



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0146473  
(43) 공개일자 2022년11월01일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/40 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 31/40 (2013.01)  
A61K 31/4439 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7029446
- (22) 출원일자(국제) 2021년02월26일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년08월25일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2021/054815
- (87) 국제공개번호 WO 2021/170793  
국제공개일자 2021년09월02일
- (30) 우선권주장  
20305190.9 2020년02월27일  
유럽특허청(EPO)(EP)
- (71) 출원인  
사노피  
프랑스 75008 파리 튀 라 보에티에 54
- (72) 발명자  
보우아보올라, 몬시프  
미국 08807 뉴저지 브릿지워터 코포레이트 드라이브 55 사노피 내  
귀, 주엔  
미국 08807 뉴저지 브릿지워터 코포레이트 드라이브 55 사노피 내  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
양영준, 이윤기

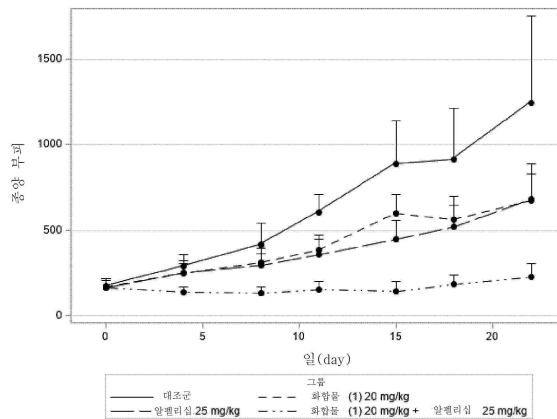
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 알렐리십과 6-(2,4-디클로로페닐)-5-[4-[(3S)-1-(3-플루오로프로필)피롤리딘-3-일]옥시페닐]-8,9-디히드로-7H-벤조[7]아놀렌-2-카복실산을 포함하는 병용물

(57) 요약

알렐리십과 6-(2,4-디클로로페닐)-5-[4-[(3S)-1-(3-플루오로프로필)피롤리딘-3-일]옥시페닐]-8,9-디히드로-7H-벤조[7]아놀렌-2-카복실산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 병용물, 그러한 병용물을 함유하는 약제학적 조성물, 및 이의 치료 용도, 특히 유방암을 포함한 암의 치료에서의 치료 용도가 본원에 제공된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61P 35/00* (2018.01)

*A61K 2300/00* (2013.01)

(72) 발명자

**포아리에, 스테판**

미국 08807 뉴저지 브릿지워터 코포레이트 드라이  
브 55 사노피 내

**쇼말리, 메이소운**

미국 08807 뉴저지 브릿지워터 코포레이트 드라이  
브 55 사노피 내

**쑤, 팡시엔**

미국 08807 뉴저지 브릿지워터 코포레이트 드라이  
브 55 사노피 내

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

6-(2,4-디클로로페닐)-5-[4-[(3S)-1-(3-플루오로프로필)피롤리딘-3-일]옥시페닐]-8,9-디히드로-7H-벤조[7]아놀렌-2-카복실산, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 알켈리십을 포함하는 병용물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

치료 상승 효과를 나타내는, 병용물.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

암의 치료에서 사용하기 위한, 병용물.

#### 청구항 4

제4항에 있어서,

상기 암은 유방암인, 병용물.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

6-(2,4-디클로로페닐)-5-[4-[(3S)-1-(3-플루오로프로필)피롤리딘-3-일]옥시페닐]-8,9-디히드로-7H-벤조[7]아놀렌-2-카복실산, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 알켈리십은 동시에 또는 일정 기간에 걸쳐 간격을 두고 투여되는, 병용물.

#### 청구항 6

6-(2,4-디클로로페닐)-5-[4-[(3S)-1-(3-플루오로프로필)피롤리딘-3-일]옥시페닐]-8,9-디히드로-7H-벤조[7]아놀렌-2-카복실산, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 알켈리십, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 7

제6항에 있어서,

암의 치료에서 사용하기 위한, 약제학적 조성물.

#### 청구항 8

제7항에 있어서,

상기 암은 유방암인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 9

알켈리십과 공동-투여하여 암의 치료에 사용하기 위한 화합물 6-(2,4-디클로로페닐)-5-[4-[(3S)-1-(3-플루오로프로필)피롤리딘-3-일]옥시페닐]-8,9-디히드로-7H-벤조[7]아놀렌-2-카복실산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

#### 청구항 10

제9항에 있어서,

알펠리십과 개별적으로, 동시에 또는 시간에 걸쳐 간격을 두고 투여되는, 암의 치료에 사용하기 위한 화합물.

**청구항 11**

화합물 6-(2,4-디클로로페닐)-5-[4-[(3S)-1-(3-플루오로프로필)피롤리딘-3-일]옥시페닐]-8,9-디히드로-7H-벤조[7]아놀렌-2-카복실산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 공동-투여하여 암의 치료에 사용하기 위한 알펠리십.

**청구항 12**

제11항에 있어서,

화합물 6-(2,4-디클로로페닐)-5-[4-[(3S)-1-(3-플루오로프로필)피롤리딘-3-일]옥시페닐]-8,9-디히드로-7H-벤조[7]아놀렌-2-카복실산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 개별적으로, 동시에 또는 시간에 걸쳐 간격을 두고 투여되는, 암의 치료에 사용하기 위한 알펠리십.

**청구항 13**

약제학적 키트로서,

(i) 6-(2,4-디클로로페닐)-5-[4-[(3S)-1-(3-플루오로프로필)피롤리딘-3-일]옥시페닐]-8,9-디히드로-7H-벤조[7]아놀렌-2-카복실산, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 제1 약제학적 조성물;

(ii) 알펠리십, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 제2 약제학적 조성물

을 포함하고,

상기 제1 약제학적 조성물 및 상기 제2 약제학적 조성물은 개별 구획 내에 있고, 이들은 독립적으로 투여되도록 의도되며, 각각의 투여는 다른 하나에 대해 동시 또는 시간에 걸쳐 간격을 두는, 약제학적 키트.

**발명의 설명**

**기술 분야**

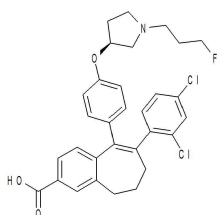
[0001] 알펠리십과 6-(2,4-디클로로페닐)-5-[4-[(3S)-1-(3-플루오로프로필)피롤리딘-3-일]옥시페닐]-8,9-디히드로-7H-벤조[7]아놀렌-2-카복실산을 포함하는 병용물, 그러한 병용물을 함유하는 약제학적 조성물, 및 그러한 병용물 및 약제학적 조성물의 치료적 용도, 특히 암의 치료를 위한 용도가 본원에 제공된다.

**배경 기술**

[0002] 에스트로겐 수용체 α (ESR1)는 다수의 유방 종양에서 발견되어, 이들이 에스트로겐의 유사 분열 촉진 작용에 대해 반응하게 할 수 있다.

