



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

A61K 48/00 (2006.01)

(11) 공개번호

10-2007-0050934

(43) 공개일자

2007년05월16일

(21) 출원번호 10-2007-7004665

(22) 출원일자 2007년02월27일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2007년02월27일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/008325

(87) 국제공개번호

WO 2006/024354

국제출원일자 2005년07월28일

국제공개일자

2006년03월09일

(30) 우선권주장 60/605,173 2004년08월30일 미국(US)

(71) 출원인 바이엘 셰링 파마 악티엔게젤샤프트
독일 베를린 물레르스트라쎄 178 (우편번호 : 데-13353)

(72) 발명자 크라우쎄, 베르너
독일 13505 베를린 투름팔켄스트라쎄 39아

(74) 대리인 장수길
김영

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) T-세포 조절에 의한 HIV 감염의 치료 방법

(57) 요약

본 발명은 T-세포가 더이상 HIV 세포에 의해 공격당할 수 없도록 T-세포 고갈 또는 T-세포 변형을 이용하여 조절된 방식으로 면역계를 중단시킬 수 있는 치료제를 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HIV 감염의 치료 방법을 제공한다. T-세포 고갈제 또는 T-세포 변형제는 단독으로 또는 '종래의' 항-HIV 약물과 함께 투여된다.

대표도

도 1

특허청구의 범위

청구항 1.

본질적으로 환자의 모든 T-세포를 효과적으로 죽이는 T-세포 고갈제 또는 HIV가 본질적으로 모든 T-세포를 인식하는 것을 방지하는 T-세포 변형제를 환자에게 투여하는 것을 포함하는, HIV 감염의 치료 방법.

청구항 2.

제1항에 있어서, CD3에 대한 모노클로날 항체를 투여하는 것을 포함하는 HIV 감염의 치료 방법.

청구항 3.

제1항에 있어서, CD4에 대한 모노클로날 항체를 투여하는 것을 포함하는 HIV 감염의 치료 방법.

청구항 4.

제1항에 있어서, CD52에 대한 모노클로날 항체를 투여하는 것을 포함하는 HIV 감염의 치료 방법.

청구항 5.

제1항에 있어서, 뮤로모나브-CD3를 투여하는 것을 포함하는 HIV 감염의 치료 방법.

청구항 6.

제1항에 있어서, 알렘투주마브를 투여하는 것을 포함하는 HIV 감염의 치료 방법.

청구항 7.

제1항에 있어서, 항-티모사이트 글로불린을 투여하는 것을 포함하는 HIV 감염의 치료 방법.

청구항 8.

제1항에 있어서, T-세포 자살 유전자 (Tk-유전자) 형질도입을 포함하는 HIV 감염의 치료 방법.

청구항 9.

제1항에 있어서, 상기 T-세포 고갈제 또는 T-세포 변형제를 HIV 감염 검출 직후에 투여하는 것인 HIV 감염의 치료 방법.

청구항 10.

제1항에 있어서, 상기 T-세포 고갈제 또는 T-세포 변형제를 실질적으로 HIV 세포가 검출되지 않을 때까지 투여하는 것인 HIV 감염의 치료 방법.

청구항 11.

제1항에 있어서, 상기 T-세포 고갈 또는 T-세포 변형을 HIV 감염의 검출 직후에 시작하고, 약 2년, 또는 그보다 이르게 HIV 세포가 실질적으로 검출되지 않을 경우에는 그 보다 짧은 기간 동안 지속하는 것인 HIV 감염의 치료 방법.

청구항 12.

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 항-HIV 치료 후 면역계 강화를 위한 치료를 행하는 것인 HIV 감염의 치료 방법.

청구항 13.

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 항-HIV 치료를 면역계 강화를 위한 치료와 병행하는 것인 HIV 감염의 치료 방법.

청구항 14.

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 T-세포 고갈제 또는 변형제 투여를 G-CSF 또는 GM-CSF 치료와 함께 행하거나, 상기 T-세포 고갈제 또는 변형제 투여 후에 G-CSF 또는 GM-CSF 치료를 행하는 것을 추가로 포함하는 HIV 감염의 치료 방법.

청구항 15.

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, T-세포 고갈제를 단일약물로서 또는 약물 칵테일로 주어지는 통상의 항-HIV 치료제와 병용하여 투여하는 것을 포함하는 HIV 감염의 치료 방법.

청구항 16.

