

申請日期： 88. 6. 4

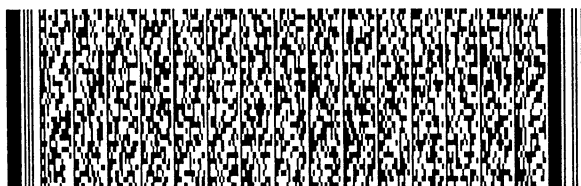
案號： 8810 P246

類別： A61K 38/21

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	聚乙二醇-干擾素- α 及三唑核苷於治療慢性C型肝炎上之用途
	英文	USE OF PEG-IFN-ALPHA AND RIBAVIRIN FOR THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C
二、 發明人	姓名 (中文)	1. 弗雷德瑞克 贊姆
	姓名 (英文)	1. FRIEDERIKE ZAHM
	國籍	1. 德國
	住、居所	1. 德國費瑞堡市史太特街18號
三、 申請人	姓名 (名稱) (中文)	1. 瑞士商赫孚孟拉羅股份公司
	姓名 (名稱) (英文)	1. F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
	國籍	1. 瑞士
	住、居所 (事務所)	1. 瑞士貝士勞市格蘭山查街124號
	代表人 姓名 (中文)	1. 菲杜林. 克勞士納 2. 羅蘭. 包爾
	代表人 姓名 (英文)	1. FRIDOLIN KLAUSNER 2. ROLAND BORER



本案已向

國(地區)申請專利

申請日期

案號

主張優先權

歐洲專利機構 EP

1998/06/08 98110433.4

無

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼

無

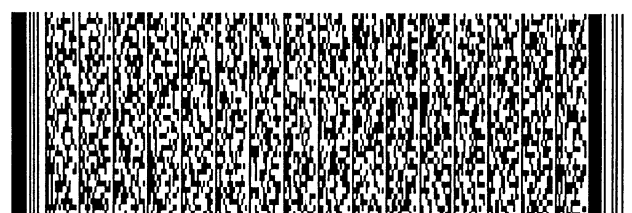
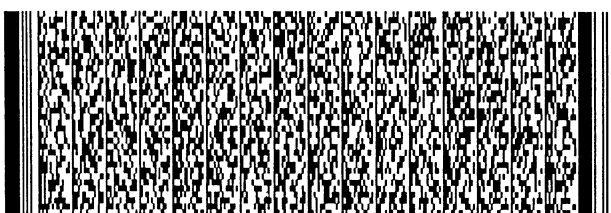


五、發明說明 (1)

本發明係關於治療慢性C型肝炎感染，其利用有效量的聚乙二醇-干擾素- α 結合物及三唑核苷治療C型肝炎。

干擾素(IFNs)是天然產生的蛋白質，具有抗病毒，抗複製及免疫調節活性。已知人體中存在4種不同的干擾素種類(Pestka et al. (1987) Ann. Rev. Biochem. 56, 727-777及Emanuel & Pestka (1993) J. Biol. Chem. 268, 12565-12569)。干擾素 α 家族代表主要由經刺激的周邊血液中白血球(Pestka et al., loc. cit.; Havell et al. (1975) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 72, 2185-2187; Cavalieri et al. (1977) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 74, 3287-3291)，淋巴母細胞及肌母細胞株(Familletti et al. (1981) Antimicrob. Agents. Chemother. 20, 5-9)所產生的干擾素。干擾素 α 的抗病毒效果的達成不僅藉著直接影響病毒本身，並且藉著保護目標細胞免受病毒的感染。干擾素對於癌症的腫瘤細胞可產生效用，並且可影響該個體的免疫系統，例如，干擾素可活化其巨噬細胞及天然殺手細胞，且強化多種具有免疫重要性的組成分於細胞膜上的表現。干擾素-cDNA及其直接表現的製備方法，特別是在大腸桿菌中表現，已發表在多篇文獻中。例如，自然295(1982)，503-508，自然284(1980)，326-320，自然290(1981)，20-26，核酸研究8(1980)，4057-4074以及由歐洲專利申請No. 32134，43980及211148中均提及重組干擾素的製備。

