

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷

A61K 31/70
A61K 31/7056
A61K 38/21

(11) 공개번호 10-2005-0055053
(43) 공개일자 2005년06월10일

(21) 출원번호	10-2005-7009098(분할)		
(22) 출원일자	2005년05월19일		
(62) 원출원	특허10-2000-7013843		
	원출원일자 : 2000년12월06일	심사청구일자	2000년12월06일
번역문 제출일자	2005년05월19일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP1999/003746	(87) 국제공개번호	WO 1999/64016
국제출원출원일자	1999년05월29일	국제공개일자	1999년12월16일

(30) 우선권주장 98110433.4 1998년06월08일 유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인 에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라세 124

(72) 발명자 참 프리데리케
독일 테-79104 프라이부르크 스타트스트라세 18

(74) 대리인 김창세

심사청구 : 있음

(54) 만성 C 형 간염을 치료하기 위한 폴리에틸렌글리콜-인터페론-α 및 리바비린의 용도

요약

본 발명은 폴리에틸렌 글리콜(PEG)-인터페론(IFN)-α 결합체 및 리바비린을 함유하는 만성 C형 간염을 치료하기 위한 약제를 제공한다. 본 발명은 또한 만성 C형 간염의 치료가 필요한 환자에게 만성 C형 간염 치료 효과량의 리바비린과 함께 상기 치료 효과량의 PEG-IFN-α 결합체를 투여함을 포함하는, 상기 환자에서 만성 C형 간염을 치료하는 방법을 제공한다.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 C형 간염 치료 효과량의 리바비린과 함께 치료 효과량의 폴리에틸렌 글리콜(PEG)-인터페론(IFN)-α 결합체(conjugate)를 사용하는 만성 C형 간염의 치료 분야에 관한 것이다.

인터페론(IFN)은 항바이러스성, 항증식성 및 면역조절성 활성을 갖는 천연 단백질이다. 인간의 체내에는 4가지 고유한 유형의 인터페론이 존재하는 것으로 공지되어 있다(페스트카(Pestka) 등의 문헌[Ann. Rev. Biochem., 56, 727-777, 1987] 및 엠마누엘(Emanuel)과 페스트카의 문헌[J. Biol. Chem., 268, 12565-12569, 1993] 참조). IFN-α 계열은 자극된 말초혈 백혈구(페스트카 등의 상기 문헌; 하벨(Havell) 등의 문헌[Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 72, 2185-2187, 1975]; 및 카발리에리(Cavalieri) 등의 문헌[Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 74, 3287-3291, 1977] 참조), 및 림프모구 및 골수모구 세포주(파밀레티(Familletti) 등의 문헌[Antimicrob. Agents. Chemother., 20, 5-9, 1981] 참조)에 의해서 생산되는 IFN중에서 우세한 유형이다. IFN-α의 항바이러스성 효과는 바이러스 자체에 대한 직접적인 영향 뿐만 아니라 바이러스 감염에 대항하는 보호적 관점에서 표적 세포에 대한 활성화에 의해 이루어진다. 인터페론은 암 종양에 대해 치료 효과를 나타낼 수 있으며, 체내의 면역 시스템에 대해, 예를 들어 대식세포 및 자연 살상(NK) 세포를 활성화시키고 면역학적으로 중요한 다양한 세포막 구성성분들의 발현을 강화시키는 면에서 영향을 미칠 수 있다. 인터페론-cDNA의 제조 방법

및 그의 직접적인 발현 방법, 특히 대장균(*E. coli*)에서의 발현 방법이 다수의 공개문헌들에 자세히 개시되어 있다. 즉, 예를 들어 재조합 인터페론의 제조 방법은 문헌[Nature, 295, 503-508, 1982], 문헌[Nature, 284, 316-320, 1980], 문헌[Nature, 290, 20-26, 1981], 문헌[Nucleic Acids Res., 8, 4057-4074, 1980], 및 유럽 특허 제32,134호, 제43,980호 및 제211,148호 등에 공지되어 있다.

