



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월31일

(11) 등록번호 10-2724837

(24) 등록일자 2024년10월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 38/21 (2006.01) A61K 47/60 (2017.01)

A61P 35/00 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 38/212 (2013.01)

A61K 47/60 (2017.08)

(21) 출원번호 10-2023-7018405(분할)

(22) 출원일자(국제) 2015년11월06일

심사청구일자 2023년06월28일

(85) 번역문제출일자 2023년05월31일

(65) 공개번호 10-2023-0079520

(43) 공개일자 2023년06월07일

(62) 원출원 특허 10-2017-7015233

원출원일자(국제) 2015년11월06일

심사청구일자 2020년09월14일

(86) 국제출원번호 PCT/US2015/059410

(87) 국제공개번호 WO 2016/073825

국제공개일자 2016년05월12일

(30) 우선권주장

14192114.8 2014년11월06일

유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌

JP2013513611 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

파마에센시아 코퍼레이션

대만 타이페이시 115 난강 디스트릭트 파크 에스
타. 엔오.3 13에프

(72) 발명자

린, 코-청

미국 매사추세츠 02421 렉싱턴 링컨 스트리트 253

클라데, 크리스토프

오스트리아 비엔나 에이-1160 빌헬미넨스트라쎄
91/리프

자그리즈츨크, 올레

오스트리아 비엔나 에이-1160 빌헬미넨스트라쎄
91/리프

(74) 대리인

특허법인정진

전체 청구항 수 : 총 21 항

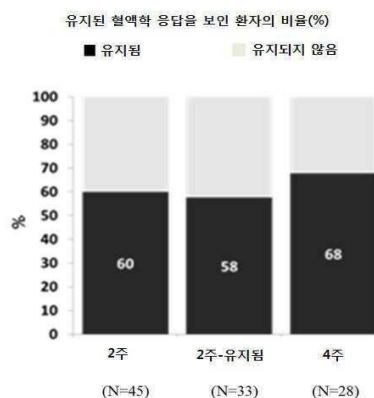
심사관 : 최연정

(54) 발명의 명칭 PEG화된 인터페론의 투약 요법

(57) 요약

필요 대상의 감염성 질환, 암 또는 골수증식성질환의 치료에 사용되는 PEG화된 유형 I 인터페론으로서, 50 내지 540 μ g 용량의 PEG화된 유형 I 인터페론이 대상에게 치료 기간 동안 규칙적인 간격으로 투여되며, 상기 간격은 3 내지 8주이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

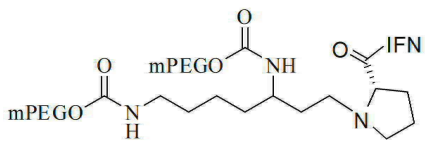
A61P 35/02 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

200 내지 540 μg 용량의 PEG화된 유형 I 프롤린 인터페론- α_{2b} 를 포함하는, 골수증식성질환 치료용 약학적 조성물:

 PEG화된 유형 I 프롤린 인터페론- α_{2b} 는 이고,

골수증식성질환은 진성적혈구 증가증, 특발성 골수섬유증 및/또는 진성고혈소판증이고,

200 내지 540 μg 용량의 PEG화된 유형 I 프롤린 인터페론- α_{2b} 는 2 내지 4주의 규칙적인 간격으로 치료 기간 동안 피하 투여되며,

각각의 mPEG의 분자량은 10 내지 30 kD임.

청구항 2

제1항에 있어서,

각각의 mPEG는 20 kD의 분자량을 갖는 것인, 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 간격은 2주인, 약학적 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 치료 기간은 최소 6주인, 약학적 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 치료 기간은 최소 8주인, 약학적 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

일정한 용량의 PEG화된 유형 I 프롤린 인터페론- α_{2b} 가 피하 투여되는 것인, 약학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서,

PEG화된 유형 I 프롤린 인터페론- α_{2b} 의 추가 피하 투여는 최소 2 내지 12개월 동안 200 내지 540 μg 의 PEG화된 유형 I 프롤린 인터페론- α_{2b} 를 이용하여 2 내지 4주의 규칙적인 간격으로 대상에게 투여하는 것인, 약학적 조성물.

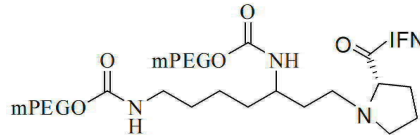
청구항 8

제7항에 있어서,

PEG화된 유형 I 프롤린 인터페론- α_{2b} 의 추가 피하 투여는 일정한 용량으로 대상에게 투여하는 것인, 약학적 조성물.

청구항 9

200 내지 540 μg 용량의 PEG화된 유형 I 프롤린 인터페론- α_{2b} 를 포함하는, 골수증식성질환 치료용 약학적 조성물:



PEG화된 유형 I 프롤린 인터페론- α_{2b} 는, 여기서 IFN은 인터페론- α_{2b} 이고, 각각의 mPEG의 분자량은 10 내지 30 kD이며,

200 내지 540 μg 용량의 PEG화된 유형 I 프롤린 인터페론- α_{2b} 는 첫 번째 치료 기간 동안 첫 번째 규칙적인 간격으로 피하 투여되며, 상기 첫 번째 간격은 2 내지 4주이고,

200 내지 540 μg 용량의 PEG화된 유형 I 프롤린 인터페론- α_{2b} 는 두 번째 치료 기간 동안 두 번째 규칙적인 간격으로 피하 투여되며, 상기 두 번째 간격은 2 내지 4주이고,

상기 골수증식성질환은 진성적혈구 증가증, 특발성 골수섬유증 및/또는 진성고혈소판증임.

청구항 10

제9항에 있어서,

각각의 mPEG는 20 kD의 분자량을 갖는 것인, 약학적 조성물.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서,

두 번째 치료 기간 동안 주어진 기간마다 피하 투여된 PEG화된 유형 I 프롤린 인터페론- α_{2b} 의 총량은 첫 번째 치료 기간 동안 주어진 기간마다 대상에게 피하 투여되는 총량보다 적은 것인, 약학적 조성물.

