



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0107738
 (43) 공개일자 2015년09월23일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 38/47</i> (2006.01) <i>A61K 31/337</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/4706</i> (2006.01) <i>A61K 31/704</i> (2006.01)
 <i>A61K 39/395</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 38/47</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/337</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2015-7018524</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2014년01월17일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2015년07월10일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2014/011995</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2014/113641
 국제공개일자 2014년07월24일</p> <p>(30) 우선권주장
 61/754,056 2013년01월18일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 클라인, 엘리스
 미국 29670-8839 사우스캐롤라이나주 펜들턴 웨스
 팅하우스 로드 300</p> <p>(72) 발명자
 클라인, 엘리스
 미국 29670-8839 사우스캐롤라이나주 펜들턴 웨스
 팅하우스 로드 300</p> <p>(74) 대리인
 양영준, 김영</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 66 항

(54) 발명의 명칭 **암의 면역 프로그래밍 및 치료를 위한 선택적 글라이코시다제 섭생**

(57) 요약

본 발명은 글라이코시다제(들)에 의한 암의 치료 및 예방에 관한 것이다. 다양한 양상에서, 본 발명은 전이 또는 재발을 방지하거나, 종래의 치료학적 섭생에 의한 성공적인 치료의 성과 및 치료율을 개선하기 위한 암의 치료 및 관리에 관한 것이다. 막대한 수준의 조사 및 약제학적 개발은 암의 치료에 중점을 둔다. 암은 여전히 약제학적 파이프라인의 최고의 표적 중 하나이다. 개발 중인 제품은 키나제 저해제로부터 신생혈관생성 저해제, 중앙 표적에 대한 단클론성 항체, 아픔토시스 유도제, 항종양 백신, 및 다양한 중앙 표적에 대한 다양한 세포독성 효과를 갖는 종래의 화학요법에 이른다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4706 (2013.01)

A61K 31/704 (2013.01)

A61K 39/395 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

암 치료의 성과 또는 반응률을 개선하는 방법으로서, 암 세포 및/또는 면역 세포 및/또는 혈청 단백질로부터 유효량의 글라이코실 잔기를 제거하기 위해 암에 대한 치료를 받은 한 명 이상의 환자에 면역관용성 (immunotolerant) 글라이코시다제(glycosidase)의 접생(regimen)을 투여하는 단계를 포함하는, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 글라이코시다제(들)는 악성 세포에 대한 항원의 제시를 촉진하고/하거나, 면역 캐스케이드를 촉진하는, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 글라이코시다제(들)는 뉴라미니다제(neuraminidase), 갈락토시다제(galactosidase), N-아세틸갈락토스아미니다제(N-acetylgalactosaminidase), 푸코시다제(fucosidase), 글루코시다제(glucosidase), N-아세틸글루코스아미니다제(N-acetylglucosaminidase) 및 만노시다제(mannosidase) 중 1종 이상을 포함하는, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 글라이코시다제(들)는 적어도 2종 또는 3종의 글라이코시다제 효소를 포함하는, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 글라이코시다제 효소는 뉴라미니다제 및/또는 β -갈락토시다제를 포함하는, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 한 명 이상의 환자는 상기 종양 또는 암 세포의 분자 분석을 겪지 않는, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 한 명 이상의 환자는 상기 종양 또는 암 세포의 항암제감수성 (chemosensitivity) 시험을 겪지 않는, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 생존에 불량한 예후를 갖는, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 각각 고형 종양을 포함하는, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, 상기 암은 고도 시알릴화된, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 암은 SCLC 및 NSCLC를 포함하는 폐암, 중피종, 뇌암, 교모세포종, 두경부암, 식도암, 유

방암, 림프종, 전립선암, 췌장암, 간암, 위암, 대장암 또는 직장암, 난소암, 자궁내막암, 자궁경부암, 고환암 및 흑색종 중 1종 이상인, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 12

제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 1 병기 또는 전전이성(premetastatic)인, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 13

제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 2 병기 또는 3 병기인, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 14

제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 4 병기 또는 전이성인, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 15

제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 비절제성(non-resectable)인, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 16

제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 다중약물 내성인, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 17

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 백혈병인, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 백혈병은 만성 골수성 백혈병(CML) 또는 급성 림프아구성 백혈병(ALL)이고, 약물 내성일 수 있는, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 차도 중인, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 20

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 재발인, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 글라이코시다제 섭생은 방사선 요법에 환자를 준비시키도록 투여되는, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 글라이코시다제 섭생은 방사선 요법 후에 투여되는, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 글라이코시다제는 방사선 요법 섭생 동안에 투여되는, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 24

제1항 내지 제16항 및 제19항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 글라이코시다제 접생은 임의로 선행 화학요법(neoadjuvant chemotherapy)과 함께 종양 절제 전에 투여되는, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 25

제1항 내지 제16항 및 제19항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 글라이코시다제 접생은 임의로 보조 화학요법과 함께 종양 절제 후에 투여되는, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자(들)는 안트라사이클린, 탁솔 또는 탁소이드, 빈카 알카로이드, 완화제, 삽입물질(intercalating agent), 면역조절제 또는 면역접합제, 키나제 저해제 및 질소 머스타드로부터 선택되는 화학요법을 받는, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자(들)는 토포아이소머라제 저해제(I 또는 II), 아포토시스 유도제, 프로테아제 저해제, 미세소관 저해제, 유사분열 저해제, 대사길항물질, 신호 전달 저해제, 에스트로겐 수용체 저해제, EGFR 저해제, Her2 저해제 또는 아로마타제 저해제를 받는, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자(들)는 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 아드리아마이신, 빈크리스틴, 카르무스틴, 시스플라틴, 5-플루오로유라실, 타목시펜, 프로다손, 산도스타틴, 미토마이신 C, 포스카르네트, 파클리탁셀, 도세탁셀, 겐시타빈, 플루다라빈, 카보플라틴, 류코보린, 타목시펜, 게세렐린, 케토코나졸, 류프롤라이드, 플루타마이드, 빈블라스틴, 빈데신, 비노렐린, 캄프토테신, 토포테칸, 이리노테칸 하이드로클로라이드, 에토포사이드, 미톡산트론, 테니포사이드, 암사크린, 메르바론, 피록산트론 하이드로클로라이드, 메토크세이트, 6-머캅토피린, 6-티오구아닌, 시타라빈(Ara-C), 트라이메트렉세이트, 아시비신, 알라노신, 피라조푸린, 펜토스타틴, 5-아자시티딘, 5-아자시티딘, 5-아자-5-아자-2'-데옥시시티딘, 아데노신 아라비노사이드(Ara-A), 클라드리빈, 프토라푸르, UFT(유라실과 프토라푸르의 조합), 5-플루오로-2'-데옥시유리딘, 5-플루오로유리딘, 5'-데옥시-5-플루오로유리딘, 하이드록시유레아, 다이하이드릴렌클로람부실, 티아조푸린, 옥살리플라틴, 멜팔란, 티오테파, 부설판, 클로람부실, 플리카마이신, 다카바진, 이포스파마이드 포스페이트, 사이클로포스파마이드, 피포브로만, 4-이포메아놀, 다이하이드릴렌페론, 스피로무스틴, 켈레나마이신, 사이토칼라신스(cytochalasins), 덤시팹타이드, 4'-사이아노-3-(4-(예를 들어, 졸라렉스(Zoladex)) 및 4'-사이아노-3-(4-플루오로페닐설폰일)-2-하이드록시-3-메틸-3'-(트라이플루오로메틸)프로피온아닐라이드 중 1종 이상을 받는, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자(들)는 허셉틴(Herceptin)과 같은 항-Her2/neu 항체, 얼비투스(Erbix)와 같은 항-EGFR 항체, 아바스틴(Avastin)과 같은 성장 인자 수용체 항체, 타세바(Tarceva), 이레사(Iressa) 또는 수니티닙과 같은 소분자 저해제 또는 리툭산(Rituxan)과 같은 항-CD20 중 1종 이상을 받는, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 환자(들)는 에를로티닙, 게피티닙, 라파티닙, 세톡시맵, 파니투무맵 또는 이마티닙을 받는, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 31

제26항에 있어서, 상기 환자는 스토마토크식(stomatotoxic) 화학요법을 받는, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 스토마토톡식 화학요법은 5-플루오로유라실, 메토티렉세이트, 시타라빈, 시스플라틴, 카보플라틴, 파클리탁셀, 도세탁셀, 독소루비신 및 에토포사이드 중 1종 또는 이들의 조합인, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 33

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 글라이코시다제 섭생은 화학요법에 대한 대안으로서 투여되는, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 환자는 화학요법 치료에 대한 불량한 후보인, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 35

제24항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 글라이코시다제 섭생은 화학요법 주기 전에 투여되는, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 36

제21항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 글라이코시다제 섭생은 화학요법 주기 사이에 투여되는, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 37

제24항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 글라이코시다제 섭생은 화학요법의 완료 후에 투여되는, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 38

제1항에 있어서, 상기 환자는 골수 이식을 받고, 상기 글라이코시다제 섭생은 이식 전에 및/또는 후에 제공되는, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 글라이코시다제 용량 및/또는 투여 빈도는 관절 불편 또는 불쾌감 연장을 발생시키지 않는, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 글라이코시다제(들)는 관절 불편 또는 불쾌감의 시기에 투여되지 않는, 암 치료의 성과 또는 반응률의 개선 방법.

청구항 41

화학요법 치료에 내성이 있는 종양을 치료하는 방법으로서, 면역관용성 글라이코시다제 섭생을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 화학요법 치료에 내성이 있는 종양의 치료 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 글라이코시다제 섭생은 실패한 화학요법 치료 후에 투여되는, 화학요법 치료에 내성이 있는 종양의 치료 방법.

청구항 43

제41항에 있어서, 상기 암은 화학요법 치료 후의 재발인, 화학요법 치료에 내성이 있는 종양의 치료 방법.

청구항 44

제41항에 있어서, 상기 암은 내성 암의 1개 이상의 바이오마커를 갖는, 화학요법 치료에 내성이 있는 종양의 치료 방법.

청구항 45

제41항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 글라이코시다제 용량 및/또는 투여 빈도는 불편 연장을 발생시키지 않는, 화학요법 치료에 내성이 있는 종양의 치료 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 글라이코시다제(들)는 관절 불편 또는 불쾌감의 시기에 투여되지 않는, 화학요법 치료에 내성이 있는 종양의 치료 방법.

청구항 47

암에 걸릴 소인이 있는 환자에서 암을 예방하는 방법으로서, 면역관용성 글라이코시다제 신호전달 섭생을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 암에 걸릴 소인이 있는 환자에서의 암의 예방 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 환자는 임의로 유방암, 대장암 또는 피부암인 유전적 소인을 특징으로 하는, 암에 걸릴 소인이 있는 환자에서의 암의 예방 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 환자는 적어도 2건의 이전의 암 발생을 갖는, 암에 걸릴 소인이 있는 환자에서의 암의 예방 방법.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 글라이코시다제는 설하, 비강, 포트(port), 진피내, 경구영양, 완와내, 정맥내, 근육내, 피하, 경피 및 협측으로부터 선택되는 경로에 의해 투여되는, 암에 걸릴 소인이 있는 환자에서의 암의 예방 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 글라이코시다제는 설하로 투여되는, 암에 걸릴 소인이 있는 환자에서의 암의 예방 방법.

청구항 52

제50항에 있어서, 상기 글라이코시다제(들)는 생물학적 기원을 갖거나, 면역 케스케이딩 활성을 유지하는 이의 유도체 또는 활성 모이어티인, 암에 걸릴 소인이 있는 환자에서의 암의 예방 방법.

청구항 53

제50항에 있어서, 상기 글라이코시다제는 생물학적 공급원 유래이거나, 재조합 또는 합성인, 암에 걸릴 소인이 있는 환자에서의 암의 예방 방법.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 글라이코시다제(들)는 적어도 1주, 적어도 1개월 동안 1일 평균 2회 내지 6회 투여되는, 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 상기 글라이코시다제(들)는 적어도 2개월, 적어도 4개월 또는 적어도 6개월 동안 1일 평균 2회 내지 6회 투여되는, 방법.

청구항 56

제54항에 있어서, 상기 환자는 후속하여 적어도 6개월 또는 적어도 1년 또는 적어도 2년 또는 적어도 5년 이상 동안 1일 약 1용량으로 만성적으로 치료되는, 방법.

청구항 57

제50항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 글라이코시다제 용량 또는 투약 빈도는 관절 불편과 같은 불편에 기초하여 조정되는, 방법.

청구항 58

뉴라미니다제, 갈락토시다제, N-아세틸갈락토스아미니다제, 푸코시다제, 글루코시다제, N-아세틸글루코사아미니다제 및 만노시다제 중 적어도 2종 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 59

제58항에 있어서, 상기 조성물은 뉴라미니다제 및 β-갈락토시다제를 포함하는, 조성물.

청구항 60

제58항 또는 제59항에 있어서, 상기 글라이코시다제는 총체적으로 대략 10⁻³mg 내지 10⁻⁸mg으로 존재하는, 조성물.

청구항 61

제60항에 있어서, 상기 조성물은 설하 전달을 위해 제형화된, 조성물.

청구항 62

제58항 내지 제61항 중 어느 한 항의 글라이코시다제 조성물의 투여를 위한 약물 어플리케이터(applicator)로서, 상기 어플리케이터는 적어도 100 용량의 글라이코시다제 조성물을 포함하는, 약물 어플리케이터.

청구항 63

제62항에 있어서, 상기 어플리케이터는 설하, 비강, 경피, 지효성(time release) 진피내, 완와내, 경구영양, 포트, 피하, 경구 또는 협측 전달을 위한, 약물 어플리케이터.

청구항 64

제62항에 있어서, 상기 어플리케이터는 설하 전달을 위한, 약물 어플리케이터.

