



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월08일

(11) 등록번호 10-2714060

(24) 등록일자 2024년09월30일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 31/4745* (2006.01) *A61K 31/282* (2006.01)  
*A61K 31/513* (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)  
*A61K 47/20* (2017.01) *A61K 9/127* (2006.01)  
*A61P 35/04* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*A61K 31/4745* (2013.01)  
*A61K 31/282* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7005220
- (22) 출원일자(국제) 2016년08월19일  
 심사청구일자 2021년08월18일
- (85) 번역문제출일자 2018년02월22일
- (65) 공개번호 10-2018-0039087
- (43) 공개일자 2018년04월17일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/047727
- (87) 국제공개번호 WO 2017/034957  
 국제공개일자 2017년03월02일
- (30) 우선권주장  
 62/208,209 2015년08월21일 미국(US)  
 (뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌  
 KR1020150021565 A\*  
 BMC Cancer, 12:199 pp.1-7(2012) 1부.\*  
 The New England Journal of Medicine, 364(19),  
 pp.1817-1825(2011) 1부.\*  
 \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자  
 입센 바이오팜 리미티드  
 영국, 렉스햄 엘엘(LL)13 9UF, 렉스햄 인터스트리  
 얼 에스테이트, 에쉬 로드
- (72) 발명자  
 블랑췌 사라 에프  
 미국 01940 매사추세츠주 린필드 에지미어 로드  
 24  
 피츠제랄드 조나단 바질  
 미국 02474 매사추세츠주 알링턴 매그놀리아 스트  
 리트 32  
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
 양영준, 이윤기

전체 청구항 수 : 총 17 항

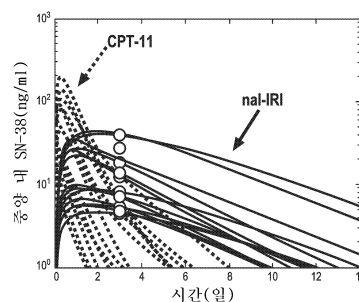
심사관 : 강태현

(54) 발명의 명칭 리포솜 이리노테칸 및 옥살리플라틴을 포함하는 병용 치료를 이용하여 전이성 췌장암을 치료하는 방법

## (57) 요약

리포솜 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 5-플루오로우라실을 포함하는 병용 치료 섭생은, 이전에 치료되지 않은 췌장의 전이성 선암으로 진단된 환자의 치료를 비롯하여, 췌장암의 치료에서 유용하다. 병용 치료는 2주마다 1회의 리포솜 이리노테칸, 옥살리플라틴, 류코보린 및 5-플루오로우라실의 투여를 포함할 수 있다.

## 대표도



(52) CPC특허분류

**A61K 31/513** (2013.01)  
**A61K 31/519** (2013.01)  
**A61K 47/20** (2013.01)  
**A61K 9/1271** (2013.01)  
**A61P 35/04** (2018.01)  
**A61K 2300/00** (2023.05)

(72) 발명자

**가디 다니엘 에프**

미국 02141 매사추세츠주 케임브리지 켄달 스트리트 250

**헨드릭스 바트 에스**

미국 02478 매사추세츠주 벨몬트 크로스 스트리트 225

**칼라 애쉬취**

미국 02478 매사추세츠주 벨몬트 유닛 디2 번햄 스트리트 19

**리 헬렌**

미국 02140 매사추세츠주 캠브리지 아파트먼트 100 린지 애버뉴 120

**베이에버 엘리엘**

미국 뉴욕주 10023 뉴욕 #피에이치1디 웨스트 60번가 스트리트 225

(30) 우선권주장

62/216,736	2015년09월10일	미국(US)
62/273,244	2015년12월30일	미국(US)
62/281,473	2016년01월21일	미국(US)
62/302,341	2016년03월02일	미국(US)
62/323,245	2016년04월15일	미국(US)
62/343,313	2016년05월31일	미국(US)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

췌장의 전이성 선암을 치료하기 위해 화학치료를 이전에 받지 않은 인간 환자에서 췌장의 전이성 선암을 치료하는 데 사용하기 위한, 옥살리플라틴, 류코보린 및 5-플루오로유라실과 조합하여 리포솜 이리노테칸을 포함하는 제약 조성물이며, 상기 치료는 2주마다 1회 상기 환자에게 항신생물 치료제를 투여하는 단계를 포함하고, 상기 항신생물 치료제는, 상기 인간 환자에서 상기 췌장의 전이성 선암을 치료하기 위해,

- 60mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸,
- 60mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴,
- 200mg/m<sup>2</sup>의 류코보린의 (1)-형태 또는 400mg/m<sup>2</sup>의 류코보린의 (1+d) 라세미 형태, 및
- 2,400mg/m<sup>2</sup>의 5-플루오로유라실로 이루어지고,

상기 리포솜 이리노테칸은 리포솜에 캡슐화된 이리노테칸 수크로스 옥타설페이트를 포함하는 것인, 제약 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 5-플루오로유라실은 46시간에 걸쳐 점적주사로서 투여되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 류코보린은 상기 5-플루오로유라실 직전에 투여되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 리포솜 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 류코보린은 28일 치료 사이클의 1일 및 15일에 투여되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 5

췌장의 전이성 선암을 치료하기 위해 화학치료를 이전에 받지 않은 인간 환자에서 췌장의 전이성 선암을 치료하는 데 사용하기 위한, 옥살리플라틴, 류코보린 및 5-플루오로유라실과 조합하여 리포솜 이리노테칸을 포함하는 제약 조성물이며, 상기 치료는 2주마다 1회 상기 환자에게 항신생물 치료제를 투여하는 단계를 포함하고, 상기 항신생물 치료제는, 상기 인간 환자에서 상기 췌장의 전이성 선암을 치료하기 위해,

- 60mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸,
- 60mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴,
- 200mg/m<sup>2</sup>의 류코보린의 (1)-형태 또는 400mg/m<sup>2</sup>의 류코보린의 (1+d) 라세미 형태, 및
- 2,400mg/m<sup>2</sup>의 5-플루오로유라실로 이루어지고,

상기 리포솜 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 류코보린은 28일 치료 사이클의 1일 및 15일에 투여되며, 상기 리포솜 이리노테칸은 리포솜에 캡슐화된 이리노테칸 수크로스 옥타설페이트를 포함하는 것인, 제약 조성물.

#### 청구항 6

제1항, 제2항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 리포솜 이리노테칸은 전체 약 90분에 걸쳐 점적주사로서 투여되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 7

제1항, 제2항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 리포솜 이리노테칸이 투여되고, 이어서 상기 옥살리플라

틴이 투여되고, 이어서 상기 류코보린이 투여되고, 이어서 상기 5-플루오로유라실 투여되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 8

췌장의 전이성 선암을 치료하기 위해 화학치료를 이전에 받지 않은 인간 환자에서 췌장의 전이성 선암을 치료하는 데 사용하기 위한, 옥살리플라틴, 류코보린 및 5-플루오로유라실과 조합하여 리포솜 이리노테칸을 포함하는 제약 조성물이며, 상기 치료는 2주마다 1회 상기 환자에게 항신생물 치료제를 투여하는 단계를 포함하고, 상기 항신생물 치료제는, 상기 인간 환자에서 상기 췌장의 전이성 선암을 치료하기 위해,

- a. 60mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸,
- b. 60mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴,
- c. 200mg/m<sup>2</sup>의 류코보린의 (1)-형태 또는 400mg/m<sup>2</sup>의 류코보린의 (1+d) 라세미 형태, 및
- d. 2,400mg/m<sup>2</sup>의 5-플루오로유라실로 이루어지고,

상기 리포솜 이리노테칸이 투여되고, 이어서 상기 옥살리플라틴이 투여되고, 이어서 상기 류코보린이 투여되고, 이어서 상기 5-플루오로유라실이 투여되며, 상기 리포솜 이리노테칸은 리포솜에 캡슐화된 이리노테칸 수크로스 옥타설페이트를 포함하는 것인, 제약 조성물.

#### 청구항 9

제1항, 제2항, 제5항 및 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 옥살리플라틴의 투여는 상기 리포솜 이리노테칸의 각각의 투여를 완료한 후 2시간에 시작하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 10

췌장의 전이성 선암을 치료하기 위해 화학치료를 이전에 받지 않은 인간 환자에서 췌장의 전이성 선암을 치료하는 데 사용하기 위한, 옥살리플라틴, 류코보린 및 5-플루오로유라실과 조합하여 리포솜 이리노테칸을 포함하는 제약 조성물이며, 상기 치료는 2주마다 1회 상기 환자에게 항신생물 치료제를 투여하는 단계를 포함하고, 상기 항신생물 치료제는, 상기 인간 환자에서 상기 췌장의 전이성 선암을 치료하기 위해,

- a. 60mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸,
- b. 60mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴,
- c. 200mg/m<sup>2</sup>의 류코보린의 (1)-형태 또는 400mg/m<sup>2</sup>의 류코보린의 (1+d) 라세미 형태, 및
- d. 2,400mg/m<sup>2</sup>의 5-플루오로유라실로 이루어지고,

상기 리포솜 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 류코보린은 28일 치료 사이클의 1일 및 15일에 투여되고, 상기 리포솜 이리노테칸이 투여되고, 이어서 상기 옥살리플라틴이 투여되고, 이어서 상기 류코보린이 투여되고, 이어서 상기 5-플루오로유라실이 투여되고, 상기 옥살리플라틴의 투여는 상기 리포솜 이리노테칸의 각각의 투여를 완료한 후 2시간에 시작하며, 상기 리포솜 이리노테칸은 리포솜에 캡슐화된 이리노테칸 수크로스 옥타설페이트를 포함하는 것인, 제약 조성물.

#### 청구항 11

제5항 또는 제10항에 있어서, 상기 5-플루오로유라실의 투여는 28일 치료 사이클의 1일 및 15일에 개시되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 12

제1항, 제2항, 제5항, 제8항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 항신생물 치료제의 투여 전에 벡사메타손 및 5-HT<sub>3</sub> 길항제 또는 다른 진토제로 사전투약되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 13

제1항, 제2항, 제5항, 제8항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 리포솜 이리노테칸은 1,2-다이스테아로일-sn-글라이세로-3-포스포콜린(DSPC), 콜레스테롤 및 폴리에틸렌글라이콜-유도체화된 포스파티딜-에탄올아민을



포함하는 리포솜 소포에 캡슐화된 이리노테칸을 포함하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 14

제13항에 있어서, 상기 폴리에틸렌글라이콜-유도체화된 포스파티딜-에탄올아민은 N-(카보닐메톡시폴리에틸렌 글라이콜-2000)-1,2-다이스테아로일-sn-글라이세로-3-포스포에탄올아민(MPEG-2000-DSPE)인 제약 조성물.

#### 청구항 15

제13항에 있어서, 상기 폴리에틸렌글라이콜-유도체화된 포스파티딜-에탄올아민은 매 200개의 인지질 분자에 대해 대략 1개의 폴리에틸렌글라이콜(PEG) 분자의 양으로 있는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 16

제1항, 제2항, 제5항, 제8항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 리포솜 이리노테칸은 1,2-다이스테아로일-sn-글라이세로-3-포스포콜린(DSPC) 6.81mg/ml, 콜레스테롤 2.22mg/ml 및 메톡시 말단화된 폴리에틸렌 글라이콜(MW 2000)-다이스테아로일포스파티딜 에탄올아민(MPEG-2000-DSPE) 0.12mg/ml를 포함하는 단일 지질 이중층 소포를 갖는 리포솜에 캡슐화된 이리노테칸 수크로스 옥타실레이트를 포함하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 17

제1항, 제2항, 제5항, 제8항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간은 췌장의 전이성 선암을 치료하기 위해 잼시타빈을 이전에 받지 않은 것인 제약 조성물.

#### 청구항 18

삭제

### 발명의 설명

### 기술 분야

#### 관련 출원

본 특허 출원은 제62/208,209호(2015년 8월 21일 출원), 제62/216,736 호(2015년 9월 10일 출원), 제62/273,244호(2015년 12월 30일 출원), 제62/281,473호(2016년 1월 21일 출원), 제62/302,341호(2016년 3월 2일 출원), 제62/323,245호(2016년 4월 15일 출원) 및 제62/343,313호(2016년 3월 31일 출원)(각각은 그 전문이 본 명세서에서 참고로 포함됨)의 계류 중인 미국 가특허 출원의 각각에 대한 우선권을 주장한다.

#### 기술 분야

본 개시내용은, 이전에 치료되지 않은 췌장암으로 진단된 환자의 (제1 선) 치료를 위한 5-플루오로유라실 및 옥살리플라틴과 조합된 리포솜 이리노테칸의 용도를 포함하는, 췌장암의 치료에서 유용한 신규한 치료제에 관한 것이다.

### 배경 기술

췌장암은 극도로 불량한 예후로 화학치료제 내성이다. 이것은 미국에서 암 사망의 제4의 주요 원인이고; 5년 생존율은 6%이다. 췌장암의 발병률은 과거 수십년 동안 증가하였고, 2014년에 예상된 46,420명의 환자는 췌장암으로 진단되었고 39,590명이 사망하였다. 췌장암은 간암, 유방암, 전립선암 및 대장결장암을 능가하여 2030년까지 암 관련 사망의 제2의 주요 원인이 될 것으로 추정된다. 이 통계학은 질환의 심각한 성질 및 효과적인 치료의 결여를 반영한다. 종양의 위치는 아주 적은 초기 증상을 발생시키고, 대개 그 결과 후기 병기에 진단된다. 효과적인 스크리닝 도구의 부재 및 위험 인자의 제한된 이해는 환자가 진단의 시기에 진행된 또는 전이성 질환을 가진다는 것을 의미한다. 전이성 질환을 가지는 환자에 대한 1년 미만의 낮은 평균 생존율 및 불량한 예후를 고려하여, 새로운 치료 선택사항이 여전히 필요하다.

다중약물 섭생의 관용성은 암 치료에서 중요하다. 관리 가능한 치료의 더 긴 기간은 더 긴 약물 노출로 인해 개선된 결과로 번역되어야 한다. 가장 최근의 5년 동안, 전이성 췌장암의 제1선 치료에 대한 관리의 표준으로 생긴 하나의 조합 화학치료 섭생은 5-플루오로유리실(5-FU)/류코보린(LV) + 이리노테칸 + 옥살리플라틴

(FOLFIRINOX)의 병용 치료이다. 그러나, FOLFIRINOX는 상당한 독성을 가지는 것으로 공지되어 있고, 사용은 더 우수한 수행도(performance status)(즉, 0 또는 1의 ECOG 수행 점수)를 가지는 환자로 제한된다. 연장된 FOLFIRINOX 치료에 의해, 옥살리플라틴은 대개 독성으로 인해 섭생으로부터 중단된다. 따라서, 동등하게 효과적인 이중 섭생이 확인될 수 있는 경우, 환자는 연장된 치료를 더 우수하게 관용할 수 있고, 심지어 불량한 수행도의 환자가 이익을 받을 수 있다. FOLFIRINOX 섭생이 2011년 이후로 제1선 전이성 질환에 대한 바람직한 선택 사항으로서 미국 종합 암 네트워크(National Comprehensive Cancer Network: NCCN)에 의해 추천되었지만, FOLFIRINOX와 연관된 독성에 관한 약간의 우려가 있다. FOLFIRINOX의 하나의 용량 섭생은 85mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 180mg/m<sup>2</sup> 이리노테칸 및 IV 볼루스에 의해 투여된 400mg/m<sup>2</sup>의 용량, 이어서 2400mg/m<sup>2</sup>의 연속 점적주사의 플루오로유라실이다. 더욱 독성으로 인해, 변형된 스케줄의 효율 및 안전성에 대한 미지의 효과에 의해 변형된 FOLFIRINOX 섭생이 대개 사용된다(예를 들어, 5-FU 볼루스의 제거).

[0007] CPT-11은, 미국에서 Camptosar(등록상표)로서 판매되는, 이리노테칸 염산염 3수화물이다. MM-398은 리포솜 이리노테칸이고, 겐시타빈 기반 치료 후에 질환 진행 후에 췌장의 전이성 선암을 가지는 환자의 치료를 위해 5-플루오로유라실 및 류코보린과 조합되는 FDA 허가된 제품 ONIVYDE(등록상표)로서 미국에서 판매된다.

### 발명의 내용

[0008] 췌장암의 치료를 위한 개선된 항신생물 치료는 이전에 치료되지 않은 췌장암(예를 들어, 치료되지 않은 췌장암의 전이성 선암 또는 mPAC)을 가지는 환자에 대한 옥살리플라틴 및 5-플루오로유라실과 조합된 리포솜 이리노테칸의 투여를 제공한다. 5-플루오로유라실은 류코보린과 조합되어 투여될 수 있다. 개선된 항신생물 치료는 이전의 FOLFIRINOX 섭생에 비해 개선된 치료 지수(예를 들어, 개선된 독성 프로필)를 제공할 수 있다.

[0009] 췌장암을 치료하는 방법은 환자에 대한 2주마다 1회 리포솜 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 5-플루오로유라실의 항신생물 치료제의 투여를 포함할 수 있다. 임의로, 류코보린은 5-플루오로유라실의 각각의 투여 전에 또한 투여될 수 있다. 리포솜 이리노테칸의 각각의 투여는 60mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸의 전체 용량(본 명세서에서 정의된 바대로, 이리노테칸 염산염 3수화물의 양을 기준으로 한 용량)으로 투여될 수 있다. 전체 2,400mg/m<sup>2</sup>의 5-플루오로유라실은 리포솜 이리노테칸이 투여되는 각 날짜에 시작하여 46시간에 걸쳐 투여될 수 있다. 전체 60, 75 또는 85mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴은 리포솜 이리노테칸이 투여되는 각 날짜에 투여될 수 있다. 전체 200mg/m<sup>2</sup>의 (1) 류코보린은 5-플루오로유라실의 각각의 투여 전에 투여될 수 있다(예를 들어, 임의로 400mg/m<sup>2</sup>의 (1+d) 류코보린으로서 투여됨). 항신생물 치료제는, 1일 및 15일에 투여되는 리포솜 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 임의로 류코보린에 의해, 28일 치료 사이클의 1일 및 15일에 시작하여 그리고 1일 및 15일에 5-플루오로유라실의 46 시간 투여를 개시하여, 투여될 수 있다.

[0010] 본 발명은 부분적으로 몇몇 전임상 발견에 기초한다. 첫째로, 리포솜 이리노테칸은 비리포솜 이리노테칸의 노출 일치된 용량에 비해 토포아이스머라제 1 저해제 SN-38(이리노테칸의 활성 대사물질)의 항종양 활성을 개선한다. 둘째로, 5-플루오로유라실 및 옥살리플라틴과 조합된 리포솜 이리노테칸은, 이들 물질의 기준 독성을 악화시키지 않으면서, 비리포솜 이리노테칸에 비해 췌장암의 마우스 이종이식편 모델에서 종양 성장 저해 및 생존을 지속적으로 개선한다.

[0011] 또한, 본 발명은 부분적으로, 80mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸의 용량의 투여가 60mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 2400mg/m<sup>2</sup>의 5-플루오로유라실 및 400mg/m<sup>2</sup>의 (1+d) 류코보린과 조합되어 투여될 때 인간에서 훌륭히 관용성이 아니라는 발견에 기초한다. 따라서, (이전에 치료되지 않은) 췌장암을 치료하는 바람직한 방법은 2주마다 1회의 인간 관용성인 항신생물 치료제의 투여를 제공하고, 여기서 항신생물 치료제의 각각의 투여는 본 명세서에 제공된 항신생물 물질 리포솜 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 5-플루오로유라실의 조합이다. 바람직하게는, 2주마다 1회 투여되는 항신생물 치료제는, 임의로 류코보린과 조합되어 투여되는, (a) 60mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸의 전체 용량(본 명세서에 정의된 바와 같은, 이리노테칸 염산염 3수화물의 양에 기초한 용량), (b) 60-85mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴의 전체 용량(예를 들어, 60 또는 85mg/m<sup>2</sup> 포함) 및 (c) 전체 2,400mg/m<sup>2</sup>의 5-플루오로유라실로 이루어진다. 임의로, 조합은, 5-플루오로유라실의 투여를 개시하기 전에, 전체 200mg/m<sup>2</sup>의 (1) 류코보린의 투여(임의로 400mg/m<sup>2</sup>의 (1+d) 류코보린으로서 투여됨)를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 리포솜 이리노테칸의 투여 후 리포솜 이리노테칸으로부터 환자 내에 생성된 SN-38의 양 이외에, 항신생물 치료 동안 다른 항신생물 물질이 투여되지 않는다. 예를 들어, 항신생물 치료제는 (비리포솜) CPT-11 이리노테칸 없이 투여될 수 있다. 바람직하게는, 리포솜 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 (임의로) 류코보린은 단일 (제1) 일에 별개의 점적주사로서 연속하여 투여되고, 5-플루오로유라실은 (투여되는 경우) 류코보린의 투여 후 제1 일에 시작하여 다음날(예를 들어, 전체 46 시간에 걸쳐)로 계속되면서 투여된다.

## 도면의 간단한 설명

[0012]

도 1a는 리포솜 이리노테칸 인간 임상 생검 데이터 및 인간 임상 실험 데이터에 기초한 시간에 따른 활성 이리노테칸 대사물질 SN-38의 모의된 수준을 보여주는 그래프이다.

도 1b는, 비리포솜 이리노테칸(CPT-11)으로부터의 SN-38 종양 노출과 비교하여, 리포솜 이리노테칸(MM-398)에 의해 관찰된 시간에 따른 SN-38의 종양 노출이 어떻게 연장되는지를 보여주는 도식이다.

도 1c는 5개의 상이한 세포주에 대한 전체 SN-38 세포 노출의 다양한 시간에 기초한 SN-38의 상대 세포 성장 저해 백분율을 보여주는 그래프이다.

도 1d는 SN-38과 5-플루오로유라실(5-FU) 또는 옥살리플라틴(oxali)의 상이한 조합에 대한 상이한 노출 시간(4시간 또는 48시간)에 도 1c에서 시험된 세포주의 상대 세포 성장 저해 백분율을 보여주는 그래프이다.

도 2a는 BxPC-3 췌장암 세포에 대한 SN-38 노출의 함수로서의 세포 생존능력을 보여주는 그래프이다.

도 2b는 CFPAC-1 췌장암 세포에 대한 SN-38 노출의 함수로서의 세포 생존능력을 보여주는 그래프이다.

도 3a는, 5-플루오로유라실(5FU), 옥살리플라틴(Ox), (비리포솜) 이리노테칸(IRI) 및 MM-398 리포솜 이리노테칸(nal-IRI)을 포함하는, 개별 항신생물 물질에 의한 치료 후 BxPC-3 췌장암 이종이식편 마우스 효율 모델에서 측정된 시간에 따른 종양 용적을 보여주는 그래프이다.

도 3b는, (비리포솜) 이리노테칸(IRI) 및 5FU; (비리포솜) 이리노테칸(IRI), 옥살리플라틴 및 5FU; MM-398 리포솜 이리노테칸(nal-IRI) 및 5FU; 및 398 리포솜 이리노테칸(nal-IRI), 옥살리플라틴 및 5FU를 포함하는, 항신생물 물질의 다양한 조합에 의한 치료 후 BxPC-3 췌장암 이종이식편 마우스 효율 모델에서 측정된 시간에 따른 종양 용적을 보여주는 그래프이다.

도 4a는 옥살리플라틴 단일치료, MM-398 리포솜 이리노테칸(nal-IRI) 단일치료, 및 MM-398 리포솜 이리노테칸(nal-IRI) 및 옥살리플라틴(Ox)의 조합에 의한 치료 후 BxPC-3 췌장암 이종이식편 마우스 효율 모델에서 측정된 시간에 따른 종양 용적을 보여주는 그래프이다.

도 4b는 옥살리플라틴 단일치료, MM-398 리포솜 이리노테칸(nal-IRI) 단일치료, 및 MM-398 리포솜 이리노테칸(nal-IRI) 및 옥살리플라틴(Ox)의 조합에 의한 치료 후 CFPAC-1 췌장암 이종이식편 마우스 효율 모델에서 측정된 시간에 따른 종양 용적을 보여주는 그래프이다.

도 5a는 MM-398 리포솜 이리노테칸(nal-IRI) 단일치료, (비리포솜) 이리노테칸 단일치료(이리노테칸), 및, MM-398 리포솜 이리노테칸(nal-IRI) 및 5-플루오로유라실(5FU); (비리포솜) 이리노테칸(이리노테칸) 및 5FU; MM-398 리포솜 이리노테칸(nal-IRI), 옥살리플라틴 및 5FU; 및 (비리포솜) 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 5FU의, 다양한 병용 치료에 의한 치료 후 환자 유래한 이종이식편(PDX #19015) 췌장암 마우스 효율 모델에서 측정된 시간에 따른 종양 용적을 보여주는 그래프이다.

도 5b는, MM-398 리포솜 이리노테칸(nal-IRI) 및 5-플루오로유라실(5FU), MM-398 리포솜 이리노테칸(nal-IRI), 옥살리플라틴 및 5FU; 및 (비리포솜) 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 5FU의, 도 5a에 도시된 병용 치료를 함유하는 MM-398에 의한 치료 후 환자 유래한 이종이식편(PDX #19015) 췌장암 마우스 효율 모델에서 측정된 시간에 따른 종양 용적을 보여주는 그래프이다.

도 5c는, MM-398 리포솜 이리노테칸(nal-IRI), 옥살리플라틴 및 5FU; 및 (비리포솜) 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 5FU의, 도 5a에 도시된 병용 치료를 함유하는 옥살리플라틴에 의한 치료 후 환자 유래한 이종이식편(PDX #19015) 췌장암 마우스 효율 모델에서 측정된 시간에 따른 종양 용적을 보여주는 그래프이다.

도 6a는 식염수 대조군, MM-398 리포솜 이리노테칸(nal-IRI) 단일치료 또는 (비리포솜) 이리노테칸 단일치료(이리노테칸)에 의한 치료 후 환자 유래한 이종이식편(PDX #19015) 췌장암 마우스 효율 모델에서 측정된 시간에 따른 종양 용적 변화 백분율을 보여주는 그래프이다.

도 6b는, MM-398 리포솜 이리노테칸(nal-IRI), 옥살리플라틴 및 5FU; 및 (비리포솜) 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 5FU의, 병용 치료를 함유하는 2종의 옥살리플라틴 또는 식염수 대조군에 의한 치료 후 환자 유래한 이종이식편(PDX #19015) 췌장암 마우스 효율 모델에서 측정된 시간에 따른 종양 용적 변화 백분율을 보여주는 그래프이다.

도 6c는, MM-398 리포솜 이리노테칸(nal-IRI), 옥살리플라틴 및 5FU; 및 (비리포솜) 이리노테칸, 옥살리플라틴

및 5FU의, 병용 치료를 함유하는 2종의 옥살리플라틴에 의한 치료 후 환자 유래한 이중이식편(PDX #19015) 췌장암 마우스 효율 모델에서 측정된 무진행 생존율의 그래프이다.

도 6d는, MM-398 리포솜 이리노테칸(nal-IRI), 옥살리플라틴 및 5FU; 및 (비리포솜) 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 5FU의, 병용 치료를 함유하는 2종의 옥살리플라틴에 의한 치료 후 환자 유래한 이중이식편(PDX #19015) 췌장암 마우스 효율 모델에서 측정된 전체 생존율의 그래프이다.

도 7은 MM-398 리포솜 이리노테칸(nal-IRI) 단일치료, (비리포솜) 이리노테칸 단일치료(이리노테칸), 및, MM-398 리포솜 이리노테칸(nal-IRI) 및 5-플루오로유라실(5FU); (비리포솜) 이리노테칸(이리노테칸) 및 5FU; MM-398 리포솜 이리노테칸(nal-IRI), 옥살리플라틴 및 5FU; 및 (비리포솜) 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 5FU의, 다양한 병용 치료에 의한 치료 후 환자 유래한 이중이식편(PDX #19015) 췌장암 마우스 효율 모델에서 측정된 종양 용적을 보여주는 그래프이다.

