

(19) (KR)
(12) (A)

(51) 。 Int. Cl.7
A61K 38/21

(11)
(43)

10-2004-0053291
2004 06 23

(21) 10-2004-7007037

(22) 2004 05 07

2004 05 07

(86) PCT/US2002/036025

(87)

WO 2003/063573

(86) 2002 11 08

(87)

2003 08 07

(30) 60/337,948 2001 11 09 (US)

(71) 94608 2000 1640

(72) 94563 55

95030 17610

94526 1940

(74)

:

(54) 가

가 (IFN)
가(non-omega)
가 IFN

(1) 가 IFN 가

(2) - 가 IFN 가 IFN

가 , , ,

가

ensus) , C () (cons , C 가

) , () (가 , 가 가

가 , C 가 : -2, -2 가) 가

(~ 20-25%); (~ 30-40%). (~ 10-15%); (~ 30-40%); (~ 10-15%); (pegylated)

(1 가 (2). 가 , 가

. 1 2 ()

가 가 가 가

(-2c FDA (labelling));

-2a 531 (PEGINTERFERON ALFA-2a IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J. New Engl J Med 2000;343:1666-72).

25% 68% 42% 27% 25%

가 가 가 가 (IFN) 가 가 가 (1) 가 IFN (2) 가 IFN 가 가 가 가 가 가 가 (IFN) 가 가

1: 가 1 C (HCV) (RNA)

(highly homologous) (가) (,) , Intron-A (Schering Corporation, Kenilworth, NJ) -2b, Roferon (Hoffmann-La Roche, Nutely, NJ) -2a, Beroferon 2 (Boehringer Ingelheim Pharmaceutical Inc., Ridgefield, Conn) -2C, Sumiferon (Sumitomo,) Wellfe ron -n1 [INS; Glaxo-Wellcome Ltd., London,], [U.S. Pat. Nos. 4,897,471 4, 695,623] (Amgen, Inc., Newbury Park, Calif.) Interfero n Sciences Alferon (Purdue Frederick Co., Norwalk, Conn.) -n3

' - IFN' 가
 (,). (U.S. Pat. No. 4,820,638 5,795,779)
 ' - IFN' 가
 (,). (U.S. Pat. Nos. 4,727,138; 4,762,791; 4,845,196; 4,929,554; 5,0
 05,689; 5,574,137; 5,602,010; 5,690,925)
 ' - IFN' 가
 (,). [U.S. Pat. Nos. 5,939,286 6,204,022]

가 (,) [U.S. Pat. N
 os. 5,120,832 5,231,176] 가
 가 (65%), (35%),
 가 가
 가
 , IFN

- 가 IFN 가 IFN 가 IFN IFN IFN - 가 IFN
 IFN, IFN, IFN, IFN, IFN

가 IFN , 가 IFN ,
 가 IFN , - 가 IFN
 (μg) 1 가 3 (factor) , 2 가 IFN
 가 1 135-700 μg , 가 IFN 27-420
 (MIU)
 (disorder)
 가

; (2) ; (3) (1) (2) 가 : (1)
 가 , 가 가
 가
 1 가
 가 (,), 가
 , D , G , C , B
 on] [Stedman's Medical Dictionary, 26th Editi
 가
 , CREST , 가
 [The Merck Manual or Harrison's The Principles and Practices of Internal Medicine]

(current edition)

(non-Hodgkin's lymphoma), T-

(Kaposi's sarcoma),

가

IFN

IFN,

IFN,

IFN,

IFN,

IFN,

IFN

가

가

()

가

'1

()

'2

()

2

가

가

(MTD)

MTD 가

C

MTD

, MTD

(1

가

).

