

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：93130756

※ 申請日期：93.10.11.

※IPC 分類：A61K 31/422, 31/7056,

38/21,

A61P 31/14

一、發明名稱：(中文/英文)

C型肝炎病毒(HCV)感染之組合治療

COMBINATION THERAPY FOR HCV INFECTION

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商維泰克斯製藥公司

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

代表人：(中文/英文)

史蒂芬 奈斯比

NESBITT, STEPHEN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國麻薩諸塞州劍橋市威佛里街130號

130 WAVERLY STREET, CAMBRIDGE, MASSACHUSETTS 02139,

U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 安 艾特

ETTE, ENE

2. 約翰 J 亞藍

ALAM, JOHN J.

3. 羅伯特 史提芬 考夫曼

KAUFFMAN, ROBERT STEPHEN

國 籍：(中文/英文)

1. 奈及利亞 NIGERIA

2.-3. 均美國 U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2003年10月11日；60/510,733

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於包含 VX-497、雷巴威林及干擾素之治療組合。本發明亦係關於使用本發明之治療組合從而為病人治療 HCV 感染或減輕其一或多種症狀的方法。本發明亦提供包含本發明之治療組合的套組。本發明亦提供一種用於施以本發明之治療組合的醫藥療程。

【先前技術】

HCV 為黃病毒科的一種 RNA 病毒。HCV 急性感染引起大體上輕度、常無症狀的急性肝炎。然而，至少 85% 感染 HCV 的病人不能完全清除病毒並發展肝臟的慢性感染。一旦患上了慢性 C 型肝炎，病毒的自發清除是罕見的且大多數慢性 C 型肝炎病人緩慢發展為漸進性肝病。感染二十年後，大多數病人具有進行中的慢性肝炎跡象且其中至少 20% 患有肝硬化。慢性 C 型肝炎的長期續發症包括肝硬化、肝衰竭及肝細胞癌。據估計全球有 170,000,000 人感染了 HCV。在今後的十年中，因為較大比例的目前已感染的病人進入其感染的第三十年，所以預期由 C 型肝炎引起的死亡數會顯著增加。

HCV 感染的典型症狀包括高 ALT、抗 HCV 抗體測試呈陽性、由 HCV-RNA 測試呈陽性所表現的 HCV 存在、慢性肝病的臨床症狀或肝細胞損害。

直至 1999 年，歐盟 (EU) 之經核准的慢性 HCV 感染治療為干擾素 α (IFN- α)，例如 Intron[®] A、Viraferon[®] 或 Infergen[®]。

應答率相對較低，僅20%的病人經過六個月治療後達成持續性病毒學反應(SVR)。SVR係在治療停止六個月後具有無法偵測的HCV RNA的病人數目。缺少持久的抗病毒反應連同對注射的需要及藥劑的各種副作用(包括類似感冒症候群、噁心、厭食症、失眠症及抑鬱症)限制了治療的用途。

廣譜抗病毒劑雷巴威林對慢性C型肝炎具有據報道的活性。在單獨使用時，在治療期間雷巴威林降低大多數病人的肝臟酶含量。然而，在治療停止時肝臟酶回到基線值。此外，雷巴威林治療僅最低程度且暫時性地減少血清HCV RNA含量。當雷巴威林與IFN- α 組合時，已獲得更振奮人心的結果。在雷巴威林(口服1000-1200毫克/日)與IFN- α (每週三次皮下3 MIU)的組合之兩個大型對照試驗中，與僅用IFN- α 相比，治療離期的C型肝炎病人表現出對該組合之統計上的顯著增加之SVR。經過6個月的治療，僅用IFN- α 的(後者代表48個治療週)SVR為6-17%，與其相比，組合治療的SVR為29-32%。更長的組合治療過程(40週)導致稍高比例的治療離期病人顯示SVR(37-42%)。組合治療在1999年接收到EMEA管制批准且由Schering Plough Corporation銷售。雷巴威林治療的侷限包括發展成了藥物引發的溶血性貧血。在治療過程中大多數病人表現出2-3 g/dL的血紅素平均降低。在約8%的接受組合治療的病人中觀察到血紅素濃度降低至小於10 g/dL，從而使得雷巴威林的劑量減少成為必要。雷巴威林治療亦與非特異全身症狀

