



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0158972
(43) 공개일자 2024년11월05일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/555 (2006.01) A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/519 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7033425
- (22) 출원일자(국제) 2023년03월07일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년10월07일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2023/055751
- (87) 국제공개번호 WO 2023/170065
국제공개일자 2023년09월14일
- (30) 우선권주장
22160556.1 2022년03월07일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (71) 출원인
데비오팜 인터네셔널 에스 에이
스위스 1006 로잔 슈망 메시도르 5-7 “포럼 아프
레-드망”
- (72) 발명자
로드리고 이메디오 에스테반
스페인 28034 마드리드 칼레 이슬라 그라시오사
27
피코트 루크
스위스 1009 퀴이 슈맹 두 몽틸리에 18
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
유미특허법인

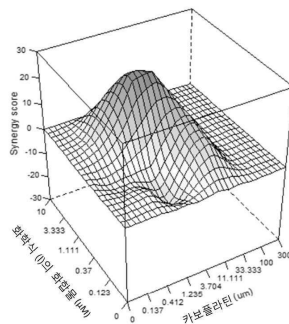
전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 발명의 명칭 소세포 폐암의 치료 방법

(57) 요약

WEE1 억제제를 사용하여 소세포 폐암(SCLC)을 치료하는 방법이 제공된다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 31/555 (2013.01)

A61K 31/7048 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자

벨롱 안느

스위스 1009 퀴이 슈맹 드 라 부휘에흐 19

니콜라스 발레리

스위스 1162 상프레 슈맹 드 수-알랭 15

바슬린 슈세 안느

스위스 1008 프틸리 후뜨 드 누샤텔 10

담스트롭 라스

덴마크 3400 힐러뢰드 제스페르베즈 100

잔나 클라우디오

프랑스 84410 베도앵 슈맹 데 트헤이에 140

명세서

청구범위

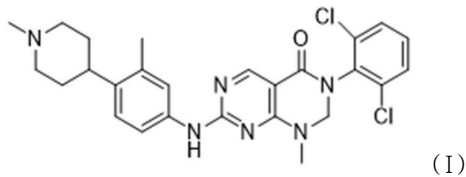
청구항 1

필요 환자에서 소세포 폐암(SCLC)을 치료하는 데 사용하기 위한 WEE1 억제제.

청구항 2

제1항에 있어서,

WEE1 억제제는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, WEE1 억제제.



청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 WEE1 억제제는 카보플라틴 및/또는 에토포사이드와 병용하여 사용되는, WEE1 억제제.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 WEE1 억제제는 카보플라틴 및 에토포사이드와 병용하여 사용되는, WEE1 억제제.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

SCLC가 초기 또는 이전 SCLC 치료 후 재발 또는 진행된 것인, WEE1 억제제.

청구항 6

제5항에 있어서,

SCLC가

a) 표준 백금-기반 요법의 마지막 투여 후 45일 이상에서, 또는

b) 표준 백금-기반 요법의 마지막 투여 후 90일 이상에서

재발 또는 진행된 것인, WEE1 억제제.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 환자는 이전에 SCLC 치료를 받은 적이 없는 환자인, WEE1 억제제.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 WEE1 억제제는 경구로 투여되는, WEE1 억제제.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 WEE1 억제제는

- a) 21일 주기의 1일, 2일 및 3일에 투여되거나,
- b) 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 투여되는, WEE1 억제제.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 WEE1 억제제는

- a) 치료일당 150 ~ 720mg의 범위 또는 치료일당 100 ~ 520mg의 범위의 용량으로 투여되거나,
- b) 치료일에 단일 용량으로 투여되는, WEE1 억제제.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

- a) WEE1 억제제는 각 치료일에 대략 동일한 시간에 투여되고, 및/또는
- b) WEE1 억제제는 금식 후, 바람직하게는 4시간 동안 금식한 후 투여되고, 및/또는
- c) WEE1 억제제 투여 후 금식하는, 바람직하게는 2시간 동안 금식하는, WEE1 억제제.

청구항 12

제3항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 에토포사이드는 주입으로 투여되는, WEE1 억제제.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 에토포사이드는

- a) 21일 주기의 1일, 2일 및 3일에 투여되고, 및/또는
- b) 주입 당 $70 \sim 100\text{mg}/\text{m}^2$, 바람직하게는 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 의 범위의 용량으로 투여되는, WEE1 억제제.

청구항 14

제3항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 에토포사이드는 경구로 투여되는, WEE1 억제제.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 에토포사이드는

- a) 21일 주기의 1일차부터 5일차에 $100 \sim 200\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 의 용량 범위로 투여되거나,
- b) 3 ~ 4 주마다 1일차부터 5일차에 $100 \sim 200\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 의 용량 범위로 투여되거나,
- c) 3 ~ 4 주마다 1일차, 3일차 및 5일차에 $200\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 의 용량으로 투여되는, WEE1 억제제.

청구항 16

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 카보플라틴은

a) Calvert 공식에 따라 $2 \sim 6\text{mg/ml} \times \text{min}$, 바람직하게는 $5\text{mg/ml} \times \text{min}$ 의 AUC 범위에 해당하는 용량으로 주입을 통해 투여되고/되거나

b) 21일 주기의 1일차에 투여되는, WEE1 억제제.

청구항 17

제3항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

WEE1 억제제 치료일에 WEE1 억제제 투여가 에토포사이드 및/또는 카보플라틴 투여에 선행하는, WEE1 억제제.

청구항 18

제3항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

WEE1 억제제 치료일에,

a) 에토포사이드 투여는 WEE1 억제제 투여 후 약 5분 내지 1시간 후에 개시되고, 및/또는

b) 카보플라틴 투여는 WEE1 억제제 투여 후 약 5분 내지 1시간 후에, 또는 에토포사이드 투여가 끝난 후에 개시되는, WEE1 억제제.

청구항 19

제9항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 WEE1 억제제는 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 그 이상의 주기로 투여되는, WEE1 억제제.

청구항 20

필요 환자에서 소세포 폐암(SCLC)을 치료하는 데 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물로서,

상기 사용은 제3항 내지 제19항 중 어느 한 항에 기술된 바와 같은,

약학 조성물.

청구항 21

필요 환자에서 소세포 폐암(SCLC)을 치료하는 데 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 키트로서,

상기 사용은 제3항 내지 제19항 중 어느 한 항에 기술된 바와 같은,

키트.

청구항 22

필요 환자에서 소세포 폐암(SCLC)을 치료하는 데 사용하기 위한, 에토포사이드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로서,

에토포사이드는 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 선택적으로 카보플라틴과 조합되어 사용되며,

바람직하게는 상기 사용은 제3항 내지 제19항 중 어느 한 항에 기술된 바와 같은,

에토포사이드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 23

필요 환자에서 소세포 폐암(SCLC)을 치료하는 데 사용하기 위한, 카보플라틴으로서,

카보플라틴은 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 선택적으로 에토포사이드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 조합되어 사용되며,

상기 사용은 제3항 내지 제19항 중 어느 한 항에 기술된 바와 같은,

카보플라틴.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 일반적으로 소세포 폐암(small cell lung cancer; SCLC)의 치료에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 SCLC 치료를 필요로 하는 환자의 SCLC 치료를 위한 WEE1 억제제의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 폐암은 전 세계에서 가장 흔한 암으로, 2020년에는 약 220만 명이 새로 진단받고 180만 명이 사망했으며, 이는 암 중 두 번째로 높은 발병률에 해당하는 것으로, 암 관련 사망률이 가장 높다. 세계보건기구(WHO)는 폐암을 생물학, 요법, 예후를 기준으로 두 가지 주요 부류, 즉 소세포 폐암(SCLC)과 비소세포 폐암(NSCLC)으로 구분한다.

[0003] 소세포 폐암(SCLC)은 새로 진단되는 폐암의 약 15%를 차지한다. 소세포 폐암(SCLC)은 배가 시간이 짧고, 성장 분율이 높으며, 광범위한 전이가 일찍 발생하는 공격적인 고등급 신경내분비 종양으로, 이로 인해 생존율이 매우 낮다. 진단 당시, SCLC 환자의 약 3분의 1은 동측 흉부, 종격동 및 쇄골 위 림프절에 국한된 종양을 가지고 있는데, 이를 제한적 질환(LD-SCLC)이라고 하며, 반면 환자의 3분의 2는 더 넓고 광범위한 질환(ED-SCLC)을 가지고 있어 예후가 더욱 나쁘다. LD-SCLC로 진단받은 환자의 중앙 생존기간은 2년 미만인 반면, ED-SCLC로 진단받은 환자의 중앙 생존기간은 1년 미만이다.

[0004] 현재 복합 항암 화학 요법은 ED-SCLC에 대한 표준 1차 요법으로 간주된다. 수술 및/또는 항암 방사선 요법은 LD-SCLC에 대한 표준 옵션이다. 시스플라틴이나 카보플라틴과 같은 백금 약물을 포함한 백금-기반 항암 화학 요법은 에토포사이드나 이리노테칸과 같은 다른 약제와 함께 4 ~ 6개월 동안 사용하는 가장 일반적인 항암 화학 요법이다. 최근 들어, 면역 요법(예: atezolizumab, durvalumab)이 표준 화학요법과 조합되어 일부 환자의 1차 요법의 일부로 통합되는 경우가 있는데, 이러한 치료법이 이제 잠재적인 표준 치료 중 하나가 될 가능성이 높다. 불행히도, 1차 항암 화학 요법에 대한 초기 반응률이 높음에도 불구하고, 장기 생존은 일반적으로 낮지만, 이는 환자의 암이 1차 요법에 대해 진행하거나 재발하는 경우가 흔하기 때문이다(재발률은 약 90%).