도 8은 MM-398 리포솜 이리노테칸 단독, 비리포솜 이리노테칸 단독(단일치료), 5FU와 조합된 MM-398 리포솜 이리노테칸(NAPOLI, 이중 치료), 5FU + 옥살리플라틴과 조합된 MM-398 리포솜 이리노테칸(NAPOX, 삼중 치료) 및 옥살리플라틴 및 5-플루오로유라실(FOLFIRINOX)과 조합된 비리포솜 이리노테칸에 의한 치료 후 환자 유래한 이중이식편(PDX #19015) 췌장암 마우스 효율 모델로부터 얻은 결과를 보여주는 표이다.

도 9는 0일, 7일, 14일 및 21일에 식염수 대조군, 리포솜 이리노테칸(nal-IRI), 나노리포솜 이리노테칸, 5-FU 및 옥살리플라틴의 조합 또는 비리포솜 이리노테칸(CPT11), 5FU 및 옥살리플라틴의 조합의 투여 후 마우스의 체중을 기록함으로써 측정된 마우스 모델에서의 다양한 치료의 관용성을 보여주는 그래프이다.

도 10a는 높은 용량의 MM-398 리포솜 이리노테칸(nal-IRI), 옥살리플라틴 및 동일한 일자에 함께 주어진 MM-398 리포솜 이리노테칸 및 옥살리플라틴의 조합의 투여 후 마우스의 체중을 기록함으로써 측정된 마우스 모델에서의 다양한 치료의 관용성을 보여주는 그래프이다.

도 10b는 높은 용량의 MM-398 리포솜 이리노테칸(nal-IRI), 옥살리플라틴 및 1일에 투여된 MM-398 및 2일에 투여된 옥살리플라틴에 의해 별개의 연속적인 일자에 순차적으로 주어진 MM-398 리포솜 이리노테칸 및 옥살리플라틴의 조합의 투여 후 마우스의 체중을 기록함으로써 측정된 마우스 모델에서의 다양한 치료의 관용성을 보여주는 그래프이다.

도 11a, 도 11b 및 도 11c는 동일한 일자에 투여된 높은 용량의 MM-398 리포솜 이리노테칸(nal-IRI) 및 옥살리플라틴의 투여 후 또는 MM-398의 투여 후 적어도 1일에 투여된 옥살리플라틴에 의해 마우스에서 관찰된 혈액학적 독성을 도시하는 막대 그래프이다: A. 백혈구; B. 호중구; 및 C. 림프구.

도 11d, 도 11e 및 도 11f는 동일한 일자에 투여된 높은 용량의 MM-398 리포솜 이리노테칸(nal-IRI) 및 옥살리플라틴의 투여 후 또는 MM-398의 투여 후 적어도 1일에 투여된 옥살리플라틴에 의해 마우스에서 관찰된 간 효소 수치를 도시하는 막대 그래프이다: D. 아스파르테이트 아미노전환효소 (AST); E. 알라닌 트랜스아미나제(ALT); F. 알칼리 포스파타제(ALKP).

도 12는 리포솜 이리노테칸, 옥살리플라틴, 5-플루오로유라실 및 류코보린의 투여를 포함하는 방법을 포함하는 췌장암을 치료하는 방법의 도식이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0013] 달리 표시되지 않은 한, 본 명세서에 기재된 바와 같은 리포솜 이리노테칸 또는 이리노테칸 리포솜의 용량은 리포솜 이리노테칸의 리포솜 또는 이리노테칸 리포솜에 캡슐화된 이리노테칸의 양을 제공하는 이리노테칸 염산염 3수화물의 양을 의미한다. 예를 들어, 60mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸의 용량은 60mg/m<sup>2</sup>의 이리노테칸 염산염 3수화물에 존재하는 동일한 양의 리포솜 캡슐화된 이리노테칸을 제공하는 리포솜 이리노테칸의 양을 의미하고, 리포솜 이리노테칸에 캡슐화된 이리노테칸 유리 염기의 양에 기초하여 약 50mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸의 용량과 동등하다.
- [0014] 본 명세서에 사용된 바대로, 달리 표시되지 않은 한, 용어 "nal-IRI"(나노리포솜 이리노테칸) 및 "MM-398"은 리포솜 이리노테칸의 형태를 의미한다. 용어 "CPT-11"은 (비리포솜) 이리노테칸 염산염 3수화물을 의미한다.
- [0015] 본 명세서에 사용된 바대로, "5-FU" 및 "5FU"는 상호교환되어 사용되고, 5-플루오로유라실을 의미한다.
- [0016] 모든 인용된 문헌은 본 명세서에서 참고로 포함된다.



- [0017] 췌장암 세포주(실시예 1)를 사용하여, 본 발명자들은 리포솜 이리노테칸 치료가 5-FU 및 옥살리플라틴과 조합된 SN-38(이리노테칸의 활성 대사물질)의 연장된 노출을 이용하여 모의될 때 증대된 세포사를 입증하였다. 도 1은 SN-38의 연장된 노출이 시험관내 MM-398 치료를 모의한다는 것을 보여준다. 도 1a를 참조하면, MM-398 치료는 비리포솜 이리노테칸(CPT-11)과 비교하여 SN-38인 활성 대사물질에 대한 연장된 종양 노출을 발생시킨다. 도 1b를 참조하면, SN-38의 연장된 낮은 용량 노출은 시험관내 MM-398 종양 전달을 모방한다. 도 1c를 참조하면, 연장된 낮은 용량 노출은 다수의 췌장암 세포주에서 더 큰 세포 성장 저해를 발생시킨다. 그래프는 4개의 섹션을 포함하고, 각각의 섹션에 대해 세포주 데이터는 상부에서 AsPC-1 데이터로, 다음에 BxPC-3, Capan-2, CFPAC-1로, 마지막으로 하부에서 MaPaCa-2로 제시된다. 도 1d를 참조하면, 낮은 농도의 SN-38에 대한 연장된 노출의 이익이 5-FU(48시간 동안 20.7mM) 또는 옥살리플라틴(4시간 동안 12.3mM)과 조합될 때 또한 관찰되었다. 조합 둘 다는 또한 연장된 낮은 용량 SN-38에 대한 내성 세포주의 감수성을 증가시킨다.
- [0018] 도 2는 단일 물질로서의 SN-38 또는 SN-38 및 옥살리플라틴의 조합에 의한 치료 후 세포 생존능력을 도시하는 2개 선 그래프이다. BxPC-3(도 2a) 또는 CFPAC-1(도 2b) 세포를 4시간 또는 72시간 동안 처리하고 세척하고 이후 새로운 배지에 의해 추가 24시간 또는 144시간 동안 항온처리하고, 이후 세포 생존능력을 평가하였다. 데이터 기록을 표지한다: "1" 4시간, 이어서 24시간 항온처리에 대해 SN-38 단독; "2" 4시간, 이어서 24시간 항온처리에 대해 SN-38 + 옥살리플라틴; "3" 72시간, 이어서 144시간 항온처리에 대해 SN-38 단독; 및 "4" 72시간, 이어서 144시간 항온처리에 대해 SN-38 + 옥살리플라틴. SN-38 및 옥살리플라틴의 조합에 의한 세포의 치료는, 세포가 시험된 세포주 둘 다에서 단일 물질에 의한 치료와 비교하여 오직 4시간 동안 치료될 때, IC-50을 감소시켰다.
- [0019] 실시예 2에서의 췌장암의 세포주 유래한 및 환자 유래한 이종이식편 모델의 시험은 비리포솜 이리노테칸의 노출 일치된 용량에 비해 리포솜 이리노테칸의 개선된 항종양 활성을 입증하였다. 실시예 2에서의 마우스 동물 연구에서, "x" mg/kgkg의 리포솜 이리노테칸의 용량은 토포아이소머라제 1 저해제(이리노테칸 및/또는 SN-38)에 "5x" 비리포솜 이리노테칸(CPT-11)의 용량과 거의 동일한 노출을 제공한다. 리포솜 이리노테칸은 단일치료로서 및 5-FU 및 옥살리플라틴과 조합되어 둘 다로서 전임상 모델에서 비리포솜 이리노테칸에 비해 종양 성장 저해 및 생존을 지속적으로 개선하였다. 5-FU 및/또는 옥살리플라틴에 대한 MM-398의 첨가는, 체중 감소 및 호중구 감소증을 포함하여, 이 물질의 기준 독성을 악화시키지 않았고, 관용성은 MM-398 후 1일로 옥살리플라틴의 투여를 지연시킴으로써 추가로 개선될 수 있었다. 이 발견은 5-FU/LV 및 옥살리플라틴과 조합된 리포솜 이리노테칸의 치료학적 가능성을 예시하고, 제1선 PDAC에서의 이 삼중 섭생의 진행 중인 2상 실험(NCT02551991)을 지지한다(실시예 2).
- [0020] FOLFIRINOX 섭생의 동물 모델은 췌장 종양 이종이식편 마우스 모델에서 MM-398 + 5-FU/LV + 옥살리플라틴 섭생에 대해 시험되었다. 리포솜 이리노테칸(MM-398)은, 단독으로(예를 들어, 도 3a), 또는 옥살리플라틴 및/또는 5-FU와 조합되어(예를 들어, 도 3b), BxPC-3 췌장 이종이식편 암 모델(실시예 2)에서 동등한 노출 용량(5mg/kg의 MM-398 대 25mg/kg의 유리 IRI)에서 종래의 (비리포솜) 이리노테칸 (CPT-11)보다 우수하게 수행되었다.
- [0021] 실시예 2에서 시험된 마우스 모델에서, 5-FU 불감성 췌장암 모델(BxPC-3)에서의 MM-398의 효율을 평가하였다. 암 세포를 마우스에서 피하로 이식하였고; 종양이 훌륭히 확립되고 약 300mm<sup>3</sup>의 평균 용적에 도달할 때, 유리 이리노테칸(IRI), MM-398, 5-FU, 옥살리플라틴(Ox) 또는 대조군에 의한 IV 치료를 개시하였다. 용량은 각각의 치료에 대해 상기 표시되고, 그래프에서 파선으로 표시된 시점에 주마다 x4주 주어졌다. 도 3a는 다양한 개별 치료제에 의한 치료 후 종양 성장을 나타내는 선 그래프를 도시한다. 도 3b는 치료제의 다양한 조합에 의한 치료 후 종양 성장을 나타내는 선 그래프를 도시한다.
- [0022] 5-FU 불감성 췌장암 모델(BxPC-3)에서의 MM-398의 효율. 암 세포를 마우스에서 피하로 이식하였고; 종양이 훌륭히 확립되고 약 300mm<sup>3</sup>의 평균 용적에 도달할 때, 옥살리플라틴 및/또는 5-FU와 조합된 IRI 또는 MM-398을 함유하는 이중 또는 삼중 섭생에 의한 IV 치료를 개시하였다. 용량은 각각의 치료에 대해 상기 표시되고, 그래프에서 파선으로 표시된 시점에 주마다 x4주 주어졌다. (상기 기재된) 도 4a와 비교하여, 옥살리플라틴 및/또는 5-FU와 조합된 IRI 또는 MM-398을 함유하는 이중 또는 삼중 섭생은 MM-398 함유 이중 및 삼중 섭생이 종양 성장을 IRI 함유 섭생보다 우수하게 유의미하게 저해한다는 것을 입증한다. FOLFIRI 또는 MM-398+5-FU/LV의 이중 조합에 대한 옥살리플라틴의 첨가는 종양 성장 저해에서 약간의 증가를 발생시킨다(도 3b: FOLFIRI 대 FOLFIRINOX에 대해 IRI + 5FU를 IRI + 5FU + Ox와 비교하고; MM-398+5-FU/LV 대 MM-398+5-FU/LV+Ox에 대해 naI-IRI + 5FU를 naI-IRI + 5FU + Ox와 비교한다). 그러나, FOLFIRI 대 MM-398+5-FU/LV 이중(IRI + 5FU 대 naI-IRI + 5FU), 및 FOLFIRINOX 대 MM-398+5-FU/LV+Ox 삼중(IRI + 5FU +Ox 대 naI-IRI + 5FU + Ox)의 비교는 MM-398 함유 섭생에 의한 유의미하게 더 많은 종양 성장 저해를 입증한다. 추가로, MM-398 함유 이중 섭생은, 종래의 이리노테칸과

비교하여 MM-398의 개선된 효율로 인해, FOLFIRINOX 삼중(nal-IRI + 5FU 대 IRI + 5FU +Ox)보다 더 우수하게 수행되었다.

[0023] 개별 치료의 단일 물질 결과는 도 4a에 도시되어 있고, 이는 MM-398이 유리 IRI와 비교하여 종양 성장을 유의미하게 저해한다는 것을 입증한다. 도 4a 및 도 4b는 식염수(대조군, 원형), 5mg/kg의 옥살리플라틴(삼각형), 5mg/kg의 MM-398(빨은 사각형)에 의한 정맥내 치료 후 마우스 이종이식편 모델에서 종양 성장을 도시하는 2개 선 그래프이거나, BxPC-3(도 4a) 또는 CFPAC-1(도 4b) 종양 세포의 조합을 마우스에서 피하로 이식하였다. 치료를 종양을 훌륭히 확립한 후 개시하고, 치료는 그래프에서 파선으로 표시된 시점에 4회(BxPC-3 모델) 또는 3회(CFPAC-1 모델) 주어졌다.

[0024] 도 5a, 도 5b, 도 5c, 도 6a, 도 6b, 도 6c, 도 6d 및 도 7은 다양한 치료 후 마우스에서 종양 성장 저해를 측정함으로써 얻어진 그래프이다. 종양 세포(PDX 모델 19015)를 마우스에서 피하로 이식하였다. 종양이 훌륭히 확립되고 약 250mm<sup>3</sup>의 평균 용적에 도달할 때, 단독의 또는 5-FU 또는 5-FU + 옥살리플라틴과 조합된 MM-398 또는 비리포숨 이리노테칸에 의한 IV 치료를 개시하였다. 치료 용량은 각각의 치료 옆에 도면에 표시되어 있고, 4회 주어졌다.

[0025] 도 5a-5c는 다양한 치료 후 마우스에서 종양 성장 저해를 도시하는 3개 선 그래프이다. PDX 19015 모델인 종양 세포를 마우스에서 피하로 이식하였다. 종양이 훌륭히 확립되고 약 250mm<sup>3</sup>의 평균 용적에 도달할 때, 단일치료로서의, 또는 5-FU 및 옥살리플라틴과 조합된, MM-398 또는 비리포숨 이리노테칸에 의한 IV 치료를 개시하였다. 치료 용량은 각각의 치료 옆에 범례로 표시되어 있고, 그래프에서 파선으로 표시된 시점에 4회 주어졌다. MM-398 또는 비리포숨 이리노테칸에 대한 5-FU의 첨가는 각각의 단일치료에 비해 종양 성장 저해를 유의미하게 개선하였다. MM-398 + 5-FU에 대한 옥살리플라틴의 첨가는 MM-398 단일치료와 비교하여 종양 진행을 유의미하게 지연시킴으로써 반응을 추가로 개선한다. 종양 진행의 지연은 MM-398 + 5-FU의 이중 치료에 의해 치료된 그룹에서 유의미하지 않았다. 도 5a는 모든 조합으로부터의 데이터(MM-398에 의한 것 및 이리노테칸에 의한 것 둘다)를 포함하는 선 그래프이고, MM-398 및 5-FU의 조합이 또한 종양 성장을 저해하더라도(다음 최저 선), MM-398, 옥살리플라틴 및 5-FU의 조합이 가장 종양 성장 저해를 발생시킨다(최저 선 기록)는 것을 보여준다. 도 5b는 비교의 목적을 위해 오직 MM-398 조합으로부터의 데이터를 포함하는 선 그래프(이리노테칸 조합 무 또는 대조군 선)이다. 그래프에서 볼 수 있는 것처럼, 삼중 병용 치료는 가장 종양 성장 저해를 발생시키고(최저 선), 이리노테칸 및 5-FU의 이중 조합(중간 선)이 종양 성장을 저해하는 데 있어서 MM-398 단독(최고 선)보다 우수하였다. 도 5c는 식염수 대조군에 대한 옥살리플라틴 조합의 비교를 허용하는 동일한 데이터의 하위집단이다.

[0026] 도 6a는 식염수 대조군, MM-398 리포숨 이리노테칸(MM-398) 단일치료, 또는 (비리포숨) 이리노테칸 단일치료(이리노테칸)에 의한 치료 후 PDX 19015 채장암 이종이식편 마우스 효율 모델에서 측정된 시간에 따른 종양 용적 변화 백분율을 보여주는 그래프이다. 도 6a에서의 데이터는, 각각 0일, 7일, 14일 및 21일에 투여된 후 전체 약 60일에 걸쳐 관찰된, 50mg/kg에서의 비리포숨 이리노테칸(CPT-11)과 비교하여, 10mg/kg의 리포숨 이리노테칸(MM-398)의 투여에 대한 종양 용적 변화 백분율의 유의적으로 더 큰 감소를 보여준다. 도 6b는, MM-398 리포숨 이리노테칸(MM-398), 옥살리플라틴 및 5FU; 및 (비리포숨) 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 5FU의, 병용 치료를 함유하는 2종의 옥살리플라틴 또는 식염수 대조군에 의한 치료 후 PDX 19015 채장암 이종이식편 마우스 효율 모델에서 측정된 시간에 따른 종양 용적 변화 백분율을 보여주는 그래프이다. 0일, 7일, 14일 및 21일에 리포숨 이리노테칸(MM-398, 또한 MM-398이라 칭함)과 5FU 및 옥살리플라틴의 조합을 받은 마우스는, 0일, 7일, 14일 및 21일에 비리포숨 이리노테칸(CPT-11)과 옥살리플라틴 및 5-FU의 조합을 받은 마우스와 비교하여, 약 60일의 관찰 기간에 걸쳐 종양 용적 변화 백분율을 유의미하게 감소시킨다는 것을 보여준다. 도 6c를 참고하면, MM-398 + 5-FU에 대한 옥살리플라틴의 첨가는, 대조군 및 MM-398 단일치료와 비교하여, PDX 19015 종양을 보유하는 마우스의 무진행 생존을 유의미하게 개선한다. MM-398 + 5FU와 MM-398 단일치료 사이의 차이는 통계학적으로 유의미하지 않다. 도 6d를 참조하면, MM-398에 대한 5-FU 및 옥살리플라틴의 첨가는 대조군에 비해 전체 생존을 유의미하게 개선한다. 첨가된 5-FU 또는 옥살리플라틴의 이익은 비리포숨 이리노테칸에 의해 관찰되지 않았다. 도 7을 참조하면, MM-398 + 5-FU에 대한 옥살리플라틴의 첨가는, 35일에 유의미하게 감소된 종양 용적에 의해 표시된 바대로, MM-398 단일치료에 비해 종양 진행을 유의미하게 지연시킨다.

[0027] 도 8은 다양한 치료 후 마우스에서의 종양 성장 및 생존의 결과를 보여주는 표이다. 종양 세포(PDX 19015 모델)를 마우스에서 피하로 이식하였다. 종양이 훌륭히 확립되고 약 250mm<sup>3</sup>의 평균 용적에 도달할 때, 단독의(단일치료), 또는 5-FU (NAPOLI, 이중 치료) 또는 5-FU + 옥살리플라틴(NAPOX, 삼중 치료)과 조합된 MM-398 또는 비리포숨 이리노테칸에 의한 IV 치료를 개시하였다. NAPOX인 삼중 치료(50%)에 의해 치료된 마우스는 이중 NAPOLI(38%), 또는 단일치료 MM-398 단일치료(0%)와 비교하여 최고 전체 반응률(Overall Response Rate: ORR)

을 가졌다. 추가로, 삼중 치료로 치료된 마우스는 또한 더 우수한 질환 제어율(Disease Control Rate: DCR)을 가졌다: NAPOX(75%), NAPOLI(63%), MM-398 단일치료(38%) 및 무진행 생존(PFS): NAPOLI에 대한 36.5일 및 MM-398 단일치료에 대한 12일에 비해, NAPOX는 47일이었다. NAPOX PFS는 단일치료보다 유의미하게 더 우수한 반면, NAPOLI는 단일치료보다 유의미하게 더 우수하지 않았다. 특히, 리포솜 이리노테칸과 5FU 및 옥살리플라틴의 조합은 100일에 걸쳐 마우스 관용성 연구에서 SN-38 노출 일지된 용량의 비리포솜 이리노테칸과 5FU 및 옥살리플라틴의 조합보다 더 우수한 관용성이었다. 도 9는 다양한 섭생의 투여 후 마우스의 체중을 보여주는 그래프이다: 식염수 대조군, 리포솜 이리노테칸(MM-398), 나노리포솜 이리노테칸, 5-FU 및 옥살리플라틴의 조합 또는 비리포솜 이리노테칸(CPT11), 5FU 및 옥살리플라틴의 조합. 리포솜 이리노테칸은 5-FU 및 옥살리플라틴과 조합될 때 비리포솜 이리노테칸에 비해 마우스에서의 반복 투약 후 마우스 모델에서 관용성을 개선하였다. 유의도는 일상 2방향 변량 분석(ANOVA)에 의해 결정되었다. 섭생은 연구의 0일, 7일, 14일 및 21일에 투여되었다. 10mg/kg의 리포솜 이리노테칸 및 50mg/kg의 용량의 비리포솜 유리 이리노테칸(CPT11)의 투여는 마우스 모델에서 종양 세포에 필적하는 용량의 SN-38을 제공한다.

[0028] MM-398 리포솜 이리노테칸 및 옥살리플라틴의 조합의 관용성은 옥살리플라틴이 MM-398의 투여 후 1일에 투여될 때 마우스 모델에서 개선되었다. 도 10a 및 도 10b는, 단일치료로서 주어진 MM-398 및 옥살리플라틴 또는, 동시에(A) 또는 MM-398 투여 후 1일에 주어진 옥살리플라틴(B)에 의해 시차가 있는, 조합된 치료와 연관된 독성을 입증하는 선 그래프를 도시한다. MM-398 및 옥살리플라틴의 동시투여는 체중 감소에 의해 측정된 바대로 유의미한 독성을 발생시키는 반면, MM-398 후 24시간만큼의 옥살리플라틴 투여의 지연은 유의미한 체중 변화를 발생시키지 않는다.

[0029] 도 11a-11f는, 옥살리플라틴이 MM-398과 동시에 또는 순차적으로 주어지거나 주어지지 않는, MM-398에 의한 치료 후 혈액학적 및 간 독성을 도시하는 막대 그래프이다. 혈액학적 독성(A-C)은 옥살리플라틴의 지연된 투여에 의해 개선되었다. 간 효소(D-F)는 옥살리플라틴 투여가 지연될 때 단일치료와 필적하게 있었다.

[0030] 이 전임상 발견은 5-FU/LV 및 옥살리플라틴과 조합된 리포솜 이리노테칸의 치료학적 용도 및 제1선 PDAC에서의 이 삼중 섭생의 진행 중인 2상 실험(NCT02551991)을 지지한다(실시예 2). 도 12는 본 명세서에 기재된 바와 같은 MM-398 + 5-FU/LV + 옥살리플라틴(아암 1) 및 MM-398 + 5-FU/LV(아암 2) 및 나브-파클리탁셀 + 겐시타빈(아암 3)의 조합을 이용한 연구 설계의 그래프 표시를 도시한다.

[0031] 예를 들어, 췌장의 전이성 선암을 치료하기 위해 화학치료를 이전에 받지 않은 인간 환자에서 췌장의 전이성 선암을 치료하는 데 있어서의 리포솜 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 5-플루오로유라실의 조합의 용도로서, 용도는 전체 2주마다 1회 환자에게 항신생물 치료를 투여하는 단계를 포함하고, 항신생물 치료제는 (a) 인간 환자에서 췌장의 전이성 선암을 치료하기 위한 60mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸, 60mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 200mg/m<sup>2</sup>의 류코보린의 (1)-형태 또는 400mg/m<sup>2</sup>의 류코보린의 (1+d) 라세미 형태 및 2,400mg/m<sup>2</sup>의 5-플루오로유라실; (b) 인간 환자에서 췌장의 전이성 선암을 치료하기 위한 60mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸, 85mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 200mg/m<sup>2</sup>의 류코보린의 (1)-형태 또는 400mg/m<sup>2</sup>의 류코보린의 (1+d) 라세미 형태 및 2,400mg/m<sup>2</sup>의 5-플루오로유라실(여기서, 리포솜 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 류코보린은 28일 치료 사이클의 1일 및 15일에 투여됨); (c) 인간 환자에서 췌장의 전이성 선암을 치료하기 위한 60mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸, 60mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 200mg/m<sup>2</sup>의 류코보린의 (1)-형태 또는 400mg/m<sup>2</sup>의 류코보린의 (1+d) 라세미 형태 및 2,400mg/m<sup>2</sup>의 5-플루오로유라실(여기서, 리포솜 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 류코보린은 28일 치료 사이클의 1일 및 15일에 투여됨); (d) 인간 환자에서 췌장의 전이성 선암을 치료하기 위한 60mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸, 85mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 200mg/m<sup>2</sup>의 류코보린의 (1)-형태 또는 400mg/m<sup>2</sup>의 류코보린의 (1+d) 라세미 형태 및 2,400mg/m<sup>2</sup>의 5-플루오로유라실(여기서, 리포솜 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 류코보린은 28일 치료 사이클의 1일 및 15일에 투여됨); (e) 인간 환자에서 췌장의 전이성 선암을 치료하기 위한 60mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸, 60mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 200mg/m<sup>2</sup>의 류코보린의 (1)-형태 또는 400mg/m<sup>2</sup>의 류코보린의 (1+d) 라세미 형태 및 2,400mg/m<sup>2</sup>의 5-플루오로유라실(여기서, 리포솜 이리노테칸이 투여되고, 이어서 옥살리플라틴이 투여되고, 이어서 류코보린이 투여되고, 이어서 5-플루오로유라실이 투여됨); (f) 인간 환자에서 췌장의 전이성 선암을 치료하기 위한 60mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸, 85mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 200mg/m<sup>2</sup>의 류코보린의 (1)-형태 또는 400mg/m<sup>2</sup>의 류코보린의 (1+d) 라세미 형태 및 2,400mg/m<sup>2</sup>의 5-플루오로유라실(여기서, 리포솜 이리노테칸이 투여되고, 이어서 옥살리플라틴이 투여되고, 이어서 류코보린이 투여되고, 이어서 5-플루오로유라실이 투여됨); 또는 (g) 인간 환자에서 췌장의 전이성 선암을 치료하기 위한 60mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸, 60mg/m<sup>2</sup> 내지 85mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 200mg/m<sup>2</sup>의 류코보린의 (1)-형태 또는 400mg/m<sup>2</sup>의 류코보린의 (1+d) 라세미 형태 및 2,400mg/m<sup>2</sup>의 5-플루오로유라실(여기서, 리포솜 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 류코보린은 28일 치료 사이클의 1일 및 15일에 투여되고, 리포솜 이리노테칸이 투여되고, 이어서 옥살리플라틴이 투여되고, 이어서 류코보린이 투여되고, 이어서



서 5-플루오로유라실이 투여되고, 옥살리플라틴의 투여는 리포솜 이리노테칸의 각각의 투여를 완료한 후 2시간에 시작함)로 이루어진다. 이들 예시적인 용도의 각각은 이들 특정한 성분에 관한 하기 구절에서 본 명세서에 개시된 리포솜 이리노테칸, 옥살리플라틴, 류코보린 및 5-플루오로유라실의 용량을 대체하도록 변형될 수 있다. 때때로, 리포솜 이리노테칸은 리포솜에 캡슐화된 이리노테칸 수크로스 옥타설페이트를 포함한다. 때때로, 리포솜 이리노테칸은 1,2-다이스테아로일-sn-글라이세로-3-포스포콜린(DSPC), 콜레스테롤 및 N-(카보닐메톡시폴리에틸렌 글라이콜-2000)-1,2-다이스테아로일-sn-글라이세로-3-포스포에탄올아민(MPEG-2000-DSPE)으로 이루어진 리포솜 소포에 캡슐화된 이리노테칸을 포함한다.

