



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I874330 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：108138718

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 10 月 25 日

(51)Int. Cl. : A61K38/19 (2006.01)

A61P7/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/10/26 日本

2018-202097

(71)申請人：日商協和麒麟股份有限公司 (日本) KYOWA KIRIN CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：辻幸惠 TSUJI, YUKIE (JP)；児玉都 KODAMA, MIYAKO (JP)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

期刊 Jong Wook Lee et al Efficacy and Safety of Romiplostim in Patients with Aplastic Anemia Refractory to Immunosuppressive Therapy: 1-Year Interim Analysis of Phase 2 Clinical Trial Blood 128 (22) : 3910 2016 pages 1-2

審查人員：江盈盈

申請專利範圍項數：4 項 圖式數：3 共 31 頁

(54)名稱

用於治療再生不良性貧血之醫藥組合物

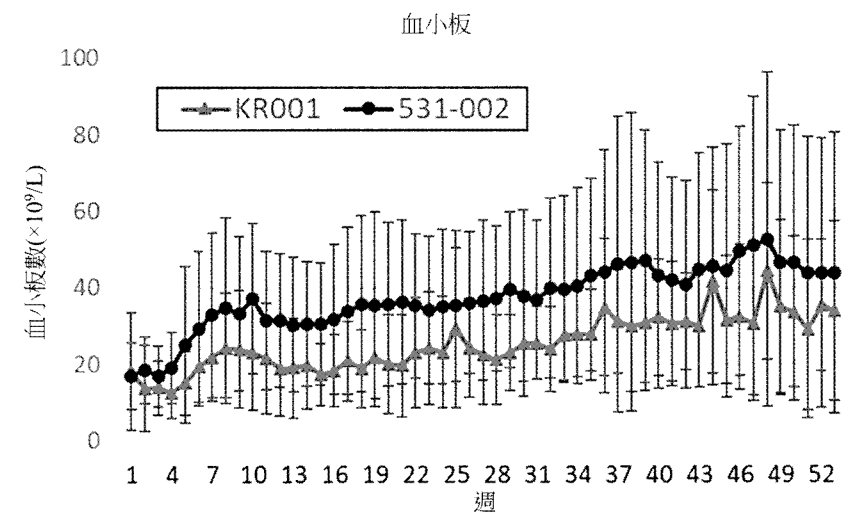
(57)摘要

本發明係關於一種再生不良性貧血之治療用醫藥組合物，其特徵在於：其係以羅米司亭作為有效成分，且一週 1 次進行皮下投予，自投予開始 4 週內按照以羅米司亭計為 10 µg/kg/週投予，第 5 週以後按照以羅米司亭計多於 10 µg/kg/週且最大 20 µg/kg/週投予。

指定代表圖：

符號簡單說明：
無

Ph2與Ph2/3中之血小板數之推移



Ph2 (KR001) 試驗 10 μ g/kg 群 (N=10) 、 Ph2/3 (531-002) 試驗 全例 (N=31)

【圖1】



I874330

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療再生不良性貧血之醫藥組合物

【中文】

本發明係關於一種再生不良性貧血之治療用醫藥組合物，其特徵在於：其係以羅米司亭作為有效成分，且一週1次進行皮下投予，自投予開始4週內按照以羅米司亭計為10 $\mu\text{g/kg}$ /週投予，第5週以後按照以羅米司亭計多於10 $\mu\text{g/kg}$ /週且最大20 $\mu\text{g/kg}$ /週投予。

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療再生不良性貧血之醫藥組合物

【技術領域】

【0001】

本發明係關於一種以羅米司亭(Romiplostim)為有效成分之再生不良性貧血之治療用醫藥組合物。

【先前技術】

【0002】

再生不良性貧血(Aplastic Anemia, AA)係一種以末梢血中之所有血球減少(全血球減少)及骨髓之細胞密度降低(發育不全)為特徵之疾病。作為AA之自覺症狀，確認到勞作時之氣喘、心悸、眩暈等貧血症狀、由感染所導致之發熱以及皮下出血斑、牙齦出血、鼻出血等出血傾向。作為他覺所見，確認到顏面蒼白、類貧血之眼瞼結膜、皮下出血、牙齦出血等。AA存在因轉變為骨髓化生不良症候群(MDS)或急性骨髓性白血病(AML)、出血傾向或傳染病而致死之情形。於日本，1972年由厚生勞動省指定為指定難症。

【0003】

AA之治療有血小板或紅血球之輸血、粒細胞菌落形成刺激因子(G-CSF)等造血因子之投予等支持療法、以及作為以造血功能之恢復為目標之治療之免疫抑制療法、蛋白同化類固醇療法、造血幹細胞移植。AA視重症度而預後或治療方針大為不同，因此根據不同之重症度而示出治療準則。

【0004】

於日本之治療準則中，對於階段1～2a(輕症～無需輸血之中等症)之AA患者(血小板數100000/ μ L以上，僅確認貧血及嗜中性球數減少之患者除外)，推薦開始利用環孢素(Cyclosporin A；CsA)之治療，研究其效果。利用環孢素之治療反應最遲於8週以內出現，因此於治療後8週以內未確認到血小板數或網狀紅血球數上升之情形時，根據血球減少之進行之有無、輸血之必要性、自覺症狀之有無等，併用抗人胸腺細胞免疫球蛋白(ATG)或艾曲波帕(Eltrombopag：EPAG)等分別選擇適合之治療法。

【0005】

於階段2b～5(必須輸血之中等症～最重症)之AA患者中，對於未達40歲且存在HLA(Human Leukocyte Antigen，人類白細胞抗原)相容性同胞供者之患者，造血幹細胞移植為主要治療法。對於不適應移植之患者及40歲以上之患者，主要進行利用ATG、CsA等免疫抑制療法之治療，視需要研究併用EPAG。

【0006】

但是，造血幹細胞移植於10～20%之患者中表現與移植相關之死亡，免疫抑制療法雖然治療奏效，但其長期生存患者之約5～10%轉變為骨髓化生不良症候群(MDS)或急性骨髓性白血病(AML)。免疫抑制療法之奏效率為33～57%左右，對於免疫抑制療法難治癒或不適用之患者，藉由以輸血或造血因子之投予為中心之支持療法謀求延長生命。於貧血或血小板減少之程度較強，且確認伴隨其之中等症以上之臨床症狀之情形時實施輸血，但為了避免未知之傳染病、由抗HLA抗體產生所致之血小板輸血難治癒之表現、造血幹細胞移植時之排斥之風險，輸血必須限於最小限度。