청구항 12

제9항에 있어서,

첫 번째 치료 기간은 대상이 (i) 최소 하나의 혈액학 지표의 정상화 및/또는 (ii) 최소 50%의 JAK2V617F 대립형질 부하(allelic burden) 감소를 보일 때까지 지속되는 것인, 약학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서,

최소 하나의 혈액학 지표는 헤마토크리트(hematocrit), 백혈구 수(WBC) 또는 혈소판 수인, 약학적 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서,

헤마토크리트는 45% 미만, 백혈구 수는 $10 \times 10^9/\text{L}$ 이하, 혈소판 수는 $400 \times 10^9/\text{L}$ 이하인, 약학적 조성물.

청구항 15

제9항, 제10항 또는 제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,
첫 번째 간격은 2주인, 약학적 조성물.

청구항 16

제9항, 제10항 또는 제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,
두 번째 간격은 2 내지 4주인, 약학적 조성물.

청구항 17

제9항, 제10항 또는 제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,
두 번째 치료 기간은 최소 2개월인, 약학적 조성물.

청구항 18

제9항, 제10항 또는 제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,
첫 번째 치료 기간은 최소 2개월인, 약학적 조성물.

청구항 19

제9항, 제10항 또는 제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,
일정한 용량의 PEG화된 유형 I 프롤린 인터페론- α_{2b} 가 두 번째 치료 기간 동안 피하 투여되는 것인, 약학적 조성물.

청구항 20

제9항, 제10항 또는 제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,
일정한 용량이 두 번째 치료 기간 동안 피하 투여되고, 상기 일정한 용량은 첫 번째 치료 기간 동안 피하 투여된 용량보다 낮은 것인, 약학적 조성물.

청구항 21

제9항, 제10항 또는 제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,
일정한 용량이 두 번째 치료 기간 동안 피하 투여되고, 상기 일정한 용량은 첫 번째 투여 기간의 최종 용량과 동일한 것인, 약학적 조성물.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련된 출원의 교차 참조

[0002] 본 출원은 2014년 11월 6일에 출원된 유럽특허출원번호 14192114.8 출원의 우선권을 주장한다.

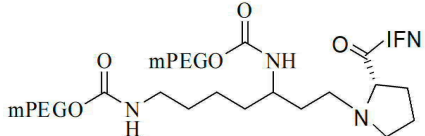
배경 기술

[0003] 인터페론은 바이러스, 박테리아, 기생충 또는 암 세포와 같은 병원체의 존재에 반응하여 숙주 세포로부터 생성 및 방출되는 단백질이다. 통상의 시나리오에서는 바이러스 감염 세포는 인터페론을 방출하여 주변 세포가 그들의 항-바이러스 방어 능력을 향상시키도록 할 것이다.

- [0004] 인터페론은 사이토킨이라고 알려진 당단백질의 대분류에 속한다. 인터페론이라는 이름은 세포를 바이러스 감염으로부터 보호하는 것에 의해 바이러스 복제를 “간섭(interfere)” 하는 능력으로부터 유래되었다. 20개 이상의 독특한 인터페론 유전자 및 단백질들이 인간을 포함한 동물에서 확인되었다. 이들은 유형 I 인터페론(type I), 유형 II 인터페론(type II) 및 유형 III 인터페론(type III)이라는 전형적으로 3개의 부류로 구분된다. 이들 세 가지 부류의 모든 인터페론들은 바이러스 감염에 대하여 싸우고, 면역 체계를 조절하는 것에 중요하다.
- [0005] 재조합 인터페론이 개발되고 있으며, 상업적으로 이용가능하다.
- [0006] 다양한 생물학적 활성으로 인해, 감염성 질환 및 암과 같은 많은 병변들을 치료하는 데에 인터페론을 사용하는 것이 제안되어 왔다. 그러나 인터페론의 사용은 일반적으로 여러 가지의 단점으로 인해 제한되며, 이러한 단점은 중성화 항체를 생성시키고, 치료적 반응을 잃게 할 수 있는 면역원성, 치료적으로 효과적인 단백질의 농도를 유지하기 위해 필요한 잦은 투여를 의미하는 짧은 반감기를 포함한다.
- [0007] 이러한 문제들은 인터페론을 폴리에틸렌 글라이콜(PEG)과 같은 고분자와 짝지음으로써 부분적으로 해결되었다. 여러 가지의 다른 유형의 인터페론은 인간에 사용되도록 승인되었고, 이는 PEG화된 인터페론- α_{2b} (Pegintron) 및 PEG화된 인터페론- α_{2a} (Pegasys)를 포함한다. 이러한 PEG화된 약물들은 종래의 인터페론-알파에서 필요한 것 처럼 일주일에 2회 또는 3회보다 1회 투여된다. 항-바이러스성 약물인 리바비린(ribavirin)과 함께 사용될 때, PEG화된 인터페론은 C형 간염의 치료에 효과적이다.
- [0008] 그러나, 인터페론-고분자 짝이 치료적으로 효과적인 반면, 감기 유사 증상, 체온 상승, 통증, 피로, 두통, 근육통, 경련, 현기증, 모발의 얇아짐 및 우울증과 같은 많은 부작용을 갖는다. 주사 위치의 홍반, 통증 및 경화 또한 종종 관찰된다.
- [0009] 부작용은 특히 장기간의 치료가 필요할 때 중요한 고려해야 할 사항이다. 투약의 빈도 및 총 누적 투약량의 감소는 부작용을 감소시키고, 내성을 증가시킨다. 그러나 이전의 이러한 시도는 어떠한 만족스러운 치료적 효과를 보여주지 않았다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