청구항 65

제62항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 어플리케이터는 남은 용량의 무균성 조건을 유지시키는 방식으로 용량을 분배하는, 약물 어플리케이터.

청구항 66

제65항에 있어서, 상기 어플리케이터는 50 내지 100μl의 용량을 전달하는, 약물 어플리케이터.

발명의 설명

기술분야

[0001] 우선권

[0002] 본원은 2013년 1월 18일자에 출원된 미국 가출원 제61/754,056호(그 전문이 본 명세서에 참고로 포함됨)에 대한 우선권 및 이의 이익을 주장한다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 1종 이상의 글라이코시다제(glycosidase) 효소의 섭생(regimen)에 의해 발생한 면역 케스케이드에 의한 암의 치료 및 예방에 관한 것이다. 다양한 양상에서, 본 발명은 전이 또는 재발을 방지하거나, 종래의 암 치료에 의한 성공적인 치료의 성과 및 치료율을 개선하기 위한 암의 치료 및 관리에 관한 것이다.

배경기술

[0005]

막대한 수준의 조사 및 약제학적 개발은 암의 치료에 중점을 둔다. 암은 여전히 약제학적 파이프라인의 최고의 표적 중 하나이다. 개발 중인 제품은 키나제 저해제로부터 신생혈관생성 저해제, 종양 표적에 대한 단클론성 항체, 아포토시스 유도제, 항종양 백신, 및 다양한 종양 표적에 대한 다양한 세포독성 효과를 갖는 종래의 화학요법에 이른다. 많은 이 약물은 병용되어 사용되고, 오직 좁은 범위의 환자 또는 암 유형에 효과적이고, 몇몇은 특정한 암의 대상체 집단의 오직 약 10%이다. 문헌[*New England J. Med.* 2006, 355:2733-43; *New England J. Med.* 2004, 351:337-345]을 참조한다. 이러한 이유로, 대부분의 암 치료 섭생의 막대한 비용을 고려하면, 더 우수한 정확도로 환자가 소정의 치료에 반응할지를 예측하도록 시도하면서, 종양 분자적 또는 세포적 분석에 집중하는 대형 사업이 출현하고 있다. Bin Wu et al., Predictive value of MTT assay as an in vitro chemosensitivity testing for gastric cancer: one institution's experience, *World J Gastroenterol.* 2008, May 21;14(19) 3064-3068. 이 분자적 및 세포적 진단학은 그 자체가 비싸고, 암을 치료하는 데 있어서의 이의 전체 가치는 최고의 논쟁대상이다. 추가로, 몇몇 암은 매우 내성인 것으로 결정되거나 이용 가능한 활성제에 반응하지 않을 것이다.

[0006]

종래의 치료에 의한 성과를 실질적으로 개선하거나 종래의 치료에 대해 반응하는 환자의 수를 증가시키면서, 실험적 또는 잘 이해되지 않는 분자적 또는 세포적 시험에 대한 의존의 필요를 감소시켜 치료를 개인화하기 위해, 암 또는 특정한 유형의 암에 광범위하게 적용 가능한 치료가 필요하다.

발명의 내용

[0007]

본 발명은 암을 치료하고 약물 내성, 재발성 및/또는 전이성 암을 포함하는 암 치료의 성과를 개선하기 위한 조성물 및 방법, 및 초기 병기 암을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 치료는 환자에 대한 글라이코시다제 효소 섭생(예를 들어, 1종 이상의 글라이코시다제 효소의 섭생)의 생체내 투여를 포함한다. 다양한 실시형태에서, 글라이코시다제 섭생은 환자의 면역계에 의해 표적화되지 않는다. 다양한 실시형태에서, 글라이코시다제 섭생은 포유동물 세포(예를 들어, 암 세포 및/또는 면역 세포) 및/또는 혈청 단백질(예를 들어, 기 특이적 성분)에 대한 1개 이상의 말단 글라이코실기의 제거를 위해 1종 이상의 글라이코시다제 효소 활성을 제공한다. 글라이코시다제 치료는 암 세포 상에 항원 결정부위를 제시하고, 면역 세포 및/또는 혈청 단백질에 대한 이의 작용을 통해 면역 신호전달 캐스케이드를 발생시킨다. 표적화된 말단 글라이코실기는 무엇보다도 예를 들어 시알로실, 베타-갈락토실, N-아세틸갈락토스아미노, 푸코실, 글루코실, N-아세틸글루코사미노 및 만노실 잔기를 포함할 수 있다. 따라서, 글라이코시다제 섭생은 다양한 실시형태에서 무엇보다도 뉴라미니다제(neuraminidase), 갈락토시다제(galactosidase), N-아세틸갈락토사미니다제(N-acetylgalactosaminidase), 푸코시다제(fucosidase), 글루코시다제(glucosidase), N-아세틸글루코사미니다제(N-acetylglucosaminidase) 및 만노시다제(mannosidase) 중 1종 이상을 포함할 수 있다. 이론에 구속되고자 함이 없이, 상기 섭생은 면역 세포 및/또는 혈청 단백질의 표면으로부터 유효량의 글라이코실 구조(예를 들어, 시알산)를 제거하고, (정상 세포와 비교하여 비정상인 글라이코실 구조의 우세함을 가질 수 있는) 암 세포를 마스킹하지 않음으로써 면역 신호전달을 증가시켜, 암 세포가 면역 감시에 더 감수성일 수 있다. 이러한 방식으로, 글라이코시다제 섭생은 효과적인 면역 반응을 조직하거나 프로그래밍하여, 해로운 세포의 항원 표적화를 허용하면서 치료에 대해 적절한 수준의 사이토카인/케모카인 캐스케이드를 발생시킨다. 이것 또는 다른 실시형태에서, 글라이코시다제 효소는 주요한 말단 글라이코실 잔기(예를 들어, 뉴라미니다제 및/또는 갈락토시다제)에 특이적인 적어도 1종의 효소, 및 암 세포 및/또는 면역 세포의 표면 상의 주요한, 끝에서 두번째의 글라이코실 잔기(예를 들어, 베타-갈락토시다제, 푸코시다제 또는 만노시다제)에 특이적인 적어도 1종의 효소를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 이러한 효소는 암 치료에 대해 뉴라미니다제와 상승적으로 작용한다. 상기 섭생은 암과 싸우는 데 중요한 환자의 면역계를 이상조절하지 않고(그러나 대신에 이를 조직함), 심지어 면역 세포에 해로운 영향을 미치는 소정의 수준의 세포독성 화학요법 및/또는 방사선 요법의 존재 하에 효과적이다. 추가로, 상기 섭생은 수술 절제, 방사선 또는 화학요법을 모두 감소시키거나 피하면서 초기 병기 암을 감소시키거나 제거하도록 적용 가능하거나; 상기 섭생은 재발을 방지하도록 만성 치료에, 또는 재발 또는 독립 암이 발생한 경우에는 반복 치료에 이용될 수 있는데, 왜냐하면 상기 물질(들)은 다양한 실시형태에서 면역계에 의해 표적화되지 않기 때문이다. 다양한 실시형태에서, 상기 섭생은 정상 세포로부터의 시알산 또는 다른 글라이코실 구조의 과도한 제거를 피하여 이것은 정상 기능을 보유한다.

[0008]

상기 치료 섭생은 암 유형에 걸쳐 또는 특정한 유형의 암에 대해 환자 집단에 걸쳐 광범위하게 적용 가능하고, 따라서 높은 성공률을 제공한다. 따라서, 동일한 유형 및 병기의 암을 갖는 10명 이상의 환자 또는 20명 이상의 환자 또는 50명 이상의 환자 또는 100명 이상의 환자가 치료되는 경우, 더 예측 가능하고 개선된 성과가 얻어진다. 상기 치료 섭생은 분자 종양 분석 또는 다른 항암제감수성(chemosensitivity) 도구에 의존할 필요가 없다. 다양한 실시형태에서, 치료는 종양 절제, 방사선 요법 및 화학요법을 비롯한 다른 치료에 의해 성공률을 증가시

킨다. 예를 들어, 몇몇 실시형태에서 글라이코시다제 접생은 환자의 기능 상태(performance status)를 증대시켜, 이들은 종래의 암 치료를 더 잘 견딜 수 있고/있거나 면역 독성 화학요법 및 방사선 요법의 치료학적 지수(therapeutic index)를 증가시킬 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 상기 치료 접생은 암 세포의 침습성을 감소 시키고/시키거나, 중앙 용적을 감소시켜, 수술 전의 수술 전 보조 치료에 상기 접생이 유용하게 한다. 본 발명은 암 환자에 걸쳐 치료가 덜 불균일하게 하고 실질적인 개인화된 중재의 필요를 감소시킴으로써 암 치료를 혁신시킨다.

[0009]

또 다른 양상에서, 본 발명은 뉴라미니다제, 갈락토시다제, N-아세틸갈락토스아미니다제, 푸코시다제, 글루코시다제, N-아세틸글루코사아미니다제 및 만노시다제 중 적어도 2종 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 예를 들어, 상기 조성물은 뉴라미니다제 및 β -갈락토시다제를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 글라이코시다제는, 총체적으로 또는 개별적으로, 약 10^{-3} mg 내지 10^{-8} mg으로 존재한다. 상기 조성물은 설하 및 비경구 전달을 포함하는 다양한 투여 경로에 대해 제형화될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010]

일 양상에서, 본 발명은 암 치료의 성과 또는 반응율을 개선하는 방법을 제공한다. 이 양상에서, 본 발명은 암에 대한 치료를 받는 한 명 이상의 환자에게 1종 이상의 글라이코시다제 효소의 *생체내* 접생을 투여하는 단계를 포함한다. *생체내* 접생은 면역 세포 및/또는 혈청 단백질의 표면으로부터 유효량의 글라이코사이드, 특히 몇몇 실시형태에서 시알산의 제거를 통해 면역 신호전달을 자극하고, (또한 유효량의 글라이코실 구조의 제거에 의해) 암 세포를 마스킹하지 않고, 정상 세포로부터의 시알산을 포함하는 글라이코사이드의 과도한 제거를 피한다. 상기 접생은 발생한 면역 캐스케이드에 의한 암 세포의 지속적인 항원 표적화를 허용한다. 몇몇 실시형태에서, 상기 접생은, 암 세포 상에 주요하고, 다양한 실시형태에서 말단 또는 끝에서 두번째의 글라이코사이드인, 글라이코사이드의 제거에 활성인 효소를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 상기 접생은 뉴라미니다제 및 주요한 끝에서 두번째의 글라이코실 잔기의 제거에 특이적인 제2 글라이코시다제를 포함하고, 이것은 글라이코실 사슬의 재시알릴화 및/또는 재캡핑을 피하거나 예방하거나 느리게 함으로써 상승적 치료를 제공할 수 있다. 보조 치료로서 포함되고 편리한 환자 용량 모니터링을 수반하는 실시형태를 포함하는, 투여 접생은 본 명세서에서 자세히 기재되어 있다. 이 양상에 따르면, 상기 방법의 유효성은 많은 종래의 치료와 달리 암의 분자 특징 또는 환자의 독특한 생물학에 심하게 의지하지 않는다. 따라서, 암 세포가 글라이코시다제 치료에 의해 항원으로 노출되는 것에 광범위하게 감수성이므로, 상기 방법은 환자(들)가 치료 전의 중앙 또는 암 세포의 분자 분석을 받을 것을 요하지 않는다.

[0011]

많은 암 치료가 세포 성장 또는 증식을 담당하거나 이에 관련된 세포 인자에 표적화되고/되거나, 암이 대개 이 세포 결정부위에서 약물 내성을 발전시키므로, 생체검사에 의해 제거된 암 세포는 흔히 중앙 마커의 분자 분석으로 처리된다. 몇몇 경우에, 이용 가능한 치료에 대한 잠재적 감수성 또는 내성을 이해하기 위해 중앙 세포의 분자 프로파일이 생성된다. 예시적인 분자 분석은 하나 이상의 VEGF, PDGFR β , CD31, HER2, PTEN, ERCC1, BRCA1, TOPO2 α , Ki-67, P53, TS, ER, PR, 또는 하나 이상의 EGFR, ALK, KRAS, BRAF 및 PI3K에서의 돌연변이의 존재 또는 과발현을 포함한다. 다양한 실시형태에서 본 명세서에 기재된 접생의 효능은 특정한 바이오마커의 돌연변이의 발현에 따라 달라지지 않는다. 따라서, 몇몇 실시형태에서, 상기 방법은 암 치료에 대한 감수성 또는 내성을 예측하기 위해 (예를 들어, 하나 이상의 성장 인자 또는 성장 인자 수용체 발현 또는 과발현, 중앙 억제자 단백질 발현, 아포토시스 마커 발현, DNA 보수 단백질 발현 또는 키나제 돌연변이에 대해) 중앙의 분자 분석을 배제한다.

[0012]

이것 또는 다른 실시형태에서, 환자의 중앙 세포는 실험실내 항암제감수성 분석으로 처리되지 않는다. 항암제감수성 검정은 실험실내 화학요법에 의해 살해된 중앙 세포의 수를 측정하는 실험실 시험이다. 예시적인 항암제감수성(또는 "화학반응(chemoresponse)" 검정)은 미국 2011/0238322(이의 설명은 그 전문이 참고로 본 명세서에 포함됨)에 기재되어 있다. 글라이코시다제 접생이 중앙 세포에 대해 광범위한 유효성을 갖고, 사실 본 명세서에 기재된 다른 화학요법제의 유효성을 증가시키므로, 항암제감수성 시험은 덜 유용해진다.

