



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년10월15일
(11) 등록번호 10-2165514
(24) 등록일자 2020년10월07일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/137 (2006.01) *A61K 31/255* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61K 31/661* (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01) *A61K 31/7076* (2006.01)
A61K 35/28 (2015.01) *C07C 323/32* (2006.01)
C07F 9/09 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/137 (2013.01)
A61K 31/255 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7022190
- (22) 출원일자(국제) 2014년02월18일
 심사청구일자 2018년08월30일
- (85) 번역문제출일자 2015년08월17일
- (65) 공개번호 10-2015-0118149
- (43) 공개일자 2015년10월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2014/059067
- (87) 국제공개번호 WO 2014/128611
 국제공개일자 2014년08월28일
- (30) 우선권주장
 61/766,830 2013년02월20일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 Circulation, 111(2), 222-229쪽(2005.01.)*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
 교린 세이야꾸 가부시키 가이샤
 일본국 도쿄도 지요다쿠 간다 스루가다이 4쵸메
 6반치
- (72) 발명자
 게르젤리, 피터
 스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파
 마 아게
 구리야마, 가즈히코
 일본 329-0114 도치기켄 시모즈가-군 노기-마치
 노기 2399-1 디스커버리 리서치 레보러토리즈 내
 교린 파마슈티칼스 코., 엘티디.
- (74) 대리인
 양영준, 이석재

전체 청구항 수 : 총 7 항

심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 이식 환자에서의 이식편 대 숙주 질환의 치료

(57) 요약

본 발명은 혈액학적 악성종양에 대해 말초 혈액 동원 줄기 세포로 조혈 줄기 세포 이식 (HSCT)을 받고 중증의 급성 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)의 위험이 상당한 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/519 (2013.01)
A61K 31/661 (2013.01)
A61K 31/675 (2013.01)
A61K 31/7076 (2013.01)
A61K 35/28 (2013.01)
A61K 38/13 (2013.01)
C07C 323/32 (2013.01)
C07F 9/09 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

유효량의 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 조혈 줄기 세포 이식 (HSCT)을 받은 환자에서 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)을 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한 제약 조성물로서,

상기 GVHD를 치료 또는 예방하는 방법은

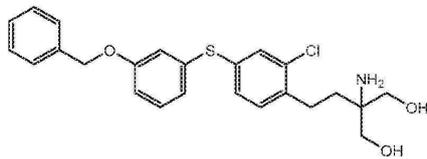
(i) 환자에게 유효량의 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 단계;

(ii) 상기 환자를 컨디셔닝하여 모든 골수 및 면역계를 파괴시키는 단계; 및

(iii) 공여자로부터의 조혈 줄기 세포를 상기 환자에게 이식하는 단계

를 포함하며, 여기서 상기 화학식 II의 화합물은 하기와 같은 것인, 제약 조성물.

<화학식 II>



청구항 2

제1항에 있어서, 상기 컨디셔닝이 강도 경감 컨디셔닝 (RIC) 및 골수과괴성 컨디셔닝으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 컨디셔닝이 플루다라빈, 부솔판, 메토트렉세이트, 시클로스포린 A 및 시클로포스파미드로부터 선택되는 하나 이상의 작용제를 포함하는 고용량 화학요법인 제약 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 컨디셔닝이 전신 방사선조사 (TBI)인 제약 조성물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 조혈 줄기 세포 이식 (HSCT)이 컨디셔닝 이후에 수행되는 것인 제약 조성물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 조혈 줄기 세포 이식 (HSCT)이 컨디셔닝 직후에, 컨디셔닝 0-1일 후에, 컨디셔닝 1-8일 후에, 또는 컨디셔닝 1-10일 후에 수행되는 것인 제약 조성물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 II의 화합물을 사용한 환자의 치료가 컨디셔닝 5일 전에, 컨디셔닝 3일 전에, 또는 컨디셔닝 1일 전에 시작되는 것인 제약 조성물.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 혈액학적 악성종양에 대해 말초 혈액 동원 줄기 세포로 조혈 줄기 세포 이식 (HSCT)을 받고 중증의 급성 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)의 위험이 상당한 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 급성 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)은 동종이계 조혈 줄기 세포 이식 후에 발생할 수 있으며, 이는 일반적으로 숙주 조직에 대한 공여자 면역 세포의 반응이다. 활성화된 공여자 T 세포는 전형적으로 예비 요법으로 시작하는 염증성 캐스케이드 이후에 숙주 상피 세포를 손상시킨다. 통계학상, 조혈 줄기 세포 이식 (HSCT) 수용자/환자 중 약 35%-50%에서 급성 GVHD가 발생할 수 있다. 정확한 위험은 보통 줄기 세포 공급원, 환자의 연령, 컨디셔닝(conditioning), 및 사용된 GVHD 예방/치료에 의존한다. 환자에서 보통 3개의 기관, 예컨대 피부 (발진/피부염), 간 (간염/황달), 및 위장관 (복통/설사)이 연루될 수 있다.

[0003] 급성 GVHD는 전형적으로 연루된 기관의 개수 및 기관의 연루 정도에 의해 병기결정되고, 등급화된다 (0-IV 등급). III/IV 등급의 급성 GVHD를 앓는 환자는 열악한 결과 (생명 위협)를 가지는 경향이 있다. 일반적으로, 환자는 면역억제를 최적화함으로써, 및 예를 들어, 메틸프레드니솔론을 첨가함으로써 치료받을 수 있다. 환자 중 약 50%는 메틸프레드니솔론에 대해 확고한 반응을 보일 수 있다. 환자가 3일 후 진전되었거나, 또는 7일 후 개선되지 않았다면, 환자는 불행하게도 그에 대한 표준 치료 요법이 없는 구조 (2차) 면역억제 요법을 받게 될 것이다.

[0004] 그러므로, GVHD를 예방 및/또는 치료하기 위한 추가의 제약상 효과적인 약물을 가지는 것이 충족되지 못한 의학 적 요구로서 고도로 필요시되고 있다.