만성 C형 간염을 치료하기 위한 IFN- α 와 리바비린의 조합 치료법이 제안되었지만(유럽 특허원 제 707,855 호 참조), 이 치료 방법이 항상 효과적인 것은 아니다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명은 만성 C형 간염을 더욱 효과적으로 치료할 수 있는 약제 및 치료법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

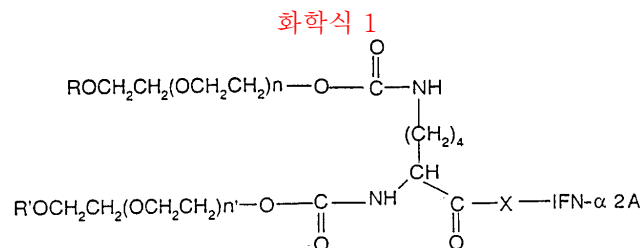
발명의 구성 및 작용

IFN- α 의 경우, 폴리에틸렌 글리콜과 결합시키면 순환 반감기와 혈장내 체류 시간이 증가하고, 면역원성이 줄어들며, 제거율이 감소하고, 생체내 활성이 증가한다는 사실이 발견되었다.

따라서, 본 발명은 PEG-IFN- α 결합체 및 리바비린을 함유하는 만성 C형 간염을 치료하기 위한 약제를 제공한다. 또한, 본 발명은 만성 C형 간염의 치료가 필요한 환자에게 만성 C형 간염의 치료 효과량의 리바비린과 함께 상기 치료 효과량의 PEG-IFN- α 결합체를 투여함을 포함하는, 상기 환자에서 만성 C형 간염을 치료하는 방법을 제공한다.

본원에 사용된 바와 같이, "PEG-IFN- α 결합체"란 용어는 임의의 천연 물질(예를 들어, 백혈구, 섬유아세포 또는 림프구) 또는 그로부터 유도된 물질(예를 들어, 세포주)로부터 유래한 IFN- α , 또는 재조합 DNA 기술로 제조된 IFN- α 를 포함한다. IFN- α 를 특히 대장균에서 클로닝하고 직접 발현시키는 방법은 다수의 공개문헌들에 자세히 개시되어 있다. 재조합 IFN- α 의 제조 방법은, 예를 들어 고델(Goeddel) 등의 문헌 [*Nature*, **284**, 316-320, 1980], 고델 등의 문헌 [*Nature*, **290**, 20-26, 1981], 및 유럽 특허 제32,134호, 제43,980호 및 제211,148호에 공지되어 있다. IFN- α 로는 IFN- α 1, IFN- α 2, 또는 이들의 서브(sub)-유형으로서 비제한적인 IFN- α 2A, IFN- α 2B, IFN- α 2C 및 IFN- α II(또한 IFN- α II 또는 ω -IFN으로도 지칭됨)를 비롯하여 다수의 유형들이 있다. "IFN- α "란 용어에는 또한 암젠(Amgen)사로부터 구입가능한 콘센서스(consensus) IFN- α , 또는 천연 및/또는 재조합 IFN- α 의 혼합물이 포함된다. IFN- α 2A를 사용하는 것이 바람직하다. IFN- α 2A의 제조 방법은 유럽 특허 제43,980호 및 제211,148호에 개시되어 있다.

IFN- α 는 폴리알킬렌 글리콜(지환되거나 치환되지 않은 것), 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜과 같은 중합체에 결합되어 PEG-IFN- α 결합체를 형성한다. 결합 방법은 당해 분야에 공지된 다양한 링커(linker), 특히 유럽 특허원 공개공보 제 0,510,356호, 제593,868호 및 제809,996호에 개시된 바와 같은 링커들을 사용하여 수행될 수 있다. 중합체, 바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜의 분자량은 300 내지 70,000 범위의 달토일 수 있으며, 1개 이상, 바람직하게는 1개 내지 3개의 중합체들이 IFN- α 에 결합될 수 있다. 바람직한 PEG-IFN- α 결합체는 하기 화학식 1의 구조를 갖는다:



상기 식에서,

R 및 R'는 각각 메틸이고;

X는 NH이 고;

n 및 n' 는 각각 420 또는 520이다.

