



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0123714
(43) 공개일자 2010년11월24일

(51) Int. Cl.

A61K 38/09 (2006.01) A61P 35/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7020036

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년02월10일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년09월08일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2009/000370

(87) 국제공개번호 WO 2009/101533

국제공개일자 2009년08월20일

(30) 우선권주장

08250703.9 2008년02월29일

유럽특허청(EPO)(EP)

(뒷면에 계속)

(71) 출원인

페링 인터내셔널 센터 에스 에이

스위스 씨에이치-1162 쾅 프레 슈멩 드 라 베르고
노사 50

(72) 발명자

페르손 보-에릭

스위스 체하-1180 롤레 에비뉴 드 보리우 8

(74) 대리인

유미특허법인

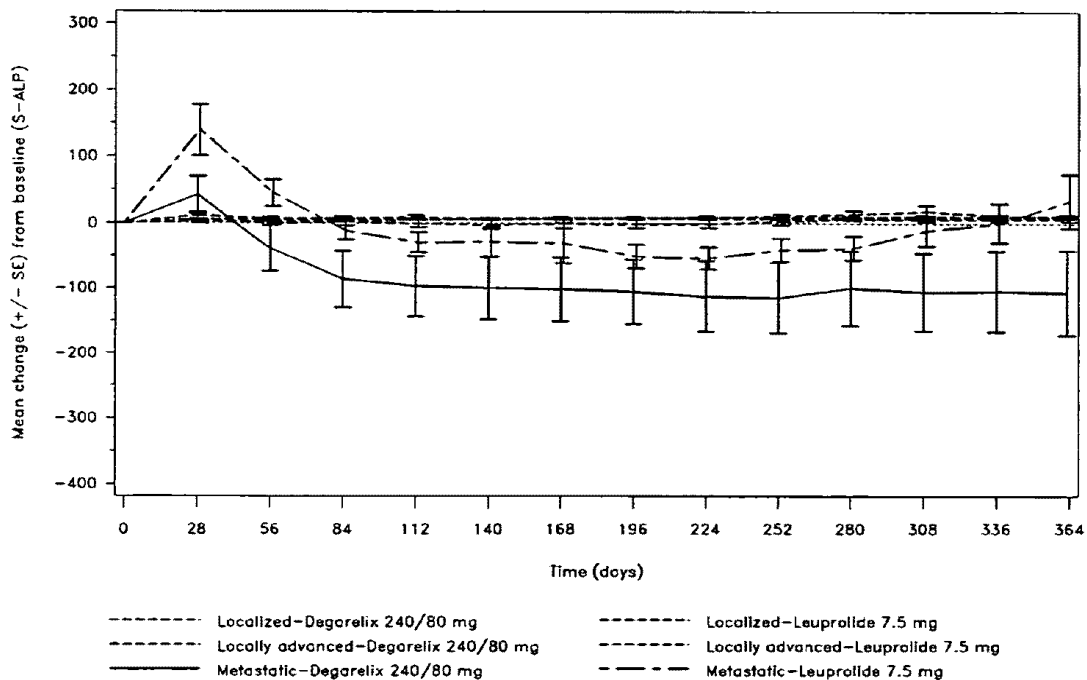
전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 데가렐릭스를 이용한 전이 단계의 전립선암의 치료 방법

(57) 요약

개체에서 전이 단계의 전립선암을 치료하기 위한, 데가렐릭스를 포함하는 조성물을 제공한다.

대표도



(30) 우선권주장

61/027,741 2008년02월11일 미국(US)

61/147,956 2009년01월28일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

데가렐릭스(degarelix)를 포함하는, 개체에서 전이 단계의 전립선암을 치료하기 위한 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 개체는 혈청내 알칼리 포스파타제(S-ALP) 베이스라인 수치가 (치료 전에) 약 150 IU/L 이상, 예컨대 약 160 IU/L 이상인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 개체는 혈청내 알칼리 포스파타제(S-ALP) 베이스라인 수치가 200 IU/L 이상인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한항에 있어서, 상기 개체는 치료 약 60일째부터 364일째까지의 기간 동안 혈청내 알칼리 포스파타제(S-ALP) 수치가 베이스라인 수준 보다 낮게 약 50 IU/L 이상 감소되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한항에 있어서, 상기 개체는 치료 364일째부터 450일째까지의 기간 동안 혈청내 알칼리 포스파타제(S-ALP) 수치가 베이스라인 수준 보다 낮게 약 50 IU/L 이상 감소되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한항에 있어서, 상기 개체는 치료 112일째부터 364일째까지의 기간 동안 혈청내 알칼리 포스파타제(S-ALP) 수치가 베이스라인 수준 보다 낮게 약 90 IU/L 이상 감소되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한항에 있어서, 상기 개체의 헤모글로빈(Hb) 수치는 130 g/L 이하인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한항에 있어서, 상기 개체의 혈청내 알칼리 포스파타제(S-ALP) 베이스라인 수치가 300 IU/L 이상인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 9

제6항 또는 제7항에 있어서, 상기 개체는 치료 112일째부터 364일째까지의 기간 동안 혈청내 알칼리 포스파타제(S-ALP) 수치가 베이스라인 수준 보다 낮게 약 160 IU/L 이상 감소되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한항에 있어서, 상기 개체의 전립선 특이 항원(PSA) 수치가 50 ng/mL 이상인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 개체는 치료 112일째부터 364일째까지의 기간 동안 혈청내 알칼리 포스파타제(S-ALP) 수치가 베이스라인 수준 보다 낮게 약 60 IU/L 이상 감소되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한항에 있어서, 데가렐릭스가 초기 투여량 160 - 320 mg으로 투여되고; 및 이후 20 - 36일마다 1회씩 유지 투여량 60 - 160 mg으로 투여되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한항에 있어서, 데가렐릭스가 초기 투여량 약 240 mg으로 투여되고; 및 이후 약 28 일마다 1회씩 유지 투여량 약 80 mg으로 투여되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한항에 있어서, 상기 개체는 치료 28일째까지 테스토스테론 수준이 치료학적으로 낮은 0.5 ng/mL 이하로 유지될 가능성이 95% 이상인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한항에 있어서, 상기 개체는 치료 28일째부터 365일째까지 테스토스테론 수준이 치료학적으로 낮은 0.5 ng/mL 이하로 유지될 가능성이 95% 이상인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한항에 있어서, 상기 개체에서 전립선 특이 항원(PSA)이 치료 14일째까지 60% 이상 감소, 예컨대 치료 28일째까지 75% 이상 감소되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한항에 있어서, 치료 기간 동안에 전립선 특이 항원(PSA)이 5 ng/mL 미만으로 유지될 가능성이 80% 이상인 개체의 전립선암을 치료하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 18

데가렐릭스를 포함하는, 전립선 특이 항원(PSA)이 50 ng/mL 이상인 개체의 전립선암을 치료하기 위한 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 개체는 혈청내 알칼리 포스파타제(S-ALP) 베이스라인 수치가 약 150 IU/L 이상, 예컨대 약 160 IU/L 이상인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 상기 개체는 혈청내 알칼리 포스파타제(S-ALP) 수치가 112일째에서 364일째까지의 기간 동안 약 60 IU/L 이상 베이스라인에서 감소되는 변화를 보이는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 21

제18항 내지 제20항 중 어느 한항에 있어서, 상기 개체의 헤모글로빈(Hb) 수치는 130 g/L 이하인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 22

개체에서 국소 또는 국지적으로 진행된 전립선암이 전이 단계의 전립선암으로 진행되는 것을 지연 또는 예방하기 위한, 데가렐릭스를 포함하는 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 개체의 전립선 특이 항원(PSA) 수치는 10 - 50 ng/mL인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서, 상기 개체의 전립선 특이 항원(PSA) 수치는 20 - 50 ng/mL인 것을 특징으로 하는

조성물.

청구항 25

제22항 내지 제24항 중 어느 한항에 있어서, 상기 개체의 혈청내 알칼리 포스파타제(S-ALP) 수치는 44 - 147 IU/L인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 26

제22항 내지 제24항 중 어느 한항에 있어서, 상기 개체의 혈청내 알칼리 포스파타제(S-ALP) 수치는 160 IU/L 미만인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 개체의 혈청내 알칼리 포스파타제(S-ALP) 수치는 50 - 160 IU/L인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 28

제18항 내지 제27항 중 어느 한항에 있어서, 데가렐릭스가 초기 투여량 160 - 320 mg으로 투여되고; 및 이후 20 - 36일마다 1회씩 유지 투여량 60 - 160 mg으로 투여되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 29

데가렐릭스를 초기 투여량 160 - 320 mg으로 투여하고; 및 이후 20 - 36일마다 1회씩 유지 투여량 60 - 160 mg으로 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법으로, 개체에서 전이 단계의 전립선암을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의 데가렐릭스의 용도.

청구항 30

데가렐릭스가 초기 투여량 160 - 320 mg으로 투여되고; 및 이후 20 - 36일마다 1회씩 유지 투여량 60 - 160 mg으로 투여되는 단계를 포함하는 치료 방법으로,

개체에서 국소 또는 국지적으로 진행된 전립선암이 전이 단계의 전립선암으로 진행되는 것을 지연 또는 예방하기 위한 약제 제조에 있어서의 데가렐릭스의 용도.

청구항 31

제29항 또는 제30항에 있어서, 상기 치료 방법이 데가렐릭스를 초기 투여량 약 240 mg으로 투여하고; 및 이후 약 28일마다 1회씩 유지 투여량 약 80 mg으로 투여하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 32

개체에게 데가렐릭스를 초기 투여량 160 - 320 mg으로 투여하고; 및 이후 20 - 36일마다 1회씩 유지 투여량 60 - 160 mg으로 투여하는 단계를 포함하는, 예컨대, 개체에게 데가렐릭스를 초기 투여량 약 240 mg으로 투여하고; 및 이후 약 28일마다 1회씩 유지 투여량 약 80 mg으로 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 전이 단계의 전립선암을 치료하는 방법.

명세서

배경 기술

[0001]

산업화된 세계에서 전립선암은 남성의 질병 및 사망의 주된 요인으로, 남성의 암으로 인한 사망의 약 9%를 차지하고 있다. 전립선암은 미국 남성의 암 사망 요인으로 폐암 다음으로 2위를 차지하고 있다. 미국 암 학회에서는, 2007년에 미국에서 전립선암으로 사망하는 남성의 수가 27,050명에 이를 것으로 예상하였다. 전립선암은 유럽에서 남성 암 사망 요인의 3위를 차지하고 있는 매우 일반적인 요인이며, 전립선암으로 인한 사망은 2006년에 87,400명에 달하는 것으로 추산되었다(Ferlay et al. (2007) Ann. Oncol.; 18:581-92; Lukka et al. (2006) Curr. Oncol.; 13:81-93.).

[0002]

전립선암 10건 중에서 9건 이상이 국소 및 국지적 단계에서 발견된다. 암에 걸리지 않은(상대적으로 생존적임)

동일 연령 및 인종의 남성들과 비교해 보면, 이러한 국소 및 국지적으로 진행된 단계의 암에 걸린 것으로 진단 받은 남성의 5년 상대 생존율은 거의 100%에 가깝다. 그러나, 진단 시점에 이미 먼 부위까지 전립선암이 퍼진 전이 단계의 전립선암 남성은 5년 상대 생존율이 약 32%에 불과하다. (참조: Cancer Trends Progress Report (<http://progressreport.cancer.gov>; SEER Program and the National Center for Health Statistics;<http://seer.cancer.gov/>). 이러한 말기 전이 단계에서는, 생존율의 급격한 저하가 통증(예, 뼈 통증), 체중 감소 및 피로 등의 증상과 함께 수반된다. 따라서, 골 전이성 종양 세포 증식을 감소시키거나 또는 정지시키는 치료는, 약 3년 이상일 수 있는 기대 수명을 증가시킬 뿐만 아니라 이러한 증상들이 완화되어 삶의 질(QoL)을 향상시킨다.

[0003] 대부분의 전립선암은 성장용 테스토스테론에 의존하고 있어, 진행된 전립선암에 대한 현행 의료적 조치는, 양측 고환절제술이나, 고나도트로핀 분비 호르몬(GnRH) 수용체 작용제의 투여에 의해 시술될 수 있는, 안드로겐 박탈(androgen deprivation) 방법과 같은, 호르몬 치료를 포함한다. 고환의 제거(거세)는 다년간 전립선암의 증식을 감소시키기 위한 수단으로서 생식선에 의한 남성 호르몬의 분비를 방지하기 위한 표준적인 방법이었다. 근래 들어, 남성 호르몬의 분비를, 화학적 수단에 의해 안드로겐의 합성을 조절하는 황체형성 호르몬(LH)의 생산을 간접함으로써 교란시키고 있다. 무작위 실험으로부터 수득한 증거들을 통해, 림프절 전이를 수반하거나 수반하지 않는, 비-전이성의 국지적으로 진행된 질병에 대한 조기 내분비 요법이, 생존 효과와 관련있는 것으로, 명확하게 나타났다(Granfors et al. (1998) *J. Urol.* 159:2030-34; Messing et al. (1999) *N. Eng. J. Med.* 341:1781-88; and (1997) *Br. J. Urol.* 79:235-46).

[0004] 고나도트로핀 분비 호르몬(GnRH)은 뇌하수체에서 수용체와 상호작용하여 황체 형성 호르몬(LH)의 생산을 자극하는, 시상하부에 의해 생산되는, 천연 호르몬이다. LH 생산을 줄이기 위해, 루프롤리드 및 고세렐린 등의 GnRH 수용체(GnRH-R) 작용제들이 개발되었다. 이러한 GnRH-R 작용제는 먼저 LH 분비를 자극하는 것으로 작용하며, 장기간 처리한 다음에만 LH가 더 이상 생산되지 않도록 GnRH-R을 탈민감화시키는 작용을 한다. 작용제에 의한 초기의 LH 생산 자극은 남성 성 호르몬의 생산을 초기에 급증시켜, 작용제 요법에 대한 초기 반응이 환자의 상태를 완화시키기 보다는 악화시킨다(예, 종양 증식이 증가될 수 있음). 이러한 현상은 "테스토스테론 서지(surge)" 또는 "플레이어 반응(flare reaction)"이라고 하는데, 길게는 2 - 4주간 지속될 수 있다. 또한, 작용제의 각각의 연속 투여는 상태를 더욱 악화시킬 수 있는 작은 LH 서지("만성의 급성" 현상)를 추가적으로 야기할 수 있다. 테스토스테론 서지는 전립선암을 자극하여, 현재의 증상을 악화시키거나, 또는 척추 압박, 뼈 통증 및 요도 폐쇄 등의 새로운 증상이 나타날 수 있다(Thompson et al. (1990) *J. Urol.* 140:1479-80; Boccon-Gibod et al. (1986) *Eur. Urol.* 12: 400-402). GnRH 작용제 치료제인 루프롤리드(또한, 루프로렐린 또는 LUPRON DEPOT)의 상대적인 효능과 안정성(이상 부작용 포함)은 당해 기술 분야에 공지되어 있다(예, Persad (2002) *Int. J. Clin. Pract.* 56:389-96; Wilson et al. (2007) *Expert Opin. Invest. Drugs* 16:1851-63; Berges et al. (2006) *Curr. Med. Res. Opin.* 22:649-55). 테스토스테론 서지(플레이어 반응)를 방지하기 위해 취하고 있는 한가지 방법은, 전체 안드로겐 제거술(AAT: total androgen ablation therapy)로 알려져 있는 플루타미드 등의 항안드로겐을 GnRH-R 작용제와 조합 투여하는 방법이다. GnRH-R 작용제와 항안드로겐을 조합하여 이용하는 호르몬 요법은 보강 요법으로 알려진 근치적 전립선 절제술(radical prostatectomy) 전에 전치리로서 이용되고 있다. 그러나, 항안드로겐의 사용은 심각한 간과 위장 부작용을 수반한다.

[0005] 항안드로겐제와 관련된 문제점들은, GnRH 작용제와 관련있는 "테스토스테론 서지" 또는 "플레이어 반응"을 해결하기 위한, 고나도트로핀 분비 호르몬 수용체(GnRH-R)의 길항제의 개발로 이어졌다. GnRH 길항제 펩타이드는 GnRH 수용체에 경쟁적으로 결합하여 차단시키고, LH 및 여포 자극 호르몬(FSH)을 신속하게 감소시켜, 초기 자극/서지없이 테스토스테론의 생산을 감소시킨다. 그러나, GnRH 길항제 펩타이드는 대개 히스타민-분비 활성화의 발현과 관련있다. 이러한 히스타민-분비 활성화는, 히스타민 분비로 인해 부종 및 가려움과 같은 부작용이 나타나기 때문에, 이러한 길항제의 임상적인 용도에 큰 장애가 된다.

[0006] 개선된 GnRH 길항제에 대한 연구를 통해, 안티드(Antide), 즉 세트로렐릭스(Cetrorelix) 및 안타렐릭스(Antarelix)(미국 특허 5,516,887)가 제조되게 되었다. 5번 및 6번 위치에 현저하게 변형되었거나 비천연 아미노산을 가지고 있는 GnRH 길항제들은 우수한 생물학적 효과를 나타내며, Aph 상에 형성된 것이 통상적으로 특히 유력한 것으로 생각된다. 특히 유용한 것은, 아잘린(Azaline) B이다. 미국 특허 5,506,207에는 5번 및 6번 위치의 잔기에 아실화되고 아미노 치환된 페닐알라닌 측쇄를 가진, 생물 효능의 GnRH 길항제가 기술되어 있으며, 이러한 데카펩타이드 중 한가지는 아실린이다.