[0005] 2차 요법, 즉 1차 요법 후 재발하거나 진행된 SCLC 환자의 경우, 표준 1차 백금-기반 화학 요법의 실패 시점에 따라 사용가능한 치료 옵션이 달라진다. 치료 중이거나 백금 요법의 마지막 투여 후 90일 이내에 SCLC가 재발, 재성장 또는 진행되는 환자의 경우에, 2차 요법 옵션은 제한적이다. 이런 환자들은 토포테칸, 루르비베타딘(2022년 2월 현재 FDA 신속 승인을 받아 미국에서만 출시)을 받을 수 있으며, 때로는 CAV(사이클로포스파마이드, 독소루비신(아드리아마이신이라고도 함), 빈크리스틴) 치료와 같은 다른 항암 화학 요법을 받을 수도 있고, 잠재적으로는 면역 요법을 받을 수도 있다. 백금 요법의 마지막 투여 후 90일이 지나서 SCLC가 재발, 재성장 또는 진행되는 환자는 백금-기반 화학 요법으로 재치료하는 것 외에도 위에 언급된 치료 옵션을 통해 이점을 얻을 수 있다. 그러나, 2차 요법을 하더라도, 재발한 SCLC 환자의 생존율은 제한적이다.

[0006] SCLC는 돌연변이 부담이 높고 유전체 불안정성을 나타낼 수도 있다. WEE1 티로신 키나제는 DNA 손상 시 활성화되어 G2-M 및 S기 세포 주기 체크포인트를 조절한다. DNA 복구 경로에서 WEE1을 억제하는 것은, 유전적 변형 및/또는 DNA 손상 물질의 첨가와 병행하여, 암세포의 세포 분열과 세포 사멸을 초래하므로 암 치료에 매력적인 접근 방식을 제공한다. 그러나, SCLC의 다양한 환자 집단에서 실시한 예비 데이터는 WEE1 억제제인 아다보세르티브의 항암 활성이 제한적이라는 것을 보여주었는데, 예를 들어, 올라파닙과 병용 투여 시(Li B et al, Abstract 1785P, ESMO 2020 - Annals of Oncology (2020) 31 (suppl_4): S974-S987. 10.1016/annonc/annonc290) 또는 백금-내성 SCLC에서 카보플라틴과 병용시(BALTIC study, Arm B, NCT02937818) 그러하였다.

[0007] SCLC 질환과 환자 집단의 이러한 측면과 현재 사용 가능한 표준 치료법의 제한적인 성공으로 인해, SCLC에 대한 새로운 치료법 개발에 대한 의학적 필요성은 여전히 충족되지 않고 있다.

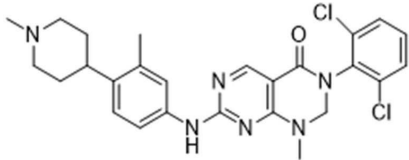
발명의 내용

[0008] **발명의 요약**

[0009] 본 발명은 소세포 폐암(SCLC) 치료를 필요로 하는 환자의 소세포 폐암을 치료하는 데 사용하거나, 이를 위한 약제를 제조하는 데 사용하기 위한 WEE1 억제제, 및 치료적 유효량의 WEE1 억제제를 투여하는 단계를 포함하는 소세포 폐암 치료를 필요로 하는 환자의 SCLC를 치료하는 방법에 관한 것이다.

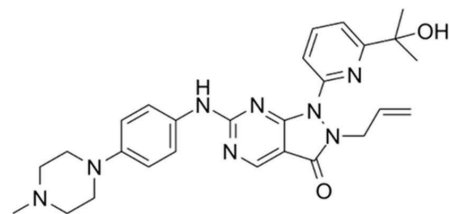
[0010] 본 발명에 따른 용도 또는 방법의 일부 측면에서,

[0011] WEE1 억제제는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

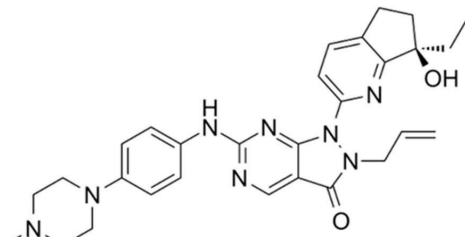


(I)

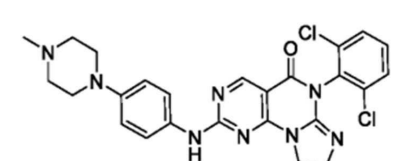
[0012] 다른 측면에서, WEE1 억제제는 특허 출원 W02018090939, W02022155202, W02022256680, W02013126656 및 W02008153207에 기술된 임의의 화합물이며, 이들 각각은 본원에 참조문헌으로 그 전체가 포함된다. 구체적으로, WEE1 억제제는 다음 화학식 중 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염일 수 있다:



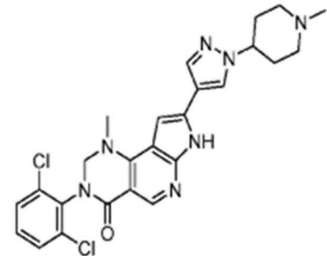
[0014] , AZD-1775(adavosertib)로도 알려짐;



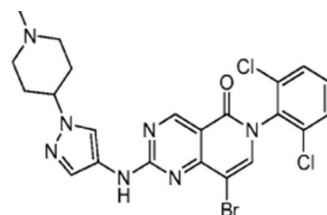
[0015] , Zn-C3(azenosertib)으로도 알려짐;



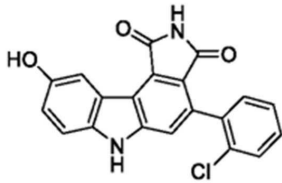
[0016] , IMP7068로도 알려짐(W02018090939에 기술됨);



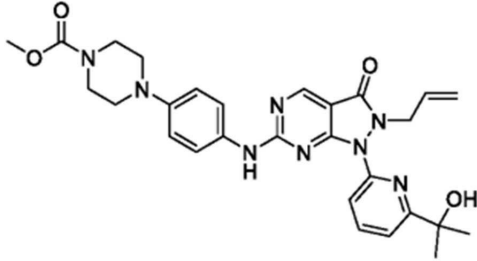
[0017] , STC-8123으로도 알려짐(W02022155202에 기술됨);



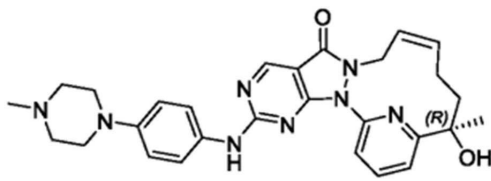
[0018] , ATRN-W1051로도 알려짐(W02022256680에 기술됨);



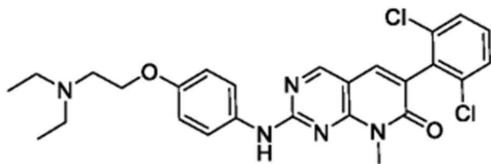
[0019] , PD0407824로도 알려짐;



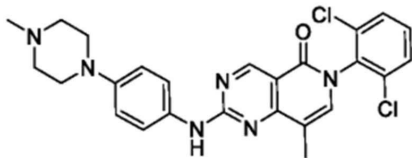
[0020] , CJM061로도 알려짐;



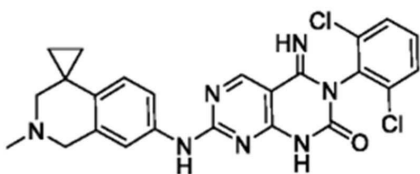
[0021] , SC0191로도 알려짐;



[0022] , PD0166285로도 알려짐;



[0023] (W02013126656에 기술됨), 또는



[0024] (W02008153207에 기술됨).

[0025] 본 발명에 따른 용도 및 방법의 특히 바람직한 측면에서, WEE1 억제제는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0026] 본 발명에 따른 용도 또는 방법의 동일하거나 다른 측면에서, WEE1 억제제는 카보플라틴 및/또는 에토포사이드와 병용하여 사용된다. WEE1 억제제는 카보플라틴 및 에토포사이드와 함께 사용될 수도 있다.

[0027] 본 발명에 따른 용도 또는 방법의 일부 측면에서, SCLC는 초기 또는 이전 SCLC 치료 후에 재발하거나 진행된 SCLC이다. 예를 들어, SCLC는 표준 백금-기반 치료의 마지막 투여 후 45일 이상이 지나서 재발하거나 진행되었거나, SCLC가 표준 백금-기반 치료의 마지막 투여 후 90일 이상이 지나서 재발하거나 진행된 것이다.

[0028] 본 발명에 따른 용도 또는 방법의 일부 측면에서, 환자는 이전에 SCLC 치료를 받은 적이 없다.

[0029] 본 발명에 따른 용도 또는 방법의 일부 측면에서, WEE1 억제제는 경구로 투여된다.

[0030] 본 발명에 따른 용도 또는 방법의 일부 측면에서, WEE1 억제제는 21일 주기의 1일, 2일 및 3일에 투여된다.

WEE1 억제제는 21일 주기의 1일, 2일, 3일, 8일, 9일, 10일에도 투여될 수 있다.