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, T-세포 변형제를 단일약물로서 또는 약물 칵테일로 주어지는 통상의 항-HIV 치료제와 병용하여 투여하는 것을 포함하는 HIV 감염의 치료 방법.

명세서

기술분야

본 발명은 HIV에 감염된 환자의 치료방법에 관한 것이다. 본 발명은 T-세포가 더 이상 HIV에 의해 인식되지 않도록 T-세포를 죽이거나 변형하여 조절된 방식으로 신체의 면역 체계를 중단시키는 것을 포함한다. T-세포를 사멸시키는 것에 있어서, HIV 바이러스는 감염된 T-세포와 함께 사멸되고, 잠재적으로 생존하고 있는 순환하는 바이러스가 번식하는 것을 방지한다. 잔류하는 바이러스를 제거하기 위하여 이 치료법에 "통상의" 항-HIV 치료법을 부가할 수 있다.

배경기술

다른 바이러스와 마찬가지로 HIV는 살아있는 세포의 도움 없이는 번식할 수 없다. HIV가 신체의 많은 세포를 감염시킬 수 있지만, 주요 표적은 T-세포, 또는 보다 구체적으로는 CD4 헬퍼 세포이다. T-세포는 흔하지만 잠재적으로 치명적인 많은 감염에 대한 신체의 반응이 용이하도록 돕기 때문에 면역계의 중요한 일부이다. 충분한 T-세포 없이는 신체의 면역계는 많은 감염에 대항하여 그 자신을 방어할 수 없다. HIV 생활 주기는 직접적으로 신체 내의 T-세포 수 감소를 일으키고, 마침내 감염 위험을 증가시킨다.

HIV가 신체에 침투한 뒤, HIV는 가장 선호하는 숙주 세포인 T-세포와 접촉하게 된다. HIV는 숙주 세포의 세포내 기구를 전복시켜 숙주 세포의 HIV를 번식시킨다. HIV는 이러한 과정이 일어나도록 하기 위하여 많은 단계를 완료해야만 한다. HIV 생활 주기의 각 단계에서, 바이러스를 중지시킬 약을 이론적으로 설계할 수 있다. 바이러스의 재생산 과정의 개별적 단계는 HIV 감염에 대항하는 현재 판매되는 모든 약물의 기본 원리이다. 또한, 병용투여하는 약물에 의한 치료를 통해 HIV에 의하여 손상되고 마침내 파괴되는 신체의 면역계를 재구성하거나 개선하고자 한다.

알려진 바와 같이 (예를 들어, ACRIA Update 12(1), 2002/3), HIV가 T-세포와 접촉하면, HIV는 세포와 융합하여 그의 유전물질을 세포 내로 주입할 수 있도록 세포에 부착될 것이다. 부착이란 바이러스 표면의 단백질과 T-세포 표면의 수용체 간의 특이적 결합을 의미한다. 통상적으로, 이러한 수용체는 세포가 다른 세포와 소통하는 것을 돕는다. HIV가 세포 상에 부착되기 위하여 특히 2종의 수용체, 즉 CD4와 베타-케모카인 수용체 (CCR5 또는 CXCR4)를 이용한다. 세포 외피 표면에서, gp120 및 gp41로 불리는 2 세트의 단백질 (항수용체)이 CD4 및 CCR5/CXCR4에 부착된다.

부착 또는 침입 억제제가 임상 실험에서 현재 연구되고 있다. 이들 약물은 수용체 부위에 결합하거나 이를 변형시킴으로써 세포 수용체와 바이러스 상의 항수용체 간의 상호작용을 막는다. 유전적 돌연변이 때문에 이러한 세포 수용체를 천연적으로 결여한 사람들 또는 천연 케모카인 (화학적 전달자)에 의해 이러한 세포 수용체가 블로킹된 사람들은 HIV에 쉽게 감염되지 않거나 AIDS가 보다 천천히 진행할 수 있다. 또한, 백신이 신체가 이들 수용체를 블로킹하도록 도울 수 있는지에 대하여도 현재 연구하고 있다.

부착이 완료된 뒤, 바이러스 침투가 일어난다. 침투에 의하여 바이러스의 뉴클레오캡시드가 세포의 세포질로 직접 주입될 수 있다. gp120는 실질적으로 3개의 글리코실화 단백질 (당단백질)을 함유하며, gp120이 CD4에 부착되면 이들 3개의 단백질은 서로 분리된다. 분리에 의하여, 통상 gp120 단백질에 의하여 감추어져 있던 gp41 단백질이 케모카인 수용체에 노출되고, 결합한다. 이러한 과정이 일어나면, 바이러스 외피와 세포막이 직접 접촉하게 되며, 본질적으로 서로 융합하게 된다.

