(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0093832
(43) 공개일자 2024년06월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 51/08 (2006.01) *A61K 31/495* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 51/083 (2013.01)
A61K 31/495 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7016801
(22) 출원일자(국제) 2022년10월27일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년05월21일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2022/060331
(87) 국제공개번호 WO 2023/073603
국제공개일자 2023년05월04일
(30) 우선권주장
63/272,447 2021년10월27일 미국(US)

(71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
어드밴스드 엑셀러레이터 어플리케이션즈
프랑스 뢰일-말메종 92500 씨에스10150 뤼 앙리 생-클레르 드빌 8-10
(72) 발명자
아이모네, 파올라 다니엘라
스위스 4002 바젤 포스트파흐 노바티스 파마 아게
키코, 다니엘라
이탈리아 86077 포칠리 (이세르니아) 비아 델'인두스트리아 프리마 트라베르사 어드밴스드 엑셀러레이터 어플리케이션즈 (이탈리아) 에스.알.엘
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 **방사성 핵종 복합체의 조합 요법**

(57) 요 약

본 개시내용은 교모세포종의 치료를 필요로 하는 대상체에서 교모세포종을 치료하는 방법으로서, 유효량의 방사성약제 화합물을 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관련된 것이다. 본 개시내용은 또한 교모세포종의 치료를 필요로 하는 대상체에서 교모세포종을 치료하는 방법으로서, 유효 선량의 전리 방사선을 대상체에 조사하는 단계, 및 선택적으로 치료적 유효량의 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드와 조합하여 유효량의 방사성약제 화합물을 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관련된 것이다.

(52) CPC특허분류
A61K 51/088 (2020.05)
A61P 35/00 (2018.01)
A61K 2300/00 (2023.05)
(72) 발명자
마리아니, 마우리치오 에프.
이탈리아 86077 포칠리 (이세르니아) 비아 델'인두스트리아 프리마 트라베르사 어드밴스드 엑셀러레이터 어플리케이션즈 (이탈리아) 에스.알.엘
초어, 에프렌
스위스 4002 바젤 포스트파흐 노바티스 파마 아게

명 세 서

청구범위

청구항 1

교모세포종의 치료를 필요로 하는 대상체에서 교모세포종을 치료하는 방법으로서, 유효 선량의 전리 방사선을 상기 대상체에 조사하는 단계와 조합하여 유효량의 방사성약제 화합물을 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 방사성약제 화합물은 하기 화학식의 화합물인, 방법:

M-C-S-P

(식 중, M은 방사성 핵종이고;

C는 상기 방사성 핵종을 킬레이트할 수 있는 킬레이트제이고;

S는 C와 P 사이에 공유 연결된 선택적 스페이서이고;

P는 S를 통해 직접적으로 또는 간접적으로 C에 공유 연결된 소마토스타틴 수용체 결합 펩티드임).

청구항 3

제1항에 있어서, M은 ^{90}Y, ^{131}I, ^{121}Sn, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{59}Fe, ^{89}Sr, ^{198}Au, ^{203}Hg, ^{212}Pb, ^{165}Dy, ^{103}Ru, ^{149}Tb, ^{161}Tb, ^{213}Bi, ^{166}Ho, ^{165}Er, ^{169}Er, ^{153}Sm, ^{177}Lu, ^{213}Bi, ^{223}Ra, ^{225}Ac, ^{227}Ac, ^{227}Th, ^{211}At, ^{67}Cu, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{161}Tb, ^{175}Yb, ^{105}Rh, ^{166}Dy, ^{199}Au, ^{44}Sc, ^{149}Pm, ^{151}Pm, ^{142}Pr, ^{143}Pr, ^{76}As, ^{111}Ag 및 ^{47}Sc로부터 선택되고, 바람직하게는 ^{177}Lu인, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, C는 DOTA(테트락세탄), 트리족세탄, DTPA, NTA, EDTA, DO3A, TETA, NOTA, NOTAGA, NODOGA, NODASA, NODAPA 및 AAZTA(예를 들어, AAZTA5) 킬레이트제로부터 선택되고, 바람직하게는 DOTA, NOTA 또는 DTPA 킬레이트제이고, 보다 바람직하게는 DOTA 킬레이트제인, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, P는 옥트레오티드, 옥트레오테이트, 란레오티드, 바프레오티드 및 파시레오티드로부터 선택되고, 바람직하게는 옥트레오티드 및 옥트레오테이트로부터 선택되는, 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 방사성약제 화합물은 DOTA-OC, DOTA-TOC(에도트레오티드), DOTA-NOC, DOTA-TATE(옥소도트레오티드), 사토레오티드 테트락세탄, DOTA-LAN 및 DOTA-VAP로부터 선택되고, 바람직하게는 DOTA-TOC 및 DOTA-TATE로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 DOTA-TATE인, 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 방사성약제 화합물은 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TOC(^{177}Lu-에도트레오티드) 또는 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE(^{177}Lu-옥소도트레오티드)이고, 보다 바람직하게는 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE(^{177}Lu-옥소도트레오티드)인, 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 치료적 유효량의 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드는 유도 단계(induction phase)에서 50 내지 100 mg/m^2/일, 바람직하게는 약 75 mg/m^2/일의 용량으로 4 내지 8주, 바람직하게는 6주 동안 매일 투여되는, 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 조사 및 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드는 둘 모두 동일한 날에 개시되는, 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드는 중단 없이 조사와 병용 투여되는, 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드는, 예를 들어 6주의 기간 동안의 방사선 요법과의 병용 투여 동안 제1 용량으로, 그리고 예를 들어 최대 24주의 기간 동안의 방사선 요법과의 병용 투여 후 유지 단계(maintenance phase) 동안 제2 용량으로 매일 투여되고, 여기서 상기 제2 용량은 제1 용량의 적어도 2배인, 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드는 유지 단계 동안 50 내지 400 mg/m^2/일, 바람직하게는 75 내지 300 mg/m^2/일, 보다 바람직하게는 150 내지 200 mg/m^2/일의 용량으로 연속 5일 동안 매일 투여되고 이어서 20 내지 28주, 바람직하게는 24주의 기간 동안 28일마다 2일 휴식을 취하는, 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 대상체는 양성 메틸화 O-6-메틸구아닌-DNA 메틸트랜스퍼라제 프로모터 상태를 갖는 대상체로부터 선택되는, 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 방사성약제 화합물은 0.925 GBq(25 mCi) 내지 29.6 GBq(800 mCi), 바람직하게는 1.48 GBq(40 mCi) 내지 18.5 GBq(500 mCi), 바람직하게는 1.85 GBq(50 mCi) 내지 14.8 GBq(400 mCi), 보다 바람직하게는 3.7 GBq(100 mCi) 내지 11.1 GBq(300 mCi)의 범위, 보다 더 바람직하게는 약 3.7 GBq(100 mCi), 5.55 GBq(150 mCi), 7.4 GBq(200 mCi) 또는 9.25 GBq(250 mCi)의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 방사성약제 화합물은 유도 단계에서 치료당 1 내지 8회, 바람직하게는 치료당 2 내지 7회, 보다 바람직하게는 치료당 4 내지 6회 투여되는, 방법.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 방사성약제 화합물은 2주, 또는 3주, 또는 4주, 또는 5주 또는 심지어 6주, 바람직하게는 3 또는 4주, 보다 바람직하게는 3주마다의 치료 간격을 포함하는, 방법.

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 방사성약제 화합물의 제1 용량은 조사 개시 1 내지 20일, 바람직하게는 3 내지 15일, 보다 바람직하게는 7 내지 10일 전에 투여되는, 방법.

청구항 19

제1항에 있어서, 상기 조사 유도는 4 내지 8주, 바람직하게는 6주의 기간 동안 주당 3 내지 7일의 기간, 바람직하게는 약 5일 동안 1 Gy 내지 4 Gy/일, 바람직하게는 약 2 Gy/일의 선량으로 수행되는, 방법.

청구항 20

제1항에 있어서, 상기 조사는 연속 5일 동안 수행되고 이어서 연속 6주 동안 2일 휴식하는, 방법.

청구항 21

제1항에 있어서, 상기 조사는 전뇌 조사인, 방법.

청구항 22

제1항에 있어서, 상기 대상체는 치료에 대해 정의된 바와 동일한 방사성약제 화합물을 사용하지만 상기 대상체 내의 영상화 흡수에 적합한 상기 방사성약제 화합물을 평가함으로써 ^{177}Lu 대신 영상화에 적합한 방사성 금속, 바람직하게는 ^{68}Ga, ^{67}Ga 또는 ^{64}Cu, 보다 바람직하게는 ^{68}Ga을 사용하는 SPECT/CT 또는 PET/CT 또는 SPECT/MRI, PET/MRI 영상화에 의한 치료를 위해 선택되는, 방법.

청구항 23

제1항에 있어서, 상기 대상체는 교모세포종으로 새로 진단되거나 재발성 교모세포종을 앓고 있는, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 대상체는 교모세포종으로 새로 진단되고 양성 메틸화 O-6-메틸구아닌-DNA 메틸트랜스퍼라제 프로모터 상태를 갖고, 상기 방사성약제 화합물은 방사선 요법 및 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드와 조합하여 상기 대상체에 투여되고, 상기 방사성약제 화합물의 제1 용량은 바람직하게는 방사선 요법 개시 7 내지 10일 전에 투여되는, 방법.

청구항 25

제23항에 있어서, 상기 대상체는 교모세포종으로 새로 진단되고 음성 메틸화 O-6-메틸구아닌-DNA 메틸트랜스퍼라제 프로모터 상태를 갖고, 상기 방사성약제 화합물은 방사선 요법과 조합하여 상기 대상체에 투여되고 테모졸로미드와 같은 다른 화학요법제와 조합하여 투여되지 않고; 상기 방사성약제 화합물의 2회의 투여 사이의 치료 간격은 처음 2회 간격 동안 4주이고, 3회 및 임의의 후속 간격 동안 3주이고; 상기 방사성약제 화합물의 제1 용량은 바람직하게는 방사선 요법 개시 7 내지 10일 전에 투여되는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 교모세포종의 치료를 필요로 하는 대상체에서 교모세포종을 치료하는 방법으로서 치료적 유효량의 상기 방사성약제 화합물은 방사선 요법과 조합하여 상기 대상체에 투여되는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 교모세포종(GB)은 가장 흔히 발생하는 악성 중추신경계(CNS) 종양으로 전체 종양의 14.6%를 차지한다(문헌[*Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, et al(2019) CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. Neuro Oncol; 12(S5):1-100*]). 이는 새로운 치료법을 개발하기 위한 많은 노력에도 불구하고 치사율이 높은 공격적인 원발성 뇌종양이다. 현재 교모세포종에 대한 완치적 치료 옵션은 없으며, 철저한 치료제 연구에도 불구하고 교모세포종 진단을 받은 환자의 생존율은 여전히 낮다. 전체 생존(OS) 중앙값은 대략 15개월이며, 5년 생존율은 10% 미만이다(문헌[*Wen PY, Weller M, Lee EQ, et al(2020) Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology(SNO) and European Society of Neuro-Oncology(EANO) consensus review on current management and future directions. Neuro Oncol; 22(8):1073-113*]). 교모세포종은 악성 뇌종양 중 장기간 생존율이 가장 낮은 것 중 하나로 5년 전체 상대 생존율이 6.8%에 불과하다(문헌[*Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, et al(2019) CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. Neuro Oncol; 12(S5):1-100*]).

[0003] 미국에서 교모세포종의 전체 연령 조정 발생률은 3.22/100,000명이고, 남성에서 더 높고 진단 시 연령이 높아질수록 증가한다(*Wen PY, Weller M, Lee EQ, et al(2020) Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology(SNO) and European Society of Neuro-Oncology(EANO) consensus review on current management and future directions. Neuro Oncol; 22(8):1073-113*]). 새로 진단된 교모세포종 환자에 대한 표준 요법은 최대한

안전한 종양 절제를 수행하기 위한 수술 절차로 시작된다(문헌[*Nabors LB, Portnow J, Ahluwalia M, et al(2020) Central Nervous System Cancers, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw p. 1537-1570*]). 교모세포종은 방사선에 민감한 종양이며 방사선 치료(RT)는 1980년대부터 수술 후 교모세포종에 대한 가장 중요한 치료 방식으로 고려되어 왔다.

[0004] 새로 진단된 환자에 대한 현재 표준 치료는 테모졸로미드(TMZ)(경구 알킬화제)와 방사선 요법(RT)의 조합이며, 이는 방사선 요법(6주 동안 60 gy)과 방사선 요법에 더하여 매일 테모졸로미드 75 mg/m2/일 병용, 뒤이은 최대 6주기 동안 28일 주기마다 연속 5일 동안 150 내지 200 mg/m2/일의 테모졸로미드 유지를 비교한 대규모 무작위 배정 제3상 시험 결과에 기초하여 승인되었다(문헌[*Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al(2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med; 352:987-96*]). 방사선 치료에 대한 테모졸로미드의 추가는 전체 생존 중앙값을 12.1개월에서 14.6개월로 연장시켰다.

[0005] 교모세포종에서 O-6-메틸구아닌-DNA 메틸트랜스퍼라제(MGMT) 유전자의 프로모터의 메틸화는 알킬화제를 이용한 치료에 대한 반응에 대한 예후 마커일 뿐만 아니라 예측 마커이다. 새로 진단된 교모세포종 환자 206명을 포함하는 연구에서 MGMT 프로모터 메틸화가 있는 환자의 전체 생존은 종양에 메틸화 MGMT 프로모터가 없는 환자에 비해 고도로 유의미했다(P < 0.001; 사망에 대한 위험비, 0.45). 이 연구는 또한 메틸화 MGMT 프로모터가 있는 환자에서, 테모졸로미드와 방사선 요법으로 치료한 환자에서 생존 혜택이, 방사선 요법으로만 치료한 환자에서 15.3개월인 것과 비교하여 21.7개월의 생존 중앙값으로 관찰되었음을 보여주었다(P = 0.007). 대조적으로, 종양이 MGMT 프로모터에서 메틸화되지 않은 환자에서, 생존 중앙값은 테모졸로미드에 더하여 방사선 요법으로 치료한 환자에서 12.7개월이고 방사선 요법으로만 치료한 환자에서 11.8개월으로, 전체 생존의 차이는 유의미하지 않았다(P = 0.06)(문헌[*Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al(2005) MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med; 352:997-1003*]). 다른 시험 또한 MGMT 프로모터 메틸화의 존재는 MGMT 프로모터 메틸화가 없는 환자에서보다 테모졸로미드로 치료한 교모세포종 환자에 대해 대략 50% 더 긴 생존 중앙값을 초래했음을 보여주었다. 이러한 맥락에서, 테모졸로미드의 사용은 임상적 이점이 없으며 이 환자 그룹에 원치 않는 독성을 가져온다. 이와 같이, MGMT 프로모터 메틸화가 부족한 교모세포종에서 테모졸로미드를 보류하는 것이 허용 가능해졌으며, 특히 최근 수행된 임상 시험의 맥락에서 더욱 그렇다(문헌[(*Wen PY, Weller M, Lee EQ, et al(2020) Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology(SNO) and European Society of Neuro-Oncology(EANO) consensus review on current management and future directions. Neuro Oncol; 22(8):1073-113*]).

[0006] 필연적으로 거의 모든 환자는 질환 재발을 경험하게 될 것이며, 무진행 생존(PFS) 중앙값은 대략 6 내지 10개월이다(문헌[*Wen PY, Weller M, Lee EQ, et al(2020) Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology(SNO) and European Society of Neuro-Oncology(EANO) consensus review on current management and future directions. Neuro Oncol; 22(8):1073-113*]). 재발된 질환에 대해 이용 가능한 치료적 옵션은 생존 혜택이 제한적이며 재발성 교모세포종에 대한 확립된 요법 순서는 없다. 재발성 교모세포종의 치료는 이용 가능한 옵션의 제한적 효능 및 확립된 치료 옵션의 부족 때문에 어렵다. 치료 가이드라인에서는 자격을 갖춘 환자에게 선호되는 옵션으로 임상 시험을 권장한다(문헌[*Nabors LB, Portnow J, Ahluwalia M, et al(2020) Central Nervous System Cancers, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw p. 1537-1570*]; 문헌[*Wen PY, Weller M, Lee EQ, et al(2020) Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology(SNO) and European Society of Neuro-Oncology(EANO) consensus review on current management and future directions. Neuro Oncol; 22(8):1073-113*]). 수술은 증상이 있고/있거나 큰 병변에 대한 역할을 할 수 있다. 그러나 완전 또는 거의 완전 절제를 받은 환자만이 임의의 생존 혜택을 갖는다(문헌[*Nam JY, de Groot JF(2017) Treatment of Glioblastoma. J Oncol Pract; 13(10):629-39*]). 다른 치료 옵션은 전신 요법, 예컨대 테모졸로미드 재투여, 니트로소우레아, 베바시주맙, 재방사선 및 종양 치료 분야를 포함하고, 이들 중 어느 것도 이 환경의 무작위 시험이나 수행 상태가 좋지 않은 환자에 대한 완화 치료에서 연장된 생존을 나타내지 않았다. 재발성 교모세포종에서 단일 제제 니트로소우레아(카르무스틴, 로무스틴 및 포테무스틴)가 평가되었다. 최근 연구에서, 437명의 환자가 단일 제제로서 로무스틴 및 베바시주맙과 조합하는 로무스틴 사이에 2:1로 무작위 배정되었다. 로무스틴 아암에서 환자의 PFS 중앙값은 1.5개월, OS는 8.6개월로 나타났다. 로무스틴에 대한 베바시주맙의 추가는 조합 아암에서 PFS 중앙값이 4.2개월로 개선된 반면 로무스틴 아암에서는 1.5개월로 개선되었고(P < 0.001); 그러나 OS 차이 중앙값은 조합 아암에서 9.1개월, 로무스틴 아암에서 8.6개월로 생존 차이를 나타내지 않았다(문헌[*Wick W, Gorlia T, Bendszus M, et al(2017) Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. N Engl J Med; 377:1954-1963*]).

[0007] 파일럿 연구는 교모세포종 환자의 방사성 표지 DOTA 펩티드의 활성을 평가했다. Heute et al.은 3등급 IV 재발성 교모세포종 환자에서 90Y-DOTATOC의 사용을 보고했다(문헌[(*Heute D, Kostron H, von Guggenberg E, et al(2010) Response of recurrent high-grade glioma to treatment with(90)Y-DOTATOC. J Nucl Med; 51:397-400*]). Nemati et al.은 고급 신경교종(HGG)에서 177Lu-DOTATATE의 사용을 보고했다(문헌[*Nemati R, Shooli H, Rekabpour SJ, et al(2021) Feasibility and Therapeutic Potential of Peptide Receptor Radionuclide Therapy for High-Grade Gliomas. Clin Nucl Med; 46(5):389-95*]).

[0008] 교모세포종에 대한 개선된 임상 치료법을 제공할 필요가 여전히 존재한다.

발명의 내용

[0009] 본 개시내용은 방사선 요법 및 선택적으로 테모졸로미드와 조합하여 치료적 유효량의 방사성약제 화합물을 대상체에 투여함으로써 교모세포종의 치료를 필요로 하는 상기 대상체에서 교모세포종을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0010] 본 개시내용은 다음에 약술하는 바와 같은 다양한 양태로 제공된다:

[0011] 1. 교모세포종의 치료를 필요로 하는 대상체에서 교모세포종을 치료하는 데 사용하기 위한 방사성약제 화합물로서, 치료적 유효량은 상기 방사성약제 화합물의 바람직하게는 방사선 요법과 조합하여 상기 대상체에 투여되는, 방사성약제 화합물.

