，治療持續9週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續8週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷

治療之患者。在又另一實例中，治療持續16週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續15週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續14週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在又一實例中，治療持續13週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續16週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在另一實例中，治療持續15週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在另一實例中，治療持續14週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在又一實例中，治療持續13週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在又另一實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。

在又另一態樣中，本發明技術之特徵為用於治療HCV感染的INX-189、達拉他韋及BMS-791325之組合。治療包含向感染HCV之個體投與DAA組合。治療方案之持續時間不超過十六週(例如持續時間為16週；或持續時間為14、12或10週)。治療方案之持續時間亦可小於10週。治療包括投與病毒唑但不包括投與干擾素。若一種DAA需要提高藥

物動力學，則治療可包括投與利托那韋或另一CYP3A4抑制劑(例如考比西他)。兩種DAA可同時或依序投與。舉例而言，一種DAA可每天投與一次，且另一種DAA可每天投與兩次。另舉一例，兩種DAA每天投與一次。又另舉一例，兩種DAA係共調配成單一組合物並同時投與(例如每天一次)。作為一非限制性實例，所治療之患者可感染HCV基因型1，諸如基因型1a或1b。作為另一非限制性實例，患者可感染HCV基因型2或3。作為又一非限制性實例，患者可為未經歷HCV治療之患者、經歷HCV治療之患者、干擾素無反應者(例如無效反應者)或非干擾素治療候選者。在一個實例中，治療持續16週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續15週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續14週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在又一實例中，治療持續13週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續11週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續10週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在又一實例中，治療持續9週，且所治療之個體為感染

HCV基因型2之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續8週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續16週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續15週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續14週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在又一實例中，治療持續13週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續16週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在另一實例中，治療持續15週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在另一實例中，治療持續14週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在又一實例中，治療持續13週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在又另一實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。

在又另一態樣中，本發明技術之特徵用於治療HCV感染的為PSI-7977與GS-5885之組合。治療包含向感染HCV之個體投與DAA組合。治療方案之持續時間不超過十六週(例如持續時間為16週；或持續時間為14、12或10週)。治

療方案之持續時間亦可小於10週。治療包括投與病毒唑但不包括投與干擾素。若一種DAA需要提高藥物動力學，則治療可包括投與利托那韋或另一CYP3A4抑制劑(例如考比西他)。兩種DAA可同時或依序投與。舉例而言，一種DAA可每天投與一次，且另一種DAA可每天投與兩次。另舉一例，兩種DAA係每天投與一次。又另舉一例，兩種DAA係共調配成單一組合物並同時投與(例如每天一次)。

作為一非限制性實例，所治療之患者可感染HCV基因型1，諸如基因型1a或1b。作為另一非限制性實例，患者可感染HCV基因型2或3。作為又一非限制性實例，患者可為未經歷HCV治療之患者、經歷HCV治療之患者、干擾素無反應者(例如無效反應者)或非干擾素治療候選者。在一個實例中，治療持續16週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續15週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續14週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在又一實例中，治療持續13週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續11週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續10週，且所治療之

個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在又一實例中，治療持續9週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續8週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續16週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續15週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續14週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在又一實例中，治療持續13週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續16週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在另一實例中，治療持續15週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在另一實例中，治療持續14週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在又一實例中，治療持續13週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在又另一實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。

在又另一態樣中，本發明技術之特徵為用於治療HCV感染的TMC-435與達拉他韋之組合。治療包含向感染HCV之個體投與DAA組合。治療方案之持續時間不超過十二週

(例如持續時間為12週；或持續時間為11、10、9、8、7、6、5、4或3週)。治療方案之持續時間較佳為十二週。治療之持續時間亦可持續例如不超過8週(例如持續時間為8週；或持續時間為7、6、5、4或3週)。治療包括投與病毒唑但不包括投與干擾素。若一種DAA需要提高藥物動力學，則治療可包括投與利托那韋或另一CYP3A4抑制劑(例如考比西他)。兩種DAA可同時或依序投與。舉例而言，一種DAA可每天投與一次，且另一種DAA可每天投與兩次。另舉一例，兩種DAA係每天投與一次。又另舉一例，兩種DAA係共調配成單一組合物並同時投與(例如每天一次)。作為一非限制性實例，所治療之患者可感染HCV基因型1，諸如基因型1a或1b。作為另一非限制性實例，患者可感染HCV基因型2或3。作為又一非限制性實例，患者可為未經歷HCV治療之患者、經歷HCV治療之患者、干擾素無反應者(例如無效反應者)或非干擾素治療候選者。在一個實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續11週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續10週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在又一實例中，治療持續9週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續8週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染

HCV基因型2之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續11週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續10週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在又一實例中，治療持續9週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續8週，且所治療之個體為感染HCV基因型2之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續11週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續10週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在又一實例中，治療持續9週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續8週，且所治療之個體為感染HCV基因型3之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在另一實例中，治療持續11週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在另一實例中，治療持續10週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在又一實例中，治療持續9週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。在又另一實例中，治療持續8週，且所治療之個體為感染HCV基因型1之無反應者(例如無效反應者)。

在另一態樣中，本發明之特徵為用於治療HCV感染之方法，其中該等方法包含向有需要之個體投與至少兩種直接作用抗病毒劑(DAA)及病毒唑，且治療不包括向個體投與干擾素。治療可持續例如但不限於不超過12週，諸如8、9、10、11或12週。治療較佳持續12週。治療亦可持續8週。所治療之個體可為例如未經歷治療之患者。個體亦可為經歷治療之患者或干擾素無反應者(例如無效反應者)。所治療之個體較佳感染HCV基因型1，例如HCV基因型1a。作為另一非限制性實例，所治療之個體感染HCV基因型3。

在本發明此態樣之一個實施例中，至少兩種DAA包含(i)化合物1或其醫藥學上可接受之鹽及(ii)化合物2或其醫藥學上可接受之鹽，且該方法進一步包含向個體投與利托那韋。利托那韋改良化合物1之藥物動力學或藥物暴露。治療可持續例如但不限於不超過12週，諸如8、9、10、11或12週。治療較佳持續12週。治療亦可持續8週。所治療之個體可為例如未經歷治療之患者。個體亦可為經歷治療之患者或干擾素無反應者(例如無效反應者)。所治療之個體較佳感染HCV基因型1，例如HCV基因型1a。作為另一非限制性實例，所治療之個體感染HCV基因型3。

在本發明此態樣之另一實施例中，至少兩種DAA包含(i)化合物1或其醫藥學上可接受之鹽及(ii)化合物4或其醫藥學上可接受之鹽，且該方法進一步包含向個體投與利托那韋以改良化合物1之藥物動力學或藥物暴露。治療可持續

例如但不限於不超過12週，諸如8、9、10、11或12週。治療較佳持續12週。治療亦可持續8週。所治療之個體可為例如未經歷治療之患者。個體亦可為經歷治療之患者或干擾素無反應者(例如無效反應者)。所治療之個體較佳感染HCV基因型1，例如HCV基因型1a。作為另一非限制性實例，所治療之個體感染HCV基因型3。

在本發明此態樣之另一實施例中，至少兩種DAA包含(i)化合物1或其醫藥學上可接受之鹽；(ii)化合物2或其醫藥學上可接受之鹽，及(iii)化合物4或其醫藥學上可接受之鹽，且該方法進一步包含向個體投與利托那韋以改良化合物1之藥物動力學或藥物暴露。治療可持續例如但不限於不超過12週，諸如8、9、10、11或12週。治療較佳持續12週。治療亦可持續8週。所治療之個體可為例如未經歷治療之患者。個體亦可為經歷治療之患者或干擾素無反應者(例如無效反應者)。所治療之個體較佳感染HCV基因型1，例如HCV基因型1a。作為另一非限制性實例，所治療之個體感染HCV基因型3。

在本發明此態樣之又一實施例中，至少兩種DAA包含HCV蛋白酶抑制劑及HCV聚合酶抑制劑。治療可持續例如但不限於不超過12週，諸如8、9、10、11或12週。治療較佳持續12週。治療亦可持續8週。所治療之個體可為例如未經歷治療之患者。個體亦可為經歷治療之患者或干擾素無反應者(例如無效反應者)。所治療之個體較佳感染HCV基因型1，例如HCV基因型1a。作為另一非限制性實例，

所治療之個體感染HCV基因型3。

在本發明此態樣之又另一實施例中，至少兩種DAA包含HCV蛋白酶抑制劑及非核苷或非核苷酸HCV聚合酶抑制劑。治療可持續例如但不限於不超過12週，諸如8、9、10、11或12週。治療較佳持續12週。治療亦可持續8週。所治療之個體可為例如未經歷治療之患者。個體亦可為經歷治療之患者或干擾素無反應者(例如無效反應者)。所治療之個體較佳感染HCV基因型1，例如HCV基因型1a。作為另一非限制性實例，所治療之個體感染HCV基因型3。

在本發明此態樣之又另一實施例中，至少兩種DAA包含HCV蛋白酶抑制劑及核苷或核苷酸HCV聚合酶抑制劑。治療可持續例如但不限於不超過12週，諸如8、9、10、11或12週。治療較佳持續12週。治療亦可持續8週。所治療之個體可為例如未經歷治療之患者。個體亦可為經歷治療之患者或干擾素無反應者(例如無效反應者)。所治療之個體較佳感染HCV基因型1，例如HCV基因型1a。作為另一非限制性實例，所治療之個體感染HCV基因型3。

在本發明此態樣之又另一實施例中，至少兩種DAA包含HCV蛋白酶抑制劑及HCV NS5A抑制劑。治療可持續例如但不限於不超過12週，諸如8、9、10、11或12週。治療較佳持續12週。治療亦可持續8週。所治療之個體可為例如未經歷治療之患者。個體亦可為經歷治療之患者或干擾素無反應者(例如無效反應者)。所治療之個體較佳感染HCV基因型1，例如HCV基因型1a。作為另一非限制性實例，

所治療之個體感染HCV基因型3。

在本發明此態樣之又另一實施例中，至少兩種DAA包含HCV聚合酶抑制劑及HCV NS5A抑制劑。治療可持續例如但不限於不超過12週，諸如8、9、10、11或12週。治療較佳持續12週。治療亦可持續8週。所治療之個體可為例如未經歷治療之患者。個體亦可為經歷治療之患者或干擾素無反應者(例如無效反應者)。所治療之個體較佳感染HCV基因型1，例如HCV基因型1a。作為另一非限制性實例，所治療之個體感染HCV基因型3。

在本發明此態樣之又另一實施例中，至少兩種DAA包含HCV非核苷或非核苷酸聚合酶抑制劑及HCV NS5A抑制劑。治療可持續例如但不限於不超過12週，諸如8、9、10、11或12週。治療較佳持續12週。治療亦可持續8週。所治療之個體可為例如未經歷治療之患者。個體亦可為經歷治療之患者或干擾素無反應者(例如無效反應者)。所治療之個體較佳感染HCV基因型1，例如HCV基因型1a。作為另一非限制性實例，所治療之個體感染HCV基因型3。

在本發明此態樣之又另一實施例中，至少兩種DAA包含HCV核苷或核苷酸聚合酶抑制劑及HCV NS5A抑制劑。治療可持續例如但不限於不超過12週，諸如8、9、10、11或12週。治療較佳持續12週。治療亦可持續8週。所治療之個體可為例如未經歷治療之患者。個體亦可為經歷治療之患者或干擾素無反應者(例如無效反應者)。所治療之個體較佳感染HCV基因型1，例如HCV基因型1a。作為另一非

限制性實例，所治療之個體感染HCV基因型3。

在本發明此態樣之又另一實施例中，至少兩種DAA包含PSI-7977及TMC-435。治療可持續例如但不限於不超過12週，諸如8、9、10、11或12週。治療較佳持續12週。治療亦可持續8週。所治療之個體可為例如未經歷治療之患者。個體亦可為經歷治療之患者或干擾素無反應者(例如無效反應者)。所治療之個體較佳感染HCV基因型1，例如HCV基因型1a。作為另一非限制性實例，所治療之個體感染HCV基因型3。

在本發明此態樣之又另一實施例中，至少兩種DAA包含TMC-435及達拉他韋。治療可持續例如但不限於不超過12週，諸如8、9、10、11或12週。治療較佳持續12週。治療亦可持續8週。所治療之個體可為例如未經歷治療之患者。個體亦可為經歷治療之患者或干擾素無反應者(例如無效反應者)。所治療之個體較佳感染HCV基因型1，例如HCV基因型1a。作為另一非限制性實例，所治療之個體感染HCV基因型3。

在本發明此態樣之又另一實施例中，至少兩種DAA包含PSI-7977及達拉他韋。治療可持續例如但不限於不超過12週，諸如8、9、10、11或12週。治療較佳持續12週。治療亦可持續8週。所治療之個體可為例如未經歷治療之患者。個體亦可為經歷治療之患者或干擾素無反應者(例如無效反應者)。所治療之個體較佳感染HCV基因型1，例如HCV基因型1a。作為另一非限制性實例，所治療之個體感

染HCV基因型3。

在本發明此態樣之又另一實施例中，至少兩種DAA包含PSI-7977及GS-5885。治療可持續例如但不限於不超過12週，諸如8、9、10、11或12週。治療較佳持續12週。治療亦可持續8週。所治療之個體可為例如未經治療之患者。個體亦可為經歷治療之患者或干擾素無反應者(例如無效反應者)。所治療之個體較佳感染HCV基因型1，例如HCV基因型1a。作為另一非限制性實例，所治療之個體感染HCV基因型3。

在本發明此態樣之又另一實施例中，至少兩種DAA包含梅利他濱及丹諾普韋。治療可持續例如但不限於不超過12週，諸如8、9、10、11或12週。治療較佳持續12週。治療亦可持續8週。所治療之個體可為例如未經治療之患者。個體亦可為經歷治療之患者或干擾素無反應者(例如無效反應者)。所治療之個體較佳感染HCV基因型1，例如HCV基因型1a。作為另一非限制性實例，所治療之個體感染HCV基因型3。

在本發明此態樣之又另一實施例中，至少兩種DAA包含BMS-790052及BMS-650032。治療可持續例如但不限於不超過12週，諸如8、9、10、11或12週。治療較佳持續12週。治療亦可持續8週。所治療之個體可為例如未經治療之患者。個體亦可為經歷治療之患者或干擾素無反應者(例如無效反應者)。所治療之個體較佳感染HCV基因型1，例如HCV基因型1b。作為一非限制性實例，所治療之個體

感染HCV基因型1a。作為另一非限制性實例，所治療之個體感染HCV基因型3。

在本發明此態樣之又另一實施例中，至少兩種DAA包含INX-189、達拉他韋及BMS-791325。治療可持續例如但不限於不超過12週，諸如8、9、10、11或12週。治療較佳持續12週。治療亦可持續8週。所治療之個體可為例如未經歷治療之患者。個體亦可為經歷治療之患者或干擾素無反應者(例如無效反應者)。所治療之個體較佳感染HCV基因型1，例如HCV基因型1a。作為另一非限制性實例，所治療之個體感染HCV基因型3。

在又另一態樣中，本發明之特徵為用於治療感染HCV基因型1之未經歷治療之個體的方法，其中該方法包含向該患者投與PSI-7977及病毒唑，且治療不包括向個體投與干擾素。治療可持續例如但不限於不超過12週，諸如8、9、10、11或12週。治療較佳持續12週。治療亦可持續8週。所治療之個體較佳感染基因型1a。所治療之個體更佳為感染基因型1之未經歷治療之患者。所治療之個體亦可為經歷治療之患者或干擾素無反應者(例如無效反應者)，及/或感染HCV基因型3。在一個實例中，治療持續12週，且所治療之個體為感染基因型1之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續11週，且所治療之個體為感染基因型1之未經歷治療之患者。在另一實例中，治療持續10週，且所治療之個體為感染基因型1之未經歷治療之患者。在又一實例中，治療持續9週，且所治療之個體為感染基因型1

之未經歷治療之患者。在又另一實例中，治療持續8週，且所治療之個體為感染基因型1之未經歷治療之患者。本發明之特徵亦為用於本發明此態樣中所描述之任何治療中的PSI-7977或其醫藥上可接受之鹽。

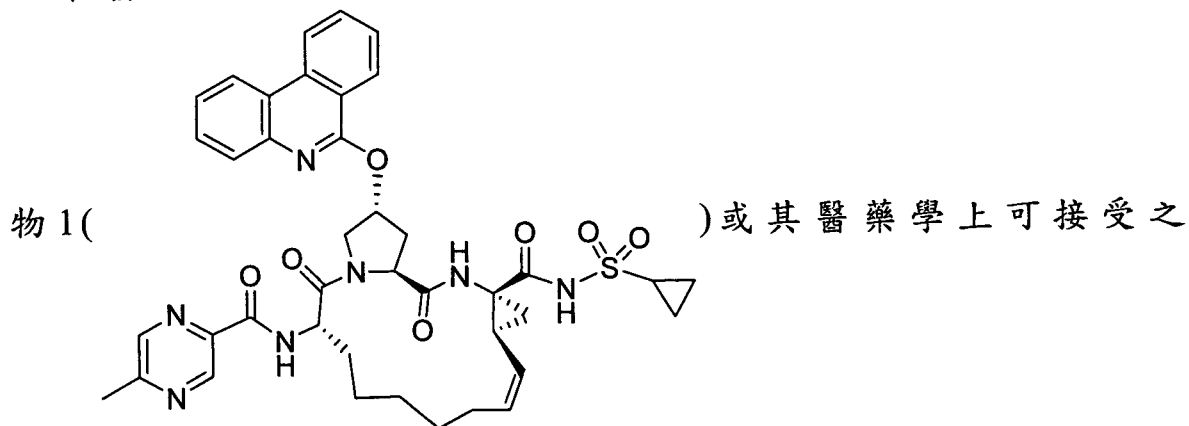
在另一態樣中，本發明之特徵為用於治療HCV感染之方法，其中該等方法包含向有需要之個體投與至少兩種DAA及病毒唑，達足以達成持續病毒反應之持續時間。治療不包括投與干擾素。本文所述之任何DAA組合皆可使用。持續時間可例如不超過8週或較佳不超過12週。

本發明技術之治療方案一般構成完整治療方案，亦即不欲進行後續含有干擾素之方案。因此，本文所述之治療或用途一般不包括任何後續含有干擾素之治療。

在以下[實施方式]中本發明之其他特徵、目的及優勢將顯而易知。然而，應瞭解，當指示本發明之較佳實施例時，[實施方式]係以僅說明而非限制之方式給出。對於熟習此項技術者而言，在本發明之範疇內的各種改變及修改將自[實施方式]而變得顯而易知。

### 【實施方式】

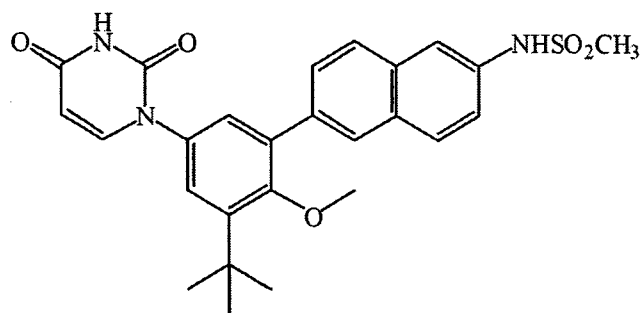
本發明方法可包括向個體投與治療劑1。治療劑1為化合



鹽。化合物1亦稱為(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(環丙基磺醯基)-6-(5-甲基吡嗪-2-甲醯胺基)-5,16-二側氧基-2-(吡啶-6-基氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙烯并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五烯-14a-甲醯胺。化合物1為有效HCV蛋白酶抑制劑。化合物1之合成及調配描述於美國專利申請公開案第2010/0144608號、2010年3月10日申請之美國臨時申請案序列號61/339,964及2011年3月8日申請之美國專利申請公開案第2011/0312973號中。所有此等申請案係以其全文引用之方式併入本文中。治療劑1包括化合物1之各種鹽。治療劑1可以任何適合量投與，諸如每公斤體重約0.01至約50 mg或者每公斤體重約0.1至約25 mg之劑量。作為非限制性實例，治療劑1可以約50 mg至約250 mg、較佳約100 mg至約250 mg之總日劑量投與，且包括但不限於例如約50 mg、約75 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg及其間的適合量。

利托那韋或另一細胞色素P-450抑制劑較佳與治療劑1共投與以改良化合物1之藥物動力學。

本發明方法可包括向個體投與治療劑2。治療劑2為化合物2或其鹽。

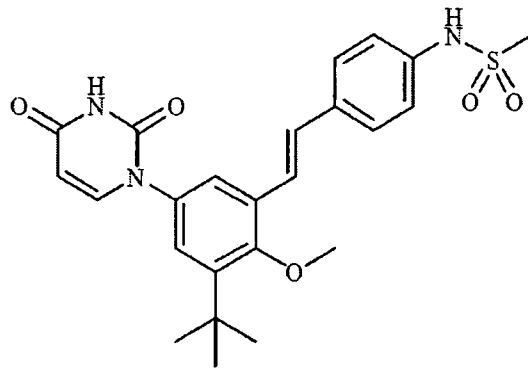


化合物2

化合物2亦稱為N-(6-(3-第三丁基-5-(2,4-二側氧基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺。如例如國際公開案第WO 2009/039127號中所述，治療劑2包括化合物2之各種鹽，諸如鈉鹽、鉀鹽及膽鹼鹽。治療劑2亦包括化合物2及其鹽之結晶形式諸如溶劑合物、水合物，及化合物2及其鹽之無溶劑結晶形式。包含治療劑2之組合物可如例如國際公開案第WO 2009/039127號中所述製備，該公開案係以引用的方式併入本文中。

治療劑2可以化合物2之游離酸、鹽或特定結晶形式投與。在一些實施例中，治療劑2係以鈉鹽形式投藥。治療劑2可以任何適合量投與，諸如約5 mg/kg至約30 mg/kg之劑量。作為非限制性實例，治療劑2可以約300 mg至約1800 mg，或約400 mg至約1600 mg，或約600 mg至約1800 mg，或約800 mg至約1600 mg，或其間的任何量之總日劑量投與。在一些實施例中，治療劑2之總日劑量為約600 mg。在一些實施例中，治療劑2之總日劑量為約800 mg。在一些實施例中，治療劑2之總日劑量為約1200 mg。在一些實施例中，治療劑2之總日劑量為約1600 mg。

本發明方法可包括向個體投與治療劑3或其鹽。治療劑3為化合物3或其鹽。



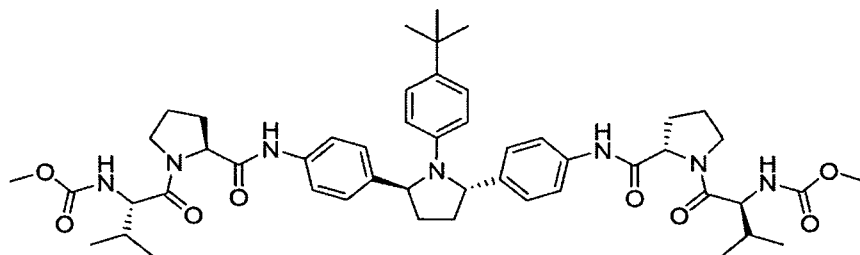
化合物 3

化合物 3 亦稱為 (E)-N-(4-(3-第三丁基-5-(2,4-二側氧基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺。如例如國際公開案第 WO 2009/039127 號中所述，治療劑 3 包括化合物 3 之各種鹽，諸如鈉鹽、鉀鹽及膽鹼鹽。治療劑 3 亦包括化合物 3 及其鹽之結晶形式諸如溶劑合物、水合物，及化合物 3 及其鹽之無溶劑結晶形式。包含治療劑 3 之組合物可如例如國際公開案第 WO 2009/039127 號中所述製備，該公開案係以引用之方式併入本文中。

治療劑 3 可以化合物 3 之游離酸、鹽或特定結晶形式投與。在一些實施例中，化合物 3 係以鉀鹽之形式投與。治療劑 3 可以任何適合量投與，諸如約 0.5 mg/kg 至約 15 mg/kg，或約 1 mg/kg 至約 10 mg/kg 之劑量。作為非限制性實例，治療劑 3 可以約 100 mg 至約 600 mg 之總日劑量投與。在一些實施例中，治療劑 3 之總日劑量為約 300 mg。在一些實施例中，治療劑 3 之總日劑量為約 320 mg。在一些實施例中，治療劑 3 之總日劑量為約 400 mg。在一些實施例中，治療劑 3 之總日劑量為約 600 mg。

本發明方法可包括向個體投與治療劑 4 或其鹽。治療劑 4

為化合物 4 或其鹽。



化合物 4

化合物 4 亦稱為 (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啉-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(側氧基亞甲基)雙(吡咯啉-2,1-二基)雙(3-甲基-1-側氧基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯。化合物 4 可如例如美國公開案第 2010/0317568 號中所述來製備，該公開案係以引用之方式併入本文中。

治療劑 4 可以游離酸或鹽形式投與。治療劑 4 可以任何適含量投與，諸如每公斤體重約 0.1 mg 至約 200 mg，或約 0.25 mg/kg 至約 100 mg/kg，或約 0.3 mg/kg 至約 30 mg/kg 之劑量。作為非限制性實例，治療劑 4 可以約 5 mg 至約 300 mg，或約 25 mg 至約 200 mg，或約 25 mg 至約 50 mg，或其間任何量之總日劑量投與。在一些實施例中，治療劑 4 之總日劑量為約 25 mg。

至少兩種 DAA 亦可與病毒唑或其前藥以相同或各別醫藥組合物形式共投與。病毒唑可包括病毒唑之任何適合形式或調配物。病毒唑之例示性調配物包括 COPEGUS®、REBETOL® 及 RIBASPHERE®。病毒唑之例示性前藥為他利韋林 (taribavirin)，其化學名稱為 1-β-D-呋喃核糖基-

1,2,4-三唑-3-甲脒。病毒唑及他利韋林可根據此項技術中熟知之病毒唑及他利韋林投藥方式來投與。在一些實施例中，COPEGUS®或REBETOL®係以一次劑量或分次劑量投與約500 mg至約1500 mg之日劑量。在一些實施例中，COPEGUS®或REBETOL®係以約800 mg之日劑量投與。在一些實施例中，REBETOL®係以約1000 mg之日劑量投與。在一些實施例中，COPEGUS®或REBETOL®係以約1200 mg之日劑量投與。在一些實施例中，REBETOL®係以約1400 mg之日劑量投與。病毒唑之適合劑量取決於個體之體重，例如約1000至1200 mg。病毒唑之適合總日劑量包括但不限於一天約400 mg至約1400 mg，或者每天約800 mg至約1400 mg，或者約400 mg至約1200 mg，或者約800 mg至約1200 mg。

HCV治療之當前護理標準(SOC)包括干擾素(例如聚乙二醇化干擾素，例如聚乙二醇化干擾素 $\alpha$ -2a或聚乙二醇化干擾素 $\alpha$ -2b，諸如由Roche製造之PEGASYS或由Schering-Plough製造之PEG-INTRON)及抗病毒藥物病毒唑(例如由Roche製造之COPEGUS、由Schering-Plough製造之REBETOL或由Three Rivers Pharmaceuticals製造之RIBASPHERE)之治療過程。視C型肝炎病毒基因型而定，治療通常持續24至48週。其他干擾素包括但不限於干擾素 $\alpha$ -2a(例如由Roche製造之Roferon-A)、干擾素 $\alpha$ -2b(例如由Schering-Plough製造之Intron-A)及複合 $\alpha$ 干擾素(interferon alfacon-1)(複合干擾素)(例如由Valeant製造之Infergen)。

小於50%之感染基因型1病毒之慢性HCV感染患者對此療法作出反應。另外，干擾素療法具有許多副作用，其妨礙患者順應性且使得治療過早中斷。

基於干擾素/病毒唑之治療可能對身體要求高，且在一些情況下可能引起暫時性能力喪失。相當大比例之患者將經歷一系列副作用，範圍自「流感樣」症候群(最常見，在每週注射干擾素後幾天內經歷)至嚴重不良事件，包括貧血、心血管事件及諸如自殺或自殺意念之精神問題。患者所經歷之一般生理壓力可使精神問題加劇。病毒唑亦具有許多副作用，包括貧血、高藥丸負擔(例如一天5-6丸，按BID分開服用)及限制育齡女性使用之致畸性。

本發明方法提供HCV感染之有效治療，其不使用干擾素且持續較短時間，諸如治療持續時間不超過十二週，或者不超過十一週，或者不超過十週，或者不超過九週，或者不超過八週，或者不超過七週，或者不超過六週，或者不超過五週，或者不超過四週，或者不超過三週。

在一些實施例中，本發明技術提供用於治療個體之HCV感染之方法，其包含在不存在干擾素之情況下投與至少兩種DAA以及病毒唑，達不超過十二週或者不超過八週之持續時間。換言之，本發明方法不包括干擾素，或在治療之持續時間中個體不接收干擾素。至少兩種DAA可共投與或可獨立投與(以相同或不同給藥頻率)且可一天一次或者一天兩次或者一天三次投與。

在一些實施例中，治療方法包含每天投與兩種或兩種以

上DAA，其中第一DAA可一天一次、一天兩次或一天三次投與，且第二DAA可一天一次、一天兩次或一天三次投與。在一些實施例中，第三DAA可一天一次、一天兩次或一天三次投與。DAA可共投與或以不同時間或頻率投與。在該等方法中，至少兩種DAA以及病毒唑較佳係以有效量投與，以在個體中提供所要有效性量度。該治療與含有干擾素之治療相比較佳具有較少副作用。

可使用各種量度來表示本發明之HCV治療方法之有效性。一種此類量度為快速病毒反應(RVR)，意謂在治療4週之後，例如在投與兩種或兩種以上DAA以及病毒唑4週之後，在個體中不可偵測HCV。另一量度為早期病毒反應(EVR)，意謂在治療12週之後個體之病毒負荷減少 $>2\log_{10}$ 。另一量度為完全EVR (cEVR)，意謂在治療12週之後在個體之血清中不可偵測HCV。另一量度為擴展之RVR (eRVR)，意謂達成RVR及cEVR，亦即在第4週及第12週時不可偵測HCV。另一量度為在療法結束(EOT)時存在或不存在可偵測之病毒。另一量度為(SVR)，如本文中所使用之SVR意謂在療法結束時及在療法結束之後至少8週不可偵測病毒(SVR8)；較佳地，在療法結束時及在療法結束之後至少12週不可偵測病毒(SVR12)；更佳地，在療法結束時及在療法結束之後至少16週不可偵測病毒(SVR16)；且尤佳地，在療法結束時及在療法結束之後至少24週不可偵測病毒(SVR24)。SVR24通常被視為對治癒之功能性定義；且治療後小於24週時之較高SVR (例如

SVR8或SVR12)比率可預測較高的SVR24比率。同樣地，治療後小於12週時之較高SVR(例如SVR4或SVR8)比率可預測較高之SVR12比率。EOT(例如第8週或第12週時)之高比率亦可指示相當大之SVR12或SVR24比率。

在一些實施例中，兩種或兩種以上DAA以及病毒唑之量，及/或兩種或兩種以上DAA以及病毒唑之治療方案的持續時間可有效提供個體中之RVR，或個體中之EVR，或個體中之cEVR，或個體中之eRVR，或在EOT時個體中不存在可偵測之病毒。在一些實施例中，本發明方法包含治療感染HCV之個體群(例如未經治療之個體)，且該等方法包含向個體投與至少兩種DAA以及病毒唑，達不超過12週之持續時間或達本文所揭示之另一持續時間，其中至少兩種DAA以及病毒唑係以在至少約70%之群體，或者至少約75%之群體，或者至少約80%之群體，或者至少約85%之群體，或者至少約90%之群體，或者至少約95%之群體，或者約100%之群體中有效提供SVR(例如治療後8週之後的SVR或治療後24週之後的SVR)之量向個體投與。在一些實施例中，本發明方法包含治療經歷IFN之感染HCV之個體群(例如干擾素無反應者)，且該等方法包含向個體投與至少兩種DAA以及病毒唑，達不超過12週之持續時間或達本文所揭示之另一持續時間，其中至少兩種DAA以及病毒唑係以在至少約50%之群體，或者至少約55%之群體，或者至少約60%之群體，或者至少約65%之群體中有效提供SVR(例如治療後8週之後的SVR或治療後24週之後的SVR)

之量向個體投與。在其他實施例中，DAA及病毒唑之量及治療持續時間可在至少約50%之群體，或者至少約55%、至少約60%之群體，或者至少約65%之群體，或者至少約70%之群體，或者至少約75%之群體，或者至少約80%之群體，或者至少約85%之群體，或者至少約90%之群體，或者至少約95%之群體，或者約100%之群體中有效提供SVR(例如治療後8週之後的SVR或治療後24週之後的SVR)、RVR、EVR、cEVR、eRVR或在EOT時不存在可偵測之病毒中之一或多者。舉例而言，本發明方法包含以在個體中有效提供SVR(例如治療後8週之後的SVR或治療後24週之後的SVR)之量及持續時間投與至少兩種DAA以及病毒唑。在一些實施例中，本發明技術在至少約50%之群體，或者至少約55%之群體、至少約60%之群體、較佳至少約65%之群體、較佳至少約70%之群體、較佳至少約75%之藉由本文中所述之該等方法治療的患者、更佳至少80%之群體且尤佳至少約90%之所治療患者中提供SVR(例如治療後8週之後的SVR或治療後24週之後的SVR)。在一些實施例中，本發明技術之治療在治療四(4)週時在血流中提供RVR或不可偵測含量之HCV RNA(較佳地加上SVR)。

本發明技術之DAA包括但不限於蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑、HCV NS5A抑制劑、HCV NS3B抑制劑、HCV NS4A抑制劑、HCV NS5B抑制劑、HCV進入抑制劑、親環蛋白抑制劑、CD81抑制劑或內部核糖體進入位點抑制劑。HCV聚合酶抑制劑可為核苷聚合酶抑制劑或非

核苷聚合酶抑制劑。HCV聚合酶抑制劑可為核苷酸聚合酶抑制劑或非核苷酸聚合酶抑制劑。

在該技術此態樣的另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含PSI-7977及PSI-938。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含PSI-7977及TMC-435。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含BMS-790052及BMS-650032。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含GS-5885、GS-9190及GS-9451。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含BI-201335及BI-207127。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含特拉普韋及VX-222。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含GS-5885及GS-9451。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括丹諾普韋(加上利托那韋)及R7128。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及BMS-790052(達拉他韋)。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及BMS-650032(阿蘇普韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977、BMS-650032(阿蘇普韋)及BMS-790052(達拉他韋)。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189及BMS-790052(達拉他韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189及BMS-650032(阿蘇普韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189、BMS-650032(阿蘇普韋)及BMS-790052(達拉他韋)。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含TMC-435及達

拉他韋。

意外地發現使用兩種或兩種以上DAA連同病毒唑之組合並持續不超過12週之持續時間的無干擾素治療可達成顯著SVR。在許多情況下，該治療可在至少約75%之患者中達成SVR，且在一些情況下該治療可在至少約85%之患者中達成SVR，且在某些情況下，該治療可在至少約90%之患者中達成SVR。亦令人意外的是，該治療甚至在治療4週時亦可達成顯著病毒抑制。在一些實施例中，使用兩種或兩種以上DAA之組合連同病毒唑並持續不超過12週之持續時間的無干擾素治療可在干擾素無反應者中達成顯著SVR，例如治療可在干擾素無反應者群之至少約50%之患者中、較佳在干擾素無反應者群之至少約60%之患者中、更佳在干擾素無反應者群之至少約65%之患者中達成SVR。

因此，在一個態樣中，本發明技術之特徵為一種治療HCV感染之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之兩種或兩種以上DAA之組合連同有效量之病毒唑。治療持續8週且不包括投與任何干擾素。DAA及病毒唑可以相同或不同給藥頻率投與。所治療之患者可為未經治療之患者；經歷治療之患者，包括但不限於復發者、干擾素部分反應者、干擾素無反應者(例如無效反應者)；或不能採用干擾素之患者。患者可感染例如但不限於HCV基因型1，諸如HCV基因型1a或HCV基因型1b；或HCV基因型2或3。根據該技術此態樣的治療亦可對其他HCV基因型有效。

DAA可在大致相同之時間或在不同時間投與，且可共調配成單一調配物或調配成不同組合物。各DAA可選自HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑或HCV NS5A抑制劑。舉例而言，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種HCV聚合酶抑制劑之組合(例如至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV蛋白酶抑制劑、至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑及至少一種非核苷抑制劑之組合)。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種HCV NS5A抑制劑之組合。再另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑、至少一種HCV聚合酶抑制劑及至少一種HCV NS5A抑制劑之組合。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少兩種HCV聚合酶抑制劑之組合(例如至少兩種核苷聚合酶抑制劑之組合，或至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑與至少一種非核苷或核苷酸聚合酶抑制劑之組合，或至少兩種非核苷聚合酶抑制劑之組合)。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少兩種HCV蛋白酶抑制劑之組合。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少兩種HCV NS5A抑制劑之組合。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV聚合酶抑制劑與至少一種NS5A抑制劑之組合(例如至少一種HCV NS5A抑制劑與至少一種非核苷或核苷酸聚合酶抑

制劑之組合，或至少一種HCV NS5A抑制劑與至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV NS5A抑制劑、至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑及至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合)。在一個實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)與化合物2(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)與化合物3(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)與化合物4(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在又一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)、化合物2(或其鹽)及化合物4(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)、化合物3(或其鹽)及化合物4(或其鹽)之組合。化合物1可與利托那韋共調配。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含PSI-7977及PSI-938。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含PSI-7977及TMC-435。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含BMS-790052及BMS-650032。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含GS-5885、GS-9190及GS-9451。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含BI-201335及BI-207127。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含特拉普韋及VX-222。在另一實例中，

兩種或兩種以上DAA之組合包含GS-5885及GS-9451。在又一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括丹諾普韋(加上利托那韋)及R7128。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及BMS-790052(達拉他韋)。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及BMS-650032(阿蘇普韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977、BMS-650032(阿蘇普韋)及BMS-790052(達拉他韋)。在又一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189及BMS-790052(達拉他韋)。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189及BMS-650032(阿蘇普韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189、BMS-650032(阿蘇普韋)及BMS-790052(達拉他韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括梅利他濱及丹諾普韋。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189、達拉他韋及BMS-791325。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及GS-5885。在又一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括TMC-435及達拉他韋。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977、化合物1(加上利托那韋)及化合物4。在另一實例中，該方法包含向有需要之患者投與有效量之PSI-7977作為唯一的DAA代替兩種或兩種以上DAA之組合，並投與有效量之病毒唑。在另一實例中，該方法包含每天一次投與100或200 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天一次投與25 mg化合物4。在又一實

