

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6820841号
(P6820841)

(45) 発行日 令和3年1月27日(2021.1.27)

(24) 登録日 令和3年1月7日(2021.1.7)

(51) Int.CI.

F 1

A61K 38/21 (2006.01)

A61K 38/21 ZMD

A61K 47/60 (2017.01)

A61K 47/60

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 7/00

請求項の数 15 (全 15 頁)

(21) 出願番号 特願2017-519649 (P2017-519649)
 (86) (22) 出願日 平成27年11月6日 (2015.11.6)
 (65) 公表番号 特表2017-533192 (P2017-533192A)
 (43) 公表日 平成29年11月9日 (2017.11.9)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2015/059410
 (87) 國際公開番号 WO2016/073825
 (87) 國際公開日 平成28年5月12日 (2016.5.12)
 審査請求日 平成30年10月16日 (2018.10.16)
 (31) 優先権主張番号 14192114.8
 (32) 優先日 平成26年11月6日 (2014.11.6)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 517123449
ファーマエッセンティア コーポレイション
台灣 11503 タイペイ シティー
ナンガン ディストリクト パーク (ユエ
ンチュー) ストリート ナンバー3 13
エフ
(74) 代理人 110000796
特許業務法人三枝国際特許事務所
(72) 発明者 リン コーチュン
アメリカ合衆国 02421 マサチュー
セツツ レキシントン リンカーン スト
リート 253

前置審査

最終頁に続く

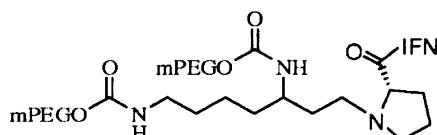
(54) 【発明の名称】ペグ化インターフェロンのための投薬計画

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ペグ化I型インターフェロンを含む、骨髄増殖性疾患を治療するための組成物であって、それを必要とする被験体に、50 μ g ~ 540 μ g 用量の該ペグ化I型インターフェロンが治療期間にわたって3週間 ~ 4週間の一定間隔で投与されることを特徴とし、前記骨髄増殖性疾患が真性赤血球増加症であり、前記ペグ化I型インターフェロンが

【化1】



10

(式中、IFNはインターフェロン-2bであり、mPEGが、10kD ~ 30kDの分子量を有する)

である、組成物。

【請求項 2】

前記間隔が4週間である、請求項1に記載の組成物。

【請求項 3】

前記治療期間が少なくとも2ヶ月 ~ 12ヶ月である、請求項1又は2に記載の組成物。

【請求項 4】

前記治療期間が少なくとも12ヶ月である、請求項3に記載の組成物。

20

【請求項 5】

前記被験体が、以前に少なくとも 2 ヶ月 ~ 12 ヶ月にわたって 1 週間に 1 回の I 型インターフェロンの投与を受けていることをさらに特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

前記被験体が、以前に少なくとも 2 ヶ月 ~ 12 ヶ月にわたって 1 週間に 1 回の 12.5 μ g ~ 25 μ g 用量の I 型インターフェロンの投与を受けている、請求項 5 に記載の組成物。

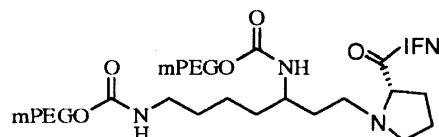
【請求項 7】

ペグ化 I 型インターフェロンを含む、骨髄増殖性疾患を治療するための組成物であって 10

それを必要とする被験体に、50 μ g ~ 540 μ g 用量の該ペグ化 I 型インターフェロンが第 1 の治療期間にわたって 1 週間 ~ 4 週間の第 1 の一定間隔で投与され、

前記被験体に、50 μ g ~ 540 μ g 用量の前記ペグ化 I 型インターフェロンが第 2 の治療期間にわたって 3 週間 ~ 4 週間の第 2 の一定間隔で投与されることを特徴とし、

前記骨髄増殖性疾患が真性赤血球増加症であり、前記ペグ化 I 型インターフェロンが
【化 2】



20

(式中、IFN はインターフェロン - β であり、mPEG が、10 kD ~ 30 kD の分子量を有する)

である、組成物。

【請求項 8】

前記第 2 の治療期間において所与の期間当たりに前記被験体に投与される前記ペグ化 I 型インターフェロンの総量が、前記第 1 の治療期間において所与の期間当たりに投与される総量よりも低い、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記第 1 の治療期間を、前記被験体が (i) 少なくとも 1 つの血液学的パラメーターの正常化、及び / 又は (ii) JAK2 V617F 変異量の少なくとも 50 % の低減を示すまで継続する、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記少なくとも 1 つの血液学的パラメーターがヘマトクリット値、白血球数 (WBC) 又は血小板数である、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記ヘマトクリット値が 45 % 未満であり、前記 WBC が $10 \times 10^9 / L$ 以下であり、前記血小板数が $400 \times 10^9 / L$ 以下である、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記第 1 の間隔が 1 週間 ~ 2 週間である、請求項 11 に記載の組成物。

30

【請求項 13】

前記第 2 の間隔が 4 週間である、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記第 2 の治療期間が少なくとも 2 ヶ月 ~ 12 ヶ月である、請求項 7 ~ 13 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 15】

