

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5281726号
(P5281726)

(45) 発行日 平成25年9月4日(2013.9.4)

(24) 登録日 平成25年5月31日(2013.5.31)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 K 31/7056 (2006.01)
 A 6 1 K 38/21 (2006.01)
 A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 1/16
 A 6 1 K 31/7056
 A 6 1 K 37/66
 A 6 1 P 31/12

G

請求項の数 11 (全 32 頁)

(21) 出願番号 特願2000-549285 (P2000-549285)
 (86) (22) 出願日 平成11年5月13日(1999.5.13)
 (65) 公表番号 特表2002-515453 (P2002-515453A)
 (43) 公表日 平成14年5月28日(2002.5.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1999/007037
 (87) 国際公開番号 WO1999/059621
 (87) 国際公開日 平成11年11月25日(1999.11.25)
 審査請求日 平成18年4月6日(2006.4.6)
 審判番号 不服2011-7367 (P2011-7367/J1)
 審判請求日 平成23年4月7日(2011.4.7)
 (31) 優先権主張番号 09/079,566
 (32) 優先日 平成10年5月15日(1998.5.15)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 596129215
 メルク・シャープ・アンド・ドーム・コー
 ポレーション
 Merck Sharp & Dohme
 Corp.
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O
 7065-0907 ローウェイ、イース
 ト・リンカーン・アベニュー・126
 126 East Lincoln Av
 enue, Rahway, New Jer
 sey 07065-0907 U. S.
 A.
 (74) 代理人 100146318
 弁理士 岩瀬 吉和

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 慢性C型肝炎感染を有する、抗ウイルス処置を受けていない患者における、リバビリンおよびインターフェロン α を含む併用療法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

慢性C型肝炎感染を有する患者を処置して検出可能なHCV-RNAを根絶するための薬学的組成物であって、該薬学的組成物がリバビリンを含有し有効量のインターフェロンと組み合わせて有効量のリバビリンを投与するためのものであり、該インターフェロンと組み合わせたリバビリンが40～50週の期間の投与のためのものであり、該患者が抗ウイルス処置を受けていない患者であり、該患者がHCVの遺伝子型1感染およびHCV-RNAの定量PCRで測定して血清1mlあたり2百万コピー数より多いウイルス負荷を有するものであることを特徴とする、薬学的組成物。

【請求項2】

慢性C型肝炎感染を有する患者を処置して検出可能なHCV-RNAを根絶するための薬学的組成物であって、該薬学的組成物がインターフェロンを含有し有効量のリバビリンと組み合わせて有効量のインターフェロンを投与するためのものであり、該リバビリンと組み合わせたインターフェロンが40～50週の期間の投与のためのものであり、該患者が抗ウイルス処置を受けていない患者であり、該患者がHCVの遺伝子型1感染およびHCV-RNAの定量PCRで測定して血清1mlあたり2百万コピー数より多いウイルス負荷を有するものであることを特徴とする、薬学的組成物。

【請求項3】

期間が48週である、請求項1または2に記載の薬学的組成物。

【請求項4】

10

20

前記投与されるインターフェロン が、インターフェロン - 2 a、インターフェロン - 2 b、コンセンサスインターフェロン、精製されたインターフェロン 産物、ペグ化されたインターフェロン - 2 aまたはペグ化されたインターフェロン - 2 bから選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 5】

前記インターフェロン が、ペグ化されたインターフェロン である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 6】

前記ペグ化されたインターフェロン が、ペグ化されたインターフェロン - 2 bであり、ペグ化されたインターフェロンの有効な投与量が、毎週、T I W (週 3 回)、Q O D (1 日おき)、または毎日を基準として、1 週間あたり 0 . 5 ~ 2 . 0 マイクログラム / キログラムである、請求項 5 に記載の薬学的組成物。

10

【請求項 7】

前記ペグ化されたインターフェロン が、ペグ化されたインターフェロン - 2 aである、請求項 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

前記インターフェロン が、インターフェロン - 2 bであり、インターフェロン - 2 b の有効な投与量が、T I W (週 3 回) を基準として、1 週間あたり 3 百万 I U である、請求項 4 に記載の薬学的組成物。

20

【請求項 9】

前記インターフェロン が、インターフェロン - 2 aであり、インターフェロン - 2 a の有効な投与量が、T I W (週 3 回) を基準として、1 週間あたり 3 百万 I U である、請求項 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 10】

前記リバビリンの有効な投与量が 1 日あたり 800 ~ 1200 mg である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

前記インターフェロン が、インターフェロン - 2 a、インターフェロン - 2 b、または精製されたインターフェロン 産物であり、インターフェロンの有効な投与量が、毎週、T I W (週 3 回)、Q O D (1 日おき)、または毎日を基準として、1 週あたり 2 百万 ~ 1 千万 I U である、請求項 4 に記載の薬学的組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の背景)

本発明は、検出可能な H C V - R N A を根絶するために、慢性 C 型肝炎感染を有する抗ウイルス処置を受けていない患者を処置するための薬学的組成物を調製するためのリバビリンおよびインターフェロンの使用に関し、この使用は、20 ~ 50 週の期間の間、治療的有效量のリバビリンおよび治療的有效量のインターフェロンを用いる併用療法を包含する。

【0002】

40

C 型肝炎ウイルスでの慢性感染は、生活の質に重大な影響を有する、潜行性でかつ進行の遅い疾患である。これは、最終的に肝硬変、代償不全性の肝疾患、および / または肝細胞癌を生じ得る。

【0003】

インターフェロンの単独療法が、通常、慢性 C 型肝炎感染を処置するために用いられる。しかし、この処置は、常に有効というわけではなく、そして時に、治療の投薬量および期間に関連して耐えがたい副作用を生じる。リバビリンは、慢性 C 型肝炎感染の単独療法として推奨されてきた (T h o m a s ら、A A S L D 要約、H e p a t o l o g y 第 20 巻、第 4 号、第 2 部、440 号、1994)。しかし、この単独療法は、通常、無効であることが見出されている。インターフェロン およびリバビリンの併用療法が提唱さ

50

れている：(Laiら、Symposium to the 9th Biennial Scientific Meeting Asian Pacific Association for the Study of the Liver, 1994)；「インターフェロン単独では持続した反応を得ることができなかった患者における慢性C型肝炎のためのインターフェロン - 2bおよびリバビリンでの併用療法」：Swedish experience. J Hepatology, 1995；232(補遺2)：17～21. Brouwer JT, Nevens F, Michielsens Pら、；「C型肝炎がインターフェロンに無反応の場合、どのような選択が残っているというのか？リバビリン単独対インターフェロンとの併用に対する、プラシーボコントロールのBenelux多施設再処置試験」J Hepatol. 1994；212(補遺1)：S17. 要約 WP2/08. Chemello L, Cavalletto L. Bernardinello Eら、「慢性C型肝炎およびその関連のHCV遺伝子型を有する患者における、リバビリン、インターフェロン、および両方の併用に対する反応」J. Hepatol. 1994；212(補遺1)：S12. 要約 GS5/29；および「慢性C型肝炎を有する処置を受けていない患者におけるインターフェロン およびリバビリンの併用療法の効果」J. Hepatol. 1995；23(補遺. 2)8～12. Reichardら、LANCET 1998；351；83～87は、24週間インターフェロン 2bおよびリバビリンの併用療法で、インターフェロン2b単独よりも、より多くの慢性C型肝炎患者が持続したウイルス学的応答を有することを開示した。Reichardらはまた、3百万コピー/mLを超えるHCV-RNAの血清価を有するような患者において、インターフェロン 2b単独が、持続する反応を得るのに十分であることを開示した。しかし、特定のHCV遺伝子型感染を有する抗ウイルス的処置を受けていない患者に、有効な様式で、どんな長期でも、HCV-RNAを根絶する、インターフェロン およびリバビリンを使用する方法を記載したものはいない。

【0004】

慢性C型肝炎感染を有する、抗ウイルス処置を受けていない患者を、どんな長期でも、有効な様式で、HCV-RNAを根絶するインターフェロン およびリバビリンの併用療法を用いて、処置する方法の明確な必要性が存在する。

【0005】

(発明の要旨)

本発明は、検出可能なHCV-RNAを根絶するために、慢性C型肝炎感染を有する、抗ウイルス処置を受けていない患者を処置するための薬学的組成物を調製するためのリバビリンおよびインターフェロンの改良された使用を包含し、この使用は、20～50週の期間の間、治療の有効量のリバビリンおよび治療の有効量のインターフェロン を用いる併用療法を包含する。

【0006】

本発明者らは、抗ウイルス治療を受けていない患者がHCV遺伝子型1感染を有する場合、または抗ウイルス治療を受けていない患者がHCV遺伝子型1感染および定量PCRにより1mLあたり2百万コピー数を超えるHCV-RNAのウイルス負荷を有する場合、併用療法の投与が40～50週、好ましくは48週の期間、効果的であること発見した。

【0007】

本発明者らはまた、抗ウイルス処置を受けていない患者がHCV遺伝子型2または遺伝子型3の感染を有する場合、併用療法の投与が20～30週、好ましくは24週の期間、効果的であること発見した。

【0008】

本発明は、20～50週の期間の間、有効量のインターフェロン と組み合わせて有効量のリバビリンを投与する工程を包含する方法によって、検出可能なHCV-RNAを根絶するために、慢性C型肝炎感染を有する、抗ウイルス処置を受けていない患者を処置するための薬学的組成物を製造するためのリバビリンの使用に関し；ここでこの抗ウイルス

処置を受けていない患者は、H C V 遺伝子型 2 または遺伝子型 3 の感染を有し、インターフェロン と組み合わせたリバビリンの投与は、2 0 ~ 3 0 週、効果的であり；ここでこの抗ウイルス処置を受けていない患者は、H C V 遺伝子型 1 の感染を有し、インターフェロン と組み合わせたリバビリンの投与は、4 0 ~ 5 0 週、好ましくは 4 8 週の期間、効果的である。

【 0 0 0 9 】

本発明は、2 0 ~ 5 0 週の期間の間、有効量のリバビリンと組み合わせて有効量のインターフェロン を投与する工程を包含する方法によって、検出可能な H C V - R N A を根絶するために、慢性 C 型肝炎感染を有する、抗ウイルス処置を受けていない患者を処置するための薬学的組成物を製造するためのインターフェロン の使用に関し；ここで該抗ウイルス処置を受けていない患者は、H C V 遺伝子型 1 の感染を有し、インターフェロン と組み合わせたリバビリンの投与は、4 0 ~ 5 0 週、好ましくは 4 8 週の期間、効果的であり、ここでこの抗ウイルス処置を受けていない患者は、H C V 遺伝子型 2 または遺伝子型 3 の感染を有し、インターフェロン と組み合わせたリバビリンの投与は、2 0 ~ 3 0 週、好ましくは 2 4 週の期間、効果的である。

10

【 0 0 1 0 】

本発明は、2 0 ~ 5 0 週の期間の間、有効量のインターフェロン と組み合わせて有効量のリバビリンを投与する工程を包含する方法によって、検出可能な H C V - R N A を根絶するために、慢性 C 型肝炎感染を有する、抗ウイルス処置を受けていない患者を処置するための薬学的組成物を製造するためのリバビリンおよびインターフェロン の両方の使用に関し；ここでこの抗ウイルス処置を受けていない患者は、H C V 遺伝子型 1 の感染を有し、インターフェロン と組み合わせたリバビリンの投与は、4 0 ~ 5 0 週、好ましくは 4 8 週の期間、効果的であり；ここでこの抗ウイルス処置を受けていない患者は、H C V 遺伝子型 2 または遺伝子型 3 の感染を有し、インターフェロン と組み合わせたリバビリンの投与は、2 0 ~ 3 0 週、好ましくは 2 4 週の期間、効果的である。

