



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

A61K 31/56 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0089701

(43) 공개일자 2007년08월31일

(21) 출원번호 10-2007-7013835

(22) 출원일자 2007년06월19일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2007년06월19일

(86) 국제출원번호 PCT/US2005/047666

(87) 국제공개번호 WO 2006/072093

국제출원일자 2005년12월30일

국제공개일자 2006년07월06일

(30) 우선권주장 60/640,178 2004년12월30일 미국(US)

(71) 출원인 도르 바이오파마, 인크.
미국 33131 플로리다주 마이애미 슈트 701-에스 브릭켈 에비뉴 1101

(72) 발명자 맥도날드 조지 비.
미국 위싱턴주 98004 벨레뷰 102번째 사우스이스트 1815
스터지오폴로스 니콜라스
미국 플로리다주 33139 마이애미 비치 브릭켈 에비뉴 1541,아파트먼트
2706
칸저 스티브
미국 플로리다주 33139 마이애미 비치 사우스 포인트 드라이브300

(74) 대리인 손민

전체 청구항 수 : 총 47 항

(54) 베클로메타손 디프로피오네이트 및 프레드니손을 이용한이식편대숙주병 및 백혈병의 치료

(57) 요약

본 발명은 경구용 BDP 투약 계획으로 환자를 치료함으로써 GVHD와 관련된 사망률을 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 투약 계획은 (1) 프레드니손을 약 10일간 고투여량(약 1 내지 2 mg/kg/일)으로 투여하고, 그 후 7일 동안은 투여량을 빠르게 감소시키고, 나머지 치료 기간 동안은 약 0.0625 mg/kg/일의 생리학적 대체 투여량으로 투여하며, 동시에 (2) 약 4 내지 12 mg의 경구용 BDP를 1일 4회로 하여 약 50일 동안 공동 투여하는 것을 포함하며, 상기 BDP는 속방성 및 장용성 코팅된 제제의 형태로 투여된다. 또한, 본 발명은 조혈세포 이식 후에 상기 투약 계획을 수행함으로써 백혈병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 상기 치료를 시작한 지 200일 후에 환자 사망률이 현저히 감소되는 것이 관찰된다.

대표도

도 1

특허청구의 범위

청구항 1.

전신적 발현에 비해 위장관 시스템 및/또는 간에서 주로 그 면역억제 효과를 발현하는 약학적 유효량의 국소적 면역억제제를 경구 투여함으로써, 동물에서 골수 또는 줄기세포 이식 절차 후의 암의 재발을 치료하는 방법.

청구항 2.

GVHD를 피하면서 면역치료적 효과를 촉진하도록, 질환에 대해 면역학적으로 활성화된 세포를 골수이식한 후, 경구용 국소 활성화 면역억제제를 이용하여 질환을 치료하는 방법.

청구항 3.

전신적 발현에 비해 위장관 시스템 및/또는 간에서 주로 그 면역억제 효과를 발현하는 국소적 면역억제제를 약학적 유효량으로 경구 투여함으로써, 동물에서 1회 이상의 미니 이식 절차 후에 암의 재발을 치료하는 방법.

청구항 4.

제 3항에 있어서, 상기 암이 혈액 유래 암인 방법.

청구항 5.

제 4항에 있어서, 상기 암이 백혈병인 방법.

청구항 6.

제 3항에 있어서, GVHD의 발생률 또는 중도를 최소화하면서 GVL 및/또는 GVT 효과를 촉진하는 방법.

청구항 7.

제3항에 있어서, GVHD의 발생률 또는 중도를 최소화하면서 전신적 내인성을 촉진하는 방법.

청구항 8.

전신적 발현에 비해 위장관 시스템 및/또는 간에서 주로 그 면역억제 효과를 발현하는 국소적 면역억제제를 약학적 유효량으로 경구 투여함으로써, 동물에서 1회 이상의 미니 이식 절차 후에 혼합된 키메라 현상을 촉진하는 방법.

청구항 9.

제 8항에 있어서, GVHD의 발생률 또는 중도를 최소화하면서 GVL 및/또는 GVT 효과를 촉진하는 방법.

청구항 10.

제 8항에 있어서, GVHD의 발생률 또는 중도를 최소화하면서 전신적 내인성을 촉진하는 방법.

청구항 11.

제 8항에 있어서, 국소적으로 활성인 코르티코스테로이드가 적어도 1 mg/체중kg/일의 농도로 프레드니손 또는 프레드니솔론과 조합되어 투여되는 방법.

청구항 12.

제 8항에 있어서, 환자가 동종 골수 이식을 받은 방법.

청구항 13.

제 8항에 있어서, 환자가 동종 혈액 이식을 받은 방법.

청구항 14.

제 8항에 있어서, 국소적으로 활성인 코르티코스테로이드가 시클로스포린, 메토트렉세이트, 타크롤리무스, 항-림프세포 글로블린, 항-T-세포 단일클론 항체 및 항-T-세포 면역독소 중 하나 이상과 조합되어 투여되는 방법.

청구항 15.

제 8항에 있어서, 국소적으로 활성인 코르티코스테로이드가 알클로메타손 디프로피오네이트, 부세도니드, 22S 부세도니드, 22R 부세도니드, 베클로메타손-17-모노프로피오네이트, 클로베타솔 프로피오네이트, 디플로라손 디아세테이트, 플루니솔리드, 플루란드레놀리드, 플루티카손 프로피오네이트, 할로베타솔 프로피오네이트, 할시노시드, 모메타손 푸로에이트 또는 트리암시날론 아세트오니드인 방법.

청구항 16.

혈액 관련 암을 가진 동물을 치료하는 방법으로서, 조혈세포 이식을 수행하고, 치료를 필요로 하는 대상에게 (a) 면역억제제를 약 10일간은 고투여량으로 하고, 그 후 7일 동안에는 투여량을 점감시키고, 나머지 치료 기간 동안에는 더 낮은 투여량으로 하며, 동시에 (b) 유효량의 국소적으로 활성인 코르티코스테로이드를 약 50 내지 365일 동안 공동 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 17.

제 16항에 있어서, 국소적으로 활성인 코르티코스테로이드가 속방성 제제 및 장용성 코팅된 제제로 투여되는 방법.

청구항 18.

제 16항에 있어서, 국소적으로 활성인 코르티코스테로이드가 1 mg/체중kg/일의 농도의 프레드니손 또는 프레드니솔론과 조합되어 투여되는 방법. 제1 항에 있어서, 환자가 동종 골수이식을 받은 방법.

청구항 19.

제 16항에 있어서, 환자가 동종 혈액 이식을 받은 방법.

청구항 20.

제 16항에 있어서, 국소적으로 활성인 코르티코스테로이드가 시클로스포린, 메토틱렉세이트, 타크롤리무스, 항-림프세포 글로불린, 항-T-세포 단일클론 항체 및 항-T-세포 면역독소 중 하나 이상과 조합되어 투여되는 방법.

청구항 21.

제 16항에 있어서, 국소적으로 활성인 코르티코스테로이드가 알클로메타손 디프로피오네이트, 부세도니드, 22S 부세도니드, 22R 부세도니드, 베클로메타손-17-모노프로피오네이트, 클로베타솔 프로피오네이트, 디플로라손 디아세테이트, 플루니솔리드, 플루란드레놀리드, 플루티카손 프로피오네이트, 할로베타솔 프로피오네이트, 할시노시드, 모메타손 푸로에이트, 또는 트리암시날론 아세토니드인 방법.

청구항 22.

조혈세포 이식으로 인한 이식편대숙주병과 관련된 사망률을 감소시키는 방법으로서, 치료가 필요한 대상에게 (a) 프레드니손을 약 10일간은 약 1 내지 2 mg/kg/일로, 그 후 7일 동안에는 투여량을 점감시키고, 나머지 치료 기간 동안에는 약 0.0625 mg/kg/일의 생리학적 대체 투여량으로 하며, 동시에 (b) 약 4 내지 12 mg의 경구용 BDP를 1일 4회(q.i.d.)로 약 50일 동안 공동 투여하는 것을 포함하며, 상기 BDP는 속방성 제제 및 장용성 코팅된 제제 모두로서 투여되는 방법.

청구항 23.

제 22항에 있어서, 상기 대상이 인간인 방법.

청구항 24.

제 22항에 있어서, BDP가 1일 당 약 4.0 mg 내지 1일 당 약 8 mg의 투여량으로 경구 투여되는 방법.

청구항 25.

제22항에 있어서, BDP가 1일 당 약 2 mg 내지 1일 당 약 4 mg의 투여량으로 경구 투여되는 방법.

청구항 26.

제22항에 있어서, BDP가 조혈세포 이식 후 1일째로부터 약 80일째까지 경구 투여되는 방법.

청구항 27.

제 22항에 있어서, BDP가 조혈세포 이식 후 1일째로부터 약 50일째까지 경구 투여되는 방법.

청구항 28.

제 22항에 있어서, BDP가 알약, 정제, 캡슐 또는 마이크로스피어의 형태인 방법.

청구항 29.

제 28항에 있어서, 상기 알약, 마이크로스피어 또는 캡슐이 위, 소장 또는 결장에서 용해되도록 BDP가 제형화되는 방법.

청구항 30.

제 22항에 있어서, BDP가 경구 투여를 위해 에멀션 형태로 제형화되는 방법.

청구항 31.

제 22항에 있어서, BDP의 투여가 상기 공동 투여 요법의 시작 후 50일 후에 중단되는 방법.

청구항 32.

제 22항에 있어서, BDP의 투여가 상기 공동 투여 요법의 시작 후 80일 후에 중단되는 방법.

청구항 33.

제 22항에 있어서, 상기 대상이 동종 골수 이식을 받은 방법.

청구항 34.

제 22항에 있어서, 상기 환자가 동종 혈액 이식을 받은 방법.

청구항 35.

제 22항에 있어서, BDP가 시클로스포린, 메토트렉세이트, 타크롤리무스, 항-림프세포 글로블린, 항-T-세포 단일클론 항체 및 항-T-세포 면역독소 중 하나 이상과 조합되어 투여되는 방법.

청구항 36.

조혈세포 이식을 수행하고, 치료가 필요한 대상에게 (a) 프레드니손을 약 10일간은 약 1 내지 2 mg/kg/일로, 그 후 7일 동안에는 투여량을 점감시키고, 나머지 치료 기간 동안에는 약 0.0625 mg/kg/일의 생리학적 대체 투여량으로 하며, 동시에 (2) 약 4 내지 12 mg의 경구용 BDP를 1일 4회(q.i.d.)로 약 50일 동안 공동 투여하는 것을 포함하는 백혈병의 치료 방법으로서, 상기 BDP가 속방성 제제 및 장용성 코팅된 제제 모두로 투여되는 방법.

청구항 37.

제 36항에 있어서, 상기 대상이 인간인 방법.

청구항 38.

제 36항에 있어서, BDP가 1일 당 약 4.0 mg 내지 1일 당 약 8 mg의 투여량으로 경구 투여되는 방법.

청구항 39.

제 36항에 있어서, BDP가 1일 당 약 2 mg 내지 1일 당 약 4 mg의 투여량으로 경구 투여되는 방법.

청구항 40.