於重症傳染病之風險較高之嗜中性球數 $500/\mu\text{L}$ 以下之患者中，投予G-CSF，但其效果係暫時的。

【0007】

期待藉由對免疫抑制療法難治癒性之重症AA患者併用EPAG而提高治療效果，但於ATG未治療之日本人AA患者之EPAG之臨床試驗資料中，存在即便使用EPAG亦未奏效之患者。又，於實際臨床中，亦假定具有肝障礙之患者、經口投予製劑但因高齡而服藥適應性之維持較難之患者等顧慮投予EPAG之患者。如此，即便為以利用EPAG之造血功能之恢復為目標之藥物療法亦存在無法期待效果之患者，需要安全且有效性更高之治療法。

【0008】

羅米司亭係與作為內源性血小板生成素(TPO)之受體之c-Mpl相結合而使血小板產生亢進之血小板造血刺激因子製劑(專利文獻1)。羅米司亭於2008年7月於澳大利亞作為「成人慢性免疫性(特發性)血小板減少性紫斑病患者(ITP)中之血小板減少症」之治療藥得到認可以後，於60多個國家得到認可，以Romiplate(註冊商標)等銷售名進行製造銷售。

【0009】

c-Mpl不僅於巨核細胞系前驅細胞中表現，亦於骨髓中之進一步未分化之造血幹/前驅細胞中表現，提示TPO藉由使c-Mpl活化而促進多系統之血球產生。因此，期待羅米司亭對AA之效果，以成人AA患者為對象開始臨床開發。自2014年開始以免疫抑制療法難治癒之AA患者為對象之羅米司亭之第II相臨床(Ph2)試驗(非專利文獻1)，2016年開始第II/III相臨床(Ph2/3)試驗(非專利文獻2)。於該等臨床試驗中，一週1次皮下投予羅米司

亭，以血小板、紅血球、嗜中性球反應、自血小板輸血之脫離等為指標驗證藥效，明確了首次投予量為10 µg/kg具有最強藥效。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0010】

[專利文獻1]

WO2000/024770

[非專利文獻]

【0011】

[非專利文獻1]

Lee et al., "Efficacy and Safety of Romiplostim in Patients with Aplastic Anemia Refractory to Immunosuppressive Therapy: 1-Year Interim Analysis of Phase 2 Clinical Trial" Blood (2016) 128: 3910

[非專利文獻2]

Lee et al., "Hematologic Response to Romiplostim Treatment Is Associated with Stimulation of Primitive Stem/Progenitor Cells and Stromal Cells in Patients with Aplastic Anemia Refractory to Immunosuppressive Therapy: A 2-Year Interim Exploratory Analysis of a Phase 2 Clinical Trial" Blood (2017) 130: 1167

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

【0012】

本發明之課題在於提供一種使用羅米司亭之再生不良性貧血之有效

之治療方法。

[解決問題之技術手段]

【0013】

發明者等進行了銳意研究，結果發現，藉由以特定之用法及用量投予羅米司亭，於再生不良性貧血之治療中能夠獲得較高之有效性及安全性，從而完成了本發明。

【0014】

即，本發明關於以下之(1)～(8)。

(1)一種再生不良性貧血治療用醫藥組合物，其特徵在於：其係以羅米司亭為有效成分，且一週1次進行皮下投予，自投予開始4週內按照以羅米司亭計為10 $\mu\text{g/kg}$ /週投予，第5週以後按照以羅米司亭計多於10 $\mu\text{g/kg}$ /週且最大20 $\mu\text{g/kg}$ /週投予。

(2)如(1)所記載之醫藥組合物，其特徵在於：投予量變更後繼續投予相同用量4週以上。

(3)如(1)所記載之醫藥組合物，其特徵在於：5週至8週按照以羅米司亭計為15 $\mu\text{g/kg}$ /週投予，9週以後按照以羅米司亭計最大20 $\mu\text{g/kg}$ /週投予，投予量變更後繼續投予相同用量4週以上。

(4)如(1)所記載之醫藥組合物，其特徵在於：5週至8週按照以羅米司亭計為15 $\mu\text{g/kg}$ /週投予，9週至12週按照以羅米司亭計為20 $\mu\text{g/kg}$ /週投予，13週以後按照以羅米司亭計為5～20 $\mu\text{g/kg}$ /週投予，投予量變更後繼續投予相同用量4週以上。

(5)如(1)所記載之醫藥組合物，其特徵在於：5週以後按照以羅米司亭計為15或20 $\mu\text{g/kg}$ /週投予，投予量變更後繼續投予相同用量4週以上。

(6)如(1)至(4)中任一項所記載之醫藥組合物，其特徵在於：第5週以後之增量幅度以羅米司亭計為5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。

(7)一種再生不良性貧血治療用醫藥組合物，其特徵在於：以羅米司亭為有效成分，且一週1次進行皮下投予，自投予開始4週內按照以羅米司亭計為10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ 投予，第5週以後之增量幅度以羅米司亭計為5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。

(8)如(7)所記載之醫藥組合物，其特徵在於：投予量變更後繼續投予相同用量4週以上。

[發明之效果]

【0015】

根據本發明，可於免疫抑制劑不奏效之再生不良性貧血患者中之羅米司亭之治療中達成較高之藥效。

【圖式簡單說明】

【0016】

圖1表示Ph2與Ph2/3中之血小板數之推移。圖表中，下方淺色之線表示Ph2(KR001)試驗 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 開始群(N = 10)，上方濃色之線表示Ph2/3(531-002)試驗 全例(N = 31)之平均值。誤差棒表示標準偏差。橫軸表示自投予開始之週數，縱軸表示血小板數。

圖2表示Ph2與Ph2/3中之血紅蛋白值之推移。圖表中，下方淺色之線表示Ph2(KR001)試驗 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 開始群(N = 10)，上方濃色之線表示Ph2/3(531-002)試驗 全例(N = 31)之平均值。誤差棒表示標準偏差。橫軸表示自投予開始之週數，縱軸表示血紅蛋白值。

