



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년08월02일

(11) 등록번호 10-2285401

(24) 등록일자 2021년07월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/12 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
C12N 7/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 39/12 (2013.01)
C12N 7/00 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7013441
- (22) 출원일자(국제) 2015년10월23일
 심사청구일자 2020년10월20일
- (85) 번역문제출일자 2017년05월18일
- (65) 공개번호 10-2017-0072279
- (43) 공개일자 2017년06월26일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/057150
- (87) 국제공개번호 WO 2016/065281
 국제공개일자 2016년04월28일
- (30) 우선권주장
 62/068,332 2014년10월24일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 PLoS pathogen, e1003924 (2014.02.01.)
 Clinics in Dermatology, 제32권, 제2호,
 248-252면(2014.03.01.)
 Journal of the Americal Academy of
 Dermatology, 제67권 제2호, e73-e74(2012)
- (73) 특허권자
 에이치피브이백스, 엘엘씨.
 미국 플로리다 34986 포트 세인트 루시 사우스웨
 스트 체임버 코트 140 스위트 200
- (72) 발명자
 이오아니데스 팀
 미국 플로리다 34986 포트 세인트 루시 사우스웨
 스트 체임버 코트 140 #200
- (74) 대리인
 리앤목특허법인

전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 이수정

(54) 발명의 명칭 **암 및 피부 병변 치료**

(57) 요약

본 발명은 HPV 재조합 백신의 1회 이상의 투여량을 환자에게 투여함으로써, 피부암, 특히 편평상피세포 암종(SCC) 및 기저-세포 암종(BCC)을 포함하는 암, 양성 종양, 또는 HPV-관련 병변을 치료하거나, 이들의 재발의 발생률을 감소시키기 위한 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 2039/545 (2013.01)

C12N 2710/20034 (2013.01)

C12N 2710/20071 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

편평상피세포 암종(squamous cell carcinoma) 및 기저 세포 암종(basal cell carcinoma)에서 선택된 암의 재발을 예방하는 방법에 사용하기 위한, HPV L1 단백질을 포함하고 숙주-세포 항원인 E6 및 E7을 포함하지 않는, 타입 6, 11, 16 및 18에 대한 HPV 4가 재조합 백신으로서, 상기 방법은

- 27세 이상의 환자 또는 이전에 HPV 백신으로 면역화되지 않은 환자에게, 숙주-세포 펩티드, 숙주-세포 폴리펩티드, 또는 숙주-세포 단백질을 포함하지 않는 HPV 백신의 제1 투여량을 투여하는 단계;
- 제1 투여를 한 지 1개월 내지 3개월 후에, 상기 환자에게 HPV 백신의 제2 투여량을 투여하는 단계; 및
- 제1 투여를 한 지 5개월 내지 7개월 후에, 상기 환자에게 HPV 백신의 제3 투여량을 투여하는 단계를 포함하는 것인,

HPV 4가 재조합 백신.

청구항 2

제1항에 있어서,

HPV 백신의 제2 투여량은 상기 제1 투여량을 투여한 지 2개월 후에 투여되며, HPV 백신의 제3 투여량은 상기 제1 투여량을 투여한 지 6개월 후에 투여되는 HPV 4가 재조합 백신.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 방법이 추가적인 또는 다른 면역자극제 또는 애드루벤트를 투여하는 단계를 포함하지 않거나 배제하는, HPV 4가 재조합 백신

청구항 4

제1항에 있어서,

HPV 백신의 각각의 투여량이 0.5ml인, HPV 4가 재조합 백신.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 방법은

HPV 백신의 제1 투여량을 투여하기 전에, 암의 양성 진단 또는 HPV 감염의 진단을 확립하는 단계를 추가로 포함하는 것인, HPV 4가 재조합 백신.

청구항 6

편평상피세포 암종 및 기저 세포 암종에서 선택된 암의 재발을 예방하기 위한 방법에 사용하기 위한, HPV L1 단백질을 포함하는, 타입 6, 11, 16 및 18에 대한 HPV 4가 재조합 백신으로서, 상기 방법은,

- 27세 이상의 환자 또는 이전에 HPV 백신으로 면역화되지 않은 환자에게, 비-L1 바이러스 펩티드, 비-L1 바이러스 폴리펩티드, 또는 비-L1 바이러스 단백질이 존재하지 않는 적어도 하나의 L1 바이러스 펩티드를 포함하는 HPV 백신의 제1 투여량을 투여하는 단계;
- 제1 투여량을 투여한 지 1개월 내지 3개월 후에, HPV 백신의 제2 투여량을 상기 환자에게 투여하는 단계; 및
- 제1 투여량을 투여한 지 5개월 내지 7개월 후에, HPV 백신의 제3 투여량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 것인, HPV 4가 재조합 백신.

청구항 7

제6항에 있어서,

HPV 백신의 제2 투여량은 제1 투여량을 투여한 지 2개월 후에 투여되며, HPV 백신의 제3 투여량은 제1 투여량을 투여한 지 6개월 후에 투여되는 HPV 4가 재조합 백신.

청구항 8

제6항에 있어서,

상기 방법은 추가적이거나 다른 면역자극제 또는 애쥬번트의 투여 단계를 포함하지 않거나 배제하는 것인 HPV 4가 재조합 백신.