제 36항에 있어서, BDP가 조혈세포 이식 후 1일째로부터 약 80일째까지 경구 투여되는 방법.

청구항 41.

제 36항에 있어서, BDP가 알약, 정제, 캡슐 또는 마이크로스피어의 형태인 방법.

청구항 42.

제 41항에 있어서, 상기 알약, 마이크로스피어, 또는 캡슐이 위, 소장 또는 결장에서 용해되도록 BDP가 제형화되는 방법.

청구항 43.

제 36항에 있어서, BDP가 경구 투여를 위해 에멀션 형태로 제형화되는 방법.

청구항 44.

제 36항에 있어서, BDP의 투여가 상기 공동 투여 요법의 시작 후 50일 후에 중단되는 방법.

청구항 45.

제 36항에 있어서, 상기 대상이 동종 골수 이식을 받은 방법.

청구항 46.

제 36항에 있어서, 상기 환자가 동종 혈액 이식을 받은 방법.

청구항 47.

제 36항에 있어서, BDP가 시클로스포린, 메토틱렉세이트, 타크롤리무스, 항-림프세포 글로불린, 항-T-세포 단일클론 항체 및 항-T-세포 면역독소 중 하나 이상과 조합되어 투여되는 방법.

명세서**기술분야**

본 발명은 경구적으로 효과적인 치료제에 의한 위장관 이식편대숙주병(graft-versus-host disease; GVHD) 치료에 관한 것이다.

배경기술

조혈세포 이식은 골수 이식, 말초혈액 줄기세포 이식, 제대정맥혈(umbilical vein blood) 이식, 또는 다능성(pluripotent) 조혈 줄기세포의 기타 공급원을 포함한다. 이는 종종 세포 이식 후 며칠 또는 몇 주 후에 이식편대숙주병으로 알려진 합병증을 일으킨다.

급성 이식편대숙주병(GVHD)의 표준 치료법은 코르티코스테로이드, 보통 프레드니손을 2 mg/kg/일의 투여량으로 경구 투여 또는 정맥주사하는 것이다(Sullivan KM. 1999. Graft-versus-host disease. Hematopoietic Cell Transplantation, ed. Thomas, E. D., Forman, S. J., and Blume, K. G., 2nd: 515-36. Cambridge, MA: Blackwell Scientific. 제2판). III 또는 IV 등급의 GVHD로 발전하는 환자에 대해서는, 다른 면역억제 약물이 치료 투약 계획에 첨가된다 하더라도 상기 투여량의 프레드니손의 투여가 수 주 동안 필요하다. 증상이 가벼운 위장관(GI) GVHD 환자에 대해서는, 프레드니손을 반응에 따라 더 짧은 기간, 보통 1 내지 3 주 동안 2 mg/kg/일의 투여량으로 투여하고, 그 후에는 코르티코스테로이드 부작용을 피하도록 투여량을 점차 감소시킨다(Weisdorf DJ, Snover DC, Haake R, Miller WJ, McGlave PB et al. 1990. Acute upper gastrointestinal graft-versus-host disease: clinical significance and response to immunosuppressive therapy. Blood 76: 624-629; Wu D, Hockenbery DM, Brentnall TA, Baehr PH, Ponc RJ et al. 1998. Persistent nausea and anorexia after marrow transplantation: a prospective study of 78 patients. Transplantation 66: 1319-1324).

GI 증상의 재발은 빈번하지만, 환자 개개인에서 예측하기는 쉽지 않다. 프레드니손을 투여하는 동안 또는 점감시키며 투여한 후에 증상이 악화되는 것을 경험하는 환자는 고투여량의 코르티코스테로이드로 재치료되고, 일반적으로 그에 반응한다. 2차 및 3 차의 코르티코스테로이드 치료 과정 후에 GI 증상의 반응 빈도는 80 내지 90%이지만, 각각의 치료 과정은 최소 1 내지 3 주가 걸리며, 그 후에 시상하부-뇌하수체-부신계(hypothalamic-pituitary-adrenal(HPA) axis)를 회복시키기 위해 프레드니손을 점차 감소시킨다(Strasser SI and McDonald GB. 1999. Gastrointestinal and hepatic complications in Hematopoietic Cell Transplantation, 편저 Thomas, E. D., Blume, K. G., 및 Forman, S. J., 제2판: 627-58. Cambridge, MA: Blackwell Scientific Publications. 제2판). 고투여량의 코르티코스테로이드 치료를 장기간 계속할 때 나타나는 부작용은 잘 알려져 있으며, 고혈당증, 고혈압, 신경정신병적 증상, 근육 약화, 감염, 골의 탈미네랄화, 및 체질 변화(월상안, 버펄로 험프, 피부의 얇아짐 및 피부선조를 포함한 쿠싱양 특징)가 이에 포함된다.

조혈세포 이식의 유용성을 증가시키기 위해서는, 코르티코스테로이드 요법에 필적하는 효능을 가지면 독성이 낮은 대안책이 명백하게 요구된다. 베클로메타손 17,21-디프로피오네이트(Beclomethasone 17,21-dipropionate; BDP)는 코르티코스테로이드 유사체인 베클로메타손의 합성 디에스테르로서, 염증이 생긴 GI 점막을 직접적으로 치료할 수 있는 효과가 있어 GI GVHD의 치료에 있어 관심을 끌고 있다. 8 mg/일의 투여량이 4 개의 동등한 투여량으로 나뉜 캡슐 형태의 BDP는 내인성이 있으며 II 등급의 GI GVHD를 치료에 있어서 임상적 효과를 제공하는 것으로 나타났다(Baehr PH, Levine DS, Bouvier ME, Hockenberry DM, Gooley TA et al. 1995. Oral beclomethasone dipropionate for treatment of human

intestinal graft-versus-host disease. Transplantation 60: 1231-1238; McDonald GB, Bouvier M, Hockenbery DM, Stern JM, Gooley T et al. 1998. Oral beclomethasone dipropionate for treatment of intestinal graft-versus-host disease: a randomized, controlled trial. Gastroenterology 115: 28-35).

골수 이식 후의 GVHD의 치료에 대해 상당한 진전이 있었지만, 상기 분야에서는 여전히 개선된 방법, 특히 GVHD와 관련된 장관 점막 손상 및 백혈병과 같이 조혈세포 이식에 의해 유발되는 내재(underlying) 질병으로부터 사망률을 감소시키는 것에 대한 방법이 요구되고 있다. 상기 분야의 진전에 장애가 되는 것 중 하나는, 환자의 증상이 이식을 위해 상기 환자를 준비시키는데 사용된 면역억제 방법과 GVHD에 의한 것인지, 아니면 상기 내재 질병으로 인한 것인지를 확인하는데 어려움이 있다는 것이었다. 그 결과, 선행 연구에서 다수의 참여자들이 실제로 GVHD를 겪지 않았을 수도 있고, 생각한 것보다 덜 심각한 경우였을 수도 있다. 이러한 사실은 특정한 치료법을 평가하는 것, 특히 치료 기간을 연장하는 것이 사망률을 감소시킬지를 평가하는 것을 매우 어렵게 만들었다. 환자의 GVHD 상태를 조심스럽게 평가함으로써, 본 발명에서는 제한된 고투여량의 프레드니손을 BDP와 공동 투여한 후 BDP를 이용한 치료를 연장시키면, 50일간 치료한 후에 이식 환자들에서 사망률이 현저하게 감소하는 것을 입증하였다.

백혈병, 림프종 및 골수종은 골수(백혈병 및 골수종의 경우) 또는 림프 조직에서(림프종의 경우) 발생하는 암이다. 백혈병, 림프종 및 골수종은 서로 관련된 암으로 여겨지는데, 이들은 기능 및 기원이 유사한 세포의 성장이 통제되지 않아 발생하는 질병이기 때문이다. 상기 질병들은 단일 세포의 DNA에 후천적(즉, 유전되지 않음) 손상이 가해져 발생하는 질병으로서, 상기 세포는 비정상(악성)이 되고 지속적으로 증식한다. 악성 세포가 축적되면 신체의 건강한 혈액세포가 생성되는 것을 방해하고, 신체가 감염으로부터 자신을 보호할 수 없게 된다.

백혈병, 림프종 및 골수종의 치료는 일반적으로 하나 이상의 화학요법 및/또는 방사선 요법을 포함한다. 이러한 치료법은 악성 세포를 파괴하나, 신체의 건강한 혈액세포 또한 파괴한다. 동종 골수이식(bone marrow transplantation; BMT)은 다수의 혈액 악성종양의 치료에 있어 효과적인 요법이다. 동종 BMT에서는 혈연이 아니거나 혈연인(그러나 일란성 쌍둥이는 아님) 공여자로부터 얻은 골수(또는 일부 경우에는 말초혈액)를 암 환자의 건강한 혈액세포를 대체하는데 사용된다. 상기 골수(또는 말초혈액)는 줄기세포를 함유하는데, 이는 혈액에서 발견되는 모든 형태의 세포(예를 들면, 적혈구, 대식세포, 혈소판 및 림프세포)에 대한 전구체이다. 동종 BMT는 회복 효과 및 치유 효과를 모두 가진다. 상기 줄기 세포가 혈액의 세포 성분의 수를 재증가시킴으로써 회복 효과가 나타난다. 동종 BMT의 치유적 특성은 크게는 이식편대백혈병(graft-versus-leukemia; GVL) 효과에서 유래한다. 공여자로부터 제공받은 조혈세포(특히 T 림프세포)는 암세포를 공격하여 다른 형태의 치료법과 함께 암세포 억제 효과를 증대시킨다. 본질적으로, GVL 효과는 BMT에서 유래한 혈액세포가 잔류 종양 세포 공격하여, 이식 후에 악성종양이 재발될 가능성을 감소시키는 것을 포함한다. GVL 효과를 조절하는 것은 GVL 효과가 GVHD로 확대되는 것(escalation)을 방지한다. 종양에 대한 유사한 효과(graft-versus-tumor; GVT) 또한 상기 방식으로 활용하도록 이용가능하다.

BMT는 원래는 특정적으로 골수이식을 가리키나, 최근에는 혈액이식뿐만 아니라 골수이식을 포함하는 혈액 또는 골수 이식에 대한 총칭적 용어가 되었다. 현재 많은 경우에서 "줄기세포 이식"(또는 SCT)이라는 더 특징적인 용어가 사용된다.