前記第 1 の治療期間が少なくとも 2 ヶ月 ~ 12 ヶ月である、請求項 7 ~ 14 のいずれか一項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

50

【0001】**[関連出願の相互参照]**

本出願は、2014年11月6日付で出願された欧州特許出願公開第14192114.8号の優先権を主張する。

【背景技術】**【0002】**

インターフェロン (IFN) はウイルス、細菌、寄生生物又は腫瘍細胞等の病原体の存在に応答して宿主細胞によって産生及び放出されるタンパク質である。典型的な状況では、ウイルス感染細胞がインターフェロンを放出することで、隣接細胞の抗ウイルス防御を増大する。

10

【0003】

IFNはサイトカインとして知られる大きな糖タンパク質群に属する。インターフェロンは、ウイルス感染から細胞を保護することによってウイルス複製に「干渉する (interfere)」それらの能力にちなんで名付けられている。20種を超える異なるIFN遺伝子及びタンパク質がヒトを含む動物において同定されている。これらは通例、I型IFN、II型IFN及びIII型IFNの3つの群に分けられる。3つ全ての群のIFNがウイルス感染と闘い、免疫系を調節するために重要である。

【0004】

組み換えIFNが開発され、市販されている。

20

【0005】

IFNの様々な生物学的活性から、感染性疾患及び癌等の多数の病態の治療へのIFNの使用が提案されている。しかしながら、IFNの使用は概して、中和抗体の形成及び臨床応答の喪失をもたらし得る免疫原性、並びに短い半減期（タンパク質の治療有効濃度を維持するために頻繁な投与が必要とされることを意味する）を含む幾つかの欠点によって制限されている。

【0006】

これらの問題は、IFNをポリエチレンギリコール等のポリマーにコンジュゲートすることによって部分的に解決されている。ペグ化インターフェロン-α-2b (Pegintertron) 及びペグ化インターフェロン-α-2a (Pegasys) を含む幾つかの異なるタイプのIFNが、現在ヒトへの使用に認可されている。これらのペグ化薬物は従来のインターフェロン-αに必要とされるような1週間に2回又は3回ではなく1週間に1回注射される。抗ウイルス薬リバビリンと併用する場合、ペグ化インターフェロンはC型肝炎の治療に効果的である。

30

【0007】

しかしながら、インターフェロン-αポリマーコンジュゲートは臨床的に有益である一方で、インフルエンザ様症状、体温上昇、病感、倦怠感、頭痛、筋肉痛、痙攣、眩暈、薄毛及び抑鬱等の多数の有害な副作用も有する。注射部位の紅斑、疼痛及び硬化 (hardness) も頻繁に観察される。

【0008】

副作用は長期治療が必要とされる場合に特に考慮すべき重要な点である。投与頻度及び累積総投与量を低減することで副作用を減少させ、忍容性を増大することができる。しかしながら、このような以前の試みはいかなる十分な治療有効性も示していない。

40

【発明の概要】**【0009】**

一態様では、被験体において感染性疾患、癌又は骨髄増殖性疾患を治療する方法であって、それを必要とする被験体に、50 μg ~ 540 μg 用量のペグ化I型インターフェロンを治療期間（すなわち3週間、4週間、5週間、6週間、7週間又は8週間）にわたって2週間~4週間の一定間隔で投与することを含む、方法が本明細書に記載される。

【0010】

一実施の形態では、骨髄増殖性疾患は骨髄線維症、真性赤血球増加症又は本態性血小板

50

血症である。

[0 0 1 1]

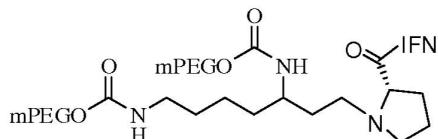
別の態様では、被験体において骨髄増殖性疾患を治療する方法であって、それを必要とする被験体に、 $50\text{ }\mu\text{g} \sim 540\text{ }\mu\text{g}$ 用量のペグ化 I 型インターフェロンを第 1 の治療期間にわたって 1 週間～4 週間の第 1 の一定間隔で投与することと、被験体に、 $50\text{ }\mu\text{g} \sim 540\text{ }\mu\text{g}$ 用量のペグ化 I 型インターフェロンを第 2 の治療期間にわたって 3 週間～8 週間の第 2 の一定間隔で投与することとを含む、方法が本明細書に包含される。

〔 0 0 1 2 〕

—実施の形態では、ペグ化I型インターフェロンは、

【化 1 】

10



(式中、MPEGは20kDの分子量を有し、IFNはインターフェロン- γ_2b である)である。

[0 0 1 3]

第2の治療期間において所与の期間当たりに被験体に投与されるペグ化I型インターフェロンの総量は、第1の治療期間において所与の期間当たりに投与される総量よりも低い。

[0 0 1 4]

一実施の形態では、第1の治療期間を、被験体が(i)少なくとも1つの血液学的パラメーターの正常化、及び/又は(ii)JAK2V617F変異量の少なくとも50%の低減を示すまで継続する。

[0 0 1 5]

特定の一実施の形態では、第1の間隔は1週間～2週間であり、第2の間隔は4週間である。

[0 0 1 6]