청구항 9

편평상피세포 암종 또는 기저 세포 암종의 재발을 예방하는 방법에 사용하기 위한, HPV L1 단백질을 포함하는, 타입 6, 11, 16 및 18에 대한 HPV 4가 재조합 백신으로서, 상기 방법은

- a) 상기 HPV 백신의 제1 투여량을 암성 종양 환자의 암성 종양에 직접 투여하는 단계; 및
- b) 제1 투여를 한 지 1개월 내지 3개월 후에, 상기 환자에게 HPV 백신의 제2 투여량을 투여하고, 제1 투여를 한 지 5개월 내지 7개월 후에, 상기 환자에게 HPV 백신의 제3 투여량을 투여하는 단계를 포함하는 것인,

HPV 4가 재조합 백신.

청구항 10

제9항에 있어서,

- c) 제1 투여를 한 지 2개월 후에, 상기 HPV 백신의 제2 투여량을 암성 종양에 직접 투여하고;
- d) 제1 투여를 한 지 6개월 후에, HPV 백신의 제3 투여량을 상기 암성 질환에 투여하는 것인, HPV 4가 재조합 백신.

청구항 11

제9항에 있어서,

상기 백신은 주사로 투여되는 HPV 4가 재조합 백신.

청구항 12

제9항에 있어서,

추가적인 또는 다른 면역자극제 또는 애쥬번트를 투여하는 것을 포함하지 않거나 배제하는 HPV 4가 재조합 백신.

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 암 또는 양성 종양(benign tumor)의 치료 방법, 더욱 구체적으로는 백신 투여 단계를 포함하는 피부암 또는 종양의 치료 또는 재발의 발생률 감소 방법에 관한 것으로, 치료제로서의 상기 백신의 국소 투여를 포함한다.

배경 기술

[0002] 피부암은 3가지 주요 타입, 즉 기저-세포 암종(basal-cell carcinoma, BCC), 편평상피세포 암종(squamous cell carcinomas, SCC), 및 흑색종(melanoma)으로 이루어지며, 전 세계적으로 가장 보편적인 형태의 암이다. 당연히게도, 다년간 이들 타입의 피부암을 치료, 가능하게는 치유하는데 효과적인 방법을 찾기 위한 연구가 계속되어 왔다.

[0003] 일반적으로, 인간 파필로마바이러스(human papillomavirus, HPV)는 특정 타입의 피부암, 특히 편평상피세포 암종(SCC)과 관련있는 것으로 받아들여지고 있다. HPV는 인간의 특정 타입의 조직에 감염할 수 있는 DNA 바이러스이다. 30개가 넘는 HPV의 서브타입들이 있고, 이들 서브타입 중 HPV 16 및 HPV 18을 포함하는 일부는 자궁경부암과 관련된다. HPV는 기저세포 암종(BCC) 또는 흑색종을 유발하거나 이들과 관련된다고 알려지지 않았다.

[0004] 백신은 여성의 자궁 경부암, 및 HPV 감염으로 유발되거나 또는 HPV 감염과 관련된 다른 질환들을 예방하기 위해 개발되어 등장하였다. GARDASIL[®]은 HPV(타입 6, 11, 16 및 18)에 대한 활성을 갖는 상용적으로 이용 가능한 백신이다.

[0005] GARDASIL[®] 9는 HPV(타입 16, 18, 31, 33, 45, 52 및 58)의 예방을 위한 또 다른 상업적으로 이용 가능한 백신이다. GARDASIL[®]은 9세 내지 26세의 소년 및 소녀에게 사용하도록 권고되며; GARDASIL[®] 9는 또한 9세 내지 26세의 소녀와 9세 내지 15세의 소년에게 사용하도록 권고된다.

[0006] 또한 HPV의 서브타입, 특히 HPV 16 및 HPV 18의 치료를 위한 다른 백신들도 생산되었다. GARDASIL[®], 및 특정 HPV 감염 및 관련 암들을 예방하기 위해 예방적으로 투여되는 다른 공지의 백신들을, 본원에서는 "예방 백신"으로서 언급한다. 이들 예방 백신은 통상적으로 전신 작용을 위해 투여되는데, 어떠한 특정 표적, 예컨대 자궁 경관으로부터 멀리 떨어뜨려, 피하적으로 또는 근내적으로 환자(예컨대 삼각근)내로 주사된다. 게다가, 이들은 일반적으로 HPV에 노출되기 전에 효과적인 것으로 받아들여졌으나, 보편적으로는 HPV에 노출되거나 HPV에 감염된 이후에는 치료에 효과가 없다고 알려졌다.

[0007] 다른 예방 백신들은, 예를 들어 중국 특허출원 제101890160호(CN'160)에 기술되어 있는 바와 같이, (GARDASIL[®] 내에서와 같이) HPV의 특정 L1 단백질, 및 추가적인 HPV-특이적 성분들을 포함하는 개선된 백신 조성물을 포함한다. 또한 HPV-타입 16 및 HPV-타입 18 단백질을 포함하는 예방 백신은 미국 특허출원공개 제2005/0287161호에 기술된 바와 같이, 다른 HPV 타입에 대한 교차-보호를 제공한다고 제안되었다.