[0032] 본 명세서에 제공된 바대로, 이리노테칸은 이리노테칸 리포솜 제제로 투여될 수 있다. 바람직하게는, 리포솜 이리노테칸은 이리노테칸 수크로스 설페이트 리포솜 주사(달리 "이리노테칸 수크로스 옥타설페이트 염 리포솜 주사" 또는 "이리노테칸 수크로스설페이트 리포솜 주사"라 칭함)이고, 본 명세서에서 "MM-398"(PEP02로도 공지됨, US 제8,147,867호 참조)이라 칭해지는 제제는 "나노리포솜 이리노테칸"("이리노테칸 리포솜" 또는 "리포솜 이리노테칸"으로도 공지됨)의 형태이다. MM-398은 나노리포솜 약물 전달 시스템에 캡슐화된 이리노테칸 수크로스 옥타설페이트 염으로서의 이리노테칸이다.

[0033] 리포솜 이리노테칸은 인간 정맥내 투여를 위해 제조된 약제학적 조성물일 수 있다. 예를 들어, 리포솜 이리노테칸은 정맥내 주사를 위한 무균 주사용 비경구 액체로서 제공될 수 있다. 리포솜 이리노테칸의 필요한 양은 다양한 농도, 예를 들어 5mg/ml를 제공하도록 예를 들어 500ml의 5% 텍스트로스 주사 USP 중에 희석될 수 있고, 90분 기간에 걸쳐 점적주사될 수 있다.

[0034] 이리노테칸인 MM-398 주사의 활성 성분은 약물의 토포아이소머라제 I 저해제 종류의 구성원이고, 캄프토테신인 천연 발생 알칼로이드의 반합성 및 수용성 유사체이다. 토포아이소머라제 I 저해제는 DNA의 풀림을 방지하고 따라서 복제를 방지함으로써 제어되지 않은 세포 성장을 중지하도록 작용한다. 이리노테칸의 약리학은 약물의 활성화, 불활성화 및 제거에 관여되는 광범위한 대사 전환에 의해 복잡하다. 이리노테칸은 SN-38인 100-1000배 더 활성인 대사물질로 비특이적 카복실에스터라제에 의해 전환된 프로드럭이다. SN-38은 (주요 약물유전적 차이가 기재된) 포합과정(glucuronidation) 및 담즙 배설을 통해 청소된다. 이 약물 특성은 이리노테칸에 의한 임상 연구에서 관찰된 효율 및 독성의 현저한 차이에 기여한다.

[0035] 리포솜 이리노테칸은, 수크로스 옥타설페이트와의 염으로서 결화되거나 침전된 상태에서 복합체화된 이리노테칸을 함유하는, 수성 공간을 캡슐화하는 대략 80-140nm 직경의 단일(unilamellar) 지질 이중층 소포일 수 있다. 리포솜의 지질 막은 매 200개의 인지질 분자에 대해 대략 1개의 폴리에틸렌글라이콜(PEG) 분자의 양으로 포스파티딜콜린, 콜레스테롤 및 폴리에틸렌글라이콜 유도체화된 포스파티딜-에탄올아민으로 이루어진다.

[0036] 인간 환자에게 투여되는 리포솜 이리노테칸의 양은 췌장암의 치료를 위해 옥살리플라틴 및 5-플루오로유라실과 조합되어 투여될 때 약 40mg/m<sup>2</sup> 내지 약 180mg/m<sup>2</sup>, 바람직하게는 60mg/m<sup>2</sup>(이리노테칸 염산염 3수화물 염의 양의 면으로 표현된 용량)의 범위일 수 있다. 전체 이리노테칸 및 전체 SN-38의 혈장 약동학은, 집단 약동학 분석을 이용하여, 50 내지 155mg/m<sup>2</sup>의 용량(이리노테칸 염산염 3수화물 염의 양의 면으로 표현된 60 내지 180mg/m<sup>2</sup> 용량에 동등한, 이리노테칸 염기의 양)으로, 단일 물질로서 또는 병용 화학치료의 일부로서 MM-398을 받는 암을 가지는 환자 및 암을 가지는 353명의 환자에서 평가되었다. 50 내지 155mg/m<sup>2</sup>의 용량 범위에 걸쳐, 전체 이리노테칸의 C<sub>max</sub> 및 AUC는 용량에 따라 증가한다. 추가로, 전체 SN-38의 C<sub>max</sub>는 용량에 비례하여 증가하지만; 전체 SN-38의 AUC는 용량에 덜 비례하여 증가한다.

[0037] 본 명세서에 기재된 병용 치료는, 본 명세서에 기재된 바와 같은 전이성 환경에서 이전의 화학치료제에 의해 이전에 치료되지 않은 전이성 췌장암을 가지는 인간 환자에 대한 용량 및 스케줄로, 옥살리플라틴, 류코보린 및 5-플루오로유라실의, 다수의 추가적인 활성 물질과 조합된 MM-398 리포솜 이리노테칸의 투여를 포함한다.

[0038] 5-플루오로유라실은 핵산 생합성을 방해하는 피리미딘 길항제이다. 약물의 데옥시리보뉴클레오타이드는 티미딜레이트 합성효소를 저해하여서, 데옥시유리딜산으로부터의 티미딜산의 형성을 저해하여서, DNA의 합성을 방해한다. 이것은 또한 RNA 합성을 방해한다. 인간 환자에게 투여되는 5-플루오로유라실의 예시적인 효과적인 양은 약 2,000mg/m<sup>2</sup> 내지 약 3,000mg/m<sup>2</sup>의 범위일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 인간 환자에게 투여되는 5-플루오로유라실의 양은 2,400mg/m<sup>2</sup>이다.

[0039] 류코보린은 5-플루오로유라실 전에 임의로 투여된다. 류코보린은 퓨린 및 피리미딘의 합성에서 1-탄소 전달 반응에 대한 생화학 보조인자로서 작용한다. 류코보린은 테트라하이드로엽산으로의 전환을 위해 효소 다이하이드로엽산 환원효소(DHFR)를 요하지 않는다. 메토폭세이트 및 다른 DHFR-길항제의 효과는 류코보린에 의해 저해



된다. 류코보린은 불화 피리미딘(즉, 플루오로유라실 및 플록스유리딘)의 세포독성 효과를 강화할 수 있다. 5-FU가 세포 내에 활성화된 후, 이것은 엽산 보조인자가 동반되고, 효소 티미딜레이트 합성효소를 저해하여서, 피리미딘 합성을 저해한다. 류코보린은 엽산 풀(pool)을 증가시켜서, 티미딜레이트 합성효소와의 엽산 보조인자 및 활성 5-FU의 결합을 증가시킨다. 류코보린은 오른쪽(dextro)- 및 왼쪽(levo)-이성질체를 가지고, 오직 후자가 약물학적으로 유용하다. 그러므로, 생활성 왼쪽-이성질체("왼쪽-류코보린")는 암의 치료에 대해 FDA에 의해 또한 허가되었다. 류코보린의 투약량은 오른쪽(d) 및 왼쪽(l) 이성질체 둘 다를 함유하는 라세미 혼합물, 또는 임의로 (1 + d) 라세미 형태의 투약량의 절반의 류코보린의 (1) 형태의 것이다. 인간 환자에게 투여되는 류코보린의 예시적인 효과적인 양은 약 100mg/m<sup>2</sup> 내지 약 300mg/m<sup>2</sup>의 범위의 (1)-형태 류코보린의 양을 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 인간 환자에게 투여되는 (1)-형태 류코보린의 양은 200mg/m<sup>2</sup>이다. 다른 실시형태에서, 투여되는 류코보린은 약 200mg/m<sup>2</sup> 내지 약 600mg/m<sup>2</sup>의 범위의 양의 류코보린의 (1 + d)-형태이다. 몇몇 실시형태에서, 투여되는 류코보린의 (1 + d)-형태의 양은 400mg/m<sup>2</sup>이다.

[0040] 옥살리플라틴은 DNA 복제 및 전사를 효과적으로 저해하여서 세포 주기 비특이적인 세포독성을 발생시키는 DNA 가교결합제로서 작용하는 백금 기반 약물이다. 옥살리플라틴은 통상적으로 점적주사용 5-FU/LV와 조합되어 사용되고, 진행된 대장직장암에서의 사용에 승인되었다(더 상세함을 위해 패키지 인서트를 참조한다). 인간 환자에게 투여되는 옥살리플라틴의 효과적인 양은 약 30mg/m<sup>2</sup> 내지 약 150mg/m<sup>2</sup>, 예를 들어 약 40mg/m<sup>2</sup> 내지 약 100mg/m<sup>2</sup>의 범위, 또는 50mg/m<sup>2</sup>, 55mg/m<sup>2</sup>, 60mg/m<sup>2</sup>, 65mg/m<sup>2</sup>, 70mg/m<sup>2</sup>, 75mg/m<sup>2</sup>, 80mg/m<sup>2</sup>, 85mg/m<sup>2</sup>, 90mg/m<sup>2</sup>, 또는 95mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴의 양일 수 있다.

[0041] 용량 변형은 혈액학적 및 비혈액학적 부작용을 포함하는 부작용의 결과로서 본 명세서에 기재된 병용 치료를 투여하는 방법에 이루어질 수 있다.

[0042] 몇몇 실시형태에서, 하나 이상의 특징을 가지는 환자에게 본 명세서에 기재된 병용 치료를 투여하는 방법은 본 명세서에서의 실시형태에 따라 투여되는 MM-398의 용량을 감소시키거나 달리 변형시키는 것을 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, MM-398의 용량은 표 1에 따라 변형된다.

표 1A: MM-398(염)에 대한 용량 변형의 예

독성 NCI CTCAE v4.0	상황	60 mg/m <sup>2</sup> (염)를 받는 환자에서의 MM-398 조정	60 mg/m <sup>2</sup> (염)로의 이전의 증가가 없는 UGT1A1*28 에 동형접합성인 환자
3 또는 4 등급 부작용	MM-398 을 보류한다.  어떤 심각한 후기 발병 설사에 대해 로페라미드를 개시한다.  어떤 심각한 후기 발병 설사에 대해 (임상적으로 금기되지 않는 경우) 정맥 또는 피하 아트로핀 0.25 내지 1 mg을 투여한다.  1 등급 이하 또는 기준 등급으로 회복 시 하기에서 MM- 398 을 재개한다:		
	제 1	45 mg/m <sup>2</sup>	35 mg/m <sup>2</sup>
	제 2	35 mg/m <sup>2</sup>	30 mg/m <sup>2</sup>
	제 3	MM-398 중단	MM-398 중단
간질성 폐 질환	제 1	MM-398 중단	MM-398 중단
아나필락시스 반응	제 1	MM-398 중단	MM-398 중단

[0043]

[0044] 몇몇 실시형태에서, MM-398의 제1, 제2 또는 임의의 후속하는 용량은 환자 관용성 고려, 예컨대 제1 또는 후속하는 MM-398 용량 및/또는 다른 항신생물 물질에 대한 부반응 및/또는 UGT1A1\*28 대립유전자에 대해 동형접합성인 것으로서 환자를 확인하는 것에 반응하여 20 내지 30%(20%, 25% 및/또는 30%의 용량 감소 포함)만큼 감소할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 제2 또는 후속하는 MM-398 용량은 약 20%, 25% 또는 30%(예를 들어, 60mg/m<sup>2</sup> 내지의 용량 감소)만큼 감소한다. 몇몇 실시형태에서, MM-398의 용량은 25%만큼 감소한다. 몇몇 실시형태에서, MM-

398의 용량은 30%만큼 감소한다. 몇몇 실시형태에서, 감소한 MM-398의 용량은 30mg/m<sup>2</sup>에서 시작하여 55mg/m<sup>2</sup>(및 포함)로의 범위이다. 몇몇 실시형태에서, MM-398의 용량은 60mg/m<sup>2</sup>로 감소한다. 몇몇 실시형태에서, MM-398의 용량은 45mg/m<sup>2</sup>로 감소한다. 몇몇 실시형태에서, MM-398의 용량은 35mg/m<sup>2</sup>로 감소한다.

[0045]

다른 용량 감소 스케줄은 하기 표 1B-1E에 제공된다. MM-398의 시작(초기) 용량이 60mg/m<sup>2</sup>이고, 5FU가 2400mg/m<sup>2</sup>이고, LV(1+d)가 400mg/m<sup>2</sup>이고, 옥살리플라틴이 85mg/m<sup>2</sup> 또는 60mg/m<sup>2</sup>일 때, III 또는 IV 등급 혈액독성에 반응한 제1 용량 감소는 항신생물 치료제의 각각의 투여에 대해 바람직하게는 MM-398, 5-FU 및 옥살리플라틴 용량의 각각에 대한 25% 용량 감소이다. 제1 용량 감소에도 불구하고 지속적인 독성에 대해, MM-398, 5-플루오로우라실 및 옥살리플라틴의 각각의 항신생물 물질의 추가적인 25% 용량 감소가 바람직하다. 추가의 독성은 이후 몇몇 경우에 치료의 중단을 발생시킬 것이다. 비혈액학적 독성에 대해, 동일한 용량 감소 개요는 환자에 대해 의학적으로 적절한 용량에 기초하여 선택될 수 있는 약물(즉, 5FU 수족 증후군 및 옥살리플라틴 신경병증)과 연관된 특정한 독성을 제외하고, 혈액독성에 대해 따라질 수 있다.

표 1B: MM-398 및 옥살리플라틴의 감소한 용량의 예

용량	MM-398 (mg/m <sup>2</sup> )(염)	옥살리플라틴 (mg/m <sup>2</sup> )	5-플루오로우라실 (5FU)(mg/m <sup>2</sup> )
초기	60	60	2400
제 1 감소	45	45	1800
제 2 감소	35	35	1350

[0046]

표 1C: MM-398 및 옥살리플라틴의 감소한 용량의 예

용량	MM-398 (mg/m <sup>2</sup> )(염)	옥살리플라틴 (mg/m <sup>2</sup> )	5-플루오로우라실 (5FU)(mg/m <sup>2</sup> )
초기	60	80	2400
제 1 감소	45	60	1800
제 2 감소	35	45	1350

[0047]

표 1D: MM-398 및 옥살리플라틴의 감소한 용량의 예

용량	MM-398 (mg/m <sup>2</sup> )(염)	옥살리플라틴 (mg/m <sup>2</sup> )	5-플루오로우라실 (5FU)(mg/m <sup>2</sup> )
초기	60	60	2400
제 1 감소	45	45	2400
제 2 감소	35	35	1800

[0048]

표 1E: 표 1E MM-398 및 옥살리플라틴의 감소한 용량의 예

용량	MM-398 (mg/m <sup>2</sup> )(염)	옥살리플라틴 (mg/m <sup>2</sup> )	5-플루오로우라실 (5FU)(mg/m <sup>2</sup> )
초기	60	80	2400
제 1 감소	45	60	2400
제 2 감소	35	45	1800

[0049]

몇몇 실시형태에서, 하나 이상의 특징을 가지는 환자에게 본 명세서에 기재된 병용 치료를 투여하는 방법은 본 명세서에서의 실시형태에 따라 투여되는 옥살리플라틴의 용량을 감소시키거나 달리 변형시키는 것을 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 옥살리플라틴의 용량은 20 내지 30%만큼 감소한다. 몇몇 실시형태에서, 옥살리플라틴의 용량은 20%만큼 감소한다. 몇몇 실시형태에서, 옥살리플라틴의 용량은 25%만큼 감소한다. 몇몇 실시형태에서, 옥살리플라틴의 용량은 30%만큼 감소한다. 몇몇 실시형태에서, 옥살리플라틴의 감소한 용량은 30 mg/m<sup>2</sup> 내지 75mg/m<sup>2</sup>의 범위이다. 몇몇 실시형태에서, 옥살리플라틴의 용량은 75mg/m<sup>2</sup>로 감소한다. 몇몇 실시형태에서, 옥살리플라틴의 용량은 65mg/m<sup>2</sup>로 감소한다. 몇몇 실시형태에서, 옥살리플라틴의 용량은 60mg/m<sup>2</sup>로 감소한다. 몇몇 실시형태에서, 옥살리플라틴의 용량은 45mg/m<sup>2</sup>로 감소한다. 몇몇 실시형태에서, 옥살리플라틴의 용량은 45mg/m<sup>2</sup>로 감소한다. 몇몇 실시형태에서, 옥살리플라틴의 용량은 34mg/m<sup>2</sup>로 감소한다.

[0051]

몇몇 실시형태에서, 하나 이상의 특징을 가지는 환자에게 본 명세서에 기재된 병용 치료를 투여하는 방법은 본 명세서에서의 실시형태에 따라 투여되는 5-플루오로우라실의 용량을 감소시키거나 달리 변형시키는 것을 포함할

수 있다. 몇몇 실시형태에서, 5-플루오로유라실의 용량은 20 내지 30%만큼 감소한다. 몇몇 실시형태에서, 5-플루오로유라실의 용량은 20%만큼 감소한다. 몇몇 실시형태에서, 5-플루오로유라실의 용량은 25%만큼 감소한다. 몇몇 실시형태에서, 5-플루오로유라실의 용량은 30%만큼 감소한다. 몇몇 실시형태에서, 5-플루오로유라실의 감소한 용량은 1000mg/m<sup>2</sup> 내지 1800mg/m<sup>2</sup>의 범위이다. 몇몇 실시형태에서, 5-플루오로유라실의 용량은 1800mg/m<sup>2</sup>로 감소한다. 몇몇 실시형태에서, 5-플루오로유라실의 용량은 1350mg/m<sup>2</sup>로 감소한다. 몇몇 실시형태에서, 5-플루오로유라실의 용량은 1200mg/m<sup>2</sup>로 감소한다.

[0052] 몇몇 실시형태에서, 하나 이상의 특징을 가지는 환자에게 본 명세서에 기재된 병용 치료를 투여하는 방법은 본 명세서에서의 실시형태에 따라 투여되는 MM-398, 옥살리플라틴 및/또는 5-플루오로유라실의 용량을 감소시키거나 달리 변형시키는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0053] 몇몇 실시형태에서, 하나 이상의 특징을 가지는 환자에게 본 명세서에 기재된 병용 치료를 투여하는 방법은 본 명세서에서의 실시형태에 따라 투여되는 MM-398, 옥살리플라틴 및 5-플루오로유라실 중 하나 초과 용량을 감소시키거나 달리 변형시키는 것을 포함할 수 있다.

[0054] MM-398, 옥살리플라틴 및/또는 5-플루오로유라실에 대한 추가적인 용량 변형은 각각의 패키지 인서트(본 명세서에서 참고로 포함됨)에서 발견될 수 있다.

[0055] 일 실시형태에서, 병용 치료를 투여하는 방법은 인간 환자에서 췌장의 전이성 선암을 치료하기 위해 34, 45 또는 60mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸, 34, 42, 45, 60 또는 85mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 200mg/m<sup>2</sup>의 류코보린의 (1)-형태 또는 400mg/m<sup>2</sup>의 류코보린의 (1+d) 라세미 형태, 및 1,200, 1,350, 1,800 또는 2,400mg/m<sup>2</sup>의 5-플루오로유라실을 포함한다.

[0056] 따라서, 몇몇 실시형태에서, 인간 환자에서 췌장의 전이성 선암을 치료하기 위해 병용 치료를 투여하는 방법은,

[0057] (A) (i) 35mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸, 35mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 200mg/m<sup>2</sup>의 (1)-형태 또는 400mg/m<sup>2</sup>의 라세미 류코보린 및 1,200mg/m<sup>2</sup>의 5-FU; (ii) 35mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸, 35mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 200mg/m<sup>2</sup>의 (1)-형태 또는 400mg/m<sup>2</sup>의 라세미 류코보린 및 1,350mg/m<sup>2</sup>의 5-FU; (iii) 35mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸, 35mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 200mg/m<sup>2</sup>의 (1)-형태 또는 400mg/m<sup>2</sup>의 라세미 류코보린 및 1,800mg/m<sup>2</sup>의 5-FU; (iv) 35mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸, 35mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 200mg/m<sup>2</sup>의 (1)-형태 또는 400mg/m<sup>2</sup>의 라세미 류코보린 및 2,400mg/m<sup>2</sup>의 5-FU; (v) 35mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸, 45mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 200mg/m<sup>2</sup>의 (1)-형태 또는 400mg/m<sup>2</sup>의 라세미 류코보린 및 1,200mg/m<sup>2</sup>의 5-FU; (vi) 35mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸, 45mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 200mg/m<sup>2</sup>의 (1)-형태 또는 400mg/m<sup>2</sup>의 라세미 류코보린 및 1,350mg/m<sup>2</sup>의 5-FU; (vii) 35mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸, 45mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 200mg/m<sup>2</sup>의 (1)-형태 또는 400mg/m<sup>2</sup>의 라세미 류코보린 및 1,800mg/m<sup>2</sup>의 5-FU; (viii) 35mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸, 45mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 200mg/m<sup>2</sup>의 (1)-형태 또는 400mg/m<sup>2</sup>의 라세미 류코보린 및 2,400mg/m<sup>2</sup>의 5-FU; (ix) 35mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸, 45mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 200mg/m<sup>2</sup>의 (1)-형태 또는 400mg/m<sup>2</sup>의 라세미 류코보린 및 1,200mg/m<sup>2</sup>의 5-FU; (x) 35mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸, 45mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 200mg/m<sup>2</sup>의 (1)-형태 또는 400mg/m<sup>2</sup>의 라세미 류코보린 및 1,350mg/m<sup>2</sup>의 5-FU; (xi) 35mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸, 45mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 200mg/m<sup>2</sup>의 (1)-형태 또는 400mg/m<sup>2</sup>의 라세미 류코보린 및 1,800mg/m<sup>2</sup>의 5-FU; (xii) 35mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸, 45mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 200mg/m<sup>2</sup>의 (1)-형태 또는 400mg/m<sup>2</sup>의 라세미 류코보린 및 2,400mg/m<sup>2</sup>의 5-FU; (xiii) 35mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸, 60mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 200mg/m<sup>2</sup>의 (1)-형태 또는 400mg/m<sup>2</sup>의 라세미 류코보린 및 1,200mg/m<sup>2</sup>의 5-FU; (xiv) 35mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸, 60mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 200mg/m<sup>2</sup>의 (1)-형태 또는 400mg/m<sup>2</sup>의 라세미 류코보린 및 1,350mg/m<sup>2</sup>의 5-FU; (xv) 35mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸, 60mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 200mg/m<sup>2</sup>의 (1)-형태 또는 400mg/m<sup>2</sup>의 라세미 류코보린 및 1,800mg/m<sup>2</sup>의 5-FU; (xvi) 35mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸, 60mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 200mg/m<sup>2</sup>의 (1)-형태 또는 400mg/m<sup>2</sup>의 라세미 류코보린 및 2,400mg/m<sup>2</sup>의 5-FU; (xvii) 35mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸, 85mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 200mg/m<sup>2</sup>의 (1)-형태 또는 400mg/m<sup>2</sup>의 라세미 류코보린 및 1,200mg/m<sup>2</sup>의 5-FU; (xviii) 35mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸, 85mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 200mg/m<sup>2</sup>의 (1)-형태 또는 400mg/m<sup>2</sup>의 라세미 류코보린 및 1,350mg/m<sup>2</sup>의 5-FU; (xix) 35mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸, 85mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 200mg/m<sup>2</sup>의 (1)-형태 또는 400mg/m<sup>2</sup>의 라세미 류코보린 및 1,800mg/m<sup>2</sup>의 5-FU; 또는 (xx) 35mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸, 85mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 200mg/m<sup>2</sup>의 (1)-형태 또는 400mg/m<sup>2</sup>의 라세미 류코보린 및 2,400mg/m<sup>2</sup>의 5-FU; (B) (i) 45mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸, 35mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 200mg/m<sup>2</sup>의 (1)-형태 또는 400mg/m<sup>2</sup>의 라세미 류코보린 및 1,200mg/m<sup>2</sup>의 5-FU; (ii) 45mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸, 35mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 200mg/m<sup>2</sup>의 (1)-형태 또는 400mg/m<sup>2</sup>의 라세미 류코보린 및 1,350mg/m<sup>2</sup>의 5-FU; (iii) 45mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸, 35mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 200mg/m<sup>2</sup>의 (1)-형태 또는 400mg/m<sup>2</sup>의 라세미 류코보린 및 1,800mg/m<sup>2</sup>의 5-FU; 또는 (iv) 45mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸, 35mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 200mg/m<sup>2</sup>의 (1)-형태 또는 400mg/m<sup>2</sup>의 라세미 류코보린 및 2,400mg/m<sup>2</sup>의 5-FU.

[illegible]

[0058] 리포솜 이리노테칸은 바람직하게는 옥살리플라틴, 5-플루오로유라실 (5-FU) 및 류코보린과 조합되어 정맥내로



투여된다. 일 실시형태에서, 리포솜 이리노테칸은 옥살리플라틴, 5-FU 및 류코보린 전에 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 류코보린은 5-FU 전에 투여된다. 또 다른 실시형태에서, MM-398 리포솜 이리노테칸이 투여되고, 이어서 옥살리플라틴이 투여되고, 이어서 류코보린이 투여되고, 이어서 5-플루오로유라실이 투여된다. 소정의 실시형태에서, 리포솜 이리노테칸은 정맥내로 90분에 걸쳐 환자에게 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 옥살리플라틴은 정맥내로 120분에 걸쳐 환자에게 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 5-FU는 정맥내로 46시간에 걸쳐 투여된다. 일 실시형태에서, 옥살리플라틴은 리포솜 이리노테칸의 투여 후 약 6시간 내지 약 72시간에 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 옥살리플라틴은 리포솜 이리노테칸의 투여 후 예를 들어, 6시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 60시간 또는 72시간에 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 류코보린은 정맥내로 30분에 걸쳐 투여된다. 다양한 실시형태에서, 리포솜 이리노테칸은 MM-398이다. 다양한 실시형태에서, 전이성 췌장암을 가지는 인간 환자에게는 MM-398 리포솜 이리노테칸 및 다른 활성 물질을 투여하기 전에 텍사메타손 및 5-HT3 길항제 또는 다른 진통제가 사전투약된다.

[0059] **본 발명의 추가의 실시형태**

[0060] 하기 방법 및 실시형태는 단독으로, 본 부문에서 다른 실시형태와 조합되어, 또는 상기 개시된 방법과 조합되어 고려될 수 있다. 본 발명은 인간 환자에서, 예컨대 전이성 환경에서 화학치료제에 의해 이전에 치료되지 않은 환자에서 췌장암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 옥살리플라틴, 류코보린 및 5-FU와 조합하여 MM-398 이라고도 하는 리포솜 이리노테칸(예를 들어, 이리노테칸 수크로스 옥타설페이트 염 리포솜 주사)을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0061] 1. 췌장암을 치료하기 위해 화학치료를 이전에 받지 않은 인간 환자에서 췌장암을 치료하는 방법으로서, 인간 대상체에서 췌장암을 치료하기 위해 옥살리플라틴, 류코보린 및 5-FU와 조합하여 치료학적 유효량의 MM-398 리포솜 이리노테칸을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0062] 2. 실시형태 1에 있어서, 투여되는 MM-398 리포솜 이리노테칸의 양은  $60\text{mg}/\text{m}^2$  또는  $80\text{mg}/\text{m}^2$ 인, 방법.

[0063] 3. 췌장암을 치료하기 위해 화학치료를 이전에 받지 않은 인간 환자에서 췌장암을 치료하는 방법으로서, 인간 대상체에서 췌장암을 치료하기 위해 옥살리플라틴, 류코보린 및 5-FU와 조합하여  $60\text{mg}/\text{m}^2$ 의 MM-398 리포솜 이리노테칸을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0064] 4. 실시형태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 투여되는 옥살리플라틴의 양은 약  $50\text{mg}/\text{m}^2$  내지 약  $100\text{mg}/\text{m}^2$ , 예컨대 약  $60\text{mg}/\text{m}^2$  내지 약  $85\text{mg}/\text{m}^2$ , 예를 들어  $60\text{mg}/\text{m}^2$ ,  $75\text{mg}/\text{m}^2$ , 또는  $85\text{mg}/\text{m}^2$ 인, 방법.

[0065] 5. 실시형태 1-4 중 어느 하나에 있어서, 류코보린은  $400\text{mg}/\text{m}^2$ 의 (1 + d) 라세미 형태, 또는  $200\text{mg}/\text{m}^2$ 의 (1) 형태의 투약량으로 투여되는, 방법.

