

本案已向

國(地區)申請專利	申請日期	案號	主張優先權
美國 US	1997/09/21	08/938,033	有
美國 US	1997/09/22	08/935,123	有

有關微生物已寄存於

寄存日期

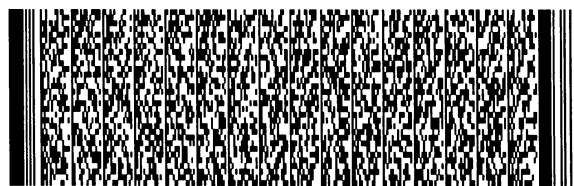
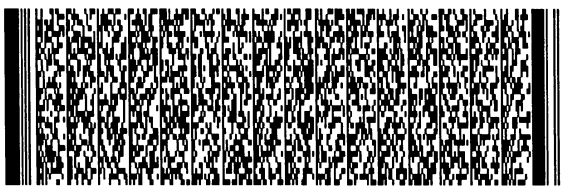
寄存號碼



五、發明說明 (1)

慢性C 型肝炎病毒感染為一種對生活品質有明顯影響的隱襲性且緩慢進展的病。其最終可能導致肝硬變，代償機能減退性肝病及/或肝細胞癌。

干擾素 α 單一療法係常用以治療慢性C 型肝炎感染者。不過，這種治療並非經常有效且有時候會導致與治療所用劑量與持續期相關聯的不可耐性副作用。賴巴維靈已被提出作為治療慢性C 型肝炎感染的單療法(Thomas et al. AASLD Abstracts, Hepatology Vol.20, No.4, Pt2, Number 440, 1994)。不過，這種單療法的治療常發現係相當無效且具有其本身自有的不良副作用。干擾素 α 與賴巴維靈的組合療法也已被提出過，(Lai, et al. Symposium to the 9th Biennial Scientific Meeting Asian Pacific Association for the Study of the Liver, 1994)。初步研究結果推測該組合療法可能比任一單療法更有效。Hayden FG, Schlepishkin AN. Combined interferon-2a, rimantadine hydrochloride, and ribavirin inhibition of influenza virus replication in vitro. Antimicrob Agents Chemother. 1984;25:53-57. Schvarcz R, Ando Y, S'nnernborg A, Weiland O. Combination treatment with interferon alfa-2b and ribavirin for chronic hepatitis C in patients who have failed to achieve sustained response to interferon alone: Swedish experience. J Hepatology. 1995;232(Suppl 2):17-21. Brouwer JT,



五、發明說明 (2)

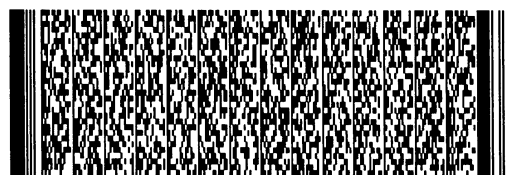
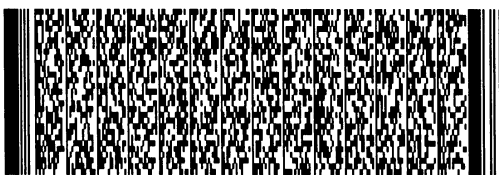
Nevens F, Michielsen P, et al. What options are left when hepatitis C does not respond to interferon? Placebo-controlled Benelux multicentre retreatment trial on ribavirin monotherapy versus combination with interferon. J Hepatol.1994; 212(Suppl 1):S17. Abstract WP2/08. Chemello L, Cavalletto L, Bernardinello E, et al. Response to ribavirin, to interferon and to a combination of both in patients with chronic hepatitis C and its relation to HCV genotypes. J Hepatol.1994;212 (Suppl 1):S12. Abstract GS5/29。不過皆沒有述及可用任何種長期有效方式根除HCV-RNA的使用干擾素 α 與賴巴維靈之法。

對於使用干擾素 α 與賴巴維靈組合以任何長期有效方式根除HCV-RNA的治療C型肝炎感染之方法確有其需要存在。

發明概述

根據本發明一部份，提出賴巴維靈對於製造治療感染慢性C型肝炎的病患之醫藥組合物的用途，以經由包括給用一有效量的賴巴維靈配合一有效量的干擾素 α 之方法根除掉可檢測性HCV-RNA，其中該患者為對先前的干擾素 α 治療過程沒有反應者。

根據本發明另一部份，提出干擾素 α 對於製造治療感染慢性C型肝炎病患之醫藥組合物的用途，以經由包括給用



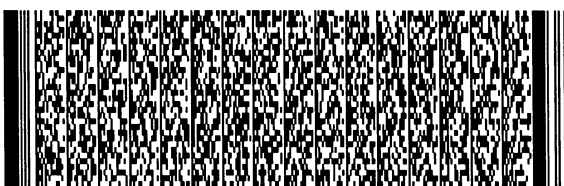
五、發明說明 (3)

一有效量的干擾素 α 配合一有效量的賴巴維靈之方法根除掉可檢測性HCV-RNA，其中該病患為對先前的干擾素 α 治療過程沒有反應者。

本發明更提出賴巴維靈和干擾素 α 兩者對於製造治療感染慢性C型肝炎病患之醫藥組合物的用途，以經由包括給用一有效量的賴巴維靈配合一有效量的干擾素 α 之方法根除掉可檢測性HCV-RNA，其中該病患為對先前的干擾素 α 治療過程沒有反應者。

該醫藥組合物特別可用來治療感染慢性C型肝炎病患以經由包括給用一治療有效量的賴巴維靈與一治療有效量的干擾素 α 一段20至30星期之時間而根除掉可檢測性HCV-RNA，使得在該20至30星期的時間結束時有至少約30%的該等病患不具可檢測性HCV-RNA且在該給藥結束後至少24星期也不具可檢測性HCV-RNA。較佳者，在該20至30星期的時間結束時有至少約40%的該等病患不具可檢測性HCV-RNA且在該給藥結束後至少24星期也不具可檢測性HCV-RNA。

於另一實施例中，彼等可用來治療感染慢性C型肝炎病患以經由包括給用一治療有效量的賴巴維靈與一治療有效量的干擾素 α 一段40至50星期之時間而根除掉可檢測性HCV-RNA，使得在該40至50星期的時間結束時有至少約40%的該等病患不具可檢測性HCV-RNA且在該給藥結束後至少24星期也不具可檢測性HCV-RNA。較佳者，在該40至50星期的時間結束時有至少約50%的該等病患不具可檢測性