(諸如疲勞、失眠症、抑鬱症及眩暈)相關聯。迄今所報道的試驗中，較小比例的接受雷巴威林與IFN- α 組合治療的病人出於毒性管理而需要減少劑量或停止治療，此通常是因為溶血性貧血而引起的。此外，已建議溶血可藉由增加鐵吸收性來損害肝臟。

試圖進一步改良雷巴威林與IFN- α 組合之SVR率，最近的發展已集中於治療之干擾素組份。藉由被稱為聚乙二醇處理法(pegylation)的處理，聚乙二醇(PEG)分子共價鍵結至干擾素蛋白質。聚乙二醇處理法導致因減少之腎清除率及蛋白質水解而發生的蛋白質半衰期增加。與導致對病毒更一致的抗病毒壓的標準IFN- α 相比，聚乙二醇化之干擾素 α (PEG-IFN- α)顯示較少的血清濃度可變性。已研究了兩種不同PEG-IFN- α 製品。PEG-IFN- α 2a(Pegasys®; Roche Laboratories)將40 kDa PEG分子與生成之約80小時的血清半衰期組合。PEG-IFN- α 2b(PEG-Intron™或ViraferonPEG™; Schering Plough Corporation)將12 kDa PEG分子與約31小時的血清半衰期組合。

第三階段研究已完成，其中按照對治療離期之C型肝炎病人的48週療程之施藥來評估PEG-IFN- α 2a(Pegasys®)+雷巴威林的抗病毒活性。1,149名病人參加了此項研究並接受180 μ g PEG-IFN- α 2a + 雷巴威林、180 μ g PEG-IFN- α 2a + 安慰劑或IFN- α 2b + 雷巴威林。與PEG-IFN- α 2a(30%)及IFN- α 2b + 雷巴威林(45%)相比，PEG-IFN- α 2a + 雷巴威林表現了SVR統計上的顯著增加(56%)。Pegasys®與雷巴威林

的組合在此時還未接收到FDA或EMA的管制批准。

在對治療離期之病人的第三階段研究中已評估了PEG-IFN- α 2b(PEG-Intron™/ViraferonPEG™)+雷巴威林組合之抗病毒活性。共1,530名病人參加了此項研究並被隨機安排至三種治療分支中的一個；持續48週每週一次皮下1.5 μ g/kg的PEG-IFN- α 2b加800毫克/日的雷巴威林，持續四週每週一次皮下注射1.5 μ g/kg的PEG-IFN- α 2b加1000-1200毫克/日的雷巴威林繼而持續44週每週一次皮下0.5 μ g/kg的PEG-IFN- α 2b加1000-1200毫克/日的雷巴威林，或持續48週的IFN- α 2b+雷巴威林。SVR率分別為54%、47%及47%。PEG-Intron™與雷巴威林之組合在2001年接收到來自美國及歐盟管制機構的管制批准。

在美國專利案第6,299,872號、美國專利案第6,387,365號、美國專利案第6,172,046號、美國專利案第6,472,373號中揭示了使用雷巴威林及干擾素 α 治療HCV感染之方法，其揭示內容以引用的方式併入本文中。

聚乙二醇化之干擾素與雷巴威林的組合雖然有效，但仍有缺點。與此等兩種藥劑的毒性偶合之大約50-55%的SVR率指向對具有改良的安全分佈(safety profile)之額外有效治療的需要。存在對具有減少的副作用及增加的效率之HCV感染的有效治療之需要。

【發明內容】

本發明一目標係提供一種包含VX-497、雷巴威林及干擾素之治療組合。

本發明另一目標係提供一種為病人治療HCV感染或減輕其一或多種症狀之方法，其包含對該病人施以本發明組合物。

本發明另一目標係提供一種用於為病人治療HCV感染之醫藥療程。

【實施方式】

本文使用下列定義：

"佩格-因治隆(Peg-Intron)"意謂PEG-Intron[®]，聚乙二醇化干擾素 $\alpha 2b$ ，其可自Schering Corporation, Kenilworth, NJ購得；

"因治隆(Intron)"意謂Intron-A[®]，干擾素 $\alpha 2b$ ，其可自Schering Corporation, Kenilworth, NJ購得；