[0007] 이러한 GnRH 길항제 그룹의 흥미로운 특징에도 불구하고, 부작용들이 관찰되고 있다. GnRH 길항제 아바렐릭스(PLENAXIS)의 상대적인 효능과 안전성(이상 부작용 포함)이 보고되었다(예, Mongiat-Artus et al. (2004)

Expert Opin. Pharmacother. 5:2171-9; and Debruyne et al. (2006) Future Oncol. 2:677-96). 이와 같이, 개선된 GnRH 길항제, 특히 생물학적 작용의 지속 기간이 길고, 개선된 안전성 프로파일을 가진 길항제에 대한 연구가 여전히 계속되고 있다.

[0008] 이러한 바람직한 특성들은, 전립선암 치료를 위한 GnRH 길항제, 데가렐릭스와 관련된 몇가지 특허들과 특허 출원들에서 검토되어 왔다(예, EP 1003774, U.S. 5,925,730, U.S. 6,214,798, EP 02749000.2, U.S.S.N. 12/155,897, EP 08250703.9, 이들 문헌은 전체 내용이 본 명세서에 원용에 의해 포함됨). 또한, U.S.S.N. 61/027,742는, 데가렐릭스가 매우 허용적이며, 전신 알레르기 반응의 징후가 없다는, 복수의 기관이 참여한 무작위 임상 연구에서의 장기간의 평가 결과를 개시하고 있다. 또한, 데가렐릭스 치료는 테스토스테론(T) 서지없이 T를 신속하고, 충분하고, 지속적으로 억제시킬 뿐만 아니라 효능과 안전성이 우수하였다.

[0009] 그러나, 계속적인 연구를 통해 전립선암 및 그외 암의 포괄적인 예방 및 치료에 대한 진전을 이루고 있지만, 말기 전이 단계의 암으로 고통받고 있는 환자에 대해서는 거의 또는 전혀 중점적으로 다루어지지 않았다.

발명의 내용

[0010] 본 발명은, 전이 단계의 전립선암 환자 및/또는 PSA 수준이 50 ng/mL 이상인 환자에게 GnRH 길항제인 데가렐릭스를 투여하면 혈청내 알칼리 포스파타제(S-ALP) 수준이 장기간 현저하게 감소된다는 놀라운 사실을 토대로 한다. 이러한 감소는 (예, 골격) 전이가 훌륭하게 제어됨을 나타내는 것이다(실시예 1, 도 1-4, 표 2 참조). 또한, 이러한 결과는, 데가렐릭스의 투여를 통해, 국소 또는 국지적으로 진행된 단계의 전립선암이 전이 단계로 진행되는 것을 지연시키거나 예방할 수 있음을 의미한다. 나아가, 이러한 결과는, 이러한 환자에 대한 데가렐릭스 투여가 호르몬 불응기로의 진행을 지연시킴을 의미한다. 특히, S-ALP의 장기간 현저한 감소는 GnRH 작용제인 루프롤리드를 투여한 경우에는 나타나지 않는다.

[0011] 일 측면에서, 본 발명은 개체에서 전이 단계의 전립선암을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 전이 단계의 전립선암을 가진 적합한 개체를 식별하는 일차 단계와, 그 후 상기 개체에게 데가렐릭스를 초기 투여량 160 - 320 mg으로 투여하는 단계를 포함한다. 이후, 상기 개체에게 데가렐릭스를 20 - 36일마다 1회씩 60 - 160 mg의 유지 투여량으로 투여한다. 이로써, 상기 방법은 개체의 전이 단계의 전립선암을 치료하게 된다. 특정 측면에서, 본 발명은, 전이 단계의 전립선암을 가진 적절한 개체를 식별하는 단계, 및 상기 개체에게 데가렐릭스를 초기 투여량 약 240 mg으로 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 전이 단계의 전립선암을 치료하는 방법을 제공한다. 그런 후, 상기 개체에게 데가렐릭스를 20 - 36일마다 1회씩 60 - 160 mg의 유지 투여량으로 투여한다. 이를 통해, 상기 방법은 개체의 전이 단계의 전립선암을 치료하게 된다.

[0012] 본 발명의 방법에 대한 특정 구현예에서, 치료받는 개체는 잠재적 개체의 혈청내 알칼리 포스파타제(S-ALP) 수준을 검사하여 베이스라인 S-ALP가 150 IU/L 이상, 예컨대 160 IU/L 이상인 개체를 치료하기 위한 개체로 선별함으로써, 식별한다. 다른 구현예에서, 치료받는 개체는, 잠재적 개체의 혈청내 알칼리 포스파타제(S-ALP) 수준을 검사하여 베이스라인 S-ALP가 200 IU/L 이상인 개체를 치료하기 위한 개체로 선별함으로써, 식별한다. 또 다른 구현예에서, 치료받는 개체는, 잠재적 개체의 혈청내 알칼리 포스파타제(S-ALP) 수준을 검사하여 베이스라인 S-ALP가 300 IU/L 이상인 개체를 치료하기 위한 개체로 선별함으로써, 식별한다.

[0013] 본 발명의 방법에 대한 다른 구현예에서, 치료받는 개체는, 잠재적 개체의 헤모글로빈(Hb) 수준을 검사하여 Hb 수준이 130 g/L 이하인 개체를 치료하기 위한 개체로 선별함으로써, 식별한다. 또다른 구현예에서, 치료받는 개체는, 잠재적 개체의 전립선 특이 항원(PSA) 수준을 검사하여 PSA 수준이 50 ng/mL 이상인 개체를 치료하기 위한 개체로 선별함으로써, 식별한다. 특정 구현예에서, 치료받는 개체의 S-ALP는 치료 112일째부터 364일째까지 그 수준이 베이스라인 수준으로부터 최소 60 IU/L까지 감소된다.

[0014] 본 발명의 방법에 대한 다른 구현예에서, 치료받는 개체의 혈청내 알칼리 포스파타제(S-ALP)는 치료 60일째부터 364일째까지 베이스라인 수준으로부터 50 IU/L 이상 감소된다. 다른 구현예에서, 치료받는 개체의 S-ALP는 치료 364일째부터 450일째까지 베이스라인 수준으로부터 50 IU/L 이상 감소된다. 다른 구현예에서, 치료받는 개체의 S-ALP는 치료 112일째부터 364일째까지 베이스라인 수준으로부터 90 IU/L 이상 감소된다. 또다른 구현예에서, 치료받는 개체의 S-ALP는 치료 112일째부터 364일째까지 베이스라인 수준으로부터 160 IU/L 이상 감소된다.

[0015] 본 발명의 방법에 대한 추가적인 구현예에서, 치료받는 개체는, 치료 28일째까지 테스토스테론 수준이 치료학적으로 낮은 0.5 ng/mL 이하가 될 가능성이 95% 이상이다. 특정 구현예에서, 치료받는 개체는, 치료 28일째부터

365일째까지 테스토스테론 수준인 치료학적으로 낮은 0.5 ng/mL 이하가 될 가능성이 95% 이상이다.

- [0016] 본 발명의 방법에 대한 또다른 구현예에서, 치료받는 개체는 치료 14일째까지 전립선 특이 항원(PSA)의 수준이 60% 이상 감소한다. 특정 구현예에서, 치료받는 개체는 치료 28일째까지 PSA 수준이 75% 이상 감소한다. 다른 구현예에서, 치료받는 개체는 치료받는 동안에 전립선 특이 항원(PSA)의 수준이 5 ng/mL 미만으로 유지될 가능성이 80% 이상이다.
- [0017] 다른 측면에서, 본 발명은, 잠재적 개체의 전립선 특이 항원(PSA)을 먼저 검사하고, 개체의 PSA 수준이 50 ng/mL 이상이면 상기 잠재적 개체를 치료 대상으로 선별하는, 전립선암 치료 방법을 제공한다. 상기 방법은, 식별한 개체에게 160 - 320 mg의 초기 투여량으로 데가렐릭스를 투여하는 단계, 및 이후 20 - 36일마다 1회씩 상기 개체에게 60 - 160 mg의 유지 투여량으로 데가렐릭스를 투여하는 단계를, 더 포함한다.
- [0018] 본 발명의 방법에 대한 특정 구현예에서, 치료받는 개체는 잠재적 개체의 혈청내 알칼리 포스파타제(S-ALP) 수준을 검사하여 베이스라인 S-ALP가 150 IU/L 이상, 예컨대 160 IU/L 이상인 개체를 치료하기 위한 개체로 선별함으로써, 추가로 식별한다. 특정 구현예에서, 치료받는 개체의 S-ALP는 치료 112일째부터 364일째까지 베이스라인으로부터 60 IU/L 이상 감소된다. 추가적인 구현예에서, 치료받는 개체는, 잠재적 개체의 헤모글로빈(Hb) 수준을 검사하여 Hb 수준이 130 g/L 이하인 개체를 치료하기 위한 개체로 선별함으로써, 추가로 식별한다.
- [0019] 다른 측면에서, 본 발명은 개체의 전이 단계의 전립선암 치료에 데가렐릭스를 이용하는 방법을 제공한다. 데가렐릭스를 이용하는 방법은, 전이 단계의 전립선암을 가진 적합한 개체를 식별하는 일차 단계를 포함한다. 그렇게 식별된 적합한 개체에게, 데가렐릭스를 초기 투여량 160 - 320 mg으로 투여한 다음, 이후, 20 - 36일마다 1회씩 60 - 160 mg의 유지 투여량으로 데가렐릭스를 투여하며, 이렇게 전이 단계의 전립선암의 치료에 데가렐릭스를 이용한다.
- [0020] 본 발명의 상기 방법에 대한 특정 구현예에서, 전이 단계의 전립선암을 가진 개체는, 잠재적 개체의 혈청내 알칼리 포스파타제(S-ALP) 수준을 검사하여 베이스라인 S-ALP가 160 IU/L 이상인 개체를 치료하기 위한 개체로 선별함으로써, 식별한다. 다른 구현예에서, 전이 단계의 전립선암을 가진 개체는, 잠재적 개체의 혈청내 알칼리 포스파타제(S-ALP) 수준을 검사하여 베이스라인 S-ALP가 200 IU/L 이상인 개체를 치료하기 위한 개체로 선별함으로써, 식별한다. 또다른 구현예에서, 전이 단계의 전립선암을 가진 개체는, 잠재적 개체의 혈청내 알칼리 포스파타제(S-ALP) 수준을 검사하여 베이스라인 S-ALP가 300 IU/L 이상인 개체를 치료하기 위한 개체로 선별함으로써, 식별한다. 특정 구현예에서, 전이 단계의 전립선암을 가진 개체는 잠재적 개체의 헤모글로빈(Hb) 수준을 검사하여 Hb 수준이 130 g/L 이하인 개체를 치료하기 위한 개체로 선별함으로써, 식별한다. 다른 구현예에서, 전이 단계의 전립선암을 가진 개체는, 잠재적 개체의 전립선 특이 항원(PSA) 수준을 검사하여 PSA 수준이 50 ng/mL 이상인 개체를 치료하기 위한 개체로 선별함으로써, 식별한다.
- [0021] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 개체에서 국지적으로 진행된 전립선암이 전이 단계의 전립선암으로 진행되는 것을 예방하기 위한 데가렐릭스의 이용 방법을 제공한다. 전이 단계의 전립선암으로의 진행으로 예방하기 위한 데가렐릭스의 이용 방법은, 국지적으로 진행된 전립선암을 가진 적합한 개체를 식별하는 일차 단계를 포함한다. 이렇게 식별된 적합한 개체에게 데가렐릭스를 초기 투여량 160 - 320 mg으로 투여한 다음, 이후 20 - 36일마다 1회씩 60 - 160 mg의 유지 투여량으로 데가렐릭스를 투여한다. 이로써, 상기 데가렐릭스 이용 방법은 개체에서 국지적으로 진행된 전립선암이 전이 단계의 전립선암으로 진행되는 것을 예방한다.
- [0022] 전이 단계의 전립선암을 예방하기 위한 데가렐릭스의 이용 방법에 대한 특정 예에서, 국지적으로 진행된 전립선암을 가진 개체는, 잠재적 개체의 전립선 특이 항원(PSA)을 검사하고, 개체의 PSA 수준이 10 - 50 ng/mL이면 상기 개체를 예방적 치료 대상으로 선별함으로써, 식별한다. 추가적인 구현예에서, 국지적으로 진행된 전립선암을 가진 개체는, 잠재적 개체의 전립선 특이 항원(PSA)을 검사하고, 개체의 PSA 수준이 20 - 50 ng/mL이면 상기 개체를 예방적 치료 대상으로 선별함으로써, 식별한다. 다른 추가적인 구현예에서, 국지적으로 진행된 전립선암을 가진 개체는, 잠재적 개체의 혈청내 알칼리 포스파타제(S-ALP) 수준을 검사하여 베이스라인 S-ALP가 160 IU/L 미만, 예컨대 44 - 147 IU/L, 및/또는 50 - 160 IU/L인 개체를 예방적 치료 대상으로 선별함으로써, 식별한다.
- [0023] 본 발명의 일 측면에서, 개체에서 전이 단계의 전립선암을 치료하기 위한 데가렐릭스를 포함하는 조성물(예, 약학 조성물, 약제)을 제공한다. 본 발명의 일 측면에서, 전립선 특이 항원(PSA) 수준이 50 ng/mL 이상인 개체에서 전립선암을 치료하기 위한 데가렐릭스를 포함하는 조성물(예, 약학 조성물, 약제)를 제공한다.
- [0024] 본원에서, 용어 전이는 암의 발생부에서 신체의 원격 또는 멀리 있는 부위, 예컨대 림프절, 뼈 및/또는 뇌나 간

과 같은 다른 장기로 암이 퍼졌을 때 형성되는, 악성 종양의 이차적인 전이성 증식을 의미한다. 따라서, 용어 "전이성" 또는 "전이 단계의 전립선암"은 종양 발생부, 예컨대 전립선으로부터 떨어져 있는 장기로 전파된 암을 의미한다.

- [0025] 본원에서, "전이 단계의 전립선암의 치료" 및 "전이 단계의 전립선암을 치료하는" 관련 방법은 뼈, 뇌, 간 및/또는 림프절에서의 전이성 병변과 같은 전이성 병변(종양)의 수 및/또는 크기 감소에 의한, 암성 조직의 양을 감소시키는 치료 및 관련 방법을 포함한다. 본원에서, "전이 단계의 전립선암의 치료" 및 "전이 단계의 전립선암을 치료하는" 관련 방법은 골격 전이(예컨대, 골 스캔 또는 그외 이미징 기법에 의해 골격에서 확인된 전이성 병변)를 감소시키는 치료 및 관련 방법을 포함한다.
- [0026] 본원에서, "전이 단계의 전립선암의 치료" 및 "전이 단계의 전립선암을 치료하는" 관련 방법은, 전이 단계의 전립선암과 관련있는 한가지 이상의 증상을 경감 및/또는 완화하기 위한 치료 및 관련 방법, 예컨대 비뇨 장애 증상(예, 배뇨 폐색, 약화 또는 단절, 잔은 배뇨, 배뇨 불능, 배뇨시 통증, 혈뇨)을 완화 및/또는 경감시키는 치료, 뼈 통증(예, 허리, 엉덩이 또는 대퇴부)을 경감 및/또는 완화하는 치료, 및/또는 체중 감소, 피곤을 경감 및/또는 완화하는 치료를 추가로 포함한다.
- [0027] 본 발명의 다른 측면은, 전이성 병변의 수 및/또는 크기를 감소시키는, 또는 전이 단계의 전립선암과 관련된 한가지 이상의 증상을 경감 및/또는 완화하는, 개체에서 전이 단계의 전립선암을 치료하기 위한, 데가렐릭스를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0028] 용어 "전이 단계의 전립선암의 예방" 및 "전이 단계의 전립선암을 예방하는" 관련 방법은, 국지적으로 진행된 단계의 전립선암에 대해 치료중인 개체에서, 전이 활성의 개시를 방지하거나, 전이 활성의 수준(예, 약물 요법 개시시에 공지된 수준으로, 즉 베이스라인)을 유지하거나, 또는 전이 활성의 재발(예, S-ALP로 측정)을 줄이거나 및/또는 지연시키는, 치료 및 관련 방법을 추가로 포함한다. 본 문장에서 "전이 활성의 수준"이라는 표현은 개체에서의 전이성 종양의 수 및/또는 크기를 의미하며, 개체 자체에서의 전이 속도를 의미하는 것은 아니다.
- [0029] 따라서, 본 발명은, 질병의 진행을 지연 또는 예방하기 위한, 및/또는 질병의 퇴행 또는 경감을 유발 또는 증강하기 위한, 치료 및 관련 방법을 포함한다. 예컨대, 용어 "전이 단계의 전립선암의 예방" 및 "전이 단계의 전립선암을 예방하는" 관련 방법은 환자의 생명을 연장하거나 및/또는 환자의 삶의 질(QoL)을 향상시키는 치료 및 관련 방법을 포함한다.
- [0030] 본원에서, 용어 "전이성 [단계] 전립선암의 치료" 및 "전이성 [단계] 전립선암을 치료하는" 관련 방법, 또는 "전립선암의 치료" 및 전립선암을 치료하는" 관련 방법은, 또한, 호르몬-불응성 질환 단계의 개시를 지연 또는 예방하는 치료 및 관련 방법을 포함할 수 있다.
- [0031] 따라서, 본 발명의 또다른 측면은, 개체에서 전립선암을 치료하기 위한 데가렐릭스를 포함하는 조성물, 및 종양의 전이 활성 재발 가능성을 감소시키거나 및/또는 재발을 지연시키는, 및/또는 질병의 진행을 지연 또는 예방하는, 및/또는 발병의 퇴행 또는 경감을 유발 또는 증가시키는, 및/또는 환자의 생명을 연장 및/또는 삶의 질(QoL)을 증가시키는, 및/또는 호르몬-불응성 질환 단계의 개시를 지연 또는 예방하는, 관련 방법을 제공한다.
- [0032] 용어 "전립선암의 치료" 및 "전립선암을 치료하는" 관련 방법은 또한 전립선암을 치유하는 치료 및 관련 방법도 포함한다.
- [0033] 이제 출원인은 전이 단계의 전립선암을 가진 환자 및/또는 PSA 수준이 약 50 ng/mL 이상인 환자에게 GnRH 길항제의 투여시 혈청내 알칼리 포스파타제(S-ALP)가 현저하게 장기간 억제됨을 기술한다(참조: 도 1 및 4, 표 2). S-ALP 수치가 현저하게 감소될 뿐만 아니라, 보다 중요하게는, S-ALP 수준이 장기간 안정적 낮은 수준으로 유지되는 것은(도 3 참조), (예, 뼈) 전이를 훌륭하게 통제할 수 있음을 의미한다. 이렇게 S-ALP의 장기간의 현저한 감소는 GnRH 작용제인 루프롤리드의 투여시에는 나타나지 않는다.
- [0034] GnRH 길항제인 데가렐릭스를 전이 단계의 전립선암 환자 및/또는 PSA 수준이 약 50 ng/mL 이상인 환자에게 투여한 후의, S-ALP의 장기간의 현저한 감소는, 이러한 환자에 대한 데가렐릭스의 투여가 호르몬 불응 단계로의 암이 진행되는 것을 지연시킬 수 있음을 의미한다.
- [0035] 개체는 약 150 IU/L 이상, 예컨대 약 160 IU/L 이상, 예컨대 약 200 IU/L 이상, 예컨대 약 300 IU/L 이상의 혈청내 알칼리 포스파타제(S-ALP) 베이스라인 수준(즉, 처리 전 S-ALP, 즉 초기 투여량의 테스토스테론 투여 전)을 가질 수 있다(표 2 참조).
- [0036] 데가렐릭스 조성물은, 혈청내 알칼리 포스파타제(S-ALP)의 수준을, 베이스라인 보다 낮게, 즉, 초기 투여량의