[0013]

다른 실시형태에서, 환자는 종래의 치료에 의해 생존에 불량한 예후를 갖는 것으로 결정되었다. 예를 들어, 예후는 5년 미만, 3년 미만, 2년 미만 또는 1년 미만의 예상 생존(예를 들어, 50% 초과 생존의 기회)일 수 있다. 예후는 방사선요법 및/또는 화학요법에 대한 암 유형의 집단 반응율을 포함하는 암의 유형에 기초할 수 있고/있거나, VEGF, PDGFR β , CD31, HER2, PTEN, ERCC1, BRCA1, TOPO2 α , Ki-67, P53, TS, ER, PR, 또는 하나 이상의 EGFR, ALK, KRAS, BRAF 및 PI3K에서의 돌연변이의 발현 수준을 포함하는 중앙 세포의 분자 규명에 기초할 수 있다. 대안적으로, 예후는 화학요법 내성, 암 재발의 가능성 또는 생존에 대한 고위험 그룹을 나타내는

암의 유전자 발현 서명에 기초할 수 있다. 유전자 발현 서명은 치료에 대한 종양 반응 및/또는 예후에 대한 종양의 다른 분류를 예측하는 데 점점 더 이용 가능해진다. 예시적인 유전자 발현 서명은 PCT/US2012/022594(대장암), US 제8,211,643호(NSCLC), US 2010-0331210(유방암), 미국 특허 제7,056,674호, 미국 특허 제7,081,340호, 미국 특허 제7,569,345호 및 미국 특허 제7,526,387호(이들 각각은 그 전문이 참고로 본 명세서에 포함됨)에 기재되어 있다. 몇몇 실시형태에서, 예후는 부분적으로 환자의 컨디션 및 전반적 건강 또는 기능 상태(하기 더 자세히 기재됨)에 기초한다. 따라서, 몇몇 실시형태에서, 글라이코시다제 섭생은 종래의 단독 치료로 불량한 예후를 갖는 환자에게 투여된다.

[0014] 몇몇 실시형태에서, 글라이코사이드 섭생은 수술, 방사선 또는 화학요법의 필요를 실질적으로 감소시키거나 제거하기 위해 초기 병기 암을 갖는 환자에게 투여된다. 예를 들어, 섭생은 1개월 내지 4개월(예를 들어, 1-2개월) 동안 투여될 수 있고, 환자는 이후 절제 또는 화학요법을 포함하는 종래의 치료의 필요에 대해 재평가된다. 재평가는 일반적으로 종양 용적, 혈액 페널(본 명세서에 기재됨), 악성종양 마커, 및 환자의 전반적 건강 또는 컨디션의 개선을 포함한다.

[0015] 다양한 실시형태에서, 글라이코시다제 섭생은 질환 상태의 진행을 방지하고, 화학요법 및/또는 방사선 요법을 수용하는 환자의 능력을 증대시키기 위해(또는 이러한 치료의 필요를 가능하게 피하도록) 더 높은 기능 상태(예를 들어, 카르노프스키(Karnofsky) 점수 시스템을 이용하여 적어도 80% 또는 적어도 70%)를 갖는 환자에게 투여된다. 예를 들어, 이 실시형태에서, 글라이코시다제 치료를 개시하는 시기의 환자는 보행 가능하고 자기 관리할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 글라이코시다제 섭생은 종래의 방사선요법 및/또는 화학요법이 관용적이라도 낮은 기능 상태(예를 들어, 카르노프스키 점수 시스템을 이용하여 50% 미만, 30% 미만 또는 20% 미만)를 갖는 환자에게 투여된다. 이 실시형태에서, 글라이코시다제 치료를 개시하는 시기의 환자는 침대 또는 의자에 매우 의존하고, 심지어 자기 관리가 불가능하다. 본 명세서에 기재된 글라이코시다제 섭생은 종래의 화학요법 치료 또는 방사선 요법을 허용하거나 치료에 관용을 나타내는 환자의 능력을 개선하기 위해 (예를 들어, 치료 1개월 내지 약 6개월 후, 또는 치료 1개월 내지 약 4개월 후) 환자의 기능 상태를 증가시키는 능력을 가질 것이다. 몇몇 실시형태에서, 글라이코시다제 치료는 이의 진행된 병기 또는 기능 상태로 인해 방사선 또는 화학요법에 부적합하다고 생각되는 환자에게 투여된다. 이러한 실시형태에서, 글라이코시다제 섭생은 이러한 치료에 대한 적합성을 증대시킨다.

[0016] 몇몇 실시형태에서, 환자는 노인, 예컨대 적어도 65세 또는 적어도 70세 또는 적어도 75세이고, 따라서 방사선 및/또는 화학요법 또는 수술에 덜 적합할 수 있다.

[0017] 기능 상태는 임의의 시스템을 이용하여 정량화될 수 있다. 환자의 기능 상태를 점수 매기는 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 측정치는 환자가 화학요법을 받을 수 있는지를 결정하기 위해, 용량 조절을 조정하기 위해 및 완화(palliative) 치료의 강도를 결정하기 위해 대개 이용된다. 카르노프스키 점수 및 주브로드(Zubrod) 점수를 포함하는 다양한 점수 시스템이 존재한다. 평형 점수 시스템은 기능의 전반적 평가(Global Assessment of Functioning: GAF) 점수를 포함하고, 이것은 정신의학의 진단 및 통계 매뉴얼(Diagnostic and Statistical Manual: DSM)의 제5 축으로서 도입된다. 카르노프스키 점수는 100으로부터 0에 이르고, 100은 "완벽한" 건강이고, 0은 사망이다. 점수는 10의 간격으로 이용될 수 있고, 100%는 정상이고, 불만 없고, 질환의 징후 없는 것이고; 90%는 정상 활동이 가능하고, 질환의 증상 또는 징후가 아주 적은 것이며, 80%는 약간의 어려움, 약간의 증상 또는 징후를 가지면서 정상 활동하는 것이고; 70%는 정상 활동 또는 작업이 가능하지 않지만 자신이 관리하는 것이며; 60%는 약간의 도움을 요하고, 대부분의 개인 필요를 관리할 수 있는 것이고; 50%는 자주 도움을 요하고, 빈번한 의학 관리는 요하는 것이고; 40%는 거동이 어렵고, 특별 관리 및 도움을 요하는 것이고; 30%는 거동이 매우 어렵고, 사망 위험은 없지만 입원 허가되는 것이고; 20%는 매우 아프고, 입원 허가가 긴급히 요구되고, 보조적 수단 또는 치료가 필요한 것이고; 10%는 빈사상태의 진행성 치명적 질환이 진행하는 것이다. 기능 상태에 대한 주브로드 점수 시스템은 0, 완전 활동적이고, 제한 없이 모든 질환 이전의 기능을 수행할 수 있는 것; 1, 신체적으로 몹시 힘든 활동이 제한되지만, 보행 가능하고 가벼운 집안일, 사무실 업무와 같은 가볍거나 움직이지 않는 성질의 일을 수행할 수 있는 것; 2, 보행 가능하고 모든 자가 관리를 수행할 수 있지만, 깨어있는 시간의 50% 초과까지 임의의 작업 활동을 수행할 수 없는 것; 3, 오직 제한된 자가 관리를 할 수 있고, 깨어있는 시간의 50% 초과로 침대 또는 의자에 있는 것; 4, 완전히 거동이 어렵고, 임의의 자가 관리를 수행할 수 없고, 침대 또는 의자에 완전히 있는 것; 5, 사망을 포함한다.

[0018] 본 명세서에 기재된 방법은 고형 종양 및 백혈병을 포함하는 다양한 암에 적용 가능하다. 몇몇 실시형태에서, 암은 매우 시알릴화된 것이다. 다양한 실시형태에서, 암은 연조직 육종, 편평 세포 암종, 섬유암종, 근육종, 골원성 육종, 혈관육종, 내피육종 또는 상피 암종이다. 몇몇 실시형태에서, 종양 조직학은 장액선 선암, 자궁내막

양 선암, 점액 선암, 미분화 선암, 이행성 세포 선암 또는 선암이다. 예시적인 암은 SCLC 및 NSCLC를 포함하는 폐암, 중피종, 뇌암, 교모세포종, 두경부암, 식도암, 유방암, 림프종, 전립선암, 췌장암, 간암, 위암, 신장암, 대장암 또는 직장암, 난소암, 자궁내막암, 자궁경부암, 고환암 및 흑색종을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 암은 백혈병, 예컨대 만성 골수성 백혈병(CML) 또는 급성 림프아구성 백혈병(ALL)이다. 몇몇 실시형태에서, 암은 전이성 결장암이다. 몇몇 실시형태에서, 암은 비절제성 간암 또는 뇌암이다. 몇몇 실시형태에서, 암이 비절제성 고형 종양인 경우, 글라이코시다제 섭생은 시간(예를 들어, 하기 기재된 바대로 치료의 적어도 6개월 또는 적어도 1년)에 걸쳐 종양을 감소시키고/시키거나 제거한다.

[0019]

본 발명은 암의 유형 및 병기에 따라 달라질 수 있는 이점을 제공한다. 예를 들어, 몇몇 실시형태에서, 종양은 기초하는 조직을 침습하지 않고, 글라이코시다제 섭생은 악성종양의 진행을 방지하고 추가의 침습을 방지하기에 효과적이다. 또 다른 실시형태에서, 암은 기초하는 조직을 침습하지만, 국소적인 림프절 관여 또는 전이가 없다. 이러한 실시형태에서, 글라이코시다제 섭생은 조직의 연속 침습을 방지하거나 느리게 한다. 다른 실시형태에서, 국소적인 림프절 관여가 있지만, 먼 부위로의 전이가 없다. 이러한 실시형태에서, 글라이코시다제 섭생에 의해 완전 전이가 피해지거나 지연된다. 또 다른 실시형태에서, 치료 섭생은 다중 전이성 병소(foci)에서 먼역 공격을 자극하는 것을 돕는다. 이론에 구속되고자 함이 없이, 본 발명의 섭생은 암 세포의 직접적인 생체내 탈글라이코실화의 이점을 면역 세포 및/또는 혈청 단백질의 탈글라이코실화로 인한 면역 신호전달의 상보적인 증가와 균형을 맞춘다. 탈시알릴화가 탈글라이코실화 투약의 용량 및/또는 빈도에 의해 유리한 스트레스홀드(threshold) 내에 유지되므로, 정상 세포 기능을 방해할 수 있는 실질적인 탈글라이코실화의 상당한 해로운 효과가 피해진다. 문헌[Varki and Gagneux, *Multifarious roles of sialic acids in immunity*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1253:16-36 (2012)]을 참조한다. 적절한 생체내 탈글라이코실화(예를 들어, 탈시알릴화)가 몇몇 실시형태에서 본 명세서에서 자세히 기재된 환자 조정 용량에 의해 성취된다.

[0020]

암의 병기는 환자 관리의 맥락에서 글라이코시다제 섭생의 적절한 이용을 결정할 수 있다. 예시를 위해, 전체 병기 그룹화를 이용하여, 1 병기 암은 신체의 일 부분에 국재화되고; 2 병기 암은 국재적으로 진행된 것이고; 3 병기 암도 그러하다. 암이 2 병기 또는 3 병기로 지정되는지는 특정한 유형의 암에 따라 달라질 수 있고; 예를 들어, 호치킨병에서, 2 병기는 횡격막의 오직 한 부분에서의 이환된 림프절을 나타내지만, 3 병기는 횡격막의 위와 아래의 이환된 림프절을 나타낸다. 2 병기 및 3 병기에 대한 특정한 기준은 따라서 진단에 따라 다르다. 4 병기 암은 대개 다른 장기 또는 신체에 걸쳐 전이되거나 퍼진다. 따라서, 몇몇 실시형태에서, 암은 1 병기이고, 국재적으로 진행되지 않는다. 이 실시형태에 따라, 글라이코시다제 섭생은 질환 진행을 방지하고, 몇몇 실시형태에서는 암은 제거될 수 있고, 몇몇 실시형태에서는 종기보다는 더 해로울 수 있는 세포독성 화학요법, 또는 수술 없이 제거될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 암은 2 병기 또는 3 병기이고, 즉 암은 국재적으로 진행될 수 있다. 이러한 실시형태에서, 본 발명은 전이를 방지하고 암 진행을 느리게 하거나 지연시키거나 종양 용적을 감소시키고 환자 적합성을 증가시키는 것을 돕고, 이것은 화학요법, 방사선요법 및/또는 절제가 더 효과적이게 한다. 또 다른 실시형태에서, 암은 4 병기 또는 전이성이다. 이러한 실시형태에서, 상기 섭생은 전이를 조절하거나 감소시키거나 제거하고 종양 부담을 감소시키는 것을 돕는다. 이러한 경우에, 글라이코시다제 섭생은 본 명세서에 기재된 다른 암 치료와 함께 제공될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 글라이코시다제 섭생은 환자의 전체 컨디션(예를 들어, 기능 상태)를 증가시키는 것을 도와 화학요법 및/또는 방사선요법은 추천 용량에서 관용적일 수 있다.

[0021]

몇몇 실시형태에서, 암은 비절제성이고, 글라이코시다제 섭생은 질환을 예방하거나 이의 진행을 지연시키도록 제공된다. 비절제성 암은 전이성 병소의 수로 인해 또는 이것이 수술 위험 구역에 있기 때문에 수술로 제거될 수 없는 악성종양이다. 몇몇 실시형태에서, 글라이코시다제 섭생은 화학요법 및/또는 방사선 요법 전에 환자를 준비시키고/시키거나, 종양 용적을 감소시키고, 필요한 화학요법 또는 방사선의 용량을 감소시킬 수 있다.