동종 BMT는 종종 환자에게 독성이 있다. 상기 독성이라는 것은 동종 BMT의 흔한 치명적인 합병증인 이식편대숙주병(GVHD)으로부터 GVL 또는 GVT 효과를 분리시킨 것이 어렵기 때문에 발생한다. 이식편대숙주병(GVHD)은 동종 조혈세포 이식의 합병증으로서, 가장 흔하게 피부, 간 및 장관 등의 숙주의 조직이 공여자의 이식편에서 유래하는 림프세포에 의해 손상이 되는 것을 말한다. 일단 환자에서 GVHD가 발생하면, 치료는 그 당시에는 50 내지 75%만이 성공적이고; 환자의 나머지는 일반적으로 사망한다. 이러한 면역-매개 질환의 위험도 및 중도는 숙주와 공여자 사이의 조혈세포간의 불일치의 정도와 직접적으로 관련이 있다. 예를 들면, 인간 백혈구 항원(human leukocyte antigen; HLA)-일치 형제 골수 수여자의 경우는 30% 까지, HLA-일치 비혈연 공여자 골수 수여자의 경우는 60%까지, HLA-불일치 골수 수여자의 더 높은 비율로 GVHD가 발병한다. 장관 GVHD를 가볍게 앓는 환자들에게는 식욕감퇴, 메스꺼움, 구토, 복통 및 설사가 나타나는 반면, 심한 GVHD를 앓는 환자들은 이러한 증상에 의해 무력하게 된다. 장관 GVHD 증상을 치료하지 않으면, 상기 증상은 지속되며 종종 발전하고 보통 자발적으로 경감되지 않는다. 가장 심한 경우에는, GVHD로 인해 장관 점막의 상피세포의 대부분이 괴사되고 박리되는 결과를 초래하는데, 이는 종종 치명적인 상태까지 이른다.

미국등록특허 제6,096,731호(McDonald)에는, GVHD의 치료 방법으로서, 장관 또는 간 이식 후에 환자에게 예방적으로 국소적으로 활성인 코르티코스테로이드(topically active corticosteroid; TAC)를 유효량으로 투여하는 방법에 대해 기술되어 있다. 상기 TAC는 GVHD 또는 HVGD의 어느 하나와 관련된 증상이 나타나기 전에 유효 기간 동안 투여된다. 그러나 GVL 반응을 조절함으로써 암을 치료하는 방법에 관한 정보는 없다.

골수이식 후의 GVHD의 치료에 대해서는 상당한 진전이 있었으나, 당해 분야에는 GVL 효과를 조절하고 GVHD의 발병으로 인한 손상을 예방함으로써 암을 치료하는 개선된 방법에 대한 필요성이 여전히 있다.

발명의 개요

본 발명의 목적은 경구용 BDP 투약 계획으로 환자를 치료함으로써 GVHD와 관련된 사망률을 감소시키는 방법을 제공하는 것으로서, 상기 투약 계획은 (1) 프레드니손을 약 10일간 고투여량(약 1 내지 2 mg/kg/일)으로 투여하고, 그 후 7일 동안은 투여량을 빠르게 감소시키고, 나머지 치료 기간 동안은 약 0.0625 mg/kg/일의 생리학적 대체 투여량으로 투여하며, 동시에 (2) 약 4 내지 12 mg의 경구용 BDP를 1일 4회로 하여 약 50일 동안 공동 투여하는 것을 포함하며, 상기 BDP는 속방성 및 장용성 코팅된 제제의 형태로 투여된다. 또한, 본 발명은 조혈세포 이식 후에 상기 투약 계획을 수행함으로써 백혈병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 상기 치료를 시작한 지 200일 후에 환자 사망률이 현저히 감소되는 것이 관찰된다.

본 발명의 또 다른 목적은 조혈세포 이식 후에 경구용 BDP 투약 계획으로 백혈병을 치료하는 방법을 제공하는 것으로서, 상기 투약 계획은 (1) 프레드니손을 약 10일간 고투여량(약 1 내지 2 mg/kg/일)으로 투여하고, 그 후 7일 동안은 투여량을 빠르게 감소시키고, 나머지 치료 기간 동안은 약 0.0625 mg/kg/일의 생리학적 대체 투여량으로 투여하며, 동시에 (2) 약 4 내지 12 mg의 경구용 BDP를 1일 4회로 하여 약 50일 동안 공동 투여하는 것을 포함하며, 상기 BDP는 속방성 및 장용성 코팅된 제제의 형태로 투여된다. 또한, 본 발명은 조혈세포 이식 후에 상기 투약 계획을 수행함으로써 백혈병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 상기 치료를 시작한 지 200일 후에 환자 사망률이 현저히 감소되는 것이 관찰된다.

본 발명의 또 다른 목적은 림프종, 백혈병 및 골수종과 같은 혈액 매개 암의 개선된 치료방법을 제공하는 것이다. 상기 방법은 조혈세포 이식을 거친 환자에게 국소적으로 활성인 코르티코스테로이드(이하, "TAC")를 유효량으로 경구 투여하는 것을 포함한다.

발명의 상세한 설명

베클로메타손 디프로피오네이트는, 캡슐, 알약, 특정 용해 특성을 갖는 코팅된 마이크로스피어 또는 에멀션 등의 제형을 포함하여, 제형 분야에서 잘 알려진 기법에 의해 경구 투여를 위한 제형으로 제조될 수 있다. 적당한 캡슐 또는 알약은 일반적으로 1 mg 내지 2 mg의 BDP, 전형적으로는 약 1 mg BDP에 선택적인 충전제, 예컨대 락토오스를 함유하며, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트와 같은 다양한 물질로 코팅될 수 있다.

상기 캡슐, 마이크로스피어 또는 알약은 장관의 다양한 위치에서 용해되도록 만들어질 수 있다. 예를 들면, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트를 코팅하여 제조된 장용성 코팅된 캡슐은 소장의 알칼리성 환경에서 용해되어, 그 내용물을 소장 및 직장에 전달하는 것으로 알려져 있다. BDP를 함유하는 에멀션은 적절한 유화제를 포함하여 경구 투여에 사용될 수 있다.

BDP 외에도, 약학적으로 허용가능한 담체 및/또는 희석제가 채택될 수도 있고, 이들은 당업자에게 잘 알려져 있다. 알약, 캡슐, 마이크로스피어, 과립 또는 정제의 형태인 제형물은 BDP 외에도 희석제, 분산제 및 표면활성제, 결합제 및 윤활제를 함유할 수 있다. 당업자는 BDP를 적절한 방식으로, 그리고 허용된 관례에 따라, 예컨대 본원에 참고로 인용되는 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro 편저, Mack Publishing Co., 미국 펜실베이니아 이스턴 소재 1990]에 따라 추가 제형화할 수 있다.

본 발명의 수행에 있어서, BDP의 투여량은 일반적으로 4 mg/일 내지 12 mg/일의 범위이고, 보다 통상적으로는 6 mg/일 내지 8 mg/일의 범위이다.

본 발명의 한 중요한 측면은 BDP가 장관에 국소적으로 전달되도록 경구 투여된다는 것이다. 따라서 본원에서 사용되는 바와 같은 용어, 경구 투여는, 정맥내 주사와 같은 전신 투여를 포함하려는 것은 아니다. 오히려, BDP는 전신적 이용가능성은 적지만, 장관 조직에 대해 높은 국소적 활성을 가진다. 따라서, 제한된 부위에 투여하는 것은 부작용을 줄이는 효과가 있으며, 이는 본 발명의 중요한 장점이 된다.

투여경로 및 투여시기에 대한 차이점 외에도, 단기치료 투약계획과 장기치료 투약계획 사이에도 생물학적 원칙이 있다. 코르티코스테로이드는 GVHD의 급성 또는 단기 치료에 사용되어 왔다. 역으로, 코르티코스테로이드를 이용한 장기 요법은

프레드니손과 같은 화합물의 전신적 부작용으로 인해 적절하지 않다. 따라서 치료의 시작 시에 프레드니손 및 BDP를 공동 투여하고, 뒤에 프레드니손을 신속하게 점감시켜고 장기간 BDP 투여하는 것은, 프레드니손은 최소한으로 사용하면서도 GVHD 및 관련 내재 질병의 사망률을 효과적으로 감소시킬 수 있다.

BDP는 속방성 조성물 및 장용성 코팅된 조성물 각각의 하나 이상을 포함하는, 두 가지 이상의 별도의 투약형태로 투여된다. "속방성(immediate release; IR)" 제형은 위장관의 상부 부분, 예컨대 위, 십이지장 및 소장 기부(proximal) 부위에서 용해되어 활성을 갖도록 제형화된다.

"장용성 코팅된(enteric coated; EC)" 제형은 하부 장관, 예컨대 소장 말단(distal) 부위, 회맹장 영역 또는 결장(대장)에서 용해되어 활성을 갖도록 제형화된 것이다. 상기 두 가지의 별도의 투약형태는 국소적으로 활성인 코르티코스테로이드를 동등하거나 상이한 양으로 함유할 수 있다. 상기 두 가지의 별도의 투약형태는 또한 프레드니손을 함유할 수 있다.

국소적으로 활성인 코르티코스테로이드의 바람직한 투약 수준은 일반적으로 2.0 mg/일 내지 12 mg/일의 범위, 보다 통상적으로는 2 mg/일 내지 4 mg/일의 범위가 될 것이다.

상기 투약 수준은, 상기 약물이 어느 정도의 상당한 양, 예를 들어, 전신적인 부작용을 일으킬 정도의 양으로 투여되어 전신 순환계로 들어가는 안 되며, 따라서 전신 순환계에 상기 약물이 존재하여 발생하는 부작용을 피한다. 대안적인 투약 수준은, 위장관의 벽을 통과하는 양이 BDP와 관련된 바람직하지 못한 부작용을 유발하는데 필요한 양보다 적도록 되어야 한다.

개별 투여량의 횟수는 적은 수로 제한하는 것이 바람직하다. 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회의 개별 투여량이 바람직하다.

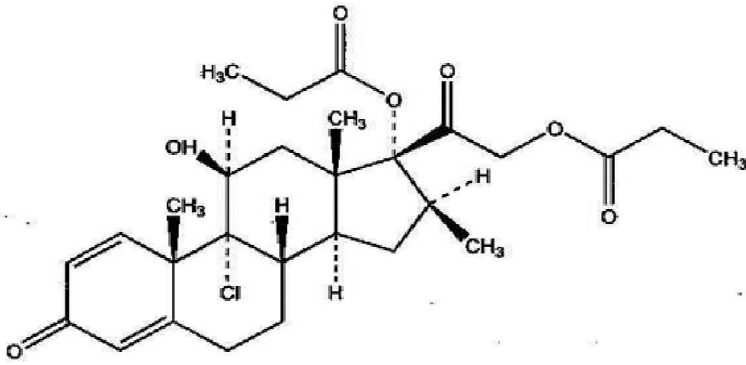
일반적으로, 둘 이상의 상이한 투약 형태로 전달되는 경우, 환자는 위로부터 직장까지, 위장관 전체를 통해 국소적으로 활성인 코르티코스테로이드를 투약받는다. 예를 들면, 하나의 투약 형태는 젤캡(gelcap)으로서 제형화될 수 있고, 두 번째 투약 형태는 장용성 코팅된 젤캡솔로서 제형화될 수 있다.

본 발명의 한 실시양태에서는, 별도의 투약 형태가 별도의 정제, 알약, 트로키 또는 젤캡솔 등으로서 환자에게 투여된다. 이 실시양태에서는, 상기 별도의 투약 형태는 위에서 방출되는 BDP를 함유하는 제1 투약 형태 및 장에서 방출되는 BDP를 함유하는 제2 투약 형태를 포함하도록 고안되었는데, 이는 두 가지 투약 형태의 동시 투여가 국소적 코르티코스테로이드의 속방(rapid release) 및 서방(slow release)으로 투여 되도록 조합되어 있다.