리바비린, 즉 1-β-D-리보푸라노실-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드는 문헌[Merck Index, 11th Edition]에 8,199번 화학물료로 기재되어 있다. 그의 제조 방법 및 제형화 방법은 미국 특허 제4,211,771호에 기술되어 있다.

본 발명에 따라, PEG-IFN- α 결합체 및 리바비린은 그 총량이, 예를 들어 알려진 아미노트랜스퍼라제(ALT) 농도의 증가, 항-C형 간염 바이러스(HCV) 항체에 대한 양성 시험 결과, HCV-RNA에 대한 양성 시험 결과에 의해 입증되는 바와 같은 HCV의 존재, 만성 간 질환의 임상적 징후들 및 간세포의 손상을 포함하는 만성 C형 간염의 하나 이상의 징후들 또는 증상들을 제거하거나 적어도 경감시키기에 효과적인 양으로 만성 C형 간염을 앓고 있는 환자에게 투여된다.

본 발명의 조합 치료법을 수행하기 위한 PEG-IFN- α 결합체의 투여량은 1주 또는 2주 단위의 투여시 환자의 체중과 관계없이 1주당 약 33 내지 540 μg 이다.

본 발명을 수행하기 위한 리바비린의 투여량은 1주당 5일 이상, 바람직하게는 1주당 7일간 투여시 1일당 약 400 내지 1200mg이다. 따라서, 투여량 범위는 체중이 40 내지 150kg인 환자를 기준으로 1일당 체중 1kg당 10 내지 30mg이다. 보다 구체적인 실시태양에서, 리바비린의 1일 투여량은 800 내지 1200mg이다. 이러한 1일 투여량은 1일당 1회 투여량으로 1회 투여되거나 또는 2회 또는 3회로 분할된 투여량으로 투여될 수 있다. 바람직하게는 리바비린의 1일 투여량은 1일당 2회로 분할된 투여량으로 투여된다.

본 발명에 따라, 리바비린은 PEG-IFN- α 결합체와 함께 환자에게 투여된다. 즉, 일정 투여량의 PEG-IFN- α 결합체는 환자가 일정 투여량의 리바비린을 투여받는 시간과 동일한 시간 또는 상이한 시간에 투여된다. 본 발명의 한 실시태양에서, 적어도 1회 투여량의 PEG-IFN- α 가 투여되는 주와 동일한 주내에 적어도 1회 1일 투여량의 리바비린이 투여된다. 보다 구체적인 실시태양에서는 PEG-IFN- α 가 1회 이상 투여되는 주와 동일한 주내에 리바비린의 대부분이 투여된다. 또다른 구체적인 실시태양에서는 PEG-IFN- α 가 1회 이상 투여되는 주와 동일한 주내에 모든 리바비린 또는 거의 모든 리바비린이 투여된다. 현재 PEG-IFN- α 결합체 제형은 경구적으로 투여될 때 효과적이지 않으므로, PEG-IFN- α 결합체를 비경구적으로, 바람직하게는 피하 주사 또는 근육내 주사에 의해 투여하는 것이 바람직한 방법이다. 리바비린은, PEG-IFN- α 결합체를 비경구적으로 투여하면서 캡슐 또는 정제 형태로 경구적으로 투여될 수 있다. 물론, 이용가능한 경우, 이들 두가지 약제들의 경피적 비내 분무 형태, 좌제 형태, 지속성 방출 투여 형태 등과 같은 다른 유형의 투여 형태도 고려된다. 활성 성분을 파괴하지 않으면서 적절한 투여량을 전달할 수 있다면, 어떠한 투여 형태도 가능할 것이다.