[1]

C				
#			MTD	
1	-2a	C	6 MIU TIW sc	FDA Summary Basis of Approval (PLA 94-0782, 29 Oct 1996)
2	-2b	C	3-5 MIU TIW sc	FDA
3	PEG -2b	C	105 µg * QW sc (≈ 21 MIU QW sc)	FDA
4	PEG -2c	C	180 µg QW sc (≈ 36 MIU QW sc)	
5	-2a		30 MIU/wk (+)	Roth et al. Acta Oncol 1999;38(5):613-7
6	-2a		7 15.5 MIU/wk	Rajkumar SV et al Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998 Jan 15;40(2):297-302
7	-2a		6 MIU TIW sc ()	Hubel K et al. Leukemia 1997 Dec;11 Suppl 5:547-51
8	-2a		5 MIU TIW sc ()	Adamson PC et al. J Clin Oncol 1997 Nov;15(11):3330-
9	-2a		3 MIU QD×7d×4 wks (+IL2)	Gause BL et al. J Clin Oncol 1996 Aug;14(8):2234-41

10	-2a		3.4 MIU TIW (5-FU+)	Trudeau M et al. Cancer Chemother Pharmacol 1995;35(6):496-500
11	-2a		3.4 MIU QDx5d 4 +RT, +) , + 1 (Vokes EE et al. Cancer Chemother Pharmacol 1995;35(4):304-12
12	-2a		3 MIU TIW (+)	Gosland MP et al. Cancer Chemother Pharmacol 1995;37(1-2):39-46
13	-2b		3.6 MIU QD sc	Dorr RT et al J Interferon Res 1988;8:717-25
14	-2b		24 MIU/m ² QD iv 7 ; 2 12 MIU/m ² QD (1)	Iacobelli S et al Am J Clin Oncol 1995;18:27-33
15	-2b		5 MIU/m ² TIW sc	Kirkwood JM et al J Clin Oncol 1996;14:7-17
16	PEG -2b		7.5 µg/kg QW (35 MIU/wk)	Talpaz M et al, Blood 2001;98:1708-13
17		C	3-9 µg ** TIW sc (≈ 3-9 MIU TIW sc)	FDA (http://www.fda.gov/cber/sba/ifnamg100697S.pdf)

b : * IFN 5 µg µg ; ** -2a -2

, MIU

1 MIU 10⁶ µg-

, (,) , µg µg ()

MIU 가 , MTD 가 . MIU 가

[2]

4				
#			4	(MIU)
1	-2a	C	72	
2	-2b	C	60	
3	PEG -2b	C	34	84 *
4	PEG -2a	C	36	144 *
5	-2a		120	
6	-2a		62	
7	-2a		72	
8	-2a		20	
9	-2a		84	

10	-2a		41
11	-2a		68
12	-2a		36
13	-2b		100
14	-2b		290
15	-2b		60
16	PEG -2b		140
17		C	36-108

* , MIU/μg .

FDA MTD I, II / III

(phase) I MTD 가

12-9 450 μg 1 -2a 3-6 27 [Motzer RJ et al J Clin Oncol 2001;19:13

]. 7 % 가 , 450 μg -2a

45 μg -2a 70 % [Bailon p et al Bi

oconjug Chem 2001;12:195-202]. 가 ,

180 μg [PEGINTERFERON ALFA-2a IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITI

S C. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J et al. New Engl J Med 2000;343:1666-72].

180 MIU 2 가 4 가

-2a, -2b, μg MIU 가 가

가 (3) MIU/μg 가 MIU/μg ± SU MIU

[3]

4				4
			(MIU/μg)	(MIU) ± SD
1	1-4	MIU/μg -2a -2b, 3 MIU ≈ 15 μg		90 ± 37
2	1-4	40 %, ≈ μg μg		51 ± 19
3	1-4, 17	1 -2b ≈ 5x -2a		108 ± 52
4	1-4, 17	2 ≈ 1 MIU/μg		48 ± 17
5	5-16	3 MIU ≈ 15 μg		94 ± 33
6				

4 , ±SEM 108 ± 26 , MIU , MIU μg + 3 SEM 186 , ±SD = 108 ± 52 , MIU/4 , μg/μg , 가 [Bailon P] . , / , 가 (tolerability) C (, 가 () , -2() ,) 가 nsensus) 가 (tau) , 가 (co 가 (QD), (QOD), 3 (TIW), 1 (QW) QW 가 (severity) 가 , , , , (pharmacokinetic) C (subtype)() , () 가 , 가 C 가 μg- MIU- 가 (MIU/ μg) 가 , 가 IFN (non)- 가 IFN , C , 가 IFN , 가 HCV 1 C (unpegylated) 가 , 가 1 가 :