본 발명의 또 다른 바람직한 실시양태에서는, 상기 별도의 투약 형태는 환자로의 경구 투여를 위해 단일 제형 형태, 즉 단일 정제 또는 단일 젤캡 형태로 조합된다. 본 발명의 본 실시양태에서는, BDP가 소장에서의 방출을 제어하기 위해 마이크로스피어, 고분자 마이크로스피어, 하이드로겔, 유중수 에멀션, 수중유 에멀션, 리포솜, 마이셀, 또는 역마이셀로 제형화될 수 있고, 별도로 BDP는 속방을 허용하는 적당한 매트릭스 내에, 상기 마이크로스피어 또는 약물 전달 운반체 외부에 첨가된다. 다시 말하면, 상기과 같은 제형은, 예를 들면 BDP의 장용성 코팅된 제형을 함유하는 내부 코어(core), 및 상기 핵을 둘러싸고 상기 약물의 속방성 제형을 함유하는 외부 셸(shell)을 포함할 것이다. 또한, 내부 코어 또는 외부 셸 중 하나 또는 다른 하나가 경우에 따라 국소적 코르티코스테로이드와는 상이한 제2 약물, 예컨대 면역억제제, 예를 들면 프레드니손을 함유할 수도 있음에 주목한다. 상기과 같은 조합으로 서방 및 속방 특징을 모두 갖는 단일 제형이 제조된다.

마이크로스피어, 하이드로겔 및 나노스피어 중 국소적 스테로이드의 포집에 적당한 고분자계 시스템에는 단일 성분 고분자 시스템, 및 폴리알킬렌 옥사이드 동중중합체, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌화 폴리올, 폴리올, 폴리이민, 폴리펩티드, 폴리글루탐산, 폴리아미노산, 폴리아스파르트산, 폴리산 에스테르, 폴리아크릴산, 알긴산염, 히알루론산, 키토산, 카복시메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 올리고당류, 다당류, 카라기난 및 그의 염, 텍스트란, 탈아세틸화 키토산, 젤라틴, 블록 공중합체, 폴리옥시에틸렌 및 폴리옥시프로필렌의 블록 공중합체, 메톡시-PEG, 메톡시-PEG 아민, 폴리아크릴릴 아미드, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리비닐 알코올, 및 이들의 공중합체의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

BDP는 다수의 상업적 공급원, 예컨대 셰링 프루(Schering-Plough)사(미국 뉴저지주 케닐워스 소재)로부터, 벌크 결정 형태로 입수가능하다. 베클로메타손 17,21-디프로피오네이트는 하기의 구조를 가진다:



적당한 캡슐 또는 알약은 일반적으로 0.1 mg 내지 8 mg, 통상적으로는 약 2 mg의 국소적으로 활성인 코르티코스테로이드에 선택적인 충전제가 함유되며, 상기 충전제에는 미세결정성 셀룰로오스, 트라가칸스 겔 또는 젤라틴과 같은 결합제; 전분 또는 락토오스와 같은 충전제; 옥수수 전분 또는 알긴산과 같은 붕괴제; 수크로오스, 사카린 또는 페닐알라닌과 같은 감미제; 또는 박하, 레몬, 계피, 메틸 살리실레이트, 또는 오렌지 향과 같은 풍미제가 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 또한, 상기 캡슐 또는 알약은 당, 셀락 또는 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트와 같은 다양한 물질로 코팅될 수도 있다. 적절한 코팅을 첨가함으로써, 캡슐, 마이크로스피어 또는 알약은 장관의 다양한 위치 내에서 용해되도록 할 수 있다.

예를 들면, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트의 코팅을 이용하여 제조된 장용성 코팅된 캡슐은 위에서는 그대로 남아있고, 소장의 알칼리성 환경 내에서는 용해되어, 그 내용물을 소장 및 결장에 전달하는 것으로 알려져 있다. 다른 유용한 장용성 코팅은 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 및 산성 이온화가능성 기를 갖는 메타크릴산-메타크릴산 에스테르 공중합체를 기초로 한 고분자로서 당해 분야에 "유드라짓(Eudragit)"(로엠사(Roehm GmbH & Co.), 독일 다름슈타트)이란 상표명으로 알려진 것들이 포함될 수 있다.

BDP는 또한 리포솜 및/또는 조직화 지질상(lipid phase)에 포집되거나 수반된 수중유 에멀션, 유중수 에멀션, 다중 에멀션(w/o/w)으로서 제형화될 수도 있다. 에멀션 시스템, 마이크로에멀션 시스템, 또는 지질 입자 시스템과 같은 지질-기반 전달 시스템은, 소수성 분자와 물과의 상호작용을 제어하기 위해 극성 지질 및 관련 양친성 계면활성제 분자의 사용을 기초로 한다. 소수성 약물의 전달 시스템은 또한 약물과 지질 또는 계면활성제 성분과의 분자적 상호작용을 증가시키기 위해, 수혼화성인 유기 용매의 포함을 필요로 할 수도 있다.

5.2.2. GVHD의 치료를 위한 경구용 BDP를 이용한 임상 연구

경구용 BDP는 수 년 동안 프레드 허친슨 암 연구센터(Fred Hutchinson Cancer Research Center; FHCRC)에서 GVHD의 위장관 발현을 갖는 환자에 대해 연구되어 왔다. 일차적 위장관 증상이 있는 GVHD를 가진 환자에 있어 경구용 BDP의 안전성 및 효능에 대한 두 가지 연구가 1990년대에 의약품 임상시험 승인계획(Investigational New Drug application; IND) 하에 수행되었다. 표 15는 두 가지 연구의 내용을 요약한 것이다.

[표 15]
경구용 BDP를 이용한 임상연구

섹션	연구 제목 및 참고문헌	설계	환자	N	BDP 투약 계획
5.2.2.1	위장관 이식편대숙주병을 가진 환자의 치료를 위한 경구용 베클로메타손 디프로피오네이트 (연구 번호 615)(Baehr 등, 1995)	단계 1/2 라벨 공개 무대조	예방적 면역억제 요법만을 받는 위장관 GVHD 환자	23	28일간 8 mg/일 [두 개의 1 mg 캡슐(하나의 IR 및 하나의 ER) q.i.d]
			프레드니손(0.25 내지 4 mg/kg)을 투여받는 위장관 GVHD 환자	17	

5.2.2.2	장 이식편대숙주병을 가진 환자의 초기 치료를 위한, 경구용 베클로메타손 디프로피오네이트를 사용하거나 사용하지 않는 프레드니손의 대조 수반 연구(연구 번호 875) (McDonald 등, 1998)	단계 2 계층화, 무작위화, 이중 맹검, 위약 대조	10일간 1 mg/kg/일의 프레드니손을 투여받는 위장관 GVHD II 환자(투여량은 11일째에 시작하여 신속히 점감시켜 17일째에는 0.125 mg/kg/일의 저투여량에 도달)	31	30일간 8 mg/일의 BDP [두 개의 1 mg 캡슐(하나의 IR 및 하나의 EC) q.i.d.]
				29	30일간 위약 q.i.d.

q.i.d. = 하루 네 번

5.2.2.1 위장관 이식편대숙주병을 가진 환자의 치료를 위한 경구용 베클로메타손 디프로피오네이트(연구 번호 615)

본 연구는 40 명의 GVHD 환자에 대한 무대조 선행 연구였는데, 상기 환자 중 17 명은 입원 시에 GVHD를 위해 프레드니손을 이미 복용하였고, 23 명의 환자는 복용하지 않았다(Baehr 등, 1995). 따라서 전자의 집단은 전신성 코르티코스테로이드에 대해 잘 반응하지 않았고, 강력하고 국소적으로 작용하는, 코르티코스테로이드를 경구로 투여할 경우 효과를 볼 것 인지가 문제였다. 후자의 집단에서는 상기와 같은 약물 자체가 GVHD의 위장관 증상을 통제하기에 적합할지가 문제였다. 양 집단의 환자는 28 일간 8 mg/일의 경구용 BDP(2 mg씩 하루 네 번)를 투약받았다. 각 2 mg의 투여량은 하나의 EC(1 mg) 및 하나의 IR(1 mg) BDP 캡슐로 구성되었다.

환자의 치료전 상태를 그들 고유의 대조로 사용하여, 28일까지의 BDP는 양 집단의 환자(즉 프레드니손을 복용하거나 하지 않음)에 있어서 대부분의 위장관 증상의 감소 및 경구적 음식물 섭취의 증가를 초래하였다. BDP 단독 투여 집단에서의 반응 타이밍은 고투여량의 프레드니손으로 치료된 유사 환자에 대한 경험 이력에 비해 더 느린 것으로 나타났다.

치료에 관련된 현저한 부작용은 본 연구에서 관찰되지 않았다. 시험 중에 보고된 연구 약물과 관련된 부작용은 약한 금속 성 맛 및 약한 배꼽주위의 묵직함이 포함되었다. 프레드니손을 투약받지 않은 환자에서는, HPA계 억제에 대한 시험이 환자 대부분에서 발생한 억제의 증거를 나타내었다. 일부 억제의 작용에도 불구하고, 이들 환자는 모두 혈청 코르티솔 수준의 증가와 함께 ACTH 투여에 대해 적어도 부분적으로 반응할 수 있었다. 이들 환자 중에서 코르티솔저하증의 임상적 증상이 발생하지는 않았다.

5.2.2.2 장 이식편대숙주병을 가진 환자의 초기 치료를 위한 경구용 베클로메타손 디프로피오네이트가 수반되거나 수반되지 않은 프레드니손의 대조 수반 연구(연구 번호 875)

본 연구는, 위장관 증상과 함께 60명의 II 등급의 GVHD 환자에서 수행된, 위약 대조가 수반된 임상 2 단계 시험(연구번호 875)이었다(McDonald 등, 1998). 본 연구에서는, 경구용 BDP가 10일간의 프레드니손에 대한 부속 요법으로서 연구되었다. 즉 모든 환자가 프레드니손을 투약받았고, 무작위적으로 활성 또는 위약 BDP 캡슐을 30일간 투약받았다. 경구용 BDP는 8 mg/일의 경구용 BDP(2 mg씩 하루 네 번)로 투여되었다. 각각의 2 mg 투여량은 하나의 EC(1 mg) 및 하나의 IR(1 mg)의 BDP 캡슐로 구성되었다. 10일 후에, 프레드니손의 투여량을 신속히 점감하여 0.125 mg/kg/일의 투여량으로 하였다. 본 연구에 대한 일차 효능 종말점은, 각 집단에 있어서 예상된 칼로리 필요량(expected caloric requirement; ECR)의 70% 이상을 먹는 환자의 비율이었다.

경구용 BDP를 프레드니손에 대한 보조제로서 이용하는 치료법은, 현저히 높은 비율의 환자에 있어 프레드니손과 위약을 함께 이용한 치료법에 비해 경구적으로 칼로리 섭취가 증가되었다. 위장관 증상(메스꺼움, 구토, 설사)은 위약 집단에 비해 BDP 집단에 있어 모두 개선되었다. BDP는 내인적이었고, BDP와 위약 집단 사이의 감염 발생률은 비슷하였다.