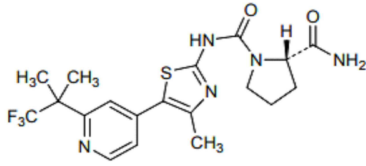
[0003] 하기에서 "화합물 (1)"로서 지칭되는 6-(2,4-디클로로페닐)-5-[4-[(3S)-1-(3-플루오로프로필)피롤리딘-3-일]옥시페닐]-8,9-디히드로-7H-벤조[7]아놀렌-2-카복실산은 선택적 에스트로겐 수용체 분해제(SERD)이며, 이는 에스트로겐 수용체 길항제이고 에스트로겐 수용체의 프로테아좀 분해를 촉진한다. 이 화합물은 국제 특허 공개 WO2017/140669로 공개된 국제 특허 출원 PCT/EP2017/053282에 개시되어 있다:

[0004] [화합물 (1)]



[0005]

[0006] (2S)-N<sup>1</sup>-(4-메틸-5-[1-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)피리딘4-일]-1,3-티아졸-2-일)피롤리딘-1,2-디카복사미드로도 알려진 알펠리십은 다음의 화학식을 갖는 알파-특이적 PI3K 저해제이다:



[0007]

[0008] 알펠리십은 상표명 PIQRAY<sup>®</sup>로 판매되고, 내분비계 요법(FDA 라벨) 시에 또는 후에 진행되는 호르몬 수용체(HR)-양성, 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2)-음성, PIK3CA-돌연변이, 진행성 또는 전이성 유방암을 갖는, 폐경후 여성 및 남성에 대한 유방암을 치료하기 위해 내분비 치료 플베스트란트와 병용하는 것으로 권고된다.

[0009] 신규한 항종양 치료를 모색할 필요성이 항상 존재한다. 이제, 화합물 (1)과 알펠리십의 병용물이 활성 성분 단독 각각에 비해 상승 효과를 가지면서, 내약성이 우수하고, 상당한 항종양 효능을 나타내고, 종양 정체 또는 퇴행을 유도한다는 것이 본원에 제시된다.

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

#### 과제의 해결 수단

[0010] 화합물 (1)과 알펠리십을 포함하는 병용물이 본원에 제공된다.

#### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011] 본원에서 제공되는 병용물에서, 화합물 (1)은 쓰비터 이온(즉, 산 기 및 염기성 기를 갖는 전반적으로 중성인 분자)의 형태뿐만 아니라, 산 또는 염기와의 부가 염의 형태로 존재할 수 있다. 그러한 부가 염이 상기 병용물에서 사용될 수 있다. 그러므로, 화합물 (1), 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 알펠리십을 포함하는 병용물이 본원에 제공된다.

[0012] 일 실시형태에서, 화합물 (1), 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 알펠리십의 병용물은 치료적 상승 작용을 나타낸다. 병용물은 그 치료 효과가 병용물의 어느 하나의 활성제 단독의 누적 효과보다 뛰어난 경우 치료적 상승 작용을 나타낸다.

[0013] 다른 실시형태에서, 화합물 (1), 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 알펠리십은 경구 경로로 투여된다.

[0014] 또한, 의약으로서 사용하기 위한 화합물 (1), 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 알펠리십의 병용물이 본원에 제공된다.

[0015] 또한, 화합물 (1), 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 알펠리십뿐만 아니라 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다.

[0016] 부형제는 당업자에게 알려진 통상적인 부형제로부터 선택된다. 보다 구체적으로, 부형제는 어떠한 형태(액체 용액, 분산액 또는 현탁액, 정제, 캡슐 등)든 경구 투여에 유용한 것으로부터 선택된다.

[0017] 다른 실시형태에서, 화합물 (1), 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 알펠리십은 동시에, 개별적으로, 또는 일정 기간에 걸쳐 간격을 두고(순차 투여) 투여될 수 있다. 따라서, 본원에 제공되는 병용물 및 약제학적 조성물은 단일 단위 투여량의 구성성분들을 물리적 결합하여 수득되는 것으로만 제한되지 않고, 개별 투여를 허용하는 것으로도 제한되며, 이는 동시 또는 일정 기간에 걸친 순차(또한 "간격을 둔 투여" 또는 "분산 투여"로도 불림) 투여일 수 있다.

[0018] 또한, 다음을 포함하는 약제학적 키트가 본원에 제공된다:

[0019] (i) 화합물 (1), 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 제1 약제학적 조성물;

- [0020] (ii) 알펠리십, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 제2 약제학적 조성물;
- [0021] 상기 제1 약제학적 조성물 및 제2 약제학적 조성물은 개별 구획 내에 있고, 이들은 독립적으로 투여되도록 의도되며, 각각의 투여는 다른 하나에 대해 동시에 또는 시간에 걸쳐 간격을 둔다(순차).
- [0022] 상기 기재된 병용물, 약제학적 조성물 및 약제학적 키트에서, 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 알펠리십은 유리하게는 유효 투여량으로 존재하며, 이는 투여되는 환자의 치료되는 병리 및 병태를 고려하여 조정된다. 특히, 알펠리십의 경우, 성인 환자의 암 치료를 위한 투여량은 1일 1회 300 mg(2개의 150 mg 정제)을 음식과 함께 경구로 복용하는 것이 권장된다.
- [0023] 또한, 암의 치료에서 사용하기 위한, 화합물 (1), 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 알펠리십을 포함하는 병용물뿐만 아니라 상기 기재된 바와 같은 약제학적 조성물 및 키트가 본원에 제공된다.
- [0024] 또한, 알펠리십과 공동-투여하여 암의 치료에서 사용하기 위한 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.
- [0025] 또한, 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 공동-투여하여 암의 치료에서 사용하기 위한 알펠리십이 본원에 제공된다.
- [0026] 본원에서 공동-투여는 활성 성분 각각에 대해 개별적으로, 동시에 또는 시간에 걸쳐 간격을 둔(순차), 이를 필요로 하는 환자에 대한 활성 성분의 투여로서 이해된다.
- [0027] 일부 실시형태에서, 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 알펠리십은 치료적 유효량으로 투여된다. "치료적 유효량"은, 질환을 치료하기 위해 환자에게 투여될 때, 질환에 대한 그러한 치료를 시행하기에 충분한 활성 성분 또는 활성 성분의 병용물의 양을 의미한다. "치료적 유효량"은 질환 및 질환의 중증도 및 치료될 포유동물의 연령, 체중 등에 따라 달라질 것이다.
- [0028] 일부 실시형태에서, 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 알펠리십은 치료적 상승 작용을 나타내는 양으로 투여된다.
- [0029] 다른 실시 형태에서, 암은 호르몬 의존성 암이다.
- [0030] 다른 실시형태에서, 암은 에스트로겐 수용체 의존성 암이고, 특히 암은 에스트로겐 수용체  $\alpha$  의존성 암이다.
- [0031] 다른 실시형태에서, 암은 항호르몬 치료에 내성이 있다.
- [0032] 다른 실시형태에서, 암은 야생형 에스트로겐 수용체를 갖는 암이다.
- [0033] 다른 실시형태에서, 암은 돌연변이, 증폭, 스플라이스 변이와 같은 에스트로겐 수용체의 적어도 하나의 유전적 및 후생적 변경과 관련되지만, 이에 제한되지 않는 에스트로겐 수용체의 탈조절 기능을 갖는 암이다.
- [0034] 다른 실시형태에서, 암은 돌연변이된 에스트로겐 수용체를 갖는 암이다.
- [0035] 다른 실시형태에서, 에스트로겐 수용체의 돌연변이는 Leu536Arg, Tyr537Ser, Tyr537Asn, 또는 Asp538Gly와 같은 새로운 또는 알려진 돌연변이를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0036] 다른 실시 형태에서, 암은 에스트로겐-민감성 암이다.
- [0037] 다른 실시형태에서, 암은 유방암, 보다 구체적으로는 에스트로겐 수용체 양성 유방암(ER $\alpha$  양성 유방암), 또는 이의 전이, 예컨대 뇌 전이이다.
- [0038] 또한, 치료적 유효량의 화합물 (1), 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 치료적 유효량의 알펠리십을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 지시된 병리적 상태, 특히 유방암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0039] 또한, 상기 기재된 바와 같은 약제학적 조성물 또는 약제학적 키트를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 지시된 병리적 상태, 특히 유방암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0040] 또한, 상기 기재된 바와 같은 병용물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 지시된 병리적 상태, 특히 유방암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0041] 또한, 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 알펠리십을 이를 필요로 하는 대상체에게 공동-투여하는 단계를 포함하는, 상기 지시된 병리적 상태, 특히 유방암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 상기 방