발명의 내용

[0005] 한 실시양태에서, 본 발명은

[0006] 1. 환자에게 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 단계;

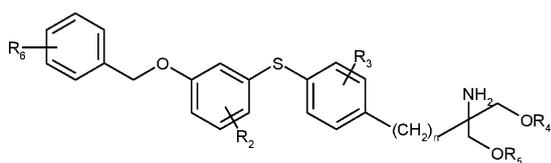
[0007] 2. 상기 환자를 컨디셔닝하여 실질적으로 골수 및 면역계를 파괴시키는 단계로서, 여기서 상기 컨디셔닝은 유효량의 화학요법제, 예컨대 시클로포스파미드를 이용하여 및/또는 상기 환자를 고선량의 화학방사선 요법으로 치료함으로써 상기 환자를 치료하는 것을 포함하는 것인 단계; 및

[0008] 3. 공여자로부터의 조혈 줄기 세포를 상기 환자에게 이식하는 단계

[0009] 를 포함하는, HSCT를 받은 환자에서 GVHD를 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0010] 상기 기재된 방법에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기와 같다:

[0011] <화학식 I>



[0012]

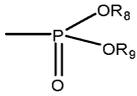
[0013] 상기 식에서,

[0014] R2는 H, 할로겐, 트리할로메틸, C1-4알콕시, C1-7알킬, 페네틸 또는 벤질옥시이고;

[0015] R₃은 H, 할로젠, CF₃, OH, C₁₋₇알킬, C₁₋₄알콕시, 벤질옥시, 페닐 또는 C₁₋₄알콕시메틸이고;

[0016] 각각의 R₄ 및 R₅는 독립적으로 H 또는 하기 화학식 a의 잔기이며,

[0017] <화학식 a>



[0018]

[0019] 상기 식에서,

[0020] 각각의 R₈ 및 R₉는 독립적으로 H, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C₁₋₄알킬이고;

[0021] n은 1 내지 4의 정수이고;

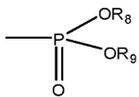
[0022] R₆은 수소, 할로젠, C₁₋₇알킬, C₁₋₄알콕시 또는 트리플루오로메틸이다.

[0023] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에서, R₃이 염소이고, 나머지 가변기는 상기 정의된 바와 같은 것인, HSCT를 받은 환자에서 GVHD를 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0024] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에서, R₂가 H이고, R₃이 염소이고, R₆이 수소이고, 나머지 가변기는 상기 정의된 바와 같은 것인, HSCT를 받은 환자에서 GVHD를 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0025] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에서, R₂가 H이고, R₃이 염소이고, R₆이 수소이고, 각각의 R₄ 및 R₅가 독립적으로 H 또는 하기 화학식 a의 잔기이며,

[0026] <화학식 a>

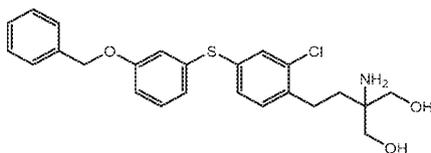


[0027]

[0028] 상기 식에서, 각각의 R₈ 및 R₉는 H이고, 나머지 가변기는 상기 정의된 바와 같은 것인, HSCT를 받은 환자에서 GVHD를 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

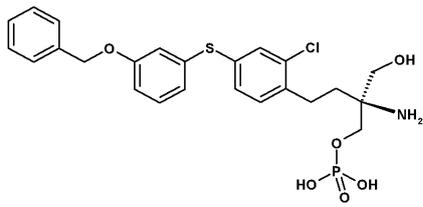
[0029] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 하기 화학식 IIa 또는 IIb의 그의 포스페이트 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염인, HSCT를 받은 환자에서 GVHD를 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이다:

[0030] <화학식 II>



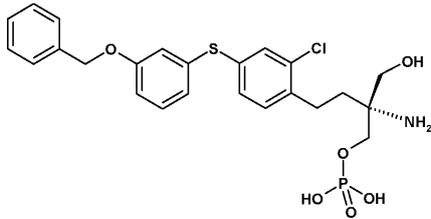
[0031]

[0032] <화학식 IIa>



[0033]

[0034] <화학식 IIb>



[0035]

[0036] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 2-아미노-2-[4-(3-벤질옥시페닐티오)-2-클로로페닐]에틸-프로판-1,3-디올인, HSCT를 받은 환자에서 GVHD를 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0037] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 먼저 상기 기재된 바와 같이 컨디셔닝된 다음 공여자로부터 조혈 줄기 세포 이식 (HSCT)을 받은 환자에서의 GVHD의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0038] 본원에 사용된 2-아미노-2-[4-(3-벤질옥시페닐티오)-2-클로로페닐]에틸-프로판-1,3-디올 및/또는 그의 히드로클로라이드 염은 또한 KRP203으로도 지칭될 수 있다.

[0039] 본원에 사용된 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모, 및 아이오도를 의미한다.

[0040] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 1 내지 7개의 탄소 원자, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 가지는 완전히 포화된 분지형 또는 비분지형 탄화수소 모이어티를 의미한다. 알킬의 대표적인 예로는 메틸, 에틸, *n*-프로필, *i*-소프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, *i*-소부틸, *tert*-부틸, *n*-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, *n*-헥실, 3-메틸헥실, 2,2-디메틸펜틸, 2,3-디메틸펜틸, *n*-헵틸 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 치환된 알킬은 할로겐, 히드록시 또는 알콕시 기로부터 선택되는 하나 이상, 예컨대 1, 2 또는 3개의 치환기를 함유하는 알킬 기이다.