在歐洲專利申請No. 707855中提出以干擾素 α 及三唑核



五、發明說明 (2)

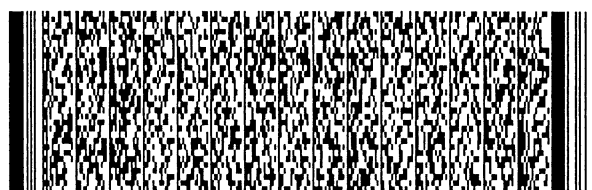
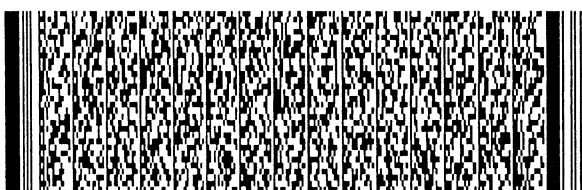
苷做為慢性C型肝炎的組合治療，不過，該方法並不是每一次都有效。

聚乙二醇-干擾素- α 結合物及三唑核苷的組合治療比以干擾素 α 及三唑核苷做為組合治療更為有效。

已知以干擾素- α 而言，聚乙二醇化可提高其半生期及停留在血漿中的時間，減少其免疫生產性，降低清除性及提高生理活性。

本發明因此提供使用聚乙二醇-干擾素- α 結合物及三唑核苷製造治療慢性C型肝炎感染用的藥物。另外，本發明亦提供治療經慢性C型肝炎感染的患者的方法，包括給予有效量的聚乙二醇-干擾素- α 結合物及三唑核苷治療慢性C型肝炎。

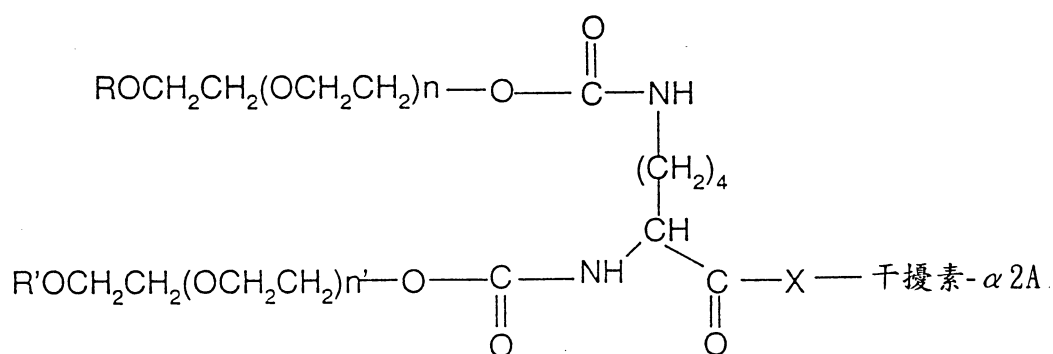
本處所使用的名詞“聚乙二醇-干擾素- α 結合物”包括衍生自任何天然物料(如，白血球，肌母細胞，淋巴球)或衍生自天然物料的物料(如，細胞株)，或以重組DNA技術製備的干擾素- α 。干擾素 α 選殖的細節及其直接表現的方式，特別是在大腸桿菌中的表現，已是多篇文獻的主旨。已知重組干擾素 α 的製備方式，例如，由Goeddel et al.(1980)自然284，316-320及(1981)，自然290，20-26，及歐洲專利申請案號32134，43980及211148。干擾素 α 有多種型式，如干擾素 α I，干擾素 α 2；甚至其亞型更包括，但不以此為限，干擾素 α 2A，干擾素 α 2B，干擾素 α 2C及干擾素 α II(又稱為干擾素 α II或 ω -干擾素)。名詞“干擾素 α ”也包括Amgen具一致性的干擾素



五、發明說明 (3)