圖3表示Ph2與Ph2/3中之嗜中性球之值之推移。圖表中，下方淺色之線表示Ph2(KR001)試驗 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 開始群(N = 10)，上方濃色之線表示

Ph2/3(531-002)試驗 全例(N=31)之平均值。誤差棒表示標準偏差。橫軸表示自投予開始之週數，縱軸表示嗜中性球數。

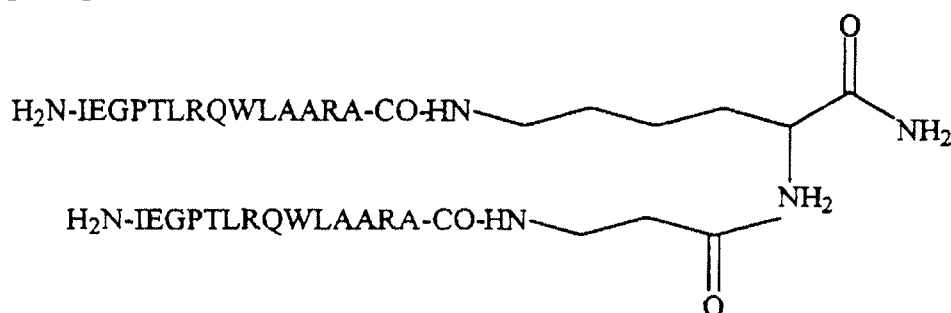
【實施方式】

【0017】

「羅米司亭」

羅米司亭係分子量約59 kDa之基因重組融合蛋白，係由包含269個胺基酸殘基(序列編號1)之次單元2分子構成之二聚物。單體之269個胺基酸中第2～228為人IgG(Immunoglobulin G，免疫球蛋白G)1之Fc區，又，第229～269包括包含人血小板生成素受體(c-Mpl)結合序列之肽。關於羅米司亭，包含2個c-Mpl結合區之肽鏈與人IgG1之Fc區之C-末端結合之單鏈進行雙硫結合，形成二聚物。

[化1]



C2634H4086N7220790S18

M_w : 59085

【0018】

羅米司亭具有血小板生成活性及/或巨核細胞生成活性。羅米司亭藉由與作為內源性血小板生成素(TPO)之受體之c-Mpl結合而使血小板產生亢進，作為血小板造血刺激因子製劑發揮作用。TPO為人之巨核細胞、血小板造血刺激因子，1994年進行基因選殖。認為羅米司亭藉由與c-Mpl結

合而活化，促進骨髓前驅細胞至巨核細胞之過程中之細胞之增殖及分化，結果使血小板(以下，亦表述為PLT)增加。

【0019】

於本發明中，羅米司亭之製造方法只要作為醫藥被容許，則無特別限定。

【0020】

「再生不良性貧血」

再生不良性貧血(Aplastic Anemia, AA)係以末梢血中之所有血球減少(全血球減少)以及骨髓之細胞密度降低(發育不全)為特徵之疾病。實際上，藉由將具有同樣特徵之概念更明確之其他疾病排除在外而診斷為AA，但疾病之本態可謂「儘管無顯示骨髓毒性之藥劑之影響，但造血幹細胞持續性減少之狀態」。

【0021】

AA之診斷中，作為臨床所見確認貧血、出血傾向、偶爾發熱，必須滿足血紅蛋白(Hb)濃度未達10 g/dL、嗜中性球未達1500/ μ L、血小板未達100000/ μ L這3個項目中之至少2個。進而，於可否定血球減少、骨髓發育不全及其他全血球減少所導致之疾病之情形時診斷為AA，但存在與MDS之鑑別較困難之情形。

【0022】

AA根據成因分為先天性及後天性。先天性中頻度最高的為范康尼氏頑固性(Fanconi)貧血，其係常染色體劣性之遺傳性疾病，除骨髓發育不全外，以骨骼系之畸形、身高低、性腺功能不全等畸形為特徵。又，後天性之AA存在特發性(一次性)、由各種藥劑或放射線曝射、苯等化學物質

所導致之二次性、以及伴隨肝炎後之發病或陣發性夜間血紅素尿症之特殊型。後天性之AA中，於日本國內大部分被認為係特發性(一次性)。

【0023】

AA之治療有血小板或紅血球之輸血、G-CSF等造血因子之投予等支持療法、以及作為以造血功能之恢復為目標之治療之免疫抑制療法、蛋白同化類固醇療法、造血幹細胞移植。AA視重症度而預後或治療方針大為不同，因此根據不同重症度而示出治療準則。如上所述，對於階段1～2a(輕症～無需輸血之中等症)之AA患者推薦利用CsA之治療，適當併用ATG或EPAG。於階段2b～5(必須輸血之中等症～最重症)之AA患者中，研究併用造血幹細胞移植、或免疫抑制療法或者免疫抑制療法與EPAG之併用。對於免疫抑制療法難治癒或不適用之患者，採用以輸血或造血因子為中心之支持療法。

【0024】

「本發明之醫藥組合物」

本發明之「以羅米司亭為有效成分之再生不良性貧血治療用醫藥組合物」(以下，稱為「本發明之醫藥組合物」)藉由靜注(亦稱為經靜脈投予或靜脈注射)或點滴靜注(亦稱為點滴靜脈注射或點滴)，對AA患者進行皮下投予(皮下注射)。

【0025】

本發明之醫藥組合物包含藥理學上容許之一種或其以上之載體、添加劑或者pH調整劑等。作為添加劑，例如可列舉：等張劑、緩衝劑、增溶劑及防腐劑等。

【0026】

作為等張劑，並無特別限定，例如可列舉：氯化鈉、氯化鈣、氯化鉀、氯化鎂、果糖、葡萄糖及D-甘露醇。

【0027】

作為緩衝劑，例如可列舉：包含磷酸二氫鉀、磷酸氫二鉀、磷酸三鈉、磷酸二氫鈉及磷酸氫二鈉、檸檬酸鈉、檸檬酸鈉水合物之組合物。

【0028】

作為增溶劑，例如可列舉：乙醇、乙二胺、癸酸、L-麩胺酸、L-離胺酸、氧化鈣、氧化鎂、山梨醇酐三油酸酯、D-山梨醇、菸鹼醯胺、丙二醇、聚山梨醇酯80及聚桂醇(9E.0.)等。