1. ;

2. ; ,가

3. , 가 2 .
 , 가 , 가
 , 가 -HIV 가 , 가
 , 가 (yellow fever)
 , 가 IFN , 가 IFN
 (IMPDI) 가 가
 n)IMPDI , , (viramidine), VX-148, VX-497 VX-944 (no
 C -2 -2 , , HBV-Ab(XTL)-17 -19
 1- -D- -1H-1,2,4- -3- , ICN
 Pharmaceuticals Inc. (Costa Mesa, California) 가 Merck Index, 11 , 8199
 4,211,771
 VX-497 (S)-N-3[3-(3- -4- -5- -)-]- -3-
 , Vetex Pharmaceuticals Inc. (Cambridge, Massachusetts)
 가 Pharmaproject ® , 5,807,876
 6-(1,3- -4- -6- -7- -3- -5-)-4- -4-
 (Penicillium brevi-compactum), P- (P-s
 toloneferum) (spp.) Merck Index, 11 , 6238
 , Novartis Corp. (Basel, Switzerland) 가
 w Jersey) CellCept ® 가 , Roche Laboratories, Inc. (Nutley, Ne
 Physicians Desk Reference, 53 , p. 2657
 755 , 1,3,4- -1- , CAS Registry 4005-51-0 101.004
 C2H3N35 가 Pharmaprojects, Accession 5433 가
 armaprojects] (mice) [J. Med. Chem., 1995, 38, 3829 Ph
 C IFN ICN Phar
 maceuticals , Pharmaprojects
 VX-148 VX-944 Vertex Pharmaceuticals 가 Pharmaprojec
 ts
 CDN-4007 Oncor, Inc 가 Pharmaprojects, Accession 25549
 XTL-17 XTL-19 C

ALZA Corporation
ALZET

ALZET®
www.alzet.com

Alkerm

es 'DUROS®' ALZA Corporation (Johnson and Johnson, Inc.) 가 : 5,529,914; 5,858,746; 6,113,938; 6,129,761; 5,985,305; 5,728,396; 5,660,847; 5,112,614; 5,543,156; 5,443,459; 5,413,572; 5,368,863; 5,324,280; 5,318,558; 5,221,278; 4,976,966; 4,917,895; 4,915,954.

(ribavirin) (IMPDI) 가 가 가 가 (enterally) (depot) 가 가 가

IMPDI, 가 가 mg/ Physicians Desk Reference © 400 1200

가 가 (disease marke) 가 가

가 C ('HCV') ()

- (a) ('ALT')
- (b) ('AST')
- (c)
- (d) -HCV
- (e) HCV-RNA HCV
- (f) (ascites)
- (g)
- (h)

HCV	M ℓ	HCV-RNA (copy)	2 x 10 ⁶
PCR		M ℓ	100-1000 HCV-RNA

가 (IFN) 가
IFN

가 IFN 가 IFN 가 IFN
가 IFN 135-700 μ g (27-280 MIU 가 IFN)

135- 700 μ g/
3-12

가-IFN 가 IFN 가 IFN 가 IFN
가 IFN 가 IFN 가 IFN 135-700 μ g (27-280 MIU) 가 IFN

가 IFN

가 IFN

135-700 μ g/

2
2

).

1

C)

(

C

C

1
C

2

가

(), (blood dyscrasias),

Tylenol ®, Benadryl ® 가

,가

가 2 C RNA (HCV RNA) 가 C

- (a) 가 ALT
- (b) 가 AST
- (c) 가
- (d) HBsAg, -HBc , -HBe
- (e) (stigmata)

- (f) ,
 - (g)
- 2 ,
- :

- (a)
- (b)
- (c) (mass)
- (d)

- (a)
 - (b)
 - (c)
- 2 ,
- :

- (a)
- (b)
- (c)