- [0008] 치료에 사용되는 백신(본원에서 "치료 백신"이라고 함)이 기재되어 있다. 그러나, 상업적으로 이용 가능한 예방 백신, 예컨대 GARDASIL[®]을 포함하는 이들 치료 백신은, 바이러스-특이적 성분들, 예컨대 HPV L1 단백질 이상을 요구한다.
- [0009] 미국 특허출원공개 제2007/0218074호는, HPV-감염 세포로부터의 숙주 세포 펩티드를 포함하는 백신 조성물의 용도를 기술하였다. 숙주-세포 펩티드, 예를 들어 HPV에 감염된 세포의 표면에 제시되는 초기 항원인 E6 또는 E7은 숙주-세포 단백질의 단편이다. 특정 암의 타입을 치료하는데 사용되는 백신에서의 폴리펩티드 E6 또는 E7의 중요성(criticality)은, 문헌[Development of HPV Vaccines for HPV-associated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, Devaraj, et al., Crit Rev Oral Biol Med. 2003;14(5):345-62]에 기술되어 있다. 숙주-세포 단백질(BAX)을 포함하는 또 다른 백신은, 미국 특허 제8,399,610호에 기술되어 있다.
- [0010] HPV-16 펩티드와의 조합으로 다른 항원 또는 추가적인 항원을 포함하는 또 다른 백신 조성물은, 미국 특허출원공개 제2011/0070252호에 기술된, 트로이 항원(Trojan antigen)을 추가로 요구하는 백신 조성물이다.
- [0011] 미국 특허출원공개 제2011/0110979호(US'979) 및 미국 특허출원공개 제2012/0288538호(US'538)에는, E6 또는 E7 폴리펩티드(HPV에 감염된 숙주 세포 유래의 펩티드 단편)를 포함하는 HPV 백신의 치료적 용도가 기재되어 있다. US'538은, E6 및 E7이 HPV-감염 세포들로의 형질전환을 유도하는데 중요하다는 것을 기술하였으며, E6 또는 E7를 포함하지 않는 백신 조성물은 E6 또는 E7를 갖지 않는 세포들, 즉 HPV에 감염되지 않은 BCC와 같은 세포들에는 기능할 것으로 기대되지 않는다고 기술하였다. US'979 공보에 기술된 방법은, 면역자극제 또는 애쥬번트를 추가로 요구한다.
- [0012] 비록 US'979 및 US'538 공보는 피부암, 예컨대 SCC 또는 상피 SCC에 대한 치료 백신의 용도에 대해 기술하였지만, 상기 공보는 BCC 또는 흑색종이 HPV 감염과 관련되지 않는다는 이해에 기초하는 것처럼, 다른 피부암, 예컨대 BCC 또는 흑색종에 대한 백신의 용도에 대해서는 기술하지 않았다.
- [0013] 본 발명자의 지식으로는, 암, 양성 종양 또는 다른 피부 병변의 재발의 발생률을 없애거나 줄이기 위해, 이전에 면역화되지 않은 환자 또는 27세 이상의 성인 환자에 (숙주-세포 펩티드가 불포함된) HPV 항원만을 포함하는 HPV 백신을 투여한 것은, 이전에 기술된 바가 없다. 또한 병변의 제거 및 이의 재발의 발생률을 감소시키기 위한 백신의 직접 또는 국소 주사도 이전에 기술된 적이 없다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0014] 백신의 상기 용도에 대한 제한 및 단점은, 본 발명에 따른 방법을 사용함으로써 극복될 수 있다. 의료종사자(health practitioner)뿐만 아니라 환자에 편리한, 안전하고 효과적인 피부암 치료에 대한 의료 및 보건 분야의 수요가 있다.

과제의 해결 수단

- [0015] 발명의 요약
- [0016] 본 발명은 암, 양성 종양 또는 인간 파필로마 바이러스-관련(HPV-관련) 병변을 갖는 환자를 치료하기 위한 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 이하의 단계들을 포함한다:
- [0017] a) 27세 이상의 환자 또는 이전에 HPV 백신으로 면역화되지 않은 환자에게, 숙주-세포 펩티드, 폴리펩티드, 또는 단백질 또는 이의 분해 산물(degradant product)이 포함되지 않은 HPV 백신의 제1 투여량을 투여하는 단계;
- [0018] b) 상기 제1 투여를 한 지 약 1개월 내지 3개월 후에, 환자에게 상기 HPV 백신의 제2 투여량을 투여하는 단계; 및
- [0019] c) 상기 제1 투여를 한 지 약 5개월 내지 약 7개월 후에, 환자에게 상기 HPV 백신의 제3 투여량을 투여하는 단계.
- [0020] 하나의 구현예에서, HPV 백신의 제2 투여량은 제1 투여량을 투여한 지 약 2개월 후에 투여하고, HPV 백신의 제3 투여량은 상기 제1 투여를 한 지 약 6개월 후에 투여한다.
- [0021] HPV 백신은 HPV L1 단백질을 포함하는 HPV 4가(타입 6, 11, 16 및 18) 재조합 백신, 및 HPV L1 단백질을 포함

하는 HPV 다가(타입 16, 18, 31, 33, 45, 52 및 58) 제조합 백신으로부터 선택될 수 있고, 바람직하게는 숙주-세포 초기 항원, 예컨대 E6 또는 E7을 포함하지 않거나, 실질적으로 포함하지 않는다.