[0022]

몇몇 실시형태에서, 암은 다중약물 내성이다. 예를 들어, 환자는 실질적인 반응 없이 화학요법의 하나 이상의 주기를 받을 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 종양은 다중약물 내성의 1개 이상의 마커를 갖는다. 이러한 마커는 화학반응 검정 또는 분자 검정(이미 기재된 것을 포함)을 포함할 수 있다. 따라서, 본 명세서에서 사용되는 바대로, 용어 "다중약물 내성"은 암이 병용 화학요법의 적어도 하나의 주기에 비반응성을 나타내거나, 대안적으로, 도세탁셀, 파클리탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 카보플라틴, 시스플라틴, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 옥살리플라틴, 카르무스틴, 플루오로유라실, 잼시타빈, 사이클로포스파마이드, 이포스파마이드, 토포테칸, 에블로티닙, 에토포사이드 및 미토마이신(이들에 필적하는 물질을 포함) 중 적어도 2종에 대해 내성으로(진단학적으로) 점수 매겨진다는 것을 의미한다. 이러한 실시형태에서, 글라이코시다제 섭생은 치료학적 창을 증가시켜, 화학요법이 더 효과적이게 만들 수 있다.

- [0023] 몇몇 실시형태에서, 환자는 차도 중에 있다. 차도를 성취한 환자의 경우, (글라이코시다제 치료와 함께 또는 이것 없이) 종래의 암 치료에 의하더라도, 글라이코시다제 섭생은 차도의 기간을 유지시킨다. 이러한 실시형태에서, 이 환자는 재발을 피하거나 지연시키기 위해 만성 글라이코시다제 치료에 놓일 수 있다. 본 명세서에 기재된 바와 같은 만성 치료는 정상 면역 기능을 실질적으로 방해하지 않으면서 1년 초과, 2년, 5년 이상 동안 진행될 수 있다.
- [0024] 다른 실시형태에서, 암은 초기 암의 종래의 화학요법 후의 재발이다. 대개, 재발성 암은 약물 내성을 발생시키고, 따라서 치료하기 특히 어렵고, 생존에 빈약한 예후가 대개 따라온다. 이러한 실시형태에서, 다른 치료와 함께 또는 이것 없이 본 명세서에 기재된 글라이코시다제 섭생은 생존을 연장시키고, 더 우수한 삶의 질을 위해 비효과적인 화학요법으로부터의 불필요한 독성을 피할 수 있다.
- [0025] 몇몇 실시형태에서, 글라이코시다제 섭생은 방사선 요법에 환자를 준비시키도록 투여되거나, 다른 실시형태에서, 글라이코시다제 섭생은 환자가 방사선 요법으로부터 회복하는 것을 돕도록 방사선 요법 후 투여된다. 대안적으로 여전히, 글라이코시다제 섭생은 성과를 증대시키고/시키거나 부작용을 감소시키기 위해 방사선 요법 섭생 동안 투여될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 섭생은 칸디다증, 임파선염, 헤르페스 감염, 심 진균 감염, 박테리아 감염, 영양실조, 탈수, 구강건조증 및 경구 점막염(OM)으로부터 선택된 화학요법 및/또는 방사선 요법의 부작용을 방지하거나 지연시킨다. 상기 섭생은 몇몇 실시형태에서 화학요법 및/또는 방사선 요법에서의 중지 및/또는 중단 필요, 및 방사선 요법 및/또는 화학요법 치료 섭생의 거부를 감소시킨다. 소정의 실시형태에서, 본 발명은 흉반, 부종, 궤양, 과각화증 및 환자의 구강에서의 가막성 점막으로부터 선택된 병증을 예방하거나 이의 발병을 지연시킨다.
- [0026] 몇몇 실시형태에서, 글라이코시다제 섭생은 경구 점막염을 예방하거나 이의 발병을 지연시키는 것을 제공한다. 경구 점막염(OM) 또는 위염은 암 화학요법 및 방사선 요법의 흔하고 쇠약하게 하는 합병증이다. OM은 방사선 요법제 및 화학요법제, 및 다른 세포독성 치료제의 투여에 반응하여 발생하는, 경구 점막 및 구강에서의 경구내 연조직 구조의 염증성 반응이다. 이것은 통상적으로 뺨 및 입술의 내면, 입의 바닥, 혀의 측면 및 혀의 하면 및 연구개에 영향을 미친다. 병변은 또한 연구개 및 혀의 상면에서 발생할 수 있다. 구체적으로, OM은 스토마토독성(stomatotoxic) 화학요법제의 전신 효과 및 경구 점막 또는 구강에 지시된 방사선의 국소 효과로부터 생긴다. 점막염은 화학요법 또는 방사선요법의 완전 섭생에 관용을 나타내는 환자의 능력을 제한하여, 치료의 유효성에 영향을 미칠 수 있다. 추가로, 화학요법 및 방사선요법으로부터 발생하는, 경구 점막이 손상되고 면역력이 감소한 환자는 또한 입에서 기회 감염에 걸리기 쉽다. 따라서, OM이 가능한 잘 예방되거나 감소되는 것이 중요하다. 따라서, 본 발명의 이 양상에 따르면, 환자는 충분한 영양 상태를 유지시키고 OM과 관련된 상당한 통증 및 불편을 피함으로써 계획된 치료 과정을 잘 완료할 수 있다.
- [0027] 몇몇 실시형태에서, 환자는 두경부암에 대해 방사선 요법을 받는다. 예를 들어, 암은 구강, 인두, 하인두 또는 후두의 편평 세포 암종일 수 있다. 다른 실시형태에서, 두경부암은 침샘 종양, 림프종 또는 육종이다. 환자는 하나 또는 복수의 경구 부위에서 방사선 수술을 받을 수 있다. 이러한 종양을 표적화하는 방사선 요법은 (종래에) OM을 유도하는 효과를 갖는다.
- [0028] 이러한 방사선 요법 이외에 또는 이에 대한 대안으로서, 몇몇 실시형태에서, 환자는 화학요법 섭생, 예컨대 종래에 점막염을 유도하는 화학요법(스토마톡신)을 받을 수 있다. 화학요법은 예를 들어 파클리탁셀, 독소루비신, 미트라마이신, 도세탁셀, 백금계 화학요법(시스플라틴 및 카보플라틴을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않음), 미토마이신, 메토트렉세이트, 플루오로유라실, 5-플루오로유라실(5-FU), 비노렐빈, 토포테칸, 이리노테칸, 블레오마이신, 블레오마이신 하이드록시유레아, 미토마이신, 악티노마이신, 토포아이소머라제 I 및 II 저해제, 안트라사이클린, 에피루비신, 이다루비신, 미톡산트론, 발루비신, 에토포사이드, 테니포사이드, 루비테칸 및 이들의 유도체일 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 화학요법은 탁산 및/또는 대사길항물질 및/또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다.
- [0029] 두경부에 대한 종래의 방사선 요법을 받은 환자는 통상적으로 치료 시작 약 2주 내에 흉반 및 입 쓰림을 경험하고, 대개 이후의 2주 내에 경구 상피에 대해 더 중증의 손상을 발생시킨다. 화학요법 및 방사선요법 둘 다 투여될 때, 경구 점막염의 발병률 및 중증도는 악화될 수 있다.
- [0030] 글라이코시다제 섭생은 방사선 요법에 대한 준비 시 투여되거나, 방사선 요법과 투여되거나, 방사선 요법 후 회복을 위해 투여된다. 방사선 요법은 외부 빔 치료(External beam therapy: EBT) 또는 강도 조절 방사선 요법(Intensity-modulated radiation therapy: IMRT)를 포함할 수 있다. EBT는 고에너지 x선의 빔을 종양의 자리에 전달한다. 빔은 (보통 선형 가속기에 의해) 환자 외부에서 생성되고, 종양 부위에서 표적화된다. 이 x선은 암

세포를 파괴할 수 있고, 조심스런 치료 계획은 둘러싼 정상 조직이 남겨지게 한다. 환자의 신체 내에 방사선원이 위치하지 않는다. IMRT는 정확한 방사선 용량을 악성 종양 또는 종양 내의 특정 구역에 전달하기 위해 컴퓨터 제어 x선 가속기를 사용하는 고정확도 방사선요법의 고급 방식이다. 방사선 용량은 건강한 세포에 대한 방사선 노출을 최소화하면서 종양에 더 높은 방사선 용량을 집중시키기 위해 방사선 빔의 강도를 조절하거나 제어함으로써 종양의 3차원(3-D) 형상에 들어맞도록 설계된다. 근접치료법(brachytherapy)이 또한 이용될 수 있고, 이것은 일시적 또는 영구적일 수 있는 치료 부위로 실행되는 밀봉 방사선원을 이용한다.

[0031] 통상적으로, 방사선 요법은 5주 내지 7주 동안 1일 1회 또는 2회, 1주 약 5일 제공된다. 본 발명의 소정의 실시형태에서, 방사선 요법의 과정은 3주 내지 10주 기간이다. 방사선 요법의 과정은 약 5주 내지 약 7주 기간일 수 있다. 방사선 요법의 과정은 1주 약 5회 내지 약 15회의 방사선 요법을 수반할 수 있다. 방사선 요법의 과정은 1주 약 7회 내지 약 10회의 방사선 요법을 수반할 수 있다. 환자는 5주 내지 약 7주 동안 1일 1회 또는 2회, 1주 적어도 5일의 방사선 요법을 받을 수 있다.

[0032] 두경부암에 관한 경우, 방사선 요법의 과정은 적어도 하나의 경구 부위에 대해 적어도 약 30Gy의 축적 용량을 수반할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 방사선 요법의 과정은 적어도 하나의 경구 부위에 대해 적어도 약 40Gy, 약 50Gy, 약 60Gy 또는 약 70Gy의 축적 용량이다. 따라서, 방사선 요법의 과정은 적어도 하나의 경구 부위에 대한 약 50 내지 약 75Gy의 축적 용량을 수반할 수 있다. 이러한 실시형태에서, 단일 일일 비율은 적어도 하나의 경구 부위에 대해 약 1.5Gy 내지 약 2.5Gy이다. 물론, 일일 비율 및 축적 용량은 3개 또는 4개의 경구 부위를 포함하는 2개 이상의 경구 부위에 관한 수 있다.

[0033] 몇몇 실시형태에서, 환자는 화학요법 및 방사선 요법 둘 다를 받는다. 화학요법은 탁산, 대사길항물질 및/또는 항생제(이들로 제한되지는 않음)를 포함하는 스토마토독식 화합물을 수반할 수 있다. 다양한 실시형태에서, 화학요법은 시스플라틴, 플루오로우라실, 카보플라틴 및/또는 파클리탁셀의 투여를 포함한다. 화학요법이 시스플라틴을 포함하는 경우, 환자는 1개월마다 2회 내지 약 4회 약 80 내지 약 100mg/m²의 시스플라틴을 받을 수 있다. 예를 들어, 환자는 대략 3주마다(매 3주에 1회) 약 80 내지 약 100mg/m²의 시스플라틴을 받을 수 있다. 시스플라틴을 대략 주마다의 용량으로 투여하는 경우, 용량은 약 30 내지 40mg/m²의 범위일 수 있다.

[0034] 다른 실시형태에서, 화학요법은 방사선 요법의 기간 동안 제공될 수 있는데, 왜냐하면 이것이 방사선 요법의 과정 전에 제공되는 것보다 더 효과적일 수 있기 때문이다. 특히, 암이 진행되면서(3 병기 또는 4 병기 진행), 방사선 요법 스케줄은 때때로 화학요법을 포함한다. 방사선 요법과 함께 가장 흔히 제공되는 약물은 시스플라틴(플라티놀(Platinol)) 및 세특시맵(엘비투스)이다. 종종, 다른 약물은 플루오로우라실(5-FU, 아드루실(Adrucil)), 카보플라틴(파라플라틴(Paraplatin)) 및 파클리탁셀(탁솔(Taxol))을 포함할 수 있다. 화학요법은 적은 1일 용량, 보통의 적은 주마다의 용량, 또는 3주 내지 4주마다의 비교적 더 많은 용량을 포함하는 다양한 방식으로 제공될 수 있다.

[0035] 글라이코시다제의 섭생은 방사선 요법의 각각의 일자에 또는 (대략) 각각의 방사선 요법 전에 및/또는 화학요법 투여의 과정 동안 용량을 수반할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 글라이코시다제의 용량은 또한 비교적 일정한 수준의 글라이코시다제 신호전달을 유지시키기 위해 방사선 및/또는 화학요법이 투여되지 않는 일자에 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 글라이코시다제 섭생은 환자의 면역계가 실질적으로 정상일 때 방사선 및/또는 화학요법 치료의 시작 전에(예를 들어, 방사선 및/또는 화학요법 치료의 시작을 발생시키는 약 2주 또는 약 1개월 동안) 개시된다. 이 실시형태에서, 글라이코시다제 치료가 치료에 걸쳐 계속되는 경우, 환자의 면역계는 방사선 및/또는 화학요법 공격을 더 잘 견딜 수 있다.

[0036] 글라이코시다제 섭생이 화학요법 및/또는 방사선 요법과 관련된 몇몇 부작용 및 독성을 감소시키고 환자의 전체 상태를 개선하는 효과를 가지므로, 몇몇 실시형태에서, 환자는 방사선 요법의 과정 동안 위루(gastrostomy) 식이를 필요로 하지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 환자는 방사선 요법의 적어도 처음의 3주 동안 또는 방사선 요법의 또는 적어도 처음의 5주 동안 오피오이드가 투여되지 않거나, 방사선 요법의 과정 동안 오피오이드가 투여되지 않는다. 오피오이드는 부프레노르핀, 코데인, 펜타닐 및 몰핀과 같은 약물을 포함한다. 다양한 실시형태에서, 계획된 방사선 요법 및/또는 화학요법의 과정은 독성 또는 환자 불편으로 인해 방해되지 않는다. 다른 실시형태에서, 상기 섭생은 치료의 불편 또는 합병증으로 인한 병원 및/또는 의원 방문의 수 및/또는 빈도를 감소시킨다. 또 다른 실시형태에서, 상기 방법은 화학요법 및/또는 방사선 요법의 중단 및/또는 중지의 필요를 감소시킨다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 방법은 방사선 요법 및/또는 화학요법 치료 섭생의 거부를 감소시킨다.