例中，該方法包含每天一次投與150 mg或250 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天兩次投與400 mg化合物2。在另一實例中，該方法包含每天一次投與150 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天一次投與400 mg化合物3。在另一實例中，該方法包含每天一次投與150 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天兩次投與400 mg化合物3。在另一實例中，該方法包含每天一次投與100或150 mg化合物1以及100 mg利托那韋，每天一次投與25 mg化合物4且每天兩次投與400 mg化合物2。在另一實例中，該方法包含每天一次投與100或150 mg化合物1以及100 mg利托那韋，每天一次投與25 mg化合物4且每天兩次投與400 mg化合物3。病毒唑可基於患者體重投與，且在許多情況下，每天分兩次給與1000至1200 mg。根據該技術此態樣的治療方案中亦可包括其他DAA。在本申請案之任何態樣、實施例及實例中，可使用250 mg BID代替400 mg BID化合物2；意外發現藉由增加化合物2(或其醫藥學上可接受之鹽)之固體調配物中黏合劑(例如共聚普維酮(copovidone))的量，化合物2(或該鹽)之生物可用性可得到顯著改良，使得經改良調配物中之250 mg化合物2(或該鹽)生物等效於原始調配物中之400 mg化合物2(或該鹽)。

在另一態樣中，本發明技術之特徵為一種治療HCV之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之兩種或兩種以上DAA之組合連同有效量之病毒唑。治療持續7週且不包括投與任何干擾素。DAA及病毒唑可以相同或不同給藥頻率

投與。所治療之患者可為未經治療之患者；經歷治療之患者，包括但不限於復發者、干擾素部分反應者、干擾素無反應者(例如無效反應者)；或不能採用干擾素之患者。患者可感染例如但不限於HCV基因型1，諸如HCV基因型1a或HCV基因型1b；或HCV基因型2或3。根據該技術此態樣的治療亦可對其他HCV基因型有效。DAA可在大致相同之時間或在不同時間投與，且可共調配成單一調配物或調配成不同組合物。各DAA可選自HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑或HCV NS5A抑制劑。舉例而言，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種HCV聚合酶抑制劑之組合(例如至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV蛋白酶抑制劑、至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑及至少一種非核苷抑制劑之組合)。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種HCV NS5A抑制劑之組合。再另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑、至少一種HCV聚合酶抑制劑及至少一種HCV NS5A抑制劑之組合。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少兩種HCV聚合酶抑制劑之組合(例如至少兩種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑之組合，或至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑與至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合，或至少兩種非核苷聚合酶抑制劑之組合)。

另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少兩種HCV蛋白酶抑制劑之組合。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少兩種HCV NS5A抑制劑之組合。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV聚合酶抑制劑與至少一種NS5A抑制劑之組合(例如至少一種HCV NS5A抑制劑與至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV NS5A抑制劑與至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV NS5A抑制劑、至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑及至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合)。在一個實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)與化合物2(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)與化合物3(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)與化合物4(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在又一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)、化合物2(或其鹽)及化合物4(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)、化合物3(或其鹽)及化合物4(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含PSI-7977及PSI-938。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含PSI-7977及TMC-

435。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含TMC-435及達拉他韋。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含BMS-790052及BMS-650032。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含GS-5885、GS-9190及GS-9451。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含BI-201335及BI-207127。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含特拉普韋及VX-222。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含GS-5885及GS-9451。在又一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括丹諾普韋(加上利托那韋)及R7128。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及BMS-790052(達拉他韋)。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及BMS-650032(阿蘇普韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977、BMS-650032(阿蘇普韋)及BMS-790052(達拉他韋)。在又一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189及BMS-790052(達拉他韋)。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189及BMS-650032(阿蘇普韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189、BMS-650032(阿蘇普韋)及BMS-790052(達拉他韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括梅利他濱及丹諾普韋。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189、達拉他韋及BMS-791325。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及GS-5885。在另一實例中，兩

種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977、化合物1(加上利托那韋)及化合物4。在另一實例中，該方法包含向有需要之患者投與有效量之PSI-7977作為唯一的DAA代替兩種或兩種以上DAA之組合，並投與有效量之病毒唑。在另一實例中，該方法包含每天一次投與100或200 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天一次投與25 mg化合物4。在又一實例中，該方法包含每天一次投與150 mg或250 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天兩次投與400 mg化合物2。在另一實例中，該方法包含每天一次投與150 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天一次投與400 mg化合物3。在另一實例中，該方法包含每天一次投與150 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天兩次投與400 mg化合物3。在另一實例中，該方法包含每天一次投與100或150 mg化合物1以及100 mg利托那韋，每天一次投與25 mg化合物4且每天兩次投與400 mg化合物2。在另一實例中，該方法包含每天一次投與100或150 mg化合物1以及100 mg利托那韋，每天一次投與25 mg化合物4且每天兩次投與400 mg化合物3。病毒唑可基於患者體重投與，且在許多情況下，每天分兩次投與1000至1200 mg。根據該技術此態樣的治療方案中亦可包括其他DAA。

在又一態樣中，本發明技術之特徵為一種治療HCV之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之兩種或兩種以上DAA之組合連同有效量之病毒唑。治療持續6週且不包括投與任何干擾素。DAA及病毒唑可以相同或不同給藥頻率

投與。所治療之患者可為未經歷治療之患者；經歷治療之患者，包括但不限於復發者、干擾素部分反應者、干擾素無反應者(例如無效反應者)；或不能採用干擾素之患者。患者可感染例如但不限於HCV基因型1，諸如HCV基因型1a或HCV基因型1b；或HCV基因型2或3。根據該技術此態樣的治療亦可對其他HCV基因型有效。DAA可在大致相同之時間或在不同時間投與，且可共調配成單一調配物或調配成不同組合物。各DAA可選自HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑或HCV NS5A抑制劑。舉例而言，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種HCV聚合酶抑制劑之組合(例如至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV蛋白酶抑制劑、至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑及至少一種非核苷抑制劑之組合)。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種HCV NS5A抑制劑之組合。再另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑、至少一種HCV聚合酶抑制劑及至少一種HCV NS5A抑制劑之組合。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少兩種HCV聚合酶抑制劑之組合(例如至少兩種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑之組合，或至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑與至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合，或至少兩種非核苷聚合酶抑制劑之組合)。

另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少兩種HCV蛋白酶抑制劑之組合。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少兩種HCV NS5A抑制劑之組合。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV聚合酶抑制劑與至少一種NS5A抑制劑之組合(例如至少一種HCV NS5A抑制劑與至少一種非核苷或核苷酸聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV NS5A抑制劑與至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑之組合或至少一種HCV NS5A抑制劑、至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑及至少一種非核苷或核苷酸聚合酶抑制劑之組合)。在一個實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)與化合物2(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)與化合物3(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)與化合物4(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在又一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)、化合物2(或其鹽)及化合物4(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)、化合物3(或其鹽)及化合物4(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含PSI-7977及PSI-938。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含PSI-

7977及TMC-435。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含TMC-435及達拉他韋。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含BMS-790052及BMS-650032。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含GS-5885、GS-9190及GS-9451。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含BI-201335及BI-207127。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含特拉普韋及VX-222。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含GS-5885及GS-9451。在又一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括丹諾普韋(加上利托那韋)及R7128。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及BMS-790052。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及BMS-650032(阿蘇普韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977、BMS-650032(阿蘇普韋)及BMS-790052(達拉他韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189及BMS-790052(達拉他韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189及BMS-650032(阿蘇普韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189、BMS-650032(阿蘇普韋)及BMS-790052(達拉他韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括梅利他濱及丹諾普韋。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189、達拉他韋及BMS-791325。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及GS-5885。在另一實例中，兩種或

兩種以上DAA之組合包括PSI-7977、化合物1(加上利托那韋)及化合物4。在另一實例中，方法包含向有需要之患者投與有效量之PSI-7977作為唯一的DAA代替兩種或兩種以上DAA之組合，並投與有效量之病毒唑。在另一實例中，該方法包含每天一次投與100或200 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天一次投與25 mg化合物4。在又一實例中，該方法包含每天一次投與150 mg或250 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天兩次投與400 mg化合物2。在另一實例中，該方法包含每天一次投與150 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天一次投與400 mg化合物3。在另一實例中，該方法包含每天一次投與150 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天兩次投與400 mg化合物3。在另一實例中，該方法包含每天一次投與100或150 mg化合物1以及100 mg利托那韋，每天一次投與25 mg化合物4且每天兩次投與400 mg化合物2。在另一實例中，該方法包含每天一次投與100或150 mg化合物1以及100 mg利托那韋，每天一次投與25 mg化合物4且每天兩次投與400 mg化合物3。病毒唑可基於患者體重投與，且在許多情況下，每天分兩次投與1000至1200 mg。根據該技術此態樣的治療方案中亦可包括其他DAA。

在又另一態樣中，本發明技術之特徵為一種治療HCV之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之兩種或兩種以上DAA之組合連同有效量之病毒唑。治療持續5週且不包括投與任何干擾素。DAA及病毒唑可以相同或不同給藥頻

率投與。所治療之患者可為未經歷治療之患者；經歷治療之患者，包括但不限於復發者、干擾素部分反應者、干擾素無反應者(例如無效反應者)；或不能採用干擾素之患者。患者可感染例如但不限於HCV基因型1，諸如HCV基因型1a或HCV基因型1b；或HCV基因型2或3。根據該技術此態樣的治療亦可對其他HCV基因型有效。DAA可在大致相同之時間或在不同時間投與，且可共調配成單一調配物或調配成不同組合物。各DAA可選自HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑或HCV NS5A抑制劑。舉例而言，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種HCV聚合酶抑制劑之組合(例如至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV蛋白酶抑制劑、至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑及至少一種非核苷抑制劑之組合)。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種HCV NS5A抑制劑之組合。再另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑、至少一種HCV聚合酶抑制劑及至少一種HCV NS5A抑制劑之組合。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少兩種HCV聚合酶抑制劑之組合(例如至少兩種核苷聚合酶抑制劑之組合，或至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑與至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合，或至少兩種非核苷聚合酶抑制劑之組合)。另舉一

例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少兩種HCV蛋白酶抑制劑之組合。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少兩種HCV NS5A抑制劑之組合。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV聚合酶抑制劑與至少一種NS5A抑制劑之組合(例如至少一種HCV NS5A抑制劑與至少一種非核苷或核苷酸聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV NS5A抑制劑與至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV NS5A抑制劑、至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑及至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合)。在一個實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)與化合物2(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)與化合物3(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)與化合物4(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在又一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)、化合物2(或其鹽)及化合物4(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)、化合物3(或其鹽)及化合物4(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含PSI-7977及PSI-938。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含PSI-7977及TMC-

435。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含TMC-435及達拉他韋。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含BMS-790052及BMS-650032。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含GS-5885、GS-9190及GS-9451。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含BI-201335及BI-207127。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含特拉普韋及VX-222。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含GS-5885及GS-9451。在又一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括丹諾普韋(加上利托那韋)及R7128。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及BMS-790052。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及BMS-650032(阿蘇普韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977、BMS-650032(阿蘇普韋)及BMS-790052(達拉他韋)。在又一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189及BMS-790052(達拉他韋)。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189及BMS-650032(阿蘇普韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189、BMS-650032(阿蘇普韋)及BMS-790052(達拉他韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括梅利他濱及丹諾普韋。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189、達拉他韋及BMS-791325。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及GS-5885。在另一實例中，該方法包含向有需

要之患者投與有效量之PSI-7977作為唯一的DAA代替兩種或兩種以上DAA之組合，並投與有效量之病毒唑。在另一實例中，該方法包含每天一次投與100或200 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天一次投與25 mg化合物4。在又一實例中，該方法包含每天一次投與150 mg或250 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天兩次投與400 mg化合物2。在另一實例中，該方法包含每天一次投與150 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天一次投與400 mg化合物3。在另一實例中，該方法包含每天一次投與150 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天兩次投與400 mg化合物3。在另一實例中，該方法包含每天一次投與100或150 mg化合物1以及100 mg利托那韋，每天一次投與25 mg化合物4且每天兩次投與400 mg化合物2。在另一實例中，該方法包含每天一次投與100或150 mg化合物1以及100 mg利托那韋，每天一次投與25 mg化合物4且每天兩次投與400 mg化合物3。病毒唑可基於患者體重投與，且在許多情況下，每天分兩次投與1000至1200 mg。根據該技術此態樣的治療方案中亦可包括其他DAA。

在又另一態樣中，本發明技術之特徵為一種治療HCV之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之兩種或兩種以上DAA之組合連同有效量之病毒唑。治療持續4週且不包括投與任何干擾素。DAA及病毒唑可以相同或不同給藥頻率投與。所治療之患者可為未經治療之患者；經歷治療之患者，包括但不限於復發者、干擾素部分反應者、干擾

素無反應者(例如無效反應者);或不能採用干擾素之患者。患者可感染例如但不限於HCV基因型1, 諸如HCV基因型1a或HCV基因型1b;或HCV基因型2或3。根據該技術此態樣的治療亦可對其他HCV基因型有效。DAA可在大致相同之時間或在不同時間投與, 且可共調配成單一調配物或調配成不同組合物。各DAA可選自HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑或HCV NS5A抑制劑。舉例而言, 兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種HCV聚合酶抑制劑之組合(例如至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合, 或至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑之組合, 或至少一種HCV蛋白酶抑制劑、至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑及至少一種非核苷抑制劑之組合)。另舉一例, 兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種HCV NS5A抑制劑之組合。再另舉一例, 兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑、至少一種HCV聚合酶抑制劑及至少一種HCV NS5A抑制劑之組合。另舉一例, 兩種或兩種以上DAA之組合可為至少兩種HCV聚合酶抑制劑之組合(例如至少兩種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑之組合, 或至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑與至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合, 或至少兩種非核苷聚合酶抑制劑之組合)。另舉一例, 兩種或兩種以上DAA之組合可為至少兩種HCV蛋白酶抑制劑之組合。另舉一例, 兩種或兩種以上DAA之

組合可為至少兩種HCV NS5A抑制劑之組合。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV聚合酶抑制劑與至少一種NS5A抑制劑之組合(例如至少一種HCV NS5A抑制劑與至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV NS5A抑制劑與至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV NS5A抑制劑、至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑及至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合)。在一個實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)與化合物2(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)與化合物3(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)與化合物4(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在又一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)、化合物2(或其鹽)及化合物4(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)、化合物3(或其鹽)及化合物4(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含PSI-7977及PSI-938。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含PSI-7977及TMC-435。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含TMC-435及達拉他韋。在又另一實例中，兩種或兩種以上

DAA之組合包含BMS-790052及BMS-650032。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含GS-5885、GS-9190及GS-9451。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含BI-201335及BI-207127。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含特拉普韋及VX-222。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含GS-5885及GS-9451。在又一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括丹諾普韋(加上利托那韋)及R7128。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及BMS-790052。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及BMS-650032(阿蘇普韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977、BMS-650032(阿蘇普韋)及BMS-790052(達拉他韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189及BMS-790052(達拉他韋)。在又一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189及BMS-650032(阿蘇普韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189、BMS-650032(阿蘇普韋)及BMS-790052(達拉他韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括梅利他濱及丹諾普韋。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189、達拉他韋及BMS-791325。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及GS-5885。在另一實例中，該方法包含向有需要之患者投與有效量之PSI-7977作為唯一的DAA代替兩種或兩種以上DAA之組合，並投與有效量之病毒唑。在另一

實例中，該方法包含每天一次投與100或200 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天一次投與25 mg化合物4。在又一實例中，該方法包含每天一次投與150 mg或250 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天兩次投與400 mg化合物2。在另一實例中，該方法包含每天一次投與150 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天一次投與400 mg化合物3。在另一實例中，該方法包含每天一次投與150 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天兩次投與400 mg化合物3。在另一實例中，該方法包含每天一次投與100或150 mg化合物1以及100 mg利托那韋，每天一次投與25 mg化合物4且每天兩次投與400 mg化合物2。在另一實例中，該方法包含每天一次投與100或150 mg化合物1以及100 mg利托那韋，每天一次投與25 mg化合物4且每天兩次投與400 mg化合物3。病毒唑可基於患者體重投與，且在許多情況下，每天分兩次投與1000至1200 mg。根據該技術此態樣的治療方案中亦可包括其他DAA。

在又另一態樣中，本發明技術之特徵為一種治療HCV之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之兩種或兩種以上DAA之組合連同有效量之病毒唑。治療持續3週(或甚至更少，視患者之病況而定)且不包括投與任何干擾素。DAA及病毒唑可以相同或不同給藥頻率投與。所治療之患者可為未經歷治療之患者；經歷治療之患者，包括但不限於復發者、干擾素部分反應者、干擾素無反應者(例如無效反應者)；或不能採用干擾素之患者。患者可感染例如

但不限於HCV基因型1，諸如HCV基因型1a或HCV基因型1b；或HCV基因型2或3。根據該技術此態樣的治療亦可對其他HCV基因型有效。DAA可在大致相同之時間或在不同時間投與，且可共調配成單一調配物或調配成不同組合物。各DAA可選自HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑或HCV NS5A抑制劑。舉例而言，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種HCV聚合酶抑制劑之組合(例如至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV蛋白酶抑制劑、至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑及至少一種非核苷抑制劑之組合)。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種HCV NS5A抑制劑之組合。再另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑、至少一種HCV聚合酶抑制劑及至少一種HCV NS5A抑制劑之組合。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少兩種HCV聚合酶抑制劑之組合(例如至少兩種核苷聚合酶抑制劑之組合，或至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑與至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合，或至少兩種非核苷聚合酶抑制劑之組合)。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少兩種HCV蛋白酶抑制劑之組合。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少兩種HCV NS5A抑制劑之組合。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之

組合可為至少一種HCV聚合酶抑制劑與至少一種NS5A抑制劑之組合(例如至少一種HCV NS5A抑制劑與至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV NS5A抑制劑與至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV NS5A抑制劑、至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑及至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合)。在一個實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)與化合物2(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)與化合物3(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)與化合物4(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在又一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)、化合物2(或其鹽)及化合物4(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)、化合物3(或其鹽)及化合物4(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含PSI-7977及PSI-938。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含PSI-7977及TMC-435。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含TMC-435及達拉他韋。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含BMS-790052及BMS-650032。在又另一實例中，兩種或兩種以

上DAA之組合包含GS-5885、GS-9190及GS-9451。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含BI-201335及BI-207127。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含特拉普韋及VX-222。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含GS-5885及GS-9451。在又一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括丹諾普韋(加上利托那韋)及R7128。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及BMS-790052。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及BMS-650032(阿蘇普韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977、BMS-650032(阿蘇普韋)及BMS-790052(達拉他韋)。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189及BMS-790052(達拉他韋)。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189及BMS-650032(阿蘇普韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189、BMS-650032(阿蘇普韋)及BMS-790052(達拉他韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括梅利他濱及丹諾普韋。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189、達拉他韋及BMS-791325。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及GS-5885。在另一實例中，該方法包含向有需要之患者投與有效量之PSI-7977作為唯一的DAA代替兩種或兩種以上DAA之組合，並投與有效量之病毒唑。在另一實例中，該方法包含每天一次投與100或200 mg化合物1以及100 mg利托那

韋且每天一次投與25 mg化合物4。在又一實例中，該方法包含每天一次投與150 mg或250 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天兩次投與400 mg化合物2。在另一實例中，該方法包含每天一次投與150 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天一次投與400 mg化合物3。在另一實例中，該方法包含每天一次投與150 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天兩次投與400 mg化合物3。在另一實例中，該方法包含每天一次投與100或150 mg化合物1以及100 mg利托那韋，每天一次投與25 mg化合物4且每天兩次投與400 mg化合物2。在另一實例中，該方法包含每天一次投與100或150 mg化合物1以及100 mg利托那韋，每天一次投與25 mg化合物4且每天兩次投與400 mg化合物3。病毒唑可基於患者體重投與，且在許多情況下，每天分兩次投與1000至1200 mg。根據該技術此態樣的治療方案中亦可包括其他DAA。

在又另一態樣中，本發明技術之特徵為一種治療HCV之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之兩種或兩種以上DAA之組合連同有效量之病毒唑。治療持續24週且不包括投與任何干擾素。DAA及病毒唑可以相同或不同給藥頻率投與。所治療之患者可為未經歷治療之患者；經歷治療之患者，包括但不限於復發者、干擾素部分反應者、干擾素無反應者(例如無效反應者)；或不能採用干擾素之患者。患者可感染例如但不限於HCV基因型1，諸如HCV基因型1a或HCV基因型1b；或HCV基因型2或3。根據該技術

此態樣的治療亦可對其他HCV基因型有效。DAA可在大致相同之時間或在不同時間投與，且可共調配成單一調配物或調配成不同組合物。各DAA可選自HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑或HCV NS5A抑制劑。舉例而言，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種HCV聚合酶抑制劑之組合(例如至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV蛋白酶抑制劑、至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑及至少一種非核苷抑制劑之組合)。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種HCV NS5A抑制劑之組合。再另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑、至少一種HCV聚合酶抑制劑及至少一種HCV NS5A抑制劑之組合。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少兩種HCV聚合酶抑制劑之組合(例如至少兩種核苷聚合酶抑制劑之組合，或至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑與至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合，或至少兩種非核苷聚合酶抑制劑之組合)。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少兩種HCV蛋白酶抑制劑之組合。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少兩種HCV NS5A抑制劑之組合。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV聚合酶抑制劑與至少一種NS5A抑制劑之組合(例如至少一種HCV NS5A抑制

劑與至少一種非核苷或核苷酸聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV NS5A抑制劑與至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV NS5A抑制劑、至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑及至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合)。在一個實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)與化合物2(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)與化合物3(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)與化合物4(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在又一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)、化合物2(或其鹽)及化合物4(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)、化合物3(或其鹽)及化合物4(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含PSI-7977及PSI-938。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含PSI-7977及TMC-435。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含TMC-435及達拉他韋。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含BMS-790052及BMS-650032。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含GS-5885、GS-9190及GS-9451。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組

合包含BI-201335及BI-207127。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含特拉普韋及VX-222。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含GS-5885及GS-9451。在又一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括丹諾普韋(加上利托那韋)及R7128。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及BMS-790052。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及BMS-650032(阿蘇普韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977、BMS-650032(阿蘇普韋)及BMS-790052(達拉他韋)。在又一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189及BMS-790052(達拉他韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189及BMS-650032(阿蘇普韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189、BMS-650032(阿蘇普韋)及BMS-790052(達拉他韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括梅利他濱及丹諾普韋。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189、達拉他韋及BMS-791325。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及GS-5885。在另一實例中，該方法包含向有需要之患者投與有效量之PSI-7977作為唯一的DAA代替兩種或兩種以上DAA之組合，並投與有效量之病毒唑。在另一實例中，該方法包含每天一次投與100或200 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天一次投與25 mg化合物4。在又一實例中，該方法包含每天一次投與150 mg或250 mg化合物

1以及100 mg利托那韋且每天兩次投與400 mg化合物2。在另一實例中，該方法包含每天一次投與150 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天一次投與400 mg化合物3。在另一實例中，該方法包含每天一次投與150 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天兩次投與400 mg化合物3。在另一實例中，該方法包含每天一次投與100或150 mg化合物1以及100 mg利托那韋，每天一次投與25 mg化合物4且每天兩次投與400 mg化合物2。在另一實例中，該方法包含每天一次投與100或150 mg化合物1以及100 mg利托那韋，每天一次投與25 mg化合物4且每天兩次投與400 mg化合物3。病毒唑可基於患者體重投與，且在許多情況下，每天分兩次投與1000至1200 mg。根據該技術此態樣的治療方案中亦可包括其他DAA。

在又另一態樣中，本發明技術之特徵為一種治療HCV之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之兩種或兩種以上DAA之組合連同有效量之病毒唑。治療持續13至23週(例如治療持續時間係選自13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23週)且不包括投與任何干擾素。DAA及病毒唑可以相同或不同給藥頻率投與。所治療之患者可為未經歷治療之患者；經歷治療之患者，包括但不限於復發者、干擾素部分反應者、干擾素無反應者(例如無效反應者)；或不能採用干擾素之患者。患者可感染例如但不限於HCV基因型1，諸如HCV基因型1a或HCV基因型1b；或HCV基因型2或3。根據該技術此態樣的治療亦可對其他

HCV基因型有效。DAA可在大致相同之時間或在不同時間投與，且可共調配成單一調配物或調配成不同組合物。各DAA可選自HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑或HCV NS5A抑制劑。舉例而言，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種HCV聚合酶抑制劑之組合(例如至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV蛋白酶抑制劑、至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑及至少一種非核苷抑制劑之組合)。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種HCV NS5A抑制劑之組合。再另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑、至少一種HCV聚合酶抑制劑及至少一種HCV NS5A抑制劑之組合。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少兩種HCV聚合酶抑制劑之組合(例如至少兩種核苷聚合酶抑制劑之組合，或至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑與至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合，或至少兩種非核苷聚合酶抑制劑之組合)。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少兩種HCV蛋白酶抑制劑之組合。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少兩種HCV NS5A抑制劑之組合。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV聚合酶抑制劑與至少一種NS5A抑制劑之組合(例如至少一種HCV NS5A抑制劑與至少一種非核苷或核苷酸

聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV NS5A抑制劑與至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV NS5A抑制劑、至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑及至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合)。在一個實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)與化合物2(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)與化合物3(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)與化合物4(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在又一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)、化合物2(或其鹽)及化合物4(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)、化合物3(或其鹽)及化合物4(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含PSI-7977及PSI-938。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含PSI-7977及TMC-435。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含TMC-435及達拉他韋。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含BMS-790052及BMS-650032。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含GS-5885、GS-9190及GS-9451。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含BI-201335及

BI-207127。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含特拉普韋及VX-222。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含GS-5885及GS-9451。在又一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括丹諾普韋(加上利托那韋)及R7128。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及BMS-790052。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及BMS-650032(阿蘇普韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977、BMS-650032(阿蘇普韋)及BMS-790052(達拉他韋)。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189及BMS-790052(達拉他韋)。在又一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189及BMS-650032(阿蘇普韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189、BMS-650032(阿蘇普韋)及BMS-790052(達拉他韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括梅利他濱及丹諾普韋。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189、達拉他韋及BMS-791325。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及GS-5885。在另一實例中，該方法包含向有需要之患者投與有效量之PSI-7977作為唯一的DAA代替兩種或兩種以上DAA之組合，並投與有效量之病毒唑。在另一實例中，該方法包含每天一次投與100或200 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天一次投與25 mg化合物4。在又一實例中，該方法包含每天一次投與150 mg或250 mg化合物1以及100 mg利

托那韋且每天兩次投與400 mg化合物2。在另一實例中，該方法包含每天一次投與150 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天一次投與400 mg化合物3。在另一實例中，該方法包含每天一次投與150 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天兩次投與400 mg化合物3。在另一實例中，該方法包含每天一次投與100或150 mg化合物1以及100 mg利托那韋，每天一次投與25 mg化合物4且每天兩次投與400 mg化合物2。在另一實例中，該方法包含每天一次投與100或150 mg化合物1以及100 mg利托那韋，每天一次投與25 mg化合物4且每天兩次投與400 mg化合物3。病毒唑可基於患者體重投與，且在許多情況下，每天分兩次投與1000至1200 mg。根據該技術此態樣的治療方案中亦可包括其他DAA。

在又另一態樣中，本發明技術之特徵為一種治療HCV之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之兩種或兩種以上DAA之組合連同有效量之病毒唑。治療持續12週且不包括投與任何干擾素。DAA及病毒唑可以相同或不同給藥頻率投與。所治療之患者可為未經歷治療之患者；經歷治療之患者，包括但不限於復發者、干擾素部分反應者、干擾素無反應者(例如無效反應者)；或不能採用干擾素之患者。患者可感染例如但不限於HCV基因型1，諸如HCV基因型1a或HCV基因型1b；或HCV基因型2或3。根據該技術此態樣的治療亦可對其他HCV基因型有效。DAA可在大致相同之時間或在不同時間投與，且可共調配成單一調配物

或調配成不同組合物。各DAA可選自HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑或HCV NS5A抑制劑。舉例而言，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種HCV聚合酶抑制劑之組合(例如至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV蛋白酶抑制劑、至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑及至少一種非核苷抑制劑之組合)。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種HCV NS5A抑制劑之組合。再另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑、至少一種HCV聚合酶抑制劑及至少一種HCV NS5A抑制劑之組合。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少兩種HCV聚合酶抑制劑之組合(例如至少兩種核苷聚合酶抑制劑之組合，或至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑與至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合，或至少兩種非核苷聚合酶抑制劑之組合)。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少兩種HCV蛋白酶抑制劑之組合。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少兩種HCV NS5A抑制劑之組合。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV聚合酶抑制劑與至少一種NS5A抑制劑之組合(例如至少一種HCV NS5A抑制劑與至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV NS5A抑制劑與至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑

之組合，或至少一種HCV NS5A抑制劑、至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑及至少一種非核苷抑制劑之組合)。在一個實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)與化合物2(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)與化合物3(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)與化合物4(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在又一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)、化合物2(或其鹽)及化合物4(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)、化合物3(或其鹽)及化合物4(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含PSI-7977及PSI-938。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含PSI-7977及TMC-435。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含TMC-435及達拉他韋。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含BMS-790052及BMS-650032。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含GS-5885、GS-9190及GS-9451。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含BI-201335及BI-207127。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含特拉普韋及VX-222。在另一實例中，兩

種或兩種以上DAA之組合包含GS-5885及GS-9451。在又一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括丹諾普韋(加上利托那韋)及R7128。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及BMS-790052(達拉他韋)。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及BMS-650032(阿蘇普韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977、BMS-650032(阿蘇普韋)及BMS-790052(達拉他韋)。在又一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189及BMS-790052(達拉他韋)。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189及BMS-650032(阿蘇普韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189、BMS-650032(阿蘇普韋)及BMS-790052(達拉他韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括梅利他濱及丹諾普韋。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189、達拉他韋及BMS-791325。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及GS-5885。在另一實例中，該方法包含向對其有需要之患者投與有效量之PSI-7977作為唯一的DAA代替兩種或兩種以上DAA之組合，並投與有效量之病毒唑。在另一實例中，該方法包含每天一次投與100或200 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天一次投與25 mg化合物4。在又一實例中，該方法包含每天一次投與150 mg或250 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天兩次投與400 mg化合物2。在另一實例中，該方法包含每天一次投與150 mg化

合物1以及100 mg利托那韋且每天一次投與400 mg化合物3。在另一實例中，該方法包含每天一次投與150 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天兩次投與400 mg化合物3。在另一實例中，該方法包含每天一次投與100或150 mg化合物1以及100 mg利托那韋，每天一次投與25 mg化合物4且每天兩次投與400 mg化合物2。在另一實例中，該方法包含每天一次投與100或150 mg化合物1以及100 mg利托那韋，每天一次投與25 mg化合物4且每天兩次投與400 mg化合物3。病毒唑可基於患者體重投與，且在許多情況下，每天分兩次投與1000至1200 mg。根據該技術此態樣的治療方案中亦可包括其他DAA。

在又另一態樣中，本發明技術之特徵為一種治療HCV之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之兩種或兩種以上DAA之組合連同有效量之病毒唑。治療持續11週且不包括投與任何干擾素。DAA及病毒唑可以相同或不同給藥頻率投與。所治療之患者可為未經治療之患者；經歷治療之患者，包括但不限於復發者、干擾素部分反應者、干擾素無反應者(例如無效反應者)；或不能採用干擾素之患者。患者可感染例如但不限於HCV基因型1，諸如HCV基因型1a或HCV基因型1b；或HCV基因型2或3。根據該技術此態樣的治療亦可對其他HCV基因型有效。DAA可在大致相同之時間或在不同時間投與，且可共調配成單一調配物或調配成不同組合物。各DAA可選自HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑或HCV NS5A抑制劑。舉例而言，兩種

或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種HCV聚合酶抑制劑之組合(例如至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV蛋白酶抑制劑、至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑及至少一種非核苷抑制劑之組合)。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種HCV NS5A抑制劑之組合。再另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑、至少一種HCV聚合酶抑制劑及至少一種HCV NS5A抑制劑之組合。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少兩種HCV聚合酶抑制劑之組合(例如至少兩種核苷聚合酶抑制劑之組合，或至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑與至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合，或至少兩種非核苷聚合酶抑制劑之組合)。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少兩種HCV蛋白酶抑制劑之組合。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少兩種HCV NS5A抑制劑之組合。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV聚合酶抑制劑與至少一種NS5A抑制劑之組合(例如至少一種HCV NS5A抑制劑與至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV NS5A抑制劑與至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV NS5A抑制劑、至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑及至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組

合)。在一個實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)與化合物2(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)與化合物3(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)與化合物4(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在又一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)、化合物2(或其鹽)及化合物4(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)、化合物3(或其鹽)及化合物4(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含PSI-7977及PSI-938。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含PSI-7977及TMC-435。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含TMC-435及達拉他韋。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含BMS-790052及BMS-650032。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含GS-5885、GS-9190及GS-9451。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含BI-201335及BI-207127。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含特拉普韋及VX-222。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含GS-5885及GS-9451。在又一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括丹

諾普韋(加上利托那韋)及R7128。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及BMS-790052。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及BMS-650032(阿蘇普韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977、BMS-650032(阿蘇普韋)及BMS-790052(達拉他韋)。在又一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189及BMS-790052(達拉他韋)。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189及BMS-650032(阿蘇普韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189、BMS-650032(阿蘇普韋)及BMS-790052(達拉他韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括梅利他濱及丹諾普韋。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189、達拉他韋及BMS-791325。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及GS-5885。在另一實例中，該方法包含向有需要之患者投與有效量之PSI-7977作為唯一的DAA代替兩種或兩種以上DAA之組合，並投與有效量之病毒唑。在另一實例中，該方法包含每天一次投與100或200 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天一次投與25 mg化合物4。在又一實例中，該方法包含每天一次投與150 mg或250 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天兩次投與400 mg化合物2。在另一實例中，該方法包含每天一次投與150 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天一次投與400 mg化合物3。在另一實例中，該方法包含每天一次投與150 mg化合物1以及

100 mg利托那韋且每天兩次投與400 mg化合物3。在另一實例中，該方法包含每天一次投與100或150 mg化合物1以及100 mg利托那韋，每天一次投與25 mg化合物4且每天兩次投與400 mg化合物2。在另一實例中，該方法包含每天一次投與100或150 mg化合物1以及100 mg利托那韋，每天一次投與25 mg化合物4且每天兩次投與400 mg化合物3。病毒唑可基於患者體重投與，且在許多情況下，每天分兩次投與1000至1200 mg。根據該技術此態樣的治療方案中亦可包括其他DAA。

在又另一態樣中，本發明技術之特徵為一種治療HCV之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之兩種或兩種以上DAA之組合連同有效量之病毒唑。治療持續10週且不包括投與任何干擾素。DAA及病毒唑可以相同或不同給藥頻率投與。所治療之患者可為未經治療之患者；經歷治療之患者，包括但不限於復發者、干擾素部分反應者、干擾素無反應者(例如無效反應者)；或不能採用干擾素之患者。患者可感染例如但不限於HCV基因型1，諸如HCV基因型1a或HCV基因型1b；或HCV基因型2或3。根據該技術此態樣的治療亦可對其他HCV基因型有效。DAA可在大致相同之時間或在不同時間投與，且可共調配成單一調配物或調配成不同組合物。各DAA可選自HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑或HCV NS5A抑制劑。舉例而言，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種HCV聚合酶抑制劑之組合(例如至少一種HCV蛋

白酶抑制劑與至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV蛋白酶抑制劑、至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑及至少一種非核苷抑制劑之組合)。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種HCV NS5A抑制劑之組合。再另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑、至少一種HCV聚合酶抑制劑及至少一種HCV NS5A抑制劑之組合。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少兩種HCV聚合酶抑制劑之組合(例如至少兩種核苷聚合酶抑制劑之組合，或至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑與至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合，或至少兩種非核苷聚合酶抑制劑之組合)。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少兩種HCV蛋白酶抑制劑之組合。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少兩種HCV NS5A抑制劑之組合。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV聚合酶抑制劑與至少一種NS5A抑制劑之組合(例如至少一種HCV NS5A抑制劑與至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合或至少一種HCV NS5A抑制劑與至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑之組合或至少一種HCV NS5A抑制劑、至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑及至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合)。在一個實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)與化合物2(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利

托那韋共調配。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)與化合物3(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)與化合物4(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在又一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)、化合物2(或其鹽)及化合物4(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)、化合物3(或其鹽)及化合物4(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含PSI-7977及PSI-938。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含PSI-7977及TMC-435。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含TMC-435及達拉他韋。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含BMS-790052及BMS-650032。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含GS-5885、GS-9190及GS-9451。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含BI-201335及BI-207127。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含特拉普韋及VX-222。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含GS-5885及GS-9451。在又一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括丹諾普韋(加上利托那韋)及R7128。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及BMS-790052。在又另一實例

中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及BMS-650032(阿蘇普韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977、BMS-650032(阿蘇普韋)及BMS-790052(達拉他韋)。在又一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189及BMS-790052(達拉他韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189及BMS-650032(阿蘇普韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189、BMS-650032(阿蘇普韋)及BMS-790052(達拉他韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括梅利他濱及丹諾普韋。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189、達拉他韋及BMS-791325。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及GS-5885。在另一實例中，該方法包含向有需要之患者投與有效量之PSI-7977作為唯一的DAA代替兩種或兩種以上DAA之組合，並投與有效量之病毒唑。在另一實例中，該方法包含每天一次投與100或200 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天一次投與25 mg化合物4。在又一實例中，該方法包含每天一次投與150 mg或250 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天兩次投與400 mg化合物2。在另一實例中，該方法包含每天一次投與150 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天一次投與400 mg化合物3。在另一實例中，該方法包含每天一次投與150 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天兩次投與400 mg化合物3。在另一實例中，該方法包含每天一次投與100或150 mg化合物1以

及100 mg利托那韋，每天一次投與25 mg化合物4且每天兩次投與400 mg化合物2。在另一實例中，該方法包含每天一次投與100或150 mg化合物1以及100 mg利托那韋，每天一次投與25 mg化合物4且每天兩次投與400 mg化合物3。病毒唑可基於患者體重投與，且在許多情況下，每天分兩次投與1000至1200 mg。根據該技術此態樣的治療方案中亦可包括其他DAA。

