(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2006-521383
(P2006-521383A)
(43)公表日　平成18年9月21日(2006.9.21)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 39/17	(2006.01)	A61K	39/17		4C085
A61K 35/76	(2006.01)	A61K	35/76		4C087
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00		
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	171	

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 7 頁）

(21)出願番号　特願2006-508941 (P2006-508941)
(86)(22)出願日　平成16年3月2日 (2004.3.2)
(85)翻訳文提出日　平成17年8月30日 (2005.8.30)
(86)国際出願番号　PCT/US2004/006158
(87)国際公開番号　WO2005/018580
(87)国際公開日　平成17年3月3日 (2005.3.3)
(31)優先権主張番号　60/457,035
(32)優先日　平成15年3月24日 (2003.3.24)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　504397480
ウェルスタット　バイオロジクス　コーポレイション
アメリカ合衆国　メリーランド　２０８７８，　ゲイサースバーグ，　クロッパーロード　９３０
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100062409
弁理士　安村　高明
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹

最終頁に続く

(54)【発明の名称】抗癌ウイルス脱感作法

(57)【要約】
腫瘍を有する哺乳動物被験体は、この被験体を処置するために有効な量のニューカッスル病ウイルスをこの被験体に投与する工程を包含する方法によって処置され、ここで、このウイルスは、１回以上のサイクルでこの被験体に投与され；少なくとも１サイクルは、１以上の脱感作用量のこのウイルスを、続いて１以上の増加用量のこのウイルスをこの被験体に連続して投与する工程を包含し；各増加用量におけるこのウイルスの量は、各脱感作用量におけるウイルスの量よりも多く；そして第１増加用量は、第１脱感作用量の１８～３６時間後に投与される。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
腫瘍を有する哺乳動物被験体を処置するための方法であって、該方法は、該被験体を処置するために有効な量のニューカッスル病ウイルスを該被験体に投与する工程を包含し、ここで、
該ウイルスは、１回以上のサイクルで該被験体に投与され；
少なくとも１サイクルは、１以上の脱感作用量の該ウイルスを、続いて１以上の増加用量の該ウイルスを該被験体に連続して投与する工程を包含し；
各増加用量における該ウイルスの量は、各脱感作用量におけるウイルスの量よりも多く；そして
第１増加用量は、第１脱感作用量の１８～３６時間後に投与される、方法。
【請求項２】
前記第１増加用量が、前記第１脱感作用量の２４～３６時間後に投与される、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記ウイルスが、ニューカッスル病ウイルスの中程度病原性株である、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
前記ウイルスが、全身投与される、請求項１に記載の方法。
【請求項５】
前記ウイルスが、静脈内投与される、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
前記投与されるウイルスが、ニューカッスル病ウイルスの中程度病原性株である、請求項５に記載の方法。
【請求項７】
前記ウイルス用量が、２４時間までの投与時間にわたって投与され；そして該用量が、該投与時間内の任意の１０分間のサンプリング時間において患者の表面積１平方メートルあたり７．０×10^{8} ＰＦＵまでの速度で投与される、請求項１に記載の方法。
【請求項８】
前記速度が、前記投与時間内の任意の１０分間のサンプリング時間において患者の表面積１平方メートルあたり２．０×10^{8} ＰＦＵまでである、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
前記投与時間が、少なくとも１時間である、請求項７に記載の方法。
【請求項１０】
前記投与時間が、少なくとも３時間である、請求項９に記載の方法。
【請求項１１】
前記被験体がヒト被験体である、請求項１に記載の方法。
【請求項１２】
前記被験体が非ヒト哺乳動物である、請求項１に記載の方法。
【請求項１３】
前記腫瘍の大きさが、前記ウイルスの投与後に減少する、請求項１に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【背景技術】
【０００１】
（発明の背景）
後でのより高い用量の前での脱感作用量の腫瘍崩壊ウイルスの投与は、ＷＯ ００／６２７３５（３５～３６頁）に開示されている。Ｐｅｃｏｒａら，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．（２００２年５月）２０（９）：２２５１－２２６６；およびＢｅｒｇｓｌａｎｄら，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．（２００２年５月）２０（９）：２２２０－２２２２も参照のこと。