[0012] 2. 실시형태 1에 있어서, 상기 방사성약제 화합물은 하기 화학식의 화합물인, 방사성약제 화합물:

[0013] M-C-S-P

[0014] (식 중, M은 방사성 핵종이고;

[0015] C는 상기 방사성 핵종을 킬레이트할 수 있는 킬레이트제이고;

[0016] S는 C와 P 사이에 공유 연결된 선택적 스페이서이고;

[0017] P는 S를 통해 직접적으로 또는 간접적으로 C에 공유 연결된 소마토스타틴 수용체 결합 펩티드임).

[0018] 3. 실시형태 1 또는 2에 있어서, M은 ^{90}Y, ^{131}I, ^{121}Sn, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{59}Fe, ^{89}Sr, ^{198}Au, ^{203}Hg, ^{212}Pb, ^{165}Dy, ^{103}Ru, ^{149}Tb, ^{161}Tb, ^{213}Bi, ^{166}Ho, ^{165}Er, ^{169}Er, ^{153}Sm, ^{177}Lu, ^{213}Bi, ^{223}Ra, ^{225}Ac, ^{227}Ac, ^{227}Th, ^{211}At, ^{67}Cu, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{161}Tb, ^{175}Yb, ^{105}Rh, ^{166}Dy, ^{199}Au, ^{44}Sc, ^{149}Pm, ^{151}Pm, ^{142}Pr, ^{143}Pr, ^{76}As, ^{111}Ag 및 ^{47}Sc로부터 선택되고, 바람직하게는 ^{177}Lu인, 방사성약제 화합물.

[0019] 4. 실시형태 1 내지 3에 있어서, C는 DOTA(테트락세탄), 트리족세탄, DOTAGA, DTPA, NTA, EDTA, DO3A, TETA,NOTA, NOTAGA, NODAGA, NODAPA, 및 AAZTA(예를 들어, AAZTA5) 킬레이트제로부터 선택되고, 바람직하게는 DOTA, DOTAGA, NOTA 또는 DTPA 킬레이트제이고, 보다 바람직하게는 DOTA 킬레이트제인, 방사성약제 화합물.

[0020] 5. 실시형태 1 내지 4에 있어서, P는 옥트레오티드, 옥트레오테이트, 사토레오티드, 란레오티드, 바프레오티드 및 파시레오티드로부터 선택되고, 바람직하게는 옥트레오티드 및 옥트레오테이트로부터 선택되는, 방사성약제 화합물.

[0021] 6. 실시형태 1 내지 5에 있어서, DOTA-OC, DOTA-TOC(에도트레오티드), DOTA-NOC, DOTA-TATE(옥소도트레오티드), 사토레오티드 테트락세탄, DOTA-LAN 및 DOTA-VAP로부터 선택되고, 바람직하게는 DOTA-TOC 및 DOTA-TATE로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 DOTA-TATE인, 방사성약제 화합물.

[0022] 7. 실시형태 1 내지 6에 있어서, [^{177}Lu]Lu-DOTA-TOC(^{177}Lu-에도트레오티드) 또는 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE(^{177}Lu-옥소도트레오티드)이고, 보다 바람직하게는 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE(^{177}Lu-옥소도트레오티드)인, 방사성약제 화합물.

[0023] 8. 실시형태 1 내지 7에 있어서, 방사선 요법 및 치료적 유효량의 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드와 조합하여 상기 대상체에 투여되는, 방사성약제 화합물.

[0024] 9. 실시형태 8에 있어서, 상기 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드는 50 내지 100 mg/m^2/일, 바람직하게는 약 75 mg/m^2/일의 용량으로 4 내지 8주, 바람직하게는 5 내지 7주, 보다 바람직하게는 6주의 초기 기간 동안 매일

투여되는(유도 단계(induction phase) 동안), 방사성약제 화합물.

[0025] 10. 실시형태 8 또는 9에 있어서, 방사선 요법 및 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드의 투여는 둘 모두 동일한 날에 개시되는, 방사성약제 화합물.

[0026] 11. 실시형태 8 내지 10에 있어서, 상기 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드는 중단 없이 방사선 요법과 병용 투여되는(방사선 요법의 첫날부터 마지막 날까지), 방사성약제 화합물.

[0027] 12. 실시형태 8 내지 11에 있어서, 상기 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드는, 예를 들어 6주(± 1주)의 기간 동안의 방사선 요법과의 병용 투여 동안 제1 일일 용량(바람직하게는 50 내지 100 mg/m^2/일, 보다 바람직하게는 75 mg/m^2/일)으로, 그리고 예를 들어 최대 24주의 기간 동안 방사선 요법과의 병용 투여 후, 유지 단계(maintenance phase) 동안 제2 용량으로 매일 투여되고, 여기서 상기 제2 일일 용량은 제1 일일 용량의 적어도 2배이고 바람직하게는 상기 제2 용량은 28일 주기의 1일차 내지 5일차 각각에 투여되는, 방사성약제 화합물.

[0028] 13. 실시형태 8 내지 12에 있어서, 상기 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드는 유지 단계 동안 50 내지 400 mg/m^2/일, 바람직하게는 75 내지 300 mg/m^2/일, 보다 바람직하게는 150 내지 200 mg/m^2/일의 용량으로 4 내지 8주기, 바람직하게는 5 내지 7주기, 보다 바람직하게는 6주기 동안 28일 주기의 1일차 내지 5일차 각각에 투여되는, 방사성약제 화합물.

[0029] 14. 실시형태 8 내지 13에 있어서, 상기 대상체는 양성 메틸화 O-6-메틸구아닌-DNA 메틸트랜스퍼라제 프로모터 상태를 갖는 대상체로부터 선택되는, 방사성약제 화합물.

[0030] 15. 실시형태 1 내지 14에 있어서, 0.925 GBq(25 mCi) 내지 29.6 GBq(800 mCi), 바람직하게는 1.48 GBq(40 mCi) 내지 18.5 GBq(500 mCi), 바람직하게는 1.85 GBq(50 mCi) 내지 14.8 GBq(400 mCi), 보다 바람직하게는 3.7 GBq(100 mCi) 내지 11.1 GBq(300 mCi)의 범위, 보다 더 바람직하게는 약 3.7 GBq(100 mCi), 5.55 GBq(150 mCi), 7.4 GBq(200 mCi) 또는 9.25 GBq(250 mCi)의 용량으로 투여되는, 방사성약제 화합물.

[0031] 16. 실시형태 1 내지 15에 있어서, 상기 방사성약제 화합물은 1 내지 8회, 바람직하게는 2 내지 7회, 보다 바람직하게는 4 내지 6회 투여되고, 상기 방사성약제 화합물의 매 2회의 투여 사이에 치료 간격이 있는, 방사성약제 화합물.

[0032] 17. 실시형태 1 내지 16에 있어서, 상기 방사성약제 화합물의 투여는 2주, 또는 3주, 또는 4주, 또는 5주 또는 심지어 6주, 바람직하게는 3 및/또는 4주, 보다 바람직하게는 3주마다의 치료 간격을 포함하는, 방사성약제 화합물.

[0033] 18. 실시형태 1 내지 17에 있어서, 상기 방사성약제 화합물의 제1 용량은 방사선 요법의 개시 1 내지 20일, 바람직하게는 3 내지 15일, 보다 바람직하게는 7 내지 10일 전에 투여되는, 방사성약제 화합물.

[0034] 19. 실시형태 1 내지 18에 있어서, 상기 방사선 요법 유도는 4 내지 8주, 바람직하게는 6주의 기간 동안 주당 3 내지 7일의 기간, 바람직하게는 약 5일 동안 1 Gy 내지 4 Gy/일, 바람직하게는 약 2 Gy/일의 선량으로 수행되는, 방사성약제 화합물.

[0035] 20. 실시형태 1 내지 19에 있어서, 상기 방사선 요법은 연속 5일 동안 수행되고 이어서 연속 6주 동안 2일 휴식하는, 방사성약제 화합물.

[0036] 21. 실시형태 1 내지 20에 있어서, 상기 방사선 요법은 전뇌 방사선 요법인, 방사성약제 화합물.

[0037] 22. 실시형태 1 내지 21에 있어서, 상기 대상체는 치료에 대해 정의된 바와 동일한 방사성약제 화합물을 사용하지만 M은 영상화에 적합한 방사성 금속, 바람직하게는 ^{68}Ga, ^{67}Ga 또는 ^{64}Cu, 보다 바람직하게는 ^{68}Ga인 SPECT/CT 또는 PET/CT 또는 SPECT/MRI, PET/MRI 영상화에 의한 치료를 위해 선택되는, 방사성약제 화합물.

[0038] 23. 실시형태 1 내지 22에 있어서, 상기 대상체는 교모세포종으로 새로 진단되거나 재발성 교모세포종을 앓고 있는, 방사성약제 화합물.

[0039] 24. 실시형태 1 내지 23에 있어서, 상기 대상체는 교모세포종으로 새로 진단되고 양성 메틸화 O-6-메틸구아닌-DNA 메틸트랜스퍼라제 프로모터 상태를 갖고, 상기 방사성약제 화합물은 방사선 요법 및 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드와 조합하여 상기 대상체에 투여되고, 상기 방사성약제 화합물의 제1 용량은 바람직하게는 방사선 요법 개시 7 내지 10일 전에 투여되는, 방사성약제 화합물.

[0040] 25. 실시형태 1 내지 24에 있어서, 상기 대상체는 교모세포종으로 새로 진단되고 음성 메틸화 O-6-메틸구아닌-DNA 메틸트랜스퍼라제 프로모터 상태를 갖고, 상기 방사성약제 화합물은 방사선 요법과 조합하여 상기 대상체에 투여되지만 테모졸로미드와 같은 다른 화학요법제와 조합하여 투여되지 않고; 상기 방사성약제 화합물의 2회의 투여 사이의 치료 간격은 처음 2회 간격 동안 4주이고, 3회 및 임의의 후속 간격 동안 3주이고; 상기 방사성약제 화합물의 제1 용량은 바람직하게는 방사선 요법 개시 7 내지 10일 전에 투여되는, 방사성약제 화합물.

[0041] 26. 교모세포종의 치료를 필요로 하는 대상체에서 교모세포종을 치료하는 방법으로서, 바람직하게는 유효 선량의 전리 방사선을 대상체에 조사하는 단계와 조합하여 유효량의 방사성약제 화합물을 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0042] 27. 실시형태 26에 있어서, 상기 방사성약제 화합물은 하기 화학식의 화합물인, 방법:

[0043] M-C-S-P

[0044] (식 중, M은 방사성 핵종이고;

[0045] C는 상기 방사성 핵종을 킬레이트할 수 있는 킬레이트제이고;

[0046] S는 C와 P 사이에 공유 연결된 선택적 스페이서이고;

[0047] P는 S를 통해 직접적으로 또는 간접적으로 C에 공유 연결된 소마토스타틴 수용체 결합 펩티드임).

[0048] 28. 실시형태 26 또는 27에 있어서, M은 ^{90}Y, ^{131}I, ^{121}Sn, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{59}Fe, ^{89}Sr, ^{198}Au, ^{203}Hg, ^{212}Pb, ^{165}Dy, ^{103}Ru, ^{149}Tb, ^{161}Tb, ^{213}Bi, ^{166}Ho, ^{165}Er, ^{169}Er, ^{153}Sm, ^{177}Lu, ^{213}Bi, ^{223}Ra, ^{225}Ac, ^{227}Ac, ^{227}Th, ^{211}At, ^{67}Cu, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{161}Tb, ^{175}Yb, ^{105}Rh, ^{166}Dy, ^{199}Au, ^{44}Sc, ^{149}Pm, ^{151}Pm, ^{142}Pr, ^{143}Pr, ^{76}As, ^{111}Ag 및 ^{47}Sc로부터 선택되고, 바람직하게는 ^{177}Lu인, 방법.

[0049] 29. 실시형태 26 내지 28에 있어서, C는 DOTA(테트락세탄), 트리족세탄, DOTAGA, DTPA, NTA, EDTA, DO3A, TETA, NOTA, NOTAGA, NODAGA, NODASA, NODAPA, 및 AAZTA(예를 들어, AAZTA5) 킬레이트제로부터 선택되고, 바람직하게는 DOTA, DOTAGA, NOTA 또는 DTPA 킬레이트제이고, 보다 바람직하게는 DOTA 킬레이트제인, 방법.

[0050] 30. 실시형태 26 내지 29에 있어서, P는 옥트레오티드, 옥트레오테이트, 사토레오티드, 란레오티드, 바프레오티드 및 파시레오티드로부터 선택되고, 바람직하게는 옥트레오티드 및 옥트레오테이트로부터 선택되는, 방법.

[0051] 31. 실시형태 26 내지 30에 있어서, 방사성약제 화합물은 DOTA-OC, DOTA-TOC(에도트레오티드), DOTA-NOC, DOTA-TATE(옥소도트레오티드), 사토레오티드 테트락세탄, DOTA-LAN 및 DOTA-VAP로부터 선택되고, 바람직하게는 DOTA-TOC 및 DOTA-TATE로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 DOTA-TATE인, 방법.

[0052] 32. 실시형태 26 내지 31에 있어서, 방사성약제 화합물은 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TOC(^{177}Lu-에도트레오티드) 또는 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE(177Lu-옥소도트레오티드)이고, 보다 바람직하게는 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE(^{177}Lu-옥소도트레오티드)인, 방법.

[0053] 33. 실시형태 26 내지 32에 있어서, 치료적 유효량의 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[0054] 34. 실시형태 33에 있어서, 상기 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드는 50 내지 100 mg/m^2/일, 바람직하게는 약 75 mg/m^2/일의 용량으로 4 내지 8주, 바람직하게는 5 내지 7주, 보다 바람직하게는 6주의 초기 기간 동안 매일 투여되는(유도 단계 동안), 방법.

[0055] 35. 실시형태 33 또는 34에 있어서, 조사 및 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드의 투여는 둘 모두 동일한 날에 개시되는, 방법.

[0056] 36. 실시형태 33 내지 35에 있어서, 상기 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드는 중단 없이 조사와 병용 투여되는(예를 들어, 조사의 첫날부터 마지막 날까지), 방법.

[0057] 37. 실시형태 33 내지 36에 있어서, 상기 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드는, 예를 들어 6주(± 1주)의 기간 동안의 방사선 요법과의 병용 투여 동안 제1 일일 용량(바람직하게는 50 내지 100 mg/m^2/일, 보다 바람직하

게는 75 mg/m^2/일)으로, 그리고 예를 들어 최대 24주의 기간 동안 방사선 요법과의 병용 투여 후, 유지 단계(maintenance phase) 동안 제2 일일 용량으로 매일 투여되고, 여기서 상기 제2 일일 용량은 제1 일일 용량의 적어도 2배이고 바람직하게는 상기 제2 용량은 28일 주기의 1일차 내지 5일차 각각에 투여되는, 방법.

[0058] 38. 실시형태 33 내지 37에 있어서, 상기 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드는 유지 단계 동안 50 내지 400 mg/m^2/일, 바람직하게는 75 내지 300 mg/m^2/일, 보다 바람직하게는 150 내지 200 mg/m^2/일의 용량으로 4 내지 8주기, 바람직하게는 5 내지 7주기, 보다 바람직하게는 6주기 동안 28일 주기의 1일차 내지 5일차 각각에 투여되는, 방법.

[0059] 39. 실시형태 33 내지 38에 있어서, 상기 대상체는 양성 메틸화 O-6-메틸구아닌-DNA 메틸트랜스퍼라제 프로모터 상태를 갖는 대상체로부터 선택되는, 방법.

[0060] 40. 실시형태 26 내지 39에 있어서, 상기 방사성약제 화합물은 0.925 GBq(25 mCi) 내지 29.6 GBq(800 mCi), 바람직하게는 1.48 GBq(40 mCi) 내지 18.5 GBq(500 mCi), 바람직하게는 1.85 GBq(50 mCi) 내지 14.8 GBq(400 mCi), 보다 바람직하게는 3.7 GBq(100 mCi) 내지 11.1 GBq(300 mCi)의 범위, 보다 더 바람직하게는 약 3.7 GBq(100 mCi), 5.55 GBq(150 mCi), 7.4 GBq(200 mCi) 또는 9.25 GBq(250 mCi)의 용량으로 투여되는, 방법.

[0061] 41. 실시형태 26 내지 40에 있어서, 상기 방사성약제 화합물은 1 내지 8회, 바람직하게는 2 내지 7회, 보다 바람직하게는 4 내지 6회 투여되고, 상기 방사성약제 화합물의 매 2회의 투여 사이에 치료 간격이 있는, 방법.

[0062] 42. 실시형태 26 내지 41에 있어서, 상기 방사성약제 화합물은 2주, 또는 3주, 또는 4주, 또는 5주 또는 심지어 6주, 바람직하게는 3 및/또는 4주, 보다 바람직하게는 3주마다의 치료 간격을 포함하는, 방법.

[0063] 43. 실시형태 26 내지 42에 있어서, 상기 방사성약제 화합물의 제1 용량은 조사 개시 1 내지 20일, 바람직하게는 3 내지 15일, 보다 바람직하게는 7 내지 10일 전에 투여되는, 방법.

[0064] 44. 실시형태 26 내지 33에 있어서, 상기 조사 유도는 4 내지 8주, 바람직하게는 6주의 기간 동안 주당 3 내지 7일의 기간, 바람직하게는 약 5일 동안 1 Gy 내지 4 Gy/일, 바람직하게는 약 2 Gy/일의 선량으로 수행되는, 방법.

[0065] 45. 실시형태 26 내지 44에 있어서, 상기 조사는 연속 5일 동안 수행되고 이어서 연속 6주 동안 2일 휴식하는, 방법.

[0066] 46. 실시형태 26 내지 45에 있어서, 상기 조사는 전뇌 조사인, 방법.

[0067] 47. 실시형태 26 내지 46에 있어서, 상기 대상체는 치료에 대해 정의된 바와 동일한 방사성약제 화합물을 사용하지만 상기 대상체 내의 영상화 흡수에 적합한 상기 방사성약제 화합물을 평가함으로써 ^{177}Lu 대신 영상화에 적합한 방사성 금속, 바람직하게는 ^{68}Ga, ^{67}Ga 또는 6^{4}Cu, 보다 바람직하게는 ^{68}Ga을 사용하는 SPECT/CT 또는 PET/CT 또는 SPECT/MRI, PET/MRI 영상화에 의한 치료를 위해 선택되는, 방법.

[0068] 48. 실시형태 26 내지 47에 있어서, 상기 대상체는 교모세포종으로 새로 진단되거나 재발성 교모세포종을 앓고 있는, 방법.

[0069] 49. 실시형태 26 내지 48에 있어서, 상기 대상체는 교모세포종으로 새로 진단되고 양성 메틸화 O-6-메틸구아닌-DNA 메틸트랜스퍼라제 프로모터 상태를 갖고, 상기 방사성약제 화합물은 방사선 요법 및 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드와 조합하여 상기 대상체에 투여되고, 상기 방사성약제 화합물의 제1 용량은 바람직하게는 조사 개시 7 내지 10일 전에 투여되는, 방법.

[0070] 50. 실시형태 26 내지 49에 있어서, 상기 대상체는 교모세포종으로 새로 진단되고 음성 메틸화 O-6-메틸구아닌-DNA 메틸트랜스퍼라제 프로모터 상태를 갖고, 상기 방사성약제 화합물은 방사선 요법과 조합하여 상기 대상체에 투여되지만 테모졸로미드와 같은 다른 화학요법제와 조합하여 투여되지 않고; 상기 방사성약제 화합물의 2회의 투여 사이의 치료 간격은 처음 2회 간격 동안 4주이고, 3회 및 임의의 후속 간격 동안 3주이고; 상기 방사성약제 화합물의 제1 용량은 바람직하게는 조사 개시 7 내지 10일 전에 투여되는, 방법.