- [0022] 하나의 바람직한 구현예에서, 상기 방법은 추가적이거나 기타의 면역자극제 또는 애드juv언트를 투여하는 단계를 포함하지 않거나 배제한다.
- [0023] 상기 방법을 수행함으로써, 암 또는 HPV-관련 병변의 크기가 실질적으로 감소되거나, 완전히 제거될 수 있다. 또한, 암 또는 HPV-관련 병변의 재발의 발생률을 감소시킬 수 있다. 상기 방법은 암, 양성 종양, 또는 HPV-관련 병변 예컨대 편평상피세포 암종, 기저세포 암종, 흑색종, 심상성 사마귀(verruca vulgaris), 또는 침형 콘딜로마(condyloma accuminata)의 치료 또는 재발의 발생률을 감소시키는 데에 효과적일 수 있다.
- [0024] 상기 방법의 단계들에서 투여되는 HPV 백신의 각각의 투여량은 바람직하게는 0.5mL이다.
- [0025] 상기 방법은 HPV 백신의 제1 투여량을 투여하기 전에, 암, 양성 종양, 또는 HPV 감염의 양성 진단을 확립시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0026] 본 발명에 따른 방법의 대안적인 구현예는, 암, 양성 종양, 또는 인간 파필로마 바이러스-관련(HPV-관련) 병변을 갖는 환자를 치료하는 것을 포함하는데, 상기 방법은 암, 종양 또는 병변에, 또는 종양 또는 병변을 바로 둘러싼 지역에 HPV 백신의 1회 투여량을 직접 투여하는 단계를 포함한다.
- [0027] 본 발명에 따른 방법의 대안적인 구현예는, 이하의 단계들을 추가로 포함할 수 있다:
- [0028] ■ 제1 투여량을 투여한 지 약 1개월 내지 약 3개월 후에, 종양 또는 병변에, 또는 종양 또는 병변을 바로 둘러싼 지역에 직접 HPV 백신의 제2 투여량을 투여하는 단계; 및
- [0029] ■ 선택적으로, 상기 제1 투여량을 투여한 지 약 5개월 내지 약 7개월 후에, 종양 또는 병변에, 또는 종양 또는 병변을 바로 둘러싼 지역에 직접 HPV 백신의 제3 투여량을 투여하는 단계.
- [0030] 본 방법의 이러한 대안적인 구현예에서, HPV 백신의 제2 투여량은 제1 투여량을 투여한 지 약 2개월 후에 투여될 수 있고, HPV 백신의 제3 투여량은 상기 제1 투여량을 투여한 지 약 6개월 후에 투여될 수 있다.
- [0031] 본 발명에 따른 방법의 대안적인 구현예를 수행함으로써, 암, 종양 또는 HPV-관련 병변의 크기가 실질적으로 감소되거나 완전히 제거될 수 있다. 또한, 암, 종양, 또는 HPV-관련 병변의 재발의 발생률도 감소할 수 있다.
- [0032] HPV 백신의 각 투여의 바람직한 투여량은, 가능한 경우, 0.5mL이다.
- [0033] 본 발명의 임의의 구현예에 따른 방법은, HPV 감염과 관련되거나 관련되지 않은 양성 종양, 편평상피세포 암종, 기저 세포 암종, 흑색종, 심상성 사마귀, 및 침형 콘딜로마가 포함되나, 이에 제한되지 않는, 암, 양성 종양, 또는 HPV-관련 병변의 치료에 사용될 수 있다.
- [0034] 상기 방법은 HPV 백신의 제1 투여량을 투여하기 전에, 암, 양성 종양, 또는 HPV 감염의 양성 진단을 확립시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0035] 바람직하게는, 백신의 직접 또는 국소 투여는 주사에 의해 투여되며, 더욱 바람직하게는 상기 방법은 백신의 투여와 함께, 백신의 투여 동안, 또는 투여 이후에, 추가적이거나 기타의 다른 면역자극제 또는 애드juv언트를 투여하는 단계를 포함하지 않는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0036] 본 발명은 암, 양성 종양, 특히 피부암, 예컨대 편평상피세포 암종(SCC), 또는 인간 파필로마 바이러스(HPV) 감염과 관련된 피부 병변의 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 방법의 하나의 구현예는, HPV 백신, 예컨대 HPV 4가(타입 6, 11, 16 및 18) 제조합 백신을, 이전에 HPV 백신으로 면역화되지 않았던 환자, 또는 27세 이상의 성인 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명의 목적을 위하여, 이전에 HPV 백신으로 면역화되지 않은 환자를, 환자가 다른 질환 또는 질병에 대해 받았을 수 있는 다른 면역화와 상관없이 "면역화되지 않은 환자(unimmunized patient)"라 칭한다.
- [0037] 투여 요법(dosing regimen)은 백신의 통상 허용되는 일련의 투여에 따라 이루어질 수 있다. 예를 들어, HPV 백신은 전형적으로 제1 투여, 상기 제1 투여를 한 지 약 2개월 후의 제2 투여, 및 상기 제1 투여를 한 지 약 6개월 후의 제3 투여를 포함하는 투여 요법을 사용하여 투여된다.
- [0038] 본 발명의 방법 구현예들은 놀랍게도 HPV 감염과 관련되지 않는 암 병변 또는 양성 종양, 예컨대 기저-세포 암

종(BBC) 또는 흑색종의 발생, 재발, 및/또는 진행을 치료 또는 최소화하는 유익한 결과들을 갖는 것으로 밝혀졌다.