在又另一態樣中，本發明技術之特徵為一種治療HCV之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之兩種或兩種以上DAA之組合連同有效量之病毒唑。治療持續9週且不包括投與任何干擾素。DAA及病毒唑可以相同或不同給藥頻率投與。所治療之患者可為未經歷治療之患者；經歷治療之患者，包括但不限於復發者、干擾素部分反應者、干擾素無反應者(例如無效反應者)；或不能採用干擾素之患者。患者可感染例如但不限於HCV基因型1，諸如HCV基因型1a或HCV基因型1b；或HCV基因型2或3。根據該技術此態樣的治療亦可對其他HCV基因型有效。DAA可在大致相同之時間或在不同時間投與，且可共調配成單一調配物或調配成不同組合物。各DAA可選自HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑或HCV NS5A抑制劑。舉例而言，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種HCV聚合酶抑制劑之組合(例如至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種核苷或核苷酸聚合酶

抑制劑之組合，或至少一種HCV蛋白酶抑制劑、至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑及至少一種非核苷抑制劑之組合)。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種HCV NS5A抑制劑之組合。再另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑、至少一種HCV聚合酶抑制劑及至少一種HCV NS5A抑制劑之組合。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少兩種HCV聚合酶抑制劑之組合(例如至少兩種核苷聚合酶抑制劑之組合，或至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑與至少一種非核苷或核苷酸聚合酶抑制劑之組合，或至少兩種非核苷聚合酶抑制劑之組合)。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少兩種HCV蛋白酶抑制劑之組合。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少兩種HCV NS5A抑制劑之組合。另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV聚合酶抑制劑與至少一種NS5A抑制劑之組合(例如至少一種HCV NS5A抑制劑與至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合或至少一種HCV NS5A抑制劑與至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑之組合或至少一種HCV NS5A抑制劑、至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑及至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合)。在一個實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)與化合物2(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)與化合物3(或其鹽)之

組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)與化合物4(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在又一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)、化合物2(或其鹽)及化合物4(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合為化合物1(或其鹽)、化合物3(或其鹽)及化合物4(或其鹽)之組合。化合物1(或其鹽)可與利托那韋共調配。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含PSI-7977及PSI-938。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含PSI-7977及TMC-435。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含TMC-435及達拉他韋。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含BMS-790052及BMS-650032。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含GS-5885、GS-9190及GS-9451。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含BI-201335及BI-207127。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含特拉普韋及VX-222。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含GS-5885及GS-9451。在又一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括丹諾普韋(加上利托那韋)及R7128。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及BMS-790052。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及BMS-650032(阿蘇普韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上

DAA之組合包括PSI-7977、BMS-650032(阿蘇普韋)及BMS-790052(達拉他韋)。在又一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189及BMS-790052(達拉他韋)。在又另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189及BMS-650032(阿蘇普韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189、BMS-650032(阿蘇普韋)及BMS-790052(達拉他韋)。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括梅利他濱及丹諾普韋。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括INX-189、達拉他韋及BMS-791325。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括PSI-7977及GS-5885。在另一實例中，該方法包含向有需要之患者投與有效量之PSI-7977作為唯一的DAA代替兩種或兩種以上DAA之組合，並投與有效量之病毒唑。在另一實例中，該方法包含每天一次投與100或200 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天一次投與25 mg化合物4。在又一實例中，該方法包含每天一次投與150 mg或250 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天兩次投與400 mg化合物2。在另一實例中，該方法包含每天一次投與150 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天一次投與400 mg化合物3。在另一實例中，該方法包含每天一次投與150 mg化合物1以及100 mg利托那韋且每天兩次投與400 mg化合物3。在另一實例中，該方法包含每天一次投與100或150 mg化合物1以及100 mg利托那韋，每天一次投與25 mg化合物4且每天兩次投與400 mg化合物2。在另一實例中，該方法包含每天

一次投與100或150 mg化合物1以及100 mg利托那韋，每天一次投與25 mg化合物4且每天兩次投與400 mg化合物3。病毒唑可基於患者體重投與，且在許多情況下，每天分兩次投與1000至1200 mg。根據該技術此態樣的治療方案中亦可包括其他DAA。

在另一實施例中，本發明技術提供包含每天投與兩種DAA以及病毒唑之無干擾素之治療，其中兩種DAA包括HCV聚合酶抑制劑(例如PSI-7977)及NS5A抑制劑(例如BMS-790052)，持續時間為不超過十二週(例如不超過十一週)，較佳不超過8週。

在一些實施例中，本發明技術提供一種治療個體之C型肝炎病毒感染之方法，其包含在不存在干擾素之情況下每天向個體投與HCV蛋白酶抑制劑及HCV聚合酶抑制劑，達不超過十二週、較佳不超過8週之持續時間。在一些實施例中，將利托那韋(或其等效物)與一或多種蛋白酶抑制劑共投與以改良蛋白酶抑制劑之藥物動力學。治療進一步包含向患者投與病毒唑。在一些實施例中，HCV聚合酶抑制劑為至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑或至少一種非核苷聚合酶抑制劑。在一些實施例中，可投與核苷或核苷酸聚合酶抑制劑與非核苷聚合酶抑制劑兩者。

如本文中所述之本發明技術之方法可用於治療未經治療之患者或經歷治療之患者。經歷治療之患者包括干擾素無反應者、部分反應者(HCV RNA含量下降但未變得不可偵測之患者)及復發者(在療法期間HCV RNA達到不可偵測

之含量但反彈之患者)。本發明技術之方法亦可用於治療不為干擾素治療候選者之患者。不為干擾素治療候選者之患者包括但不限於以下群中之一或多者：不耐受干擾素之患者、拒絕採用干擾素治療之患者、醫療條件阻止採用干擾素之患者及因採用干擾素而具有增加之副作用或感染風險的患者。

在一些實施例中，將細胞色素P-450抑制劑(例如利托那韋)與蛋白酶抑制劑(例如化合物1(或其醫藥學上可接受之鹽))以相同或分開的醫藥組合物形式投與以改良藥物動力學。細胞色素P450抑制劑使一些蛋白酶抑制劑(諸如化合物1)之代謝降低，藉此改良蛋白酶抑制劑(例如化合物1)之藥物動力學及生物可用性。更佳地，將化合物1(或其醫藥學上可接受之鹽)與利托那韋共調配於同一劑型中。其他細胞色素P450抑制劑(諸如考比西他)亦可代替利托那韋投與，以提高化合物1(或其醫藥學上可接受之鹽)之藥物動力學。

細胞色素P450抑制劑(諸如利托那韋)可與DAA以相同或不同組合物形式依序或同時共投與。在一些實施例中，投與細胞色素P450抑制劑以便改良至少一種DAA之藥物動力學。雖然不欲受任何理論束縛，但細胞色素P450抑制劑當與DAA共投與時亦可減少HCV抗性株之出現，因此在較短治療中提供有效性。在一些實施例中，利托那韋係與治療劑1共投與。在一些實施例中，利托那韋係與治療劑1以相同組合物共投與。

在一些實施例中，本發明技術提供一種治療HCV感染之方法，其包含在不存在干擾素之情況下，在不超過或小於8週之治療過程中投與至少一種蛋白酶抑制劑及至少一種HCV聚合酶抑制劑以及病毒唑。在一些實施例中，HCV聚合酶抑制劑為化合物1(或其醫藥學上可接受之鹽)。

在一些實施例中，本發明技術提供一種在不使用干擾素的情況下治療HCV感染之方法，該方法包含向需要該治療之患者投與至少兩種DAA以及病毒唑，其中至少兩種DAA包括至少一種蛋白酶抑制劑及至少一種HCV聚合酶抑制劑。在一些實施例中，至少兩種DAA包括治療劑1以及至少一種HCV聚合酶抑制劑。在一些實施例中，HCV聚合酶抑制劑為至少一種非核苷聚合酶抑制劑。在一些實施例中，非核苷聚合酶抑制劑為治療劑2或治療劑3或其組合。

在一些實施例中，本發明技術提供一種在不使用干擾素的情況下治療HCV感染之方法，該方法包含向需要該治療之患者投與HCV蛋白酶抑制劑(較佳治療劑1)以及至少一種HCV NS5A抑制劑。在一些實施例中，NS5A抑制劑為治療劑4。

在本發明技術之一些實施例中，提供一種在不使用干擾素的情況下治療HCV感染之方法，該方法包含在不投與干擾素的情況下向個體投與至少三種DAA以及病毒唑達不超過8週。至少三種DAA可為至少一種蛋白酶抑制劑、至少一種HCV聚合酶抑制劑及至少一種NS5A抑制劑。在一較佳實施例中，至少一種蛋白酶抑制劑為治療劑1，至少一

種聚合酶抑制劑為治療劑2或治療劑3，且至少一種NS5A抑制劑為治療劑4。

較佳HCV蛋白酶抑制劑包括但不限於治療劑1、特拉普韋(Vertex)、波昔普維(boceprevir)(Merck)、BI-201335(Boehringer Ingelheim)、GS-9451(Gilead)及BMS-650032(BMS)。其他適合的蛋白酶抑制劑包括但不限於ACH-1095(Achillion)、ACH-1625(Achillion)、ACH-2684(Achillion)、AVL-181(Avila)、AVL-192(Avila)、BMS-650032(BMS)、丹諾普韋(RG7227/ITMN-191, Roche)、GS-9132(Gilead)、GS-9256(Gilead)、IDX-136(Idenix)、IDX-316(Idenix)、IDX-320(Idenix)、MK-5172(Merck)、那拉普韋(narlaprevir)(Schering-Plough Corp)、PHX-1766(Phenomix)、TMC-435(Tibotec)、瓦尼普韋(vaniprevir)(MK-7009, Merck)、VBY708(Virobay)、VX-500(Vertex)、VX-813(Vertex)、VX-985(Vertex)或其組合。

用於本發明技術中之較佳非核苷HCV聚合酶抑制劑包括但不限於治療劑2、治療劑3、GS-9190(Gilead)、BI-207127(Boehringer Ingelheim)及VX-222(VCH-222)(Vertex & ViraChem)。較佳核苷酸HCV聚合酶抑制劑包括但不限於PSI-7977(Pharmasset)及PSI-938(Pharmasset)。適合之HCV聚合酶抑制劑之其他適合的非限制性實例包括ANA-598(Anadys)、BI-207127(Boehringer Ingelheim)、BILB-1941(Boehringer Ingelheim)、BMS-791325(BMS)、非利布韋(filibuvir)、GL59728(Glaxo)、GL60667(Glaxo)、

GS-9669 (Gilead)、IDX-375 (Idenix)、MK-3281 (Merck)、特哥布韋 (tegobuvir)、TMC-647055 (Tibotec)、VCH-759 (Vertex & ViraChem)、VCH-916 (ViraChem)、VX-759 (Vertex)、GS-6620 (Gilead)、IDX-102 (Idenix)、IDX-184 (Idenix)、INX-189 (Inhibitex)、MK-0608 (Merck)、RG7128 (Roche)、TMC64912 (Medivir)、GSK625433 (GlaxoSmithKline)、BCX-4678 (BioCryst)、ALS-2200 (Alios BioPharma/Vertex)、ALS-2158 (Alios BioPharma/Vertex)或其組合。聚合酶抑制劑可為核苷聚合酶抑制劑，諸如GS-6620 (Gilead)、IDX-102 (Idenix)、IDX-184 (Idenix)、INX-189 (Inhibitex)、MK-0608 (Merck)、PSI-7977 (Pharmasset)、PSI-938 (Pharmasset)、RG7128 (Roche)、TMC64912 (Medivir)、ALS-2200 (Alios BioPharma/Vertex)、ALS-2158 (Alios BioPharma/Vertex)或其組合。聚合酶抑制劑亦可為非核苷聚合酶抑制劑，諸如PF-00868554 (Pfizer)、ANA-598 (Anadys)、BI-207127 (Boehringer Ingelheim)、BILB-1941 (Boehringer Ingelheim)、BMS-791325 (BMS)、非利布韋、GL59728 (Glaxo)、GL60667 (Glaxo)、GS-9669 (Gilead)、IDX-375 (Idenix)、MK-3281 (Merck)、特哥布韋、TMC-647055 (Tibotec)、VCH-759 (Vertex & ViraChem)、VCH-916 (ViraChem)、VX-222 (VCH-222)(Vertex & ViraChem)、VX-759 (Vertex)或其組合。

較佳NS5A抑制劑包括但不限於治療劑4、BMS-790052

(BMS)及GS-5885 (Gilead)。適合之NS5A抑制劑之非限制性實例包括GSK62336805 (GlaxoSmithKline)、ACH-2928 (Achillion)、AZD2836 (Astra-Zeneca)、AZD7295 (Astra-Zeneca)、BMS-790052 (BMS)、BMS-824393 (BMS)、GS-5885 (Gilead)、PPI-1301 (Presidio)、PPI-461 (Presidio) A-831 (Arrow Therapeutics)、A-689 (Arrow Therapeutics)或其組合。

適合之親環蛋白抑制劑之非限制性實例包括阿拉泊韋 (alisporovir)(Novartis & Debiopharm)、NM-811 (Novartis)、SCY-635 (Scynexis)或其組合

適合之HCV進入抑制劑之非限制性實例包括ITX-4520 (iTherx)、ITX-5061 (iTherx)或其組合。

適合於本發明方法之其他DAA試劑之特定實例包括但不限於AP-H005、A-831 (Arrow Therapeutics)(NS5A抑制劑)、A-689 (Arrow Therapeutics)(NS5A抑制劑)、INX08189 (Inhibitex)(聚合酶抑制劑)、ITMN-191 (Intermune/Roche)(NS3/4A蛋白酶抑制劑)、VBY-376 (蛋白酶抑制劑)(Virobay)、ACH-1625 (Achillion, 蛋白酶抑制劑)、IDX136 (Idenix, 蛋白酶抑制劑)、IDX316 (Idenix, 蛋白酶抑制劑)、VX-813 (Vertex)、SCH 900518 (Schering-Plough)、TMC-435 (Tibotec)、ITMN-191 (Intermune, Roche)、MK-7009 (Merck)、IDX-PI (Novartis)、R7128 (Roche)、PF-868554 (Pfizer)(非核苷聚合酶抑制劑)、PF-4878691 (Pfizer)、IDX-184 (Idenix)、IDX-375 (Idenix,

NS5B 聚合酶抑制劑)、PPI-461 (Presidio)、BILB-1941 (Boehringer Ingelheim)、GS-9190 (Gilead)、BMS-790052 (BMS)、CTS-1027 (Conatus)、GS-9620 (Gilead)、PF-4878691 (Pfizer)、RO5303253 (Roche)、ALS-2200 (Alios BioPharma/Vertex)、ALS-2158 (Alios BioPharma/Vertex)、GSK62336805 (GlaxoSmithKline)或其任何組合。

在一些實施例中，本發明技術之特徵為用於治療感染基因型1(諸如1a或1b)HCV之患者的方法。該等方法包含向該患者投與至少2種DAA及病毒唑之組合，達不超過12週、較佳不超過8週，其中治療不包括投與干擾素。感染基因型1(諸如1a或1b)之患者可在不存在干擾素的情況下用至少2種DAA與病毒唑之組合治療，其中至少兩種DAA包括治療劑1及治療劑2。治療劑1與治療劑2以及病毒唑可以治療有效量投與，以在不超過12週(例如持續時間為12週)、較佳不超過8週(例如持續時間為8週)之治療持續時間之後提供SVR(例如SVR8、SVR12、SVR16或SVR24)。患者可為未經歷治療之患者或經歷治療之HCV患者。治療持續時間可不超過12週，包括但不限於不超過11週、不超過10週、不超過9週，但較佳不超過8週、不超過7週、不超過6週、不超過5週、不超過4週或不超過3週，例如持續時間為12週或持續時間為8週。治療劑1之總日劑量可為但不限於例如約100 mg、約110 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約170 mg、約180 mg、約190 mg、約200 mg、約210 mg、約220 mg、約230

mg、約240 mg、約250 mg、約260 mg、約270 mg或約300 mg。治療劑2可與呈上述治療劑1之任何劑量之治療劑1一起投藥。治療劑2之總日劑量可為但不限於例如約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1500 mg或1800 mg。病毒唑可適當地結合呈任何上述劑量之治療劑1及治療劑2投與。病毒唑之適合總日劑量可以患者之體重計，且包括但不限於約800 mg至約1200mg，包括例如<75 kg之患者每天約1000 mg或≥75 kg之患者每天約1200 mg。在一些實施例中，利托那韋可與治療劑1共投與或分別投與。利托那韋之適合劑量包括但不限於每天約50 mg至約400 mg，較佳每天約100 mg。

在一些實施例中，本發明技術之特徵為用於治療感染基因型2或3之HCV之患者的方法。該等方法包含向該患者投與至少2種DAA及病毒唑之組合，達不超過12週(例如持續時間為12週)、較佳不超過8週(例如持續時間為8週)，其中治療不包括投與干擾素。感染基因型2或3之HCV之患者可在不存在干擾素的情況下用至少2種DAA與病毒唑之組合治療，其中至少兩種DAA包括治療劑1及治療劑2。治療劑1及治療劑2可以治療有效量投與，以在治療持續時間不超過12週、較佳不超過8週之情況下提供SVR(例如SVR8、SVR12、SVR16或SVR24)。患者可為未經治療之HCV患者或經歷治療之HCV患者。治療持續時間可不超過12週，包括但不限於不超過11週、不超過10週、不超過9週，但

較佳不超過8週、不超過7週、不超過6週、不超過5週、不超過4週或不超過3週，例如持續時間為12週或持續時間為8週。治療劑1之總日劑量可為但不限於例如約100 mg、約110 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約170 mg、約180 mg、約190 mg、約200 mg、約210 mg、約220 mg、約230 mg、約240 mg、約250 mg、約260 mg、約270 mg、約300 mg。治療劑2可與上述任何劑量的治療劑1結合投與。治療劑2之總日劑量可為但不限於約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1500 mg或1800 mg。病毒唑可適當地與上述適合劑量之任何組合的治療劑1及治療劑2結合投與。病毒唑之適合總日劑量可以患者之體重計，且包括但不限於約800 mg至約1200 mg，包括例如<75 kg之患者每天約1000 mg或≥75 kg之患者每天約1200 mg。在一些實施例中，利托那韋可與治療劑1共投與或分別投與。利托那韋之適合劑量包括每天約50 mg至約400 mg，較佳每天約100 mg。

在一些實施例中，本發明技術之特徵為用於治療感染HCV之患者的方法。該等方法包含向該患者投與至少2種DAA及病毒唑之組合，達不超過12週(例如持續時間為12週)、較佳不超過8週(例如持續時間為8週)，其中治療不包括投與干擾素。該組合包含治療劑1、治療劑2及病毒唑。患者可適當地為未經治療之患者、經歷治療之患者或干擾素無反應者。在一些實施例中，患者感染HCV基因型

1，諸如基因型1a。在一些實施例中，患者感染HCV基因型1b。在一些實施例中，患者感染HCV基因型2或3，諸如2a或2b。在一些其他實施例中，患者感染HCV基因型3a。根據該技術此態樣的治療亦可對其他HCV基因型有效。治療持續時間可不超過12週，較佳不超過8週，包括但不限於不超過11週、不超過10週、不超過9週，但較佳不超過8週、不超過7週、不超過6週、不超過5週、不超過4週或不超過3週，例如持續時間為12週或持續時間為8週。治療劑1及治療劑2可以治療有效量投與，以在不超過12週、較佳不超過8週之治療持續時間之後提供SVR(例如SVR8、SVR12、SVR16或SVR24)。治療劑1之總日劑量可為但不限於例如約100 mg、約110 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約170 mg、約180 mg、約190 mg、約200 mg、約210 mg、約220 mg、約230 mg、約240 mg、約250 mg、約260 mg、約270 mg或約300 mg。治療劑2可與呈上述任何劑量之治療劑1一起投與。治療劑2之總日劑量可為但不限於例如約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000 mg。病毒唑可適當地與上述劑量之任何組合之治療劑1及治療劑2結合投與。病毒唑之適合總日劑量可以患者之體重計，且包括但不限於約800 mg至約1200 mg，包括例如<75 kg之患者每天約1000 mg或≥75 kg之患者每天約1200 mg。

在一些實施例中，本發明技術之特徵為用於治療感染

HCV之患者之方法，該等患者不為干擾素治療候選者。該等方法包含向該患者投與至少2種DAA及病毒唑之組合，達不超過12週(例如持續時間為12週)、較佳不超過8週(例如持續時間為8週)，其中治療不包括投與干擾素。不為干擾素治療候選者之患者包括但不限於以下群中之一或多者：不耐受干擾素之患者、拒絕採用干擾素治療之患者、醫療條件阻止採用干擾素之患者及因採用干擾素而具有增加之副作用或感染風險的患者。非干擾素治療候選者可感染HCV基因型1或2，例如基因型1a或1b。非干擾素治療候選者可感染HCV基因型2，例如基因型2a或2b。根據該技術此態樣的治療亦可對其他HCV基因型有效。在一些實施例中，不為干擾素治療候選者之患者可在不存在干擾素而存在病毒唑的情況下用至少2種DAA之組合治療，治療持續時間不超過12週，包括但不限於不超過11週、不超過10週、不超過9週，但較佳不超過8週、不超過7週、不超過6週、不超過5週、不超過4週或不超過3週，例如持續時間為12週或持續時間為8週。至少兩種DAA包括至少一種HCV蛋白酶抑制劑及至少一種HCV聚合酶抑制劑。適當地，至少一種HCV蛋白酶抑制劑可為治療劑1且至少一種HCV聚合酶抑制劑可為治療劑2。治療劑1及治療劑2可以治療有效量投與，以在不超過12週、較佳不超過8週之治療持續時間之後提供SVR。治療劑1之總日劑量可為但不限於例如約100 mg、約110 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約170 mg、約

180 mg、約 190 mg、約 200 mg、約 210 mg、約 220 mg、約 230 mg、約 240 mg、約 250 mg、約 260 mg、約 270 mg 或約 300 mg。治療劑 2 可與治療劑 1 一起投與，其中治療劑 1 以上述任何劑量投與。治療劑 2 之總日劑量可為但不限於例如約 400 mg、約 500 mg、約 600 mg、約 700 mg、約 800 mg、約 900 mg 或約 1000 mg。病毒唑可適當地與任何上述劑量之治療劑 1 及治療劑 2 結合投與。病毒唑之適合總日劑量可以患者之體重計，且包括但不限於約 800 mg 至約 1200 mg，包括例如 <75 kg 之患者每天約 1000 mg 或 ≥75 kg 之患者每天約 1200 mg。

在另一態樣中，本發明技術之特徵為用於治療感染 HCV 之患者的方法。該等方法包含向該患者投與至少 2 種 DAA 及病毒唑之組合，達不超過 12 週(例如持續時間為 12 週)、較佳不超過 8 週(例如持續時間為 8 週)，其中治療不包括投與干擾素。該組合包含治療劑 1、治療劑 2、治療劑 4 及病毒唑。在一些實施例中，患者感染 HCV 基因型 1，諸如基因型 1a。根據該技術此態樣的治療亦可對其他 HCV 基因型有效。治療持續時間可不超過 12 週，包括但不限於不超過 11 週、不超過 10 週、不超過 9 週，但較佳不超過 8 週、不超過 7 週、不超過 6 週、不超過 5 週、不超過 4 週或不超過 3 週，例如持續時間為 12 週或持續時間為 8 週。治療劑 1、治療劑 2 及治療劑 3 可以有效量提供，以在不超過 12 週、較佳不超過 8 週之治療持續時間之後提供 SVR(例如 SVR8、SVR12、SVR16 或 SVR24)。治療劑 1 之總日劑量可為但不

限於例如約 100 mg、約 110 mg、約 120 mg、約 125 mg、約 130 mg、約 140 mg、約 150 mg、約 160 mg、約 170 mg、約 180 mg、約 190 mg、約 200 mg、約 210 mg、約 220 mg、約 230 mg、約 240 mg、約 250 mg、約 260 mg、約 270 mg、約 300 mg。治療劑 2 可與治療劑 1 一起投與，其中治療劑 1 係以上述任何劑量投與。治療劑 2 之總日劑量可為但不限於例如約 400 mg、約 500 mg、約 600 mg、約 700 mg、約 800 mg、約 900 mg 或約 1000 mg。治療劑 4 可與治療劑 1 及治療劑 2 組合提供，其中治療劑 1 及治療劑 2 係以上述治療劑 1 及治療劑 2 之劑量的任何組合投與。治療劑 4 可以約 5 mg 至約 350 mg、較佳約 5 mg 至約 300 mg、更佳約 25 mg 至約 200 mg 之量的治療劑 4 總日劑量與治療劑 1 及治療劑 2 組合提供。治療劑 4 之總日劑量可為但不限於例如約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 40 mg、約 50 mg、約 60 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 90 mg 或約 100 mg。在一些實施例中，利托那韋可與治療劑 1 共投與或分別投與。利托那韋之適合劑量包括每天約 50 mg 至約 400 mg，較佳每天約 100 mg。病毒唑可適當地與治療劑 1、治療劑 2 及治療劑 4 結合投與，其中治療劑 1、治療劑 2 及治療劑 4 係以上述劑量之任何組合投與。病毒唑之適合總日劑量可以患者之體重計，且包括但不限於約 800 mg 至約 1200 mg，包括例如 <75 kg 之患者每天約 1000 mg 或 ≥75 kg 之患者每天約 1200 mg。在一些實施例中，患者可適當地為未經治療之患者、經歷治療之患者或干擾素無反應者。

在一些實施例中，本發明技術之特徵為用於治療感染基因型1(諸如基因型1a或1b)之HCV之患者的方法。該等方法包含向該患者投與至少2種DAA及病毒唑之組合，達不超過12週(例如持續時間為12週)、較佳不超過8週(例如持續時間為8週)，其中治療不包括投與干擾素。該組合包含治療劑1、治療劑3及病毒唑。治療持續時間可不超過12週，包括但不限於不超過11週、不超過10週、不超過9週，但較佳不超過8週、不超過7週、不超過6週、不超過5週、不超過4週或不超過3週，例如持續時間為12週或持續時間為8週。治療劑1之總日劑量可為但不限於例如約100 mg、約110 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約170 mg、約180 mg、約190 mg、約200 mg、約210 mg、約220 mg、約230 mg、約240 mg、約250 mg、約260 mg、約270 mg或約300 mg。治療劑3可與治療劑1結合投與，其中治療劑1係以上述任何劑量投與。治療劑3可與治療劑1組合提供。治療劑3之總日劑量可為但不限於例如約400 mg、約410 mg、約420 mg、約430 mg、約440 mg、約450 mg、約460 mg、約470 mg、約480 mg、約490 mg、約500 mg、約510 mg、約520 mg、約530 mg、約540 mg、約550 mg、約560 mg、約570 mg、約580 mg、約590 mg、約600 mg、約610 mg、約620 mg、約630 mg、約650 mg、約700 mg、約750 mg、約800 mg、約850 mg、約900 mg、約950 mg或約1000 mg。病毒唑可與治療劑1及治療劑3同時或在各別時間投與；且治療劑1及治療

劑3可以上文所述之治療劑1或治療劑3之任何適合劑量投與。病毒唑之適合總日劑量可以患者之體重計，且包括但不限於約800 mg至約1200 mg，包括例如<75 kg之患者每天約1000 mg或≥75 kg之患者每天約1200 mg。在一些實施例中，利托那韋可與治療劑1共投與或分別投與。利托那韋之適合劑量包括每天約50 mg至約400 mg，較佳每天約100 mg。

在一些實施例中，本發明技術之特徵為用於治療感染基因型2或3(諸如基因型2a、2b或3a)之HCV之患者的方法。該等方法包含向該患者投與至少2種DAA及病毒唑之組合，達不超過12週(例如持續時間為12週)、較佳不超過8週(例如持續時間為8週)，其中治療不包括投與干擾素。該組合包含治療劑1、治療劑3及病毒唑。治療持續時間可不超過12週，包括但不限於不超過11週、不超過10週、不超過9週，但較佳不超過8週、不超過7週、不超過6週、不超過5週、不超過4週或不超過3週，例如持續時間為12週或持續時間為8週。治療劑1及治療劑3以及病毒唑可以治療有效量投與，以在不超過12週、較佳不超過8週之治療持續時間中提供SVR(例如SVR8、SVR12、SVR16或SVR24)。治療劑1之總日劑量可為但不限於例如約100 mg、約110 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約170 mg、約180 mg、約190 mg、約200 mg、約210 mg、約220 mg、約230 mg、約240 mg、約250 mg、約260 mg、約270 mg或約300 mg。治療劑3可與治療

劑1一起投與，其中治療劑1係以上述任何劑量投與。治療劑3可與治療劑1組合提供。治療劑3之總日劑量可為但不限於例如約300 mg、約310 mg、約320 mg、約330 mg、約340 mg、約350 mg、約360 mg、約370 mg、約380 mg、約390 mg、約400 mg、約410 mg、約420 mg、約430 mg、約440 mg、約450 mg、約460 mg、約470 mg、約480 mg、約490 mg、約500 mg、約510 mg、約520 mg、約530 mg、約540 mg、約550 mg、約560 mg、約570 mg、約580 mg、約590 mg、約600 mg、約610 mg、約620 mg、約630 mg、約650 mg、約700 mg、約750 mg、約800 mg、約850 mg、約900 mg、約950 mg或約1000 mg。病毒唑可與治療劑1及治療劑3同時或在各別時間投與；且治療劑1及治療劑3可以上文所述治療劑1或治療劑3之劑量的任何組合投藥。病毒唑之適合總日劑量可以患者之體重計，且包括但不限於約800 mg至約1200 mg，包括例如<75 kg之患者每天約1000 mg或≥75 kg之患者每天約1200 mg。在一些實施例中，利托那韋可與治療劑1共投與或分別投與。利托那韋之適合劑量包括每天約50 mg至約400 mg，較佳每天約100 mg。

在一些實施例中，本發明技術之特徵為用於治療感染HCV之患者的方法。該等方法包含向該患者投與至少2種DAA及病毒唑之組合，達不超過12週(例如持續時間為12週)、較佳不超過8週(例如持續時間為8週)，其中治療不包括投與干擾素。該組合包含治療劑1、治療劑3及病毒唑。患者可適當地為未經治療之患者、經歷治療之患者或干

擾素無反應者。在一些實施例中，患者感染HCV基因型1，諸如基因型1a。在一些實施例中，患者感染HCV基因型1b。在一些其他實施例中，患者感染HCV基因型2或3，諸如2a或2b。在一些其他實施例中，患者感染HCV基因型3a。根據該技術此態樣的治療亦可對其他HCV基因型有效。治療持續時間可不超過12週，包括但不限於不超過11週、不超過10週、不超過9週，但較佳不超過8週、不超過7週、不超過6週、不超過5週、不超過4週或不超過3週，例如持續時間為12週或持續時間為8週。治療劑1之總日劑量可為但不限於例如約100 mg、約110 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約170 mg、約180 mg、約190 mg、約200 mg、約210 mg、約220 mg、約230 mg、約240 mg、約250 mg、約260 mg、約270 mg或約300 mg。治療劑3可與治療劑1結合投與，其中治療劑1係以上述任何劑量投與。治療劑3可與治療劑1組合提供。治療劑3之總日劑量可為但不限於例如約300 mg、約310 mg、約320 mg、約330 mg、約340 mg、約350 mg、約360 mg、約370 mg、約380 mg、約390 mg、約400 mg、約410 mg、約420 mg、約430 mg、約440 mg、約450 mg、約460 mg、約470 mg、約480 mg、約490 mg、約500 mg、約510 mg、約520 mg、約530 mg、約540 mg、約550 mg、約560 mg、約570 mg、約580 mg、約590 mg、約600 mg、約610 mg、約620 mg、約630 mg、約650 mg、約700 mg、約750 mg、約800 mg、約850 mg、約900 mg、約950

mg或約1000 mg。病毒唑可與治療劑1及治療劑3同時或在各別時間投與；且治療劑1及治療劑3可以上文所述之適合劑量的任何組合投與。病毒唑之適合總日劑量可以患者之體重計，且包括但不限於約800 mg至約1200 mg，包括例如<75 kg之患者每天約1000 mg或≥75 kg之患者每天約1200 mg。在一些實施例中，利托那韋可與治療劑1共投與或分別投與。利托那韋之適合劑量包括每天約50 mg至約400 mg，較佳每天約100 mg。

在一些實施例中，本發明技術之特徵為用於治療感染HCV患者之方法，該等患者不為干擾素治療候選者。該等方法包含向該患者投與至少2種DAA及病毒唑之組合，達不超過12週(例如持續時間為12週)、較佳不超過8週(例如持續時間為8週)，其中治療不包括投與干擾素。該組合包含治療劑1、治療劑3及病毒唑。不為干擾素治療候選者之患者包括但不限於以下群中之一或多者：不耐受干擾素之患者、拒絕採用干擾素治療之患者、醫療條件阻止採用干擾素之患者及因採用干擾素而具有增加之副作用或感染風險的患者。在一些實施例中，患者感染HCV基因型1，諸如基因型1a。在一些實施例中，患者感染HCV基因型1b。在一些其他實施例中，患者感染HCV基因型2或3，諸如2a或2b。在一些其他實施例中，患者感染HCV基因型3a。根據該技術此態樣的治療亦可對其他HCV基因型有效。治療持續時間可不超過12週，包括但不限於不超過11週、不超過10週、不超過9週，但較佳為不超過8週、不超過7週、

不超過6週、不超過5週、不超過4週或不超過3週之患者，例如持續時間為12週或持續時間為8週。治療劑1之總日劑量可為但不限於例如約100 mg、約110 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約170 mg、約180 mg、約190 mg、約200 mg、約210 mg、約220 mg、約230 mg、約240 mg、約250 mg、約260 mg、約270 mg或約300 mg。治療劑3可與治療劑1一起投與，其中治療劑1係以上述任何劑量投與。治療劑3可與治療劑1組合提供。治療劑3之總日劑量可為但不限於例如約300 mg、約310 mg、約320 mg、約330 mg、約340 mg、約350 mg、約360 mg、約370 mg、約380 mg、約390 mg、約400 mg、約410 mg、約420 mg、約430 mg、約440 mg、約450 mg、約460 mg、約470 mg、約480 mg、約490 mg、約500 mg、約510 mg、約520 mg、約530 mg、約540 mg、約550 mg、約560 mg、約570 mg、約580 mg、約590 mg、約600 mg、約610 mg、約620 mg、約630 mg、約650 mg、約700 mg、約750 mg、約800 mg、約850 mg、約900 mg、約950 mg或約1000 mg。病毒唑可與治療劑1及治療劑3同時或在各別時間投與；且治療劑1及治療劑3可以上文所述治療劑1及治療劑3之劑量的任何組合投與。病毒唑之適合總日劑量可以患者之體重計，且包括但不限於約800 mg至約1200 mg，包括例如<75 kg之患者每天約1000 mg或≥75 kg之患者每天約1200 mg。在一些實施例中，利托那韋可與治療劑1共投與或分別投與。利托那韋之適合劑量包括每天約

50 mg至約400 mg，較佳每天約100 mg。

在一些實施例中，本發明技術之特徵為用於治療感染HCV基因型1(諸如1a或1b)之患者的方法。該等方法包含向該患者投與至少2種DAA及病毒唑之組合，達不超過12週(例如持續時間為12週)、較佳不超過8週(例如持續時間為8週)，其中治療不包括投與干擾素。該組合包含治療劑1、治療劑4及病毒唑。感染基因型1a或1b之患者可在不存在干擾素的情況下用至少2種DAA與病毒唑之組合治療，其中至少兩種DAA包括治療劑1及治療劑4。治療劑1及治療劑4可以治療有效量投與，以在不超過12週、較佳不超過8週之治療持續時間中提供SVR(例如SVR8、SVR12、SVR16或SVR24)。患者可為未經治療之患者或經歷治療之患者。治療持續時間可不超過12週，包括但不限於不超過11週、不超過10週、不超過9週，但較佳不超過8週、不超過7週、不超過6週、不超過5週、不超過4週或不超過3週，例如持續時間為12週或持續時間為8週。治療劑1之總日劑量可為但不限於例如約100 mg、約110 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約170 mg、約180 mg、約190 mg、約200 mg、約210 mg、約220 mg、約230 mg、約240 mg、約250 mg、約260 mg、約270 mg或約300 mg。治療劑4可與治療劑1結合投與，其中治療劑1係以上述任何劑量投與。治療劑4可以約25 mg至約200 mg之治療劑4之總日劑量與治療劑1組合提供。治療劑4之總日劑量可為但不限於例如約20 mg、約25

mg、約 30 mg、約 40 mg、約 50 mg、約 60 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 90 mg、約 100 mg、約 110 mg、約 120 mg、約 120 mg、約 130 mg、約 140 mg、約 150 mg、約 160 mg、約 170 mg、約 180 mg、約 190 mg、約 200 mg、約 210 mg、約 220 mg、約 230 mg、約 240 mg、約 250 mg、約 260 mg、約 270 mg、約 280 mg、約 290 mg、約 300 mg、約 310 mg、約 320 mg、約 330 mg、約 340 mg 或約 350 mg。在一些實施例中，利托那韋可與治療劑 1 共投與或分別投與。利托那韋之適合劑量包括每天約 50 mg 至約 400 mg，較佳每天約 100 mg。在適合實施例中，治療劑 1 及治療劑 4 係一天投與一次。病毒唑可適當地與治療劑 1 及治療劑 4 結合投與，其中治療劑 1 及治療劑 4 係以上文詳述之適合劑量的任何組合投藥。病毒唑之適合總日劑量可以患者之體重計，且包括但不限於約 800 mg 至約 1200 mg，包括例如 <75 kg 之患者每天約 1000 mg 或 ≥75 kg 之患者每天約 1200 mg。

在一些實施例中，本發明技術之特徵為用於治療感染 HCV 之患者的方法。該等方法包含向該患者投與至少 2 種 DAA 及病毒唑之組合，達不超過 12 週（例如持續時間為 12 週）、較佳不超過 8 週（例如持續時間為 8 週），其中治療不包括投與干擾素。該組合包含治療劑 1、治療劑 4 及病毒唑。患者可為未經治療之患者或經歷治療之患者。治療可投與不超過 12 週之持續時間，包括但不限於不超過 11 週、不超過 10 週、不超過 9 週，但較佳不超過 8 週、不超過 7 週、不超過 6 週、不超過 5 週、不超過 4 週或不超過 3 週，例如持