- [0031] 본 발명에 따른 용도 또는 방법의 일부 측면에서, WEE1 억제제는 치료일 당 150mg/일 내지 720mg/일의 범위의 용량으로 투여된다. 예를 들어, WEE1 억제제는 치료일에 단일 용량으로 투여될 수 있다.
- [0032] 본 발명에 따른 용도 또는 방법의 일부 측면에서, WEE1 억제제는 각 치료일에 대략 동일한 시간, 예를 들어, 각 치료일에 동일한 시간 \pm 약 60분에, 바람직하게는 \pm 60분에 투여된다.
- [0033] 본 발명에 따른 용도 또는 방법의 일부 측면에서, WEE1 억제제는 금식 후, 바람직하게는 4시간 동안 금식한 후에 투여된다. 동일하거나 다른 측면에서, WEE1 억제제 투여 후 금식을 하는 것이 좋으며, 바람직하게는 2시간 동안 금식을 하는 것이 좋다.
- [0034] 본 발명에 따른 용도 또는 방법의 일부 측면에서, 에토포사이드는 주입으로 투여된다. 예를 들어, 에토포사이드는 21일 주기의 1일, 2일, 3일에 투여된다. 주입으로 투여할 경우, 에토포사이드는 주입 당 70 ~ 100mg/m², 바람직하게는 100mg/m²의 용량으로 투여할 수 있다.
- [0035] 본 발명에 따른 용도 또는 방법의 일부 측면에서, 에토포사이드는 경구로 투여된다. 예를 들어, 에토포사이드는 21일 주기의 1 ~ 5일에 100 ~ 200mg/m²/일의 용량으로 투여된다. 경구 투여할 경우, 에토포사이드는 3 ~ 4주마다 1 ~ 5일에 100 ~ 200mg/m²/일의 용량으로 투여하거나 3 ~ 4주마다 1, 3, 5일에 200mg/m²/일의 용량으로 투여할 수 있다.
- [0036] 본 발명에 따른 용도 또는 방법의 일부 측면에서, 카보플라틴은 예를 들어, 칼버트 공식에 따라 2 ~ 6mg/ml \times 분, 바람직하게는 5mg/ml \times 분의 AUC 범위에 해당하는 용량으로 주입을 통해 투여된다. 카보플라틴은 21일 주기의 1일차에 투여될 수 있다.
- [0037] 본 발명에 따른 용도 또는 방법의 일부 측면에서, WEE1 억제제 치료일에는 WEE1 억제제의 투여가 에토포사이드 및/또는 카보플라틴 투여에 선행된다. 예를 들어, WEE1 억제제 치료 날에는 WEE1 억제제 투여 후 약 5분 ~ 1시간 후에 에토포사이드 투여를 시작한다. 예를 들어, WEE1 억제제 치료 날에는 WEE1 억제제 투여 후 약 5분 ~ 1시간 후에, 또는 에토포사이드 투여가 끝난 후에 카보플라틴 투여를 시작한다.
- [0038] 본 발명에 따른 용도 또는 방법의 일부 측면에서, WEE1 억제제는 1, 2, 3, 4, 5, 6회 또는 그 이상의 주기로 투여된다.
- [0039] 본 발명은 또한 소세포 폐암(SCLC) 치료를 필요로 하는 환자의 치료에 사용되거나 이를 위한 약제의 제조에 사용하기 위한, 특히 화학식 (I)의 화합물인 WEE1 억제제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0040] 본 발명은 또한 소세포 폐암(SCLC) 치료를 필요로 하는 환자의 치료에 사용되거나, 이를 위한 약제의 제조에 사용하기 위한, 특히 화학식 (I)의 화합물인 WEE1 억제제를 포함하는 키트에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 키트는 WEE1 억제제, 특히 화학식 (I)의 화합물과 SCLC 치료에 사용하기 위한 지침서, 특히 본원에서 기술한 용도 및 방법에 따른 지침서를 포함한다. 선택적으로, 특정 구현예에서, 키트는 별도의 용기들에 WEE1 억제제, 특히 화학식 (I)의 화합물 및 이 뿐만 아니라 에토포사이드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 카보플라틴을 포함할 수 있다.
- [0041] 본 발명은 또한 소세포 폐암(SCLC) 치료를 필요로 하는 환자의 소세포 폐암을 치료하는 데 사용하거나 이를 위한 약물을 제조하는 데 사용하기 위한 에토포사이드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것으로, 여기서 에토포사이드는 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 선택적으로 카보플라틴과 함께 조합되어 사용되며, 바람직하게는 그 용도는 본원에서 추가로 설명하는 바와 같다.
- [0042] 본 발명은 또한 소세포 폐암(SCLC) 치료를 필요로 하는 환자의 소세포 폐암을 치료하거나 이를 치료하기 위한 약물을 제조하는 데 사용하기 위한 카보플라틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것으로서, 카보플라틴을 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 선택적으로 에토포사이드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 함께 조합하여 사용하되, 바람직하게는, 여기서 사용은 본원에서 추가로 설명하는 바와 같다.

도면의 간단한 설명

- [0043] 도 1은 실시예 1에 기술된 시험관 내 분석에서 화학식 (I)의 화합물(0-10 μ M)과 카보플라틴(0-300 μ M) 간의 다양한 용량에 걸친 Bliss 시너지 점수를 보여주는 다이어그램이다.

도 2는 실시예 2에 기술된 CDX 생체 내 모델에서 각 치료군의 시간 함수에 따른 평균 종양 부피를 보여주는 다이어그램으로서, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 단독으로 또는 카보플라틴과 병용으로 투여된다.

도 3은 실시예 2에 기술된 CDX 생체 내 모델에서 각 치료 그룹에 대한 시간 함수에 따른 평균 종양 부피를 보여주는 다이어그램으로서, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 단독으로 또는 에토포사이드와 병용으로 투여된다.

도 4는 실시예 2에 기술된 CDX 생체 내 모델에서 각 치료 그룹에 대한 시간 함수에 따른 평균 종양 부피를 보여주는 다이어그램으로서, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 단독으로, 에토포사이드와 병용하여, 또는 카보플라틴과 에토포사이드 둘 다와 병용하여 투여된다.

도 5는 실시예 3에 기술된 CDX 생체 내 모델에서 각 치료 그룹에 대한 시간 함수에 따른 평균 종양 부피를 보여주는 다이어그램으로서, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 단독으로 또는 카보플라틴과 병용으로 투여된다.

도 6은 실시예 4에 기술된 PDX 생체 내 모델에서 각 치료 그룹에 대한 시간 함수에 따른 평균 종양 부피를 보여주는 다이어그램으로서, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 단독으로 또는 에토포사이드와 병용으로 투여된다.

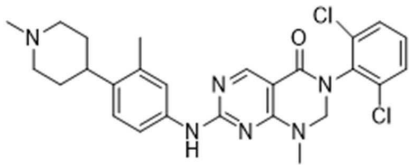
도 7은 화학식 (I)의 화합물, 및 실시예 5b에 기술된 임상 시험의 용량 증가(DE) 및 확장부에서의 카보플라틴 및 에토포사이드의 삼중복합제의 투여 일정을 도시한 연구 다이어그램이다.

도 8은 실시예 6에 기술된 바와 같은 5가지 SCLC 오가노이드 모델에서 화학식 (I)의 화합물과 카보플라틴/에토포사이드 간의 다양한 용량에 걸친 Bliss 시너지 점수를 보여주는 다이어그램이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0044] 본 발명은 SCLC 치료를 필요로 하는 환자의 치료에 있어서 WEE1 억제제의 용도에 관한 것이다.

[0045] 일부 구현예에서, 본 발명은 SCLC 치료를 필요로 하는 환자의 치료에 있어서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.



[0046]

[0047] (I)

[0048] 본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 사용하여 이를 필요로 하는 환자의 SCLC를 치료하는 방법, 또한 본원에 기술된 병용 치료를 포함하는 방법에 관한 것이다. SCLC 치료에 WEE1 억제제 사용에 대한 모든 공개 사항은 SCLC 치료 방법과 관련된 것으로 이해될 수 있으며, 그 반대의 경우도 마찬가지이다.

[0049] 화합물 (I)은 시험관 내에서 카보플라틴 및 에토포사이드와 상승작용을 나타내어 세포 사멸 유도를 상당히 증가시키는 것으로 밝혀졌다. 생체 내에서, 화학식 (I)의 화합물은 단독 요법으로, 카보플라틴 또는 에토포사이드와 병용하여, 또는 카보플라틴과 에토포사이드 둘 다와 병용하여 SCLC 종양 성장 억제를 상당히 개선하는 데 효과적이다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 생체내 SCLC의 PDX 및 CDX 모델 모두에서 에토포사이드와 카보플라틴의 종양 성장 억제 효과를 크게 개선시켰다. 또한, 카보플라틴, 에토포사이드 및 화학식 (I)의 화합물의 삼중 조합은 카보플라틴 및 에토포사이드 단독 치료 또는 화학식 (I)의 화합물과 카보플라틴 또는 에토포사이드의 이중 조합 치료와 비교했을 때 종양 반응을 현저히 개선했다. 화학식 (I)의 화합물은 단독요법 또는 병용요법으로 모두 잘 견디는 것으로 나타났다.

[0050] 정의

[0051] 본 발명을 보다 쉽게 이해할 수 있도록, 아래에 특정 용어를 구체적으로 정의한다. 본 문서의 다른 곳에서 명확하게 정의되어 있지 않는 한, 여기에 사용된 기타 모든 기술 및 과학 용어는 관련 기술 분야의 보통 기술을 가진 사람이 일반적으로 이해하는 의미를 갖는다.

[0052] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 첨부된 청구항에서 사용된 "a", "an", "the"와 같은 단어의 단수형은 문맥상 명확히 달리 표시되지 않는 한 해당 복수형 참조를 포함한다.