데가렐릭스를 투여한 후 약 60일부터 364일까지의 기간 동안 베이스라인 수준 보다 낮게 약 50 IU/L 이상으로, 및/또는 초기 투여량의 데가렐릭스를 투여한 다음 112일부터 364일까지 베이스라인 수준 보다 낮게 약 90 IU/L 이상으로, 감소(또는, 다른 예로 베이스라인으로부터 네거티브 변화를 형성함)시킬 수 있다(표 2, 도 1-3 참조). 특정 구현예에서, 혈청내 알칼리 포스파타제(S-ALP) 수준이 베이스라인 수준 보다 낮게 약 50 IU/L 이상 감소된 것은, 364일 이상의 기간 동안 지속될 수 있다(치료/유지 투여량의 계속 수행에 따라, 하기 참조).

[0037] 치료제를 투여받은 개체는 헤모글로빈(Hb) 수치가 약 130 g/L 이하일 수 있다. S-ALP 베이스라인 수치는 특이 전이성 질환을 가지며 Hb <130 g/L인 환자 서브그룹들에서 증가되었으며, 예컨대 Hb <130 g/L인 환자 집단에서의 혈청내 알칼리 포스파타제(S-ALP)의 베이스라인 수준은 300 IU/L 이상으로 확인되었다(표 2 참조). 또한, 상기한 Hb 수준이 저하된 개체는, 초기 투여량의 데가렐릭스를 투여한 후 112일 내지 364일까지의 기간 동안, 혈청내 알칼리 포스파타제(S-ALP) 수준은 베이스라인 수준 보다 낮게 160 IU/L 이상 감소된 결과를 나타낼 수 있다(도 2 참조). 뼈로의 전이는 골수에 침범하여, 뼈로 전이된 환자에게서 빈혈이 나타날 수 있으며, 따라서 골 전이된 환자에서 Hb가 정상 보다 낮은 것은, 전이 수준이 더 큰 것(매우 심각한 질환)을 의미한다. 본원에서 더욱 상세하게 기술된 바와 같이, 본 발명은, Hb 수준이 정상 수준 보다 낮은 환자의 서브집단에서, 데가렐릭스에 의해, 매우 효과적이며 장기간의 S-ALP 억제제를 제공할 수 있다.

[0038] 본 발명의 다른 측면은, 전립선 특이 안드로겐(PSA) 수준이 50 mg/mL 이상인 개체에서 전립선암을 치료하기 위한 데가렐릭스를 포함하는 조성물을 제공한다(도 4 참조). 전립선암은 전이성 전립선암일 수 있다.

[0039] 조성물은, 초기 투여량 160 - 320 mg으로, 이후 20 - 36일마다 1회씩 유지 투여량 60 - 160 mg으로 데가렐릭스를 투여하기 위한, 예컨대 초기 투여량 약 240 mg으로, 이후 대략 28일마다 1회씩 유지 투여량 약 80 mg으로 데가렐릭스를 투여하기 위한 조성물일 수 있다.

[0040] 데가렐릭스를 포함하는 조성물은, 개체에서 혈청내 테스토스테론을 치료 28일째까지 0.5 ng/mL 이하의 치료학적 낮은 수준으로 유지할 가능성이 95% 이상인, 예컨대 개체에서 혈청내 테스토스테론을 치료 28일째부터 364일째까지 0.5 mg/mL 이하의 치료학적 낮은 수준으로 유지할 가능성이 95% 이상인, 치료용 조성물일 수 있다(예, 도 7-8 참조).

[0041] 데가렐릭스를 포함하는 조성물은 전이성 전립선암의 치료용일 수 있으며, 치료 14일째까지 PSA 60% 감소를 제공할 수 있다. 데가렐릭스를 포함하는 조성물(또는 약제)는 치료 28일째까지 전립선 특이 항원(PSA) 60% 이상 감소, 예컨대 75% 이상 감소를 제공할 수 있다(예, 도 9 참조).

[0042] 조성물은, 치료 기간 중에 전립선 특이 항원(PSA) 수준을 5 ng/mL 미만으로 유지할 가능성이 80% 이상, 예컨대 95% 이상인, 치료용 조성물일 수 있다.

[0043] 본 발명의 다른 측면은, 개체에게 초기 데가렐릭스 투여량 160 - 320 mg을 투여한 다음 20-36일마다 1회씩 개체에게 데가렐릭스 유지 투여량 60 - 160 mg을 투여하는 단계를 포함하는, 예컨대, 개체에게 초기 데가렐릭스 투여량 약 240 mg을 투여한 다음 약 28일마다 1회씩 개체에게 데가렐릭스 유지 투여량 약 80 mg을 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 전이성 전립선암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0044] 본 발명의 다른 측면은, 개체(예, 국소 또는 국지적으로 진행된 전립선암을 가진 개체)에서 국소 또는 국지적으로 진행된 전립선암이 전이 단계의 전립선암으로 진행되는 것을 지연 또는 예방하기 위한, 데가렐릭스를 포함하는 조성물을 제공한다. 상기 개체는, 전립선 특이 항원(PSA) 수준이 10 - 50 ng/mL, 예컨대, 20 - 50 ng/mL일 수 있다. 상기 개체는, 혈청내 알칼리 포스파타제(S-ALP) 수준이 44 - 147 IU/L일 수 있다. 상기 개체는, 혈청내 알칼리 포스파타제(S-ALP) 수준이 160 IU/L 미만, 예컨대 50 - 160 IU/L일 수 있다. 상기 조성물은 초기 투여량 160 - 320 mg으로, 이후 20 - 36일마다 1회씩 유지 투여량 60 - 160 mg으로 데가렐릭스를 투여하기 위한, 예컨대 초기 투여량 약 240 mg으로, 이후 약 28일마다 1회씩 유지 투여량 약 80 mg으로 데가렐릭스를 투여하기 위한 조성물일 수 있다.

[0045] 국지적으로 진행된 전립선암의 진행 지연 또는 예방은, 예컨대 잠재적 개체의 전립선 특이 항원(PSA)을 검사하고, 개체의 PSA 수준이 10 - 50 ng/mL, 예컨대 20 - 50 ng/mL이면 상기 개체를 예방적 치료 대상으로 선별함으로써, 국지적으로 진행된 전립선암을 가진 적합한 개체를 식별하는 일차 단계를 포함할 수 있다. 국지적으로 진행된 전립선암을 가진 개체는, 잠재적 개체의 혈청내 알칼리 포스파타제(S-ALP) 수준을 검사하여 베이스라인 S-ALP가 160 IU/L 미만, 예컨대 44 - 147 IU/L인 개체를 예방적 치료 대상으로 선별함으로써, 식별할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0046] 도 1은 국소(국소화된), 국지적으로 진행된, 및 전이된 집단에서의, 데가렐릭스(240/80 mg) 및 루프롤리드(7.5 mg) 치료를 이용한, 시간 대비 베이스라인 S-ALP 수준의 평균 변화를 비교하여 나타낸 그래프이다.
- 도 2는 전이된(+Hb < 130 g/L) 서브집단에서의, 데가렐릭스(240/80 mg), 데가렐릭스(240/160 mg) 및 루프롤리드(7.5 mg)를 이용한, 시간 대비 평균 베이스라인 S-ALP 수준 변화를 나타낸 그래프이다.
- 도 3은 데가렐릭스(240/80 mg)를 이용한 시간 대비 평균 베이스라인 S-ALP 수준 변화를 루프롤리드(7.5 mg)를 투여한 후 364일 이후부터 데가렐릭스 투여로 교체한 경우 비교하여 나타낸 그래프로써, 감소된 베이스라인 S-ALP 수치가 베이스라인 수준으로 돌아가는 시간 차이를 나타내고 있다.
- 도 4는 PSA 수준이 <10 ng/mL, 10-20 ng/mL, 20-50 ng/mL 및 > 50 ng/mL인 개체에서의, 데가렐릭스(240/80 mg) 및 루프롤리드(7.5 mg) 치료를 이용한, 시간 대비 평균 베이스라인 S-ALP 수준 변화를 비교하여 나타낸 그래프이다.
- 도 5는 국소화된, 국지적으로 진행된, 및 전이성 전립선암 단계의 개체들에서의, 데가렐릭스(240/80 mg) 및 루프롤리드(7.5 mg) 치료제를 이용한 경우의, PSA 실패율(PSA failure)을 나타낸 그래프이다.
- 도 6은 PSA 수준이 <10 ng/mL, 10-20 ng/mL, 20-50 ng/mL 및 \geq 50 ng/mL인 개체에서의, 데가렐릭스(240/80 mg) 및 루프롤리드(7.5 mg) 치료제를 이용한 경우의, PSA 실패율을 나타낸 그래프이다.
- 도 7은 데가렐릭스(240/80 mg) 및 루프롤리드(7.5 mg) 치료제를 이용한 경우의, 0일 내지 364일까지의 테스토스테론 중앙값 감소를 나타낸 그래프이다.
- 도 8은 데가렐릭스(240/80 mg) 및 루프롤리드(7.5 mg) 치료제를 이용한 경우의, 0일 내지 28일까지의 테스토스테론 수준은 중앙 변화율을 나타낸 그래프이다.
- 도 9는 데가렐릭스(240/80 mg) 및 루프롤리드(7.5 mg) 치료제를 이용한 경우의, 0일 내지 56일까지의 PSA 중앙 변화율을 나타낸 그래프이다.
- 도 10은 데가렐릭스(240/160 mg), 데가렐릭스(240/80 mg) 및 루프롤리드(7.5 mg) 치료제를 이용한 경우의, 0일 내지 364일까지의 LH 중앙값을 나타낸 그래프이다.
- 도 11은 데가렐릭스(240/160 mg), 데가렐릭스(240/80 mg) 및 루프롤리드(7.5 mg) 치료제를 이용한 경우의, 0일 내지 364일까지의 FSH 중앙값을 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0047] 용어와 정의
- [0048] 본 발명의 특정 측면들을 하기에서 보다 상세하게 설명한다. 본원에서 명확하게 나타낸 본 출원에 사용되는 용어와 정의는 본 발명의 내용에서 출원인의 의도를 나타내기 위한 의도이다. 본원에서 언급되는 특허와 과학 문헌들은 그 전체가 원용에 의해 본 발명에 포함된다.
- [0049] 단수형 "하나(a, an, the)"는 명확하게 언급된 경우를 제외하고는, 복수의 언급도 포함한다.
- [0050] 용어 "대략" 및 "약"은 언급된 숫자나 수치와 거의 동일한 것을 의미한다. 본원에서, 용어 "대략" 및 "약"은 통상적으로 명시된 양, 횟수 또는 수치에서 \pm 10%를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 용어 "CI"는 통계 신뢰 구간이다. 예컨대 혈청내 알칼리 포스파타제(S-ALP), 전립선 특이 항원(PSA), 헤모글로빈(Hb), 테스토스테론, 황체 형성 호르몬(LH) 및 여포 자극 호르몬의 특정 수치와 관련하여, 개체 집단(예, 하기에 언급되는 임상 실험 CS21의 개체)에 대해 본원에 기술된 특정 수치는, 예컨대 중앙값과 같이 다르게 언급된 경우를 제외하고는, 평균(즉, 평균값)을 의미한다. 즉, 개체에서 S-ALP, PSA 및/또는 Hb 수치에 특정 값이 필요한 본 발명의 측면은, 해당 수치가 개체 집단의 의미있는 범위로 평가되는, 집단 데이터에 의해 실질적으로 뒷받침된다.
- [0051] 일반적으로, 본 발명은 개체에서 전이성 전립선암을 치료하기 위한 데가렐릭스 GnRH 길항제를 포함하는 조성물의 용도 및 관련 치료 방법을 제공한다. 본 발명의 내용은 임상 실험, 특히 데가렐릭스에 대한 CS21 실험(유럽 출원번호 08250703.9 및 미국 가출원번호 61/027,741)으로부터 수득한 데이터에 의해 예시되었다. 특정 환자 서브집단에 대한 안전성, 효능 및 선택적인 이점 분석 등의, 본원에 기술된 통제된 임상 실험 타임을 수행하고 분석하는 기본적인 방법에 대한 검토를 이용할 수 있다(참조: Spilker (1991) Guide to Clinical Trials Raven Press, New York; Spilker (1996) Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials Lippincott -

Raven Publishers New York).