續時間為12週或持續時間為8週。患者可具有HCV基因型1，諸如HCV基因型1a或1b。在其他實施例中，患者可具有HCV基因型1b。在一些實施例中，涵蓋治療其他HCV基因型。治療劑1之總日劑量可為但不限於例如約100 mg、約110 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約170 mg、約180 mg、約190 mg、約200 mg、約210 mg、約220 mg、約230 mg、約240 mg、約250 mg、約260 mg、約270 mg或約300 mg。治療劑4可與呈上述任何劑量之治療劑1結合投與。治療劑4可單獨提供或與治療劑1組合提供。治療劑4之總日劑量可為但不限於例如約15 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約40 mg、約50 mg、約60 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約90 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約120 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約170 mg、約180 mg、約190 mg、約200 mg、約210 mg、約220 mg、約230 mg、約240 mg、約250 mg、約260 mg、約270 mg、約280 mg、約290 mg、約300 mg、約310 mg、約320 mg、約330 mg、約340 mg或約350 mg。在一些實施例中，利托那韋可與治療劑1共投與或分別投與。利托那韋之適合劑量包括每天約50 mg至約400 mg，較佳每天約100 mg。在適合實施例中，治療劑1及治療劑4係一天投與一次。在一些實施例中，治療劑1及治療劑4係與病毒唑一起投與。病毒唑之適合總日劑量可以患者之體重計，且包括但不限於約800 mg至約1200 mg，包括例如<75 kg之患者每天約

1000 mg或 $\geq 75$  kg之患者每天約1200 mg。

在一些實施例中，本發明技術之特徵為用於治療感染HCV之患者的方法。該等方法包含向該患者投與至少2種DAA及病毒唑之組合，達不超過12週(例如持續時間為12週)、較佳不超過8週(例如持續時間為8週)，其中治療不包括投與干擾素。該組合包含治療劑1、治療劑4及病毒唑。患者可為未經治療之患者或經歷治療之患者。治療可投與不超過12週之持續時間，包括但不限於不超過11週、不超過10週、不超過9週，但較佳不超過8週、不超過7週、不超過6週、不超過5週、不超過4週或不超過3週，例如持續時間為12週或持續時間為8週。患者可具有HCV基因型2或3，諸如HCV基因型2a。在一些實施例中，患者可具有HCV基因型2b。在其他實施例中，患者可具有HCV基因型3a。治療劑1之總日劑量可為但不限於例如約100 mg、約110 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約170 mg、約180 mg、約190 mg、約200 mg、約210 mg、約220 mg、約230 mg、約240 mg、約250 mg、約260 mg、約270 mg或約300 mg。治療劑4可與治療劑1結合投與，其中治療劑1係以上述任何劑量投與。治療劑4可與治療劑1組合提供。治療劑4之總日劑量可為但不限於例如約15 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約40 mg、約50 mg、約60 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約90 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約120 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約170

mg、約 180 mg、約 190 mg、約 200 mg、約 210 mg、約 220 mg、約 230 mg、約 240 mg、約 250 mg、約 260 mg、約 270 mg、約 280 mg、約 290 mg、約 300 mg、約 310 mg、約 320 mg、約 330 mg、約 340 mg 或約 350 mg。在一些實施例中，利托那韋可與治療劑 1 共投與或分別投與。利托那韋之適合劑量包括每天約 50 mg 至約 400 mg，較佳每天約 100 mg。在適合實施例中，治療劑 1 及治療劑 4 係一天投與一次。在一些實施例中，治療劑 1 及治療劑 4 係與病毒唑一起投與。病毒唑之適合總日劑量可以患者之體重計，且包括但不限於約 800 mg 至約 1200 mg，包括例如 <75 kg 之患者每天約 1000 mg 或 ≥75 kg 之患者每天約 1200 mg。

在一些實施例中，本發明技術之特徵為用於治療感染 HCV 之患者之方法，該等患者不為干擾素治療候選者。該等方法包含向該患者投與至少 2 種 DAA 及病毒唑之組合，達不超過 12 週（例如持續時間為 12 週）、較佳不超過 8 週（例如持續時間為 8 週），其中治療不包括投與干擾素。該組合包含治療劑 1、治療劑 4 及病毒唑。不為干擾素治療候選者之患者包括但不限於以下群中之一或多者：不耐受干擾素之患者、拒絕採用干擾素治療之患者、醫療條件阻止採用干擾素之患者及因採用干擾素而具有增加之副作用或感染風險的患者。在一些實施例中，患者感染 HCV 基因型 1，諸如基因型 1a。在一些實施例中，患者感染 HCV 基因型 1b。在一些其他實施例中，患者感染 HCV 基因型 2 或 3，諸如 2a 或 2b。在一些其他實施例中，患者感染 HCV 基因型

3a。根據該技術此態樣的治療亦可對其他HCV基因型有效。治療劑1及治療劑4可以治療有效量投與，以在不超過12週、較佳不超過8週之治療之後提供SVR(例如SVR8、SVR12、SVR16或SVR24)。干擾素無反應患者包括部分干擾素反應者及干擾素反彈患者。關於未經歷治療之患者、部分反應之患者、反應患者復發(亦即反彈)患者及無效反應患者之定義，參見GUIDANCE FOR INDUSTRY-CHRONIC HEPATITIS C VIRUS INFECTION: DEVELOPING DIRECT-ACTING ANTIVIRAL AGENTS FOR TREATMENT (FDA，2010年9月，指南草案)。干擾素無反應患者亦包括無效反應患者。治療可投與不超過12週之持續時間，包括但不限於不超過11週、不超過10週、不超過9週，但較佳不超過8週、不超過7週、不超過6週、不超過5週、不超過4週或不超過3週，例如持續時間為12週或持續時間為8週。治療劑1之總日劑量可為但不限於例如約100 mg、約110 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約170 mg、約180 mg、約190 mg、約200 mg、約210 mg、約220 mg、約230 mg、約240 mg、約250 mg、約260 mg、約270 mg或約300 mg。治療劑4可與治療劑1一起投與，其中治療劑1係以上述任何劑量投與。治療劑4可與治療劑1組合提供。治療劑4之總日劑量可為但不限於例如約15 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約40 mg、約50 mg、約60 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約90 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約120

mg、約 130 mg、約 140 mg、約 150 mg、約 160 mg、約 170 mg、約 180 mg、約 190 mg、約 200 mg、約 210 mg、約 220 mg、約 230 mg、約 240 mg、約 250 mg、約 260 mg、約 270 mg、約 280 mg、約 290 mg、約 300 mg、約 310 mg、約 320 mg、約 330 mg、約 340 mg 或約 350 mg。在一些實施例中，利托那韋可與治療劑 1 共投與或分別投與。利托那韋之適合劑量包括每天約 50 mg 至約 400 mg，較佳每天約 100 mg。在適合實施例中，治療劑 1 及治療劑 4 係一天投與一次。病毒唑可適當地與治療劑 1 及治療劑 4 結合投與，其中治療劑 1 及治療劑 4 係以如上文所描述之適合劑量的任何組合投藥。病毒唑之適合總日劑量可以患者之體重計，且包括但不限於約 800 mg 至約 1200 mg，包括例如 <75 kg 之患者每天約 1000 mg 或 ≥75 kg 之患者每天約 1200 mg。

在一些實施例中，本發明技術之特徵為用於治療感染 HCV 之患者的方法，該等患者為干擾素無反應者(例如無效反應者)。該等方法包含向該患者投與至少 2 種 DAA 及病毒唑之組合，達不超過 12 週(例如持續時間為 12 週)、較佳不超過 8 週(例如持續時間為 8 週)，其中治療不包括投與干擾素。干擾素無反應患者可在不存在干擾素而存在病毒唑的情況下用至少 2 種 DAA 與病毒唑之組合治療，其中至少兩種 DAA 包括治療劑 1、治療劑 4。治療劑 1 及治療劑 4 可以治療有效量投與，以在不超過 12 週、較佳不超過 8 週之治療持續時間之後提供 SVR(例如 SVR8、SVR12、SVR16 或 SVR24)。干擾素無反應患者包括部分干擾素反應者及干擾

素反彈患者。干擾素無反應患者可具有HCV基因型1，諸如1a。干擾素無反應患者可具有HCV基因型1b。干擾素無反應患者可具有HCV基因型2或3，諸如HCV基因型2a。在一些實施例中，患者可具有HCV基因型2b。在其他實施例中，患者可具有HCV基因型3a。在一些實施例中，涵蓋治療其他HCV基因型。治療可投與不超過12週之持續時間，包括但不限於不超過11週、不超過10週、不超過9週，但較佳不超過8週、不超過7週、不超過6週、不超過5週、不超過4週或不超過3週，例如持續時間為12週或持續時間為8週。治療劑1之總日劑量可為但不限於例如約100 mg、約110 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約170 mg、約180 mg、約190 mg、約200 mg、約210 mg、約220 mg、約230 mg、約240 mg、約250 mg、約260 mg、約270 mg或約300 mg。治療劑4可與治療劑1一起投與，其中治療劑1係以上述任何劑量投與。治療劑4可與治療劑1組合提供。治療劑4之總日劑量可為但不限於例如約15 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約40 mg、約50 mg、約60 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約90 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約120 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約170 mg、約180 mg、約190 mg、約200 mg、約210 mg、約220 mg、約230 mg、約240 mg、約250 mg、約260 mg、約270 mg、約280 mg、約290 mg、約300 mg、約310 mg、約320 mg、約330 mg、約340 mg或約350 mg。在一些實施例

中，利托那韋可與治療劑1共投與或分別投與。利托那韋之適合劑量包括每天約50 mg至約400 mg，較佳每天約100 mg。在適合實施例中，治療劑1及治療劑4係一天投與一次。病毒唑可適當地與治療劑1及治療劑4結合投與，其中治療劑1及治療劑4係以如上文所描述之適合劑量的任何組合投藥。病毒唑之適合總日劑量可以患者之體重計，且包括但不限於約800 mg至約1200 mg，包括例如<75 kg之患者每天約1000 mg或≥75 kg之患者每天約1200 mg。

因此，在一些實施例中，本發明技術之特徵為一種治療HCV感染之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之兩種或兩種以上DAA之組合連同有效量之病毒唑。治療持續不超過12週，或者不超過11週，或者不超過10週，或者不超過9週，較佳不超過8週，或者不超過7週，或者不超過6週，或者不超過5週，或者不超過4週，或者不超過3週且不包括投與任何干擾素。DAA及病毒唑可以相同或不同給藥頻率投與。所治療之患者可為未經歷HCV治療之患者或經歷HCV治療之患者，包括干擾素無反應者、干擾素部分反應者(當用干擾素治療時HCV RNA含量下降但未變得不可偵測之患者)或復發者(療法期間HCV RNA達到不可偵測之含量但反彈之患者)，或不能採用干擾素之患者。患者可感染例如但不限於HCV基因型1或2。在一些實施例中較佳為基因型1a或1b。在其他實施例中，HCV基因型為2或3。各DAA可選自HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑或HCV NS5A抑制劑。

舉例而言，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種HCV聚合酶抑制劑之組合(例如至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種非核苷聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑之組合，或至少一種HCV蛋白酶抑制劑、至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑及至少一種非核苷抑制劑之組合)。

另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑與至少一種HCV NS5A抑制劑之組合。在一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含GS-5885(一種NS5A抑制劑)及GS-9451(一種蛋白酶抑制劑或NS3蛋白酶抑制劑)。在一些實例中，GS-5885係按以下日劑量提供：約3 mg至約200 mg，或者約3 mg至約100 mg，或者約30 mg至約90 mg，包括但不限於例如約3 mg、約5 mg、約10 mg、約15 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約40 mg、約50 mg、約60 mg、約70 mg、約80 mg、約90 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約170 mg、約180 mg、約190 mg或約200 mg。GS-9451可與上述任何日劑量之GS-5885組合投與。GS-9451可按以下總日劑量投與：約100 mg至約500 mg，或者約200 mg至約400 mg，包括但不限於例如約100 mg、約150 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約400 mg或約500 mg。適合實例包括總日劑量為約30 mg GS-5885及約200 mg GS-9451；或者約60 mg GS-5885及約200

mg GS-9451；或者約90 mg GS-5885及約200 mg GS-9451。

在另一實例中，本發明技術提供至少兩種DAA，其包含至少兩種HCV聚合酶抑制劑。在一些實施例中，至少兩種HCV聚合酶抑制劑包含至少一種核苷或核苷酸類似物聚合酶抑制劑。在一些實施例中，至少兩種HCV聚合酶抑制劑包含至少兩種核苷或核苷酸類似物聚合酶抑制劑。適合的核苷酸類似物聚合酶抑制劑包括PSI-7977 (Pharmasset)及PSI-938 (Pharmasset)。至少一種核苷或核苷酸類似物聚合酶抑制劑之適合日劑量包括約100 mg至約500 mg，或者約200 mg至約400 mg，包括但不限於例如約100 mg、約150 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg、約450 mg或約500 mg。舉例而言，適合組合包括約400 mg之PSI-7977總日劑量及約300 mg之PSI-938總日劑量，或者約200 mg PSI-7977總日劑量及約300 mg PSI-938總日劑量。病毒唑可適當地按較佳以個體之體重計之量，以約400 mg至約1400 mg、適當地每天約1000 mg或約1200 mg之總日劑量與至少兩種DAA一起投與。舉例而言，適合的病毒唑每天治療為以體重計的，例如<75 kg每天1000 mg及≥75 kg每天1200 mg，每天分兩次(BID)給與。在另一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含至少一種HCV蛋白酶抑制劑及至少一種HCV聚合酶抑制劑。在一些實施例中，至少一種蛋白酶抑制劑為TMC-435且至少一種聚合酶抑制劑為核苷酸/核苷類似物聚合酶抑制劑，例如PSI-

7977，或例如 TMC-647055。適當地，至少一種蛋白酶抑制劑(例如 TMC-435)係按以下總日劑量提供：約 25 mg 至約 250 mg，或者約 25 mg 至約 200 mg，或者約 50 mg 至約 200 mg，或者約 75 mg 至約 150 mg，例如約 25 mg、約 50 mg、約 75 mg、約 100 mg、約 125 mg、約 150 mg、約 175 mg 或約 200 mg；且至少一種聚合酶抑制劑(例如 PSI-7977)係按以下總日劑量提供：約 100 mg 至約 500 mg，或者約 200 mg 至約 400 mg，包括但不限於例如約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、約 250 mg、約 300 mg、約 350 mg、約 400 mg、約 450 mg 或約 500 mg。舉例而言，組合可為總日劑量為約 75 mg TMC-435 及約 400 mg PSI-7977，或者約 100 mg TMC-435 及約 400 mg PSI-7977，或者約 150 mg TMC-435 及約 400 mg PSI-7977，或者約 100 mg TMC-435 及約 400 mg PSI-7977，或者約 75 mg TMC-435 及約 200 mg PSI-7977，或者約 150 mg TMC-435 及約 200 mg PSI-7977，或者約 100 mg TMC-435 及約 200 mg PSI-7977，或者約 75 mg TMC-435 及約 100 mg PSI-7977，或者約 100 mg TMC-435 及約 100 mg PSI-7977，或者約 150 mg TMC-435 及約 100 mg PSI-7977，且可包括其他適合組合。適當地，在一些實施例中，可將利托那韋或適合等效物適當地以每天約 100 mg 至約 400 mg、較佳每天約 100 mg 之量添加至包含至少一種蛋白酶抑制劑之至少兩種 DAA 中。適合病毒唑可較佳按以個體之體重計適當地每天約 1000 mg 或約 1200 mg 之量與至少兩種 DAA 一起投與。舉例而言，適合的病毒唑每天治療

為以體重計的，例如 <75 kg 每天 1000 mg 及 ≥75 kg 每天 1200 mg，每天分兩次 (BID) 給與。在替代性實施例中，至少一種蛋白酶為 BI-201335 (NS3/4A 蛋白酶抑制劑) 且至少一種 HCV 聚合酶抑制劑為非核苷聚合酶抑制劑，例如 BI-207127。在一些實例中，BI-201335 係按以下總日劑量提供：約 100 mg 至約 400 mg，或者約 120 mg 至約 240 mg，包括約 100 mg、約 120 mg、約 125 mg、約 130 mg、約 140 mg、約 150 mg、約 160 mg、約 170 mg、約 180 mg、約 190 mg、約 200 mg、約 210 mg、約 220 mg、約 230 mg、約 240 mg、約 250 mg、約 275 mg、約 300 mg、約 320 mg、約 330 mg、約 350 mg、約 360 mg、約 370 mg、約 380 mg 或約 400 mg；且 BI-207127 可按以下總日劑量投與：約 300 mg 至約 3600 mg，較佳約 1200 mg 至約 2100 mg，包括但不限於例如約 300 mg、約 400 mg、約 500 mg、約 600 mg、約 700 mg、約 750 mg、約 800 mg、約 900 mg、約 1000 mg、約 1100、約 1200 mg、約 1300 mg、約 1400 mg、約 1500 mg、約 1600 mg、約 1700 mg、約 1800 mg、約 1900 mg、約 2000 mg、約 2100 mg、約 2200 mg、約 2400 mg、約 2500 mg、約 2600 mg、約 2700 mg、約 2800 mg、約 3000 mg、約 3200 mg、約 3400 mg 或約 3600 mg。適合實例包括(但不限於)以下總日劑量組合：約 120 mg BI-201335 及約 1200 mg BI-207127，或者約 120 mg BI-201335 及約 1500 mg BI-207127，或者約 120 mg BI-201335 及約 1800 mg BI-207127，或者約 120 mg BI-201335 及約 2100 mg BI-

207127，或者約 240 mg BI-201335 及約 1200 mg BI-207127，或者約 240 mg BI-201335 及約 1500 mg BI-207127，或者約 240 mg BI-201335 及約 1800 mg BI-207127，或者約 240 mg BI-201335 及約 2100 mg BI-207127。適當地，在一些實施例中，可將利托那韋或適合等效物適當地以每天約 100 mg 之量添加至包含至少一種蛋白酶抑制劑之至少兩種 DAA 中。適當地，在一些實施例中，可將利托那韋或適合等效物適當地以每天約 100 mg 至約 400 mg、較佳每天約 100 mg 之量添加至包含至少一種蛋白酶抑制劑之至少兩種 DAA 中。適合的病毒唑可較佳按以個體之體重計適當地每天約 400 mg 至約 1400 mg，例如每天約 1000 mg 或約 1200 mg 之量與至少兩種 DAA 一起投與。舉例而言，適合的病毒唑每天治療為以體重計的，例如 400 mg 至約 1400 mg，較佳 <75 kg 每天約 1000 mg 及 ≥75 kg 每天 1200 mg，每天分兩次 (BID) 給與。在另一實施例中，兩種或兩種以上 DAA 之組合包含特拉普韋 (VX-950，蛋白酶抑制劑) 及 VX-222 (非核苷聚合酶抑制劑)。在一些實施例中，特拉普韋係按以下總日劑量提供：約 1000 mg 至約 2500 mg，或者約 2000 mg 至約 2500 mg，包括但不限於例如約 1000 mg、約 1200 mg、約 1300 mg、約 1500 mg、約 1700 mg、約 1800 mg、約 1900 mg、約 2000 mg、約 2100 mg、約 2200 mg、約 2250 mg、約 2300 mg、約 2400 mg、約 2500 mg。VX-222 可與特拉普韋以任何組合形式投與，其中特拉普韋之劑量如以上提供。VX-222 可按以下總日劑

量提供：約 100 mg 至約 1000 mg，或者約 200 mg 至約 800 mg，包括但不限於例如約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg、約 400 mg、約 500 mg、約 600 mg、約 700 mg、約 800 mg、約 900 mg 或約 1000 mg。在一些實例中，特拉普韋之總日劑量可為約 2250 mg 且 VX-222 之總日劑量可為約 100 mg，或者特拉普韋之總日劑量可為約 2250 mg 且 VX-222 之總日劑量可為約 200 mg，或者特拉普韋之總日劑量可為約 2250 mg 且 VX-222 之總日劑量可為約 400 mg，或者特拉普韋之總日劑量可為約 2250 mg 且 VX-222 之總日劑量可為約 600 mg，或者特拉普韋之總日劑量可為約 2250 mg 且 VX-222 之總日劑量可為約 800 mg，或者特拉普韋之總日劑量可為約 1500 mg 且 VX-222 之總日劑量可為約 200 mg，或者特拉普韋之總日劑量可為約 1500 mg 且 VX-222 之總日劑量可為約 400 mg，或者特拉普韋之總日劑量可為約 1500 mg 且 VX-222 之總日劑量可為約 800 mg。適當地，特拉普韋可一天三次(TID)投與，例如一天 3 次每劑 750 mg。特拉普韋之其他適合日劑量為 1125 mg，一天兩次(BID)。適當地，在一些實施例中，可將利托那韋或適合等效物適當地以每天約 100 mg 至約 400 mg、較佳每天約 100 mg 之量添加至包含至少一種蛋白酶抑制劑之至少兩種 DAA 中。適合的病毒唑可較佳按以個體之體重計約 400 mg 至約 1400 mg、適當地每天約 1000 mg 或約 1200 mg 之量與至少兩種 DAA 一起投與。舉例而言，適合的病毒唑每天治療為以體重計的，例如 <75 kg 每天 1000 mg 及 ≥75 kg 每天 1200 mg，每天分兩次

(BID)給與。

在又一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包括丹諾普韋(蛋白酶抑制劑)及R7128(核苷聚合酶抑制劑)。在一些實施例中，丹諾普韋可按以下總日劑量投與：約100 mg至約2000 mg，或者約200 mg至約1800 mg，或者約400 mg至約1800 mg，包括但不限於例如約100 mg、約200 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1100 mg、約1200 mg、約1300 mg、約1400 mg、約1500 mg、約1600 mg、約1700 mg、約1800 mg及其間的其他量。R7128可按以下總日劑量投與：約100 mg至約2000 mg，或者約200 mg至約2000 mg，或者約1000 mg至約2000 mg，包括但不限於例如約150 mg、約200 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1200 mg、約1300 mg、約1400 mg、約1500 mg、約1600 mg、約1700 mg、約1800 mg、約1900 mg或約2000 mg。在一些實例中，丹諾普韋之總日劑量為約200 mg且R7128之總日劑量為約200 mg，或者丹諾普韋之總日劑量為約400 mg且R7128之總日劑量為約200 mg，或者丹諾普韋之總日劑量為約1000 mg且R7128之總日劑量為約200 mg，或者丹諾普韋之總日劑量為約1800 mg且R7128之總日劑量為約200 mg，或者丹諾普韋之總日劑量為約2000 mg且R7128之總日劑量為約200 mg，或者丹諾普韋之總日劑量為約400 mg且R7128之總日劑量為約400 mg，或者丹諾普韋之

總日劑量為約1000 mg且R7128之總日劑量為約400 mg，或者丹諾普韋之總日劑量為約2000 mg且R7128之總日劑量為約400 mg，或者丹諾普韋之總日劑量為約1800 mg且R7128之總日劑量為約400 mg，或者丹諾普韋之總日劑量為約400 mg且R7128之總日劑量為約1000 mg，或者丹諾普韋之總日劑量為約1000 mg且R7128之總日劑量為約1000 mg，或者丹諾普韋之總日劑量為約2000 mg且R7128之總日劑量為約1000 mg，或者丹諾普韋之總日劑量為約1800 mg且R7128之總日劑量為約1000 mg，或者丹諾普韋之總日劑量為約400 mg且R7128之總日劑量為約2000 mg，或者丹諾普韋之總日劑量為約1000 mg且R7128之總日劑量為約2000 mg，或者丹諾普韋之總日劑量為約2000 mg且R7128之總日劑量為約2000 mg，或者丹諾普韋之總日劑量為約1800 mg且R7128之總日劑量為約2000 mg。在適合實施例中，丹諾普韋及R7128可與適當地呈每天約100 mg至約400 mg、較佳每天約100 mg之量的利托那韋一起投與。適合的病毒唑可較佳按以個體之體重計約400 mg至約1400 mg，適當地每天約1000 mg或約1200 mg之量與至少兩種DAA一起投與。舉例而言，適合的病毒唑每天治療為以體重計的，例如<75 kg每天1000 mg及≥75 kg每天1200 mg，每天分兩次(BID)給與。

在本發明技術之一些其他情況中，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種蛋白酶抑制劑及至少一種NS5A抑制劑。在一些實例中，至少一種蛋白酶抑制劑為NS3蛋白酶

抑制劑。在一些實施例中，至少一種蛋白酶抑制劑及至少一種NS5A抑制劑分別包含BMS-650032 (BMS)及BMS-790052 (BMS)。在適合實施例中，BMS-650032可按以下總日劑量投藥：約300 mg至約1500 mg，或者約500 mg至約1500 mg，包括但不限於例如約300 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1100 mg、約1200 mg、約1300 mg、約1400 mg及約1500 mg，且BMS-790052 (BMS)可具有以下總日劑量：約10 mg至約200 mg，或者約50 mg至約100 mg，包括但不限於例如約10 mg、約20 mg、約30 mg、約40 mg、約50 mg、約60 mg、約75 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg或約200 mg。在適合實例中，BMS-650032 (BMS)之總日劑量為約1200 mg且BMS-790052 (BMS)之總日劑量為約60 mg，或者BMS-650032 (BMS)之總日劑量為約300 mg且BMS-790052 (BMS)之總日劑量為約60 mg。適合的病毒唑可較佳按以個體之體重計約400 mg至約1400 mg，適當地每天約1000 mg或約1200 mg之量與至少兩種DAA一起投與。舉例而言，適合的病毒唑每天治療為以體重計的，例如<75 kg每天1000 mg及≥75 kg每天1200 mg，每天分兩次(BID)給與。

在本發明技術之一些其他情況中，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑、至少一種蛋白酶抑制劑及至少一種NS5A抑制劑。在一些實例中，至少一種蛋白酶抑制劑為NS3蛋白酶抑制劑。在一些

實施例中，至少一種核苷或核苷酸聚合酶抑制劑為INX-189，至少一種蛋白酶抑制劑為BMS-650032（阿蘇普韋），且至少一種NS5A抑制劑為BMS-790052（達拉他韋）。預期該等實施例尤其用於治療感染HCV基因型1（諸如基因型1a或1b（特別是基因型1a））之患者以及感染其他HCV基因型（諸如基因型2或3）之患者。在適合實施例中，INX-189可按以下總日劑量投與：約5 mg至約400 mg，或者約25 mg至約200 mg，包括但不限於例如約5 mg、約10 mg、約15 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約40 mg、約50 mg、約60 mg、約70 mg、約80 mg、約90 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約170 mg、約180 mg、約190 mg、約200 mg、約210 mg、約220 mg、約230 mg、約240 mg、約250 mg、約260 mg、約270 mg或約300 mg。在適合實施例中，BMS-650032可按以下總日劑量投與：約300 mg至約1500 mg，或者約500 mg至約1500 mg，包括但不限於例如約300 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1100 mg、約1200 mg、約1300 mg、約1400 mg及約1500 mg，且BMS-790052（BMS）可具有以下總日劑量：約10 mg至約200 mg，或者約50 mg至約100 mg，包括但不限於例如約10 mg、約20 mg、約30 mg、約40 mg、約50 mg、約60 mg、約75 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg或約200 mg。在適合實施例中，BMS-650032（BMS）之總日劑量為約1200 mg且BMS-

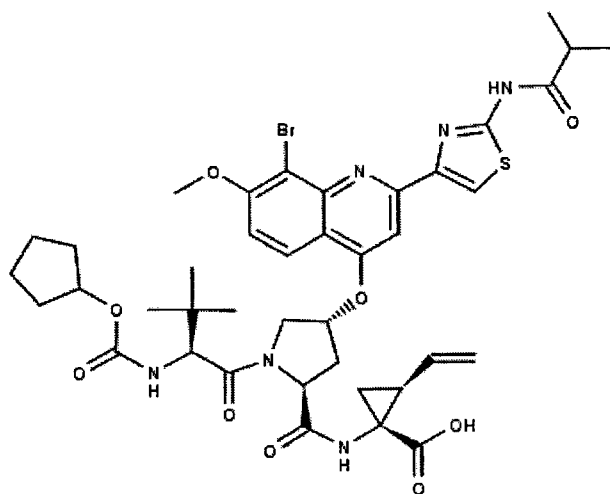
790052 (BMS)之總日劑量為約60 mg，或者BMS-650032 (BMS)之總日劑量為約300 mg且BMS-790052 (BMS)之總日劑量為約60 mg。適合的病毒唑可較佳按以個體之體重計約400 mg至約1400 mg，適當地每天約1000 mg或約1200 mg之量與至少兩種DAA一起投與。舉例而言，適合的病毒唑每天治療為以體重計，例如<75 kg每天1000 mg及≥75 kg每天1200 mg，每天分兩次(BID)給與。

再另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑、至少一種HCV聚合酶抑制劑及至少一種HCV NS5A抑制劑之組合。在一實例中，兩種或兩種以上DAA之組合包含GS-5885 (一種NS5A抑制劑)、GS-9190 (特哥布韋，一種非核苷聚合酶抑制劑)及GS-9451 (一種蛋白酶抑制劑或NS3蛋白酶抑制劑)。在一些實例中，GS-5885係按以下日劑量提供：約3 mg至約200 mg，或者約3 mg至約100 mg，或者約30 mg至約90 mg，包括但不限於例如約3 mg、約5 mg、約10 mg、約15 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約40 mg、約50 mg、約60 mg、約70 mg、約80 mg、約90 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約170 mg、約180 mg、約190 mg或約200 mg，且GS-9190係按以下日劑量提供：約10 mg至約100 mg，或者約30 mg至約90 mg，包括但不限於例如約10 mg、約20 mg、約30 mg、約40 mg、約50 mg、約60 mg、約70 mg、約80 mg、約90 mg或約100 mg；且GS-9451可按以下日劑量投與：約100 mg

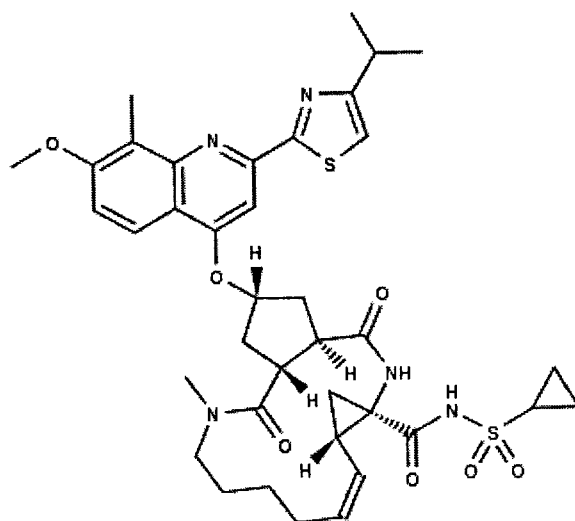
至約500 mg，或者約200 mg至約400 mg，包括但不限於約100 mg、約150 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約400 mg或約500 mg。適合之實例包括大致每日量為約30 mg GS-5885、約60 mg GS-9190及約200 mg GS-9451；或者約60 mg GS-5885、約60 mg GS-9190及約200 mg GS-9451；或者約90 mg GS-5885、約60 mg GS-9190及約200 mg GS-9451。在一些實施例中，GS-9190、GS-9451及GS-5885係與適當地呈每天約100 mg至約400 mg、較佳每天約100 mg之量的利托那韋或適合等效物一起投與。適合的病毒唑可較佳按以個體之體重計約400 mg至約1400 mg，適當地每天約1000 mg或約1200 mg之量與至少兩種DAA一起投與。舉例而言，適合的病毒唑每天治療為以體重計的，例如<75 kg每天1000 mg及≥75 kg每天1200 mg，每天分兩次(BID)給與。再另舉一例，兩種或兩種以上DAA之組合可為至少一種HCV蛋白酶抑制劑、至少一種HCV聚合酶抑制劑及至少一種HCV NS5A抑制劑之組合。

在另一實施例中，本發明技術提供無干擾素之治療，其包含每天投與兩種DAA以及病毒唑，其中兩種DAA包括HCV聚合酶抑制劑(例如PSI-7977)及NS5A抑制劑(例如BMS-790052)，持續時間不超過十一週，較佳不超過8週。PSI-7977及BMS-790052係以有效量投與，以在不超過十一週、不超過十週、不超過九週、不超過八週、不超過七週、不超過六週、不超過五週、不超過四週或不超過三週之治療持續時間下提供SVR(例如SVR8、SVR12、SVR16

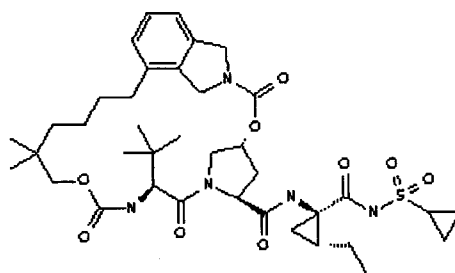




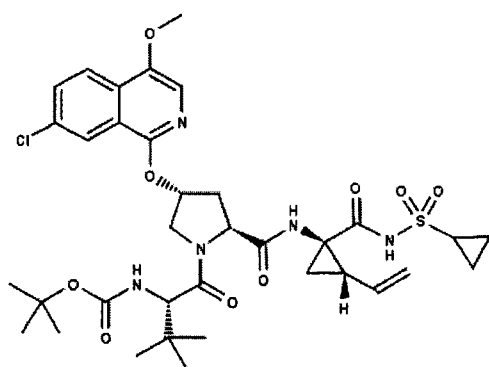
**BI-201335**



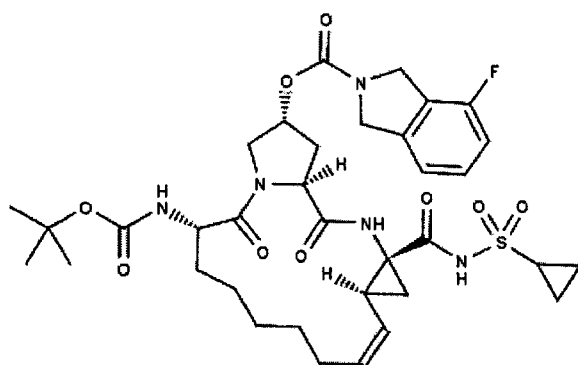
**TMC-435 (TMC-435350)**



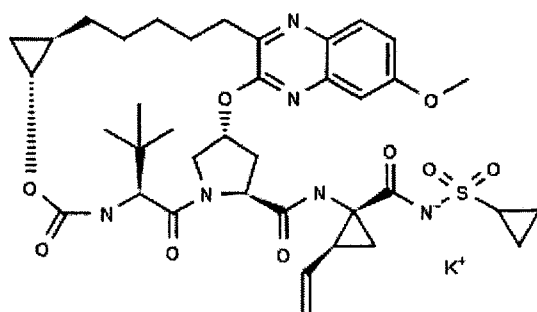
**瓦尼普韋, MK-7009**



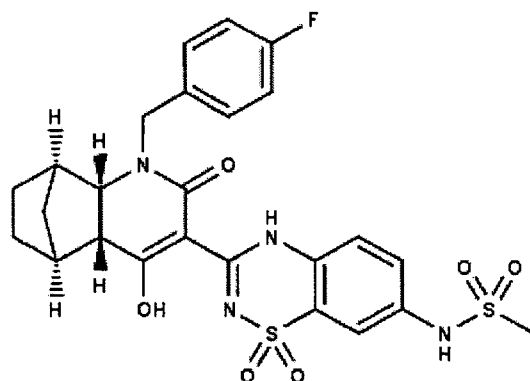
BMS-650032 (阿蘇普韋)



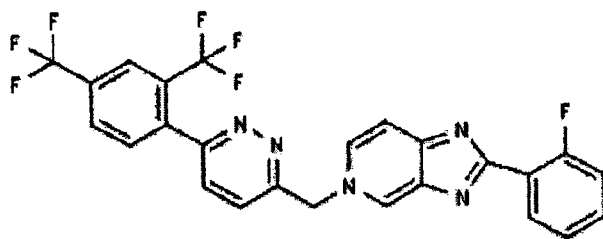
丹諾普韋



MK-5172

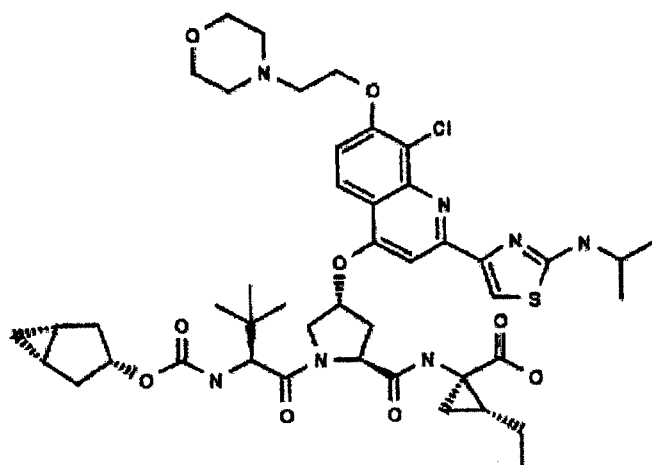


ANA-598 (司瓊布韋 (Setrobuvir))

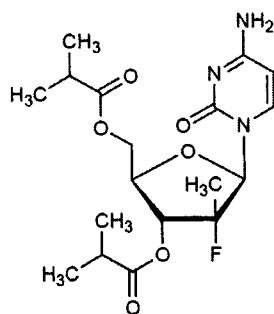


特哥布韋

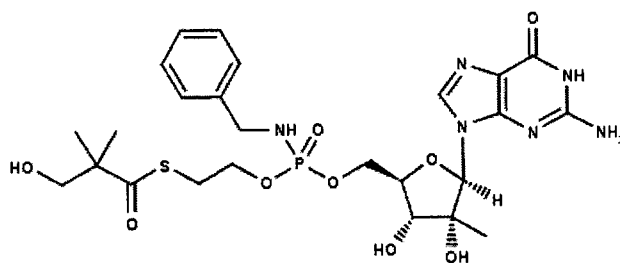
GS-333126 (GS-9190或特哥布韋)



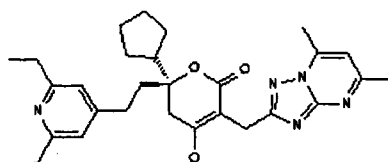
GS-9451



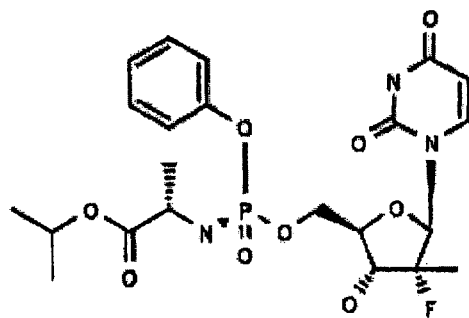
梅利他濱 (R-4048或RG7128或R7128)