- [0010] 본 발명의 한 측면에서, 본 명세서에 기재된 것은 대상의 감염성 질환, 암 또는 척수 증식성 질환을 치료하는 방법이며, 상기 방법은 대상에 필요에 따라 50 내지 540ug 의 PEG화된 유형 I 인터페론을 규칙적인 2 내지 4주의 간격으로 총 치료 주기 (예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8주) 동안 투여하는 것을 포함한다.
- [0011] 일 실시예에서, 척수 증식성 질환은 골수섬유증, 진성적혈구 증가증 또는 진성고혈소판증이다.
- [0012] 또 다른 측면에서, 본 명세서에 포함된 것은 대상의 척수 증식성 질환을 치료하는 방법이며, 상기 방법은 대상에 필요에 따라 50 내지 540ug 의 PEG화된 유형 I 인터페론을 첫 치료 기간 동안 첫 번째 규칙적인 간격으로 투여하는 것으로, 상기 첫 번째 간격은 1 내지 4주인 것, 및 50 내지 540ug 의 PEG화된 유형 I 인터페론을 두 번째 치료 기간 동안 두 번째 규칙적인 간격으로 투여하는 것으로, 상기 두 번째 간격은 3 내지 8주인 것을 포함한다.
- [0013] 일 실시예에서, PEG화된 유형 I 인터페론은 이며, 여기서 mPEG는 분자량 20kD을 갖고, IFN은 인터페론- α_{2b} 이다.
- [0014] 두 번째 치료 기간 동안 주어진 기간마다 대상에게 투여되는 PEG화된 유형 I 인터페론의 총 양은 첫 번째 치료 기간 동안 주어진 기간마다 투여되는 총 양보다 적다.
- [0015] 일 실시예에서, 첫 번째 치료 기간은 대상이 i) 최소 하나의 혈액학 지표의 정상화 및/또는 ii) 최소 50%의 JAK2V617F 대립 형질 부하(burden)의 감소를 나타낼 때까지 이어진다.
- [0016] 한 구체적인 실시예에서, 첫 번째 간격은 1 내지 2주이고, 두 번째 간격은 4주이다.

[0017] 또한 본 명세서에 기재된 것은 감염성 질환, 암 또는 척수 증식성 질환을 치료하는 것에 사용되는 PEG화된 유형 I 인터페론으로, 50 내지 540ug의 PEG화된 유형 I 인터페론이 대상에게 규칙적인 간격으로 치료 기간 동안 투여되며, 간격은 3 내지 8주이다.

[0018] 하기의 수반되는 도면과 기재로 하나 이상의 실시예의 구체적인 사항이 설명된다. 실시예의 다른 특징, 목적 및 이점은 기재와 도면으로부터, 및 청구범위로부터 분명하다.

도면의 간단한 설명

[0019] 도1은 4주 치료 요법으로의 전환 전후의 혈액학 반응의 유지를 보여주는 막대 그래프이다.

도2는 4주 치료 요법으로의 전환 전후의 분자적 반응의 유지를 보여주는 막대 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 하기에 기재된 데이터는 놀랍게도 PEG화 된 유형 I 인터페론을 긴 간격으로 투여하는 것이 1주 또는 2주 간격으로 투여하는 치료 요법과 비교하여 대상의 효과적인, 심지어는 증가된 반응을 제공한다는 것을 나타낸다. 또한 감소된 투여 빈도는 명확히 및 상당히 내성을 개선하고, 부작용을 감소시켰다. 상기 데이터는 심지어 낮은 용량의 PEG화된 인터페론의 지속적인 투여가 분자 반응을 유도하는 중요한 변수라는 것을 보여주었다. 또한 PEG화된 유형 I 인터페론을 낮은 용량 및 긴 간격으로 투여하는 것의 효과가 마치 면역-감시의 유도과 같이 다면성이라는 것이 밝혀졌다.

[0021] 이에 따라, 본 명세서에 기재된 것은 PEG화된 유형 I 인터페론을 규칙적인 간격으로 이를 필요로 하는 대상(예를 들어, 감염성 질환, 암 또는 척수 증식성 질환을 가진 대상)을 치료하기 위해 투여하는 것과 관련된 방법들이다.

[0022] 주기적인 간격으로 투여되는 PEG화된 유형 I 인터페론은 인터페론- α , 인터페론- β , 인터페론- ω , 인터페론- λ 및 인터페론- τ 로 이루어진 군에서 선택된다. 더욱 구체적으로는, 인터페론- α 2a 또는 2b이다.

[0023] 바람직한 실시예에서, PEG화된 인터페론- α_{2b} 가 주기적인 간격으로 투여된다.

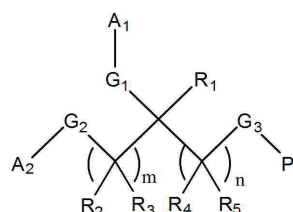
[0024] PEG-인터페론- α_{2b} , 이염기 인산나트륨 무수화물, 일염기 인산나트륨 이수화물, 수크로오스 및 폴리소르베이트 80을 포함하는 동결 건조된 제형은 PEGIntron® vials 및 PEG-Intron® Redipen 으로 Schering Corporation, Kenilworth, NJ(PEG-Intron® Product Information, Rev. 2/05.를 보라)에서 판매된다. Redipen®은 동결 건조된 PEGIntron을 1개의 챔버(chamber)에 포함하고, 주사를 위한 소독수를 다른 챔버에 포함하는 이챔버(dual-chamber) 유리 카트리지이다. 제조사는 PEG-Intron® 바이알을 상온(25°C)에서 저장하는 것과 PEG-Intron Redipen 카트리지를 냉장(2 내지 8°C) 저장하는 것을 권한다.

[0025] 인간의 단백질로 만들어진 PEG화된 인터페론- α_{2b} 는 예를 들어 상표명 Pegasys®로 이용가능하다.

[0026] 일 실시예에서, 단일(mono)-PEG화된, 프롤린 치환된 인터페론- α_{2b} 가 주기적인 간격으로 투여된다.