"雷巴威林"意謂雷巴威林(1- β -D-核糖呋喃基(ribofuranosyl)-1H-1,2,4-三唑-3-碳醯胺)，可自ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, CA購得；在Merck Index第十二版第8365項中有所描述；亦可為自Schering Corporation, Kenilworth, NJ購得之Rebetol[®]；或自Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ購得之Copegus[®]；

"佩格賽施(Pegasys)"意謂Pegasys[®]，聚乙二醇化干擾素 $\alpha 2a$ ，可自Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ購得；

"羅福仁(Roferon)"意謂Roferon[®]，重組干擾素 $\alpha 2a$ ，其可自Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ購得；

"貝勒福(Berefor)"意謂Berefor[®]，干擾素 $\alpha 2$ ，可自Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, CT

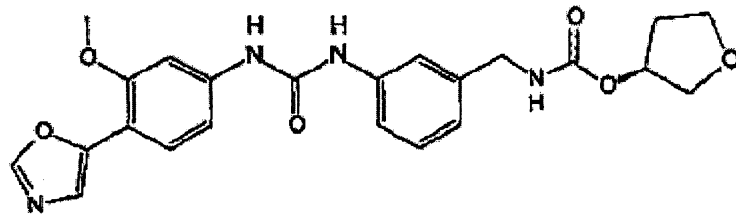
購得；

Sumiferon[®]，天然 α 干擾素的純化摻和，諸如可自 Sumitomo, Japan購得的蘇米福仁(Sumiferon))；

Wellferon[®]，干擾素 α n1，其可自 Glaxo_Wellcome Ltd., Great Britain購得；

Alferon[®]，由 Interferon Sciences 製造且可自 Purdue Frederick Co., CT購得之天然 α 干擾素的混合；

"VX-497"意謂具有下式之化合物：



或其醫藥上可接受的鹽。

VX-497 為有效的 IMPDH 抑制劑，其由 Vertex Pharmaceuticals Inc.標識，且在美國專利案第6,541,496號中描述。

"bid"意謂每日兩次；

"tid"意謂每日三次；

"qid"意謂每日四次；

"biw"意謂每週兩次；

"tiw"意謂每週三次；

本文所使用之術語"治療組合"意謂著一種或多種活性藥物物質(drug substance)(即，具有治療效用之化合物)之組合。通常，本發明之治療組合中的每一種該化合物將存在