20

【 0 0 1 1 】

本発明は、4 0 ~ 5 0 週、好ましくは 4 8 週の期間の間、有効量のインターフェロン と組み合わせて有効量のリバビリンを投与する工程を包含する方法によって、検出可能な H C V - R N A を根絶するために、慢性 C 型肝炎の遺伝子型 1 の感染を有する、抗ウイルス処置を受けていない患者を処置するための薬学的組成物を製造するためのリバビリンの使用に関する。

30

【 0 0 1 2 】

本発明はまた、4 0 ~ 5 0 週、好ましくは 4 8 週の期間の間、有効量のリバビリンと組み合わせて有効量のインターフェロン を投与する工程を包含する方法によって、検出可能な H C V - R N A を根絶するために、慢性 C 型肝炎の遺伝子型 1 の感染を有する、抗ウイルス処置を受けていない患者を処置するための薬学的組成物を製造するためのインターフェロン の使用に関する。

【 0 0 1 3 】

本発明の好ましい局面はさらに、4 0 ~ 5 0 週、好ましくは 4 8 週の期間の間、有効量のインターフェロン と組み合わせて有効量のリバビリンを投与する工程を包含する方法によって、検出可能な H C V - 1 - R N A を根絶するために、慢性 C 型肝炎の遺伝子型 1 の感染を有する、抗ウイルス処置を受けていない患者を処置するための薬学的組成物を製造するためのリバビリンおよびインターフェロン の両方の使用に関する。

40

【 0 0 1 4 】

従って、本発明の別の好ましい局面はさらに、4 0 ~ 5 0 週、好ましくは 4 8 週の期間の間、有効量のインターフェロン と組み合わせて有効量のリバビリンを投与する工程を包含する方法によって、検出可能な H C V - R N A を根絶するために、慢性 C 型肝炎の遺伝子型 1 の感染、および H C V - R N A の定量 P C R で測定して 1 m l あたり 2 百万コピー数より多い H C V - 1 R N A のウイルス負荷を有する、抗ウイルス処置を受けていない患者を処置するための薬学的組成物を製造するためのリバビリンおよびインターフェロ

50

ン の両方の使用に関する。

【 0 0 1 5 】

本発明の別の好ましい局面はさらに、20～30週、好ましくは24週の期間の間、有効量のインターフェロン と組み合わせて有効量のリバビリンを投与する工程を包含する方法によって、検出可能なHCV-RNAを根絶するために、慢性C型肝炎の遺伝子型2または遺伝子型3の感染を有する、抗ウイルス処置を受けていない患者を処置するための薬学的組成物を製造するためのリバビリンの使用に関する。

【 0 0 1 6 】

本発明はまた、20～30週、好ましくは24週の期間の間、有効量のリバビリンと組み合わせて有効量のインターフェロン を投与する工程を包含する方法によって、検出可能なHCV-RNAを根絶するために、慢性C型肝炎の遺伝子型2または遺伝子型3の感染を有する、抗ウイルス処置を受けていない患者を処置するための薬学的組成物を製造するためのインターフェロン の使用に関する。

【 0 0 1 7 】

本発明はさらに、20～30週、好ましくは24週の期間の間、有効量のインターフェロン と組み合わせて有効量のリバビリンを投与する工程を包含する方法によって、検出可能なHCV-RNAを根絶するために、慢性C型肝炎の遺伝子型2または遺伝子型3の感染を有する、抗ウイルス処置を受けていない患者を処置するための薬学的組成物を製造するためのリバビリンおよびインターフェロン の両方の使用に関する。

【 0 0 1 8 】

投与されるインターフェロン は、好ましくは、インターフェロン 2a、インターフェロン 2b、コンセンサスインターフェロン、精製されたインターフェロン 製品、またはペグ化された (pegylated: ペギレートされた) インターフェロン 2aもしくはペグ化されたインターフェロン 2bから選択される。より好ましくは、インターフェロン は、インターフェロン 2a、インターフェロン 2b、または精製されたインターフェロン 製品から選択され、そして投与されるインターフェロン の量は、毎週、TIW (週3回)、QOD (1日おき)、または毎日を基準として、1週あたり2百万～1千万IUである。好ましい実施態様では、投与されるインターフェロン は、インターフェロン 2bであり、そしてこのインターフェロン の量は、TIW (週3回) で、3百万IUで投与される。

【 0 0 1 9 】

あるいは、投与されるインターフェロン は、コンセンサスインターフェロンであり、そしてこの投与されるインターフェロン の量は、毎週、TIW (週3回)、QOD (1日おき)、または毎日を基準として、1週あたり1～20μgである。別の実施態様では、投与されるインターフェロン は、ペグ化されたインターフェロン 2bであり、そしてこの投与されるペグ化されたインターフェロン 2bの量は、毎週、TIW (週3回)、QOD (1日おき)、または毎日を基準として、1週あたり0.5～2.0μg/Kgである。あるいは、投与されるインターフェロン は、ペグ化されたインターフェロン 2aであり、そしてこの投与されるペグ化されたインターフェロン 2aの量は、毎週、TIW (週3回)、QOD (1日おき)、または毎日を基準として、1週あたり20～250μg/Kgである。

【 0 0 2 0 】

インターフェロン 2aもしくはペグ化されたインターフェロン 2aまたはインターフェロン 2bもしくはペグ化されたインターフェロン 2bの使用が好ましい。

【 0 0 2 1 】

20～30週の期間の間、および40～50週の期間の間、投与されるリバビリンの量は、1日あたり800～1200mg、好ましくは、1日あたり800、1000または1200mgであり、そして投与されるインターフェロン 2aまたはインターフェロン 2bの量は、毎週、TIW (週3回)、QOD (1日おき)、または毎日を基準として、1週あたり2百万～1千万IU、より好ましくはTIW (週3回) で3百万IUである

10

20

30

40

50

。

【 0 0 2 2 】

(詳細な説明)

驚くべきことに、慢性 C 型肝炎感染を有しかつ H C V 遺伝子型 1 を有する抗ウイルス処置を受けていない患者、または H C V 遺伝子型 1 および定量的 P C R (「 P C R 」) によって 1 m l の H C V - R N A あたり 2 0 0 万コピー数より多いウイルス負荷を有する処置を受けていない患者の場合、少なくとも 2 0 ~ 3 0 週の期間の間の、治療の有効量のリバビリンと治療の有効量のインターフェロン との併用療法は、治療の終了の少なくとも 2 4 週後で、インターフェロン 単独療法と比較して、その患者の血清において検出可能でない H C V - R N A を有する患者を 1 0 倍以上生じた。この併用療法が 4 0 ~ 5 0 週の期間まで延長される場合、併用療法の終了の少なくとも 2 4 週後で、2 4 週間の併用療法で処置された患者と比較して、その患者の血清において検出可能でない H C V - R N A を有する患者を 2 ~ 3 倍多く生じ、そして、併用療法の終了の少なくとも 2 4 週後で、4 8 週間のインターフェロン 単独療法で処置された患者と比較して、その患者の血清において検出可能でない H C V - R N A を有する患者を 8 ~ 9 倍多く生じる。表 6、1 4、1 6 および 1 7 を参照のこと。本発明の併用療法の使用後に見出される持続したウイルス学的応答の速度は、H C V 遺伝子型および H C V - R N A / q P C R によって測定されるような基線のウイルス負荷ならびに H C V 遺伝子型 1 についての併用療法の処置期間に依存する。表 1 3 および 1 5 を参照のこと。慢性 H C V 遺伝子型 4、5、および 6 感染を有する抗ウイルス処置を受けていない患者についての併用療法の処置期間は、慢性 H C V 遺伝子型 1 を有する慢性の処置を受けていない患者を含む抗ウイルス処置を受けていない患者と同じである。H C V 遺伝子型 2 および / または 3 を有する抗ウイルス処置を受けていない患者のための併用療法の処置期間は、より短い。すなわち、2 0 ~ 3 0 週であり、好ましくは 2 4 週である。表 7、1 3 および 1 5 を参照のこと。

【 0 0 2 3 】

本明細書中で使用される場合、用語「インターフェロン」は、ウイルス複製および細胞性増殖を阻害し、そして免疫応答を調節する、高度に相同的である種特異的タンパク質のファミリーを意味する。代表的に適切なインターフェロン としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：組換えインターフェロン - 2 b (例えば、Scherin g Corporation、Kenilworth、N. J. から入手可能なイントロン - A インターフェロン)、組換えインターフェロン - 2 a (例えば、Hoffman n - La Roche、Nutley、N. J. から入手可能な Roferon インターフェロン)、組換えインターフェロン - 2 c (例えば、Boehringer Ing elheim Pharmaceutical, Inc.、Ridgefield、CT から入手可能な Berofor 2 インターフェロン)、天然の インターフェロンの精製混合物であるインターフェロン - n 1 (例えば、Sumitomo、Japan から入手可能な Sumiferon もしくは Glaxo - Wellcome Ltd.、London、Great Britain から入手可能な Wellferon インターフェロン - n 1 (INS))、または米国特許第 4, 8 9 7, 4 7 1 号および同第 4, 6 9 5, 6 2 3 号 (特に、それらの実施例 7、8 もしくは 9) に記載されるようなコンセンサス インターフェロンおよび Amgen, Inc.、Newbury Park、CA から入手可能な特定の製品、あるいは天然の インターフェロンの混合物であるインターフェロン - n 3 (Interferon Science によって作製され、そして Alferon Tradename の下で Purdue Frederick Co.、Norwalk、CT から入手可能である)。インターフェロン - 2 a またはインターフェロン 2 b の使用が好ましい。全てのインターフェロンのうちで、インターフェロン 2 b は慢性 C 型肝炎感染の処置のために世界中で最も広範に認可されているので、これが最も好ましい。インターフェロン 2 b の製造は、米国特許第 4, 5 3 0, 9 0 1 号に記載される。

【 0 0 2 4 】

10

20

30

40

50

投与されるインターフェロン は、インターフェロン - 2 a、インターフェロン - 2 b、コンセンサスインターフェロン、精製されたインターフェロン 製品、またはペグ化インターフェロン - 2 aもしくはペグ化インターフェロン - 2 bから選択される。

【0025】

リバビリンと合わせて投与される治療的有効量のインターフェロン - 2 a、インターフェロン - 2 b、または精製されたインターフェロン は、毎週、T I W（週3回）、Q O D（1日おき）または毎日を基準として、1週間あたり200万～1000万IUである。

【0026】

投与される治療的有効量のインターフェロン - 2 bは、T I W（週3回）で300万IUである。

【0027】

リバビリンと合わせて投与されるインターフェロン がコンセンサスインターフェロンである場合、投与される治療的有効量のインターフェロン は、毎週、T I W、Q O Dまたは毎日を基準として、1週間あたり1～20マイクログラムである。

【0028】

本明細書中で使用される場合、用語「ペグ化インターフェロン」は、インターフェロン、好ましくはインターフェロン - 2 aおよびインターフェロン - 2 bの、ポリエチレングリコール改変化結合体を意味する。好ましいポリエチレングリコール - インターフェロン - 2 b結合体は、P E G₁₂₀₀₀ - インターフェロン - 2 bである。本明細書中で使用される場合、句「分子量12,000のポリエチレングリコール結合体化インターフェロン」および「P E G₁₂₀₀₀ - I F N」は、例えば、国際出願第W O 9 5 / 1 3 0 9 0号の方法に従って調製され、そしてインターフェロン - 2 aまたはインターフェロン - 2 bのアミノ基と、平均分子量12000を有するポリエチレングリコールとの間のウレタン結合を有するような結合体を意味する。ペグ化インターフェロン である、P E G₁₂₀₀₀ - I F N - 2 bは、S c h e r i n g - P l o u g h R e s e a r c h I n s t i t u t e、K e n i l w o r t h、N . J . から入手可能である。