IDX-184

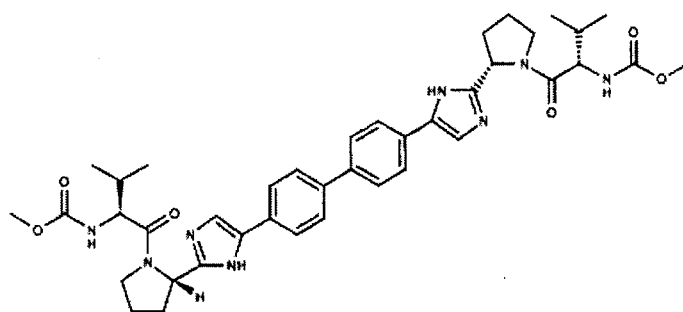


非利布韋 (PF-00868554)

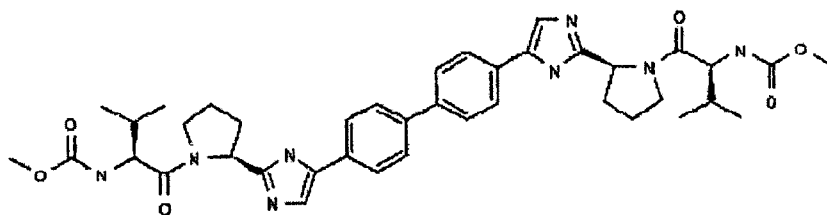


PSI-7977

(GS-7977)



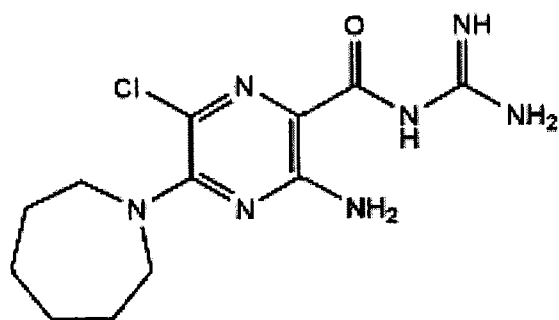
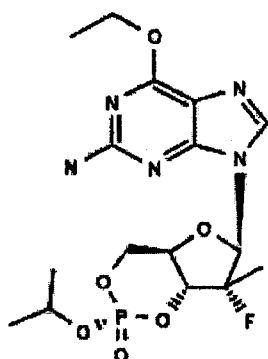
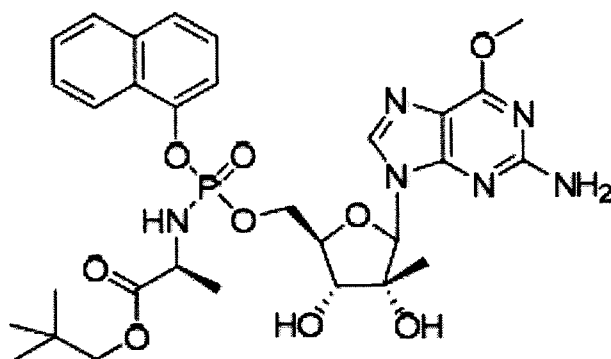
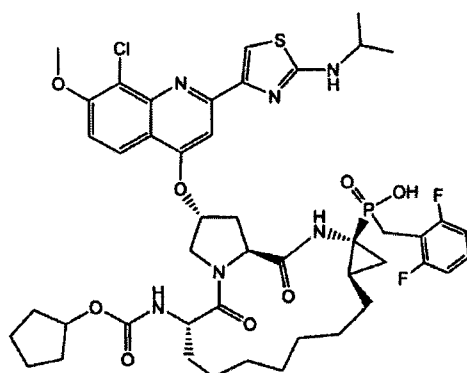
BMS-790052 (達拉他韋)

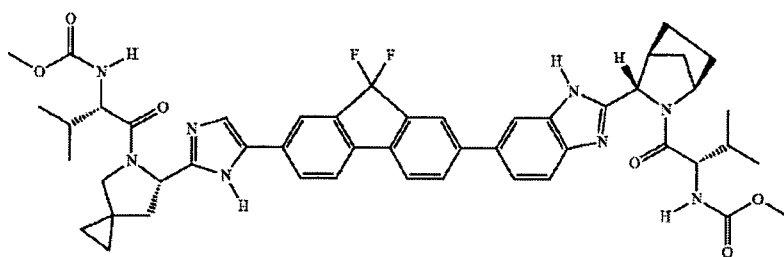
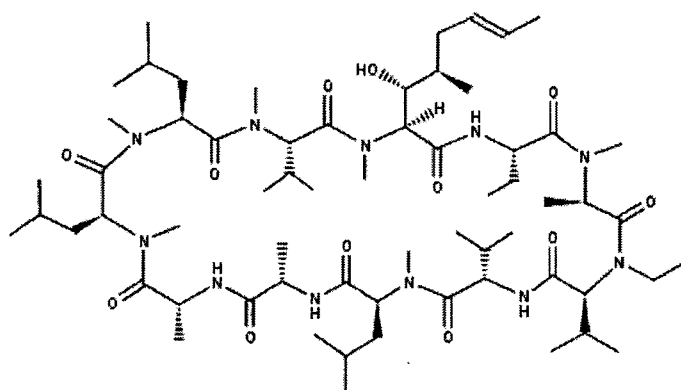
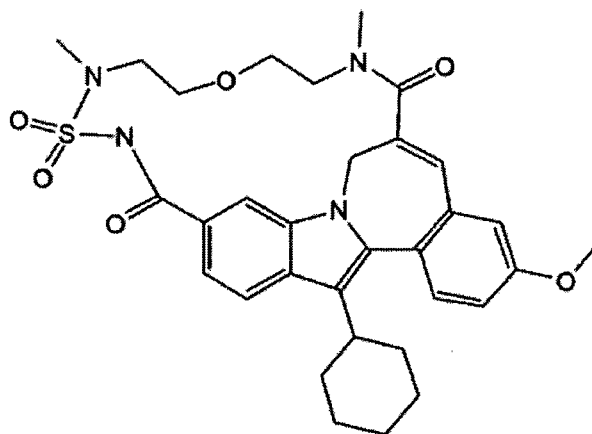
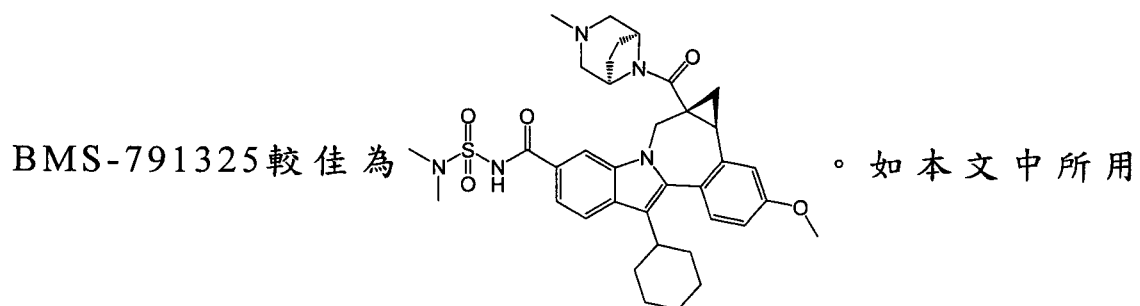


.HCl

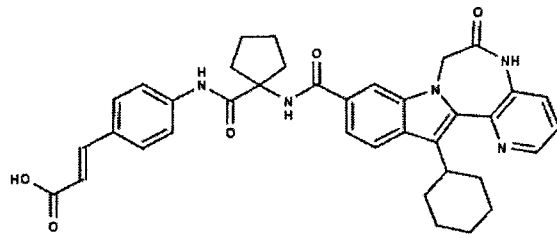
.HCl

二鹽酸達拉他韋

**BIT-225****PSI-352938****INX-189****GS-9256**

**GS-5885****阿拉泊韋 (Alisporivir) (Debio 025)****TMC-647055**

之 BMS-791325 亦可為



。亦參

見 <http://www1.easl.eu/easl2011/program/Posters/Abstract680.htm> 及 <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00664625> 中之公佈。關於 GS-5885，參見 [http://www.natap.org/2011/EASL/EASL\\_68.htm](http://www.natap.org/2011/EASL/EASL_68.htm)；<http://www1.easl.eu/easl2011/program/Posters/Abstract1097.htm>；及 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01353248> 中之公佈。

當本文所述之任何 HCV 抑制劑或 DAA 用於治療性治療或醫藥調配物中時，其涵蓋其適合之鹽形式。

下表列舉本發明技術之治療方案的非限制性實例。在各治療方案中，在存在或不存在利托那韋之情況下，將至少兩種 DAA 每天投與正進行該治療之 HCV 患者。各治療均為無干擾素的。各方案中包括投與病毒唑。各治療方案亦可視情況包含向患者投與一或多種其他額外的 DAA。各治療方案之持續時間可持續例如但不限於不超過 12 週、不超過 11 週、不超過 10 週、不超過 9 週、不超過 8 週，或者不超過 7 週，或者不超過 6 週，或者不超過 5 週，或者不超過 4 週，且可視患者之反應而定。在以下所述之任何給定方案中，當各藥物具有相同給藥頻率時，該等藥物可例如但不限於共調配成單一固體劑型。

舉例而言，方案中之兩種或兩種以上藥物可以非晶形形式共調配或以分子形式分散於包含水溶性聚合物及視情況

選用之界面活性劑的基質中；另舉一例，治療劑1及利托那韋(RTV)係以非晶形形式調配或以分子形式分散於包含水可溶聚合物及視情況選用之界面活性劑的基質中，且治療劑3係與非晶形化合物1及RTV組合於單一固體劑型中。又另舉一例，化合物1及RTV係調配成與治療劑3不同之劑型。

表 1

利用兩種或兩種以上DAA之無干擾素治療方案(存在病毒唑\*\*且存在或不存在利托那韋)之非限制性實例

方案	治療中使用之藥物	適合之總日劑量
1	治療劑1*+	150至250 mg(pref. 150、200、250 mg)
	治療劑4	5 mg至300 mg(pref. 25 mg)
2	治療劑1*+	150至250 mg(pref. 150、200、250 mg)
	治療劑4+	5 mg至300 mg(pref. 25至200 mg)
	治療劑2	300至1800 mg(pref. 400 mg或800 mg)
3	治療劑1*+	150至250 mg(pref. 150 mg或250 mg)
	治療劑3+	50 mg至1000 mg(pref. 400 mg)
	治療劑4	5 mg至300 mg(pref. 25 mg至200 mg，更佳為25 mg)
4	治療劑1*+	150至250 mg(150 mg、200 mg或250 mg)
	治療劑2	300至1800 mg(pref. 200 mg、800 mg)
5	治療劑1*+	50 mg至250 mg(pref. 50 mg或250 mg)
	治療劑3	50 mg至1000 mg(pref. 400 mg至800 mg)
6	PSI-7977+	100 mg至500 mg(pref. 200、400 mg)
	PSI-938	100 mg至500 mg(pref. 300 mg)
7	BMS-790052+	10 mg至200 mg(pref. 60 mg)
	BMS-650032	300 mg至1500 mg(pref. 1200 mg)
8	GS-5885+	3 mg至200 mg(pref. 30 mg至90 mg)
	GS-9190+	30 mg至90 mg(pref. 60 mg)
	GS-9451	100 mg至500 mg(pref. 200 mg)
9	GS-5885+	3 mg至200 mg(pref. 30至90 mg)
	GS-9451	100 mg至500 mg(pref. 200 mg)
10	BI-201335+	100 mg至400 mg(pref. 120 mg或240 mg)
	BI-207127	300 mg至3600 mg(pref. 1200 mg至2100 mg)
11	PSI-7977+	100 mg至500 mg(pref. 400 mg)
	TMC-435	25 mg至200 mg(pref. 75 mg至150 mg)

方案	治療中使用之藥物	適合之總日劑量
12	特拉普韋+	1000 mg至2500 mg(pref. 2250 mg)
	VX-222	200 mg至800 mg
13	丹諾普韋**	100 mg至2000 mg(pref. 200 mg或400 mg)
	R7128	100 mg至2000 mg(pref. 200 mg、400 mg、1000 mg或2000 mg)
14	丹諾普韋+	100 mg至2000 mg(pref. 800 mg或1000 mg或1800 mg或2000 mg)
	R7128	100 mg至2000 mg(pref. 200 mg、400 mg、1000 mg或2000 mg)
15	PSI-7977+	100 mg至500 mg(pref. 400 mg)
	達拉他韋(BMS-790052)	10至200 mg(pref. 60 mg)
16	PSI-7977+	100 mg至2000 mg(pref. 1800 mg或2000 mg)
	阿蘇普韋(BMS-650032)	300至1500 mg(pref. 1200 mg)
17	PSI-7977+	100 mg至500 mg(pref. 400 mg)
	達拉他韋(BMS-790052)	10-200 mg(pref. 60 mg)
	阿蘇普韋(BMS-650032)	300至1500 mg(pref. 1200 mg)

\*可添加利托那韋或適合等效物至所述此等療法之任一者中，且可以如本發明技術中所述之總日劑量添加至此等療法之任一者中；較佳將利托那韋與治療劑1或丹諾普韋共調配；利托那韋之劑量較佳為100 mg。Pref.=較佳

\*\*在各方案中，病毒唑較佳係以體重計400 mg至1400 mg(較佳1000至1200 mg)之量使用

在存在病毒唑且存在或不存在利托那韋或適合等效物的情況下，利用兩種或兩種以上DAA之無干擾素治療方案之其他非限制性實例包括以下實例：(a)總日劑量為5 mg至150 mg(較佳5 mg、25 mg、50 mg或100 mg)之治療劑1(加上利托那韋或適合等效物)及總日劑量為5 mg至150 mg(較佳5 mg、25 mg、50 mg或100 mg)之治療劑4；(b)總日劑量為5 mg至200 mg(較佳5 mg、25 mg、50 mg、100 mg)之治療劑1(加上利托那韋或適合等效物)、總日劑量為5 mg至200 mg(較佳25 mg或100 mg)之治療劑4及總日劑量為200

mg至800 mg(較佳400 mg或800 mg)之治療劑2；(c)總日劑量為5 mg至150 mg(較佳5 mg、25 mg、50 mg或100 mg)之治療劑1(加上利托那韋或適合等效物)、總日劑量為100 mg至600 mg(較佳400 mg)之治療劑3及總日劑量為5 mg至300 mg(較佳25 mg至200 mg，更佳25 mg)之治療劑4；(d)總日劑量為5 mg至150 mg(較佳5 mg、25 mg、50 mg、100 mg)之治療劑1(加上利托那韋或適合等效物)及總日劑量為200至800 mg之治療劑2；(e)總日劑量為3至200 mg(較佳30至90 mg)之GS-5885、總日劑量為30至90 mg(較佳60 mg)之GS-9190及總日劑量為100至500 mg(較佳200 mg)之GS-9451；(f)總日劑量為3 mg至200 mg(較佳30 mg、60 mg或90 mg)之GS-5885及總日劑量為100 mg至500 mg(較佳200 mg)之GS-9451；(g)總日劑量為100 mg至400 mg(較佳120 mg、240 mg)之BI-201335及總日劑量為300 mg至3600 mg(較佳1200或1500 mg、1800 mg或2100 mg)之BI-207127；(h)總日劑量為100 mg至500 mg(較佳100、200 mg)之PSI-7977及總日劑量為25 mg至200 mg(較佳75 mg、100 mg或150 mg)之TMC-435；(i)總日劑量為1000 mg至2500 mg(較佳1500 mg或2250 mg)之特拉普韋及總日劑量為100 mg至800 mg(較佳100 mg、200 mg、400 mg、600 mg或800 mg)之VX-222；(j)總日劑量為5 mg至400 mg(較佳50 mg、100 mg或200 mg)之INX-189及總日劑量為10 mg至200 mg(較佳60 mg)之達拉他韋(BMS-790052)；(k)總日劑量為5 mg至400 mg(較佳50 mg、100 mg或200 mg)之

INX-189及總日劑量為300 mg至1500 mg(較佳1200 mg)之阿蘇普韋(BMS-650032)；及(1)總日劑量為5 mg至400 mg(較佳50 mg、100 mg或200 mg)之INX-189、總日劑量為10 mg至200 mg(較佳60 mg)之達拉他韋(BMS-790052)及總日劑量為300 mg至1500 mg(較佳1200 mg)之阿蘇普韋(BMS-650032)。在此等實例之任一者中，可添加利托那韋或適合等效物至所述此等療法之任一者中，且可以如本發明技術中所述之總日劑量添加至此等療法之任一者中；較佳將利托那韋與治療劑1或丹諾普韋共調配；利托那韋之劑量較佳為100 mg。在此等實例中，病毒唑較佳係以體重計400 mg至1400 mg(較佳1000至1200 mg)之量使用。

本發明技術之治療可有效治療針對HCV基因型1、2、3、4、5、6(包括基因亞型，諸如1a、1b、2a及3a)之HCV感染。

一般而言且視患者之病症而定，本發明技術之DAA之總日劑量可按以下量投與(以單一或分次劑量形式)：約0.001 mg/kg至約200 mg/kg，或約0.001 mg/kg至約30 mg/kg，或約0.001 mg/kg至約30 mg/kg，或約0.01 mg/kg至約10 mg/kg(亦即每公斤體重之化合物或鹽的毫克數)，且包括其間的任何量或範圍，包括但不限於增量為0.001 mg/kg、0.005 mg/kg、0.01 mg/kg、0.05 mg/kg及其多種倍數(例如0.25×、0.5×、1×、2×、3×、5×、10×、100×等)。本發明技術之DAA的適合劑量包括但不限於約25 mg至約2000 mg、約25 mg至約1500 mg、約25 mg至約1600 mg、約25

mg至約1000 mg、約25 mg至約800 mg、約25 mg至約500 mg、約25 mg至約250 mg、約50 mg至約2000 mg、約50 mg至約1500 mg、約50 mg至約1600 mg、約50 mg至約1000 mg、約50 mg至約800 mg、約50 mg至約500 mg、約50 mg至約250 mg，且包括但不限於例如約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65 mg、約70 mg、約80 mg、約90 mg、約95 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約165 mg、約170 mg、約180 mg、約190 mg、約200 mg、約210 mg、約220 mg、約230 mg、約250 mg，且包括其間的任何增量，包括以下增量：約1 mg、約2 mg、約3 mg、約4 mg、約5 mg、約6 mg、約10 mg、約15 mg、約20 mg、約25及其倍數(例如0.25×、0.5×、1×、2×、3×、5×、10×、100×等)。然而，應瞭解，用於任何特定患者之特定劑量含量將取決於各種因素，包括所採用之特定化合物之活性、年齡、體重、整體健康狀況、性別、飲食、投藥時間、投藥途徑、排泄速率、藥物組合及經受療法之疾病的嚴重性。

細胞色素P-450抑制劑可以任何適合量投與，諸如約0.3 mg/kg至約2 mg/kg或約0.6 mg/kg至約1.5 mg/kg之劑量。作為非限制性實例，細胞色素P-450抑制劑可以約25 mg至約300 mg，或約50 mg至約250 mg，或約100 mg至約200 mg之總日劑量投與。在一些實施例中，細胞色素P-450抑制劑係以約100 mg至約400 mg、較佳約100 mg之總日劑量投

與。在一些實施例中，細胞色素P-450抑制劑係以約25 mg之總日劑量投與。在一些實施例中，細胞色素P-450抑制劑係以約50 mg之總日劑量投與。在一些實施例中，細胞色素P-450抑制劑係以約75 mg之總日劑量投與。在一些實施例中，細胞色素P-450抑制劑係以約100 mg之總日劑量投與。在一些實施例中，細胞色素P-450抑制劑係以約125 mg之總日劑量投與。

一或多種DAA以及病毒唑可例如但不限於以相同或不同頻率同時或依序投與。舉例而言，一種DAA可在即將投與另一DAA之前投與或在投與另一DAA之後立即投與。在投與一種DAA與投與另一DAA之間可存在短暫延遲或時間間隔。投藥之頻率亦可不同。舉例而言，第一DAA可一天投與一次，而第二DAA可一天投與兩次或三次。舉例而言，第一DAA在存在或不存在利托那韋之情況下可每天投與一次，且第二DAA可每天投與兩次。

本發明技術之DAA可共調配成單一劑型。適合劑型之非限制性實例包括液體或固體劑型。舉例而言，呈固體劑型之化合物1之劑型描述於2011年3月8日申請且標題為「Solid Compositions」之美國專利申請公開案第2011/0312973號中，其全部內容以引用之方式併入本文中。更佳地，該劑型為固體劑型，其中至少一種DAA呈非晶形式，或尤佳以分子形式分散於包含醫藥學上可接受之水溶性聚合物及醫藥學上可接受之界面活性劑的基質中。其他DAA亦可呈非晶形式，或以分子形式分散於基質中，或

以不同形式(例如以結晶形式)調配。

本發明技術之DAA可調配成不同劑型。應瞭解，待投與之化合物及組合物之總日劑量將由主治醫師在合理醫療判斷之範疇內決定。

在一個實施例中，用於治療未經歷治療之個體的方法包含一天一次(QD)投與劑量為150 mg之治療劑1，一天兩次(BID)投與劑量為400 mg或800 mg之治療劑2，一天一次(QD)投與劑量為100 mg之利托那韋及按QD投與有效量之病毒唑(例如1000 mg或1200 mg或以個體之體重計之量)達12週。在治療結束時，個體不具有可偵測之病毒。

在一個實施例中，用於治療未經歷治療之個體的方法包含投與劑量為50 mg QD之治療劑1、劑量為400 mg或800 mg BID之治療劑2、劑量為100 mg QD之利托那韋及QD有效量之病毒唑(例如1000 mg或1200 mg或以個體之體重計之量)達12週。在治療結束時，個體不具有可偵測之病毒。

在一個實施例中，用於治療未經歷治療之個體的方法包含投與劑量為250 mg QD之治療劑1、劑量為400 mg BID之治療劑2、劑量為100 mg QD之利托那韋及QD有效量之病毒唑(例如1000 mg或1200 mg，或以個體之體重計之量)達12週。在治療結束時，個體不具有可偵測之病毒。

在另一實施例中，用於治療未經歷治療之個體的方法包含投與劑量為150 mg QD之治療劑1、劑量為400 mg BID之治療劑2、劑量為100 mg QD之利托那韋及QD有效量之病

病毒唑(例如1000 mg或1200 mg，或以個體之體重計之量)達12週。在治療結束時，個體不具有可偵測之病毒。

在又一實施例中，用於治療聚乙二醇化干擾素+病毒唑(P/RBV)無反應者的方法包含投與劑量為150 mg QD之治療劑1、劑量為400 mg BID之治療劑2、劑量為100 mg QD之利托那韋及QD有效量之病毒唑(例如1000 mg或1200 mg，或以個體之體重計之量)達12週。在治療結束時，個體不具有可偵測之病毒。

在又另一實施例中，用於治療聚乙二醇化干擾素+病毒唑(P/RBV)無反應者之方法包含投與劑量為50 mg QD之治療劑1、劑量為400 mg BID之治療劑2、劑量為100 mg QD之利托那韋及QD有效量之病毒唑(例如1000 mg或1200 mg，或以個體之體重計之量)達12週。在治療結束時，個體不具有可偵測之病毒。

在一個實施例中，用於治療未經歷治療之個體的方法包含投與總日劑量為150 mg QD之治療劑1、總日劑量為400 mg QD之治療劑3及劑量為100 mg QD之利托那韋及QD有效量之病毒唑(例如1000 mg或1200 mg，或以個體之體重計之量)達12週。在治療結束時，個體不具有可偵測之病毒。

在另一實施例中，用於治療未經歷治療之個體的方法包含投與總日劑量為100 mg或200 mg QD之治療劑1、總日劑量為25 mg QD之治療劑4、劑量為100 mg QD之利托那韋及QD有效量之病毒唑(例如1000 mg或1200 mg，或以個體

之體重計之量)達12週。在治療結束時，個體不具有可偵測之病毒。

在又一實施例中，用於治療未經歷治療之個體的方法包含投與總日劑量為100 mg或150 mg QD之治療劑1、總日劑量為400 mg BID之治療劑2、總日劑量為25 mg QD之治療劑4、劑量為100 mg QD之利托那韋及QD有效量之病毒唑(例如1000 mg或1200 mg，或以個體之體重計之量)達12週。在治療結束時，個體不具有可偵測之病毒。

應瞭解，上述實施例及以下實例係以說明而非限制的方式給出。對於熟習此項技術者而言，在本發明範疇內的各種改變及修改將自本發明描述而變得顯而易知。

**實例1** 使用2-DAA組合與病毒唑(RBV)治療感染HCV基因型1之未經歷治療之個體

用蛋白酶抑制劑(與利托那韋組合)、聚合酶抑制劑及病毒唑治療先前未經治療之感染HCV之個體。該治療不存在干擾素。

個體包括11位年齡在18歲與65歲之間的未經歷治療之感染HCV基因型1之非肝硬化個體。所有個體皆具有IL28B CC基因型。所有個體均完成使用與化合物3及病毒唑(RBV)組合給與之化合物1及利托那韋(化合物1/r)進行的12週療法。對感染基因型(GT)1 HCV之未經歷治療之個體給與化合物1 (150 mg，每天一次(QD))以及100 mg QD利托那韋、400 mg QD化合物3及基於體重之量的RBV(每天1,000-1,200 mg，每天給藥兩次)。

藉由塔克曼分析 (TaqMan assay) 量測 HCV RNA 含量。在 2 週時，十一位個體中有五位具有  $<25$  IU/mL (亦即低於定量限度) 之 C 型肝炎核糖核酸 (HCV RNA)。另外五位個體在 2 週時具有不可偵測含量之 HCV RNA。在第 3 週，十一位個體中有三位具有小於 25 IU/mL 之 HCV RNA 含量，且八位個體具有不可偵測之 HCV RNA 含量。十一位個體中有十位在 4 週時具有不可偵測含量之 HCV RNA，且一位個體具有小於 25 IU/mL 之 HCV RNA 含量。在 5 週時全部十一位個體均具有不可偵測含量之 HCV RNA。在第 6 週、第 7 週、第 8 週、第 9 週、第 10 週、第 11 週及第 12 週，所有個體中之 HCV RNA 含量均保持不可偵測。在治療後第 2 週及第 4 週所有個體具有不可偵測含量之 HCV RNA。在治療後第 8 週及第 12 週，單一個體具有可偵測之 HCV RNA (突破 (breakthrough))，且其餘 10 位個體不具有任何可偵測含量之 HCV RNA。在治療後第 16 週及第 24 週進一步測試此等其餘十位個體，且其全部在兩個時間點時具有不可偵測含量之 HCV RNA。在治療後第 36 週，該其餘十位個體中有一位意外地展示可偵測之 HCV RNA。

**實例 2A** 使用 2-DAA 組合與病毒唑治療感染 HCV 基因型 1 之未經治療或無反應個體

第 1 組 用蛋白酶抑制劑 (與利托那韋組合)、聚合酶抑制劑及病毒唑治療先前未經治療之感染 HCV 之個體。該治療不存在干擾素。

個體包括 19 位年齡在 18 歲與 65 歲之間的未經治療之個

體。一位個體在第3週時中斷研究。其餘18位個體全部完成使用與化合物2及RBV組合給與之化合物1/r進行的12週療法。對未經歷治療之感染GT1 HCV之個體給與化合物1 (250 mg QD)以及100 mg QD利托那韋、400 mg BID化合物2及RBV。

第2組 用蛋白酶抑制劑(與利托那韋組合)、聚合酶抑制劑及病毒唑治療先前未經治療之感染HCV之個體。該治療不存在干擾素。

個體包括14位年齡在18歲與65歲之間的未經歷治療之個體。一位個體在第1週時中斷研究。因此，總共13位個體進行研究。該十三位個體全部完成使用與化合物2及RBV組合給與之化合物1/r進行的12週療法。對未經歷治療之感染GT1 HCV之個體給與化合物1 (150 mg QD)以及100 mg QD利托那韋、400 mg BID化合物2及RBV。

第3組 用蛋白酶抑制劑(與利托那韋組合)、聚合酶抑制劑及病毒唑治療聚乙二醇化干擾素+病毒唑(P/RBV)無反應者。該治療不存在干擾素。

個體包括17位年齡在18歲與65歲之間的P/RBV無反應者。用與化合物2及RBV組合給與之化合物1/r治療個體達12週。對感染GT1 HCV之P/RBV無反應者給與化合物1 (150 mg QD)以及100 mg QD利托那韋、400 mg BID化合物2及RBV。在治療期間，四位患者具有突破且在第7週之前中斷研究。

患者之基線特徵展示於下表中。

表 2

	第1組	第2組	第3組
基因型(1a/1b)	17/2	11/3	16/1
IL28B :			
CC	10	5	0
CT	7	7	11
TT	2	2	5
未測定	0	0	1
中值基線HCV RNA (log IU/mL)	6.4 [4.1-7.2]	6.9 [3.1-7.5]	6.9 [6.0-7.8]

第1組之結果。在2週時，十九位個體中有十位具有<25 IU/mL之HCV RNA。另外八位個體在2週時具有不可偵測含量之HCV RNA。在第3週，一位個體中斷，其餘18位個體中有四位具有小於25 IU/mL之HCV RNA含量，且該其餘18位個體中有14位具有不可偵測含量之HCV RNA。在第4週，該其餘18位個體中有十七位具有不可偵測含量之HCV RNA；一位個體具有<25 IU/mL之HCV RNA。在第5週時，該其餘18位個體全部具有不可偵測含量之HCV RNA。在第6週，該其餘18位個體中有十七位具有不可偵測含量之HCV RNA；且一位個體具有<25 IU/mL之HCV RNA。在第7週、第8週、第9週、第10週、第11週及第12週，該其餘18位個體全部具有不可偵測含量之HCV RNA(一位個體在第12週時未測試)。在治療後第2週、第4週、第8週及第12週，該其餘18位個體(包括一位在治療期間在第12週時未測試之個體)全部具有不可偵測含量之HCV RNA。在治療後第24週，測試該其餘18位個體中之十七位，且所測試之全部十七位個體皆具有不可偵測含量

之HCV RNA。在治療後第24週時，測試全部其餘18位個體並發現不可偵測含量之HCV RNA。

使用相同藥物組合之較大臨床研究在對未經治療之患者進行12週治療方案之後展示約85%至90%之SVR4及SVR12比率。在此等患者中，基因型1a患者中之SVR4及SVR12比率(去除非病毒性失敗)分別為約86%及82%。所有此等SVR4及SVR12比率皆係基於觀測數據。

第2組之結果。在所測試之十三位個體中，有六位在2週時具有<25 IU/mL之HCV RNA。另外六位個體在2週時具有不可偵測含量之HCV RNA。在第3週，有兩位個體具有小於25 IU/mL之HCV RNA含量，且十位個體具有不可偵測含量之HCV RNA。十三位個體中有十一位在4週時具有不可偵測含量之HCV RNA，且兩位具有小於25 IU/mL之HCV RNA。在第5週、第6週、第7週、第8週、第9週及第10週，所測試之全部十三位個體皆具有不可偵測含量之HCV RNA。一位個體在第11週具有可偵測含量之HCV RNA(其餘12位個體在第11週皆具有不可偵測含量之HCV RNA)，但在第12週時該個體以及所有其他個體中HCV RNA之含量皆不可偵測。在治療後第2週、第4週、第8週及第12週，所測試之全部十三位個體(包括一位在治療期間在第11週時具有可偵測含量之HCV RNA之個體)皆具有不可偵測含量之HCV RNA。在治療後第24週，測試十三位個體中之十二位並發現不可偵測含量之HCV RNA。

第3組之結果 在2週時，所測試之十七位個體中有七位

具有 <25 IU/mL 之 HCV RNA。另外七位個體在 2 週時具有不可偵測含量之 HCV RNA。有三位個體在 2 週時具有可偵測含量之 HCV RNA。在第 3 週，有三位個體具有小於 25 IU/mL 之 HCV RNA 含量，十二位個體具有不可偵測含量之 HCV RNA，且兩位個體具有可偵測含量之 HCV RNA。在第 4 週，有兩位個體具有小於 25 IU/mL 之 HCV RNA 含量，十三位個體具有不可偵測含量之 HCV RNA，且兩位個體具有可偵測含量之 HCV RNA。在 5 週時測試十六位個體；有十三位個體具有不可偵測含量之 HCV RNA 且三位個體具有可偵測含量之 HCV RNA。在 6 週時測試十五位個體；有十二位個體具有不可偵測含量之 HCV RNA 且三位個體具有可偵測含量之 HCV RNA。在 7 週時，所測試之全部十三位個體皆具有不可偵測含量之 HCV RNA。在 8 週時，所測試之十三位個體中有十二位具有不可偵測含量之 HCV RNA；一位個體具有小於 25 IU/mL 之 HCV RNA 含量。在 9 週時，所測試之所有十位個體皆具有不可偵測含量之 HCV RNA。在 9 週時，所測試之十三位個體中有十二位具有不可偵測含量之 HCV RNA；一位個體具有可偵測含量之 HCV RNA。在 10 週時，所測試之十三位個體中有十二位具有不可偵測含量之 HCV RNA；一位個體具有可偵測含量之 HCV RNA。在 11 週時，所測試之十二位個體中有十一位具有不可偵測含量之 HCV RNA；一位個體具有小於 25 IU/mL 之 HCV RNA 含量。在治療之第 12 週，所測試之十二位個體中有十位具有不可偵測含量之 HCV RNA；一位個體具有

小於25 IU/mL之HCV RNA含量，且另一個體具有可偵測含量之HCV RNA。在治療之第12週具有小於25 IU/mL之HCV RNA含量之一位個體在治療後第2週具有突破。在治療後第2週及第4週，測試在治療之第12週具有不可偵測之HCV RNA之十位個體：該十位個體中有八位具有不可偵測含量之HCV RNA；且其餘兩位個體具有可偵測之HCV RNA(突破)。在治療後第8週及第12週，進一步測試在治療後第2週及第4週具有不可偵測之HCV RNA之八位個體，且發現不可偵測HCV RNA。

第3組中之十七位無反應個體包括6位無效反應者及11位部分反應者。六位無效反應者中有三位以及十一位部分反應者中有五位達成SVR12。

該研究亦展示，IL28B宿主基因型在此研究(包括第1組、第2組及第3組中)似乎對SVR12不具有顯著影響。

**實例2B** 使用2-DAA組合與病毒唑治療感染基因型1、2或3之未經治療之個體

#### *基因型1*

用2-DAA組合與病毒唑治療十位先前未經治療之感染HCV基因型1之個體。治療為無干擾素的且經設計以持續12週。2-DAA組合包括化合物1/r(200/100 mg QD)及化合物4 (25 mg QD)。病毒唑之基於體重之劑量在1000至1200 mg範圍內，每天分兩次給與。在治療5、6及7週時，該十位個體中有九位展示不可偵測HCV RNA；且剩餘一位個體具有小於25 IU/mL之HCV RNA含量。在治療之第8週，

測試該九位個體且其中五位展示不可偵測HCV RNA。在治療之第9週及第10週，進一步測試該五位個體中之四位並發現不可偵測HCV RNA。在第11週，測試該四位個體中之兩位並發現不可偵測HCV RNA。

其他測試展示初始十位個體在治療第8週、第9週、第10週及第11週全部具有不可偵測之HCV RNA。在第12週，初始十位個體中有九位展示不可偵測HCV RNA，且一位具有小於25 IU/mL之HCV RNA含量。在治療後第2週，測試全部十位個體(包括一位在治療之第12週HCV RNA含量小於25 IU/mL之個體)且全部十位個體皆展示不可偵測HCV RNA。在治療後第4週、第8週及第12週，測試全部十位個體並發現不可偵測HCV RNA。在治療後第24週，進一步測試十位個體中之八位並發現不可偵測HCV RNA。

使用相同藥物組合之較大臨床研究在對未經治療之患者進行12週治療方案之後展示約90%之SVR4比率及約83%之SVR12比率。在此等患者中，基因型1a患者之SVR4及SVR12比率(去除非病毒性失敗)分別為約92%及85%。所有此等SVR4及SVR12比率皆係基於觀測數據。

### 基因型2

用此實例之相同方案治療十位先前未經治療之感染HCV基因型2之個體。在治療之第4週，全部十位個體經測試並展示不可偵測HCV RNA。在治療之第5週及第6週，測試全部十位個體並發現不可偵測HCV RNA。在治療之第9週至第11週，進一步測試全部十位個體，且其中有九位展示

不可偵測HCV RNA，且一位個體展示小於25 IU/mL之HCV RNA含量。在治療第12週，測試初始十位個體中之九位，發現該九位個體中有八位不可偵測HCV RNA且一位展示可偵測HCV RNA。

在治療第12週展示可偵測之HCV RNA之個體在治療後第2週確認突破。亦在治療後第2週測試初始十位個體中之八位且發現不可偵測HCV RNA；在治療後第4週、第8週及第12週進一步測試初始十位個體中之八位且發現不可偵測HCV RNA；且在治療後第24週進一步測試初始十位個體中之三位且發現不可偵測HCV RNA。

### 基因型3

類似地，用此實例之相同方案治療十位先前未經治療之感染HCV基因型3之個體。在治療之第5週，有兩位個體具有病毒反彈；其餘八位個體中有七位具有不可偵測之HCV RNA；且該其餘八位個體中有一位具有小於25 IU/mL之HCV RNA含量。在治療之第12週，且在該八位非突破個體中，有一位個體自研究離開，另一位展示可偵測HCV RNA，且其餘六位發現不可偵測HCV RNA。

在治療後第2週、第4週及第8週，另有兩位個體似乎具有突破，且六位個體具有不可偵測之HCV RNA。在治療後第12週及第24週，有五位個體發現不可偵測HCV RNA。

在治療第5週具有病毒反彈之兩位個體中有一位自第12週起用聚乙二醇化干擾素與病毒唑之組合(P/RBV)治療。

在P/RBV治療四週後，測試該個體並發現不可偵測HCV RNA。

**實例2C** 使用2-DAA組合與病毒唑治療感染基因型1之已經歷治療之個體

用2-DAA組合與病毒唑治療六位已經歷治療之感染HCV基因型1之個體達12週。治療為無干擾素的。2-DAA組合包括化合物1/r(200/100 mg QD)及化合物4 (25 mg QD)。病毒唑之基於體重之劑量在1000至1200 mg範圍內，每天分兩次給與。此等患者先前已經歷標準干擾素/病毒唑療法，但不具反應性(干擾素無效反應者)。