[0071] 51. 교모세포종의 치료를 필요로 하는 대상체에서 교모세포종을 치료하는 데 사용하기 위한 약물의 제조에서의 방사성약제 화합물의 용도로서, 치료적 유효량은 상기 방사성약제 화합물의 바람직하게는 방사선 요법과 조합하여 상기 대상체에 투여되는, 용도.

[0072] 52. 실시형태 51에 있어서, 상기 방사성약제 화합물은 하기 화학식의 화합물인, 용도:

[0073] M-C-S-P

[0074] (식 중, M은 방사성 핵종이고;

[0075] C는 상기 방사성 핵종을 킬레이트할 수 있는 킬레이트제이고;

[0076] S는 C와 P 사이에 공유 연결된 선택적 스페이서이고;

[0077] P는 S를 통해 직접적으로 또는 간접적으로 C에 공유 연결된 소마토스타틴 수용체 결합 펩티드임).

[0078] 53. 실시형태 51 또는 52에 있어서, M은 ^{90}Y, ^{131}I, ^{121}Sn, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{59}Fe, ^{89}Sr, ^{198}Au, ^{203}Hg, ^{212}Pb, ^{165}Dy, ^{103}Ru, ^{149}Tb, ^{161}Tb, ^{213}Bi, ^{166}Ho, ^{165}Er, ^{169}Er, ^{153}Sm, ^{177}Lu, ^{213}Bi, ^{223}Ra, ^{225}Ac, ^{227}Ac, ^{227}Th, ^{211}At, ^{67}Cu, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{161}Tb, ^{175}Yb, ^{105}Rh, ^{166}Dy, ^{199}Au, ^{44}Sc, ^{149}Pm, ^{151}Pm, ^{142}Pr, ^{143}Pr, ^{76}As, ^{111}Ag 및 ^{47}Sc로부터 선택되고, 바람직하게는 ^{177}Lu인, 용도.

[0079] 54. 실시형태 51 내지 53에 있어서, C는 DOTA(테트락세탄), 트리족세탄, DOTAGA, DTPA, NTA, EDTA, DO3A, TETA, NOTA, NOTAGA, NODAGA, NODASA, NODAPA, 및 AAZTA(예를 들어, AAZTA5) 킬레이트제로부터 선택되고, 바람직하게는 DOTA, DOTAGA, NOTA 또는 DTPA 킬레이트제이고, 보다 바람직하게는 DOTA 킬레이트제인, 용도.

[0080] 55. 실시형태 51 내지 54에 있어서, P는 옥트레오티드, 옥트레오테이트, 사토레오티드, 란레오티드, 바프레오티드 및 파시레오티드로부터 선택되고, 바람직하게는 옥트레오티드 및 옥트레오테이트로부터 선택되는, 용도.

[0081] 56. 실시형태 51 내지 55에 있어서, 방사성약제 화합물은 DOTA-OC, DOTA-TOC(에도트레오티드), DOTA-NOC, DOTA-TATE(옥소도트레오티드), 사토레오티드 테트락세탄, DOTA-LAN 및 DOTA-VAP로부터 선택되고, 바람직하게는 DOTA-TOC 및 DOTA-TATE로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 DOTA-TATE인, 용도.

[0082] 57. 실시형태 51 내지 56에 있어서, 방사성약제 화합물은 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TOC(^{177}Lu-에도트레오티드) 또는 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE(^{177}Lu-옥소도트레오티드)이고, 보다 바람직하게는 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE(^{177}Lu-옥소도트레오티드)인, 용도.

[0083] 58. 실시형태 51 내지 57에 있어서, 상기 방사성약제 화합물은 방사선 요법 및 치료적 유효량의 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드와 조합하여 상기 대상체에 투여되는, 용도.

[0084] 59. 실시형태 58에 있어서, 상기 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드는 50 내지 100 mg/m^2/일, 바람직하게는 약 75 mg/m^2/일의 용량으로 4 내지 8주, 바람직하게는 5 내지 7주, 보다 바람직하게는 6주의 초기 기간 동안 매일 투여되는(유도 단계 동안), 용도.

[0085] 60. 실시형태 58 또는 59에 있어서, 방사선 요법 및 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드의 투여는 둘 모두 동일한 날에 개시되는, 용도.

[0086] 61. 실시형태 58 내지 60에 있어서, 상기 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드는 중단 없이 방사선 요법과 병용 투여되는(예를 들어, 방사선 요법의 첫날부터 마지막 날까지), 용도.

[0087] 62. 실시형태 58 내지 61에 있어서, 상기 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드는, 예를 들어 6주(± 1주)의 기간 동안의 방사선 요법과의 병용 투여 동안 제1 일일 용량(바람직하게는 50 내지 100 mg/m^2/일, 보다 바람직하게는 75 mg/m^2/일)으로, 그리고 예를 들어 최대 24주의 기간 동안 방사선 요법과의 병용 투여 후, 유지 단계(maintenance phase) 동안 제2 일일 용량으로 매일 투여되고, 여기서 상기 제2 일일 용량은 제1 일일 용량의 적어도 2배이고 바람직하게는 상기 제2 용량은 28일 주기의 1일차 내지 5일차 각각에 투여되는, 용도.

[0088] 63. 실시형태 58 내지 62에 있어서, 상기 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드는 유지 단계 동안 50 내지 400 mg/m^2/일, 바람직하게는 75 내지 300 mg/m^2/일, 보다 바람직하게는 150 내지 200 mg/m^2/일의 용량으로 4 내지 8주기, 바람직하게는 5 내지 7주기, 보다 바람직하게는 6주기 동안 28일 주기의 1일차 내지 5일차 각각에 투여되는, 용도.

[0089] 64. 실시형태 58 내지 63에 있어서, 상기 대상체는 양성 메틸화 O-6-메틸구아닌-DNA 메틸트랜스퍼라제 프로모터 상태를 갖는 대상체로부터 선택되는, 용도.

[0090] 65. 실시형태 51 내지 64에 있어서, 상기 방사성약제 화합물은 0.925 GBq(25 mCi) 내지 29.6 GBq(800 mCi), 바람직하게는 1.48 GBq(40 mCi) 내지 18.5 GBq(500 mCi), 바람직하게는 1.85 GBq(50 mCi) 내지 14.8 GBq(400 mCi), 보다 바람직하게는 3.7 GBq(100 mCi) 내지 11.1 GBq(300 mCi)의 범위, 보다 더 바람직하게는 약 3.7 GBq(100 mCi), 5.55 GBq(150 mCi), 7.4 GBq(200 mCi) 또는 9.25 GBq(250 mCi)의 용량으로 투여되는, 용도.

[0091] 66. 실시형태 51 내지 65에 있어서, 상기 방사성약제 화합물은 1 내지 8회, 바람직하게는 2 내지 7회, 보다 바람직하게는 4 내지 6회 투여되고, 상기 방사성약제 화합물의 매 2회의 투여 사이에 치료 간격이 있는, 용도.

[0092] 67. 실시형태 51 내지 66에 있어서, 상기 방사성약제 화합물의 투여는 2주, 또는 3주, 또는 4주, 또는 5주 또는 심지어 6주, 바람직하게는 3 및/또는 4주, 보다 바람직하게는 3주마다의 치료 간격을 포함하는, 용도.

[0093] 68. 실시형태 51 내지 67에 있어서, 상기 방사성약제 화합물의 제1 용량은 방사선 요법의 개시 1 내지 20일, 바람직하게는 3 내지 15일, 보다 바람직하게는 7 내지 10일 전에 투여되는, 용도.

[0094] 69. 실시형태 51 내지 68에 있어서, 상기 방사선 요법 유도는 4 내지 8주, 바람직하게는 6주의 기간 동안 주당 3 내지 7일의 기간, 바람직하게는 약 5일 동안 1 Gy 내지 4 Gy/일, 바람직하게는 약 2 Gy/일의 선량으로 수행되는, 용도.

[0095] 70. 실시형태 51 내지 69에 있어서, 상기 방사선 요법은 연속 5일 동안 수행되고 이어서 연속 6주 동안 2일 휴식하는, 용도.

[0096] 71. 실시형태 51 내지 70에 있어서, 상기 방사선 요법은 전뇌 방사선 요법인, 용도.

[0097] 72. 실시형태 51 내지 71에 있어서, 상기 대상체는 치료에 대해 정의된 바와 동일한 방사성약제 화합물을 사용하지만, 치료에 대해 정의된 바와 동일한 방사성약제 화합물을 사용하는 영상화에 적합한 방사성 금속을 사용하는 SPECT/CT 또는 PET/CT 또는 SPECT/MRI, PET/MRI 영상화에 의한 치료를 위해 선택되었지만, M은 영상화에 적합한 방사성 금속, 바람직하게는 ^{68}Ga, ^{67}Ga 또는 ^{64}Cu, 보다 바람직하게는 ^{68}Ga인, 용도.

[0098] 73. 실시형태 51 내지 72에 있어서, 상기 대상체는 교모세포종으로 새로 진단되거나 재발성 교모세포종을 앓고 있는, 용도.

[0099] 74. 실시형태 51 내지 73에 있어서, 상기 대상체는 교모세포종으로 새로 진단되고 양성 메틸화 O-6-메틸구아닌-DNA 메틸트랜스퍼라제 프로모터 상태를 갖고, 상기 방사성약제 화합물은 방사선 요법 및 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드와 조합하여 상기 대상체에 투여되고, 상기 방사성약제 화합물의 제1 용량은 바람직하게는 방사선 요법 개시 7 내지 10일 전에 투여되는, 용도.

[0100] 75. 실시형태 51 내지 74에 있어서, 상기 대상체는 교모세포종으로 새로 진단되고 음성 메틸화 O-6-메틸구아닌-DNA 메틸트랜스퍼라제 프로모터 상태를 갖고, 상기 방사성약제 화합물은 방사선 요법과 조합하여 상기 대상체에 투여되지만 테모졸로미드와 같은 다른 화학요법제와 조합하여 투여되지 않고; 상기 방사성약제 화합물의 2회의 투여 사이의 치료 간격은 처음 2회 간격 동안 4주이고, 3회 및 임의의 후속 간격 동안 3주이고; 상기 방사성약제 화합물의 제1 용량은 바람직하게는 방사선 요법 개시 7 내지 10일 전에 투여되는, 용도.

[0101] 76. 교모세포종의 치료를 필요로 하는 대상체에서 교모세포종을 치료하는 방법으로서, 유효량의 방사성약제 화합물을 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하고, 상기 방사성약제 화합물은 하기 화학식의 화합물인, 방법:

[0102] M-C-S-P

[0103] (식 중, M은 방사성 핵종이고;

[0104] C는 상기 방사성 핵종을 킬레이트할 수 있는 킬레이트제이고;

[0105] S는 C와 P 사이에 공유 연결된 선택적 스페이서이고;

[0106] P는 S를 통해 직접적으로 또는 간접적으로 C에 공유 연결된 소마토스타틴 수용체 결합 펩티드임),

[0107] 상기 방법은 유효 선량의 전리 방사선을 대상체에 조사하는 병용 단계를 포함하지 않음.

[0108] 77. 실시형태 76에 있어서, M은 ^{90}Y, ^{131}I, ^{121}Sn, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{59}Fe, ^{89}Sr, ^{198}Au, ^{203}Hg, ^{212}Pb, ^{165}Dy,

^{103}Ru, ^{149}Tb, ^{161}Tb, ^{213}Bi, ^{166}Ho, ^{165}Er, ^{169}Er, ^{153}Sm, ^{177}Lu, ^{213}Bi, ^{223}Ra, ^{225}Ac, ^{227}Ac, ^{227}Th, ^{211}At, ^{67}Cu, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{161}Tb, ^{175}Yb, ^{105}Rh, ^{166}Dy, ^{199}Au, ^{44}Sc, ^{149}Pm, ^{151}Pm, ^{142}Pr, ^{143}Pr, ^{76}As, ^{111}Ag 및 ^{47}Sc로부터 선택되고, 바람직하게는 ^{177}Lu인, 방법.

[0109] 78. 실시형태 76 또는 77에 있어서, C는 DOTA(테트락세탄), 트리족세탄, DTPA, NTA, EDTA, DO3A, TETA, NOTA, NOTAGA, NODOGA, NODASA, NODAPA 및 AAZTA(예를 들어, AAZTA5) 킬레이트제로부터 선택되고, 바람직하게는 DOTA, NOTA 또는 DTPA 킬레이트제이고, 보다 바람직하게는 DOTA 킬레이트제인, 방법.

[0110] 79. 실시형태 76 내지 78에 있어서, P는 옥트레오티드, 옥트레오테이트, 사토레오티드 란레오티드, 바프레오티드 및 파시레오티드로부터 선택되고, 바람직하게는 옥트레오티드 및 옥트레오테이트로부터 선택되는, 방법.

[0111] 80. 실시형태 76 내지 79에 있어서, 방사성약제 화합물은 DOTA-OC, DOTA-TOC(에도트레오티드), 사토레오티드 테트락세탄, DOTA-NOC, DOTA-TATE(옥소도트레오티드), DOTA-LAN 및 DOTA-VAP로부터 선택되고, 바람직하게는 DOTA-TOC 및 DOTA-TATE로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 DOTA-TATE인, 방법.

[0112] 81. 실시형태 76 내지 81에 있어서, 방사성약제 화합물은 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TOC(^{177}Lu-에도트레오티드) 또는 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE(^{177}Lu-옥소도트레오티드)이고, 보다 바람직하게는 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE(^{177}Lu-옥소도트레오티드)인, 방법.

[0113] 82. 실시형태 76 내지 81에 있어서, 상기 방사성약제 화합물은 0.925 GBq(25 mCi) 내지 29.6 GBq(800 mCi), 바람직하게는 1.48 GBq(40 mCi) 내지 18.5 GBq(500 mCi), 바람직하게는 1.85 GBq(50 mCi) 내지 14.8 GBq(400 mCi), 보다 바람직하게는 3.7 GBq(100 mCi) 내지 11.1 GBq(300 mCi)의 범위, 보다 더 바람직하게는 약 3.7 GBq(100 mCi), 5.55 GBq(150 mCi), 7.4 GBq(200 mCi) 또는 9.25 GBq(250 mCi)의 용량으로 투여되는, 방법.

[0114] 83. 실시형태 76 내지 82에 있어서, 상기 방사성약제 화합물은 1 내지 8회, 바람직하게는 2 내지 7회, 보다 바람직하게는 4 내지 6회 투여되고, 상기 방사성약제 화합물의 매 2회의 투여 사이에 치료 간격이 있는, 방법.

[0115] 84. 실시형태 76 내지 83에 있어서, 상기 방사성약제 화합물의 투여는2주, 또는 3주, 또는 4주, 또는 5주 또는 심지어 6주, 바람직하게는 3주마다의 치료 간격을 갖는, 2 내지 7 주기의 치료를 포함하는, 방법.

[0116] 85. 실시형태 76 내지 84에 있어서, 상기 대상체는 치료에 대해 정의된 바와 동일한 방사성약제 화합물을 사용하지만 상기 대상체 내의 영상화 흡수에 적합한 상기 방사성약제 화합물을 평가함으로써 ^{177}Lu 대신 영상화에 적합한 방사성 금속, 바람직하게는 ^{68}Ga, ^{67}Ga 또는 ^{64}Cu, 보다 바람직하게는 ^{68}Ga를 사용하는 SPECT/CT 또는 PET/CT 또는 SPECT/MRI, PET/MRI 영상화에 의한 치료를 위해 선택되는, 방법.

[0117] 86. 실시형태 76 내지 85에 있어서, 상기 대상체는 교모세포종으로 새로 진단되거나 재발성 교모세포종을 앓고 있으며, 특히 상기 대상체는 재발성 교모세포종을 앓고 있는, 방법.

[0118] 87. 실시형태 76 내지 86에 있어서, 상기 대상체는 재발성 교모세포종을 앓고 있으며, 상기 방법은 알킬화제, 예를 들어 테모졸로미드를 투여하는 병용 단계를 포함하지 않는, 방법.

[0119] 88. 실시형태 76 내지 87에 있어서, 상기 대상체는 재발성 교모세포종을 앓고 있으며, 상기 방법은 유효 선량의 전리 방사선을 대상체에 조사하는 병용 단계를 포함하지 않고, 테모졸로미드와 같은 알킬화제를 투여하는 병용 단계를 포함하지 않고, 상기 방법은 상기 방사성약제를 사용한 2 내지 7 주기의 치료를 포함하고, 상기 방사성약제 화합물의 2회의 투여 사이의 치료 간격은 3주인, 방법.

[0120] 실시형태 76 내지 88은 대안적으로 다음 형식으로도 표현될 수 있다:

[0121] 교모세포종의 치료를 필요로 하는 대상체에서 교모세포종을 치료하는 데 사용하기 위한 방사성약제 화합물로서, 치료적 유효량은 상기 방사성약제 화합물의 상기 대상체 등에 투여되는, 방사성약제 화합물.

[0122] 교모세포종의 치료를 필요로 하는 대상체 등에서 교모세포종을 치료하는 데 사용하기 위한 약물의 제조에서의 방사성약제 화합물의 용도.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0123] 본 개시내용은 방사선 요법, 및 선택적으로 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드와 조합하여 치료적 유효량의

방사성약제 화합물을 대상체에 투여함으로써 교모세포종의 치료를 필요로 하는 상기 대상체에서 교모세포종을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0124] 일반 정의

[0125] 설명 및 청구 범위 둘 모두에서, 단수형 용어("a" 및 "an" 및 "the")의 사용은 본원에서 달리 지시되거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한, 단수 및 복수 둘 모두를 포괄하는 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, "방사성 핵종 및 킬레이트제에 연결된 세포 수용체 결합 유기 모이어티의" 복합체에서와 같이, 용어 "포함하는(comprising)", "갖는(having)", "~을 갖는(being of)", "포함하는(including)" 및 "함유하는(containing)"은 달리 명시하지 않는 한 개방형 용어(즉, "포함하지만 이에 제한되지 않음"을 의미)로 간주되어야 한다. 또한, 실시형태에서 "포함하는" 또는 다른 개방형 용어가 사용될 때마다, 중간 용어 "본질적으로 구성되는" 또는 폐쇄 용어 "구성되는"을 사용하여 동일한 실시형태가 더 좁게 청구될 수 있음을 이해해야 한다.

[0126] 용어 "약" 또는 "대략"은 본원에서 다음의 값이 ± 20%, 바람직하게는 ± 10%, 보다 바람직하게는 ± 5%, 보다 더 바람직하게는 ± 2%, 보다 더 바람직하게는 ± 1%로 다를 수 있다는 것을 의미한다.

[0127] 달리 정의되지 않는 한, "%"는 본원에서 중량 퍼센트(wt%)를 의미하며, 중량 퍼센트에 따른 중량(w/w%)으로도 지칭된다.

[0128] "총 농도"는 하나 이상의 개별 농도의 합을 지칭한다.

[0129] "수용액"은 물에 하나 이상의 용질이 용해된 용액을 지칭한다.

[0130] 어구 "~의 치료" 및 "치료하는"은 질환, 장애, 또는 이의 증상의 개선 또는 중지를 포함한다. 특히, 종양의 치료와 관련하여, 용어 "치료"는 종양의 성장의 억제 또는 종양의 크기의 감소를 지칭할 수 있다.

[0131] 본원에서 사용된 바와 같은 "교모세포종"은 IV 등급 성상세포종 뇌종양에 속하는 공격성 뇌종양을 지칭한다. 용어 교모세포종은 또는 이의 변이체 신경교육종, 거대 세포 교모세포종 및 소세포 교모세포종을 포함한다. 이 종양에서 세포는 크기와 형상이 다양하기 때문에, 즉 이들은 다형성이기 때문에 교모세포종은 교모세포종 다형체(GBM)라고도 한다.

[0132] 국제 단위계와 일치하는 "MBq"는 방사능 단위 "메가베크렐(megabecquerel)"의 약어이다.

[0133] 본원에서 사용된 바와 같은 "PET"는 양전자-방출 단층촬영을 의미한다.