- [0039] 어떠한 특정 이론에 제한됨이 없이, 본 발명의 방법은 피부암, 특히 비배제적으로 SCC를 생성하는 비정상 피부 세포의 발생 및 진행 경향을 감소시키기 위해, 피부 세포에서 증가된 감시로서 임상학적으로 나타날 수 있는 환자의 면역 반응을 증가, 즉 부스팅시키는 것을 제한한다.
- [0040] 대안적으로, 본 발명의 방법은 다른 기작에 의해 바이러스 및 바이러스-유사 단백질의 고유한 기능적 활성을 방해할 수 있다. 이러한 방해는 외인성 및/또는 환경적 작용제, 예컨대 자외광에 의해 변형되거나 활성화된 바이러스 및 바이러스-유사 물질의 완전하거나 부분적인 기능 불활성화를 포함할 것이다.
- [0041] 하나의 구현예에서, 본 방법에 사용된 HPV 백신은 정제된 비활성 바이러스 단백질 또는 바이러스-유사 단백질, 예컨대 HPV 4가(타입 6, 11, 16 및 18) 제조합 백신인 상업적으로 이용 가능한 GARDASIL[®], 또는 HPV 다가(타입 16, 18, 31, 33, 45, 52 및 58) 제조합 백신인 GARDASIL[®] 9를 함유한다. 본 방법의 이러한 구현예에 따른 유용한 백신은, 바람직하게는 숙주-세포 펩티드, 폴리펩티드, 또는 단백질, 예컨대 HPV-감염 세포의 표면에 제시되는 숙주-세포 펩티드의 단편인 초기 항원인 E6 또는 E7을 포함하지 않는다.
- [0042] 백신은 HPV 감염과 관련되지 않는 암 병변, HPV 감염과 관련된 암(종양 또는 병변), HPV 감염과 관련되지 않은 양성 종양, 또는 면역화되지 않은 환자의 비암성(non-cancerous) HPV-관련 병변을 포함하는, 암 종양 또는 양성 종양을 치료하기 위해 투여될 수 있다.
- [0043] 대안적으로, 백신은 면역화되지 않은 환자의 암, 양성 종양, 또는 HPV-관련 병변의 재발의 발생률을 감소시키기 위해 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 백신은 27세 이상의 성인 환자에서 암, 양성 종양, 또는 HPV-관련 병변을 치료하거나 이들의 재발의 발생률을 감소시키기 위해 투여될 수 있다.
- [0044] 더욱 구체적으로, 본 발명의 하나의 바람직한 구현예는 면역화되지 않은 환자 또는 27세 이상의 성인 환자에서 암, 양성 종양, 또는 HPV-관련 병변의 치료 방법을 포함하며, 상기 방법은 이하의 단계들을 포함한다:
- [0045] i. 환자에게 숙주-세포 펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질이 포함되지 않은 HPV 제조합 백신의 제1 투여량을 투여하는 단계;
- [0046] ii. 상기 제1 투여를 한 지 약 1개월 내지 약 3개월 사이에, 환자에게 숙주-세포 펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질이 포함되지 않은 HPV 제조합 백신의 제2 투여량을 투여하는 단계; 및
- [0047] iii. 상기 제1 투여를 한 지 약 5개월 내지 약 7개월 사이에, 환자에게 숙주-세포 펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질이 포함되지 않은 HPV 제조합 백신의 제3 투여량을 투여하는 단계.
- [0048] 의료 종사자들은, 백신의 후속 투여 시점에 대한 언급이 대략적인 것이며, 수일 또는 심지어 수주까지 가변될 수 있음을 이해할 것이다. 이러한 가변성은 계획된 투여에 대한 환자의 순응(compliance) 또는 불순응(non-compliance), 및 의학적 이유로 후속 투여를 (더 강한 치료를 위해) 앞당기거나 늦추도록 결정할 수 있는 치료 의사의 임상적 관찰로부터 기인할 수 있다. 그러나 일반적으로, 효과적인 결과는 제2 투여량이 제1 투여의 약 2개월 이후에 투여되고, 제3 투여량이 상기 제1 투여의 약 6개월 이후에 투여되는 투여 일정을 따름으로써 달성될 수 있다. 추가적인 (제4, 또는 제5) 투여량은 의사가 후속 투여로 환자에게 편의를 제공한다고 간주하는 경우 투여될 수 있다.
- [0049] 본 발명의 방법에 따른 각각의 투여를 위한 전형적인 총 투여량은, 백신 약 0.5ml이다.
- [0050] 상기 치료 방법은 환자의 피부암, 특히 편평상피세포 암종의 치료에 효과적일 수 있으며, 여기서 상기 피부암 병변은 3회의 백신 투여 후 크기가 감소하거나 제거된다.
- [0051] 본 방법에 따른 치료 방법은, 또한 환자의 피부암을 포함하는 양성 종양 또는 암 종양 또는 병변의 재발의 발생률을 감소시킬 수 있다.
- [0052] 상기 방법은 또한 HPV-관련되지만 비암성 병변, 예컨대 생식기 사마귀(genital wart)를 포함하는 사마귀, 예를 들어 심상성 사마귀 또는 점형 콘딜로마의 크기를 감소시키거나 이를 제거하는데 효과적일 수 있다.
- [0053] 본 발명의 추가적인 예상치 못한 결과는 HPV 4가(타입 6, 11, 16 및 18) 제조합 백신의 1회 이상의 주사 투여 이후, 피부암, 특히 편평상피세포 암종의 재발의 발생률이 감소되는 방법을 제공하며, 여기서 상기 백신은 세포에 HPV가 감염된 결과로서 감염 세포의 표면에 제시되는 숙주-세포 펩티드, 폴리펩티드, 또는 단백질을 실질적

으로 포함하지 않는다.