治療を必要とする被験体における感染性疾患、癌又は骨髄増殖性疾患の治療に使用されるペグ化I型インターフェロンであって、50 μg～540 μg用量のペグ化I型インターフェロンが被験体に治療期間にわたって3週間～8週間の一定間隔で投与される、ペグ化I型インターフェロンも本明細書に記載される。

〔 0 0 1 7 〕

1つ又は複数の実施形態の詳細を、添付の図面及び本明細書の以下に記載する。実施形態の他の特徴、目的及び利点は、明細書及び図面並びに特許請求の範囲から明らかであるだろう。

【図面の簡単な説明】

[0 0 1 8]

【図1】4週間計画への切り替えの前後の任意の血液学的応答の維持を示す棒グラフである。

【図2】4週間計画への切り替えの前後の任意の分子応答の維持を示す棒グラフである。

【発明を実施するための形態】

[0 0 1 9]

下記のデータから驚くべきことに、長い間隔でのペグ化I型インターフェロンの投与が、被験体において週1回又は週2回の投与計画と比較して効率的な、更には増大した応答をもたらし得ることが実証される。注射頻度の低減により明白かつ顕著に忍容性が改善し、有害事象が低減した。このデータから、低用量のペグ化インターフェロンの連続投与が分子応答の誘導に重要な変数であることが更に示されている。低用量でのペグ化I型インターフェロンの長期投与の効果が免疫学的監視の誘導等、多面的であることも示されてい

50

る。

【0020】

したがって、ペグ化I型インターフェロンを一定間隔で投与して、それを必要とする被験体（例えば感染性疾患、癌又は骨髄増殖性疾患有する被験体）を治療することを含む方法が本明細書に記載される。

【0021】

一定間隔で投与されるペグ化I型インターフェロンはインターフェロン- α 、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、インターフェロン- δ 及びインターフェロン- ϵ からなる群から選択される。より具体的には、このペグ化I型インターフェロンはインターフェロン- α 2 b 又はインターフェロン- α 2 a である。

10

【0022】

好みしい実施形態では、ペグ化インターフェロン- α 2 b を一定間隔で投与する。

【0023】

ペグ-インターフェロン- α 2 b、無水リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム二水和物、スクロース及びポリソルベート 80 を含有する凍結乾燥配合物が、Sche ring Corporation (Kenilworth, NJ) によって PEG Int ron (商標) バイアル及び PEG - Int ron (商標) Redi pen として販売されている (PEG - Int ron (商標) 製品情報 Rev. 2 / 05 を参照されたい)。Redi pen (商標) は一方のチャンバに凍結乾燥 PEG Int ron、他方のチャンバに滅菌注射用水を含有する二重チャンバガラスカートリッジである。PEG - Int ron (商標) バイアルについては室温保存（すなわち 25℃）、PEG - Int ron Redi pen カートリッジについては冷蔵保存（すなわち 2~8℃）が製造業者により推奨されている。

20

【0024】

ヒトタンパク質から作製されたペグ化インターフェロン- α 2 b が、例えば Pegasys (商標) という商品名で市販されている。

【0025】

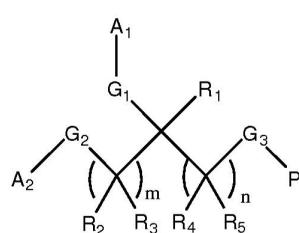
一実施形態では、モノペグ化プロリン置換インターフェロン- α 2 b を一定間隔で投与する。

【0026】

ペグ化I型インターフェロンは式 I :

30

【化2】



式 I

40

(式中、

R₁、R₂、R₃、R₄ 及び R₅ は各々独立して H、C_{1~5} アルキル、C_{2~5} アルケニル、C_{2~5} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、C_{3~8} シクロアルキル又はC_{3~8} ヘテロシクロアルキルであり、

A₁ 及び A₂ は各々独立してポリマー部分であり、

G₁、G₂ 及び G₃ は各々独立して結合又は連結官能基であり、

P はインターフェロン- α 部分であり、

m は 0 又は 1~10 の整数であり、

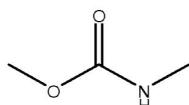
n は 1~10 の整数である) のコンジュゲートとすることができます。

【0027】

50

上記の式を参照すると、コンジュゲートは以下の特徴の1つ又は複数を有し得る：G₃は結合であり、PはN末端のアミノ基がG₃に付着したインターフェロン-₁部分である；A₁及びA₂は2kD～100kD（好ましくは10kD～30kD）の分子量を有するポリアルキレンオキシド部分であり、G₁及びG₂は各々、

【化3】

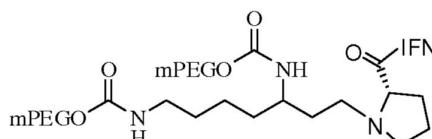


（式中、OはA₁又はA₂に付着し、NHは式Iに示される炭素原子に付着する）であるか、又はG₁及びG₂は各々、尿素、スルホンアミド若しくはアミドである（ここで、Nは式Iに示される炭素原子に付着する）；mは4であり、nは2であり、R₁、R₂、R₃、R₄及びR₅の各々がHである；並びにインターフェロン-₁部分は、1つ～4つの付加的なアミノ酸残基を含有する修飾インターフェロン-₁部分である。