[0134] 본원에서 사용된 바와 같은 "SPECT"는 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영을 의미한다.

[0135] 본원에서 사용된 바와 같은 "MRI"는 자기 공명 영상을 의미한다.

[0136] 본원에서 사용된 바와 같은 "CT"는 컴퓨터 단층촬영을 의미한다.

[0137] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 화합물의 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 대상체의 생물학적 또는 의학적 반응을 일으키는, 예를 들어, 증상을 개선하거나, 질병을 완화하거나, 질환 진행을 늦추거나 지연시키거나, 질환을 예방하는 화합물의 양을 지칭한다.

[0138] 상호교환적으로 사용되는 용어 "환자" 및 "대상체'는 예를 들어 암에 걸린 대상체를 포함하는 인간을 지칭한다.

[0139] "상업적 용도"는 약물 제품을 지칭하고, 예를 들어, 약제학적 수용액은 보건당국, 예를 들어, US-FDA 또는 EMA에 의해 요구되는 모든 약물 제품 품질 및 안정성 요건을 준수함으로써 이러한 보건당국에 의한 판매 허가를 얻을 수 있고(바람직하게는 얻었고), 약제 생산 장소로부터 또는 장소에서 상업적 규모로 제조될 수 있고(바람직하게는 제조되고), 그 다음에 품질 관리 시험 절차가 이어지며, 원거리에 있는 최종 사용자, 예를 들어, 병원 또는 환자에게 공급될 수 있다(바람직하게는 공급된다).

[0140] "조합"은 하나의 투여량 단위 형태의 고정된 조합, 또는 본 개시내용의 화합물과 조합 파트너(예를 들어 "치료제" 또는 "공동-제제"로도 지칭되는, 아래에 설명된 바와 같은 또 다른 약물)가 동시에 독립적으로 또는 시간 간격 내에서 별도로(특히 이들 시간 간격이 조합 파트너로 하여금 협동 효과, 예를 들어 상승 효과를 나타낼 수 있도록 하는 경우) 투여될 수 있는 조합 투여를 나타낸다. 단일 성분은 키트로 또는 별도로 패키징될 수 있다. 성분(예를 들어, 분말 또는 액체) 중 하나 또는 둘 모두는 투여 전에, 원하는 용량으로 재구성되거나 희석될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "공동-투여" 또는 "조합 투여" 등은 선택된 조합 파트너를 이를 필요로 하는 단일 대상체(예를 들어, 환자)에 투여하는 것을 포함하는 의미이며, 제제들이 반드시 동일한 투여 경로로

또는 동시에 투여되지는 않는 치료 섭생을 포함하도록 의도된다.

[0141] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "약제학적 조합"은 하나 이상의 치료제의 혼합 또는 조합으로부터 생성된 제품을 의미하며, 치료제의 고정된 및 비-고정된 조합을 둘 모두 포함한다. 용어 "고정된 조합"은 치료제, 예를 들어 방사성 표지된 소마토스타틴 결합 수용체 화합물 및 조합 파트너, 예를 들어 알킬화제가 둘 모두 단일 엔티티 또는 투여량의 형태로 동시에 환자에 투여됨을 의미한다. 용어 "비-고정된 조합"은 치료제, 예를 들어 방사성 표지된 소마토스타틴 결합 수용체 화합물 및 조합 파트너, 예를 들어 알킬화제가 둘 다 별도의 엔티티로서 동시에, 병용적으로 또는 특정 시간 제한 없이 순차적으로 환자에게 투여됨을 의미하고, 이러한 투여는 환자의 체내에서 치료적 유효 수준의 두 화합물을 제공한다. 후자는 또한 칵테일 요법, 예를 들어 세 가지 이상의 치료제의 투여에 적용된다.

[0142] 본 개시내용의 치료 방법에서의 방사성약제 화합물

[0143] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "방사성약제"는 전형적으로 금속 성질의 방사성 핵종 원소로 표지된 약제학적 화합물을 지칭한다. 따라서, 방사성약제 화합물은 방사성 핵종을 포함하고 SSTR, 예를 들어 적어도 SSTR2 수용체에 대한 특이적 결합 친화성을 갖는 SSTR 결합 화합물이다.

[0144] 따라서, 방사성 표지된 소마토스타틴 수용체 결합 화합물은 방사성 핵종을 포함하고 소마토스타틴 수용체에 대한 특이적 결합 친화성을 갖는 화합물이다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 상기 방사성 표지된 소마토스타틴 수용체 결합 화합물은 적어도 SSTR2 수용체에 대한 특이적 결합 친화성을 갖는다.

[0145] 본 개시내용의 이들 및 다른 실시형태에서, 상기 방사성약제 화합물은 하기 화학식의 화합물이다:

[0146] M-C-S-P

[0147] ● (식 중, M은 방사성 핵종이고;

[0148] ● C는 상기 방사성 핵종을 킬레이트할 수 있는 킬레이트제이고;

[0149] ● S는 C와 P 사이에 공유 연결된 선택적 스페이서이고;

[0150] ● P는 S를 통해 예를 들어 N-말단을 통해 직접적으로 또는 간접적으로 C에 공유 연결된 소마토스타틴 수용체 결합 펩티드임).

[0151] 이러한 방사성약제 화합물은 옥트레오티드, 옥트레오테이트, 란레오티드, 바프레오티드 및 파시레오티드로부터 선택되고, 바람직하게는 옥트레오티드 및 옥트레오테이트로부터 선택될 수 있다.

[0152] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 방사성 핵종 M은 PRRT에 적합한 선택된 방사성 핵종 동위원소이다.

[0153] 이러한 적합한 방사성 핵종 M의 예는 비제한적으로 ^{90}Y, ^{131}I, ^{121}Sn, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{59}Fe, ^{89}Sr, ^{198}Au, ^{203}Hg, ^{212}Pb, ^{165}Dy, ^{103}Ru, ^{149}Tb, ^{161}Tb, ^{213}Bi, ^{166}Ho, ^{165}Er, ^{169}Er, ^{153}Sm, ^{177}Lu, ^{213}Bi, ^{223}Ra, ^{225}Ac, ^{227}Ac, ^{227}Th, ^{211}At, ^{67}Cu, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{161}Tb, ^{175}Yb, ^{105}Rh, ^{166}Dy, ^{199}Au, ^{44}Sc, ^{149}Pm, ^{151}Pm, ^{142}Pr, ^{143}Pr, ^{76}As, ^{111}Ag 및 ^{47}Sc를 포함하고, 바람직하게는 ^{177}Lu이다.

[0154] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "킬레이트제"는 방사성 핵종과 비공유 결합을 형성하여 안정한 방사성 핵종 복합체를 형성할 수 있는 작용기를 포함하는 유기 모이어티를 지칭한다. 본 개시내용의 맥락에서 킬레이트제는 1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산(DOTA), 디에틸렌트리아민펜타아세트산(DTPA), 니트릴로트리아세트산(NTA), 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7-트리아세트산(DO3A), 트리에틸렌테트라민 TETA, 1,4,7-트리아자사이클로노난-1,4,7-트리아세트산(NOTA)일 수 있다. 본 개시내용의 많은 실시형태에서, 킬레이트제는 DOTA이다.

[0155] 이러한 킬레이트제는 소마토스타틴 수용체 결합 펩티드에 직접 연결되거나 링커 분자를 통해 연결되며, 바람직하게는 직접 연결된다. 연결 결합(들)은 세포 수용체 결합 유기 모이어티(링커)와 킬레이트제 사이의 공유 또는 비공유 결합(들)이며, 바람직하게는 결합(들)은 공유 결합이다.

[0156] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "소마토스타틴 수용체 결합 펩티드"는 소마토스타틴 수용체에 대한 특이적 결합 친화성을 갖는 펩티드 모이어티를 지칭한다. 이러한 소마토스타틴 수용체 결합 펩티드는 옥트레오티드, 옥트레오테이트, 란레오티드, 바프레오티드 및 파시레오티드로부터 선택되고, 바람직하게는 옥트레오티드 및 옥트레

오테이트로부터 선택될 수 있다.

[0157] 본 개시내용의 방법의 많은 실시형태에 따르면, 킬레이트제에 연결된 소마토스타틴 수용체 결합 펩티드는 DOTA-OC, DOTA-TOC(에도트레오티드), DOTA-NOC, DOTA-TATE(옥소도트레오티드), DOTA-LAN 및 DOTA-VAP로부터 선택된다. 이들 실시형태 중 다수에서, 소마토스타틴 수용체 결합 펩티드는 DOTA-TOC 또는 DOTA-TATE이다. 이러한 많은 실시형태에서, 소마토스타틴 수용체 결합 펩티드는 DOTA-TATE이다.

[0158] 일 실시형태에서, 개시내용의 방사성약제 화합물은 ^{177}Lu-DOTA-TOC(^{177}Lu-에도트레오티드) 또는 ^{177}Lu-DOTA-TATE(^{177}Lu-옥소도트레오티드), 보다 바람직하게는 ^{177}Lu-DOTA-TATE(^{177}Lu-옥소도트레오티드)이다.

[0159] 본 개시내용의 많은 실시형태는 상기 방사성약제 화합물을 사용한 조합 요법을 포괄한다.

[0160] 방사성약제 화합물은 교모세포종의 치료를 필요로 하는 대상체에서 교모세포종을 치료하는 데 사용하기 위한 것으로, 치료적 유효량의 상기 방사성약제 화합물은 상기 대상체에 투여된다.

[0161] 일 실시형태에서, 상기 방사성약제 화합물은 0.925 GBq(25 mCi) 내지 29.6 GBq(800 mCi), 바람직하게는 1.48 GBq(40 mCi) 내지 18.5 GBq(500 mCi), 바람직하게는 1.85 GBq(50 mCi) 내지 14.8 GBq(400 mCi), 보다 바람직하게는 3.7 GBq(100 mCi) 내지 11.1 GBq(300 mCi)의 범위, 보다 더 바람직하게는 약 3.7 GBq(100 mCi), 5.55 GBq(150 mCi), 7.4 GBq(200 mCi) 또는 9.25 GBq(250 mCi)의 용량으로 투여된다.

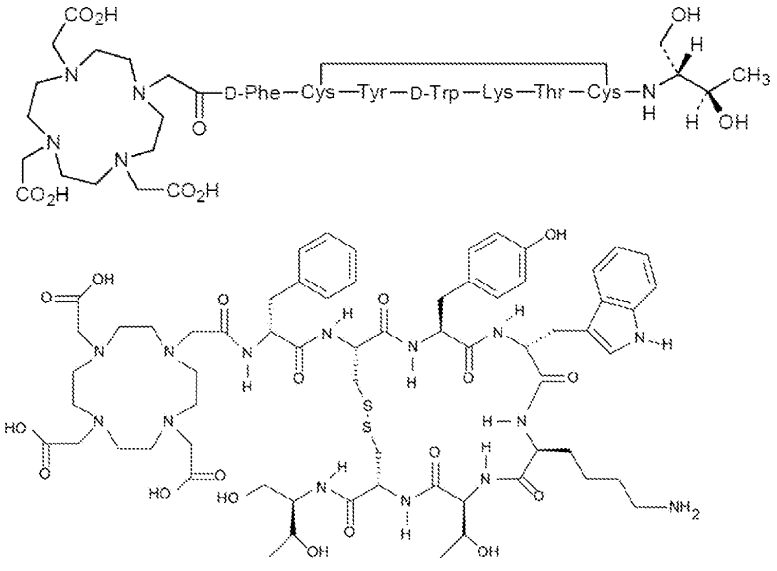
[0162] 또 다른 실시형태에서, 상기 사용하기 위한 방사성약제 화합물은 유도 단계에서 치료당 1 내지 8회, 바람직하게는 치료당 2 내지 7회, 보다 바람직하게는 치료당 4 내지 6회 투여된다. 사용하기 위한 방사성약제 화합물은 2주, 또는 3주, 또는 4주, 또는 5주 또는 심지어 6주, 바람직하게는 3 또는 4주, 보다 바람직하게는 3주마다의 치료 간격을 포함할 수 있다.

[0163] 따라서, 세포 수용체 결합 모이어티 및 킬레이트제는 함께 다음의 분자를 형성할 수 있고:

[0164] DOTA-OC: [DOTA^{0},D-Phe^{1}]옥트레오티드,

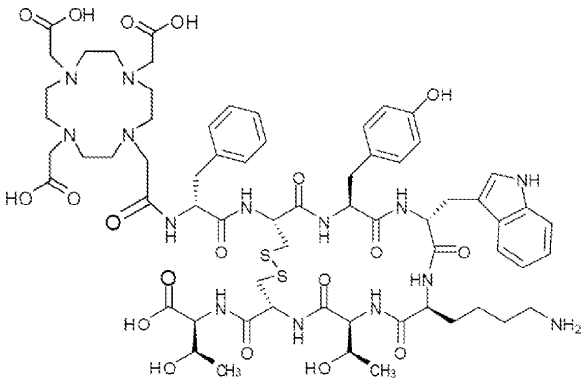
[0165] DOTA-TOC: [DOTA^{0},D-Phe^{1},Tyr^{3}]옥트레오티드, 에도트레오티드(INN),

[0166] 이는 다음의 화학식으로 표시되고:

[0167] 

[0168] DOTA-NOC: [DOTA^{0}, D-Phe^{1},1-Nal^{3}]옥트레오티드,

[0169] DOTA-TATE: [DOTA^{0},D-Phe^{1},Tyr^{3}]옥트레오테이트, DOTA-Tyr^{3}-옥트레오테이트, DOTA-d-Phe-Cys-Tyr-d-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr(사이클로 2,7), 옥소도트레오티드(INN), 이는 다음의 화학식으로 표시된다:

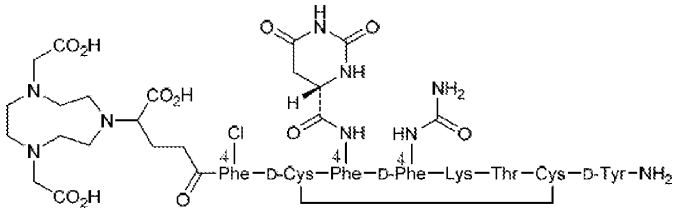


[0170]

[0171] DOTA-LAN: [$DOTA^{0}$,D-β-Nal^{1}]란레오티드,

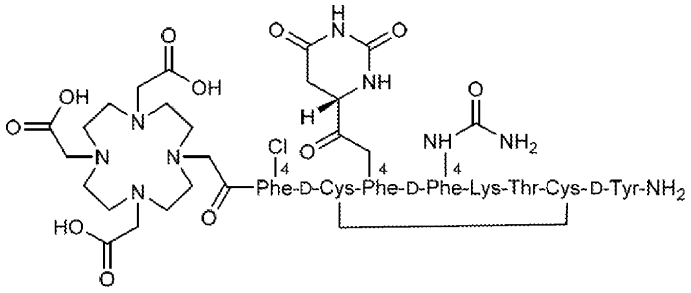
[0172] DOTA-VAP: [$DOTA^{0}$,D-Phe^{1},Tyr^{3}]바프레오티드.

[0173] 사토레오티드 트리족세탄



[0174]

[0175] 사토레오티드 테트락세탄

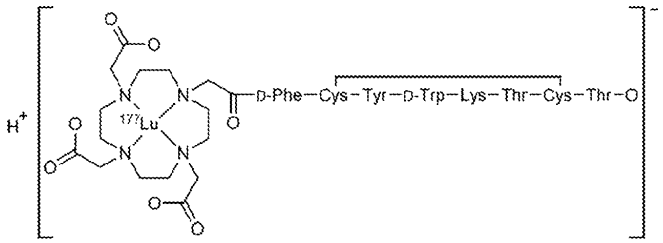


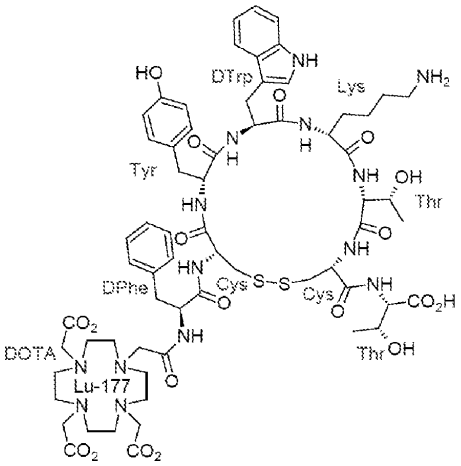
[0176]

[0177] 조합 요법에 사용하기 위한 본 개시내용의 일반적인 "킬레이트제에 연결된 세포 수용체 결합 모이어티" 분자는 DOTA-TOC, DOTA-TATE 및 사토레오티드 테트락세탄이고, 보다 바람직하게는 분자는 DOTA-TATE이다.

[0178] 더 구체적으로, 본 개시내용의 많은 실시형태에서, 본 발명에 따른 방사성 핵종 및 킬레이트제에 연결된 세포 수용체 결합 모이어티에 의해 형성된 복합체는 루테튬(177Lu) 옥소도트레오티드(INN)로도 지칭되는 ^{177}Lu-DOTA-TATE, 즉, 수소[N-{[4,7,10-트리스(카르복시라토-κ*O*-메틸)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1-일-κ$^{4}N^{1}$,N^{4},N^{7},N^{10}]아세틸-κ*O*}-D-페닐알라닐-L-시스테이닐-티로실-D-트립토필-L-리실-L-트레오닐-L-시스테이닐-L-트레오니나토 사이클릭 (2→7)-디설피드(4-)](177Lu)루테테이트(1-)이고,

[0179] 다음의 화학식으로 표시된다:



[0180] 

[0181] 상기 방사성 표지된 소마토스타틴 수용체 결합 화합물은 전형적으로 이를 필요로 하는 대상체에 치료적 유효량을 투여하기 위해 제형화된다.

[0182] 방사성 표지된 소마토스타틴 수용체 결합 화합물은 100 MBq/mL 이상의 용적측정 방사능을 제공하는 농도로 존재할 수 있다. 본 개시내용의 많은 실시형태에서, 용적측정 방사능은 250 MBq/mL 이상이다.

[0183] 본 개시내용의 많은 실시형태에서, 방사성 표지된 소마토스타틴 수용체 결합 화합물은 250 MBq/mL 내지 500 MBq/mL, 예를 들어 약 370 MBq/mL(10 mCi/mL)의 농도를 포함하는, 100 MBq/mL 내지 1000 MBq/mL 사이로 구성된 용적측정 방사능을 제공하는 농도로 존재할 수 있다.

[0184] 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 통상적으로 사용되는 임의의 것일 수 있으며, 활성 화합물(들)과의 용해도 및 반응성 결여와 같은 물리화학적 고려사항에 의해서만 제한된다.

[0185] 특히, 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제(들)는 이러한 약제학적으로 허용 가능한 부형제의 수많은 다른 부류로부터 선택될 수 있다. 이러한 부류의 예는 방사능 분해에 대한 안정화제, 완충액, 금속 이온 봉쇄제 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0186] 본원에서 사용된 바와 같은 "방사능 분해에 대한 안정화제"는 방사능 분해에 대해 유기 분자를 보호하는 안정화제를 지칭하며, 예를 들어, 방사성 핵종으로부터 방사된 감마선이 유기 분자의 원자 사이의 결합을 절단하고 라디칼이 형성될 때, 이어서, 해당 라디칼은 안정화제에 의해 소거되는데(scavenged), 이는 라디칼이 원치 않거나, 잠재적으로 비효과적이거나 또는 심지어 독성인 분자를 야기할 수 있는 임의의 다른 화학 반응을 겪는 것을 피하게 한다. 따라서, 해당 안정화제는 또한 "유리 라디칼 스캐빈저(scavenger)" 또는 간단히 "라디칼 스캐빈저"로서 지칭된다. 해당 안정화제에 대한 다른 대안적인 용어는 "방사선 안정성 인핸서", "방사능 분해 안정화제", 또는 간단히 "켄처"이다.