- [0053] 본 명세서에서 구현예가 "포함하는"이라는 언어로 설명되는 경우, "이루어지는" 및/또는 "본질적으로 이루어지는"이라는 용어로 설명된 다른 유사 구현예도 제공되는 것으로 이해된다.
- [0054] 본 명세서에서 "A 및/또는 B"와 같은 문구에서 사용되는 용어 "및/또는"은 "A 및 B", "A 또는 B", "A", 및 "B"를 모두 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, "A, B 및/또는 C"와 같은 문구에서 사용되는 용어 "및/또는"은 다음 구현예 각각을 포함하는 것으로 의도된다. A, B 및 C; A, B 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A 및 C; A 및 B; B 및 C; A(단독); B(단독); 및 C(단독).
- [0055] 본 명세서에서 사용되는 "WEE1 억제제"는, 예를 들어, ADP-GLO 키나제 분석에서 IC50이 <10nM이거나 효소 프로파일링 분석에서 IC50이 <100nM인 등 WEE1 키나제의 활성을 억제하는 화합물을 의미한다.
- [0056] 본원에서 화학식 (I)의 화합물을 언급할 때 사용되는 표현 "약학적으로 허용되는 염"은 무기산 또는 유기산을 포함한 약학적으로 허용되는 비독성 산으로부터 제조된 염을 의미한다. 예를 들어, 4급염, 아세트산염, 탄산염, 카바메이트, 설펡산, 강무기산 등과 같은 산에서 유래된 허용가능한 염을 들 수 있다. 일반적으로, 약학적으로 허용되는 염은 화합물의 용해도나 가수분해 특성을 변형하거나 지속 방출 제형에 사용될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 화학식 (I)의 화합물에 대한 언급은, 달리 명시되지 않는 한 약학적으로 허용되는 염도 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0057] 본 명세서에서 사용되는 용어 "개체"는 인간, 비인간 영장류, 설치류 등을 포함하되 이에 국한되지 않는, 특정 치료를 받을 동물(예: 포유류)을 지칭한다. 일반적으로, "개체"와 "환자"라는 용어는 인간 개체를 지칭할 때 본 명세서에서 서로 상호교환적으로 사용된다.
- [0058] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 하나 이상의 추가 치료제와 "조합하여" 투여한다는 것은 동시(병행) 및 연속적인 투여를 어떠한 순서로든 포함한다.
- [0059] 본원에서 사용되는 "치료하는", "치료" 또는 "치료하다" 또는 "완화하는" 또는 "완화하다"와 같은 용어는 진단된 병리적 상태, 장애 또는 질병을 치료하거나, 늦추거나, 증상을 완화하거나, 진행이나 중증도를 멈추거나 역전시키는 치료 조치를 의미한다. 따라서, 치료가 필요한 사람에는 이미 장애 진단을 받았거나 장애가 있을 것으로 의심되는 사람이 포함된다. 특정 구현예에서, 환자가 다음 중 하나 이상을 보이는 경우, 본 발명의 방법에 따라 개체는 암에 대해 성공적으로 "치료"된 것이다: 암 세포 수의 감소 또는 완전한 부재; 종양 크기 또는 부담의 감소; 말초 기관으로의 암 세포 침윤의 억제 또는 부재; 종양 전이의 억제 또는 부재; 종양 성장의 억제 또는 부재; 특정 암과 관련된 하나 이상의 증상의 완화; 감소된 이환율 및 사망률; 삶의 질의 개선; 종양의 종양원성, 종양원성 빈도 또는 종양원성 용량의 감소; 종양에서 암 줄기 세포의 수 또는 빈도의 감소; 종양원성 세포가 비종양원성 상태로 분화; 완전 반응(CR) 및 부분 반응(PR)을 가질 가능성의 증가, 질병을 통제할 수 있는 가능성 증가(예: CR, PR, 안정된 질환 SD)에 의해 진행없이 더 오래 살 수 있는 가능성 증가, 질병없이 더 오래 살 수 있는 가능성 증가, 진행성 질환(PD)을 겪을 가능성 감소 및 진행까지 걸리는 시간 증가. 환자 집단 또는 그룹의 경우, 성공적인 치료는 다음과 같은 평가 지표로 나타날 수 있다: 전반적 반응률(Overall Response Rate; ORR), 최적 전반적 반응(Best Overall Response; BOR), 반응 지속 기간(Duration of Response; DOR), 질병 통제율(Disease Control Rate; DCR), 무진행 생존 기간(progression-free survival; PFS), 전반적 생존 기간(overall survival; OS), 진행까지의 시간(time to progression; TTP) 또는 이들의 조합.
- [0060] 본 명세서에서 사용되는 용어 "SCLC 치료"는 FDA 또는 EMA와 같은 적어도 하나의 보건 당국에서 승인한 치료 또는 요법, 또는 SCLC를 치료하기 위한 임상 시험 조사 중인 모든 치료 또는 요법을 말한다. "초기 SCLC 치료"는 SCLC로 진단받은 환자에게 투여된 첫 번째 SCLC 치료를 말한다. "앞선" 또는 "이전 SCLC 치료"는 본 발명에 따른 방법 이전에 SCLC로 진단받은 환자에게 투여된 하나 이상의 SCLC 치료를 말한다.
- [0061] 본 명세서에서 사용되는 용어 "표준 백금-기반 (화학)요법"은 SCLC에 대한 현재 표준 치료(예: 1차) 요법, 즉 시스플라틴 또는 카보플라틴과 같은 백금 약물과 이러한 요법에 일반적으로 사용되는 다른 약물(예: 에토포사이드 또는 이리노테칸)의 조합을 의미한다. 이러한 "표준 백금-기반 치료"는 예를 들어, 면역 요법과 같은 다른 약제를 사용한 이전 1차 요법이 사용된 경우, 2차 요법으로도 사용될 수 있다.
- [0062] SCLC 또는 이를 앓고 있는 환자를 언급할 때, 본 명세서에 사용되는 용어 "재발", "재발하는", "재현", "재현하는"은 일정 기간의 호전, 안정화 또는 질병이 없는 상태 이후 그 질병 및/또는 질병의 징후 및 증상이 악화되는 것을 의미한다.
- [0063] SCLC 또는 이를 앓고 있는 환자를 언급할 때 여기에서 사용되는 용어 "진행" 또는 "진행하는"은 기존 병변이 자

라고 및/또는 새로운 병변이 나타나기 때문에 암이 악화되는 경우를 의미한다.

- [0064] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료일" 또는 "WEE1 억제제 치료일"은 본 발명의 방법에 따라 WEE1 억제제가 투여되는 날을 지칭한다.
- [0065] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료적 유효량"은 개체 또는 환자의 질병이나 장애를 "치료"하는 데 효과적인 약물의 양을 의미한다. 암의 경우, 약물의 치료적 유효량은 암세포 수를 감소시키고; 종양의 크기 또는 부담을 줄이고; 암세포가 말초 기관으로 침투하는 것을 억제(즉, 어느 정도 늦추고, 특정 구체예에서는 중단)하고; 종양 전이를 억제(즉, 어느 정도 늦추고, 특정 구체예에서는 중단)하고; 종양 성장을 어느 정도 억제하고; 암과 관련된 하나 이상의 증상을 어느 정도 완화하고; 및/또는 전반적 반응률(ORR), 최적 전반적 반응(BOR), 반응 기간(DOR), 질병 통제율(DCR), 무진행 생존율(PFS), 전반적 생존율(OS), 완전 반응(CR) 비율, 부분 반응(PR) 비율, 또는 일부 경우에는 안정 질환(SD) 비율, 진행성 질환(PD) 감소, 종양 진행까지의 시간(TTP) 증가 또는 이들의 임의의 조합과 같은 유리한 반응을 초래할 수 있다. 본원의 "치료"의 정의를 참조하라.
- [0066] 일부 구체예에서, 단일 요법으로 사용될 때 주어진 약물의 "치료적 유효량"이라는 용어, 예를 들어, "WEE1 치료적 유효량", "카보플라틴 치료적 유효량" 또는 "에토포사이드 치료적 유효량"은 허용가능한 안전 프로필을 유지하면서 개체 또는 환자의 질병 또는 장애를 "치료"하는 데 효과적인 약물의 양을 의미한다. 일부 측면에서, WEE1 억제제와 카보플라틴을 병용 투여할 때, 각각의 치료적 유효량은 "WEE1 카보-병용 치료적 유효량" 및 "카보플라틴 병용 치료적 유효량"으로 지칭될 수 있다. 일부 측면에서, WEE1 억제제와 에토포사이드를 병용 투여할 때, 각각의 치료적 유효량은 "WEE1 에토포-병용 치료적 유효량" 및 "에토포사이드 병용 치료적 유효량"으로 지칭될 수 있다. 일부 측면에서는 WEE1 억제제와 카보플라틴 및 에토포사이드를 병용 투여할 때, 각각의 치료적 유효량은 "WEE1 3중 병용 치료적 유효량", "카보플라틴 3중 병용 치료적 유효량" 및 "에토포사이드 3중 병용 치료적 유효량"으로 지칭될 수 있다. WEE1 억제제가 화학식 (I)의 화합물인 경우, 단일 요법으로 투여될 때 화학식 (I)의 화합물의 "WEE1 치료적 유효량"은 "WEE1 카보-병용 치료적 유효량"과 다를 수 있고, "WEE1 에토포-병용 치료적 유효량"과 다를 수 있으며, 이 각각은 조합되어 사용될 때 화학식 (I)의 화합물의 "WEE1 삼중 복합 치료적 유효량"과도 다를 수 있다. 카보플라틴과 에토포사이드의 치료적 유효량에도 유사한 고려사항이 적용되는데, 이는 이들이 단독 요법으로 사용되는지, 화학식 (I)의 화합물과 병용하여 사용되는지, 또는 삼중 병용으로 사용되는지에 따라 달라진다. 다른 WEE1 억제제나 그 조합에도 유사한 고려사항이 적용된다. 암의 경우, 약물의 치료적 유효량은 암세포 수를 감소시키고; 종양의 크기 또는 부담을 줄이고; 암세포가 말초 기관으로 침투하는 것을 억제(즉, 어느 정도 늦추고, 특정 구체예에서는 중단)하고; 종양 전이를 억제(즉, 어느 정도 늦추고, 특정 구체예에서는 중단)하고; 종양 성장을 어느 정도 억제하고; 암과 관련된 하나 이상의 증상을 어느 정도 완화하고; 및/또는 전반적 반응률(ORR), 최적 전반적 반응(BOR), 반응 기간(DOR), 질병 통제율(DCR), 무진행 생존율(PFS), 전반적 생존율(OS), 완전 반응(CR) 비율, 부분 반응(PR) 비율 또는 일부 경우에는 안정 질환(SD) 비율, 진행성 질환(PD) 감소, 종양 진행까지의 시간(TTP) 증가 또는 이들의 임의의 조합과 같은 유리한 반응을 초래할 수 있다. 본원의 "치료"의 정의를 참조하라.
- [0067] 본원에서 사용되는 "RECIST v1.1" 또는 "RECIST 1.1 기준"은 Eisenhauer E.A. et al., European Journal of Cancer 45 (2009) 228-247에 명시된 "New response evaluation criteria in solid tumours, Revised RECIST guideline (version 1.1)"을 의미한다. 이러한 RECIST 가이드라인은 앞으로 발전할 수 있으며, 새로운 버전이 출시될 수도 있다는 점을 이해해야 한다.
- [0068] 본원에서 사용되는 "무진행 생존기간"(PFS)은 임상 시험에서 등록, 첫 투여 또는 무작위 배정부터 질병 진행 또는 어떤 원인으로 인한 사망까지 걸리는 시간을 말하며, 이 중 먼저 발생하는 경우에 적용된다. PFS는 일반적으로 RECIST 1.1 기준을 사용하여 측정되며, 일반적으로 Kaplan-Meier 방법을 사용하여 요약된다.
- [0069] 본원에서 사용되는 "종양 진행까지의 시간"(TTP)은 임상 시험에서 등록, 첫 투여 또는 무작위 배정부터 질병 진행까지의 시간을 의미한다. TTP는 일반적으로 RECIST 1.1 기준을 사용하여 측정된다.
- [0070] 본원에서 사용되는 임상 시험에서의 "완전 반응" 또는 "완전 완화" 또는 "CR"은 치료에 반응하여 종양의 검출 가능한 증거가 없음을 나타낸다. 이는 항상 암이 치료되었다는 것을 의미하지는 않다. SCLC와 같은 고형 종양에 대한 완전 반응은 일반적으로 RECIST 1.1 기준을 사용하여 측정된다.
- [0071] 본원에서 사용되는 임상 시험에서의 "부분 반응" 또는 "PR"은 RECIST 1.1 기준에 따른 치료에 반응하여 하나 이상의 종양 또는 병변의 크기나 부피가 감소하거나 신체의 암 범위가 감소하는 것을 의미한다.
- [0072] 본원에서 사용되는 임상 시험에서의 "안정된 질병" 또는 "SD"는 진행이나 재발이 없는 질병을 의미한다. 안정된