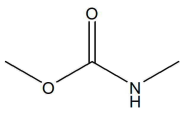
[0027] PEG화된 유형 I 인터페론은 화학식 1의 컨쥬게이트일 수 있으며:

[0028] [화학식 1]

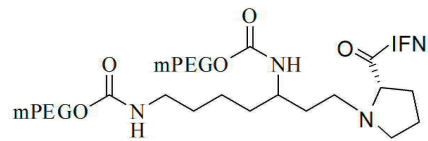


[0029] 여기서 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 H, C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알카닐, 아릴, 헤테로아릴, C_{3-8} 사이클로알킬 또는 C_{3-8} 헤테로사이클로알킬이고, A_1 및 A_2 는 각각 독립적으로 고분자 모이어티(moiety)이며, G_1 , G_2 및 G_3 는 각각 독립적으로 결합이거나 연결 작용기이고, P는 인터페론- α 모이어티이며, m은 0 또는 1 내지 10의 정수이고, n은 1 내지 10의 정수이다.

[0031] 상기 화학식에서, 컨주게이트는 하기의 특징 중 하나 이상을 가질 수 있다: G_3 은 결합이고, P은 N-말단의 아미노기가 G_3 에 결합되어 있는 인터페론- α -모이어티이며, A_1 및 A_2 는 분자량 2-100kD(바람직하게는 10-30kD)의 폴

리알킬렌 옥사이드 모이어티이고, G_1 및 G_2 는 각각  (여기서 O는 A_1 또는 A_2 에 결합되고, NH는 화학식 1에 나타난 것처럼 탄소 원자에 결합된다)이거나, G_1 및 G_2 는 각각 유레아, 설폰아미드 또는 아마이드(여기서 N은 화학식 1에서 나타난 것처럼 탄소 원자에 결합된다)이고, m은 4, n은 2이며, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 및 R_5 는 각각 H이고, 인터페론- α 모이어티는 1 내지 4개의 추가적인 아미노산 잔기를 포함하는 변형된 인터페론- α 모이어티이다.

[0032] 일 실시예에서, 상기 작은 AOP2014/P1101이고, 이는 하기의 화학식을 갖는다:



[0033]

[0034] 여기서 mPEG는 20kD의 분자량을 가지며, IFN은 인터페론- α_{2b} (예를 들어, 인간 인터페론- α_{2b})이다.

[0035] 화학식 1의 컨주게이트는 W02009/023826A1에 자세하게 기재되어 있다. 특히 W02009/023826 A1은 AOP2014/P1101의 제조방법을 교시한다.

[0036] 본 명세서에 기재된 어떠한 방법이나 용도에서, PEG화된 유형 I 인터페론은 당업계에 알려진 어떠한 방법으로도 투여될 수 있으며, 예를 들어 정맥 및 피하 경로로 투여될 수 있다. PEG화된 유형 I 인터페론은 주사 가능한 제형으로 제형화될 수 있다.

[0037] 한 측면에서, PEG화된 유형 I 인터페론은 필요 대상에게 시간 주기(예를 들어, 치료 주기)동안 50 내지 540 μ g의 용량 및 규칙적인 주기, 최소 3주 예를 들어 최소 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 그 이상의 주의 주기로 투여된다. 예를 들어 투여 용량은 매 3, 4, 5, 6, 7 또는 8주마다 투여될 수 있다. 일 또는 개월로 정의된 간격 또한 고려될 수 있다. 21 내지 56일의 규칙적인 간격(예를 들어, 21, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 35, 42, 49 및 46일), 1개월, 또는 2개월이 본 방법에서 활용될 수 있다.

[0038] 용어 “투여 용량”은 1회에 대상에게 투여되는 화합물의 양을 뜻한다.

[0039] 용어 “간격”은 두 번의 연속적인 투여 용량의 투여 사이의 시간을 뜻한다.

[0040] 치료 기간은 최소 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 그 이상의 개월일 수 있다. 일 실시예에서, 치료 기간은 2, 3 또는 그 이상의 년이다.

[0041] 상기 치료 기간 동안 투여되는 용량은 50 내지 540 μ g이다. 상기 용량은 50 μ g일 수 있으며, 최대 55 μ g, 구체적으로는 최대 60 μ g, 구체적으로는 최대 65 μ g, 구체적으로는 최대 70 μ g, 구체적으로는 최대 75 μ g, 구체적으로는 최대 80 μ g, 구체적으로는 최대 85 μ g, 구체적으로는 최대 90 μ g, 구체적으로는 최대 95 μ g, 구체적으로는 최대 100 μ g, 구체적으로는 최대 105 μ g, 구체적으로는 최대 110 μ g, 구체적으로는 최대 115 μ g, 구체적으로는 최대 120 μ g, 구체적으로는 최대 125 μ g, 구체적으로는 최대 130 μ g, 구체적으로는 최대 135 μ g, 구체적으로는 최대 140 μ g, 구체적으로는 최대 145 μ g, 구체적으로는 최대 150 μ g, 구체적으로는 최대 155 μ g, 구체적으로는 최대 160 μ g, 구체적으로는 최대 165 μ g, 구체적으로는 최대 170 μ g, 구체적으로는 최대 175 μ g, 구체적으로는 최대 180 μ g, 구체적으로는 최대 185 μ g, 구체적으로는 최대 190 μ g, 구체적으로는 최대 195 μ g, 구체적으로는 최대 200 μ g, 구체적으로는 최대 205 μ g, 구체적으로는 최대 210 μ g, 구체적으로는 최대 215 μ g, 구체적으로는 최대 220 μ g, 구체적으로는 최대 225 μ g, 구체적으로는 최대 230 μ g, 구체적으로는 최대 235 μ g, 구체적으로는 최대 240 μ g, 구체적으로는 최대 245 μ g, 구체적으로는 최대 250 μ g, 구체적으로는 최대 255 μ g, 구체적으로는 최대 260 μ g, 구체적으로는 최대 265 μ g, 구체적으로는 최대 270 μ g, 구체적으로는 최대 275 μ g, 구체적으로는 최대 280 μ g, 구체적으로는 최대 285 μ g, 구체적으로는 최대 290 μ g, 구체적으로는 최대 295 μ g, 구체적으로는 최대 300 μ g, 구체적으로는 최대 305 μ g, 구체적으로는 최대 310 μ g, 구체적으로는 최대 315 μ g, 구체적으로는 최대 320 μ g, 구체적으로는 최대 325 μ g,

구체적으로는 최대 330 μg , 구체적으로는 최대 335 μg , 구체적으로는 최대 340 μg , 구체적으로는 최대 345 μg , 구체적으로는 최대 350 μg , 구체적으로는 최대 400 μg , 구체적으로는 최대 450 μg , 구체적으로는 최대 500 μg 또는 구체적으로는 최대 540 μg 일 수 있다.