[0187] 본원에서 사용된 바와 같은 "금속 이온 봉쇄제"는 제형 중 유리 방사성 핵종 금속 이온(이는 방사성 표지된 펩티드와는 복합체화되지 않음)의 복합체화에 적합한 킬레이트제를 지칭한다.

[0188] 완충액은 아세트산 완충액, 시트레이트 완충액 및 인산염 완충액을 포함한다.

[0189] 본 개시내용의 많은 실시형태에 따르면, 약제학적 조성물은 수용액, 예를 들어 주사 가능한 제형이다. 특정한 실시형태에 따르면, 약제학적 조성물은 주입용 용액이다.

[0190] 주사 가능한 조성물을 위한 효과적인 약제학적 담체에 대한 요건은 당업자에게 잘 알려져 있다(예를 들어, 문헌 [*Pharmaceutics and Pharmacy Practice, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, PA, Banker and Chalmers,*

eds., pages 238-250(1982) 및 문헌[SHP Handbook on Injectable Drugs, Trissel, 15th ed., pages 622-630(2009)]참조).

[0191] 다음 조항은 본 개시내용의 조합 방법에 사용하기에 적합한 약제학적 수용액의 다양한 실시형태를 언급한다. 제공된 다음 조항은 비제한적이다.

[0192] 82. 약제학적 수용액으로서,

[0193] (a) (ai) 방사성 핵종, 및

[0194] (aii) 킬레이트제에 연결된 세포 수용체 결합 유기 모이어티; 및

[0195] (b) 방사능 분해에 대한 적어도 하나의 안정화제

[0196] 에 의해 형성되는 복합체를 포함하고,

[0197] 상기 방사성 핵종은 적어도 100 MBq/mL, 바람직하게는 적어도 250 MBq/mL의 용적측정 방사능을 제공하는 농도로 존재하는, 약제학적 수용액.

[0198] 83. 실시형태 82에 있어서,

[0199] 상기 안정화제(들), 성분 (b)는 적어도 0.2 mg/mL, 바람직하게는 적어도 0.5 mg/mL, 보다 바람직하게는 적어도 1.0 mg/mL, 보다 더 바람직하게는 적어도 2.7 mg/mL의 총 농도로 존재하는, 약제학적 수용액.

[0200] 84. 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 상기 방사성 핵종은 100 내지 1000 MBq/mL, 바람직하게는 250 내지 500 MBq/mL의 용적측정 방사능을 제공하는 농도로 존재하는, 약제학적 수용액.

[0201] 85. 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 상기 안정화제(들)는 0.2 내지 20.0 mg/mL, 바람직하게는 0.5 내지 10.0 mg/mL, 보다 바람직하게는 1.0 내지 5.0 mg/mL, 보다 더 바람직하게는 2.7 내지 4.1 mg/mL의 총 농도로 존재하는, 약제학적 수용액.

[0202] 86. 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 성분 (b)는 방사능 분해에 대한 단지 하나의 안정화제, 즉 단지 제1 안정화제인, 약제학적 수용액.

[0203] 87. 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 성분 (b)는 방사능 분해에 대한 적어도 2개의 안정화제, 즉, 적어도 제1 안정화제 및 제2 안정화제, 바람직하게는 단지 2개의 안정화제, 즉, 단지 제1 안정화제 및 제2 안정화제인, 약제학적 수용액.

[0204] 88. 실시형태 86 내지 87 중 어느 하나에 있어서, 제1 안정화제는 0.2 내지 5 mg/mL, 바람직하게는 0.5 내지 5 mg/mL, 보다 바람직하게는 0.5 내지 2 mg/mL, 보다 더 바람직하게는 0.5 내지 1 mg/mL, 보다 더 바람직하게는 0.5 내지 0.7 mg/mL의 농도로 존재하는, 약제학적 수용액.

[0205] 89. 실시형태 87 또는 88에 있어서, 제2 안정화제는 0.5 내지 10 mg/mL, 보다 바람직하게는 1.0 내지 8.0 mg/mL, 보다 더 바람직하게는 2.0 내지 5.0 mg/mL, 보다 더 바람직하게는 2.2 내지 3.4 mg/mL의 농도로 존재하는, 약제학적 수용액.

[0206] 90. 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 안정화제(들)는 겐티스산 (2,5-디하이드록시벤조산) 또는 이의 염, 아스코르브산 (L-아스코르브산, 비타민 C) 또는 이의 염 (예를 들어, 나트륨 아스코르베이트), 메티오닌, 히스티딘, 멜라토닌, 에탄올 및 Se-메티오닌으로부터 선택되고, 바람직하게는 겐티스산 또는 이의 염 및 아스코르브산 또는 이의 염으로부터 선택되는, 약제학적 수용액.

[0207] 97. 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 에탄올이 없는 약제학적 수용액.

[0208] 98. 실시형태 86 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 제1 안정화제는 겐티스산 및 아스코르브산으로부터 선택되고, 바람직하게는 제1 안정화제는 겐티스산인, 약제학적 수용액.

[0209] 99. 실시형태 87 내지 91 중 어느 하나에 있어서, 제2 안정화제는 겐티스산 및 아스코르브산으로부터 선택되고, 바람직하게는 제2 안정화제는 아스코르브산인, 약제학적 수용액.

[0210] 100. 실시형태 87 내지 89 중 어느 하나에 있어서, 제1 안정화제는 겐티스산 또는 이의 염이고, 제2 안정화제는 아스코르브산 또는 이의 염이며, 제1 안정화제의 농도(mg/mL) 대 제2 안정화제의 농도(mg/mL)의 비는 1:3 내지 1:7, 바람직하게는 1:4 내지 1:5인, 약제학적 수용액.

[0211] 101. 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 방사성 핵종은 ^{90}Y, ^{131}I, ^{121}Sn, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{59}Fe, ^{89}Sr, ^{198}Au, ^{203}Hg, ^{212}Pb, ^{165}Dy, ^{103}Ru, ^{149}Tb, ^{161}Tb, ^{213}Bi, ^{166}Ho, ^{165}Er, ^{169}Er, ^{153}Sm, ^{177}Lu, ^{213}Bi, ^{223}Ra, ^{225}Ac, ^{227}Ac, ^{227}Th, ^{211}At, ^{67}Cu, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{161}Tb, ^{175}Yb, ^{105}Rh, ^{166}Dy, ^{199}Au, ^{44}Sc, ^{149}Pm, ^{151}Pm, ^{142}Pr, ^{143}Pr, ^{76}As, ^{111}Ag 및 ^{47}Sc로부터 선택되고, 바람직하게는 ^{177}Lu인, 약제학적 수용액.

[0212] 102. 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 세포 수용체 결합 모이어티는 소마토스타틴 수용체 결합 펩티드이고, 바람직하게는 상기 소마토스타틴 수용체 결합 펩티드는 옥트레오티드, 옥트레오테이트, 란레오티드, 바프레오티드 및 파시레오티드로부터 선택되고, 바람직하게는 옥트레오티드 및 옥트레오테이트로부터 선택되는, 약제학적 수용액.

[0213] 103. 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 킬레이트제는 DOTA, DTPA, NTA, EDTA, DO3A, TETA 및 NOTA로부터 선택되고, 바람직하게는 DOTA인, 약제학적 수용액.

[0214] 104. 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 세포 수용체 결합 모이어티 및 킬레이트제는 DOTA-OC, DOTA-TOC(에도트레오티드), DOTA-NOC, DOTA-TATE(옥소도트레오티드), DOTA-LAN 및 DOTA-VAP로부터 선택되는 분자를 함께 형성하고, 바람직하게는 DOTA-TOC 및 DOTA-TATE로부터 선택되며, 보다 바람직하게는 DOTA-TATE인, 약제학적 수용액.

[0215] 105. 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 방사성 핵종, 세포 수용체 결합 모이어티 및 킬레이트제는 함께 복합체 ^{177}Lu-DOTA-TOC(^{177}Lu-에도트레오티드) 또는 ^{177}Lu-DOTA-TATE(^{177}Lu-옥소도트레오티드), 바람직하게는 ^{177}Lu-DOTA-TATE를 형성하는, 약제학적 수용액.

[0216] 106. 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 완충액을 추가로 포함하며, 바람직하게는 상기 완충액은, 바람직하게는 0.3 내지 0.7 mg/mL(바람직하게는 약 0.48 mg/mL)의 아세트산 및 0.4 내지 0.9 mg/mL(바람직하게는 약 0.66 mg/mL)의 아세트산나트륨의 농도를 초래하는 양의 아세트산 완충액인, 약제학적 수용액.

[0217] 107. 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 금속 이온 봉쇄제를 추가로 포함하며, 바람직하게는 상기 금속 이온 봉쇄제는 바람직하게는 0.01 내지 0.10 mg/mL(바람직하게는 약 0.05 mg/mL)의 농도를 초래하는 양의 디에틸렌트리아민펜타아세트산(DTPA) 또는 이의 염인, 약제학적 수용액.

[0218] 108. 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 저장 수명이 25℃ 이하에서 적어도 24 시간(h), 25℃ 이하에서 적어도 48 h, 25℃ 이하에서 적어도 72 h, 25℃ 이하에서 24 h 내지 120 h, 25℃ 이하에서 24 h 내지 96 h, 25℃ 이하에서 24 h 내지 84 h, 25℃ 이하에서 24 h 내지 72 h이고, 특히 저장 수명이 25℃ 이하에서 72시간인, 약제학적 수용액.

[0219] 109. 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 상기 용액은 상업적 규모 제조에서 생산되고, 특히 적어도 20 GBq, 적어도 50 GBq 또는 적어도 70 GBq의 배치 크기로 생산되는, 약제학적 수용액.

[0220] 110. 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 즉시 사용 가능한, 약제학적 수용액.

[0221] 111. 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 상업적 용도를 위한, 약제학적 수용액.

[0222] 112. 약제학적 수용액으로서,

[0223] (a) (ai) 250 내지 500 MBq/mL의 용적측정 방사능을 제공하는 농도로 존재하는 방사성 핵종 177-루테튬(^{177}Lu), 및

[0224] (aii) 킬레이트제 연결된 소마토스타틴 수용체 결합 유기 모이어티 DOTA-TATE(옥소도트레오티드) 또는 DOTA-TOC(에도트레오티드)에 의해 형성되는 복합체;

[0225] (bi) 0.5 내지 1 mg/mL의 농도로 존재하는 방사능 분해에 대한 제1 안정화제로서의 겐티스산 또는 이의 염;

[0226] (bii) 2.0 내지 5.0 mg/mL의 농도로 존재하는 방사능 분해에 대한 제2 안정화제로서의 아스코르브산 또는 이의 염을 포함하는, 약제학적 수용액.

[0227] 113. 실시형태 109에 있어서,

[0228] (c) 0.01 내지 0.10 mg/mL 농도의 디에틸렌트리아민펜타아세트산(DTPA) 또는 이의 염을 추가로 포함하는, 약제

학적 수용액.

[0229] 114. 실시형태 109 또는 110에 있어서,

[0230] (d) 0.3 내지 0.7 mg/mL 농도의 아세트산 및 0.4 내지 0.9 mg/mL 농도의 아세트산나트륨을 추가로 포함하는, 약제학적 수용액.

[0231] 115. 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 안정화제(들)는 성분 (ai)와 (aii)의 복합체 형성 동안 용액에 존재하는, 약제학적 수용액.

[0232] 116. 실시형태 86 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 단지 제1 안정화제는 성분 (ai)와 (aii)의 복합체 형성 동안, 최종 용액에 바람직하게는 0.5 내지 5 mg/mL, 보다 바람직하게는 0.5 내지 2 mg/mL, 보다 더 바람직하게는 0.5 내지 1 mg/mL, 보다 더 바람직하게는 0.5 내지 0.7 mg/mL의 농도를 초래하는 양으로 존재하는, 약제학적 수용액.

[0233] 117. 실시형태 86 내지 116 중 어느 하나에 있어서, 제2 안정화제 양의 일부는 성분 (ai)와 (aii)의 복합체 형성 동안 용액에 이미 존재하고, 제2 안정화제 양의 다른 일부는 성분 (ai)와 (aii)의 복합체 형성 후에 첨가되는, 약제학적 수용액.

[0234] 118. 실시형태 86 내지 117 중 어느 하나에 있어서, 제2 안정화제는 성분 (ai)와 (aii)의 복합체 형성 후에 첨가되는, 약제학적 수용액.

[0235] 119. 실시형태 87 또는 118에 있어서, 제2 안정화제는 성분 (ai)와 (aii)의 복합체 형성 후에, 바람직하게는 최종 용액에서 0.5 내지 10 mg/mL, 보다 바람직하게는 1.0 내지 8.0 mg/mL, 보다 더 바람직하게는 2.0 내지 5.0 mg/mL, 보다 더 바람직하게는 2.2 내지 3.4 mg/mL의 농도를 초래하는 양으로 첨가되는, 약제학적 수용액.

[0236] 120. 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 성분 (ai)와 (aii)의 복합체 형성 후에 첨가되는 금속 이온 봉쇄제를 추가로 포함하되, 임의의 복합체화되지 않은 Lu를 제거하기 위해, 바람직하게는 상기 금속 이온 봉쇄제는 최종 용액에서 바람직하게는 0.01 내지 0.10 mg/mL(바람직하게는 약 0.05 mg/mL)의 농도를 초래하는 양의 디에틸렌트리아민펜타아세트산(DTPA) 또는 이의 염인, 약제학적 수용액.

[0237] 종종, ^{177}Lu-DOTA-TATE 또는 ^{177}Lu-DOTA-TOC 주입용 용액, 예컨대 370 MBq/mL(± 5%)의 비 방사능 농도를 갖는 용액이 본 개시내용의 조합 방법에 사용된다.

[0238] 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 약제학적 수용액의 특정 제조 프로세스로서, 하기 프로세스 단계를 포함할 수 있는, 프로세스:

[0239] (1) 하기에 의해 방사성 핵종 및 킬레이트제 연결된 세포 수용체 결합 유기 모이어티의 복합체를 형성하는 단계

[0240] (1.1) 방사성 핵종을 포함하는 수용액을 제조하는 단계;

[0241] (1.2) 킬레이트제 연결된 세포 수용체 결합 유기 모이어티, 제1 안정화제, 선택적으로 제2 안정화제를 포함하는 수용액을 제조하는 단계; 및

[0242] (1.3) 단계 (1.1) 및 (1.2)에서 수득된 용액을 혼합하고, 얻어진 혼합물을 가열하는 단계;

[0243] (2) 단계 (1)에 의해 수득된 복합체 용액을 하기에 의해 희석시키는 단계:

[0244] (2.1) 선택적으로 제2 안정화제를 포함하는 수성 희석 용액을 제조하는 단계; 및

[0245] (2.2.) 단계 (1)에 의해 수득된 복합체 용액을 단계 (2.1)에 의해 수득된 희석 용액과 혼합하는 단계.

[0246] 조합 요법에 사용되는 방사선 요법

[0247] 일 실시형태에서, 교모세포종의 치료를 필요로 하는 대상체에서 교모세포종을 치료하는 방법은 유효 선량의 전리 방사선을 대상체에 조사하는 단계, 즉 방사선 요법을 포함한다.

[0248] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "방사선 요법"은 전리 방사선에 상응하는 조사를 통해 종양학적 성질의 질환을 치료하는 데 사용된다. 전리 방사선은 유전 물질을 손상시켜 치료 중인 영역(표적 조직) 내의 세포를 손상시키거나 파괴하는 에너지를 축적하여 이러한 세포가 계속해서 성장하는 것을 불가능하게 만든다.

[0249] 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 방법은 치료할 종양을 유효 선량의 전리 방사선에 노출시키는 단계를 포함하며, 여기서 상기 전리 방사선은 광자, 예를 들어, X선이다. 그들이 보유한 에너지의 양에 따라 광선은 신체 표

면이나 신체 더 깊은 곳의 암 세포를 파괴하는 데 사용될 수 있다. X선 빔의 에너지가 높을수록 X선이 표적 조직에 더 깊이 들어갈 수 있다. 선형 가속기 및 베타트론은 점점 더 큰 에너지의 X선을 생성한다. 암 부위에 방사선(예컨대 X선)을 집중시키기 위한 기계의 사용을 체외방사선치료라고 한다.

[0250] 본 개시내용에 따른 치료 방법의 대안적인 실시형태에서, 감마선이 사용된다. 감마선은 특정 원소(예컨대 라듐, 우라늄, 코발트 60)가 분해되거나 붕괴되면서 방사선을 방출하면서 자발적으로 생성된다.

[0251] 전리 방사선은 전형적으로 2 keV 내지 25000 keV, 특히 2 keV 내지 6000 keV(즉, 6 MeV) 또는 2 keV 내지 1500 keV(예컨대 코발트 60 소스)이다.

[0252] 방사선 요법 분야의 당업자는 질환의 성질과 환자의 체질에 따라 적절한 선량과 적용 스케줄을 결정하는 방법을 알고 있다. 특히, 당업자는 용량-제한 독성(DLT)을 평가하는 방법과 이에 따라 최대 허용 용량(MTD)을 결정하는 방법을 알고 있다.

[0253] 방사선 치료에 사용되는 방사선의 양은 그레이(Gy)로 측정되며, 치료하는 암의 종류와 단계에 따라 달라진다. 치료 사례의 경우 고형 종양에 대한 전형적인 총 선량은 20 내지 120 Gy 범위이다. 방사선 종양학자는 선량을 선택할 때 환자가 화학요법을 받고 있는지 여부, 환자의 동반 질병, 수술 전후에 방사선 치료를 실시하는지 여부, 수술의 성공 정도 등을 포함한 많은 다른 요인을 고려한다.

[0254] 총 선량은 전형적으로 분할된다(시간이 지남에 따라 산포됨). 양 및 스케줄(전리 방사선 계획 및 전달, 분할 선량, 분할 전달 방식, 총 선량 단독 또는 다른 항암제와의 조합 등)은 질환/해부학적 부위/질환 단계의 환자 설정/연령에 따라 정의되며 특정 상황에 대한 표준 치료를 구성한다.

[0255] 본 개시내용의 방법에 대한 성인을 위한 전형적인 통상적인 분할 스케줄은 4 내지 8주, 바람직하게는 6주의 기간 동안 주당 3 내지 7일의 기간, 바람직하게는 약 5일 동안 하루에 1 내지 4 Gy, 바람직하게는 약 2 Gy/일일 수 있다. 특정 실시형태에서, 상기 방사선 요법은 50 내지 70 Gy, 예를 들어 60 Gy의 전리 방사선의 총 선량에 대상체를 노출시키는 단계로 구성된다.

[0256] 다른 특정 실시형태에서, 대상체는 약 2 내지 12 Gy의 분할당 전리 방사선의 선량에 노출되고, 총 선량은 바람직하게는 최대 6 분할로 투여된다. 즉, 상기 방사선 요법은 연속 5일 동안 실시하고, 이어서 2일의 휴식을 6주 동안 연속적으로 실시한다.

[0257] 대상체가 교모세포종을 앓고 있는 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 방법에 적용되는 방사선 치료는 전뇌 방사선 요법(WBRT)이다.

[0258] <u>조합 요법에 사용되는 알킬화제</u>

[0259] 교모세포종의 치료를 필요로 하는 대상체에서 교모세포종을 치료하는 방법은 선택적으로 방사성약제 화합물을 방사선 요법 및 치료적 유효량의 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드와 조합하여 상기 대상체에 투여 단계를 포함한다.