α ，或是天然及/或重組的干擾素 α 的混合物。以使用干擾素 $\alpha 2A$ 為佳。歐洲專利申請案號43980及211148中敘述了干擾素 $\alpha 2A$ 的製造。

將干擾素 α 與聚合物結合，如聚烷基二醇(經取代或未經取代)，例如，聚乙二醇，以生成聚乙二醇干擾素 α 結合物。結合的方式可利用多種已知的結合子進行，特別是歐洲專利申請案號0510356，593868，及809996中所描述。聚合物的分子量，較佳為聚乙二醇聚合物，其範圍由300至70,000道耳吞(dalton)，同時可利用一種或多種的聚合物，較佳為一種到三種的聚合物與干擾素 α 結合。較佳的聚乙二醇干擾素 α 結合物，其式如下：



其中R及R'是甲基，X是NH，且n及n'分別是，或均為420或520。

在第11版默克指標(Merck Index)中，化合物No. 8199，及描述三唑核苷，1-β-D-核苷呋喃糖基-1H-1, 2, 4-三唑-3-羰化醯胺。其製造及調配如美國專利申請No. 4, 211, 771。



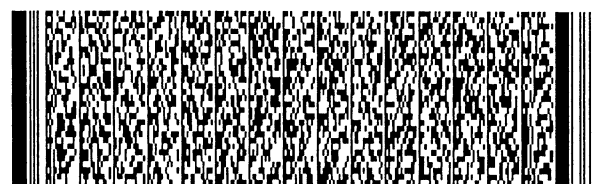
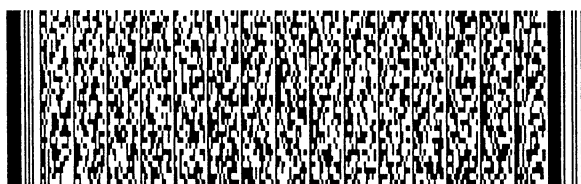
五、發明說明 (4)

根據本發明，將聚乙二醇干擾素 α 結合物及三唑核苷以有效量施予受慢性C型肝炎感染的患者，其可排除或至少減輕一種或多種慢性C型肝炎的症狀，包ALT增高，陽性抗-HCV抗體測試，HCV-RNA陽性測試證明HCV存在，慢性肝病的臨床紅斑出現，及肝細胞受損。

本發明之利用聚乙二醇-干擾素- α 結合物施行組合治療的劑量是不論體重，每週約為33至540微克，並且以每週或每兩週施行一次。

用來施行本發明之三唑核苷的劑量是每天約為400至1200毫克，而且每週至少施行5天，較佳是每週7天。假設患者的體重介於40至150公斤，則劑量給予的範圍則介於每天，每公斤重施予10-30毫克。更詳細來說，三唑核苷每天使用的劑量是800-1200毫克。上述每天要使用的劑量，可利用每天一次單一劑量的方式，或是分為每天兩次或三次方式使用。較佳的，將三唑核苷分為每日兩次使用。

根據本發明，將三唑核苷與聚乙二醇-干擾素- α 結合物一起使用，也就是說，當患者接受三唑核苷的同時，或是在不同的時段，同時施予聚乙二醇-干擾素- α 結合物。根據本發明，在至少給予一劑的聚乙二醇-干擾素- α 的同一個週，需至少施予一日劑量的三唑核苷。更明確的說，在同一個週中施予一劑或多劑聚乙二醇-干擾素- α 時，須給予大部份的三唑核苷。換句話說，當施予一劑或多劑聚乙二醇-干擾素- α 後的同一個週，需給予所有的，或是基本



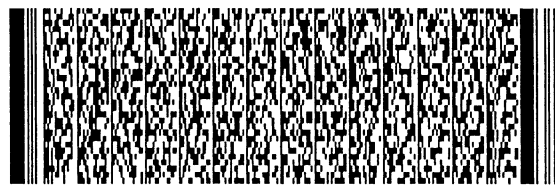
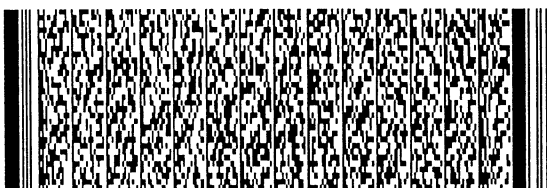
五、發明說明 (5)