융합 억제제는 gp41과 케모카인 수용체의 결합을 방지한다. T-20 (엔푸비르티드, 푸제온)은 gp41의 일부에 결합하여, gp41가 케모카인 수용체에 결합하는 것을 방지한다.

HIV가 세포막을 침투하면, 그의 유전적 정보 (RNA)를 세포에 방출할 준비가 된 것이다. 바이러스 RNA는 뉴클레오캡시드에 함유되어 있다. 뉴클레오캡시드는 바이러스의 RNA가 DNA로 전환될 수 있도록 부분적으로 용해되어야 하는데, 이는 HIV 유전 물질이 T-세포의 유전적 중심에 혼입되어야 하는 경우 필수적인 단계이다.

HIV의 RNA는 역전사에 의해 DNA로 전환된다. HIV는 이러한 전사를 달성하기 위하여 역전사 효소를 사용한다. 단일 가닥 바이러스 RNA는 이중 가닥 DNA로 전사되고, 이는 HIV가 번식하기 위하여 T-세포의 유전 기구를 차지하기 위해 필요로 하는 지침을 포함한다. 역전사 효소는 세포의 세포질의 뉴클레오티드를 사용하여 이러한 과정이 가능하도록 한다.

역전사 효소 억제제는 HIV 역전사 효소가 이들 뉴클레오티드를 사용하지 못하도록 블로킹한다. 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드 유사체 역전사 효소 억제제 (NRTI), 예컨대, 제리트(Zerit), 에피비르(Epivir) 및 비레드(Viread)는 T-세포의 세포질에서 발견되는 뉴클레오티드의 불완전한 모방체를 포함한다. 뉴클레오티드를 성장하는 DNA 사슬에 혼입시키는 대신, NRTI 내의 모방체 구성 블록들이 삽입되어, DNA의 이중 가닥이 완전히 형성되는 것을 방지한다. 비-뉴클레오시드 역전사 효소 억제제 (NNRTI), 예컨대, 비라문(Viramune) 및 서스티바(Sustiva)는 역전사 효소가 작용할 수 없도록 하는 방식으로 효소에 부착됨으로써 역전사 효소를 블로킹한다.

HIV가 그의 지침을 RNA에서 DNA로 변환하는데 성공하면, HIV는 그뒤 그의 DNA (예비-통합 복합체)를 세포의 DNA에 삽입할 것이다. 이 과정은 통합(integration)이라고 불리운다. 대부분의 인간 세포에서, DNA는 세포 핵에 저장된다. 통합이 일어나기 위해서는 새로 형성된 DNA가 핵막을 가로질러 핵으로 운반되어야 한다.

HIV가 그의 유전 물질을 세포 핵으로 운반하기 위해 사용하는 정확한 기작은 여전히 알려지지 않았지만, HIV에 의해 운반되는 바이러스 단백질 R (VPR)이 예비-통합 복합체가 핵으로 이동하는 것을 도울 수 있다. 바이러스 RNA가 성공적으로 핵막에 가교되어 핵으로 운반되면, HIV는 그의 이중 가닥 DNA를 세포에 존재하는 DNA에 삽입하기 위하여 인테그라제 효소를 이용한다.

HIV 예비-통합 복합체가 핵으로 이동하는 것을 억제하는 약물인 인테그라제 억제제는 현재 임상 실험 중이다.

바이러스 DNA가 성공적으로 통합된 후, 숙주 세포는 이제 HIV에 잠복 감염된 것이다. 이 바이러스 DNA는 프로바이러스로 지칭된다. HIV 프로바이러스는 이제 활성화되기를 기다린다. 면역 세포가 활성화되면, 이 잠복 프로바이러스가 깨어나 세포 기구에게 HIV의 필수 구성 요소를 생산하도록 지시한다. 바이러스 DNA로부터 두 가닥의 RNA가 제작되어 핵 외부로 운반된다. 한 가닥은 프로테아제, 역전사 효소 및 인테그라제와 같은 HIV의 서브유닛, 및 구조 단백질로 번역된다. 다른 가닥은 새로운 바이러스를 위한 유전 물질이 된다. 바이러스 RNA를 억제하거나 변형시키는 화합물이 잠재적 항바이러스제로서 동정되었다.