於包含該化合物及一種醫藥上可接受的載劑之醫藥組合物中。可同時或單獨施以本發明之治療組合中的化合物以作為療程的部分。

根據一實施例，本發明提供一種包含 VX-497 及雷巴威林的治療組合。

根據另一實施例，本發明提供一治療組合，其包含一種 IMPDH 抑制劑，諸如 VX-497、雷巴威林及干擾素。

治療組合之第一組份(意即 VX-497)包含於一種組合物中。該組合物包含 VX-497("VX-497 組合物")及一種醫藥上可接受之佐劑或載劑。

VX-497 組合物較佳包含足夠用於至少約 60 毫克/日的劑量之量的 VX-497。

根據另一實施例，VX-497 組合物包含足夠用於介於約 60 毫克/日至約 220 毫克/日之間的劑量之量的 VX-497。

根據另一實施例，VX-497 組合物包含足夠用於介於約 60 毫克/日至約 150 毫克/日之間的劑量之量的 VX-497。

根據另一實施例，VX-497 組合物包含足夠用於介於 70 毫克/日至約 120 毫克/日之間的劑量之量的 VX-497。

根據另一實施例，VX-497 組合物包含足夠用於介於約 80 毫克/日至約 100 毫克/日之間的劑量之量的 VX-497。

根據另一實施例，VX-497 組合物包含足夠用於介於約 85 毫克/日至約 90 毫克/日之間的劑量之量的 VX-497。

根據另一實施例，VX-497 組合物包含足夠用於介於約 90 毫克/日至約 220 毫克/日之間的劑量之量的 VX-497。

根據另一實施例，VX-497組合物包含足夠用於介於約90毫克/日至約120毫克/日之間的劑量之量的VX-497。

根據另一實施例，VX-497組合物包含足夠用於介於100毫克/日至約110毫克/日之間的劑量之量的VX-497。

根據另一實施例，VX-497組合物包含足夠用於約100毫克/日的劑量之量的VX-497。

根據另一實施例，VX-497組合物包含足夠用於介於約150毫克/日至約220毫克/日之間的劑量之量的VX-497。

根據另一實施例，VX-497組合物包含足夠用於介於約170毫克/日至約210毫克/日之間的劑量之量的VX-497。

根據另一實施例，VX-497組合物包含足夠用於介於約180毫克/日至約210毫克/日之間的劑量之量的VX-497。

根據另一實施例，VX-497組合物包含足夠用於約200毫克/日的劑量之量的VX-497。

根據一實施例，VX-497組合物包含適用於每日一次、每日兩次、每日三次、每日四次、每日五次、每日六次投用的調配物中之VX-497。舉例而言，若VX-497組合物包含約100毫克/日劑量的VX-497且需要每日兩次投用，則VX-497組合物將包含調配物(例如，含有約50毫克的VX-497之錠劑)中的VX-497。

根據另一實施例，VX-497組合物包含適用於每日兩次投用的調配物中之VX-497。

或者，VX-497組合物包含適用於每日三次投用的調配物中之VX-497。

根據另一實施例，VX-497組合物包含足夠用於介於約90毫克/日至約120毫克/日之間的劑量之量的VX-497，其中該VX-497經調配成用於每日兩次投用。

根據另一實施例，VX-497組合物包含足夠用於介於100毫克/日至約110毫克/日之間的劑量之量的VX-497，其中該VX-497經調配成用於每日兩次投用。

根據另一實施例，VX-497組合物包含足夠用於約100毫克/日劑量之量的VX-497，其中該VX-497經調配成用於每日兩次投用。

在本發明之治療組合中，可利用在此項技術中已熟知之其它IMPDH抑制劑來替代VX-497。較佳地，以對病人(例如，在血清血漿中)提供與對應VX-497劑量的曝露水平相比同等曝露水平的劑量來使用此等其它IMPDH抑制劑。該等其它IMPDH抑制劑之實例包括(例如)山喜多(Cellcept)、VX-944、VX-148及米佐魯賓(mizorubin)。

治療組合之第二組份(即雷巴威林)包含於組合物("雷巴威林組合物")中。通常，此組合物包含雷巴威林及一種醫藥上可接受之佐劑或載劑。

根據一實施例，雷巴威林組合物包含足夠用於介於400毫克/日至約1200毫克/日之間的劑量之量的雷巴威林。

根據另一實施例，雷巴威林組合物包含足夠用於介於約800毫克/日至約1200毫克/日之間的劑量之量的雷巴威林。

根據另一實施例，雷巴威林組合物包含足夠用於介於約1000毫克/日至約1200毫克/日之間的劑量之量的雷巴威

林。

根據另一實施例，雷巴威林組合物包含足夠用於約1000毫克/日或約1200毫克/日的劑量之量的雷巴威林。

根據另一實施例，雷巴威林組合物包含足夠用於介於約300毫克/日至約800毫克/日之間，更佳介於約300毫克/日至約700毫克/日之間的劑量之量的雷巴威林。或者，更佳，其以足夠用於介於500毫克/日至約700毫克/日之間的劑量之量存在。或者，更佳，其以足夠用於介於400毫克/日至約600毫克/日之間的劑量之量存在。

根據又一實施例，雷巴威林為Rebetol[®]或Copegus[®]。

根據一實施例，雷巴威林組合物包含適用於每日一次、每日兩次、每日三次、每日四次、每日五次或每日六次投用的調配物中之雷巴威林。舉例而言，若治療組合包含約1000毫克/日的雷巴威林劑量且需要每日五次投用，則治療組合將包含調配物(例如，含有(例如)約200毫克雷巴威林的錠劑)中之雷巴威林。

或者，雷巴威林組合物包含適用於至少每日兩次投用之調配物中的雷巴威林。更佳，雷巴威林經調配成用於每日兩次、每日三次、每日四次或每日五次投用。雷巴威林較佳經調配成用於每日兩次或每日三次投用。更佳，雷巴威林經調配成用於每日兩次投用。