본 발명의 치료 효과는 IFN- α 의 단일 치료법 및/또는 IFN- α 와 리바비린의 조합 치료법에 대해서 본 발명의 PEG-IFN- α 와 리바비린의 조합 치료법을 임상적으로 적절히 제어하면서 시험함으로써 측정될 수 있다. 만성 C형 간염의 징후 및 증상들을 경감시키는데 있어서의 본 발명의 조합 치료법의 효능 및 이 경우 나타나는 부작용의 빈도수와 그 중증도를 종래의 IFN- α 단일 치료법 및/또는 IFN- α 와 리바비린의 조합 치료법과 비교한다. 평가시 만성 C형 간염을 앓고 있는 대상 환자의 수로는 3 개체가 적절하다.

상기 환자들중에서 다음 요건들의 조합을 만족시키는 단지 1 개체가 존재한다면 그 1 개체가 연구의 대상이 될 것이고, 3 개체가 만족시킨다면 3 개체 모두가 연구의 대상이 될 것이다:

1. 이전에 치료받은 적이 없는 환자;
2. 이전에 IFN- α 및/또는 리바비린이나 임의의 다른 약물로 치료받았으나 이후에 병이 재발된 환자; 및
3. IFN- α 및/또는 리바비린이나 임의의 다른 약물을 사용하는 이전의 치료에 대해 반응을 나타내지 않았던 환자.

본 발명의 조합 치료법의 효과는 만성 C형 간염의 전술한 징후 및 증상들이 어느 정도 경감되는지에 따라 결정된다.

실시예

만성 HCV 감염증(CHC)에 걸린 환자의 치료에서 폴리에틸렌 글리콜 결합된-인터페론- α 2A 및 리바비린의 조합 치료법을 레벤토론(REBETRON, 등록상표) 치료법과 비교하는 III상의 무작위 다중심적 효능 및 안전성 연구

본 연구의 주된 목적은 CHC의 치료에서 PEG-IFN- α 2A와 리바비린의 조합 치료법의 효능과 안전성을 레벤토론[인트론 A(인터페론- α 의 제형(Shering)사 상표명)+ 레벤토(리바비린의 ICN사 상표명)] 치료법과 비교하는 것이다. 각각 동수의 환자(330 개체)에게 PEG-IFN- α 2A와 리바비린의 조합물, 또는 레벤토론을 48주 동안 투여하였다. 3번째 그룹(165 개체)에게는 PEG-IFN- α 2A+ 위약(placebo)을 48주 동안 투여하였다. 이러한 단일 치료법은 PEG-IFN- α 2A의 조합 치료법에 대해 안전성과 효능의 비교 기준을 제공한다.

인트론 A의 투여량은 48주 동안 1주당 3회로 피하 투여시 0.5ml 용액중 3몰이다.

PEG-IFN- α 2A의 투여량은 48주 동안 리바비린 또는 위약과 함께 1주당 1회로 피하 투여시 180 μ g이다.

리바비린 및 레벤토의 투여량은 1일당 분할된 투여량으로 환자의 체중에 따라 1000mg 또는 1200mg이다. 즉, 체중이 75kg(165lb) 미만인 환자에게는 1일당 1000mg(오전에 400mg 및 오후에 600mg)을 투여하고, 체중이 75kg 이상인 환자에게는 1일당 1200mg(오전에 600mg 및 오후에 600mg)을 투여하였다.

치료후 비치료 기간의 종료시에, 지속된 바이러스학적 반응[즉, 암프리코르(AMPLICOR, 상표) 중합효소 연쇄 반응(PCR) 분석법(민감도 ≥ 100 복제수/ml)에 의해 측정시 비검출성 HCV-RNA] 및 생화학적 반응(혈청중 ALT 농도의 정상화)의 조합을 주요 효능 변수들로 사용하였다. 반응을 나타내는 사람으로서 간주되기 위해서, 환자는 68주 및 72주째 모두 정상적인 혈청중 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT)의 활성을 가져야 하며, 72주째 바이러스가 검출되지 않아야 한다.