다양한 바이러스 서브유닛이 생산되고 처리되면, 이들은 새로운 바이러스로 최종 조립되기 위하여 분리되어야 한다. 이러한 분리 또는 절단은 바이러스 프로테아제 효소에 의하여 달성된다.

프로테아제 억제제, 예컨대, 칼레트라(Kaletra), 크릭시반(Crixivan) 및 비라셉트(Viracept)는 프로테아제 효소에 결합하여 서브유닛을 분리 또는 절단하지 못하도록 막는다.

절단이 성공적으로 완료되면, HIV 서브유닛은 결합하여 새로운 바이러를 구성한다. 바이러스 생활 주기의 다음 단계에서는, HIV의 구조 서브유닛이 세포 막과 맞물려서, 막의 한 부분을 허물기 시작한다. 이는 뉴클레오캡시드가 형태를 형성하도록 하고, 바이러스 RNA는 뉴클레오캡시드 내부에 맞도록 단단하게 감긴다. 바이러스 RNA가 뉴클레오캡시드 내로 포장되는 것을 방해하는 아연 핑거(Zinc finger) 억제제는 현재 항바이러스 약물로서 연구되고 있다.

바이러스 생활 주기의 마지막 단계는 버딩(budding)이다. 이 과정에서, 뉴클레오캡시드에 봉입된 유전물질은 형태가 망가진 세포막과 통합되어 새로운 바이러스 외피를 형성한다. 새로 형성된 HIV는 그의 유전물질은 그의 뉴클레오캡시드, 및 숙주 세포막으로 만들어진 새 외피 내에 숨겨두고, 자신은 순환으로 진입하여, 전체 과정을 다시 시작할 준비를 한다.

HIV 생활 주기 중에서, HIV 재생산의 숙주 세포인 T-세포는 변형되고 간혹 손상되어 세포 사멸을 일으킨다. 세포가 어떻게 사멸하는지는 정확하게 알려지지 않았으나, 다수의 가설이 제안되어 있다. 첫째, 세포가 바이러스로 감염된 뒤, 내부 신호가 자살하도록 지시할 수 있다. 아포토시스 또는 프로그램된 세포 사멸은 바이러스도 함께 죽이려는 목적으로 세포를 죽이기 위한 자기 파괴 프로그램이다. 세포 사멸에 대한 두번째의 가능한 기작은 수천개의 HIV 입자가 버드(bud)를 형성하거나 세포로부터 탈출할 때, 이들이 세포막을 심하게 손상시켜 세포의 손실을 일으킨다는 것이다. 세포 사멸의 또다른 가능한 원인은 면역계의 다른 세포인 킬러 세포가 감염된 세포를 인식하여 이를 파괴한다는 것이다.

세포 사멸의 기작이 무엇이건 간에, 신체 내에 T-세포 1개가 줄어들고 이것이 의미있는 규모로 일어남에 따라 T-세포는 감소하기 시작한다. 시간이 흐르면 신체를 방어할 충분한 T-세포가 존재하지 않게 된다. 이 단계에서, 환자는 후천성 면역 결핍증(AIDS)을 가지게 되고, 건강한 면역계가 처리할 수 있는 감염에도 감염되기 쉬워진다. 이러한 면역 파괴 과정이 멈춘다면, 약화된 면역계는 시간이 흐르면 손상의 일부를 복구할 수 있다.

이에 비추어 알 수 있듯이, 현재 HIV 감염을 치료하기 위한 접근법은 "바이러스에 대항해 싸우고 면역계의 기능을 개선한다"로 요약될 수 있다.

발명의 상세한 설명

<발명의 요약>

본 발명은 HIV에 의해 T-세포가 더 이상 인식되지 않도록 대부분 또는 모든 T-세포를 죽이거나 변형시켜, 면역중단이 HIV에 의하여 달성되기 전에 조절된 방식으로 특정 기간의 시간 동안 면역계를 중단시킴으로써 면역계가 파괴되는 것로부터 구제하는, 패러다임의 이동에 관한 것이다. 그렇게 함으로써 바이러스는 T-세포를 번식에 이용할 수 없고, 또한 감염된 T-세포에 갇힌 바이러스는 T-세포와 함께 사멸될 것이다. 여전히 순환하고 있지만 아직 T-세포 감염을 일으키지 못한 바이러스는, 남아있다면 잔여 T-세포에 진입하려고 할 것이다. 이들은 치료의 제2 또는 추가의 단계에서 사멸될 것이다. 예를 들어 상기 문단에 기재된 바와 같은 추가의 "통상의" 항-HIV 치료도 HIV 및 HIV에 감염된 세포의 제거에 기여할 것이다. 치료는 실질적으로 모든 바이러스가 사멸할 때까지 계속될 것이다. 그런 다음, 면역계가 회복되도록 한다.