질병에서는, 부분 반응으로 간주할 만큼 종양이 줄어들지 않고, 연구 기간 중 가장 작은 합계 직경을 기준으로 진행성 질병으로 간주할 만큼 종양이 충분히 증가하지 않는다. 일반적으로 RECIST 1.1 기준을 사용하여 측정한다.

[0073] 본 명세서에서 사용되는 임상 시험 또는 연구에서의 "진행성 질병" 또는 "PD"는 하나 이상의 새로운 병변 또는 종양의 출현 및/또는 기존 표적 및/또는 비표적 병변의 명확한 진행 및/또는 표적 병변의 직경 합이 최소 20% 증가를 의미하며, 이는 연구에서 가장 작은 합(연구에서 가장 작은 합이 기준 합인 경우 기준 합도 포함)을 기준으로 한다. 20%의 상대적 증가 외에도, 그 합계는 또한 최소 5mm의 절대 증가를 입증하여야 한다. (참고: 하나 이상의 새로운 병변이 나타나는 것도 진행으로 간주된다). 일반적으로 RECIST 1.1 기준을 사용하여 측정한다.

[0074] 본원에서 사용되는 "객관적 반응률"은 연구, 임상 시험 또는 치료 그룹의 피험자 중 치료에 대해 부분적 또는 완전 반응을 보인 사람의 비율을 의미한다. 일반적으로 RECIST 1.1 기준을 사용하여 측정한다.

[0075] 본원에서 사용되는 "전반적 반응" 또는 "객관적 반응"은 주어진 평가 지점에서 연구, 임상 시험 또는 치료 그룹의 주어진 환자에 대한 치료에 대한 반응을 의미한다. 일반적으로 RECIST 1.1 기준을 사용하여 측정한다.

[0076] 본원에서 사용되는 "최적의 전반적 반응"은 기준 평가(등록, 치료 시작 또는 무작위 배정)부터 질병 진행/재발(치료 시작 이후 기록된 가장 작은 측정값을 진행성 질병에 대한 기준으로 삼음) 또는 모든 원인으로 인한 사망까지, 연구, 임상 시험 또는 치료 그룹에서 주어진 환자에 대해 기록된 최상의 반응을 의미한다. 일반적으로 RECIST 1.1 기준을 사용하여 측정한다.

[0077] 본원에서 사용되는 "질병 통제율"은 치료적 개입에 대해 완전 반응, 부분 반응 또는 안정된 질병을 달성한 연구, 임상 시험 또는 치료 그룹의 환자 비율을 의미한다. 일반적으로 RECIST 1.1 기준을 사용하여 측정한다.

[0078] 본원에서 사용되는 "반응 지속 시간"(DoR)은 조기(earlier) 반응(PR 또는 그 이상)부터 질병 진행 또는 어떠한 원인으로 인한 사망까지의 시간을 의미한다. 일반적으로 RECIST 1.1 기준을 사용하여 측정한다.

[0079] 본원에서 사용하는 "전체 생존율"(OS)은 임상 시험에서 환자 등록, 첫 치료 투여 또는 무작위 배정부부터 모든 원인으로 인한 사망까지 또는 마지막으로 알려진 생존일을 기준으로 산출된 시간을 말한다. OS의 개선에는 나이브 또는 치료받지 않은 개인이나 환자에 비해 기대 수명의 연장이 포함된다. 전체 생존율은 환자가 예를 들어, 무작위 배정이나 첫 치료 시점부터 1년, 5년 등의 정해진 기간동안 생존하는 상황을 말한다.

[0080] 본 명세서에서 사용되는 용어 "약학 제형" 또는 "약학 조성물"은 활성 성분의 생물학적 활성이 효과적일 수 있도록 하는 형태의 제제를 말하며, 제형이 투여될 개체에게 허용할 수 없을 정도로 독성이 있는 추가 성분을 포함하지 않는다.

[0081] 본 명세서에서 사용되는 표현 "경구 투여 형태"는 경구 투여에 적합한 약제 조성물의 모든 형태를 의미한다.

[0082] **치료 방법**

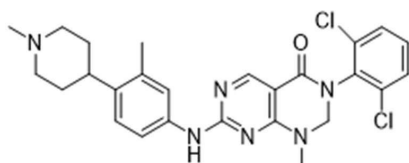
[0083] 본 발명의 구현예에서, WEE1 억제제는 단일 요법으로 SCLC를 치료하는데 사용된다.

[0084] 본 발명의 또 다른 구현예에서, WEE1 억제제는 카보플라틴과 병용하여 SCLC의 치료에 사용된다.

[0085] 본 발명의 또 다른 구현예에서, WEE1 억제제는 에토포사이드와 병용하여 SCLC를 치료하는 데 사용된다.

[0086] 본 발명의 또 다른 구현예에서, WEE1 억제제는 카보플라틴 및 에토포사이드와 병용하여 SCLC를 치료하는 데 사용된다.

[0087] 본 명세서에 기술된 본 발명의 구현예 중 어느 하나에서, WEE1 억제제는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염일 수 있다.



[0088]
[0089] (I)

- [0090] 본 발명의 방법의 일부 구현예에서, SCLC는 초기 SCLC 치료 후 재발하거나 진행되었다. 본 발명의 방법의 일부 구현예에서, SCLC는 이전 SCLC 치료 후에 재발하거나 진행되었다.
- [0091] 보다 구체적인 구현예에서는 SCLC가 표준 백금-기반 요법의 마지막 투여 이후 45일을 지나 재발하거나 진행되었다.
- [0092] 다른 보다 구체적인 구현예에서는 SCLC가 표준 백금-기반 요법의 마지막 투여 이후 90일이 지나 재발하거나 진행되었다.
- [0093] 또 다른 보다 구체적인 구현예에서는 SCLC가 표준 백금-기반 요법의 마지막 투여 이후 180일이 지나 재발하거나 진행되었다.
- [0094] 또 다른 구현예에서는 환자는 이전에 SCLC 치료를 받은 적이 없다.
- [0095] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 치료 방법은 항종양 활성(예: ORR, BOR, DOR 및/또는 DCR) 및/또는 SCLC에서의 이벤트 출력 시간(예를 들어, PFS 및/또는 OS)을 증가시키는 데 유리한 특성을 나타내는데, 이는 예를 들어, RECIST v1.1에 따라 평가되고, 예를 들어, 백금-기반 화학 요법으로 재도전하는 경우와 비교했을 때 허용가능한 안전 프로필을 갖고 있으며 환자의 삶의 질에 부정적인 영향이 없다.
- [0096] **투여량, 일정 및 투여 경로**
- [0097] WEE1 억제제
- [0098] 본 발명의 방법에서, WEE1 억제제는 의도된 목적을 위해 치료적으로 효과적인 양으로 사용된다. 이러한 양은 예를 들어, WEE1 억제제가 단독 요법으로 사용되는지 또는 에토포사이드, 카보플라틴 또는 두 가지 모두와 병용하여 사용되는지에 따라 달라질 수 있다.
- [0099] 일부 구현예에서, WEE1 치료적 유효량, WEE1 카보-병용 치료적 유효량, WEE1 에토포-병용 치료적 유효량 또는 WEE1 삼중 병용 치료적 유효량이 투여될 수 있다.
- [0100] 아래에 사용된 용어 "약"은 표시된 값에서 $\pm 10\%$ 의 편차를 나타낸다. 개별 값들은 기술된 값들 사이의 범위를 설명하는 것으로 이해될 수 있다.
- [0101] WEE1 억제제는 일반적으로 치료일 당 약 10 ~ 약 1000mg의 유리 염기, 바람직하게는 치료일 당 약 100 ~ 약 720mg의 유리 염기 범위의 용량으로 투여될 수 있다.
- [0102] 본 발명의 구현예에서, WEE1 억제제가 화학식 (I)의 화합물인 경우, 이러한 화학식 (I)의 화합물은 치료일 당 약 30 내지 약 1000mg의 유리 염기, 바람직하게는 약 90 내지 약 720mg, 또는 약 100 내지 약 720mg의 유리 염기, 더욱 바람직하게는 치료일 당 약 100 내지 약 520mg의 유리 염기 범위의 투여량으로 투여될 수 있다.
- [0103] 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 치료일 당 약 30, 약 60, 약 75, 약 90, 약 100, 약 120, 약 130, 약 150, 약 200, 약 220, 약 250, 약 260, 약 300, 약 320, 약 350, 약 400, 약 420, 약 450, 약 460, 약 500, 약 520, 약 550, 약 600, 약 620, 약 650, 약 700, 약 720, 약 750, 약 800, 약 820g, 약 850, 약 900, 약 920, 약 950 또는 약 1000mg의 유리 염기의 투여량으로 투여될 수 있다. 바람직하게는, 화학식 (I)의 화합물은 치료일 당 30, 60, 75, 90, 100, 120, 130, 150, 200, 220, 250, 260, 300, 320, 350, 360, 400, 420, 450, 460, 500, 520, 550, 600, 620, 650, 700, 720, 750, 800, 820, 850, 900, 920, 950 또는 1000mg의 유리 염기의 투여량으로 투여될 수 있다.
- [0104] 보다 구체적인 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 치료일 당 약 30, 약 60, 약 75, 약 90, 약 100, 약 120, 약 150, 약 200, 약 250, 약 260, 약 300, 약 350, 약 360, 약 400, 약 450, 약 460, 약 500, 약 520, 약 550 또는 약 720mg의 유리 염기의 용량으로 투여될 수 있다. 바람직하게는, 화학식 (I)의 화합물은 치료일 당 30, 60, 75, 90, 100, 120, 150, 200, 250, 260, 300, 350, 360, 400, 450, 460, 500, 520, 550 또는 720mg의 유리 염기의 투여량으로 투여될 수 있다.
- [0105] 또 다른 구체적인 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 치료일 당 약 100, 약 150, 약 200, 약 250, 약 300, 약 350, 약 400, 약 450, 약 500, 약 520, 약 550, 약 600, 약 620, 약 650, 약 700, 약 720, 약 750, 약 800, 약 820, 약 850, 약 900, 약 920, 약 950 또는 약 1000mg의 유리 염기의 투여량으로 투여될 수 있다. 더욱 구체적인 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 치료일 당 약 100mg, 약 150mg, 약 200mg, 약 300mg, 약 400mg 또는 약 520mg의 유리 염기의 투여량으로 투여될 수 있다.