법에서, 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 알펠리십과 동시에 또는 시간에 걸쳐 간격을 두고 투여된다.

[0042] 또한, 알펠리십 및 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 공동-투여하는 단계를 포함하는, 상기 지시된 병리적 상태, 특히 유방암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 상기 방법에서, 알펠리십은 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 동시에 또는 시간에 걸쳐 간격을 두고 투여된다.

[0043] 상기 기재된 방법의 실시형태에서, 대상체는 인간이다.

[0044] 또한, 상기 지시된 병리적 상태, 특히 유방암을 치료하는 데 유용한 의약의 제조를 위한 화합물 (1), 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 알펠리십을 포함하는 병용물이 본원에 제공된다.

[0045] 또한, 알펠리십과 공동-투여하여, 상기 지시된 병리적 상태, 특히 유방암을 치료하는 데 유용한 의약의 제조에 있어서 화합물 (1), 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도가 본원에 제공된다.

[0046] 또한, 화합물 (1), 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 공동-투여하여, 상기 지시된 병리적 상태, 특히 유방암을 치료하는 데 유용한 의약의 제조에 있어서 알펠리십의 용도가 본원에 제공된다.

[0047] 또한, 다음을 포함하는 제조 물품, 포장, 또는 투여 단위가 본원에 제공된다:

[0048] - 포장재;

[0049] - 상기 정의된 병용물, 약제학적 조성물, 또는 약제학적 키트; 및

[0050] - 상기 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 키트가 암의 치료를 위한 환자에게 투여됨을 지시하는, 상기 포장재 내에 담긴 라벨 또는 포장 삽입물.

[0051] 하기 실시예는 마우스에서 유방암 세포주 이종이식에 대해 화합물 (1), 알펠리십 및 이의 병용물을 사용하여 얻은 약리학적 결과를 보여준다.

[0052] **암컷 누드(nude) 마우스에서 피하 유방암 세포주 이종이식에 대해 알펠리십과 병용된 6-(2,4-디클로로페닐)-5-[4-[(3S)-1-(3-플루오로프로필)피롤리딘-3-일]옥시페닐]-8,9-디히드로-7H-벤조[7]아놀렌-2-카복실산의 효능의 평가**

[0053] **1: 실험 1**

[0054] 본 연구에서, 알파-특이적 포스포이노시타이드 3-키나제(PI3K) 저해제 알펠리십과 병용된 6-(2,4-디클로로페닐)-5-[4-[(3S)-1-(3-플루오로프로필)피롤리딘-3-일]옥시페닐]-8,9-디히드로-7H-벤조[7]아놀렌-2-카복실산("화합물 (1)")의 항종양 효능을 암컷 누드 마우스에서 피하 MCF7-Y537S 인간 유방암 세포주 이종이식에 대해 22일 처리 후 조사하였다.

[0055] 처리된 그룹은 화합물 (1) 20 mg/kg 단독, 알펠리십 25 mg/kg 단독, 및 동일한 투여량 및 요법의 화합물 (1)과 알펠리십의 병용물을 포함하였다.

[0056] 22일 동안 화합물 (1)을 1일 2회(BID) 경구 투약하였고, 알펠리십을 1일 1회(QD) 경구 투약하였다. 항종양 효능을 중앙 부피 측정에 의해 평가하였다.

[0057] **1-1: 실험 절차**

[0058] 1-1-1: 동물, 세포주, 화합물

[0059] 암컷 BALB/c 누드 마우스를 Shanghai Sino-British SIPPR/BK Laboratory Animal Co., LTD(중국 상하이 소재)로부터 얻었다. 연구 등록 전에 적어도 4일 동안 동물이 순응하도록 두었다. 마우스는 6 내지 8주령이었고, 체중은 연구 시작 시 18 내지 24 g이었다. 이 동물들을 Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care(AAALAC)의 지시에 따라 WuXi AppTec의 Institutional Animal Care and Use Committee(IACUC)에 의해 승인된 지침에서 약속한 조건하에 수용하였다.

[0060] MCF7 모세포를 American Type Culture Collection으로부터 얻었다(ATCC® HTB-22™). MCF7-Y537S(ESR1) 세포주는 ER.Y537S 변이체를 발현하는 MCF7 세포이며, 이는 Sanofi Biology Discovery Group에 의해 생성되었다. Y537S 돌연변이를 부위 지향 돌연변이 유발에 의해 ESR1 구조체(GenBank NM\_000125.3)에 도입하였다(문헌[Toy W. *et al.*, Cancer Discovery, 2017, 7, 277-287]). 구조체를 에스트라디올의 부재하에 그의 성장을 위해 선택

되는 MCF7 세포에서 형질감염시켰다. MCF-Y537S는 ER $\alpha$ (에스트로젠 수용체 알파)에 에스트로젠-독립성 활성을 부여하고, 내분비 저항성 질환에 기여하는 ESR1 돌연변이이다(문헌[Robinson D.R. *et al.*, Nat Genet., 2013, 45 (12), 1446-1451]). 세포를 37°C에서 5% CO<sub>2</sub> 중 10% 우 태아 혈청(FBS), 인간 인슐린으로 보충된 Eagle's Minimum Essential Medium(EMEM)에서 성장시켰다. 세포를 0.25% 트립신 EDTA에서 수집하고, 포스페이트 완충 식염수(PBS)로 세척하고, 75% Matrigel과 함께 PBS에서 재현탁하였다. 세포(20 × 10<sup>6</sup> 세포/마우스)를 암컷 누드 마우스의 우측 옆구리로 피하(SC) 이식하였다.