상기 제안된 치료법의 장점은 면역계가 손상되는 것이 아니고 단지 중단될 뿐이라는 점이다. HIV는 생존해 있거나 새로 형성된 T-세포가 더이상 "정상적으로" 기능하지 않도록 변형하는 동시에 면역계를 중단시키는 반면, T-세포 고갈제를 이용한 중단은 면역계에 손상을 일으키지 않으며, 치료 중단 후, 새로 형성된 T-세포는 완전한 기능을 가진다. 그러나, 정상적

인 수의 T-세포가 회복되는 데에는 얼마간의 시간이 걸릴 것이다. 이 시간은 T-세포 고갈에 사용된 특정한 약물 및 G-CSF 또는 GM-CSF와 같은 면역 촉진제의 추가적 사용 여부에 따라 달라진다. 기능적 면역계의 재확립은 이러한 두 예 (G-CSF 또는 GM-CSF)에 제한되지 않는다. 당업계에서 알려진 다른 조치도 이용될 수 있다. 치료 도중과 면역 회복 기간 도중에, 환자를 주의 깊게 관찰하고, HIV와의 감염을 방지하기 위하여 항균 및 항바이러스 약물로 치료한다. 이러한 예방 조치는 당업자에게 잘 알려져 있으며, T-세포 고갈제를 이용한 암 또는 이식 환자의 통상적인 치료를 구성한다 (Semin Hematol. 2004 Jul; 41(3): 224-33, Leuk Lymphoma 2004 Apr; 45(4): 711-4).

본 발명은 T-세포가 더이상 HIV에 의하여 인식되지 않도록 T-세포를 죽이거나 변형할 수 있는 약물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HIV 감염의 치료 방법에 관한 것이다. 약물은 추가적인 단일 약물 치료법, 또는 약물 콕테일로 주어지는 "통상의" 항-HIV 치료법과 조합될 수 있다.

본 발명에 따르면, HIV에 감염된 환자를 T-세포가 더이상 HIV에 의하여 인식되지 않도록 T-세포를 죽이거나 T-세포의 기능을 변형할 수 있는 약물로 치료한다. 이러한 종류의 약물은 예를 들어, T-세포 상의 특정 에피토프, 예컨대, CD3 항원에 결합하여 이들 세포를 효과적으로 죽이는 모노클로날 항체이다. T3 항원에 결합하는 약물은 뮤로모나브(muromonab)-CD3 (오르쏘클론(Orthoclone) OKT3)이다. 다른 잠재적인 에피토프는 CD52 항원이며, 이는 B-세포 및 T-세포 상에서 발견된다. CD52 에피토프에 결합하는 항체의 예로는 알렘투주마브 (캠패쓰(Campath))가 있다. 그러나, 본 발명은 이러한 종류의 화합물로 제한되지 않는다. 어떤 방식으로든 HIV T-세포 공격에 관여하고, 예를 들어, T-세포를 죽이는 약물과 같이 항체가 표적으로 할 수 있는 T-세포 상의 임의의 에피토프가 이용될 수 있다. 또한, T-세포를 죽이거나 HIV에 의해 기능적 T-세포로 인식되는 것을 방지하는 모든 종류의 약물, 즉, 임의의 T-세포 고갈제 또는 T-세포 기능 변형제는 그들의 개별적인 작용 기작에 관계없이 사용될 수 있다. 다른 예는 항-티모사이트 글로불린인 ATG (티모글로불린)이다. 티모글로불린은 T-세포 고갈 및 면역 조절의 결과로서 면역 억제를 유도하는 항-티모사이트 토끼 면역글로불린이다. 티모글로불린은 T-세포 상의 주요 수용체를 인식하는 다양한 항체로 구성되고, T-세포 불활성화 및 사멸을 일으킨다. T-세포를 변형하는 약물에 관해서는, T-세포가 더이상 HIV에 의하여 인식되지 않고, 따라서 HIV가 T-세포를 공격하지 않는 결과를 가져오는 한 모두 적합하다. 이러한 예시적 변형의 한 예는 결합이 T-세포를 사멸시키지 않지만 T-세포를 위장시켜 HIV가 이들을 인식하지 못하도록 하는, 상기 기재한 수용체 또는 다른 수용체에 결합하는 항체이다.