[0066] 6. 실시형태 1-5 중 어느 하나에 있어서, 투여되는 5-FU의 양은  $2,400\text{mg}/\text{m}^2$ 인, 방법.

[0067] 7. 실시형태 1-6 중 어느 하나에 있어서, MM-398 리포솜 이리노테칸, 옥살리플라틴, 류코보린 및 5-FU는 적어도 1회 투여되고, 예컨대 MM-398, 옥살리플라틴, 류코보린 및 5-FU는 28일 사이클의 1일 및 15일에 투여되는, 방법.

[0068] 8. 실시형태 1-7 중 어느 하나에 있어서, 다수의 사이클이 투여되는, 방법.

[0069] 9. 실시형태 1-8 중 어느 하나에 있어서, 췌장암은 췌장의 선암, 예컨대 절제 불가능한, 국소로 진행된 또는 전이성 췌장 선암이고, 예를 들어 췌장암은 췌장의 전이성 선암이고; 또는 전이성 췌장암은 관세포 암종, 선방 세포 암종, 선편평세포 암종, 낭성 선암(장액성 및 점액성 타입), 거대 세포 암종, 점액성 낭성 종양 또는 췌관내 유두 점액 종양과 연관된 침습성 선암, 혼합 타입(도관 내분비 또는 포상 내분비), 점액성 암종, 췌장모세포종, 유두성-낭성 종양(프란츠 종양(Frantz tumor)), 유두 점액 암종, 인장 반지 암종(Signet ring carcinoma), 소 세포 암종, 미분류, 미분화 암종, 장액성 낭성 선암, 및 고형 및 가유두상 종양으로 이루어진 군으로부터 선택된 외분비 전이성 췌장암인, 방법.

[0070] 11. 실시형태 1-10 중 어느 하나에 있어서, 옥살리플라틴은 류코보린 전에 환자에게 투여되고, 예컨대 류코보린은 5-FU 전에 환자에게 투여되고, 임의로 MM-398 리포솜 이리노테칸은 옥살리플라틴, 류코보린 및 5-FU 전에 환자에게 투여되는, 방법.

[0071] 12. 실시형태 11에 있어서, MM-398이 90분에 걸쳐 투여되고, 이어서 옥살리플라틴이 120분에 걸쳐 투여되고, 이어서 류코보린이 30분에 걸쳐 투여되고, 이어서 5-FU가 46시간에 걸쳐 투여되는, 방법.

[0072] 특정한 실시형태에서, 전이성 환경에서 임의의 화학치료제에 의해 이전에 치료되지 않은 췌장의 전이성 선암을 가지는 인간 환자는 본 개시내용의 병용 섭생에 의해 치료되고, 상기 방법은 2주 사이클의 1일에 시작하여 90분에 걸쳐 80mg/m<sup>2</sup>의 MM-398 리포솜 이리노테칸, 이어서 60-85mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 이어서 200mg/m<sup>2</sup>의 류코보린의 (1) 형태, 또는 400mg/m<sup>2</sup>의 류코보린의 (1+d) 라세미 형태, 이어서 2,400mg/m<sup>2</sup>의 5-FU를 환자에게 정맥내로 투여하는 단계를 포함하고, 인간 환자는 하나의 또는 다수의 사이클에 의해 치료된다. 본 명세서에 개시된 실시형태에서, 인간 환자에게 투여되는 MM-398 리포솜 이리노테칸의 유효량은 약 40mg/m<sup>2</sup> 내지 약 100mg/m<sup>2</sup>, 예를 들어 약 60mg/m<sup>2</sup> 내지 약 80mg/m<sup>2</sup>의 범위일 수 있다. 다양한 실시형태에서, 인간 환자에게 투여되는 MM-398 리포솜 이리노테칸의 양은 60mg/m<sup>2</sup> 또는 80mg/m<sup>2</sup>이다. 본 명세서에 개시된 실시형태에서, 인간 환자에게 투여되는 옥살리플라틴의 유효량은 약 40mg/m<sup>2</sup> 내지 약 100mg/m<sup>2</sup>, 예를 들어 약 60mg/m<sup>2</sup> 내지 약 85mg/m<sup>2</sup>의 범위일 수 있다. 다양한 실시형태에서, 인간 환자에게 투여되는 옥살리플라틴의 양은 60mg/m<sup>2</sup> 또는 85mg/m<sup>2</sup>이다. 이 실시형태의 일 변형에서, 옥살리플라틴은 120분에 걸쳐 투여되고, 류코보린은 30분에 걸쳐 투여되고, 5-FU는 46시간에 걸쳐 투여된다.

## [0073] 실시예

[0074] **실시예 1:** 토포아이스머라제 1 저해제에 대한 시험관내 췌장암 세포 노출

[0075] 유리 이리노테칸 또는 MM-398이 투여된 환자에서의 SN-38의 모의된 종양 노출은 도 1a에 도시되어 있다. MM-398은 유리 이리노테칸(CPT-11)과 비교하여 종양에서 연장된 SN-38 기간을 발생시키는 것으로 밝혀졌다. 세포 성장 저해에 대한 다양한 SN-38 기간의 효과는 일련의 췌장 세포주(AsPC-1, BxPC-3, Capan-2, CFPAC-1 및 MiaPaCa-2)에서 연구되었다. 도 1b는 2종 약물의 이 임상적으로 필적하는 SN-38 노출을 모방하는 것에 대해 시험관내 조건을 예시하고, 여기서 SN-38에 노출된 세포는 짧은 시간 기간 동안 높은 농도에서 유리 이리노테칸에 근사하고, 긴 시간 기간 동안 낮은 농도에서 MM-398에 근사하다. 결과 및 실험 조건은 도 1c에 요약되어 있다. 예를 들어, 24시간 동안 417nM에 대해 144시간 동안 139nM의 SN-38과 항온처리된 세포는 환자 종양에서 유리 이리노테칸에 대한 MM-398의 유사한 SN-38 종양 노출 비율을 가진다. 이 임상적으로 관련된 조건 하에, 연장된 노출(즉, MM-398)은 높은 농도(즉, 유리 이리노테칸)에서 짧은 노출과 비교하여 주로 더 많은 췌장암 세포 성장 저해를 발생시켰다. SN-38이 5-FU 또는 옥살리플라틴과 조합될 때 유사한 결과가 또한 얻어져서, 연장된 노출이 또한 FOLFIRINOX 섭생에서 사용된 이 다른 화학치료제와 조합될 때 증가한 세포 성장 저해를 발생시켰다는 것을 입증한다.

[0076] **실시예 2:** 동물 모델에서의 병용 치료의 생체내 관용성 및 효율의 평가

[0077] BxPC-3 및 CFPAC-1 마우스 이중이식편 연구(효율):

[0078] 조직 배양: BxPC-3 세포를 10% FBS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신이 보충된 RPMI 성장 배지 중에 배양하였다. CFPAC-1 세포를 또한 10% FBS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신이 보충된 RPMI 성장 배지 중에 배양하였다.

[0079] 동물: 승인된 가이드라인에 따라 실험을 수행하였다. Charles River Laboratories(메사추세츠주 윌밍턴)로부터 암컷 NOD.scid 마우스를 얻었다. BxPC-3 또는 CFPAC-1 세포를 마우스마다 50μl의 전체 용적에서 5e6개 세포로 오른쪽 뒷 옆구리로 접종하였다. 달리 표시되지 않은 한, 그룹마다 8마리의 동물을 치료하였다. 달리 표시되지 않은 한, 종양이 200 내지 250mm<sup>3</sup>(100 내지 400mm<sup>3</sup>의 범위)의 평균 용적에 도달할 때, 동물을 무작위화하고, 투약을 개시하였다.

[0080] 치료 효율: MM-398, 이리노테칸 및 옥살리플라틴을 정맥내로 투여하였다. 5-FU를 복강내로 투여하였다. 종양이 200 내지 250mm<sup>3</sup>의 평균 용적에 도달할 때, 표시된 용량의 각각의 물질의 투여를 개시하고, 전체 4주마다의 용량에 대해 계속하였다. 종양이 1000 내지 2000mm<sup>3</sup>에 도달할 때까지, 표시된 바대로, 동물이 불량한 일반 건강에 있을 때, 또는 최종 용량 후 2주에, 종양 용적을 주마다 측정하였다.

[0081] PDX19015 마우스 이중이식편 연구(효율 및 관용성):

[0082] 동물: 승인된 가이드라인에 따라 실험을 수행하였다. Roswell Park Cancer Institute(뉴욕주 버팔로)로부터, 초기에 6-8주령에서 암컷 CB.17 SCID 마우스를 얻었다. 치료 그룹마다, 달리 표시되지 않은 한, 8마리의 동물을 치료하였다. 종양 시편은 공여자 마우스로부터 유래하고 피하로 그래프팅되었다. 달리 표시되지 않은 한, 종양이 200 내지 250mm<sup>3</sup>(100 내지 400mm<sup>3</sup>의 범위)의 평균 용적에 도달할 때, 동물을 무작위화하고, 투약을 개시하였다.

[0083] 치료 효율: MM-398, 이리노테칸 및 옥살리플라틴을 정맥내로 투여하였다. 5-FU를 복강내로 투여하였다. 종양이

200 내지 250mm<sup>3</sup>의 평균 용적에 도달할 때, 표시된 용량의 각각의 물질의 투여를 개시하고, 전체 4주마다의 용량에 대해 계속하였다. 종양이 1000 내지 2000mm<sup>3</sup>에 도달할 때까지, 표시된 바대로, 동물이 불량한 일반 건강에 있을 때, 또는 제1 용량 후 100일에, 종양 용적을 투약 사이클 동안 주마다 2회, 이어서 주마다 1회 측정하였다. 관용성: 마우스 중량을 주마다 1회 측정하여 치료 관용성을 모니터링하였다. 체중이 기준 아래 20% 이하로 감소하거나, 이들이 불량한 건강의 명시적인 증거를 나타낼 때, 마우스를 안락사시켰다.

[0084] 옥살리플라틴의 지연된 투약:

[0085] 동물: 승인된 가이드라인에 따라 실험을 수행하였다. 암컷 CD-1 마우스를 Charles River Laboratories(메사추세츠주 윌밍턴)로부터 얻었다. 미경험(비종양 비함유) 마우스에서 관용성 연구를 수행하였다. 그룹마다 3마리의 동물을 치료하였다.

[0086] 치료 관용성: 물질을 이의 미리 한정된 최대 관용 용량(MM-398, 50mg/kg; 옥살리플라틴, 17mg/kg)에서 정맥내로 투여하였다. 각각의 약물을 개별적으로 또는 조합하여 투여하였다. 조합은 3개의 독립 투약 스케줄 중 하나로 주어졌다: 동시주사(약물은 동시에 투여됨), 1일에 주어진 MM-398 및 2일에 주어진 옥살리플라틴(24시간 지연), 또는 1일에 주어진 MM-398 및 4일에 주어진 옥살리플라틴(72시간 지연). 각각의 약물의 단일 투여가 주어졌다. 마우스 체중을 치료 후 2주 이하 동안 매일 측정하였다. 체중이 기준 아래 20% 이하로 감소하거나, 이들이 불량한 건강의 명시적인 증거를 나타낼 때 또는 치료 후 2주(연구의 종료)에 마우스를 안락사시켰다.

[0087] 혈액학적 및 간 독성의 측정: 연구의 종료 시, 심장 천자를 통해 각각의 마우스에 대해 말단 출혈을 수행하였다. 제조사의 프로토콜에 따라 Hemavet(Drew Scientific(플로리다주 마이애미 레이크스))에 의해 혈액학적 기능(혈액 세포수)을 측정하였다. 제조사의 프로토콜에 따라 CatalystDx(Idexx Laboratories(메인주 웨스트브룩))에 의해 간 기능(효소 수준)을 측정하였다.

[0088] 실시예 3: 췌장암의 치료

[0089] 도 12에 도식적으로 도시된 바대로, 본 연구는 이전의 화학치료를 받지 않은 전이성 췌장 선암을 가지는 환자에서, 나브-파클리탁셀 + 겐시타빈과 비교하여, 다른 함양 치료제와 조합된 MM-398의 안전성, 관용성 및 효율을 평가하기 위한 오픈-라벨, 2상 비교 연구이다. 이 연구는 하기 섭생을 평가한다: (1) MM-398 + 5-FU/LV + 옥살리플라틴(아암 1), (2) MM-398 + 5-FU/LV(아암 2) 및 (3) 나브-파클리탁셀 + 겐시타빈(아암 3).

[0090] 이 2상 연구는 이전에 치료되지 않은 mPAC를 가지는 환자에서 나브-파클리탁셀 + 겐시타빈에 대한 옥살리플라틴과 함께 또는 이것이 업이 MM-398 + 5-FU/LV의 예비 안전성 및 효율을 평가한다. 연구는 또한 환자 HRQL에 대한 MM-398 병용 치료의 영향에 대한 중요한 정보를 제공하고, 반응의 잠재적 바이오마커를 확인할 수 있다.

[0091] 연구에서, MM-398을 FOLFIRINOX 섭생의 안전성, 관용성, 및 궁극적으로 효율을 개선하기 위해 종래의 이리노테칸 대신에 투여한다. NAPOLI-1 섭생에 대한 옥살리플라틴의 첨가는 DNA 손상을 증가시키고 효율을 강화시키도록 포함된다. 추가로, MM-398 연장된 PK 특성 및 지속된 종양 노출로 인해, 종래의 이리노테칸 대신의 MM-398의 사용은 FOLFIRINOX의 효율에 대해 추가로 개선하도록 설계된다.

[0092] 리포솜 이리노테칸, 옥살리플라틴, 5-플루오로유라실(5-FU)/류코보린의 변형된 삼중 병용 섭생은 본 명세서에 제공되고, 이로써 5-FU의 볼루스가 투여되지 않을 것이다. 옥살리플라틴의 표적 용량(60-85mg/m<sup>2</sup>)을 5-FU(볼루스 제외)의 연속 점적주사 용량, 및 5-FU와 조합되어 관용성이고 효율적인 것으로 이전에 밝혀진 매 2주의 MM-398의 용량에 의해 아암 1 병용 섭생에서 평가하였다. MM-398 투약에 의해, SN-38의 C<sub>max</sub>가 유리 이리노테칸을 가지는 표준 투약에 예상되는 것보다 낮다고 예상된다는 것에 주목한다.

[0093] 연구는 도 12의 도식에 예시된 바대로 2 부분으로 수행된다: 1) MM-398 + 5-FU/LV + 옥살리플라틴 섭생의 안전성 시운전, 및 2) 3상 NAPOLI-1 실험(즉, NAPOLI 섭생)에서 효율을 이전에 입증한 MM-398 + 5-FU/LV 조합인, MM-398 + 5-FU/LV + 옥살리플라틴 섭생, 및 나브-파클리탁셀 + 겐시타빈 대조군 아암의, 무작위화된, 효율 연구.

[0094] 파트 1:

[0095] 파트 1은, MM-398 + 5-FU/LV + 옥살리플라틴의, 아암 1에서 병용 섭생의 오픈 라벨 안전성 시운전으로 이루어진다. 아암 2 및 아암 3 섭생은 확립된 용량을 가지고, MM-398 + 5-FU/LV는 관용성인 것으로 입증되어서, 재발된 전이성 췌장암을 가지는 환자의 3상 연구에서 항종양 반응을 생성시키고, 따라서 연구의 이 파트에 포함되지 않았다. 안전성 시운전은 옥살리플라틴의 표적 용량을 확인하기 위해 전통적인 3 + 3 용량 증가 설계에 따라 환자

의 작은 코호트를 등록한다. 용량 제한 독성(DLT)은 치료의 제1 사이클 동안 평가된다(즉, 사이클마다 28일에; 또는 표적 병용 용량이 관용성인지를 결정하기 위해 환자의 코호트에서 치료 지연이 있는 경우 연구 치료의 제2 용량 후 14일에(주의: 표적 병용 용량은 FOLFIRINOX 섭생이 확립된 용량에 기초함)). 안전성 평가 기간 내에 DLT가 없는 경우, 후속하는 코호트는 조사자, 의학 모니터와 스폰서 사이의 합의에 따라 개시된다. 하나의 DLT가 생기면, 코호트는 6명의 환자로 확장된다. 2명 이상의 환자가 주어진 용량 수준 내에 DLT를 가지는 경우, 그 용량은 조합의 안전성 및 관용성 기준을 초과하는 것으로 고려되고, 용량은 더 상승하지 않지만; 더 낮은 용량이 조사될 수 있다. 이후, 파트 2 용량은, 6명의 환자가 치료되고 1명 이하의 환자가 DLT로서 자격 갖춘 독성을 경험하는, 다음의 더 낮은 용량 수준으로 정의된다.

[0096] 추가로, UGT1A1\*28 대립유전자 상태는 DLT를 평가할 때 고려된다. 이리노테칸에 의한 이전의 경험에 기초하여, UGT1A1\*28 대립유전자(UGT1A1 7/7 유전자형)에 동형접합성인 개인은 이리노테칸 치료의 개시 후 호중구 감소증에 대한 증가한 위험에 있다. 이리노테칸에 대한 처방 정보에 따라, 단일 물질 이리노테칸(3주마다 1회 350mg/m<sup>2</sup>)을 받는 66명의 환자의 연구에서, UGT1A1\*28 대립유전자에 동형접합성인 환자에서 4 등급 호중구 감소증의 발병률은 50%만큼 높고, 이 대립유전자(UGT1A1 6/7 유전자형)에 이형접합성인 환자에서 발병률은 12.5%이었다. 중요하게는, 4 등급 호중구 감소증은 야생형(WT) 대립유전자(UGT1A1 6/6 유전자형)에 동형접합성인 환자에서 관찰되지 않았다. 다른 연구에서, 동반하는 삶을 위협하는 호중구 감소증의 더 낮은 이환율이 기재되어 있다(상세 내용을 위해 이리노테칸에 대한 처방 정보를 참조). MM-398의 집단 PK 연구는 UGT1A1\*28 동형접합성과 증가한 SN-38 노출 사이의 관계를 확인하지 않았다(Investigator Brochure 참조). I상 연구에서, 이형접합성 또는 WT 환자의 코호트에서 독성의 차이가 보이지 않았고, 탈수 또는 피로가 동반되거나 동반되지 않은 설사의 DLT가 코호트 둘 다에서 보였다. 이들 이유로, UGT1A1\*28 동형접합성의 이환율이 비교적 낮으므로, 시험 결과는 이 연구에서 MM-398의 제1 용량 전에 필요하지 않고, 모든 환자에 대한 출발 용량은 80mg/m<sup>2</sup>일 것이다. 그러나, 환자가 UGT1A1\*28에 동형접합성인 것으로 공지된 경우, MM-398의 용량은 본 명세서에 기재된 바대로 감소할 수 있다.

[0097] 파트 2:

[0098] 파트 2는 오픈-라벨, 무작위화된, 2상 연구로 이루어지고, 여기서 환자는 MM-398 + 5-FU/LV + 옥살리플라틴, MM-398 + 5-FU/LV, 또는 나브-파클리탁셀 + 겐시타빈으로 치료(1:1:1)에 무작위화될 것이다. 무작위화는 지역(동아시아 대 세계의 나머지) 및 수행도(ECOG 0 대 1)에 기초하여 계층화된다.

[0099] 하기 부작용은 5-FU/LV와 조합된 과거의 옥살리플라틴 치료에 의해 흔하고(40% 이상), MM-398 함유 병용 섭생에 의한 것으로 예상될 것이다: 말초 감각 신경병증, 호중구 감소증, 혈소판감소증, 빈혈, 구역, 트랜스아미나제 및 알칼리 포스파타제의 증가, 설사, 피로, 구토 및 구내염. 옥살리플라틴에 대한 패키지 인서트에 기재된 바대로, 알레르기 및 아나필락시스 반응을 포함하는 추가적인 부작용이 예상될 수 있다. FOLFIRINOX 조합의 3상 연구에서, 가장 흔한(5% 초과) 3 내지 4 등급 부작용은 호중구 감소증, 피로, 구토, 설사, 혈소판감소증, 감각 신경병증, 빈혈, 증가한 알라닌 아미노전환효소(ALT) 수치, 혈전색전증 및 발열성 호중구 감소증이였다. 이들 예상된 독성을 고려하여, 아암 1은 하기 기재된 바대로 연구의 파트 1에서 안전성 및 관용성을 위해 평가된다.

[0100] 85mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴의 용량은 이 연구의 파트 2의 표적 용량이다. 파트 1의 목적은 MM-398이 종래의 이리노테칸 대신에 사용될 때 이 용량이 알맞는지를 확인하는 것이다. 임의의 예상치 못한 독성이 있는 경우, 3명 내지 6명의 환자를 용량의 85mg/m<sup>2</sup>의 가장 높은 제안된 용량의 옥살리플라틴의 투여 전에 옥살리플라틴의 더 낮은 용량(60mg/m<sup>2</sup>, 표 1 참조)에서 초기에 치료한다. 연구의 파트 2에서 투여되는 삼중 조합의 용량은 3명 내지 6명의 환자의 코호트에서 2명 미만의 환자가 DLT를 경험하는 가장 높은 용량 수준으로 정의된다. 1명의 환자가 DLT로서 자격 갖춘 치료 관련 독성을 경험하는 경우, 3명 이하의 추가 환자는 코호트마다 6명 이하의 전체 환자에 대해 그 용량 수준에서 등록한다. 추가 DLT가 관찰되지 않는 경우, 용량 상승이 재개한다. 제2 환자가 그 용량에서 DLT로서 자격 갖춘 치료 관련 독성을 경험하는 경우, 그 용량은 조합의 최적 안전성 및 관용성 기준을 초과하는 것으로 고려된다. 이후, 파트 2에서 사용되는 용량은, 6명의 환자가 치료되고 1명 이하의 환자가 DLT로서 자격 갖춘 독성을 경험하는, 다음의 더 낮은 용량 수준으로 정의된다.

[0101] 환자 코호트의 투약은 용량 수준 -2B(표적 용량)로 계획된 상승에 의해 용량 수준 -1에서 시작하고, 여기서 3개 중 1개의 약물에 대한 용량은 증가하는 한편, 다른 2개의 약물은 일정한 용량을 유지할 것이다. -1 용량 수준이 평가되고 안전한 것으로 간주되면, -2B 용량 수준으로의 상승이 개시될 수 있다. 절감하려는 임의의 결정, 및 절감 후의 대안적인 용량에서의 등록은 본 명세서에 기재된 바대로 용량 상승에 대한 확립된 결정 과정에 따라



이루어져야 한다. 아암 1 병용 섭생에 대한 계획된 용량 상승은 하기 표 2에 기재되어 있다; 부문 "연구 치료"에서 본 명세서에 기재된 바와 같은 용량 투여에 대한 추가적인 상세내용.

표 2

파트 1 용량 상승 표(MM-398 + 5-FU/LV + 옥살리플라틴)

수준	옥살리플라틴		5-FU/LV		MM-398(nal-IRI)	
	용량 (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	용량 일자 <sup>c</sup>	용량 (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>	용량 일자 <sup>c</sup>	용량 (mg/m <sup>2</sup> )	용량 일자 <sup>c</sup>
-1	60	1, 15	2400/400	1, 15	60	1, 15
-2B	85	1, 15	2400/400	1, 15	60	1, 15

a MM-398 의 제 1 용량과 함께 제 1 용량 투여; 파트 1 에서 nal-IRI 점적주사의 완료 후 2시간에 투여되는 옥살리플라틴.

b 46 시간 점적주사, 볼루스가 주어지지 않음; 류코보린 및 5-FU 는 옥살리플라틴 점적주사의 완료 후 마지막에 투여될 것이다

c 표시된 일자는 28 일 사이클의 일부이다

[0102]

[0103] 아암 1: MM-398 + 5-FU/LV + 옥살리플라틴

[0104] 클리닉에서 투여되는 점적주사의 순서는 하기와 같다: MM-398이 처음에, 이어서 옥살리플라틴, 이어서 LV, 이어서 5-FU가 투여될 것이다.

[0105] 파트 1에서, 환자는 MM-398 점적주사의 완료 후 2시간에 옥살리플라틴 점적주사를 받는다. 점적주사 반응이 보이지 않는 경우, 파트 2 환자는 MM-398 점적주사의 완료 바로 후에 옥살리플라틴을 받을 수 있다. 임의의 3 등급 이상의 점적주사 반응이 파트 2 환자에서 보이는 경우, DSMB는 MM-398 점적주사의 완료 후 2시간에 옥살리플라틴의 투여로 다시 되돌아가도록 선택할 수 있다.

[0106] 아암 1 사전투약

[0107] 모든 환자는 이리노테칸, 5-FU 및 옥살리플라틴 투여에 대한 표준 조사기관 실행, 또는 유럽 연합(EU)에 위치한 사이트에 대한 제품 특징 요약(Summary of Product Characteristics: SmPC)에 따라 텍사메타손 및 5-HT3 길항제, 또는 동등한 다른 진토제의 표준 용량에 의해 MM-398 점적주사, 5-FU/LV 점적주사 및 옥살리플라틴 점적주사 전에 사전투약되어야 한다. 아트로핀은 이전의 사이클에서 급성 콜린성 증상을 경험한 환자에 대해 예방적으로 처방될 수 있다.

[0108] 아암 2: MM-398 + 5-FU/LV

[0109] 클리닉에서 투여되는 점적주사의 순서는 하기와 같다: MM-398이 처음에, 이어서 LV, 이어서 5-FU가 투여될 것이다.

[0110] 아암 2 사전투약

[0111] 모든 환자에게는 이리노테칸 및 5-FU 투여에 대한 표준 조사기관 실행, 또는 EU에 위치한 사이트에 대한 SmPC에 따라 텍사메타손 및 5-HT3 길항제, 또는 동등한 다른 진토제의 표준 용량이 MM-398 점적주사 및 5-FU/LV 점적주사 전에 사전투약되어야 한다. 아트로핀은 이전의 사이클에서 급성 콜린성 증상을 경험한 환자에 대해 표준 조사기관 실행에 따라 예방적으로 처방될 수 있다.

[0112] MM-398의 용량 및 투여(아암 1 및 아암 2)

[0113] MM-398을 2주마다 90분(±10분)에 걸쳐 정맥내(IV) 점적주사에 의해 투여한다. 제1 사이클 1일은 고정된 일자이고; 후속하는 용량을 각각의 사이클의 제1 일 ± 2일에 투여해야 한다.

[0114] 투여 전에, MM-398의 적절한 용량은 500ml의 최종 용적으로 5% 텍스트로스 주사 용액 (D5W) 또는 일반 식염수 중에 희석되어야 한다. D5W 또는 일반 식염수 이외의 임의의 희석제 또는 인라인 필터를 사용하지 않도록 주의할 것을 기울여야 한다. MM-398을 1ml/초(30mg/초) 이하의 속도로 투여할 수 있다.

[0115] 투여되는 MM-398의 실제 용량은 각각의 사이클의 시작 시 환자의 체표면적을 계산함으로써 결정될 것이다. 계산된 전체 용량의 ±5% 변량은 용량 투여의 용이성에 허용될 것이다. MM-398 바이알이 단일 사용 바이알이므로,

사이트 직원은 미래의 사용을 위해 바이알의 임의의 사용되지 않은 부분을 저장하지 않아야 하고, 이들은 제품의 사용되지 않은 부분을 폐기해야 한다.

[0116] 5-FU 및 류코보린의 용량 및 투여(아암 1 및 아암 2)

[0117] 류코보린은 각각의 28일 사이클의 1일 및 15일에 30분( $\pm 5$ 분)에 걸쳐 IV 점적주사로서  $400\text{mg}/\text{m}^2$ 의 (1 + d)-라세미 형태, 또는  $200\text{mg}/\text{m}^2$ 의 (1) 형태의 용량으로 투여된다.

[0118] 5-FU는 각각의 28일 사이클의 1일 및 15일에 46시간( $\pm 60$ 분)에 걸쳐 IV 점적주사로서  $2400\text{mg}/\text{m}^2$ 의 용량으로 투여된다.

[0119] 류코보린은 류코보린의 재구성을 위해 패키지 인서트, SmPC 또는 표준 조사기관 가이드라인에서의 지시에 따라 재구성되어야 한다.