[0061] MCF7-Y537S 종양이 확립된 경우, 상기 종양을 단편 이식을 위한 종양 스톡(tumor stock)으로서 보존하였다. 종양을 단편 조직 이식을 통해 피하로 연속 증식시켰다. 단편 종양 조직을 암컷 누드 마우스의 우측 옆구리로 피하 이식하였다. 28마리의 마우스가 이 실험에 할당되었다.

[0062] 알펠리십(상업적으로 입수가능함, 상표명 PIQRAY<sup>®</sup>로 판매됨)을 물 중 100%의 HPMC(히드록시프로필-메틸셀룰로스)/TWEEN80 0.5/0.1%로 제형화하였다. 화합물 (1)을 pH 3.0의 5% Solutol HS15(Sigma로부터 구매함)에서 제조하였다.

[0063] 경구 투여를 위한 화합물 (1) 및 알펠리십의 투여량 부피: 경구 위관 영양으로 10 ml/kg.

[0064] 투여량: 상기 부피에서 화합물 (1) 20 mg/kg 및 알펠리십 25 mg/kg.

[0065] 1-1-2: 연구 설계, 종점

[0066] 실험을 위해 필요한 동물(+ 여유분)을 모으고, MCF7-Y537S 종양 단편 조직으로 이식하였다. 제0일에(이식 후 20 일), 마우스를 모으고 처리 그룹 및 대조군 그룹으로 무작위로 분배하였으며(그룹당 7마리 마우스), 각 그룹에 대한 중앙값 종양 부피는 173 mm<sup>3</sup>였다. 화합물 (1) 및 알펠리십의 처리를 제0일에 개시하였다. 22일 동안, 화합물 (1)을 20 mg/kg BID(8시간 간격)로 경구 투여하였고, 알펠리십을 25 mg/kg QD로 경구 투여하였다. 동물의 체중을 매일 평가하였다.

[0067] 투여량은 mg/kg로 나타내고, 동물 1마리당 1일 체중을 기준으로 한다. 비히클 처리된 동물을 대조군으로서 사용하였다. 마우스들을 임상적 부작용에 대해 매일 확인하였다. 실험이 종료될 때까지 개별 마우스의 체중을 매일 측정하였다. 병적 상태 또는 20% 이상의 체중 감소가 관찰되는 경우 마우스를 안락사시켰다. 종양을 최종 희생 시까지 캘리퍼로 주 2회 측정하였다. 종양 크기가 대략 2000 mm<sup>3</sup>에 도달하거나 동물 건강 문제(종양의 40% 면적이 궤양화됨)가 존재하는 경우, 동물을 안락사시키고 사망일을 기록하였다. 고형 종양 부피를 2차원 종양 측정으로부터 추정하여 하기 공식에 따라 계산하였다:

$$\text{종양 부피 (mm}^3\text{)} = \frac{\text{길이 (mm)} \times \text{폭}^2 \text{ (mm}^2\text{)}}{2}$$

[0068]

[0069] 독성 종점:

[0070] 특정 상황하에 체중 감소 또는 동물 사망이 비-약물 관련으로 간주될 수 있는 경우를 제외하고, 개별 마우스에 대해 연속 3일 동안 15% 체중 감소, 1일 동안 20% 체중 감소, 또는 10% 이상 약물 관련 사망 중 어느 하나를 일으키는 투여량을 과다 독성 투여량으로 간주하였다. 예로서 위관 영양 오류(misgavage)와 같은 동물 취급 문제, 대조군 또는 비히클 처리된 그룹에서 관찰될 수 있는 체중 감소를 초래하는 종양 유도 악액질 및 과다 종양 궤양과 같은 종양 모델 관련 문제가 포함된다. 비-약물 관련 사망하거나 유의적인 체중 감소가 있는 마우스는 독성인 것으로 간주하지 않고 통계적 분석으로부터 배제할 것이다. 동물 체중에는 종양 중량이 포함되었다.

[0071] 효능 종점:

[0072] 주요 효능 종점은 기준선으로부터 처리된 그룹과 대조군 그룹의 종양 부피 변화의 중앙값의 비율로 요약되는 기준선으로부터의 종양 부피 변화를 포함한다( $\Delta T/\Delta C$ ). 명시된 관찰일의 종양 부피로부터 제1 처리일(병기 결정일)의 종양 부피를 감산하여 각각의 처리된 그룹(T) 및 대조군 그룹(C)에 대한 종양 부피 변화를 각각의 동물에 대해 매일 계산하였다. 중앙값  $\Delta T$ 는 처리된 그룹에 대하여 계산되고, 중앙값  $\Delta C$ 는 대조군 그룹에 대하여 계산된다. 비율  $\Delta T/\Delta C$ 를 계산하고 퍼센트로 나타낸다:

$$\Delta T / \Delta C = \left( \frac{\text{중양값 } \Delta T}{\text{중양값 } \Delta C} \right) \times 100$$

[0073]

[0074]

$\Delta T / \Delta C \leq 40\%$ 는 치료 활성인 것으로 간주되고,  $\Delta T / \Delta C = 0\%$ 는 중양 정체인 것으로 간주되고,  $\Delta T / \Delta C < 0\%$ 는 중양 퇴행인 것으로 간주된다(매우 활성).  $\Delta T / \Delta C > 40\%$ 는 치료 비활성으로 간주된다.

[0075]

중양 퇴행 퍼센트는 연구가 개시될 때의 부피와 비교하여 명시된 관찰일에 처리된 그룹에서의 중양 부피 감소% (퍼센트)로 정의된다. 특정한 시점(t)에서 각각의 동물에 대한, 퇴행 퍼센트를 하기 공식을 사용하여 계산한다:

$$\text{퇴행\%}(t\text{에서}) = \left( \frac{\text{부피}_{t0} - \text{부피}_t}{\text{부피}_{t0}} \right) \times 100$$

[0076]

[0077]

이어서 그룹 내의 각 동물에 대해 계산된 개별 퇴행% 값의 중앙값을 취해 정해진 날의 그룹에 대한 중앙값 퇴행 퍼센트를 계산한다. 중앙값 퇴행 퍼센트가 그룹의 활성을 나타내지 않는 경우를 제외하고, 계산일은  $\Delta T / \Delta C$ 가 계산되는 날로 결정한다. 이 경우, 그러한 날은 중앙값 퇴행 퍼센트가 최대인 첫번째 날로 결정한다.