[0260] 알킬화제는 하기를 포함하는 상이한 클래스로 구분된다:

[0261] - 질소 겨자: 예컨대 메클로레타민(질소 겨자), 클로람부실, 사이클로포스파미드(Cytoxan®), 이포스파미드 및 멜팔란;

[0262] - 니트로소우레아: 예컨대 스트렙토조신, 카르무스틴(BCNU) 및 로무스틴;

[0263] - 알킬 설포네이트: 부설판;

[0264] - 트리아진: 다카르바진(DTIC) 및 테모졸로미드(Temodar®); 및

[0265] - 에틸렌이민: 티오테파 및 알트레타민(헥사메틸멜라민).

[0266] 본원에서 사용된 바와 같은 "테모졸로미드"는 트리아진 알킬화제, 보다 구체적으로는 화학식 3,4-디하이드로-3-메틸-4-옥소이미다조[5,1-d][1,2,3,5]테트라진-8-카르복사미드의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 지칭한다(CAS 번호 85622-93-1). 알킬화제는 DNA(각 세포의 유전 물질)를 직접 손상시켜 세포의 재생을 방해한다. 이들 약물은 세포 주기의 모든 단계에서 작용하며 교모세포종, 백혈병, 림프종, 호지킨병, 다발성 골수종 및 육종은 물론 폐, 유방 및 난소의 암을 포함하는 다양한 암을 치료하는 데 사용된다.

[0267] 일 실시형태에서, 상기 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드는 유도 단계에서 50 내지 100 mg/m^2/일, 바람직하

게는 약 75 mg/m^2/일의 용량으로 4 내지 8주, 바람직하게는 6주 동안 매일 투여된다.

[0268] 본원에 사용된 바와 같은 "유도 단계"은 상기 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드가 대상체에게 처음 투여되는 지속기간을 지칭하고, 여기서 기간은 최대 11주, 예를 들어 1주차 1일부터 11주차 말일 7일까지의 기간을 갖는다.

[0269] 일 실시형태에서, 방사선 요법 및 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드 둘 모두는 동일한 날 개시된다. 특정 양태에서, 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드는 중단 없이 방사선 요법과 병용 투여된다.

[0270] 특정 실시형태에서, 상기 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드는, 예를 들어 6주의 기간 동안의 방사선 요법과의 병용 투여 동안 제1 용량으로, 그리고 예를 들어 최대 24주의 기간 동안의 방사선 요법과의 병용 투여 후 유지 단계(maintenance phase) 동안 제2 용량으로 매일 투여되고, 여기서 상기 제2 용량은 제1 용량의 방사성약제 화합물의 적어도 2배이다.

[0271] 본원에서 사용된 바와 같은 "유지 단계"는 유도 단계 또는 방사선 요법과의 병용 투여 후 시작하여 유도 단계에서의 용량과 비교하여 용량이 증가된 기간, 예를 들어 12주차 1일차에서 최대 25주 동안의 지속기간을 지칭한다. 특정 실시형태에서, 이러한 유지 단계에서, 상기 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드는 50 내지 400 mg/m^2/일, 바람직하게는 75 내지 300 mg/m^2/일, 보다 바람직하게는 150 내지 200 mg/m^2/일의 용량으로 연속 5일 동안 매일 투여되고 이어서 20 내지 28주, 바람직하게는 24주의 기간 동안 28일마다 2일 휴식을 취한다.

[0272] 일 실시형태에서, 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드는 경구 투여용으로 제형화된다.

[0273] 조합 요법

[0274] 특정 실시형태에서, 교모세포종의 치료를 필요로 하는 대상체에서 교모세포종을 치료하는 방법은 유효량의 방사성약제 화합물, 바람직하게는 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE(^{177}Lu-옥소도트레오티드)를 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함한다.

[0275] 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 교모세포종의 치료를 필요로 하는 대상체에서 교모세포종을 치료하는 방법으로서, 유효 선량의 전리 방사선을 대상체에 조사하는 단계, 및 선택적으로 치료적 유효량의 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드와 조합하여 유효량의 방사성약제 화합물을 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관련된 것이다.

[0276] 따라서 본 개시내용은 교모세포종의 치료를 필요로 하는 대상체에서 교모세포종을 치료하는 데 사용하기 위한 방사성약제 화합물에 관련된 것으로, 치료적 유효량의 상기 방사성약제 화합물은 방사선 요법과 조합하여, 동시에, 별도로 또는 순차적으로, 그리고 선택적으로 치료적 유효량의 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드와 함께 상기 대상체에 투여된다.

[0277] 본 개시내용은 또한 교모세포종의 치료를 필요로 하는 대상체에서 교모세포종을 치료하는 데 사용하기 위한 약물의 제조에서의 방사성약제 화합물의 용도에 관련된 것으로, 치료적 유효량의 상기 방사성약제 화합물은 방사선 요법과 조합하여, 동시에, 별도로 또는 순차적으로, 그리고 선택적으로 치료적 유효량의 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드와 함께 상기 대상체에 투여된다.

[0278] 본 개시내용의 다양한 실시형태에서, 조합 요법은 (i) 치료적 유효량의 방사성약제 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계; 및 (ii) 유효 선량의 전리 방사선으로 대상체를 조사하는 단계, 및 선택적으로 (iii) 치료적 유효량의 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드를 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 공동으로 포함한다.

[0279] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "공동으로"는 치료제가(바람직하게는 상승적) 상호작용(즉, 공동 치료적 효과)을 나타내기 위해 이러한 시간 간격으로 별도로(연대순으로 시차를 두는 방식, 특히 서열 특이적 방식으로) 주어질 수 있음을 의미한다.

[0280] 본 개시내용의 다양한 실시형태에서, 방사성약제 화합물(예를 들어, [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE)과 방사선 요법이 독립적으로 동시에 또는 시간 간격 내에 별도로 투여되는 조합 투여는 특히 이러한 시간 간격으로 인해 조합 파트너가 협조적인, 예를 들어 상승 효과 관계를 보일 수 있다.

[0281] 한 실시형태에서, 방사성약제 화합물은 방사선 요법 개시 1 내지 20일, 바람직하게는 3 내지 15일, 보다 바람직

하게는 7 내지 10일 전에 처음 투여된다.

[0282] 방사성약제 화합물의 투여는 2주, 또는 3주, 또는 4주, 또는 5주 또는 심지어 6주, 바람직하게는 3 또는 4주, 보다 바람직하게는 3주마다의 치료 간격을 포함할 수 있다.

[0283] 유리하게는, 방사성약제 화합물과 방사선 요법 요법의 조합 효과는 단일 방사선 요법에 비해 전체 반응률을 적어도 10%, 20%, 30%, 40% 또는 적어도 50% 증가시킨다.

[0284] 단일 성분 또는 그들의 전구체, 전형적으로 비표지화된 DOTATE는 키트로 또는 별도로 패키징될 수 있다. 성분(예를 들어, 분말 또는 액체) 중 하나 또는 둘 모두는 투여 전에, 원하는 용량으로 재구성되거나 희석될 수 있다.

[0285] 특정 양태에서, 방사성약제 화합물을 포함하는 조성물의 상기 치료에 적합한 대상체로의 투여는 대상체에서 종양 성장을 억제, 지연 및/또는 감소시킬 수 있다. 특정 양태에서, 종양의 성장은 비처리 대조군 대상체와 비교하여 적어도 30%, 40%, 50% 또는 60%만큼 지연된다. 특정 양태에서, 종양의 성장은 비처리 대조군 대상체와 비교하여 적어도 60%만큼 지연된다. 특정 양태에서, 종양의 성장은 치료가 없는 경우 예측되는 종양의 성장과 비교하여 적어도 30%, 40%, 50% 또는 6%만큼 지연된다. 특정 양태에서, 종양의 성장은 치료가 없는 경우 예측되는 종양의 성장과 비교하여 적어도 60%만큼 지연된다.

[0286] 특정 양태에서, 방사성약제 조성물을 포함하는 조성물의 상기 치료에 적합한 대상체로의 투여는 대상체의 생존 기간을 증가시킬 수 있다. 특정 양태에서, 생존의 증가는 비처리 대조군 대상체와 비교된다. 특정 양태에서, 생존의 증가는 치료되지 않은 대상체의 예측된 생존 기간과 비교된다. 특정 양태에서, 생존 기간은 비처리 대조군 대상체와 비교하여 기간이 적어도 1.1배, 1.2배, 1.3배 또는 1.4배만큼 증가된다. 특정 양태에서, 생존 기간은 비처리 대조군 대상체와 비교하여 기간이 적어도 1.2배만큼 증가된다. 특정 양태에서, 생존 기간은 치료되지 않은 대상체의 예측된 생존 기간과 비교하여 기간이 적어도 1.1배, 1.2배, 1.3배 또는 1.4배만큼 증가한다. 특정 양태에서, 생존 기간은 치료되지 않은 대상체의 예측된 생존 기간과 비교하여 기간이 적어도 1.2배만큼 증가한다. 특정 양태에서, 생존 기간은 비처리 대조군 대상체와 비교하여 적어도 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 또는 6개월만큼 증가된다. 특정 양태에서, 생존 기간은 비처리 대조군 대상체와 비교하여 적어도 3개월 또는 4개월만큼 증가된다. 특정 양태에서, 생존 기간은 치료되지 않은 대상체의 예측된 생존 기간과 비교하여 적어도 1개월, 2개월, 3개월, 4개월 또는 6개월만큼 증가된다. 특정 양태에서, 생존 기간은 치료되지 않은 대상체의 예측된 생존 기간과 비교하여 적어도 3개월 또는 4개월만큼 증가된다.

[0287] 조합 치료를 위해 대상체를 선정하는 방법

[0288] 본 개시내용의 특정 실시형태에서, 상기 교모세포종은 SSTR 양성 질환이다. 일 실시형태에서, 대상체는 치료를 대해 정의된 바와 동일한 방사성약제 화합물이지만 M은 영상화에 적합한 방사성 금속인, 즉, 영상화 방사성약제 화합물을 사용하는 SPECT/CT 또는 PET/CT 또는 SPECT/MRI, PET/MRI 영상화에 의한 치료를 위해 선택된다. 영상화에서 조영제로 사용하기에 적합한 전형적인 방사성 금속은 다음을 포함한다: ^{111}In, ^{133m}In, ^{99m}Tc, ^{94m}Tc, ^{67}Ga, ^{66}Ga, ^{68}Ga, ^{52}Fe, ^{72}As, ^{97}Ru, ^{203}Pb, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{61}Cu ^{177}Lu, ^{86}Y, ^{51}Cr, ^{52m}Mn, ^{157}Gd, ^{169}Yb, ^{172}Tm, ^{117m}Sn, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{18}F, Al^{18}F, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{82}Rb, ^{89}Zr, ^{43}Sc, ^{44}Sc.

[0289] 바람직한 실시형태에 따르면, 영상화에 적합한 방사성 금속은 ^{67}Ga, ^{68}Ga 또는 ^{64}Cu, 바람직하게는 ^{68}Ga이다.

[0290] 일 실시형태에서, 대상체는 종양 영역, 예를 들어 전뇌에서 PET/CT 또는 PET/MRI 스캔에 의해 [^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE 흡수를 평가함으로써 선택된다.

[0291] 따라서, 본 개시내용은 또한 교모세포종을 갖는 인간 환자가 조합 요법을 위해 선택될 수 있는지 여부를 결정하는 방법에 관련된 것으로, 상기 방법은,

[0292] (i) 상기 방사성약제 화합물의 흡수를 영상화하기 위한 조영제로서 유효량의 영상화 방사성약제 화합물을 투여하는 단계,

[0293] (ii) 상기 환자의 PET/MRI 또는 PET/CT에 의해 이미지를 획득하는 단계; 및

[0294] (iii) 대조군 이미지와 비교하는 단계를 포함한다.

[0295] 상기 방법의 목적은 SSTR-양성 종양을 갖는 환자, 즉 어떤 환자가 본 개시내용의 방사성약제 화합물을 사용한

치료에 대해 우수한 반응자인지를 선택하는 것이다. SSTR-양성 종양은 조영제로서 상기 영상화 방사성약제 화합물을 주사한 후 PET/MRI 또는 PET/CT 영상화에 의해 영상화 방사성약제 화합물의 흡수를 평가함으로써 유리하게 검출될 수 있다.

[0296] 본원에 사용된 바와 같이, 좋은 반응자는 무작위 배정 환자 집단(즉, 본 방법의 선택 단계에 의해 선택되지 않은 집단)과 비교하여 치료에 대해 통계적으로 더 나은 반응을 나타내고/내거나 무작위 배정 환자 집단(즉, 본 방법의 선택 단계에 의해 선택되지 않은 집단)과 비교하여 치료에 대한 부작용을 덜 나타내는 환자 집단으로부터 선택된 환자이다.

[0297] 특정 양태에서, [^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE는NETSPOT®(Gallium Ga 68 dotatate(USAN))이라는 키트로 제공된다. 이 키트는 미국(2016), 캐나다(2019) 및 스위스(2019)에서 승인된 [^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE의 방사성약제 제조를 위한 것으로 다음 표시가 있다. (^{68}Ga)로 방사성 표지 후, SSTR-양성 신경내분비 종양(NET)의 국소화를 위해 PET와 함께 사용하도록 표시된 방사성 진단제이다(NETSPOT® PI).

[0298] 일 실시형태에서, 대상체의 선택은 방사성약제 화합물의 첫 투여 10 내지 18일, 바람직하게는 약 14일 전에 수행된다.

[0299] 특정 실시형태에서, 상기 영상화 방사성약제는 몸무게의 1.5 MBq/kg(0.040 mCi/kg) 내지 2.5 MBq/kg(0.067 mCi/kg), 바람직하게는 약 2 MBq/kg(0.054 mCi/kg)의 용량으로, 최소 용량은 100 MBq(2.7 mCi)이고 최대 용량은 200 MBq(5.4 mCi)이며, 전형적으로 정맥내 주사, 바람직하게는 느린 정맥내 주사에 의해 투여된다.

[0300] 그런 다음 대상체의 신체 이미지를 PET/MRI 또는 PET/CT 영상화를 통해 획득하고, 이미지를 대조군 이미지와 비교하여 예를 들어 MRI, CT, SPECT 또는 PET와 같은 기존 영상화로 식별된 병변이 상기 영상화 방사성약제 화합물 흡수, 즉 [^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE 흡수로도 식별되는지 여부를 확인한다. 전형적으로, PET/MRI 또는 PET/CT 영상화는 상기 영상화 방사성약제 화합물을 대상체에 정맥내 투여한 후 30분 내지 120분, 바람직하게는 60분 내지 90분 사이에 수행된다.

[0301] 방법의 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 조합 요법을 위해 선택된 대상체는 하기 조건을 충족한다: 예를 들어 상기 대상체에서 기존 영상화, 예를 들어 MRI, CT, SPECT 또는 PET에 의해 검출된 병변의 적어도 10%, 바람직하게는 20% 초과, 바람직하게는 30% 초과, 바람직하게는 40% 초과, 바람직하게는 50% 초과, 바람직하게는 60% 초과, 바람직하게는 70% 초과, 바람직하게는 80% 초과는 또한 상기 대상체에서 PET/MRI 또는 PET/CT 영상화에 의해 결정된 바와 같은 영상화 방사성약제 화합물 흡수, 예를 들어 [^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE 흡수에 의해 식별된다.

[0302] 특정 실시형태에서, 용어 "병변"은 문헌[*Ellingson BM, Wen PY, Cloughesy TF. Modified Criteria for Radiographic Response Assessment in Glioblastoma Clinical Trials. Neurotherapeutics. 2017 Apr;14(2):307-320. doi: 10.1007/s13311-016-0507-6. PMID: 28108885; PMCID: PMC5398984.*]에 정의된 수정된 RANO 기준에 따라 측정 가능한 종양 병변을 지칭한다.

[0303] 특정 양태에서, 상기 대상체는 교모세포종으로 새로 진단되거나 재발성 교모세포종을 앓고 있다.

[0304] 또 다른 실시형태에서, 대상체는 그의 메틸화 O-6-메틸구아닌-DNA 메틸트랜스퍼라제(MGMT) 프로모터 메틸화 상태를 평가함으로써 추가로 선택된다. 전형적으로, 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드를 투여받는 대상체는 양성 MGMT 프로모터 상태를 갖는 대상체로부터 선택된다.

[0305] 종양 내 MGMT 프로모터에 메틸화가 있는 환자는 주로 테모졸로미드와 같은 알킬화제의 혜택을 받는 환자이다. 특정 양태에서, 메틸화 MGMT 프로모터가 있는 이러한 환자군에서, 본 개시내용의 방사성약제 화합물은 병용 방사선 요법 및 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드와 조합하여 평가될 수 있고, 이어서 방사성약제 화합물은 알킬화제, 바람직하게는 테모졸로미드와 조합하여 유지될 수 있다.

[0306] 실시예

[0307] **실시예 1: 교모세포종 대상체 치료를 위한 임상 연구**

[0308] 테모졸로미드 있이 또는 없이 방사선 요법과 조합하여 새로 진단된 교모세포종 및 재발성 교모세포종에서 단일제제로서 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE의 안전성 및 활성을 평가하는 전향적 Ib상 용량 발견 연구를 설명하는 프로토콜

실시예가 본원에 제공된다.

[0309] **개요**

간결 표제	표준 치료와 조합하여 새로 진단된 교모세포종 및 재발성 교모세포종에서 단일 제제로서 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 용량 발견 연구.
후원자 및 임상 단계	노바티스, Ib 상
조사 유형	기타: 펩티드 수용체 방사성 핵종 요법, [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE
연구 유형	중재
목적	이 연구는 교모세포종을 갖는 참가자의 세 가지 다른 그룹에서 표준 치료와 조합하여 또는 단일 제제로서 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 권장 용량을 설정하는 것을 목표로 한다. 또한, 이 연구는 [^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE 의 안전성을 조사하고 교모세포종을 갖는 참가자의 흡수 특성을 설명할 것이다.
일차 목적(들)	교모세포종의 세 가지 다른 그룹에서 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 권장 용량을 결정: • 그룹 1: 병용 방사선 요법 및 테모졸로미드와 조합하여 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 로 치료되고 이어서 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 및 테모졸로미드를 유지하는 메틸화 O-^{6}-메틸구아닌-DNA 메틸트랜스퍼라제(MGMT) 프로모터로 새로 진단된 교모세포종 참가자. • 그룹 2: 방사선 요법과 조합한 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE, 이어서 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 단독으로 치료되는 비메틸화 MGMT 프로모터가 있는 새로 진단된 교모세포종 참가자.