안전성 평가는 치료 시작당시, 그리고 48주의 치료 기간 동안 1, 2, 4, 6 및 8주째, 그 이후에는 매 4주마다 스크리닝(screening)하는 동안 수행하였다. 그 이후의 24주 동안 계속 안전성 평가를 진행하였다. 안전성을 평가하기 위해 조사되는 사항에는 불리한 사건의 유무, 생명 징후의 이상 유무 및 실험실상의 시험 결과 뿐만 아니라 안전성 또는 내성의 이유로 치료로부터 나타나는 조기 중단증상과 투여량 조절간의 상관관계에 대해 작성된 표도 포함된다.

CHC를 앓고 있으며 어떠한 형태의 IFN- α 2A 또는 리바비린으로도 이전에 치료받은 적이 없는 18세 이상의 남성 및 여성 환자들로 환자 집단을 구성하였다. 이들 환자는 정량가능한 HCV-RNA, 지속적으로 비정상적인 ALT 수치 및 12개월

이내에 수행된 간 생체 검사법에서 CHC와 일치하는 증거를 나타내어야 한다. 다른 형태의 간 질환, 빈혈, 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 감염증, 간세포암종, 이전에 이미 존재하는 심한 우울증 또는 기타 정신 질환, 심장 질환, 신장 질환, 발작 장애 또는 심한 망막병증이 있는 환자들은 제외하였다.

치료에 앞서, 시험 기간(48주)중 35일 이하의 스크리닝 기간(제 1 스크리닝 평가 기간으로부터 시험 약물의 제 1 투여 기간까지의 시간) 동안 먼저 스크리닝하였다. 모든 적격 기준들을 만족시킨 환자들을 무작위로 3가지 치료 요법중 하나에 할당하였다.

모든 그룹에서 12주째의 반응[치료 시작 당시와 비교하여 HCV-RNA 역가에서 1 이상의 log 10 단위의 감소, 또는 치료 시작 당시와 비교하여 혈청중 ALT 수치의 50% 이상의 감소(또는 정상화)로서 정의되는 반응]을 나타내지 않는 환자들의 치료를 중단하고, 이들을 무반응자로서 간주하였다. 12주째의 반응을 만족시킨 환자들도 이들이 24주째에 비-검출성 HCV-RNA(100 복제수/ml 미만) 또는 ALT의 정상화를 나타내지 않는 경우, 치료를 중단하였다. 치료를 중단한 환자들은 이후에 안전성만을 평가하였다. 12주와 24주의 반응 기준을 모두 만족시킨 환자들만을 48주 동안 치료하였다. 치료후 비치료 기간(24주)의 종료시에 바이러스학적 반응(100 복제수/ml 미만의 HCV-RNA) 및 생화학적 반응(ALT 농도의 정상화)의 조합을 주요 효능 변수들로 사용하였다.

현재 공지되어 있는 48주 동안의 인트론 A+ 레베톨의 조합 치료법의 지속된 바이러스학적 반응을 및 PEG-IFN-α2A 단일 치료법의 지속된 바이러스학적 반응률(II상 연구로부터 수득된 데이터를 기준으로 함)과 48주 동안의 PEG-IFN-α2A+ 리바비린의 조합 치료법의 지속된 바이러스학적 반응률의 평가치를 하기 표 1에 요약하였다:

표 1.