上所有的三唑核苷。目前，以口服方式使用聚乙二醇-干擾素- α 結合物的有效性不佳，所以，較佳的方式是以非經腸道方式使用聚乙二醇-干擾素- α 結合物，以皮下注射或肌肉注射為佳。三唑核苷可利用膠囊或錠劑以口服使用，伴隨著以非經腸道方式使用聚乙二醇-干擾素- α 結合物。若有其他的方式，也可採用來使用上述兩種藥物，如噴鼻式，皮下掩埋，栓劑，持久性釋放劑型，等。只要該劑型可經適當的傳遞，而不破壞有效成份，可考慮使用任何型式。

經由臨床試驗比較組合治療及單劑治療及/或干擾素- α 及三唑核苷組合治療訂定治療的有效性。組合治療有效性的評係比較前述干擾素- α 單劑治療及/或將干擾素- α 及三唑核苷做組合治療，對於減輕慢性C型肝炎感染的症狀及副作用發生的頻率及嚴重性而定。將三群受慢性C型肝炎感染者做為評比。其中僅有一組或是所三群患者都接受組合治療：

1. 從未經過治療的患者。
2. 已經過干擾素- α 及/或三唑核苷治療，或是經其他藥物治療，但又復發的患者。
3. 對於先前以干擾素- α 及/或三唑核苷治療，或是經其他藥物治療沒有反應的患者。

組合治療有效性的決定係以前述的慢性肝炎症狀所減輕的程度而定。

範例

五、發明說明 (6)

比較經聚乙二醇化的干擾素 $\alpha 2A$ 及三唑核苷與REBETRON™
於治療受慢性C型肝炎病毒感染(CHC)患者之第三相之任
意，多中心，有效性及安全試驗

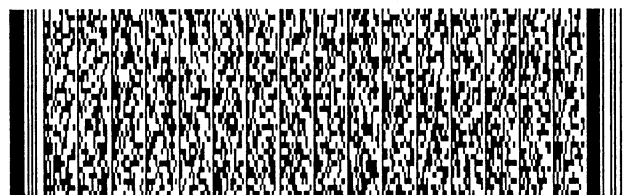
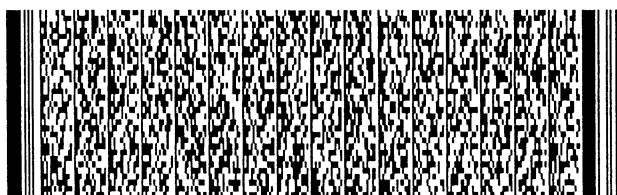
本試驗的主要目的是比較聚乙二醇-干擾素- $\alpha 2A$ 及三唑核苷的組合治療與REBETRON[Intron A+Rebetol (Schering/ICN品牌的三唑核苷)]對於治療CHC的有效性及安全性。使等數的患者(330位患者)接受聚乙二醇-干擾素- $\alpha 2A$ 及三唑核苷或REBETRON達48週。使第三組患者(165位患者)接受聚乙二醇-干擾素- $\alpha 2A$ 加上安慰劑達48週。單劑治療的結果較聚乙二醇-干擾素- $\alpha 2A$ 的組合治療更具有安全性及有效性。

干擾素A的劑量係將3 Mio溶於0.5 ml的溶液中，並以每週進行皮下(sc)注射三次的方式(tiw)施行48週。

聚乙二醇-干擾素- $\alpha 2A$ 的劑量是180微克，並以每週進行皮下(sc)注射一次的方式，與三唑核苷或安慰劑共組施行48週。

依照體重的不同，三唑核苷及Rebetol的每天劑量是1000毫克或1200毫克，分次使用。體重低於75公斤(165磅)的患者每天接受1000毫克(早上400毫克，且傍晚600毫克)，而體重高於75公斤(165磅)的患者每天接受1200毫克(早上600毫克，且傍晚600毫克)。