【0029】

作為防腐劑，例如可列舉：苯酚、乙二胺四乙酸鈉、氯化苄烷銨、氯甲酚、氯丁醇、水楊酸鈉、對羥基苯甲酸乙酯及對羥基苯甲酸丁酯等。

【0030】

作為pH調整劑，例如可列舉：鹽酸、稀鹽酸、甘胺酸、琥珀酸、磷酸、磷酸鹽、乙酸、酒石酸及葡甲胺等。

【0031】

本發明之醫藥組合物之形態並無特別限定，可為為了皮下投予用而預先製備之形態，亦可為於使用時將稀釋或者冷凍乾燥之羅米司亭溶解於水等注射用溶劑而製備之形態。

【0032】

本發明之醫藥組合物填充於玻璃容器及塑膠容器等而進行提供。容器之形狀並無特別限定，例如可列舉：小瓶、注射器、袋及瓶子等。

【0033】

作為本發明之醫藥組合物之較佳之一例，可列舉藉由將羅米司亭與藥理學上能夠容許之添加物一起依據慣例進行冷凍乾燥而獲得之粉末狀製劑。作為此種醫藥組合物之具體例，可列舉Romiplate(註冊商標)。關於Romiplate(註冊商標)，羅米司亭之冷凍乾燥物包含作為添加物之D-甘露醇、精製白糖、L-組胺酸、聚山梨醇酯20、稀鹽酸，於投予前適當溶解於注射用水而使用。

【0034】

「本發明之醫藥組合物之用法、用量」

本發明之醫藥組合物自投予開始4週內按照以羅米司亭計為10 $\mu\text{g/kg/}$ 週之固定用量一週1次皮下投予，第5週以後根據患者之症狀適當進行增減。

【0035】

於第1實施形態中，本發明之醫藥組合物自投予開始4週內按照以羅米司亭計為10 $\mu\text{g/kg/}$ 週投予，第5週以後按照以羅米司亭計多於10 $\mu\text{g/kg/}$ 週且最大20 $\mu\text{g/kg/}$ 週投予。

【0036】

於第2實施形態中，本發明之醫藥組合物自投予開始4週內按照以羅米司亭計為10 $\mu\text{g/kg/}$ 週投予，5週至8週按照以羅米司亭計為15 $\mu\text{g/kg/}$ 週投予，9週以後按照以羅米司亭計最大20 $\mu\text{g/kg/}$ 週投予，投予量變更後繼續投予相同用量4週以上。

【0037】

於第3實施態樣中，本發明之醫藥組合物自投予開始4週內按照以羅米司亭計為10 $\mu\text{g/kg/}$ 週投予，5週至8週按照以羅米司亭計為15 $\mu\text{g/kg/}$ 週

投予，9週至12週按照以羅米司亭計為20 $\mu\text{g/kg}$ /週投予，投予量變更後繼續投予相同用量4週以上。

【0038】

於第4實施態樣中，本發明之醫藥組合物自投予開始4週內按照以羅米司亭計為10 $\mu\text{g/kg}$ /週投予，5週以後按照以羅米司亭計為15或20 $\mu\text{g/kg}$ /週投予，投予量變更後繼續投予相同用量4週以上。

【0039】

於第5實施態樣中，本發明之醫藥組合物自投予開始4週內按照以羅米司亭計為10 $\mu\text{g/kg}$ /週投予，第5週以後之增量幅度按照以羅米司亭計為5 $\mu\text{g/kg}$ /週投予。較佳為投予量變更後繼續投予相同用量4週以上。

【0040】

較佳為投予量變更後繼續投予相同用量4週以上。

【0041】

較佳為第5週以後之增量幅度以羅米司亭計為5 $\mu\text{g/kg}$ /週。

【0042】

本發明之醫藥組合物為了安全投予，於使用開始時及用量調節時較佳為一週1次測定血小板數。即便於維持用量之情形時，較佳為以4週1次為標準測定血小板數。

【0043】

每1次之投予量可於以羅米司亭計不超過5 $\mu\text{g/kg}$ 之範圍內適當進行增減。投予量之增量例如於即便連續4週投予同一用量而未確認到血小板反應(血小板數增加20,000/ μL 以上時，或血小板數為10,000/ μL 以上且自基準線增加100%以上時，或連續8週不依存於血小板輸血)，判斷安全性無

問題之情形時進行。

【0044】

於用量之調整中，較佳為在參照下表之基礎上，設為治療上必要最小限度之用量。

【0045】

[表1]

血小板數	調節方法
200,000/ μ L～400,000/ μ L	減量
超過400,000/ μ L	停藥。於停藥後血小板數減少至200,000/ μ L之情形時，原則上較停藥前之投予量減少5 μ g/kg而恢復投予。再者，於停藥前之投予量為5 μ g/kg以下時血小板數減少至50,000/ μ L之情形時，以與停藥前相同之投予量恢復投予。

【0046】

本發明之醫藥組合物於血球系統之改善(例如，於不依存於輸血之情況下血小板數超過50,000/ μ L，於不依存於輸血之情況下之血紅蛋白濃度超過10 g/dL，且嗜中性球數超過1,000/ μ L)持續8週以上之情形時，較佳為於以羅米司亭計不超過5 μ g/kg之範圍內減量。例如，於以減量後之投予量維持3血球系統之改善4週之情形時，進而於以羅米司亭計不超過5 μ g/kg之範圍內減量，以後每4週考慮減量。又，於投予量以羅米司亭計低於5 μ g/kg之狀態下維持3血球系統之改善4週之情形時，較佳為停藥。於停藥中確認3血球之任一者惡化之情形時，可以停藥前之投予量恢復投予。於即便按照以最高投予量計為20 μ g/kg/週連續8週投予，亦未確認到血小板反應之情形時，進行中止投予等適當之處理。

【0047】

關於本發明之用法、用量，用量固定期較短(能夠於早期增量)，增量幅度較大(能夠瞬間增量)，故而可實現於早期達到最大投予量。藉由依據

本發明之用法、用量投予羅米司亭，獲得較高之藥效(血小板、血紅蛋白值及/或嗜中性球之值之上升，或者3血球反應)，其效果於達到最大投予量後亦繼續。因此，根據本發明，於免疫抑制療法難治癒或免疫抑制療法不適用之AA患者中，亦達成優異之改善效果。