- [0054] 본 치료 방법의 추가적인 예상치 못한 결과는, HPV 감염과 관련없는 피부 병변, 예컨대 기저 세포 암종 또는 흑색종의 크기가 감소되거나, 제거되거나, 재발의 발생률이 감소되는 것을 포함한다.
- [0055] 본 발명의 하나의 구현예에서, 상기 방법은 본 발명의 치료 방법과 함께, 치료 방법 도중, 또는 그 이후에, 추가적이거나 기타의 면역자극제 또는 애드루벤트의 투여없이 수행된다.
- [0056] 본 발명에 따른 또 다른 구현예는, 직접 또는 국소 투여, 예컨대 주사에 의해 피부 병변, 또는 피부 병변의 주변 지역내로 투여되는 HPV 백신을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 직접 투여 방법은 암, 특히 피부암에 걸린 환자에게 유용할 수 있다. 상기 방법의 이러한 구현예는 또한 비-암성(양성) 종양, 또는 HPV와 관련된 비-암성 병변, 예컨대 심상성 사마귀 또는 침형 콘딜로마와 같은 사마귀의 치료에도 유용할 수 있다.
- [0057] 병변내로 또는 병변 주위에 직접 주사하는 것을 포함하는 구현예에서, 투여 요법은 단회 투여, 또는 1회 초과로 투여를 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기와 같이 3회-투여의 일련의 투여가 후속될 수 있다. 대안적으로, 의사는 직접적으로 병변내로 또는 병변 주변에 최초 투여한 후, 필요한 경우(prn) 후속 투여량을 투여할 수 있다. 임의의 특정한 단일 시점 동안의 백신의 분산 투여(divided dosing)도 단회 투여로 간주된다.
- [0058] 본 발명의 이러한 직접-투여 구현예는 암 병변 또는 종양, 예컨대 기저-세포 암종(BBC) 또는 흑색종, 또는 HPV 감염과 관련없는 비-암성(양성) 종양의 발생, 재발, 및/또는 진행을 치료하거나, 최소화시키는 유익한 결과를 가져올 수 있다.
- [0059] 임의의 효과적인 HPV 백신이 암 또는 HPV-관련 병변에 직접 투여하는데 사용될 수 있다. 예를 들어 본 방법의 이러한 구현예는 정제된 비활성 바이러스 또는 바이러스-유사 단백질을 포함하는 백신, 예컨대 HPV 4가(타입 6, 11, 16, 및 18) 제조합 백신인 상업적으로 이용 가능한 GARDASIL[®], 또는 HPV 다가(타입 16, 18, 31, 33, 45, 52 및 58) 제조합 백신인 GARDASIL[®] 9를, 병변내로 또는 병변 주위에 직접 투여하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0060] 본 방법의 이러한 구현예에 따른 유용한 백신은, 숙주-세포 펩티드, 폴리펩티드, 또는 단백질, 예컨대 초기 항원인 E6 또는 E7을 포함하거나, 숙주-세포 펩티드, 폴리펩티드, 또는 단백질, 예컨대 초기 항원인 E6 또는 E7을 배제하거나 이를 불포함할 수 있다. 백신은 환자가 면역화되지 않았거나 이전에 HPV 백신으로 면역화되었던 것에 관계없이, 모든 연령대의 환자에서 암, 양성 종양, 또는 HPV-관련 병변을 치료하기 위해 투여될 수 있다.
- [0061] 백신은 환자의 병변 또는 종양내로 또는 그 주위에 직접 또는 국소 투여되어, 암, 양성 종양, 또는 HPV-관련 병변의 재발의 발생률을 감소시킬 수 있다.
- [0062] 또 다른 구현예에서, 백신은 26세 이하의 환자, 또는 대안적으로 27세 이상의 성인 환자에서 암, 양성 종양, 또는 HPV-관련 병변을 치료하거나, 이의 재발의 발생률을 감소시키기 위해 투여될 수 있다.
- [0063] 더욱 구체적으로는, 본 발명의 하나의 바람직한 구현예는 환자의 암 종양 또는 비암성 종양 또는 병변의 치료 방법을 포함하며, 상기 방법은 병변, 종양 또는 비암성 HPV-관련 병변에 HPV 제조합 백신의 1회 투여량을 직접 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0064] 대안적으로, 상기 방법은 이하의 선택적인 단계들을 포함할 수 있다:
- [0065] i. 제1 투여를 한 지 약 1개월 내지 약 3개월 사이에, 환자의 암 병변, 양성 종양 또는 비암성 HPV-관련 병변에 HPV 백신의 제2 투여량을 직접 투여하는 단계; 및
- [0066] ii. 상기 제1 투여를 한 지 약 5개월 내지 약 7개월 사이에, 환자의 암 병변, 양성 종양 또는 비암성 HPV-관련 병변에 HPV 백신의 제2 투여량을 직접 투여하는 단계.
- [0067] 의료 종사자들은, 백신의 후속 투여 시점에 대한 언급이 대략적인 것이며, 수일 또는 심지어 수주까지 가변될 수 있음을 이해할 것이다. 이러한 가변성은 계획된 투여에 대한 환자의 순응(compliance) 또는 불순응(non-compliance), 및 의료적 이유로 (더 강력한 치료를 위해) 후속 투여를 앞당기거나 늦추도록 결정할 수 있는 치료 의사의 임상적 관찰로부터 기인할 수 있다. 그러나 일반적으로, 효과적인 결과는 제2 투여량이 제1 투여의 약 2개월 이후에 투여되고, 제3 투여량이 상기 제1 투여의 약 6개월 이후에 투여되는 투여 일정을 따름으로써 달성될 수 있다. 추가적인 (제4, 또는 제5) 투여량은 의사가 후속 투여로 환자에게 편익을 제공한다고 간주하는 경우에 투여될 수 있다.
- [0068] 본 발명의 방법에 따른 직접 또는 국소 투여의 각각에 대한 전형적인 총 투여량은, 백신 약 0.5ml이다. 각 0.5

ml의 투여량은 예를 들어, 병변내 주사 (intralesional injection)에 의해, 전체 0.5ml의 1회 분량(bolus)으로서 투여될 수 있거나, 복수회의 0.1 내지 0.2ml의 부분 투여로서의 분산된 투여량으로 병변내로, 병변을 둘러싼 지역, 또는 둘 모두에 투여될 수 있다.