有效性的主要參數是在未治療的追蹤階段中，其持續的病毒反應[如以AMPLICOR™PCR測定無法測得之HCV-RNA(靈敏度 ≥ 100 複製/ml)]及生化反應(血清中的常態ALT濃



五、發明說明 (7)

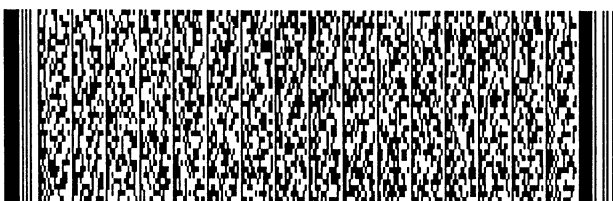
度)。有反應的患者，在第68至72週中，血清裏具有正常的丙胺酸轉胺基酶(ALT)活性，但在第72週卻測不到病毒。

在篩選的過程中，於基準線上，於第1, 2, 4, 6及第8週評估其安全性，並在48週的療程中，每4週測一次。在隨後24週的追蹤過程中持續評估安全性。安全性的評估項目包括副作用，重要的象徵，及實驗室試驗，錠劑量的調整，以及未了安全及耐受性的原因，提前結束治療。

年齡在18歲或18歲以上，從未經過干擾素 α 2A或三唑核苷治療的CHC男性及女性患者組成試驗組。在12個月罹患CHC的情況下，患者必須有足量的HCV-RNA，持續性不正常的ALT及肝臟的生檢結果。罹患其他肝臟的疾病，貧血，受人類後天免疫不全病毒(HIV)感染，肝細胞癌，嚴重的憂鬱症或其他精神病，心臟病，腎臟病，癲癇，或嚴重的視網膜退化的患者不包括在試驗組中。

在進行試驗(48週)前，進行長達35天的篩選階段(由第一次的篩選評估到第一次使用測試藥物的時間)。將符合所有條件的患者任意的分配到三組治療的試驗組中。

在試驗組的患者，若沒有顯現出第12週的反應[經定義為，相較於基準線，至少在HCV-RNA滴定度有1個對數值10單位的下降，或是相較於基準線，至少其血清ALT下降50%]，則停止治療，並規類為非反應者。符合第12週反應的患者，若是在第24週不展現測不到的HCV-RNA(<100複製/ml)或是常態的ALT，則停止治療。對於停止治療的患者



五、發明說明 (8)

只追蹤其安全性。所有符合第12週及第24週反應的患者，則持續治療至48週。有效性的主要參數是治療完畢後的追蹤階段(24週)之組合的病毒及生化反應(HCV-RNA<100複製/ml及常態的ALT)。

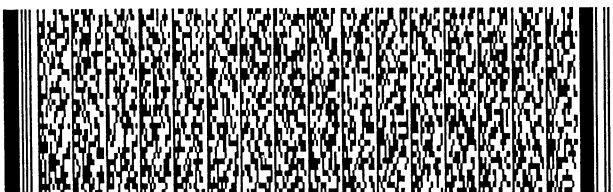
目前已知Intron A加上Rebetol組合治療之持續病毒反應速率及估算出的以聚乙二醇-干擾素- α 2A單劑治療48週後的持續病毒反應速率(以第II相試驗所得的數據為基準)，以及聚乙二醇-干擾素- α 2A加上三唑核苷之持續病毒反應速率的結果摘要如下：

已知及估算的病毒反應速率							
治療組	治療時間	基因型 I (A & B) EOT	基因型 I (A & B) EOF	基因型 非-I EOT	基因型 非-I EOF	組合 EOT	組合 EOF
N(對整體的比率)		2/3		1/3		1/1	
Intron A	48 週		9%		31%	29%	16%
Intron A plus Rebetol	48 週		29%		65%	51%	41%
聚乙二醇-干擾素	48 週	60%	(29%) ^a	70%	(60%) ^a	62%	(40%) ^a
聚乙二醇-干擾素 +三唑核苷	48 週	(61%) ^a	(46%) ^a	70%	(70%) ^a	(66%) ^a	(53%) ^a