[0037] 몇몇 실시형태에서, 글라이코시다제 섭생은 임의로 선행 화학요법(neoadjuvant chemotherapy)과 함께 종양 절제

전에 투여된다. 따라서, 소정의 실시형태에서, 환자는 암 조직을 제거하기 위해 수술을 받지 않지만, 임의의 수술 전에 종양을 수축시키고/시키거나 격하시키도록 화학요법을 받을 것이다. 용어 "선행 화학요법"은 수술 전에 암 환자에게 투여되는 화학요법을 의미한다. 선행 화학요법이 흔히 고려되는 암의 유형은 예를 들어 유방암, 결장암, 난소암, 자궁경부암, 방광암 및 폐암을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 환자는 선행 화학요법을 받으려 하는 유방암 환자이다. 이러한 실시형태에서, (수술 전 보조 치료와 함께 또는 이것 전에 제공된) 글라이코시다제 치료 섭생은 환자가 (필요한 경우) 수술 중재에 대한 준비상태 및 면역 기능을 유지시키는 것을 도우면서 수술 전 보조 치료의 유효성을 증대시킨다. 이 실시형태에서, 글라이코시다제 섭생은 선행 화학요법 전의 1주 내지 4주 동안 제공될 수 있다. 물론, 본 명세서에 기재된 다양한 실시형태에서, 글라이코시다제 섭생은 수술 전에 종양 용적을 감소시키는 유일한 수술 전 보조 치료이다. 이 실시형태에서, 상기 섭생은 종양의 최적 용적축소를 성취하도록 돕는다.

[0038] 또 다른 실시형태에서, 글라이코시다제 섭생은 임의로 보조 화학요법과 함께 종양 절제 후에 투여된다. 이러한 실시형태에서, 글라이코시다제 섭생은 성공적인 치료의 가능성을 증가시키거나 재발에 대한 시간을 증가시킨다. 몇몇 실시형태에서, 글라이코시다제 섭생은 최적 용적축소 상태를 갖는 환자에게 투여된다. 다른 실시형태에서, 글라이코시다제 섭생은 준최적 용적축소 상태를 갖는 환자에게 투여된다. 용적축소 상태는 수술 또는 방사선 요법으로 인한 종양 크기의 감소를 의미한다. 용적축소 상태는 예를 들어 최적 또는 준최적으로 분류별로 점수 매겨질 수 있다. 최적 점수는 방사선 및/또는 수술 후 잔류 질환이 약 1cm 미만인 환자를 포함한다. 준최적 점수는 방사선 및/또는 수술 후 잔류 질환이 약 1cm보다 큰 환자를 포함한다. 용적축소 후, 및 특히 용적축소 상태가 최적이지 아닌 경우, 글라이코시다제 섭생은 수술 후 화학요법 또는 방사선 요법이 제공되는 경우를 포함하여 실질적인 종양 재성장 또는 질환의 진행을 방지하는 것을 돕는다.

[0039] 글라이코시다제 섭생 이외에, 환자(들)는 안트라사이클린, 탁솔 또는 탁소이드, 빈카 알칼로이드, 알킬화제, 삽입물질(intercalating agent), 키나제 저해제 또는 질소 머스타드로부터 선택되는 화학요법을 받을 수 있다. 예시적인 물질은 토포아이소머라제 저해제(I 또는 II), 아포토시스 유도제, 프로테아제 저해제, 미세소관 저해제, 유사분열 저해제, 대사길항물질, 신호 전달 저해제, 에스트로겐 수용체 저해제, EGFR 저해제, Her2 저해제 또는 아로마타제 저해제 중 1종 이상을 포함한다.

[0040] 예시적인 화학요법제는 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 아드리아마이신, 빈크리스틴, 카르무스틴, 시스플라틴, 5-플루오로유라실, 타목시펜, 프로다손, 산도스타틴, 미토마이신 C, 포스카르네트, 파클리탁셀, 도세탁셀, 겐시타빈, 플루다라빈, 카보플라틴, 류코보린, 타목시펜, 게세렐린, 케토코나졸, 류프롤라이드, 플루타마이드, 빈블라스틴, 빈데신, 비노렐빈, 캄프토테신, 토포테칸, 이리노테칸 하이드로클로라이드, 에토포사이드, 미톡산트론, 테니포사이드, 암사크린, 메르바론, 피록산트론 하이드로클로라이드, 메토티렉세이트, 6-머캅토피린, 6-티오구아닌, 시타라빈(Ara-C), 트라이메트렉세이트, 아시비신, 알라노신, 피라조핀, 펜토스타틴, 5-아자시티딘, 5-아자시티딘, 5-아자-5-아자-2'-데옥시시티딘, 아데노신 아라비노사이드(Ara-A), 클라드리빈, 프토티라푸르, UFT(유라실과 프토티라푸르의 조합), 5-플루오로-2'-데옥시유리딘, 5-플루오로유리딘, 5'-데옥시-5-플루오로유리딘, 하이드록시유레아, 다이하이드롤렌클로람부실, 티아조핀, 옥살리플라틴, 멜팔란, 티오테파, 부셀판, 클로람부실, 플리카마이신, 다카바진, 이포스파마이드 포스페이트, 사이클로포스파마이드, 피포브로만, 4'-이포메아놀, 다이하이드로렌페론, 스피로무스틴, 켈테나마이신, 사이토칼라신(cytochalasins), 랩시켄타이드, 4-사이아노-3-(4-(예를 들어, 졸라덱스(Zoladex)) 및 4'-사이아노-3-(4-플루오로페닐설폰)-2-하이드록시-3-메틸-3'-(트라이플루오로메틸)프로피온아닐라이드 중 1종 이상을 포함한다.

[0041] 몇몇 실시형태에서, 환자(들)는 항-Her2/neu 항체, 예컨대 허셉틴(Herceptin), 항-EGFR 항체, 예컨대 얼비투스(Erbix), 성장 인자 수용체 항체, 예컨대 아바스틴(Avastin), 소분자 저해제, 예컨대 타세바(Tarceva), 이레스사(Iressa) 또는 수니티닙 또는 항-CD20, 예컨대 리투산(Rituxan) 중 1종 이상을 받는다. 또 다른 실시형태에서, 환자(들)는 에를로티닙, 게피티닙, 라파티닙, 세툽시맵, 파니투무맵 또는 이마티닙을 받는다.

[0042] 화학요법은 몇몇 실시형태에서 스토마토독성 화학요법, 예컨대 5-플루오로유라실, 메토티렉세이트, 시타라빈, 시스플라틴, 카보플라틴, 파클리탁셀, 도세탁셀, 독소루비신 및 에토포사이드 중 1종 또는 이들의 조합이다.

[0043] 또 다른 실시형태에서, 글라이코시다제 섭생은 화학요법에 대한 대안으로서 투여된다. 이러한 실시형태에서, 환자는 약물 내성의 분자 마커의 존재 또는 다른 위험 인자, 예컨대 환자의 컨디션으로 인해 화학요법 치료에 대한 불량한 후보일 수 있다.

[0044] 화학요법을 투여하는 경우, 글라이코시다제 섭생은 화학요법 주기 전에, 화학요법 주기 사이에 또는 화학요법의

완료 후에 투여될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 글라이코시다제 섭생은 화학요법의 시작 전에 개시되고, 상기 섭생은 화학요법 주기에 걸쳐 계속된다.

[0045] 몇몇 실시형태에서, 환자는 골수 이식을 받고, 글라이코시다제 섭생은 시술에 환자를 준비시키는 것을 돕도록 또는 면역계가 회복하는 것을 돕도록 이식 전에 및/또는 후에 제공된다.

[0046] 또 다른 실시형태에서, 환자는 글라이코시다제 자체의 면역 공격을 유도하는 것을 피하기 위해 (예를 들어, 글라이코시다제 치료 이외의) 임의의 추가의 면역 자극제를 받지 않는다. 예를 들어, 몇몇 실시형태에서, 암 백신 또는 면역 아쥬번트 또는 면역 자극제(약초 자극제 및 비타민 C 보충제를 포함)가 글라이코시다제 투여의 약 1 주 또는 2 주 내에 피해진다.

[0047] 또 다른 실시형태에서, 글라이코시다제 치료는 수지상 세포 백신일 수 있는 암 백신과 함께 투여된다. 항원 제시 세포(APC)는 T 세포의 항원 특이적 프라이밍에 중요하고, 수지상 세포(DC)는 가장 강력한 자극성 APC이다. DC는 세포의 균일한 집단을 구성하고, 이것은 골수(BM) 및 말초 혈액 전구체 둘 다로부터 분화할 수 있다. DC는 T 세포 매개 항종양 면역력의 생성에 적어도 5개의 중요한 특징을 나타낸다. DC 기반 백신접종 전략에서 가능한 면역원으로서 다수의 종양 관련 항원이 확인되었다. 이러한 종양 거부 항원은 예를 들어 암유전자(ras), 과발현 유전자(HER-2/neu), 배아 유전자(MAGE, BAGE, GAGE), 정상 분화 유전자(MART-1/ 멜란(Melan)-A, gp100, 타이로시나제), 바이러스 유전자(HPV), 종양-억제자 유전자(p53), B 세포 이디오타입 및 다른 종양 관련 단백질(PSMA, MUC1)로부터 유래한다. 본 명세서에 기재된 글라이코시다제 섭생은 특히 종양 항원 제시를 요하는 백신접종에 의한 항종양 백신접종의 성공을 개선할 수 있다. 그러나, 또 다른 실시형태에서, 글라이코시다제 치료는 면역치료 전에(예를 들어, 암 면역치료의 1주 이하 내에) 또는 면역치료 후에(예를 들어, 1주 이하 내에) 투여되지만, 글라이코시다제 효소(들)에 대한 면역 반응을 피하기 위해 면역치료와 동시에 투여되지 않는다.

[0048] 따라서, 몇몇 실시형태에서, 글라이코시다제 치료는 면역자극제 또는 면역 체크포인트 저해제를 포함하는 암 면역치료와 함께 제공된다. 예를 들어, 글라이코시다제 치료는 CTLA-4-Ig(아바타셉트(abatacept))에 의한 치료 전에, 동안에 또는 후에 투여될 수 있다.

[0049] 몇몇 양상에서, 본 발명은 환자에게 면역관용성(immunotolerant) 글라이코시다제 섭생을 투여하는 단계를 포함하는 암에 걸릴 소인이 있는 환자에서 암을 예방하는 방법을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 환자는 임의로 유방암, 대장암 또는 피부암인 암에 대한 유전적 소인을 특징으로 한다. 예를 들어, 환자는 암으로 이환된 적어도 2명의 직계 가족 구성원을 가질 수 있거나, 환자는 암의 발병 전에 적어도 2개를 갖지만, 글라이코시다제 치료가 개시된 시점에 암이 없다.

[0050] 글라이코시다제 섭생은 포유동물 세포(예를 들어, 암 세포 및/또는 면역 세포) 상의 하나 이상의 말단 및/또는 끝에서 두번째의 글라이코실기의 제거를 위해 1종 이상의 글라이코시다제 효소 활성을 제공한다. 이러한 말단 및 끝에서 두번째의 글라이코실기는 예를 들어 시알로실, 갈락토실, N-아세틸갈락토스아미노, 푸코실, 글루코실, N-아세틸글루코사미노 및 만노실 잔기를 포함한다. 따라서, 글라이코시다제 섭생은 다양한 실시형태에서 뉴라미니다제, 갈락토시다제(예를 들어, β -갈락토시다제), N-아세틸갈락토스아미니다제, 푸코시다제, 글루코시다제, N-아세틸글루코사미니다제 및 만노시다제 중 1종 이상을 포함한다.

[0051] 몇몇 실시형태에서, 글라이코시다제 섭생은 뉴라미니다제 치료를 포함한다. 뉴라미니다제 치료는 뉴라미니다제 또는 뉴라미니다제 활성을 갖는 정제 분획(시알리다제) 또는 이들의 활성 부분 또는 활성 유도체를 이용할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 뉴라미니다제는 미생물(예를 들어, 박테리아, 바이러스, 기생충 또는 진균 기원)이다. 또 다른 실시형태에서, 뉴라미니다제는 포유동물 또는 식물이다. 뉴라미니다제는 빵 효모 및 락토코커스 종(*Lactococcus sp.*) 및 락토바실러스 종(*Lactobacillus sp.*)을 포함하는 식품에서 사용 확인된 미생물을 포함하는 식품 재료로부터 정제될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 뉴라미니다제는 박테리아이다. 뉴라미니다제는 이의 천연 공급원으로부터 정제 또는 단리될 수 있거나, 재조합 또는 합성(예를 들어, 화학 합성)일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 뉴라미니다제는 숙주 세포 및 바이러스의 표면 상의 탄수화물 모이어티로부터 말단 시알산 잔기를 분해시키는 γ -그룹 B 뉴라미니다제(또한 엑소- α -시알리다제, α -그룹 B 또는 아세틸 그룹 B로 공지됨)이다. 몇몇 실시형태에서, 뉴라미니다제는 올리고사카라이드, 당지질 및 콜로민산에서 말단 시알산 잔기의 α -2,3, α -2,6 및/또는 α -2,8 배당 결합의 가수분해를 촉진한다.