- [0052] 용어 "전립선암"은 전립선의 세포가 돌연변이되어 통제 불능 상태가 배가되기 시작하는, 전립선의 모든 암을 의미한다. 환자에서 전립선암이 진행된 정도는, 임상적인 및 조직병리화학적 정보를 고려하여 평가한다. 암의 단계는, 림프절 침범(N), 전이 존재(M) 및 종양 등급(G)이 있지만, 종양의 크기(T)를 기초로 분류한다. T1으로 분류되는 종양은 전립선으로 한정되며, 너무 작아서 디지털 직장 검사에서 감지되지 않는다. T1은 또한 T1a(조직 샘플에서 암성 세포가 5% 미만) 및 T1b(5% 이상) 하위 항목을 포함한다. T1c는 전립선 특이 항원(PSA: 하기 정의 참조)이 증가된 환자이다. 종양이 디지털 직장 검사에서 감지될 정도로 크다면, 이는 T2로 분류된다. T2a는 전립선 한쪽(좌 또는 우)에만 암이 있는 것이고, T2b는 양쪽에 종양이 있는 것이다. T2는 일반적으로 "국소 암"이라고 한다. 암이 T3이면, 전립선암 주변에 연결된 조직(T3a)이나 또는 정낭(T3b)으로 퍼진 것이다. T4는 전립선 옆 조직, 예컨대 방광, 괄약근, 직장 또는 골반 벽으로 암이 퍼진 것을 의미한다. 또한, 전립선암은 골반의 국지적 림프절로 전파될 수 있는데, 이 경우는 전립선암 N1 단계로 평가된다. T3, T4 및 N1 단계들을 합쳐 "국지적으로 진행된" 또는 국지적 암이라고 칭한다. 암이 먼 부위, 예컨대 뼈까지 퍼진 경우에는, "전이된" 또는 M1 단계라고 한다. 멀리있는 림프절까지 퍼진 전립선암은 M1a로 분류되고, 뼈까지 퍼진 경우에는 M1b로 분류되고, 간이나 뇌 등의 장기로 퍼졌을 때는 M1c로 분류된다. 전립선암을 치료하지 않고 두면 일반적으로 대개 빠르게 전이된다.
- [0053] "골 전이", "골격 전이", "골 병변", "전이 병변" 등의 본 출원에 사용되는 용어들은 전이 단계를 의미하며, 상호 호환적으로 사용될 수 있다. 통증(예, 뼈 통증), 체중 감소 및 피로는 보통 M1 단계에서 나타난다. 또한, 생존율은 전이성 전립선 환자에서 급격하게 낮아진다. 골 전이를 감소시키는 치료는, 통증 감소, 골 감소와 같은 삶의 질(QoL) 증가와, 보다 유의하게는 최대 약 3년 이상의 기대 수명 증가를 포함한다. 그러나, 전이 환자는 특정 시점에 호르몬 치료에 반응하지 못할 수 있는데, 이러한 경우는 "호르몬-불응" 질환 단계라고 한다. 이러한 용어와 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "전이성 전립선암의 치료"는 M1a, M1b 또는 M1c, 및/또는 N1으로 분류된 개체의 치료를 포함한다.
- [0054] 일반적으로, 안드로겐 박탈은 진행성 전립선암을 가진 남성 환자의 80 - 90%에서 관해(remission) 효과를 유도하며, 12-33개월의 중양 무진행 생존 기간을 보인다. 그때, 안드로겐 독립적인 표현형이 보통 나타난다. 호르몬 불응성 전립선암(또한 호르몬-내성 전립선암 또는 호르몬 독립성 전립선암이라고도 할 수 있음)은 본원에서 광의적으로 전립선암으로 정의되며, 이때, 환자의 혈중 PSA는 호르몬 차단 요법으로 인해 거세 수준의 테스토스테론($T < 20 \text{ ng/dL}$)을 가짐에도 불구하고 증가한다[Murphy D. (1993) *Cancer* 72: 3888-3895; Hellerstedt BA and Pienta KJ (2002) *CA Cancer J. Clin.* 52: 154-179].
- [0055] 알칼리 포스파타제(ALP)는 뉴클레오티드, 단백질 및 알칼로이드 등의 수많은 타입의 분자들로부터 포스페이트기를 제거하는 하이드롤라제 효소이다. APL는, 인간에서, 전신의 모든 조직들에 존재하고 있으며, 간, 담관, 신장, 뼈 및 태반에 부분적으로 집중되어 있다. 이의 집중된 수준은 진단 도구로서 사용될 수 있는데, 비정상적으로 증가된 수준(고포스파타제혈증, hyperphosphatasemia)은 심각한 질병을 나타낼 수 있다. 이러한 질병으로는 간 질환, 골 질환, 악성 종양과 같은 그외 원발성 질환의 골격에서의 발생, 골연화증, 신장병(이차성 갑상선 기능 저하증) 및 이차성 갑상선 기능 저하증을 포함한다. 한편, APL가 비정상적으로 수치가 낮은 것(포스파타제 저혈증, hypophosphatasemia)은 남성에서의 중증 빈혈, 또는 어린이에서의 연골 형성 부전증, 크레틴병 또는 중증 장염 등의 그외 질환을 의미할 수 있다. 대개, 개체의 혈청내 존재하는 낮은 ALP(S-ALP 수준)는 본원에 기술된 치료 방법 및 조성물과 관련하여 이용될 수 있다.
- [0056] S-ALP 검사는 당해 기술 분야에 잘 알려져 있다(Chernecky CC, Berger BJ (2008), *Laboratory Tests and Diagnostic Procedures*, 5th ed., WB Saunders & Company, Philadelphia). 일반적으로 간 기능 검사로 이용되고 있지만, 여러가지 악성 종양(유방, 전립선 및 결장)에 의한 뼈에서의 전이성 병변을 표시하는 것으로도 알려져 있다. 전이성 전립선암에서는, S-ALP(또는 다른 예로, "ALP 수준")의 베이스라인 수준이 국소 또는 국지적으로 진행된 질환의 경우보다 항상 높으며, 뼈의 병변 발생을 반영한다. 본 발명에 기술된 바와 같이, 개체는 혈청내 알칼리 포스파타제(S-ALP)의 베이스라인 수준(즉, 치료전, 즉 초기 투여량의 테스토스테론을 투여하기 전의 S-ALP 수준)이 약 150 IU/L 이상, 예컨대 160 IU/L 이상, 예컨대 200 IU/L 이상일 수 있다. 따라서, 전이성 전립선암을 가지고 있는 치료받는 개체에서의 S-ALP 베이스라인 수준의 감소는, 특정 조건에서 치료에 긍정적인 반응을 나타낸다.
- [0057] 전립선암 진단에서 가장 중요한 기법들 중 한가지는 혈액 검사이며, 특히 혈중 전립선 특이 항원(PSA) 수준 측정이다. 용어 "전립선 특이 항원" 또는 "PSA"는, 정상 남성의 혈청내에 소량 존재하지만, 전립선암 및 다른 전

립선 장애 존재시에 대개 증가되는, 전립선의 세포에 의해 생산되는 단백질을 의미한다. PSA를 측정하기 위한 혈액 검사는 전립선암의 조기 검출을 위한 현재 이용할 수 있는 가장 효과적인 검사이다. 정상 보다 높은 PSA 수준은 국소 및 전이성 전립선암 둘다와 관련있다. 본 발명에서, 국소 또는 전이 단계의 전립선암을 가진 개체들은 전립선 특이 항원(PSA)을 50 ng/ml 이상으로 가질 수 있다.

[0058] 데가렐릭스 및 관련 약학 제형

[0059] 데가렐릭스는 GnRH 데카펩타이드의 유사체(pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂)이며 5번 및 6번 위치에 p-우레이도-페닐알라닌이 삽입되어 있는, 강력한 GnRH 길항제이다(Jiang *et al.* (2001) *J. Med. Chem.* 44:453-67). 이것은 안드로겐 박탈이 필요한 전립선암 환자(이미 전립선 절제 또는 방사성요법을 시술받은 후 PSA 수치 증가를 보이는 환자가 포함됨)의 치료용으로 처방된다.

[0060] 데가렐릭스는 뇌하수체 GnRH 수용체에 경쟁적이고 가역적으로 결합하여 고나도트로핀의 분비를 신속하게 감소시키고 따라서 테스토스테론(T)의 분비를 줄이는, 선택적인 GnRH 수용체 길항제(차단제)이다. 전립선암은 호르몬-민감성 전립선암의 치료에서 주된 원칙인 테스토스테론 박탈에 민감하다. GnRH 작용제와는 달리, GnRH 수용체 차단제는 황체형성 호르몬(LH) 서지를 유발하지 않으며, 치료 개시 후 후속적인 테스토스테론 서지/종양 자극 및 잠재적인 징후성 플레어(flare)를 유도하지 않는다.

[0061] 활성 성분인 데가렐릭스는 5개의 아미노산이 D-아미노산이며 7개의 비천연 아미노산을 포함하는, 선형의 합성 데카펩타이드이다. 약물 물질은 아세테이트염이지만, 이 물질의 활성 모이어티는 유리 염기로서의 데가렐릭스이다. 데가렐릭스의 아세테이트염은 동결건조 후 수득시 저밀도의 백색 내지는 오프-백색의 비정질 분말이다. 화학명은 D-알라닌아미드, N-아세틸-3-(2-나프탈레닐)-D-알라닐-4-클로로-D-페닐알라닐-3-(3-피리디닐)-D-알라닐-L-세틸-4-[[[(4S)-헥사하이드로-2,6-디옥소-4-피리미디닐]카르보닐]아미노]-L-페닐알라닐-4-[(아미노카르보닐)아미노]-D-페닐알라닐-L-루실-N6-(1-메틸에틸)-L-라이실-L-프롤릴이다. 이의 실험식은 C₈₂H₁₀₃N₁₈O₁₆Cl이고, 분자량은 1,632.3 Da이다. 데가렐릭스의 화학 구조는 이미 공지되어 있으며(EP 1003774, US 5,925,730, US 6,214,798), 식: Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-Aph(Hor)-D-Aph(Cbm)-Leu-Lys(iPr)-Pro-D-Ala-NH₂로 표시할 수 있다.

[0062] 투여 및 투약

[0063] 데가렐릭스는 아래에 보다 상세하게 기술되는 바와 같이, 일반적으로 복부 부위의, (정맥내와는 대비되는) 피하 투여용으로 제형화될 수 있다. 피하 주사에 의해 투여하는 다른 약물에서와 같이, 치료 방법을 주사 부위 불만에 따라 조정하여 주사 부위를 주기적으로 바꿀 수 있다. 일반적으로, 주사는 환자가 압력에 노출되지 않는 부위, 예컨대 허리끈이나 벨트에 대이지 않거나 늑골에 접하지 않는 부위에 실시하여야 한다.

[0064] 피하 또는 근육내 주사에 의한 데가렐릭스의 투여는 원활하게 작동되지만, 일반적으로 매일 주사는 적절하지 않아, WO 03/006049 및 미국 출원 공개번호 20050245455 및 20040038903에 상세하게 기술된 바와 같이, 데가렐릭스 데포(depot) 제형을 이용할 수 있다. 간략하게 설명하면, 데가렐릭스의 피하 투여는, 펩타이드가 (전형적으로) 1달 내지 3달 동안의 기간에 걸쳐 생분해성 폴리머 매트릭스로부터 방출되는, 데포 기법을 이용하여 수행할 수 있다. 데가렐릭스(및 관련 GnRH 길항제 펩타이드)는, GnRH 수용체에 대해 높은 친화성을 가지며, 다른 GnRH 유사체들 보다 수용성이 훨씬 더 높다. 데가렐릭스와 이들 관련 GnRH 길항제들은 피하 주사 후 젤을 형성할 수 있으며, 이 젤이 데포로 작용하여 펩타이드를 수주 내지는 수개월간 방출시킨다.

[0065] 효과적인 데가렐릭스 데포의 제조에 있어 중요한 변수는 투여되는 물질 자체의 양과 관련있는 용액의 농도이다. 농도는 기능적인 범위내여야 한다. 제형이 심하게 희석되면, 데포가 형성되지 않고 제공된 약물 물질의 양과 상관없이 장기적인 작용이 이루어지지 않게 된다. 제형이 너무 농축되어 있으면, 약물을 투여할 수 있기도 전에 젤 제형이 형성될 것이다. 데가렐릭스의 효과적인 데포-형성 제형은 일반적으로 데가렐릭스를 5 mg/mL 이상, 예컨대 5 - 40 mg/mL로 포함한다.

[0066] 따라서, 데가렐릭스는 (용매를 사용하여) 재구성하기 위한 분말로서, 주사용 용액으로서(예, 예를 들어 전술한 바와 같이 데포를 형성하기 위한 피하 주사용 용액) 제공될 수 있다. 분말은 데가렐릭스(예, 아세트염으로서) 및 만니톨을 포함하는 동결건조제로서 제공될 수 있다. 적합한 용매는 물(예, 주사용 물 또는 WFI)이다. 예컨대, 데가렐릭스는, 용액 1 mL에 데가렐릭스 약 40 mg이 포함되도록, 3 mL WFI로 재구성하기 위한, 데가렐릭스(아세트염) 120 mg이 든 바이얼로 제공될 수 있다. 다른 예로, 데가렐릭스는 데가렐릭스(아세트염) 80 mg이 든 바이얼로 제공될 수 있다. 약 4 mL WFI(예컨대 4.2 mL WFI)로 재구성시, 용액 1 mL 당 약 20 mg의 데가렐릭스

가 포함된다.

- [0067] 본 발명은, 개체에게 초기 투여량 160 - 320 mg으로 데가렐릭스를 투여하고; 이후 20 - 36일마다 1회씩 유지 투여량 60 - 160 mg으로 데가렐릭스를 투여하는 단계, 예컨대 개체에게 초기 투여량 약 240 mg으로 데가렐릭스를 투여하고; 이후 약 28일마다 1회씩 유지 투여량 약 80 mg으로 데가렐릭스를 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 전립선암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0068] 조성물은, 초기 투여량 160 - 320 mg; 이후 20 - 36일마다 1회씩 유지 투여량 60 - 160 mg으로 데가렐릭스를 투여하기 위한 것일 수 있다.
- [0069] 전립선암에 걸린 성인 남성을 치료하기 위한 바람직한 투약 요법은, 데가렐릭스 120 mg 피하 주사를 2회 투여로서, 데가렐릭스를 단독으로 240 mg 개시 투여량으로 투여한 다음, 최초 개시 투여 후 약 28일 또는 약 1개월부터 시작하여 단일 피하 주사 투여로서 데가렐릭스 80 mg의 유지 투여량으로 매달 투여하는 것이다.
- [0070] 예컨대, 데가렐릭스의 투약 요법은 약 40 mg/mL의 데가렐릭스 제형 3 mL을 2회 주사로 투여하는 초기 개시 투여량 240 mg을 투여한 다음, 약 20 mg/mL의 데가렐릭스 제형 4 mL을 1회 주사로서 투여하는 유지 투여량 80 mg을 매달 투여하는 것일 수 있다. 다른 예로, 예컨대 약 40 mg/mL의 데가렐릭스 제형 4 mL을 매달 투여함으로써, 매달 유지 투여량 160 mg을 적용할 수 있다.
- [0071] 재구성된 용액은 투명한 액체이고, 불용성 물질이 없어야 한다. 단일 투여량 240 mg의 데가렐릭스와 이후의 80 mg의 매달 유지 투여량의 투여는, 황체형성 호르몬(LH), 여포 자극 호르몬(FSH) 및 이후 테스토스테론의 농도 감소를 신속하게 초래한다. 혈장내 디하이드로테스토스테론(DHT)의 농도도 테스토스테론과 유사한 방식으로 줄어든다.
- [0072] 데가렐릭스는 테스토스테론을 의학적 거세 수준인 0.5 ng/mL 보다 낮게 잘 억제하고 이를 유지하는데 효과적이다. 아래에서 상세하게 언급된 바와 같이, 매달 유지 투여량 80 mg은 환자의 97%에서 적어도 1년 이상 지속적으로 테스토스테론을 억제시킨다. 특히, 이러한 치료 1년 이후의 테스토스테론 중앙값은 0.087 ng/mL이었다.
- [0073] 전립선암 환자에게서 조사한 데가렐릭스의 해당 약물 동역학 파라미터를 하기 표 1에 종합하였다.

표 1

[0074] 데가렐릭스를 40 mg/mL의 농도로 240 mg 피하 투여한 이후의 데가렐릭스의 약동학 파라미터

| 약동학 파라미터 | 데가렐릭스 240 mg |
|--------------------------|-----------------|
| C _{max} (ng/mL) | 53.4 |
| T _{max} (일) | 1.4 |
| T _{1/2} (일) | 43 |
| AUC (일 · ng/mL) | 1240 |

- [0075] 20 mg/mL 농도의 80 mg을 이용한 유지 단계에서의 데가렐릭스 최저 농도(trough concentration) 중앙값은 10.9 ng/mL이었다.
- [0076] 데가렐릭스 240 mg(40 mg/mL 농도로 6 mL)을 전립선암 환자에게 피하 투여한 다음, 데가렐릭스는 이상(biphasic) 양상으로 소거되며, 최종 반감기(terminal half-life) 중앙값은 약 43일이다.
- [0077] 피하 투여한 후의 긴 반감기는 주사 부위(들)에서 형성된 데포로부터 데가렐릭스가 매우 천천히 방출된 결과이다.
- [0078] 약물의 약물 동역학적 행태는 주사 현탁물내 농도에 따라 강하게 영향을 받는다.
- [0079] 건강한 나이는 남성에서 형성되는 분포 용적은 약 1 L/kg이다. 혈장 단백질 결합은 약 90%로 추산된다.
- [0080] 데가렐릭스는 간-담도계를 통과하는 동안에 일반적인 펩타이드 분해로 처리되며, 주로 변에서 펩타이드 단편으로 분비된다. 피하 투여 후 혈장 샘플에서는 현저한 대사산물은 검출되지 않았다. 시험관내 연구에서, 데가렐릭스가 인간 CYP450(사이토크롬 P450) 시스템에 대한 기질은 아닌 것으로 확인되었다. 따라서, 다른 약물과의 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 발생하지 않을 것으로 보인다.
- [0081] 데가렐릭스는 건강한 남성에서는 투여한 투여량의 약 20%가 신장을 통해 배출되므로, 약 80%는 인간의 간-담도

계를 통해 배출되는 것으로 보인다. 건강한 나이드 남성에서의 소거율(clearance)은 35-50 mL/hr/kg이다.

[0082] 이상 반응(부작용)

[0083] 데가렐릭스는 임상 실험에서 일반적으로 충분히 허용되는 것으로 확인되었다. 요법 수행 중에 가장 흔히 관찰되는 이상 반응들은 테스토스테론 억제로 인한 예상되는 생리학적 효과, 주로 홍조와 체중 증가, 그리고 주사 부위 관련 이상 반응(주사 부위 관련 부작용들), 주로 주사 부위 통증과 주사 부위 홍반이 원인이다.

[0084] 실시예

[0085] 실시예 1: 데가렐릭스 대 루프롤리드를 이용하여 치료한 전립선암 환자에서의 S-ALP 수준

[0086] 실시예 1은 다른 예로 데가렐릭스(240/80 mg) 및 루프롤리드(7.5 mg) 치료제를 이용하여, 전립선암 치료를 받고 있는 환자에게 실시한, 혈청내 알칼리 포스파타제(S-ALP) 분석 결과를 제공한다.

[0087] 방법:

[0088] 안드로겐 박탈 요법을 처방받았으며, 조직학적으로 (모든 단계의) 전립선 선암종으로 확인받은 환자를 모집하였다. 610명의 환자(평균 연령 72세, PSA 중앙값 19.0 ng/mL)을 3가지 투약 요법 중 한가지로 무작위 할당하였다; 데가렐릭스 1달간 s.c. 240 mg(초기 투여량) → 매달 유지 투여량 160 mg (n=202) 또는 80 mg (n=207), 또는 매달 루프롤리드 데포 7.5 mg 근육내 주사(n=201). 또한, 루프롤리드를 복용하는 환자에게는 플레어의 임상 예방을 위해 비칼루타미드도 복용하였다.