本文所使用之術語"干擾素"意謂為高度均質性之物種特异性蛋白質族的一員(諸如干擾素 α 、干擾素 β 或干擾素 γ)，其可抑制病毒複製及細胞增殖，並調節免疫反應。

The Merck Index，第十二版，第5015項。

根據另一實施例，本發明治療組合係利用天然 α 干擾素2a。或者，本發明治療組合係利用天然 α 干擾素2b。本發明治療組合較佳利用重組 α 干擾素2a或2b。更佳地，干擾素為聚乙二醇化 α 干擾素2a或2b。適用於本發明之干擾素包括：

- (a)因治隆；
- (b)佩格-因治隆；
- (c)佩格賽施；
- (d)羅福仁；
- (e)貝羅服(Berofer)；
- (f)蘇米福仁；
- (g)惠福仁(Wellferon)；
- (h)可自 Amgen, Inc., Newbury Park, CA購得之一致性 α 干擾素；
- (i)阿爾費隆(Alferon)；
- (j)Viraferon[®]；
- (K)Infergen[®]。

根據另一實施例，治療組合包含自因治隆、佩格-因治隆、佩格賽施、羅福仁、貝羅服、蘇米福仁、惠福仁、一致性 α 干擾素或阿爾費隆中所選出之VX-497及一種干擾素。

根據另一實施例，治療組合包含因治隆、羅福仁、佩格-因治隆或佩格賽施中一者中之VX-497。

根據另一實施例，治療組合包含足夠用於每週約4,000,000 IU至約12,000,000 IU劑量之量的因治隆或羅福仁。較佳，因治隆或羅福仁以足夠用於約6,000,000 IU至約10,000,000 IU劑量之量存在。然而更佳，因治隆或羅福仁以足夠用於約8,000,000 IU至約9,000,000 IU劑量之量存在。更佳，因治隆或羅福仁以足夠用於約9,000,000 IU劑量之量存在。

本發明之治療組合中之佩格-因治隆或佩格賽施之量視接受治療之病人的體重而定。

根據一實施例，治療組合包含足夠用於介於約0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ 至約2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ 之間的劑量之量的佩格-因治隆或佩格賽施。根據另一實施例，佩格-因治隆或佩格賽施以足夠用於介於約1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ 至約2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ 之間的劑量之量存在。或者，佩格-因治隆或佩格賽施以足夠用於約1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ 的劑量之量存在。

適用於調配VX-497及雷巴威林中每一者之醫藥載劑及佐劑在此項技術中是已知的。在美國專利案第6,541,496號中揭示了包含VX-497之調配物，其揭示內容以引用的方式併入本文中。在美國專利案第4,211,771號中揭示了包含雷巴威林之調配物。

根據另一實施例，本發明提供用於為病人治療HCV感染之套組。本發明之套組包含本發明治療組合中之任何一者。該等套組進一步包含利用該等治療組合之說明書。該等套組可被調整以滿足各種級別或類型的病人或其它臨床

相關因素(諸如年齡、體重、伴隨疾病/條件、HCV感染之嚴重性及階段、對先前治療的反應性或非反應性、副作用傾向等)之需要。舉例而言，套組中的治療組合可被調整為適於具有(例如)75 kg體重的病人之劑量。或者，套組中的治療組合可被調整為適於具有(例如)小於或等於75 kg體重的病人之劑量。或者，套組中的治療組合可被調整為用於兒科使用，其中兒童劑量根據諸如年齡、體重、疾病嚴重性等的因素而改變。

根據另一實施例，本發明提供一套組，其包含：

- (i)複數種VX-497組合物；
- (ii)複數種雷巴威林組合物；
- (iii)複數種干擾素組合物；及
- (iv)利用上述組合物之說明書。

根據另一實施例，套組包含VX-497組合物，其中每一組合物含有根據上述實施例中任一者之一定劑量的VX-497。在一實施例中，每一該組合物均至少且較佳含有約50毫克的VX-497。在一實施例中，每一該組合物均至少且較佳含有約1000毫克的VX-497。

根據另一實施例，套組包含雷巴威林組合物，其中每一組合物均含有如上所述的一較佳劑量之雷巴威林。根據另一實施例，每一該組合物均含有約200毫克的雷巴威林。在膠囊調配物中每一該組合物均較佳含有約200毫克的雷巴威林。