[0052] 예를 들어, 다양한 실시형태에서, 뉴라미니다제는 예를 들어 말단 시알산 잔기의 α -(2→3), α -(2→6) 및/또는 α -(2→8) 배당 결합의 엑소 가수분해를 촉진하거나, 올리고(시알)산 또는 폴리(시알)산에서의 (2→8)- α -시알로실 연결의 엔도 가수분해를 촉진하는 엔도 또는 엑소 시알리다제이다. 예시적인 뉴라미니다제 물질은 100개의

공지된 뉴라미니다제 효소 또는 이들의 활성 부분 또는 유도체에 걸쳐 임의의 웰을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 뉴라미니다제는 클로스트리듐 페르프린지스(*Clostridium perfringens*), 아르트로박터 우레아파시엔스(*Arthrobacter ureafaciens*), 비브리오 콜레라에(*Vibrio cholerae*), 살모넬라 티피무리움(*Salmonella typhimurium*) 또는 스트렙토코커스 뉴모니아에(*Streptococcus pneumoniae*) 중 1종 이상, 또는 활성이 잘 규명된 것으로부터의 효소이다. 이러한 뉴라미니다제 효소는 이의 미생물 공급원으로부터 정제 또는 단리되거나, 재조합으로 또는 합성으로 제조될 수 있다. 문헌[Cassidy JT, The Sialic Acids - VI. Purification and properties of sialidase from *Clostridium perfringens*. *J Biol. Chem.* 240:9:3501-3506 (1965); Crennell S., et al., Crystal structure of *Vibrio cholerae* neuraminidase reveals dual lectin-like domains in addition to the catalytic domain. *Structure* 2:535-544 (1994); Uchida et al., Enzymatic properties of neuraminidases from *Arthrobacter ureafaciens*. *J Biochem.* 106:1086-1089 (1979)]을 참조하고, 이의 참조문헌은 본 명세서에 참고로 포함된다. 정제 형태일 때, 뉴라미니다제는 상기 조성물의 단백질 성분의 적어도 10%, 상기 조성물의 단백질 성분의 적어도 25%, 상기 조성물의 단백질 성분의 50% 또는 전체 단백질 성분의 적어도 75% 또는 전체 단백질 성분의 적어도 90% 또는 전체 단백질 성분의 적어도 95% 또는 전체 단백질 성분의 적어도 99%이다.

[0053] 뉴라미니다제 단백질에 예시적인 아미노산 서열은 젠뱅크(GenBank) 수탁 번호에 의해 확인된 것을 포함한다: EIA17609.1, EIA17977.1, NP_561469.1, CAA50436.1(클로스트리듐 페르프린지스), AAX22758.1, BAD66680.2(아르트로박터 우레아파시엔스), AAW31751.2, AAA27546.1, AEA78761.1(비브리오 콜레라에), 2VWO_A(스트렙토코커스 뉴모니아에) 및 AAL19864(살모넬라 티피무리움)(이들 각각은 본 명세서에 참고로 포함됨). 뉴라미니다제는 EIA17609.1, EIA17977.1, NP_561469.1, CAA50436.1, AAX22758.1, BAD66680.2, AAW31751.2, AAA27546.1, AEA78761.1, 2VWO_A 및 AAL19864로 확인된 1개 이상의 아미노산 서열에 적어도 70%, 80%, 90%, 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 추가의 뉴라미니다제 효소는 미국 특허 제 8,012,733호, 미국 특허 제 6,916,916호, 미국 특허 제 5,985,859호, 미국 특허 제 5,830,748호 및 미국 특허 4,071,408호(이의 상세내용은 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨)에 기재되어 있다.

[0054] 적합한 뉴라미니다제는 상업용 공급원으로부터 얻을 수 있다. 예시적인 뉴라미니다제 효소는 시그마 알드리치 제품 번호 N2876, N3001, N5631, N2133(클로스트리듐 페르프린지스), N7885, N6514(비브리오 콜레라에), N3786 및 N8271(아르트로박터 우레아파시엔스)이다.

[0055] 이것 또는 다른 뉴라미니다제 효소의 유도체 또는 돌연변이체의 제법은 문헌[Kim S et al., Features and applications of bacterial sialidases, *Appl Microbiol Biotechnol.* 2011, 91(1):1-15; Crennell SJ, et al., Crystal structure of a bacterial sialidase (from *Salmonella typhimurium* LT2) shows the same fold as an influenza virus neuraminidase, *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 90(21):9852-6; Chavas LM, Crystal structure of the human cytosolic sialidase Neu2: Evidence for the dynamic nature of substrate recognition, *J Biol Chem.* 2005 280(1):469-75; Xu G et al, Crystal structure of the NanB sialidase from *Streptococcus pneumoniae*, *J Mol Biol.* 2008 384(2):436-49; Newstead SL, et al., The structure of *Clostridium perfringens* NanI sialidase and its catalytic intermediates, *J Biol Chem.* 2008 283(14):9080-8; Chan J, et al., Bacterial and viral sialidases: contribution of the conserved active site glutamate to catalysis, *Biochemistry* 2012 51(1):433-41; Chien CH, et al., Site-directed mutations of the catalytic and conserved amino acids of the neuraminidase gene, nanH, of *Clostridium perfringens* ATCC 10543, *Enzyme Microb. Technol.* 19(4):267-276 (1996); Christensen and Egebjerg, Cloning, expression and characterization of a sialidase gene from *Arthrobacter ureafaciens*, *Biotechnol. Appl. Biochem.* 41:225-231 (2005)]에 기재된 것을 포함하여 임의의 공지된 구조 또는 연구에 의해 지시될 수 있다. 이러한 참조문헌들은 각각 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함된다.

[0056] 뉴라미니다제 활성은 일반적으로 한정 조건(예를 들어, pH 5.0 및 37°C) 하에 적합한 기질로부터 방출된 시알산의 양을 결정함으로써 단위(U)의 면으로 기재될 수 있다. 예시적인 기질은 NAN-락토스 또는 소 턱밀샘 뮤신이다. 문헌[Warren L, *J Biol. Chem.* 234 1971 (1959)]을 참조한다.

[0057] 이것 및 다른 독립적인 실시형태에서, 글라이코시다제 선택은 몇몇 실시형태에서는 β-갈락토시다제인 갈락토시다제 투여를 포함한다. 갈락토시다제는 2종 이상의 글라이코시다제 효소를 포함하는 실시형태에서 뉴라미니다제 또는 다른 효소와 동시 제형화될 수 있다. 알파- 또는 베타-갈락토실 잔기(1→3 연결 및 1→4 연결을 포함)는 암 세포 및 면역 세포를 포함하는 포유동물 세포 상의 말단 글라이코사이드로서 작용하고/하거나, 끝에서 두번째의 글라이코실 잔기일 수 있고, 몇몇 경우에 말단 시알산에 연결될 수 있다. 문헌[Hakomori, *Aberant*

Glycosylation in Cancer Cell Membranes as Focused on Glycolipids: Overview and Perspectives, *Cancer Research* 45, 2405-2414 (1985); Dwek and Brooks, Harnesing Changes in Cellular Glycosylation in New Cancer Treatment Strategies, *Current Cancer Drug Targets* 4:425-442 (2004)]을 참조한다. 따라서, 갈락토시다제(예를 들어, β -갈락토시다제)는 본 명세서에 기재된 방법에 따라 독립적으로 사용될 수 있거나, 뉴라미니다제 또는 다른 글라이코시다제와 함께 사용될 수 있고, 몇몇 실시형태에서, 이는 글라이코실 구조의 재시알릴화 또는 재캡핑을 방지하거나 느리게 하여, 상기 접생이 더 효과적이게 하고 덜 빈번한 투여 및/또는 더 적은 투약을 지지한다.

[0058] 예시적인 갈락토시다제는 널리 공지되어 있고, 상업적으로 구입 가능하다. 예를 들어, β -갈락토시다제는 에스체리치아 콜라이(*Escherichia coli*), 아스퍼질러스 오리자에(*Aspergillus oryzae*), 클루이베로마이세스 락티스(*Kluyveromyces lactis*) 및 스트렙토코커스 뉴모니아에(*Streptococcus pneumoniae*), 및 다른 미생물(예를 들어, 박테리아 또는 진균) 및 포유동물 공급원을 포함하는 생물학적 공급원으로부터 얻어질 수 있다. 예를 들어, 적합한 β -갈락토시다제는 시그마 알드리치 카탈로그 G5635호로부터 얻어질 수 있다.

[0059] 이것 및 다른 독립적인 실시형태에서, 글라이코시다제 접생은 N-아세틸갈락토스아미니다제 투여를 포함한다. N-아세틸갈락토스아미니다제는 2종 이상의 글라이코시다제 효소를 포함하는 실시형태에서 뉴라미니다제 또는 다른 효소와 동시 제형화될 수 있다. Hakomori, Aberant Glycosylation in Cancer Cell Membranes as Focused on Glycolipids: Overview and Perspectives, *Cancer Research* 45, 2405-2414 (1985); Dwek and Brooks, Harnesing Changes in Cellular Glycosylation in New Cancer Treatment Strategies, *Current Cancer Drug Targets* 4:425-442 (2004). N-아세틸갈락토스아미니다제는 본 명세서에 기재된 방법에 따라 독립적으로 사용될 수 있거나, 뉴라미니다제 또는 다른 글라이코시다제와 함께 사용될 수 있고, 몇몇 실시형태에서, 이는 글라이코실 사슬의 재시알릴화 또는 재캡핑을 방지하거나 느리게 한다.

[0060] 예시적인 N-아세틸갈락토스아미니다제는 널리 공지되어 있고, 상업적으로 구입 가능하다. 예를 들어, β -N-아세틸갈락토스아미니다제는 바실러스 종(*Bacillus sp.*), 및 다른 미생물(예를 들어, 박테리아 또는 진균) 및 포유동물 공급원을 포함하는 생물학적 공급원으로부터 얻어질 수 있다. 예를 들어, 적합한 β -N-아세틸갈락토스아미니다제는 시그마 알드리치 카탈로그 A2464호로부터 얻어질 수 있다.

[0061] 이것 및 다른 독립적인 실시형태에서, 글라이코시다제는 접생은 몇몇 실시형태에서는 α -푸코시다제인 푸코시다제 투여를 포함한다. 푸코시다제는 2종 이상의 글라이코시다제 효소를 포함하는 실시형태에서 뉴라미니다제 또는 다른 효소와 동시 제형화될 수 있다(예를 들어, 갈락토시다제 또는 N-아세틸갈락토스아미니다제와 동시 제형화됨). 푸코실 잔기($\alpha 1 \rightarrow 2$ 연결, $\alpha 1 \rightarrow 3$ 및 $\alpha 1 \rightarrow 4$ 연결을 포함)는 암 세포 및 면역 세포를 포함하는 포유동물 세포 상의 말단 글라이코사이드로서 작용하고/하거나, 끝에서 두번째의 글라이코실 잔기일 수 있고, 몇몇 경우에 말단 시알산에 연결될 수 있다. Hakomori, Aberant Glycosylation in Cancer Cell Membranes as Focused on Glycolipids: Overview and Perspectives, *Cancer Research* 45, 2405-2414 (1985); Dwek and Brooks, Harnesing Changes in Cellular Glycosylation in New Cancer Treatment Strategies, *Current Cancer Drug Targets* 4:425-442 (2004). 따라서, 푸코시다제(예를 들어, α -푸코시다제)는 본 명세서에 기재된 방법에 따라 독립적으로 사용될 수 있거나, 뉴라미니다제와 함께 사용될 수 있고, 몇몇 실시형태에서, 이는 글라이코실 사슬의 재시알릴화 또는 재캡핑을 방지하거나 느리게 하여, 상기 접생이 더 효과적이게 하고 덜 빈번한 투여 및/또는 더 적은 투약을 지지한다.

[0062] 예시적인 푸코시다제 효소는 널리 공지되어 있고, 상업적으로 구입 가능하다. 예를 들어, α -푸코시다제는 잔토모나스 종(*Xanthomonas sp.*)(예를 들어, 마니호티스(*manihotis*)), 및 다른 미생물(예를 들어, 박테리아 또는 진균) 및 포유동물 공급원을 포함하는 생물학적 공급원으로부터 얻어질 수 있다. 예를 들어, 적합한 α -푸코시다제는 시그마 알드리치 카탈로그 F3023호 및 F1924호로부터 얻어질 수 있다.

[0063] 이것 및 다른 독립적인 실시형태에서, 글라이코시다제는 접생은 몇몇 실시형태에서는 α -글루코시다제인 글루코시다제 투여를 포함한다. 글루코시다제는 2종 이상의 글라이코시다제 효소를 포함하는 실시형태에서 뉴라미니다제 또는 다른 효소와 동시 제형화될 수 있다(예를 들어, 뉴라미니다제, 만노시다제 또는 N-아세틸글루코사미니다제와 동시 제형화됨). 글라이코실 잔기($\alpha 1 \rightarrow 2$ 연결, $\alpha 1 \rightarrow 3$ 및 $\alpha 1 \rightarrow 4$ 연결을 포함)는 암 세포 및 면역 세포를 포함하는 포유동물 세포 상의 말단 글라이코사이드로서 작용하고/하거나, 몇몇 경우에 내부 글라이코실 잔기일 수 있다. Hakomori, Aberant Glycosylation in Cancer Cell Membranes as Focused on Glycolipids: Overview and Perspectives, *Cancer Research* 45, 2405-2414 (1985); Dwek and Brooks, Harnesing Changes in Cellular Glycosylation in New Cancer Treatment Strategies, *Current Cancer Drug Targets* 4:425-442

(2004). 따라서, 글루코시다제(예를 들어, α -글루코시다제)는 본 명세서에 기재된 방법에 따라 독립적으로 사용될 수 있거나, 뉴라미니다제, 만노시다제 또는 다른 글라이코시다제와 함께 사용될 수 있고, 몇몇 실시형태에서, 이는 글라이코실 사슬의 재시알릴화 또는 재캡핑을 방지하거나 느리게 하여, 상기 접생이 더 효과적이게 하고 덜 빈번한 투여 및/또는 더 적은 투약을 지지한다.

[0064]

예시적인 글루코시다제 효소는 널리 공지되어 있고, 상업적으로 구입 가능하다. 예를 들어, α -글루코시다제는 사카로마이세스 세레비시아에(*Sacchromyces cerevisiae*), 아스퍼질러스 니게르(*Aspergillus niger*) 또는 바실러스 스테아로테르모필루스(*Bacillus stearothermophilus*), 및 다른 미생물(예를 들어, 박테리아 또는 진균) 및 포유동물 공급원을 포함하는 생물학적 공급원(쌀과 같은 식품 공급원)으로부터 얻어질 수 있다. 예를 들어, 적합한 α -글루코시다제는 시그마 알드리치 카탈로그 G5003호, G0660호, 70797호, 49291호, G9259호 및 G3651호로부터 얻어질 수 있다.