[0042] 대안적인 실시예에서, 치료 기간 동안 투여되는 용량은 50 내지 500 μg , 구체적으로는 50 내지 100 μg , 대안적으로는 100 내지 150 μg , 대안적으로는 150 내지 200 μg , 대안적으로는 200 내지 250 μg , 대안적으로는 250 내지 300 μg , 대안적으로는 300 내지 350 μg , 대안적으로는 350 내지 400 μg , 대안적으로는 400 내지 450 μg , 대안적으로는 450 내지 500 μg , 또는 500 내지 540 μg 이다.

[0043] 어떠한 치료 기간 동안에도, PEG화된 유형 I 인터페론은 일정한 용량으로 투여될 수 있으며, 이는 동일한 용량이 각 시간에 투여되거나, 오직 차이가 최소한인 용량들이 투여되는 것(예를 들어, 용량의 변화 혹은 편차가 10% 미만, 구체적으로는 5% 미만, 더욱 구체적으로는 1% 미만이다)을 의미한다. 대안적으로 다른 용량이 치료 기간 동안 규칙적인 간격으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 상기 인터페론은 특정한 시간 동안 규칙적인 간격, 특정한 용량으로 투여될 수 있고, 이는 다른 용량(처음 용량보다 높거나 낮은)으로 동일한 규칙적인 간격으로 투여될 수 있다.

[0044] 대상은 전에 인터페론으로 치료받은 적이 없는 대상이거나, 이전에 유형 I 인터페론의 용량(예를 들어 12.5, 15, 18, 75 또는 25 μg)을 일주일에 또는 매 2주에 1회 투여 받은 대상일 수 있다.

[0045] 규칙적인 간격으로 PEG화된 유형 I 인터페론을 투여하는 것은 골수 증식성 종양(MPN), 특히 만성 골수 증식성 백혈병, BCR-ABL1-양성, 만성 호중성 백혈병, 진성 적혈구 증가증, 일차성 골수 섬유증, 진성고혈소판증, 달리 명시되지 않은 만성 호산구 백혈병, 비만세포증, 분류할 수 없는 골수 증식성 종양; 호산구증가증 및 PDGFRA, PDGFRB 또는 FGFR1의 이상과 관련 있는 골수 및 림프의 종양, 구체적으로는 PDGFRA 재배열과 관련 있는 골수 및 림프의 종양, PDGFRB 재배열과 관련 있는 골수 염증, FGFR1과 관련 있는 골수 및 림프의 종양; 골수이형성/골수 증식성 종양(MDS/MPN), 구체적으로는 만성 골수단핵구백혈병, 비전형적 만성 골수 백혈병, BCR-ABL1-음성, 청소년기 골수단핵구백혈병, 잠정적 실체: 활 철적 모구 및 혈소판 증가증과 동반되는 불응성 빈혈; 골수이형성증후군(MDS), 특히 일선화 형성이상, 불응성 빈혈, 불응성 중성구 감소증, 불응성 혈소판 감소증, 환 철적 모구의 불응성 빈혈, 다중계열 형성이상 불응성 혈구 감소증, 과잉아 불응성 빈혈, 고립된 del(5q)를 동반하는 골수이형성증후군, 골수이형성증후군, 분류 불가능한 유아 골수이형성증후군; 급성 골수성 백혈병 및 관련 종양, 특히 재발성 유전적 이상과 동반되는 급성 골수성 백혈병, t(8;21)(q22;q22) RUNX1-RUNX1T1와 동반되는 AML; inv(16)(p13.1;q22) 또는 t(16;16)(p13.1;q22) CBF β -MYH11와 동반되는 AML; t(15;17)(q22;q12) PML-RARA 와 동반되는 APL; t(9;11)(p22;q23) MLLT3-MLL 와 동반되는 AML; t(6;9)(p23;q34) DEKNUP214와 동반되는 AML; inv(3)(q21;q26.2) 또는 t(3;3)(q21;q26.2) RPN1-EVI1와 동반되는 AML; t(1;22)(p13;q13) RBM15-MKL1와 동반되는 AML (거핵아구), 골수이형성-관련 변화를 동반하는 급성 골수성 백혈병, 치료-관련 골수성 염증, 급성 골수성 백혈병, 달리 명시하지 않는 한, 최소 분화를 동반하는 AML, 성숙 없는 AML, 성숙 있는 AML, 급성 골수단핵구 백혈병, 급성 단아구/단핵구 백혈병, 급성 적혈구 백혈병, 순수 적혈구 백혈병, 적백혈병, 적혈구/골수성, 급성 거핵아구 백혈병, 급성 호염기성 백혈병, 골수 섬유증을 동반하는 급성 범골수증, 골수성 육종, 다운 증후군(Down syndrome)과 관련된 골수 증식, 아형 수지상 세포 종양(blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm); 모호한 계통의 급성 백혈병, 구체적으로는 급성 비분화 백혈병, t(9;22)(q34;q11.2)와 동반되는 혼합 표현형 급성 백혈병; BCR-ABL1, t(v;11q23)와 동반되는 혼합 표현형 급성 백혈병; MLL 재배열된, 혼합 표현형 급성 백혈병, B-골수성, NOS, 혼합 표현형 급성 백혈병, T-골수성, NOS, B 림프구성 백혈병/림프종, 구체적으로 B 림프구성 백혈병/림프종, NOS, 재발성 유전적 이상과 동반되는 B 림프구성 백혈병/림프종, t(9;22)(q34;q11.2);BCR-ABL 1와 동반되는 B 림프구성 백혈병/림프종, t(v;11q23);재배열된 MLL과 동반되는 B 림프구성 백혈병/림프종, t(12;21)(p13;q22) TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)와 동반되는 B 림프구성 백혈병/림프종, 고 이배수성을 동반하는 B 림프구성 백혈병/림프종, 저이배수성을 동반하는 B 림프구성 백혈병/림프종, t(5;14)(q31;q32) IL3-IGH을 동반하는 B 림프구성 백혈병/림프종, t(1;19)(q23;p13.3);TCF3-PBX1을 동반하는 B 림프구성 백혈병/림프종으로부터 선택되는 골수증식성질환(MPD)을 치료하는 것에 사용될 수 있다.