[0120] 류코보린은 5-FU 점적주사 전에 투여되어야 한다(아암 1에서, 류코보린은 옥살리플라틴과 동시에 주어질 것이다). 투여되는 5-FU 및 류코보린의 실제 용량은 각각의 사이클 전에 환자의 체표면적을 계산함으로써 결정된다. 계산된 전체 용량의  $\pm 5\%$  변량은 용량 투여의 용이성에 허용될 것이다.

[0121] 옥살리플라틴의 용량 및 투여(오직 아암 1)

[0122] 파트 1에서, 옥살리플라틴은 각각의 28일 사이클의 1일 및 15일에 120분( $\pm 10$ 분)에 걸쳐 표 2에 표시된 바대로 증가한 용량 수준( $60\text{mg}/\text{m}^2$  내지  $85\text{mg}/\text{m}^2$ )에서 IV 투여된다.

[0123] 파트 2에서, 옥살리플라틴은 각각의 28일 사이클의 1일 및 15일에 120분( $\pm 10$ 분)에 걸쳐  $85\text{mg}/\text{m}^2$ 의 용량에서 IV 투여된다(표적 용량이 본 명세서에 기재된 방법에 따라 확인되는 경우).

[0124] 옥살리플라틴은 패키지 인서트, SmPC에서의 지시에 따라 또는 옥살리플라틴의 제조 및 투여를 위한 표준 조사기관 가이드라인에 따라 제조되어야 한다.

[0125] 옥살리플라틴은 MM-398 점적주사 후에 투여되어야 한다; 파트 1에서, 용량 수준 1에서 처음의 3명의 환자는 MM-398 점적주사의 완료 후 2시간에 옥살리플라틴 점적주사를 시작한다. 투여되는 옥살리플라틴의 실제 용량은 각각의 사이클 전에 환자의 체표면적을 계산함으로써 결정된다. 계산된 전체 용량의  $\pm 5\%$  변량은 용량 투여의 용이성에 허용된다.

[0126] 아암 3: 나브-파클리탁셀 + 겐시타빈

[0127] 클리닉에서 투여되는 점적주사의 순서는 하기와 같다: 나브-파클리탁셀이 처음에, 이어서 겐시타빈이 투여될 것이다.

[0128] 아암 3 사전투약

[0129] 나브-파클리탁셀 및 겐시타빈을 받는 모든 환자는 각각의 패키지 인서트에 따라 사전투약되어야 한다. 상이한 기관지정 가이드라인이 주마다의 나브-파클리탁셀 및/또는 겐시타빈의 사전투약에 대해 존재하는 경우, 조사자는 EU에 위치한 사이트에 대한 이들의 표준 실행 또는 SmPC를 사용해야 한다.

[0130] 나브-파클리탁셀 및 겐시타빈의 용량 및 투여(아암 3)

[0131] 나브-파클리탁셀은 각각의 28일 사이클의 1일, 8일 및 15일에 35분( $\pm 5$ 분)에 걸쳐  $125\text{mg}/\text{m}^2$  IV로 투여될 것이다.

[0132] 겐시타빈은 각각의 28일 사이클의 1일, 8일 및 15일에 30분( $\pm 5$ 분)에 걸쳐  $1000\text{mg}/\text{m}^2$  IV로 투여될 것이다.

[0133] 용량 제한 독성(DLT)

[0134] 5-FU/LV 및 옥살리플라틴과 조합되어 투여되는 MM-398의 경우, 하기 부작용이 치료의 제1 사이클 동안 나타나는 경우 용량 제한 독성(DLT)으로 고려되고, 연구 치료 섭생에 관련된 것으로 간주된다:

[0135] • 최적 치료에도 불구하고 7일 내에 해소되지 않는 4 등급 호중구 감소증 또는 혈소판감소증(연구 약물 보류 및 호중구 감소증에 대한 병존 약물 투여, 예를 들어 G-CSF 투여);

[0136] •  $38.5^\circ\text{C}$  이상의 열을 동반하는 4 등급 호중구 감소증(즉, 발열성 호중구 감소증) 및/또는 감염을 가지는 3 등급 호중구 감소증;

- [0137] • 약물 관련 독성으로 인한 스케줄 일자의 14일 내에 후속하는 치료 과정을 시작할 수 없음; 및
- [0138] • 하기를 특별히 배제한, 임의의 4 등급 비혈액학적 독성: 기간의 2주 미만에 피로/무기력, 알칼리 포스파타제 수치의 증가, 기간의 3일 이하에 구역 및 구토(최적 진토제 섭생에 의한 치료 후 72시간 초과로 지속하는 경우 용량 제한으로 오직 생각됨), 및 기간의 3일 이하에 설사(최적 지사제 섭생에 의한 치료 후 72시간 초과로 지속하는 경우 용량 제한으로 오직 생각됨).
- [0139] 질환 진행과 관련된 임의의 독성은 DLT로 생각되지 않을 것이다.
- [0140] DLT 평가 및 용량 상승 결정의 목적을 위한 안전성 평가 기간은 하나의 치료 사이클(즉, 본 명세서에 기재된 바에 따라 치료 지연이 있는 경우에 연구 치료의 제2 용량 후 28일; 또는 14일)이다. 안전성 데이터가 현재의 용량 수준에서 평가된 후에만(코호트에 등록한 마지막 환자가 제1 치료 사이클을 완료하면) 용량은 다음의 수준으로 상승할 수 있고, 최적 용량의 안전성 및 관용성에 대한 기준은 초과되지 않는다(부문 파트 2 용량 정의 참조). 또한, (적용 가능한 경우) 사이클 1 후 생긴 3 등급 이상의 임의의 약물 관련 독성은 누적 MM-398 또는 병용 치료 용량에 대한 이의 잠재적인 관계에 대해 평가되고, 용량을 상승시키려는 결정에서 고려된다. PK 데이터가 이용 가능할 수 있지만, 용량 상승에 대한 결정에 필요하지 않다.

포함 기준	배제 기준
<p>연구로 포함되기 위해, 환자는 하기를 가져야/하기여야 한다:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>전이성 환경에서 이전에 치료되지 않은 병리학적으로 확인된 췌장 선암 <ul style="list-style-type: none"> <li>파트 1: 절제 불가, 국소로 진행된 또는 전이성 질환이 허용됨, 등록 전 6주 내에 진단됨</li> <li>파트 2: 무작위화 전 6주 내에 진단된 전이성 질환을 가져야 함; 국소로 진행된 질환이 허용되지 않음</li> </ul> </li> <li>RECIST v1.1에 의해 정의된 바대로 측정 가능한 또는 측정 불가능한 질환</li> <li>0 또는 1의 ECOG 수행도</li> <li>하기 혈액수에 의해 입증된 바와 같은 적절한 생물학적 매개변수: <ul style="list-style-type: none"> <li>조혈 성장 인자의 사용이 없이 ANC &gt; 1,500 개 세포/<math>\mu</math>l,</li> <li>혈소판수 &gt; 100,000 개 세포/<math>\mu</math>l, 및</li> <li>헤모글로빈 &gt; 9g/dl</li> </ul> </li> <li>하기에 의해 입증된 바와 같은, 적절한 간 기능: <ul style="list-style-type: none"> <li>혈청 전체 빌리루빈 <math>\leq</math> ULN(담즙 배수는 담도 폐쇄에 허용됨), 및</li> <li>AST 및 ALT <math>\leq</math> 2.5 x ULN(간 대사가 존재하는 경우 <math>\leq</math> 5xULN 이 허용 가능)</li> </ul> </li> <li>조사기관 정상 값보다 높거나 낮은 혈청 크레아티닌 수치를 가지는</li> </ul>	<p>환자는 모든 포함 기준을 만족시키고 하기 배제 기준 중 어떤 것도 만족시키지 않아야 한다:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>수술, 방사선치료, 화학치료 또는 조사기관 치료에 의한 전이성 환경에서 췌장암의 이전의 치료(주의: 담관 스텐트의 배치가 허용됨)</li> <li>화학치료제의 세포독성 용량에 의한 췌장암의 이전의 치료(치료의 완료로부터 6개월 이상이 경과한 경우 방사선 증감제로서의 화학치료제에 의한 이전의 치료를 받은 환자는 적격임)</li> <li>중추 신경계의 공지된 전이</li> <li>간 장애, 출혈, 염증, 폐색, 1 등급 초과 설사, 흡수장애 증후군, 궤양성 대장염, 염증성 장 질환 또는 부분 장 폐색을 포함하는, 임상적으로 유의미한 위장 질환</li> <li>마지막 3년에 임의의 제2 악성종양의 병력; 상피내암 또는 기저 또는 편평 세포 피부암의 이전의 병력을 가지는 환자는 적격이다. 다른 악성종양의 병력을 가지는 환자는 적어도 3년 동안 계속해서 무질환인 경우 적격이다.</li> <li>MM-398의 임의의 성분, 다른 리포솜 제품, 또는 5-FU, 류코보린 또는 옥살리플라틴의 임의의 성분에 대한 공지된 과민증</li> <li>nab-파클리탁셀 또는 겐시타빈의 임의의 성분에 대한 공지된 과민증(오직 파트 2)</li> <li>실험 참여에 상대 금기일 수 있는 동존하는 병, 예컨대 하기를 포함하는 활성 심장 또는 간 질환: <ul style="list-style-type: none"> <li>포함 전 6개월 미만에 중증 동맥 혈전 색전증(심근경색, 불안정 협심증, 뇌졸중)</li> <li>NYHA 클래스 III 또는 IV 울혈성 심부전, 심실 부정맥 또는 조절되지 않은 혈압</li> <li>HIV, B형 간염 또는 C형 간염을 가지는 공지된 역사적 또는 활성 감염</li> </ul> </li> <li>조사자의 선택사항이 실험에서 환자의 참여를 손상시키거나 연구 결과에 영향을 미치는, 스크리닝 방문 동안에 또는 제1 스케줄 투약 날짜에 활성 감염 또는</li> </ul>

[0141]



포함 기준	배제 기준
<p>환자에 대해 혈청 크레아티닌 <math>\leq 1.5 \times \text{ULN}</math>, 및 계산된 청소율 <math>\geq 60 \text{ mL} / \text{분} / 1.72 \text{ m}^2</math>에 의해 입증된 바와 같은, 적절한 신장 기능 * 실제 체중은 Cockcroft-Gault 식(<math>\text{CreatClear} = \text{성별} * ((140 - \text{연령}) / (\text{혈청크레아티닌})) * (\text{중량} / 72))</math>을 이용하여 크레아티닌 청소율을 계산하는 것에 사용되어야 함; <math>30 \text{ kg/m}^2</math> 초과 체질량지수(BMI)를 가지는 환자의 경우, 체지방체중이 대신에 사용되어야 한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>정상 ECG 또는 어떤 임상적으로 유의미한 발견이 없는 ECG</li> <li>임의의 이전의 수술 또는 방사선치료의 영향으로부터 회복됨</li> <li>18 세 이상</li> <li>이용 가능한 경우, 분석을 위해 깨끗한 보관된 중앙 조직을 제출하는 것에 동의 가능</li> <li>사전 동의서를 이해하고 서명할 수 있음(또는 그렇게 할 수 있는 법적 대리인을 가짐)</li> </ul>	<p>설명되지 않는 <math>38.5^\circ\text{C}</math> 초과 열(조사자의 판단으로, 중앙 열을 가지는 환자가 등록할 수 있음)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>강한 CYP3A4 저해제 또는 유도제의 사용 또는 이리노테칸의 임의의 다른 금기의 존재</li> <li>5-FU, 류코보린 또는 옥살리플라틴에 대한 임의의 금기의 존재</li> <li>강한 CYP2C8 저해제 또는 유도제의 사용 또는 나브-파클리탁셀 또는 겐시타빈에 대한 임의의 다른 금기의 존재(오직 파트 2)</li> <li>사전 동의서에 서명하고, 연구에 협력하고 참여하는 환자의 능력을 방해하거나, 결과의 해석에 방해할 것 같은, 조사자에 의해 간주되는, 임의의 다른 의학적 또는 사회적 조건</li> <li>임신 또는 모유 수유; 임신 가능성의 여성은 노 또는 혈청 임신 시험에 기초하여 등록 시 임신에 음성 시험이어야 한다. 생식 가능성의 남성 및 여성 환자 둘 다는 연구 동안 및 연구 약물의 마지막 용량 후 3 개월 동안 산아 제한의 매우 효과적인 방법을 사용할 것에 동의해야 한다.</li> </ul>

[0142]

[0143]

#### 용량 변형

[0144]

각각의 사이클의 독성은 후속하는 사이클의 투여 전에 기록되고, 부작용에 대한 국제 암 협회 일반 전문용어 기준(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: NCI CTCAE)(버전 4.03)에 따라 등급 매겨져야 한다. 모든 아암에 대한 모든 용량 감소는 최악의 이전의 독성에 기초해야 한다.

[0145]

투약은 이것이 기한인 때로부터 2주까지 유보될 수 있어서, 연구 치료와 관련된 독성으로부터의 회복을 허용한다. 독성으로부터의 회복에 필요한 시간이 2주 초과일 때, 환자가 연구 치료로부터 이익을 얻지 않는 경우(이 경우에, 연구에 대한 환자의 계속은 계속의 위험 및 위험에 관해 조사자와 스폰서 사이에 토의되어야 함), 환자는 연구로부터 중단되어야 한다. 옥살리플라틴이 아암 1에 등록한 환자에서 훌륭히 관용성이 아닌 경우에, 옥살리플라틴은 중단될 수 있고, 환자는 조사자의 판단으로 MM-398 + 5-FU/LV를 계속해서 받을 수 있다.

[0146]

환자의 용량이 독성으로 인해 연구 동안 감소하는 경우, 이것은 연구 동안 감소한 채 머물러야 하고; 이전의 용량으로의 용량 재상승이 허용되지 않는다. 2 용량 감소를 가지고 제3 용량 감소를 요하는 부작용을 경험한 임의의 환자는 연구 치료로부터 중단되어야 한다.

[0147]

#### 용량 변형

[0148]

각각의 투약 전에, 환자는  $\text{ANC} \geq 1500/\text{mm}^3$ ,  $\text{WBC} \geq 3500/\text{mm}^3$ , 혈소판수  $\geq 100,000/\text{mm}^3$  및 설사  $\leq 1$  등급을 가져야 한다.

[0149]

치료는 상기 기재된 수준까지 회복에 충분한 시간을 허용하도록 지연되어야 하고, 회복 시, 치료는 하기 표에서 가이드라인에 따라 투여되어야 한다. 환자가 발열성 호중구 감소증을 가지는 경우, ANC는  $1500/\text{mm}^3$  초과로 회복되어야 하고, 환자는 감염으로부터 회복되어야 한다. 3 또는 4 등급 비혈액학적 독성에 대해, 이들이 1 등급 또는 기준으로 해소될 때까지, 치료는 지연되어야 한다. 섭생 내의 각각의 개별 치료의 용량 조정에 대한 가이드라인은 아암 1(표 3) 및 아암 2(표 6 내지 14)에 대해 하기 표에서 발견된다. 환자가 점적주사 반응을 경험하는 경우, 조사기관 가이드라인 또는 점적주사 반응 관리에 제공된 가이드라인이 따라져야 한다.

[0150] 하기 모든 표에 대해, 2 초과 용량 감소가 필요한 경우 또는 35mg/m<sup>2</sup>보다 적은 MM-398 감소가 필요한 경우 환자는 연구 치료로부터 배제되어야 한다. 류코보린에 대해 독성에 대한 용량 조정이 필요하지 않다. 류코보린은 각각의 5-FU 용량 직전에 주어져야 하고; 그러므로, 5-FU 용량이 유보되는 경우, 류코보린 용량은 또한 유보되어야 한다.

[0151] MM-398 또는 5-FU 독성으로 인해 필요한 치료 중단은 연구로부터의 중단을 발생시킬 것이다. 그러나, 아암 1에 대해, 오직 옥살리플라틴으로부터의 중단을 요하는 독성(예를 들어, 신경병증)은 오직 모든 미래의 투약에 대해 MM-398 + 5-FU/LV에 의한 연구 치료를 계속하려는 선택사항을 생성시킬 것이다.

[0152] 아암 1 용량 변형

[0153] ONIVYDE의 출발 용량은 60mg/m<sup>2</sup>, 5FU 2400mg/m<sup>2</sup>, LV 400mg/m<sup>2</sup>, 및 85mg/m<sup>2</sup> 또는 60mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴일 것이다. 용량 감소는 임의의 III-IV 등급 혈액독성에 대해 모든 물질에서 25% 감소일 것이다. 제1 용량 감소에도 불구하고 지속적인 독성에 대해, 모든 물질의 추가적인 25% 용량 감소가 발생할 것이다. 추가의 독성은 이후 실험으로부터 중단을 발생시킬 것이다.

[0154] 비혈액학적 독성을 위해, 용량 감소는, 표 3에 기재된 바와 같은, 약물과 연관된 특정한 독성(즉, 5FU 수족 증후군, 및 옥살리플라틴 신경병증)을 제외하고, 혈액독성에 대해 동일한 용량 감소 체계일 것이다.

### 표 3

아암 1 용량 변형

CTCAE 등급에 의한 최악의 독성	MM-398	5-FU	옥살리플라틴
혈액학적 독성			
2 등급 호중구 감소증(ANC < 1500 내지 1000개 세포)/mm <sup>3</sup>	이전의 용량의 100%	이전의 용량의 100%	제1 상황: 이전의 용량의 100%
3 또는 4 등급 호중구 감소증(ANC ≤ 1000/mm <sup>3</sup> ) 또는 발열성 호중구 감소증 <sup>a</sup>	제1 상황: 45mg/m <sup>2</sup> 로 용량을 감소시킨다 제2 상황: 35mg/m <sup>2</sup> 로 용량을 감소시킨다	제1 상황: 25%만큼 용량을 감소시킨다 제2 상황: 또 달리 25%만큼 용량을 감소시킨다	제1 상황: 85mg/m <sup>2</sup> 로부터 65mg/m <sup>2</sup> 로 또는 60mg/m <sup>2</sup> 로부터 45mg/m <sup>2</sup> 로 용량을 감소시킨다 제2 상황: 65mg/m <sup>2</sup> 로부터 50mg/m <sup>2</sup> 로 또는 45mg/m <sup>2</sup> 로부터 35mg/m <sup>2</sup> 로 용량을 감소시킨다
2 등급 이상의 혈소판 감소증 (등급 2: 혈소판 ≤ 75,000/mm <sup>3</sup> 50,000/mm <sup>3</sup> 또는 등급 3-4: 혈소판 < 50,000/mm <sup>3</sup> )	2 등급의 경우: 이전의 용량의 100% 3 등급 이상의 경우: 제1 상황: 45mg/m <sup>2</sup> 로 용량을 감소시킨다 제2 상황: 35mg/m <sup>2</sup> 로 용량을 감소시킨다	2 등급의 경우: 이전의 용량의 100% 3 등급 이상의 경우: 제1 상황: 25%만큼 용량을 감소시킨다 제2 상황: 또 달리 25%만큼 용량을 감소시킨다(원래 용량의 50%)	제1 상황: 85mg/m <sup>2</sup> 로부터 65mg/m <sup>2</sup> 로 또는 60mg/m <sup>2</sup> 로부터 45mg/m <sup>2</sup> 로 용량을 감소시킨다 제2 상황: 65mg/m <sup>2</sup> 로부터 50mg/m <sup>2</sup> 로 또는 45mg/m <sup>2</sup> 로부터 35mg/m <sup>2</sup> 로 용량을 감소시킨다

[0155]

상기 특별히 기재되지 않은 다른 혈액학적 독성	<u>2 등급 이하의 경우: 이전의 용량의 100%</u> <u>3 등급 이상의 경우:</u> 제1 상황: 45mg/m <sup>2</sup> 로 용량을 감소시킨다 제2 상황: 35mg/m <sup>2</sup> 로 용량을 감소시킨다	<u>2 등급 이하의 경우: 이전의 용량의 100%</u> <u>3 등급 이상의 경우:</u> 제1 상황: 25%만큼 용량을 감소시킨다 제2 상황: 또 달리 25%만큼 용량을 감소시킨다	<u>2 등급 이하의 경우: 이전의 용량의 100%</u> <u>3 등급 이상의 경우:</u> 제1 상황: 85mg/m <sup>2</sup> 로부터 65mg/m <sup>2</sup> 로 또는 60mg/m <sup>2</sup> 로 용량을 감소시킨다 제2 상황: 65mg/m <sup>2</sup> 로부터 50mg/m <sup>2</sup> 로 또는 45mg/m <sup>2</sup> 로 용량을 감소시킨다
무기력 및 3 등급 식욕부진 이외의 비혈액학적 독성 <sup>b</sup>			
설사를 포함하는, 1 또는 2 등급 <sup>c</sup>	이전의 용량의 100%	2 등급 수족 증후군, 2 등급 심장 독성 또는 임의의 등급 신경소뇌 독성을 제외한, 이전의 용량의 100%	이전의 용량의 100%
설사를 포함하는, 3 또는 4 등급 <sup>d</sup> (구역 및 구토 제외)	제1 상황: 45mg/m <sup>2</sup> 로 용량을 감소시킨다 제2 상황: 35mg/m <sup>2</sup> 로 용량을 감소시킨다	제1 상황: 25%만큼 용량을 감소시킨다 제2 상황: 또 달리 25%만큼 용량을 감소시킨다 * 3 또는 4 등급 수족 증후군 제외	제1 상황: 85mg/m <sup>2</sup> 로부터 65mg/m <sup>2</sup> 로 또는 60mg/m <sup>2</sup> 로 용량을 감소시킨다 제2 상황: 65mg/m <sup>2</sup> 로부터 50mg/m <sup>2</sup> 로 또는 45mg/m <sup>2</sup> 로 용량을 감소시킨다

[0156]

진토 치료제에도 불구하고 3 또는 4 등급 구역 및/또는 구토	진토 치료제를 최적화함 및 제1 상황: 45mg/m <sup>2</sup> 로 용량을 감소시킨다 제2 상황: 35mg/m <sup>2</sup> 로 용량을 감소시킨다	진토 치료제를 최적화함 및 25%만큼 용량을 감소시킴; 환자가 이미 감소한 용량을 받는 경우, 또 달리 25%만큼 용량을 감소시킨다	제1 상황: 85mg/m <sup>2</sup> 로부터 65mg/m <sup>2</sup> 로 또는 60mg/m <sup>2</sup> 로부터 45mg/m <sup>2</sup> 로 용량을 감소시킨다 제2 상황: 65mg/m <sup>2</sup> 로부터 50mg/m <sup>2</sup> 로 또는 45mg/m <sup>2</sup> 로부터 35mg/m <sup>2</sup> 로 용량을 감소시킨다
2 등급 수족 증후군	이전의 용량의 100% <sup>d</sup>	제1 상황: 25%만큼 용량을 감소시킨다 제2 상황: 또 달리 25%만큼 용량을 감소시킨다	이전의 용량의 100%
3 또는 4 등급 수족 증후군	제1 상황: 45mg/m <sup>2</sup> 로 용량을 감소시킨다 제2 상황: 35mg/m <sup>2</sup> 로 용량을 감소시킨다	치료 중단	필요한 용량 변경 없음
임의의 등급의 신경소뇌 또는 2 등급 심장 독성	필요한 용량 변경 없음 <sup>e</sup>	치료 중단	필요한 용량 변경 없음

[0157]

감각 신경병증	필요한 용량 변경 없음 <sup>e</sup>	필요한 용량 변경 없음 <sup>e</sup>	2 등급, 지속적: 85mg/m <sup>2</sup> 로부터 60mg/m <sup>2</sup> 로 또는 60mg/m <sup>2</sup> 로부터 45mg/m <sup>2</sup> 로 용량을 감소시킨다 3 등급, 다음의 사이클 전에 회복한다: 85mg/m <sup>2</sup> 로부터 60mg/m <sup>2</sup> 로 또는 60mg/m <sup>2</sup> 로부터 45mg/m <sup>2</sup> 로 용량을 감소시킨다 3 등급, 지속적: 치료를 중단한다 4 등급: 치료를 중단한다
---------	---------------------------	---------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<sup>a</sup> 3 등급 이상의 호중구 감소증 또는 발열성 호중구 감소증을 경험하는 환자에 대해 G-CSF의 사용을 고려한다.

<sup>b</sup> 무기력 및 3 등급 식욕부진은 용량 변형을 요하지 않는다

<sup>c</sup> 1 등급 설사: 2-3 회 대변/일 > 전치료; 2 등급 설사: 4-6 회 대변/일 > 전치료

<sup>d</sup> 3 등급 설사: 7-9 회 대변/일 > 전치료; 4 등급 설사: 10 회 초과 대변/일 > 전치료

[0158]

[0159] 아약 2 용량 변형

[0160] 투약은 이것이 기한인 때로부터 3주까지 유보될 수 있어서, 연구 치료와 관련된 독성으로부터의 회복을 허용한다. 독성으로부터의 회복에 필요한 시간이 3주 초과일 때, 환자가 연구 치료로부터 이익을 얻지 않는 경우(이 경우, 연구에 대한 환자의 계속은 계속의 위험 및 위험에 관해 조사자와 스폰서 또는 이의 설계자 사이에 토의되어야 함), 환자는 연구로부터 중단되어야 한다.

[0161] 환자의 용량이 독성으로 인해 연구 동안 감소하는 경우, 이것은 연구 동안 감소한 채 머물러야 하고; 이전의 용



량으로의 용량 재상승이 허용되지 않는다. 2 용량 감소를 가지고 제3 용량 감소를 요하는 부작용을 경험한 임의의 환자는 연구 치료로부터 중단되어야 한다.

[0162] 점적주사 반응은 모니터링될 것이다. 점적주사 반응은 하기 정의된 바와 같은 알레르기 반응/점적주사 반응 및 아나필락시스의 국제 암 협회 CTCAE(버전 4.0) 정의에 따라 정의될 것이다.

표 4

1 등급: 일시적 홍조 또는 발진, 38°C(<100.4°F) 미만의 약물 열; 표시되지 않은 중재
2 등급: 표시된 중재 또는 점적주사 중단; 증후성 치료제(예를 들어, 항히스타민, NSAID, 진정제)에 즉시 반응; 24 시간 미만 동안 표시된 예방학적 약제
3 등급: 두드러기를 동반하거나 동반하지 않는 증후성 기관지경련; 표시된 비경구 중재; 알레르기 관련 부종/혈관부종; 저혈압
4 등급: 삶을 위협하는 결과; 표시된 긴급 중재

[0163]

[0164] 연구 사이트 정책 또는 하기 치료 가이드라인은 점적주사 반응의 관리에 사용되어야 한다.

표 5

<b>1 등급</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>점적주사 속도를 50%만큼 느리게 한다</li> <li>병태의 악화에 대해 15 분마다 환자를 모니터링한다</li> </ul>
<b>2 등급</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>점적주사를 중단한다</li> <li>다이펜하이드라민 하이드로클로라이드 50 mg IV, 경구로 아세트아미노펜 650 mg 및 산소를 투여한다</li> <li>점적주사 반응이 해소되면 이전의 속도의 50%에서 점적주사를 재개한다</li> <li>병태의 악화에 대해 15 분마다 환자를 모니터링한다</li> <li>모든 후속하는 점적주사에 대해, 다이펜하이드라민 하이드로클로라이드 25-50 mg IV를 사전투약한다</li> </ul>
<b>3 등급</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>점적주사를 중단하고 환자로부터의 점적주사 관을 끊는다</li> <li>약학적으로 필요한 바대로 다이펜하이드라민 하이드로클로라이드 50 mg IV, 텍사메타손 10 mg IV, 기관지경련을 위한 기관지확장제, 및 다른 약제 또는 산소를 투여한다</li> <li>MM-398 에 의한 추가의 치료가 허용되지 않을 것이다</li> </ul>
<b>4 등급</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>점적주사를 중단하고 환자로부터의 점적주사 관을 끊는다</li> <li>기관지경련에 필요한 바대로 에피네프린, 기관지확장제 또는 산소를 투여한다</li> <li>다이펜하이드라민 하이드로클로라이드 50 mg IV, 텍사메타손 10 mg IV를 투여한다</li> <li>관찰을 위해 입원 수속을 고려한다</li> <li>MM-398 에 의한 추가의 치료가 허용되지 않을 것이다</li> </ul>

[0165]

[0166] 1 등급 또는 2 등급 점적주사 반응을 경험한 환자에 대해, 미래의 점적주사는 결정에 의해 (120분에 걸쳐) 감소된 속도로 투여될 수 있다.