[0089] S-ALP 분석:

[0090] S-ALP 수준은, 다양한 시점에 각 환자에서 혈액을 채취하고 S-ALP를 분석함으로써 측정하였다. S-ALP 수준은 p-니트로페닐 포스페이트 AMP 버퍼 방법을 기초로한 표준화된 색도계 분석을 이용하여 측정하였다. S-ALP의 정상 범위는 44 - 147 IU/L이다. 비-전이 환자의 S-ALP는 대조군으로 사용한다. 인자로서 치료제와 일(day), 공변량으로서 베이스라인 수치를 이용한 ANOVA 분석으로, 364일째의 치료제 차이를 결정하였다. 인자로서 치료제와 일(day), 공변량으로서 베이스라인 수치를 이용한 반복 측정 분석(112일일부터 모든 시점 포함)을 실시하여, 112일에서 364일까지의 치료제 차이를 결정하였다.

[0091] 결과:

[0092] 진행형 전립선암 환자에서의 데가렐릭스 240/80 mg 및 루프롤리드 7.5 mg 그룹의 S-ALP 분석 결과는 표 2와 도 1에 나타내었다. 베이스라인 특징들은 양쪽 그룹들에서 매우 균형적이었다. 베이스라인에서 환자의 대략 절반은 국소 진행형(29.2%) 또는 전이(20.5%) 질병 상태였고, 전체적으로 평균 연령은 72세이고, 테스토스테론 중앙값은 39.3 ng/mL, PSA 중앙값은 19.0 ng/mL이었다.

[0093] 국소 질환의 경우, 치료 그룹(루프롤리드 또는 데가렐릭스)에 관계없이, S-ALP 수준은 낮았지만 실험 기간 동안에 정상 범위내에서 점차 증가하였다. 마찬가지로, 국지적으로 진행된 질환의 경우, 양쪽 치료제 그룹들 모두 실험 종료시까지 소폭 증가가 관찰되었다. 표 2에서, 베이스라인 S-ALP 수준이 전이 환자에서 높으며, 심지어 치료제에 상관없이 Hb < 130 g/L인 환자에서 더 높은 것으로 보인다. 그러나, 양쪽 그룹에서 최초 피크에 도달한 후, 호르몬 치료에 대해 앞서 기술한 바와 같이, S-ALP 수준은 데가렐릭스 80 mg 및 루프롤리드 양 그룹에서 베이스라인 보다 낮게 억제되었고, 데가렐릭스 그룹이 보다 현저하였다. S-ALP의 최초 증가(피크)는 뼈에서의 활성 증가와 관련있으며, 전이 환자들은 골격 전이에 효과가 있는 모든 치료법의 초기에 S-ALP 서지를 경험한다. 이는, 잘 설명되어 있는 현상이며, 모두 테스토스테론 서지와 무관하다.

[0094] 도 1은 국소, 국지적으로 진행된, 및 전이된 집단에서의, 데가렐릭스(240/80 mg) 및 루프롤리드(7.5 mg) 치료제를 이용한, 시간 대비 베이스라인 S-ALP 수준의 평균 변화를 비교하여 나타낸 그래프이다. 이 결과는, 데가렐릭스 이용시 S-ALP가 장기간 억제됨을 명확하게 나타낸다. 전립선암 환자 치료시의 베이스라인 S-ALP 수준 감소는, 예견대 골격 전이 활성의 감소에 의한, 치료제에 대한 긍정적인 반응을 의미한다. 반대로, S-ALP 증가는 전이 활성 증가를 의미한다. 도 1은, 데가렐릭스 치료제가 (처음의 예상한 서지 이후에) S-ALP를 현저하게 감소시키고, 그런 후 실험 기간 동안 감소된 상태를 유지함을 나타낸다. 가장 중요한 부분은, 루프롤리드 실험 후기에 S-ALP가 증가한다는 점인데, 이는 전이 활성의 회복을 의미한다. 이러한 회복은 데가렐릭스에서는 훨씬 나중까지도 관찰되지 않았다(도 3). 따라서, 도 1은, 데가렐릭스가 장기간 골격 전이 수준을 감소시킬 수 있음 (또는 적어도 증가없이 동일 수준을 유지시킴)을 의미한다. 반면, 루프롤리드는 데가렐릭스에 비해 짧은 기간 동안 효과가 다소 낮았으며, 장기간에는 훨씬 더 효과가 낮았다. 유사한 결과는 데가렐릭스 240/160 mg 투여시

에도 나타났다.

[0095] 이러한 결과는, 전체 전이 질환 상태인 환자와 비교하였을 때, 전이 질환 상태이면서 헤모글로빈(Hb) 함량이 Hb <130 g/L인 환자들에서 더욱 강화되었다(표 2 및 도 2 참조). 골 전이는 골수에 침범하며, 골 전이를 보이는 환자는 빈혈 상태가 될 수 있다. 골 전이된 환자에서의 정상 수준 보다 낮은 Hb 수준은 전이 정도가 더 심하다(즉, 보다 심각한 질환임)를 의미하는 것이다. 표2 및 도 2는, 데가렐릭스에 의한 장기간의 S-ALP 억제보다 심각한 질환 상태의 서브 집단에서 더욱 유효하였음을 입증한다.

[0096] PSA 베이스라인 ≤ 50 ng/mL인 환자 그룹의 경우, 전반적으로 S-ALP 수치의 소폭 증가 경향이 양쪽 치료제 그룹들에서 경시적으로 관찰되었다. 그러나, PSA 베이스라인 ≥ 50 ng/mL인 환자들에서는 다른 양상이 나타났다. 표 2(제2 섹션)에서는, 데가렐릭스(240/80 mg) 및 루프롤리드(7.5 mg) 치료제를 이용하였을 때의, S-ALP 수치(IU/L)를 베이스라인 PSA (< 10 ng/mL), (10-20 ng/mL), (20-50 ng/mL), (> 50 ng/mL)과 비교하여 나타내고 있다. 도 1에 나타난 바와 동일한 S-ALP 반응 패턴이 PSA 베이스라인 ≥ 50 ng/mL인 환자들에서 나타났다(도 4 및 표2, 제2 섹션). 루프롤리드 그룹에서는 처음 감소된 상태가 유지되지 않았고, 실험 종료시(예, 364일)에는 베이스라인 보다 높은 수준으로 끝났는데, 이는 이들 환자의 뼈 병변이 발생되었음을 의미한다. 이와는 반대로, 데가렐릭스(240/80 mg 치료 요법)를 이용한 실험 전 기간동안 처음 감소된 ALP 수준이 계속 유지되었다. 이러한 결과는, 데가렐릭스가 PSA 베이스라인 ≥ 50 ng/mL인 전립선암 개체(환자)를 치료하는데 특히 효과적인일 수 있음을 시사한다.

표 2

[0097] 국소 집단, 국지적으로 진행된 집단, 전이된 집단, 및 전이된(Hb < 130 g/L) 서브 집단에서의, 데가렐릭스(240/80 mg) 및 루프롤리드(7.5 mg) 치료제를 이용하였을 때의, S-ALP 수치(IU/L)

| S-ALP 수치 (IU/L) | | | | | | | | | | |
|------------------|----------------------------|----------|-----------------|------|------|-------------------------|----------|-----------------|------|------|
| 질병 단계 (a) | 데가렐릭스 240/80 mg (n=207) | | | | | 루프롤리드 7.5 mg (n=201) | | | | |
| | N | 평균 베이스라인 | 베이스라인으로부터 평균 변화 | | | N | 평균 베이스라인 | 베이스라인으로부터 평균 변화 | | |
| | | | 112일 | 224일 | 364일 | | | 112일 | 224일 | 364일 |
| 국소 | 68 | 56 | +5 | +8 | +10 | 62 | 56 | +5 | +7 | +9 |
| 국지적 진행 | 64 | 57 | +6 | +7 | +10 | 52 | 62 | -1 | -1 | +6 |
| 전이 | 37 | 200 | -90 | -100 | -90 | 47 | 150 | -20 | -50 | 0 |
| 전이(Hb <130 g/L) | 27 | 300 | -160 | -200 | -230 | 28 | 190 | -30 | -70 | -10 |
| 평균 베이스라인 PSA (b) | | | | | | | | | | |
| <10 ng/mL | 54 | 56 | +4.5 | +5.5 | +7 | 63 | 56 | +4.5 | +6 | +7.5 |
| 10-20 ng/mL | 52 | 55 | +5 | +8 | +13 | 44 | 55 | +5 | +8 | +8 |
| 20-50 ng/mL | 52 | 64 | +5 | +7.5 | +4.5 | 38 | 64 | +5 | +8.5 | +11 |
| >50 ng/mL | 48 | 170 | -60 | -70 | -60 | 55 | 150 | -40 | -60 | +10 |

[0098] 표 2의 섹션 (a)는 데가렐릭스(240/80 mg) 및 루프롤리드(7.5 mg) 치료제를 이용하였을 때의 국소 집단, 국지적으로 진행된 집단, 전이 집단 및 전이(Hb < 130 g/L) 서브집단의 S-ALP 수치(IU/L)를 보여준다.

[0099] 표 2의 섹션 (b)는 데가렐릭스(240/80 mg) 및 루프롤리드(7.5 mg) 치료제를 이용하였을 때의 베이스라인 PSA (< 10 ng/mL), (10-20 ng/mL), (20-50 ng/mL), (> 50 ng/mL)의 S-ALP 수치(IU/L)를 보여준다.

[0100] 결론:

[0101] 전이성 질환의 환자 및/또는 PSA 베이스라인 수준이 ≥ 50 ng/mL인 환자는, 루프롤리드 보다 데가렐릭스에 대해서 보다 높은 S-ALP 수준 감소를 경험하였다. 보다 중요하게는, 루프롤리드 그룹에서 S-ALP의 증가(또는 베이스라인 수준으로의 회복)가 실험 후기에 나타났는데, 이는 전이 활성의 회복을 의미하는 것이나, 데가렐릭스 그룹(240/80 mg)에서는 훨씬 나중까지도 이러한 현상은 관찰되지 않았다. 이러한 사실은, 364일째의 현저하게 낮은 APL 수준에 의해 나타난 바와 같이, 데가렐릭스 그룹 환자들에서 연간 치료 후기에 치료 실패 사인이 나타나지 않았다는 관찰 결과와 일치되었다. 마지막으로, 이러한 효과는 전체 전이 단계의 환자와 비교하였을 때, 헤모글로빈 함량이 Hb < 130 g/L인 전이 단계의 환자에서 더욱 강화되었다. 따라서, 이러한 결과들은, 데가렐릭

스가 루프롤리드 보다 골격 전이 수준을 보 우수하게 감소 및/또는 유지할 수 있음을 보여준다.

[0102] 실시예 2: 데가렐릭스 대 루프롤리드로 치료한 전립선암 환자에서의 PSA 실패

[0103] 본 실시예에는, 12개월간의 전립선암 치료 기간 동안 루프롤리드 대비 데가렐릭스의 효능 및 안전성을 조사한, III상 임상 실험 CS21(본원에 기술되어 있음)으로부터 추가적인 PSA 수준 분석 결과를 제공한다. 특히, PSA 실패로 칭해지는 이차 효능(secondary endpoint) 분석에서, 특히 전이 단계의 전립선암 환자에서, 루프롤리드 치료제와 비교되는, 데가렐릭스 치료제의 놀랍게도 이로온 효과가 드러났다.

[0104] 전립선 특이 항원(PSA)은 전립선암 진단에서 흔히 사용되는 마커이며, 또한, 근래에는 치료 반응 뿐만 아니라 질병 재발 및 진행을 모니터링하는데 이용되고 있다(Fleming et al. (2006) *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 3: 658-67; Lilja, et al. (2008) *Nat. Rev. Cancer* 8: 268-78). 일반적으로, 높은 PSA 수준은 보다 중증의 전립선암 형태와 관련있으며, 전이 단계의 전립선암은 가장 높은 수준의 PSA(예, > 50 ng/mL)와 관련있다. 따라서, 전립선암 치료를 받고 있는 환자에서의 PSA 수준 증가는 치료 효능의 불충분 또는 실패와 관련있다.

[0105] 이러한 분석에서, PSA 실패(이차 효능 평가)는 최저점과 비교하여 PSA 50% 및 ≥ 5 ng/mL의 2가지 모두 성공으로서 정해진다. PSA 실패 시기는, 최초 투약한 날부터 적어도 2주 간격으로 2회 연속으로 측정되는 혈청내 PSA가 최저점 대비 $\geq 50\%$ 증가 및 ≥ 5 ng/mL로 확인되는 날까지의 일 수로서 정해진다. 2차 시기는 기준을 만족하는 시점이다. PSA 실패율도 질병 단계 및 베이스라인 PSA 수준으로 분석하였다. 이러한 분석들에서, 데가렐릭스는 현재 진행된 전립선암 치료제로서 FDA로부터 승인받고 있어, 데가렐릭스 240/80 mg 대 루프롤리드 7.5 mg 비교에 초점을 맞추었다.

[0106] PSA 실패율은 다른 2가지 치료 그룹에 비해 데가렐릭스 240/80 mg 그룹에서 더 낮았다. 364일까지 PSA 실패없이 실험을 완료할 가능성은 데가렐릭스 240/80 mg 그룹에서 가장 높았다(91.1%; 95% CI: 85.9-94.5). 관찰되는 루프롤리드의 364일 가능성은 85.9%(95% CI: 79.9-90.2)였다.

[0107] PSA 실패 - 베이스라인 질환 단계에 따른

[0108] PSA 실패는 전체 치료 그룹들 중 진행된 단계의 질환자들에서 보다 자주 나타났으며, 대부분의 PSA 실패는 전이 단계의 질환자들에서 베이스라인에서 발생하였다(도 5). 이러한 환자 서브그룹의 경우, 루프롤리드에 비하여, 데가렐릭스 240/80 mg을 이용한 치료시에 보다 적은 비율의 PSA 실패가 관찰되었다(21.6% vs 36.2%; p=0.1559). 이러한 결과는, PSA 실패율 감소로 측정되는 바와 같이, 데가렐릭스가 전이 단계의 전립선암에 대해 유효한 치료를 제공함을 시사하다.

[0109] PSA 실패 - 베이스라인 PSA 수준에 따른

[0110] PSA 실패는 전체 치료 그룹들 중에서 베이스라인 PSA 수준이 더 높은 환자들에서 보다 빈번하게 나타났으며, 대부분의 PSA 실패는 베이스라인 PSA가 > 50 ng/mL인 환자들에서 발생하였다(도 6). 이러한 환자 서브그룹의 경우, 루프롤리드에 비하여, 데가렐릭스 240/80 mg을 이용한 치료시에 보다 적은 비율의 PSA 실패가 관찰되었다(29.2% vs 40.0%; p=0.10). 마찬가지로, 베이스라인 PSA가 20-50 ng/mL인 소수의 환자들도 데가렐릭스로 치료하는 동안에 PSA 실패를 나타내었다. 즉, 이러한 결과는, 베이스라인 PSA 수준이 > 50 ng/mL인 진행된 단계의 전립선암을 가진 개체에서, PSA 실패율의 감소로 측정되는 바와 같이, 데가렐릭스는 효과적인 치료를 제공하는 것으로 나타났다.

[0111] 실시예 3: 전립선암 치료에 대한 데가렐릭스의 임상 실험

[0112] 본 실시예에서, 개방형 오픈-라벨, 멀티-센터, 무작위, 병렬 그룹 연구를 수행하여, 데가렐릭스 1달 투약 요법의 효능과 안전성을 평가하였다. 2가지 데가렐릭스 처리군의 환자에게는, 데가렐릭스 개시 투여량으로 약 40 mg/mL 농도를 240 mg 투여한 후, 2가지의 상이한 매달 1회 투약 요법 160 mg (약 40 mg/mL) 및 80 mg (약 20 mg/mL) 중 한 가지를 제공하였다. 이러한 데가렐릭스 투약 요법은, 안드로젠 제거 요법이 필요한 전립선암 환자에 대한 루프롤리드 7.5 mg 투여군과 비교하였다.

[0113] 또한, 데가렐릭스의 안전성과, 12개월의 치료 기간 동안에 테스토스테론을 ≤ 0.5 ng/mL로 억제된 환자의 비율로 평가한 테스토스테론을 거세 수준으로 억제시켜 이를 유지하는 것에 관련하여 효과적인가를 조사하였다. 본 실험에서는, 처음 치료 25일 동안, 루프롤리드 7.5 mg과 비교하여, 데가렐릭스 투약 요법시의 테스토스테론과 전립선 특이 항원(PSA)의 혈청내 수준을 평가하였다. 연구에서는 또한 루프롤리드 7.5 mg 처리군과 비교하여 데가렐릭스 투약 요법의 안전성과 허용성을 비교하였고, 또한, 황체형성 호르몬(LH), 여포 자극 호르몬(FSH) 및 PSA 반응을 루프롤리드 7.5 mg에 대비하여 데가렐릭스 투약 요법을 이용하여 비교하였다. 또한, 연구에서는,

치료하는 동안에 루프롤리드 7.5 mg 투약군 대비, 데가렐릭스 투약 요법의 환자가 기록한 결과(삶의 질 인자와
홍조)를 비교하였다. 또한, 이러한 연구에서는 조사한 데가렐릭스 투약 요법의 약물 동력학을 평가하였다. 마
지막으로, 본 연구에서는, 여러가지 암 단계를 가진 환자를 대상으로 데가렐릭스 치료제 이용 효과를 조사하였
다.

[0114] 실험 설계

[0115] 총 620명의 환자를 3가지 치료군으로 1:1:1로 무작위 할당하였다. 이들 중, 환자 610명(평균 연령 72세, PSA
중앙값 19.0 ng/mL)에게 데가렐릭스를 투여하였다. 무작위 배정된 환자 10명은 투약 실시 전에 실험에서 빠졌
다.