[0046] 일 실시예에서, 대상은 골수 섬유증, 진성적혈구 증가증 또는 진성고혈소판증과 같은 골수 증식성 질환을 갖는다.

[0047] 이를 필요로 하는 대상은 PEG화된 유형 I 인터페론으로 한 기간 동안 하나의 용량 치료 요법을 이용하여 치료될 수 있고, 그 후 다른 용량 치료 요법으로 전환된다.

[0048] 조금 더 구체적으로는, 50 내지 540 μg 용량의 PEG화된 유형 I 인터페론이 첫 번째 규칙적인 간격으로 첫 번째

치료 기간 동안 이를 필요로 하는 대상에게 투여되며, 첫 번째 간격은 1 내지 4주(예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4 주)이고, 그 후 50 내지 540 μg 용량의 PEG화된 유형 1 인터페론이 두 번째 규칙적인 간격으로 두 번째 치료 기간 동안 상기 대상에게 투여되며, 두 번째 간격은 최소 3주(예를 들어 3, 4, 5, 6, 7 또는 8주)이다.

- [0049] PEG화된 유형 1 인터페론 치료 요법에 좋은 반응을 보이는 대상은 인터페론이 더 적은 용량 또는 더 긴 간격 또는 둘 다로 투여되는 또 다른 요법으로 전환될 수 있다.
- [0050] 일 실시예에서, 대상에게 주어진 기간(예를 들어 1주, 2주, 4주, 1개월 또는 2개월)에 두 번째 치료 기간 동안 투여되는 PEG화된 유형 1 인터페론의 총량은 동일한 주어진 기간에 첫 번째 치료 기간 동안 투여되는 총량보다 적다(예컨대, 20%, 30%, 40%, 45%, 50% 또는 그 이상만큼 적다). 예를 들어, 두 번째 치료 기간 동안 월간 투여된 인터페론의 총량은 첫 번째 치료 기간 동안 월간 투여된 총량보다 적을 수 있다(예컨대, 20%, 30%, 40%, 45%, 50% 또는 그 이상 낮을 수 있다).
- [0051] 첫 번째 치료 기간에 투여되는 용량과 두 번째 치료기간 동안 투여되는 용량은 동일할 수 있으나, 간격이 다를 수 있다. 대안적으로, 두 번째 치료 기간에 투여되는 용량은 첫 번째 치료 기간 동안 투여되는 용량보다 낮을 수 있다.
- [0052] 첫 번째 치료 기간과 두 번째 치료 기간은 각기 최소 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 그 이상의 개월(예컨대, 2, 3 또는 그 이상의 년)일 수 있다.
- [0053] 첫 번째 치료 기간은 대상이 치료에 좋은 반응을 보일 때까지 계속될 수 있다. 대상이 치료에 잘 반응할 것인지 여부는 당업계에 허용된 기준에 기반하여 통상의 기술자에 의해 정해질 수 있다.
- [0054] 일 실시예에서, 상기 대상은 그 또는 그녀가 최소 하나의 혈액학 지표 및/또는 최소 50%의 JAK2V617F 대립형질 부하의 감소를 보일 때, 두 번째 치료 요법으로 전환될 수 있다.
- [0055] 구체적으로, JAK2V617F 대립형질 부하의 더 큰 감소는 치료 간격이 3 내지 8주인 두 번째 치료 요법으로 전환함으로써 인해 달성될 수 있다. 더 구체적으로는, 상기 JAK2V617F 대립형질 부하는 구체적으로는 1, 2 또는 그 이상의 년의 치료 기간 내에 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99%까지 감소할 수 있다.
- [0056] 혈액학 지표는 그 값이 질병과 관련된 부작용을 완하시키거나, 대상의 위험을 낮출 정도로 충분하다고 여겨질 때, “정상화” 된다. 헤마토크리트(hematocrit), 백혈구 수 및 혈소판 수는 전형적인 혈액학 지표이다. 45%보다 낮은 헤마토크리트(이전 2개월간 정맥 절개 없이), 400 x 10⁹/L보다 낮은 혈소판 수 및 10 x 10⁹/L보다 낮은 백혈구 수는 각각 정상화된 혈액학 지표로 여겨질 수 있다.
- [0057] 좋은 반응의 다른 지표는 정상적인 비장 크기(초음파로 측정), 다른 혈전 색전증의 부재 및 최소 50%까지 감소하는 정맥 절개의 필요성을 포함한다.
- [0058] 만일 대상이 두 번째 치료 요법 하에서도 좋은 반응을 계속 나타낸다면, 상기 대상은 PEG화된 유형 1 인터페론의 투여 빈도 혹은 용량(또는 둘 다)을 더 줄일 수 있는 또 다른 치료 요법으로 전환될 수 있다.
- [0059] 하기의 구체적인 실시예는 단지 예시적인 것으로 해석되어야 하며, 임의로 나머지 개시를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 추가적인 상세한 설명 없이, 본원 명세서에 기초하여 통상의 기술자는 본 개시를 최대한의 정도로 활용할 수 있다고 믿어진다. 본원 명세서에 인용된 모든 간행물은 그 전체가 본원의 참고자료로 포함된다.
- [0060] 실시예 1
- [0061] AOP2014/P1101은 차세대의 지속 작용성 PEG화된 IFN- α_{2b} 로, 다른 상업적으로 이용 가능한 PEG화된 인터페론과는 달리 단 하나의 동형 단백질로 주로 구성된다.
- [0062] 연구 설계
- [0063] 확장 집단에 대한 단계 I/II 싱글 암(single arm) 용량 증가 연구는 세포 수 감소 치료의 경험이 없거나, 사전 치료를 받았던 51명의 PV 환자를 포함했다.
- [0064] AOP2014/P1101가 매 2주마다 50 내지 540 μg 의 용량 범위로 피하에 투여되었다. 주된 목표는 혈액 지표 및 분자 이상의 정상화 관점에서 장기 안전성 및 효능을 관측하는 것뿐만 아니라, 용인할 수 있는 최대의 용량을 정의하는 것이었다.