실시예

II 등급의 이식편대숙주병을 가진 환자에 있어서, 10일간의 고투여량의 프레드니손 요법과 연계하여 BDP를 경구 투여하는 위장관 증상 투약 계획의 보다 장기적인 치료의 효과를 평가하기 위해, 후속 연구를 수행하였다. 본 다기관 연구의 일차 목적은, 위장관(GI) 증상이 있는 II 등급 이식편대숙주병(GVHD)을 가진 환자에 있어서, 경구용 BDP 투약 계획(10일간의 1 mg/kg/일의 프레드니손 및 50일간의 하루 네 번의 2 mg의 경구용 BDP)의 효능(치료 실패까지 걸리는 시간으로 정의됨)과, 표준 관리(10일간 투여된 1 mg/kg/일의 경구용 프레드니손 및 50일간의 비슷한 위약 정제)의 효능을 비교하는 것이었다. 상기 연구의 이차 목적은:

1. 연구 일자 10, 30, 50, 60 및 80일째의 상기 두 집단에서의 치료 실패의 비율을 비교.
2. 누적된 전신성 코르티코스테로이드 노출에 대해 상기 치료 집단을 비교.
3. 연구 일자 50일째까지 치료 실패를 경험하지 않은 환자에 있어서 시상하부-뇌하수체-부신계(hypothalamic-pituitary-adrenal; HPA) 억제의 발생률 및 정도에 대해 상기 치료 집단을 비교.
4. 치료 중 발생한 부작용에 대한 상기 치료 집단을 비교함으로써, BDP의 안전성 평가.
5. 이식 후 200일 동안의 총 사망수 및 사망원인에 대해 상기 치료 집단을 비교.
6. GI 증상이 있는 II 등급 GVHD를 가진 환자에 있어서 50일간 하루 네 번의 2 mg의 경구용 BDP(속방 [IR] 정제 및 장용성 코팅된 [EC] 정제 사이에 똑같이 나눔) 투여에 있어서, 단일 및 다중 투여량의 약동학적(pharmacokinetic; PK) 프로파일을 조사하는 것이었다.

상기 연구에 참여할 자격을 갖기 위해서는, 환자들은 동종 조혈세포 이식 후 10일 지나고, II 등급 GVHD와 일치하는 GI 증상을 가지며, GVHD의 내시경 증거가 있어야 했다. GVHD의 진단은 장관(식도, 위, 소장 또는 결장) 또는 피부의 생검에 의해 확인되었다. 총 129 명의 적절한 환자를 무작위로 두 치료 집단으로 나누어 시행하였다.

자격성 기준

상기 연구에 참여할 자격을 갖기 위해서는, 임의의 종족, 연령 또는 성별의 환자들이 하기의 포함 기준을 만족시켜야 했다:

1. 선별하기 10일 이상 전에 동종 조혈세포 이식을 받음.
2. 다른 타당한 원인없이 그 증상이 II 등급 GVHD의 내시경 증거를 보이는 II 등급 장관 GVHD와 일치함(표 1 참조).
3. 장관(식도, 위, 소장 또는 결장) 또는 피부(연구 약물의 첫 번째 투여 전 72 시간 내에 조직 진단)의 생검 결과 GVHD의 진단이 확인됨. 주: 만일 의뢰진이 장 생검을 하는 것이 권장되지 않는다고 생각하는 경우, 케이스 보고 형식(Case Report Form; CRF)에 확인이 언급되어야 한다.
4. 연구 약물의 첫 번째 투여량 전 7일 이내에 장 감염이 없었음을 확인.
5. 연구 약물의 크기 및 형태를 갖춘 정제 두 알을 삼킬 수 있는 능력을 입증함.
6. 연구 약물의 첫 번째 투여량 전에 유효 약물을 이용한 구인두(oropharynx)의 항-칸디다증 예방.
7. 여성이고 임신 가능성이 있는 경우, 연구 기간 동안 조사자에 의해 판단되는 대로 적절한 피임법을 사용하려는 의지가 있어야 함.
8. 적절한 환자 정보화 동의서 또는 승인서를 읽고, 이해하고 서명 (또는 법적 대리인이 서명하게 할) 능력.

연구에 참여할 자격을 갖기 위해서는, 환자는 하기의 제외 기준 중 어느 것에도 해당되지 않아야 한다:

1. 신체 표면의 50% 이하를 포함하는, 서서히 발달하는 발진 이외의 피부 GVHD.
2. 혈청 빌리루빈이 3 mg/dL 초과인 간 GVHD.
3. 연구 약물의 첫 번째 투여량 전 3일 이내에 어느 하루라도 1000 mL/일 초과액의 설사.
4. GVHD에 대한 음성 장 생검.

5. 연구 약물의 첫 번째 투여량 전 30일 이내에 GVHD 또는 또다른 염증성 질병 과정의 예방 또는 치료의 목적을 위한 전신성(경구 또는 비경구) 처방 코르티코스테로이드의 사용. (주: 환자는 시클로스포린, 타크롤리무스, 시롤리무스, 메토트렉세이트, 및 마이코페놀레이트 모페틸을 포함하는 면역억제제를 이용한 GVHD 예방은 지속할 수 있다. 요법을 조절하는 중에 데카드론과 같은 코르티코스테로이드를 항구토제로서 사용하거나, 단일 투여량의 코르티코스테로이드를 혈액 생성물의 주입제 또는 이러한 주입제의 부작용을 경감시키는 약제와 함께 사용하는 환자를 연구에서 제외시키지 않음).
6. 연구 약물 정제의 섭취를 방해하는, 경구 섭취물의 지속적인 구토.
7. 다기관 부전, 패혈 증후군, 또는 높은 사망률의 기타 상태(즉, 예상수명이 3 개월 미만).
8. 진균 생물체로 인한 입 또는 식도의 감염.
9. 알려진 HIV 혈청양성반응.
10. 임신 또는 수유.
11. BDP 정제, 캡슐 또는 흡입 제품의 이전 사용.
12. 약물 연구의 첫 번째 투여량 전 30일 이내에 임의의 조사 중인 약물, 생물학적 약제 또는 장치의 사용.
13. 연구 절차 및 스케줄에 맞춘 연구 방문에 따를 능력 부재.

연구 약물

베클로메타손 17,21-디프로피오네이트(BDP)는 할로젠화 코르티코스테로이드인 베클로메타손의 디에스테르이다. 본 연구를 위해, 속방성(IR) 정제 및 장용성 코팅된(EC) 정제 모두가 공급되고 투여되었는데, 이들 정제는 모두 정제 당 1 mg의 BDP를 함유하는 동일한 코어 제형으로 구성되었다. 위약 IR 및 EC 정제는 BDP의 부재를 제외하고는 BDP IR 및 EC 정제와 모든 면에서 동일하였다.

상기 1 mg IR 정제 및 1 mg EC 정제의 조성을 표 1에 나타내었다. 총 일일 투여량은 상기 두 가지 형태 사이에 동일하게 나뉘었다. 두 가지 투여형태를 모두 사용하는 이유는, 위장관 염증을 치료하는 효능을 최대화하려는 목적 하에 위장관의 기부 및 말단 부분 양쪽으로 BDP를 전달하기 위해서였다.

[표 1]
1mg BDP 속방성 정제 및 장용성 코팅된 정제의 조성

성분	양
속방성 정제 및 장용성 코팅된 정제 코어	
베클로메타손 디프로피오네이트, USP	1.0
락토오스 일수화물, NF	152.0
미세결정성 셀룰로오스, NF	40.0
크로스카르멜로오스 나트륨, NF	2.0
포비돈, USP	4.0
마그네슘 스테아레이트, NF	1.0
장용성 코팅된 정제 코팅	
메틸아크릴산 공중합체 분산액(C 형), NF	11.34
트리에틸 시트레이트, NF	1.7
폴리소르베이트 80, NF	0.025
이산화규소, NF	0.91
수산화나트륨, NF	0.03

총 정제 코어	200.0
총 정제 코팅	~14.0
합계	~214.0

(NF = 국민 처방집(National Formulary); USP = 미국약전)

연구 설계

본 연구는 GI 증상이 있는 II 등급 GVHD 환자에 대해 다기관에서, 무작위로, 이중 맹검, 위약 대조, 및 병렬 집단 연구를 수행하였다. 연구에 참여할 수 있는 자격을 판단하기 위해, 환자들은 장 또는 피부 생검 및 감염 정밀검사를 포함한 선별 평가를 거쳤다.

129 명의 환자가 참여했고 무작위로 경구 BDP(8 mg/일) 또는 대응하는 위약 정제를 50일간 투여받았다. 무작위화는 동종이식편의 공급원(두 가지 HLA 일배체형(haplotype)이 동일한 형제 대 다른 모든 공급원)에 의해, 또한 국소적 코르티코스테로이드 사용(해당 대 비해당)에 의해 계급이 나뉘었다. 모든 환자들은 10일간 1 mg/kg/일의 비율로 프레드니손(또는 대등한 투여량의 정맥내 [IV] 코르티코스테로이드)을 투여받았다. 연구 10일째에, 조사자에 의해 GVHD가 통제되었다고 판단된 환자들은 연구 11일째에 시작하여 7일에 걸쳐 프레드니손이 신속히 점감투여 되었고, 연구의 나머지 기간 동안 0.0625 mg/kg/일의 유지 프레드니손 투여량을 투여받았다. BDP 투여량은 1일 네 번 투여된 동등한 양의 IR 및 EC 제형을 포함하도록 고르게 나뉘었다.

프레드니손 및 연구 약물 투여량을 도 4에 나타내었다. 연구 10일째에 조사자가 환자의 GVHD가 통제되었다고 판단한 경우, 연구 11 내지 17일째에는 신속히 프레드니손의 투여를 점감시키기 시작한다.

선별/치료전 평가는, 7일 이내에 판단될 수 있는 장 감염의 확인된 부재를 제외하고는, 연구 약물의 첫 번째 투여량 전 3일 이내에 수행되었다. 모든 무작위화된 환자는 연구 1일째의 아침에 연구 약물을 투여받기 시작했고, 그 후 일부 환자들은 이 투여량 이후에 24 시간 이하 동안 PK 분석을 위해 시간에 맞춰 혈액 샘플을 수득할 것이다. 모든 환자에게 있어서, 연구 약물의 두 번째 투여량은 연구 2일째의 아침에 투여되었고, 그 후 투약은 연구 50일째까지 하루 4 회였다.

모든 환자들은 병원 또는 외래진료부에서 표준 이식후 일상과정에 대해 모니터링되었다. 환자들은 연구 평가를 거쳤는데, 여기에는 연구 10일, 30일, 50일, 60일 및 80일째의 PK 분석을 위한 혈액 시편이 포함되었다. 또한 이전 방문 이후부터 상기 간격 중에 일어난 부작용에 대한 평가하고 기록하였다. 연구 50일째의 아침에 연구 약물의 최종 투여량을 투여한 후에, 일부 환자들로부터 PK 분석을 위해 24 시간 이하 동안 시간에 맞춰 혈액 샘플을 수득하였다. 치료전에는 정상적인 부신 반응성을 보였고, 치료 실패 또는 다른 이유로 인한 연구 약물의 중단을 경험하지 않고 연구 50일째에 도달한 모든 환자들은 연구 51일째에 대략 오전 8시에 HPA계 기능 평가를 위해 되돌아왔다.