【０００２】
４分間～２４時間のクール（例えば、２０分間～６０分間のクール）にわたる静脈内ポンプ、シリンジポンプ、静脈内ドリップまたは緩徐注射を用いた腫瘍崩壊ウイルスの投与は、ＷＯ　００／６２７３５（３６頁、１６～１９行）に開示される。
【発明の開示】
【課題を解決するための手段】
【０００３】
（発明の要旨）
本発明は、腫瘍を有する哺乳動物被験体を処置するための方法を提供し、この方法は、この被験体を処置するために有効な量のニューカッスル病ウイルスをこの被験体に投与する工程を包含し、ここで、このウイルスは、１回以上のサイクルでこの被験体に投与され；少なくとも１サイクルは、１以上の脱感作用量のこのウイルスを、続いて１以上の増加用量のこのウイルスをこの被験体に連続して投与する工程を包含し；各増加用量におけるこのウイルスの量は、各脱感作用量におけるウイルスの量よりも多く；そして第１増加用量は、第１脱感作用量の１８～３６時間後に投与される。
【０００４】
本発明は、ニューカッスル病ウイルスに対する脱感作が、脱感作用量後短時間（例えば、２４時間）で生じるという知見に基づく。
【発明を実施するための最良の形態】
【０００５】
（発明の詳細な説明）
本明細書中で用いられる場合、移行部の用語「含む」は、制限がない。この用語を用いる請求項は、このような請求項において記載される構成要素に加えて、構成要素を含み得る。従って、例えば、これらの請求項は、記載された構成要素またはそれらの均等物が存在する限り、これらの請求項に具体的には記載されていない他の治療剤または治療ウイルス用量もまた含む処置レジメンと解釈され得る。
【０００６】
本明細書中で用いられる場合、「ＮＤＶ」は、ニューカッスル病ウイルスについての略語である。本明細書中で用いられる場合、「ＤＬＴ」は、用量を制限する毒性についての略語である。本明細書中で用いられる場合、用語「プラーク形成単位（ＰＦＵ）」は、１個の感染性ウイルス粒子を意味する。本明細書中で用いられる場合、「ＢＰＦＵ」は、１０億ＰＦＵを意味する。本明細書中で用いられる場合、「ＰＰ」は、プラーク精製されたを意味する。従って、例えば、ＰＰＭＫ１０７は、プラーク精製されたニューカッスル病ウイルスＭＫ１０７株を意味する。本明細書中で用いられる場合、「ＰＦＵ／m^2」は、投与量を表す標準的な単位であり、患者の表面積１平方メートルあたりのＰＦＵを意味する。本明細書中で用いられる場合、用語「複製能力のある」ウイルスとは、癌細胞において感染性の子孫を生成するウイルスをいう。
【０００７】
本発明に従って、第１脱感作用量から第１増加用量までの時間は、第１脱感作用量の投与の終わりから、第１増加容量の投与の始まりまでで測定される。本発明の１つの実施形態では、第１増加用量は、第１脱感作用量の投与の２４～３６時間後に投与される。
【０００８】
本発明の方法の１つの実施形態では、１以上の脱感作用量は、患者の表面積１平方メートルあたり約2.4×10^{10}ＰＦＵであり、そして１以上の増加用量は、患者の表面積１平方メートルあたり約4.8×10^{10}ＰＦＵである。
【０００９】
本発明の方法に従って、利用される治療用ニューカッスル病ウイルスは、低い（レント原性）ビルレンス、中程度（中程度病原性）ビルレンスまたは高い（ヴェロ原性）ビルレンスのものである。ビルレンスの程度は、卵内平均死亡時間（Ｍｅａｎ　Ｄｅａｔｈ　Ｔｉｍｅ　ｉｎ　Ｅｇｇｓ（ＭＤＴ））試験に従って決定される（Ａｌｅｘａｎｄｅｒ，「

Ｃｈａｐｔｅｒ ２７：Ｎｅｗｃａｓｔｌｅ Ｄｉｓｅａｓｅ」，Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｉｓｏｌａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｉｄｅｎｔｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ Ａｖｉａｎ Ｐａｔｈｏｇｅｎｓ，第３版，Ｐｕｒｃｈａｓｅら編（Ｋｅｎｄａｌｌ／Ｈｕｎｔ，Ｉｏｗａ），１１７頁）。ウイルスは、ＭＤＴ試験によって、レント原性（ＭＤＴ＞９０時間）；中程度病原性（６０～９０時間のＭＤＴ）；およびヴェロ原性（ＭＤＴ＜６０時間）として分類される。

【００１０】

本発明に従って、被験体へのウイルスの任意の従来の投与方法または投与技術が利用され得る。本発明の１つの実施形態では、このウイルスは、全身投与（例えば、静脈内投与）される。本発明に従う治療ウイルスの静脈内投与については、好ましくは、このウイルスは、ニューカッスル病ウイルスの中程度病原性株である。

【００１１】

このウイルスが投与される速度を制御することにより、望ましくない副作用が低減され得ることが見出されている。ニューカッスル病ウイルスの中程度病原性株を静脈内経路によって投与する場合、このウイルスの用量が、２４時間までの投与時間にわたって投与されることが好ましい；そしてこの用量は、投与時間内の任意の１０分間のサンプリング時間において患者の表面積１平方メートルあたり７．０×10^8 ＰＦＵまでの速度で投与されることが好ましい。より好ましくは、この用量が投与される速度は、投与時間内の任意の１０分間のサンプリング時間において、患者の表面積１平方メートルあたり２．０×10^8 ＰＦＵまでである。一般に、投与時間が少なくとも１時間であるような投与速度を選択することが便利である。なお少ない副作用は、この投与時間が少なくとも３時間である場合に一般的に観察される。このウイルスの第１脱感作用量を投与する速度を制御することが特に有用である。

【００１２】

本発明に従って処置される被験体は、ヒト被験体または非ヒト哺乳動物被験体のいずれであってもよい。

【００１３】

この処置をモニタリングすることは本発明の必須の局面ではないが、処置の治療効果を測定するための技術が存在する。これらとしては、このウイルスの投与後の腫瘍のサイズを測定することが挙げられ、腫瘍サイズの減少は、正の結果である。

【００１４】

本発明は、以下の実施例を参照することにより、よりよく理解される。以下の実施例は、本明細書中に記載される本発明を例示するが限定しない。以下の実施例では、用いられるＮＤＶは、国際特許公開ＷＯ ００／６２７３５（２０００年１０月２６日公開）（Ｐｒｏ－Ｖｉｒｕｓ，Ｉｎｃ．）により十分に記載されている、ニューカッスル病ウイルスのＭＫ１０７株の三重プラーク精製弱毒化（中程度病原性）バージョンであった。ＷＯ００／６２７３５の内容全体は、本明細書中に参考として援用される。

【実施例】

【００１５】

（実施例１：２４時間後または４８時間後に与えられる、後の用量のＰＰＭＫ１０７の致死率を低下させるための、脱感作用量のＰＰＭＫ１０７の使用）

Ｃ３Ｈ／Ｈｅｎマウス（９週齢）に、ビヒクル（５％マンニトール／１％リジン）またはＰＰＭＫ１０７（３Ｅ＋０８ ＰＦＵ／マウス）のいずれかを０日目に（３０秒間にわたって）静脈内注射した。１Ｅ＋１０ ＰＦＵ／マウスというＰＰＭＫ１０７用量からなる２回目の注射（３０秒間にわたる）を、種々の時間（３時間、１２時間、２４時間および４８時間）後に与えた。コントロールセットのマウスは、３Ｅ＋０８ ＰＦＵ／マウスという第１のＰＰＭＫ１０７用量のみを受け、さらなる注射はなかった。以下の表１に示すように、ビヒクルの第１処置を受けたほぼ全てのマウスは、その後、１Ｅ＋１０ ＰＦＵ用量によって死んだ（表１におけるグループ５～８）。対照的に、３Ｅ＋０８ ＰＦＵのＰＰＭＫ１０７を、その後の、１Ｅ＋１０ＰＦＵという、より高い用量の２４時間前お

よび４８時間前に受けたマウスは、致死から保護された（表１におけるグループ３および４）。脱感作用量を１Ｅ＋１０ＰＦＵ用量の３時間前または１２時間前に与えることは、致死を阻止しなかった（表１におけるグループ１および２）。これらのデータは、２４時間または４８時間離れて与えられた場合に、ＰＰＭＫ１０７を用いて、この同じ因子のその後の用量の致死を脱感作し得ることを示す。

【００１６】

【表１】

表 1. 24 時間後または 48 時間後に与えられる、後の用量の PPMK107 の致死率を低下させるための、脱感作用量の PPMK107 の使用

グループ番号	N（１グループあたりのマウス数）	０日目、０時間目の注射	２回目の注射についての時間	２回目の注射	致死率%
1	8	PPMK107, 3E+08 PFU	3 時間目	PPMK107, 1E+10 PFU	88%
2	8	PPMK107, 3E+08 PFU	12 時間目	PPMK107, 1E+10 PFU	100%
3	8	PPMK107, 3E+08 PFU	24 時間目	PPMK107, 1E+10 PFU	0%
4	8	PPMK107, 3E+08 PFU	48 時間目	PPMK107, 1E+10 PFU	0%
5	8	ビヒクル	3 時間目	PPMK107, 1E+10 PFU	88%
6	8	ビヒクル	12 時間目	PPMK107, 1E+10 PFU	100%
7	8	ビヒクル	24 時間目	PPMK107, 1E+10 PFU	100%
8	8	ビヒクル	48 時間目	PPMK107, 1E+10 PFU	100%
9	6	PPMK107, 3E+08 PFU	２回目の注射なし	２回目の注射なし	0%

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US04/06158

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(7) : A61K 39/17
US CL : 424/214.1
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U.S. : 424/214.1

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
MEDLINE, STN

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Pecora et al. J of Clinical Oncology, 2002, 20: 2251-2266	1, 3-6, 11, 13
Y	Lorence et al. Proc Am Assoc Cancer Res, 2001, 42:454 abstract # 2442	1, 3-6, 12, 13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
05 July 2005 (05.07.2005)

Date of mailing of the international search report
10 AUG 2005

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (571)273-8300

Authorized officer
Laura Goddard, Ph.D
Telephone No. 571-272-8788

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ローレンス, ロバート エム.
アメリカ合衆国 メリーランド ２０８１７, ベセスダ, ノウェル ドライブ ９５０６

Ｆターム(参考) 4C085 AA03 BA59 CC08 DD23 EE01
4C087 AA01 AA02 BC83 CA09 NA06 ZB26 ZC61