[實施例]

【0048】

藉由以下之實施例，具體地對本發明進行說明，但實施例僅為本發明之例示，並非限定本發明之範圍。於以下之實施例中，作為羅米司亭製劑使用Romiplate(註冊商標)，但其係包含羅米司亭作為有效成分之醫藥組合物之1例。

[實施例1]

【0049】

第II相臨床(Ph2)試驗

以免疫抑制療法難治癒之再生不良性貧血患者(以後，亦稱為受驗者)為對象，依據以下操作說明，實施隨機化公開標記並行群間比較用量設定試驗(Ph2試驗)。

【0050】

投予期間

- ・用量固定期(初始用量評估期)：第1～8週

羅米司亭以1 µg/kg、3 µg/kg、6 µg/kg、10 µg/kg之任一用量以一週1次之方式投予8週。

除滿足以下3)之停藥準則之情形外，於該期間維持首次投予量，不進行用量調整。

- 繼續投予期：第9～52週

繼續投予期之開始用量根據用量固定期(初始用量評估期)之有效性及安全性資料針對每患者進行決定。於第9週未獲得血小板反應之情形時，基於投予量之調整表(繼續投予期)，對一階段用量進行增量。於藉由血小板輸血無法進行血小板測定之情形時，該週視為未確認到血小板反應。

【0051】**用法、用量之調整方法(第9～52週)****1)用量之增量**

於繼續投予期，亦可以投予量之調整表(繼續投予期)為參考，進行1階段增量。於增量後即便投予羅米司亭4週亦未獲得血小板反應之情形時，亦可將最高用量設為20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，進而每1階段進行增量。於繼續4週投予相同用量後，增量之必要性及時間點由醫生基於每位患者之安全性及藥效資料進行決定。

2)用量之調整

於患者確認到血小板反應之情形時，參照每位患者之有效性及安全性資料，以可維持血小板反應之方式根據醫生之判斷依據「投予量之調整表(繼續投予期)」(表2)對用量於每1階段進行增量或者減量，而調整為適當之用量。最高用量設為20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。

【0052】

[表2]
投予量之調整表(繼續投予期)

羅米司亭之用量
1 μg/kg
3 μg/kg
6 μg/kg
10 μg/kg
13 μg/kg
16 μg/kg
20 μg/kg

【0053】

3)停藥及恢復投予之準則

於血小板數超過 $400\times10^9/L$ 之情形時，停藥。於血小板數低於 $200\times10^9/L$ 之情形時，依據投予量之調整表(表2)，以較停藥前之用量減量1階段之用量恢復投予。關於其用量，於血小板數為 $50\times10^9/L$ 以下之情形時，將投予量設為停藥時之用量。

【0054】

於血小板數超過 $200\times10^9/L$ 之情形時，依據投予量之調整表(表2)，減量1階段。於停藥時之用量為1 μg/kg之情形時，恢復投予時之用量設為1 μg/kg。

於即便係除上述以外之理由而產生安全性之顧慮之情形時，醫生隨時可對用量進行減量。

【0055】

3血球反應之準則

主要評估項目設為於第9週顯示血小板反應之受驗者之比率，主要之次要評估項目設定為顯示血小板反應之受驗者之比率、於顯示血小板反應之前之期間自血小板輸血脫離之受驗者之比率、顯示紅血球反應及/或嗜

中性球反應之受驗者之比率。再者，該等評估指標如下進行定義。

顯示3血球反應、或3血球反應陽性係指於血小板、紅血球、嗜中性球之全部中顯示反應。

【0056】

評估指標之定義

◆血小板反應：符合以下任一者時

- 血小板數較基準線(羅米司亭投予開始前之值)增加 $20 \times 10^9/L$ 以上
- 血小板數為 $10 \times 10^9/L$ 以上，且自基準線增加100%以上

其中，血小板輸血後7天以內之受驗者之評估結果設為「無反應」。

【0057】

◆紅血球反應：符合以下任一者時

• 於羅米司亭投予前血紅蛋白濃度未達9.0 g/dL之受驗者，血紅蛋白濃度無紅血球輸血而自基準線增加1.5 g/dL以上

• 與羅米司亭投予前8週內之紅血球輸血量相比，輸血量連續8週減少4單位以上

其中，紅血球輸血後28天以內之受驗者之評估結果設為「無反應」。

【0058】

◆嗜中性球反應：符合以下任一者時

• 羅米司亭投予前之嗜中性球數未達 $0.5 \times 10^9/L$ 之受驗者，嗜中性球數自基準線增加100%以上

• 羅米司亭投予前之嗜中性球數未達 $1.0 \times 10^9/L$ 之受驗者，嗜中性球數自基準線增加 $0.5 \times 10^9/L$ 以上

其中，G-CSF投予後7天以內之受驗者之評估結果設為「無反應」。

【0059】**◆自輸血脫離**

於羅米司亭投予前8週內作為前治療實施血小板輸血或紅血球輸血之受驗者中，連續8週以上未實施血小板輸血或紅血球輸血時

【0060】**結果**

將Ph2試驗之結果與實施例2之Ph2/3試驗之結果合併，示於表4及圖1～圖3。

【0061】

以1、3、6、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 之任一用量一週1次開始皮下投予，於第8週之前之用量固定期(初始用量評估期)未確認到用量調整(增量或減量)。作為有效性之主要評估項目之於第9週顯示血小板反應之受驗者之比率隨著投予量之增加而上升，1及3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群為0%，6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群為33.3%，10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群為70.0%。又，於初始用量評估期顯示紅血球反應及/或嗜中性球反應之受驗者之比率亦隨著投予量之增加而上升，1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群為14.3%，3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群為57.1%，6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群為55.6%，10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群為70.0%。根據以上之結果，將明確了於初始用量評估期顯示明顯之血小板反應、紅血球反應及/或嗜中性球反應之10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 設為下述第II/III相臨床(Ph2/3)試驗之治療開始用量。

[實施例2]

【0062】**第II/III相臨床(Ph2/3)試驗**

以免疫抑制療法難治癒或免疫抑制療法不適用之再生不良性貧血患

者為對象，依據以下之操作說明，實施國際共同非盲檢個體內用量調整第II/III相臨床試驗。

【0063】

投予期間(第1～52週)