의도적으로 T-세포를 사멸시키는 목적은 다양하다. 예를 들어, 이러한 T-세포 내의 바이러스는 T-세포와 함께 사멸할 것이다. 또한, 바이러스는 번식을 위해 T-세포를 필요로 한다. T-세포를 이용할 수 없으면, 바이러스는 번식할 수 없다. 또한, 바이러스 번식 주기를 건너내고, 그 결과 바이러스에 의해 손상되거나 변형된 임의의 T-세포 또는 모(母) 세포도 사멸될 것이다. 바이러스가 일으키는 것과 동일하게 보이는 현상을 일으키는 목적은 바이러스에 의해 유도되는 면역계의 임의의 또는 심각한 손상에 앞서, 조절된 방식으로 하기 위한 것이다. 만성 림프성 백혈병 (CLL)과 같은 다른 질병 또는 고체 기관 이식으로부터, 조절된 T-세포 고갈 후에 면역계는 그의 기능을 완전히 회복한다는 것이 잘 알려져 있다. 또한, 신체에서 T-세포가 고갈되는 기간 동안 감염에 대한 조절되지 않은 위험을 감수함 없이 처리될 수 있다는 사실이 분명하게 확립되었다. 뮤로모나브-CD3 또는 알렘투주마브 치료 중인 환자에 대한 동시적인 항균 및 항바이러스 치료법이 확립되었으며, 당업자에게 잘 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[*Tex Heart Inst J.* 1988; 15 (2): 102-106]를 참고할 수 있다. 마찬가지로, 시토키인 방출 증후군과 같이, 이러한 종류의 치료법에서 예상되는 임의의 다른 부작용도 잘 연구되어 있으며 적절하게 처리될 수 있다.

T-세포 고갈은 알렘투주마브 또는 티모글로불린과 같은 약물에 대하여 철저하게 예증되었다. 알렘투주마브 (캠패쓰)의 1회 투여는 모든 순환하는 T-세포를 사멸시킬 수 있다. 이는 도 1 (Weinblatt et al. *Arth & Rheum* 38(11):1589-1594, 1995)에 예시되어 있다. 도 1로부터 볼 수 있듯이, T-세포의 완전한 회복은 3개월 이상 걸린다. 치료를 반복한다면, T-세포 수는 보다 긴 기간 동안 낮은 수준 또는 0에 머무를 것이다. 알렘투주마브의 매회 투여로, 남은 T-세포는 세포를 감염시킨 모든 바이러스와 함께 사멸할 것이다. 따라서, 연속적 치료 과정 또는 일련의 과정들은 HIV 세포 수를 단계적으로 감소시켜, 마침내 0이 되도록 할 것이다. 알렘투주마브는 CLL에서 총 4 내지 12 연속 주 동안 주 당 3회 30 mg 씩 투여된다. 최종 투여량 30 mg은 제1주에 3 mg에서 10 mg을 거쳐 30 mg으로 단계적으로 증가된 뒤에 도달하게 된다. HIV 감염에서는, 치료 제1 단계에서의 투여 중 약물의 대부분을 CLL의 종양 부담이 차지하기 때문에 적은 투여량이 제시될 것이다. 알렘투주마브가 또한 연구되고 있는 다발성 경화증 (MS)에서는 투여가 한 주 동안 일일 10 내지 30 mg의 5회 투여로 제한된다. MS에서는 치료는 1년 후에나 반복될 수 있다.

티모글로불린 투여 후 T-세포 고갈을 도 2에 예시하였다 (티모글로불린 처방 정보(Thymoglobulin Prescribing Information)로부터 발췌). 티모글로불린은 GVHD 예방에서 4 내지 6시간에 걸쳐 정맥내 주입하였다. 통상적인 투여량은 1.5 내지 3.75 mg/kg 범위이다. 주입은 1 내지 2주 동안 매일 계속한다. 약물은 활성을 유지하면서, 처리 후 수일 내지 수 주 동안 면역 세포를 표적화한다. 이러한 스케줄은 HIV 치료에서의 사용을 위해 통상적으로 적용가능하다.

나타낸 바와 같이, T-세포 고갈제 및 변형제는 본 발명에 따라, 통상적으로 결정할 수 있는 양 및 투여법 및 다른 목적을 위한 이러한 약물의 알려진 용법에 따라 사용될 수 있다.