在治療之第6週，全部六位個體皆展示不可偵測HCV RNA。在治療之第8週，測試全部六位個體且其中有五位展示不可偵測HCV RNA且一位具有小於25 IU/mL之HCV RNA含量。在治療第10週及第12週，測試全部六位個體並發現不可偵測HCV RNA。

在治療後第2週及第4週，測試全部六位個體，有一位具有突破且其餘五位個體發現不可偵測HCV RNA。在治療後第8週及第12週，進一步測試該五位非突破個體且發現不可偵測HCV RNA。

使用相同藥物組合之較大臨床研究在對干擾素無效反應者進行12週治療方案之後展示約85%至90%之SVR4及SVR12比率。在此等患者中，基因型1a患者之SVR4及SVR12比率(去除非病毒性失敗)為約80%。所有此等SVR4及SVR12比率皆係基於觀測數據。

**實例 2D** 使用 3-DAA 組合與病毒唑治療未經歷治療或已經歷治療之感染基因型 1 之個體

未經歷治療之患者

用 3-DAA 組合與病毒唑治療六位先前未經治療之感染 HCV 基因型 1 之個體達 8 週。治療為無干擾素的。3-DAA 組合包括化合物 1/r(150/100 mg QD)、化合物 2 (400 mg BID) 及化合物 4 (25 mg QD)。病毒唑之基於體重之劑量在 1000 至 1200 mg 範圍內，每天分兩次給與。在治療之第 8 週，全部六位個體皆具有不可偵測之 HCV RNA。在治療後第 2 週、第 4 週、第 8 週、第 12 週及第 24 週，全部六位個體皆具有不可偵測之 HCV RNA。

用 3-DAA 組合與病毒唑治療九位先前未經治療之感染 HCV 基因型 1 之個體達 12 週。治療為無干擾素的。3-DAA 組合包括化合物 1/r(150/100 mg QD 或 100/100 mg QD)、化合物 2 (400 mg BID) 及化合物 4 (25 mg QD)。病毒唑之基於體重之劑量在 1000 至 1200 mg 範圍內，每天分兩次給與。在治療之第 8 週，全部九位個體皆具有不可偵測之 HCV RNA。在治療之第 12 週，測試全部九位個體並發現不可偵測 HCV RNA。在治療後第 2 週、第 4 週、第 8 週、第 12 週及第 24 週，進一步測試全部九位個體且展示不可偵測 HCV RNA。

使用相同藥物組合之較大臨床研究在對未經歷治療之患者進行 12 週治療方案之後展示約 95% 之 SVR4 及 SVR12 比率，且在對未經歷治療之患者進行 8 週治療方案之後展示

約85%至90%之SVR4及SVR12比率。在此等患者中，基因型1a患者之SVR4及SVR12比率(去除非病毒性失敗)在12週治療方案之後為約98%，且在8週治療方案之後為約85%至90%。所有此等SVR4及SVR12比率皆係基於觀測數據。

#### 已經歷治療之患者

用3-DAA組合與病毒唑治療十位已經歷治療之感染HCV基因型1之個體：四位個體治療12週，一位個體治療達16週治療期，且其餘五位個體治療達24週治療期。治療為無干擾素的。3-DAA組合包括化合物1/r(150/100 mg QD或100/100 mg QD)、化合物2 (400 mg BID)及化合物4 (25 mg QD)。病毒唑之基於體重之劑量在1000至1200 mg範圍內，每天分兩次給與。此等患者先前已經歷標準干擾素/病毒唑療法，但不具反應性(干擾素無效反應者)。

在治療第6週、第8週、第10週及第12週，全部十位個體皆展示不可偵測HCV RNA。

在治療後第2週、第4週、第8週及第12週，12週治療方案中之全部四位個體皆發現不可偵測HCV RNA；且在治療後第24週進一步測試該四位個體中之兩位且發現不可偵測HCV RNA。在治療後第2週、第4週、第8週及第12週，16週治療方案中之一位個體發現不可偵測HCV RNA。在治療後第2週及第4週測試24週治療方案中之全部五位個體且發現不可偵測HCV RNA；且在治療後第8週進一步測試該五位個體中之四位且發現不可偵測HCV RNA；且在治療後第12週進一步測試該五位個體中之一位且發現不可偵

測 HCV RNA。

使用相同藥物組合之較大臨床研究在對干擾素無效反應者進行 12 週治療方案之後展示約 90% 至 95% 之 SVR4 及 SVR12 比率。在此等患者中，基因型 1a 患者之 SVR4 及 SVR12 比率(去除非病毒性失敗)為約 85% 至 90%。所有此等 SVR4 及 SVR12 比率皆係基於觀測數據。

**實例 3** 在基因型 1b HCV 複製子分析中化合物 1 與化合物 2 的協同作用濃度

實例 3 至 5 係用於說明且不以任何方式限制本發明之範疇。雖然不欲受任何理論束縛，但由組合不同種類之 HCV 抑制劑(例如蛋白酶抑制劑(諸如化合物 1)與聚合酶抑制劑(諸如化合物 2)之組合，或蛋白酶抑制劑(諸如化合物 1)與 NS5A 抑制劑(諸如化合物 4)之組合)引起之意外協同效應可促成本發明技術之短持續時間、無干擾素療法的有效性。

**材料：**複製子細胞株係來源於人肝細胞瘤細胞株 Huh7。其係來源於 HCV 基因型 1b (Con1)，且為雙順反子亞基因組複製子，基本上類似於 Science 285 (5424): 110-3 (1999) 中所描述者。該構築體之第一順反子含有螢火蟲螢光素酶報導子及新黴素(neomycin)磷酸轉移酶選擇性標記物。將複製子細胞在 37°C 及 5% CO<sub>2</sub> 下維持於杜爾貝科氏改良型伊格爾培養基(Dulbecco's Modified Eagle Media, DMEM)中，該培養基含有 100 IU/ml 青黴素、100 mg/ml 鏈黴素(streptomycin)(Invitrogen)、200 mg/ml G418、胺基糖苷抗生素(Invitrogen)及 10% 胎牛血清(FBS)。

**複製子細胞培養：**將複製子細胞以96孔板每孔5000個細胞之密度接種於100  $\mu$ l含有5% FBS之DMEM中。次日，將化合物1及2在二甲亞砜(DMSO)中稀釋以產生呈一系列6份兩倍稀釋液形式之200 $\times$ 儲備液。接著將稀釋液系列在含有5% FBS之培養基中再稀釋100倍。

**組合研究：**進行組合研究以評估在上述複製子分析中治療劑1與治療劑2之相互作用效應。此等研究之目的為確定各化合物是否存在與另一化合物顯示協同性或拮抗性之劑量或濃度。分別在三天進行三個實驗，其中每一實驗中使用三個板。在各板中分析單獨六種濃度之化合物1及單獨六種濃度之化合物2。另外，對於各個板分析兩種化合物之36種濃度組合。所分析之變數為螢光素酶信號之抑制分數。

將各化合物之稀釋液與另一化合物之稀釋液以棋盤方式組合。選擇所測試之濃度以確保單獨各化合物的EC<sub>50</sub>在連續稀釋範圍的中間。將具有抑制劑之培養基添加至已含有100  $\mu$ l具有5% FBS之DMEM的細胞培養板中。在組織培養恆溫箱中在37 $^{\circ}$ C及5% CO<sub>2</sub>下將細胞培育三天。按照製造商之說明，藉由使用螢光素酶分析系統套組(Luciferase Assay System kit)(Promega)量測螢光素酶報導基因之活性來確定化合物對HCV複製之抑制劑效應。添加被動溶解緩衝液(Passive Lysis buffer)(30  $\mu$ l, Promega)至各孔中，且將板在搖動下培育15分鐘以溶解細胞。添加螢光素溶液(100  $\mu$ l, Promega)至各孔中且使用Victor II光度計(Perkin-

Elmer)量測螢光素酶活性。為測定 $EC_{50}$ ，使用GraphPad Prism 4軟體分析螢光素酶抑制數據。進行三個實驗，且每一實驗重複三次。根據Pritchard及Shipman模型(Antiviral Research 14: 181-206(1990))分析抑制百分比結果以確定協同性、相加性及拮抗性。

**組合分析：**Pritchard及Shipman提出一種解決此藥物-藥物相互作用問題之直接方法。該方法能夠由分析中確定之個別劑量-反應曲線直接計算理論相加效應。接著將所計算之理論相加性與實驗性劑量-反應面相比較，並隨後相減以揭露異常相互作用之任何區域。使用以下方程式計算理論相加效應：

$$Z=X+Y(1-X)=X+Y-XY,$$

其中Z為由藥物X與Y之組合所產生之總抑制作用，且X及Y表示分別由單獨藥物X及Y產生之抑制作用。

對於各實驗中用於各板之各濃度組合，計算實際觀測到的抑制分數與預測值之間的差異，以確定所觀測之組合效應是否大於由以上方程式計算之理論相加效應Z。對於各濃度組合，使用重複分析(對於所有板及實驗)來計算抑制分數之觀測值與預測值之間的平均差異、其標準誤差及其雙側95%信賴區間。

濃度組合之協同性或拮抗性係基於以下2條規則來確定：第一，計算在各濃度組合下抑制分數之觀測值與預測值之間的平均差異之95% CI。若95% CI之下限大於零，則將認為藥物組合具有協同效應；若95% CI之上限小於零，

則將認為藥物組合具有拮抗效應；否則，在此濃度組合下無顯著拮抗性或協同性。

第二，必須使協同或拮抗效應之相對平均差異(絕對平均差異除以其對應的平均抑制觀測值)大於1%。藉此可排除由極小變化造成之統計顯著性之較小差異。

治療劑1與治療劑2之組合：在標準的三天抗病毒分析中，使用棋盤式滴定模式(兩倍連續稀釋)檢驗在基因型1b (Con1)複製子中由濃度超過 $EC_{50}$ 十倍的單獨或與另一藥物組合之各藥物對複製子產生之抑制效應。選擇所測試之濃度以確保化合物之 $EC_{50}$ 值在連續稀釋範圍的中間。對於化合物1，濃度在0.031 nM至1.0 nM範圍內。對於化合物2，濃度在0.125 nM至4.0 nM範圍內。使用Pritchard及Shipman模型評估協同性、相加性及拮抗性。

結果：該分析法分析之結果於圖1及圖2以及表3中說明。在圖1之3-D曲面圖中，在與水平面(在0%下)有關之濃度下與所預期之化合物1與化合物2之間的相互作用的偏差為純粹相加性的。化合物1與化合物2之間的協同性相互作用呈現為在水平面上方之峰形式，且高度對應於超出所計算之相加性的百分比。化合物1與化合物2之間的拮抗性相互作用呈現為在水平面下方之凹陷或低谷的形式，且負值表示低於所計算之相加性之百分比。協同性相互作用以深灰色呈現，相加性相互作用呈現白色且拮抗性相互作用以斑點形式呈現。

如圖1之3-D曲面圖及圖2之等值線圖中所說明，化合物1

及化合物2在大多數濃度下存在相加或協同效應。具體言之，在化合物1之大多數濃度下及在化合物2之較低至中間劑量濃度下存在展示協同作用之濃度區域。

下表3列舉基於Prichard及Shipman模型分析的具有統計學上顯著之協同或拮抗效應的化合物1及化合物2之濃度組合。對於各濃度組合，表3包括抑制分數之觀測值與預測值之平均差異、平均差異之標準差或誤差以及95%信賴區間之上限及下限。

根據表3，表中所列之化合物1與化合物2之所有組合皆具有統計學上顯著的協同效應。

呈現於圖1及圖2以及表3中的結果顯示治療劑1與治療劑2之組合在兩種試劑之大多數濃度組合下達成相加作用或協同作用。綜合而言，此等活體外複製子結果表明治療劑2當與治療劑1組合投與感染HCV之患者時將在患者中產生顯著的抗病毒作用。

表 3

化合物 2, nM	化合物 1, nM	抑制分數之平均			
		差異：觀測值-預 測值	平均差異之 標準誤差	95%信賴區間 之下限	95%信賴區間 之上限
.125	.12500	0.06176	0.023352	0.007912	0.11561
.125	.25000	0.05321	0.022199	0.002024	0.10440
.125	.50000	0.01176	0.002680	0.005583	0.01794
.250	.25000c	0.06626	0.020630	0.018692	0.11384
.250	.50000	0.01061	0.002677	0.004438	0.01679
.500	.06250	0.04373	0.014897	0.009375	0.07808
.500	.12500	0.10416	0.026757	0.042454	0.16586
.500	.25000	0.09327	0.019859	0.047471	0.13906
.500	.50000	0.01422	0.003333	0.006535	0.02191
1.00	.06250	0.06696	0.020488	0.019715	0.11421
1.00	.12500	0.14103	0.021289	0.091939	0.19013
1.00	.25000	0.11027	0.016762	0.071617	0.14892
1.00	.50000	0.01365	0.002312	0.008315	0.01898

化合物 2, nM	化合物 1, nM	抑制分數之平均			
		差異：觀測值-預 測值	平均差異之 標準誤差	95%信賴區間 之下限	95%信賴區間 之上限
2.00	.06250	0.05974	0.007690	0.042004	0.07747
2.00	.12500	0.10032	0.011820	0.073066	0.12758
2.00	.25000	0.07117	0.009428	0.049428	0.09291
4.00	.03125	0.03235	0.003950	0.023236	0.04145
4.00	.06250	0.05141	0.004313	0.041470	0.06136
4.00	.12500	0.06572	0.004692	0.054901	0.07654
4.00	.25000	0.03452	0.004775	0.023509	0.04553

**實例 4** 在基因型 1b HCV 複製子分析中化合物 1 與化合物 4 之協同作用濃度

**材料：**複製子細胞株係來源於人肝細胞瘤細胞株 Huh7。其係來源於 HCV 基因型 1b (Con1)，且為雙順反子亞基因組複製子，基本上類似於 Science 285 (5424): 110-3 (1999) 中所描述者。該構築體之第一順反子含有螢火蟲螢光素酶報導子及新黴素磷酸轉移酶選擇性標記物。將複製子細胞在 37°C 及 5% CO<sub>2</sub> 下維持於杜爾貝科氏改良型伊格爾培養基 (DMEM) 中，該培養基含有 100 IU/ml 青黴素、100 mg/ml 鏈黴素 (Invitrogen)、200 mg/ml G418 (Invitrogen) 及 10% 胎牛血清 (FBS)。

**複製子細胞培養：**將複製子細胞以 96 孔板每孔 5000 個細胞之密度接種於 100  $\mu$ l 含有 5% FBS 之 DMEM 中。次日，將化合物在二甲亞砜 (DMSO) 中稀釋以產生呈一系列 6 份兩倍稀釋液形式之 200 $\times$  儲備液。接著將稀釋液系列在含有 5% FBS 之培養基中再稀釋 100 倍。

**組合研究：**進行組合研究以評估在上述複製子分析中治療劑 1 與治療劑 4 之相互作用效應。此等研究之目的為確定各化合物與另一化合物顯示協同性或拮抗性之劑量或濃

度。分別在三天進行三個實驗，其中每一實驗中使用三個板。在各板中分析單獨六種濃度之化合物1及單獨六種濃度之化合物2。另外，對於各個板分析兩種化合物之36種濃度組合。所分析之變數為螢光素酶信號之抑制分數。

將各化合物之稀釋液與另一化合物之稀釋液以棋盤方式組合。選擇所測試之濃度以確保單獨各化合物的 $EC_{50}$ 在連續稀釋範圍的中間。將具有抑制劑之培養基添加至已含有100  $\mu$ l具有5% FBS之DMEM的細胞培養板中。在組織培養恆溫箱中在37°C及5%  $CO_2$ 下將細胞培育三天。按照製造商之說明，藉由使用螢光素酶分析系統套組(Promega)量測螢光素酶報導基因之活性來確定化合物對HCV複製之抑制劑效應。添加被動溶解緩衝液(30  $\mu$ l, Promega)至各孔中，且將板在搖動下培育15分鐘以溶解細胞。添加螢光素溶液(100  $\mu$ l, Promega)至各孔中且使用Victor II光度計(Perkin-Elmer)量測螢光素酶活性。為測定 $EC_{50}$ ，使用GraphPad Prism 4軟體分析螢光素酶抑制數據。進行三個實驗，且每一實驗重複三次。根據Pritchard and Shipman模型(Antiviral Research 14: 181-206(1990))分析抑制百分比結果以確定協同性、相加性及拮抗性。

**組合分析：**在本實例中使用Prichard及Shipman方法計算理論相加效應(描述於實例3中)。

對於各實驗中用於各板之各濃度組合，計算實際觀測到的抑制分數與預測值之間的差異，以確定所觀測之組合效應是否大於由Prichard及Shipman方程式計算之理論相加效

應Z。對於各濃度組合，使用重複分析(對於所有板及實驗)來計算抑制分數之觀測值與預測值之間的平均差異、其標準誤差及其雙側95%信賴區間。

濃度組合之協同性或拮抗性係基於與實例3中所陳述相同的規則來確定。

治療劑1與治療劑4之組合：在標準的三天抗病毒分析中，使用棋盤式滴定模式(兩倍連續稀釋)檢驗在基因型1b(Con1)複製子中由濃度超過 $EC_{50}$ 十倍的單獨或與另一藥物組合之各藥物對複製子產生之抑制效應。選擇所測試之濃度以確保化合物之 $EC_{50}$ 值在連續稀釋範圍的中間。對於化合物4，濃度在0.0002 nM至0.0063 nM範圍內，且對於化合物1，濃度在0.023 nM至0.75 nM範圍內。使用Pritchard及Shipman模型評估協同性、相加性及拮抗性。

結果：該分析法分析之結果於圖3及圖4及表4中說明。在圖3之3-D曲面圖中，在與水平面(在0%下)有關之濃度下與所預期之化合物1與化合物4之間的相互作用的偏差為純粹相加性的。化合物1與化合物4之間的協同性相互作用呈現為在水平面上方之峰形式，且高度對應於超出所計算之相加性的百分比。化合物1與化合物4之間的拮抗性相互作用呈現為在水平面下方之凹陷或低谷形式，且負值表示低於所計算之相加性之百分比。協同性相互作用以深灰色陰影形式呈現，相加性相互作用呈現白色且拮抗性相互作用以斑點形式呈現。

如圖3之3-D曲面圖及圖4之等值線圖中所說明，化合物1

及化合物4在大多數濃度下存在相加或協同效應。具體言之，在化合物4之較低劑量濃度下及在化合物1之中間劑量濃度下存在展示協同作用之濃度區域。

下表4列舉基於Prichard及Shipman模型分析的具有統計學上顯著之協同或拮抗效應的化合物1及化合物4之濃度組合。對於各濃度組合，表4包括抑制分數之觀測值與預測值之平均差異、平均差異之標準差或誤差以及95%信賴區間之上限及下限。

根據表4，表中所列之化合物1與化合物4之大多數組合具有統計學上顯著的協同效應。在化合物1之最低濃度下觀測到少量拮抗作用。

呈現於圖3及圖4以及表4中的結果顯示治療劑4與治療劑1之組合在兩種試劑之大多數濃度組合下達成相加作用且在某些濃度組合下，具體言之在治療劑4之低濃度及治療劑1之中間濃度下，達成協同作用。綜合而言，此等活體外複製子結果表明治療劑4當與治療劑1組合投與感染HCV之患者時將在患者中產生顯著的抗病毒作用。

表 4

化合物4， nM	化合物 1，nM	抑制分數之平均差 異：觀測值-預測值	平均差異之 標準誤差	95%信賴區 間之下限	95%信賴區 間之上限
0.000197	0.375000	0.09895	0.033975	0.02060	0.17729
0.000394	0.187500	0.16900	0.038934	0.07922	0.25878
0.000394	0.375000	0.11401	0.027710	0.05011	0.17791
0.000788	0.187500	0.15349	0.038860	0.06388	0.24310
0.000788	0.375000	0.09992	0.027266	0.03704	0.16279
0.001575	0.023438	-0.08326	0.027126	-0.14582	-0.02071
0.001575	0.046875	-0.11894	0.026099	-0.17913	-0.05876
0.001575	0.187500	0.07958	0.020080	0.03328	0.12588
0.003150	0.023438	-0.10156	0.018406	-0.14401	-0.05912
0.003150	0.046875	-0.08091	0.014615	-0.11462	-0.04721

**實例 5. 利用治療劑 1、2 及 4 之組合減少感染 HCV 之細胞**

為定量由治療劑 1、治療劑 2、治療劑 4 或此等試劑之各種組合所選擇之抗性複製子集落之頻率，利用來源於 HCV 基因型 1a 之穩定亞基因組複製子細胞株 (H77；基因庫寄存編號 AF011751)。複製子構築體為雙順反子構築體且細胞株係藉由將該等構築體引入來源於人肝細胞瘤細胞株 Huh-7 之細胞株中而產生。複製子亦具有螢火蟲螢光素酶報導子及新黴素磷酸轉移酶 (Neo) 選擇性標記物。由 FMDV 2a 蛋白酶分離之兩個編碼區域包含該雙順反子複製子構築體之第一順反子，以及含有添加了適應性突變 E1202G、K1691R、K2040R 及 S2204I 之 HCV NS3-NS5B 編碼區域的第二順反子。將此 HCV 複製子細胞株維持於杜爾貝科氏改良型伊格爾培養基 (DMEM；Invitrogen) 中，該培養基含有 10% (v/v) 胎牛血清、100 IU/ml 青黴素、100 µg/ml 鏈黴素及 200 µg/ml G418 (全部來自 Invitrogen)。對於 HCV 基因型 1a 複製子細胞株，將 1a-H77 複製子細胞 ( $10^5$ - $10^6$  個) 接種於 150 mm 細胞培養板中，且使其在 G418 (400 µg/ml) 以及濃度超過  $EC_{50}$  值 10 倍 ( $10\times$ ) 或 100 倍 ( $100\times$ ) 之化合物 1、化合物 2 及 / 或化合物 4 存在下生長。用於此實驗之化合物 1、化合物 2 及化合物 4 之  $EC_{50}$  值分別為 0.9 nM、7.7 nM 及 0.01 nM。在處理三週後，大部分複製子細胞已清除複製子 RNA，且因此不能在含有 G418 之培養基中存活，因為該複製子 RNA 包括賦予 G418 抗性之 neo 標記物。含有抗性複製子變體之細胞存活並形成集落，且將此等集落用含 1% 結晶紫之 10%

Protocol SafeFix II試劑(Fisher Scientific)染色並計數。如圖5A所示，化合物4加上化合物1或化合物2之組合在超過其對應 $EC_{50}$ 值10倍或100倍下產生之集落明顯少於單獨化合物1、化合物2或化合物4在超過其對應 $EC_{50}$ 值10倍或100倍濃度下產生之集落。

圖5B說明在兩種DAA組合與三種DAA組合下存活之集落之百分比的比較。在集落存活分析中，使1a-H77複製子細胞在DAA組合及G418存在下生長約三週，在此之後含有抗性複製子變體之細胞已形成集落。將細胞用結晶紫染色並計數。「三元組合」為濃度超過對應 $EC_{50}$ 值5倍(5 $\times$ )之化合物1、2及4之組合，或濃度超過對應 $EC_{50}$ 值10倍(10 $\times$ )之化合物1、2及4之組合。

圖5C及5D展示在長期HCV RNA減少分析中化合物1與化合物4之組合在基因型1複製子細胞株中之效應。在長期複製子RNA減少分析中，在不存在G418之情況下接種 $10^6$ 個複製子細胞。添加濃度超過對應 $EC_{50}$ 值10倍(10 $\times$ )或100倍(100 $\times$ )之抑制劑，且使細胞生長至約95%匯合(4天)。在每一代，取出 $10^6$ 個細胞並冷凍，且將另外的 $10^6$ 個細胞轉移至具有新鮮培養基及抑制劑之另一燒瓶中。自 $10^6$ 個細胞中提取RNA且在即時RT-PCR分析中量測HCV RNA。圖5C及圖5D展示在1a與1b複製子細胞中，化合物1與化合物4(各自超過 $EC_{50}$ 值10倍)之組合在自細胞清除複製子方面比超過 $EC_{50}$ 值100倍之任一單獨抑制劑有效。

亦確定在基因型1複製子中由化合物1、2或4所選擇之優

勢抗性變體。對於化合物1，1a-H77複製子中之優勢抗性變體包括R155K、D168A及D168V，分別具有26倍、48倍及128倍抗性；且1b-Con1複製子中之優勢抗性變體包括R155K、A156T及D168V，分別具有48倍、9倍及190倍抗性。對於化合物2，1a-H77複製子中之優勢抗性變體包括C316Y、M414T、Y448C及S556G，分別具有1600倍、36倍、980倍及15倍抗性；且1b-Con1複製子中之優勢抗性變體包括C316Y、M414T及D559G，分別具有1400倍、26倍及100倍抗性。對於化合物4，1a-H77複製子中之優勢抗性變體包括M28T、M28V、Q30R、Y93C及Y93H，分別具有9000倍、60倍、800倍、1700倍及41000倍抗性，且1b-Con1複製子中之優勢抗性變體包括Y93H，具有55倍抗性。此等實驗亦展示，在基因型1a中，由化合物2或4所選擇之許多變體賦予比由化合物1所選擇之變體高的抗性程度，且在基因型1b中，由化合物2所選擇之一種變異(C316Y)賦予比由化合物1或化合物4所選擇之變體高的抗性程度。

以上實例展示，兩種不同種類之DAA之組合(例如HCV蛋白酶抑制劑與HCV聚合酶抑制劑之組合，或HCV蛋白酶抑制劑與HCV NS5A抑制劑之組合，或HCV聚合酶抑制劑與HCV NS5A抑制劑之組合)可在患者中產生相對於單獨的單一DAA改良之抗性屏障，而三種不同種類之DAA之組合(例如HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑及HCV NS5A抑制劑之組合)可產生甚至更顯著之抗性屏障。預期經由

共投與不同種類或具有不同作用機制之多種DAA所達成之抗性屏障的改良與在患者中功效之提高相關。

#### 實例6. 無干擾素DAA組合療法之臨床模型化

此實例描述用於評估使用不同DAA之組合的無干擾素HCV療法之最佳劑量及持續時間的新穎臨床模型。此模型合理地預測在無干擾素、較短持續時間之療法中多種DAA組合之有效性。

使用機制模型來模擬在感染HCV之個體中DAA暴露與抗病毒功效之間的關係。使用此模型進行在投與各種DAA組合方案(例如特定DAA組合及不同劑量之DAA)及療法持續時間之後臨床結果之臨床試驗模擬。

有大量文獻記載多種DAA在較短的單藥療法持續時間(例如小於1週)後選擇突變體。此實例之病毒動力學模型包括單突變體及雙突變體。具體言之，對於各個2-DAA組合方案，該模型包括2個單突變體及一個雙突變體。因此，2-DAA組合方案(例如蛋白酶抑制劑與NS5A抑制劑之組合)包括2個單突變體及一個雙突變體。3-DAA組合(例如蛋白酶抑制劑、聚合酶抑制劑及NS5A抑制劑之組合，諸如蛋白酶抑制劑、非核苷聚合酶抑制劑(NNPI)及NS5A抑制劑之組合)包括3個單突變體及2個雙突變體。

該模型具有3種組分：肝細胞(未感染細胞或靶細胞)、經感染細胞及病毒動力學。描述3種組分之動力學的不同方程式如下：

##### (1)肝細胞(未感染細胞或靶細胞)動力學

$$dT/dt = s - de * T - (1 - \eta) * \beta * T * (VLWT + VLPoly + VLProt + VLNS5A + VLNS5AProt + VLPolyProt)$$

## (2) 經感染細胞動力學

## (a) 感染野生型病毒

$$d IWT/dt = (1 - \eta) * \beta * T * VLWT - \delta * IWT$$

## (b) 感染聚合酶突變病毒

$$d IPoly/dt = (1 - \eta) * \beta * T * VLPoly - \delta * IPoly$$

## (c) 感染蛋白酶突變病毒

$$d IProt/dt = (1 - \eta) * \beta * T * VLProt - \delta * IProt$$

## (d) 感染NS5A突變病毒

$$d INS5A/dt = (1 - \eta) * \beta * T * VLNS5A - \delta * INS5A$$

## (e) 感染蛋白酶-NS5A雙突變病毒

$$d INS5AProt/dt = (1 - \eta) * \beta * T * VLNS5AProt - \delta * INS5AProt$$

## (f) 感染蛋白酶-聚合酶雙突變病毒

$$d IPolyProt/dt = (1 - \eta) * \beta * T * VLPolyProt - \delta * IPolyProt$$

## (3) 病毒動力學

## (a) 野生型病毒

$$d VLWT/dt = (1 - 3 * \mu) * \rho * (1 - Eff1) * IWT + \mu * (\rho * (1 - Eff2) * Fit1 * IPoly + \rho * (1 - Eff3) * Fit2 * IProt + \rho * (1 - Eff4) * Fit3 * INS5A) - c * VLWT$$

## (b) 聚合酶突變病毒

$$d VLPoly/dt = (1 - \mu - \phi) * \rho * (1 - Eff2) * Fit1 * IPoly + \mu * \rho * (1 - Eff1) * IWT + \phi * \rho * (1 - Eff5) * Fit4 * IPoly - c * VLPoly$$

## (c) 蛋白酶突變病毒

$$d \text{ VLProt}/dt = (1 - \mu - 2 * \phi) * \rho * (1 - \text{Eff3}) * \text{Fit2} * \text{IProt} + \mu * \rho * (1 - \text{Eff3}) * \text{IWT} + \phi * (\rho * (1 - \text{Eff5}) * \text{Fit4} * \text{IPolyProt} + \rho * (1 - \text{Eff6}) * \text{Fit5} * \text{INS5AProt}) - c * \text{VLProt}$$

(d) NS5A 突變病毒

$$d \text{ VLNS5A}/dt = (1 - \mu - \phi) * \rho * (1 - \text{Eff4}) * \text{Fit3} * \text{INS5A} + \mu * \rho * (1 - \text{Eff1}) * \text{IWT} + \phi * \rho * (1 - \text{Eff6}) * \text{Fit5} * \text{INS5AProt} - c * \text{VLNS5A}$$

(e) NS5A 及蛋白酶雙突變病毒

$$d \text{ VLNS5AProt}/dt = (1 - 2 * \phi) * \rho * (1 - \text{Eff6}) * \text{Fit5} * \text{INS5AProt} + \phi * (\rho * (1 - \text{Eff4}) * \text{Fit3} * \text{INS5A} + \rho * (1 - \text{Eff3}) * \text{Fit2} * \text{IProt}) - c * \text{VLNS5AProt}$$

(f) 聚合酶及蛋白酶突變雙突變病毒

$$d \text{ VLPolyProt}/dt = (1 - 2 * \phi) * \rho * (1 - \text{Eff5}) * \text{Fit4} * \text{IPolyProt} + \phi * (\rho * (1 - \text{Eff2}) * \text{Fit1} * \text{IPoly} + \rho * (1 - \text{Eff3}) * \text{Fit2} * \text{IProt}) - c * \text{VLPolyProt}$$

以上方程式中所用之參數描述於表5中。

表5. 病毒動力學參數

參數	描述
s	肝細胞之零級產生
T	靶肝細胞或未感染肝細胞之數目
de	肝細胞死亡之一級速率常數
$\beta$	肝細胞經病毒感染之速率常數
$\delta$	經感染肝細胞之死亡之一級速率常數
$\eta$	肝細胞經病毒感染之速率常數的降低分數
$\mu$	形成單突變體及回復突變成為野生型之機率
$\phi$	形成雙突變體及回復突變成為單突變體之機率
$\rho$	野生型病毒之產生率
c	病毒之清除率
Eff1、Eff2、Eff3、Eff4	分別對野生型病毒、聚合酶突變體、蛋白酶突變體及NS5A突變體之產生的抑制作用
Eff5、Eff6	分別對聚合酶-蛋白酶雙突變體及NS5A-蛋白酶雙突變體之產

參數	描述
	生的抑制作用
Fit1、Fit2、Fit3	聚合酶突變體、蛋白酶突變體及NS5A突變體分別相對於野生型病毒之適合度(fitness)
Fit4、Fit5	聚合酶-蛋白酶雙突變體及NS5A-蛋白酶雙突變體分別相對於野生型病毒之適合度
IWT、IPoly、Iprot、INS5A	分別感染野生型病毒、聚合酶突變體、蛋白酶突變體及NS5A突變體之細胞的數目
IPoly-Prot、INS5A-Prot	分別感染聚合酶-蛋白酶雙突變體及NS5A-蛋白酶雙突變體之細胞的數目
VLWT、VLPoly、VLProt、VLNS5A	野生型病毒、聚合酶突變病毒、蛋白酶突變病毒及NS5A突變病毒各自之病毒負荷
VLPoly-Prot、VLNS5A-Prot	聚合酶-蛋白酶雙突變體及NS5A-蛋白酶雙突變體各自之病毒負荷

如關於病毒動力學之微分方程式中所示，包括DAA之效應作為對病毒負荷產生之抑制。舉例而言，DAA對野生型病毒之產生的作用指定為 $(1-Eff1)*\rho$ ，其中Eff1為經抑制之病毒產生之分數。在不存在藥物之情況下，Eff1=0，且在藥物存在下，Eff1在0與1之間取值。Eff1係使用Emax模型描述：

$$Eff1 = E_{max} * Conc / (EC_{50} + Conc)$$

其中Emax表示最大抑制作用，Conc為血漿DAA濃度且EC<sub>50</sub>為使病毒負荷產生抑制達50%之濃度。因為與野生型病毒相比突變體EC<sub>50</sub>之倍數變化係基於自活體外複製子研究所獲得之值，所以僅估算野生型病毒之EC<sub>50</sub>。

對於DAA組合，假定該效應為乘法且合併如下：

$$(1-Eff1) = (1-Eff_{DAA1}) * (1-Eff_{DAA2}) * (1-Eff_{DAA3})$$

將病毒唑(RBV)之效應加到感染速率 $\beta$ 上作為Emax模型。在病毒唑存在下，感染速率降低因數 $(1-\eta)$ ，其中

$$\eta = \text{Conc}_{\text{RBV}} / (\text{EC}_{50\text{-RBV}} + \text{Conc}_{\text{RBV}})$$

該模型不包括針對聚合酶+NS5A抑制劑之雙突變體。在3-DAA方案中，聚合酶+NS5A雙突變體對於蛋白酶抑制劑而言通常為野生型。因此，預期此雙突變體不會顯著影響3-DAA方案模擬之臨床結果。另一方面，藉由在該模型中將聚合酶抑制劑(例如PSI-7977)作為蛋白酶抑制劑對待，該模型可容易地適用於模擬含有聚合酶抑制劑及NS5A抑制劑之2-DAA方案。

病毒負荷分析之最低可用偵測限度(LOD)為10 IU/mL。假定每IU有3個病毒粒子，此在LOD下構成體內約五十萬個病毒。因此，在個體之病毒負荷降至LOD以下之後，個體須治療較長時段以實現治癒。此持續時間取決於化合物之效力及個體對療法之反應。

為預測治癒所需之持續時間，使用「臨限值」概念。在模擬中，假定當總血漿及細胞外流體體積(約15000 mL)中病毒負荷小於1個病毒粒子(亦即，病毒負荷量測值<1個拷貝/15000毫升或<0.33 IU/15000 mL)時，感染HCV之個體達成SVR。其可轉化為約5 log IU/mL。參見Snoeck E等人，CLIN PHARMACOL THER. 87(6):706-13 (2010)，其中基於由用peg-IFN及病毒唑治療之患者得到的資料，當所預測之經感染細胞的數目降至1個以下時估計個體達成SVR。儘管不能以實驗量測如此低的病毒負荷，但其可使用病毒動力學模型來模擬。

該模型可用於預測在存在或不存在干擾素及存在或不存

在病毒唑情況下任何DAA組合的SVR。

作為非限制性實例，使用此實例之模型評估在存在或不存在病毒唑之情況下使用化合物1、化合物2及/或化合物4之不同組合的各種無干擾素治療方案。使用以下方法將突變體包括於模型中：

- a. 每一DAA一個單突變體
- b. 每一DAA組合一個雙突變體

對於兩種DAA之組合(例如化合物1與化合物2之組合)，該模型包括一個對化合物1具抗性之突變體、一個對化合物2具抗性之突變體及一個對化合物1與化合物2兩者具抗性之雙突變體。化合物1係與利托那韋(或另一藥物動力學增強劑)共投與或共調配以改良其藥物暴露。

在該模型中不包括針對化合物2及化合物4之雙突變體。在3-DAA方案中，由於化合物1之高效力及抗性型態，故化合物2/化合物4雙突變體對於化合物1而言有可能為野生型。因此，預期化合物2/化合物4雙突變體不會影響含有化合物1之治療的臨床結果。

該模型中所包括之單突變體係基於在1b及2a期研究(例如臨床研究M10-351、M12-116及M11-602)中所觀測之個別DAA之突變體。就對2類DAA具有抗性之雙突變體而言，假定雙突變體對藥物之敏感性( $EC_{50}$ )為2個單突變體之組合。因此，對於化合物1及化合物2，單突變體分別為D168V及M414T，且雙突變體為D168V-M414T。在此情形中，D168V突變體將對化合物1具較低敏感性但對化合物2

將具有與野生型病毒一樣之敏感性。類似地，M414T突變體將對化合物2具較低敏感性但對化合物1將具有與野生型病毒一樣之敏感性。雙突變體D168V-M414T將對化合物1與化合物2兩者具有較低敏感性。

與野生型病毒相比突變體 $EC_{50}$ 之倍數變化係基於自活體外複製子研究獲得之值。由於關於化合物4之單藥療法資料指示 $EC_{50}$ 不同之各種突變體，故在模型化及模擬中對於化合物4使用 $EC_{50}$ 的1000×倍數變化值。