- [0069] 치료를 위한 상기 직접 또는 국소 투여 방법은, 환자의 피부암, 특히 평편상피세포 암종을 치료하는데 효과적인 수 있는데, 여기서 피부암 병변은 백신을 3회 투여한 후 크기가 감소되거나 제거된다.
- [0070] 본 발명에 따른 직접 또는 국소 투여 치료 방법은 또한 환자에서 피부암을 포함하는 암의 재발의 발생률을 감소시킬 수 있다.
- [0071] 직접 또는 국소 투여 방법은 또한 HPV 감염 관련 여부와 관계없이 양성 종양, 또는 HPV-관련되지만 비암성인 병변, 예컨대 생식기 사마귀를 포함하는 사마귀, 예를 들어 심상성 사마귀 또는 침형 콘딜로마의 크기를 감소시키거나, 이들을 제거하는데에 효과적일 수 있다.
- [0072] 직접 또는 국소 투여 방법은 또한 HPV 감염과의 관련 여부와 관계없이 양성 종양, 또는 HPV-관련되지만 비암성인 병변, 예컨대 생식기 사마귀를 포함하는 사마귀, 예를 들어 심상성 사마귀 또는 침형 콘딜로마의 재발의 발생률을 감소시키는데에 효과적일 수 있다.
- [0073] 본 발명의 추가적인 예상치 못한 결과는 HPV 4가(타입 6, 11, 16 및 18) 재조합 백신, 또는 HPV 다가(타입 16, 18, 31, 33, 45, 52 및 58) 재조합 백신을 1회 이상의 주사에 의해 직접 또는 국소 투여한 후에, 피부암, 특히 평편상피세포 암종을 제거하거나, 이의 크기 또는 재발의 발생률을 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0074] 본 발명의 직접 또는 국소 투여에 의한 치료 방법의 추가적인 예상치 못한 결과는, HPV 감염과 관련 없는 피부 병변, 예를 들어 기저세포 암종 및 흑색종의 크기를 감소시키거나, 이를 제거하거나, 또는 재발의 발생률을 감소시키는 방법을 추가로 포함한다.
- [0075] 본 발명의 하나의 구현예에서, 직접 또는 국소 투여 방법은 추가적이거나 기타의 면역자극제 또는 애주번트의 투여 없이 수행된다.
- [0076] 따라서, 본 발명의 목적은 피부암 병변, 예를 들어 SCC, BCC 또는 흑색종 종양 또는 병변을 포함하는 암 종양 또는 병변의 성장 또는 크기를 감소시키거나 완화시키기 위한 비용-효율적이고 안전하며 효과 좋고 편리한 치료를 제공하는 것이다. 본 발명의 다른 목적은 피부암 병변을 치유하기 위한 비용-효율적이고 효과 좋고 편리한 치료를 제공하는 것이고, 본 발명의 또 다른 목적은 피부암 병변을 포함하는 암의 재발의 발생률을 감소시키기 위한, 비용-효율적이고 효과 좋고 편리한 방법을 제공하는 것이다.
- [0077] 피부암을 치료하거나 재발의 발생률을 감소시키는 본 방법은, HPV 백신을 1회 이상의 투여량으로 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 하나의 구현예에서, 상기 방법은 HPV 4가(타입 6, 11, 16 및 18) 재조합 백신의 제1 투여량을 환자에게 투여하는 단계, 그로부터 대략 2개월 후에 HPV 4가(타입 6, 11, 16 및 18) 재조합 백신의 제2 투여량을 환자에게 투여하는 단계, 및 제2 투여의 대략 4개월 후에 HPV 4가(타입 6, 11, 16 및 18) 재조합 백신의 제3 투여량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 바람직한 구현예에서, 각각의 투여량은 0.5ml이다.
- [0078] 본 방법은 예방 백신이라기보다는 치료제로서, 또는 예방 백신으로서 이의 용도에 더하여 치료제로서 사용적으로 이용 가능한 HPV 4가(타입 6, 11, 16 및 18) 백신 또는 HPV 다가(타입 16, 18, 31, 33, 45, 52 및 58) 재조합 백신을 사용하여 수행될 수 있다는 점에서 유리할 수 있다.
- [0079] 예방 백신은 인간 파필로마 바이러스(HPV)와 같은 작용제에 노출되거나 감염되기 전에 투여되는 백신 조성물로 이해된다. HPV 감염 및 관련 암에 대한 보호 또는 이들의 예방용 예방 백신은 상업적으로 이용 가능하며, 따라서 안전하다고 알려졌다. GARDASIL[®]은 HPV 4가(타입 6, 11, 16 및 18) 재조합 백신이고, GARDASIL[®] 9는 HPV 다가(타입 16, 18, 31, 33, 45, 52 및 58) 재조합 백신으로, 현재 미국에서 머크 사(Merck & Co., Inc., 미국 NJ08889 화이트하우스 스테이션 소재)에 의해 예방 백신으로 판매 중이다.
- [0080] 상업적으로 이용 가능한 백신을 사용함으로써, 의사 또는 의료 종사자가 백신에 쉽게 접근할 수 있다. 나아가, 본 방법에 따른 HPV 4가(타입 6, 11, 16 및 18) 재조합 백신 또는 HPV 다가(타입 16, 18, 31, 33, 45, 52 및 58) 재조합 백신의 사용은, 2차 또는 추가적인 면역자극제 또는 애주번트를 요구하지 않는다. 이들 상업적으로 이용 가능한 HPV 4가(타입 6, 11, 16 및 18) 또는 HPV 다가(타입 16, 18, 31, 33, 45, 52 및 58) 재조합 백신은 숙주-세포 펩티드, 폴리펩티드, 또는 단백질, 예를 들어 항원 E6 또는 E7를 포함하지 않거나, 실질적으로 포함하지 않는다.