根據另一實施例，套組包含干擾素 α 組合物，其中每一

組合物含有如上所述一定劑量的干擾素。較佳，套組中之干擾素為因治隆、佩格-因治隆、羅福仁或佩格賽施。更佳地，干擾素為佩格-因治隆或佩格賽施。

根據另一實施例，套組包含單藥劑藥瓶(single dose vial)或多藥劑藥瓶中之干擾素 α 調配物。較佳，干擾素 α 在適用於注射之調配物中。

根據另一實施例，本發明提供一種為病人治療HCV感染或減輕其一或多種症狀之方法，其包含對病人施以根據本發明之治療組合的步驟。根據一實施例，病人具有HCV基因型1感染。

根據另一實施例，本發明之方法適用於為治療離期的病人(即未接受過任何先前的HCV感染治療)治療HCV感染或減輕其一或多種症狀。

根據另一實施例，本發明之方法適用於為對干擾素單一治療無反應的病人治療HCV感染或減輕其一或多種症狀。

根據另一實施例，本發明之方法適用於為對使用雷巴威林及干擾素的組合治療無反應的病人治療HCV感染或減輕其一或多種症狀。

根據一替代實施例，本發明提供一種減少需要治療病人之HCV-RNA含量之方法，其包含對該病人施以根據本發明之治療組合的步驟。較佳地，本發明之方法將病人的HCV-RNA含量減低至小於可偵測水平。

本發明所使用之HCV RNA的可偵測水平意謂著由定量多週期反轉錄酶PCT法(quantitative, multi-cycle reverse

transcriptase PCT methodology)所量測到的病人之每毫升血清至少100 HCV RNA複製體。該等方法在此項技術中是已知的。

根據另一實施例，本發明提供一種醫藥療程，其包含對需要治療病人持續至少12週施以根據本發明之治療組合。在一實施例中，該醫藥療程包含對需要治療病人持續約12週至約24週施以治療組合。或者，持續至少24週施以該治療組合。根據一替代實施例，施以此治療組合直至病人的HCV RNA水平低於可偵測的水平。

根據另一實施例，該醫藥療程包含對需要治療病人持續至少約12週施用以下各者：

- (i)每日兩次治療有效劑量之VX-497；
- (ii)每日兩次治療有效劑量之雷巴威林；
- (iii)每週一次治療有效劑量之干擾素 α 。

根據一實施例，每日兩次投用至少40毫克之VX-497。或者，每日兩次投用介於約40毫克至約120毫克之間的VX-497。在另一實施例中，每日兩次投用約50毫克 VX-497。在又一實施例中，每日兩次投用約100毫克 VX-497。

根據另一實施例，雷巴威林劑量選自400毫克/日、600毫克/日、800毫克/日、1000毫克/日或1200毫克/日，其中每天中每日劑量分為多次施藥。每天中每一該等複數次施藥之較佳劑量為200毫克、300毫克、400毫克、500毫克或600毫克。

根據另一實施例，每週一次施以干擾素 α 。較佳地，每週一次施以因治隆或羅福仁。或者，每週一次施以聚乙二醇化之干擾素。較佳聚乙二醇化之干擾素包括佩格-因治隆或佩格賽施。醫藥療程中干擾素 α 之較佳劑量為如上所述。

實例

對31名對雷巴威林/佩格-因治隆治療無反應的病人進行24週雙盲隨機化的安慰劑對照研究。該等病人被分為三組。三組皆接受雷巴威林/佩格-因治隆治療。對一組施以安慰劑，而對第二組每日兩次施以VX-497 25毫克。對第三組施以根據本發明之劑量的VX-497。