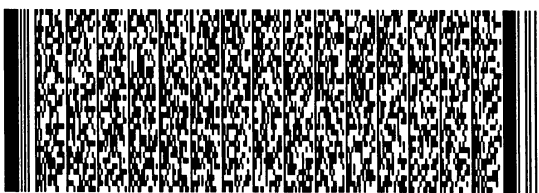
五、發明說明 (4)

HCV-RNA 且在該給藥結束後至少24星期也不具可檢測性HCV-RNA。

於另一實施例中，彼等可用來治療感染慢性C 型肝炎病患以經由包括給用一治療有效量的賴巴維靈與一治療有效量的干擾素 α 一段60至80星期之時間而根除掉可檢測性HCV-RNA，使得在該60至80星期的時間結束時有至少約50%的該等病患不具可檢測性HCV-RNA且在該給藥結束後至少24星期也不具可檢測性HCV-RNA。較佳者，在該60至80星期的時間結束時有至少約60%的該等病患不具可檢測性HCV-RNA且在該給藥結束後至少24星期也不具可檢測性HCV-RNA。

於另一實施例中，彼等可用來治療感染第一型以外的HCV 基因型且具有依HCV-RNA 定量型PCR 測量出的少於或等於兩百萬複本每毫升血清的病毒載量之慢性C 型肝炎病患以經由包括給用一治療有效量的賴巴維靈與一治療有效量的干擾素 α 一段20至30星期之時間而根除掉可檢測性HCV-RNA，使得在該20至30星期的時間結束時有至少約60%且較佳者至少有約70%的該等病患不具可檢測性HCV-RNA且在該給藥結束後至少24星期也不具可檢測性HCV-RNA。較佳者，在該20至30星期的時間結束時有至少約80%的該等病患不具可檢測性HCV-RNA且在該給藥結束後至少24星期也不具可檢測性HCV-RNA。

於另一實施例中，彼等可用來治療感染第一型以外的HCV 基因型且具有依HCV-RNA/qPCR 測量出的大於兩百萬複

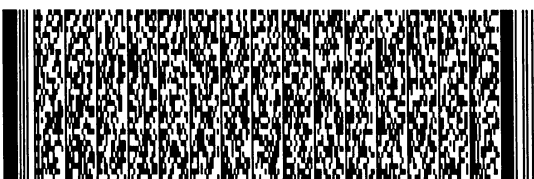


五、發明說明 (5)

本的病毒載量之慢性C型肝炎病患以經由包括給用一治療有效量的賴巴維靈與一治療有效量的干擾素 α 一段20至30星期之時間而根除掉可檢測性HCV-RNA，使得在該20至30星期的時間結束時有至少約50%的該等病患不具可檢測性HCV-RNA且在該給藥結束後至少24星期也不具可檢測性HCV-RNA。較佳者，在該20至30星期的時間結束時有至少約60%的該等病患不具可檢測性HCV-RNA且在該給藥結束後至少24星期也不具可檢測性HCV-RNA。

於另一實施例中，彼等可用來治療感染第一型HCV基因型且具有依HCV-RNA/qPCR測量出的少於或等於兩百萬複本的病毒載量之慢性C型肝炎病患以經由包括給用一治療有效量的賴巴維靈與一治療有效量的干擾素 α 一段20至30星期之時間而根除掉可檢測性HCV-RNA，使得在該20至30星期的時間結束時有至少約30%的該等病患不具可檢測性HCV-RNA且在該給藥結束後至少24星期也不具可檢測性HCV-RNA。較佳者，在該20至30星期的時間結束時有至少約40%的該等病患不具可檢測性HCV-RNA且在該給藥結束後至少24星期也不具可檢測性HCV-RNA。

於另一實施例中，彼等可用來治療感染第一型HCV基因型且具有依HCV-RNA/qPCR測量出的大於兩百萬複本的病毒載量之慢性C型肝炎病患以經由包括給用一治療有效量的賴巴維靈與一治療有效量的干擾素 α 一段20至30星期之時間而根除掉可檢測性HCV-RNA，使得在該20至30星期的時間結束時有至少約15%的該等病患不具可檢測性HCV-RNA且



五、發明說明 (6)

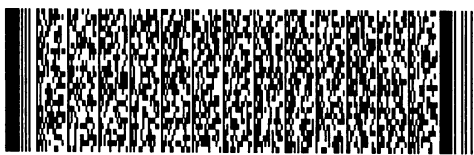
在該給藥結束後至少24星期也不具可檢測性HCV-RNA。較佳者，在該20至30星期的時間結束時有至少約20%的該等病患不具可檢測性HCV-RNA且在該給藥結束後至少24星期也不具可檢測性HCV-RNA。

較佳者，該賴巴維靈的給用量為400至1200毫克每天。更佳者，該賴巴維靈的給用量為800至1200毫克每天。

所給用的干擾素 α 較佳者係選自干擾素 α -2a，干擾素 α -2b，一致型干擾素，經純化的干擾素 α 產物或經聚乙二醇基化干擾素 α 之中者。更佳者，該干擾素 α 係選自干擾素 α -2a，干擾素 α -2b，或經純化的干擾素 α 產物之中者且該干擾素 α 的給用量以每週，TIW，QOD或每天為基之2至10百萬IU每週。於一較佳實施例中，該所給用的干擾素 α 係干擾素 α -2b且該干擾素 α 的給用量為3百萬IU TIW。

另外，該所給用的干擾素 α 係一致型干擾素且該干擾素 α 的給用量為以每週，TIW，QOD或每天為基之1至20毫克每週。於另一實施例中，該所給用的干擾素 α 係經聚乙二醇基化干擾素 α -2b且該干擾素 α 的給用量為每週，TIW，QOD或每天為基之0.5至2.0毫克/公斤每週。另外，該所給用的干擾素 α 係一致型干擾素且該干擾素 α -2a的給用量為每週，TIW，QOD或每天為基之20至250毫克/公斤每週。

令人訝異地，本發明發現，與只用干擾素- α 或只用賴巴維靈治療相比較時，用一治療有效量的賴巴維靈與一治療有效量的干擾素- α 的組合治療一段至少20至30星期的

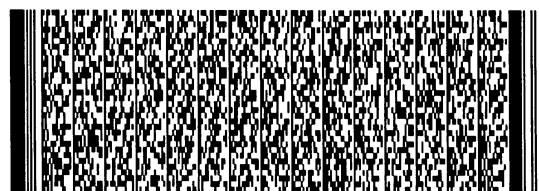


五、發明說明 (7)