[0065]

이것 및 다른 독립적인 실시형태에서, 글라이코시다제는 접생은 몇몇 실시형태에서는 β -N-아세틸글루코사미니다제인 N-아세틸글루코사미니다제 투여를 포함한다. N-아세틸글루코사미니다제는 2종 이상의 글라이코시다제 효소를 포함하는 실시형태에서 뉴라미니다제 또는 다른 효소와 동시 제형화될 수 있다(예를 들어, 뉴라미니다제, 만노시다제 및/또는 글루코시다제와 동시 제형화됨). N-아세틸글루코사민 잔기(β 1 \rightarrow 4 연결, β 1 \rightarrow 6 등을 포함)는 암 세포 및 면역 세포를 포함하는 포유동물 세포 상의 말단 글라이코사이드로서 작용하고/하거나, 몇몇 경우에 끝에서 두번째의 또는 내부 글라이코실 잔기일 수 있다. Hakomori, *Aberant Glycosylation in Cancer Cell Membranes as Focused on Glycolipids: Overview and Perspectives*, *Cancer Research* 45, 2405-2414 (1985); Dwek and Brooks, *Harnesing Changes in Cellular Glycosylation in New Cancer Treatment Strategies*, *Current Cancer Drug Targets* 4:425-442 (2004). 따라서, N-아세틸글루코사미니다제(예를 들어, β -N-아세틸글루코사미니다제)는 본 명세서에 기재된 방법에 따라 독립적으로 사용될 수 있거나, 뉴라미니다제, 만노시다제 또는 글루코시다제와 함께 사용될 수 있고, 몇몇 실시형태에서, 이는 글라이코실 사슬의 재시알릴화 또는 재캡핑을 방지하거나 느리게 하여, 상기 접생이 더 효과적이게 하고 덜 빈번한 투여 및/또는 더 적은 투약을 지지한다.

[0066]

예시적인 N-아세틸글루코사미니다제 효소는 널리 공지되어 있고, 상업적으로 구입 가능하다. 예를 들어, β -N-아세틸글루코사미니다제는 스트렙토코커스 뉴모니아에 및 카나발리아 엔시프로미스(*Canavalia ensiformis*), 및 다른 미생물(예를 들어, 박테리아 또는 진균) 및 포유동물 공급원을 포함하는 생물학적 공급원(식품 공급원)으로부터 얻어질 수 있다. 예를 들어, 적합한 β -N-아세틸글루코사미니다제는 시그마 알드리치 카탈로그 A2264호 및 A6803호로부터 얻어질 수 있다.

[0067]

이것 및 다른 독립적인 실시형태에서, 글라이코시다제는 접생은 몇몇 실시형태에서는 α -만노시다제인 만노시다제 투여를 포함한다. 만노시다제는 2종 이상의 글라이코시다제 효소를 포함하는 실시형태에서 뉴라미니다제 또는 다른 효소와 동시 제형화될 수 있다(예를 들어, 뉴라미니다제, 글루코시다제 및/또는 N-아세틸글루코사미니다제와 동시 제형화됨). 만노실 잔기(α 1 \rightarrow 2 연결, α 1 \rightarrow 3 연결, α 1 \rightarrow 6 연결, β 1 \rightarrow 4 등을 포함)는 암 세포 및 면역 세포를 포함하는 포유동물 세포 상의 말단 글라이코사이드로서 작용하고/하거나, 몇몇 경우에 끝에서 두번째의 또는 내부 글라이코실 잔기일 수 있다. Hakomori, *Aberant Glycosylation in Cancer Cell Membranes as Focused on Glycolipids: Overview and Perspectives*, *Cancer Research* 45, 2405-2414 (1985); Dwek and Brooks, *Harnesing Changes in Cellular Glycosylation in New Cancer Treatment Strategies*, *Current Cancer Drug Targets* 4:425-442 (2004). 따라서, 만노시다제(예를 들어, α -만노시다제)는 본 명세서에 기재된 방법에 따라 독립적으로 사용될 수 있거나, 뉴라미니다제, 글루코시다제 및/또는 N-아세틸글루코사미니다제와 함께 사용될 수 있고, 몇몇 실시형태에서, 이는 글라이코실 사슬의 재시알릴화 또는 재캡핑을 방지하거나 느리게 하여, 상기 접생이 더 효과적이게 하고 덜 빈번한 투여 및/또는 더 적은 투약을 지지한다.

[0068]

예시적인 만노시다제 효소는 널리 공지되어 있고, 상업적으로 구입 가능하다. 예를 들어, 만노시다제는 카나발리아 엔시프로미스(α) 또는 헬릭스 포마티아(*Helix pomatia*)(β), 및 다른 미생물(예를 들어, 박테리아 또는 진균) 및 포유동물 공급원을 포함하는 생물학적 공급원(식품 공급원)으로부터 얻어질 수 있다. 예를 들어, 적합한 만노시다제는 시그마 알드리치 카탈로그 M7257호 또는 M9400호로부터 얻어질 수 있다.

[0069]

다양한 실시형태에서, 이론에 구속되고자 함이 없이, 뉴라미니다제, β -갈락토시다제, α -만니다제, 푸코시다제(및 본 명세서에 기재된 것을 포함하여 다른 글라이코시다제 효소) 중 1종 이상을 포함할 수 있는 글라이코시다제 접생은 비타민 D 결합 단백질(기 특이적 성분 또는 Gc로도 공지됨)을 생체내 효과적인 대식세포 활성화 인자로 전환시켜, 대식세포를 활성화시킨다. 예를 들어, 미국 특허 제5,326,749호(본 명세서에 참고로 포함됨); 문

현[Yamamoto et al., *J Immunology* Vol. 151:2794-2802 (1993)]을 참조한다. DBP로도 공지된 비타민 D 결합 단백질은 진화론상 보존된 당단백질이고 유전적으로 다형이다. DBP는 상대 분자량이 약 52,000이고, 보통 혈장 단백질의 0.5%를 구성한다. 본 명세서에 기재된 글라이코시다제의 적절한 용량 및 섭생은 생체내 DBP를 탈글라이코실화하여, 효과적이고 지속되는 만성 생체내 대식세포 활성화 및 항종양 활성을 발생시킨다.

[0070]

인간 또는 동물에 대한 유효량의 제형화된 글라이코시다제의 투여는 면역 기능의 조절 및/또는 암 세포, 또는 병리학과 관련된 다른 조직 또는 세포에 대한 직접적인 작용, 및 혈청 단백질의 탈글라이코실화를 통해 암 증상의 예방 또는 제거를 돕는다. 글라이코시다제 효소는 다양한 실시형태에서 정상 세포 기능에 영향을 미치지 않으면서 암 증상 또는 병리학의 감소를 나타내지 않게 하는 용량 및 빈도로 투여된다. 투여의 용량 및/또는 빈도는 몇몇 실시형태에서 관절 불편 또는 불쾌감(예를 들어, 하나 이상의 관절에서의 일반적인 불편 느낌 또는 관절염 감각) 연장을 발생시키지 않는 용량 및/또는 빈도이다. 환자가 관절 또는 일반적인 불편을 경험할 때, 환자는 불편이 가라앉거나 정상화될 때까지 투여의 용량 또는 빈도를 조절할 수 있다. 예를 들어, 환자가 불편을 경험할 때, 환자는 불편이 가라앉거나 정상화될 때까지 1일, 2일 또는 3일 투약을 건너 뛰고/뛰거나, 섭생으로부터 1일 1회 또는 2회 용량을 제하고/제하거나, 용량 간의 시기를 증가시킬 수 있다. 따라서, 환자는 관절 불편 연장을 유발하지 않거나 최소 불편을 유발하는 가장 높은 투여의 용량 및/또는 빈도를 찾을 것이다. 용량의 양이 예를 들어 계량 용량 어플리케이터(applicator)를 사용하여 제어 가능한 몇몇 실시형태에서, 용량은 감소할 수 있지만 스케줄은 유지된다. 따라서, 각각의 환자는 관절 불편 또는 불쾌감 연장을 유발하지 않는 가장 높은 용량/빈도를 찾음으로써 환자의 독특한 생물학, 질환 또는 면역계 조건을 고려하여 필요한 바대로 용량을 맞춤조정할 수 있다. 실제로, 글라이코시다제 제형은 인간 또는 동물에 대한 투약량 단위당 대략 10^{-2} mg 미만 또는 약 10^{-3} mg 미만으로 투여될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 글라이코시다제(들)는 대략 10^{-3} mg 내지 10^{-8} mg으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 글라이코시다제의 용량은 대략 10^{-3} mg 내지 10^{-7} mg, 10^{-3} mg 내지 10^{-6} mg, 10^{-3} mg 내지 10^{-5} mg, 또는 대략 10^{-4} mg이다. 몇몇 실시형태에서, 전체 1일 용량은 대상체마다 약 10^{-3} mg을 초과하지 않거나, 몇몇 실시형태에서, 약 5×10^{-3} mg 내지 10^{-4} mg을 초과하지 않는다.

[0071]

뉴라미니다제를 포함하는 소정의 글라이코시다제가 동종이합체(예를 들어, 삼합체, 사합체)를 형성하는 경향을 가질 수 있는 경우, 다양한 실시형태에서, 글라이코시다제(들)는 단량체 및/또는 이합체로서 존재하도록 제형화(예를 들어, 희석)되고, 실질적으로 크기 배제 크로마토그래피(SEC)에 의해 측정 가능한 더 높은 응집체가 없다.

[0072]

글라이코시다제(들)는 설하, 비강 또는 협측 전달을 위해서 수성 제형으로서 제형화될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 수성 제형은 식염수를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 상기 제형은 약 0.5 내지 약 2% 식염수의 이온 농도, 예컨대 약 0.9% 식염수의 이온 농도를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 글라이코시다제(들)는 일반 식염수(예를 들어, 약 0.9% 식염수) 중에 제형화된다. 설하, 비강 또는 협측 전달을 위한 다른 종류의 담체가 또한 사용될 수 있다. 글라이코시다제(들)는 방향족 또는 페놀성 보존제일 수 있는 보존제와 추가로 제형화될 수 있다. 예를 들어, 몇몇 실시형태에서 보존제는 페놀이다. 예를 들어, 몇몇 실시형태에서, 임의로 다른 글라이코시다제와 함께, 뉴라미니다제는 예를 들어 0.05 내지 0.5% 페놀 또는 필적하는 양의 유사하게 작용하는 보존제 중에 제형화된다. 몇몇 실시형태에서, 뉴라미니다제 및 잠재적으로 다른 글라이코시다제의 활성은 페놀, 예컨대 적어도 0.2%, 0.3% 또는 0.4% 페놀의 존재에 의해 증가된다. 몇몇 실시형태에서, 뉴라미니다제(예를 들어, 시그마 알드리치 카탈로그 N2876호, N3001호, N5631호, N2133호, N7885호, N6514호, N3786호, N8271호)를 약 0.2% 내지 약 1% 페놀(예를 들어, 0.2 내지 0.6% 페놀 또는 약 0.4% 페놀)을 함유하는 용액 중에 항온처리하고 이후 최종 제형으로 희석시키거나 이것이 되게 하고, 이 최종 제형은 0.05% 내지 약 0.2% 페놀을 함유할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 뉴라미니다제의 이러한 "활성화"는 활성의 적절한 수준을 유지시키면서 면역 표적화를 피하도록 활성제가 더 적은 용량으로 투여되게 한다.

[0073]

예시를 위해, 임의로 다른 글라이코시다제 효소(들)와 함께 뉴라미니다제를 0.9% 식염수와 혼합하고 무균 여과시키고 10분 내지 5시간(예를 들어, 약 30분 내지 약 3시간) 동안 실온에서 정치시킬 수 있다. 실온에서의 항온처리 후, 페놀 식염수를 첨가하여 약 0.1% 내지 0.9% 식염수 용액 중의 최종 페놀 농도를 제공한다. 용액을 4°C에서 저장한다.

[0074]

대안적으로, 뉴라미니다제 및 임의로 다른 글라이코시다제 효소(들)를 약 0.4% 페놀 식염수와 혼합한다. 이 용액을 무균 여과시키고 5분 내지 약 5시간(예를 들어, 약 30분, 약 1시간 또는 약 3시간) 동안 실온에서 정치시킨다. 실온에서의 항온처리 후, 최종 농도는 약 0.1% 페놀, 0.9% 식염수가 된다. 용액을 4°C에서 저장한다.