[0167] 제2의 1 또는 2 등급 점적주사 반응을 경험한 환자에 대해, 텍사메타손 10mg IV를 투여한다. 모든 후속하는 점적주사는 다이펜하이드라민 하이드로클로라이드 50mg IV, 텍사메타손 10mg IV 및 아세트아미노펜 650mg이 경구로 사전투약되어야 한다.

[0168] 혈액학적 독성에 대한 MM-398 용량 변형



[0169] 치료의 새로운 사이클을 개시하기 전에, 환자는

[0170] •  $ANC \geq 1500/mm^3$

[0171] • 혈소판수  $\geq 100,000/mm^3$ 를 가져야 한다.

[0172] 치료는 회복에 충분한 시간을 허용하도록 지연되어야 하고, 회복 시, 치료는 하기 표에서의 가이드라인에 따라 투여되어야 한다. 환자가 발열성 호중구 감소증을 가지는 경우, ANC는  $1500/mm^3$  이상으로 해소되어야 하고, 환자는 감염으로부터 회복되어야 한다.

## 표 6

호중구수에 대한 MM-398 용량 변형

ANC: 세포/ $mm^3$ (최악의 CTCAE 등급)	다음의 사이클에 대한 MM-398 용량		
	아암 A: UGT1A1*28에 동형접합성이 아닌 환자	아암 A: UGT1A1*28에 동형접합성인 환자 아암 C: UGT1A1*28에 동형접합성이 아닌 환자	아암 C: UGT1A1*28에 동형접합성인 환자
1000 내지 1999 (1 또는 2 등급)	이전의 용량의 100%	이전의 용량의 100%	이전의 용량의 100%
< 1000 (3/4 등급) 또는 발열성 호중구 감소증	40mg/ $m^2$ 의 최소 용량까지 20mg/ $m^2$ 만큼 감소시킨다	제 1 상황에 대해 45mg/ $m^2$ 로 감소시키고 제 2 상황에 대해 35mg/ $m^2$ 로 감소시킨다	제 1 상황에 대해 45 mg/ $m^2$ 로 감소시키고 제 2 상황에 대해 35 mg/ $m^2$ 로 감소시킨다

[0173]

## 표 7

다른 혈액학적 독성에 대한 MM-398 용량 변형

최악의 독성 CTCAE 등급	다음의 사이클에 대한 MM-398 용량		
	아암 A: UGT1A1*28에 동형접합성이 아닌 환자	아암 A: UGT1A1*28에 동형접합성인 환자 아암 C: UGT1A1*28에 동형접합성이 아닌 환자	아암 C: UGT1A1*28에 동형접합성인 환자
2 등급	이전의 용량의 100%	이전의 용량의 100%	이전의 용량의 100%
3/4 등급	40 mg/ $m^2$ 의 최소 용량까지 20 mg/ $m^2$ 만큼 감소시킨다	제 1 상황에 대해 45 mg/ $m^2$ 로 감소시키고 제 2 상황에 대해 35 mg/ $m^2$ 로 감소시킨다	제 1 상황에 대해 45 mg/ $m^2$ 로 감소시키고 제 2 상황에 대해 35 mg/ $m^2$ 로 감소시킨다

[0174]

[0175] 비혈액학적 독성에 대한 MM-398 용량 변형

[0176] 설사가 1 등급 이하로 해소될 때까지, 그리고 다른 3 또는 4 등급 비혈액학적 독성에 대해, 이들이 1 등급 또는 기준으로 해소될 때까지, 치료는 지연되어야 한다. 약물 관련 설사 및 다른 3 또는 4 등급 비혈액학적 독성의 용량 조정에 대한 가이드라인은 하기 제공된다. 점적주사 반응은 상기 기재된 바대로 취급되어야 한다.

표 8

설사에 대한 MM-398 용량 변형

최악의 독성 CTCAE 등급	다음의 사이클에 대한 MM-398 용량 <sup>a</sup>		
	아암 A: UGT1A1*28에 동형접합성이 아닌 환자	아암 A: UGT1A1*28에 동형접합성인 환자 아암 C: UGT1A1*28에 동형접합성이 아닌 환자	아암 C: UGT1A1*28에 동형접합성인 환자
1 또는 2 등급 (2-3회 대변/일 > 전치료 또는 4-6회 대변/일 > 전치료)	이전의 용량의 100%	이전의 용량의 100%	이전의 용량의 100%
3 등급 (7-9회 대변/일 > 전치료) 또는 4 등급 (>10회 대변/일 > 전치료)	40mg/m <sup>2</sup> 의 최소 용량까지 20mg/m <sup>2</sup> 만큼 감소시킨다	제1 상황에 대해 45mg/m <sup>2</sup> 로 감소시키고 제2 상황에 대해 35mg/m <sup>2</sup> 로 감소시킨다	제1 상황에 대해 45 mg/m <sup>2</sup> 로 감소시키고 제2 상황에 대해 35 mg/m <sup>2</sup> 로 감소시킨다

[0177]

표 9

설사, 무기력 및 3 등급 식욕부진 이외의 비혈액학적 독성에 대한 MM-398 용량 변형

최악의 독성 CTCAE 등급	다음의 사이클에 대한 MM-398 용량		
	아암 A: UGT1A1*28에 동형접합성이 아닌 환자	아암 A: UGT1A1*28에 동형접합성인 환자 아암 C: UGT1A1*28에 동형접합성이 아닌 환자	아암 C: UGT1A1*28에 동형접합성인 환자
1 또는 2 등급	이전의 용량의 100%	이전의 용량의 100%	이전의 용량의 100%
3 또는 4 등급(구역 및 구토 제외)	40mg/m <sup>2</sup> 의 최소 용량까지 20mg/m <sup>2</sup> 만큼 감소시킨다	제1 상황에 대해 45mg/m <sup>2</sup> 로 감소시키고 제2 상황에 대해 35mg/m <sup>2</sup> 로 감소시킨다	제1 상황에 대해 45 mg/m <sup>2</sup> 로 감소시키고 제2 상황에 대해 35 mg/m <sup>2</sup> 로 감소시킨다
진토 치료제에도 불구하고 3 또는 4 등급 구역 및/또는 구토	진토 치료제를 최적화함 및 40mg/m <sup>2</sup> 의 최소 용량까지 20mg/m <sup>2</sup> 만큼 감소시킨다	진토 치료제를 최적화함 및 40mg/m <sup>2</sup> 로 용량을 감소시킨다	진토 치료제를 최적화함 및 40 mg/m <sup>2</sup> 로 용량을 감소시킨다

[0178]

[0179] 5-FU 및 류코보린 용량 변형

[0180] 5-FU 용량 변형에 대한 가이드라인은 하기 제공된다. 류코보린에 대해 독성에 대한 용량 조정이 필요하지 않다. 류코보린은 각각의 5-FU 용량 직전에 주어져야 하고; 그러므로, 5-FU 용량이 유보되는 경우, 류코보린 용량은 또한 유보되어야 한다. 환자가 점적주사 반응을 경험하는 경우, 조사기관 가이드라인 또는 MM-398 점적주사 반응에 제공된 가이드라인을 이용해야 한다.

[0181] 혈액학적 독성에 대한 5-FU 용량 변형

[0182] 사이클에서의 다음 용량 전에 또는 치료의 새로운 사이클을 개시하기 전에, 환자는

- [0183] •  $ANC \geq 1500/mm^3$
- [0184] •  $WBC \geq 3500/mm^3$
- [0185] • 혈소판수  $\geq 75,000/mm^3$ (5-FU에 대한 유럽 제품 특징 요약에 따라, 혈소판은 치료를 개시하기 전에  $\geq 100,000/mm^3$ 로 회복되어야 함)를 가져야 한다.
- [0186] 치료는 회복에 충분한 시간을 허용하도록 지연되어야 하고, 회복 시, 치료는 하기 표에 제공된 가이드라인에 따라 투여되어야 한다. 사이클의 기간은 6주에 고정되고, 환자가 독성으로 인해 D8, D15 또는 D22 용량을 받을 수 없는 경우에, 용량은 생략되는 것으로 고려될 것이다.

표 10

혈액학적 독성에 대한 5-FU 용량 변형(아암 B 및 C)

ANC(세포/ $mm^3$ )		혈소판(세포/ $mm^3$ )	D8, D15, D22에 대한 5-FU 용량 <sup>a</sup>	다음의 사이클에 대한 5-FU 용량 <sup>a</sup>
$\geq 1000$	및	$\geq 50,000$	이전의 용량의 100%	이전의 용량의 100%
500 - 999	또는	$<50,000 - 25,000$	보류; 해소될 때, 25% 만큼 용량을 감소시킨다 <sup>b</sup>	25%만큼 용량을 감소시킨다 <sup>b</sup>
$< 500$ 또는 발열성 호중구 감소증	또는	$< 25,000$ 또는 출혈을 동반한 혈소판 감소증	용량 보류; 해소될 때, 25% 만큼 용량을 감소시킨다 <sup>b</sup>	25%만큼 용량을 감소시킨다 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> 모든 용량 변형은 최악의 이전의 독성에 기초해야 한다

<sup>b</sup> 2 초과 용량 감소를 요하는 환자는 연구로부터 배제되어야 한다

- [0187]
- [0188] 비혈액학적 독성에 대한 5-FU 용량 변형
- [0189] 치료는 모든 3 또는 4 등급 비혈액학적 독성이 1 등급 또는 기준으로 해소될 때까지 지연되어야 한다. 5-FU 관련 독성의 용량 조정에 대한 가이드라인은 하기 제공된다. 사이클의 기간은 6주에 고정되고, 환자가 독성으로 인해 D8, D15 또는 D22 용량을 받을 수 없는 경우에, 용량은 생략되는 것으로 고려될 것이다.

표 11

무기력 및 3 등급 식욕부진 이외의 비혈액학적 독성에 대한 5-FU 용량 변형

최악의 독성 CTCAE 등급	D8, D15, D22에 대한 5-FU 용량 <sup>a</sup>	다음의 사이클에 대한 5-FU 용량 <sup>a</sup>
1 또는 2 등급	2 등급 수족 증후군, 2 등급 심장 독성 또는 임의의 등급 신경소뇌 독성을 제외한, 이전의 용량의 100%	2 등급 수족 증후군, 2 등급 심장 독성 또는 임의의 등급 신경소뇌 독성을 제외한, 이전의 용량의 100%
2 등급 수족 증후군	25%만큼 용량을 감소시킨다 <sup>b</sup>	25%만큼 용량을 감소시킨다 <sup>b</sup>
임의의 등급의 신경소뇌 또는 2 등급 심장 독성	치료 중단	치료 중단
3 또는 4 등급	보류; 3 또는 4 등급 수족 증후군을 제외하고, 해소될 때, 25% 만큼 용량을 감소시킨다 <sup>b</sup>	3 또는 4 등급 수족 증후군을 제외하고, 25% 만큼 용량을 감소시킨다 <sup>b</sup>
3 또는 4 등급 수족 증후군	치료 중단	치료 중단

<sup>a</sup> 모든 용량 변형은 최악의 이전의 독성에 기초해야 한다  
<sup>b</sup> 2 초과 용량 감소를 요하는 환자는 연구로부터 배제되어야 한다  
<sup>c</sup> 무기력 및 3 등급 식욕부진은 용량 변형을 요하지 않는다

[0190]

[0191] UGT1A1\*28 양성 환자에 대한 MM-398 용량 변형(아암 1 및 아암 2)

[0192] 환자는 스크리닝 동안 UGT1A1\*28 상태에 대해 시험되지만, 시험의 결과는 MM-398의 초기 용량 전에 필요하지 않다. 모든 환자는 80mg/m<sup>2</sup>(염)에서 투약을 시작할 것이지만, 미래의 용량은 UGT1A1\*28 7/7 유전자형에 양성(즉, 동형접합성)인 환자에 대해 감소할 수 있다. MM-398의 80mg/m<sup>2</sup>(염)를 받은 파트 1 환자에 대해: 제1 용량 후 보인 전체 안전성 프로필에 따라, 용량은 PI, 스폰서와 의학 모니터 사이의 토론 후 60mg/m<sup>2</sup>(염)로 감소할 수 있다. UGT1A1\*28 동형접합성으로 인해 사이클 1 동안 감소된 용량을 받은 임의의 파트 1 환자는 코호트에 평가 가능하지 않을 것이고 대체된다.

[0193] 아암 3 용량 변형

[0194] 나브-파클리탁셀 및 겐시타빈에 관한 독성으로 인해 필요한 용량 수준 감소는 표 12에 기재된 가이드라인에 따라 만들어져야 한다.

표 12

Nab-파클리탁셀 및 겐시타빈에 대한 용량 수준 감소

용량 수준	Nab-파클리탁셀(mg/m <sup>2</sup> )	겐시타빈(mg/m <sup>2</sup> )
완전 용량	125	1000
제 1 용량 감소	100	800
제 2 용량 감소	75	600
추가 용량 감소가 필요한 경우	중단	중단

호중구 감소증 및 혈소판 감소증에 대한 추천된 용량 변형은 표 13 에 제공되고, 다른 독성과 관련된 조정은 표 14 에 제공된다.

[0195]



표 13

호중구 감소증 및/또는 혈소판 감소증에 대한 각각의 사이클의 시작 시 또는 사이클 내에 nab-파클리탁셀 및 겐시타빈 용량 변형.

사이클 일자	ANC(세포/mm <sup>3</sup> )		혈소판수 (세포/mm <sup>3</sup> )	Nab-파클리탁셀/겐시타빈 (mg/m <sup>2</sup> )
1 일	<1500	또는	< 100,000	회복까지 용량을 지연시킨다
8 일	500 내지 < 1000	또는	50,000 내지 < 75,000	1 용량 수준을 감소시킨다
	< 500	또는	< 50,000	용량을 보류한다
15 일: 8 일 용량이 변형 없이 주어지거나 감소하는 경우:				
	500 내지 < 1000	또는	50,000 내지 < 75,000	8 일로부터 1 용량 수준을 감소시킨다
	< 500	또는	< 50,000	용량을 보류한다
15 일: 8 일 용량이 보류되는 경우:				
	≥ 1000	또는	≥ 75,000	1 일로부터 1 용량 수준을 감소시킨다
	500 내지 < 1000	또는	50,000 내지 < 75,000	1 일로부터 2 용량 수준을 감소시킨다
	< 500	또는	< 50,000	용량을 보류한다

ANC = 절대 호중구수

[0196]

표 14

다른 약물 부작용에 대한 nab-파클리탁셀 및 겐시타빈 용량 변형

약물 부작용	Nab-파클리탁셀	겐시타빈
발열성 호중구 감소증: 3 또는 4 등급	열이 해소되고 ANC ≥ 1500 일 때까지 보류하고; 다음의 더 낮은 용량 수준에서 재개한다	
말초 신경병증: 3 또는 4 등급	1 등급 이하로 개선될 때까지 보류하고; 다음의 용량 수준에서 재개한다	용량 감소 없음
피부 독성: 2 또는 3 등급	다음의 더 낮은 용량 수준으로 감소시키고; 독성이 지속되는 경우 치료를 중단한다	
위장 독성: 3 등급 점막염 또는 설사	1 등급 이하로 개선될 때까지 보류하고; 다음의 용량 수준에서 재개한다	

[0197]

[0198] 질환 평가

[0199] 종양 반응은, CT 또는 MRI에 의해 질환 진행을 확립하기 위해, 고형 종양에서의 반응 평가 기준(RECIST)(버전 1.1)에 따라 평가된다. 또한, 조사자에 의해 적절하다고 간주되는, 다른 영상화 절차는 신생물 관여의 부위를 평가하도록 수행된다. 동일한 평가 방법은 연구에 걸쳐 사용되어야 한다. 조사자는 RECIST v1.1 가이드라인에 따라 표적 및 비표적 병변을 선택해야 한다. 추적관찰 측정 및 전체 반응은 또한 이 가이드라인에 따라야 한다.

[0200] 종양 평가는 (RECIST v1.1에 따라) 환자가 진행성 질환을 갖는지를 결정할 때까지 완료되어야 한다. 치료 종료의 시간에 RECIST v. 1.1에 따라 질환 진행이 보고되지 않은 환자에 대해, 영상화 연구는 질환 진행이 보고될 때까지 8주마다 추적관찰 기간으로 계속해서 수행되어야 한다. 스케줄에 대한 계속된 영상화 추적관찰은 질환에 대한 실험 치료의 영향의 평가에서 잠재적 편향을 감소시키도록 추천된다.

[0201] EORTC-QLQ-C30 및 EQ-5D-5L(오직 파트 2)

[0202] 건강 관련 삶의 질(health-related quality of life: HRQL)은 EORTC-QLQ-C30 및 EQ-5D-5L 기기에 의해 평가된다. EORTC-QLQ-C30은 다문화적 임상 조사 환경에서 암 환자의 삶의 질의 신뢰할만한 유효한 측정치이다. 이것은 9개의 다중 항목 척도: 5개의 기능적 척도(신체, 역할, 인지, 감정 및 사회); 3개의 증상 척도(피로, 통증, 및 구역 및 구토); 및 전체 건강 및 삶의 질 척도를 통합한다. 몇몇 단일 항목 증상 측정치가 또한 포함된다. EQ-5D는 HRQL의 포괄적인 선호도 기반 측정치이다. EQ-5D-5L 서술 시스템은 하기 5개 차원을 포함한다: 이동도, 자기

관리, 일반 활동, 통증/불편 및 불안/우울증. 각각의 차원은 5개의 수준을 가진다: 문제 없음, 약간의 문제, 적당한 문제, 심각한 문제 및 할 수 없음.

- [0203] 환자는 평가의 스케줄에 기재된 시점에서 설문지 둘 다를 완료하도록 요청된다. 환자가 연구 약물을 받는 날에, 평가는 연구 약물 투여 전에 완료되어야 한다. 설문지의 검증된 번역이 이용 가능한 환자만이 설문지를 완료하도록 요청될 것이다.
- [0204] 효율 분석
- [0205] 효율의 비교에서, 각각의 MM-398 함유 아암은 대조군 아암과 비교된다. 효율 비교는 계층 분석을 이용하여, 무작위화 계층을 통합한다. 각각의 비교는 MM-398 함유 아암이 효율 매개변수를 개선하는지를 평가하기 위해 0.10 수준 1측 시험을 이용한다. 신뢰 간격은 서술적 목적을 위해 2측 95% 수준에서 제시된다. 가설 시험 및 신뢰 간격은 다수의 비교에 조정되지 않는다. 1차 효율 비교는 모든 무작위화된 환자를 포함하는 ITT 집단에 기초한다.
- [0206] 종양 평가는 RECIST v1.1에 따라 측정된다. 각각의 환자의 경우, 무진행 생존 시간은 무작위화(파트 1에서의 환자의 경우, 기준 시작 시간은 제1 연구 약물의 일차일 것임)로부터 RECIST 1.1을 사용한 조사자에 의한 처음에 보고된 방사선 사진술 질환 진행(Progression of Disease: PD), 또는 임의의 원인으로 인한 사망(어떤 것이 처음에 생기든)으로의 시간으로 정의된다. 비-PD 마지막 종양 평가 후 12주보다 큰 시점에 진행 또는 사망이 발생한 경우, 무진행 생존 시간은 마지막 비-PD 종양 평가의 시간에서 삭제된다.
- [0207] 1차 분석은, 마지막 환자가 무작위화된 후 대략 24주에 예상되는, 모든 무작위화된 환자에 대한 24주 무진행 상태가 결정될 수 있을 때 수행된다. PFS 및 다른 종점에 대한 후속하는 분석은 적어도 120명의 환자(즉, 무작위화된 환자의 80%)에서 PFS 사건이 발생할 때 수행된다.
- [0208] 1차 효율 분석
- [0209] 치료 의도(intention-to-treat: ITT) 분석에서, 24주에 환자가 진행하지 않았다는 것을 나타내는 데이터를 환자가 가지는 경우 환자는 24주에 무진행 생존을 달성한 것으로 고려된다. 즉, 환자는 24주 또는 이후에 진행 또는 새로운 항암 치료 전에, 적어도 하나의 비-PD 평가가 있는 경우, 반응자로 생각된다.
- [0210] 비-PD 마지막 종양 평가 후 12주보다 큰 시점에 진행 또는 사망이 발생한 경우, 24주 무진행 달성 기준을 충족하지 못한 환자(예를 들어, 24주까지 진행한/죽은 환자, 24주 전에 삭제된 환자).
- [0211] 각각의 아암에 대해, 24주에 무진행 생존 달성률은 아암에서 ITT 환자의 수로 나눈 24주 달성 기준을 충족한 환자의 수에 의해 예상된다. 달성률 예상치는 상응하는 95% 신뢰 간격으로 제시된다. 각각의 MM-398 함유 아암은, 0.10의 유의도 수준에서, 무작위화 계층화 인자를 통합하는, 1측 Cochran-Mantel-Haenszel 시험을 사용하여 대조군 아암에 대한 달성률의 증가에 대해 평가된다.
- [0212] 2차 효율 분석
- [0213] 무진행 생존(PFS)은 Kaplan-Meier 방법론을 이용하여 각각의 아암에 대해 서술적으로 요약된다. 중앙치 PFS 시간 및 상응하는 95% 신뢰 한계가 제시된다. 각각의 MM-398 함유 아암에 대해, PFS는 대조군 아암과 비교된다. 가설 시험은 1측 계층화 로그 랭크 시험을 이용하여 PFS의 차이에 대해 수행된다. PFS에 대한 (95% 신뢰 간격을 가지는) 위험 비율은 계층화된 Cox 모델을 이용하여 예상된다.
- [0214] 최고 전체 반응(Best Overall Response: BOR)은 연구 약물의 출발로부터 질환 진행까지 기록된 최고의 반응으로 정의된다. 기준 후 종양 평가가 없는 환자는 BOR에 평가 불가능한 것으로 고려된다. BOR을 안정한 질환(SD)으로 분류하기 위해, 무작위화로부터 적어도 6주에 SD 평가를 자격 갖게 하는 것이 있을 수 있다. 객관적인 반응률(ORR)은 평가 가능한 환자의 전체 수에 대한 완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR)으로 규명된 BOR을 가지는 환자의 비율로서 정의된다. 기준에서 측정 가능한 질환을 가지는 유일한 환자는 객관적인 반응의 분석에 포함될 것이다. 객관적인 반응률 및 이의 상응하는 95% CI의 예상치는 각각의 치료 아암에 대해 계산된다. 각각의 MM-398 함유 아암에 대해, ORR은 대조군 아암과 비교된다. 각각의 MM-398 함유 아암과 대조군 아암 사이의 객관적인 반응률의 차이는 95% CI로 제공된다. 계층을 무작위화함으로써 조정하는, Cochran-Mantel-Haenszel 시험은 객관적인 반응률을 비교하도록 사용된다.
- [0215] 시간 기간(8주, 16주 및 24주까지의 방문)에 의한 분석을 포함하여, CA19-9에서의 최대 감소(기준으로부터의 변화(%))를 컴퓨팅한다. 최대 감소에 대해 20% 이상, 50% 이상, 90% 이상의 3 역치를 이용하여 CA 19-9 반응 분석을 수행한다. 기준 후 CA19-9 측정이 없는 환자는 비반응자로 고려된다. 기준에서 상승한 CA 19-9(37U/ml 초

과)를 가지는 환자만이 CA19-9 반응의 분석에 포함된다. 각각의 역치 및 시간 기간에 대해, CA19-9 반응의 비율은 치료 아암에 의해 상응하는 95% 신뢰 간격을 따라 예상된다.

[0216] 전체 생존(OS)은 무작위화로부터 임의의 원인에 인한 사망의 날짜까지의 시간이다. 분석의 시간에 살아 있거나 추적관찰에 놓여진 환자는 마지막 알려진 살아 있는 날짜에 삭제될 것이다. OS는 Kaplan-Meier 방법론을 이용하여 각각의 아암에 대해 서술적으로 요약된다. 각각의 MM-398 함유 아암에 대해, OS는 대조군 아암과 비교된다. 가설 시험은 1측 계층화 로그 랭크 시험을 이용하여 OS의 차이에 대해 수행된다. PFS에 대한 (95% 신뢰 간격을 가지는) 위험 비율은 계층화된 Cox 모델을 이용하여 예상된다.

[0217] 삶의 질 분석

[0218] 삶의 질 분석은 각각의 삶의 질 기기(EORTC-QLC-C30, EQ-5D-5L)에 대해 분석 집단에서 환자를 사용하여 수행된다. EORTC-QLQ-30 및 EQ-5D-5L 결과는 치료 그룹에 의해 각각의 방문 시 요약될 것이다.

[0219] 투여된 각각의 EORTC QLQ-C30에 대해, 하기 척도에 대해 점수를 컴퓨팅한다: 전체 건강 상태, 신체 기능, 역할 기능, 감정 기능, 인지 기능, 사회 기능, 피로, 구역 및 구토, 통증, 호흡장애, 불면, 식욕 부진, 변비, 설사, 재정적 어려움.

[0220] 점수 매김은 EORTC QLQ-C30 스코어링 매뉴얼(Fayers, Aaronson, Bjordal, Curran, & Groenvald, 2001)에 기재된 바대로 수행된다. 선형 변환은 보고된 점수가 모든 척도에 대해 0-100의 범위를 갖도록 원 점수에 적용된다. 요약 통계는 각각의 하위척도에 대해 제시된다. 요약 건강 상태 지수 값은 각각의 EQ-5D-5L 평가를 위해 컴퓨팅된다. 요약 통계는 요약 건강 상태 지수에 제시된다. 각각의 EQ-5D-5L 속성(이동도, 자기관리, 일반 활동, 통증/불편 및 불안/우울증)에 대해, 반응은 도표 작성된다.

[0221] 안전성 분석

[0222] 안전성 분석(부작용 및 실험실 분석)은 안전성 집단을 이용하여 수행될 것이다. 부작용은 MedDRA(버전 17.1 이상)에 의해 보고된다. 독성은 NCI CTCAE(버전 4.03)에 따라 등급화된다.

[0223] 파트 1에서의 환자의 안전성 분석은 용량 제한 독성 사건의 요약을 포함하는 것이다.

[0224] 치료 응급 부작용 및 안전성 발견에 대한 기간은 제1 연구 약물 투여의 시간으로부터 마지막 연구 약물 투여의 일자 후 30일까지이다. 부작용이 시간 기록되지 않으면서 제1 연구 약물 투여의 일자에 시작하면, 부작용은 치료 응급으로 생각된다.

[0225] 도표 요약은 모든 부작용, 전치료 부작용, 치료 응급 부작용(TEAE), 심각한 부작용, 연구 약물 중단을 발생시키는 부작용, 연구 약물과 관련된 TEAE 및 TEAE 3/4 등급에 대해 제시되어야 한다. 부작용은 시스템 장기 클래스(System Organ Class) 및 바람직한 용어에 의해 요약되어야 한다. 모든 부작용 데이터는 환자에 의해 목록화되어야 한다.

[0226] 실험실 데이터는 사이클로 제시된다. 비정상 실험실 값은 모든 구입 가능한 데이터를 이용하여 평가되고, 독성 등급은 NCI CTCAE 독성 척도에 따라 배정될 것이고, 여기서 기준은 이렇게 하도록 이용 가능하다. 연속 실험실 데이터에서의 최대 및 최소 감소/증가가 보고되어 있다. 비정상 실험실 값(L/ULN, 2\*<sup>\*</sup>L/ULN)의 빈도 및 백분율을 평가한다. 가장 심각한 독성 등급으로의 이동이 요약되어 있다.

[0227] 활력 징후 및 ECG는 시점에 의해 기준으로부터의 변화에 대해 도표 작성된다. 추가적인 분석은 SAP 내에 상세히 기재된 바대로 수행될 수 있다.

[0228] 활력 징후는 시점에 의해 기준으로부터의 변화에 대해 도표 작성된다. 추가적인 분석은 SAP 내에 상세히 기재된 바대로 수행될 수 있다.