[0041] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 알킬-O-를 의미하며, 여기서 알킬은 본원 상기에 정의된 바와 같다. 알콕시의 대표적인 예로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 2-프로폭시, 부톡시, *tert*-부톡시, 펜틸옥시, 헥실옥시, 시클로프로필옥시-, 시클로헥실옥시- 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 전형적으로, 알콕시 기는 1-7개, 또는 1-4개의 탄소 원자를 가진다. 치환된 알콕시는 할로겐, 히드록시 또는 알콕시 기로부터 선택되는 하나 이상, 예컨대 1, 2 또는 3개의 치환기를 함유하는 알콕시 기이다.

[0042] 용어 "제약상 허용되는 염"은 본 발명의 화합물의 생물학적 효과 및 특성을 유지하며, 전형적으로는 생물학상 또는 다르게 바람직하지 못한 것이 아닌 염을 의미한다. 다수의 경우에서, 본 발명의 화합물은 아미노 및/또는 카르복실 기 또는 그와 유사한 기의 존재에 의해 산 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다.

[0043] 제약상 허용되는 산 부가 염은 무기산 및 유기산으로 형성될 수 있으며, 예를 들어 아세트레이트, 아스파르트레이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드/히드로브로마이드, 비카르보네이트/카르보네이트, 비스ulfite/술포이트, 캄포르술포네이트, 클로라이드/히드로클로라이드, 클로르테오필로네이트, 시트레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 글루세이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 히푸레이트, 히드로아이오다이드/아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우릴술포이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만델

레이트, 메실레이트, 메틸술페이트, 나프토에이트, 나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥타데카노에이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/히드로겐 포스페이트/디히드로겐 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 서브살리실레이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 트리플루오로아세테이트 염이 있다.

[0044] 염이 유도될 수 있는 무기산으로는 예를 들어, 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다. 염이 유도될 수 있는 유기산으로는 예를 들어, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 톨루엔술폰산, 술폰살리실산 등을 포함한다. 제약상 허용되는 염기 부가 염은 무기 및 유기 염기로 형성될 수 있다.

[0045] 염이 유도될 수 있는 무기 염기로는 예를 들어, 암모늄 염 및 주기율표의 I 내지 XII족으로부터의 금속을 포함한다. 특정 실시양태에서, 염은 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 은, 아연 및 구리로부터 유도되고; 특히 적합한 염으로는 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염을 포함한다.

[0046] 염이 유도될 수 있는 유기 염기로는 예를 들어, 1급, 2급 및 3급 아민, 자연 발생된 치환된 아민을 비롯한 치환된 아민, 시클릭 아민, 염기성 이온 교환 수지 등을 포함한다. 특정 유기 아민으로는 이소프로필아민, 벤자민, 콜리네이트, 디에탄올아민, 디에틸아민, 리신, 메글루민, 피페라진 및 트로메타민을 포함한다.

[0047] 본 발명의 제약상 허용되는 염은 통상의 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이머티로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기 (예컨대, Na, Ca, Mg 또는 K 히드록시드, 카르보네이트, 비카르보네이트 등)와 반응시키거나, 또는 이들 화합물의 유리 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 이러한 반응은 전형적으로 물 또는 유기 용매, 또는 그 둘의 혼합물 중에서 수행된다. 일반적으로, 실행가능한 경우에, 비-수성 매질, 예를 들어 에테르, 에틸아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴의 사용이 바람직하다. 추가의 적합한 염의 목록은, 예를 들어 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985)]; 및 ["Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)]에서 찾아볼 수 있다.

[0048] 본원에 사용된 HSCT를 필요로 하는 환자의 전치리와 관련하여 "컨디셔닝" 또는 "컨디셔닝된"이라는 용어는 전형적으로 하기와 같은 적합한 절차에 의해 실질적으로 골수 및 면역계를 파괴시키는 것을 의미한다:

[0049] 강도 경감 컨디셔닝 (RIC) 또는 골수파괴성 컨디셔닝:

[0050] 예를 들어, 예컨대 플루다라빈 또는 또 다른 화학요법제를 3일 동안 30 mg/m²/일로, 이어서 전신 방사선조사 (TBI)를 전형적으로 1 x 200 cGy/일로 사용하는 미니-시애틀(Mini-Seattle) 컨디셔닝; 또는

[0051] 골수파괴성 컨디셔닝:

[0052] 예를 들어, 전형적으로 제도적 실행에 적합화된 국가 지침에 따라 수행되며, 플루다라빈, 부술판, 메토티렉세이트, 시클로포스파미드 및 시클로포스파미드의 투여를 포함하는 고용량 화학요법 및 전신 방사선조사 (TBI). 하기 투여 요법이 일례로서 제공된다:

[0053] 1) 플루다라빈을 75 mg/m²의 총 용량을 위해 25 mg/m²/일 i.v. x 3일 (대략 2-3일 동안).

[0054] 2) 부술판을 0.8 mg/kg/6 h (대략 2 내지 4일 동안).

[0055] 3) 시클로포스파미드를 120 mg/kg의 총 용량을 위해 60 mg/kg/일 i.v. x 2일 (대략 2일 동안). CYC-유도성 출혈성 방광염의 위험을 감소시키기 위해, 환자는 또한 다량의 유체 플라시 및 메스나를 받게 될 것이다.

[0056] 4) TBI는 대략 제8일 내지 제10일 (HSCT 기준으로 제-8일 내지 제-1일)부터 수행될 것이다. 권고되는 TBI 선량은 1200 cGy의 총 선량을 위해 1일 2회에 걸쳐 200 cGy씩 제공되는 것이다.