^a: 括號中的百分以係以表中已知的反應速率所估算出的反應速率

EOT: 治療後的病毒反應速率(清除病毒)

EOF: 追蹤後的病毒反應速率(清除病毒)

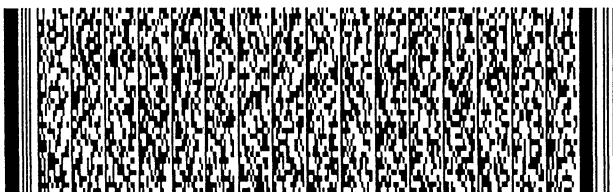


四、中文發明摘要 (發明之名稱：聚乙二醇-干擾素- α 及三唑核苷於治療慢性C型肝炎上之用途)

本發明係提供使用聚乙二醇-干擾素- α 結合物及三唑核苷製造治療慢性C型肝炎感染的藥物的方法。本發明也提供受慢性C型肝炎感染需要治療的患者的方法，包括施予有效量的聚乙二醇-干擾素- α 結合物及三唑核苷來治療C型肝炎。

英文發明摘要 (發明之名稱：USE OF PEG-IFN-ALPHA AND RIBAVIRIN FOR THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C)

The present invention provides the use of PEG-IFN- α conjugates in association with Ribavirin for the manufacture of medicaments for the treatment of chronic hepatitis C infections. The present invention also provides a method for treating chronic hepatitis C infections in patients in need of such treating comprising administering an amount of PEG-IFN- α conjugate in association with an amount of Ribavirin effective to treat hepatitis C.



六、申請專利範圍

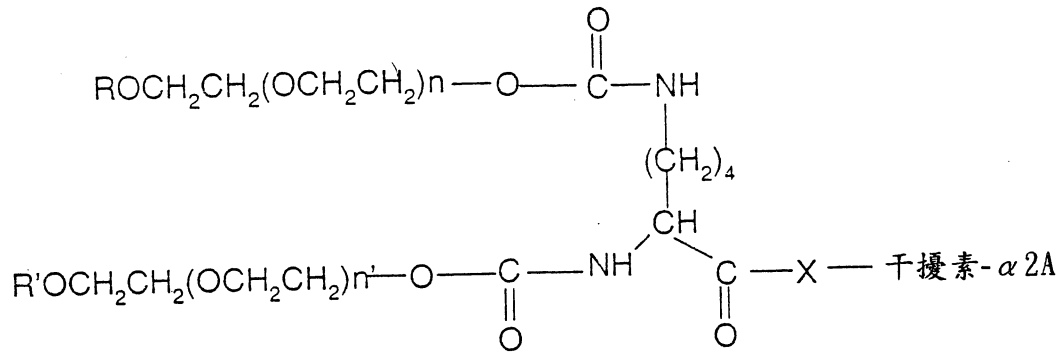
其中R及R'是甲基，X是NH，且n及n'可以分別是或均是420或是520。



圖式簡單說明

六、申請專利範圍

1. 一種用於治療慢性C型肝炎感染之具下式之聚乙二醇-干擾素- $\alpha 2A$ 結合物及三唑核苷之組合，



其中R及R'是甲基，X是NH，且n及n'可以分別是或均是420或是520。

2. 根據申請專利範圍第1項的組合，其中聚乙二醇-干擾素- $\alpha 2A$ 結合物的用量每星期約為33至540微克。

3. 根據申請專利範圍第1項的組合，其中三唑核苷的用量是每天400至1200毫克。

4. 一種具下式之聚乙二醇-干擾素- $\alpha 2A$ 結合物及三唑核苷之組合在製備用於治療慢性C型肝炎感染之藥物之用途，