【0029】

好ましいP E G₁₂₀₀₀ - インターフェロン - 2 bは、P E Gポリマーを、インターフェロン - 2 b分子中のリジン残基の アミノ基に付着することによって調製される。単一のP E G₁₂₀₀₀分子は、ウレタン結合を介してI F N - 2 b分子上の遊離のアミノ基に結合体化される。この結合体は、付着されるP E G₁₂₀₀₀の分子量によって特徴付けられる。P E G₁₂₀₀₀ - I F N - 2 b結合体は、注射のために、凍結乾燥した粉末として処方される。インターフェロン とP E Gとの結合体の目的は、そのタンパク質の送達を、その血漿半減期を有意に延長することによって改善することであり、それによってインターフェロン の持続的な活性を提供する。

【0030】

他のインターフェロン 結合体は、インターフェロン の水溶性ポリマーへのカップリングによって調製され得る。このようなポリマーの非限定的列挙は、例えば、以下のような他のポリアルキレンオキシドホモポリマーを含む：ポリプロピレングリコール、ポリオキシエチレン化（p o l y o x y e t h y l e n a t e d）ポリオール、それらのコポリマーおよびそれらのブロックコポリマー。ポリアルキレンオキシドベースのポリマーに対する代替として、有効に非抗原性の材料（例えば、デキストラン、ポリビニルピロリドン、ポリアクリルアミド、ポリビニルアルコール、炭水化物ベースのポリマーなど）が、使用され得る。このようなインターフェロン - ポリマー結合体は、米国特許第4,766,106号、米国特許第4,917,888号、欧州特許出願第0 236 987号、欧州特許出願第0 510 356号、同第0 593 868号および同第0 809 996号（ペグ化インターフェロン - 2 a）および国際出願第W O 9 5 / 1 3 0 9 0号に記載される。

10

20

30

40

50

【0031】

非経口投与のために適切なペグ化インターフェロンの薬学的組成物は、注射のために、滅菌水中において、適切な緩衝液（例えば、Tris-HCl、アセテートまたはホスフェート（例えば、二塩基酸のリン酸ナトリウム/一塩基酸のリン酸ナトリウム緩衝液））、および薬学的に受容可能な賦形剤（例えば、スクロース）、キャリア（例えば、ヒト血漿アルブミン）、毒性薬剤（例えば、NaCl）、防腐剤（例えば、チメロサル（thimerosal）、クレゾールまたはベニルアルコール（benyl alcohol））、ならびに界面活性剤（例えば、tweenまたはポリソルベート）と共に処方され得る。ペグ化インターフェロンは、2～8で冷蔵下において凍結乾燥した粉末として保存され得る。2～8の間で保存される場合、再構成した水溶液は安定であり、そして再構成の24時間以内に使用される。例えば、米国特許第4,492,537号；同第5,762,923号および同第5,766,582号を参照のこと。再構成した水溶液はまた、インスリンのような薬物の送達のために有用なように、予め満たされた複数用量のシリンジ中で保存され得る。代表的に適切なシリンジとしては、Novo Nordiskから入手可能なNOVOLET Novo Penのようなペン型のシリンジに付着される、予め満たされたバイアル、ならびに使用者による容易な自己注射を可能にする、予め満たされたペン型のシリンジを備えるシステムが挙げられる。他のシリンジシステムとしては、別々の区画中に希釈剤および凍結乾燥したペグ化インターフェロンの粉末を含むガラスカートリッジを備えるペン型シリンジが挙げられる。

10

【0032】

20

リバビリンと合わせて投与されるインターフェロンがペグ化インターフェロン-2bである場合、投与されるインターフェロンの量は、毎週、TIW、QODまたは毎日を基準として、1週間あたり0.5～2.0マイクログラム/キログラムである。

【0033】

リバビリンと合わせて投与されるインターフェロンがペグ化インターフェロン-2aである場合、投与されるインターフェロンの量は、毎週、TIW、QODまたは毎日を基準として、1週間あたり20～250マイクログラム/キログラムである。

【0034】

リバビリン（1-D-リボフラノシル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシアミド）は、ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, Californiaから入手可能であり、これは、Merck Index、化合物番号8199、第11版に記載される。その製造および処方は、米国特許第4,211,771号に記載される。

30

【0035】

慢性C型肝炎感染に罹患している人は、1つ以上の、以下の兆候または症状を示し得る：

- (a) ALTの上昇、
- (b) 抗HCV抗体についての陽性試験、
- (c) HCV-RNAについての陽性試験によって実証されるようなHCVの存在、
- (d) 慢性肝臓疾患の臨床的徴候、
- (e) 肝細胞の損傷。

40

【0036】

本発明を実施するために、インターフェロンおよびリバビリンの併用療法は、1つ以上の上記の兆候または症状を排除するため、あるいは少なくとも緩和するために十分な量において、1つ以上のこの兆候または症状を示す患者に投与される。インターフェロン処方物（ペグ化インターフェロン処方物を含む）は、経口的に投与される場合に効果的ではないので、インターフェロン処方物またはペグ化インターフェロン処方物の投与の好ましい方法は、非経口的であり、好ましくは、皮下、IV、またはIM注射である。リバビリンは、インターフェロンと合わせて患者に投与され、すなわち、このインターフェロン用量は、この患者がリバビリンの用量を受ける同じ期間の間に投与される。リ

50

バビリンは、ペグ化インターフェロン の非経口投与と合わせて、カプセル、錠剤または液体形態中で経口的に投与され得る。当然のことながら、両方の薬剤の他の型の投与（例えば、鼻スプレーによって、経皮的に、坐剤によって、徐放性投薬量形態によって、および肺吸入によって）は、これらが利用可能な場合、企図される。適切な投薬量がその活性成分を破壊することなく送達される限り、任意の形態の投与が作用する。

【 0 0 3 7 】

本発明に関して、用語「抗ウイルス処置を受けていない患者」は、リバビリンまたは任意のインターフェロン（インターフェロン を含むがこれに限定されない）で処置されたことがない患者を意味する。

【 0 0 3 8 】

本発明に関して、用語「検出可能でないHCV-RNA」は、定量的な複数サイクルの逆転写酵素PCR方法論によって測定される場合に、患者の血清1mlあたり100コピー未満のHCV-RNAが存在することを意味する。HCV-RNAは、好ましくは、以下に記載される方法論により本発明において測定される。この方法論は、本明細書中でHCV-RNA/qPCRといわれる。

【 0 0 3 9 】

RNAを、グアニジウムチオシアネート-フェノール-クロロホルムミスター（mister）に続いてエタノール-酢酸アンモニウム沈殿を使用して患者の血清から抽出する。沈殿したRNAを遠心分離し、そして得られたペレットを、Centrивapコンソール（Labconco, Kansas City, Mo.）中で乾燥した。次いで、この乾燥ペレットを、Rnasin（Promega Corp., Madison, WI）、ジチオスレイトール（dithiothreitol）、およびジエチルピロカルボネート処理水の混合物30マイクロリットルの中に再懸濁する。サンプルを、RNA逆転写（RT）およびPCRまで、-20 以下（好ましくは、-70 未満）で保存する。

【 0 0 4 0 】

RT反応において、RNA配列全体をcDNAへ変換するために、ランダムヘキサデオキシリボヌクレオチド（Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ）を、第1鎖のcDNA合成の間、プライマーとして使用する。3マイクロリットルの再懸濁したサンプルの2つのアリコート、3マイクロリットルの100ng/μlランダムプライマーに添加し、そして70 で変性させた。次いで、40 で1時間、5 mM MgCl₂を含む標準緩衝液中で、M-MLV逆転写酵素（USB, Cleveland, OH）を使用して逆転写する。最終RT反応容量は26μlである。逆転写の直後に、PCRを開始する。

【 0 0 4 1 】

PCR方法の改変バージョンは、熱安定Taqポリメラーゼを使用して実施されて、cDNAを増幅する。75マイクロリットルのPCR混合物をRT反応容量全体（26μl）に添加すると、総量101μl中で1.5mMの最終MgCl₂濃度になる。次いで、各101μlのサンプルを、50.5μlに分け、そして蒸発を防ぐために鉱油の層を上置く。

【 0 0 4 2 】

PCRサイクルは、90秒間のアニーリング、90秒間の伸長、および90秒間の変性（それぞれ、55 、74 および94 ）からなる。熱サイクルサンプルは、10分間、最後の74 の伸長を受ける。4つの異なるサイクルセットを使用する。サンプルを二連でローディングし、そしてRT後、一様にこれらのサンプルを分割することによって、1つのサンプルから4つのチューブを存在させる。4つのチューブの各々に、異なるサイクル数を与え、そして定量プロセスにおいて感度および正確性を増強する。熱サイクル効率を、60個のチューブの各セットに含まれる既知のコピー数のRNA標準物の十分な増幅によって評価する。2つのプライマーセット（両方ともHCVゲノムの5' 非翻訳領域由来）を、増幅のために使用する。これらのプライマーセットの両方は高度に保存され、そしてHCVの全て公知のサブタイプを検出する。プライマーセット1：上流5' -GT

10

20

30

40

50

G GTC TGC GGA ACC GGT GAG T - 3'、下流 5' - TGC
ACG GTC TAC GAG ACC TC - 3' (これは、190bpの産物を生
成した)。プライマーセット2：上流 5' - CTG TGA GGA ACT ACT
GTC TTC - 3'、下流 5' - CCC TAT CAG GCA GTA CCA
CAA - 3' (これは、256bpの産物を生成した)。

【0043】

次いで、増幅したcDNAを、3%アガロースゲルにおいて電気泳動し、そしてナイロ
ンメンブレンに転移する。標的DNAを、サザンブロットによって検出し、そして非放射
性ジゴキシゲニン標識化DNAプローブを使用して免疫染色する。これらの手順を、PCR
熱サイクル、アガロースゲル電気泳動、真空転移サザンブロット、ハイブリダイゼーシ
ョン、および免疫染色についての自動化装置を使用して実施した。各メンブレンは、検体
バンドの定量測定のための標準曲線を構築するために使用される、既知のコピー数の連続
希釈した標準物を含む。元々、標準曲線は、転写したクローン由来の注意深く希釈したH
CV-RNAから作製される。放射性取り込みの研究、ゲル電気泳動、およびOD260
を、これらが予測された長さであることを決定するために転写物上で実施する。RNA転
写物の生成がクローン標準物を定量化した後、天然の感染において遭遇するHCVの異質
性をより良好に示す「プールした」クローン標準物が生成される。これらのプールを、既
知の感染個体由来の大量の血清または血漿を混合することにより作製する。血清/血漿の
プールを、PCRを用いてクローン転写物に対して校正し、そして公知のPCR陰性流体
で希釈する。最終的に、このプールのより高いコピー数のサンプルを、Chiron, I
nc. (Emeryville, CA)からのcDNA Quantiplex核酸検出
システムに対してチェックする。これらの「二重定量化」プールを等分し、そして-70
で保存する。5,000,000、1,000,000、500,000、100,0
00、10,000、および1000コピー/mlの希釈物を、各実験において使用する
。