[0057] **본 발명의 개요:**

[0058] 실시양태 1은

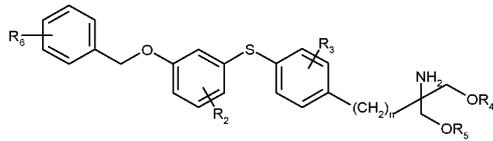
[0059] (i) 환자에게 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 단계;

[0060] (ii) 상기 환자를 컨디셔닝하여 실질적으로 모든 골수 및 면역계를 파괴시키는 단계; 및

[0061] (iii) 공여자로부터의 조혈 줄기 세포를 상기 환자에게 이식하는 단계

[0062] 를 포함하며, 여기서 상기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기와 같은 것인, 조혈 줄기 세포 이식 (HSCT)을 받은 환자에서 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)을 치료 및/또는 예방하는 방법을 기재한다:

[0063] <화학식 I>



[0064]

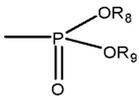
[0065] 상기 식에서,

[0066] R₂는 H, 할로젠, 트리할로메틸, C₁₋₄알콕시, C₁₋₇알킬, 페넬 또는 벤질옥시이고;

[0067] R₃은 H, 할로젠, CF₃, OH, C₁₋₇알킬, C₁₋₄알콕시, 벤질옥시, 페닐 또는 C₁₋₄알콕시메틸이고;

[0068] 각각의 R₄ 및 R₅는 독립적으로 H 또는 하기 화학식 a의 잔기이며,

[0069] <화학식 a>



[0070]

[0071] 상기 식에서,

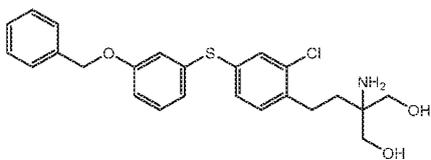
[0072] 각각의 R₈ 및 R₉는 독립적으로 H, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C₁₋₄알킬이고;

[0073] n은 1 내지 4의 정수이고;

[0074] R₆은 수소, 할로젠, C₁₋₇알킬, C₁₋₄알콕시 또는 트리플루오로메틸이다.

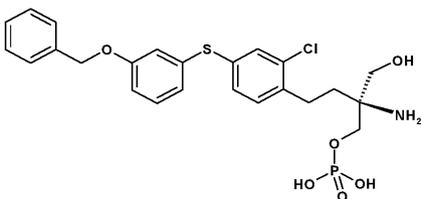
[0075] 실시양태 2는 화학식 I의 화합물이 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는 하기 화학식 IIa 또는 IIb의 그의 포스페이트 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염인, 실시양태 1에 따른 방법을 기재한다:

[0076] <화학식 II>



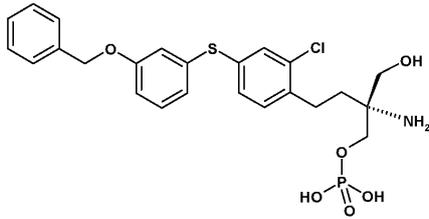
[0077]

[0078] <화학식 IIa>



[0079]

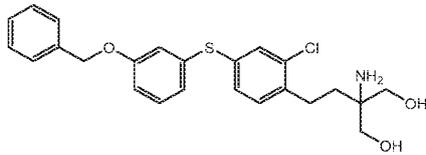
[0080] <화학식 IIb>



[0081]

[0082] 실시양태 3은 화학식 I의 화합물이 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인, 실시양태 1에 따른 방법을 기재한다:

[0083] <화학식 II>



[0084]

[0085] 실시양태 4는 먼저 실시양태 1에 기재된 바와 같이 컨디셔닝된 다음 공여자로부터 조혈 줄기 세포 이식 (HSCT)을 받은 환자에서의 GVHD의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한, 실시양태 1에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 기재한다.

[0086] 실시양태 5는 상기 화합물이 실시양태 2에 정의된 바와 같은 화학식 II, IIa 및/또는 IIb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인, 실시양태 4에 따라 사용하기 위한 화합물을 기재한다.

[0087] 실시양태 6은 상기 컨디셔닝이, 예를 들어 하기 강도 경감 컨디셔닝 (RIC) 또는 골수과괴성 컨디셔닝:

[0088] RIC:

[0089] 예를 들어, 플루다라빈 또는 또 다른 화학요법제를 전형적으로 30 mg/m²/일로 3일 동안, 이어서 전신 방사선조사 (TBI)를 전형적으로 1 x 200 cGy/일로 사용하는 것을 특징으로 하는 미니-시애틀 컨디셔닝; 또는

[0090] 골수과괴성 컨디셔닝:

[0091] 전형적으로 보통 제도적 실행에 적합화된 국가 지침에 따라 수행되며, 플루다라빈, 부숄판, 메토티렉세이트, 시클로스포린 A 및 시클로포스파미드의 투여를 포함하는 고용량 화학요법 및 전신 방사선조사 (TBI)

[0092] 로부터 선택되는 것인, 선행 실시양태, 예를 들어 실시양태 1-3 또는 4-5 중 어느 한 실시양태에 따른 방법 또는 화합물을 기재한다.

[0093] 실시양태 7은 상기 컨디셔닝이 플루다라빈, 부숄판, 메토티렉세이트, 시클로스포린 A 및 시클로포스파미드로부터 선택되는 하나 이상의 작용제를 포함하는 고용량 화학요법인, 선행 실시양태, 예를 들어 실시양태 1-3 또는 4-5 중 어느 한 실시양태에 따른 방법 또는 화합물을 기재한다.

[0094] 실시양태 8은 상기 컨디셔닝이 국가 지침에 따른 전신 방사선조사 (TBI)인, 선행 실시양태, 예를 들어 실시양태 1-3 또는 4-5 중 어느 한 실시양태에 따른 방법 또는 화합물을 기재한다.

[0095] 실시양태 9는 조혈 줄기 세포 이식 (HSCT)이 컨디셔닝 이후에, 예를 들어 컨디셔닝 직후에, 또는 컨디셔닝 0-1일 후에, 또는 컨디셔닝 1-8일 또는 1-10일 후에 수행되는 것인, 선행 실시양태, 예를 들어 실시양태 1-3 또는 4-5 중 어느 한 실시양태에 따른 방법 또는 화합물을 기재한다.

[0096] 실시양태 10은 실시양태 1에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 사용한 환자의 치료가 컨디셔닝 5일 전에, 특히 컨디셔닝 3일 전에 및 특별히 컨디셔닝 1일 전에 시작되는 것인, 선행 실시양태, 예를 들어 실시양태 1-3 또는 4-5 중 어느 한 실시양태에 따른 방법 또는 화합물을 기재한다.

[0097] 임상 연구 - HSCT 절차의 설명:

- [0098] 집단 (적격성)
- [0099] 연구 집단 (n=대략 10)은 하기 사항: 스크리닝 평가 통과, 포함/배제 기준 준수, 및 서면 동의 수락을 포함할 것이다. 남성 또는 여성 환자는 인간 백혈구 항원 (HLA) 매칭 줄기 세포 공급원이 이용가능한 표준 동종이계 HSCT에 대한 자격을 부여하는 진단을 받은, 18세 내지 65세 (18세 및 65세 포함)여야 한다. 연구원들은 본 연구가 고려되는 모든 대상체들이 확실하게 하기 적격성 기준을 충족시키도록 하여야 한다. 연구 집단이 모든 적격한 대상체를 대표하도록 하기 위해 연구원에 의해 어떤 추가 기준도 적용되지 않아야 한다. 대상체 선별은 스크리닝시 및 기준선에서 모든 포함/배제 기준을 통해 체크함으로써 확립되는 것으로 한다. 적격성 기준의 관련 기록 (예를 들어, 체크 목록)을 연구 현장에서의 출처 증거 자료와 함께 저장하여야 한다.
- [0100] 임의의 참가 기준에서 벗어날 경우, 대상체는 연구 등록으로부터 배제된다.
- [0101] 포함 기준
- [0102] 본 연구에 포함되는 것으로 적격한 대상체는 하기 기준들을 모두 충족시켜야 한다: 서면 사전 동의서는 임의의 평가가 수행되기 이전에 받아야 한다.
- [0103] 1. 18세 내지 65세 (18세 및 65세 포함)인 환자;
- [0104] 2. 환자는 표준 의료 행위에 따라 골수과괴성 컨디션 (단기 골수과괴성 강도 경감 컨디션 포함) 후에, 동종이계 조혈 줄기 세포 이식을 필요로 하는 혈액학적 악성종양을 앓아야 한다. 이러한 악성종양으로는 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 변연부 및 여포성 림프종, 대세포성 림프종, 림프모구성, 버킷 및 다른 고등급 림프종; 외투 세포 림프종, 림프형질세포성 림프종; 전림프구성 백혈병 또는 다발성 골수종을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0105] 3. 수용자는 카르노프스키(Karnofsky) 점수가 $\geq 60\%$ 로 정의되는, 우수한 일반 건강 상태여야 한다.
- [0106] 4. 적합한 줄기 세포 공급원은 이식편 공급원으로서 T 세포가 풍부한 말초 줄기 세포를 사용하는 제도적 표준에 적합화된, JACIE*에 의해 정의된 바와 같은 이식편 선별 알고리즘에 따라 이용가능하여야 한다 (*JACIE: 국제 세포 요법 협회(International Society for Cellular Therapy) & 유럽 혈액 및 골수 이식 단체(European Group for Blood and Marrow Transplantation)를 포함하는 유럽 합동 인증 위원회(The Joint Accreditation Committee Europe)).
- [0107] 5. 공여자는 분자 HLA 매칭 기법을 사용하였을 때, 수용자와 9/10 또는 10/10으로 매칭되어야 한다.
- [0108] 6. 여성 및 남성 환자는 예를 들어, 생식 능력, 임신, 성 활동 등에 관한 것과 같은, 상기 연구를 위한 표준 전체 조건을 충족시켜야 한다.
- [0109] 7. 환자는 연구원과 의사 소통을 잘할 수 있고, 연구 필요 조건을 이해하고, 그에 따를 수 있으며, 서면 사전 동의서를 이해하고, 그에 서명할 수 있어야 한다.
- [0110] 배제 기준
- [0111] 하기 기준 중 임의의 것을 충족시키는 대상체는 본 연구에 포함시키기에 부적격하다:
- [0112] 1. 임신부, 임신 계획이 있는 여성 및/또는 수유 여성, 또는 연구 기간 또는 후속되는 배제 기간 이내에 아이에 아버지가 될 계획이 있는 남성인 경우.
- [0113] 2. 현지 규제에 의해, 및 현지 규제에 기초한 임의의 다른 참여 제한을 위한 스크리닝 4주 전 이내 또는 필요할 경우, 그보다 긴 기간 이내에 시험용 약물을 이용하는 임의의 개입 임상 연구에 참여한 경우.
- [0114] 3. 다수의 표준 심혈관 병증을 앓는 경우:
- [0115] 4. 다수의 표준 폐 병증을 앓는 경우:
- [0116] 5. 황반 부종 진단을 받았거나, 그에 대한 병력이 있는 경우
- [0117] 6. 연구원에 의해 평가된 바, 비조절성 당뇨병, 또는 기관 연루의 합병증을 앓는 당뇨병, 예컨대 당뇨병성 신병증 또는 망막병증을 앓는 경우.
- [0118] 7. 비조절성 발작 장애를 앓는 경우
- [0119] 8. 비조절성 우울증을 앓거나, 또는 자살 시도/생각의 이력이 있는 경우

- [0120] 9. 연구원에 의해 활동성이고, 임상적으로 유의적인 것으로 간주되는, 치료되지 않거나, 비조절성인 전신 박테리아, 바이러스, 또는 진균 감염 (30일 이내에 아스페르길루스(*Aspergillus*) 또는 다른 곰팡이에 의한 감염 포함)을 앓는 경우
- [0121] 10. 각각 양성 HIV 항체, B형 간염 표면 항원 또는 C형 간염 항체 검사로 정의되는 AIDS, B형 간염 또는 C형 간염 감염 진단을 받은 경우.
- [0122] 11. 어떤 이유에서든 바이러스 예방적 치료 (골수과피 및 HSCT를 받은 환자에 대한 표준 관행)를 받을 수 없는 단순 포진 바이러스 (HSV) 및/또는 바리셀라-조스터 바이러스 (VZV) 이뮤노글로불린 (Ig)G 항체 양성 환자인 경우
- [0123] 12. 스크리닝시 바리셀라-조스터 바이러스 IgG 항체에 대해 음성인 경우.
- [0124] 13. 유의적인 간 질환 또는 간 손상 또는 알콜 남용에 대한 공지된 이력, 또는 만성 간 또는 담도계 질환이 있는 경우
- [0125] 14. 하기와 같은 비정상적인 실험실 값 중 임의의 것을 가지는 경우:
 - [0126] a. 혈청 크레아티닌이 2.0 mg/dL (176 μmol/L) 초과인 경우
 - [0127] b. AST 또는 ALT 또는 ALP가 정상 상한치의 5배 값보다 큰 경우
- [0128] 15. 5년 이내에 활동성 비-혈액학적 악성종양을 앓은 경우, 단, 기저 세포 암종이 성공적으로 치료된 경우는 예외.
- [0129] 16. 1차 치료 의사에 의해 평가된 바, 불안정하거나, 또는 연구에 참여한 경우에는 어느 방식으로든 환자를 위태롭게 할 수 있는 임의의 의학적 상태인 경우.
- [0130] 17. 본 발명의 화합물과 상용성이 아닌 임의의 약물이 요구되는 경우
- [0131] 18. 3개월 이내에 알렘투주맙 (캄파트(Campath)) 또는 항흉선세포 글로불린 (ATG)을 선사용한 경우.
- [0132] 19. 본 발명의 화합물을 이용하는 치료를 개시하기 전 2개월 이내에 임의의 생 또는 생 약독화된 백신 (바리셀라-조스터 바이러스 또는 홍역에 대한 것 포함)을 받은 적이 있는 경우.
- [0133] 20. 사전에 골수과피성 동종이계 이식을 받는 경우
- [0134] 21. 수용자가 제대혈 또는 동일단백체 이식을 받는 경우.
- [0135] 22. 수용자가 고품 기관 이식을 받는 경우.
- [0136] 23. 연구 약물에 대해, 또는 화학식 I의 화합물과 유사한 화학 구조식을 가지는 약물에 대한 과민증의 병력이 있는 경우. 연구 집단이 모든 적격된 대상체를 대표하도록 하기 위해 연구원에 의해 어떤 추가 배제 기준도 적용될 수 없다.
- [0137] **치료 절차**
- [0138] 1. GVHD 치료용 약물
- [0139] 약물인 화학식 I의 화합물, 특히 화학식 II의 화합물, 특히 1, 2, 3 또는 5 mg의 2-아미노-2-[4-(3-벤질옥시페닐티오)-2-클로로페닐]에틸-프로판-1,3-디올 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 캡슐을 제공한다.
- [0140] 치료는 전형적으로 하기를 포함한다:
 - [0141] A: 스크리닝 기간 (제-50일 내지 제-2일), 기준선 (제-1일),
 - [0142] B: 제1일 내지 제111일의 약물 처리 기간 및 (이식일로부터) 최대 365일까지의 추적조사 기간 (여기서, 약물은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다).
 - [0143] C: 골수과피성 컨디셔닝은 전신 방사선조사 (TBI)와 함께 화학요법 (예를 들어, 플루다라빈, 부술판, 시클로포스파미드, 메토트렉세이트)을 사용하여 표준 치료에 따라 제2일 내지 제10일에 수행될 것이다 (하기를 참조할 수 있다).
 - [0144] D: 이식 (줄기 세포 주입), 즉 HSCT는 제11일에 수행될 것이다. 시험용 치료 이외에도 표준 활동으로는 제도적

실행에 따른 표준 GVHD 예방, 이식 전후 지지 치료 및 추적조사 평가를 포함할 수 있다.