[0229] 바이오마커 하위그룹 분석

[0230] 분석을 수행하여 (혈장 및 보관된 조직으로부터의) 잠재적인 바이오마커와 효율 매개변수(ORR, 표적 병변 크기 변화 백분율, 및 PFS 또는 적절한 바대로) 사이의 연관을 평가한다. 그래프 분석은 적절할 때 수행된다.

[0231] 약동학 분석

[0232] MM-398 및 옥살리플라틴의 혈장 농도는 PK 매개변수를 규명하도록 사용될 수 있다. 희박한 PK 샘플링 스케줄로 인해, 개별 환자에 대한 PK 매개변수는 이전에 예상된 (MM-398) 또는 공개된 (옥살리플라틴) 집단 PK 모델 매개

변수로부터의 프라이어(prior)에 의해 경험적 베이시언 추정(Empirical Bayesian Estimation) 방법에 기초하여 예상될 수 있다. 모델 모의된 노출, 예를 들어  $C_{max}$ , AUC(곡선 하 면적)는, 약물 노출의 최소 자승 기하 평균 비율(LS-GMR)을 비교함으로써, MM-398과 옥살리플라틴 사이의 임의의 가능한 상호작용을 조사하도록 사용된다. NONMEM(등록상표)(버전 7.3)은 개별 PK 매개변수를 예상하고 혈장 노출을 모의하도록 사용된다.

#### [0233] 실시예 4: 인간 임상 실험에서의 항신생물 치료제의 관용성

[0234] 리포솜 이리노테칸, 5-FU/류코보린 및 옥살리플라틴과 조합한 항신생물 치료제의 관용성은 2의 상이한 용량을 이용하여 실시예 3에 기재된 인간 임상 실험에서 평가되었다: 리포솜 이리노테칸(MM-398)의 80mg/m<sup>2</sup> (염) 및 리포솜 이리노테칸(MM-398)의 60mg/m<sup>2</sup>(염). 표 15는 28일 치료 사이클에 걸쳐 인간에서의 이전에 치료되지 않은(최전선) 췌장암의 치료에 대한 3의 투약 섭생을 요약한 것이다.

표 15

파트 1 용량 상승 표(MM-398 + 5-FU/LV + 옥살리플라틴)

수준	옥살리플라틴		5-FU/LV		MM-398(nal-IRI)	
	용량 (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	용량 일자 <sup>c</sup>	용량 (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>	용량 일자 <sup>c</sup>	용량 (mg/m <sup>2</sup> )	용량 일자 <sup>c</sup>
1	60	1, 15	2400/400	1, 15	80	1, 15
2	85	1, 15	2400/400	1, 15	80	1, 15
-2A <sup>d</sup>	75	1, 15	2400/400	1, 15	80	1, 15

a nal-IRI의 제 1 용량과 함께 제 1 용량 투여; 파트 1에서 nal-IRI 점적주사의 완료 후 2시간에 투여되는 옥살리플라틴.

b 46 시간 점적주사, 볼루스가 주여지지 않음; 류코보린 및 5-FU는 옥살리플라틴 점적주사의 완료 후 마지막에 투여될 것이다

c 표시된 일자는 28일 사이클의 일부이다

주의: 상기 용량 수준 1 및 2에서의 nal-IRI 및 5-FU/LV의 용량은 NAPOLI-1 3상 연구에서 이전에 사용된 동일한 용량 및 스케줄이다.

[0236] 초기에, 상기 표 15에서의 용량 수준 1에서의 옥살리플라틴, MM-398 리포솜 이리노테칸, 류코보린 및 5-플루오로유라실의 조합. 결과는 (80mg/m<sup>2</sup>의 (염) M-398 용량에 대해) 상기 표 15에서의 용량 수준 1에 대해 표 16에 요약되어 있고, 이는 용량 수준 1에서의 옥살리플라틴 및 5-플루오로유라실/류코보린과 조합된 리포솜 이리노테칸(MM-398)의 80mg/m<sup>2</sup>의 (염) 용량이 인간에서 관용성이 아니라는 것을 보여준다.

표 16

인간 임상 실험에서 옥살리플라틴/5FU/류코보린과 조합된 80 mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸에 의한 항신생물 치료

환자	사이클 1 1 일	사이클 1 15 일	사이클 2 1 일	사이클 2 15 일	사이클 3 1 일	사이클 3 15 일
1	✓	✓	X	X	X	X
2	✓	R	R	R	X	X
3	✓	X	X	X	X	X
4	✓	✓	X	X	X	X
5	✓	X	X	X	X	X
6	✓	✓	R	R	R	R
7	✓	X	X	X	X	X

[0238] 표 16은 도 12에 도시된 아암 1의 파트 1의 부분으로서 전체 일곱(7) 명의 환자를 치료하는 것의 결과를 요약한 것이다. 모든 7명의 환자는 췌장암의 진단을 포함하여 하기 기재된 이용 가능한 포함 기준을 충족하였다.

[0239] 표 16에서의 "체크 마크"(✓)는, 3회 연속 28일 치료 사이클의 표시된 일자에 시작하여, 상기 표 15에서 용량 수준 1의 항신생물 치료제를 받는 환자를 나타낸다: 실시예 3의 프로토콜에 기재된 바와 같은, 80mg/m<sup>2</sup>의 리포



숨 이리노테칸(MM-398, 이리노테칸 염산염 3수화물 염의 상응하는 양에 기초한 용량), 60mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 400mg/m<sup>2</sup>의 (1+d) 류코보린 및 2,400mg/m<sup>2</sup>의 5-플루오로유라실.

[0240] 표 16에서의 "R"은 상응하는 사이클 및 일자에 표 2에서의 용량 수준 -1의 항신생물 치료제의 감소된 용량을 받는 환자를 나타낸다(상기 실시예 3): 실시예 3의 프로토콜에 기재된 바와 같은, 60mg/m<sup>2</sup>의 리포숨 이리노테칸(MM-398, 이리노테칸 염산염 3수화물 염의 상응하는 양에 기초한 용량), 60mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 400mg/m<sup>2</sup>의 (1+d) 류코보린 및 2,400mg/m<sup>2</sup>의 5-플루오로유라실.

[0241] 표 16에서의 "X"는 환자가 리포숨 이리노테칸, 옥살리플라틴, 5-플루오로유라실 및 류코보린과 조합한 또는 리포숨 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 5-플루오로유라실과 조합한 항신생물 치료제를 받지 않는다는 것을 나타낸다. 사이클 1 후 1일에 그리고 사이클 1 전 15일에, 환자 2는 UGT1A1\*28 대립유전자에 동형접합성인 것으로 결정되었고, 항신생물 치료제의 후속하는 감소된 용량은 실시예 3의 프로토콜에 기초하여 표 16에 표시된 일자에 투여되었다. 환자 1 및 3-7은 UGT1A1\*28 대립유전자에 동형접합성이 아니었다.

[0242] 표 15에서의 용량 수준 1의 항신생물 치료제(실시예 4)는 오직 (28일) 사이클 1의 15일에 이 6명 중 2명의 환자에게 투여되고, 환자는 2회 초과 연속 용량에 대해 용량 수준 1을 받지 않았고, 환자 중 누구도 사이클 1 후 이 치료제를 받지 않았다.

[0243] 따라서, 표 16에 기재된 바대로, 리포숨 이리노테칸의 80mg/m<sup>2</sup>의 용량을 옥살리플라틴의 60mg/m<sup>2</sup> 및 5-플루오로유라실 및 (1+d) 류코보린의 2,400 및 400mg/m<sup>2</sup>의 용량과 조합하는 항신생물 치료제는 인간 임상 실험에서 훌륭히 관용성이 아니었다(용량 제한 독성을 발생시킴). 리포숨 이리노테칸의 80mg/m<sup>2</sup>의 용량을 옥살리플라틴의 60mg/m<sup>2</sup> 및 5-플루오로유라실 및 (1+d) 류코보린의 2,400 및 400mg/m<sup>2</sup>의 용량과 조합하는 항신생물 치료제의 예는 표 15에서의 치료제를 포함한다.

[0244] 반대로, 하기 표 18에 기재된 바대로, 리포숨 이리노테칸의 60mg/m<sup>2</sup>의 용량을 옥살리플라틴의 60mg/m<sup>2</sup> 및 5-플루오로유라실 및 (1+d) 류코보린의 2,400 및 400mg/m<sup>2</sup>의 용량과 조합하는 항신생물 치료제는 인간 임상 실험에서 관용성이었다. 특히, 표 17에서의 용량 수준 -1(60mg/m<sup>2</sup> (염) M-398 용량)은 실시예 3에 기재된 임상 실험에서 다수의 인간 환자에게 연속 2회 이상 투여되었다. 옥살리플라틴 및 5-플루오로유라실/류코보린과 조합된 리포숨 이리노테칸(MM-398)의 감소된 60mg/m<sup>2</sup>(염)을 포함하는 이 항신생물 치료제는 표 15에서의 용량 수준 1보다 인간에서 더 훌륭히 관용성이었다. 다른 실시형태에서, 환자는 표 17에서의 용량 수준 -2B의 치료가 투여되었다.

### 표 17

파트 1 용량 상승 표(MM-398 + 5-FU/LV + 옥살리플라틴)

수준	옥살리플라틴		5-FU/LV		MM-398(nal-IRI)	
	용량 (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	용량 일자 <sup>c</sup>	용량 (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>	용량 일자 <sup>c</sup>	용량 (mg/m <sup>2</sup> )	용량 일자 <sup>c</sup>
-1	60	1, 15	2400/400	1, 15	60	1, 15
-2B	85	1, 15	2400/400	1, 15	60	1, 15

a MM-398 의 제 1 용량과 함께 제 1 용량 투여; 파트 1 에서 nal-IRI 점적주사의 완료 후 2 시간에 투여되는 옥살리플라틴.

b 46 시간 점적주사, 볼루스가 주어지지 않음; 류코보린 및 5-FU 는 옥살리플라틴 점적주사의 완료 후 마지막에 투여될 것이다

c 표시된 일자는 28 일 사이클의 일부이다

[0245]

표 18

인간 임상 시험에서 옥살리플라틴/5FU/류코보린과 조합된 60 mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸에 의한 항신생물 치료

환자	사이클 1 1 일	사이클 1 15 일	사이클 2 1 일	사이클 2 15 일	사이클 3 1 일
1	✓	✓	R2	R2	R2
2	✓	✓	✓		
3	✓	✓	✓		
4	✓	✓			
5	✓	✓	✓		

[0246]

[0247]

표 18은 도 12에 도시된 아암 1의 파트 1의 부분으로서 전체 다섯(5) 명의 환자를 치료하는 것의 결과를 요약한 것이다. 모든 5명의 환자는 체장암의 진단을 포함하여 실시예 3에 기재된 이용 가능한 포함 기준을 충족하였다. 표 18에서의 "체크 마크"(✓)는, 3회 연속 28일 치료 사이클의 표시된 일자에 시작하여, 상기 표 17에서 용량 수준 -1의 항신생물 치료제를 받는 환자를 나타낸다: 실시예 3의 프로토콜에 기재된 바와 같은, 60mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸(MM-398, 이리노테칸 염산염 3수화물 염의 상응하는 양에 기초한 용량), 60mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 400mg/m<sup>2</sup>의 (1+d) 류코보린 및 2,400mg/m<sup>2</sup>의 5-플루오로유라실.

[0248]

표 14에서의 용량 수준 1의 항신생물 치료제와 반대로, 표 2에서의 용량 수준 -1의 항신생물 치료제(실시예 3)는 적어도 3회 연속 투여(환자 6에 대한 4회 연속 투여 포함)에 대해 환자 2 및 6에게 반복적으로 투여되었다.

[0249]

표 2에서의 용량 수준 -1의 항신생물 치료제(실시예 3)는 용량 제한 독성 없이 (28일) 사이클 1의 1일 및 15일에 5명 중 5명의 환자에게 투여되고, (28일)의 1일 및 15일에 연구에서 4명 중 3명의 환자에게 투여되었다. 용량 수준 -1의 항신생물 치료제는 적어도 2회 연속 투여 동안 모든 5명의 환자에게 반복적으로 투여되었다.

[0250]

표 18에서의 "체크 마크"(✓)는, 3회 연속 28일 치료 사이클의 표시된 일자에 시작하여, 상기 표 17에서 용량 수준 -1의 항신생물 치료제를 받는 환자를 나타낸다: 실시예 3의 프로토콜에 기재된 바와 같은, 80mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸(MM-398, 이리노테칸 염산염 3수화물 염의 상응하는 양에 기초한 용량), 60mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 400mg/m<sup>2</sup>의 (1+d) 류코보린 및 2,400mg/m<sup>2</sup>의 5-플루오로유라실.

[0251]

표 18에서의 "R2"는 상응하는 사이클 및 일자에 용량의 항신생물 치료제의 감소된 용량을 받는 환자를 나타낸다: 50mg/m<sup>2</sup>의 리포솜 이리노테칸(MM-398, 이리노테칸 염산염 3수화물 염의 상응하는 양에 기초한 용량), 60mg/m<sup>2</sup>의 옥살리플라틴, 400mg/m<sup>2</sup>의 (1+d) 류코보린 및 1,800mg/m<sup>2</sup> 5-플루오로유라실(용량 수준 -1 용량과 비교된 25% 감소). 표 18에서의 1명의 환자는 II 등급 증상(비혈액학적)에 반응하여, 그러나 용량 제한 독성 없이 이 감소된 용량을 받았다.

[0252]

따라서, 표 18에 기재된 바대로, 리포솜 이리노테칸의 60mg/m<sup>2</sup>의 용량을 옥살리플라틴의 60mg/m<sup>2</sup> 및 5-플루오로유라실 및 (1+d) 류코보린의 2,400 및 400mg/m<sup>2</sup>의 용량을 조합한 항신생물 치료제는 인간 임상 시험에서 훌륭히 관용성이었다. 리포솜 이리노테칸의 80mg/m<sup>2</sup>의 용량을 옥살리플라틴의 60mg/m<sup>2</sup> 및 5-플루오로유라실 및 (1+d) 류코보린의 2,400 및 400mg/m<sup>2</sup>의 용량과 조합한 항신생물 치료제의 예는 표 17에서의 치료제를 포함한다.

[0253]

**실시예 5: ONIVYDE(등록상표) (이리노테칸 리포솜 주사) 리포솜 이리노테칸**

[0254]

본 명세서에 기재된 이리노테칸 리포솜의 바람직한 일 예는 ONIVYDE(등록상표)(이리노테칸 리포솜 주사)로서 판매되는 제품이다. ONIVYDE(등록상표)는 정맥내 사용을 위해 리포솜 분산액 중에 이리노테칸과 제제화된 토평아 이소머라제 저해제이다.

[0255]

최종의 ONIVYDE(등록상표) 제품은 점적주사를 위한 백색 내지는 약간 황색의 불투명 무균 농축물이다. 이것은 이리노테칸 염산염 3수화물을 함유하는 리포솜의 등장성 분산액으로 이루어진다. 리포솜은, 수크로소페이트 염으로서 겔화되거나 침전된 상태의 이리노테칸을 함유하는 수성 구획을 둘러싸는, 대략 110nm 직경의 작은 단일 지질 이중층 소포이다. 소포는 1,2-다이스테아로일-sn-글라이세로-3-포스포콜린(DSPC) 6.81mg/ml, 콜레스테롤 2.22mg/ml 및 메톡시 말단화된 폴리에틸렌 글라이콜(MW 2000)-다이스테아로일포스파티딜 에탄올아민(MPEG-2000-DSPE) 0.12mg/ml로 이루어진다. 각각의 ml는 또한 완충제로서의 2-[4-(2-하이드록시에틸) 피페라진-1-일]에탄설펜산(HEPES) 4.05mg/ml 및 등장성 시약으로서의 염화나트륨 8.42mg/ml를 함유한다. 리포솜은 수성 완충 용액 중

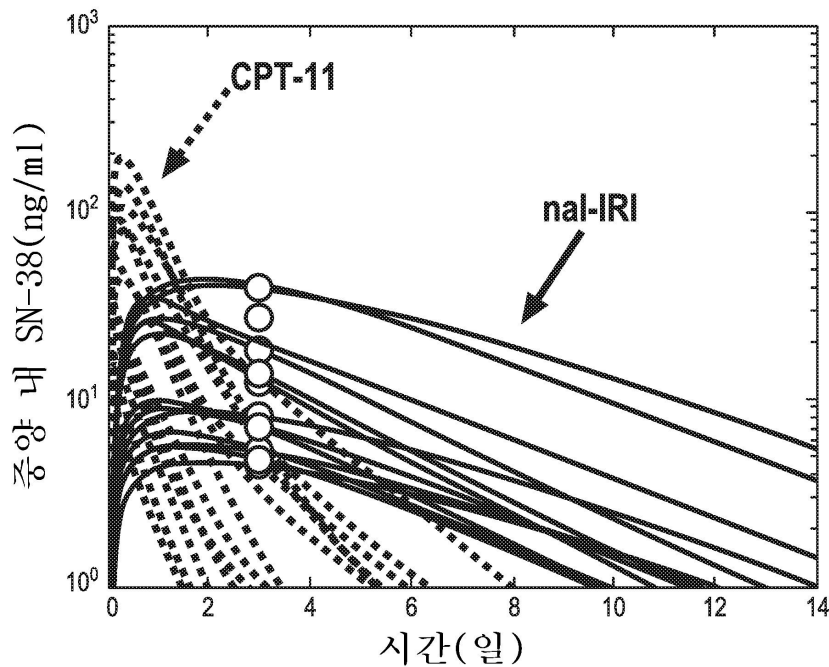
에 분산된다.

[0256]

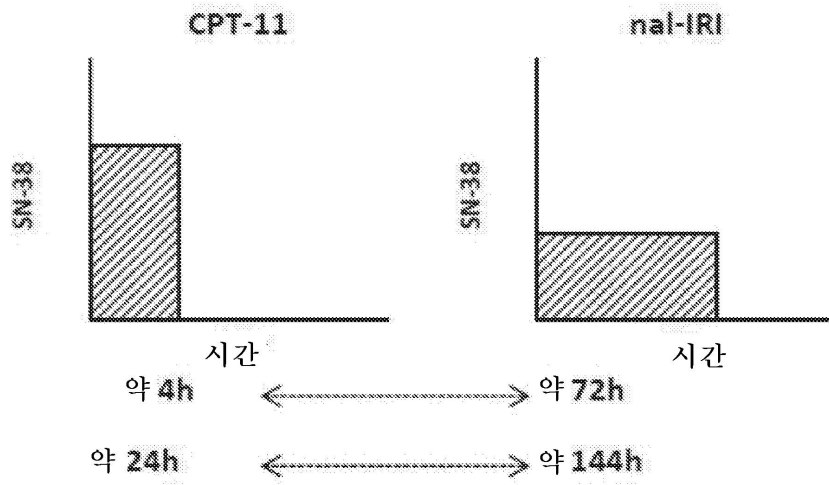
ONIVYDE(등록상표) 제품은, 이리노테칸 염산염 3수화물 출발 물질로서 얻은, 리포솜에 캡슐화된 이리노테칸 수크로소페이트를 함유한다. 이리노테칸의 화학 명칭은 (S)-4,11-다이에틸-3,4,12,14-테트라하이드로-4-하이드록시-3,14-다이옥소1H-피라노[3',4':6,7]-인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일-[1,4'바이피페리딘]-1'-카복실레이트이다. ONIVYDE(등록상표)의 투약량은 이리노테칸 리포솜을 제조하기 위해 사용된 이리노테칸 3수화물 염산염 출발 물질의 당량 양에 기초하여 또는 리포솜 내의 이리노테칸의 양에 기초하여 계산될 수 있다. 이리노테칸 3수화물 염산염의 1그램당 약 866mg의 이리노테칸이 존재한다. 예를 들어, 이리노테칸 염산염 3수화물 출발 물질의 양에 기초한 80mg의 ONIVYDE(등록상표) 용량은 실제로 최종 제품 중의 약  $0.866 \times (80\text{mg})$ 의 이리노테칸을 함유한다(즉, 이리노테칸 염산염 출발 물질의 중량에 기초한 ONIVYDE(등록상표)의  $80\text{mg}/\text{m}^3$ 의 용량은 최종 제품 중의 약  $70\text{mg}/\text{m}^3$ 의 이리노테칸에 임상적으로 동등함). 각각의 10ml 단일 용량 바이알은  $4.3\text{mg}/\text{ml}$ 의 농도에서 43mg의 이리노테칸 유리 염기를 함유한다.