[0078]

1-1-3: 통계적 분석

[0079]

처리 및 날짜 인자(반복됨)를 갖는 이원 분산 분석(ANOVA)을 기준선으로부터의 중양 부피 변화에 대해 수행한다. 그 후, 다중도를 위한 Bonferroni-Holm 보정으로 대비 분석하여, 제0일부터 제22일까지 각 날짜에서 처리된 그룹 모두를 대조군 그룹과 비교하고, 병용물 대 병용물에 관여된 투여량의 각 단일 제제를 비교한다.

[0080]

도면에서, 각 그룹의 중앙값 및 중앙값 절대 편차(MAD)가 각 측정일에 대해 나타나 있다.

[0081]

하기 표에서, 각 그룹의 중앙값 및 정규화된 MAD( $nMAD = 1.4826 * MAD$ )가 각 측정일에 대해 기록되어 있다.

[0082]

명시된 관찰일의 중양 부피로부터 제1 처리일(제0일)의 중양 부피를 감산함으로써 각각의 동물 및 각각의 날에 대해 기준선으로부터의 중양 부피 변화를 계산한다.

[0083]

모든 통계 분석을 SAS 버전 9.2 소프트웨어를 사용하여 수행하였다. 5% 미만의 확률( $p < 0.05$ )을 유의적인 것으로 간주하였다.

[0084]

## 1-2: 결과

[0085]

22일 동안 화합물 (1) 20 mg/kg BID, 알렐리십 25 mg/kg QD 및 상기 투여량 및 요법의 화합물 (1)과 알렐리십의 병용물은 내약성이 우수하였고, 연구 중에 유의적인 체중 감소가 관찰되지 않았다.

[0086]

22일 동안 20 mg/kg BID 투여량의 화합물 (1)은 제22일에  $\Delta T / \Delta C$  값이 47%( $p = 0.9411$ )로, 중양 성장에 대해 통계적으로 유의적인 항중양 효과를 갖지 않았다. 22일 동안 25 mg/kg QD 투여량의 알렐리십은 제22일에  $\Delta T / \Delta C$  값이 46%( $p = 0.3593$ )로, 통계적으로 유의적인 항중양 효능을 유도하지 않았다. 화합물 (1)에 대해서는 BID 및 알렐리십에 대해서는 QD와 동일한 투여량 요법으로 화합물 (1) 20 mg/kg이 알렐리십 25 mg/kg과 병용되는 경우, 병용 처리는 제22일에 3%( $p < 0.0001$ )의  $\Delta T / \Delta C$  값으로, 통계적으로 유의적인 항중양 효능(중양 정체)을 나타내었다. 통계적 분석은 제22일에 화합물 (1) 단독 또는 알렐리십 단독 중 어느 하나와 비교할 경우 병용 효과가 유의적으로 상이한 것으로 나타났다( $p < 0.0001$ ).

[0087]

상세한 결과가 도 1 및 2뿐만 아니라 하기 표 1 내지 3에 나타나 있다.

[0088]

도면의 간단한 설명:

[0089]

- 도 1: 실험 1에 따른 누드 마우스에서 피하 인간 유방암 세포주 MCF7-Y537S 이종이식에 대해 알렐리십과 병용된 화합물 (1)의 항중양 활성: 중양 부피 발달. 곡선은 각 그룹에 대한 각 날짜의 중앙값 + 또는 - MAD(중앙값 절대 편차)를 나타낸다.

[0090]

- 도 2: 실험 1에 따른 누드 마우스에서 피하 인간 유방암 세포주 MCF7-Y537S 이종이식에 대해 알렐리십과 병용된 화합물 (1)의 항중양 활성: 제22일에 기준선으로부터의 중양 부피 변화. 점은 제22일에 기준선으로부터의 개별 중양 부피 변화를 나타내고; 막대는 중앙값에 상응한다.

[0091] 이 실험으로부터, 누드 마우스의 MCF7-Y537S 인간 유방암 세포주 이종이식 모델에서 PI3K 저해제 알펠리십 25 mg/kg 1일 1회와 병용된 화합물 (1) 20 mg/kg 1일 2회는 단일 제제 단독보다 뛰어난 유의적인 항종양 효능을 유도하였고, 종양 성장 저해 및 종양 정체를 유도한 것으로 결론짓는다.

[0092] [표 1]

실험 1에 따른, 누드 마우스의 피하 MCF7-Y537S 인간 유방암 이종이식에 대한 알펠리십과 병용된 화합물 (1)의 효능.

PO: 경구

제제	경로/투여량 (주사당 mL/kg)	투여량/주사당 mg/kg)	일정 (일)(총 22일)	예정 밖의 사망 (사망일)	제 22 일에 ΔT/ΔC(%)	제 22 일에 퇴행 종양감(%)	퇴행		제 22 일에 p-값	생물학적 해석
							부분	완전		
비허클	PO, BID (10)	-	-	0/7	100	-	0/7	0/7	-	-
화합물 (1)	PO, BID (10)	20	0 내지 22	0/7	47	0	0/7	0/7	p = 0.9411	비활성
알펠리십	PO, QD (10)	25	0 내지 22	0/7	46	0	0/7	0/7	p = 0.3593	비활성
화합물 (1) + 알펠리십	PO, BID (10) PO, QD (10)	20 + 25	0 내지 22	0/7	3	0	0/7	0/7	p < 0.0001	활성

[0093]

[0094] [표 2]

실험 1에 따른, 누드 마우스의 피하 인간 유방암 세포주 MCF7-Y537S 이종이식 모델에 대한

알펠리십과 병용된 화합물 (1)의 효능. 각 날짜에서 각각의 그룹과 대조군 그룹의 비교.

기준선으로부터의 종양 부피 변화 mm <sup>3</sup> : 종양감(nMAD) <sup>a</sup> , n 및 p-값 <sup>#</sup>							
처리 그룹	전체	제 4 일	제 8 일	제 11 일	제 15 일	제 18 일	제 22 일
대조군	-	87.0 (25.20) n=7	237.0 (105.26) n=7	430.0 (75.61) n=7	713.0 (272.80) n=7	738.0 (382.51) n=7	1065.0 (717.58) n=7
화합물 (1) 20 mg/kg	-	43.0 (51.89) n=7	121.0 (45.96) n=7	214.0 (69.68) n=7	360.0 (220.91) n=7	392.0 (100.82) n=7	501.0 (131.95) n=7
	0.2279	0.5181	0.2234	0.1776	0.3604	0.4047	0.9411
알펠리십 25 mg/kg	-	68.0 (50.41) n=7	102.0 (57.82) n=7	163.0 (103.78) n=7	262.0 (124.54) n=7	315.0 (145.29) n=7	491.0 (241.66) n=7
	0.0425	0.4176	0.0417	0.0103	0.0410	0.1006	0.3593
화합물 (1) 20 mg/kg + 알펠리십 25 mg/kg	-	-23.0 (26.69) n=7	-4.0 (14.83) n=7	24.0 (28.17) n=7	30.0 (26.69) n=7	41.0 (48.93) n=7	37.0 (60.79) n=7
	<0.0001	0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

# p-값은 기준선으로부터의 종양 부피 변화에 대한 이원 ANOVA 후 다중도를 위한 Bonferroni-Holm 조정으로 각 날짜에서 대조군에 대해 대비 분석하여 획득하였다.  
\* MAD= 종양감 절대 편차; nMAD= 정규화된 MAD; nMAD= 1.4826\*MAD.  
화합물 (1) 20 mg/kg + 알펠리십 25 mg/kg의 병용물의 경우, 기준선으로부터의 종양 부피 변화에 대한 효과는 제 4 일로부터 제 22 일까지 대조군 그룹에 비해 유의적이다.  
n = 동물의 수.

[0095]

[0096] [ 표 3 ]

실험 1 에 따른, 누드 마우스의 피하 인간 유방암 세포주 MCF7-Y537S 이종이식 모델에 대한 알펠리십과 병용된 화합물 (1)의 효능. 각 날짜에서 단일 제제로서 화합물 (1) 20 mg/kg 및 알펠리십 25 mg/kg 대 병용물의 비교.

기준선으로부터의 종양 부피 변화 mm <sup>3</sup> : 중앙값(nMAD) <sup>a</sup> , n 및 p-값 <sup>b</sup>							
처리 그룹	전체	제 4 일	제 8 일	제 11 일	제 15 일	제 18 일	제 22 일
화합물 (1) 20 mg/kg + 알펠리십 25 mg/kg	-	-23.0 (26.69) n=7	-4.0 (14.83) n=7	24.0 (28.17) n=7	30.0 (26.69) n=7	41.0 (48.93) n=7	37.0 (60.79) n=7
알펠리십 25 mg/kg	-	68.0 (50.41) n=7	102.0 (57.82) n=7	163.0 (103.78) n=7	262.0 (124.54) n=7	315.0 (145.29) n=7	491.0 (241.66) n=7
	<.0001	0.0802	0.0009	0.0002	<.0001	<.0001	<.0001
화합물 (1) 20 mg/kg	-	43.0 (51.89) n=7	121.0 (45.96) n=7	214.0 (69.68) n=7	360.0 (220.91) n=7	392.0 (100.82) n=7	501.0 (131.95) n=7
	<.0001	0.0465	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001

\* p-값은 기준선으로부터의 종양 부피 변화에 대한 이원 ANOVA 후 다중도를 위한 Bonferroni-Holm 조정으로 각 날짜에서 화합물 (1)과 알펠리십의 병용물 대 병용물에 관여된 투여량의 각 단일 제제를 비교하는 대비 분석에 의해 획득하였다.  
 \* MAD= 중앙값 절대 편차; nMAD= 정규화된 MAD; nMAD= 1.4826\*MAD.  
 화합물 (1) 20 mg/kg + 알펠리십 25 mg/kg의 병용물의 효과는 제 4 일 내지 제 22 일에 알펠리십 25 mg/kg 단독의 효과보다 유의적으로 더 컸다.  
 화합물 (1) 20 mg/kg + 알펠리십 25 mg/kg의 병용물의 효과는 제 4 일 내지 제 22 일에 화합물 (1) 20 mg/kg 단독의 효과보다 유의적으로 더 컸다.  
 n = 동물의 수.

[0097]

[0098] **2: 실험 2**

[0099] 상기 기재된 실험 1과 동일한 프로토콜하에 다음의 차이는 있지만 동일한 중점으로 마우스에 대한 제2 실험을 수행하였다.

[0100] 종양 발생을 위해 0.25 ml of PBS/Matrigel(1:1) 혼합물 중 MCF7-Sanofi 종양 세포(2 x 10<sup>7</sup>)를 각각의 마우스의 우측 옆구리 영역에 피하 접종하였다. 32마리의 마우스가 이 실험에 할당되었다.

[0101] 화합물 (1)을 pH 3.5의 20% Solutol HS15(Sigma로부터 구매함)에서 제조하였다.

[0102] Vital River Laboratories Research Models and Services(중국 베이징 소재)로부터 암컷 BALB/c 누드 마우스를 얻었다. 이 동물들을 Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care(AAALAC)의 지시에 따라 Crown Bioscience Inc.(중국 베이징 소재)의 Institutional Animal Care and Use Committee(IACUC)에 의해 승인된 지침에서 약속한 조건하에 수용하였다.

[0103] 실험을 위해 필요한 동물(+ 여유분)을 모으고, MCF7-Y537S 종양 세포로 이식하였다. 제0일에(이식 후 40일), 마우스를 모으고 처리 그룹 및 대조군 그룹으로 무작위로 분배하였으며(그룹당 8마리 마우스), 각 그룹에 대한 중앙값 종양 부피는 201 mm<sup>3</sup>였다. 28일 동안, 화합물 (1)을 10 mg/kg BID(8 시간 간격)로 경구 투여하였고, 알펠리십을 25 mg/kg QD로 경구 투여하였다. 동물의 체중을 매일 평가하였다.

- [0104] 결과는 다음과 같다.
- [0105] 28일 동안 화합물 (1) 10 mg/kg BID, 알펠리십 25 mg/kg QD 및 상기 투여량 및 요법의 화합물 (1)과 알펠리십의 병용물은 내약성이 우수하였고, 연구 중에 유의적인 체중 감소가 관찰되지 않았다.
- [0106] 28일 동안 10 mg/kg BID 투여량의 화합물 (1)은 제28일에  $\Delta T/\Delta C$  값이 37%( $p < 0.0001$ )로, 종양 성장에 대해 통계적으로 유의적인 항종양 효과를 가졌다. 28일 동안 25 mg/kg QD 투여량의 알펠리십은 제28일에  $\Delta T/\Delta C$  값이 66%( $p = 0.0271$ )로, 통계적으로 유의적인 항종양 효능을 유도하였다. 화합물 (1)에 대해서는 BID 및 알펠리십에 대해서는 QD와 동일한 투여량 요법으로 화합물 (1) 10 mg/kg이 알펠리십 25 mg/kg과 병용되는 경우, 병용 처리는 제28일에 -16%( $p < 0.0001$ )의  $\Delta T/\Delta C$  값으로, 통계적으로 유의적인 항종양 효능(종양 퇴행)을 나타내었다. 통계적 분석은 제28일에 화합물 (1) 단독 또는 알펠리십 단독 중 어느 하나와 비교할 경우 병용 효과가 유의적으로 상이한 것으로 나타났다( $p < 0.0001$ ).
- [0107] 상세한 결과가 도 3 및 4뿐만 아니라 하기 표 4 내지 6에 나타나 있다.
- [0108] 도면의 간단한 설명:
- [0109] - 도 3: 실험 2에 따른 누드 마우스에서 피하 인간 유방암 세포주 MCF7-Y537S 이종이식에 대해 알펠리십과 병용된 화합물 (1)의 항종양 활성: 종양 부피 발달. 곡선은 각 그룹에 대한 각 날짜의 중앙값 + 또는 - MAD(중앙값 절대 편차)를 나타낸다.
- [0110] - 도 4: 실험 2에 따른 누드 마우스에서 피하 인간 유방암 세포주 MCF7-Y537S 이종이식에 대해 알펠리십과 병용된 화합물 (1)의 항종양 활성: 제28일에 기준선으로부터의 종양 부피 변화. 점은 제28일에 기준선으로부터의 개별 종양 부피 변화를 나타내고; 막대는 중앙값에 상응한다.
- [0111] 실험 2로부터, 누드 마우스의 MCF7-Y537S 인간 유방암 세포주 이종이식 모델에서 PI3K 저해제 알펠리십 25 mg/kg 1일 1회와 병용된 화합물 (1) 10 mg/kg 1일 2회는 단일 제제 단독보다 뛰어난 유의적인 항종양 효능을 유도하였고, 종양 퇴행을 유도한 것으로 결론짓는다.