- [0145] 2. 치료 아암
- [0146] 환자는 하기 치료군으로 배정될 것이다:
- [0147] 단일 아암: 2-아미노-2-[4-(3-벤질옥시페닐티오)-2-클로로페닐]에틸-프로판-1,3-디올, 111일 동안 1일 1회 3 mg 씩.
- [0148] 3. 치료 배정
- [0149] 대상체 수는 적절한 대상체에 대해 순차적인 오름차순으로 배정될 것이다 (상세한 설명을 위해 하기 참조).
- [0150] 4. 치료 맹검
- [0151] 본 연구는 개방 표지 연구이며, 모든 대상체는 같은 치료를 받게 될 것이다.
- [0152] 5. 대상체 스크리닝 번호매김
- [0153] 스크리닝된 각 대상체에 유일의 스크리닝 번호를 배정한다.
- [0154] 6. 연구 치료 배분
- [0155] 대상체 특이 배분 프로세스에 관한 적절한 증거 자료를 보관하여야 한다. 대상체에 대한 연구 약물은 연구 스폰서가 배분하고, 공급할 것이다. 약물 라벨은 연구가 수행되는 국가의 법률 요건을 준수하고, 현지 언어로 프린트될 것이다. 연구 약물의 보관 조건은 약물 라벨 상에 포함될 것이다.
- [0156] 7. 연구 치료 처방 및 복용 지침
- [0157] 병원에 입원해 있는 기간 동안 연구 약물은 대략 180-240 ml의 물과 함께 연구 센터 직원에 의해 투여될 것이다. 연구 약물의 배분은 주의하여 감독 및 제어되어야 한다. 연구 동안 대상체에게 처방 및 분배되는 모든 투여량 및 모든 용량 변동 사항은 투여량 투여 기록(Dosage Administration Record) CRF (CRF = 임상 관독치 평가를 위한 회사)에 기록되어야 한다.
- [0158] 8. 용량 조정 및 연구 치료 중단 허용
- [0159] 연구원의 판단에 기초하여 연구 약물 용량 조정이 허용될 수 있고, 약물 중단이 허락될 것이다. 연구원의 판단 및 전반적인 임상 평가에 기초하여 연구 약물 중단에까지 이르게 할 수 있는 상태/사례로는
- [0160] · 중증의 유해 사례 보고
- [0161] · 배제된 병용 약물의 사용을 포함하거나 포함하지 않는 응급 의학적 상태
- [0162] · 임상적으로 유의적인 실험실 값(들) 또는 비정상적인 시험 또는 검사 결과(들)
- [0163] · 환자의 비-순응을 포함한다.
- [0164] 연구 약물 중단 및 재개시가 환자의 안전성에 미치는 부정적인 영향을 피하기 위해, 연구원과 스폰서가 서로 사례별로 논의할 것이다. 이는 중단 이유, 중단 시기 선택 및 중단 지속 기간을 고려하여 치료를 계속할지 여부를 결정하고자 하는 것이다. 이는 또한 예를 들어, 심장 모니터링을 보증하는 데 충분히 긴 장기간 동안 중단되었다면, 연구 약물을 재개시할 때 추가의 안전 조치가 필요한지 여부를 결정하고자 하는 것이다. 현저한 유해 사례, 안전상 우려가 있고/거나, 연구 동안의 약동학적 데이터에 기초한 경우에, 계획된 용량, 즉 1일에 3 mg 미만인 용량을 투여하는 것으로 고려될 수 있다. 프로토콜에서 명시된 투여 방식을 용인할 수 없는 환자의 경우, 환자에서 연구 약물을 계속 유지시키기 위해 용량 조정 및 중단을 허용한다. 이러한 변동 사항은 투여량 투여 기록 CRF에 기록하여야 한다.
- [0165] 병용 치료
- [0166] 연구 시작 전 및 연구 동안 참가 기준에서 정의된 기간 이내에 투여되거나, 또는 복용된 처방 약물, 처방전 없이 살 수 있는 약물 및 중요한 비-약물 요법 (물리 요법 및 수혈 포함) 모두 CRF의 병용 약물/중요한 비-약물 요법 섹션에 기록하여야 한다. 약물 엔트리는 상표명, 단일 용량 및 단위, 투여 빈도 및 경로, 개시일 및 중단일, 및 요법 이유에 대해 특수하여야 한다. 현재, 컨디션닝 사용, GVHD 예방, HSCT 및 이식 시점에 가까운 주변 기간 동안의(peritransplant) 전반적인 관리에 대해 균일한 프로토콜은 없으며, 상기들 중 임의의 것, 또는 그들 모두는 상이한 부위간에 유의적으로 달라질 수 있으며, 이는 또한 같은 부위에서도 환자마다 달라질 수 있

다. 그러므로, 상기 병용 치료는 제도적 실행에 따라 사용될 것이다.

[0167] 하기 병용 치료(들)는 전형적으로 필요한 경우에 이용가능하다:

[0168] 아타자나비르(Atazanavir), 인디나비르(Indinavir), 넬피나비르(Nelfinavir), 리토나비르(Ritonavir), 사퀴나비르(Saquinavir), 아미오다론(Amiodarone), 시메티딘(Cimetidine), 클라리트로마이신(Clarithromycin), 시프로플록사신(Ciprofloxacin), 딜티아젠클(Diltiazem), 에리트로마이신(Erythromycin), 플루복사민(Fluvoxamine) 등으로부터 선택되는 강력한 효능을 가진 CYP3A4 억제제. 상기 강력한 효능을 가진 CYP3A4 억제제는 표준 치료에 따라 환자에게 투여될 수 있다. 치료 약물과의 잠재적인 약물-약물 간의 상호작용에 대한 위험을 완화시키기 위해, PK 샘플은 상시적으로 분석될 것이다.

[0169] **환자의 컨디셔닝**

[0170] 강도 경감 컨디셔닝:

[0171] 일례로서, 미니-시애틀 컨디셔닝은 플루다라빈을 3일 동안 30 mg/m²/일로 사용한 후, 이어서 전신 방사선조사(TBI) (1 x 200 cGy/일)를 사용할 것이다.

[0172] 골수과과성 컨디셔닝:

[0173] 고용량 화학요법 및 전신 방사선조사(TBI)는 제도적 실행에 적합화된 국가 지침에 따라 수행될 것이며, 플루다라빈, 부술판, 메토티렉세이트, 시클로스포린 A 및 시클로포스파미드를 사용하는 것을 포함할 수 있다. 하기 투여 요법이 일례로서 제공된다:

[0174] 1) 플루다라빈을 75 mg/m²의 총 용량을 위해 25 mg/m²/일 IV x 3일 (대략 2-3일 동안).

[0175] 2) 부술판을 0.8 mg/kg/6 h (대략 2 내지 4일 동안).

[0176] 3) 시클로포스파미드를 120 mg/kg의 총 용량을 위해 60 mg/kg/일 IV x 2일 (대략 2일 동안). CYC-유도성 출혈성 방광염의 위험을 감소시키기 위해, 환자는 또한 다량의 유체 플러시 및 메스나를 받게 될 것이다.

[0177] 4) TBI는 대략 제8일 내지 제10일 (HSCT 기준으로 제-8일 내지 제-1일)부터 수행될 것이다. 권고되는 TBI 선량은 1200 cGy의 총 선량을 위해 1일 2회에 걸쳐 200 cGy씩 제공되는 것이다.

[0178] **GVHD 예방**

[0179] 보통, 화학식 I의 화합물은 GVHD를 예방하기 위하여 환자에게 제공되는 일반 치료용 약물에 대한 부가적 치료법으로서 제공될 것이다. GVHD 예방을 위한 표준 치료는 많은 부작용을 가지고 있으며, 높은 비율의 환자에서 GVHD를 예방하지 못하고 있다.