[0116] 2가지 치료군의 환자에게는, 각각 120 mg씩 2번 동일한 피하(s.c.) 주사를 투여하여, 0일에 40 mg/mL 농도로
240 mg(240@40)을 데가렐릭스 개시 투여량으로 투여하였다. 그 후, 환자에게, 20 mg/mL 농도의 80 mg(80@20;
데가렐릭스 240/80 mg 군), 또는 40 mg/mL 농도의 160 mg(160@40; 데가렐릭스 240/160 mg 군)을 단일 피하
(s.c.) 데가렐릭스 투여량으로 28일마다 12번 투여하였다. 3번째 치료군의 환자에게는, 0일에 루프롤리드 7.5
mg으로 활성 치료제를 투여한 다음, 28일마다 단일 근육내(i.m.) 주사로서 투여하였다. 루프롤리드 7.5 mg을
처리한 환자들에서, 비칼루타미드(bicalutamide)는 연구자의 재량으로 임상적인 플레이 보호로서 제공될 수 있
었다.

[0117] 환자들을 지리학적 위치(중부 유럽, 동부 유럽, 서부 유럽 및 미국)과 체중(<90 kg 및 ≥90 kg)에 따라 층화하
였다.

[0118] 데가렐릭스 240/160 mg 군

[0119] 이 그룹에는 0일에 40 mg/mL의 농도로 240 mg(240@40)을 개시 투여량으로 투여하였다. 개시 투여량은 각각 120
mg 씩 2번의 동일한 피하(s.c.) 주사로 투여하였다. 그런 후 이 그룹에게, 40 mg/ml 농도로 160 mg(160@40)을
유지 투여량으로서 28일마다 단일 s.c. 투약으로서 12번 투여하였다.

[0120] 데가렐릭스 240/80 mg 군

[0121] 이 그룹에는 0일에 40 mg/mL의 농도로 240 mg(240@40)을 개시 투여량으로 투여하였다. 개시 투여량은 각각 120
mg 씩 2번의 동일한 피하(s.c.) 주사로 투여하였다. 그런 후 이 그룹에게, 20 mg/ml 농도로 80 mg(80@20)을
유지 투여량으로서 28일마다 단일 s.c. 투약으로서 12번 투여하였다.

[0122] 루프롤리드 7.5 mg 군

[0123] 이 그룹에게는 비교 치료제로 루프롤리드 7.5 mg을 투여하였다. 이는 단일 근육내(i.m.) 주사로서 0일부터 시
작하여 28일마다 1회 투여하였다. 이러한 치료요법은 하기 표 3에 총괄하여 나타내었다.

표 3

[0124] 치료 방법

| 치료군 | 개시 투여량 | 유지 투여량 |
|------------------|---|--------------------------|
| 데가렐릭스 240/160 mg | 240@40 (0일에 2번 투약) | 160@40 (28일마다 단일 투약 12회) |
| 데가렐릭스 240/80 mg | 240@40 (0일에 2번 투약) | 80@20 (28일마다 단일 투약 12회) |
| 루프롤리드 7.5 mg | 0일에 7.5 mg 투약한 다음, 28일마다 단일 근육내 주사. 비칼루타미드는 연구자의 재량에 따라 제공됨 | |

[0125] 환자를 지속적으로 관찰하였고, 최대 1년 매달 임상 센터에서 진찰받도록 하였다. 환자에게 실험 약물을 각각
투여한 후 적어도 1시간 이상 동안 임상적으로 관찰하였다. 실험을 종료하고 적정 기준을 충족시키는 환자들에
게는 장기 치료를 받고 연장 연구에서 지원을 받을 기회를 제공하였다.

[0126] 총 807명의 환자를 탐색하고, 620명의 환자를 3개의 치료군, 즉 데가렐릭스 240/160 mg, 데가렐릭스 240/80 mg
및 루프롤리드 7.5 mg 그룹으로 1:1:1로 무작위 할당하였다. 이들 620명 중, 환자 610명에게는 실험 약물을 실
제 투여하여, 데가렐릭스 240/160 mg, 데가렐릭스 240/80 mg 및 루프롤리드 7.5 mg 처리군 환자는 각각 202명,
207명 및 201명이었다. 총 504명의 환자가 실험을 완수하였다.

[0127] 진단 및 실험 포함 기준

[0128] 18세이고 조직학적으로 전립선의 선암종(모든 단계)으로 확인(글리슨 등급) 받았으며 안드로겐 제거 치료를 처방받은(신보조 호르몬 요법 제외) 남성이 대상자로서 가장 적합하였다. 연구 관련 활동을 하기 전에 사전 동의 사인을 받았다. 탐색시의 환자의 베이스라인 테스토스테론 수치는 >1.5 ng/mL이고, PSA 수치는 ≥ 2 ng/mL이었다. 전립선 절제술 또는 치료 목적으로 방사선 요법을 받은 후 PSA가 증가된 환자를 본 실험에 포함시켰다. 환자는 ECOG 수치가 ≤ 2 이어야 하면 예상 수명이 12개월 이상이어야 한다. 전립선암의 기존 또는 현행 호르몬 조치(외과적 거세 또는 그외 호르몬 조작, 예, GnRH 작용제, GnRH 길항제, 항안드로겐제 또는 에스트로겐)는 실험에서 제외시켰다. 그러나, 전립선 절제술 또는 치료 목적의 방사선 요법을 시술받은 환자에게는, 신보조 호르몬 치료는 최대 6개월 동안 허용하였으나, 단 이러한 치료는 스크리닝 방문하기 전 적어도 6개월 전에 완료되었다. 5- α -리덕타제 저해제를 이용한 동시 치료도 실험에서 제외시켰다. 치료 요법(즉, 완전한 전립선 절제 또는 방사선요법)의 후보자 환자도 제외시켰다. 연구자의 판단에 따라 실험의 결과에 영향을 줄 수도 있는, 과민 반응 또는 임상적으로 심각한 장애(전립선암 이외) 병력을 가진 환자는 실험에 포함시키는 것은 적절하지 않았다. QT/QTcF 간격의 현저한 베이스라인 연장(>450 msec)을 보이는 환자, 또는 QT/QTcF 간격을 연장할 수 있는 약물을 병행 사용하였거나, Torsade de Pointes 심실성 부정맥에 대한 추가적인 위험 요인 병력을 가진 환자도 제외시켰다. 스크리닝 진찰에서 혈청내 ALT 또는 전체 빌리루빈 수치가 정상 범위의 상한 보다 높게 상승한 환자 또는 간, 징후성 담도계 질환이 확인되거나 추정되는 환자도 제외시켰다. 또한, 조사 제품의 어떤 성분에 대해 인지하고 있는 과민성이 있는 경우 제외시켰다. 또한, 과거 5년 이내에 모든 형태의 전립선암을 제외한 암에 걸렸었으며, 피부의 기저 또는 편평 세포 암종을 외과적으로 제거한 환자도 실험에서 제외하였다. 정신적 불능(mental incapacity) 또는 충분한 이해 또는 협력이 어려운 언어 장벽이 있는 환자도 실험에서 참가시키는데 적합하지 않았다. 스크리닝 진찰 전 28일 동안 다른 연구 약물은 투여하지 않았다.

[0129] 치료 기간

[0130] 데가렐릭스 치료 그룹의 환자들에게는, 0일에 개시 투여량 240@40을, 그런 후 28일 마다 160@40 (데가렐릭스 240/160 mg 그룹) 또는 80@20 (데가렐릭스 240/80 mg 그룹)을 유지 투여량으로 투여하였다. 데가렐릭스의 투여는 0일, 28일(± 2 일) 및 그 후 실험 진찰 종료할 때까지, 즉 364일 (± 7 일)까지 28일 마다(± 7 일) 실시하였다. 실험을 완료하고 적정 기준을 충족시키는 환자에게는 장기 치료를 받고 연장 연구 지원을 받을 기회를 제공하였다.

[0131] 비교 치료군의 환자에게는 0일에 루프롤리드 7.5 mg을 투여한 다음 28일 간격으로 유지 투여량을 12회 투여하였다. 실험을 완료한 환자는 총 13번 투약 받았다. 실험을 완료하고 적정 기준을 충족시키는 환자에게는 연속 실험에서 데가렐릭스 치료제로 교체할 기회를 제공하였다. 이러한 환자들은 데가렐릭스 처리 240/80 mg 또는 240/160 mg으로 무작위 배정하였다. 실험 0일에, 이전 실험 CS21에서 루프롤리드 7.5 mg으로 치료받는 환자에게 240 mg (40 mg/mL)의 데가렐릭스 개시 투여량을 투여한 다음 매달 80 mg (20 mg/mL) 또는 160 mg (40 mg/mL) 중 한가지의 유지 투여량을 투여하였다.

[0132] 비교군 환자에게는 루프롤리드 7.5 mg이 미리 충전된 이중-챔버 시린지로 근육내(i.m.) 주사로 처리하였다. 환자에게 0일에 루프롤리드 7.5 mg을 주사한 다음, 이후 28일마다 단일 i.m. 주사로 투여하였다. 연구자의 재량으로 비칼루타미드를 임상 플레어 예방 조치로서 제공할 수 있었다.

[0133] 효능 평가 기준

[0134] 본 발명의 측면에서, 조성물(또는 약제)은, 개체가 치료 28일까지 혈청내 테스토스테론의 수치를 0.5 ng/mL 이하의 치료학적 낮은 수준으로 유지할 가능성이 95% 이상인, 예컨대 개체가 치료 28일부터 364일까지 혈청내 테스토스테론의 수치를 0.5 ng/mL 이하의 치료학적 낮은 수준으로 유지할 가능성이 95% 이상인, 치료용 조성물일 수 있다.

[0135] 조성물(또는 약제)은, 개체에서 치료 28일까지 전립선 특이 항원(PSA)을 60% 이상 감소(예, 75% 이상 감소)시키는 치료용일 수 있다. 조성물(또는 약제)은, 치료하는 동안에 전립선 특이 항원(PSA) 수준을 5 mg/mL 미만으로 유지할 가능성이 80% 이상인 치료용 조성물일 수 있다.

[0136] 일차 효능 평가 항목(primary efficacy endpoint)은 28일부터 364일까지 테스토스테론 수치가 ≤ 0.5 ng/mL로 유지될 확률이다.

[0137] 2차 효능 평가 항목은, 처음 2주간의 치료 기간 동안 테스토스테론 서지를 보이는 환자 비율, 3일에 테스토스테

론 수치가 <0.5 ng/mL인 환자의 비율, 베이스라인에서 28일까지 PSA의 변화율, 56일부터 364일까지의 테스토스테론이 <0.5 ng/mL일 확률, 실험 전 기간의 혈청내 테스토스테론, LH, FSH 및 PSA의 수치, 최저 대비, 2번의 연속적인 50% 증가 및 5 ng/mL 이상으로 정의되는, PSA 실패 시기, 첫번째 개월동안의 데가렐릭스 농도와 308일 및 336일의 최저 농도, 252일째의 테스토스테론 수치와 비교하여 255일 및/또는 259일의 테스토스테론 증가 수준과 횟수, 0일, 28일, 84일, 168일 및 실험 종료시의 삶의 질, 홍조 경험 횟수 및 세기(실험 시작날부터 실험 종료시까지 매일 점수 매김)이다. 또한, 추가적인 2차 평가 항목 2가지를 추가하였다: 28일부터 364일까지의 충분한 테스토스테론 반응 발생율(28일 이후에 테스토스테론 수치가 > 1.0 ng/mL이거나 2번 연속 테스토스테론 수치가 > 0.5 ng/mL인 경우, 테스토스테론 반응이 불량한 것으로 간주됨), 및 베이스라인에서부터 14일까지의 PSA 변화율.

[0138] 안전성 평가 기준

[0139] 본 실험에서의 안전성 항목은 하기로 평가하였다: 이상 반응(AE) 횟수와 중증도; 실험 파라미터(임상 화학, 혈액학 및 소변 검사)에서의 임상적으로 유의한 변화 존재; 심전도(ECG)와 생명신호의 변화; 신체 검사에서 검출되는 변화; 및 체중.

[0140] 스크리닝시와 실험 참여 종료 시점에 체중을 측정하였다. 키(신발 벗고)도 스크리닝시에 측정하였다. 체질량 지수(BMI)는 개체의 체중을 키의 제곱으로 나눈 것이다. 의료계에서 일반적으로 사용되는 식은 kg/m^2 이다. 체질량 지수는 당해 기술 분야에 공지된 임의의 식을 이용하여 정확하게 계산할 수 있다.

[0141] 통계적 방법

[0142] 모든 통계적 분석들을 수행하였으며, 통계 분석 소프트웨어 SAS™ 버전 9 또는 더 높은 버전을 이용하여 계산한 통계를 요약하였다. 분석 집단은 다음과 같다:

[0143] 치료 의도 분석(ITT: intention-to-treat) 세트에는 데가렐릭스를 1회 이상 투약받은 모든 무작위 할당된 환자가 포함된다.

[0144] 프로토콜에 근거한 분석(PP 분석 세트)에는 어떠한 주된 프로토콜 위반을 하지 않은 모든 ITT 분석 세트로 구성된다.

[0145] 안전성 집단은 ITT 분석 세트와 동일하였으므로, 따라서, 모든 안전성 분석은 ITT 분석 세트를 대상으로 수행하였다.

[0146] 1차 효능 평가 항목은 ITT와 PP 분석 세트 둘다에서 분석하였고, ITT 분석 세트를 먼저 수행하였다. 1차 효능 평가 항목을 카플란-메이ер 방법을 이용하여 분석하였다. 3가지 치료군 각각에서, 95% 신뢰 구간(CI)의 테스토스테론 반응율을 생존 함수의 log/log 변환에 의해 계산하였다. 데가렐릭스 치료군과 플루리드 7.5 mg 군 사이의 차이는 통합 표준 오차를 이용한 정규 근사에 의해 계산된 97.5% CI를 이용하여 산출하였다.

[0147] 데가렐릭스의 효능을 분석하기 위해, 2가지 가설을 테스트하였다:

[0148] (1) 식품의약청(FDA) 기준은 28일에서 364일간 테스토스테론이 $\leq 0.5 \text{ ng/ml}$ 일 누적 확률에 대한 95% 신뢰 구간(CI)의 하한이 90% 이상인지를 결정하기 위한 것이었다.

[0149] (2) 유럽 의약국(EMA) 기준은, 28일에서 364일간 테스토스테론이 $\leq 0.5 \text{ ng/ml}$ 일 누적 확률에 대하여 데가렐릭스가 루프롤리드 7.5 mg 보다 하위가 아님을 결정하기 위한 것이었다. 치료군(데가렐릭스 대 루프롤리드 7.5 mg) 간의 차이에 대한 비열등성 한계(non-inferiority limit)는 -10%였다.

[0150] 별도의 언급이 없는 한, 제2 효능 평가의 모든 항목들을 ITT 및 PP 분석 세트들에서 분석하였다. 치료 첫 2주간 테스토스테론 서지를 보이는 환자의 비율을 피셔의 직접 검사(Fisher's exact test)를 이용하여 분석하였다. 피셔의 직접 검사를 또한 이용하여 3일째의 테스토스테론 $\leq 0.5 \text{ ng/ml}$ 인 환자의 비율을 분석할 수 있었다. 28일까지의 베이스라인으로부터의 PSA의 변화율을 윌콕슨 테스트로 분석하였다. 피셔의 직접 검사와 윌콕슨 테스트 둘다에서, 치료군, 지리학적 구역, 체중 계층($<90 \text{ kg}$, $\geq 90 \text{ kg}$) 및 루프롤리드 7.5 mg 서브그룹들에 대한 독립 데이터(separate data)가 제시되었다.

[0151] 이차 효능 평가 항목: 56일에서 364일까지의 테스토스테론이 $\leq 0.5 \text{ ng/ml}$ 일 확률, PSA 실패 시기, 및 28일에서 364일까지의 충분한 테스토스테론 반응 확률을 카플란-메이ер 방법으로 분석하였다.