在模型擬合期間估算突變體之基線發生率，而突變率係基於文獻值。基線發生率與突變率兩者決定突變體適合度。

使用140位未經歷治療之感染HCV之個體的藥物動力學數據及病毒負荷數據來構造模型。在模型化時，基線處靶細胞之數目、基線處經感染細胞之數目、靶細胞之死亡率及突變率係基於文獻值。參見例如Snoeck等人，*同上*文；Rong等人，*SCI TRANSL MED.* 2(30): 30ra32 (2000)；Neal及Pravin, *ACOP 2009* ([http://2009.go-acop.org/sites/all/assets/webform/Lauren-Neal\\_ACoP\\_2009.pdf](http://2009.go-acop.org/sites/all/assets/webform/Lauren-Neal_ACoP_2009.pdf))；Neumann等人，*SCIENCE* 282(5386): 103-7 (1998)；Shudo等人，*ANTIVIR THER.* 13(7): 919-26 (2008)；及Dahari等人，*J THEOR BIOL.* 247(2): 371-81 (2007)。病毒之產生率及病毒之感染率係由該模型中之其他參數導出。估算所有其他參數。使用NONMEM 7.2進行暴露-抗病毒反應模型化。

使用Trial Simulator 2.2.1版進行臨床試驗模擬。每一治

療模擬五十位個體並重複50次。基於有關具有HCV之個體之試驗的可用文獻，假定在24週內個體由於任何原因自研究中退出之退出率為8%。所有模擬均係假定100%順應性來進行。模擬中所包括之共變數為基因型1a/1b狀態。所模擬之臨床結果包括：(1)低於偵測限度(LOD) 10 IU/mL的個體百分比及(2)達成SVR的個體百分比。

進行臨床試驗模擬以確定實現SVR之最佳劑量及持續時間。模擬超過80種情況，以預測在不存在RBV的情況下以各DAA之一系列劑量(例如250/100、150/100或100/100 mg QD之化合物1/利托那韋，5、25或100 mg QD之化合物4，及400或800 mg BID之化合物2)投與各種2-DAA組合及3-DAA組合(例如化合物1+化合物2，或化合物1+化合物4，或化合物1+化合物2+化合物4)且經過一系列治療持續時間(例如2、4、6、8、10、12、16及24週)之後具有SVR之個體的百分比。

基於病毒負荷小於 $-5\log$  IU/mL臨限值之個體的百分比來預測實現SVR之最佳劑量及持續時間。對於兩種不同劑量之化合物1，關於化合物1、2及/或4之2-DAA組合及3-DAA組合之模擬的經選擇及相關結果展示於圖6A、6B及6C中。圖6A展示對於使用化合物1與化合物2之組合的不同治療持續時間所預測之中值SVR百分比(「SVR%」)及90%信賴區間(在各SVR百分比柱頂部之垂直線條)；圖6B展示對於使用化合物1與化合物4之組合的不同治療持續時間所預測之中值及90%信賴區間；且圖6C展示對於使用化合物

1、化合物2及化合物4之組合的不同治療持續時間所預測之中值及90%信賴區間。在每一模擬中，均包括RBV，且化合物1係與100 mg利托那韋一起使用，且個體為未經治療之HCV基因型1患者。在一些情況下，由於退出，故SVR24低於SVR12；預測較長持續時間未必改良SVR，但可引起更多退出，從而導致較低SVR。

該模型預測在給藥8至12週之情況下，利用2 DAA組合及3 DAA組合，至少80%至90%的個體可達成SVR。該模型亦預測比8週短之持續時間可治癒大量個體。在給藥僅6週之情況下，預測2-DAA方案可治癒超過40%之個體且預測3-DAA方案可治癒約60%之個體。預期給藥超過12週之持續時間不會顯著增加具有SVR之個體的百分比。預測添加第3種DAA可使治療持續時間縮短2至4週，因為預測化合物1、化合物2及化合物4之3-DAA組合的最佳持續時間為8至10週。

圖6A、圖6B及圖6C說明關於不存在病毒唑情況下之DAA組合的預測。當此等DAA組合與病毒唑一起使用時，該模型亦預測出類似或相當的SVR百分比。另外，亦可藉由類似於DAA但在不存在任何抗性突變體之情況下併入干擾素來添加干擾素(例如聚乙二醇化干擾素)之作用。

該模型所提供之一個優勢為，其允許檢驗各種病毒參數以及其對劑量、持續時間及SVR之影響。舉例而言，當以實驗方式確定突變體參數之效應極困難(若非不可能)時，其可使用該模型來檢驗。因此，可用該模型來預測具有不

同突變體之患者群中的SVR。

使用該模型模擬如實例1中所述之治療，其包括150/100 mg化合物1/利托那韋QD+400 mg化合物3 QD +基於體重之量的RBV BID達12週，且在2、4、8、10及12週時HCV RNA小於LOD之個體的百分比概述於圖7中。在各別週低於LOD之個體的百分比(「LOD%」)之平均預測值與觀測值的比較展示於圖7中。亦指示預測數據之95%信賴區間(在各個對應的預測LOD百分比柱頂部之垂直線條)。如圖7中所示，該模型合理地預測LOD%之臨床結果。

亦使用該模型模擬如實例2A中所述之治療。12週治療後SVR百分比(「SVR%」)之平均預測值與觀測值的比較展示於圖8中。亦指示預測數據之95%信賴區間(在各個對應的預測SVR百分比柱頂部之垂直線條)。如圖8中所示，所預測之SVR百分比與所觀測之SVR百分比良好地對準。模擬亦預測與實例2A中所述相同但不存在病毒唑之治療方案對於不同治療持續時間具有類似或相當的LOD百分比。

此實例之暴露反應病毒動力學模型提供一種合理預測各種抗病毒化合物組合之SVR的定量方法。基於暴露-抗病毒反應模型化及臨床試驗模擬，證實(1)添加第3種DAA至2-DAA組合中可減少治療之最佳持續時間及/或增加SVR；(2)對於化合物1/r、化合物2及化合物4之2 DAA組合及3 DAA組合，給藥8至12週為療法之最佳持續時間；及(3)已預測持續時間比8週短之無干擾素治療可治癒相當大百分比之個體。

### 實例7. 含有BMS-790052及BMS-650032之無干擾素DAA組合療法之臨床模型化

亦使用上述模型，基於現有的包括BMS-790052之兩個1期及一個2期研究以及BMS-650032之一個1期及一個2a期研究之公開臨床資料，預測在不存在病毒唑的情況下含有BMS-790052及BMS-650032之無干擾素治療方案的SVR百分比。圖9展示對於在未經歷治療之基因型1個體中含有BMS-790052 (60 mg QD)及BMS-650032 (600 BID)之2-DAA方案的不同治療持續時間所預測之中值SVR百分比及90% SVR信賴區間。預測在基因型1個體中BMS-790052 (60 mg QD)加上BMS-650032 (600 mg BID)之組合在12週或更長之持續時間內可達成改良之SVR，其中在給藥10週時，SVR比率預測值為約70%。預期類似但含有病毒唑之方案，或者具有類似劑量之BMS-790052及BMS-650032且存在或不存在病毒唑的方案可達成類似SVR比率。

### 實例8. 含有PSI-7977之無干擾素療法之臨床模型化

同樣地，基於現有臨床資料，將用於基因型1患者之不具有干擾素及病毒唑之3-DAA方案模型化。3-DAA方案含有200/100 mg QD化合物1/r、50 mg QD化合物4及400 mg QD PSI-7977。圖10描繪對於此3-DAA組合之不同治療持續時間所預測之中值SVR比率。預測此3-DAA組合在6週內可具有超過60%之SVR且在8週、10週、12週或更長之治療持續時間時具有超過80%之SVR。預測類似但含有病毒唑之方案，或具有類似劑量之化合物1/r、化合物4及PSI-

7977且存在或不存在病毒唑之方案可達成類似SVR比率。

亦可使用該模型預測含有單一DAA或單一DAA加上病毒唑之方案的SVR。舉例而言，獲得關於PSI-7977+病毒唑治療未經歷治療之HCV基因型1患者達各種持續時間的模型預測。圖11描繪對於此種含有PSI-7977(作為唯一的DAA；400 mg QD)及病毒唑(600 mg BID)之方案的不同治療持續時間所預測的SVR百分比之中值及90%信賴區間。所預測之SVR的90%信賴區間(在各個對應的預測SVR百分比柱頂部之垂直線條)亦指示於圖11中。該預測係基於已公開之關於PSI-7977之臨床資料。預測在基因型1個體中PSI-7977+病毒唑之SVR比率在給藥12週後為約75%至90%，且在給藥8週後為約55%至75%。預期在含有類似PSI-7977 QD劑量(例如200至600 mg QD)及基於體重之量之病毒唑(例如1000至1200 mg，每天分兩次給與)的類似方案中未經歷治療之基因型1患者具有類似SVR百分比。

使用由達拉他韋(BMS-790052)之兩個1期及一個2期研究以及PSI-7977之一個1期及一個2期研究得到的資料來估算藥物動力學及病毒動力學模型參數。關於在未經歷治療之基因型1患者中具有達拉他韋(BMS-790052)及PSI-7977之2-DAA組合之預測展示於圖12中。該模型預測在不存在病毒唑之情況下給與達拉他韋與PSI-7977之組合10至12週後，至少90%之未經歷治療之HCV基因型1患者可達成SVR。若該等方案中包括病毒唑，則預測類似或較佳之SVR比率。

類似地，使用由TMC-435之一個1a期研究以及PSI-7977之一個1期及一個2期研究得到的資料來估算藥物動力學及病毒動力學模型參數。有關在未經歷治療之基因型1患者中具有TMC-435及PSI-7977之2-DAA組合的預測展示於圖13中。該模型預測在不存在病毒唑之情況下給與TMC-435與PSI-7977之組合10至12週後，至少90%之HCV患者可達成SVR。若該等方案中包括病毒唑，則預測類似或較佳之SVR比率。

#### 實例9. 含有丹諾普韋及梅利他濱之無干擾素DAA組合療法之臨床模型化

另外，使用由丹諾普韋及梅利他濱之一個1期及一個2期研究得到之資料來估算藥物動力學及病毒動力學模型參數。將利托那韋與丹諾普韋共投與以改良丹諾普韋之藥物動力學。關於在未經歷治療之基因型1患者中具有丹諾普韋及梅利他濱之2-DAA組合的預測展示於圖14中。該模型預測在不存在病毒唑之情況下給與丹諾普韋與梅利他濱之組合16週後，至少90%之HCV患者可達成SVR。若該等方案中包括病毒唑，則預測類似或較佳之SVR比率。

#### 實例10. 含有特哥布韋(GS-9190)、GS-9451及GS-5885之無干擾素DAA組合療法之臨床模型化

使用由GS-9190(特哥布韋)、GS-9451及GS-5885之1期及2期研究得到的資料來估算藥物動力學及病毒動力學模型參數。關於在未經歷治療之基因型1患者中具有GS-9190(特哥布韋)、GS-9451及GS-5885之組合的預測展示於

圖 15 中。該模型預測在給與 GS-9190(特哥布韋)+GS-9451+GS-5885+RBV 之組合 12 週後，約 70% 之未經治療之基因型 1 患者可達成 SVR，且治療 24 週後，>80% 之未經治療之基因型 1 患者可達成 SVR。若該方案中包括病毒唑，則預期類似或較佳之 SVR 比率。

#### 實例 11. 含有 PSI-7977(GS-7977)之無干擾素 DAA 組合療法之臨床模型化

使用由 GS-9451 及 GS-7977 (PSI-7977) 之 1 期及 2 期研究得到的資料來估算藥物動力學及病毒動力學模型參數。關於在未經治療之基因型 1 患者中具有 GS-9451 及 GS-7977 (PSI-7977) 之組合的預測展示於圖 16 中。

使用由 GS-5885 及 GS-7977 (PSI-7977) 之 1 期及 2 期研究得到的資料來估算藥物動力學及病毒動力學模型參數。關於在未經治療之基因型 1 患者中具有 GS-5885 及 GS-7977 (PSI-7977) 之組合的預測展示於圖 16 中。

使用由 GS-9451、GS-5885 及 GS-7977 (PSI-7977) 之 1 期及 2 期研究得到的資料來估算藥物動力學及病毒動力學模型參數。關於在未經治療之基因型 1 患者中具有 GS-9451、GS-5885 及 GS-7977 (PSI-7977) 之組合的預測展示於圖 16 中。

該模型預測給與 GS-9451 與 GS-7977 (PSI-7977) 之組合，或 GS-5885 與 GS-7977 (PSI-7977) 之組合，或 GS-9451、GS-5885 及 GS-7977 (PSI-7977) 之組合 12 週後，至少 90% 之未經治療之基因型 1 患者可達成 SVR。當此等方案中包括病

毒唑時，預期類似或較佳之SVR比率。

### 實例12. 含有TMC-43及達拉他韋(BMS-790052)之無干擾素DAA組合療法之臨床模型化

使用由TMC-435之一個1a期研究以及達拉他韋(BMS-790052)之兩個1期及一個2期研究得到的資料來估算藥物動力學及病毒動力學模型參數。關於在未經歷治療之基因型1患者中具有TMC-435及達拉他韋之組合的預測展示於圖17中。

該模型預測在給與TMC-435與達拉他韋(BMS-790052)之組合12週後，約80%之未經歷治療之基因型1患者可達成SVR。當此等方案中包括病毒唑時，預期類似或較佳之SVR比率。

本發明之前述描述提供了說明及描述，但其並不意欲為詳盡的或將本發明限制於所揭示之精確內容。有可能根據以上教示進行修改及變化或可自本發明之實踐獲得修改及變化。因此，應注意本發明之範疇係由申請專利範圍及其等效物界定。

#### 【圖式簡單說明】

圖1為說明在基因型1b HCV複製子分析中由不同濃度之化合物1及化合物2引起的與預期抑制作用之偏差的3D曲面圖。

圖2為展示在基因型1b HCV複製子分析中化合物1與化合物2展現協同性、相加性或拮抗性相互作用之濃度的等值線圖。

圖3為說明在基因型1b HCV複製子分析中由不同濃度之化合物1及化合物4引起的與預期抑制作用之偏差的3D曲面圖。

圖4為展示在基因型1b HCV複製子分析中化合物1與化合物4展現協同性、相加性或拮抗性相互作用之濃度的等值線圖。

圖5A為展示在G418存在下暴露於治療劑1、治療劑2、治療劑4或者一些或所有彼等治療劑之組合三週後存活的含有HCV基因型1a複製子構築體之細胞之百分比的柱狀圖。

圖5B為展示在G418，及兩種或三種DAA之組合存在下生長約三週之存活1a-H77複製子細胞之百分比的另一柱狀圖。

圖5C描繪在長期HCV RNA減少分析中化合物1、化合物4及其組合在1a-H77複製子細胞株中之效應。

圖5D顯示在長期HCV RNA減少分析中化合物1、化合物4及其組合在1b-Con1複製子細胞株中之效應。

圖6A展示對於不利用病毒唑之2-DAA方案之不同治療持續時間所預測的SVR百分比之中值及90%信賴區間；該2種DAA包括化合物1(組合利托那韋，亦即化合物1/r)及化合物2。

圖6B說明對於不利用病毒唑之2-DAA方案之不同治療持續時間所預測的SVR百分比之中值及90%信賴區間；該2種DAA包括化合物1(組合利托那韋，亦即化合物1/r)及化合

物 4。

圖 6C 描繪對於不利用病毒唑之 3-DAA 方案之不同治療持續時間所預測的 SVR 百分比之中值及 90% 信賴區間；該 3 種 DAA 包括 (i) 化合物 1 (組合利托那韋，亦即化合物 1/r)、(ii) 化合物 2 及 (iii) 化合物 4。

圖 7 展示在實例 1 中所述臨床研究中隨時間變化暴露反應模型中 HCV RNA 小於 LOD 之個體之百分比的預測值與觀測值之比較。

圖 8 顯示在實例 2A 中所述臨床研究中暴露反應模型中具有 SVR12 之個體之百分比的預測值與觀測值之比較。

圖 9 展示對於含有 BMS-790052 及 BMS-650032 之 2-DAA 方案之不同治療持續時間所預測的 SVR 比率之中值及 90% 信賴區間。

圖 10 展示對於含有化合物 1/r、化合物 4 及 PSI-7977 之 3-DAA 方案之不同治療持續時間所預測的 SVR 比率之中值。

圖 11 展示對於含有 PSI-7977 及病毒唑之 1-DAA 方案之不同治療持續時間所預測的 SVR 百分比之中值及 90% 信賴區間。

圖 12 描繪對於含有達拉他韋 (BMS-790052) 60 mg QD 及 PSI-7977 400 mg QD 之 2-DAA 方案之不同治療持續時間所預測的 SVR 百分比之中值及 90% 信賴區間。

圖 13 展示對於含有 TMC-435 150 mg QD 及 PSI-7977 400 mg QD 之 2-DAA 方案之不同治療持續時間所預測的 SVR 百分比之中值及 90% 信賴區間。

圖 14 說明對於含有丹諾普韋 100 mg BID 及梅利他濱 750 mg BID 之 2-DAA 方案之不同治療持續時間所預測的 SVR 百分比之中值及 90% 信賴區間。

圖 15 描繪對於含有 GS-9190 (特哥布韋) 30 mg BID + GS-9451 200 mg QD + GS-5885 90 mg QD 之 2-DAA 方案之不同治療持續時間所預測的 SVR 百分比之中值及 90% 信賴區間。

圖 16 展示對於以下 DAA 組合方案之不同治療持續時間所預測的 SVR 百分比之中值及 90% 信賴區間：(1) GS-9451 200 mg QD + GS-7977 (PSI-7977) 400 mg QD；(2) GS-5885 90 mg QD + GS-7977 (PSI-7977) 400 mg QD；及 (3) GS-9451 200 mg QD + GS-5885 90 mg QD + GS-7977 (PSI-7977) 400 mg QD。

圖 17 展示對於含有 TMC-435 150 mg QD 及達拉他韋 (BMS-790052) 60 mg QD 之 2-DAA 方案之不同治療持續時間所預測的 SVR 百分比之中值及 90% 信賴區間。

## 七、申請專利範圍：

1. 一種至少兩種直接作用抗病毒劑(DAA)及病毒唑(ribavirin)之用途，其用於製造供治療HCV患者之HCV的藥劑，其中該治療不包括向該患者投與干擾素，且該治療持續8、9、10、11或12週。
2. 如請求項1之用途，其中該至少兩種DAA包含：  
化合物1或其醫藥學上可接受之鹽，及  
化合物4或其醫藥學上可接受之鹽，  
其中化合物1或其鹽係與利托那韋(ritonavir)共投與。
3. 如請求項2之用途，其中該治療持續12週。
4. 如請求項2之用途，其中該患者為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。
5. 如請求項3之用途，其中該患者為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。
6. 如請求項1之用途，其中該至少兩種DAA包含：  
化合物1或其醫藥學上可接受之鹽，  
化合物2或其醫藥學上可接受之鹽，及  
化合物4或其醫藥學上可接受之鹽，  
其中化合物1或其鹽係與利托那韋共投與。
7. 如請求項6之用途，其中該治療持續12週。
8. 如請求項6之用途，其中該患者為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。
9. 如請求項7之用途，其中該患者為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。

10. 如請求項1之用途，其中該至少兩種DAA包含PSI-7977及TMC-435。
11. 如請求項10之用途，其中該治療持續12週。
12. 如請求項10之用途，其中該患者為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。
13. 如請求項11之用途，其中該患者為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。
14. 如請求項1之用途，其中該至少兩種DAA包含PSI-7977及達拉他韋(daclatasvir)。
15. 如請求項14之用途，其中該治療持續12週。
16. 如請求項14之用途，其中該患者為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。
17. 如請求項15之用途，其中該患者為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。
18. 如請求項1之用途，其中該至少兩種DAA包含PSI-7977及GS-5885。
19. 如請求項18之用途，其中該治療持續12週。
20. 如請求項18之用途，其中該患者為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。
21. 如請求項19之用途，其中該患者為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。
22. 如請求項1之用途，其中該至少兩種DAA包含BMS-790052及BMS-650032，且該治療持續10、11或12週。
23. 如請求項22之用途，其中該治療持續12週。

24. 如請求項22之用途，其中該患者為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。
25. 如請求項23之用途，其中該患者為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。
26. 如請求項1之用途，其中該至少兩種DAA包含梅利他濱(mericitabine)及丹諾普韋(danoprevir)，且該治療持續12週。
27. 如請求項26之用途，其中該患者為感染HCV基因型1之未經歷治療之患者。
28. 如請求項1之用途，其中該至少兩種DAA包含INX-189及達拉他韋。
29. 一種PSI-7977及病毒唑之用途，其用於製造供治療感染HCV基因型1之未經歷治療之患者之HCV的藥劑，其中該治療不包括向該患者投與干擾素，且該治療持續8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24週。
30. 如請求項29之用途，其中該治療持續12週。

八、圖式：

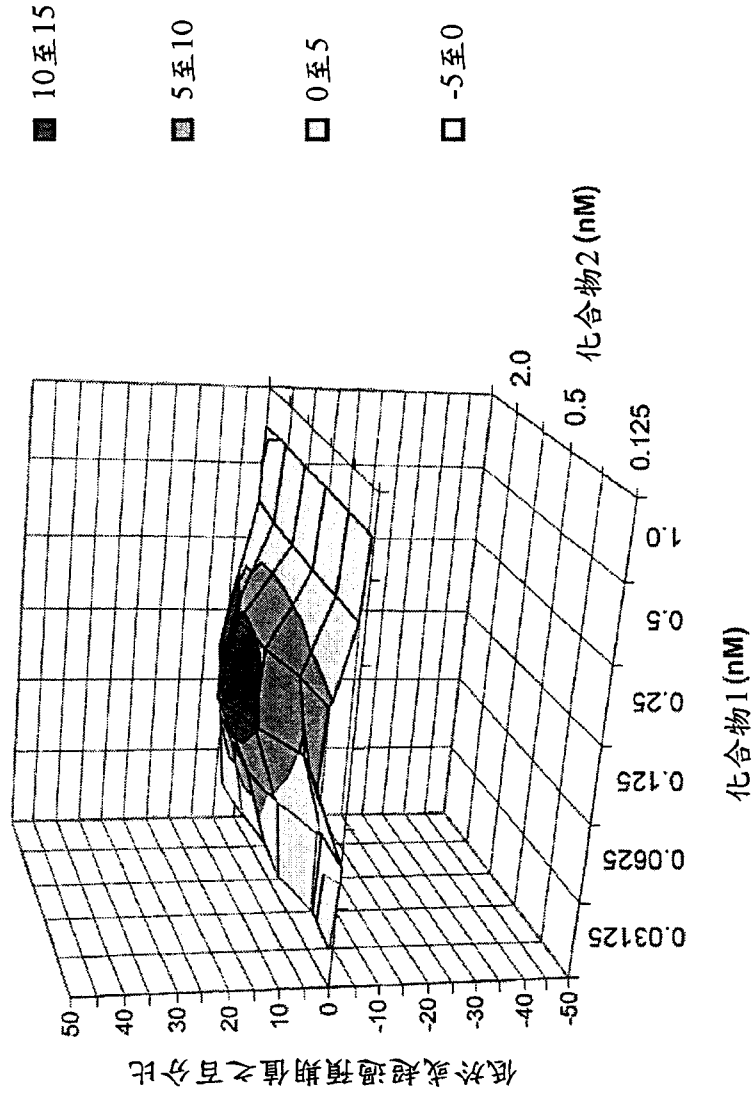


圖 1

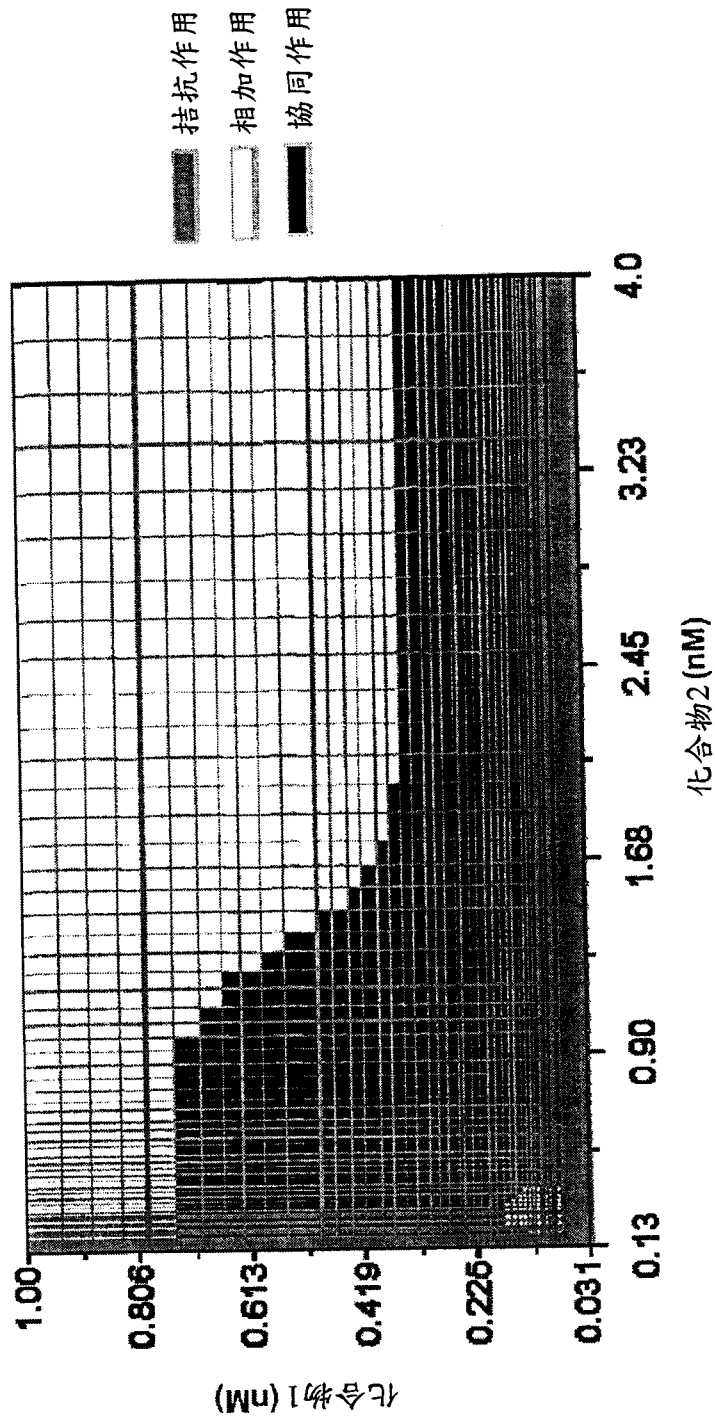


圖2

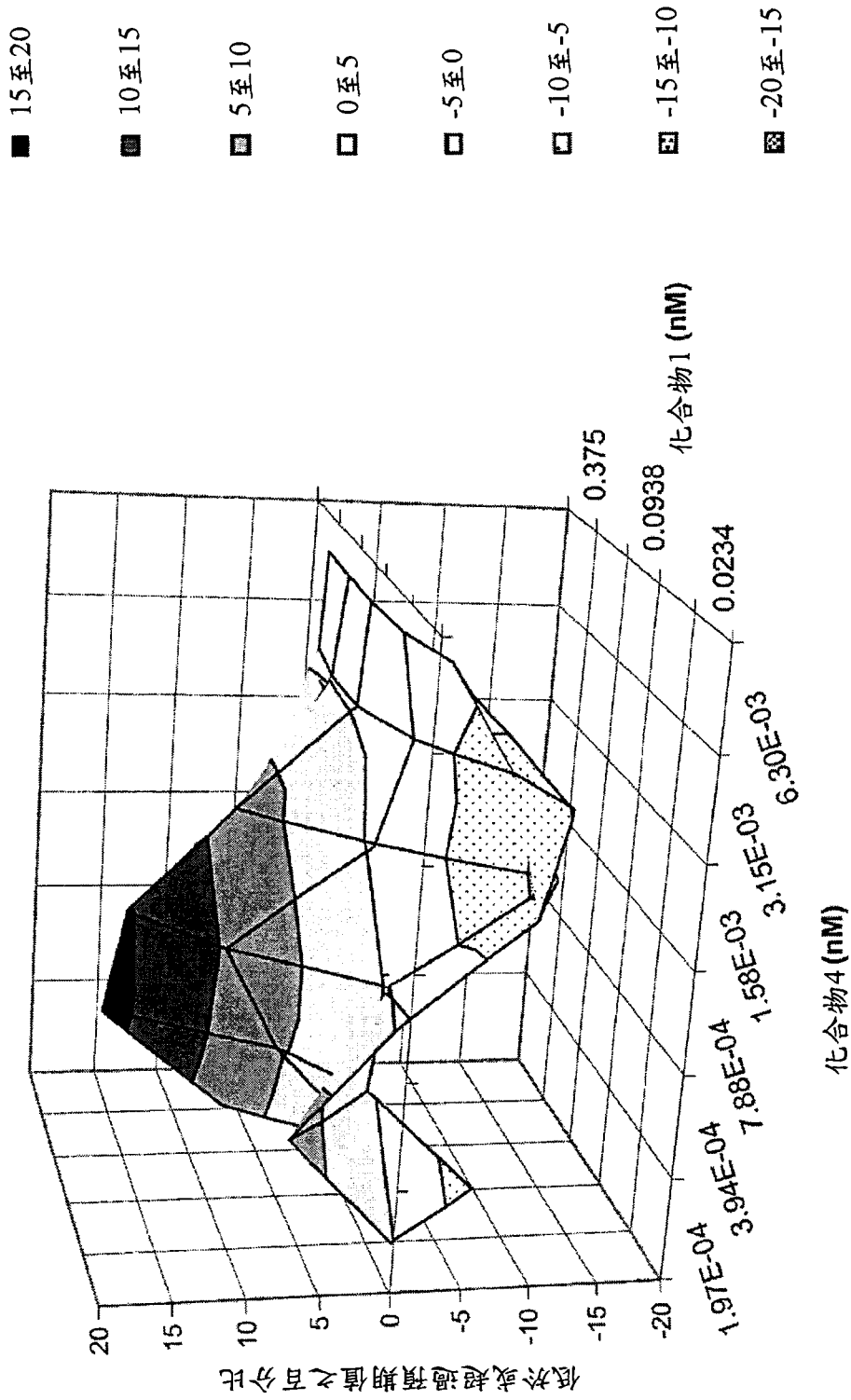


圖3

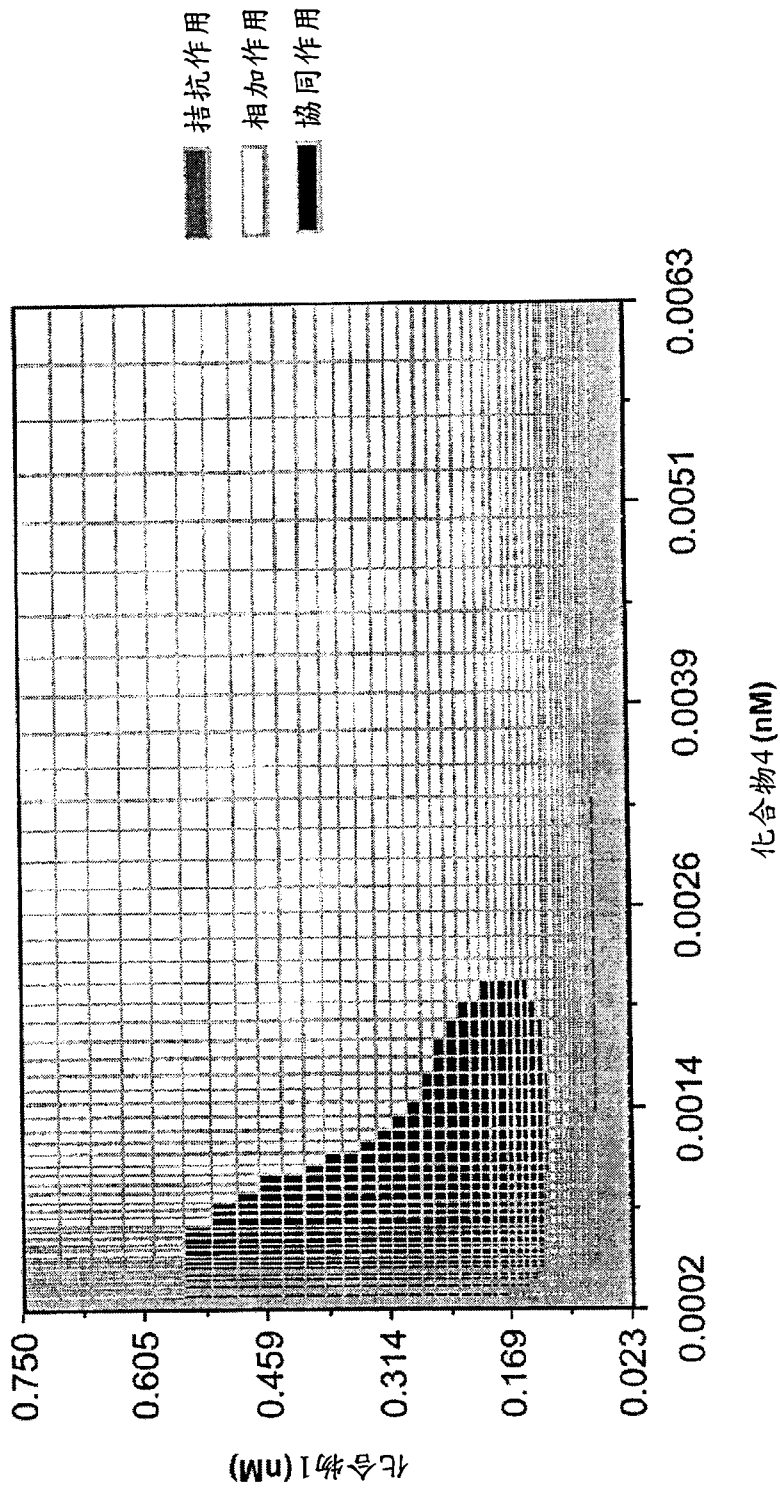


圖4

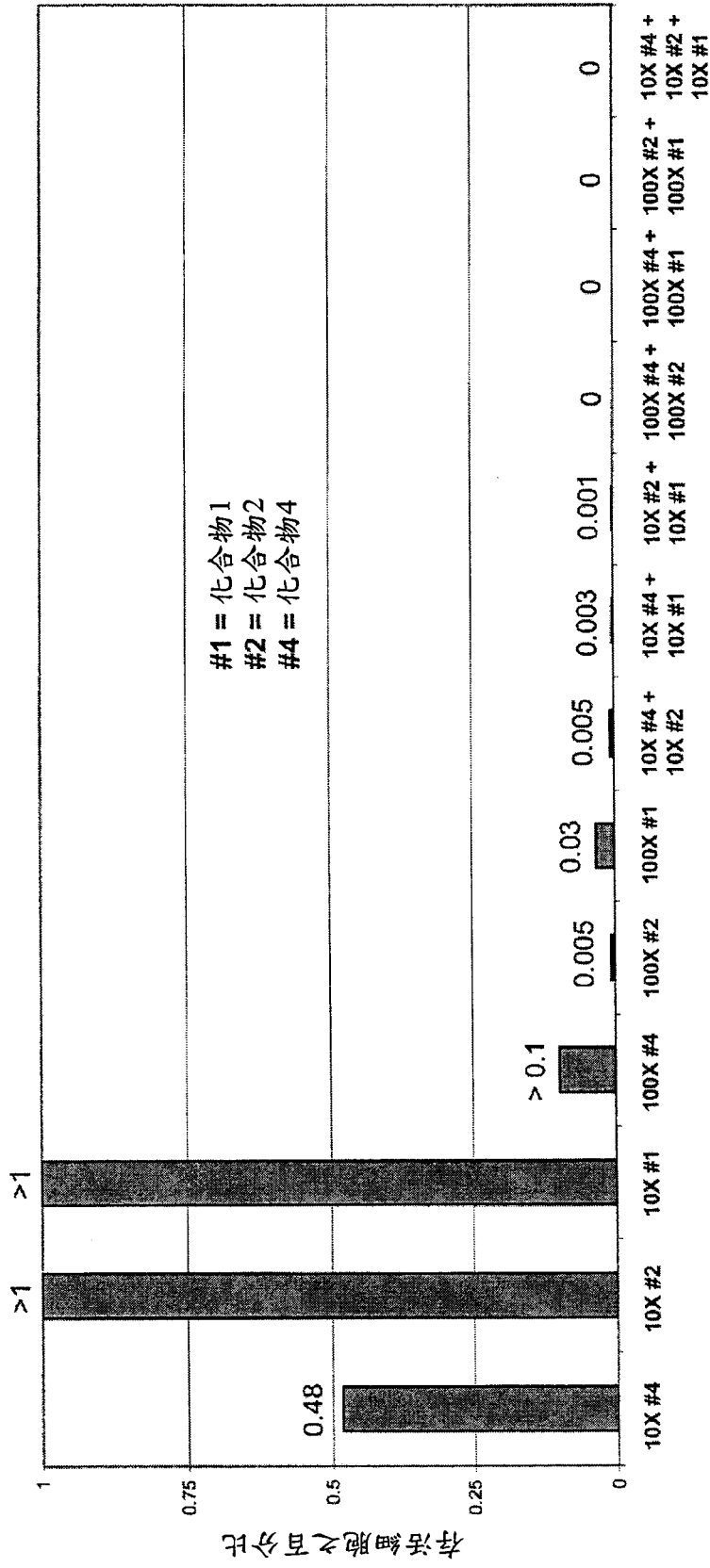


圖 5A

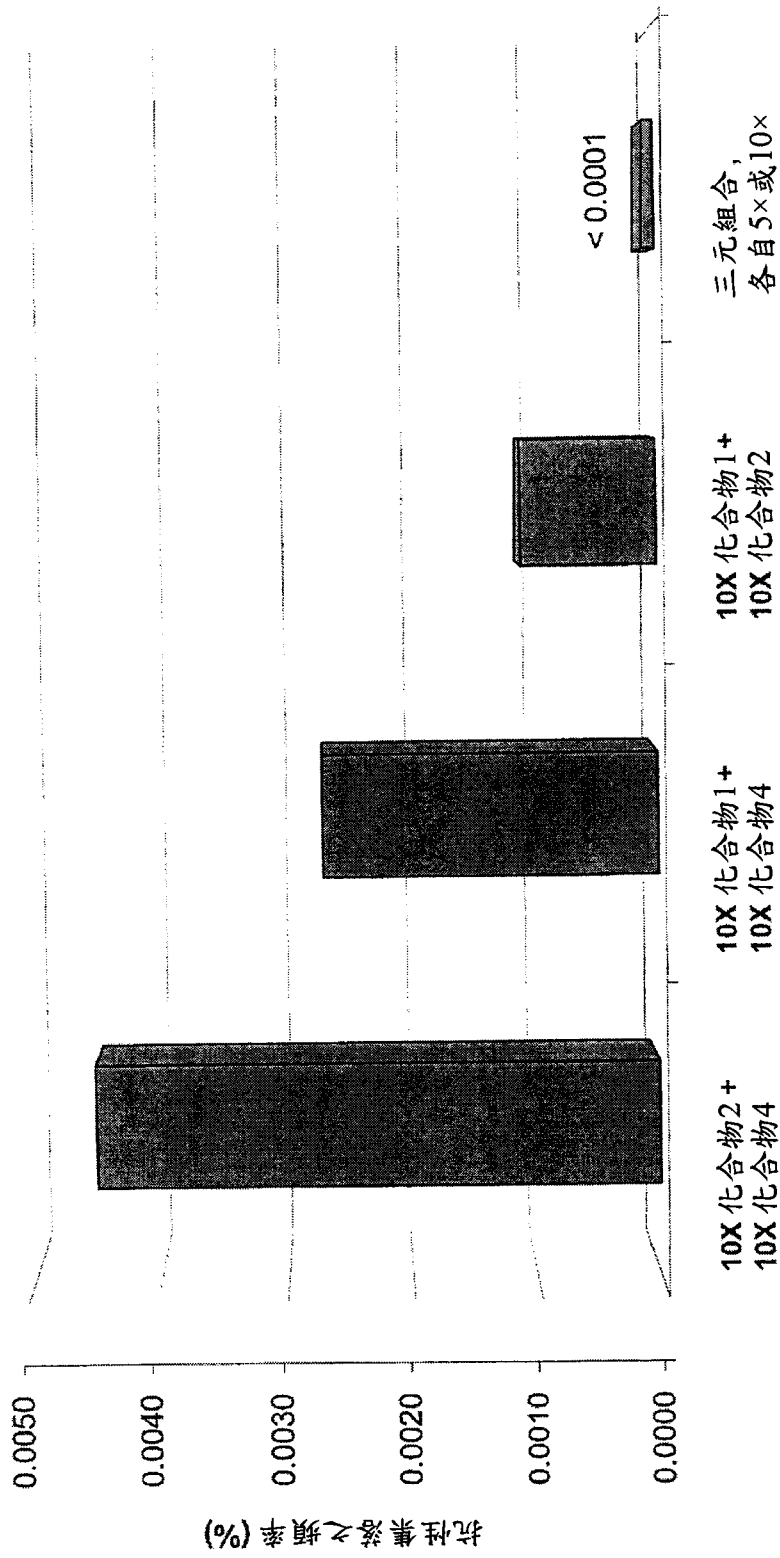


圖 5B

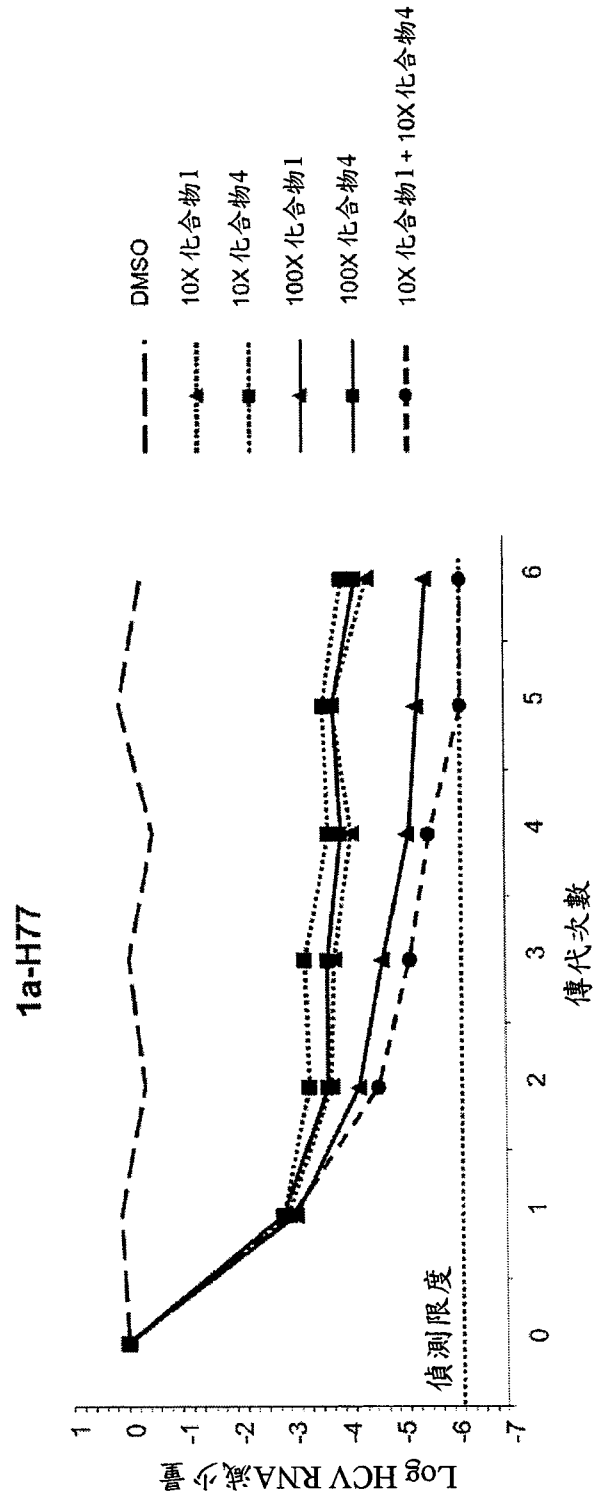


圖5C

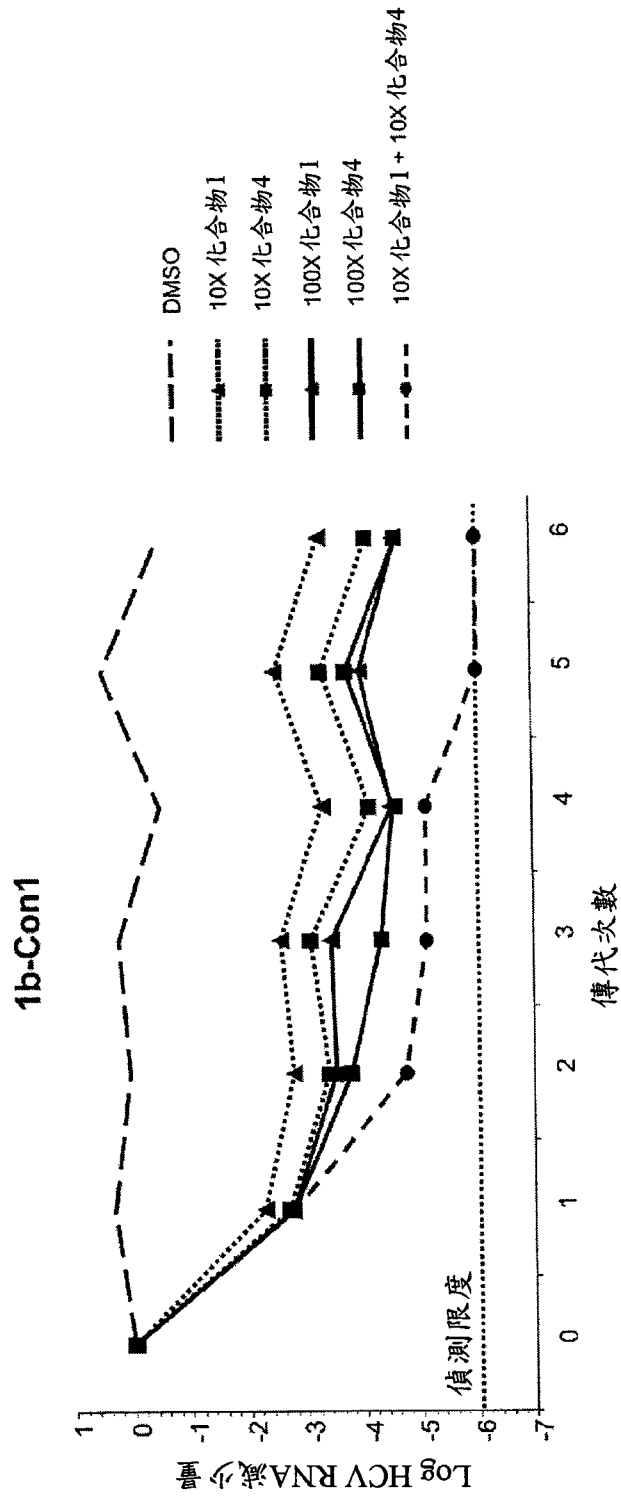


圖5D

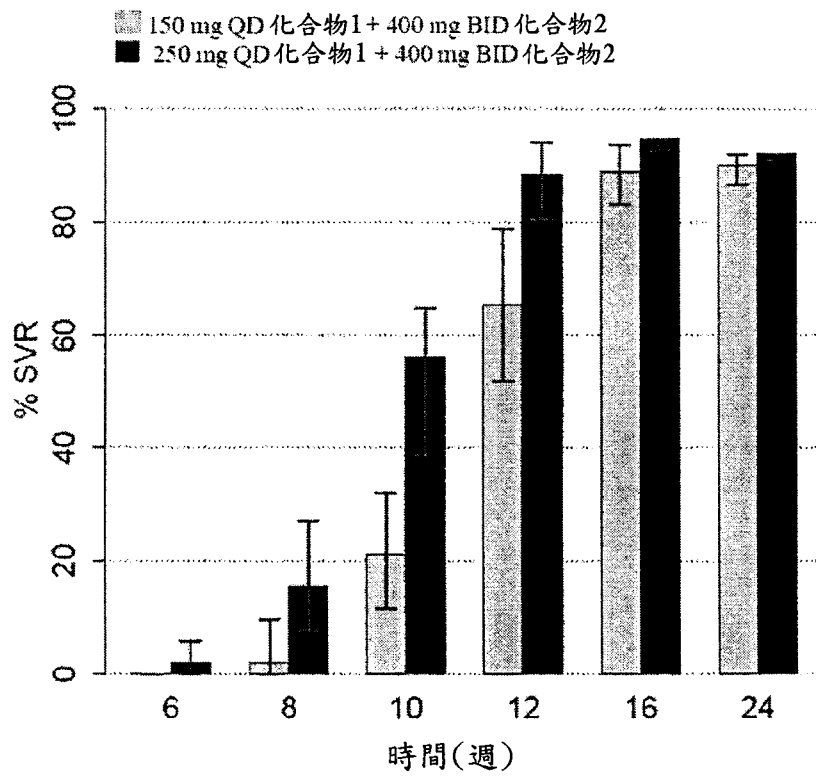


圖6A

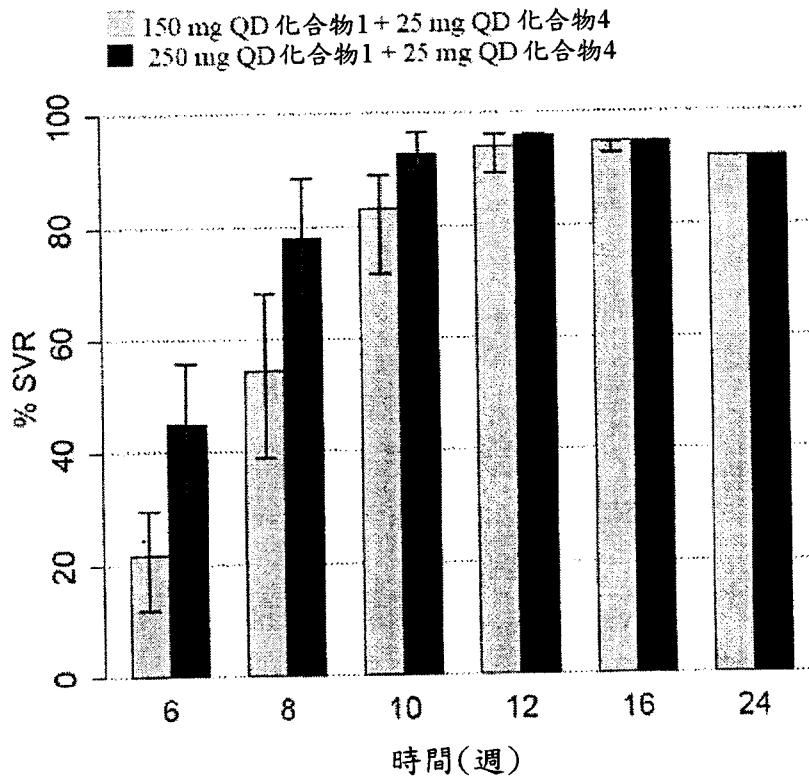


圖6B

■ 150 mg QD 化合物1 + 400 mg BID 化合物2 + 25 mg QD 化合物4  
■ 250 mg QD 化合物1 + 400 mg BID 化合物2 + 25 mg QD 化合物4

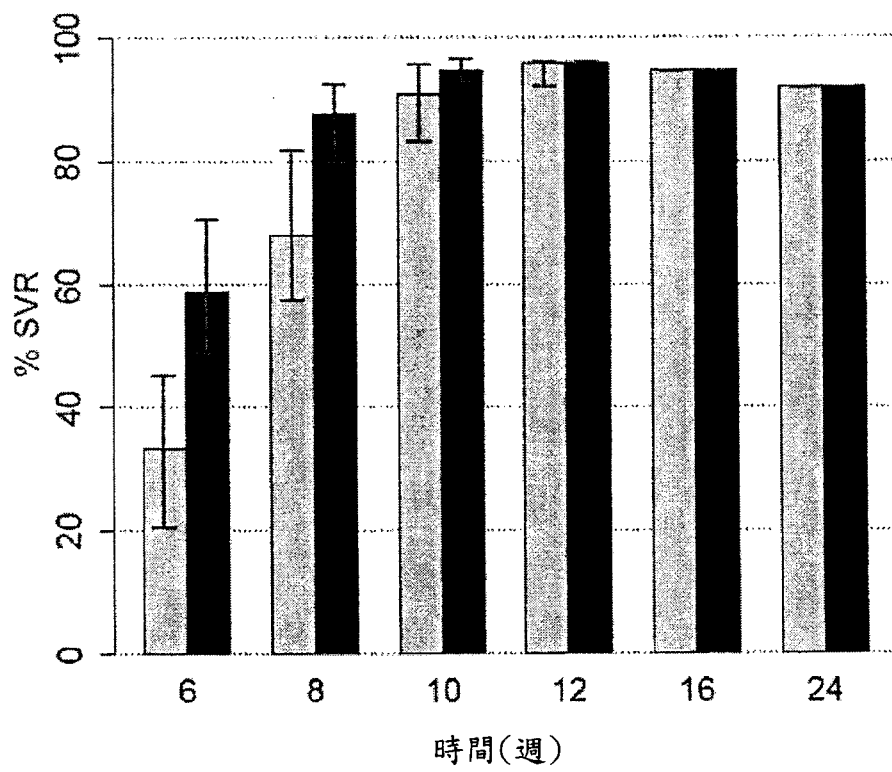


圖 6C

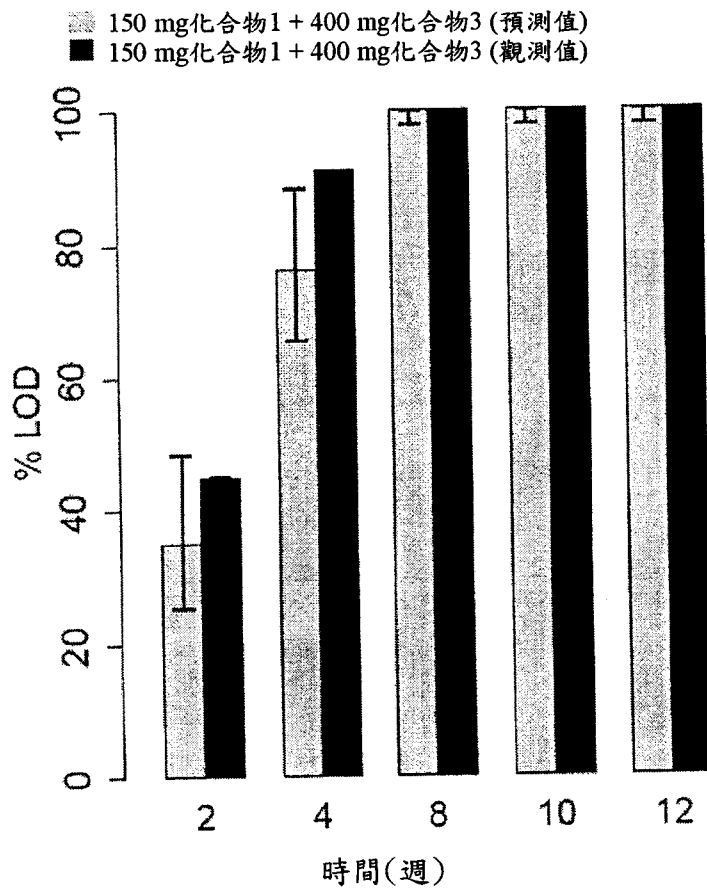


圖7

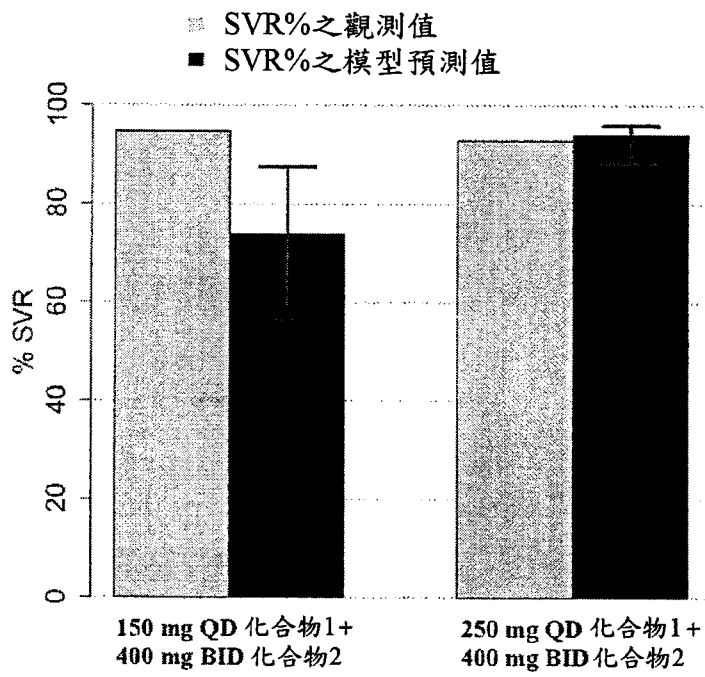


圖 8

BMS-790052 (60mg QD)+ BMS-650032 (600 mg BID)

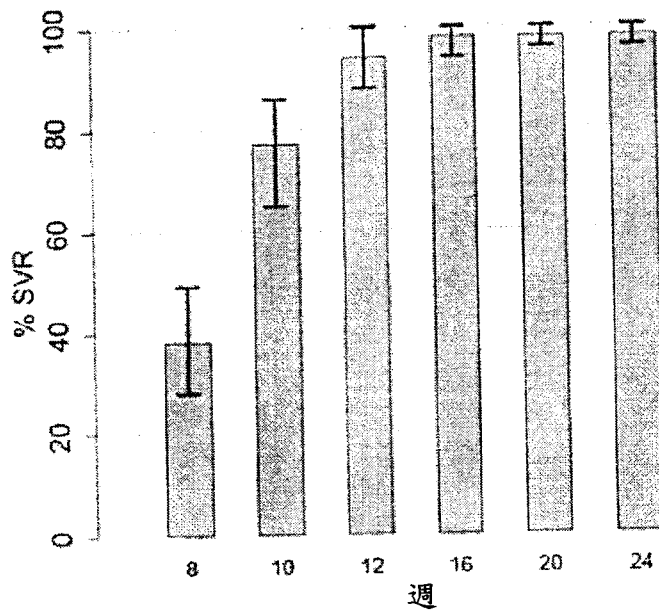


圖9

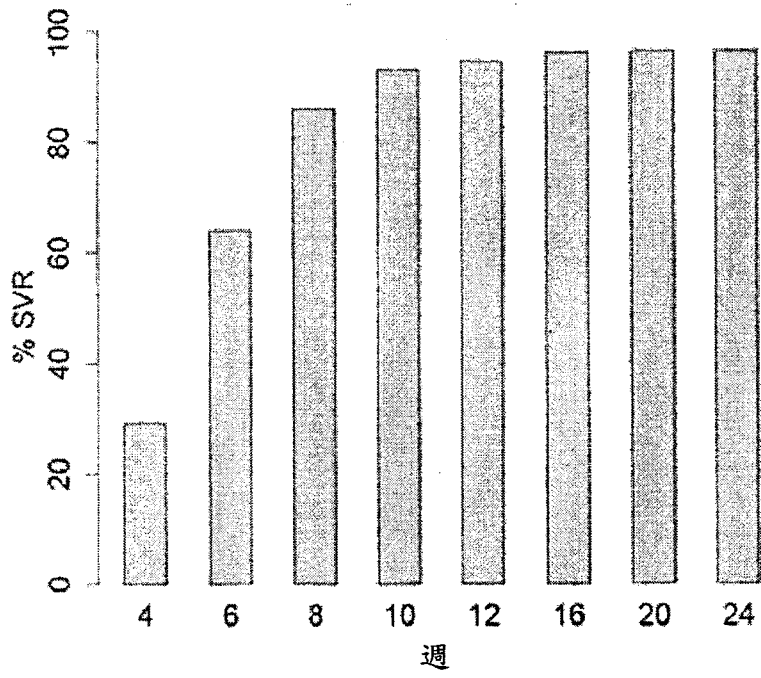


圖10

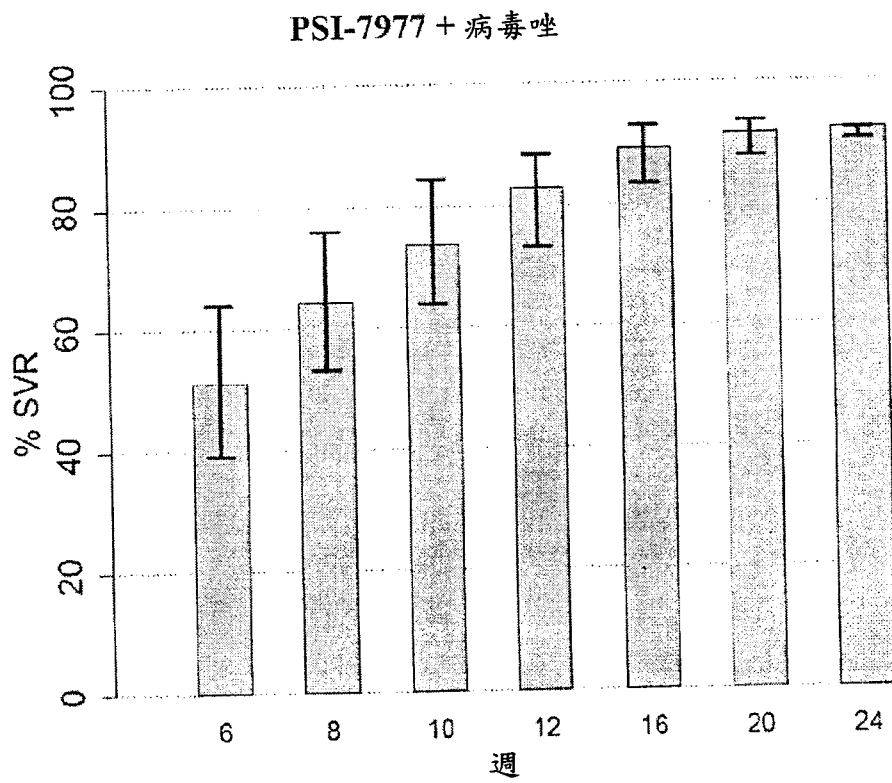


圖11

PSI-7977 + 達拉他韋

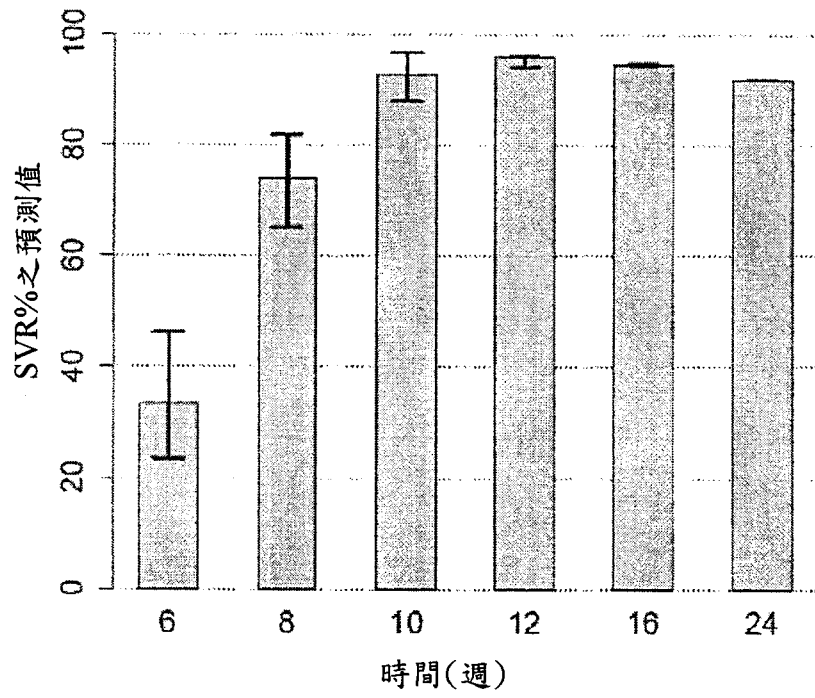


圖12

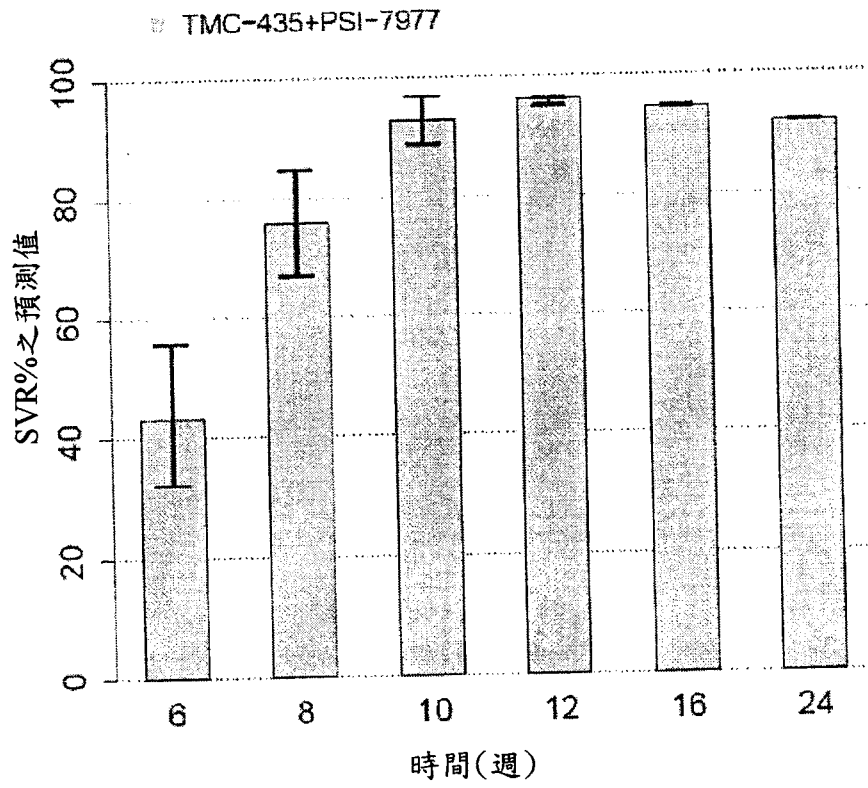


圖13

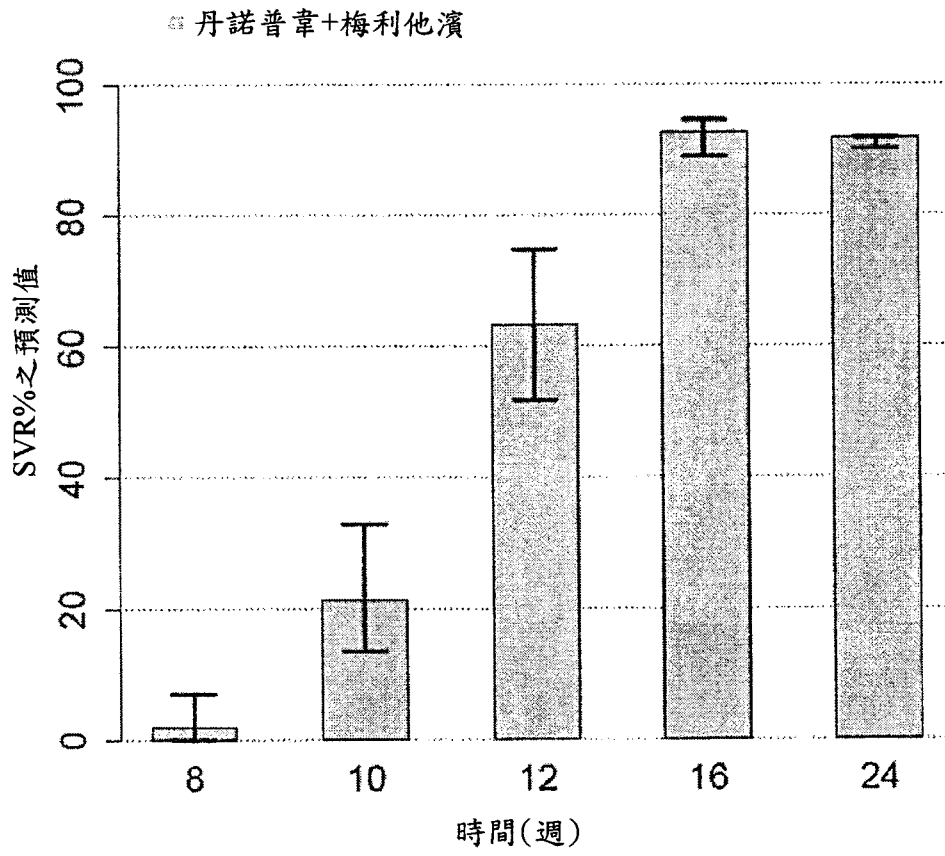


圖14

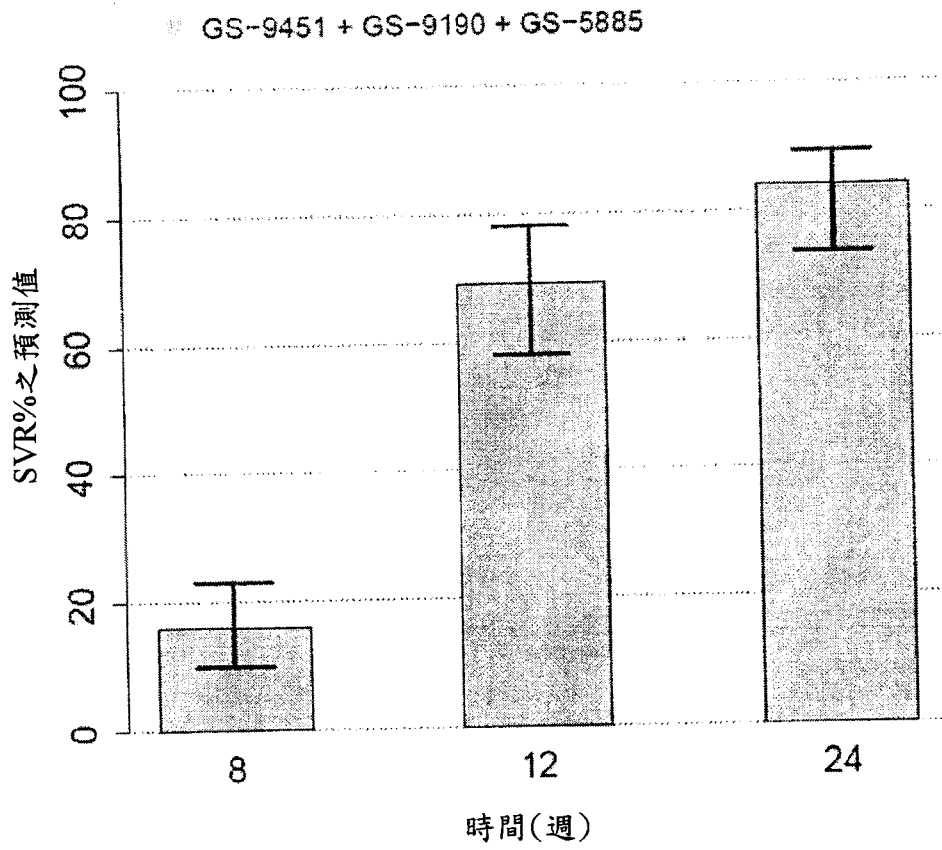


圖 15

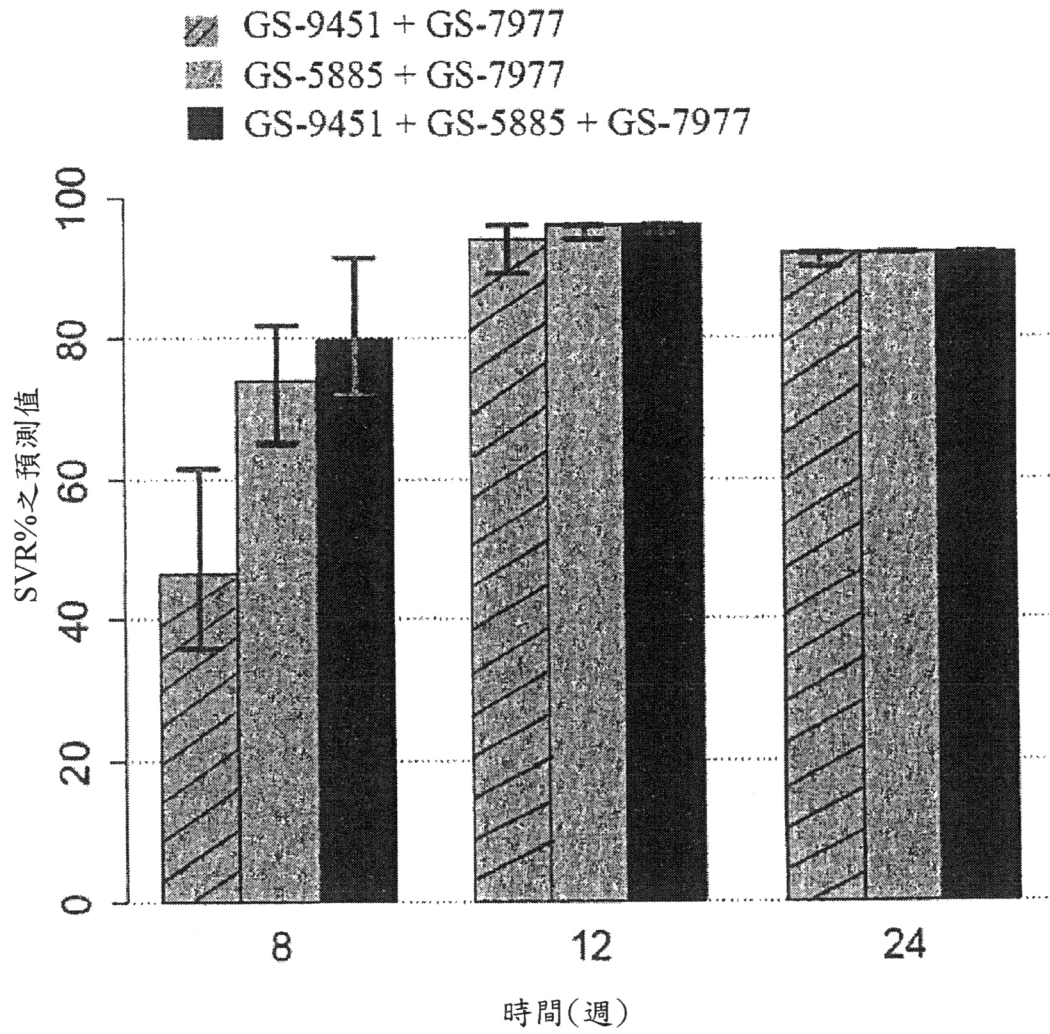


圖16

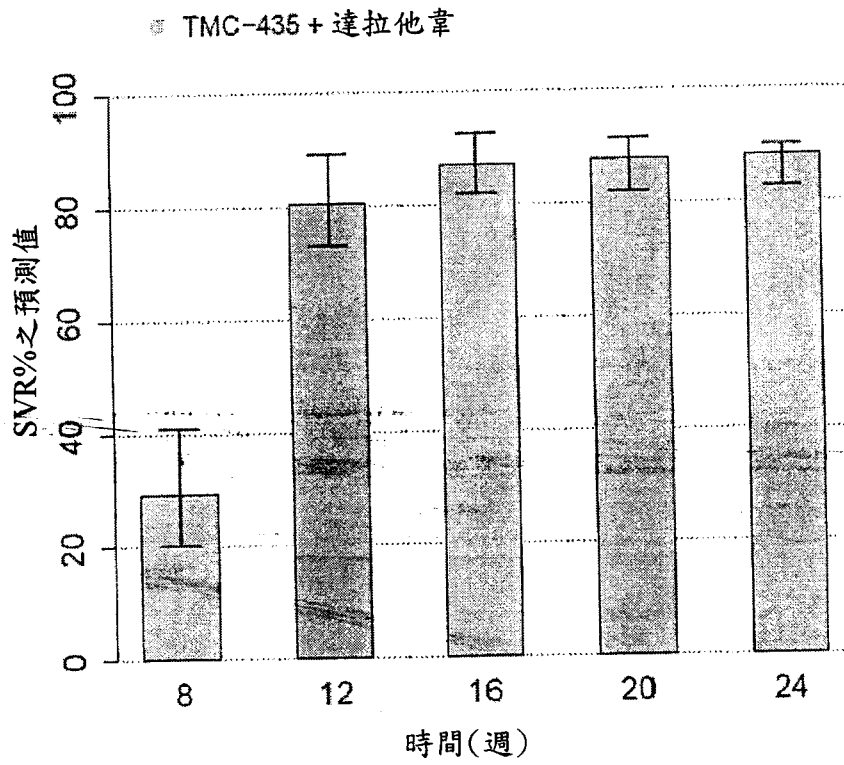


圖17