[0310]

	• 그룹 3: [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 로 치료되는 재발성 교모세포종 참가자.
이차 목적	• 새로 진단된 교모세포종을 갖는 참가자에서 방사선 요법 + 테모졸로미드와 조합하여 또는 방사선 요법으로, 그리고 재발성 교모세포종을 갖는 참가자에서 단일 제제로서 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 안전성과 내약성을 평가. • 새로 진단된 교모세포종을 갖는 참가자에서 방사선 요법 + 테모졸로미드와 조합하여 또는 방사선 요법으로 또는 신경종양학(RANO) 기준의 수정된 반응 평가를 사용하여 재발성 교모세포종을 갖는 참가자에서 단일 제제로서 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 항종양 활성을 평가. • 새로 진단된 또는 재발성 교모세포종을 갖는 참가자에서 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 약동학 및 선량 측정을 평가. • 모든 참가자에서 [^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE 의 안전성과 내약성을 평가.
연구 설계	이는 3 개 병행군 내 Ib 상, 개방-표지, 다기관, 용량 발견 연구이다: 새로 진단된 교모세포종을 갖는 적격 참가자는 MGMT 프로모터 메틸화 상태에 따라 그룹 1 또는 그룹 2 에 할당될 것이다. 재발성 교모세포종을 갖는 적격 참가자는 그룹 3 에 할당된다. 각 참가자에 대한 연구는 스크리닝 기간, 치료 기간 및 12 개월 추적검사 기간으로 구성된다.
이론적 근거	교모세포종 환자에게 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 이점이 있을 수 있다. 현재 이용 가능한 치료적 옵션에도 불구하고 교모세포종의 예후는 암울하다. *시험관내* 및 임상 연구는 교모세포종 샘플, 특히 종양 미세환경에서 소마토스타틴 수용체 발현의 존재 및 교모세포종 환자에서 DOTA 추적자 흡수를 나타냈다. 이용 가능한 데이터에 비추어 볼 때, 구체적으로 소마토스타틴 수용체 발현 세포를 표적화 및 "십자 포화" 효과로 종양 가장자리에 대규모 조사를 전달하는 능력에 의해 교모세포종은 펩티드 수용체 방사성 핵종 요법의 그럴듯한 표적이 될 수 있다. 교모세포종에서의 유의미한 미충족 수요를 고려하면, 새로운 치료 접근법이 필요하다는 것은 분명하다. 따라서 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 는 교모세포종의 잠재적인 치료 방식이다.
연구 집단	이 연구는 메틸화 또는 비메틸화 MGMT 프로모터가 있는 새로 진단된 교모세포종을 갖는 참가자 또는 재발성 교모세포종을 갖는 참가자의 3 개 별도의 그룹에서 수행될 것이다. 각 그룹에는 대략 15 명의 남성 및/또는 여성 성인 참가자가 등록될 것이다.
주요 포함 기준	**공통 기준:** • 참가자는 사전 동의서에 서명하는 날에 18 세 이상임 • 조직학적으로 확인된 교모세포종 • 적절한 골수, 기관 기능 및 전해질 값 **새로 진단된 교모세포종:** • 수술 전 자기 공명 영상(MRI)에서 가돌리늄 증강 종양의 존재 • 70% 이상의 카르노프스키 수행 점수(KPS)

[0311]

[0312]

	재발성 교모세포종: • 참가자는 사전 방사선 치료를 포함한 표준 또는 실험적 요법 후에 교모세포종의 제 1 또는 제 2 재발을 경험했다 • 수정된 신경종양학의 반응 평가(mRANO) 기준을 사용하여 질환 진행으로 입증된 재발성 질환의 증거 • KPS ≥ 60 % • 종양 영역에서 양전자 방출 단층촬영/컴퓨터 단층촬영(PET/CT) 또는 PET/MRI 스캔을 통한 [^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE 흡수 • 종양 재발 진단 당시 MRI 에서 종양 영역 내의 가돌리늄 증강의 존재
주요 배제 기준	**공통 기준:** • 참가자는 시험 외에 교모세포종에 대한 추가, 동시, 활성 요법을 받고 있다 • 광범위한 연수막 질환 • 연구 진입 전 지난 3 년 내의 또 다른 활성 악성종양의 병력 **새로 진단된 교모세포종:** • 임의의 등급의 신경교종에 대한 임의의 사전 치료 **재발성 교모세포종:** • 방사선 요법의 완료로부터 3 개월 이전에 조기 질환 진행 • 전신 요법에 대한 2 개 이상의 사전 라인 • 베바시주맙을 사용한 이전의 치료
연구 치료	• 모든 참가자는 스크리닝 동안 [^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE PET/CT(또는 PET/MRI)로 스캔될 것이다. • 그룹 1 의 참가자(병용 방사선 요법 + 테모졸로미드 및 테모졸로미드 유지)는 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 로 4 주 +/- 2 일마다 최대 6 회 투여하는 치료를 받을 것이다. 방사선 요법과 테모졸로미드는 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 첫 투여 7 내지 10 일 후에 투여될 것이다. 테모졸로미드는 방사선 요법과 동시에 병용 기간 동안 75 mg/m^2/일의 용량으로 경구 투여될 것이다. 방사선 요법은 60 Gy(중단 없이)의 총 선량으로 연속 6 주 동안 주당 5 일 2 그레이(Gy)/일의 선량으로 전달되고, 이어서 2 일 휴식을 취할 것이다. 유지 기간 동안 테모졸로미드 치료에는 환자 내 용량 증량이 있다. 테모졸로미드의 투여량은 유지 기간의 주기 1 에서 150 mg/m^2 이고, 주기 1 에서 150 mg/m^2 테모졸로미드 치료를 잘 견디는 경우, 유지 기간에서 주기 2 와 그 이상에서 200 mg/m^2 이다. • 그룹 2 의 참가자는 처음 3 회 용량(방사선 요법 기간 동안)에 대해 4 주 +/- 2 일마다 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 치료를 받은 후 단일 제제로서 3 주 +/- 2 일마다 최대 총 6 회 투여를 받을 것이다. 방사선 요법은 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 첫 투여 7 내지 10 일 후에 시작되고 연속 6 주 동안 주당 5 일 2 Gy/일의 선량으로 전달되고, 이어서 2 일간 휴식을 취할 것이다.

	• 그룹 3 의 참가자는 3 주 +/- 2 일마다 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 를 받을 것이다. [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 및 [^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE 의 방사성약제 제조용 키트는 후원자에 의해 공급될 것이다. 후원자는 또한 주입용 2.5% Lys-Arg 아미노산 용액을 제공할 것이다(현장에서 혼합할 수 없는 경우). 테모졸로미드 및 방사선 요법 성분은 현장에서 제공될 것이다.
효능 평가	• 방사선 요법의 완료 4 주 후(그룹 1 + 2) 또는 치료 시작 전 8 일 이내(그룹 3) 및 확인된 진행 또는 연구 종료까지 8 주마다 뇌 MRI-가돌리늄-증강 뇌 MRI • 스크리닝 시 소마토스타틴 수용체 영상화를 위한 [^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE 영상화 PET 스캔 • 5 주차(그룹 1 + 2) 및 4 주차(그룹 3)에 선량 측정 평가를 위한 전신 평면 영상화 • 5 주차(그룹 1 + 2) 및 4 주차(그룹 3)에 선량 측정 평가를 위한 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT)/CT 영상화
약동학 평가	참가자는 제 2 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 용량을 투여받은 후 다음과 같은 약동학 및 선량 측정 평가를 받을 것이다. • 5 주차, 1, 2, 3 & 8 일차(그룹 1 + 2) 및 4 주차, 1, 2, 3 & 8 일차(그룹 3)에 선량 측정을 위한 혈액 샘플링 • 5 주차, 1, 2, 3 & 8 일차(그룹 1 + 2) 및 4 주차, 1, 2, 3 & 8 일차(그룹 3)의 전신 평면 영상화 • 5 주차, 1 일차(그룹 1 + 2) 및 4 주차, 1 일차(그룹 3)에 선량 측정을 위한 소변 수집 • 5 주차(그룹 1 + 2) 및 4 주차(그룹 3)에 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 주입 종료 후 24 시간 내 SPECT/CT 영상화
주요 안전성 평가	• 혈액학, 화학, 소변검사 및 응고 패널을 포함한 실험실 평가 • 신체 및 신경학적 검사 • 카르노프스키 수행 상태 • 활력 징후 • 심전도(ECG) • 임신 시험
기타 평가	바이오마커: 바이오마커 분석을 위해 종양 및 혈액 샘플이 수집될 것이다. • 종양 조직: 새로 수득된 생검/절제 또는 스크리닝 시 보관 조직 블록 또는 슬라이드(그룹 1 + 2 의 경우 필수, 그룹 3 의 경우 선택 사항). 새로 진단된 교모세포종을 갖는 참가자는 MGMT 프로모터 메틸화 상태에 따라 그룹 1 또는 2 에 할당될 것이다. 기존 현장 MGMT 메틸화 시험 결과가 없는 참가자는 현장에서 시험을 받거나 스크리닝 동안 중앙 집중식 시험을 위해 6 내지 11 개의 염색되지 않은 포르말린-고정, 파라핀-임베딩된(FFPE) 종양 조직 슬라이드를 제출할 수 있다. • 혈액: 분석은 순환 종양 DNA(ctDNA)와 가용성 단백질 바이오마커를 포함할 것이다

[0313]

데이터 분석	일차 종결점은 각 그룹에 정의된 바와 같은, DLT 관찰 기간 동안 용량 제한 독성(DLT)의 발생률이다. 치료의 권장 용량(RD)의 추정은 그룹 1 과 2 에서 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 첫 투여(1 일차) 후 49 내지 52 일 동안 또는 그룹 3 에서 첫 42 일 동안의(화학방사선조사 또는 방사선 요법 시작일에 따라 다름) DLT 확률 추정을 기반으로 한다. DLT 추정의 확률을 위해 용량 결정 세트(DDS) 내의 참가자에 대해 베이지안 최적 간격 접근법(BOIN)이 사용될 것이다. 용량 결정 세트(DDS)는 최소 노출 기준을 충족하고 충분한 안전성 평가를 받았거나 DLT 관찰 기간 동안 용량 제한 독성(DLT)을 경험한 전체 분석 세트(FAS)의 모든 참가자를 포함한다. 최소 노출 기준은 모든 그룹에 대해 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 계획 용량의 적어도 90%, 그룹 1 에 대해 테모졸로미드 용량의 75%, 그룹 1 과 그룹 2 에 대해 방사선 요법의 75%로 정의된다. 모든 참가자가 DLT 관찰 기간을 완료하면 권장 용량의 선언을 서포트하는 일차 분석이 수행될 것이다. 모든 그룹에 걸쳐 모든 참가자가 계획된 모든 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 투여를 완료하거나 더 일찍 중단되면 추가 중간 분석이 수행될 것이다. 이 분석은 새로 진단되었거나 재발성 교모세포종을 갖는 참가자에서 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 안전성과 예비 활성에 대한 이차 종결점을 평가할 것이다. 모든 그룹에 걸친 모든 참가자가 52 주 추적검사를 완료하거나 더 일찍 중단되면 장기적인 안전성과 효능을 평가하기 위한 최종 분석이 수행될 것이다.
일차 결과 측정:	그룹 1: 용량 제한 독성(DLT)의 빈도[시간 프레임: [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE의 첫 투여부터 시작하여 49 내지 52일] 용량-제한 독성(DLT)은 용량-제한 독성을 정의하는 임의의 기준을 충족하고 그룹에 대해 지정된 DLT 관찰 기간 동안 발병하는 질환, 질환 진행, 병발 질환 또는 병용 약제와 관련이 없는 것으로 평가된 AE 또는 비정상적인 실험실 값으로 정의된다.

[0314]

[0315]

	그룹 1: [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 첫 투여(1 일차)부터 시작하여 병용 방사선 요법 및 테모졸로미드의 완료로 종료되는 49 내지 52 일의 DLT 관찰 기간. 49 내지 52 일의 관찰 기간은 병용 방사선 요법 및 테모졸로미드의 시작일에 따라 다르다(즉, 첫 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 투약 후 7 내지 10 일). 어떤 이유로든 병용 방사선 요법 및 테모졸로미드가 지연되는 경우, DLT 관찰 기간은 병용 치료의 완료까지 지속될 것이다. 방사선 요법 또는 테모졸로미드가 지연되는 경우, DLT 관찰 기간은 마지막 투여 용량 중 나중에 발생하는 것까지 지속될 것이다. 그룹 2: 용량 제한 독성(DLT)의 빈도[시간 프레임: [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 첫 투여부터 시작하여 49 내지 52 일] 용량-제한 독성(DLT)은 용량-제한 독성을 정의하는 임의의 기준을 충족하고 그룹에 대해 지정된 DLT 관찰 기간 동안 발병하는 질환, 질환 진행, 병발 질환 또는 병용 약제와 관련이 없는 것으로 평가된 AE 또는 비정상적인 실험실 값으로 정의된다.
	그룹 2: [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 첫 투여(1 일차)부터 시작하여 RT 의 완료로 종료되는 49 내지 52 일의 DLT 관찰 기간. 49 내지 52 일의 관찰 기간은 방사선 요법의 시작일에 따라 다르다(즉, 첫 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 투약 후 7 내지 10 일). 어떤 이유로든 방사선 요법이 지연되는 경우, DLT 관찰 기간은 RT 의 완료까지 지속될 것이다. 그룹 3: 용량 제한 독성(DLT)의 빈도[시간 프레임: [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 첫 투여부터 42 일] 용량-제한 독성(DLT)은 용량-제한 독성을 정의하는 임의의 기준을 충족하고 그룹에 대해 지정된 DLT 관찰 기간 동안 발병하는 질환, 질환 진행, 병발 질환(inter-current illness) 또는 병용 약제와 관련이 없는 것으로 평가된 AE 또는 비정상적인 실험실 값으로 정의된다.
	• 그룹 3: [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 첫 투여(1 일차)부터 시작하여 42 일의 DLT 관찰 기간, 즉, [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 2 주기에 해당한다.
이차 결과 측정	• [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 이상 반응(AE), 심각한 AE(SAE)의 발생률 및 중증도[시간 프레임: 첫 연구 치료일부터 마지막 치료 후 8 주까지, 최대 대략 2 년까지 평가(추정 최종 OS 분석)] [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 이상 반응의 분포는 관련 임상 및 실험실 안전성 매개변수의 모니터링을 통해 치료 유발 이상 반응(TEAE), 심각한 이상 반응(TESAE) 및 AE 로 인한 사망에 대한 빈도 분석을 통해 수행될 것이다.

	추적검사 기간 동안 모든 AE 및 실험실 이상은 연구 치료의 마지막 용량 후 8 주 이내에 수집될 것이다. 연구 약물 관련 AE 가 있는 참가자의 경우, 이들은 해결 또는 연구 종료 중 먼저 발생하는 것의 시점까지 추적될 것이다. 그 외에도 조사자에 의해 연구 약물과 관련이 있다고 고려되는 생존 정보, SAE 및 이차 혈액학적 악성종양의 AE 만 추적검사 기간의 종료까지 8 주마다 수집될 것이다. • [^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE 주입 후 48 시간 이내에 이상 반응(AE) 및 심각한 이상 반응(SAE)의 발생률 및 중증도[시간 프레임: [^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE 투여 시작 후 최대 48 시간] [^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE 의 이상 반응의 분포는 관련 임상 및 실험실 안전성 매개변수의 모니터링을 통해 치료 유발 이상 반응(TEAE), 심각한 이상 반응(TESAE) 및 AE 로 인한 사망에 대한 빈도 분석을 통해 수행될 것이다. • 수정된 신경종양학의 반응 평가(mRANO) 기준에 따른 전반적인 객관적 상태[시간 프레임: 첫 치료일부터 8 주까지 안전성 추적검사, 최대 대략 2 년까지 평가(추정 최종 OS 분석)] 수정된 RANO 에 따르면 객관적 전체 상태는 표적 병변에 대한 방사선촬영 반응, 새로운 질환, 신경학적 상태 및 스테로이드 사용을 조합하고 결과가 확인 또는 예비 CR, 확인 또는 예비 PR, 안정 질환, 확인 또는 예비 질환 진행으로 보고된다. 연구 동안 달성된 최상의 객관적 전체 상태는 빈도 및 백분율을 사용하여 요약될 것이다. 확인된 완전 또는 부분 반응의 비율은 점 추정치와 양면 정확 이항 95% 신뢰 구간(Clopper-Pearson)을 사용하여 요약되고 각 그룹 내 용량 수준으로 표시될 것이다. • 무진행 생존(PFS)[시간 프레임: 첫 치료일 시작부터 대략 2 년까지(추정 최종 OS 분석)] 무진행 생존(PFS)은 첫 투약일부터 수정된 RANO 에 따라 진행이 확인된 또는 임의의 원인으로 인한 사망일까지의 시간으로 정의된다. PFS 사건이 관찰되지 않는 경우, PFS 는 데이터 마감일 및 새로운 항신생물 요법의 시작 중 먼저 도래하는 것 이전에 마지막 적절한 종양 평가일에 검열될 것이다. PFS 는 FAS 집단에서 분석될 것이며 결과는 각 그룹 내의 각 용량 수준에 대해 제시될 것이다. PFS 분포는 Kaplan-Meier 방법을 사용하여 추정될 것이다.

[0316]

[0317]

	• 전체 생존(OS)[시간 프레임: 첫 치료일부터 8 주까지 안전성 추적검사, 최대 대략 2 년까지 평가(추정 최종 OS 분석)] 전체 생존(OS)은 첫 투약일부터 임의의 원인으로 인한 사망일까지의 시간으로 정의된다. 참가자가 사망한 것으로 알려지지 않은 경우 OS 는 참가자가 생존한 것으로 알려진 가장 늦은 날짜(마감일 또는 그 이전)에 검열될 것이다. OS 는 FAS 집단에서 분석될 것이며 결과는 각 그룹 내의 각 용량 수준에 대해 제시될 것이다. OS 분포는 Kaplan-Meier 방법을 사용하여 추정될 것이다. • 그룹 1 및 2: 시간 방사능 곡선(TAC)[시간 프레임: 5 주차 1 일차(투여-전, 주입 종료 전, 투여-후 2 시간, 투여-후 6 시간), 5 주차 2 일차(투여-후 24 시간), 5 주차 3 일차(투여-후 48 시간), 5 주차 8 일차(투여-후 168 시간)] 혈액, 기관 및 종양 병변에 주입된 활성의 백분율(%)을 시간 대비 설명하는 시간 방사능 곡선(TAC) • 그룹 1 및 2: [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 흡수된 방사선량[시간 프레임: 5 주차 1 일차(투여-전, 주입 종료 전, 투여-후 2 시간, 투여-후 6 시간), 5 주차 2 일차(투여-후 24 시간), 5 주차 3 일차(투여-후 48 시간), 5 주차 8 일차(투여-후 168 시간)] 기관 및 종양 병변에서 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 흡수된 방사선량은 기술 통계로 요약될 것이다. • 그룹 1 및 2:[^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 농도[시간 프레임: 5 주차 1 일차(투여-전, 주입 종료 전, 투여-후 2 시간, 투여-후 6 시간), 5 주차 2 일차(투여-후 24 시간), 5 주차 3 일차(투여-후 48 시간), 5 주차 8 일차(투여-후 168 시간)] 방사능 측정을 위한 혈액 샘플은 선량 측정을 받는 참가자에 대해 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 주입 시작 전, [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 주입 종료 시, 그리고 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 주입 종료 후 2 시간, 6 시간, 24 시간, 48 시간 및 168 시간째에 수집될 것이다. 혈액 샘플은 헤파린 처리된 튜브에 채취될 것이다. 혈액 상 방사능 측정은 감마 계수기를 사용하여 현장에서 국소적으로 수행될 것이다. • 그룹 1 및 2: [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 관찰된 최대 혈장 농도(Cmax)[시간 프레임: 5 주차 1 일차(투여-전, 주입 종료 전, 투여-후 2 시간, 투여-후 6 시간), 5 주차 2 일차(투여-후 24 시간), 5 주차 3 일차(투여-후 48 시간), 5 주차 8 일차(투여-후 168 시간)]

[0318]