[0065] “매 4주간 1회” 일정으로 전환할 수 있는 선택이 치료에 잘 반응했고, 1년 이상 연구에 참여했던 환자에게 대해 수정된 프로토콜에 의해 이행되었다. 연구 약물의 용량은 전환 이후에도 바뀌지 않고 유지되어야 했고, 그 결과 약물에 대한 전체 노출 정도는 감소(약 절반)되었다. 이러한 전환의 결과가 본원에 제시된다.

[0066] 결과

[0067] 전환 선택 이전에 단계 II 투약 규칙(기간 A - 34주의 평균 노출 기간 및 484 µg 의 평균 월간 투약량)에 기반하여 환자들은 매 2주마다 투약되었다. 33명의 환자는 첫 해(기간 B - 12주의 평균 노출 기간 및 413 µg의 평균 월간 투약량)를 넘어서 매 2주마다 투약되었고, 치료의 효과를 보였으며, 전환의 자격이 되는 것으로 평가 받았다. 28명의 환자들은 그 후 매 4주에 1회 일정(기간 C - 42주의 평균 노출 기간 및 221 µg의 평균 월간 투약량)으로 전환되었다. 9명의 환자들은 전환 이후 각각 100 µg 이하의 용량을 투약 받았다. 포함된 환자들의 기준 특성은 표 1로 나타난다.

표 1

[0068] 기준 정보

지표	값
안전성 인원, 환자 수 (모두 치료받음)	51
연구 시작 시 나이, 세, 평균 (최소-최대)	56 (35-82)
남성, 수 (%)	31 (61%)
비중 (초음파검사서 길이 >12cm), 환자 수 (%)	31 (61%)
초음파검사서 비장 길이, 평균 cm (최소-최대)	13.1 (8.0-22.0)
검사 3달 이전에 정맥 절개술을 받은 환자, 수 (%)	31 (61%)
검사 3달 이전에 받은 정맥 절개술의 횟수, 평균 (범위)	2 (1-8)
연구 시작 이전의 PV 이력, 달, 평균 (Q1-Q3)	17.0 (3.6-68.8)
주된 심혈관 관련 사건 이력 환자 수 (%)	11 (22%)
HU 사전 치료 환자 수 (%)	17 (33%)
헤마토크리트 %, 평균 (최소-최대)	44.8 (36.9-53.8)
혈소판 수, G/L, 평균 (최소-최대)	429 (148-1016)
백혈구 수, G/L, 평균 (최소-최대)	11.1 (4.7-30.9)
JAK2V617F-양성	100%
%V617F 대립형질 부하, 평균 (최소-최대)	41% (2% - 100%)
안전성 인원, 환자 수	51
I 단계 참여 환자 수	25
II 단계 참여 환자 수	26
후속 조치 기간, 주, 평균 (최소-최대)	80 (4-170)
치료 지속 기간 > 1 년의 평가 가능한 환자 수	30
현재 비교 분석된 부문	
기간 A, 2-주 요법: 18주 이전에 중단한 환자를 제외한 모든 환자 (V5)	45
기간 B, 2-주 요법 - 목적을 위해 유지됨: 1년의 치료를 마치고 전환 자격을 얻었으나, 특정 기간동안 전환 되지 않은 환자	33
기간 C, 4-주 요법: 4주 일정으로 전환된 모든 환자	28

[0069] 주 : 동일한 환자가 즉시 전환되지 않고, 첫 해를 넘어서까지 2-주 일정에 남아 있고, 그 후 4-주 일정으로 전환된 경우 해당하는 기간 내에서 2번 세어질 수 있다. 전환 이후, 혈액 지표들이 정상화되었으며, 그 후 1년의 치료 기간 동안 안정했고, 유지될 수 있었다(헤마토크리트, 평균% - 기간 A: 43, 기간 B: 43, 기간 C: 42; WBC, 평균, G/L - 기간 A: 6.1, 기간 B: 5.9, 기간 C: 5.7; 혈소판, 평균, G/L - 기간 A: 246, 기간 B: 211, 기간 C: 204)

[0070] 비장 길이는 전환 이후에 대부분의 환자에서 정상 범위 내에서 안정하였다(평균, cm 단위 - 기간 A: 11.4, 기간 B: 8.3, 기간 C: 10.3).

[0071] 최고의 개별 응답으로서 완전한 응답은 A 기간의 환자에서 42%, B 기간에서 55%, C 기간에서 67%로 유지되었으며, 반면 부분적인 혈액 반응자에서는 결과가 각각 60%, 71% 및 67% 였다. 분자 응답은 시간이 흐를수록 지속적으로 향상되었으며, 기간 B 환자의 42% 및 기간 C 환자의 75%와 비교하여, 기간 A 환자의 31%에서 최고의 개별 수준으로 유지되었다. 적용 빈도 및 총 투약량 노출의 감소는 0.17/0.09(기간 A) 및 0.3/0.09(기간

B)에서 0.08/0.03(기간 C) (환자 주간 노출 당 부작용[AE]의 평균 횟수로 측정되었다)로 모든 약에 관련된 부작용의 발생 감소로 이어졌다.

[0072] 4주 요법으로의 전환 이전 및 이후의 혈액학적 반응의 유지는 도 1 및 표 2에 나타난다.