공지되어 있거나 평가된 바이러스학적 반응률							
치료 그룹	치료 기간	유전자형 1(A&B) EOT	유전자형 1(A&B) EOF	유전자형 비(non)-1 EOT	유전자형 비-1 EOF	총 EOT	총 EOF
총 개체수		2/3		1/3		1/1	
인트론 A	48주		9%		31%	29%	16%
인트론 A + 레베톨	48주		29%		65%	51%	41%
PEG-IFN	48주	60%	(29%) ^a	70%	(60%) ^a	62%	(40%) ^a
PEG-IFN+ 리바비린	48주	(61%) ^a	(46%) ^a	70%	(70%) ^a	(66%) ^a	(53%) ^a
^a : 괄호안의 백분율은 표의 나머지 부분에 존재하는 공지된 반응률에 기초하여 평가된 반응률이다. EOT : 치료 종료시의 바이러스학적 반응률(바이러스 제거율) EOF : 치료후 비치료 기간의 종료시의 바이러스학적 반응률(바이러스 제거율)							

발명의 효과

본 발명에 따르면, PEG-IFN-α와 리바비린을 조합하여 사용함으로써, IFN-α 또는 리바비린의 단일 치료법 및 IFN-α와 리바비린의 조합 치료법보다 효과적으로 만성 C형 간염을 치료할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

만성 C형 간염 치료 효과량의 폴리에틸렌 글리콜(PEG)-인터페론(IFN)-α 결합체(conjugate), 만성 C형 간염 치료 효과량의 리바비린, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 함유하는, 만성 C형 간염을 치료하기 위한 약제.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

1주당 약 33 내지 540μg의 PEG-IFN-α 결합체를 함유하는 약제.

청구항 3.

제 1 항에 있어서,

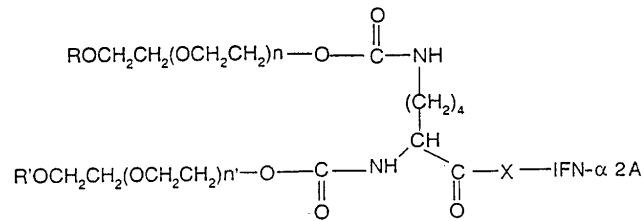
1일당 400 내지 1200mg의 리바비린을 함유하는 약제.

청구항 4.

제 1 항 내지 제 3 항중 어느 한 항에 있어서,

PEG-IFN- α 결합체가 하기 화학식 1의 PEG-IFN- α 2A 결합체인 약제:

화학식 1



상기 식에서,

R 및 R'는 각각 메틸이고;

X는 NH이고;

n 및 n'는 각각 420 또는 520이다.

청구항 5.

만성 C형 간염 치료 효과량의 리바비린과 함께 만성 C형 간염 치료 효과량의 PEG-IFN- α 결합체를 인간을 제외한 동물에게 투여함을 포함하는, 인간을 제외한 동물에서 만성 C형 간염을 치료하는 방법.

청구항 6.

제 5 항에 있어서,

PEG-IFN- α 결합체를 1주당 약 33 내지 540 μ g으로 투여하는 방법.

청구항 7.

제 5 항에 있어서,

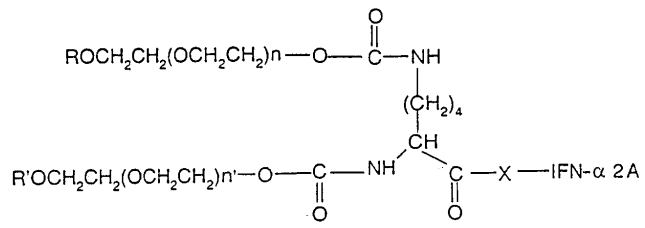
리바비린을 1일당 400 내지 1200mg으로 투여하는 방법.

청구항 8.

제 5 항 내지 제 7 항중 어느 한 항에 있어서,

PEG-IFN- α 결합체가 하기 화학식 1의 PEG-IFN- α 2A 결합체인 방법:

화학식 1



상기 식에서,

R 및 R'는 각각 메틸이고;

X는 NH이고;

n 및 n'는 각각 420 또는 520이다.