환자들은 연구 80일째까지 프레드니손의 생리학적 대체 투여량을 계속 투여받았다. 모든 환자들은 연구 60일째 및 연구 80일째에 진료부 기반의 연구 평가를 거친다. 연구 80일째의 평가는, 만일 환자가 이식 센터에서 집에 돌아간 경우에는 환자의 주치의에 의해 수행되었다. 환자가 상당한 의료 합병증을 경험하였고, 병세에서 생존할 것 같지 않거나, 호스피스 관리 하에 들어간 경우에는, 연구 약물을 중단하였고, 그 환자는 어떤 추가적 프로토콜로 정의된 연구 절차 또는 평가를 거치지 않았다.

연구 종료점

일차 효능, 안전성, 및 약동학적 종료점은 하기와 같았다:

효능:

1. 프로토콜에 기재된 것보다 더 높은 투여량으로 프레드니손 또는 대등한 IV 코르티코스테로이드의 사용, 또는 기타 면역억제제 약제의 첨가로 정의되는 치료 실패.

2. 환자가 16세 이상의 연령인 경우에는 카르노프스키 스케일(Karnofsky Scale) 점수, 또는 환자가 16 세 미만의 연령인 경우에는 랜스키 스케일(Lansky Scale) 점수.

안전성:

1. 부작용.
2. 프레드니손의 누적 투여량(체중 1 kg 당)
3. 설사, 발진 및 빌리루빈 수준의 평가를 통해 판단되는 GVHD의 악화.
4. HPA계 기능.
5. 치료전 및 연구 50일째의 혈액학 측정치(감별 하에, 호산구 포함).
6. 치료전 및 연구 50일째의 혈청 화학 및 요분석 측정치.
7. 이식 후 200일까지의 환자 생존률.

약동학:

1. BDP의 첫 번째 및 마지막 투여량(연구 1일째 및 50일째) 후의 일련의 시점에서의 BDP 및 그의 대사산물, 베클로메타손 17-모노프로피오네이트(17-BMP) 및 베클로메타손(BOH)의 혈장 농도.
2. 연구 1일, 10일, 30일 및 50일째의 BDP, 17-BMP 및 BOH 혈장 농도의 최저 농도.
3. 첫 번째(연구 1일째) 및 마지막(연구 50일째) 투여량 후의 BDP, 17-BMP 및 BOH의 최대 혈장 농도(C_{max}), C_{max} 에 도달하는 시간(T_{max}), 곡선하 면적(AUC), 및 제거 반감기($t_{1/2}$).

통계학적 계획

효능 분석:

본 2-부분(two-arm) 연구의 일차 효능 종료점은 치료 실패에 도달하는 시점이었다. 일차 효능 분석은 환자 무작위화 계층에 대해 제어하는 로그 순위검정(log-rank test)을 사용하여, 연구 50일째까지 치료 실패에 걸리는 시간을 비교할 것이다. 기술의 목적을 위해 실패에 걸리는 시간에 대한 승법극한 추정치(product-limit estimate)가 제공될 것이다. 상기 로그 순위검정에 대한 귀무가설(null hypothesis)은 실패에 까지 걸리는 시간이 치료 집단 전체에서 균질하다는 것이다.

치료 실패의 이차 분석은, 치료 실패의 비율 및 주요 시점에서의 카르노프스키 스케일 (또는 랜스키 스케일) 점수에 대해 치료 집단을 비교하였다. 연구 10일, 30일, 50일, 60일 및 80일째의 치료 실패의 비율의 차이는, 치료 집단 간에 차이가 없다는 귀무가설의 양방적인 피셔의 직접확률계산법(Fisher's Exact test)을 이용하여 평가되었다. 동일 시점에서의 카르노프스키 스케일 (또는 랜스키 스케일) 점수의 차이는, 치료 집단 간에 중앙값의 차이가 없다는 귀무가설을 평가하기 위해 양방적 윌콕슨(Wilcoxon) 검정을 이용하여 평가되었다.

안전성 분석:

치료 중에 일어나는 부작용들의 발생률, 신체 시스템 내의 발생률, 중도에 따른 발생률, 약물 연구에 대한 관련성, 및 결과에 따라 요약하였다. 부작용(들)으로 인한 연구 약물의 중단은 전체적으로, 그리고 연구 일자에 따라 요약하였다.

GVHD 환자가 전신적으로 코르티코스테로이드에 노출되는 것을 막는 BDP의 효과는 연구 과정에 걸쳐 mg/kg으로 표시된 누적 프레드니손 투여량의 평가를 통해 평가하였다. 기술통계(descriptive statistics)를 사용하여 치료 집단을 비교할 것이다.

GVHD의 악화는 연구 10일, 30일, 50일 및 60일째의 설사(GI), 발진(피부) 및 빌리루빈(간)의 평가를 통해 평가하였다. 이들 종료점은 기술통계를 이용하여 분석되었다.

부신피질 자극 호르몬(ACTH) 및 아침의 안정상태에서 코르티솔의 혈장농도, 및 정맥내 ACTH의 표준 시험 투여량 후의 혈장 코르티솔 농도의 변화를 측정함으로써, HPA계 기능에 대한 경구용 BDP의 효과를 평가하였다. 연구에 참여한 모든 환자들은 그들의 HPA계 기능을 치료전(연구 0일째 전 2일 이내)에서 평가하였다. 치료전에 정상적 부신 반응성을 나타내고, 치료 실패의 경험 없이 연구 50일째에 도달한 모든 환자들은 연구 51일째에 HPA계 억제에 대해 평가되었다. 이 환자들은 프로토콜 당 생리학적 대체 투여량의 프레드니손을 투여받았다. 만약 상기한 세 가지 검정 중 어느 것이라도 정상 범위 밖이면, 그 환자는 비정상적 HPA계 기능의 증거를 보이는 것으로 인정되었다. 집단 간 및 집단 내 결과는 기술통계를 이용하여 분석되었다.

약동학적 분석:

BDP, 17-BDP, 및 BOH 혈장 농도는 연구 1일 및 50일째에 24 시간 내에 12 회 측정되었다. 만일 BDP, 17-BMP, 및 BOH의 발병률 및 혈장 농도의 크기가 허용된다면, BDP에 대해 무작위화된 각 환자에 대해 AUC, C_{max} , T_{max} , 및 $t_{1/2}$ 의 비-구획화 추정치가 계산될 것이다. 쌍체 t-검정을 이용하여 연구 1일 및 50일째의 PK 파라미터를 비교할 것이다. 연구 1일, 10일, 30일 및 50일째의 최저 농도를, 기술통계를 이용하여 요약하였다.

6.3 무작위화, 연구 약물 치료 집단, 및 프레드니손 투약

환자들은 매일 8 mg의 BDP(하루 네 번 하나의 1 mg IR 정제 및 하나의 1 mg ER 정제로 투여됨) 또는 위약 정제의 두 개의 치료 집단 중 하나로 무작위화되었다. 두 가지 투약 계획에는, 연구 1일 내지 10일째에 1일 2회 분량으로 주어진 경구용 프레드니손(1 mg/kg/일) 또는 대등한 투여량의 IV 메틸프레드니솔론(IV 메틸프레드니솔론의 투여량 = $0.8 \times$ 경구용 프레드니손의 투여량)이 포함되었다.

자격을 갖춘 환자들은 네 가지 계층 중 하나에 속하였다: 1) 치료전 국소적 코르티코스테로이드를 사용한 HLA 일배체형이 동일한 형제; 2) 치료전 국소적 스테로이드를 사용한 기타 동종이식편 공급원; 3) 치료전 국소적 스테로이드를 사용하지 않은 두 가지 HLA 일배체형이 동일한 형제 이식편; 또는 4) 치료전 국소적 스테로이드를 사용하지 않은 기타 동종이식편 공급원.

환자에 대한 정확한 계층을 결정한 후에는, 약사는 그 계층에서의 다음 환자 번호를 그 환자에게 부여하였다. 약사는 엔테론(Enteron)에 의해 제공된 각 부위에 고유한 블록 무작위화 스케줄에 따라 연구 약물을 분배할 것이다.

연구 10일째에, 환자들은 GVHD의 징후 및 증상에 대해 평가되었다. 조사자가 판단하였을 때 적절하게 통제된 GVHD의 반응 기준을 충족시킨 두 치료 집단의 환자들은 연구 11일째에 시작하여 7일에 걸쳐 프레드니손을 점감하여 투여되었다(표 2). 연구 17일째에 시작하여, 연구의 나머지 기간 동안 생리학적 대체 투여량의 프레드니손을 투여하였다. GVHD가 연구 10일째에 통제되지 않은 것으로 조사자가 판단하였으면, 환자는 연구 약물을 중단하지만, 프레드니손은 초기에 1 mg/kg/일의 비율로 계속 투여받았다; 이 환자들은 치료 실패로 인정되었다. 치료 실패의 경우에는, 의료진은 후속적으로 프레드니손 투약이 적절하다고 판단되는 대로 변경하였다.

[표 2]
프레드니손 투여량 및 점감 스케줄

연구 일자	프레드니손 투여량 스케줄*	총 일일 프레드니손 투여량*
1-10	0.5 mg/kg b.i.d.	1.0 mg/kg
11-12	0.25 mg/kg b.i.d.	0.5 mg/kg
13-14	0.125 mg/kg b.i.d.	0.25 mg/kg
15-16	0.0625 mg/kg b.i.d.	0.125 mg/kg
17-80	0.0625 mg/kg q.d.	0.0625 mg/kg

* 또는 대등한 투여량의 코르티코스테로이드 IV(메틸프레드니솔론 IV의 투여량 = 0.8 x 경구용 프레드니손)

연구기간 동안의 프레드니손 투여량의 계산은 치료전 방문(연구 0일째)에서의 환자의 체중을 기준으로 하였다. 매일 일지를 이용하여 매일의 프레드니손 투여량 정보를 수집할 것이다.

부신피질 부전의 징후 또는 증상이 상기 점감 중에 일어나면, 의료 긴박한 정도에 따라 프레드니손의 투여량을 더 높여 다시 계속하고, 더 점감하여 수행하였다. 환자의 GVHD가 프레드니손을 점감하여 투여하는 과정 중 악화 되었다면, 조사자의 재량으로 프레드니손의 투여량을 더 높여 다시 계속하였고, 환자는 치료 실패로 인정되었다. 그러나 수술과 같은 긴박한 의료처치의 예상된 기간 동안의 부신 반응성 저하의 가능성을 감안하기 위해 더 높은 투여량의 코르티코스테로이드가 96 시간 미만 동안 처방된 경우에는, 상기 치료 실패의 정의에 대해 예외가 적용되었다.

결과

DOR BioPharma, Inc. 사는 장 이식편대숙주병에 대한 오르벡(orBec)의 중추적 단계 III 임상시험의 최상 수준 결과를 발표하고, 오르벡 은 일차 종료점의 양성 경향 및 사망률의 통계학적으로 매우 유의미한 감소를 입증한다.

미국 플로리다주 마이애미, 2004년 12월 30일 - DOR BioPharma, Inc. 사(AMEX: DOR)("DOR" 또는 "당사")는 장 이식편대숙주병(iGVHD)의 치료에 대한 오르벡 의 다기관, 중추적 III 단계 임상시험의 최상 수준 결과를 발표하였다.