時間可導致比任一單治療法有更多十倍的病患在治療終止後至少24星期於彼等的血清內沒有可檢測到的HCV-RNA。

詳細說明

"干擾素- α "一詞於此係指高度同系物種一特定性蛋白質族，其可抑制病毒複製和細胞增殖且可調節免疫反應。典型的適合干擾素 α 包括，但不限於，重組干擾素 α -2b例如Intro-A干擾素，可得自Schering Corporation, Kenilworth, N.J., 重組干擾素 α -2a例如Roferon干擾素，可得自Hoffmann-La Roche, Nutley, N.J., 重組干擾素 α -2c例如Berofer α 2干擾素，可得自Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, CT., 干擾素 α -n1，一種經純化的天然 α 干擾素摻合物，例如可得自Sumitomo, Japan 的Sumiferon 或可得自the Glaxo-Wellcome Ltd., London, Great Britain 的Wellferon 干擾素 α -n1(INS)；或一致型干擾素 α 例如在美國專利第4,897,471和4,695,623號(特別是其實施例7, 8或9)中所述者以及可得自Amgen, Inc., Newbury Park, CA, 的特殊產品或由Interferon Science 所製且可得自the Purdue Frederick Co., Norwalk, CT., 商品名為Alferon 的干擾素 α -n3，一種天然干擾素 α 的混合物。較佳者為使用干擾素 α -2a或 α -2b。於所有干擾素中，由於干擾素 α -2b具有舉世最廣認可的治療慢性C型肝炎感染之功效，因此其為最佳者。干擾素 α -2b的製造載於美國專利第4,530,901號之中。



五、發明說明 (9)

- (b) 對於抗-HCV 抗體有陽性檢測結果，
- (c) 含有HCV，如以HCV-RNA陽性檢驗所證明者，
- (d) 慢性肝病的臨床特徵，
- (e) 肝細胞傷害。

為實施本發明，係合展現出一或多項上述跡象或徵候的病患服用其量足以消除或至少減輕一或多項上述跡象或徵候之干擾素 α （後文表為 α -IFN）和賴巴維靈。於一較佳實施例中，本發明的組合療法係給在干擾素- α 單療後不能保持無HCV-RNA的病患施用。

賴巴維靈係配合 α -IFN給患者服用的，亦即，在病患接受賴巴維靈劑之同時間中給用 α -IFN劑。大部的 α -IFN調配的在經口服用時都不具效用，所以較佳的給用 α -IFN方法為非經腸地，較佳者皮下，IV，或IM，注射。賴巴維靈可呈膠囊或錠形式經口給用配合 α -IFN的非經腸給用。當時，這兩種醫藥的其他給藥型式，只要可以用到也包括在內，例如經鼻噴入，透皮，經栓藥，經由持續釋放劑形等。任何給藥形式都可用，只要可輸送恰當劑量而不破壞活性成分即可。

於本發明範疇內，可檢測性HCV-RNA意指依定量型，多循環反轉錄酶PCR方法測得病人血清中每毫升少於100複本者。HCV-RNA較佳者於本發明中係以下文所述方法測量。此方法在本文稱為HCV-RNA/qPCR。

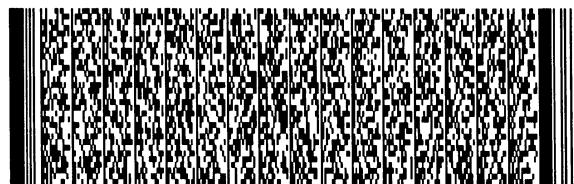
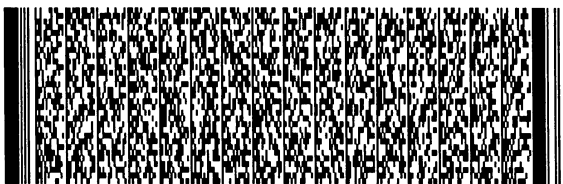
用硫氰酸胍-醇-氯仿混合物接著以乙醇-乙酸銨沈澱法從病患血清萃取RNA。將沈澱出的RNA離心並將所得沈著



五、發明說明 (11)

複本數目的RNA 標準品於60管成一組的每一組中進行合用的擴大而予以評估。對於該擴大係使用兩引子組，皆來自HCV 基因組的5'-未轉譯區。這兩引子組皆具高度保守性且可偵檢所有已知的HCV 亞型。引子組1：上游5'-GTG GTC TGC GGA ACC GGT GAG T-3'，下游5'-TGC ACG GTC TAC GAG ACC TC-3' 產生190 bp產物。引子組2：上游5'-CTG TGA GGA ACT ACT GTC TTC-3'，下游5'-CCC TAT CAG GCA GTA CCA CAA-3' 產生一256 bp產物。

然後將經擴大的cDNA在3%瓊脂糖凝膠上電泳分離再轉移到耐綸膜上。標的DNA 係以經非放射性異脒洋地黃毒貳元一標示的DNA 探測體(probe)用南方氏點漬法予以偵檢及免疫染色。這些程序皆為使用供PCR 熱循環，瓊脂糖凝膠電泳，真空轉移南方氏點漬，雜合，與免疫染色用之自動化儀器實施的。每一膜含有已知的複本數目，經系列地稀釋過之標準品，用以構成供定量地測量樣品帶之標準曲線，原標準曲線係用經轉錄純系小心地稀釋之HCV-RNA製備成的。在轉錄本上實施放射性摻入研究，凝膠電泳，和OD 260以測定彼等確係有預期的長度者。在產生RNA 轉錄本定量純系標準品之後，即產生"集中"標準品("pooled" standards)其可更佳地表面出HCV 的異源本質，如在自然感染中遭遇到者。這些集中物係經由將大量得自己知被感染的個體之血清或血漿合併而製備成的。將血清/血漿集中物經由PCR 相對於純系轉錄本予以校準後，在已知的PCR-陰性流體內稀釋。最後，將諸集中物中有較高複本數的樣



五、發明說明 (12)

品相對於得自Chiron Inc. (Emeryville, CA) 的cDNA Quantiplex 核酸偵檢系統進行核對。將這些"雙重定量過"的集中物分液份並保存在 -70°C 下。於每一實驗中使用5,000,000, 1,000,000, 500,000, 100,000, 10,000和1000複本/毫升的稀釋液。

每一南方氏點漬膜都在發展期間使用自動化掃描器/光學密度計掃描到電腦內以判定標準曲線何時最為線型。然後測量所得電子影像的譜帶面積與平均譜帶密度。將所有讀值標準化成為積分譜帶密度並與標準曲線比對而得每一譜帶所具病毒複本數的數值。