HIV 세포 사멸 작용을 추가로 강화하기 위하여, HIV를 죽이거나 HIV 번식을 억제하는 다른 약물을 단독 또는 상이한 기작을 나타내는 수종의 약물의 혼합물로서 T-세포 고갈제 또는 변형제를 이용한 치료법에 부가할 수 있다. 오늘날, HIV 치료는 통상적으로 HIV 증식의 상이한 단계를 공격하는 상이한 종류의 약물을 함유하는 약물 콕테일로 이루어진다. 이러한 치료는 T-세포 고갈 또는 변형 단독의 효율을 개선하기 위하여 항-T-세포 치료법과 조합될 수 있다.

추가적인 "통상의" 항-HIV 치료를 포함하거나 포함하지 않는 T-세포 고갈 또는 변형으로 구성되는 상기 기재된 치료는 모든 바이러스가 제거될 때까지 투여된다. 그런 다음, 면역계가 회복되도록 한다. 면역계는 조절된 방식으로 중단되었기 때문에, 새로 형성된 모든 T-세포는 완전히 기능을 나타낼 것이다. 면역계의 회복은 그러한 목적으로 당업계에 알려진 약물로 도울 수 있다. 예로는 G-CSF 또는 GM-CSF가 있다. 그러나, 임의의 다른 적용가능한 약물 또는 조치도 사용될 수 있다.

당업자는 추가적인 작업 없이 상기 기재를 이용하여 본 발명을 최광 범위로 이용할 수 있을 것으로 생각된다. 따라서, 상기 바람직한 특정 실시태양은 단지 예시적일 뿐이므로, 나머지 개시 내용을 어떠한 방식으로든 제한하는 것으로 해석되어서는 안될 것이다.

본 명세서에 인용된 출원, 특허 및 문헌의 전체 개시 내용은 본 명세서에 포함된다.

실시예

실시예 1

알렘투주마브 및 레버세트(Reverset)의 조합을 이용한 HIV 환자 치료에 대한 2상 연구

연구 설계:

CD4+ 세포수 50개/mm³ 초과, 혈장 HIV-1 RNA 수준 5,000 카피/ml 초과인 HIV에 감염되고, 치료 받은 적이 없는 총 30명의 환자가 10일간의 연구에 참여하였다. 대상들은 레버세트 200 mg를 1일 1회 10일간 투여하거나, 레버세트 200 mg 1일 1회에 더하여 알렘투주마브를 매 2일마다 10일간 투여하는 2가지 치료방법 중 무작위로 한 가지 방법으로 치료하였다. 알렘투주마브의 제1회 투여량은 3 mg이고, 제2회 투여량은 10 mg, 제3회 투여량은 30 mg이었다. 그 후의 투여량은 30 mg이었다. 알렘투주마브를 2시간에 걸쳐 정맥내 주입하였다. 별법으로, 알렘투주마브를 피하 투여할 수 있다.

연구 약물을 이중-블라인드 방식으로 투여하였다. 치료 1, 2, 4, 8 및 10일째, 및 후속(follow-up) 상 치료 11, 14, 21, 28 및 38일 제에 HIV-1 RNA 예비투여를 위하여 혈장 샘플을 채취하였다. 바이러스 유전자 유형화(genotyping)을 위한 혈장 샘플을 치료 개시시, 치료 종료시 및 후속 방문 시에 채취하였다.

실시예 2

알렘투주마브를 포함하거나 포함하지 않고 NRTI (뉴클레오시드 역전사 효소 억제제) 뼈대로서 아바카비르(Abacavir)/라미부딘(lamivudine) (ABC/3TC) FDC (고정 투여량 조합 정제)를 이용하여, 48주에 걸쳐 ART (항-레트로바이러스 치료) -무경험의 HIV-1 감염된 대상에 대한 랜덤화된 다중심 연구에서 렉시바 (Lexiva) 및 리토나비르 (ritonavir) 대 칼레트라 (Kaletra; 로피나비르(Lopinavir)/리토나비르)의 안정성 및 효능을 비교하였다. 본 연구에서는 이전에 치료를 받은 적이 없는 HIV-감염된 환자에게 투여한 시판 HIV 약물 [PI (프로테아제 억제제) 더하기 NRTI]의 안정성 및 효능을 평가하였다. 모든 대상들은 48주 기간에 걸쳐 12회의 예정된 병원 방문에서 스크리닝 및 모니터링될 것이다. 비정상적 실험 수치 또는 명백한 부작용의 경우 연구 과정 동안 추가의 병원 방문을 요할 수 있다. 알렘투주마브는 렉시바에 리토나르를 더한 치료법 또는 칼레트라 치료법에 추가적인 치료법으로 부가된다. 알렘투주마브를 렉시바에 리토나르를 더한 치료법 및 칼레트라 치료법에 부가하는 네가지 치료법 연구를 실시하였다. 원 연구 (알렘투주마브 치료법 불포함)의 더욱 상세한 내용은 NCI로부터 입수할 수 있다. 연구 번호는 100732이며, NLM 확인번호는 NCT00085943이고, 상기 연구는 본 명세서에 포함된다. 알렘투주마브 투여량은 실시예 1에 기재한 것에 상응한다.