표 2

[0073] 3개의 비교 대상 부문 사이에서의 혈액학적 응답(response)의 유지

4 주 vs. 2 주 p (McNemar)=0.782		2 주		
		유지되지 않음	유지됨	총 계
4 주	유지되지 않음	3	6	9
		10.7%	21.4%	32.1%
	유지됨	7	12	19
		25.0%	42.9%	67.9%
	총 계	10	18	23
		35.7%	64.3%	100.0%
4 주 vs. 2 주-유지됨. p (McNemar)=0.564		2 주 - 유지됨		
		유지되지 않음	유지됨	총 계
4 주	유지되지 않음	3	5	8
		11.5%	19.2%	30.8%
	유지됨	7	11	18
		26.9%	42.3%	69.2%
	총 계	10	16	26
		38.5%	61.5%	100.0%

[0074] 4주 요법으로의 전환 이전 및 이후의 분자 응답의 유지는 도 2 및 표 3에 나타난다.

표 3

[0075] 3개의 비교 대상 부문 사이에서의 분자 응답의 유지

4 주 vs. 2 주 p (McNemar)=0.020		2 주		
		유지되지 않음	유지됨	총 계
4 주	유지되지 않음	4	3	7
		14.3%	10.7%	25.0%
	유지됨	12	9	21
		42.9%	32.1%	75.0%
	총 계	16	12	28
		57.1%	42.9%	100.0%
4 주 vs. 2 주-유지됨. p (McNemar)=0.052		2 주 - 유지됨		
		유지되지 않음	유지됨	총 계
4 주 s	유지되지 않음	4	3	7
		15.4%	11.5%	26.9%
	유지됨	10	9	19
		38.5%	34.0%	73.1%
	총 계	14	12	26
		53.8%	46.2%	100.0%

[0076] 전향적 연구에서 사전에 정의된 종결 시점에서의 데이터는 이전에 매 2주마다 치료받던 환자가 매 4주에 한 번 씩으로 AOP2014/P1101 투여 빈도가 더욱 감소될 수 있음을 보여주었다. 감소된 투여 빈도는 응답의 부재와 관계가 없었으나, 내약성을 개선하였다. 마지막으로, 대상에서 JAK2 대립형질 부하 지속적인 감소는 인터페론 노출의 기간이 투약량보다 분자 응답 유도에 중요하다는 것을 보여주었다. 상술한 본 발견은 PV에서 인터페론-α 관련 효과가 다면발현성이며, 이는 낮은 AOP2014/P1101 수준에서 계속적으로 유지될 수 있음을 시사한다. 실시예 2

[0077] 확장 집단에 대한 단계 I/II 싱글 암 용량 증가 연구는 세포수 감소 치료를 겪은 경험이 거의 없거나, 사전 치료를 받았던 진성고혈소판증 환자 30명을 포함한다.

[0078] 치료에 잘 반응하고, 1년 이상 연구에 참여한 환자들에게 “4주에 1회” 일정으로의 전환 선택이 수행되었다. 첫 번째 1년 넘어서까지 매 2주마다 투약하고, 치료의 효과를 보인 환자들이 전환의 자격이 되는 것으로 평가되었다. 환자들은 그 후 4주에 1회 일정으로 전환되었다. 연구 약물의 용량은 전환 이후에도 바뀌지 않은 채로 남아 있어야 했으며, 그 결과 전체 약물 노출의 감소(약 절반)로 이어졌다.

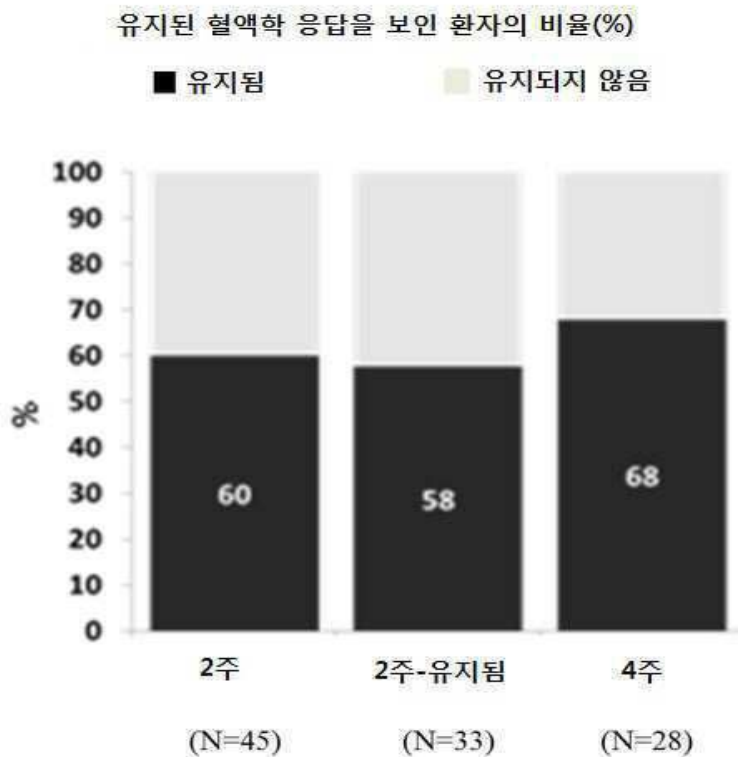
[0079] 다른 실시예들

[0080] 본 명세서에 개시된 모든 다른 특성들은 어떠한 조합으로도 조합될 수 있다. 본 명세서에 개시된 각 특성은 동일, 균등 또는 비슷한 목적을 수행하는 대안적인 특성들로 대체될 수 있다. 그러므로, 특별히 달리 명시하지 않는 한, 개시된 각 특성은 균등하거나 비슷한 특성들의 일반적 열거의 예시일 뿐이다.

[0081] 상기 기재로부터, 통상의 기술자는 손쉽게 기재된 실시예들의 필수적인 특성을 알아낼 수 있고, 그 의미 및 범위를 벗어나지 않고 이를 다양한 용도 및 조건에 맞게 개조하기 위해 다양한 실시예의 변화 및 변형을 만들 수 있다. 그러므로 다른 실시예들 또한 본 발명의 청구범위 내이다.

도면

도면1



도면2