[0112] [표 4]

실험 2에 따른, 누드 마우스의 피하 MCF7-Y537S 인간 유방암 이종이식에 대한 알펠리십과 병용된 화합물 (1)의 효능.

PO: 경구

제제	경로/투여량 (주사당 mL/kg)	투여량/주사당 mg/kg)	일정 (일/총 28 일)	예정 밖의 사망 (사망일)	제 28 일에 $\Delta T/\Delta C$ (%)	제 28 일에 퇴행 중앙값(%)	퇴행		제 28 일에 p-값	생물학적 해석
							부분	완전		
비허클	PO, BID (10)	-	-	0/8	100	-	0/8	0/8	-	-
화합물 (1)	PO, BID (10)	10	0 내지 28	0/8	37	0	0/8	0/8	$p < 0.0001$	활성
알펠리십	PO, QD (10)	25	0 내지 28	0/8	66	0	0/8	0/8	$p = 0.0271$	비활성
화합물 (1) + 알펠리십	PO, BID (10) PO, QD (10)	10 + 25	0 내지 28	0/8	< 0	-16	8/8	0/8	$p < 0.0001$	매우 활성

[0113]

[0114] [표 5]

실험 2에 따른, 누드 마우스의 피하 인간 유방암 세포주 MCF7-Y537S 이종이식 모델에 대한 알펠리십과 병용된 화합물 (1)의 효능. 각 날짜에서 각각의 그룹과 대조군 그룹의 비교.

기준선으로부터의 종양 부피 변화 mm <sup>3</sup> : 중앙값(nMAD) <sup>#</sup> , n 및 p-값 <sup>#</sup>									
처리 그룹	전체	제3일	제7일	제10일	제14일	제17일	제21일	제24일	제28일
대조군	-	14.5 (19.27) n=8	59.0 (14.83) n=8	152.0 (22.24) n=8	223.0 (68.20) n=8	286.5 (66.72) n=8	351.5 (111.20) n=8	359.5 (112.68) n=8	454.5 (120.83) n=8
알펠리십 25 mg/kg	-	7.0 (9.64) n=8	-9.0 (23.72) n=8	-17.0 (11.86) n=8	44.0 (36.32) n=8	121.5 (30.39) n=8	211.0 (80.80) n=8	245.5 (106.75) n=8	299.5 (89.70) n=8
	<0.0001	0.4727	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0099	0.0267	0.0271
화합물 (1) 10 mg/kg	-	9.0 (8.90) n=8	36.0 (42.25) n=8	48.0 (29.65) n=8	62.5 (34.10) n=8	92.0 (35.58) n=8	167.5 (63.75) n=8	189.5 (59.30) n=8	166.5 (65.98) n=8
	0.0008	0.7484	0.5309	0.0057	<0.0001	<0.0001	0.0013	0.0095	<0.0001
화합물 (1) 10 mg/kg + 알펠리십 25 mg/kg	-	-7.0 (6.67) n=8	-89.5 (20.76) n=8	-112.0 (17.79) n=8	-107.0 (19.27) n=8	-102.5 (27.43) n=8	-89.0 (23.72) n=8	-83.0 (22.98) n=8	-74.5 (28.91) n=8
	<0.0001	0.1764	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
<p>#p-값은 기준선으로부터의 종양 부피 변화에 대한 이원 ANOVA 후 다중도를 위한 Bonferroni-Holm 조정으로 각 날짜에서 대조군에 대해 대비 분석하여 수득하였다.</p> <p>* MAD= 중앙값 절대 편차; nMAD= 정규화된 MAD; nMAD= 1.4826*MAD.</p> <p>화합물 (1) 10 mg/kg + 알펠리십 25 mg/kg의 병용물의 경우, 기준선으로부터의 종양 부피 변화에 대한 효과는 제 3 일로부터 제 28 일까지 대조군 그룹에 비해 유의적이다.</p> <p>n = 동물의 수.</p>									

[0115]

[0116] [표 6]

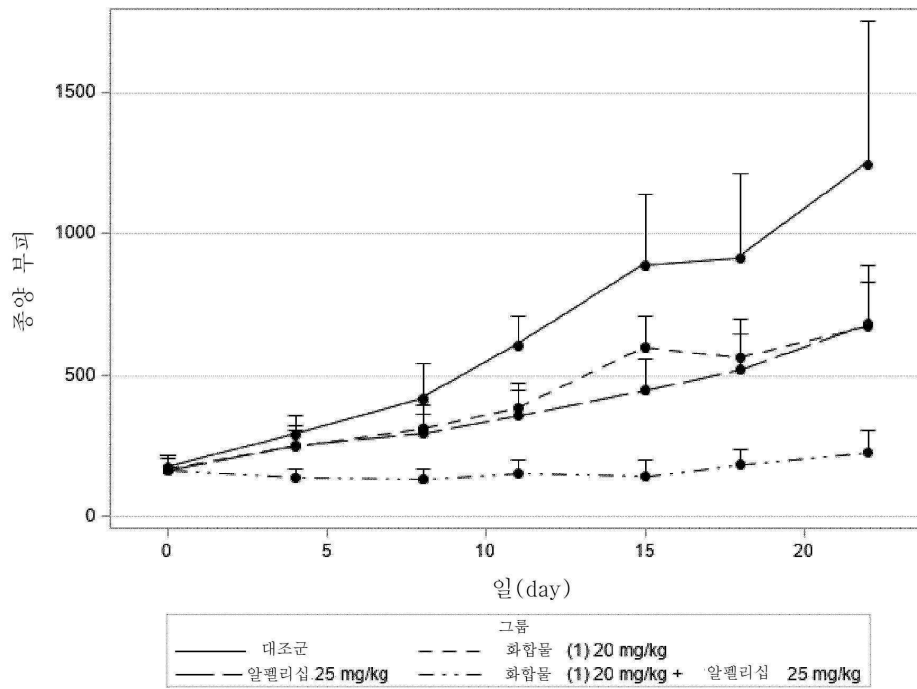
실험 2에 따른, 누드 마우스의 피하 인간 유방암 세포주 MCF7-Y537S 이종이식 모델에 대한 알펠리십과 병용된 화합물 (1)의 효능. 각 날짜에서 단일 제제로서 화합물 (1) 10 mg/kg 및 알펠리십 25 mg/kg 대 병용물의 비교.

기준선으로부터의 종양 부피 변화 mm <sup>3</sup> : 중앙값(nMAD) <sup>a</sup> , n 및 p-값 <sup>#</sup>									
처리 그룹	전체	제3일	제7일	제10일	제14일	제17일	제21일	제24일	제28일
화합물 (1) 10 mg/kg + 알펠리십 25 mg/kg	-	-7.0 (6.67) n=8	-89.5 (20.76) n=8	-112.0 (17.79) n=8	-107.0 (19.27) n=8	-102.5 (27.43) n=8	-89.0 (23.72) n=8	-83.0 (22.98) n=8	-74.5 (28.91) n=8
화합물 (1) 10 mg/kg	-	9.0 (8.90) n=8	36.0 (42.25) n=8	48.0 (29.65) n=8	62.5 (34.10) n=8	92.0 (35.58) n=8	167.5 (63.75) n=8	189.5 (59.30) n=8	166.5 (65.98) n=8
	<0.0001	0.2333	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
알펠리십 25 mg/kg	-	7.0 (9.64) n=8	-9.0 (23.72) n=8	-17.0 (11.86) n=8	44.0 (36.32) n=8	121.5 (30.39) n=8	211.0 (80.80) n=8	245.5 (106.75) n=8	299.5 (89.70) n=8
	<0.0001	0.4804	0.0003	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
<p>* p-값은 기준선으로부터의 종양 부피 변화에 대한 이원 ANOVA 후 다중도를 위한 Bonferroni-Holm 조정으로 각 날짜에서 화합물 (1)과 알펠리십의 병용물 대 병용물에 관여된 투여량의 각 단일 제제를 비교하는 대비 분석에 의해 획득하였다.</p> <p>* MAD= 중앙값 절대 편차; nMAD= 정규화된 MAD; nMAD= 1.4826*MAD.</p> <p>화합물 (1) 10 mg/kg + 알펠리십 25 mg/kg의 병용물의 효과는 제3일 내지 제28일에 알펠리십 25 mg/kg 단독의 효과보다 유의적으로 더 컸다.</p> <p>화합물 (1) 10 mg/kg + 알펠리십 25 mg/kg의 병용물의 효과는 제3일 내지 제28일에 화합물 (1) 10 mg/kg 단독의 효과보다 유의적으로 더 컸다.</p> <p>n = 동물의 수.</p>									

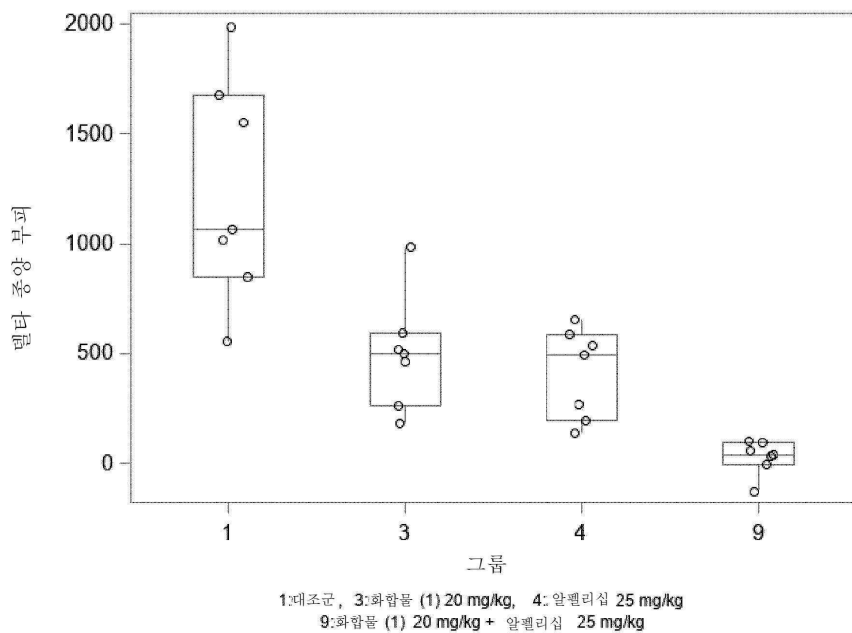
[0117]

도면

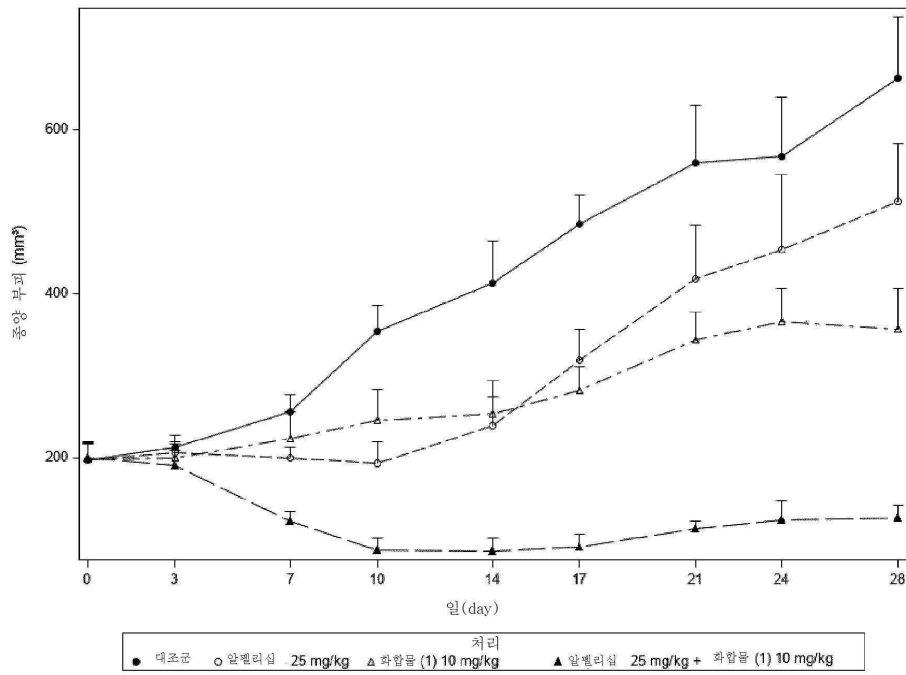
도면1



도면2



도면3



도면4

