



등록특허 10-2540109



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

**(45) 공고일자** 2023년06월02일  
**(11) 등록번호** 10-2540109  
**(24) 등록일자** 2023년05월31일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 38/21* (2006.01) *A61K 47/50* (2017.01)
- (52) CPC특허분류  
*A61K 38/21* (2013.01)  
*A61K 47/60* (2017.08)
- (21) 출원번호 10-2017-7015233
- (22) 출원일자(국제) 2015년11월06일  
 심사청구일자 2020년09월14일
- (85) 번역문제출일자 2017년06월02일
- (65) 공개번호 10-2017-0083074
- (43) 공개일자 2017년07월17일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/059410
- (87) 국제공개번호 WO 2016/073825  
 국제공개일자 2016년05월12일
- (30) 우선권주장  
 14192114.8 2014년11월06일  
 유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌

JP2013513611 A\*  
 J Clin Oncol 27, 5418~5424 (2009)\*  
 History of Changes for Study: NCT02218047.  
 August 14, 2014 (v1)\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 23 항

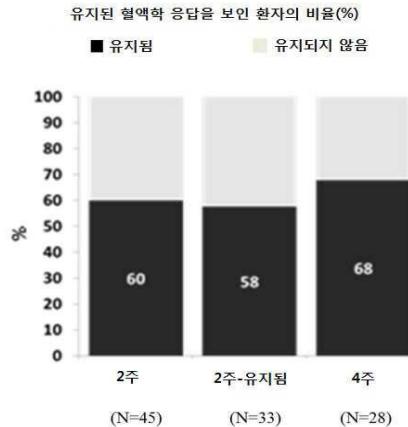
심사관 : 이예리

**(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  $\mu$ g 용량의 PEG화된 유형 I 인터페론이 대상에게 치료 기간 동안 규칙적인 간격으로 투여되며, 상기 간격은 3 내지 8주이다.

**대 표 도** - 도1

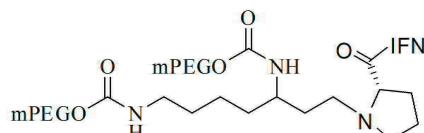


## 명세서

## 청구범위

## 청구항 1

50 내지 540 µg 용량의 PEG화된 유형 I 인터페론을 포함하는 골수증식성 질환 치료용 약학적 조성물:



여기서, PEG화된 유형 I 인터페론은  $\text{IFN-EGO} = \text{IFN} + \text{PEGIFN}$ 이며, 여기서 IFN은 인터페론- $\alpha_{2b}$ 이 고,

여기서, 골수증식성질환은 진성적혈구 증가증이고,

여기서, 50 내지 540  $\mu\text{g}$  용량의 PEG화된 유형 I 인터페론은 3 내지 8주의 규칙적인 간격으로 치료 기간 동안 투여되며,

상기 mPEG의 문자량은 10 내지 30kD임.

## 청구항 2

제1항에 있어서,

mPEG는 20kD의 분자량을 갖는 것인, 약학적 조성물.

### 청구항 3

제1항에 있어서,

상기 간격은 3 내지 4주인, 약학적 조성물.

## 청구항 4

제1항에 있어서,

상기 간격은 4주인, 약학적 조성물.

## 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 치료 기간은 최소 2 내지 12개월인, 약학적 조성물.

## 청구항 6

제5항에 있어서,

상기 치료 기간은 최소 12개월인, 약학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서,

PEG화된 유형 I 인터페론은 일정한 용량으로 투여되는 것인, 약학적 조성물.

### 청구항 8

제1항에 있어서,

투여는 이전에 유형 I 인터페론을 매주 한 번씩 최소 2 내지 12개월 동안 투여 받은 경험이 있는 대상에게 투

여하는 것인, 약학적 조성물.

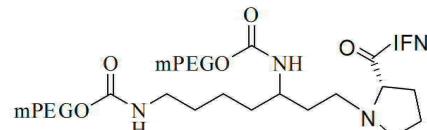
### 청구항 9

제8항에 있어서,

투여는 이전에 유형 I 인터페론을 매 주 한 번씩 최소 2 내지 12개월 동안 12.5 내지 25  $\mu\text{g}$ 의 용량으로 투여 받은 경험이 있는 대상에게 투여하는 것인, 약학적 조성물.

### 청구항 10

50 내지 540  $\mu\text{g}$  용량의 PEG화된 유형 I 인터페론을 포함하는 골수증식성질환 치료용 약학적 조성물:



여기서, PEG화된 유형 I 인터페론은  $\text{IFN-}\alpha_{2b}$ 이며, 여기서 IFN은 인터페론-  $\alpha_{2b}$ 이고, 상기 mPEG의 분자량은 10 내지 30kD이며,

여기서, 50 내지 540  $\mu\text{g}$  용량의 PEG화된 유형 I 인터페론은 첫 번째 치료 기간 동안 첫 번째 규칙적인 간격으로 투여되며, 상기 첫 번째 간격은 1 내지 4주이고,

여기서, 50 내지 540  $\mu\text{g}$  용량의 PEG화된 유형 I 인터페론은 두 번째 치료 기간 동안 두 번째 규칙적인 간격으로 투여되며, 상기 두 번째 간격은 3 내지 8주이고,

여기서, 상기 골수증식성질환은 진성적혈구 증가증입니다.

### 청구항 11

제10항에 있어서,

mPEG는 20kD의 분자량을 갖는 것인, 약학적 조성물.

### 청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서,

두 번째 치료 기간 동안 주어진 기간마다 투여되는 PEG화된 유형 I 인터페론의 총량은 첫 번째 치료 기간 동안 주어진 기간마다 대상에게 투여되는 총량보다 작은 것인 약학적 조성물.

### 청구항 13

제10항에 있어서,

상기 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 14

제13항에 있어서,

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

### 청구항 15

제14항에 있어서,

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

### 청구항 16

제15항에 있어서,

첫 번째 간격은 1 내지 2주인 약학적 조성물.

#### 청구항 17

제16항에 있어서,

두 번째 간격은 3주 내지 4주인 약학적 조성물.

#### 청구항 18

제10항에 있어서,

상기 두 번째 치료 기간은 최소 2 내지 12개월인 약학적 조성물.

#### 청구항 19

제10항에 있어서,

상기 첫 번째 치료 기간은 최소 2 내지 12개월인 약학적 조성물.

#### 청구항 20

제10항에 있어서,

PEG화된 유형 I 인터페론은 첫 번째 치료 기간 동안 일정한 용량으로 투여되는 것인 약학적 조성물.

#### 청구항 21

제10항에 있어서,

일정한 용량의 PEG화된 유형 I 인터페론이 두 번째 치료 기간 동안 투여되는 것인 약학적 조성물.

#### 청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서,

상기 두 번째 치료 기간 동안 투여되는 일정한 용량은 첫 번째 치료 기간 동안 투여되는 일정한 용량보다 작은 것인 약학적 조성물.

#### 청구항 23

제20항 또는 제21항에 있어서,

첫 번째 치료 기간과 두 번째 치료 기간에 동일한 일정한 용량이 투여되는 것인 약학적 조성물.

#### 청구항 24

삭제

#### 청구항 25

삭제

#### 청구항 26

삭제

#### 청구항 27

삭제

#### 청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001]

관련된 출원의 교차 참조

[0002]

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

### 배경기술

[0003]

인터페론은 바이러스, 박테리아, 기생충 또는 암 세포와 같은 병원체의 존재에 반응하여 숙주 세포로부터 생성 및 방출되는 단백질이다. 통상의 시나이로에서는 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 대항하여 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 얻게 할 수 있는 면역원성, 치료적으로 효과적인 단백질의 농도를 유지하기 위해 필요한 잣은 투여를 의미하는 짧은 반감기를 포함한다.

[0007]

이러한 문제들은 인터페론을 폴리에틸렌 글라이콜(PEG)과 같은 고분자와 짹지음으로써 부분적으로 해결되었다. 여러 가지의 다른 유형의 인터페론은 인간에 사용되도록 승인되었고, 이는 PEG화된 인터페론- $\alpha_{2b}$  (Peginteron) 및 PEG화된 인터페론- $\alpha_{2a}$  (Pegasys)를 포함한다. 이러한 PEG화된 약물들은 종래의 인터페론-알파에서 필요한 것처럼 일주일에 2회 또는 3회보단 1회 투여된다. 항-바이러스성 약물인 리바비린(ribavirin)과 함께 사용될 때, PEG화된 인터페론은 C형 간염의 치료에 효과적이다.

[0008]

그러나, 인터페론-고분자 짹이 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

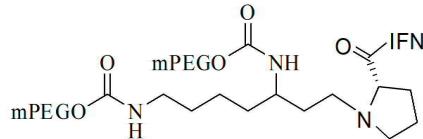
[0010]

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 540ug의 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 540ug의 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 540ug의 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 20kDa를 갖고, IFN은 인터페론- $\alpha_{2b}$ 이다. 이며, 여기서 mPEG는 분자량

[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 PEG화된 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 계속적인 투여가 분자 반응을 유도하는 중요한 변수라는 것을 보여주었다. 또한 PEG화된 유형 I 인터페론을 낮은 용량 및 긴 간격으로 투여하는 것의 효과가 마치 면역-감시의 유도와 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- $\alpha$ , 인터페론- $\beta$ , 인터페론- $\omega$ , 인터페론- $\lambda$  및 인터페론- $\tau$ 로 이루어진 군에서 선택된다. 더욱 구체적으로는, 인터페론- $\alpha$  2a 또는 2b이다.

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

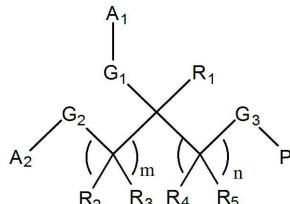
[0024] PEG-인터페론- $\alpha_{2b}$ , 이염기 인산나트륨 무수화물, 일염기 인산나트륨 이수화물, 수크로오스 및 폴리소르베이트 80을 포함하는 동결 건조된 제형은 PEGIntron® vials 및 PEG-Intron® Redipen으로 Schering Corporation, Kenilworth, NJ(PEG-Intron® Product Information, Rev. 2/05.를 보라)에서 판매된다. Redipen®은 동결 건조된 PEGIntron을 1개의 챔버(chamber)에 포함하고, 주사를 위한 소독수를 다른 챔버에 포함하는 이 챔버(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- $\alpha_{2b}$ 는 예를 들어 상표명 Pegasys®로 이용 가능하다.

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

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

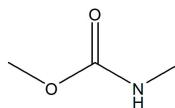
- [0028] [화학식 1]



- [0029]

- [0030] 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,  $C_{3-8}$ 싸이클로알킬 또는  $C_{3-8}$ 헤테로싸이클로알킬이고,  $A_1$  및  $A_2$ 는 각각 독립적으로 고분자 모이어티(moiety)이며,  $G_1$ ,  $G_2$  및  $G_3$ 은 각각 독립적으로 결합이거나 연결 작용기이고,  $P$ 는 인터페론- $\alpha$  모이어티이며,  $m$ 은 0 또는 1 내지 10의 정수이고,  $n$ 은 1 내지 10의 정수이다.