- [0106] 본 발명의 바람직한 구현예에서, WEE1 억제제가 화학식 (I)의 화합물인 경우, 이러한 화학식 (I)의 화합물은 치료일 당 100 ~ 1000mg의 유리 염기, 바람직하게는 150 ~ 720mg의 유리 염기 범위의 투여량으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 치료일 당 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 520, 550, 600, 620, 650, 700, 720, 750, 800, 820, 850, 900, 920, 950 또는 1000mg의 유리 염기의 투여량으로 투여될 수 있다. 더욱 구체적인 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 치료일 당 100, 150, 200, 300, 400, 520 또는 720mg의 유리 염기의 용량으로 투여될 수 있다.
- [0107] 본 발명의 일부 구현예에서, WEE1 억제제는 경구로 투여된다.
- [0108] 본 발명의 일부 구현예에서, WEE1 억제제는 치료일 당 단일 용량(QD)으로 투여되거나, 치료일 당 2회 용량(BID)으로 투여된다.
- [0109] 일부 구현예에서, WEE1 억제제는 21일 주기의 1일, 2일 및 3일에 투여된다. 본 발명의 다른 구현예에서, WEE1 억제제는 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 투여된다. 일부 구현예에서, WEE1 억제제, 특히 화학식 (I)의 화합물이 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 투여되는 경우, 선택적으로, WEE1 억제제, 특히 화학식 (I)의 화합물을 후속 21일 주기의 1일, 2일 및 3일에만 투여하는 것이 가능하다. 특히 환자에게 1일, 2일, 3일, 8일, 9일, 10일차에 투여 시 부작용이 나타나는 경우, 투여일을 변경하는 것이 유익할 수 있다.
- [0110] 일부 구현예에서, WEE1 억제제는 위에 표시된 치료일 당 용량으로 21일 주기의 1일, 2일 및 3일에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, WEE1 억제제는 상기에 명시된 치료일 당 용량으로 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 투여될 수 있다.
- [0111] 이러한 구현예에서, WEE1 억제제는 1, 2, 3, 4, 5, 6회 또는 그 이상의 주기로 투여될 수 있다. 일반적으로, 연속된 주기 사이에는 휴식이 없다. 즉, 이전 21일 주기의 다음 날이 연속된 주기의 첫날이 될 수 있다. 일부 측면에서, 화학식 (I)의 화합물과 같은 WEE1 억제제를 이용한 치료는 질병 진행, 허용할 수 없는 독성, 환자의 중단 결정, 의사의 결정에 따른 중단, 후속 항암 치료 시작, 임상 연구 종료 또는 사망까지 계속될 수 있다.
- [0112] 본 발명의 일부 구현예에서, WEE1 억제제는 각 치료일에 대략 동일한 시간, 예를 들어, 주어진 주기에서 각 치료일에 동일한 시간 \pm 약 60분, 바람직하게는 \pm 60분에 투여된다. 보다 구체적인 구현예에서, WEE1 억제제는 예를 들어, 오전 5시와 정오 사이와 같이 아침에 투여된다.
- [0113] 본 발명의 일부 구현예에서, WEE1 억제제는 환자가 금식한 후, 바람직하게는 최소 4시간 동안 금식한 후에 투여된다. 동일하거나 다른 구현예에서, WEE1 억제제를 투여한 후에는 금식이 이루어지는데, 바람직하게는 최소 2시간 이상이다.
- [0114] 본 발명에 따른 용도 및 방법의 대안적 측면에서, WEE1 억제제는 공급 상태에서 투여된다.
- [0115] 본 발명에 따른 용도 또는 방법의 또 다른 대안적 측면에서, WEE1 억제제는 환자의 음식 상태와 관계없이 투여된다.
- [0116] 에토포사이드
- [0117] 본 발명의 방법의 일부 구현예에서, 에토포사이드는 의도된 목적을 위해 치료적으로 효과적인 양으로 사용된다. 이러한 양은, 예를 들어, WEE1 억제제와만 병용하여 사용하는지 또는 WEE1 억제제와 카보플라틴과 병용하여 사용하는지에 따라 달라질 수 있다.
- [0118] 일부 구현예에서는 에토포사이드의 치료적 유효량, 에토포사이드 병용 치료적 유효량 또는 에토포사이드 3중 병용 치료적 유효량이 투여될 수 있다.
- [0119] 일부 구현예에서, 에토포사이드는 WEE1 억제제와 동일한 날, 예를 들어, WEE1 억제제의 21일 주기의 동일한 날에 투여되거나, 아래 정의된 바와 같이 다른 일정에 따라 투여될 수 있다.
- [0120] 본 발명의 일부 구현예에서, 에토포사이드는 정맥 주사(IV) 주입으로 투여된다. 더욱 구체적인 구현예에서 에토포사이드는 21일 주기의 1일, 2일 및 3일에 투여된다. 정맥 주입으로 투여할 경우, 에토포사이드는 주입 당 $70 \sim 100\text{mg}/\text{m}^2$, 바람직하게는 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 의 용량으로 투여할 수 있다.
- [0121] 본 발명의 대안 구현예에서는 에토포사이드를 경구로 투여한다. 보다 구체적인 구현예에서 에토포사이드는 21일 주기의 1일차부터 5일차까지 $100 \sim 200\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 범위의 용량으로 투여될 수 있다. 또 다른 보다 구체적인 대안

구현예에서, 에토포사이드는 3 ~ 4주마다 1 ~ 5일에 100 ~ 200mg/m²/일의 용량으로 투여되거나, 3 ~ 4주마다 1일, 3일 및 5일에 200mg/m²/일의 용량으로 투여된다.

[0122] 일부 구현예에서는, 치료일 당 투여되는 에토포사이드의 양을 mg 단위로 표현하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 구현예에서, 일일 투여량은 표시된 mg/m²/일 및 환자의 체표면적(BSA)을 기준으로 계산된다. BSA는 본 기술 분야의 통상의 기술자가 알고 있는 방법, 예를 들어, Du Bois 방법(예를 들어, 키와 몸무게를 알면 대략적인 표 면적을 추정하는 Dubois D, Dubois EF. A 공식, Arch Intern Med. 1916; 17:863-871 참조) 또는 Mosteller 공식(예: Mosteller RD. 신체 표면적의 단순화된 계산. N Engl J Med 1987; 317:1098 참조)을 통해 결정할 수 있다.

[0123] 물론, 일부 구현예에서 에토포사이드는 약학적으로 허용되는 염의 형태로 사용될 수 있으며, 예를 들어, 에토포사이드 인산염을 포함하되 이에 국한되지 않는다. 이러한 구현예에서, 본 명세서에서 투여량, 양 또는 농도에 대한 에토포사이드 표시는 유리 염기에 대한 표시이며, 이는 각각의 염의 분자량을 고려하여 적절히 조정될 수 있다.

[0124] 카보플라틴

[0125] 본 발명의 방법의 일부 구현예에서, 카보플라틴은 의도된 목적을 위해 치료적으로 효과적인 양으로 사용된다. 이러한 양은 예를 들어, WEE1 억제제와만 병용 사용하는지 또는 WEE1 억제제와 에토포사이드와 함께 사용하는지에 따라 달라질 수 있다.

[0126] 일부 구현예에서는, 카보플라틴의 치료적 유효량, 카보플라틴 병용 치료적 유효량 또는 카보플라틴 3중 병용 치료적 유효량이 투여될 수 있다.

[0127] 본 발명의 일부 구현예에서, 카보플라틴은 정맥 주사(IV) 주입으로 투여된다. 보다 구체적인 구현예에서, 카보플라틴은 21일 주기의 1일차에 투여된다.

[0128] 일부 구현예에서, 카보플라틴은 칼버트 공식에 따라 2 ~ 6mg/ml × 분, 바람직하게는 5mg/ml × 분의 AUC(곡선 아래 면적)에 해당하는 용량으로 IV 주입을 통해 투여된다.