장 이식편대숙주병(iGVHD)에 대하여

iGVHD는 골수이식 절차의 실패에 대한 가장 흔한 원인 중 하나로, 치명적인 상태이다. 상기 절차는, 잔류 질병을 제거하고 재발의 가능성을 감소시킬 수 있다는 전망 때문에, 백혈병 및 기타 암 환자들을 치료하기 위해 그 이용이 점점 증가하는 추세이다. 오르벡 은 GVHD의 장 발현을 치료하도록 맞추어진 침단의 경구용, 국소작용 요법을 제시하는데, 상기 장기 시스템에서는 GVHD가 가장 빈번하게 일어나고 여러 가지 문제점이 매우 많다. 오르벡 은 iGVHD를 치료하기 위한 전신성 면역억제제에 대한 필요를 감소시키기 위해 제조된 것이다. 현재 iGVHD를 통제하기 위해 활용되는 승인된 전신성 면역억제제는 골수이식에서, 높은 비율의 공격적인 재발뿐만 아니라 상당한 비율로 발생할 수 있는 감염의 기회로 인한 사망을 초래할 수 있는 이식편 대 백혈병(GVL) 효과를 실질적으로 억제한다.

연구 설계

II 등급 iGVHD를 나타내는 129 명의 골수이식 후 환자들이 무작위화, 이중 맹검, 위약 대조, 다기관 임상 시험에 참여하였는데, 상기 시험은 미국 및 프랑스의 16 곳의 골수이식 센터에서 수행되었다. III 단계 임상 시험에 속한 모든 환자들은 초기에, 현재의 표준 요법인 일정한 매일 투여량의 고투여량(1-2 mg/kg) 프레드니손, 및 처음 10일 동안 경구 투여량의 오르벡 (8 mg/일) 또는 위약의 조합으로 치료되었다. 10일째에, 환자가 치료에 반응을 보였으면, 고투여량 프레드니손은 신속히 점감하여 투여하였고, 환자들은 부가적 40일 동안 오르벡 또는 위약을 계속 투여받았다. 상기 연구의 일차 종료점은, GVHD의 통제되지 않은 징후 또는 증상으로 인한 부가적 요법에 대한 필요성으로 정의되는, 치료 실패에 걸리는 시간의 두 가지 치료 부문(treatment arm) 사이의 비교였다. 상기 연구에서의 이차 종료점은, 무작위화 후 10일, 30, 50일, 60일 및 80일째의 치료 실패율 및 임상 점수의 비교, 전신성 스테로이드에 대한 누적 노출의 비교, 및 이식 후 200일째의 사망률의 비교가 포함되었다.

현재의 최상 수준 데이터

종료점	오르벡 n=62	위약 n=67	p-값 오르벡 대 위약
연구 50일째에서의 치료 실패에 걸리는 시간(일차 종료점)	n/a	n/a	0.1177
연구 50일째에서의 치료 실패율	31%	48%	0.0515
연구 80일째에서의 치료 실패에 걸리는 시간	n/a	52	0.0226
연구 80일째에서의 치료 실패율	39%	65%	0.0048

이식 후 200일째에서의 사망률	5(8%)	17(26%)	0.006
-------------------	-------	---------	-------

(n/a = 통계학적 방법론으로 인해 도달되지 않음)

치료 실패에 걸리는 시간

오르백 은 50일째까지의 치료 실패에 걸리는 시간의 일차 종료점에 있어서는 통계학적 유의성을 달성하지 못한 반면(p-값 0.1177), 오르백 은 80일째까지의 치료 실패에 걸리는 시간의 이차 종료점에 있어서는 통계학적 의미를 제시하였다(p-값 0.0226). 당사는 50일째까지의 일차 종료점에서 달성된 0.1177의 p-값이 우선적으로는 본 연구의 0 내지 10일 동안의 치료 실패의 예상 비율보다 더 높은 비율로 인한 것이라고 추정한다. 상기와 같은 기간 동안에, 환자들은 고투여량의 프레드니손(1-2 mg/kg/일) 및 오르백 (8 mg/일) 또는 위약을 투여받았다. 본 연구의 목적 하에, 투약 계획에 의해 요구되는 바와 같이 10일째에 고투여량 프레드니손의 신속한 점감 투여가 시작되지 않은 환자들은, 50일째에 치료 실패에 걸리는 시간의 통계학적 유의성의 계산을 포함하여, 모든 목적에 있어 치료 실패로 여겨졌다. 당사는 0 내지 10일째 치료 실패 집단, 및 50일째의 치료 실패에 걸리는 시간의 일차 종료점에 대한 상기 집단의 통계적 영향을 추가 분석하고, 이 분석 결과를 FDA와 논의할 의도가 있다. 고무적으로, 50일째의 치료 실패율은 통계학적 유의성(p-값 0.0515)에 접근하였다. 또한, 80일째의 치료 실패에 걸리는 시간의 이차 종료점, 및 80일째의 치료 실패율은 각각 통계학적 유의성(p-값 각각 0.0226 및 0.0048)을 달성했다.

오르백 은 통계학적으로 매우 현저한 사망률의 감소를 입증한다

아마 임상적으로 가장 관련성이 크겠지만, 오르백 은 사망률에서 70% 감소를 입증하여, 가능성이 있을 것으로 생각되는 이식 후 200일의 기간 동안 위약 집단(p-값 0.006)에서 17건(26%)의 사망이 등록된 데 비해 5건(8%)의 사망이 등록되었다. 당사에 의해 수행된 별도의 분석에 의거하면, 치료 실패와 사망률 사이에 통계학적으로 현저한 상관관계가 또한 있다.

도 1은 위약 또는 BDP를 투약받은 환자에 있어 처음 50일 동안의 누적 치료 실패를 나타낸다.

도 2는 위약 또는 BDP를 투약받은 환자에 있어 처음 80일 동안의 누적 치료 실패를 나타낸다.

[표 13]

카플란-마이어(Kaplan-Meier) 방법을 기초로 추정된 특정 시점에서의 누적 치료 실패율 (전분석 세트)

	위약	BDP
무작위화 대상	67	62
연구 10일째 누적 사건 치료 실패율(95% CI)	4 0.06 (0.03, 0.13) Z=1.426, P=0.1538	8 0.14 (0.08, 0.24)
연구 30일째 누적 사건 치료 실패율(95% CI)	21 0.33 (0.25, 0.45) Z=0.911, P=0.3625	15 0.25 (0.18, 0.37)
연구 50일째 누적 사건 치료 실패율(95% CI)	30 0.48 (0.39, 0.60) Z=1.948, P=0.0515	18 0.31 (0.23, 0.43)
연구 60일째 누적 사건 치료 실패율(95% CI)	31 0.50 (0.41, 0.62) Z=1.913, P=0.0558	19 0.33 (0.24, 0.45)
연구 80일째 누적 사건 치료 실패율(95% CI)	39 0.65 (0.55, 0.76) Z=2.819, P=0.0048	22 0.39 (0.30, 0.52)

누적 치료 실패율은 카플란-마이어 분포의 보완법으로부터 추정된다.
 카플란-마이어 추정치의 편차(표준 오차)는 그린우드(Greenwood)의 식을 사용하여 계산된다.
 치료 실패율의 차이(위약-BDP)의 시험은 Z-검정을 기초로 한다.
 유의 수준 0.05(양방향). 다중 유의성 검정에 대해서는 조정하지 않음.

[표 28]
전체 생존률 상태 - 이식후 200일(안전성 집단)

	위약	BDP	전체
무작위화 대상	67	62	129
안전성에 대해 평가가능한 대상*	66	61	127
생존률 상태			
생존	49 74%	56 92%	105 83%
사망	17 26%	5 8%	22 17%
200일째의 생존률(95% CI)	0.74 (0.66,	0.91 (0.86,	0.83 (0.77,
	Z=2.750, P=0.0060		

본 발명의 또 다른 측면은 혈액 관련 암, 예컨대 림프종, 백혈병 및 골수종의 개선된 치료이다. 상기 방법은 조혈세포 이식을 거친 환자에게 유효량의 국소적으로 활성인 코르티코스테로이드(이하 "TAC")를 경구 투여하는 것을 포함한다.

TAC의 투여는, GVHD 반응이 진행되지 않거나 중도가 감소되도록, 조혈세포 이식 후에 유도된 이식편 대 백혈병(GVL) 반응을 통제한다. 상기 GVL 반응은 조혈세포 이식에서 유래한 세포에 의해 매개되는, 혈액 중 암성 종양 세포의 살상을 수행한다. 그와 같은 투여는 바람직하게는 조혈세포 이식 후 1일째에 시작하고, 조혈세포 이식 후 80일째까지 또는 365일까지도 지속된다.

본 발명의 한 중요한 측면은, TAC가 장 및/또는 간 조직에 국소적으로 투여되도록 경구 투여된다는 것이다. 따라서 본원에 사용된 바와 같은 용어 경구 투여는 정맥내 주사와 같은 임의 형태의 전신적 투여를 제외하도록 의도된다. 경구 투여는 TAC가 전신적 이용가능성은 적지만 (만약 있다면), 장 및/또는 간 조직에 대해 높은 국소적 활성을 갖도록 보장한다. 그러한 제한된 조직에 투여함으로써 부작용을 줄일 수 있고, 이는 본 발명의 상당한 장점이 된다.

TAC의 적절한 제형화에 의해(예컨대 장용성 코팅된 캡슐), 장 및/또는 간의 모든 점막 표면에 고투여량으로 전달될 수 있다. 따라서 TAC는, 초기의 동종면역 인식 반응이 일어나는 장점막에 높은 농도로 도달할 수 있다. 발병 초기를 둔감화시키는 것은 GVHD 및 HVG의 증후군이 발병하는 연쇄적인 생물학적 반응 과정을 억제하는 것으로 생각된다.

본 발명의 방법은, 조혈세포 또는 장기 동종이식편 이식을 경험했거나 경험할 환자에게 유효량의 국소적으로 활성인 코르티코스테로이드(TAC)를 경구투여하는 것이다. 대표적 TAC에는 베클로메타손 17,21-디프로피오네이트, 알클로메타손 디프로피오네이트, 부세도니드, 22S 부세도니드, 22R 부세도니드, 베클로메타손-17-모노프로피오네이트, 클로베타솔 프로피오네이트, 디플로라손 디아세테이트, 플루니솔리드, 플루란드레놀리드, 플루티카손 프로피오네이트, 할로베타솔 프로피오네이트, 할시노시드, 모메타손 푸로에이트 및 트리암시날론 아세토니드가 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 이와 같은 TAC는, 예를 들면 장관 장애 분야의 당업자에게 잘 알려져 있으며, 임의의 공급원으로부터 상업적으로 입수가능하다. 본 발명에서 이용되는 적절한 TAC는 하기 특징을 갖는 것 중의 어느 것이다: 장 및 간에서의 신속한 초회통과(first-pass) 대사작용, 낮은 전신적 생체이용가능성, 높은 국소적 활성, 및 신속한 배설(예를 들면 Thiesen 등, Alimentary Pharmacology & Therapeutics 10:487-496, 1996 참조) (본원에 참조로서 인용됨).