	정맥 전혈 샘플을 수집하여 방사능을 분석할 것이다. 방사능 기반 농도 단위는 제조 시 선량의 비 방사능을 사용하여 질량 기반 농도 단위(MBq/μg)로 변환될 것이다. 약동학 특징규명은 질량 기반 농도에 대해 수행될 것이다. Cmax 는 기술 통계를 사용하여 나열되고 요약될 것이다. • 그룹 1 및 2: [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 최대 관찰된 약물 농도 발생 시간(Tmax)[시간 프레임: 5 주차 1 일차(투여-전, 주입 종료 전, 투여-후 2 시간, 투여-후 6 시간), 5 주차 2 일차(투여-후 24 시간), 5 주차 3 일차(투여-후 48 시간), 5 주차 8 일차(투여-후 168 시간)] 정맥 전혈 샘플을 수집하여 방사능을 분석할 것이다. 방사능 기반 농도 단위는 제조 시 선량의 비 방사능을 사용하여 질량 기반 농도 단위(MBq/μg)로 변환될 것이다. 약동학 특징규명은 질량 기반 농도에 대해 수행될 것이다. Tmax 는 기술 통계를 사용하여 나열되고 요약될 것이다. • 그룹 1 및 2: [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 0 시간부터 마지막 정량화 가능한 농도(AUClast)까지의 혈청 농도-시간 곡선 아래 면적[시간 프레임: 5 주차 1 일차(투여-전, 주입 종료 전, 투여-후 2 시간, 투여-후 6 시간), 5 주차 2 일차(투여-후 24 시간), 5 주차 3 일차(투여-후 48 시간), 5 주차 8 일차(투여-후 168 시간)] 정맥 전혈 샘플을 수집하여 방사능을 분석할 것이다. 방사능 기반 농도 단위는 제조 시 선량의 비 방사능을 사용하여 질량 기반 농도 단위(MBq/μg)로 변환될 것이다. 약동학 특징규명은 질량 기반 농도에 대해 수행될 것이다. AUClast 는 기술 통계를 사용하여 나열되고 요약될 것이다. • 그룹 1 및 2: [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 0 시간(투여-전)부터 무한 시간(AUCinf)까지 외삽된 농도-시간 곡선 하 면적[시간 프레임: 5 주차 1 일차(투여-전, 주입 종료 전, 투여-후 2 시간, 투여-후 6 시간), 5 주차 2 일차(투여-후 24 시간), 5 주차 3 일차(투여-후 48 시간), 5 주차 8 일차(투여-후 168 시간)] 정맥 전혈 샘플을 수집하여 방사능을 분석할 것이다. 방사능 기반 농도 단위는 제조 시 선량의 비 방사능을 사용하여 질량 기반 농도 단위(MBq/μg)로 변환될 것이다. 약동학 특징규명은 질량 기반 농도에 대해 수행될 것이다. AUCinf 는 기술 통계를 사용하여 나열되고 요약될 것이다. • 그룹 1 및 2: [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 정맥내 투여(CL)에 대한 총 전신 클리어런스[시간 프레임: 5 주차 1 일차(투여-전, 주입 종료 전, 투여-후 2 시간, 투여-후 6 시간), 5 주차 2 일차(투여-후 24 시간), 5 주차 3 일차(투여-후 48 시간), 5 주차 8 일차(투여-후 168 시간)]

	정맥 전혈 샘플을 수집하여 방사능을 분석할 것이다. 방사능 기반 농도 단위는 제조 시 선량의 비 방사능을 사용하여 질량 기반 농도 단위(MBq/μg)로 변환될 것이다. 약동학 특징규명은 질량 기반 농도에 대해 수행될 것이다. CL 은 기술 통계를 사용하여 나열되고 요약될 것이다. • 그룹 1 및 2: [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 정맥내 소실(Vz) 후 종료 단계(terminal phase) 동안 분포 용적[시간 프레임: 5 주차 1 일차(투여-전, 주입 종료 전, 투여-후 2 시간, 투여-후 6 시간), 5 주차 2 일차(투여-후 24 시간), 5 주차 3 일차(투여-후 48 시간), 5 주차 8 일차(투여-후 168 시간)] 정맥 전혈 샘플을 수집하여 방사능을 분석할 것이다. 방사능 기반 농도 단위는 제조 시 선량의 비 방사능을 사용하여 질량 기반 농도 단위(MBq/μg)로 변환될 것이다. 약동학 특징규명은 질량 기반 농도에 대해 수행될 것이다. Vz 는 기술 통계를 사용하여 나열되고 요약될 것이다. • 그룹 1 및 2: [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 종료 소실 반감기(terminal elimination half-life)(T^1/2)[시간 프레임: 5 주차 1 일차(투여-전, 주입 종료 전, 투여-후 2 시간, 투여-후 6 시간), 5 주차 2 일차(투여-후 24 시간), 5 주차 3 일차(투여-후 48 시간), 5 주차 8 일차(투여-후 168 시간)] 정맥 전혈 샘플을 수집하여 방사능을 분석할 것이다. 방사능 기반 농도 단위는 제조 시 선량의 비 방사능을 사용하여 질량 기반 농도 단위(MBq/μg)로 변환될 것이다. 약동학 특징규명은 질량 기반 농도에 대해 수행될 것이다. 반감기는 기술 통계를 사용하여 나열되고 요약될 것이다. • 그룹 1 및 2: [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 종료 단계 배치율 상수(λz)[시간 프레임: 5 주차 1 일차(투여-전, 주입 종료 전, 투여-후 2 시간, 투여-후 6 시간), 5 주차 2 일차(투여-후 24 시간), 5 주차 3 일차(투여-후 48 시간), 5 주차 8 일차(투여-후 168 시간)] 정맥 전혈 샘플을 수집하여 방사능을 분석할 것이다. 방사능 기반 농도 단위는 제조 시 선량의 비 방사능을 사용하여 질량 기반 농도 단위(MBq/μg)로 변환될 것이다. 약동학 특징규명은 질량 기반 농도에 대해 수행될 것이다. 종료 단계 배치율 상수는 기술 통계를 사용하여 나열되고 요약될 것이다.

[0319]

	• 그룹 3: 시간 방사능 곡선(TAC)[시간 프레임: 4 주차 1 일차(투여-전, 주입 종료 전, 투여-후 2 시간, 투여-후 6 시간), 4 주차 2 일차(투여-후 24 시간), 4 주차 3 일차(투여-후 48 시간), 4 주차 8 일차(투여-후 168 시간)] 혈액, 기관 및 종양 병변에 주입된 활성의 백분율(%)을 시간 대비 설명하는 시간 방사능 곡선(TAC) • 그룹 3: [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 흡수된 방사선량[시간 프레임: 4 주차 1 일차(투여-전, 주입 종료 전, 투여-후 2 시간, 투여-후 6 시간), 4 주차 2 일차(투여-후 24 시간), 4 주차 3 일차(투여-후 48 시간), 4 주차 8 일차(투여-후 168 시간)] 기관 및 종양 병변에서 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 흡수된 방사선량은 기술 통계로 요약될 것이다. • 그룹 3: [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 농도[시간 프레임: 4 주차 1 일차(투여-전, 주입 종료 전, 투여-후 2 시간, 투여-후 6 시간), 4 주차 2 일차(투여-후 24 시간), 4 주차 3 일차(투여-후 48 시간), 4 주차 8 일차(투여-후 168 시간)] 방사능 측정을 위한 혈액 샘플은 선량 측정을 받는 참가자에 대해 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 주입 시작 전, [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 주입 종료 시, 그리고 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 주입 종료 후 2 시간, 6 시간, 24 시간, 48 시간 및 168 시간째에 수집될 것이다. 혈액 샘플은 헤파린 처리된 튜브에 채취될 것이다. 혈액 상 방사능 측정은 감마 계수기를 사용하여 현장에서 국소적으로 수행될 것이다. • 그룹 3: [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 관찰된 최대 혈장 농도(Cmax)[시간 프레임: 4 주차 1 일차(투여-전, 주입 종료 전, 투여-후 2 시간, 투여-후 6 시간), 4 주차 2 일차(투여-후 24 시간), 4 주차 3 일차(투여-후 48 시간), 4 주차 8 일차(투여-후 168 시간)] 정맥 전혈 샘플을 수집하여 방사능을 분석할 것이다. 방사능 기반 농도 단위는 제조 시 선량의 비 방사능을 사용하여 질량 기반 농도 단위(MBq/μg)로 변환될 것이다. 약동학 특징규명은 질량 기반 농도에 대해 수행될 것이다. Cmax 는 기술 통계를 사용하여 나열되고 요약될 것이다. • 그룹 3: [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 최대 관찰된 약물 농도 발생 시간(Tmax)[시간 프레임: 4 주차 1 일차(투여-전, 주입 종료 전, 투여-후 2 시간, 투여-후 6 시간), 4 주차 2 일차(투여-후 24 시간), 4 주차 3 일차(투여-후 48 시간), 4 주차 8 일차(투여-후 168 시간)]

[0320]

	정맥 전혈 샘플을 수집하여 방사능을 분석할 것이다. 방사능 기반 농도 단위는 제조 시 선량의 비 방사능을 사용하여 질량 기반 농도 단위(MBq/μg)로 변환될 것이다. 약동학 특징규명은 질량 기반 농도에 대해 수행될 것이다. Tmax 는 기술 통계를 사용하여 나열되고 요약될 것이다. • 그룹 3: [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 0 시간부터 마지막 정량화 가능한 농도(AUClast)까지의 혈청 농도-시간 곡선 아래 면적[시간 프레임: 4 주차 1 일차(투여-전, 주입 종료 전, 투여-후 2 시간, 투여-후 6 시간), 4 주차 2 일차(투여-후 24 시간), 4 주차 3 일차(투여-후 48 시간), 4 주차 8 일차(투여-후 168 시간)] 정맥 전혈 샘플을 수집하여 방사능을 분석할 것이다. 방사능 기반 농도 단위는 제조 시 선량의 비 방사능을 사용하여 질량 기반 농도 단위(MBq/μg)로 변환될 것이다. 약동학 특징규명은 질량 기반 농도에 대해 수행될 것이다. AUClast 는 기술 통계를 사용하여 나열되고 요약될 것이다. • 그룹 3: [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 0 시간(투여-전)부터 무한 시간(AUCinf)까지 외삽된 농도-시간 곡선 하 면적[시간 프레임: 4 주차 1 일차(투여-전, 주입 종료 전, 투여-후 2 시간, 투여-후 6 시간), 4 주차 2 일차(투여-후 24 시간), 4 주차 3 일차(투여-후 48 시간), 4 주차 8 일차(투여-후 168 시간)] 정맥 전혈 샘플을 수집하여 방사능을 분석할 것이다. 방사능 기반 농도 단위는 제조 시 선량의 비 방사능을 사용하여 질량 기반 농도 단위(MBq/μg)로 변환될 것이다. 약동학 특징규명은 질량 기반 농도에 대해 수행될 것이다. AUCinf 는 기술 통계를 사용하여 나열되고 요약될 것이다. • 그룹 3: [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 정맥내 투여(CL)에 대한 총 전신 클리어런스[시간 프레임: 4 주차 1 일차(투여-전, 주입 종료 전, 투여-후 2 시간, 투여-후 6 시간), 4 주차 2 일차(투여-후 24 시간), 4 주차 3 일차(투여-후 48 시간), 4 주차 8 일차(투여-후 168 시간)] 정맥 전혈 샘플을 수집하여 방사능을 분석할 것이다. 방사능 기반 농도 단위는 제조 시 선량의 비 방사능을 사용하여 질량 기반 농도 단위(MBq/μg)로 변환될 것이다. 약동학 특징규명은 질량 기반 농도에 대해 수행될 것이다. CL 은 기술 통계를 사용하여 나열되고 요약될 것이다.

[0321]

	• 그룹 3: [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 정맥내 소실(Vz) 후 종료 단계 동안 분포 용적[시간 프레임: 4 주차 1 일차(투여-전, 주입 종료 전, 투여-후 2 시간, 투여-후 6 시간), 4 주차 2 일차(투여-후 24 시간), 4 주차 3 일차(투여-후 48 시간), 4 주차 8 일차(투여-후 168 시간)] 정맥 전혈 샘플을 수집하여 방사능을 분석할 것이다. 방사능 기반 농도 단위는 제조 시 선량의 비 방사능을 사용하여 질량 기반 농도 단위(MBq/μg)로 변환될 것이다. 약동학 특징규명은 질량 기반 농도에 대해 수행될 것이다. Vz 는 기술 통계를 사용하여 나열되고 요약될 것이다. • 그룹 3: [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 종료 소실 반감기(T^1/2)[시간 프레임: 4 주차 1 일차(투여-전, 주입 종료 전, 투여-후 2 시간, 투여-후 6 시간), 4 주차 2 일차(투여-후 24 시간), 4 주차 3 일차(투여-후 48 시간), 4 주차 8 일차(투여-후 168 시간)] 정맥 전혈 샘플을 수집하여 방사능을 분석할 것이다. 방사능 기반 농도 단위는 제조 시 선량의 비 방사능을 사용하여 질량 기반 농도 단위(MBq/μg)로 변환될 것이다. 약동학 특징규명은 질량 기반 농도에 대해 수행될 것이다. 반감기는 기술 통계를 사용하여 나열되고 요약될 것이다. • 그룹 3: [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 종료 단계 배치율 상수(λz)[시간 프레임: 4 주차 1 일차(투여-전, 주입 종료 전, 투여-후 2 시간, 투여-후 6 시간), 4 주차 2 일차(투여-후 24 시간), 4 주차 3 일차(투여-후 48 시간), 4 주차 8 일차(투여-후 168 시간)] 정맥 전혈 샘플을 수집하여 방사능을 분석할 것이다. 방사능 기반 농도 단위는 제조 시 선량의 비 방사능을 사용하여 질량 기반 농도 단위(MBq/μg)로 변환될 것이다. 약동학 특징규명은 질량 기반 농도에 대해 수행될 것이다. 종료 단계 배치율 상수는 기술 통계를 사용하여 나열되고 요약될 것이다. • 소변으로 체외로 배설되는 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 의 정량화[시간 프레임: [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 주입 시작부터 첫 전신 평면 영상화까지] [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 주입 시작부터 첫 전신 평면 영상화까지 모든 배설된 소변이 수집될 것이며, [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 주입 시작부터 첫 스캔 시점까지 신체로부터 배설되는 총 방사능을 계산하기 위해 이의 부피를 측정하고 밀리리터당 방사능 농도 킬로베크렐(kBq/mL)을 결정한다. [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 주입 시작부터 첫 전신 평면 영상화까지 소변이 배설되지 않으면 소변 선량 측정이 필요하지 않다.

[0322]

[0323] 각 참가자에 대한 연구는 스크리닝 기간, 치료 기간 및 12개월 추적검사 기간으로 구성된다.

[0324] 새로 진단된 교모세포종을 갖는 적격 참가자는 MGMT 프로모터 메틸화 상태에 따라 그룹 1 또는 그룹 2에 할당될 것이다.

[0325] ● 그룹 1: 병용 방사선 요법 및 테모졸로미드와 조합하여 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE로 치료되고 이어서 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 및 테모졸로미드를 유지하는 메틸화 O-6-메틸구아닌-DNA 메틸트랜스퍼라제(MGMT) 프로모터로 새로 진단된 교모세포종 참가자.

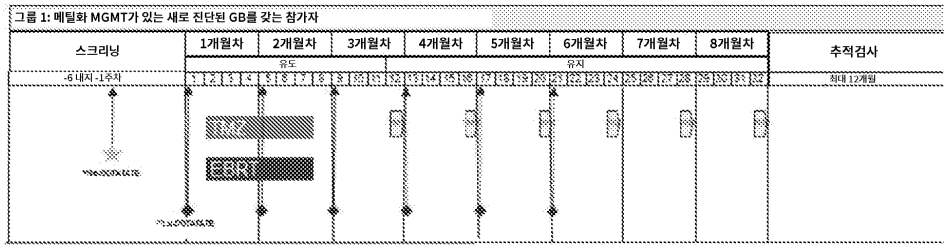
[0326] ● 그룹 2: 방사선 요법과 조합한 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE, 이어서 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 단독으로 치료되는 비메틸화 MGMT 프로모터가 있는 새로 진단된 교모세포종 참가자.

[0327] 재발성 교모세포종을 갖는 적격 참가자는 그룹 3에 할당되며 단일 제제 치료로서 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE를 받을 것이다.

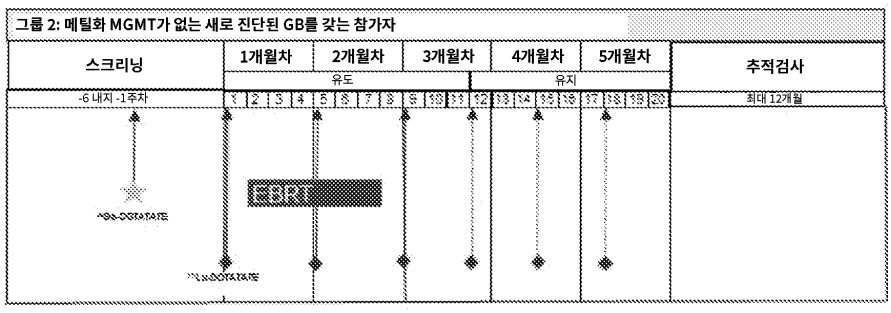
아암	할당된 중재
실험: 그룹 1 - 새로 진단된 교모세포종(메틸화 MGMT) 메틸화 MGMT가 있는 새로 진단된 교모세포종을 갖는 참가자는 방사선 요법(RT) 및 테모졸로미드(TEMOZOLOMIDE)의 개시 7 내지 10일 전부터 4주 +/- 2일마다 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE를 투여받을 것이다.	약물: [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 주입용 방사성약제 용액(바이알당 7.4 GBq) 약물: [^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE 방사성약제 제조용 키트(키트당 40 mcg) 기타: 최고의 지지 치료 현장 조사자에 의해 정의된 최고의 지지/최고의 표준 치료
실험: 그룹 2 - 새로 진단된 교모세포종(비메틸화 MGMT) 비메틸화 MGMT가 있는 새로 진단된 교모세포종을 갖는 참가자는 처음 3회 투여의 경우 4주 +/- 2일마다(방사선 요법(RT)의 개시 7 내지 10일 전, 방사선 요법(RT) 개시 후 4주차 및 8주차), 다음 투여의 경우 3주 +/- 2일마다 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE를 받을 것이다.	약물: [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 주입용 방사성약제 용액(바이알당 7.4 GBq) 약물: [^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE 방사성약제 제조용 키트(키트당 40 mcg) 기타: 최고의 지지 치료 현장 조사자에 의해 정의된 최고의 지지/최고의 표준 치료
실험: 그룹 3 - 재발성 교모세포종 재발성 교모세포종을 갖는 참가자는 3주 +/- 2일마다 [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE를 받을 것이다.	약물: [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 주입용 방사성약제 용액(바이알당 7.4 GBq) 약물: [^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE 방사성약제 제조용 키트(키트당 40 mcg)

[0328]

[0329] 세 그룹의 임상 연구 설계는 다음과 같다:



[0330]

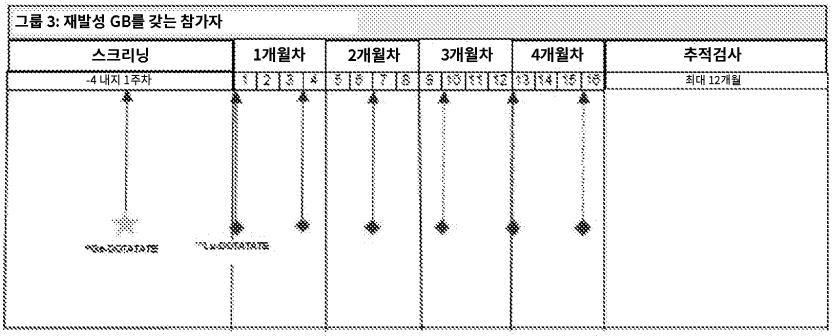


EBRT 2 Gy/일, 주 5일, 6주

[^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 용량 수준 0: 150 mCi. 유도 시 4주마다(1일차, 29일차 및 57일차), 그리고 유지 시 3주마다 3가지 임시 용량 수준으로 투여

- 용량 수준 +2: 250 mCi • 용량 수준 +1: 200 mCi • 용량 수준 -1: 100 mCi
- TBD, 용량 수준에 따라 4번째, 5번째 및 6번째 투여가 적용될 수 있음

[^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE, 이전 수술 후 적어도 14일



[^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE 용량 수준 0: 150 mCi, 3주마다 3가지 임시 용량 수준으로 투여

- 용량 수준 +2: 250 mCi • 용량 수준 +1: 200 mCi • 용량 수준 -1: 100 mCi
- TBD, 용량 수준에 따라 4번째, 5번째 및 6번째 투여가 적용될 수 있음

[0331] [^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE