(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
A61K 35/76
A61K 39/17
A61P 35/00

(11) 공개번호 10-2005-0115930
(43) 공개일자 2005년12월08일

(21) 출원번호 10-2005-7017950
(22) 출원일자 2005년09월23일
번역문 제출일자 2005년09월23일
(86) 국제출원번호 PCT/US2004/006158
국제출원일자 2004년03월02일
(87) 국제공개번호 WO 2005/018580
국제공개일자 2005년03월03일

(30) 우선권주장 60/457,035 2003년03월24일 미국(US)

(71) 출원인 웰스테트 바이올로직스 코포레이션
미합중국, 20878 메릴랜드, 게이더스버그, 클로퍼 로드 930

(72) 발명자 로렌스, 로버트, 엠.
미합중국, 20817 메릴랜드주, 베테스다, 노웰 드라이브 9506

(74) 대리인 특허법인세신

심사청구 : 없음

(54) 항-암 바이러스의 탈감작화 방법

요약

종양을 가진 포유동물 환자는 치료적 유효량의 뉴캐슬병 바이러스를 환자에 투여함으로서 치료되며, 상기 바이러스는 1회 이상의 사이클로 환자에 투여되고; 최소 1회 이상의 사이클은 탈감작적 투여량으로 1회 이상 투여한 뒤, 증가된 투여량의 바이러스를 환자에 1회 이상 순차적으로 투여하는 단계를 포함하고; 상기 증가된 투여량 각각에서의 바이러스의 양은 탈감작적 투여량 각각에서의 바이러스의 양보다 더 많으며; 상기 최초의 증가된 투여량은 최초의 탈감작적 투여량으로 투여하고 난 뒤 18 내지 36시간에 투여된다.

명세서

기술분야

본 발명은 항-암 바이러스의 탈감작화 방법에 관한 것이다.

배경기술

더 높은 용량으로 투여하기 전에, 종양-살상 (oncolytic) 바이러스를 탈감작적 (desentisitizing) 투여량으로 투여하는 방법이 국제특허공개공보 WO 00/62735 (35-36 페이지)에 개시되어 있다. 참고예, 페코라 등 [Pecora, et al., J. Clin. Oncol. (May 2002) 20(9):2251-2266]); 및 버그스랜드 등 [Bergsland, et al., J. Clin. Oncol. (May 2002) 20(9): 2220-2222].

4분 내지 24시간의 코스 동안-예를 들어 20 내지 60분의 코스 동안-정맥내 (intravenous) 펌프, 주사기 (syringe) 펌프, 정맥내 점적 (drip) 또는 느린 주입을 이용하는, 종양 살상 바이러스를 투여하는 방법이 국제특허공개공보 WO 00/62735 (36 페이지, 16-19행)에 개시되어 있다.

발명의 요약

본 발명은 환자를 치료하기에 효과적인 양의 뉴캐슬병 바이러스를 환자에 투여하는 단계를 포함하는 종양을 가진 포유동물 환자를 치료하기 위한 방법을 제공하며, 상기 바이러스는 1회 이상의 사이클로 환자에 투여되고; 최소 1회 이상의 사이클은 탈감작적 투여량으로 1회 이상 투여하고 난 뒤에 증가된 용량의 바이러스를 환자에 1회 이상 순차적으로 투여하는 단계를 포함하며; 상기 증가된 투여량 각각에서의 바이러스의 양은 탈감작적 투여량 각각에서의 바이러스의 양보다 더 많으며; 상기 최초의 증가된 투여량은 최초의 탈감작적 투여량으로 투여하고 난 뒤 18 내지 36 시간에 투여된다.

본 발명은 탈감작적 투여량으로 투여하고 난 뒤 짧은 시간 (예, 24시간)에 뉴캐슬병 바이러스가 탈감작을 유발시킴을 발견한 것에 기초하고 있다.

발명의 상세한 설명

본원에 사용된 이행부 (transitional) 용어 "포함하는"은 개방적임 (open-ended)을 뜻한다. 상기 용어를 사용하는 청구항은 이러한 청구항에 기재된 것에 추가로 구성 요소들을 포함할 수 있다. 따라서, 예를 들면, 치료 요법으로 기재된 청구항은, 기재된 구성 요소 또는 이의 등가물이 존재하는 한, 이 청구항에 구체적으로 기재되지 않은 다른 치료 요법제들 또는 치료요법 바이러스들을 포함할 수 있다.

본원에 사용된 용어 "NDV"는 뉴캐슬병 바이러스 (Newcastle Disease Virus)의 약자이다. 본원에 사용된 용어 "DLT"는 투여량 제한 독성 (dose limiting toxicity)의 약자이다. 본원에 사용된 용어 "플라그 형성 단위 (plaque-forming unit)"(PFU)는 1개의 감염성 있는 바이러스 입자를 의미한다. 본원에 사용된 용어 "BPFU"는 10억 PFU를 의미한다. 본원에 사용된 용어 "PP"는 '플라크-정제된'을 의미한다. 따라서, 예를 들어 PPMK107은 플라크-정제된 뉴캐슬병 바이러스 균주 MK107을 의미한다. 본원에 사용된 "PFU/m^2"는 용량을 표현하기 위한 표준 단위이며, 환자 표면적의 제곱 미터당 PFU를 의미한다. 본원에 사용된 용어 "복제-가능한" 바이러스는 암 세포에서 감염성 있는 자손 (progeny)을 생산하는 바이러스를 뜻한다.