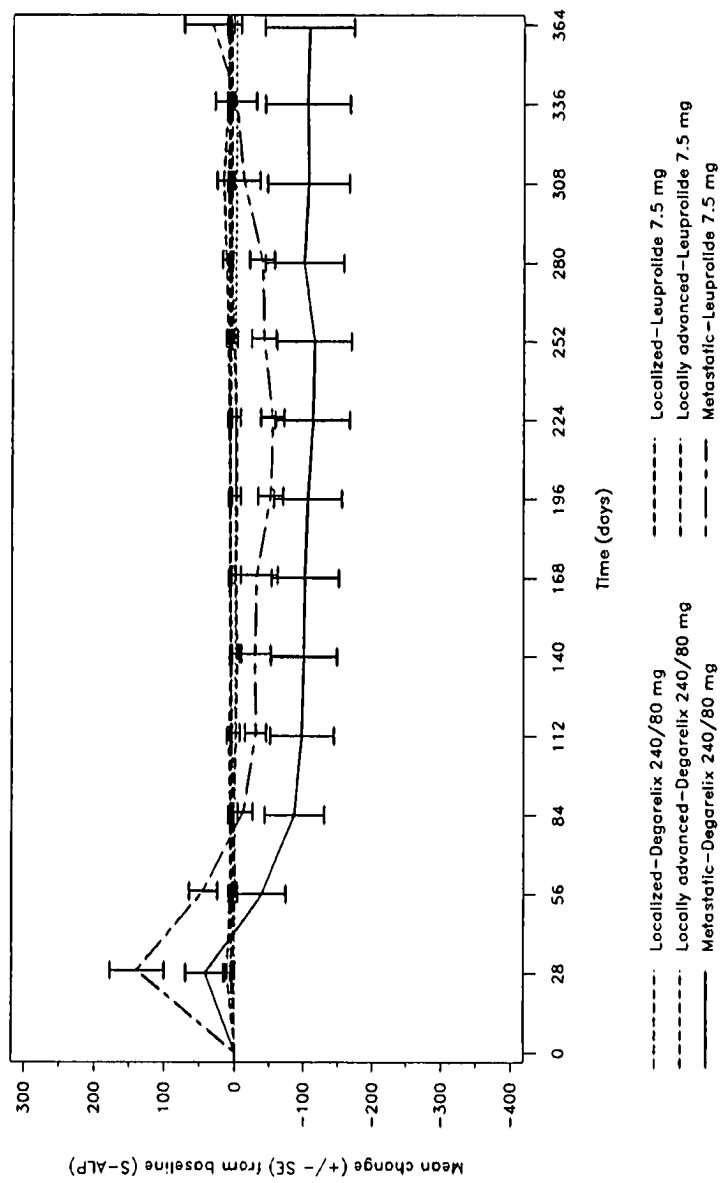
[0152] 효능 결과

- [0153] 본 실험의 일차 과제는 12개월의 치료 기간 동안 테스토스테론이 ≤ 0.5 ng/ml로 억제된 환자의 비율로서 평가한, 테스토스테론을 거세 수준으로 억제시키고 이를 유지하는데 있었어서의 데가렐릭스의 효능을 입증하는 것이었다.
- [0154] 그 결과, 240/80 mg 투약 요법으로 전달된 데가렐릭스는 테스토스테론 수치를 신속하고 효과적으로 억제시켰으며, 364일간의 전체 치료 기간 동안 낮게 유지되는 것으로 확인되었다(도 7).
- [0155] 28일에서 364일까지 테스토스테론이 ≤ 0.5 ng/ml일 확률에 대한 카플란-메이어 추정값은 데가렐릭스 240/160 mg, 데가렐릭스 240/80 mg 및 루프롤리드 7.5 mg 그룹 각각에 대해 98.3%, 97.2% 및 96.4%였다. 3가지 그룹들 모두에서, 95% CI의 하한은 사전 지정된 90% 역치 보다 높았다. 데가렐릭스 치료는, 28일부터 364일까지 테스토스테론이 ≤ 0.5 ng/ml일 확률에 대해서, 루프롤리드 7.5 mg 보다 열등하지 않은 것으로 확인되었다. 2가지의 데가렐릭스 치료군에서, 루프롤리드 7.5 mg 군에 비해, 확률 차이에 대한 전체 97.5 % CI는 비열등성 한계 -10% 보다 더 높았다. 따라서, 효능에 대한 FDA 및 EMEA 기준을 본 실험은 모두 만족시켰다.
- [0156] 일차 효능 평가 결과의 강건성(robustness)은 관찰한 사례들의 분석에 의해 뒷받침되었으며, 상기 분석에서 데가렐릭스 240/160 mg, 데가렐릭스 240/80 mg 및 루프롤리드 7.5 mg 그룹에서 28일에서부터 364일까지 테스토스테론이 ≤ 0.5 ng/ml인 환자의 전체 비율은 각각 98.2%, 97.0% 및 96.0%로 비슷한 값이 산출되었다. 이러한 일차 분석 결과는, 56일에서부터 364일까지 테스토스테론이 ≤ 0.5 ng/ml일 확률을 분석한 이차 효능 분석에서도 입증되었다.
- [0157] 예상한 바와 같이, 루프롤리드 7.5 mg군의 경우, 상당히 높은 비율의 환자(80.1%)들이, 처음 2주간의 치료 기간 동안, 통합한 데가렐릭스 그룹들(0.2%: 환자 1명) ($p < 0.0001$, Fisher's exact test)에 비해, 테스토스테론 서지(베이스라인으로부터 $\geq 15\%$ 증가)를 보였다. 데가렐릭스로 치료받는 환자들은, 베이스라인에서 낮은 테스토스테론(0.0065 ng/mL)을 나타내어 낮은 베이스라인 수치로부터의 서지는 주목할만한 것이 아니므로, 작위적인 것(artifact)으로 간주될 수 있다. 반대로, 데가렐릭스 복용 환자의 96%는 3일째에 테스토스테론 억제를 나타내었지만, 루프롤리드 7.5 mg군에서는 그러한 환자가 없었다($p < 0.0001$, Fisher's exact test). 도 7 및 8에 나타난 바와 같이, 데가렐릭스 240/ 80 mg 투약 요법은 테스토스테론 수치를 빠르고 효과적으로 억제하였지만, 루프롤리드 7.5 mg은 훨씬 더 천천히 초기 테스토스테론 서지 이후에만 작용하였다.
- [0158] 도 9에 나타난 바와 같이, 데가렐릭스 240/ 80 mg 투약 요법은 또한 루프롤리드 7.5 mg 치료한 그룹 보다 PSA 수준을 보다 빠르고 효과적으로 감소시켰다. PSA 수치의 신속한 감소는 데가렐릭스로 치료한 환자들에서 관찰되었다. 반면에, 루프롤리드 7.5 mg 치료군에서의 PSA 수치는 처음 치료 일주일 동안 안정 상태에 도달한 다음, 억제된 수준으로 기하급수적으로 감소되었다. 루프롤리드 7.5 mg 치료군의 환자들과 비교하여, 데가렐릭스 치료 환자들에서는 14일과 28일째에 관찰되었던 PSA 중앙값의 베이스라인으로부터 현저한 감소가 나타났다($p < 0.0001$, Wilcoxon test). 통합한 데가렐릭스 치료군들에서의 PSA 관찰 수준이 루프롤리드 7.5 mg 치료군 보다 낮을 확률은 28일(0.70) 보다 14일(0.82)이 약간 더 높았다. PSA 실패를 경험하지 않고 실험을 완료할 확률은 데가렐릭스 240/80 mg 치료군 (91.2%)이 가장 높았고, 다음으로 240/160 mg 치료군과 루프롤리드 7.5 mg 치료군 둘다가 이보다 조금 낮은 수준(~85.8%)이었지만, 그 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.
- [0159] 프로토콜에 따라 항-안드로겐 요법을, 플레이 예방을 위해 치료 개시시에, 루프롤리드 7.5 mg 치료군 환자 22명에게 제공하였다. 이들 환자들의 PSA 데이터에서, 14일(61.7% 감소) 및 28일(89.1%)에 베이스라인으로부터의 보다 높은 중앙값 변화율이 나타났지만, 항-안드로겐 요법을 실시하지 않은 루프롤리드 7.5 mg 치료군의 환자들에서는 변화율이 14일 및 28일 각각에 15.3% 및 61.7%로 낮았다. 루프롤리드 + 항안드로겐 요법을 실시한 환자에서, PSA 수치의 중앙값 변화율은 데가렐릭스 치료군 환자의 결과와 비슷하므로, 이러한 결과는, 데가렐릭스가 치료 초기에 PSA를 억제함에 있어서 기존의 GnRH 작용제 요법 보다 훨씬 효과적임을 나타낸다는 것에 유념하여야 한다. 데가렐릭스는 플레이에 대한 예방제로서 추가적인 병행 약제를 필요로 하지 않으며, 여전히 개시 투여량 240 mg은 GnRH 작용제 + 항안드로겐 조합 요법과 유사한 PSA 수치 효과를 가진다.
- [0160] 시간에 따른 혈청내 LH 수준 프로파일은 테스토스테론에서 관찰된 결과와 비슷하였다. 데가렐릭스를 투여한 후, ITT 분석 세트에서 LH 중앙값은 급격하게 감소되었고, 1일에 < 0.7 IU/L가 되었으며, 베이스라인으로부터 약 88% 감소되었다. 2가지 데가렐릭스 치료 그룹의 경우, 364일의 실험 종료시까지 LH 중앙값은 억제된 상태로 유지되었다. 반면, 루프롤리드 7.5 mg 그룹에서는 환자들에서 LH 중앙값의 서지가 관찰되었으며, 1일날 31.0 IU/L의 피크(베이스라인으로부터 $> 400\%$ 증가)를 보인 후, 56일까지 0.035 IU/L로 기하급수적으로 감소된 다음 364일까지 그 수준으로 유지되었다(도 10).

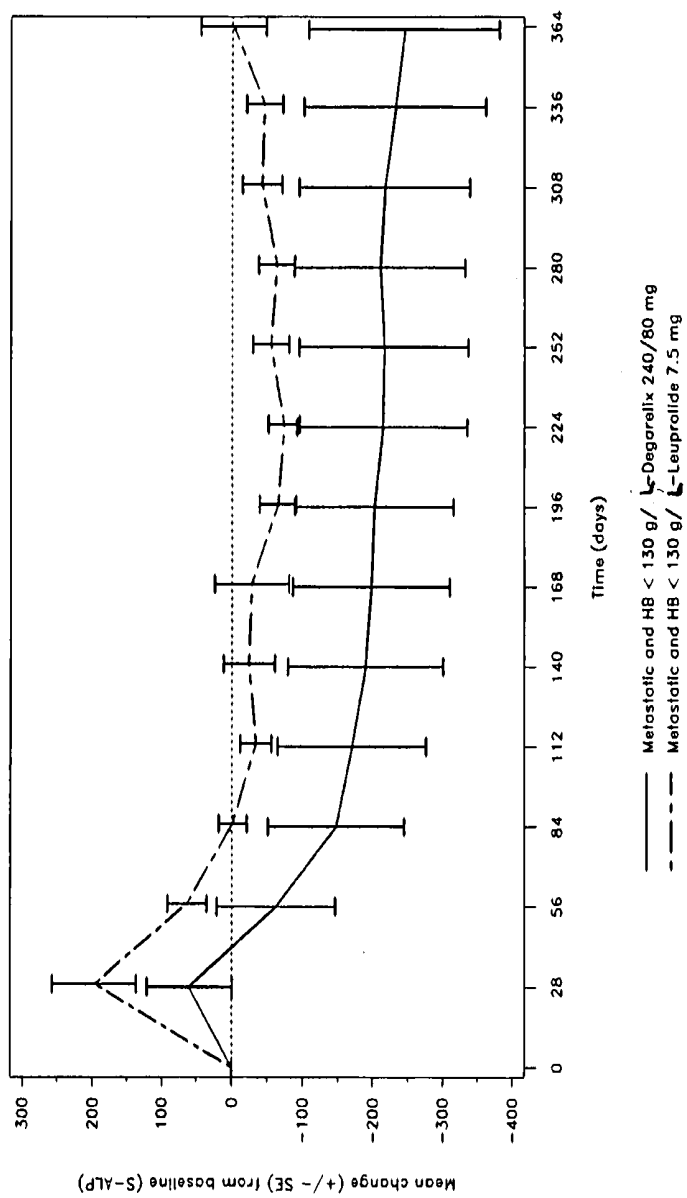
- [0161] 또한, 데가렐릭스로 치료한 환자들에서는 FSH 수치의 신속한 감소도 관찰되었다. 데가렐릭스 투여시, FSH 중앙값은 7일까지 ≤ 1.5 IU/L로 베이스라인으로부터 $> 80\%$ 감소되었다. 2가지 데가렐릭스 치료 그룹의 경우, FSH 중앙값은 364일의 연구 종료시까지 억제된 상태로 유지되었다. 루프롤리드 7.5 mg 그룹의 환자의 경우, LH 수치에서 관찰되는 결과와 유사한 FSH 수치의 초기 서지가 발생하였으며, 1일에 22.5 IU/L로 피크(베이스라인으로부터 146% 증가)를 보인 다음 14일까지 2.0 IU/L로 기하급수적으로 감소되었다. 이후, FSH 중앙값은 약 56일까지 증가하여 약 4.40 IU/L의 안정 수준에 도달한 다음 364일까지 그 상태로 유지되었다(도 11).
- [0162] 데가렐릭스의 약력학 프로파일은 신속하게 혈청내 테스토스테론, LH 및 FSH 수준을 억제시키는 GnRH 길항제의 특징이었다. 반면, 루프롤리드 7.5 mg 치료군의 환자의 경우, 처음 치료 일주일 이내에 LH와 FSH가 빠르게 증가된 다음, 억제된 수준으로 감소되었다(도 7, 8, 10 및 11).
- [0163] 안전성 결과
- [0164] 안전성과 허용성은, 주사 부위 반응, 혈액검사, 임상 화학 및 소변 검사의 실험 파라미터, 생명 신호/임상 관찰 결과, 및 체중 측정과 신체 검사, ECG 및 수반 약물 치료 등의, 치료후 발생(treatment-emergent) AE의 관찰 및 보고된 결과로 평가하였다.
- [0165] 안전성 파라미터는 ITT 분석 세트에 포함시킨 모든 환자들에서 평가하였는데 환자는 실험 약물을 1회 이상 복용한 무작위 환자 610명으로 구성되었다.