[0180] 따라서, 환자는 제도적 실행에 따라 예를 들어, 시클로스포린 A (CsA), 미코페놀레이트 또는 메토티렉세이트를 사용하는 예방법을 받을 수 있다. 일례로서, 환자는 제8일 (HSCT 기준으로 제-3일) IV로 CsA를 2.5 mg/kg의 초기 용량으로 12시간마다 2시간에 걸쳐 제공받는 것을 시작한다. 150-400 mg/L의 표적화된 최저 수준과 함께 독성 및 CsA 수준에 기초하여 용량을 조정할 수 있다. 일단 환자가 경구 약물에 대해 내성을 가질 수 있게 되면, CsA는 전형적으로 경구 (p.o.) 형태로 전환된다. 초기 p.o. 투여는 1일 2회 제공되는 현 정맥내 (i.v.) 투여일 수 있다. CsA 투여는 전형적으로 적어도 매주 모니터링되고, 임상적으로 적절하게 변경될 수 있다.

[0181] 메토티렉세이트 스케줄 및 투여는 제도의 내부 표준에 따라 적합화될 수 있다 (예를 들어, 제11일에 10 mg/kg, 제13일 및 제16일에 6 mg/kg).

[0182] 미코페놀레이트는 전형적으로 제도적 실행에 따라 제공될 수 있다 (예를 들어, 미니-시애틀 컨디셔닝 후 1일에 2x100 mg씩). 용량은 임상 부작용에 기초하여 조정될 수 있다.

[0183] 조혈 줄기 세포 이식 (HSCT)

[0184] 말초 동원 줄기 세포는 제도적 실행에 따라 사용될 것이다. 적합한 줄기 세포 공급원은 이식편 공급원으로서 T 세포가 풍부한 말초 줄기 세포를 사용하는 제도적 표준에 적합화된, JACIE*에 의해 정의된 바와 같은 이식편 선별 알고리즘에 따라 이용가능하여야 한다 (*JACIE: 국제 세포 요법 협회 & 유럽 혈액 및 골수 이식 단체를 포함하는 유럽 합동 인증 위원회). 추가로, 분자 HLA 매칭 기법을 사용하였을 때, 공여자는 수용자와 9/10 또는 10/10으로 매칭되어야 한다.

[0185] **마우스에서의 치명적인 이식편 대 숙주 질환 (GvHD)**

- [0186] 본 발명자들은 문헌 [Transplantation 11 (4) (1971): 378-382]에 기재되어 있는 이전 보고에 따라 마우스에서의 치명적인 GvHD를 수행하였다.
- [0187] 암컷 BALB/cAnNCrj 마우스 및 암컷 Crj:BDF1 마우스를 찰스 리버 재팬(CHARLES RIVER JAPAN)으로부터 구입하고, 이를 각각 공여자 및 수용자로서 10주령제에 사용하였다.
- [0188] 공여자 BALB/c 마우스로부터 비장을 수집하였다. 비장을 RPMI-1640 배지 (깁코(GIBCO))에 넣고, 2개의 슬라이드 글래스로 완만하게 가압하여 단일 세포 현탁액을 제조하였다. 단일 세포 현탁액을 세포 여과기 (70 um, 팔콘(FALCON))를 통해 통과시켰다. 여과물을 원심분리하여 세포 펠릿을 수집하였다. 펠릿을 RPMI-1640 배지 중에 재현탁시켰다. 터크스(Turk's) 용액을 사용하여 염색함으로써 현탁액 중 유핵 세포의 개수를 계산하였다. 현탁액을 RPMI-1640 배지로 적절히 희석하여 최종적으로 2×10^8 개의 세포/mL의 현탁액을 제조하였다. 상기 현탁액은 비장 세포 현탁액으로서의 역할을 하였다.
- [0189] 수용자 BDF1 마우스를 제0일에 복강내로 300 mg/kg 용량의 시클로포스파미드 (시오노기 & 캄파니, 리미티드 (SHIONOGI & CO., LTD.))로 처리하였다. 시클로포스파미드 처리 후 제1일에, BDF1 마우스에 BALB/c 마우스로부터 얻은 0.25 mL (5×10^7 개의 세포/마우스)의 비장 세포 현탁액을 정맥내로 주사하여 치명적인 GvHD를 유도하였다.
- [0190] 화합물 (대조군/CsA/KRP203)을 사용한 치료
- [0191] 화합물을 제1일 (비장 세포 주사 직후)부터 제20일까지 1일 1회로 경구로 투여하였다. 마우스를 제70일까지 관찰하였다.
- [0192] 본 결과는 하기 표 1에 제시되어 있다. 시클로스포린 A는 마우스에서 치명적인 GVHD를 억제시켰다. 그러나, 치명적인 GVHD의 발병은 시클로스포린 A를 중단한 후 (제20일에 치료 중단)에 관찰되었다. 0.03 mg/kg, p.o.의 KRP-203은 마우스에서 치명적인 GVHD를 완전히 예방하였다. KRP-203은 (시클로스포린 A와는 대조적으로) 치료 중단 후에도 지속적인 효능을 보였다.
- [0193] <표 1>
- [0194] 마우스에서 KRP-203 및 시클로스포린 A (CsA)가 치명적인 GvHD에 미치는 효과 (최대 제20일까지 치료)

화합물	마우스의 개수	생존율 (%)								
		비장 세포 주사 후 일수								
		제5일	제8일	제10일	제12일	제20일	제25일	제30일	제40일	제70일
대조군	9	100%	44%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
CsA 25mg/kg	8	100%	100%	100%	100%	100%	88%	75%	25%	25%
KRP-203 0.01mg/kg	9	100%	89%	67%	44%	44%	44%	44%	33%	33%
KRP-203 0.03mg/kg	9	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
KRP-203 0.1mg/kg	9	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
KRP-203 0.3mg/kg	9	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
KRP-203 1mg/kg	9	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

[0195]