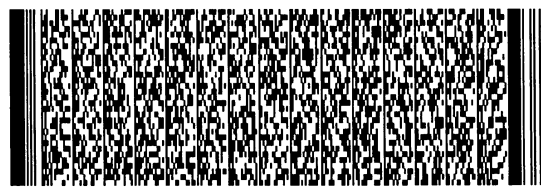
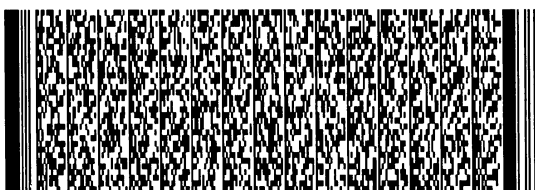
進行下面諸臨床方案：

研究1：

研究的整體設計與規劃

此為前瞻性，多中心，隨機化，雙盲點，併行組。此研究係對已對一或二次先前干擾素 α (INTRON[®] A, Roferon[®] -A, 或 Wellferon[®]) 治療(最少3 MU至最大6 MU QOD 或 TIW 一段最短20星期到最長18個月)有反應但在最近的干擾素 α 治療過程後復發之代償機能減退性C型肝炎病患用INTRON[®] A加賴巴維靈治療相對於用INTRON[®] A加安慰劑治療24星期進行比較。合格的病患皆經陽性血清HCV-RNA，肝活體檢驗，及實驗室檢驗予以確定患有慢性C型肝炎。

病患係隨機地用INTRON[®] A加賴巴維靈或用INTRON[®] A加安慰劑予以治療。INTRON[®] A的劑量為3 MU SC TIW；賴巴維靈的劑量為1000或1200毫克PO每日(以重量為基)，皆分



五、發明說明 (13)

成兩劑服用。治療組的分配係以Central Randomization Center以等比例完成的。該隨機化程序係經設計以相對於治療前肝活體檢驗中有否含有硬變現象，血清HCV-RNA/qPCR水平，和HCV基因型，而在部位內與部位間試著將治療組彼此平衡。

研究治療係實施24星期。整個研究過程為48星期以測定治療的長期效用。

於治療中與治療後追蹤中，使用生化學(ALT)，病毒學(HCV-RNA)，和組織學(肝活體檢驗)諸檢驗來評估對研究治療的反應所具本質與持續期。基本效率變數為整體反應(overall response)，定義為治療結束後24星期所測得之血清HCV-RNA/qPCR的減損(<100複本/毫升)配合以Knodell Histology Activity index(HAI)測量治療後肝活體檢驗的改善。此外也檢驗ALT的正常化作為副效率變數。研究治療的安全性係經由監測選定的實驗室參數及經由記錄與評估任何不良事件的發生予以評估。

治療服藥法

研究治療服藥法為下列之中任一者：

- INTRON® A 3 MU SC TIW加上賴巴維靈1000或1200毫克/天 PO，分兩劑，共24星期；或
- INTRON® A 3 MU SC TIW加上與賴巴維靈服法一致的安慰劑PO，分兩劑，共24星期。

研究治療係實施24小時。對C型肝炎的標準INTRON® A(重組型干擾素 α -2b)服法係以3 MU TIW的固定劑量服



五、發明說明 (14)

用。每一病患都收到有關INTRON[®] A的製備與皮下給藥之說明。賴巴維靈係每天兩次，早與晚，給藥。其劑量決定於門診時的病患體重。體重等於75公斤的病患係接受1000毫克/天，早上接受兩顆200毫克膠囊劑且於晚上服用三顆200毫克膠囊劑。體重>75公斤的病患接受1200毫克/天，早上和晚上各服三顆200毫克膠囊劑。

隨機化程序係經設計以針對下列基線特性來平衡各組：

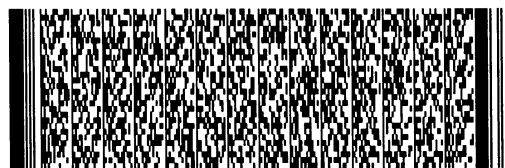
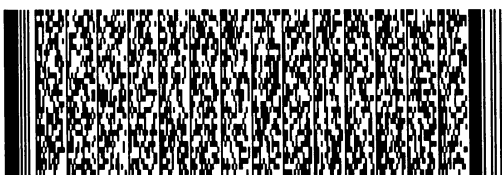
- A. 治療前的肝組織學(硬變或無硬變)；
- B. 血清HCV-RNA/qPCR 狀態(HCV-RNA/qPCR 2,000,000或HCV-RNA/qPCR >2,000,000 複本/毫升)；及
- C. HCV 基因型(第1型或它者)。患有混合基因型(包括第1型)的病患為平衡目的係經分類為第1型。

效率

針對經由根據在治療結束後24星期的血清HCV-RNA/qPCR減少到不可檢測水平或到<100 複本/毫升水平配合依Knodell HAI 炎性分數所定義的治療後肝生體檢驗改善所定義的整體反應率比較兩治療組的基本效率目標。此外也檢驗下列副效率終點。

副效率終點：

- D. 在24星期追蹤有ALT 正常化的病患之比例；
- E. 生體檢驗有改善(類項 I + II + III 合併積分)的病患之比例；
- F. 生體檢驗積分(類項 I + II + III 合併積分)對基線的改變；



五、發明說明 (15)

G. 在治療終點，根據HCV-RNA/qPCR 的反應率；

H. 在治療終點有ALT 正常化的病患之比例；

I. 在24 星期追蹤期根據HCV-RNA/qPCR 的反應率。

病毒學：進入狀態與相對於進入時的變化

血清HCV-RNA/qPCR 檢驗係由中央實驗室實行的。要求具有基線值的陽性HCV-RNA 檢定結果；只有對HCV-RNA 呈陽性的病患才適合參與。時程安排在第4，12，24 週及追蹤期的第12 和24 週重複檢定。

各種反應係依下面的定義而評估：

反應者：在所給時點的HCV-RNA/qPCR 為陰性(<100 複本/毫升)時該病患即在該時點分類為反應者。

持續反應者：病患在24 星期追蹤期仍為反應者時即分類為持續反應者。

要特別提及者，不符合這些準則的病患，包括在獲得所要求的HCV-RNA/qPCR 評估之前即中斷的病患，皆分類為無反應者(non-responders)。

整體反應者：根據血清HCV-RNA/qPCR 及依Knodel1 HAI 炎性評分而評估的肝組織學兩者而分類。若病患為一持續反應者且其治療後的Knodel1 HAI 炎性積分(類項 I + II + III 的和)相對於治療前的積分有改進2 或更多單位，則該病患即分類為對該治療為整體反應者。