- [0075] 글라이코시다제 제형은 설하, 비강, 포트, 진피내, 경구영양, 완와내, 정맥내, 근육내, 피하, 경피 및 협측을 포함하는 다양한 경로에 의해 투여될 수 있다. 다양한 실시형태에서, 글라이코시다제는 설하로 투여된다. 글라이코시다제가 설하로 투여되는 몇몇 실시형태에서, 뉴라미니다제는 약 1분 내지 약 5분 및 바람직하게는 약 3분, 약 4분 또는 약 5분 동안 혀 아래에 있다. 환자는 이 시간 동안 말을 삼가해야 한다. 환자는 투여 15분 내에 먹거나 마셔서는 안 된다.
- [0076] 본 발명의 이 양상에 따라, 글라이코시다제 효소(들)의 섭생은 특히 면역 손상된 또는 진행된 사례에서 적어도 2주 또는 적어도 1개월 동안 1일 평균 2회 내지 6회 투여된다. 1일 투여는 실질적으로 균등하게 이격되어야 하지만, 다양한 실시형태에서 약 15분 내지 5시간으로 이격된다. 예를 들어, 용량은 약 15분, 약 30분, 약, 1시간, 약 2시간 또는 약 3시간으로 이격될 수 있다. 예를 들어, 글라이코시다제 제형은 적어도 약 2개월, 적어도 약 4개월 또는 적어도 약 5개월 또는 적어도 약 6개월 동안 1일 평균 2회 내지 8회 투여될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 글라이코시다제 제형은 적어도 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월 또는 6개월에 걸쳐 1일 약 2회, 약 3회 또는 약 4회 투여된다. 일반적으로, 글라이코시다제 제형은 실질적인 관절 불편(예를 들어, 관절염 감각) 또는 불쾌감을 나타내지 않으면서 암 병리학을 감소시키거나 면역계를 자극하기에 효과적이게 하는 용량 및 빈도로 투여된다. 환자가 관절 또는 일반적인 불편을 경험하는 경우, 환자는 불편이 가라앉거나 정상화될 때까지 용량 및/또는 빈도를 조정한다(예를 들어, 뉴라미니다제 투약의 1일, 2일 또는 3일을 빠뜨리거나, 1회 또는 2회 투여로 1일 용량을 감소시킴). 따라서, 투여 섭생은 몇몇 실시형태에서 관절 불편의 시기 동안 중지된다.
- [0077] 예를 들어, 치료의 첫날은 약 8 용량으로 시작할 수 있고, 처음의 3회 내지 5회는 처음의 1시간 또는 2시간에 취해지고, 나머지는 대략 균등하게 그 날짜에 걸쳐 이격된다. 환자는 이후 정기적인 악성종양의 모니터링에 의해 일마다 약 4회 용량으로 치료될 수 있다. 악성종양이 검출되지 않는 경우에도, 환자는 일마다 2회 내지 7회 용량의 섭생에 있을 수 있고, 관절 불편 또는 불쾌감의 출현에 기초하여 시간마다 조정된다.
- [0078] 치료는 화학요법, 방사선 요법 또는 수술 치료에 대한 준비 시 또는 대안적으로, 유효성을 증가시키는 치료 동안에 및/또는 회복 목적을 위해 치료 후에 상기 기재된 바대로 개시될 수 있다. 그러나, 몇몇 실시형태에서, 글라이코시다제 섭생은 이러한 종래의 치료에 대한 대안이다. 몇몇 실시형태에서, 환자는 후속하여 만성적으로 적어도 약 6개월 또는 적어도 약 1년 또는 적어도 약 2년 또는 적어도 약 5년 이상 동안 일마다 약 1회 용량으로 치료되거나, 이러한 만성 치료에 대해 선택되거나 처방된다. 이 후속하는 만성 치료는 몇몇 실시형태에서 화학요법 또는 재발 또는 질환 진행의 가능성을 감소시키는 다른 치료의 부재에 의한다. 예를 들어, 암을 예방하거나 암 재발 또는 국소로 진행된 질환에 대한 진행을 예방하기 위한 만성 글라이코시다제 치료는 일마다 1회 또는 2회 투여될 수 있다.
- [0079] 몇몇 실시형태에서, 환자는 관절 뻣뻣함 또는 불쾌감을 모니터링하도록 지시된다. 이러한 상태는 글라이코시다제 치료가 조정되어야 한다는 것을 제시한다. 조정은 증상이 명확할 때까지 투약 1일 또는 2일 또는 1주 이하를 빠뜨리거나, 대안적으로 일마다 1회 또는 2회 투여로 용량을 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 다른 분자 검정은 동일한 효과에 이용될 수 있지만, 관절 뻣뻣함 또는 불편은 환자 순응도의 용이를 제공한다. 따라서, 섭생의 과정에 걸쳐, 글라이코시다제 용량은 환자마다 쉽게 조정될 수 있고, 따라서 최적 관리를 위해 만성적으로 유지된다.
- [0080] 글라이코시다제 섭생이 다른 중재 전에 초기 병기 암의 치료에 제공되는 다양한 실시형태에서 또는 다른 치료에 대한 더 진전된 환자의 적합성을 증가시키는 다른 경우에, 글라이코시다제 섭생의 길이는 바이오마커 패널의 개선 또는 정상화 또는 예를 들어 혈액 또는 뇨에서 결정될 수 있는 1개 이상의 종양 마커의 감소에 의해 결정될 수 있다. 이러한 마커는 거의 주마다 또는 거의 2주마다 또는 거의 개월마다 평가될 수 있고, 글라이코시다제 섭생은 마커(들)의 개선 또는 정상화가 관찰되는 한 계속된다. 수술, 화학요법 및/또는 방사선 요법은 연기되고, 글라이코시다제 치료 그 자체가 암을 제거하기에 충분하지 않은 정도로 오직 개시된다.
- [0081] 몇몇 실시형태에서, 1개 이상의 종양 마커 또는 면역 매개변수를 통해 이점이 관찰될 수 있는 한 글라이코시다제 치료는 계속된다.
- [0082] 예를 들어, 몇몇 실시형태에서, 암은 간암 또는 생식 세포 암이고, 글라이코시다제 치료에 대한 반응은 혈액 중의 알파-태아단백질(Alpha-fetoprotein: AFP) 수치에 의해 모니터링된다.
- [0083] 몇몇 실시형태에서, 암은 다중 골수종, 만성 림프구성 백혈병 또는 림프종이고, 글라이코시다제 치료에 대한 반응은 혈액 또는 뇨 중의 베타-2-마이크로글로불린 수치(Beta-human chorionic gonadotropin)(B2M) 또는 면역글

로불린 수치에 의해 모니터링되거나, BCR-ABL 검출에 의해 모니터링된다.

- [0084] 몇몇 실시형태에서, 암은 용모암 또는 고환암이고, 글라이코시다제 치료에 대한 반응은 혈액 또는 뇨 중의 베타-인간 용모성 생식선자극호르몬(베타-hCG) 수치에 의해 모니터링된다.
- [0085] 몇몇 실시형태에서, 암은 유방암이고, 글라이코시다제 치료에 대한 반응은 혈액 중의 CA15-3/CA27.29 수치에 의해 모니터링된다.
- [0086] 몇몇 실시형태에서, 암은 췌장암, 담낭암, 담도암 또는 위암이고, 글라이코시다제 치료에 대한 반응은 혈액 중의 CA19-9 수치에 의해 모니터링된다.
- [0087] 몇몇 실시형태에서, 암은 난소암이고, 글라이코시다제 치료에 대한 반응은 혈액 중의 CA-125 수치에 의해 모니터링된다.
- [0088] 몇몇 실시형태에서, 암은 갑상선 수질암이고, 글라이코시다제 치료에 대한 반응은 혈액 중의 칼시토닌 수치에 의해 모니터링된다.
- [0089] 몇몇 실시형태에서, 암은 유방암 또는 결장암이고, 글라이코시다제 치료에 의한 반응은 혈액 중의 암태아성 항원(Carcinoembryonic antigen: CEA) 수치 또는 종양 중의 유로키나제 플라스미노겐 활성화자(urokinase plasminogen activator: uPA) 및 플라스미노겐 활성화자 저해제(plasminogen activator inhibitor: PAI-1)의 존재 또는 수치에 의해 모니터링된다.
- [0090] 몇몇 실시형태에서, 암은 신경내분비 종양이고, 글라이코시다제 치료에 대한 반응은 혈액 중의 크로모그라닌 A(Chromogranin A: CgA) 수치에 의해 모니터링된다.
- [0091] 몇몇 실시형태에서, 암은 방광암이고, 글라이코시다제 치료에 대한 반응은 뇨 중의 피브린/피브리노겐 수치 또는 핵 기질 단백질 22 수치에 의해 모니터링된다.
- [0092] 몇몇 실시형태에서, 암은 난소암이고, 글라이코시다제 치료에 대한 반응은 혈액 중의 HE4 수치에 의해 모니터링된다.
- [0093] 몇몇 실시형태에서, 암은 생식세포 암이고, 글라이코시다제 치료에 의한 반응은 혈액 중의 락테이트 탈수소효소 수치에 의해 모니터링된다.
- [0094] 몇몇 실시형태에서, 암은 전립선암이고, 글라이코시다제 치료에 대한 반응은 혈액 중의 전립선 특이적 항원(prostate-specific antigen: PSA) 수치에 의해 모니터링된다.
- [0095] 몇몇 실시형태에서, 암은 갑상선암이고, 글라이코시다제 치료에 대한 반응은 종양에서 티로글로불린 수치에 의해 모니터링된다.
- [0096] 개선 또는 정상화에 대해 모니터링될 수 있는 기본 면역 또는 혈액 매개변수는 하기 중 하나 이상을 포함한다: 백혈구, 적혈구 또는 헤마토크리트 또는 적혈구 지수, 헤모글로빈 또는 평균 적혈구혈색소량(mean corpuscular hemoglobin)(MCH 또는 MCHC), 호중구 과립구, 림프구, 단핵구, 호산구 과립구, 호염구 과립구, 혈소판 또는 평균 혈소판 용적(mean platelet volume: MPV).
- [0097] 본 발명의 또 다른 양상에서, 요구 시 단일 글라이코시다제 용량을 투여하기 위한 전달 비히클을 포함하는 약제학적 조성물이 제공되고, 비히클은 적어도 50 용량 또는 적어도 100 용량, 적어도 150 용량 또는 적어도 200 용량의 전체 글라이코시다제 섭생을 함유한다. 투여되는 글라이코시다제의 각각의 용량은 약 10^{-2} mg 이하의 글라이코시다제의 양 및 이미 기재된 약학적으로 불활성인 성분이다. 약제학적 조성물은 뉴라미니다제, 갈락토시다제, N-아세틸갈락토사아미니다제, 푸코시다제, 글루코시다제, N-아세틸글루코사아미니다제 및 만노시다제 중 적어도 2종 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 조성물은 뉴라미니다제 및 β -갈락토시다제를 포함할 수 있다. 글라이코시다제는 총체적으로 약 10^{-3} mg 내지 10^{-8} mg으로, 또는 상기 개시된 용량에 따라 존재할 수 있다. 상기 조성물은 설하 전달을 포함하여 본 명세서에 개시된 다양한 투여 경로를 위해 제형화될 수 있다.
- [0098] 다양한 실시형태에서, 치료 섭생은 글라이코시다제의 대략 10^{-3} mg을 초과하지 않는 양의 분할 투여를 포함하지만, 소정의 경우에 어느 하루 일자에 투여되는 글라이코시다제의 전체 양은 이 한계를 초과할 수 있다.
- [0099] 글라이코시다제 제형은 다양한 경로 및 형태로 투여될 수 있다. 예를 들어, 글라이코시다제는 효소가 생체분해

성 또는 생체부식성 매트릭스에 임베딩되거나 혼합된 고체로서 투여될 수 있다. 매트릭스는 지효성(time release) 매트릭스일 수 있다. 이 매트릭스는 당해 분야의 당업자에게 널리 공지되어 있다. 글라이코시다제는 주사 또는 설하 경로에 의해 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, 비히클은 불활성 용기 내에 함유된 수용액이다. 다른 변형에서, 상기 조성물은 좌제 형태이다. 상기 조성물의 액체 형태는 피하내, 근육내 또는 정맥내 주사될 수 있다. 또한, 상기 조성물은 점막, 예컨대 비점막을 통해 투여될 수 있다.

[0100] 소정의 실시형태에서, 글라이코시다제 조성물은 약물 어플리케이션을 통해 투여되고, 어플리케이션은 적어도 100 용량의 조성물 또는 적어도 150 용량 또는 적어도 200 용량을 포함한다. 다양한 실시형태에서, 어플리케이션은 설하, 비강, 경피, 지효성 진피내, 완와내, 경구영양, 포트, 피하, 경구 또는 협측 전달을 위한 것이다. 예를 들어, 어플리케이션은 설하 전달을 위한 것이다.

[0101] 몇몇 실시형태에서, 어플리케이션은 필요한 바대로 환자에 의해 조정될 수 있는 계량 용량을 전달한다.

[0102] 어플리케이션은 바람직하게는 남은 용량의 무균 상태를 유지시키는 방식으로 용량을 분배한다. 비제한적인 예의 방식으로, 어플리케이션은 미국 특허 제4,830,284호; 제4,565,302호; 제5,011,046호; 제5,147,087호; 제5,893,484호; 제6,877,672호; 제6,886,556호 및 제7,201,296호(이들 각각은 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨)에 기재된 임의의 것일 수 있다. 예를 들어, 어플리케이션은 분무 또는 투약 펌프일 수 있고, 이것은 펌프 실린더와 방출 개구 사이의 구역에 존재하는 매질이 건조되지 않도록 보장할 수 있다(그렇지 않으면, 주변 영향에 의해 변경됨). 미국 특허 제4,830,284호(본 명세서에 참고로 포함됨)를 참조한다. 몇몇 실시형태에서, 어플리케이션은 무균성 내용물을 유지시키기 위해 0.2 μ m 필터를 이용한다. 추가적으로, 어플리케이션은 단일-스트로크(stroke) 방출로 용량을 분배할 수 있다. 이러한 어플리케이션은 미국 특허 제5,893,484호(본 명세서에 참고로 포함됨)에 기재되어 있다. 어플리케이션은 비강 전달, 진피 전달, 목 전달 또는 설하 전달에 구성될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 어플리케이션은 정확한 용량의 모니터링을 허용하는 실행 가능한 투약 기전이 가능하게 하고, 따라서 용량의 수와 관련한 부정확한 투약 및/또는 기간 투약을 대부분 제거한다. 미국 특허 제4,565,302호(본 명세서에 참고로 포함됨)를 참조한다. 몇몇 실시형태에서, 예를 들어 미국 특허 제6,886,556호(본 명세서에 참고로 포함됨)에 기재된 어플리케이션과 같은 어플리케이션은 50 내지 100 μ l의 용량을 전달한다.