본 발명의 한 바람직한 실시양태에서는, TAC는 베클로메타손 디프로피오네이트 (BDP)이다. 각 투여형태로 TAC의 유효량은 환자마다 달라질 수 있으며, 잘 알려진 투여량-반응 연구에 의해 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 그러한 유효량은 일반적으로 약 0.1 mg/일 내지 약 8 mg/일의 범위이고, 보다 통상적으로는 약 2 mg/일 내지 약 4 mg/일의 범위이다. 따라서 적당한 캡슐 또는 알약은 일반적으로 1 mg 내지 2 mg의 TAC, 통상적으로는 약 1 mg의 TAC, 및 선택적인 충전제, 예컨대 락토오스를 함유하고, 다양한 물질, 예컨대 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트로 코팅될 수 있다. 캡슐, 마이

크로스피어 또는 알약을 적절히 코팅함으로써 장관 내 다양한 위치 내에서 용해되게 될 수 있다. 예를 들면, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트를 코팅하여 제조된 장용성 코팅된 캡슐은 소장의 알칼리성 환경에서 용해되어 소장 및 결장에 그 내용물을 전달하는 것으로 알려져 있다. TAC를 함유하는 에멀션은 적절한 유화제를 함유시켜 경구 전달에 이용될 수 있다.

TAC 이외에도, 허용가능한 담체 및/또는 희석제가 이용할 수 있으며, 이는 당업자에게 잘 알려져 있다. 알약, 캡슐, 마이크로스피어, 과립 또는 정제 형태의 제형은 하나 이상의 TAC 외에도 희석제, 분산제 및 표면활성제, 결합제 및 윤활제를 함유할 수도 있다. 당업자는 TAC를 적절한 방식으로, 그리고 허용된 관례에 따라, 예컨대 레밍턴 제약과학(Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro 편저, Mack Publishing Co., 미국 펜실베이니아주 이스턴, 1990 (본원에 참조로서 인용됨))에 따라 추가 제형화할 수 있다.

선택적 성분으로서, 다른 활성 약제가 TAC와 조합되어 투여될 수 있는데, 여기에는 프레드니손, 프레드니솔론, 시클로스포린, 메토타렉세이트, 타크롤리무스 및 T-림프세포에 영향을 미치는 생물학제, 예컨대 항-림프구 글로불린, 항-T-세포 단일클론 항체 또는 항-T-세포 면역독소가 포함된다(그러나 이에 한정되지는 않는다). 프레드니손 또는 프레드니솔론은 바람직하게는 적어도 약 1 mg/체중 kg/일의 농도로 투여된다.

GVHD의 맥락에서, TAC의 장기 치료적 투여는 바람직하게는 조혈세포의 주입 후 첫째 날 후에 시작하며, 조혈세포의 주입 후 80일 동안, 그리고 365일까지 지속된다.

미니 이식은 통상의 줄기세포 이식보다는 강도가 높지 않은 투약 계획을 포함하므로, 항-종양 효과는 주로 이식편 대 백혈병(GVL) 또는 이식편 대 종양(GVT) 효과에 의해 수행된다. GVHD는 GVL/GVT 효과에 대한 대리 마커로서 작용할 수 있다. 미니 이식 후의 GVHD의 발생률 및 중도는 통상적인 줄기세포 이식(CST) 후와 대략 동일하다. 숙주 항원 제시 세포(APC)는 GVHD의 발병에 중요한 역할을 하며, 따라서 공여자-숙주 키메라 현상의 존재는 중요하다.

본 발명의 또 다른 측면은, 전신적 발현에 비해 위장관 시스템 및/또는 간에서 주로 그 면역억제 효과를 발현하는 국소적 면역억제제를 약학적 유효량으로 경구 투여함으로써, 동물에서 하나 이상의 미니 이식 절차 후에 혼합된 키메라 현상을 촉진하는 방법이다.

본 발명의 특정 구현예가 본원에 예시의 목적으로 기술되었지만, 본 발명의 사상 및 범위로부터 벗어나지 않으면서 다양한 변경예가 만들어질 수 있다는 점을 이해할 것이다.

도면의 간단한 설명

도 1은 위약(placebo) 또는 BDP를 투약받은 환자에 있어서 처음 50일간의 누적 치료 실패율을 나타낸 것이다.

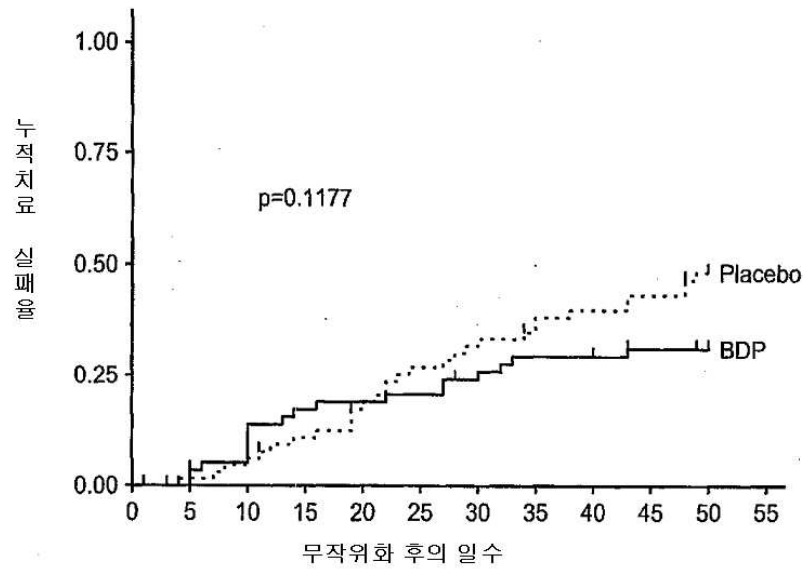
도 2는 위약 또는 BDP를 투약받은 환자에 있어서 처음 80일간의 누적 치료 실패율을 나타낸 것이다.

도 3 전체 생존률의 기간 - 무작위화 후(안전 모집단)를 나타낸 것이다.

도 4는 프레드니손 및 연구 약물 투약에 관한 것이다.

도면

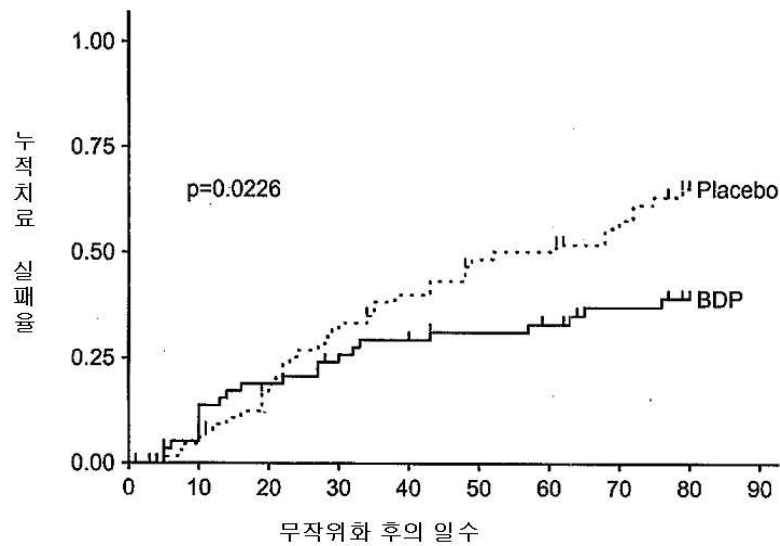
도면1



	1-10	11-20	21-30	31-40	41-50
BDP	8/62	3/50	4/47	2/42	1/39
Placebo	4/67	8/61	9/50	4/41	5/36

(사건 횟수/위험상태 횟수)

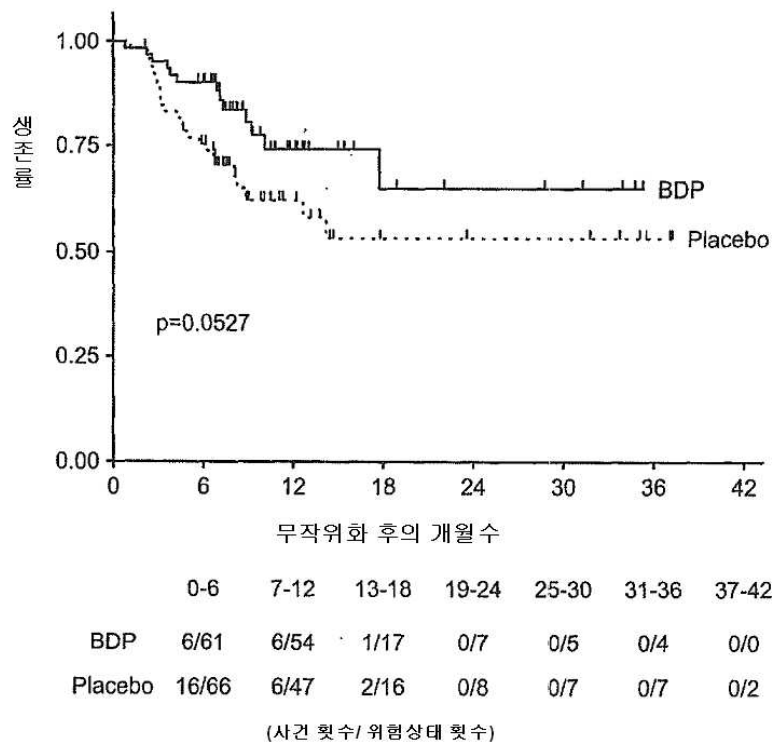
도면2



	1-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80
BDP	8/62	3/50	4/47	2/42	1/39	1/37	2/35	1/30
Placebo	4/67	8/61	9/50	4/41	5/36	1/30	4/29	4/23

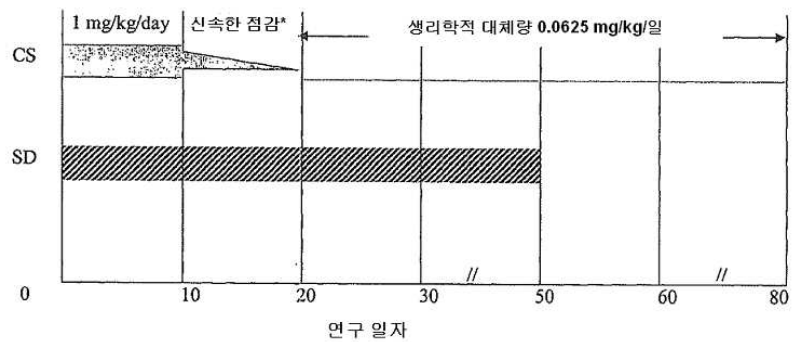
(사건 횟수/위험상태 횟수)

도면3



도면4

프레드니손 및 연구 약물 투여량



CS = 프레드니손 동등물로 표시된 코르티코스테로이드

SD = 연구 약물 정제 (tablets)

* 만일 연구 10일째에 조사자가 환자의 GVHD가 통제되었다고 판단하면, 연구 11일-17일째에 프레드니손을 신속히 점감하여 투여한다.