1

가 , , 1, 2, 3 4 C H

CV RNA ALT >100,000 U/mL

HCV RNA (ALT) 가

가 가

90 μg , 1 3 15 5 : 15, 30, 45, 60

80 270 μg 가 1 45, 90, 135, 1

144 MIU 가 4 1 18, 36, 54, 72, 108

MIU [A549 72, 144, 216, 288 432

가 -2a 2 × 10⁸ U/mg 4 × 10⁸ U/mg] -2c

가 3 - 12 1 3 15 μg 가

C RNA (HCV RNA) -

(Amplicor[®], Hoffmann La Roche). HCV RNA 2

1 - 5 2, 4, 8, 12 16 3 가 , 가

4 , 0 HCV RNA 4 ALT , 가

20 - 50 1 가 HCV RNA 3 × ALT (load)

[4]

/1 (μg)	M/F (%)	(± SD)	HCV		HCV RNA /mL × 10 ⁶ (± SD)	ALT × (± SD)
			1 (%)	2,3,4 (%)		
45	100/0	35 ± 8	72	28	8.7 ± 11.6	3.0 ± 1.8
90	72/28	40 ± 10	61	39	10.1 ± 16.7	2.9 ± 2.7
135	78/22	35 ± 7	50	50	7.1 ± 11.1	2.4 ± 1.0
180	72/28	39 ± 10	56	44	5.8 ± 6.1	2.8 ± 1.5
270	100/0	31 ± 10	34	66	9.8 ± 13.0	2.6 ± 1.4
	84/16	36 ± 9	55	45	8.0 ± 11.1	2.8 ± 1.7

가
 1 HCV RNA . 45, 60 90 µg TIW (135, 180, 270 µg/1) , 12
 5). (1).
 80% 1 (HCV RNA) 2
 2, 3 4 . ALT
 1
 (6).

[5]

(µg/1)	(MIU/)	HCV RNA (%)
45	18	20
90	36	20
135	54	60
180	72	82
270	108	100

2, 3 4 1 100% 270 µg/1

[6]

(µg/1)	ALT (%)
45	50
90	50
135	60
180	57
270	100

(genotype) 2, 3, 4 (, 100 % 270µg/
 (week)).

가 가 (7). 1 가

[7]

	(%)				
	45 µg	90 µg	135 µg	180 µg	270 µg
	33	63	67	80	100
	53	63	42	27	50

	67	13	33	40	0
	47	25	8	13	0
	53	13	0	13	0
가	33	13	17	13	0
	40	0	0	13	0
	33	0	8	0	17
	20	13	17	20	0
	27	13	17	7	0
	7	25	17	0	17
	20	0	0	13	0
	13	13	0	13	0
	20	0	0	13	0
	20	13	0	7	0
	0	13	0	27	0

가 , C
 가 , Peg + (oral ribavirin)
 , peg + (非)Peg 가 가
 가 peg +
 (8).

[8]

	(6 MIU TIW)		180 µg/) (+	
	VR(%)	BR(%)	VR(%)	BR(%)	VR(%)	BR(%)	VR(%)	BR(%)
Zeuzem S	28	39	69	46	-	-	-	-
Heathcote EJ	12	19	38	34	-	-	-	-
McHutchison JG	-	-	-	-	29	24	53	58

VR = ; BR = ; '- ' =

:

1. Zeuzem S, New Engl J Med 2000;343:1666-72... a study of non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C
2. Heathcote EJ, New Engl J Med 2000;343:1673-80... a study of cirrhotic patients with chronic hepatitis C
3. McHutchison J, New Engl J Med 1998;339:1485-92... a study of non-cirrhotic patients with chronic hepat

itis C.

Zeuzem , -2a 7 % 19 % -2a 10 % 18 %
 % -2a 13% 10% . Heathcote -2a 8% 14
 12% -2a 21% 26% . McHutchison -2a 9%

1 가 ()
 , 가 () , ()
 + , 가 , 가
 , 가 : 가, 가

2

가 (dye) CPE (Vero)
 17/D)- 가 ,
 (YFV) 3 6 ,
) , () , ()

CPE 가 (6) 5 % CO₂ 37
 가 CPE Cell Titer 96[®] AQueous One Solution Cell Proliferation assay , M
 TS [(3-(4,5- -2-)-5-(3-)-2-(4-)-2H-)],
 , PMS [MTS PMS
 MTS (dehydrogenase) NAD
 PH NADH . 가

96- , 1/2 , 8x12, 96- 9A 9B .
 가 9A 9B 96- PCT 가 12 8

Media =
 Cell control =
 Virus control =
 Conc =

[9A]