도면

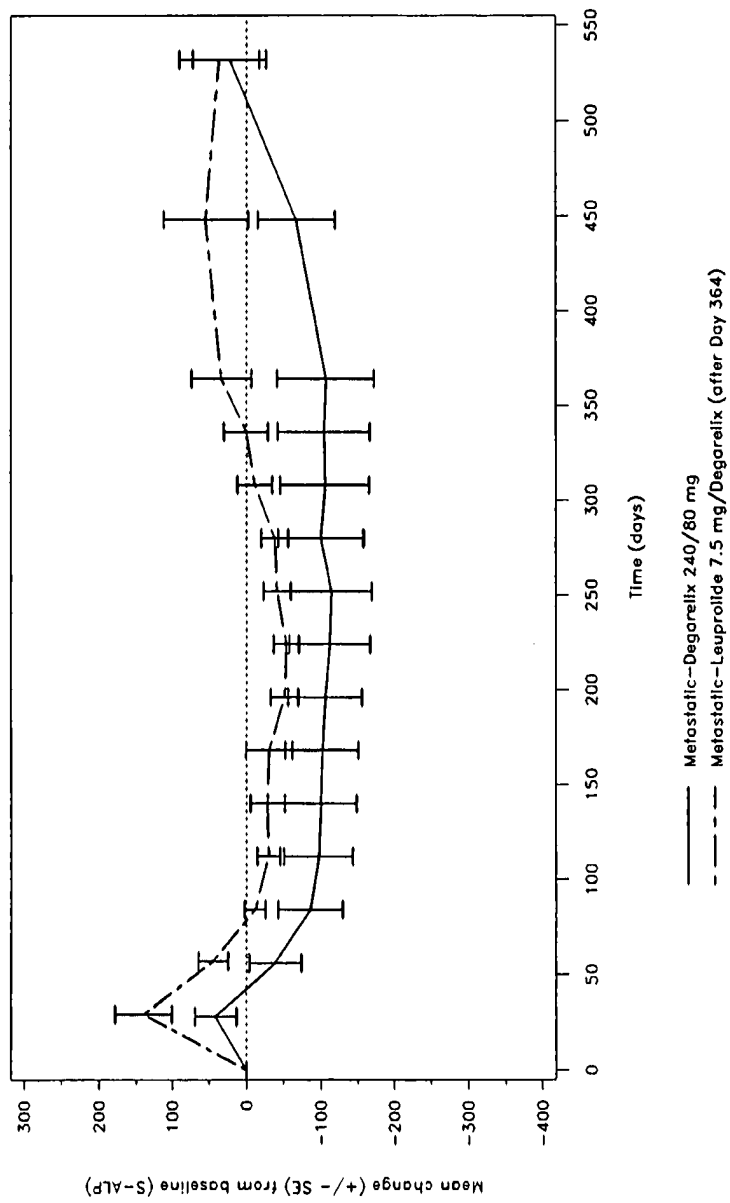
도면1



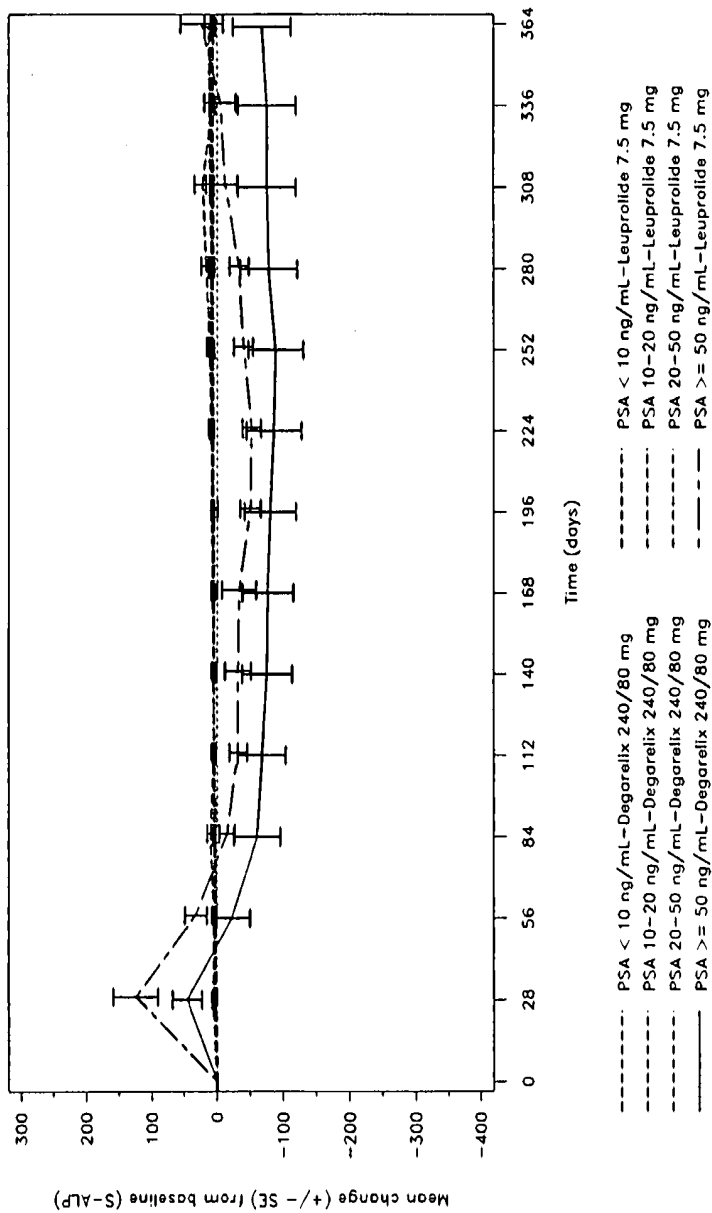
도면2



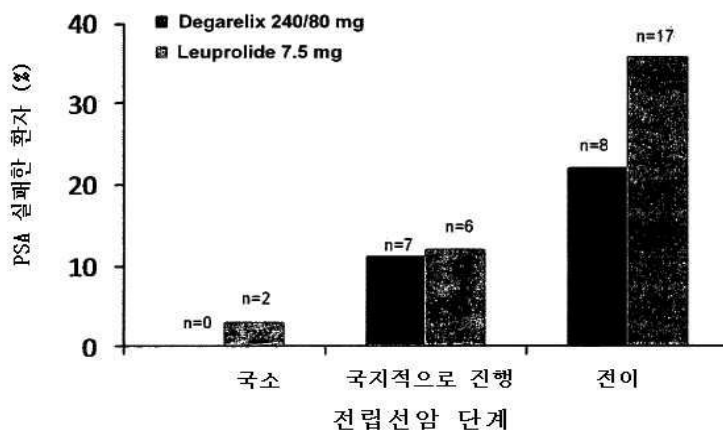
도면3



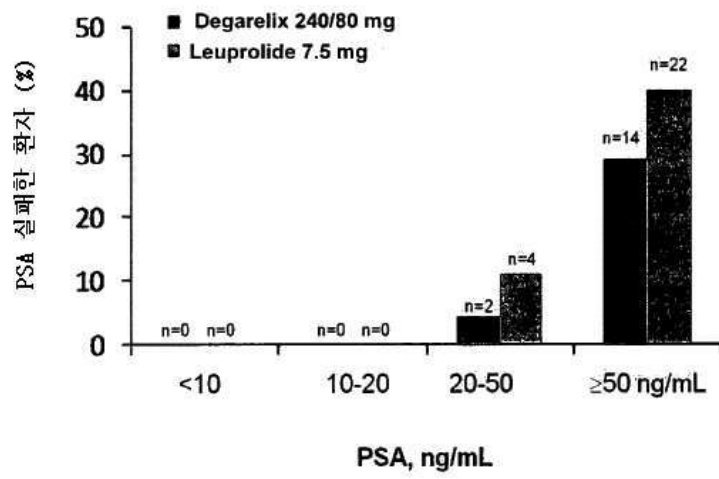
도면4



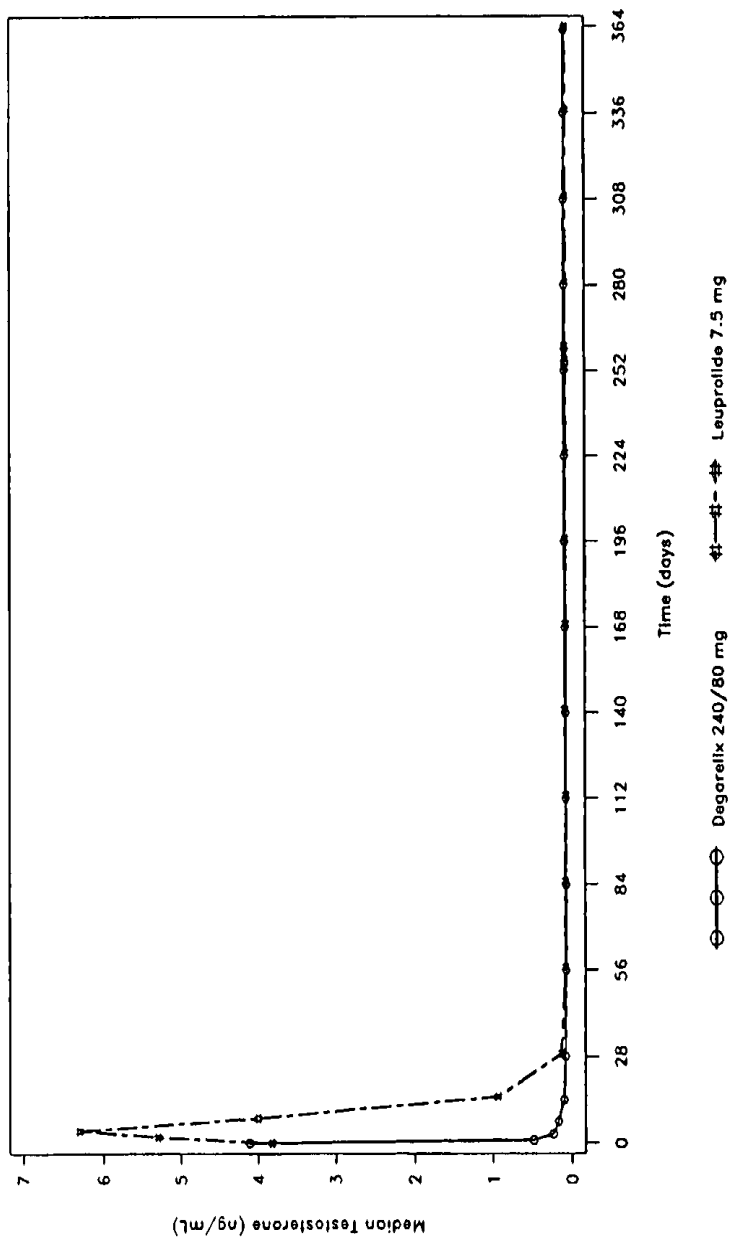
도면5



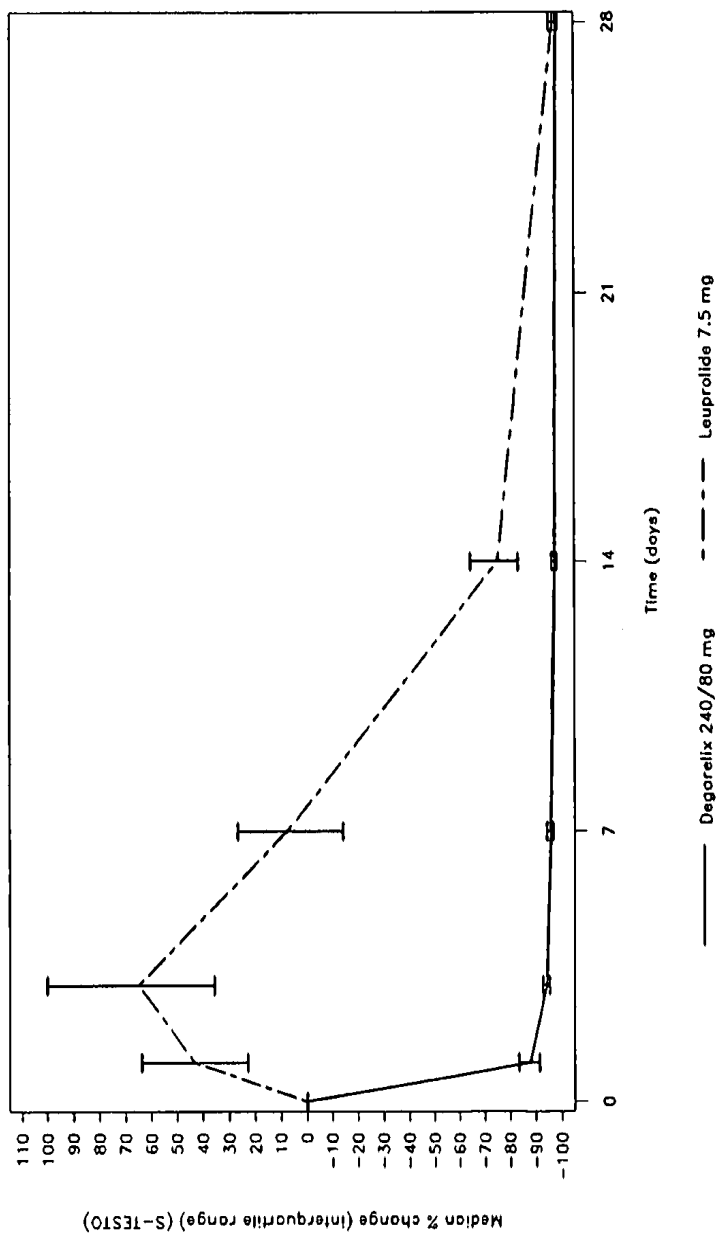
도면6



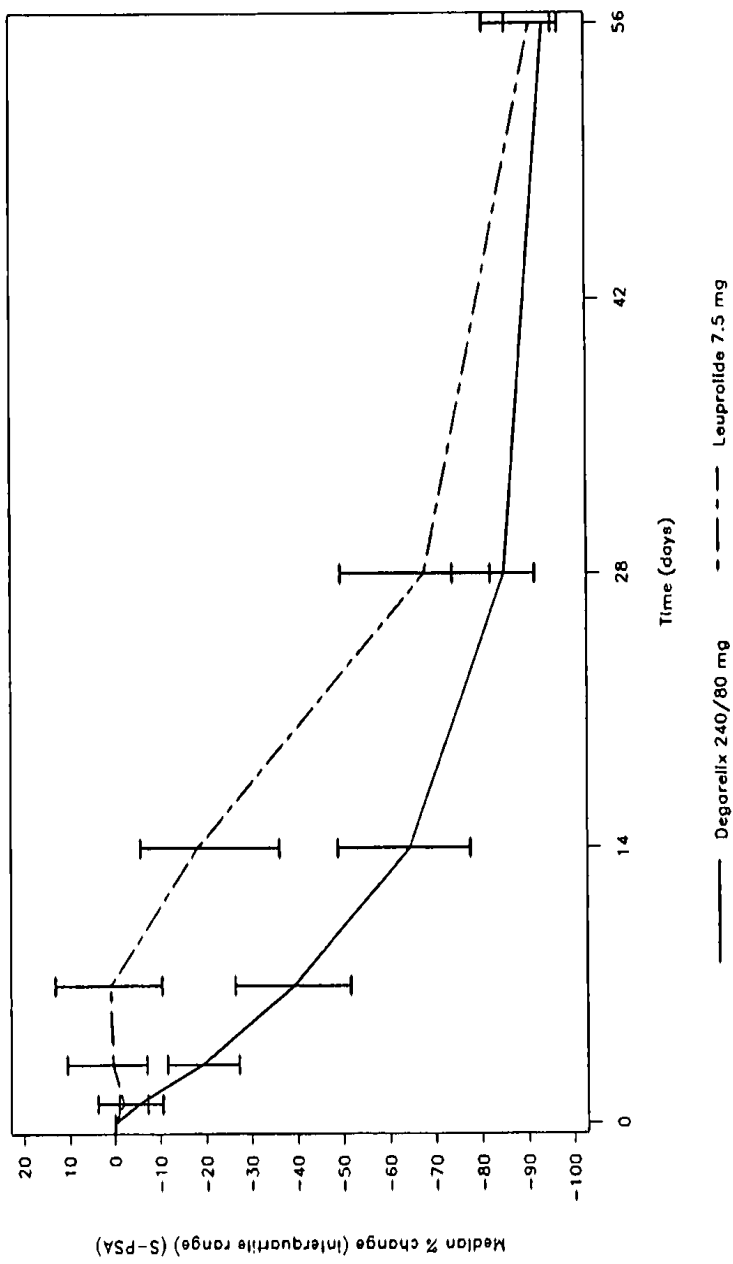
도면7



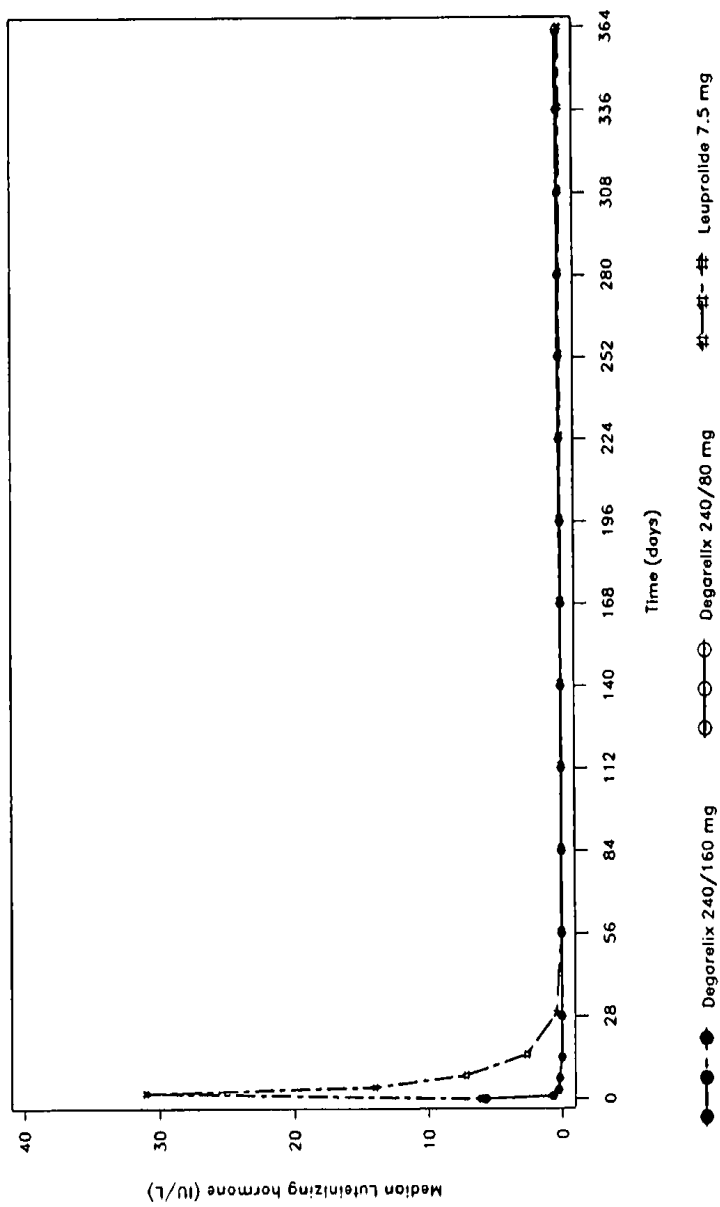
도면8



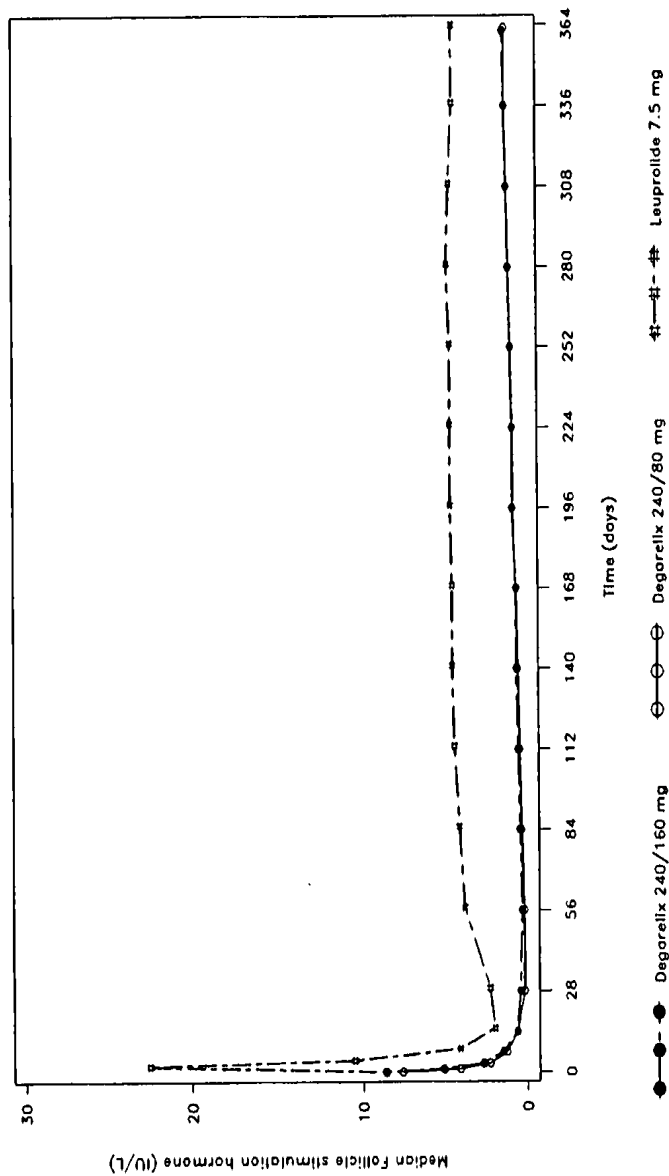
도면9



도면10



도면11



서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> FERRING INTERNATIONAL CENTER S.A.
- <120> Method of treating prostate cancer with GnRH antagonist
- <130> P/60346.W001
- <150> US 61/027741
- <151> 2008-02-11
- <150> EP 08250703.9
- <151> 2008-02-29
- <160> 1

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal glutamate which has formed an internal cyclic lactam
(Glu modified to pyroGlu)

<400> 1

Glu His Trp Ser Tyr Gly Leu Arg Pro Gly

1 5 10