依據以下內容，一週1次皮下投予羅米司亭。

- ・ 用量固定期(第1～4週)

投予開始時之用量設為10 μg/kg，第1～4週之期間設為固定用量。

- ・ 繼續投予期(第5～52週)

第5週以後可依據以下之用量調整方法對用量進行調整。

【0064】

用量調整方法

1)用量之增量

於連續4週未確認到血小板反應之情形時，依據用量之調整表(表3)，每1階段對用量進行增量。其中，即便於未確認到血小板反應之情形時，顧慮有害事象之表現或惡化等時，亦可根據醫生之判斷維持臨床試驗藥之用量。

又，即便於確認到血小板反應之情形時，醫生判斷為必要時，亦可每4週每1階段對用量進行增量。

【0065】

[表3]

用量之調整表

羅米司亭之用量
5 μg/kg
10 μg/kg
15 μg/kg
20 μg/kg

【0066】**2)用量之減量及停藥**

於投予量為10～20 $\mu\text{g/kg}$ 時，連續8週以上投予相同用量，其期間中歷時8週均維持以下之3血球之值，且未接受輸血之情形時，依據用量之調整表(表3)進行1階段減量。進而，於連續4週投予減量後之用量，其期間中均維持以下之3血球之值，且未接受輸血之情形時，依據用量之調整表(表3)進而進行1階段減量。

又，於投予量為5 $\mu\text{g/kg}$ 時，連續4週以上投予相同用量，其期間中歷時4週均滿足以下之3血球之值，且未接受輸血之情形時，對羅米司亭進行停藥。

其中，於延長投予期間中，醫生判斷藉由減量或停藥無法維持以下之3血球之值之情形時，可將減量或停藥延期。

- 血小板數： $> 50 \times 10^9/\text{L}$
- 血紅蛋白濃度： $> 10.0 \text{ g/dL}$
- 嗜中性球數： $> 1 \times 10^9/\text{L}$

【0067】**3)再增量及恢復投予之基準**

遞減中，於血小板數、血紅蛋白濃度或嗜中性球數成為以下之值之任一者之情形時，中斷遞減，依據用量之調整表(表3)進行1階段增量。於停藥中血小板數、血紅蛋白濃度或嗜中性球數成為以下之值之任一者之情形時，以5 $\mu\text{g/kg}$ 恢復投予。

- 血小板數： $< 30 \times 10^9/\text{L}$
- 血紅蛋白濃度： $< 9.0 \text{ g/dL}$

- 嗜中性球數： $<0.5 \times 10^9/L$

【0068】**4)用量維持之基準**

遞減中，於不滿足遞減或再增量之基準之情形時維持用量，繼續投予。

【0069】**3血球反應之準則****◆血小板反應：滿足以下任一者時**

- 血小板較基準線增加 $20 \times 10^9/L$ 以上
- 血小板為 $10 \times 10^9/L$ 以上，且自基準線增加100%以上
- 於首次投予前8週作為前治療實施血小板輸血之受驗者，連續8週未實施血小板輸血

【0070】**◆紅血球反應：滿足以下任一者時**

- 基準線之血紅蛋白濃度未達9.0 g/dL之受驗者，血紅蛋白濃度於未進行紅血球輸血之情形時增加1.5 g/dL以上
- 於首次投予前8週作為前治療實施紅血球輸血之受驗者，連續8週之期間累計輸血量減少800 mL以上

【0071】**◆嗜中性球反應：滿足以下任一者時**

- 基準線之嗜中性球數未達 $0.5 \times 10^9/L$ 之受驗者，嗜中性球數自基準線增加100%以上時
- 基準線之嗜中性球數未達 $1 \times 10^9/L$ 之受驗者，嗜中性球數自基準線

增加 $0.5\times10^9/L$ 以上

顯示3血球反應、或3血球反應陽性係指於血小板、紅血球、嗜中性球之所有中均顯示反應。

【0072】

◆自輸血脫離

於羅米司亭投予前8週作為前治療實施血小板輸血或紅血球輸血之患者中，連續8週以上未實施血小板輸血或紅血球輸血時

【0073】

結果

將Ph2/3試驗之結果與實施例1之Ph2試驗之結果合併，示於表4及圖1～圖3。

【0074】

[表4]

Ph2(10 μg/kg群)與Ph2/3全例中之顯示3血球反應之患者之比率

	27週	53週
Ph2(10 μg/kg群)	0%(0/10名)	10.0%(1/10名)
Ph2/3	25.8%(8/31名)	38.7%(12/31名)

【0075】

於第27週之時點顯示血液學反應(血小板反應、紅血球反應及嗜中性球反應之任一者)之受驗者之比率整體為83.9%。根據本試驗之結果，明確了藉由對包含ATG之免疫抑制療法難治癒或免疫抑制療法不適用之AA患者以10 μg/kg、一週1次開始皮下投予羅米司亭，其後，以血小板反應及血小板數以及有害事象為指標，將羅米司亭之用量適當調整為5～20 μg/kg，可獲得明顯之血液學反應(血小板反應、紅血球反應及/或嗜中性球反應)。

【0076】**探討**

Ph2/3 試驗與Ph2 試驗相比用量之增量幅度較大(5 $\mu\text{g/kg}$ vs. 3 ~ 4 $\mu\text{g/kg}$)，首次投予量固定期間較短(4週vs. 8週)。又，達到最大投予量20 $\mu\text{g/kg}$ 之前之期間亦較短(最短為9週vs. 17週)。

【0077】

關於3血球反應陽性患者之比率，於第27週及第53週之任一者中Ph2/3試驗(全例31名)均高於Ph2試驗中之首次投予量10 $\mu\text{g/kg}$ 開始群 10名(以後，亦稱為Ph2(10 $\mu\text{g/kg}$ 群))，進而自第27週至第53週增加。認為Ph2與Ph2/3之藥效差基於用量固定期之期間及用量調整方法之差異。明確了，藉由依據Ph2/3試驗之投予方法，自投予開始之10 $\mu\text{g/kg}$ 以短期間增量至20 $\mu\text{g/kg}$ ，與既知之投予方法相比較，顯示較強之藥效，進而於1年後亦維持其藥效。又，於Ph2(10 $\mu\text{g/kg}$ 群)能夠投予20 $\mu\text{g/kg}$ 之17週以後，亦確認到與Ph2/3群之藥效差較大。觀察圖1～圖3之血小板、血紅蛋白值、嗜中性球之值之推移，於血小板數(圖1)、血紅蛋白值(圖2)、嗜中性球數(圖3)之任一者中，繼續至第53週之Ph2/3群均高於Ph2(10 $\mu\text{g/kg}$ 群)。

【0078】

依據Ph2/3試驗之用法、用量，將用量固定期(10 $\mu\text{g/kg}$)設為4週，其後以5 $\mu\text{g/kg/週}$ 之增量幅度進行調整，藉此可實現於早期達到最大投予量。根據該用法、用量，可達成較高之藥效(血小板、血紅蛋白值、嗜中性球之值之上升)，其效果於達到最大投予量後亦繼續。其結果，於免疫抑制療法難治癒或免疫抑制療法不適用之AA患者中，亦可期待優異之改

善效果。

[產業上之可利用性]

【0079】

根據本發明，於利用羅米司亭之再生不良性貧血之治療中，可達成較高之藥效，對於藉由免疫抑制療法等先前之治療方法無法獲得充分之效果之再生不良性貧血患者亦可提供有效之治療。

【0080】

本說明書中引用之所有刊物、專利及專利申請案直接作為參考併入至本說明書中。

[相關申請案]

本說明書包含作為本案之優先權之基礎之日本專利特願2018-202097號(2018年10月26日提出申請)之說明書中記載之內容。

[序列表非關鍵文字]

序列編號1：血小板生成素融合蛋白類似物

【序列表】

<110> 日商協和麒麟股份有限公司(Kyowa Kirin Co., Ltd.)

<120> 用於治療再生不良性貧血之醫藥組合物

<130> PK53-9011WO

<150> JP2018-202097

<151> 2018-10-26

<160> 1

<170> PatentIn第3.5版

<210> 1

<211> 269

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 血小板生成素融合蛋白類似物

<400> 1

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg
225 230 235 240

Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile
245 250 255

Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
260 265

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種羅米司亭在製造再生不良性貧血治療用醫藥組合物之用途，其特徵在於：該醫藥組合物係以羅米司亭作為有效成分，且一週1次進行皮下投予，自投予開始4週內按照以羅米司亭計為10 $\mu\text{g/kg}$ /週投予，第5週以後按照以羅米司亭計多於10 $\mu\text{g/kg}$ /週且最大20 $\mu\text{g/kg}$ /週投予，第5週以後之增量幅度以羅米司亭計為5 $\mu\text{g/kg}$ 。

【第2項】

如請求項1之用途，其中投予量變更後繼續投予相同用量4週以上。

【第3項】

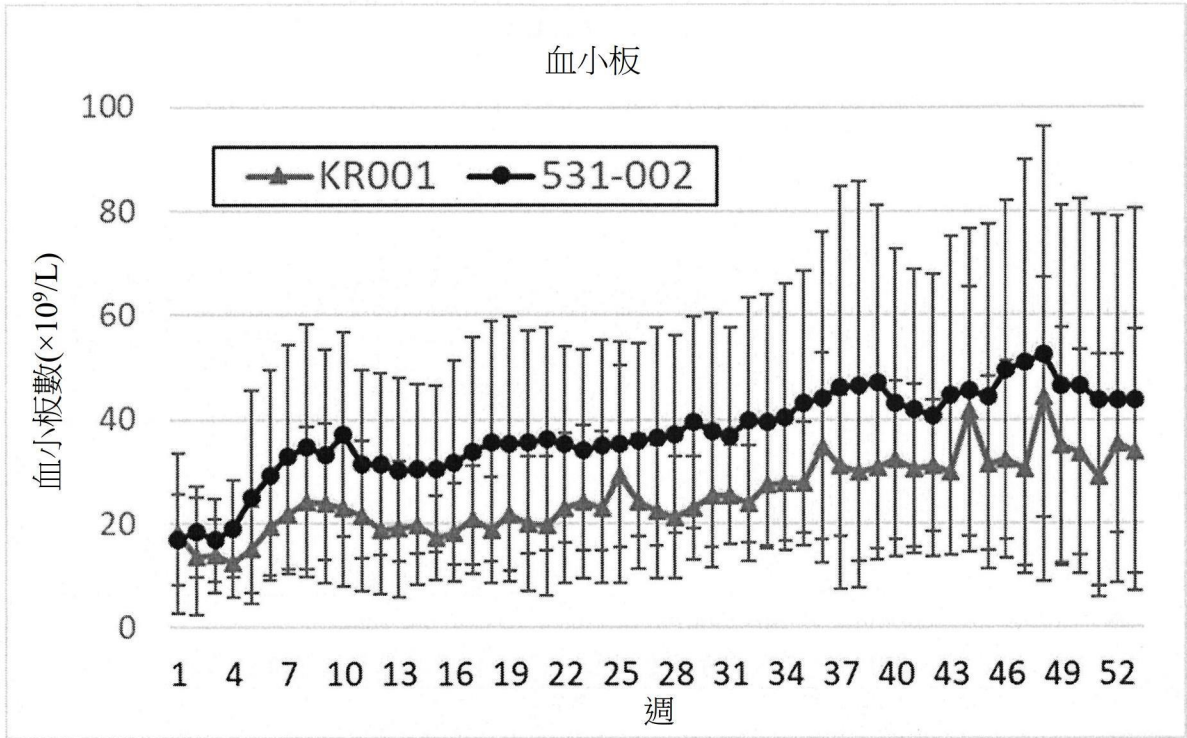
如請求項1之用途，其中第5週至第8週按照以羅米司亭計為15 $\mu\text{g/kg}$ /週投予，第9週以後按照以羅米司亭計最大20 $\mu\text{g/kg}$ /週投予，投予量變更後繼續投予相同用量4週以上。

【第4項】

如請求項1之用途，其中第5週以後按照以羅米司亭計為15或20 $\mu\text{g/kg}$ /週投予，投予量變更後繼續投予相同用量4週以上。

【發明圖式】

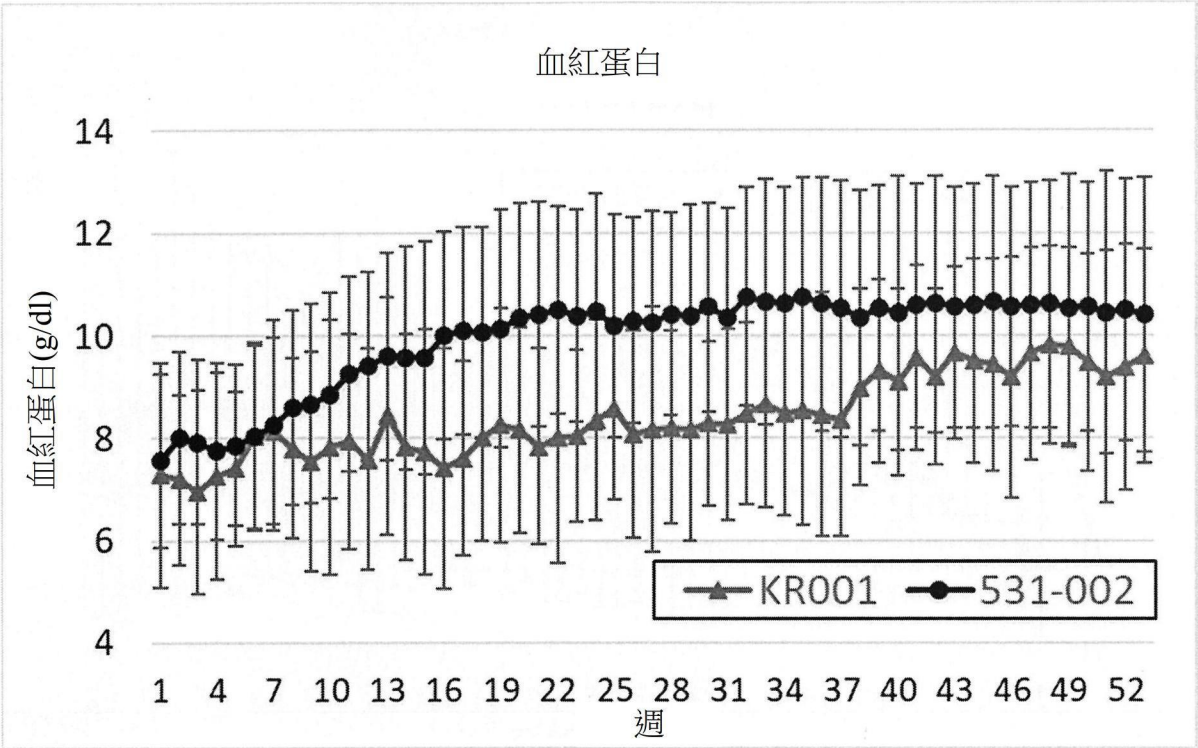
Ph2與Ph2/3中之血小板數之推移



Ph2 (KR001) 試驗 10μg/kg 群 (N=10) 、 Ph2/3 (531-002) 試驗 全例 (N=31)

【圖1】

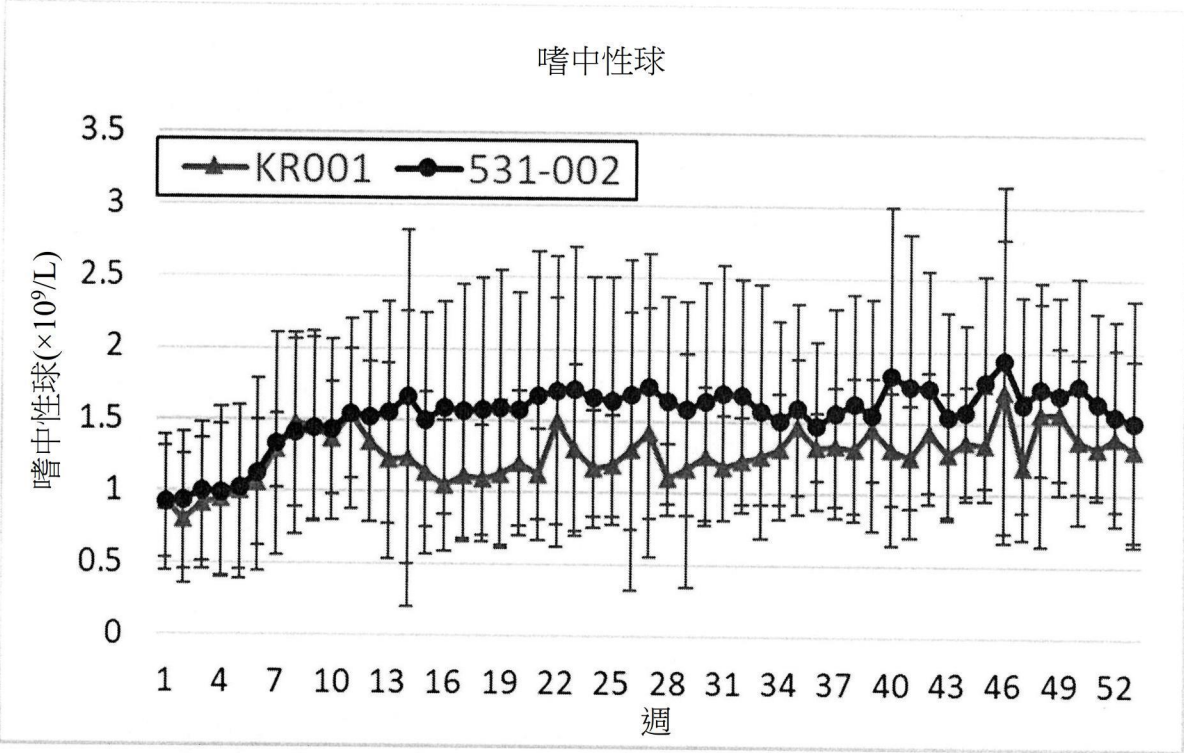
Ph2與Ph2/3中之血紅蛋白值之推移



Ph2 (KR001) 試驗 10µg/kg 群 (N=10) 、 Ph2/3 (531-002) 試驗 全例 (N=31)

【圖2】

Ph2與Ph2/3中之嗜中性球之值之推移



Ph2 (KR001) 試驗 10 μ g/kg 群 (N=10) 、 Ph2/3 (531-002) 試驗 全例 (N=31)

【圖3】