第三組中大於80%的接受了根據本發明之劑量的雷巴威林、佩格-因治隆及VX-497的病人在24週的末期時達成不可偵測的HCV RNA水平。

五、中文發明摘要：

本發明係關於包含 VX-497、雷巴威林(ribavirin)及干擾素之治療組合。本發明亦係關於使用本發明之治療組合從而為病人治療 HCV 感染或減輕其一或多種症狀的方法。本發明亦提供包含本發明組合之套組。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種治療組合，其包含 VX-497 及雷巴威林(ribavirin)。
2. 一種治療組合，其包含 VX-497、雷巴威林及干擾素。
3. 如請求項 2 之治療組合，其中該干擾素為干擾素 $\alpha 2a$ 。
4. 如請求項 1-3 中任一項之治療組合，其包含 VX-497 之含量足夠至少約 60 毫克/日之劑量。
5. 如請求項 4 之治療組合，其包含 VX-497 之含量足夠介於約 60 毫克/日至約 220 毫克/日之劑量。
6. 如請求項 5 之治療組合，其包含 VX-497 之含量足夠介於約 60 毫克/日至約 150 毫克/日之劑量。
7. 如請求項 6 之治療組合，其包含 VX-497 之含量足夠介於約 70 毫克/日至約 120 毫克/日之劑量。
8. 如請求項 7 之治療組合，其包含 VX-497 之含量足夠介於約 80 毫克/日至約 100 毫克/日之劑量。
9. 如請求項 8 之治療組合，其包含 VX-497 之含量足夠介於約 85 毫克/日至約 90 毫克/日之劑量。
10. 如請求項 4 之治療組合，其包含 VX-497 之含量足夠介於約 90 毫克/日至約 220 毫克/日之劑量。
11. 如請求項 10 之治療組合，其包含 VX-497 之含量足夠介於約 90 毫克/日至約 120 毫克/日之劑量。
12. 如請求項 11 之治療組合，其包含 VX-497 之含量足夠介於約 100 毫克/日至約 110 毫克/日之劑量。
13. 如請求項 12 之治療組合，其包含 VX-497 之含量足夠約 100 毫克/日之劑量。

14. 如請求項4之治療組合，其包含VX-497之含量足夠介於約150毫克/日至約220毫克/日之劑量。
15. 如請求項14之治療組合，其包含VX-497之含量足夠介於約180毫克/日至約210毫克/日之劑量。
16. 如請求項15之治療組合，其包含VX-497之含量足夠約200毫克/日之劑量。
17. 如請求項1-16中任一項之治療組合，一調配物中所包含VX-497適於每日一次、每日兩次、每日三次、每日四次、每日五次、每日六次投用。
18. 如請求項17之治療組合，一調配物中所包含VX-497適於每日兩次投用。
19. 如請求項17之治療組合，一調配物中所包含VX-497適於每日三次投用。
20. 如請求項17之治療組合，其包含VX-497之含量足夠介於約90毫克/日至約120毫克/日之劑量，其中該VX-497調配成每日兩次投用。
21. 如請求項20之治療組合，其包含VX-497之含量足夠介於100毫克/日至約110毫克/日之劑量，其中該VX-497調配成用於每日兩次投用。
22. 如請求項21之治療組合，其包含VX-497之含量足夠約100毫克/日之劑量，其中該VX-497調配成用於每日兩次投用。
23. 如請求項1-4中任一項之治療組合，其包含雷巴威林之含量足夠介於約400毫克/日至約1200毫克/日之劑量。

24. 如請求項23之治療組合，其包含雷巴威林之含量足夠介於約800毫克/日至約1200毫克/日之劑量。
25. 如請求項24之治療組合，其包含雷巴威林之含量足夠介於約1000毫克/日至約1200毫克/日之劑量。
26. 如請求項25之治療組合，其包含雷巴威林之含量足夠約1000毫克/日或約1200毫克/日之劑量。
27. 如請求項26之治療組合，其包含雷巴威林之含量足夠介於約300毫克/日至約800毫克/日，更佳介於約300毫克/日至約700毫克/日之劑量。
28. 如請求項27之治療組合，其包含雷巴威林之含量足夠介於500毫克/日至約700毫克/日之劑量。
29. 如請求項28之治療組合，其包含雷巴威林之含量足夠介於400毫克/日至約600毫克/日之劑量。
30. 如請求項1-29中任一項之治療組合，其中該雷巴威林為Rebetol[®]或Copegus[®]。
31. 如請求項1-4中任一項之治療組合，一調配物中所包含雷巴威林適於每日一次、每日兩次、每日三次、每日四次、每日五次、每日六次投用。
32. 如請求項31之治療組合，一調配物中所包含雷巴威林適於至少每日兩次投用。
33. 如請求項1-32中任一項之治療組合，其包含一干擾素 $\alpha 2a$ 。
34. 如請求項33之治療組合，其中該干擾素選自：
(a)因治隆(Intron)；

(b) 佩格-因治隆 (Peg-Intron) ;

(c) 佩格賽施 (Pegasys) ;