肝組織學

肝活體檢驗需在病患參加之前的6 個月內及在追蹤的第24 週實施。活體檢驗的評估係由單一病理學者使用



五、發明說明 (16)

Knodell Histology Activity Score 實施的。該總管病理學者對於病患身份，治療組，及相對於治療的取得活體組織時間(治療前或後)皆不知道。研究治療效率係經由將基線觀察到的炎性活性程度相對於在第24週追蹤所得結果相比較而評估的。

結果

195個病患在31個國際中心參與並用INTRON® A 加賴巴維靈(N=98) 或用INTRON® A 加安慰劑(N=97)隨機治療。其中三個病患，兩個在隨機接受INTRON® A 加賴巴維靈而一個在隨機接受INTRON® A 加安慰劑內，都沒有接受治療，因而，全程治療組包括有192個病患(各有96個病患分別接受INTRON® A 加賴巴維靈與INTRON® A 加安慰劑)。三個病患中有兩個因不希望繼續下去而未接受治療，第三個則係因不合方案準則而沒有接受治療。於本報告中所有對於效益與安全性的討論都是根據該全程治療組(all-treated groups)所得數據。

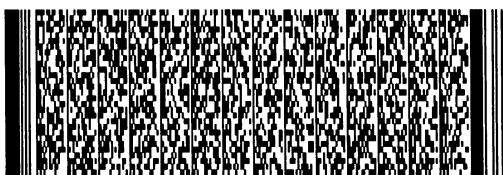
效益

本研究的目的是為針對整體反應率與病毒學反應率(根據HCV-RNA(qPCR))來比較INTRON® A 加賴巴維靈與INTRON® A 加安慰劑。研究的基本效益變數為整體反應率。

有關效益所得結論如下：

J. 將賴巴維靈與INTRON® A 組合可以使根除HCV-RNA且肝炎有明顯減低的病患比例戲劇性地增加。

追蹤期結束整體反應率為追蹤期結束(治療結束後24星



五、發明說明 (17)

期)時的血清HCV-RNA(qPCR)減損加上肝組織學變化之複合結果。病患若在治療後24週評估為陰性HCV-RNA(qPCR)且其治療後Knodel1 HAI炎性評分(類項I + II + III的和)相對於治療前評分有改進2 或更多個單位時,即歸類為整體反應者。表1,2和3摘列出追蹤結束時的病毒學反應率,組織學反應率,及整體反應率。

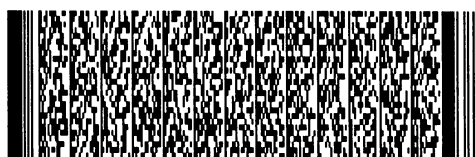
追蹤結束時的HCV-RNA反應:在治療結束後24星期HCV-RNA持續減損

接受INTRON[®] A 加賴巴維靈治療的病患,其在治療結束後24週的血清中HCV-RNA根除者之比例相對於接受INTRON[®] A 單療者較大十倍($p < 0.001$)。表1摘列出以血清HCV-RNA表出的追蹤結束時之患者反應率。

表1 追蹤結束時的血清HCV-RNA:在治療結束後24週根除掉HCV-RNA的患者比例。

病患反應狀態	病患數(%)		p 值
	INTRON [®] A 加賴巴維靈	INTRON [®] A 加安慰劑	
全程治療組每一治療有95%信任區間	50/96 (52)	5/96(5) 1%-10%	<0.001
	42%-62%	4%-58%	

治療組之間差異:



五、發明說明 (18)

治療結束時的反應者 ^c	49/80 (61)	5/41(12)
------------------------	---------------	----------

治療前與治療後的活體組織可得自81%(78/96)用INTRON[®] A 加賴巴維靈治療的病惠及77%(74/96)接受INTRON[®] A 加安慰劑治療的病惠。表2摘列出對於有治療前與治療後肝活體組織結果的病惠所得對於肝炎的治療效果。如同HCV-RNA複製的持續減損一般，接受組合治療的病惠，其肝炎有改善的病惠比例比接受INTRON[®] A 單一療法者明顯較大($p < 0.001$)。

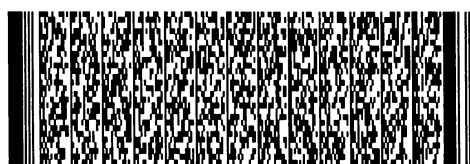
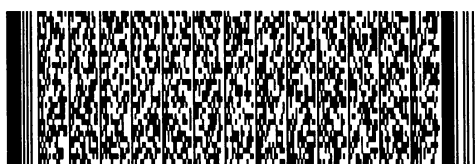
表2 追蹤結束時肝組織學：根據Knodell HAI(I + II + III)評分的治療結束後24週之肝組織學改善結果。

病患狀態	病患數目(%) ^b		p 值 ^c
	INTRON [®] A 加賴巴維靈 (n=78)	INTRON [®] A 加安慰劑 (n=74)	
有改善的活體組織檢查 ^d	49(51)	30(31)	<0.001

b. 同時有治療前與後活體組織檢查的病惠。

c. Fisher's Exact 檢驗。

d. 於Knodell Histological index(HAI)評分(I + II + III的和)中從治療前到治療後的變化，經分類為相對於治療前有2或更多分之減少者。



五、發明說明 (19)

整體反應

在設計該研究時，都承認因為肝活體組織檢驗為一種侵入性程序，所以不可能對所有病患都取得治療後肝活體組織。所以，研究方案與統計分析計畫都載明對於整體反應的分析要根據全程治療病患所得數據且對其整體反應狀態不能測定的患者，亦即陰性HCV-RNA且失去(治療後)活體組織檢查評估的病患，係以最大可能性方法(MLE)予以評估。該方案也載明對於有治療前與治療後兩種活體組織檢查結果的病患(亦即，有完整數據的病患)還實施額外的分析。表3 摘列出根據下列分析的整體反應：

K. 最大可能性評估(MLE)；

L. 有完整數據的病患(有治療前與治療後兩種活體組織檢查結果者)；

M. 有漏掉數據(HCV/活體組織檢查中任一者或兩者)經治療失敗的病患。

表3 整體反應率

分析數據	INTRON (®) A	INTRON (®) A	p 值 ^b
	加賴巴維靈	加安慰劑	
最大可能性評估	43%	5%	<0.001
有完整數據的病患 ^c	39/78(50%)	4/74(5%)	<0.001
治療數據漏失視為失敗者 ^d	39/96(41%)	4/96(4%)	<0.001

1. 根據邏輯迴歸的MLE



五、發明說明 (20)

1. Fisher's Exact 檢驗.

1. 完整數據=治療之前與之後的活體組織檢查結果。

1. 有漏失病毒學或活體組織檢查數據任一者或兩者之病患皆以失敗計算。

如同對於在追蹤結束時的HCV-RNA根除及肝炎的改善所得治療效用個別結果所預期者，於INTRON[®]A 加賴巴維靈治療組中所得整體反應率比在INTRON[®]A 加安慰劑組中所得者，就所有評估方法而言，都明顯地較為大(<0.001)，有10至14倍的改善率。

邏輯迴歸分析係以全基線人口統計變數與疾病特性完成的，可預測追蹤結束持續性反應的唯基線統計學有意義特性為第1型以外的基因型與2百萬的病毒載量。

對於有眾多病毒複本(2百萬，>2百萬)者，其差值在統計學意義上，對於具有2百萬複本的病患有利於高反應率(表4)。

將基因型與基線病毒載量合併時，可觀察到反應屬系。有第1型以外的基因型與2百萬複本基線病毒載量之病患具有最佳的追蹤期結束反應；有基因型1與>2百萬複本的病患具有最差的追蹤期結束反應。

表4 疾病特性相對於持續反應：全程治療病患

病患數目(%)	
INTRON [®] A	INTRON [®] A
加賴巴維靈	加安慰劑



五、發明說明 (22)

對於治療前評分有改進2 或更多個單位時，即歸類為整體反應者。表5，6和7摘列出追蹤結束時的病毒學反應率，組織學反應率，及整體反應率。

追蹤結束時的HCV-RNA反應：在治療結束後24星期HCV-RNA持續減損

接受INTRON® A 加賴巴維靈治療的病患，其在治療結束後24週的血清中HCV-RNA根除者之比例相對於接受INTRON® A 單療者較大十倍($p < 0.001$)。表5摘列出以血清HCV-RNA表出的追蹤結束時之患者反應率。

表5 追蹤結束時的血清HCV-RNA：在治療結束後24週根除掉HCV-RNA的患者比例。

病患反應狀態	病患數(%)		p 值
	INTRON® A 加賴巴維靈	INTRON® A 加安慰劑	
全程治療組每一治療有95%信任區間	34/77(44) 33%-56%	3/76(4) 0%-8%	<0.001
		28%-52%	

治療組之間差異：

治療結束時的反應者 ^c	34/54(63)	3/92(9)
------------------------	-----------	---------

追蹤結束時的肝組織學：根據Knodell Histological



五、發明說明 (23)

Activity Index(HAI) 評分(I + II + III) 在治療結束後24小時的肝組織學改良。

治療前與治療後的活體組織可得自79%(61/77)用INTRON[®] A 加賴巴維靈治療的病患及84%(64/76)接受INTRON[®] A 加安慰劑治療的病患。表6摘列出對於有治療前與治療後肝活體組織結果的病患所得對於肝炎的治療效果。如同HCV-RNA複製的持續減損一般，接受組合治療的病患，其肝炎有改善的病患比例比接受INTRON[®] A 單一療法者明顯較為大($p < 0.001$)。

表6 追蹤結束時肝組織學：根據Knodel HAI(I + II + III) 評分的治療結束後24週之肝組織學改善結果。

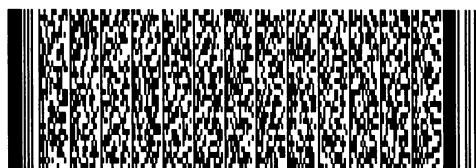
病患狀態	病患數目(%) ^a		p 值 ^b
	INTRON [®] A 加賴巴維靈 (n=61)	INTRON [®] A 加安慰劑 (n=64)	
有改善的活體組織 檢查 ^c	38(49)	27(36)	<0.001

2. 同時有治療前與後活體組織檢查的病患。

2. Fisher's Exact 檢驗。

2. 於Knodel Histological index(HAI) 評分(I + II + III 的和) 中從治療前到治療後的變化，經分類為相對於治療前有2或更多分之減少者。

整體反應



五、發明說明 (24)

表7 摘列出根據下列分析的整體反應：

N. 最大可能性評估(MLE)；

Q. 有完整數據的病患(有治療前與治療後兩種活體組織檢查結果者)；

P. 有漏掉數據(HCV/活體組織檢查中任一者或兩者)經治療失敗的病患。

表7 整體反應率

分析數據	INTRON® A		p 值 ^b
	加賴巴維靈	加安慰劑	
最大可能性評估 ^a	36.5%	2.7%	<0.001
有完整數據的病患 ^c	25/61(41.0%)	2/64(3.1%)	<0.001
治療數據漏失視為失敗者 ^d	25/77(32.5%)	2/76(2.6%)	<0.001

1. 根據邏輯迴歸的MLE

1. Fisher's Exact 檢驗.

1. 完整數據=治療之前與之後的活體組織檢查結果。

1. 有漏失病毒學或活體組織檢查數據任一者或兩者之病患皆以失敗計算。

如同對於在追蹤結束時的HCV-RNA根除及肝炎的改善所得治療效用個別結果所預期者，於INTRON® A 加賴巴維靈治療組中所得整體反應率

比在INTRON® A 加安慰劑組中所得者，就所有評估方法而言，都明顯地較為大(<0.001)，有10至14倍的改善率。



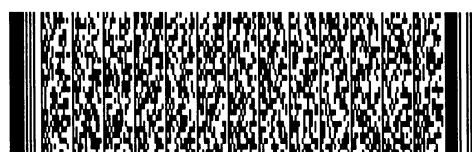
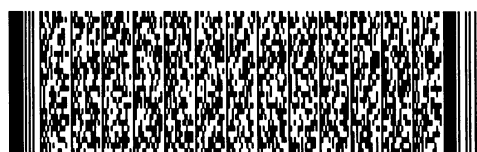
五、發明說明 (25)

邏輯迴歸分析係以全基線人口統計變數與疾病特性完成的，可預測追蹤結束持續性反應的唯基線統計學有意義特性為第1型以外的基因型者。

對於有眾多病毒複本(2百萬，>2百萬)者，其差值在統計學意義上，對於具有2百萬複本的病患具有較高反應率(表8)。將基因型與基線病毒載量合併時，可觀察到反應屬系。有第1型以外的基因型與2百萬複本基線病毒載量之病患具有最佳的追蹤期結束反應；有基因型1與>2百萬複本的病患具有最差的追蹤期結束反應。