【0044】

各々のサザンブロットメンブレンを、自動化スキャナー/濃度計を使用してコンピュー
タヘスキャンして、発生の間隔で、標準曲線が最も直線である時点を決める。次い
で、得られた電子画像を、バンド領域および平均バンド密度について測定する。すべての
記録を標準化してバンド密度を積分し、そして各バンドについてのウイルスコピー数の数
値を得るために標準曲線と比較する。

【0045】

本発明に関して使用される場合、用語「持続したウイルス学的応答」は、併用療法の処
置終了の少なくとも24週間、本発明に従って処置された患者の血清において検出可能で
ないHCV-RNAが存在することを意味する。好ましくは、持続したウイルス学的応答
の期間は、処置終了後、少なくとも1年、または、それより長い。

【0046】

以下の臨床的プロトコールを実施した。

【0047】

(研究1)

(この研究の全体的なデザインおよび計画)

これは、プロスペクティブで、多施設で、無作為化され、二重盲検の、平行群であった
。この研究では、任意のインターフェロンでの以前の処置(インターフェロン (INT
RON(登録商標)A, Roferon(登録商標)-A、コンセンサスインターフェロ
ン、またはWellferon(登録商標)での治療を含むが、これに限定されない)を
受けておらず、そしてリバビリンでの以前の処置も受けていない、代償性慢性C型肝炎を
有する、抗ウイルス性処置を未処置の患者において、INTRON(登録商標)Aおよび
リバビリンでの処置を、INTRON(登録商標)Aおよびプラシーボでの処置に対して
、24週間または48週間比較した。以前の2年間に、任意の他の抗ウイルス薬または免
疫調節薬物を用いて肝炎に対する以前の処置を受けた患者もまた、この研究から除外した

10

20

30

40

50

。慢性C型肝炎を有する適格な患者を、陽性血清HCV-RNA、肝臓生検、および臨床検査で確認した。

【0048】

患者を、INTRON（登録商標）Aおよびリバビリン、またはINTRON（登録商標）およびプラシーボのいずれかを用いての処置に対して無作為化した。INTRON（登録商標）Aの用量は、300万IU SC TIWであり；リバビリンの用量は、2分割された用量において一日あたり1000または1200mg PO（重量に基づく）であった。処置群の割り当ては、Central Randomization Centerによって、等比率でなされた。無作為化手順は、前処置の肝臓生検、血清HCV-RNA/qPCRレベル、およびHCV遺伝子型における肝硬変の存在または非存在に関して、部位内および部位間で処置群が均衡となることを試みるように設計された。

10

【0049】

研究での処置を、24週間または48週間投与した。この研究の全経過は、処置の長期間の効果を決定するために、48週間または72週間であった。処置期間を、無作為な時間に設定した。

【0050】

処置および処置後の追跡の間、生化学（ALT）試験、ウイルス学（HCV-RNA）試験、および組織学的（肝臓生検）試験を使用して、研究処置に対する応答の性質および期間を評価した。一次有効性変数は、治療終了後の24週間で測定される、血清HCV-RNA/qPCR（100コピー/mL未満）の損失として規定される全体的応答であった。さらに、Knodel組織学的活性指標（HAI）およびALTの正常化によって測定されるような、肝性炎症における減少、処置後肝臓生検における改善もまた、二次有効性終点として試験した。研究処置の安全性を、選択された研究室パラメータをモニタリングすることによって、および任意の有害事象の発生もまた記録および評価することによって、評価した。

20

【0051】

（処置レジメン）

以下の4つの研究処置レジメンを行った：

1. INTRON（登録商標）A 300万IU SC TIW、および2分割された用量においてリバビリン1000または1200mg/日POを、24週間；または、
2. INTRON（登録商標）A 300万IU SC TIW、および2分割された用量においてプラシーボ整合リバビリンPOを、24週間；または、
3. INTRON（登録商標）A 300万IU SC TIW、および2分割された用量においてリバビリン1000または1200mg/日POを、48週間；または、
4. INTRON（登録商標）A 300万IU SC TIW、および2分割された用量においてプラシーボ整合リバビリンPOを、48週間。

30

【0052】

研究処置1および2を、24週間投与し；研究処置3および4を、48週間投与した。C型肝炎についての、標準INTRON（登録商標）A（インターフェロン - 2b）、組換え型）レジメンを、300万IU TIWの一定用量として投与した。各患者は、INTRON（登録商標）Aの調製および皮下投与に関して指示を受けた。リバビリンを、一日に2度、朝および晩に投与した。この用量は、参加のための来院時の患者の体重によって決定した。75kg以下の患者は、朝に200mgのカプセルを2つ、そして晩に200mgのカプセルを3つとして、1日あたり1000mgを受けた。75kgより重い体重の患者は、朝および晩に3つの200mgカプセルとして一日あたり1200mgを受けた。

40

【0053】

無作為化手順を、以下の基線特徴に関して、群を均衡にするように設計した：

- ・前処置肝臓生検（肝硬変または肝硬変なし）
- ・血清HCV-RNA/qPCR状態（HCV-RNA/qPCRが2,000,000

50

コピー / m L 以下、または H C V - R N A / q P C R が 2 , 0 0 0 , 0 0 0 コピー / m L を上回る) ; および

・ H C V 遺伝子型 (1 またはその他) 。混合遺伝子型 (1 型を含む) を有する患者は、均衡化の目的のために 1 型として分類する。

【 0 0 5 4 】

(有効性)

一次有効性の目標は、検出不可能なレベルまたは 1 0 0 コピー / m L 未満のレベルに対する、治療後 2 4 週間目に測定される (検出可能な) 血清 H C V - R N A / q P C R の損失として規定される持続性ウイルス応答速度に関する、処置群 1 および 2 および 3 および 4 の比較であった。以下の二次有効性終点もまた試験した。

【 0 0 5 5 】

二次有効性終点 :

- ・ 追跡の 2 4 週間目に正常化した A L T を有する患者の割合 ;
- ・ 生検において改善 (カテゴリー I + I I + I I I を組合わせたスコア) を有する患者の割合 ;
- ・ 生検スコア (カテゴリー I + I I + I I I を組合わせたスコア) における、基線からの変化 ;
- ・ H C V - R N A / q P C R に基づいた処置終点での応答速度 ;
- ・ 処置終点で正常化した A L T を有する患者の割合 ;
- ・ H C V - R N A / q P C R に基づいた追跡の 2 4 週間目の応答速度。

【 0 0 5 6 】

(ウイルス学 : 参加時の状態および参加時からの変化)

血清 H C V - R N A / q P C R 試験を、中央研究所で実施した。陽性 H C V - R N A アッセイ結果は、基線で必要とされた ; H C V - R N A について陽性な患者のみ、参加に適格であった。反復アッセイは、4、12、24 週間目に予定され、そして 48 週間の処置群である患者の場合、36 および 48 週間目に予定された。すべての患者は、追跡の 12 週間および 24 週間の間に予定された反復アッセイを受けた。

【 0 0 5 7 】

応答を、以下に規定されるようにアッセイした :

応答者 (r e s p o n d e r) : 患者を、所定の時点での H C V - R N A / q P C R が陰性 (1 0 0 コピー / m L 未満) であった場合に、その時点での応答者として分類分けした。

【 0 0 5 8 】

持続性応答者 : 患者が追跡の 2 4 週間目に応答者であった場合に、その患者を持続性応答者として分類分けした。

【 0 0 5 9 】

これらの判断基準に合致しない患者 (必要とされる H C V - R N A / q P C R 評価が得られる前に中断した患者を含む) は、非応答者として分類分けされたことに留意のこと。

【 0 0 6 0 】

全体的応答者 : 血清 H C V - R N A / q P C R および K n o d e 1 1 H A I 炎症スコアによって評価される肝臓組織学における変化の両方に基づいた。患者が持続性応答者であり、かつ患者の処置後 K n o d e 1 1 H A I 炎症スコア (カテゴリー I + I I + I I I の合計) が、前処置スコアと比較して 2 ユニット以上改善された場合に、その患者を、処置に対する全体的応答者として分類分けした。

【 0 0 6 1 】

(肝臓組織学)

肝臓生検を、すべての患者に対して、患者登録の前 6 ヶ月以内および追跡の 2 4 週間内に必要とした。生検の評価は、K n o d e 1 1 組織学活性スコアを使用して、単一の病理学者によって実施された。中心の病理学者は、患者の同定、処置群、および時間に関して盲検され、生検は処置 (前処置または処置後) に対して得られた。研究処置の有効性を、

10

20

30

40

50

追跡 24 週間目に存在する炎症活性の程度と、基線で観察される炎症活性の程度を比較することによって評価した。

【 0 0 6 2 】

(結果)

912 人の患者を、42 の US センターで登録し、そして INTRON (登録商標) A およびリバビリン (N = 228)、もしくは INTRON (登録商標) A およびプラシーボ (N = 23) のいずれかでの 24 週間の処置、または INTRON (登録商標) A およびリバビリン (「I + R」) (N = 228)、もしくは INTRON (登録商標) A およびプラシーボ (「I + P」) (N = 225) のいずれかでの 48 週間の処置に対して無作為化した。

10

【 0 0 6 3 】

全体として、81% (734 / 912) の患者が、処置および 24 週間の追跡を完了した。24 週間の I + R 群の 89% (203 / 228) の患者、24 週間の I + P 群の 90% (207 / 231) の患者、48 週間の I + R 群の 70% (159 / 228) の患者、および 48 週間の I + P 群の 73% (165 / 225) の患者が、この研究を完了した。

【 0 0 6 4 】

20% (178 / 912) の患者が、処置の間に中断した：24 週間の I + R 群の 11% (25 / 228)、24 週間の I + P 群の 10% (24 / 231)、48 週間の I + R 群の 30% (69 / 228)、および 48 週間の I + P 群の 27% (60 / 225)。有害事象が、すべての群において患者が処置を中断した最も頻繁な理由であった (24 週間の I + R での 8% [19 / 228]、24 週間の I + P での 9% [20 / 231]、48 週間の I + R での 20% [45 / 228]、および 48 週間の I + P での 14% [32 / 225])。

20

【 0 0 6 5 】

処置を完了し、そして追跡に入った患者の少なくとも 96% が、この研究を完了した。I + R の 24 週間の群における 2 人の患者、24 週間の I + P 群における 8 人の患者、I + R の 48 週間の群における 7 人の患者、および 48 週間の I + P 群における 4 人の患者のみが、追跡の間に中断した。

【 0 0 6 6 】

研究 1 におけるすべての患者についての、患者の体重および患者の基線疾患特徴 (HCV 遺伝子型および初期ウイルス負荷 (initial viral load)) を、以下の表 1 に提供する。HCV 遺伝子型は、HCV - RNA / qPCR 試験に供された患者の血清サンプルに対してなされた。

30

【 0 0 6 7 】

【表 1】

表 1. 研究 1 の患者についての体重および基線疾患特徴

	I+R ¹ 24 週間 (N=228)	I+P ² 24 週間 (N=231)	I+R ¹ 48 週間 (N=228)	I+P ² 48 週間 (N=225)
体重				
>75 kg	148 (65%)	157 (68%)	133 (58%)	153 (68%)
<75 kg	80 (35%)	74 (32%)	95 (42%)	72 (32%)
HCV 遺伝子型 ³				
1	164 (72%)	167 (72%)	166 (73%)	162 (72%)
2	29 (13%)	38 (17%)	37 (16%)	43 (19%)
3	28 (12%)	24 (10%)	23 (10%)	19 (8%)
4	6 (3%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
5	0	0	1 (0.4%)	0
6	1 (0.4%)	0	0	0
HCV-RNA/qPCR (コピー/mL)				
幾何平均	3,070,019	2,767,469	2,922,925	2,819,324
≤200万コピー/mL	62 (27%)	74 (32%)	76 (33%)	63 (28%)
>200万コピー/mL	166 (73%)	157 (68%)	152 (67%)	162 (72%)

表 1 に対する脚注

1. I+R は、Intron A+リバビリンである。
2. I+P は、Intron A+プラシーボである。
3. サブ遺伝子型 (sub-genotype) は、それらの各々の遺伝子型の
下で分類分けした。

この報告における有効性および安全性のすべての議論は、すべての処置群についてのデータに基づく。

【0068】

(有効性)

この研究の目的は、全体的応答速度およびウイルス応答速度 (HCV-RNA (qPCR) に基づく) に関して 24 週間および 48 週間、INTRON (登録商標) A およびリバビリンを、INTRON (登録商標) A およびプラシーボと比較することであった。この研究についての一次有効性変数は、全体的応答速度である。

【0069】

有効性に関する、これからの結論は、以下の通りである：

48 週間投与される INTRON A およびリバビリンの併用療法は、抗ウイルス処置を未処置の患者における慢性 C 型肝炎の処置のための、INTRON A 単独療法の有効性を、2 ~ 3 倍増大させた。48 週間の INTRON A およびリバビリンの併用療法は、処置終了時の応答速度を増大させ、そして再発速度を低減した。これは、48 週間の INTRON A + プラシーボよりも、より優れて持続性のウイルス応答を生じた。この有効性の増強は、この疾患のすべての局面を含み、そして以下を生じた：

- ・検出可能な HCV-RNA の持続性根絶；

- ・肝性炎症における改善；
- ・A L Tの正常化；
- ・K n o d e l l H A I炎症スコアにおける改善。

【 0 0 7 0 】

血清H C V - R N Aの持続性喪失は、肝性炎症の改善または消炎と関連した。結果は、持続性ウイルス応答と、肝性炎症における改善と、A L Tの正常化と、H Q Lにおける改善との間の相関を実証した。

【 0 0 7 1 】

追跡終了時の全体的応答性速度とは、追跡終了時（処置終了後の24週間）での、血清H C V - R N A（q P C R）の損失および肝臓組織学における変化の合成である。処置後24週間でのH C V - R N A（P C R）が陰性であり、かつ前処置スコアと比較して、処置後の値が2ユニット以上減少した場合に、処置後K n o d e l l H A I炎症スコア（カテゴリーI + I I + I I Iの合計）が改善された場合に、患者を全体的応答者として分類分けした。第1の陰性H C V - R N Aに対する時間ごとの持続性ウイルス応答者の割合、追跡終了時の（持続性）ウイルス応答、組織学的応答、および全体的応答速度を、表2、3、4および5に要約する。

【 0 0 7 2 】

（追跡終了時のH C V - R N A持続性ウイルス応答：処置終了後24週間でのH C V - R N Aの持続性喪失）

処置の終了後24週間で血清中のH C V - R N Aを根絶した患者の割合は、I N T R O N（登録商標）Aおよびブラシーボを受けた患者の群と比較して、I N T R O N（登録商標）Aおよびリバビリンの組合わせで処置された患者の群において2～3倍大きかった（41%対16%）。

【 0 0 7 3 】

併用療法の長さの増加は、再発速度に対して最大の効果を有した。処置終了後24週間目で、48週間の併用療法および48週間のI n t r o n Aおよびブラシーボについての再発速度は同じであった（12%）。併用療法でのより長い処置（48週間）および低減された再発速度は、最高の持続性ウイルス応答速度を生じた。持続性ウイルス応答速度はまた、24週間の併用療法と比較して、48週間の併用療法で有意により高かった（38%対31%、p値 = 0.053）。

【 0 0 7 4 】

24週間から48週間へと併用療法を延長することは、12週間目および24週間目にまずH C V - R N A陰性となった患者における持続性ウイルス応答を、実質的に増大させた。持続性ウイルス応答者になった患者の大半は、4週間目までH C V - R N A陰性であった。表2に要約されるように、持続性ウイルス応答は、24週間処置の4週間目に、24週間の併用療法（I + R）における患者の81%（35 / 44）について、および48週間処置の4週間目に、48週間の併用療法における患者の81%（36 / 45）について観察された。12週間目に最初に応答した、24および48週間の併用療法に対するこれらの患者の実質的に一部が、持続性ウイルス応答者となったことに留意のこと。24週間の併用療法群におけるこれらの患者の42%、および48週間の併用療法群におけるこれらの患者の63%において、これらの応答は持続された。さらに、24週間目に最初にH C V - R N A陰性となった、48週間の併用療法処置群における患者の44%が、持続性ウイルス応答を達成した。24週間後に発生した応答はいずれも、いかなる処置群においても持続性応答者にはならなかった。

【 0 0 7 5 】

処置終了後24週間で持続性ウイルス応答者となる、12および24週間目の最初の応答者の数は、48週間の併用療法を受けた患者について最も高かった（以下の表2を参照のこと）。

【 0 0 7 6 】

【表 2】

表 2. 研究 1 について、最初の検出不能 HCV-RNA レベルまでの時間ごとの持続性ウイルス応答性の割合

最初の検出不能 HCV-RNA までの時間(週)	Intron A + リンピルン		Intron A + プラシーボ	
	24 週間	48 週間	24 週間	48 週間
4	81%(35/43)	80%(36/45)	48%(10/21)	70%(14/20)
12	42%(30/72)	63%(40/63)	9%(3/32)	35%(11/31)
24	46%(5/11)	44%(11/25)	0%(0/22)	22%(4/18)

10

表 3 は、血清 HCV-RNA により示される、追跡終了時の患者の応答を要約する。

【 0 0 7 7 】

【表 3】

表 3 追跡終了時の血清 HCV-RNA : 処置終了 (EOT) 24 週後の HCV-RNA の根絶を有する患者の割合

20

95% の信頼区間で 処置された患者の 全ての応答状態	INTRON A + リンピルン		INTRON A + プラシーボ		P-値 ¹
	A	B	C	D	
EOT 時	24 週	48 週	24 週	48 週	
負	121 (53%)	115 (50%)	66 (24%)	54 (24%)	<0.001
正	107 (47%)	113 (50%)	165 (71%)	171 (76%)	
追跡終了時					
持続した患者	70 (31%)	87 (38%)	13 (6%)	29 (13%)	<0.001
再発者	54 (24%)	28 (12%)	53 (23%)	26 (12%)	
非応答者	104 (46%)	113 (50%)	165 (71%)	170 (76%)	

30

¹ 処置終了時のフィッシャーの直接確率検定: P 値 A 対 B は、0.639 である; A 対 C の P 値 < 0.001; A 対 D の P 値 < 0.001。

² 追跡終了時の比較についてのロジスティック回帰: P 値 A 対 B は、0.053 である; A 対 C の P 値 < 0.001; A 対 D の P 値 < 0.001。

40

併用療法は、INTRON A の単独療法と比較して、処置終了時にウイルス学的応答を有意に増大させた。表 3 を参照のこと。48 週間の INTRON A 単独療法と、48 週間の併用療法との比較についての P 値、ならびに 24 週間および 48 週間の INTRON A 単独療法と、24 週間の併用療法との比較についての P 値は、それぞれ 0.001 未満である。24 から 48 週間への併用療法の延長は、50% 再発率を減少させた (24% から 12%)。従って、48 週間の併用療法は、24 週間の併用療法より有効であった (p = 0.053)。

【 0 0 7 8 】

50

処置前および処置後の生検として、INTRON（登録商標）Aおよびリバビリンで24および48週間、それぞれ処置した患者の79%（179/228）および69%（157/228）が、利用可能であり、そしてINTRON（登録商標）Aおよびプラシーボをそれぞれ24週間および48週間受けた患者の76%（176/231）および70%（158/225）が、それぞれ利用可能であった。表4は、処置前および処置後の両方の肝臓生検の結果を有する患者についての肝臓の炎症に対する処置の効果を要約する。HCV-RNAの複製の持続性欠損が確認されているので、肝臓の炎症において改善した患者の割合は、48週間のINTRON（登録商標）A単独療法を受けている患者と比較して、併用療法を受けている患者において有意により大きかった（ $p < 0.001$ ）。

【0079】

10

検出可能なHCV-RNAの根絶は、血清ALTの正規化と高く相関した。追跡終了時において、INTRON A単独療法と比較して、併用療法では、2～3倍より多い患者が、ALTが正常であった。持続性の正規化したALTを有する患者の間では、24週間の併用療法および24週間または48週間のINTRON A単独療法を受けた患者と比較して、より高い割合の、48週間の併用療法の患者が、持続性のウイルス応答者であった。

【0080】

【表4】

表4 肝臓組織学の追跡終了：Knodel HAI（I+II+III）
I）スコアに基づく処置終了24週間後の肝臓組織学における改善

20

患者の状態	INTRON A + リバビリン		INTRON A + プラシーボ		P 値 ^c
	A	B	C	D	
	24 週間 (N=179) ^a	48 週間 (N=157) ^a	24 週間 (N=176) ^a	48 週間 (N=158) ^a	
改善した生検	102 (57%)	96 (61%)	77 (44%)	65 (41%)	<0.001

30

^a N=対の生検サンプルを有する患者の数。

^b 処置前および処置後の生検の両方を有する患者。

^c フィッシャーの直接確率検定。

^d 処置前から2以上の減少として分類される、Knodel HAI組織学的指数
(HAI) スコア（I+II+IIIの合計）の処置前から処置後の変化。

（全体的応答）

研究を設計した場合、肝臓生検は、侵襲性手順であるので、処置後の肝臓生検が全ての患者に対して得られそうでないことが認識された。従って、このプロトコルおよび統計学的分析計画は、全体的応答についての分析が、全ての処置された患者についてのデータに基づき、そして全体的応答状態が決定され得なかった患者（すなわち、ネガティブなHCV-RNAおよび不足した（処置後の）生検評価を有する患者）については最大尤度方法（MLE）により見積もられることを明示した。このプロトコルはまた、さらなる分析が、処置前および処置後の両方の生検結果を有する患者（すなわち、完全なデータを有する患者）において実行されることを明示した。全体的応答は、追跡終了時での検出可能なHCV-RNAの持続性損失および肝臓組織学における改善の複合である。全体的応答は、以下の分析に基づく表5に要約される：

・最大尤度推定値（MLE）；

50

- ・完全なデータ（処置前および処置後の生検の両方の結果）を有する患者；
- ・失敗として処理される不足データ（HCV / 生検のいずれかまたは両方）を有する患者。

【 0 0 8 1 】

【表 5】

表 5 全体的な応答速度

分析データ	INTRON A + リバビリン		INTRON A + プラシボ		p 値 ^b B 対 D
	A 24 週	B 48 週	C 24 週	D 48 週	
最大応答率 ^a	26%	35%	5%	9%	<0.001
完全なデータも有する患者 ^c	29% (52/179)	41% (64/157)	5% (8/170)	11% (18/158)	<0.001
失敗として処理される不足 ^d	23% (52/228)	28% (64/228)	28% (64/228)	8% (18/225)	<0.001

※ ロジスティック回帰に基づくMLE。完全な生検データを有する患者のロジスティック回帰分析 A対DのP値は、<0.001であり、そしてA対BのP値は0.096である。

※ フィッシャーの直接確率検定。

※ 完全データ=処置前および処置後の生検結果。（ロジスティック回帰分析）

※ ウイルス学的なデータまたは生検データの不足または両方のいずれかを有した患者は、非応答者として計数された。

追跡終了時のHCV-RNAの根絶および肝臓の炎症における改善に対する処置の効果について個々の結果から予測する場合、INTRON（登録商標）Aおよびラバビリンの48週間の処置群における全体的な応答の速度は、INTRON（登録商標）Aおよびプラシボの48週間の処置群において観察される全体的な応答の速度よりも、有意に大きかった（<0.001）。MLEおよび完全生検により測定した場合、48週間のINTRON A単独療法処置と比較して、48週間の併用療法処置に対する全体的応答において、統計学的に有意な改善が存在した。24週間および48週間の併用療法処置に対する全体的応答速度は、それぞれ、24週間および48週間のINTRON A単独療法よりも、有意により高かった。

【 0 0 8 2 】

ロジスティック回帰分析を、すべての基準の人口統計学変動および疾患の特徴に対して行った。基準の統計学的に有意な患者および持続した応答の追跡終了の予期された疾患の特徴のみが、1以外の遺伝子型で、かつ二百万以下のウイルス負荷であった。

【 0 0 8 3 】

ウイルスの複製の数（二百万、>二百万）について、差異は、二百万以下のコピーを有する患者におけるより高い応答速度のため、統計学的に有意であった（表6）。

【 0 0 8 4 】

遺伝子型および基準のウイルス負荷を組み合わせた場合、応答の階層が観察される。24週間および48週間の併用療法を受けた、1以外の遺伝子型および二百万以下の基準のウイルス負荷のコピーを有する患者は、最も良好な追跡終了の応答を有し；48週間のINTRON Aおよびラバビリンの併用療法を受けた、遺伝子型1および二百万より多いコピーを有する患者について持続性ウイルス学的応答は、この併用療法を24週間のみ受けた、同じ型の患者についての持続性ウイルス学的応答よりも2倍良好であった（表6を参照のこと）。

【 0 0 8 5 】

【表 6】

表 6 疾患の特徴 対 持続性応答：全ての処置された患者

疾患の特徴 ^a	INTRON A + リバビリン		INTRON A + プラシーボ	
	24 週間	48 週間	24 週間	48 週間
HCV-RNA ウイルス負荷				
≤ 2 百万コピー/ml	42% (26/62)	43% (33/76)	9% (7/74)	29% (18/63)
> 2 百万コピー/ml	27% (44/166)	36% (54/152)	4% (6/157)	7% (11/162)
HCV 遺伝子型				
1	16% (26/164)	28% (46/166)	2% (3/167)	7% (11/162)
他の遺伝子型	69% (44/64)	66% (41/62)	16% (10/64)	29% (18/63)
遺伝子型/基準の HCV-RNA				
他の遺伝子型	88% (14/16)	71% (15/21)	25% (5/20)	50% (10/20)
≤ 2 百万コピー/ml				
他の遺伝子型	63% (30/48)	63% (26/41)	11% (5/44)	19% (8/43)
> 2 百万コピー/ml				
遺伝子型 1, ≤ 2 百万 コピー/ml	26% (12/46)	33% (18/55)	4% (2/54)	19% (8/43)
遺伝子型 1, > 2 百万 コピー/ml	12% (14/118)	25% (28/111)	1% (1/113)	3% (3/119)

^a エントリーにて、患者を、HCV-RNA の PCR により測定して、HCV ウイルスコピー数 (≤ 二百万、> 二百万)、遺伝子型 (1 または他)、および肝硬変 (存在または非存在) により層別化した。

【 0 0 8 6 】

【表 7】

表 7 HCV-遺伝子型による持続性ウイルス学的応答速度 (%)

遺伝子型	INTRON A + リバビリン		INTRON A + プラシーボ	
	24 週	48 週	24 週	48 週
1	16% (27/165)	28% (46/166)	21% (4/168)	7% (11/162)
2	83% (25/30)	68% (25/37)	18% (7/38)	35% (15/43)
3	57% (16/28)	65% (15/23)	8% (2/24)	16% (3/19)
4-6	40% (2/5)	50% (1/2)	0	0

表 7 は、48 週間の併用療法を受けた各遺伝子型の患者について、持続性ウイルス学的応答速度が、24 週間および 48 週間の Intron A および プラシーボで処置された持続性ウイルス学的応答速度より、大きかったことを例示する。HCV 遺伝子型 2 の患者を除いて、併用療法の持続期間の延長は、持続性ウイルス学的応答を有する患者の割合を増大させた。しかし、研究 1 および 2 に関して組み合わせたウイルス学的応答については表 15 を参照のこと。持続性ウイルス学的応答のロジスティック回帰分析は、処置群に加え、1 以外の HCV 遺伝子型および基準の 1 ml あたり 2 百万以下の HCV ウイルスのコピーが、持続したウイルス学的応答の有意な予測値 (p 値 0.0111) であることを実証した。最も顕著には、48 週間の併用療法による処置は、最も低い応答速度を有すると予測される患者、すなわち、HCV 遺伝子型 1 および 1 ml あたり二百万より多い HCV ウイルスのコピーを有する患者についての持続性ウイルス学的応答の速度を改善した。これらの患者は、24 週間の併用療法による処置を有した患者の持続性ウイルス学的応答よりも、2 倍以上の持続性ウイルス学的応答を有した。意味ありげに、48 週間の併用療法を受けた HCV 遺伝子型 1 の患者についての持続性ウイルス学的応答は、24 週間の併用療法を受けた患者についての持続性ウイルス学的応答よりも 1.75 倍大きかった。

【 0 0 8 7 】

(研究 2) :

研究 1 において、上記と基本的に同じ方法論によって、研究 2 はまた、43 の国際的なサイト (8 2 3 人の患者) において、以下の 3 つの処置レジメを用いて行われた :

結果を以下に要約する :

1 . I N T R O N (登録商標) A 三百万 I U S C T I W およびリバビリン 1 0 0 0 または 1 2 0 0 m g / 日

2 つに分配した用量における 2 4 週間の P O ; あるいは

2 . I N T R O N (登録商標) A 三百万 I U S C T I W およびリバビリン 1 0 0 0 または 1 2 0 0 m g / 日

2 つに分配した用量における 4 8 週間の P O ; あるいは

3 . I N T R O N (登録商標) A 三百万 I U S C T I W およびリバビリンに一致する プラシーボ

2 つに分配した用量における 4 8 週間の P O 。

【 0 0 8 8 】

(効力)

一次効力の目的物は、追跡終了時 (処置の終了 2 4 週間後) に測定される検出可能な血清 H C V - R N A (q P C R) の損失により定義されるような持続性ウイルス学的応答である。患者を、H C V - R N A (P C R) が処置の 2 4 週間後の評価がネガティブであった場合、全体的な応答者として分類し、そして処置後の K n o d e 1 1 H A I 炎症スコア (カテゴリー I + I I + I I I の合計) は処置前のスコアと比較して、2 つ以上の単位を改善した (減少した) 。最初のネガティブな H C V - R N A に対する持続性ウイルス学的応答者の倍数のパーセント、ウイルス学的応答の追跡終了、組織学的応答、および全体的な応答速度を、表 9 、 1 0 、 1 1 および 1 2 に要約する。

【 0 0 8 9 】

研究 2 における全ての患者についての、患者の体重およびそれらの基準の疾患の特徴 (H C V 遺伝子型および最初のウイルスの負荷) は、以下の表 8 中に与えられる。

【 0 0 9 0 】

10

20

【表 8】

表 8. 研究 2 の患者についての
体重および基準の疾患特徴

	INTRON A + リンデリン		INTRON A + デラシール	
体重	24 週間	48 週間	48 週間	
>75 kg	116 (42%)	129 (47%)	122 (44%)	10
≤75 kg	161 (58%)	148 (53%)	156 (56%)	
HCV Genotype				
1	161 (58%)	159 (57%)	168 (60%)	
2	27 (10%)	23 (8%)	21 (8%)	
3	73 (26%)	74 (27%)	79 (28%)	
4	12 (4%)	16 (6%)	9 (3%)	
5	1 (0.4%)	5 (2%)	1 (0.4%)	
6	3 (1%)	0	0	20
HCV-RNA/of PCR (コピー/mL)				
検可平均	2,229,797	2,064,959	2,351,824	
≤2 百万 コピー/mL	108 (39%)	115 (42%)	95 (34%)	
>2 百万 コピー/mL	169 (61%)	162 (59%)	183 (66%)	

【 0 0 9 1 】

【表 9】

表 9. 研究 2 の最初に検出不能な HCV-RNA レベルになるまでの時間による

持続性ウイルス学的応答者の割合

最初の検出不能 な HCV-RNA レベル までの時間(週)	Intron A+リンデリン	Intron A+デラシール	
	24 週	48 週	48 週
4	84%(57/68)	83%(58/70)	72%(33/46)
12	47%(36/77)	69%(51/74)	34%(18/53)
24	12%(3/26)	45%(9/20)	10%(2/21)

表 9 にまとめられるように、持続性ウイルス学的応答者となった患者の大部分は、処置の 4 週までにネガティブな HCV-RNA レベルを有した。しかし、24 週および 48 週の併用療法処置群の患者のかかなりの割合（この患者らは、第 4 週で HCV-RNA ポジティブであった）が 12 週で初めて応答した；24 週処置群の患者の 47% および 48 週処置群の患者の 69% が持続性応答者となった。重要なことには、48 週併用療法処置群の患者の 45%（9/20）（この患者らは、24 週で初めてネガティブになった）が、持続的なウイルス学的応答者になった。24 週後に生じた応答は、3 つの処置群のいずれにおいても全く持続性にならなかった。

【 0 0 9 2 】

(追跡調査終了時の H C V - R N A 応答 : 処置終了 2 4 週後の H C V - R N A の持続性喪失)

併用療法処置が終了して 2 4 週後の血清中の H C V - R N A が根絶した患者の割合は、I N T R O N (登録商標) A の単独療法を受けた患者と比較して、I N T R O N (登録商標) A + リバビリンの併用療法を用いて処置した患者で有意に高かった。表 1 0 は、血清 H C V - R N A によって示された、追跡調査終了時の患者応答をまとめる。

【 0 0 9 3 】

【 表 1 0 】

表 1 0 . 追跡調査終了時の血清 H C V - R N A : 処置終了 (E O T) 後および

追跡調査終了 (E O F U) 後 2 4 週間で H C V - R N A が根絶した患者の割合

10

	I N T R O N A + リバビリン		I N T R O N A + プラシーボ		p 値
	A	B	C		
	24 週 (N = 277)	48 週 (N = 277)	48 週 (N = 278)	B 対 C ¹	
E O T ²					
根絶	57% (157)	52% (145)	33% (93)		<0.001
未根絶	42% (120)	42% (132)	65% (185)		
E O F U ³					
持続性	35% (96)	43% (118)	19% (53)		<0.001
再発	23% (23)	10% (27)	15% (41)		
非応答者	42% (42)	48% (132)	66% (184)		

20

¹E O T 比較のためのフィッシャーの正確検定 ; E O F U の論理回帰。

²E O T = 処置終了。A 対 C についての p 値は ≤ 0.001 および A 対 B についての p 値は

30

0.348 である。

³E O F U = 追跡調査終了。A 対 C についての p 値は ≤ 0.001 および A 対 B についての

p 値は 0.055 である。

表 1 0 は、以下を示す : (1) 2 4 週および 4 8 週の併用療法は、I n t r o n A の単独療法についての持続性ウイルス学的応答と比較して、処置終了時の持続性ウイルス学的応答を有意に増加させた (p 値は共に < 0.001) および (2) 2 4 週から 4 8 週へ併用療法の長さを増加させると、再発率に対して最も効果が高かった (2 4 週の 2 3 % に対して 4 8 週の 1 0 % 、 p 値は 0.055 である) 。

【 0 0 9 4 】

40

(肝臓組織学の追跡調査終了時 : K n o d e l l 組織学的活性指数 (H A I) スコア (I + I I + I I I) に基づく、処置終了 2 4 週後の肝臓組織学の改善)

処置前および処置後の生検は 2 4 週間および 4 8 週間の間、I N T R O N (登録商標) A + リバビリンで処置した患者の、それぞれ、7 4 % (2 0 4 / 2 7 7) および 6 0 % (1 6 7 / 2 7 7) について、ならびに I N T R O N (登録商標) A + プラシーボを受けた患者の 6 9 % (1 9 1 / 2 7 8) について利用可能であった。表 1 1 は、処置前および処置後の両方の肝臓生検の結果を伴う患者についての肝臓炎症に対する処置の効果をまとめる。H C V - R N A 複製の持続性の損失を伴うように、肝臓炎症が改善した患者の割合は、4 8 週の間 I N T R O N (登録商標) A の単独療法を受けた患者と比較して、4 8 週の間併用療法を受けた患者において有意に大きかった ($p < 0.001$) 。併用療法を 2 4

50

週から48週に延長することによってもまた、肝臓炎症が改善した患者の割合が有意に増加した (p 値 = 0.046)。

【0095】

【表11】

表11. 追跡調査終了時の肝臓組織学: Knodell HAI (I+II+III) スコアに基づく、

処置終了24週後の肝臓組織学における改善

患者の状態	患者の% (数) ^b			p 値 ^c
	INTRON A+IFN ^a ビリン		INTRON A+IFN ^a ラシ-	
	A	B	C	
	24週 (N=204) ^a	48週 (N=167) ^a	48週 (N=191) ^a	B 対 C
改善された生検 ^a	53% (107)	63% (105)	39% (74)	<0.001

a 対になった生検を行った患者数。

b 処置前生検および処置後生検の両方を行った患者

c フィッシャーの正確検定。A対Cについてのp値は=0.007であり、そしてA対BについてのAは0.046である。

d 処置前から処置後までのKnodell組織学的指数 (HAI) スコア (I+II+IIIの合計) における変化 (処置前から2以上の減少として分類)

(全体的な応答)

全体的な応答は、以下の分析に基づいて、表12にまとめられる：

- ・最尤推定 (MLE) ；
- ・完全なデータを有する患者 (処置前および処置後の両方の生検についての結果) ；
- ・データが不足していた患者 (HCV - RNA / 生検のいずれかまたは両方) を失敗として処理した

【0096】

10

20

30

【表 1 2】

表 1 2. 全体的な応答率

分析したデータ	INTRON A+リバビリン		INTRON A+プラシーボ
	A	B	C
	<u>24週</u>	<u>48週</u>	<u>48週</u>
ML推定	28%	37%	17%
完全な生検データを有する患者	30% (62/204)	41% (68/167)	17% (32/191)
不足を失敗として処理 ^d	22% (62/277)	24% (68/277)	12% (32/278)

a MIEは、論理回帰に基づいた。B対Cについてのp値= <0.001 であり、そしてA対Cについてのp値= <0.002 、ならびにA対Bについてのp値は、0.043である。

b フィッシャーの正確検定

c 完全データ=処置前および処置後の生検結果。B対Cについてのp値は <0.001 、A対Cについてのp値は <0.005 およびA対Bについてのp値は、0.032である。

d ウイルス学的データもしくは生検データのいずれかまたはその両方が不足した患者を失敗として数えた。

追跡調査終了時でのHCV-RNAの根絶および肝臓炎症の改善に対する処置の効果についての個々の結果から予測されるように、INTRON A+リバビリン群の全体的な応答率は有意に高く、全ての評価方法について、INTRON A+プラシーボ群で観察された応答率に対して2倍以上改善した。

【0097】

論理回帰分析を、全ての基底の集団動態変数(baseline demographic variable)および疾患の特徴に対して行った。追跡調査終了時の持続性応答の予測的な基底の統計学的に有意な特徴は、1以外の遺伝子型のみであった。

【0098】

【表 1 3】

表 1 3. 研究2の患者についてのHCV遺伝子型による

持続性ウイルス学的応答率

遺伝子型	INTRON A+リバビリン		INTRON A+プラシーボ
	<u>24週</u>	<u>48週</u>	<u>48週</u>
1	18%(29/161)	30%(48/159)	11%(19/168)
2	59%(16/27)	74%(17/23)	35%(8/23)
3	66%(48/73)	61%(45/74)	32%(25/79)
4~6	19%(3/16)	38%(8/21)	12%(1/8)

併用療法は、Intron A+プラシーボと比較して、全ての遺伝子型についてより高い持続性のウイルス学的応答率を与えた。併用療法の持続期間を48週まで延長すると、3型を除く全ての遺伝子型について持続性のウイルス学的応答の割合が増加した(研究1および2についての組み合わせウイルス学的応答については表13および表15を参照のこと)。

【 0 0 9 9 】

ウイルスコピーの数について（ 2 0 0 万、 > 2 0 0 万 ）、 2 0 0 万のコピーを有する患者においてより高い持続性ウイルス学的応答率のために多くの差異が存在した（表 1 4）。遺伝子型および基底ウイルス負荷が組み合わせられる場合、応答の階層が観察される。1 以外の遺伝子型および基底のウイルス負荷である 2 0 0 万コピーを有する患者は、最良の追跡調査終了時応答を有した；遺伝子型 1 および > 2 0 0 万コピーを有する患者（これらの患者は併用療法での処置を 4 8 週より長く受けた）は、全ての群の持続性ウイルス学適応において最も有意な改善を有した。

【 0 1 0 0 】

【表 1 4】

10

表 1 4. 持続性ウイルス学的応答に対する疾患の特徴：

研究 2 において処置した患者の全て

疾患の特徴	患者の % (数)		
	INTRON (登録商標) A+パブリン		INTRON (登録商標) A+パブリン
	24週	48週	48週
<u>HCV-RNA/qPCR</u>			
≤200万IU/mL	44% (48/108)	47% (54/115)	31% (15/49)
>200万IU/mL	28% (48/109)	40% (64/102)	13% (24/183)
<u>HCV遺伝子型</u>			
1	18% (29/161)	30% (48/159)	11% (19/168)
他の遺伝子型	58% (67/116)	59% (70/118)	31% (34/110)
<u>遺伝子型/基底HCV-RNA/qPCR</u>			
他の遺伝子型/≤200万IU/mL	53% (28/53)	62% (34/55)	31% (15/49)
他の遺伝子型/>200万IU/mL	62% (39/63)	57% (36/63)	31% (19/61)
遺伝子型 1 および ≤200万IU/mL	36% (20/55)	33% (20/60)	30% (14/46)
遺伝子型 1 および >200万IU/mL	8% (9/106)	28% (28/99)	4% (5/122)

20

30

表 1 4 は、4 8 週まで併用療法を延長すると、一般に、持続性のウイルス学的応答率を改善したことを示す。最も高い持続性ウイルス学的応答率は、1 以外の遺伝子型および 2 0 0 万コピー / m L の最初の H C V レベルを有する 4 8 週間の併用療法を受けた患者で観察された。重要なことには、遺伝子型 1 および > 2 0 0 万の H C V レベルを有する患者については、4 8 週の併用療法での持続性ウイルス学的応答率は、2 4 週のみの組み合わせでの割合より 3 倍高かった。

40

【 0 1 0 1 】

（研究 1 および 2 における全ての患者についての併用結果に関する有効性の結論）

併用療法は、慢性 C 型肝炎の開始処置に関しては、I N T R O N（登録商標）A 単独療法よりも有意により有効であった。これらの抗ウイルス処置の未処置の患者における持続性のウイルス学的応答率は、I n t r o n A での 4 8 週間の単独療法と比較した 4 8 週

50

間の併用療法ではほぼ3倍高く、そして48週間の併用療法では24週間の併用療法と比較して有意により高かった。持続性応答における改善は、以下の2つの処置効果によって説明され得る：処置終了時でのより高い応答率および減少された再発率。これらの両方の効果の最終結果は、48週間の単独療法または短いレジメの併用療法と比較して、48週間の併用療法が最も高い持続応答率を有したことであった。48週間の併用療法による有効性の増強はまた、他の応答（例えば、生化学的指標（ALT）および組織学的指標）の測定を含んだ。

【0102】

実際、血清HCV-RNAの持続性の減少は、他の臨床的な指標と高度に相関したALTの正規化および肝炎の改善または消散。追跡調査終了時での検出可能なHCV-RNAの減少は、全ての処置群においてALTの正規化と関連したが、併用療法のものよりもいくらか高かった。正常なALTである併用療法患者のほとんどがまた、HCV-RNA陰性であった（83～87％）。

10

【0103】

処置期間の増大は、再発率に対して最も優れた効果を有した。追跡研究の終了時での、48週間の併用療法処置群および単独療法処置群の両方についての再発率は、24週間の併用療法処置群の再発率よりも低かった。24週間および48週間の併用療法から得られた処置応答のハイエンドの併用療法を、48週間のIntron Aの単独療法と比較し、そして最も高く持続した応答率を生じた再発率を減少した。持続した応答率は、Intron Aの単独療法（48）（ $p < 0.001$ ）と比較して、48週間の併用療法では高さの2倍であった。持続したウイルス学的応答率もまた、24週間のみの併用療法と比較して、48週間の併用療法がより高かった（ $p = 0.008$ ）。

20

【0104】

併用療法の利点は、再発患者におけるINTRON（登録商標）Aの単独療法および24週間の併用療法に対する応答の無関係な標準的な予測子を維持した。これらの試行の開始時に、患者を以下の疾患特徴によって階層化した：HCV遺伝子型（1型または他の遺伝子型）；HCVウイルスレベルの程度（2百万/mL以下または2百万/mLを超える血清中のウイルスコピーの数）；および肝硬変（存在または非存在）。持続したウイルス応答のロジスティック回帰分析は、処置群に加えて、HCV遺伝子型のみが、持続したウイルス応答の有意な予測子であることを実証した。予備処置したHCVウイルスレベルも肝硬変の存在も、以前には未処置の患者の、併用療法にに対する持続したウイルス応答を達成する能力に影響するようであった。

30

【0105】

48週間の併用療法での、持続した応答率は、遺伝子型に関わらず、48週間のIntron Aの単独療法の割合よりも一貫して高く、そして一般的には24週間の併用療法よりも高い。ある群の場合、遺伝子型1に感染した患者は、他の遺伝子型に感染した患者よりも、INTRON（登録商標）Aの単独療法により少なく応答することを示した。これに関わらず、遺伝子型1についての持続したウイルス応答率は、48週間のIntron Aの単独療法と比較して、48週間の併用療法では約3倍高く、そして24週間の併用療法と比較して、48週間ではほぼ2倍高かった。併用療法は、一貫して、他の遺伝子型に感染した患者において、より高い持続したウイルス応答率を生じた。24週間と48週間の両方の併用療法での応答率は、48週間のIntron Aの単独療法での割合よりも高く、そして遺伝子型が同じ応答率（すなわち、24週間の併用療法の終了時および48週間の併用療法の後に約64％）を有する2および3遺伝子型を除いた全ての遺伝子型は、併用療法の持続性を48週間まで延長し、持続したウイルス応答を有する患者の比率を増加した（表15を参照のこと）。

40

【0106】

併用療法はまた、基線でのウイルスレベルにかかわらず、持続したウイルス応答の生成において、48週間のIntron Aの単独療法よりも有効であった。48週間の併用療法は一貫して、全てのレベルのウイルス感染で、48週間のIntron A単独療法

50

よりも高い持続したウイルス応答率を生成した。持続した応答率は、24週間と48週間の両方の併用療法処置群におけるほとんどのウイルスレベル（最高ウイルスレベル（ $5 \sim 6 \times 10^6$ 未満および 6×10^6 以上コピー/mL）を除く）と同様であり、ここでは、48週間の併用療法群での持続した応答率は、24週間の併用療法群の約2倍の高さであった。

【0107】

以前に注記したように、1型以外の遺伝子型を有する患者は、1型の応答率よりも高い持続したウイルス応答率を有し、そして2百万/mL以下のウイルスレベルは、2百万/mLより多いウイルスレベルよりも優れた応答率と関連した。併用療法処置を48週まで延長することは、最低の応答率を有すると予測された患者（すなわち、遺伝子型1および2百万より多いのコピーのHCV-RNA/mLを有する患者）の持続した応答率を改善したことに注目すべきである。この群の患者における併用療法の48週間までの延長は、持続したウイルス応答率を生成し、この割合は、24週間のみの併用療法での割合より4倍高かった。

10

【0108】

他の人口統計学/疾患歴特徴は、併用療法を用いた結果に対してあまり効果がなかった。対照的に、かなり低い持続した応答率は、55歳より年上の患者、75kgを超える患者、または輸血中に感染した患者における48週間のIntron A単独療法で注目した。全てが、10～12%の範囲で持続した応答率を有した。

【0109】

20

対の生検の利用能は、慢性C型肝炎患者における類似の型の研究と比較して高かった。予期されたように、処置前および/または処置後の肝臓生検は、種々の理由のために、患者の一部について利用できなかった。しかし、対の生検は、71%の患者から得られた。改善は、追跡の終了時に48週間のIntron A単独療法の患者と比較して、48週間の併用療法の患者の有意により高い部分において注目された（ $p < 0.001$ ）。24週間の併用療法はまた、肝炎の改善において、48週間のIntron A単独療法よりも有意に効果的であった。以前に注記したように、ウイルス応答との相関は、生検が改善または壊死炎症性（necroinflammatory）スコアにおける基線からの平均変化によって評価されようとも維持された；患者の64～69%は、-3.8～-5.0の基線からの平均変化を有する肝炎において改善を有した。最も実質的な平均変化は、48週間のIntron A単独療法の患者においてであった。

30

【0110】

予期されたように、全ての処置群における持続したウイルス応答者（responder）は、肝臓生検炎症スコアにおいて、HCV-RNA陽性を維持した患者よりも良い改善を経験し、そして改善の程度は全ての群において同様であったが、組織学的改善を有するウイルス応答者の比率は、24週間および48週間の療法の併用療法の両方では、48週間のIntron A単独療法における比率よりも少なくとも2倍高かった。併用療法の延長は、肝炎において、より高い平均改善を生じた。48週間の併用療法から再発した患者は、炎症においてかなりの平均改善を有したことに注目することも興味深い。組み合わせた結果を、表15～20に要約する。

40

【0111】

【表 15】

表 15 研究1および2についての併用したウイルス応答

効率：処置の終了時（EOT）の検出可能なHCV-RNAの喪失および追跡終了時（EOFU）の持続したウイルス応答および応答する患者の百分率

患者の数 ¹	Intron A+リバビリン		Intron A+プラシーボ	
	24週間	48週間	24週間	48週間
	N=505 A	N=505 B	N=231 C	N=503 D
EOT ²	53%	50%	29%	24%
EOFU ³	33%±4	41%±5	6%	16%
HCV遺伝子型	(患者の数)	(患者の数)		
1型	17%±4 (56/326)	29%±5 (94/325)	2%	9%
2型	73%±12 ⁴ (41/57)	70%±12 ⁴ (42/60)	18%	35%
3型	63%±9 ⁴ (64/101)	62%±10 ⁴ (60/97)	8%	29%
4/5/6型	24%±10 (5/21)	39%±20 (9/23)	0%	11%

¹患者の特徴：(a) 66%男性；34%女性；(b) 平均年齢：42.7歳；(c) 平均予備処置HCV-RNAレベル2百万コピー/mL未満：34%、および2百万コピー/mLより多い：66%；Super Quant, NGI；(d) HCV遺伝子型1=66%；遺伝子型2=13%、非1~3=3%。

²EOTは、処置終了時；P値B対D=<0.001；P値A対D=<0.001。EOFUは追跡終了時—処置後24週間；P値A対B=0.257；P値B対D=<0.001；P値A対D=<0.001。

³追跡終了時の持続したウイルス応答；P値A対B=0.008

⁴24週間の終了時のHCV遺伝子型2および3の持続したウイルス応答は約64.5%であり、48週間の終了時は約65%であった。

【0112】

【表 16】

表 16 すべてのHCV遺伝子型1患者についての持続したウイルス応答の百分率

患者	Intron A+リバビリン		Intron A+プラシーボ	
	24週間	48週間	24週間	48週間
HCV遺伝子型1および2百万コピー/mL以下	32%	33%	4%	25%
HCV遺伝子型1および2百万コピー/mLより多い	10%	27%	1%	33%
全てのHCV遺伝子型1	17%	29%	2%	9%

併用療法で24週間および48週間処置した全てのHCV遺伝子型1患者についての持続したウイルス応答は、INTRON Aおよびプラシーボで24週間および48週間処置した全てのHCV遺伝子型1患者で観察された応答に対して、統計学的に有意に優れていた。2百万コピー/mLを超える基線HCVウイルス負荷を有するHCV遺伝子型1患者についての持続したウイルス応答は、24週間および48週間のINTRON Aおよびプラシーボと比較して、24週間および48週間の併用療法では統計学的に有意に優れていた。

【0113】

【表17】

表17 HCV遺伝子型ならびに研究1および2についての基線HCV-RNAレベルによる持続したウイルス応答

患者	Intron A+リバビリン		Intron A+プラシーボ	
	24週間	48週間	24週間	48週間
2百万コピー/mL以下のHCV遺伝子型1および基線HCV-RNAレベル	32%	33%	4%	25%
2百万コピー/mLより多い、HCV遺伝子型1および基線HCV-RNAレベル	11%	27%	1%	4%
2百万より多い、他のHCV遺伝子型1 ¹ および基線HCV-RNAレベル	61%	64%	25%	36%
2百万コピーより多い、他のHCV遺伝子型 ¹ および基線HCV-RNAレベル	62%	61%	11%	10%

¹HCV遺伝子型4/5/6は、1+Rについての患者の持続した応答の3%を占める：1+Pについて24%（24週間）および38%（48週間）：HCV遺伝子型2+3についての0%（24週間）および11%（48週間）の持続した応答率は上記と同じであった。

【0114】

【表18】

表18 全ての患者についての基線HCV-RNAレベルによる持続したウイルス応答（研究1および2）

患者	Intron A+リバビリン		Intron A+プラシーボ	
	24週間	48週間	24週間	48週間
2百万コピー/mL以下の基線HCV-RNAレベルを有する患者	44%	46%	9%	36%
2百万コピー/mLより多い基線HCV-RNAレベルを有する患者	27%	38%	4%	10%

【0115】

【表 19】

表19 研究1および2についての最初の検出できないHCV-RNA
レベルまでの時間による持続したウイルス応答者の百分率

最初の検出できないHCV-RNAまでの時間 (週)	Intron A+リバビリン		Intron A+プラシーボ	
	24週間	48週間	24週間	48週間
4	83%(92/111)	82%(94/115)	48%(10/21)	71%(47/66)
12	44%(66/149)	66%(91/137)	9%(3/32)	35%(29/84)
24	19%(8/42)	44%(20/45)	0%(0/22)	15%(6/39)

10

【0116】

【表 20】

表20 ALT応答：研究1および2からの全ての患者における血清ALTの正規化

	INTRON A		INTRON A			
	+		+			
	リバビリン		プラシーボ			
	A	B	C	D		
処置終了時	<u>24週間</u>	<u>48週間</u>	<u>24週間</u>	<u>48週間</u>	P ^a 値	P ^a 値
	(N=505)	(N=505)	(N=231)	(N=503)	B対D	A対D
<u>研究</u>						
1および2 ^b	66%(329)	66%(334)	24%(56)	37%(185)	<0.001	0.739
1	58%(133)	61%(138)	24%(56)	28%(62)	<0.001	<0.001
2	71%(196)	71%(196)	-	44%(123)	<0.001	<0.001
<u>追跡終了時</u>						
1および2 ^a	36%(181)	44%(221)	11%(25)	24%(102)	<0.001	<0.001
1	32%(72)	36%(83)	11%(25)	16%(35)	<0.001	<0.001
2	39%(109)	50%(138)	-	24%(67)	<0.001	<0.001

20

30

^a併用した結果についてのCochran-Mantel-Haenszelの一般的な関連；
個々の研究についてのFisher's Exact Test。

40

^b併用した結果

当業者に明らかであるように、本発明の多くの改変物および変動物は、本発明の精神および範囲を逸脱せずなされ得る。本明細書中に記載される特定の実施態様は、例示のみの目的で提供され、そして、本発明は、このような特許請求の範囲が権利を与えられる等価物の全範囲とともに、添付の特許請求の範囲の用語によってのみ制限される。

フロントページの続き

- (74)代理人 100114188
弁理士 小野 誠
- (74)代理人 100119253
弁理士 金山 賢教
- (74)代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明
- (74)代理人 100129713
弁理士 重森 一輝
- (74)代理人 230105223
弁護士 城山 康文
- (72)発明者 アルブレッチ, ジャニス ケイ.
アメリカ合衆国 フロリダ 32789, ウインター パーク, テンプル グローブ コート
1308

合議体

審判長 村上 騎見高
審判官 増山 淳子
審判官 内藤 伸一

- (56)参考文献 T.BIZOLLON et al., "Pilot Study of the Combination of Interferon Alfa and Ribavirin As Therapy of Recurrent Hepatitis C after Liver Transplantation", HEPATOLOGY, Vol.26, No.2, August 1997, pp.500-504
- L.Chemello et al., "RESPONSE TO RIBAVIRIN, TO INTERFERON AND TO A COMBINATION OF BOTH IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C AND ITS RELATION TO HCV GENETYPES.", Journal of Hepatology, Vol.21, Supplement 1, 1994, page S12
- S.BRILLANTI et al., "A Pilot Study of Combination Therapy With Ribavirin Plus Interferon Alfa for Interferon Alfa-Resistant Chronic Hepatitis C", GASTROENTEROLOGY, Vol.107, No.3, 1994, pp.812-817
- JT.Brouwer et al., "WHAT OPTIONS ARE LEFT WHEN HEPATITIS C DOES NOT RESPOND TO INTERFERON? PLACEBO-CONTROLLED BENELUX MULTICENTRE RETREATMENT TRIAL ON RIBAVIRIN MONOTHERAPY VERSUS COMBINATION WITH INTERFERON.", Journal of Hepatology, Vol.21, Supplement 1, 1994, page S17
- O.Reichard et al., "Randomised, Double-blind, placebo-controlled trial of Interferon-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C", THE LANCET, Vol.351, January 10 1998, pp.83-87

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K38/00-38/21
A61K31/00-31/7056
A61P1/00-1/16
A61P31/00-31/12
M E D L I N E
B I O S I S
E M B A S E
C A
R E G I S T R Y
J S T P l u s
J S T 7 5 8 0
J M E D P l u s