(d) 羅福仁 (Roferon) ;

(e) 貝羅服 (Berofor) ;

(f) 蘇米福仁 (Sumiferon) ;

(g) 惠福仁 (Wellferon) ;

(h) 一致性 α 干擾素 ;

(i) 阿爾費隆 (Alferon) ;

(j) Viraferon[®] ; 或

(K) Infergen[®] 。

35. 如請求項34之治療組合，其中該干擾素選自因治隆、佩格-因治隆、佩格賽施、羅福仁、貝羅服、蘇米福仁、惠福仁、一致性 α 干擾素或阿爾費隆。

36. 如請求項34之治療組合，其中該干擾素為因治隆、羅福仁、佩格-因治隆、佩格賽施。

37. 如請求項36之治療組合，其中因治隆或羅福仁存在含量足夠每週約4百萬國際單位至約1千2百萬國際單位之劑量。

38. 如請求項37之治療組合，其中因治隆或羅福仁存在含量足夠約6百萬國際單位至約一千萬國際單位之劑量。

39. 如請求項38之治療組合，其中因治隆或羅福仁存在含量足夠約8百萬國際單位至約9百萬國際單位之劑量。

40. 如請求項39之治療組合，其中因治隆或羅福仁存在含量足夠約9百萬國際單位之劑量。

41. 如請求項36之治療組合，其中佩格-因治隆或佩格賽施存在含量足夠介於約0.5微克/公斤/週至約2微克/公斤/週之劑量。
42. 如請求項41之治療組合，其中佩格-因治隆或佩格賽施存在含量足夠介於約1微克/公斤/週至約2微克/公斤/週之劑量。
43. 如請求項42之治療組合，其中佩格-因治隆或佩格賽施存在含量足夠約1.5微克/公斤/週之劑量。
44. 一種套組，其包含：
- (i)如請求項1-43中任一項之治療組合；及
 - (ii)使用該組合之說明書。
45. 如請求項44之套組，其包含：
- (i)複數種VX-497調配物；
 - (ii)複數種雷巴威林調配物；
 - (iii)複數種干擾素調配物；及
 - (iv)使用該等調配物之說明書。
46. 一種為病人治療HCV感染或減輕其一或多種症狀之方法，其包含投予該病人如請求項1-43中任一項之治療組合之步驟。
47. 如請求項46之方法，其中該HCV感染為基因型。
48. 如請求項46或47之方法，其中該病人為一治療離期病人。
49. 如請求項46或47之方法，其中該病人對干擾素單一治療無反應。

50. 如請求項46-47之方法，其中該病人對雷巴威林及一干擾素之組合治療無反應。
51. 一種減少需要治療病人中之HCV-RNA含量之方法，其包含對投予病人如請求項1-43中任一項之治療組合之步驟。
52. 如請求項51之方法，其中病人之該HCV-RNA含量減少至低於可偵測之含量。
53. 一種醫藥療程，其包含投予需要治療病人如請求項1-43中任一項之治療組合，直至該病人中HCV RNA含量低於可偵測含量。
54. 如請求項53之醫藥療程，其中該治療組合投予至少12週。
55. 如請求項53之醫藥療程，其中該治療組合投予至少24週。
56. 如請求項53之醫藥療程，其包含投予需要治療病人至少約12週。
57. 如請求項53之醫藥療程，其包含投予需要治療病人每日兩次VX-497；每日兩次雷巴威林；及每週一次干擾素 α 。
58. 如請求項57之醫藥療程，其中VX-497每日兩次投用至少40毫克。
59. 如請求項58之醫藥療程，其中VX-497每日兩次投用介於約40毫克至約120毫克。
60. 如請求項59之醫藥療程，其中該雷巴威林劑量選自400

毫克/日、600毫克/日、800毫克/日、1000毫克/日或1200毫克/日，其中每天中每日劑量分為多次施藥。

61. 如請求項57之醫藥療程，其中該干擾素 α 每週投用一次。
62. 如請求項61之醫藥療程，其中該干擾素 α 為因治隆或羅福仁。
63. 如請求項61之醫藥療程，其中該干擾素 α 為聚乙二醇化干擾素。
64. 如請求項63之醫藥療程，其中該聚乙二醇化之干擾素為佩格-因治隆或佩格賽施。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)