表8 疾病特性相對於持續反應：全程治療病患

疾病特性b	病患數目(%)	
	INTRON [®] A 加賴巴維靈 (n=77)	INTRON [®] A 加安慰劑 (n=76)
HCV-RNA/qPCR		
2百萬	6/9(67)	1/12(8)
>2百萬	28/68(41)	2/64(3)
HCV 基因型		
1	12/46(28)	1/42(2)
其他	21/31(68)	2/34(6)



五、發明說明 (26)

基因型 / 基線HCV-RNA / qPCR

其他 / 2 百萬複本	4 / 4 (100)	0 / 3 (0)
其他 / > 2 百萬複本	17 / 27 (62)	2 / 31 (6)
1 / 2 百萬複本	2 / 5 (40)	1 / 9 (11)
1 / > 2 百萬複本	11 / 39 (28)	0 / 32 (0)

如請於此技者所明白者，對本發明可作出許多修改與變異而不違離其旨意與範圍。本文所述及的特殊具體實施例係僅為示範而提出者，且本發明只受後附申請專利範圍所含諸項，以及彼等申請專利範圍項所涵蓋的同等物之完整範圍所限制。



四、中文發明摘要 (發明之名稱：用於感染C型肝炎病患根除可檢測HCV-RNA之結合治療)

英文發明摘要 (發明之名稱：COMBINATION THERAPY FOR ERADICATING
DETECTABLE HCV-RNA IN PATIENTS HAVING CHRONIC HEPATITIS C INFECTION)

course of interferon alpha therapy. The compositions may be used in a method for treating a patient having chronic hepatitis C infection to eradicate detectable HCV-RNA involving a combination therapy using a therapeutically effective amount of ribavirin and a therapeutically effective amount of interferon-alpha for a time period of from 20 up to 80 weeks.



公告本

92年11月7日

年 月 日 修正

申請日期：87.9.16

案號：87115445

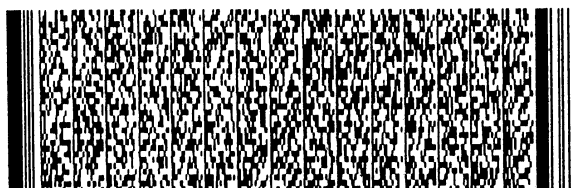
類別：A61K 31/30, 38/19.

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

568787

一、 發明名稱	中文	用於感染慢性C型肝炎病患根除可檢測HCV-RNA之結合治療
	英文	COMBINATION THERAPY FOR ERADICATING DETECTABLE HCV-RNA IN PATIENTS HAVING CHRONIC HEPATITIS C INFECTION
二、 發明人	姓名 (中文)	1. 珍尼斯 K. 艾爾布瑞克特
	姓名 (英文)	1. JANICE K. ALBRECHT
	國籍	1. 美國
	住、居所	1. 美國佛羅里達州冬園市寺園路1308號
三、 申請人	姓名 (名稱) (中文)	1. 美國先靈大藥廠
	姓名 (名稱) (英文)	1. SCHERING CORPORATION
	國籍	1. 美國
	住、居所 (事務所)	1. 美國新澤西州凱利佛市格羅賓希爾路2000號
	代表人 姓名 (中文)	1. 詹姆斯. 阿. 尼爾森
	代表人 姓名 (英文)	1. JAMES R. NELSON



五、發明說明 (8)

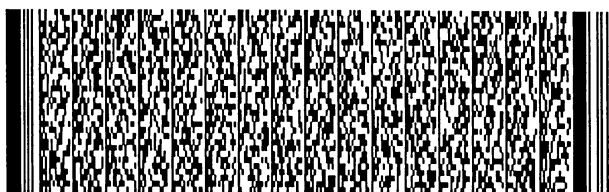
賴巴維靈，1- β -D-呋喃核糖基-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺，可得自ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, California, 且載於the Merck Index, 第17版，化合物編號8199號之中。其製造與調配載於美國專利第4,211,771號之中。

"對先前的治療過程沒有反應"一詞意指該病患根本對先前的治療過程沒有反應(通稱為"無反應者"(non-responder))或該病患可對先前治療過程有反應但隨後復發(在技藝中通稱為"非持續性反應者"(non-sustained responder))。

"難以治療的病患"意指在之前經分類為對治療未順利反應的病患；例如因為有高病毒載量或因該HCV感染為難以治療的基因型例如第1型，如第1b型。有關將HCV分類或基因型的進一步細節，可參看，如"Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region", Simmonds, P. et al., J. Gen Virol.(1993), 74, 2391-2399 和 "A Proposed System for the Nomenclature of Hepatitis C Viral Genotypes", Simmonds, P. et al., Hepatology, 19(5) (1994), 1321-1323.

患有慢性C型肝炎感染的人可能展現出一或多種下列跡象或徵候：

(a) 增高的ALT，



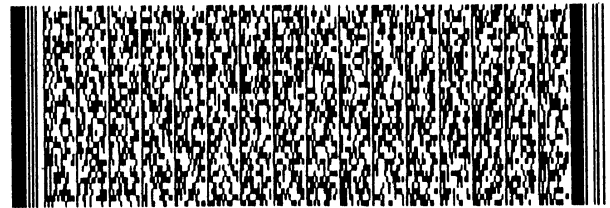
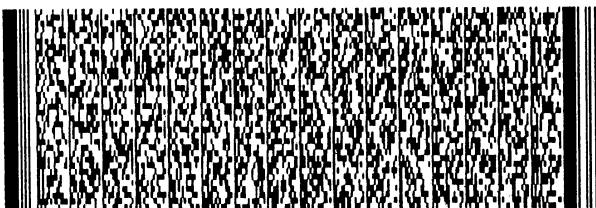
五、發明說明 (10)

丸置於Centrcvav 控制箱內乾燥(Labconco, Kansas City, Mo.)。然後將乾丸再懸浮於30微升的Rnasin(Promega Corp., Madison, WI)，二硫蘇糖醇，和經焦碳酸二乙酯處理過的水之混合物中。將樣品保持在-20℃或以下的溫度直到RNA 反轉錄(RT)與PCR為止。