## 도면

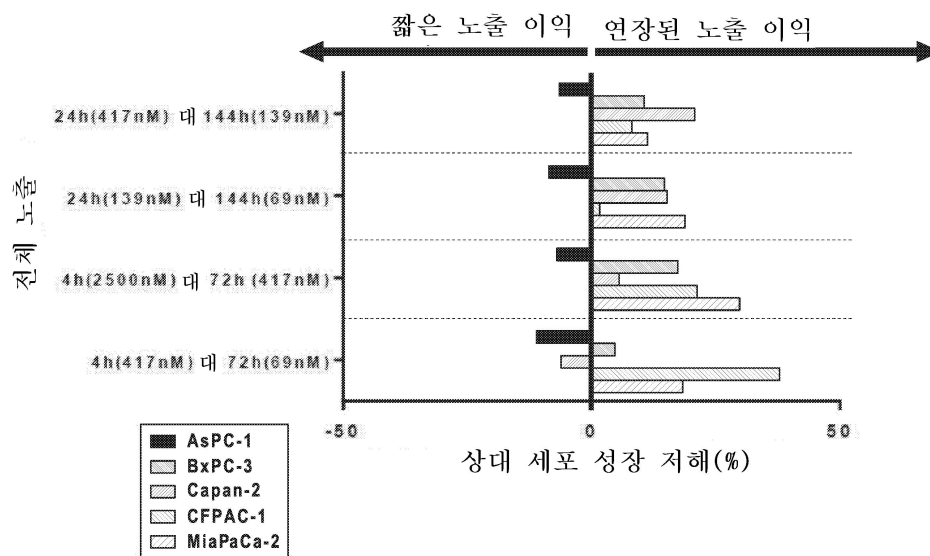
### 도면1a



도면1b

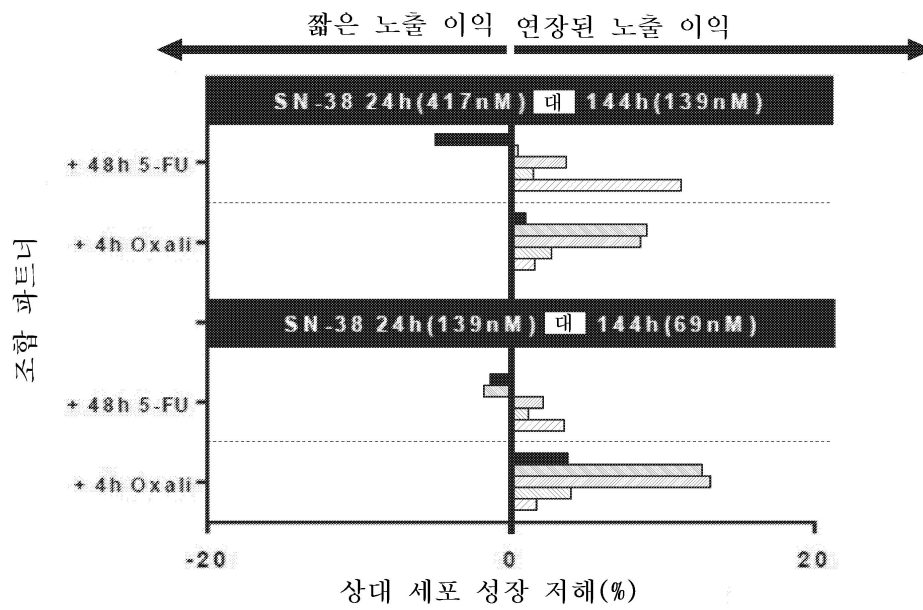


도면1c

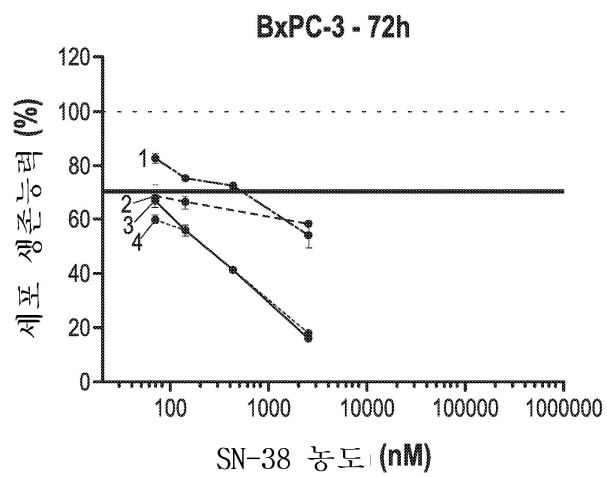




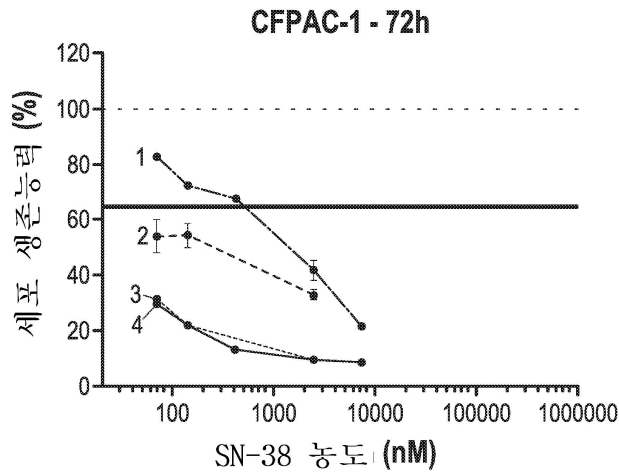
도면1d



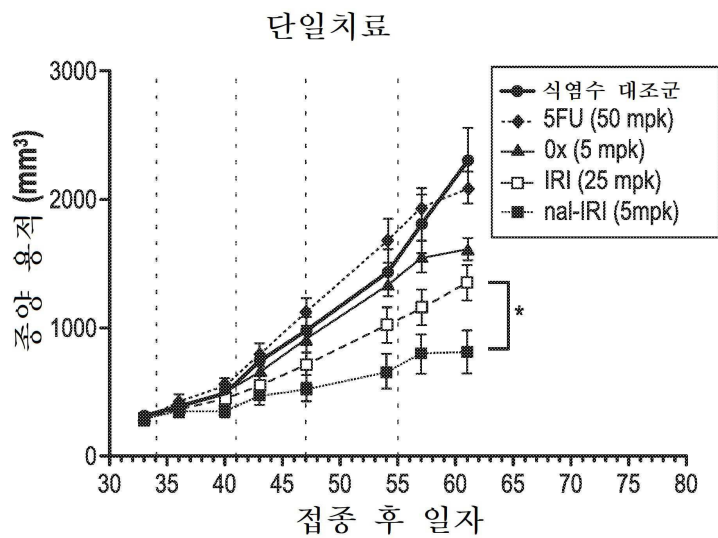
도면2a



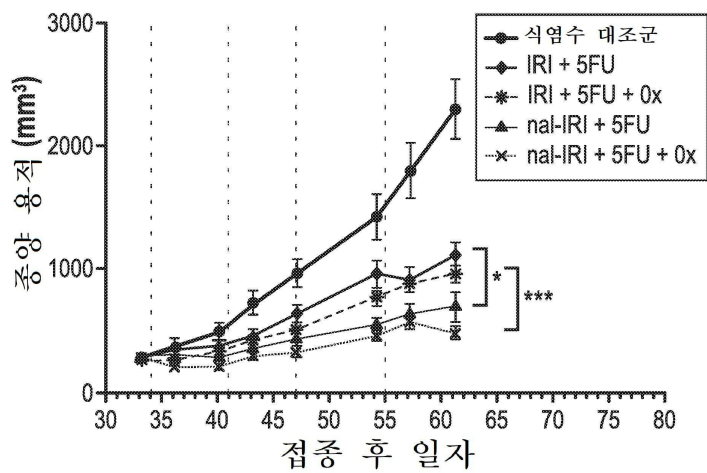
도면2b



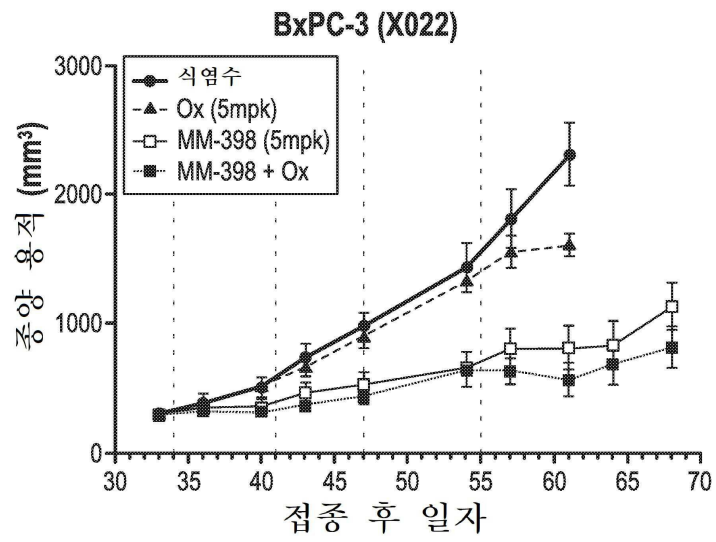
도면3a



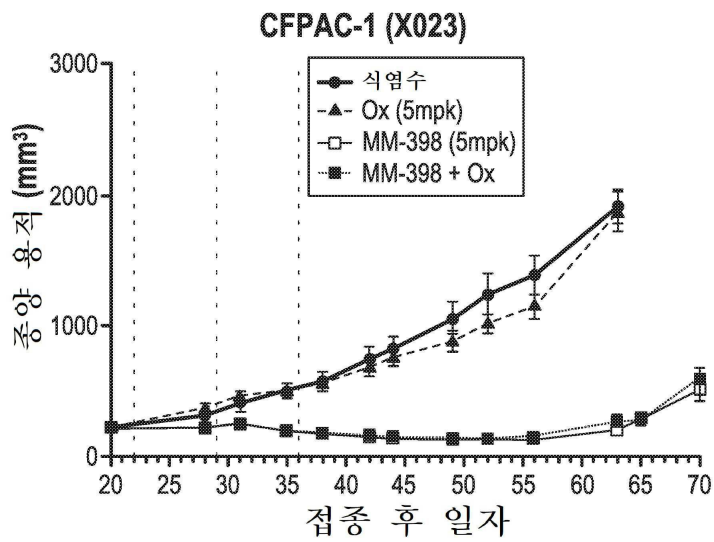
도면3b



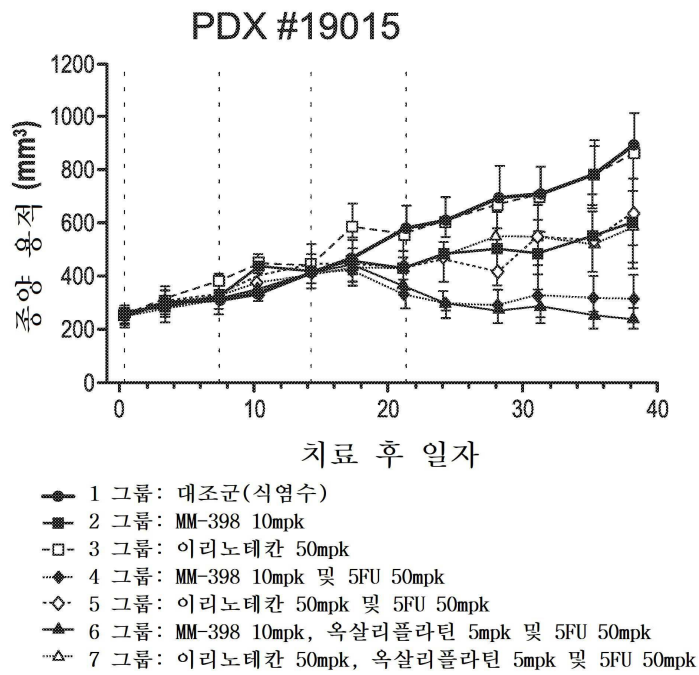
도면4a



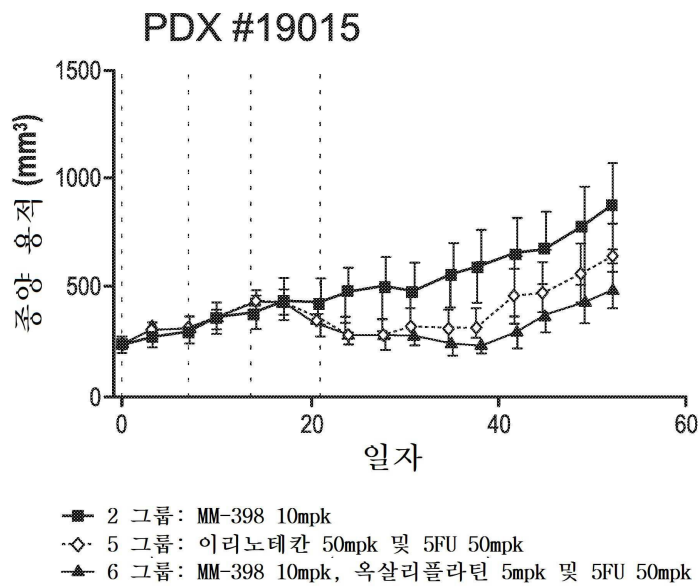
도면4b



도면5a

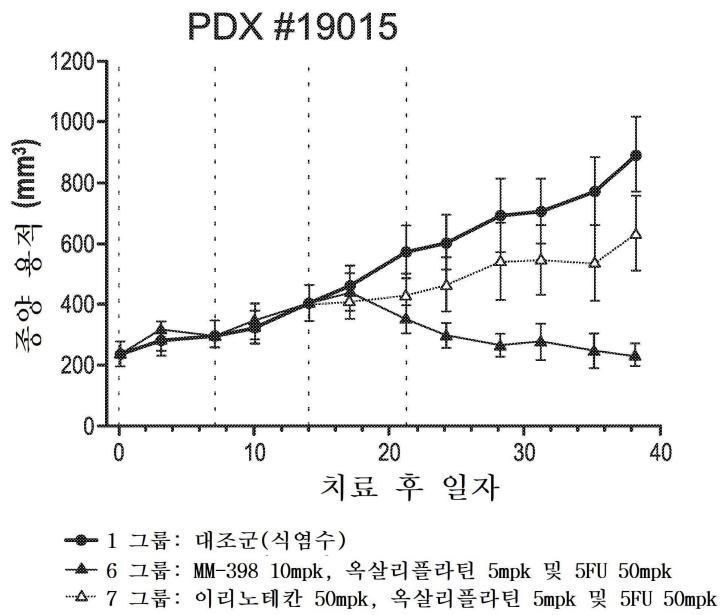


도면5b

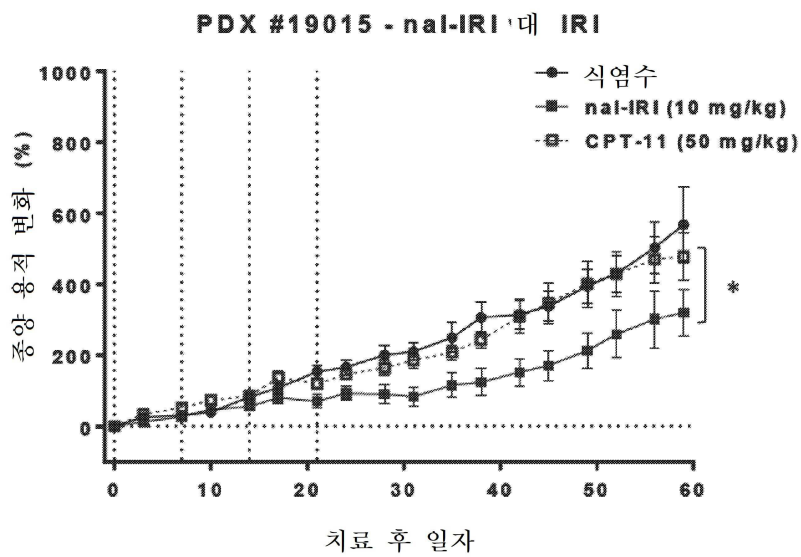




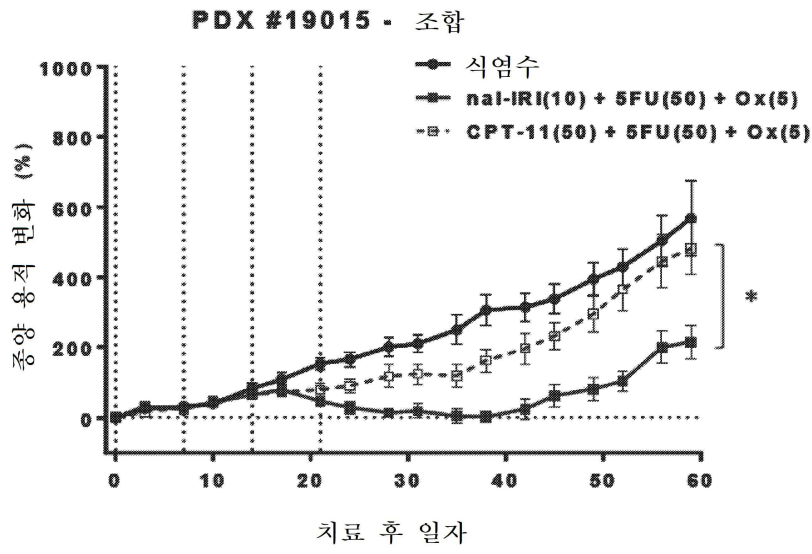
도면5c



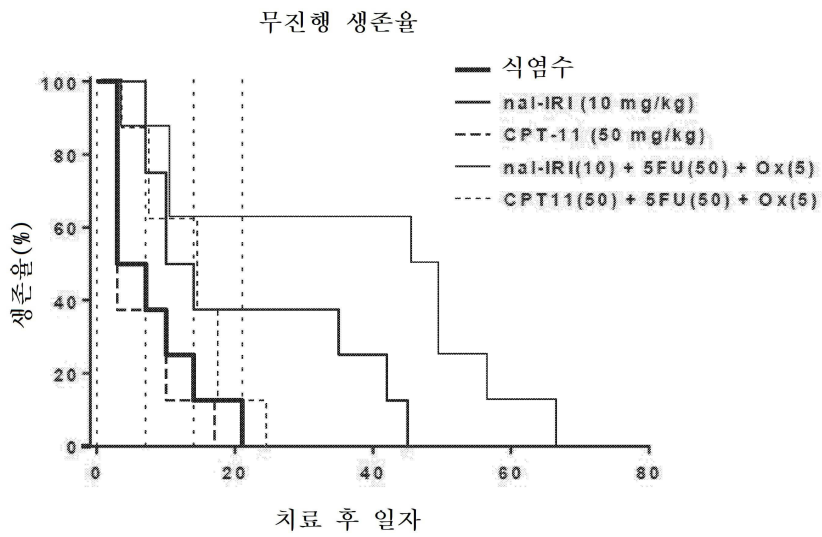
도면6a



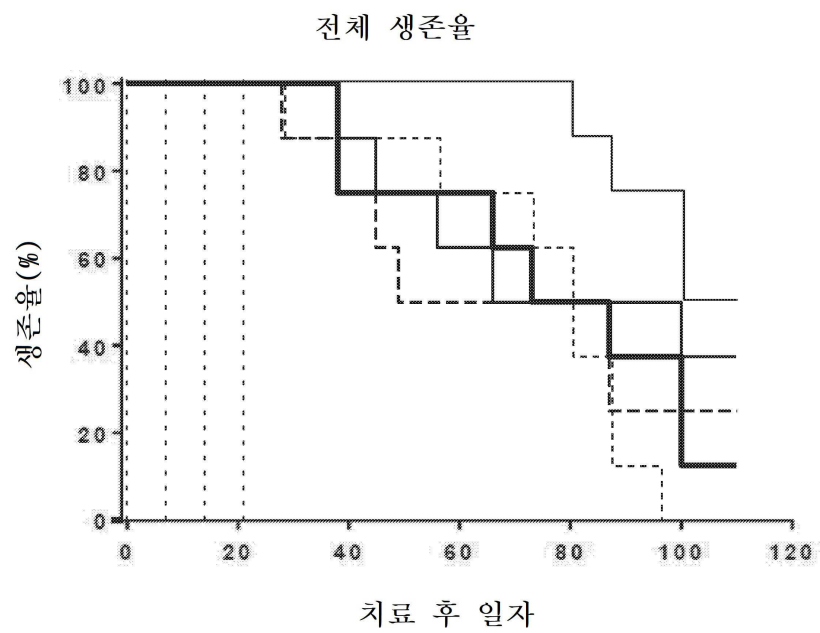
도면6b



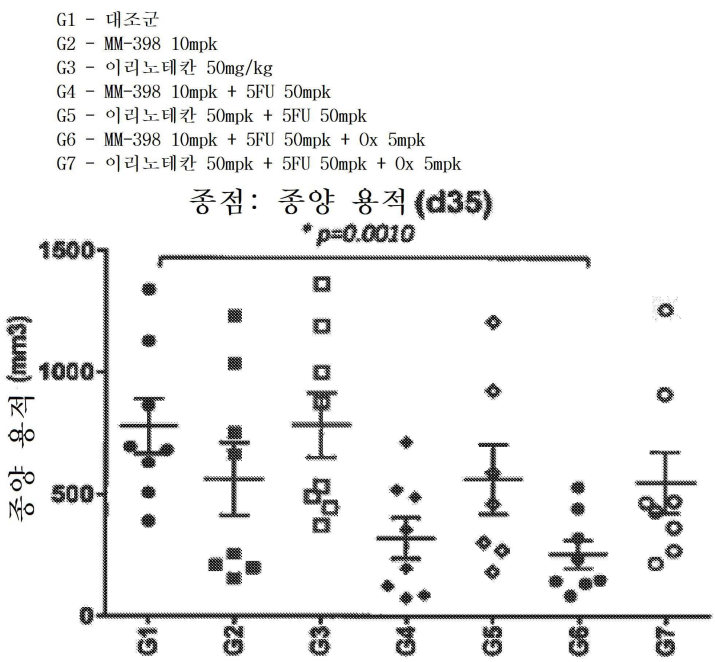
도면6c



도면6d



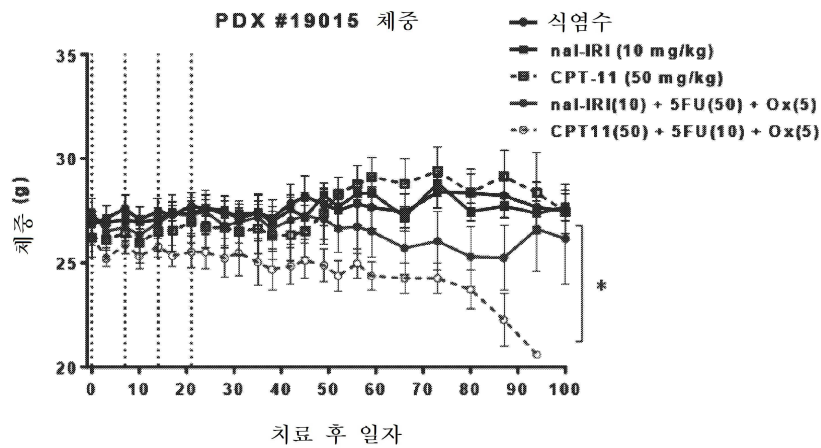
도면7



도면8

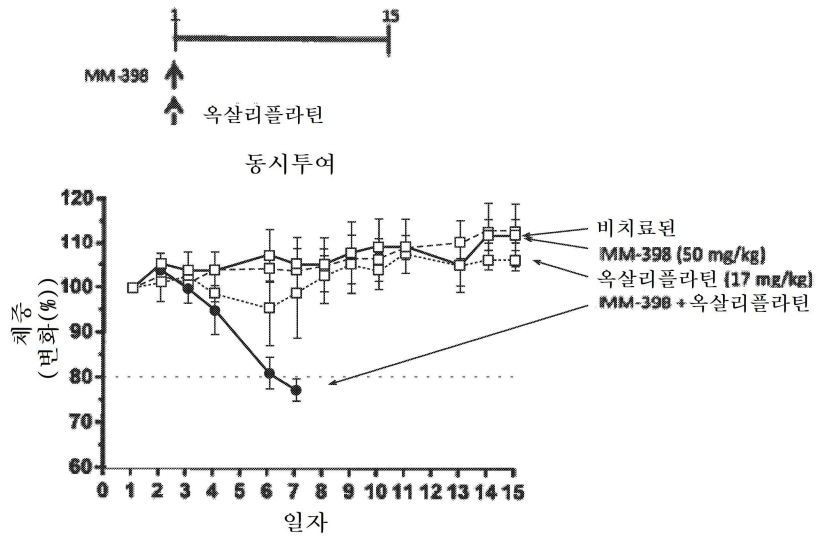
	대조군	MM-398	IRI	NAPOLI	FOLFIRI	NAPOX	FOLFIRINOX
종양 용적 (평균 mm <sup>3</sup> , d35)	779	562	753	321	523	255	445
TGI (d35에서의 %)	n/a	27.9%	3.4%	58.8%	32.9%	67.3%	42.9%
1000 mm <sup>3</sup> 으로의 평균 일수	50.5 (n=8 중 8)	68 (8 중 6, 2 est)	43.5 (8 중 8)	70 (8 중 6, 2 est)	56 (7 중 7)	77 (8 중 8)	56 (8 중 8)
안정한 질환 (-30% - +30%)	0	3	1	2	3	2	4
PR (30%-95% 감소)	0	0	0	3	0	4	0
CR (≥95% 감소)	0	0	0	0	0	0	0
반응률 (≥30% 감소)	0%	0%	0%	38%	0%	50%	0%
질환 대조군	0%	38%	13%	63%	38%	75%	50%
비율 (ORR+SD)							
평균 무진행 생존(일)	5	12	3	36.5	10	47	14
평균 OS(일)	80	83	68	100	80	105	80

도면9

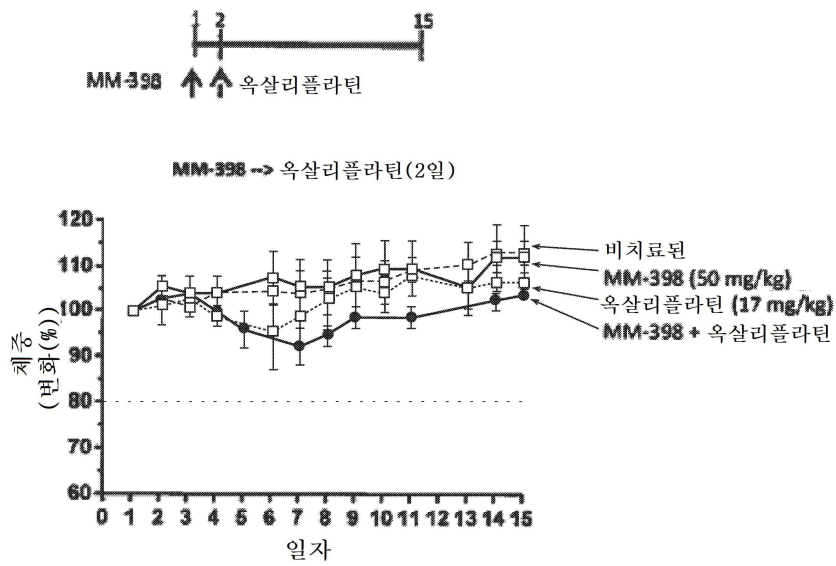




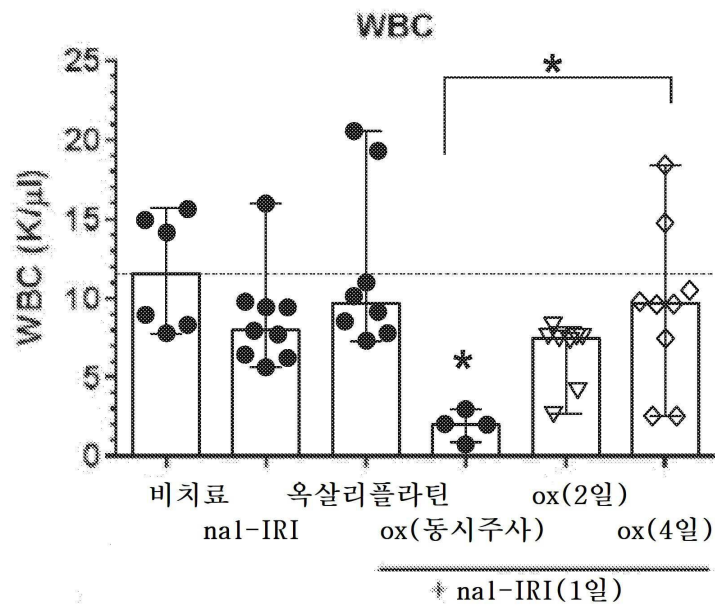
도면10a



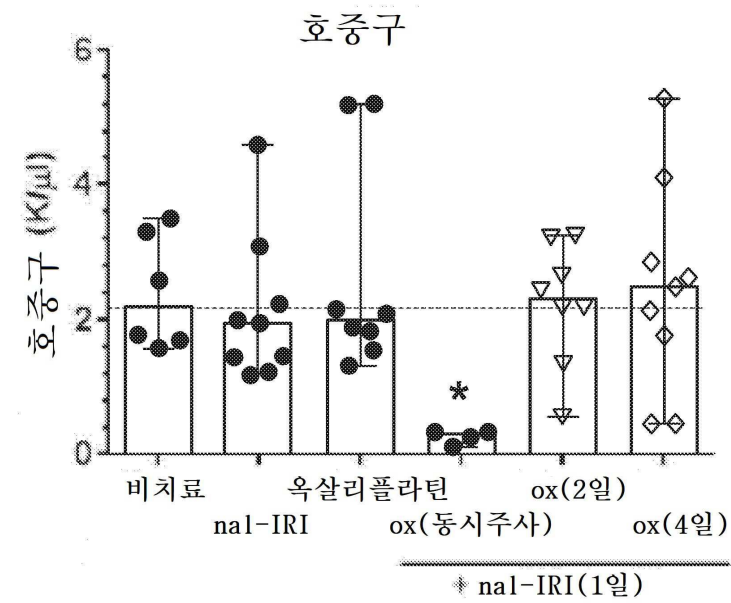
도면10b



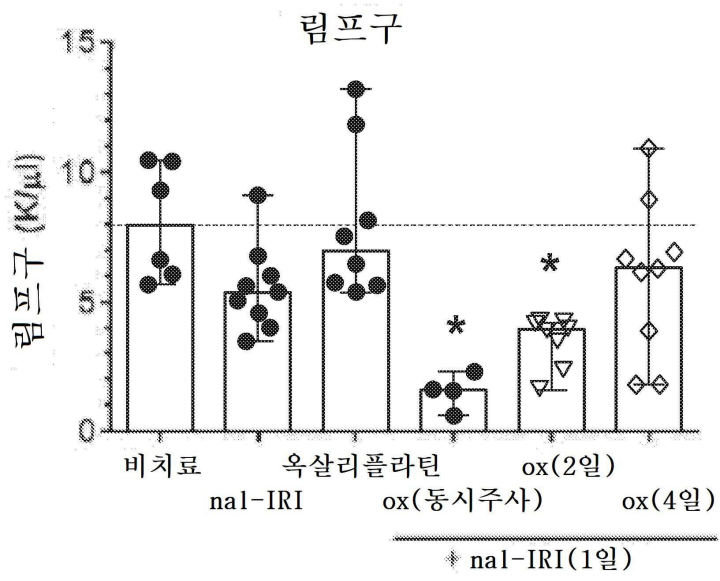
도면11a



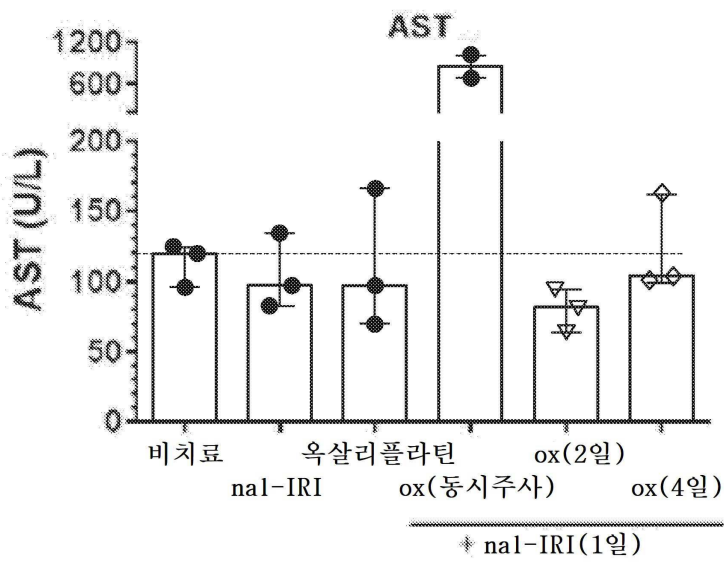
도면11b



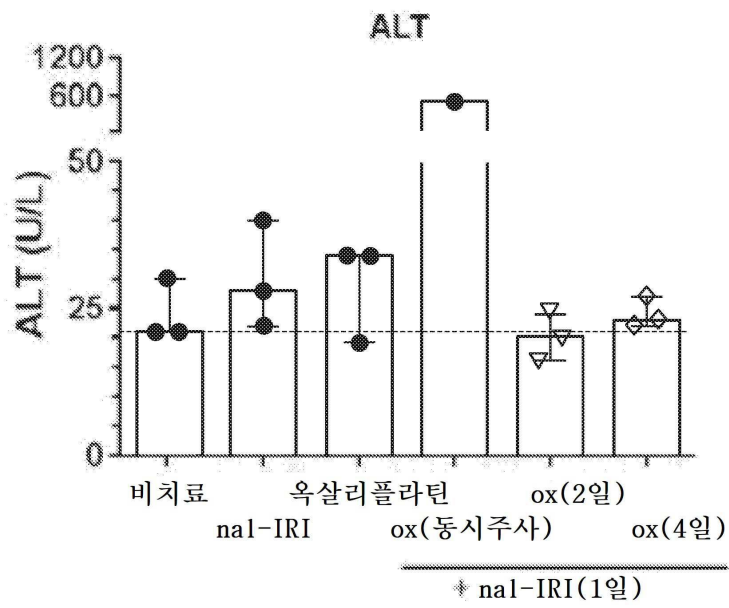
도면11c



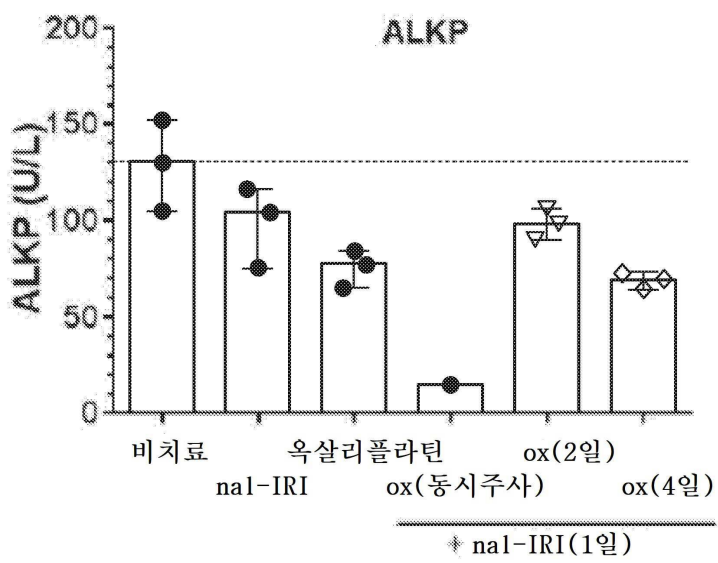
도면11d



도면11e



도면11f





도면12