【0028】

一実施形態では、コンジュゲートはAOP2014/P1101であり、式：

【化4】



（式中、mPEGは20kDの分子量を有し、IFNはインターフェロン-_{2b}（例えばヒトインターフェロン-_{2b}）である）を有する。

【0029】

式Iのコンジュゲートは国際公開第2009/023826号に詳細に記載されている。特に、国際公開第2009/023826号はAOP2014/P1101を作製する方法を教示している。

【0030】

本明細書に記載される方法及び使用のいずれにおいても、ペグ化I型インターフェロンは当該技術分野で既知の任意の手段、例えば皮下経路又は静脈内経路によって投与することができる。ペグ化I型インターフェロンは注射用配合物として配合することができる。

【0031】

一態様では、ペグ化I型インターフェロンを、それを必要とする被験体に或る期間（すなわち治療期間）にわたって50μg～540μgの用量で少なくとも3週間、例えば少なくとも3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間又はそれ以上の一定間隔で投与する。例えば、或る用量を3週間、4週間、5週間、6週間、7週間又は8週間に1回投与することができる。日数又は月数で規定される間隔も企図される。21日～56日（例えば21日、25日、26日、27日、28日、29日、30日、31日、35日、42日、49日及び56日）、1ヶ月又は2ヶ月の一定間隔を上記方法に利用することができる。

【0032】

「用量」という用語は、被験体に一度に投与される化合物の量を指す。

【0033】

「間隔」という用語は、2つの連続した用量の投与間の時間を指す。

【0034】

治療期間は少なくとも2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、11ヶ月、12ヶ月又はそれ以上であり得る。一実施形態では、治療期間は2年、3年又はそれ以上であり得る。

【0035】

10

20

30

40

50

治療期間中に投与される用量は 50 µg ~ 540 µg の範囲である。用量は 50 µg、最大 55 µg、特に最大 60 µg、特に最大 65 µg、特に最大 75 µg、特に最大 80 µg、特に最大 85 µg、特に最大 90 µg、特に最大 95 µg、特に最大 100 µg、特に最大 105 µg、特に最大 110 µg、特に最大 115 µg、特に最大 120 µg、特に最大 125 µg、特に最大 130 µg、特に最大 135 µg、特に最大 140 µg、特に最大 145 µg、特に最大 150 µg、特に最大 155 µg、特に最大 160 µg、特に最大 165 µg、特に最大 170 µg、特に最大 175 µg、特に最大 180 µg、特に最大 185 µg、特に最大 190 µg、特に最大 195 µg、特に最大 200 µg、特に最大 205 µg、特に最大 210 µg、特に最大 215 µg、特に最大 225 µg、特に最大 230 µg、特に最大 235 µg、特に最大 240 µg、特に最大 245 µg、特に最大 250 µg、特に最大 255 µg、特に最大 260 µg、特に最大 265 µg、特に最大 270 µg、特に最大 275 µg、特に最大 280 µg、特に最大 285 µg、特に最大 290 µg、特に最大 295 µg、特に最大 300 µg、特に最大 305 µg、特に最大 310 µg、特に最大 315 µg、特に最大 320 µg、特に最大 325 µg、特に最大 330 µg、特に最大 335 µg、特に最大 340 µg、特に最大 345 µg、特に最大 350 µg、特に最大 400 µg、特に最大 450 µg、特に最大 500 µg 又は最大 540 µg であってもよい。
10

【0036】

代替的な実施形態では、治療期間中に投与される用量は 50 µg ~ 500 µg、特に 50 µg ~ 100 µg、代替的には 100 µg ~ 150 µg、代替的には 150 µg ~ 200 µg、代替的には 200 µg ~ 250 µg、代替的には 250 µg ~ 300 µg、代替的には 300 µg ~ 350 µg、代替的には 350 µg ~ 400 µg、代替的には 400 µg ~ 450 µg、代替的には 450 µg ~ 500 µg 又は 500 µg ~ 540 µg である。
20

【0037】

任意の治療期間において、ペグ化 I 型インターフェロンを一定用量で投与することができる。これは、毎回同じ用量を投与するか、又は最低限に異なる用量を投与する（例えば 10 % 未満、特に 5 % 未満、特に 1 % 未満の用量の変動又は偏差）ことを意味する。代替的には、異なる用量を治療期間にわたって一定間隔で投与することができる。例えば、特定の用量のインターフェロンを或る特定の時間にわたって一定間隔で投与し、次いで異なる用量（最初の用量よりも高い又は低い）を同じ一定間隔で投与することができる。
30

【0038】

被験体はそれまでにインターフェロンによる治療を受けていない被験体であっても、又は以前に或る用量（例えば 12.5 µg、15 µg、18.75 µg 又は 25 µg）の I 型インターフェロンを 1 週間に 1 回若しくは 2 週間に 1 回投与した被験体であってもよい。

【0039】

一定間隔でのペグ化 I 型インターフェロンの投与は骨髄増殖性腫瘍（M P N）、特に慢性骨髄性白血病、B C R - A B L 1 陽性慢性好中球性白血病、真性赤血球増加症、原発性骨髄線維症、本態性血小板血症、慢性好酸球性白血病非特定型、肥満細胞症、分類不能骨髄増殖性腫瘍；好酸球增多症及び P D G F R A、P D G F R B 又は F G F R 1 の異常を伴う骨髄系及びリンパ系腫瘍、特に P D G F R A 再構成を伴う骨髄系及びリンパ系腫瘍、P D G F R B 再構成を伴う骨髄系腫瘍、F G F R 1 異常を伴う骨髄系及びリンパ系腫瘍；骨髄異形成 / 骨髄増殖性腫瘍（M D S / M P N）、特に慢性骨髄単球性白血病、異型慢性骨髄性白血病、B C R - A B L 1 陰性若年性骨髄単球性白血病、暫定的病型：環状鉄芽球を伴う不応性貧血及び血小板增多症；骨髄異形成症候群（M D S）、特に単一血球系統の異形成を伴う不応性血球減少症、不応性貧血、不応性好中球減少症、不応性血小板減少症、環状鉄芽球を伴う不応性貧血、多血球系異形成を伴う不応性血球減少症、芽球増加を伴う不応性貧血、d e l (5 q) 単独を伴う骨髄異形成症候群、分類不能骨髄異形成症候群、小児骨髄異形成症候群；急性骨髄性白血病及び関連腫瘍、特に反復性遺伝子異常を伴う急
40
50

性骨髓性白血病、 $t(8;21)(q22;q22)$; RUNX1 - RUNX1T1を伴うAML、inv(16)(p13.1q22)又は $t(16;16)(p13.1;q22)$; CBF B - MYH11を伴うAML、 $t(15;17)(q22;q12)$; PML - RARAを伴うAPL、 $t(9;11)(p22;q23)$; MLLT3 - MLLを伴うAML、 $t(6;9)(p23;q34)$; DEKNUP214を伴うAML、inv(3)(q21q26.2)又は $t(3;3)(q21;q26.2)$; RPNI - EVI1を伴うAML、 $t(1;22)(p13;q13)$; RBM15 - MKL1を伴うAML(巨核芽球性)、骨髓異形成関連変化を伴う急性骨髓性白血病、治療関連骨髓系腫瘍、急性骨髓性白血病非特定型、AML最未分化型、AML未分化型、AML分化型、急性骨髓単球性白血病、急性単芽球性/単球性白血病、急性赤芽球性白血病、純赤芽球性白血病、赤血球性/骨髓性赤白血病、急性巨核芽球性白血病、急性好塩基球性白血病、骨髓線維症を伴う急性汎骨髓症、骨髓性肉腫、ダウント症候群関連骨髓増殖症、一過性異常骨髓増殖症、ダウント症候群関連骨髓性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍；系統不明な急性白血病(acute leukemias of ambiguous lineage)、特に急性未分化型白血病、 $t(9;22)(q34;q11.2)$; BCR - ABL1を伴う混合型急性白血病、 $t(v;11q23)$; MLL再構成を伴う混合型急性白血病、混合型急性白血病(B細胞性/骨髓性、NOS)、混合型急性白血病(T細胞性/骨髓性、NOS)、Bリンパ芽球性白血病/リンパ腫、特にBリンパ芽球性白血病/リンパ腫NOS、反復性遺伝子異常を伴うBリンパ芽球性白血病/リンパ腫、 $t(9;22)(q34;q11.2)$; BCR - ABL1を伴うBリンパ芽球性白血病/リンパ腫、 $t(v;11q23)$; MLL再構成を伴うBリンパ芽球性白血病/リンパ腫、 $t(12;21)(p13;q22)$; TEL - AML1(ETV6 - RUNX1)を伴うBリンパ芽球性白血病/リンパ腫、高二倍体性Bリンパ芽球性白血病/リンパ腫、低二倍体性Bリンパ芽球性白血病/リンパ腫、 $t(5;14)(q31;q32)$; IL3 -IGHを伴うBリンパ芽球性白血病/リンパ腫、 $t(1;19)(q23;p13.3)$; TCF3 - PBX1を伴うBリンパ芽球性白血病/リンパ腫から選択される骨髓増殖性疾患(MPD)の治療に用いることができる。

【0040】

一実施形態では、被験体は骨髓線維症、真性赤血球増加症又は本態性血小板血症等の骨髓増殖性疾患を有する。

【0041】

治療を必要とする被験体を、或る投薬計画を用いて或る期間にわたってペグ化I型インターフェロンで治療した後、異なる投薬計画に切り替えることができる。

【0042】

より具体的には、 $50\mu g \sim 540\mu g$ 用量のペグ化I型インターフェロンを、それを必要とする被験体に第1の治療期間にわたって1週間～4週間(例えば1週間、2週間、3週間又は4週間)の第1の一定間隔で投与し、続いて $50\mu g \sim 540\mu g$ 用量のペグ化I型インターフェロンを、被験体に第2の治療期間にわたって少なくとも3週間(例えば3週間、4週間、5週間、6週間、7週間又は8週間)の第2の一定間隔で投与する。

【0043】

ペグ化I型インターフェロン投薬計画に対して良好な応答を示す被験体を、インターフェロンをより低用量若しくはより長い間隔で、又はその両方で投与する別の計画に切り替えることができる。

【0044】

一実施形態では、第2の治療期間において所与の期間(例えば1週間、2週間、4週間、1ヶ月又は2ヶ月)当たりに被験体に投与されるペグ化I型インターフェロンの総量は、第1の治療期間における同じ所与の期間当たりの総投与量よりも低い(例えば20%、30%、40%、45%、50%又はそれ以上低い)。例えば、第2の治療期間中に投与されるインターフェロンの月総量は、第1の治療期間中に投与される月総量より(例えば20%、30%、40%、45%、50%又はそれ以上)低くてもよい。

【0045】

10

20

30

40

50

第1の治療期間中に投与される用量及び第2の治療期間中に投与される用量は、異なる間隔で同じであってもよい。代替的には、第2の治療期間中に投与される用量が第1の治療期間中に投与される用量より低くてもよい。

【0046】

第1の治療期間及び第2の治療期間は別個に少なくとも2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、11ヶ月、12ヶ月又はそれ以上（例えば2年、3年又はそれ以上）であり得る。

【0047】

第1の治療期間は被験体が治療に対して良好な応答を示すまで継続することができる。被験体が治療に良好に応答するか否かを、当業者は当該技術分野で認められる基準に基づいて決定することができる。 10

【0048】

一実施形態では、被験体が（i）少なくとも1つの血液学的パラメーターの正常化、及び/又は（ii）JAK2V617F変異量の少なくとも50%の低減を示す場合、第2の治療計画に切り替える。

【0049】

具体的には、JAK2V617F変異量の更なる減少は、治療間隔が3週間～8週間の第2の治療計画への切り替えによって達成することができる。より具体的には、上記JAK2V617F変異量の低減は、特に1年間、2年間又はそれ以上の治療期間において60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%又は最大99%であり得る。 20

【0050】

血液学的パラメーターは、その値が被験体において疾患関連有害事象（例えば、血栓形成又は貧血）を軽減するか、又はそのリスクを低減するのに十分であると考えられる場合に「正常化している」。ヘマトクリット値、白血球数及び血小板数が例示的な血液学的パラメーターである。45%未満のヘマトクリット値（過去2ヶ月間に静脈切開術を行っていない）、 $400 \times 10^9 / L$ 未満の血小板数及び $10 \times 10^9 / L$ 未満の白血球数を各々、正常化した血液学的パラメーターとみなすことができる。

【0051】

良好な応答の他の指標としては、正常脾臓サイズ（超音波によって測定される）、任意の血栓塞栓事象の消失、及び静脈切開術の必要性の少なくとも50%の低減を挙げることができる。 30

【0052】

被験体が第2の治療計画下で良好な応答を継続して示す場合、その被験体をペグ化I型インターフェロンの投与頻度又は用量（又はその両方）を更に低減する更に別の計画に切り替えることができる。

【0053】

以下の特定の実施例は単なる例示と解釈され、それ以外の開示を何ら限定するものではない。更に詳述しなくても、当業者であれば本明細書における説明に基づき、最大限に本開示を使用することができると思われる。本明細書に引用した全ての刊行物の全体を引用することにより本明細書の一部をなす。 40

【実施例】

【0054】

実施例1

AOP2014/P1101は、他の市販のペグ化インターフェロンとは対照的に主に1つのアイソフォームのみからなる次世代長時間作用型ペグ化IFN- - 2bである。

【0055】

研究設計

コホート拡大を用いる第1相/第2相単一群用量漸増研究は、細胞減少療法を受けていなくても又は前治療されていてもよい51人のPV患者を含むものであった。AOP20 50

14/P1101を、50 µg ~ 540 µg の用量範囲で2週間に1回皮下投与した。主要目的は最大耐量を規定し、血液パラメーターの正常化及び分子異常の点での長期安全性及び有効性を観察することであった。

【0056】

「4週間に1回」のスケジュールへの切り替えの選択肢を、治療に良好に応答し、1年超にわたって研究に参加した患者に対して修正プロトコルによって実行した。研究薬物の用量は切り替え後に変化させず、薬物への全曝露量を（およそ半分に）減少させる必要があった。この切り替えの結果を本明細書に提示する。

【0057】

結果

10

患者に、切り替え選択肢の前に第2相投薬規則に基づいて2週間に1回投薬した（期間A - 34週間の曝露期間中央値及び484 µg の平均月用量）。最初の1年を超えて2週間に1回投薬され（期間B - 12週間の曝露期間中央値及び413 µg の平均月用量）、治療の利益を示した33人の患者が、切り替えに適格と評価された。次いで、28人の患者を4週間に1回のスケジュールに切り替えた（期間C - 42週間の曝露期間中央値及び221 µg の平均月用量）。9人の患者が各々、切り替え後に100 µg 以下の用量であった。参加患者の基本特徴を表1に示す。