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

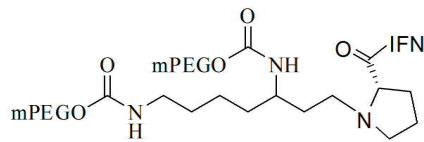


리알킬렌 옥사이드 모이어티이고,  $G_1$  및  $G_2$ 는 각각

(여기서 0는  $A_1$  또는  $A_2$ 에 결합되고, NH는

화학식 1에 나타난 것처럼 탄소 원자에 결합된다)이거나,  $G_1$  및  $G_2$ 는 각각 유레아, 셀론아미드 또는 아미드(여기서 N은 화학식 1에서 나타난 것처럼 탄소 원자에 결합된다)이고,  $m$ 은 4,  $n$ 은 2이며,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  및  $R_5$ 는 각각 H이고, 인터페론- $\alpha$  모이어티는 1 내지 4개의 추가적인 아미노산 잔기를 포함하는 변형된 인터페론- $\alpha$  모이어티이다.

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



- [0033]

- 여기서 MPEG는 20kD의 분자량을 가지며, IFN은 인터페론- $\alpha_2b$ (예를 들어, 인간 인터페론- $\alpha_2b$ )이다.

- [0035] 화학식 1의 컨쥬게이트는 WO2009/023826A1에 자세하게 기재되어 있다. 특히 WO2009/023826 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  $\mu$ 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 “갑격”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  $\mu\text{g}$ 이다. 상기 용량은 50  $\mu\text{g}$ 일 수 있으며, 최대 55  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 60  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 65  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 70  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 75  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 80  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 85  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 90  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 95  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 100  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 105  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 110  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 115  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 120  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 125  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 130  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 135  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 140  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 145  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 150  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 155  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 160  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 165  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 170  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 175  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 180  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 185  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 190  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 195  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 200  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 205  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 210  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 215  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 220  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 225  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 230  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 235  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 240  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 245  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 250  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 255  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 260  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 265  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 270  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 275  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 280  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 285  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 290  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 295  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 300  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 305  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 310  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 315  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 320  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 325  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 330  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 335  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 340  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 345  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 350  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 400  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 450  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 최대 500  $\mu\text{g}$  또는 구체적으로는 최대 540  $\mu\text{g}$  일 수 있다.
- [0042] 대안적인 실시예에서, 치료 기간 동안 투여되는 용량은 50 내지 500  $\mu\text{g}$ , 구체적으로는 50 내지 100  $\mu\text{g}$ , 대안적으로는 100 내지 150  $\mu\text{g}$ , 대안적으로는 150 내지 200  $\mu\text{g}$ , 대안적으로는 200 내지 250  $\mu\text{g}$ , 대안적으로는 250 내지 300  $\mu\text{g}$ , 대안적으로는 300 내지 350  $\mu\text{g}$ , 대안적으로는 350 내지 400  $\mu\text{g}$ , 대안적으로는 400 내지 450  $\mu\text{g}$ , 대안적으로는 450 내지 500  $\mu\text{g}$ , 또는 500 내지 540  $\mu\text{g}$ 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 1 인터페론의 용량(예를 들어 12.5, 15, 18, 75 또는 25  $\mu\text{g}$ )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)(p13.1q22) 또는 t(16;16)(p13.1;q22) CBF-B-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)(q21q26.2) 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, 고이배수성을 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 1 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  $\mu$ g 용량의 PEG화된 유형 1 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  $\mu$ g 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 전환함으로 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 완화시키거나, 대상의 위험을 낮출 정도로 충분하다고 여겨질 때, “정상화” 된다. 혜마토크리트(hematocrit), 백혈구 수 및 혈소판 수는 전형적인 혈액학 지표이다. 45%보다 낮은 혜마토크리트(이전 2개월간 정맥 절개 없이), 400 x 10<sup>9</sup>/L보다 낮은 혈소판 수 및 10 x 10<sup>9</sup>/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 인터페론

의 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- $\alpha_{2b}$ 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 앰(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  $\mu\text{g}$ 의 용량 범위로 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 환자들에 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  $\mu\text{g}$ 의 평균 월간 투약량)에 기반하여 환자들은 매 2주마다 투약되었다. 33명의 환자는 첫 해(기간 B - 12주의 평균 노출 기간 및 413  $\mu\text{g}$ 의 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  $\mu\text{g}$ 의 평균 월간 투약량)으로 전환되었다. 9명의 환자들은 전환 이후 각각 100  $\mu\text{g}$  이하의 용량을 투약 받았다. 포함된 환자들의 기준 특성은 표 1로 나타난다.