연구 설계:

3상 치료, 랜덤화된, 개방 표지(Open Label), 활성 대조군, 평행 평가식 안정성/효능 연구

환자 집단:

연구에 적합한 연령: 18세 이상

연구에 적합한 성별 : 양성 모두

포함 조건:

어떠한 항-레트로바이러스 약물 치료도 시작한 적이 없는 HIV-1 감염 환자.

HIV-1 RNA (바이러스 로드)가 1,000 c/mL 초과.

참여자들은 주지 동의서를 제공할 수 있어야만 한다.

HIV 약물을 이용하여 14일을 넘는 기간 동안 치료 받은 적이 없음.

실험실 시험 기준 만족.

여성은 성교를 절제하거나 허용가능한 피임약을 사용하여야 한다.

지시하는 대로 연구 약물을 복용하고, 48주 연구 기간 동안 모든 연구용 방문 및 평가를 완료할 수 있어야 한다.

배제 조건:

다른 HIV 치료연구에 참여하는 경우.

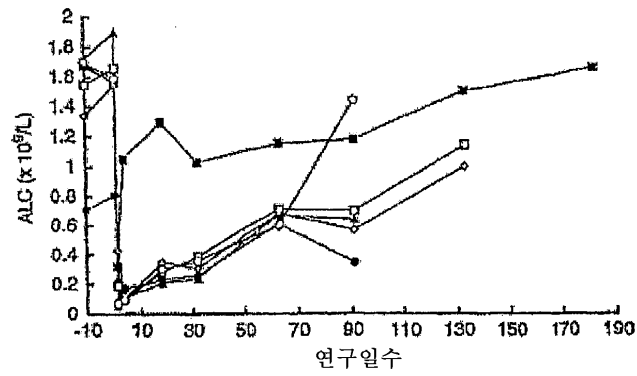
임신 또는 수유 중인 경우.

상기 실시예는 상기 실시예에 사용된 일반적으로 또는 구체적으로 기재한 반응물 및(또는) 본 발명의 실시 조건을 대체하여 반복함으로써 유사하게 성공할 수 있다.

상기 기재로부터, 당업자는 본 발명의 본질적인 특성을 쉽게 파악할 수 있을 것이며, 그의 본지와 범위를 벗어나지 않고 다양한 용법과 조건에 따라 본 발명에 다양한 변형 및 조절을 가할 수 있을 것이다.

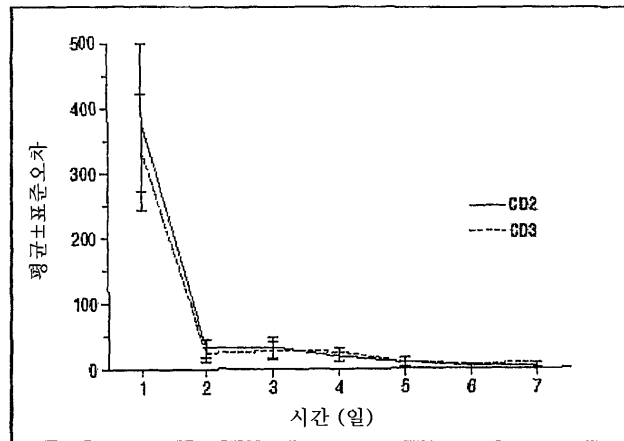
도면

도면1



CAMPATH-1H의 정맥내 주입 후 평균 절대 백혈구 수(ALC)
CAMPATH-1H 1mg(■), 3mg(●), 10mg(▲), 30mg(◇),
60mg(□), 및 100mg(○)으로 구성된 용량단.

도면2



티모글로빈 치료 시작 후 평균 T-세포 수