본 발명에 따르면, 최초의 탈감작적 투여로부터 최초의 증가된 투여까지의 시간은 최초의 탈감작적 투여량으로 투여하는 마지막 시점에서부터 최초의 증가된 투여량으로 투여하기 시작할 때까지 측정된 시간이다. 본 발명의 일 구현예에서, 상기 최초의 증가된 투여량은 최초의 탈감작적 투여량으로 투여하고 난 후 24 내지 36시간에 투여된다.

본 발명의 다른 구현예에서, 1회 이상의 탈감작적 투여량은 환자 표면적의 제곱 미터당 약 2.4×10^{10} PFU이고, 상기 1회 이상의 증가된 투여량은 환자 표면적의 제곱 미터당 약 4.8×10^{10} PFU이다.

본 발명의 방법에 따르면, 사용된 치료적 뉴캐슬병 바이러스는 낮은 (느린, lentogenic) 병독성, 보통의 (중간의, mesogenic) 병독성 또는 높은 (빠른, velogenic) 병독성을 나타낸다. 독성 레벨은 에그 (Eggs) 테스트에서의 평균 사멸 시간 (Meam Death Time, MDT)에 따라 결정된다 (Alexander, "Chapter 27: Newcastle Disease" in Laboratory Manual for the Isolation and Identification of Avian Pathogens, 3rd ed., Purchase, et al. eds. (Kendall/Hunt, Iowa), page 117). 바이러스들은 MDT 테스트에 의해 렌토제닉 (MDT > 90시간); 메조제닉 (MDT 60-90시간); 및 벨로제닉 (MDT < 60시간)으로 분류된다.

본 발명에 따르면, 환자에게 바이러스를 투여하기 위한 모든 통상적인 루트 또는 기술이 사용될 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서는, 바이러스가 전신적으로 투여되고, 예를 들면 정맥내로 투여된다. 본 발명에 따라 치료적 바이러스를 정맥내 투여하기 위해서는, 상기 바이러스는 바람직하게는 뉴캐슬병 바이러스의 메조제닉 균주이다.

바이러스가 투여되는 속도를 조절함으로써 바람직하지 않은 부작용이 감소될 수 있음을 확인하였다. 정맥내 루트로 뉴캐슬병 바이러스의 메조제닉 세포주를 투여할 때, 투여량의 바이러스가 24시간까지의 투여 시간의 주기에 걸쳐 투여되는 것이 바람직하고; 상기 투여량은, 투여 시간의 주기 내의는 모든 10분의 샘플링 시간의 주기에서 환자 표면적의 제곱 미터 당

7.0×10^8 PFU까지의 속도로 투여되어야 한다. 더욱 바람직하게는, 투여량이 투여될 때의 속도는 투여 시간의 주기 내의 모든 10분의 샘플링 시간의 주기에서, 환자 표면적의 제곱 미터 당 2.0×10^8 PFU까지이다. 일반적으로, 투여 시간의 주기가 최소 3시간일 때 훨씬 적은 부작용이 관찰된다. 바이러스의 최초 탈감작적 투여량이 투여되는 속도를 조절하는 것이 특히 유용하다.

본 발명에 따라 치료되는 환자는 인간 환자 또는 비-인간 포유동물 환자가 될 수 있다.

비록, 치료과정을 모니터링하는 것이 본 발명의 본질적인 측면은 아니지만, 치료의 치료학적 효과를 측정하기 위한 기술들이 있다. 이 기술들은 바이러스를 투여하고 난 뒤에 종양의 크기를 측정하고 종양 크기의 감소가 긍정적인 결과인지를 측정하는 기술을 포함한다.

본 발명은 하기 실시예를 참조함으로써 보다 잘 이해될 수 있으며, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐 본 발명을 제한하지는 않는다. 하기 실시예에서, 사용된 NDV는 뉴캐슬병 바이러스의 MK107 균주의 삼중-플라크 정제된 약독화된 (mesogenic) 형태이며, 이는 2000년 10월 26일에 공개된 프로-바이러스사 (Pro-Virus, Inc)의 국제특허공개공보 WO 00/62735에 더욱 자세히 기재되어 있다. 국제특허공개공보 WO 00/62735의 전체 내용은 참조로서 본원에 삽입된다.