[0129] 칼버트 공식은 최적의 카보플라틴 투여량을 결정하는 데 일반적으로 사용되므로, 통상의 기술자라면 쉽게 결정할 수 있다. 카보플라틴의 골수독성과 임상 효능은 약물 클리어런스와 반비례하며, 이는 사구체 여과율(GFR)과 상관관계가 있으므로, 환자의 체표면적만을 기준으로 투여하는 것보다 GFR을 고려하여 이 약제의 투여량을 더욱 정확하게 결정할 수 있다. GFR과 그에 따른 카보플라틴 클리어런스는 신체 면적에 관계없이 환자마다 다르다. 결과적으로 카보플라틴의 투여량이 체표면적에 기초하여 투여될 때, 일부 환자는 다른 환자보다 혈장 농도/시간 곡선하 면적(AUC)으로 표현됨에 따라 더 높은 전신 노출을 겪게 된다. 높은 AUC는 독성 증가와 관련이 있으므로 치료 위험성도 커지지만, AUC가 낮은 경우 치료 효능은 감소한다. 이는 개별 투여 전략이 최적의 AUC를 얻는 데 유리할 수 있음을 나타낸다. 칼버트 공식을 사용하여 카보플라틴 투여량을 정확하게 계산하여 목표 AUC를 얻을 수 있다.

[0130] 아래에 표시된 칼버트(Calvert) 공식은 카보플라틴 투여량을 결정하는 데 사용될 수 있다.

[0131] 투여량(mg) = 목표 AUC(mg/ml × 분) × [GFR* ml/분 + 25 ml/분]

[0132] * GFR은 사구체 여과율을 의미하며, 예를 들어, Cockcroft-Gault 방정식을 사용하여 계산된 크레아티닌 클리어런스를 통해 추산할 수 있다. 크레아티닌 클리어런스(CrCl)를 추정하기 위한 Cockcroft-Gault 방정식은 다음과 같다:

[0133] CrCl(남성) = ([140-연령] × 체중(kg))/(혈청 크레아티닌 × 72)

[0134] GFR은 또한 2021년 CKD/EPI 크레아티닌 방정식을 사용하여 추정할 수 있다.

[0135] 단일 방정식으로 표현:

[0136] eGFR_{cr} = 142 × min(S_{cr}/K, 1)^a × max(S_{cr}/K, 1)^{-1.200} × 0.9938^{Age} × 1.012 [여성의 경우] 여기서:

[0137] S_{cr} = 표준화된 혈청 크레아티닌 (mg/dL)

- [0138] $K = 0.7$ (여성) 또는 0.9 (남성)
- [0139] $\alpha = -0.241$ (여성) 또는 -0.302 (남성)
- [0140] $\min(S_{cr}/K, 1)$ 은 S_{cr}/K 의 최소값 또는 1.0
- [0141] $\max(S_{cr}/K, 1)$ 은 S_{cr}/K 의 최대값 또는 1.0
- [0142] Age(년)
- [0143] 1.012 계수는 여성 피험자에게만 적용된다.
- [0144] 예를 들어, 2021년 CKD/EPI 크레아티닌 방정식은 National Kidney Foundation의 인터넷 페이지에 설명되어 있으며, 추가 정보를 위해 Levey AS, et al., Ann Intern Med.를 포함한 배경 참고 문헌이 인용되어 있다: Levey AS, et al., Ann Intern Med. 2009;150(9):604-612; Levey AS, Stevens LA., Am J Kidney Dis. 2010;55(4):622-627; Matsushita K, et al., Am J Kidney Dis. 2010;55(4):648-659; White SL, et al., Am J Kidney Dis. 2010;55(4):660-670; and Becker BN, et al., Am J Kidney Dis. 2009;55(1):8-10.
- [0145] 일부 구현예에서, 카보플라틴을 AUC 범위가 $2 \sim 3\text{mg/ml} \times$ 분인 용량으로 투여하는 경우, 21일 주기에서 매주와 같이 더 빈번한 일정으로 투여할 수 있다. 예를 들어, 카보플라틴은 21일 주기의 1일, 8일 및 15일에 분당 $2 \sim 3\text{mg/ml}$ 의 AUC에 해당하는 용량으로 투여될 수 있다.
- [0146] WEE1 억제제를 포함하는 병용 치료
- [0147] 본 발명의 일부 구현예에서, WEE1 억제제를 에토포사이드 및/또는 카보플라틴과 병용하여 사용하는 경우, WEE1 억제제 치료일에 WEE1 억제제를 에토포사이드 및/또는 카보플라틴에 앞서 투여한다.
- [0148] 일부 구현예에서, WEE1 억제제 치료일에 에토포사이드 투여는 WEE1 억제제 투여 후 약 5분 내지 1시간, 바람직하게는 약 5 내지 30분, 더욱 바람직하게는 약 5 내지 15분 후에 개시된다.
- [0149] 본 발명의 일부 구현예에서, WEE1 억제제 치료일에 카보플라틴 투여는 WEE1 억제제 투여 후 약 5분 내지 1시간 후에, 또는 에토포사이드 투여 종료 후, 바람직하게는 약 5 내지 30분 후에 개시된다.
- [0150] 일부 조합 구현예에서, 데카사메타손 및/또는 그라니세트론은 모든 치료제 투여 전에 구토 예방제로 투여될 수 있다. 예를 들어, 데카사메타손 및/또는 그라니세트론은 WEE1 억제제 투여 전, 각 주기의 1일차, 2일차 및 3일차에 투여될 수 있다.
- [0151] 본 발명의 일부 구현예에서, WEE1 억제제와 카보플라틴 또는 에토포사이드의 조합, 또는 이 둘 모두와 조합하는 것은 SCLC 치료에 있어서 상승효과를 나타낸다.
- [0152] 위에 언급된 조합의 모든 구현예에서, WEE1 억제제는 화학식 (I)의 화합물일 수 있다. 특히, 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물과 카보플라틴 또는 에토포사이드의 조합은 SCLC 치료에 있어서 상승 효과를 나타내며, 허용 가능한 안전 프로파일도 나타낸다. 또한, 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물과 카보플라틴 및 에토포사이드의 삼중 조합은 SCLC 치료에 있어서 상승 효과를 나타내며, 허용 가능한 안전 프로파일도 나타낸다.
- [0153] 아래에 사용된 용어 "약"은 표시된 값에서 $\pm 10\%$ 의 편차를 설명한다. 개별 값은 설명된 값들 사이의 범위를 설명하는 것으로 이해될 수 있다.
- [0154] 본 발명에 따른 용도 또는 방법의 하기 모든 측면에서, WEE1 억제제가 화학식 (I)의 화합물인 경우, 화학식 (I)의 화합물의 투여량은 치료일 당 약 30 내지 약 1000mg의 유리 염기, 바람직하게는 약 90 내지 720mg, 또는 약 100 내지 약 720mg의 유리 염기, 더욱 바람직하게는 약 100 내지 약 520mg의 유리 염기의 범위이다.
- [0155] 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 치료일 당 약 30, 약 60, 약 75, 약 90, 약 100, 약 120, 약 130, 약 150, 약 200, 약 220, 약 250, 약 260, 약 300, 약 320, 약 350, 약 400, 약 420, 약 450, 약 460, 약 500, 약 520, 약 550, 약 600, 약 620, 약 650, 약 700, 약 720, 약 750, 약 800, 약 820mg, 약 850mg, 약 900mg, 약 920mg, 약 950mg 또는 약 1000mg의 유리 염기의 용량으로 투여될 수 있다. 바람직하게는, 화학식 (I)의 화합물은 치료일 당 30, 60, 75, 90, 100, 120, 130, 150, 200, 220, 250, 260, 300, 320, 350, 360, 400, 420, 450, 460, 500, 520, 550, 600, 620, 650, 700, 720, 750, 800, 820, 850, 900, 920, 950 또는 1000mg의 유리 염기의 용량으로 투여될 수 있다.
- [0156] 본 발명에 따른 용도 또는 방법의 하기 모든 측면에서, WEE1 억제제가 화학식 (I)의 화합물인 경우, 화학식

(I)의 화합물은 바람직하게는 치료일 당 약 30, 약 60, 약 75, 약 90, 약 100, 약 120, 약 150, 약 200, 약 250, 약 300, 약 350, 약 360, 약 400, 약 450, 약 460, 약 500, 약 520, 약 550 또는 약 720mg의 유리 염기의 용량으로 투여될 수 있다. 바람직하게는, 화학식 (I)의 화합물은 치료일 당 30, 60, 75, 90, 100, 120, 150, 200, 250, 260, 300, 350, 360, 400, 450, 460, 500, 520, 550 또는 720mg의 유리 염기의 투여량으로 투여될 수 있다.

[0157] 본 발명에 따른 용도 또는 방법의 하기 모든 측면에서, WEE1 억제제가 화학식 (I)의 화합물인 경우, 화학식 (I)의 화합물은 더욱 바람직하게는 치료일 당 약 100, 약 150, 약 200, 약 250, 약 300, 약 350, 약 400, 약 450, 약 500, 약 520, 약 550, 약 600, 약 620, 약 650, 약 700, 약 720, 약 750, 약 800, 약 820, 약 850, 약 900, 약 920, 약 950 또는 약 1000mg의 유리 염기의 용량으로 투여될 수 있다. 더 구체적인 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 치료일 당 약 100mg, 약 150mg, 약 200mg, 약 300mg, 약 400mg, 약 520mg 또는 약 720mg의 유리 염기의 투여량으로 투여될 수 있다. 더욱 더 구체적인 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 치료일 당 약 100mg, 약 150mg, 약 200mg, 약 300mg, 약 400mg 또는 약 520mg의 유리 염기의 투여량으로 투여될 수 있다.

[0158] 본 발명에 따른 용도 또는 방법의 하기 모든 측면에서, WEE1 억제제가 화학식 (I)의 화합물인 경우, 화학식 (I)의 화합물은 특히 바람직하게는 치료일 당 100 내지 1000mg의 유리 염기 범위, 바람직하게는 150 내지 720mg의 유리 염기 범위의 용량으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 치료일 당 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 520, 550, 600, 620, 650, 700, 720, 750, 800, 820, 850, 900, 920, 950 또는 1000mg의 유리염기의 용량으로 투여될 수 있다. 더욱 구체적인 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 치료일 당 100, 150, 200, 300, 400, 520 또는 720mg의 유리 염기의 용량으로 투여될 수 있다. 더욱 더 구체적인 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 치료일 당 100, 150, 200, 300, 400 또는 520mg의 유리 염기의 투여량으로 투여될 수 있다.