## 표 1

### 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%)
비종 (초음파검사에서 길이 >12cm), 환자 수 (%)	31 (61%)
초음파검사에서 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.

[0070] 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/1 - 기간 A: 6.1, 기간 B: 5.9, 기간 C: 5.7; 혈소판, 평균, G/1 - 기간 A: 246, 기간 B: 211, 기간 C: 204)

[0071] 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).

[0072] 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.

[0073] 4주 요법으로의 전환 이전 및 이후의 혈액학적 반응의 유지는 도 1 및 표 2에 나타난다.

## 표 2

[0074] 3개의 비교 대상 부문 사이에서의 혈액학적 응답(response)의 유지

4 주 vs. 2 주		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.		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%

[0075] 4주 요법으로의 전환 이전 및 이후의 분자 응답의 유지는 도 2 및 표 3에 나타난다.

## 표 3

[0076] 3개의 비교 대상 부문 사이에서의 분자 응답의 유지

4 주 vs. 2 주		2 주		
		유지되지 않음	유지됨	총 계
4 주	p (McNemar)=0.020			

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.		2 주 - 유지됨			
p (McNemar)=0.052		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%	

[0077] 전향적 연구에서 사전에 정의된 종결 시점에서의 데이터는 이전에 매 2주마다 치료받던 환자가 매 4주에 한 번씩으로 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.

[0078] 실시예 2

[0079] 확장 집단에 대한 단계 I/II 성글 암 용량 증가 연구는 세포수 감소 치료를 겪은 경험이 거의 없거나, 사전 치료를 받았던 진성고혈소판증 환자 30명을 포함한다.

[0080] 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.

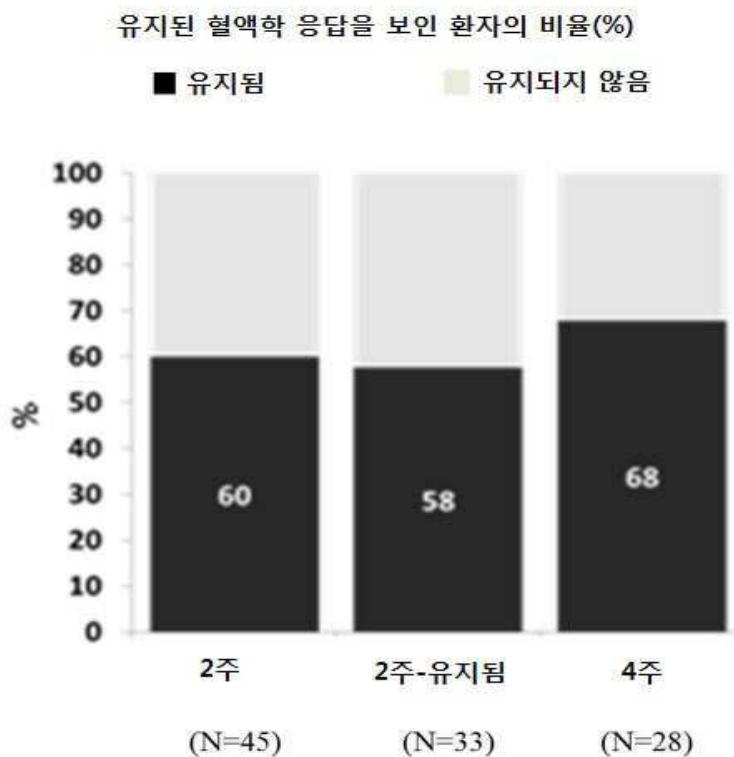
[0081] 다른 실시예들

[0082] 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.

[0083] 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