[0081] 유리하게도, HPV 감염과 관련된 피부암, 또는 HPV 감염과 관련되지 않는 피부암을 포함하여, 암, 양성 종양, 또는 HPV-관련 피부 병변을 치료하여 얻은 예기치 않은 결과는, 본원에 기술된 바와 같이 본 방법을 사용하여 달성될 수 있다.

[0082] 다음의 차트들은 편평상피세포 암종(SCC)뿐만 아니라 기저-세포 암종을 포함하는 피부암의 비교적 빈번한 재발률을 경험한 3명의 환자에서 수행된 본 치료 방법으로부터 얻은 결과를 제공한다.

[0083] 이하에 제시된 데이터는 본원에 기술된 치료 방법을 실시하기 전과 실시한 후의 시기 동안, 매월 피부암이 명확히 재발하는 평균 횟수를 나타낸 것이다.

[0084] 실시예 1- 환자 1

[0085] 환자 1은 0.5ml의 제1 투여량, 2개월 후 0.5ml의 제2 투여량, 및 상기 제2 투여의 4개월 후 0.5ml의 제3 투여량을 포함하는 3회의 0.5ml 투여량을 투여받았다. HPV 4가(타입 6, 11, 16 및 18) 재조합 백신의 제3 투여량을 투여한 지 3개월 후에 실시한 후속 조사에서, 환자 1은 3개월의 기간 동안 SCC 및 BCC를 모두 포함하여, 피부암이 전혀 재발하지 않았다. 상기 치료 방법의 개시 전에, 환자 1은 일생 동안 피부암의 명확한 재발이 300회 이상이었다.

환자 1	시기(개월)	SCC	BCC
치료 방법의 개시 이전	16	1.80	0.25
치료 방법의 개시 이후	16	0.37	0.00

[0086]

[0087] 실시예 2- 환자 2

[0088] 환자 2는 0.5ml의 제1 투여량, 2개월 후 0.5ml의 제2 투여량, 및 상기 제2 투여의 4개월 후 0.5ml의 제3 투여량을 포함하는, HPV 4가(타입 6, 11, 16 및 18) 재조합 백신의 3회의 0.5ml 투여량을 투여받았다.

19 환자 2	시기 (개월)	SCC	BCC
치료방법의 개시 이전	13	2.07	0.53
치료방법의 개시 이후	13	0.23	0.3

[0089]

[0090] 실시예 3- 환자 3

[0091] 환자 3은 0.5ml의 제1 투여량, 2개월 후 0.5ml의 제2 투여량, 및 상기 제2 투여의 8개월 후 0.5ml의 제3 투여량을 포함하는, HPV 4가(타입 6, 11, 16 및 18) 재조합 백신의 3회의 0.5ml 투여량을 투여받았다.

환자 3	시기 (개월)	SCC	BCC
치료 방법의 개시 이전	22	0.18	0.13
치료 방법의 개시 이후	22	0.09	0.04

[0092]

[0093] 하나의 그룹으로서, HPV 4가(타입 6, 11, 16 및 18) 재조합 백신을 사용하는 치료 방법을 겪은 환자들 각각은, 피부암 재발 횟수에서의 현저한 감소, 뿐만 아니라 스케일링(scaling)이 감소하고 일반적인 피부 탄력이 증가하여 피부의 질감 및 외견이 개선된 것을 경험하였다.

[0094] 일반적으로, 본원에 기술된 치료 방법은 피부암을 생성하는 비정상 피부 세포의 발생 경향을 감소시키기 위하여, 피부 세포에서 환자의 면역 감시를 효과적으로 증가, 즉 부스팅시키는 역할을 한다. 본 발명의 방법은 SCC의 치료 및 재발 방지, 그리고 BCC의 재발을 현저히 감소시키는 것을 보여주었다. 또한, 상기 치료 방법의 결과로서 면역 감시의 증가는 악성 흑색종의 발생률을 부수적으로 감소시킬 수도 있다.

[0095] 하나의 구현예에서, 피부암의 재발의 발생률을 소멸 또는 감소시키기 위한 치료 방법은, 주사 형태로 HPV 4가(타입 6, 11, 16 및 18) 재조합 백신을 직접 암조직, 또는 암조직을 바로 둘러싼 조직의 지역에 투여하는 단계

를 포함한다.

[0096] 다른 HPV 백신의 용도는 본 발명의 범주 내에서 충분히 고려된다.

[0097] 본 발명은 이의 몇가지 바람직하고 실질적인 구현예에 따라 제시되기는 하였지만, 본 개시로부터 벗어나는 것은 본 발명의 사상 및 범주 내에서 충분히 고려될 수 있음이 인정된다.

【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 3

【변경전】

제1항에 있어서,

상기 치료방법이 추가적인 또는 다른 면역자극제 또는 애쥬번트를 투여하는 단계를 포함하지 않거나 배제하는, HPV 4가 재조합 백신

【변경후】

제1항에 있어서,

상기 방법이 추가적인 또는 다른 면역자극제 또는 애쥬번트를 투여하는 단계를 포함하지 않거나 배제하는, HPV 4가 재조합 백신