【0058】

【表1】

表1：基本情報

パラメーター	値
安全性解析対象集団、患者数（治療対象全体）	51
研究登録時の年齢、歳、中央値（最小－最大）	56（35－82）
男性、n（%）	31（61%）
脾腫（超音波検査で12cmを超える長さ）、患者数（%）	31（61%）
超音波検査での脾臓長さ、cmでの中央値（最小－最大）	13.1（8.0－22.0）
スクリーニング前3ヶ月以内に静脈切開術を受けた患者、n（%）	31（61%）
スクリーニング前3ヶ月以内の静脈切開術の回数、中央値（範囲）	2（1－8）
登録前のPV病歴、月、中央値（Q1－Q3）	17.0（3.6－68.8）
病歴における主要心血管事象、患者数（%）	11（22%）
HU前治療、患者数（%）	17（33%）
Hct、%、中央値（最小－最大）	44.8（36.9－53.8）
血小板、G/L、中央値（最小－最大）	429（148－1016）
WBC、G/L、中央値（最小－最大）	11.1（4.7－30.9）
JAK2V617F陽性	100%
V617F変異量%、中央値（最小－最大）	41%（2%－100%）
安全性解析対象集団、患者数	51
第1相への登録	25
第2相への登録	26
追跡期間、週、中央値（最小－最大）	80（4－170）
1年超の治療期間を有する評価可能患者	30
本比較で分析した群	
期間A、2週間計画：18週（V5）前に中止した患者を除外した全ての患者	45
期間B、2週間計画－目的上維持：1年間の治療を完了し、切り替えに適格となつたが、或る特定の期間にわたって切り替えなかつた	33
期間C、4週間計画：4週間スケジュールに切り替えた全ての患者	28

注：即座に切り替えられなかつたが、最初の1年を超えて2週間スケジュールに保たれ、後に4週間スケジュールに切り替えられた場合に同じ患者が寄与期間内に2回計数される場合がある。

【0059】

切り替えの後、血液パラメーターは正常化し、1年間の治療後に安定したままであり、維持することができた（ヘマトクリット値、中央値、% - 期間A：43、期間B：43、期間C：42；WBC、中央値、G/L - 期間A：6.1、期間B：5.9、期間C：5.7；血小板、中央値、G/L - 期間A：246、期間B：211、期間C：204）。

【0060】

脾臓長さは、切り替え後に大半の患者で正常範囲に安定してとどまつた（平均、cm - 期間A：11.4、期間B：8.3、期間C：10.3）。

【0061】

最良の個体応答としての完全な応答は期間Aの患者の42%、期間Bの患者の55%及び期間Cの患者の67%において維持することができ、部分的な血液学的応答を有する患者についての結果はそれぞれ60%、71%及び67%であった。分子応答は時間とともに連続的に改善され、期間Aの患者の31%と比較して期間Bの患者の42%及び期間C

10

20

30

40

50

の患者の 75 %で最良の個体レベルに維持された。適用頻度及び総曝露用量の減少は、0.17 / 0.09 (期間 A) 及び 0.3 / 0.09 (期間 B) から 0.08 / 0.03 (期間 C) への全薬物関連有害事象の発生の減少をもたらした (患者の 1 週間の曝露当たりの有害事象 (A E) の平均数として測定される)。

【0062】

4 週間計画への切り替えの前後の任意の血液学的応答の維持を図 1 及び表 2 に示す。

【0063】

【表 2】

表 2 : 3 つの比較群間の任意の血液学的応答の維持

4 週間対 2 週間		2 週間		
p (マクネマー) = 0.782		維持されない	維持される	合計
4 週間	維持されない	3	6	9
	維持される	10.7 %	21.4 %	32.1 %
	合計	7	12	19
4 週間	維持されない	25.0 %	42.9 %	67.9 %
	合計	10	18	28
		35.7 %	64.3 %	100.0 %
4 週間対 2 週間 - 維持される		2 週間 - 維持される		
p (マクネマー) = 0.564		維持されない	維持される	合計
4 週間	維持されない	3	5	8
	維持される	11.5 %	19.2 %	30.8 %
	合計	7	11	18
4 週間	維持される	26.9 %	42.3 %	69.2 %
	合計	10	16	26
		38.5 %	61.5 %	100.0 %

10

20

【0064】

4 週間計画への切り替えの前後の任意の分子応答の維持を図 2 及び表 3 に示す。

【0065】

【表 3】

表 3 : 3 つの比較群間の任意の分子応答の維持

30

4 週間対 2 週間		2 週間		
p (マクネマー) = 0.020		維持されない	維持される	合計
4 週間	維持されない	4	3	7
	維持される	14.3 %	10.7 %	25.0 %
	合計	12	9	21
4 週間	維持される	42.9 %	32.1 %	75.0 %
	合計	16	12	28
		57.1 %	42.9 %	100.0 %
4 週間対 2 週間 - 維持される		2 週間 - 維持される		
p (マクネマー) = 0.052		維持されない	維持される	合計
4 週間	維持されない	4	3	7
	維持される	15.4 %	11.5 %	26.9 %
	合計	10	9	19
4 週間	維持される	38.5 %	34.0 %	73.1 %
	合計	14	12	26
		53.8 %	46.2 %	100.0 %