실시예

실시예 1 : 24시간 또는 48시간 후에 PPMK107을 차기 (subsequent) 투여함으로서 유발되는 치사율을 감소시키기 위한 PPMK107의 탈감작적 투여의 용도

0일째에 매개체 (5% 만니톨/1% 라이신) 또는 PPMK107 (3E+08 PFU/생쥐)를 C3H/Hen 생쥐 (9주령)에 정맥내로 (30초에 걸쳐) 투여하였다. 두번째 주입-PPMK107을 1E+10 PFU/생쥐 (30초 동안)의 용량으로 구성-을 다양한 시간 후 (3시간, 12시간, 24시간 및 48시간)에 투여하였다. 대조군 생쥐에는 추가로 주입하지 않으면서, PPMK107을 3E+08 PFU/생쥐 투여량으로만 최초 투여하였다. 하기 표 1에서 보는 바와 같이, 매개체를 최초 투여한 모든 생쥐가 1E+10 PFU 투여량 (그룹 5 내지 8, 표 1)으로 투여하고 난 후에 사망하였다. 대조적으로, 높은 투여량-1E+10 PFU-으로 차기 투여하기 24시간 및 48시간 전에 PPMK107를 3E+08 PFU로 투여한 생쥐는 치사로부터 보호되었다 (그룹 3 및 4, 표 1). 1E+10 PFU 투여량으로 투여하기 3시간 또는 12시간 전에 탈감작적 투여량으로 투여한 생쥐는 치사를 억제시키지 못했다 (그룹 1 및 2, 표 1). 이러한 결과는 PPMK107이, 각각 24시간 또는 48시간 이후에 이와 동일한 제제를 순차적으로 투여함으로써 유발되는 치사를 탈감작화시키는데 사용될 수 있음을 나타내어 준다.

[표 1]

24시간 또는 48시간 후에 PPMK107를 차기 (subsequent) 투여함으로써 유발되는 치사율을 감소시키기 위한 PPMK107의 탈감작적 투여의 용도

그룹 #	N (그룹당 생쥐의 수)	0일, 0시간째의 주입	2번째 주입 시간	2번째 주입	% 치사율
1	8	PPMK107, 3E+08PFU	3시간	PPMK107, 1E+10PFU	88%
2	8	PPMK107, 3E+08PFU	12시간	PPMK107, 1E+10PFU	100%
3	8	PPMK107, 3E+08PFU	24시간	PPMK107, 1E+10PFU	0%
4	8	PPMK107, 3E+08PFU	48시간	PPMK107, 1E+10PFU	0%
5	8	매개체 (vehicle)	3시간	PPMK107, 1E+10PFU	88%
6	8	매개체	12시간	PPMK107, 1E+10PFU	100%
7	8	매개체	24시간	PPMK107, 1E+10PFU	100%
8	8	매개체	48시간	PPMK107, 1E+10PFU	100%

9	6	PPMK107, 3E+08PFU	2번째 주입 안함	2번째 주입 안함	0%

산업상 이용 가능성

본 발명은 치료적 유효량의 뉴캐슬병 바이러스를 환자에 투여함으로써 종양을 가진 포유동물 환자를 효과적으로 치료할 수 있는 방법을 제공한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

치료적 유효량의 뉴캐슬병 바이러스를 환자에 투여하는 단계를 포함하며,

상기 바이러스는 1회 이상의 사이클로 환자에 투여되고;

최소 1회의 사이클은 탈감작적 투여량으로 1회 이상 투여하고 난 뒤에 증가된 투여량의 바이러스를 환자에 1회 이상 순차적으로 투여하는 단계를 포함하고;

상기 증가된 투여량 각각에서의 바이러스의 양은 탈감작적 투여량 각각에서의 바이러스의 양보다 더 많으며;

상기 최초의 증가된 투여량은 최초의 탈감작적 투여량으로 투여하고 난 뒤 18 내지 36 시간에 투여되는 것을 특징으로 하는,

종양을 가진 포유동물 환자의 치료방법,

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 상기 최초 증가된 투여량은 최초 탈감작적 투여량으로 투여하고난 뒤 24 내지 36시간에 투여되는 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 3.

제 1 항에 있어서, 상기 바이러스가 뉴캐슬병 바이러스의 메조제닉(mesogenic) 균주인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 4.

제 1 항에 있어서, 상기 바이러스가 전신적으로 투여되는 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 5.

제 4 항에 있어서, 상기 바이러스가 정맥내 투여되는 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 6.

제 5 항에 있어서, 상기 투여되는 바이러스가 뉴캐슬병 바이러스의 메조제닉 균주인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 7.

제 1 항에 있어서, 상기 바이러스 투여량이 24시간까지의 투여 시간 주기 (period)에 걸쳐 투여되고; 상기 투여량이, 투여 시간의 주기 내의 모든 10분의 샘플링 시간의 주기에서 환자 표면적의 제곱 미터 당 7.0×10^8 PFU까지의 속도로 투여되는 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 8.

제 7 항에 있어서, 상기 속도가 투여 시간의 주기 내의 모든 10분의 샘플링 시간의 주기에서 환자 표면적의 제곱 미터 당 2.0×10^8 PFU까지인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 9.

제 7 항에 있어서, 상기 투여 시간의 주기가 최소 1시간인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 10.

제 9 항에 있어서, 상기 투여 시간의 주기가 최소 3시간인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 11.

제 1 항에 있어서, 상기 환자가 인간 환자인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 12.

제 1 항에 있어서, 상기 환자가 비-인간 포유동물인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 13.

제 1 항에 있어서, 상기 종양의 크기가 바이러스의 투여 후에 감소되는 것을 특징으로 하는 치료방법.