	1	2	3	4	5	6
1	Media	Media	Media	Media	Media	Media
2	Cells + Drug 1	Cell Control	Cell + Virus + Drug 1			Cells + Drug 1

	conc 1		conc 1, 3			conc 1
3	Cells + Drug 1 conc 2	Cell Control	Cell + Virus + Drug 1 conc 2, 3			Cells + Drug 1 conc 2
4	Cells + Drug 1 conc 3	Cell Control	Cell + Virus + Drug 1 conc 3, 3			Cells + Drug 1 conc 3
5	Cells + Drug 1 conc 4	Virus Control	Cell + Virus + Drug 1 conc 4, 3			Cells + Drug 1 conc 4
6	Cells + Drug 1 conc 5	Virus Control	Cell + Virus + Drug 1 conc 5, 3			Cells + Drug 1 conc 5
7	Cells + Drug 1 conc 6	Virus Control	Cell + Virus + Drug 1 conc 6, 3			Cells + Drug 1 conc 6
8	Drug 1 conc 6 + Media	Drug 1 conc 5 + Media	Drug 1 conc 4 + Media	Drug 1 conc 3 + Media	Drug 1 conc 2 + Media	Drug 1 conc 1 + Media

[9B]

	7	8	9	10	11	12
1	Blank	Blank	Blank	Blank	Blank	Blank
2	Cells + Drug 2 conc 1	Cell + Virus + Drug 2 conc 1, 3			Cell Control	Cells + Drug 1 conc 1
3	Cells + Drug 2 conc 2	Cell + Virus + Drug 2 conc 2, 3			Cell Control	Cells + Drug 1 conc 2
4	Cells + Drug 2 conc 3	Cell + Virus + Drug 2 conc 3, 3			Cell Control	Cells + Drug 1 conc 3
5	Cells + Drug 2 conc 4	Cell + Virus + Drug 2 conc 4, 3			Virus Control	Cells + Drug 1 conc 4
6	Cells + Drug 2 conc 5	Cell + Virus + Drug 2 conc 5, 3			Virus Control	Cells + Drug 1 conc 5
7	Cells + Drug 2 conc 6	Cell + Virus + Drug 2 conc 6, 3			Virus Control	Cells + Drug 1 conc 6
8	Drug 2 conc 6	Drug 2 conc 5	Drug 2 conc 4	Drug 2 conc 3	Drug 2 conc 2	Drug 2 conc 1

	+ Media	+ Media	+ Media	+ Media	+ Media	+ Media
--	---------	---------	---------	---------	---------	---------

CPE (semilog) 50/IC50 (IC50) 50% . CPE 50% (TC50) (TI50) TC
 (-2b) 가 (10).

[10]

	IC50(IU/mL)	TC50(IU/mL)	TI(TC50/IC50)
-2b		> 200	NA
가	0.8	> 5000	> 6300

200 IU/mL 가 -2b- 가
 6300 TI50 가

(57)

- 가 (IFN) 가(non-omega) IFN
- 가 IFN (factor) (μg) 가 - 가 IFN (μg)
- 가 IFN μg IFN μg 2
- 가 IFN 135-700 μg/ 가 IFN 27-420 (millio n) (MIU)
-

- 1 , .
- 5 **6.** , .
- 6 **7.** , B, C, D, G .
- 1 **8.** , .
- 5 **9.** , .
- 1 **10.** , - 가 IFN 1 2 .
- 1 **11.** , 가 IFN .
- 11 **12.** , , C , -2, -2 .
- 12 **13.** , .
- 13 **14.** , , 1 400 1 ,200mg .
- 12 **15.** , , , VX-148, VX-497 VX-944 .
- 15 **16.** , 1 200 4,800mg .
- 1 **17.** , 가 , (enterally), .
- 17 **18.** , 가 .
- 18 **19.** , 가 .
- 19 **20.** , 가 .
- 17 **21.** , 가 .

51

가 1

53.

51

가 IFN

54.

51

가 IFN

55.

-

가 IFN

가

가 (IFN)

1

유전자형1을 갖는 환자에서의 평균 HCV RNA 수준