為了在RT反應中將整個RNA 序列轉換到cDNA內，乃使用無規元聚去氧核核核背酸(Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ)作為第一股cDNA合成的引子(primers)。將兩液份的3微升再懸浮樣品加到3微升的100毫微克，微升無規引子內並在70℃下變性後，在40℃下用M-MLV反轉錄酶(USB, Cleveland, OH)在含5mM MgCl₂的標準緩衝液內反轉錄一小時。最後的RT反應體積為26微升。於反轉錄後緊接著起始PCR。

使用熱安定性Taq 聚合酶實施經修改形式的PCR 方法以擴大cDNA。將75微升的PCR 混合物加到整個RT反應體積(26微升)內到1.5mM的最後MgCl₂濃度，總體積為101微升。之後，將每一份101微升樣品分成50.5微升，並於液面上加一層礦油以防止蒸發。

PCR 循環包括退火配對(annealing)90秒；伸延90秒及變性90秒，分別在55X，74℃和94℃下進行。將熱循環處理樣品施以最後74℃伸延10分鐘。使用四個不同的循環組。經由以雙重複裝載樣品且在RT後均勻分配樣品，則從一樣品得到四支管。對每一管施以不同的循環數目，增進定量分析程序中的敏感度與準確度。熱循環效率可用已知



五、發明說明 (21)

疾病特性 ^b	(n=96)	(n=96)
HCV-RNA/qPCR		
2 百萬	24/36(67)	5/29(17)
>2 百萬	26/60(43)	0/67(0)
HCV 基因型 ^c		
1	16/53(30)	2/53(4)
其他	34/43(79)	3/19(7)
基因型/基線HCV-RNA/qPCR		
其他/2 百萬複本	15/16(93)	3/14(21)
其他/>2 百萬複本	18/27(67)	0/29(0)
1/2 百萬複本	8/20(40)	0/15(0)
1/>2 百萬複本	7/33(21)	0/38(0)

b. 於進入時，即依病毒複本數目(2 百萬，>2 百萬)，基因型(1 或其他)，和硬變(有或無)將病毒分級。

研究2：

以基本上與上文研究1所述者相同的方法，另外進行一第二研究2。其結果摘述如下。

效益

追蹤期結束整體反應率為追蹤期結束(治療結束後24 星期)時的血清HCV-RNA(qPCR)減損加上肝組織學變化之複合結果。病患若在治療後24 週評估為陰性HCV-RNA(PCR)且其治療後Knodel1 HAI 炎性評分(類項 I + II + III 的和)相

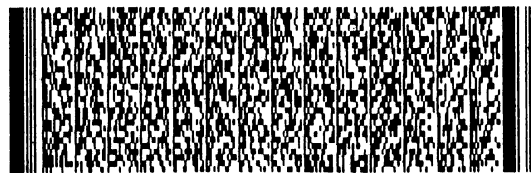


四、中文發明摘要 (發明之名稱：用於感染慢性C型肝炎病患根除可檢測HCV-RNA之結合治療)

本發明揭示賴巴維靈(ribavirin)，干擾素 α 或賴巴維靈/干擾素 α 組合對於製造治療感染C型肝炎病患所用的醫藥組合物之用途以經由包括服用一有效量的賴巴維靈配合一有效量的干擾素 α 的方法根除掉可檢測之HCV-RNA，其中該病患係對先前的干擾素 α 治療過程沒有反應者。該等組合物可用於治療感染C型肝炎的病患以根除檢測性HCV-RNA的方法中，該方法包括使用一治療有效量的賴巴維靈與一治療有效的干擾素- α 一段20至80星期的時間之組合治療。

英文發明摘要 (發明之名稱：COMBINATION THERAPY FOR ERADICATING DETECTABLE HCV-RNA IN PATIENTS HAVING CHRONIC HEPATITIS C INFECTION)

There is disclosed the use of ribavirin, interferon alpha or a combination of ribavirin and interferon alpha for the manufacture of a pharmaceutical composition for treating a patient having chronic hepatitis C infection to eradicate detectable HCV-RNA by a method comprising administering an effective amount of ribavirin in association with an effective amount of interferon alpha, wherein the patient is one having failed to respond to a previous course of interferon alpha



六、申請專利範圍

1. 一種用以組合治療感染慢性C型肝炎病患以根除可檢測性HCV-RNA之套組，其含有有效量之賴巴維靈(ribavirin)及有效量之干擾素 α ，其中該病患對先前之干擾素 α 治療過程沒有反應，其特徵在於該病患為難治型病患，其以難治型第一型HCV基因型感染之HCV-RNA定量PCR測量之病毒載量為每毫升血清大於2百萬複本。

2. 根據申請專利範圍第1項之套組，其中該干擾素 α 係選自干擾素 α -2a，干擾素 α -2b，一致型干擾素，經純化的干擾素 α 產物或經聚乙二醇基化干擾素 α 之中者。

3. 根據申請專利範圍第1項之套組，其中所用之干擾素 α 為干擾素 α -2b。

4. 根據申請專利範圍第1項之套組，其中該賴巴維靈的給用量為每天400至1200毫克，且該干擾素 α 的給用量以每週、TIW、QOD或每天為基礎為每週2至10百萬IU。

5. 根據申請專利範圍第1項之套組，其中該給藥係實施一段20-30星期之期間。

6. 根據申請專利範圍第1項之套組，其中該給藥更為實施一段總計40-50星期之期間。

7. 根據申請專利範圍第1項之套組，其中該給藥更為實施一段總計60-80星期之期間。

8. 根據申請專利範圍第1項之套組，其中該賴巴維靈和干擾素 α 係含於分開但相鄰之容器中。

9. 根據申請專利範圍第1項之套組，其中該干擾素 α 係呈適合供非經腸式注射之形式，且該賴巴維靈係呈固體劑形。



六、申請專利範圍

10. 根據申請專利範圍第1項之套組，其所含有效量之賴巴維靈適合供一日治療用，且該有效量之干擾素 α 適合供至少一劑注射用。

11. 根據申請專利範圍第1項之套組，其中該賴巴維靈之有效量為400至1200毫克，且該干擾素 α 之有效量為3百萬IU，或至少3百萬IU。

12. 根據申請專利範圍第4項之套組，其中該賴巴維靈的給用量為每天800至1200毫克，且該干擾素 α 的給用量為3百萬IU TIW。

13. 根據申請專利範圍第9項之套組，其中該干擾素 α 係呈適於皮下注射之形式，且其中賴巴維靈係呈適於口服之形式。

14. 根據申請專利範圍第11項之套組，其中該賴巴維靈之有效量為800至1200毫克。