40

【0066】

前向き研究において事前に規定されたエンドポイントのデータから、それまで 2 週間に 1 回治療を受けていた応答患者において 4 週間に 1 回への AOP2014 / P1101 投与頻度の更なる低減が実現可能であることが実証された。注射頻度の低減は応答の欠如ではなく、忍容性の明らかな改善を伴っていた。最終的に、被験体における JAK2 変異量

50

の連続的な低減により、用量ではなくインターフェロン曝露期間が分子応答の誘導に重要であることが示された。上記の知見から、P Vにおけるインターフェロン - 関連効果が多面的であり（例えば免疫学的監視の誘導）、より低いA O P 2 0 1 4 / P 1 1 0 1 レベルで連続的に維持され得ることが示唆される。

【 0 0 6 7 】

実施例 2

コホート拡大を用いる第 1 相 / 第 2 相単一群用量漸増研究は、細胞減少療法を受けていなくとも又は前治療されていてもよい少なくとも 30 人の本態性血小板血症患者を含む。A O P 2 0 1 4 / P 1 1 0 1 を 50 μ g ~ 540 μ g の用量範囲で 2 週間に 1 回皮下投与する。最大耐量、並びに血液パラメーターの正常化及び分子異常の点での長期安全性及び有効性を観察する。

【 0 0 6 8 】

「4 週間に 1 回」のスケジュールへの切り替えの選択肢を、治療に良好に応答し、1 年超にわたって研究に参加した患者に対して実行する。最初の 1 年を超えて 2 週間に 1 回投薬され、治療の利益を示した患者が切り替えに適格と評価される。次いで、患者を 4 週間に 1 回のスケジュールに切り替える。研究薬物の用量は切り替え後に変化させず、薬物への全曝露量を（およそ半分に）減少させるものとする。

【 0 0 6 9 】

他の実施形態

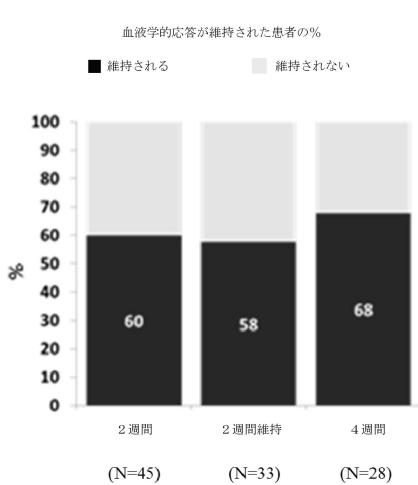
本明細書に開示の特徴は全て、任意に組み合わせて併用することができる。本明細書に開示のそれぞれの特徴は、同じ、同等又は同様の目的に役立つ代替の特徴に置き換えることができる。したがって、他に明記されない限り、開示のそれぞれの特徴は、一般的な一連の同等又は同様の特徴の一例に過ぎない。

【 0 0 7 0 】

上記の説明から、当業者であれば記載の実施形態の本質的な特徴を容易に解明することができ、その趣旨及び範囲を逸脱することなく、様々な用途及び条件に合うように実施形態の種々の変化及び変更を適用させることができる。したがって、他の実施形態も特許請求の範囲内である。

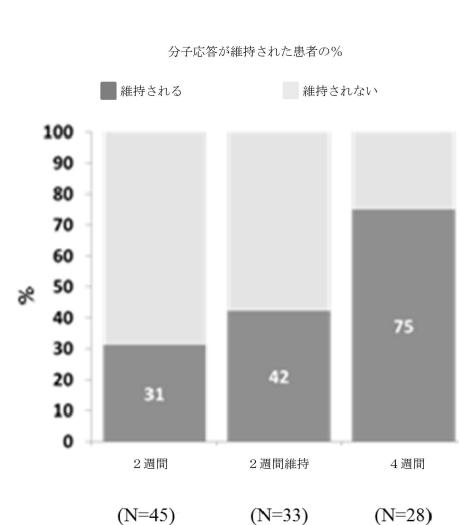
【図1】

FIG. 1



【図2】

FIG. 2



フロントページの続き

(72)発明者 クラーデ クリストフ

オーストリア国 エー- 1160 ウィーン ヴィルヘルミーネンシュトラーセ 91 / リフ

(72)発明者 ザグリツェーチュク オレフ

オーストリア国 エー- 1160 ウィーン ヴィルヘルミーネンシュトラーセ 91 / リフ

審査官 大西 隆史

(56)参考文献 特表2010-538022(JP, A)

特表2013-513611(JP, A)

KILADJIAN Jean-Jacques et al., Blood, 2008年, Vol. 112, No. 8, pp. 3065-72, DOI: 10.1182/blood-2008-03-143537

The Study Drugs, PROUD-PV, 2014年 6月 3日, URL, <https://web.archive.org/web/20140603131156/http://www.proud-pv.com/study-drugs.html>

ClinicalTrials.gov archive, 2014年 8月14日, NCT02218047

QUINTAS-CARDAMA Alfonso et al., Journal of Clinical Oncology, 2009年11月10日, Vol. 27, No. 32, pp. 5418-5424, DOI: 10.1200/JCO.2009.23.6075

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 K 38 / 00 - 51 / 12

A 61 P 1 / 00 - 43 / 00

J ST Plus / JMED Plus / J ST 7580 (JDream III)

Caplus / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)