[0159] 본 발명에 따른 용도 또는 방법의 일부 측면에서, 에토포사이드를 사용한 복합 치료 일정 또는 요법은 다음의 대체 또는 보완 항목으로 정의될 수 있다:

[0160] a) 21일 주기의 1일, 2일 및 3일 또는 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 WEE1 억제제를 투여하되, 21일 주기의 1일, 2일 및 3일에 에토포사이드와 병용하여, 바람직하게는 정맥 주사(IV) 주입으로 투여한다;

[0161] b) 21일 주기의 1일, 2일 및 3일 또는 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 화학식(I)의 화합물을 투여하되, 21일 주기의 1일, 2일 및 3일에 에토포사이드와 병용하여, 바람직하게는 정맥 주사(IV) 주입으로 투여한다;

[0162] c) 21일 주기의 1일, 2일 및 3일 또는 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 WEE1 억제제를 투여하되, 21일 주기의 1일, 2일 및 3일에 에토포사이드와 병용하여 바람직하게는 정맥 주입(IV)으로 투여하는 것으로서, 여기서

[0163] · WEE1 억제제는 치료일 당 약 10 ~ 1000mg, 바람직하게는 약 100 ~ 약 720mg의 유리 염기의 용량으로 투여한다;

[0164] d) 21일 주기의 1일, 2일 및 3일 또는 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 화학식 (I)의 화합물을 투여하되, 21일 주기의 1일, 2일 및 3일에 에토포사이드와 병용하여 바람직하게는 정맥 주입(IV)으로 투여하는 것으로서, 여기서

[0165] · 화학식 (I)의 화합물은 본원에서 정의한 용량으로, 바람직하게는 치료일 당 약 100 내지 약 720mg의 유리 염기의 용량으로 투여된다;

[0166] e) 21일 주기의 1일, 2일 및 3일 또는 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 화학식 (I)의 화합물을 투여하되, 21일 주기의 1일, 2일 및 3일에 에토포사이드를 병용하여 바람직하게는 정맥 주입(IV)으로 투여하는 것으로서, 여기서

[0167] · 화학식 (I)의 화합물은 본원에서 정의한 용량으로 투여되며, 바람직하게는 치료일 당 약 100 내지 약 720mg의 유리 염기의 용량으로 투여되고,

[0168] · 에토포사이드는 주입당 70 내지 100mg/m², 바람직하게는 100mg/m²의 범위의 용량으로 투여된다.

[0169] f) 21일 주기의 1일, 2일 및 3일 또는 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 화학식 (I)의 화합물을

투여하되, 21일 주기의 1일 내지 5일에 에토포사이드를 병용하여, 바람직하게는 경구로 투여한다;

- [0170] g) 21일 주기의 1일, 2일 및 3일 또는 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 화학식 (I)의 화합물을 투여하되, 21일 주기의 1일 내지 5일에 에토포사이드를 병용하여, 바람직하게는 경구로 투여하는 것으로서, 여기서
 - [0171] · 화학식 (I)의 화합물은 본원에서 정의한 용량으로 투여되며, 바람직하게는 치료일당 약 100 내지 약 720mg의 유리 염기의 용량으로 투여된다;
- [0172] h) 21일 주기의 1일, 2일 및 3일 또는 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 화학식 (I)의 화합물을 투여하되, 21일 주기의 1일 내지 5일에 에토포사이드를 병용하여, 바람직하게는 경구로 투여하는 것으로서, 여기서
 - [0173] · 화학식 (I)의 화합물은 본원에서 정의한 용량으로 투여되며, 바람직하게는 치료일당 약 100 내지 약 720mg의 유리 염기의 용량으로 투여되고,
 - [0174] · 에토포사이드는 하루에 100 내지 200mg/m²의 범위의 용량으로 투여된다;
- [0175] i) 21일 주기의 1일, 2일 및 3일 또는 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 화학식 (I)의 화합물을 투여하되, 에토포사이드를 병용하여, 바람직하게는 경구로, 매 3 ~ 4주의 1일 내지 5일에 100 ~ 200mg/m²의 용량으로 또는 매 3 ~ 4주의 1일, 3일 및 5일에 200mg/m²일의 용량으로 투여하는 것으로서,
 - [0176] · 화학식 (I)의 화합물은 본원에서 정의한 용량으로 투여되며, 바람직하게는 치료일 당 약 100 내지 약 720mg의 유리 염기 용량으로 투여된다.
- [0176] 본 발명에 따른 용도 또는 방법의 일부 측면에서, 카보플라틴을 사용한 복합 치료 일정 또는 요법은 다음의 대체 또는 보완 항목으로 정의될 수 있다:
- [0177] j) 21일 주기의 1일, 2일 및 3일 또는 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 WEE1 억제제를 투여하되, 21일 주기의 1일에 카보플라틴과 병용하여, 바람직하게는 정맥 주사(IV) 주입으로 투여한다;
- [0178] k) 21일 주기의 1일, 2일 및 3일 또는 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 화학식(I)의 화합물을 투여하되, 21일 주기의 1일에 카보플라틴과 병용하여, 바람직하게는 정맥 주사(IV) 주입으로 투여한다;
- [0179] l) 21일 주기의 1일, 2일 및 3일 또는 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 WEE1 억제제를 투여하되, 21일 주기의 1일에 카보플라틴과 병용하여, 바람직하게는 정맥 주사(IV) 주입으로 투여하는 것으로서, 여기서,
 - [0180] · WEE1 억제제는 치료일당 약 10 ~ 1000mg, 바람직하게는 약 100 ~ 약 720mg의 유리 염기의 용량으로 투여된다;
- [0181] m) 21일 주기의 1일, 2일 및 3일 또는 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 화학식(I)의 화합물을 투여하되, 21일 주기의 1일에 카보플라틴과 병용하여, 바람직하게는 정맥 주사(IV) 주입으로 투여하는 것으로서, 여기서,
 - [0182] · 화학식 (I)의 화합물은 본원에 정의된 용량으로 투여되며, 바람직하게는 치료일 당 약 100 내지 약 720mg의 유리 염기의 용량으로 투여된다;
- [0183] n) 21일 주기의 1일, 2일 및 3일 또는 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 화학식(I)의 화합물을 투여하되, 21일 주기의 1일에 카보플라틴과 병용하여, 바람직하게는 정맥 주사(IV) 주입으로 투여하는 것으로서, 여기서
 - [0184] · 화학식 (I)의 화합물은 본원에 정의된 용량으로, 바람직하게는 치료일 당 약 100 내지 약 720mg의 유리 염기의 용량으로 투여되고,
 - [0185] · 카보플라틴은 Calvert 공식에 따라 2 내지 6mg/ml × 분, 바람직하게는 5mg/ml × 분의 AUC(곡선하 면적)에 해당하는 용량으로 투여된다;
- [0186] o) 21일 주기의 1일, 2일 및 3일 또는 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 화학식(I)의 화합물을 투여하되, 카보플라틴과 병용하여 정맥 주사(IV) 주입으로 투여하는 것으로서, 여기서

- [0187] · 화학식 (I)의 화합물은 본원에서 정의한 용량으로 투여하며, 바람직하게는 치료일 당 약 100 내지 약 720mg의 유리 염기의 용량으로 투여하고,
- [0188] · 카보플라틴은 Calvert 공식에 따라 분당 2 내지 3mg/ml의 AUC 범위에 해당하는 용량으로 투여한다.
- [0189] 본 발명에 따른 용도 또는 방법의 일부 측면에서, 정맥 주사(IV) 주입으로 투여시 에토포사이드 및 카보플라틴과 병용하여 투여하는 3중 복합 치료 일정 또는 요법은 하기의 대체 또는 보완 항목으로 정의될 수 있다:
- [0190] p) 21일 주기의 1일, 2일 및 3일 또는 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 WEE1 억제제를 투여하되, 병용하여 에토포사이드를 21일 주기의 1일, 2일 및 3일에 정맥 주사(IV) 주입으로 투여하고, 카보플라틴을 21일 주기의 1일에 바람직하게는 정맥 주사(IV) 주입으로 투여한다;
- [0191] q) 21일 주기의 1일, 2일 및 3일 또는 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 화학식 (I)의 화합물을 투여하되, 병용하여 에토포사이드를 21일 주기의 1일, 2일 및 3일에 정맥 주사(IV) 주입으로 투여하고, 카보플라틴을 21일 주기의 1일에 바람직하게는 정맥 주사(IV) 주입으로 투여한다;
- [0192] r) 21일 주기의 1일, 2일 및 3일 또는 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 WEE1 억제제를 투여하되, 병용하여 에토포사이드를 21일 주기의 1일, 2일 및 3일에 정맥 주사(IV) 주입으로 투여하고, 카보플라틴을 21일 주기의 1일에 바람직하게는 정맥 주사(IV) 주입으로 투여하는 것으로서, 여기서
- [0193] · WEE1 억제제는 치료일당 약 10 ~ 1000mg, 바람직하게는 약 100 ~ 약 720mg의 유리 염기의 용량으로 투여된다;
- [0194] s) 21일 주기의 1일, 2일 및 3일 또는 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 화학식 (I)의 화합물을 투여하되, 병용하여 에토포사이드를 21일 주기의 1일, 2일 및 3일에 정맥 주사(IV) 주입으로 투여하고, 카보플라틴을 21일 주기의 1일에 바람직하게는 정맥 주사(IV) 주입으로 투여하는 것으로서, 여기서
- [0195] · 화학식 (I)의 화합물은 치료일당 본원에 정의된 용량으로 투여되며, 바람직하게는 치료일 당 약 100 내지 약 720mg의 유리 염기의 용량으로 투여된다;
- [0196] t) 21일 주기의 1일, 2일 및 3일 또는 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 화학식 (I)의 화합물을 투여하되, 병용하여 에토포사이드를 21일 주기의 1일, 2일 및 3일에 정맥 주사(IV) 주입으로 투여하고, 카보플라틴을 21일 주기의 1일에 정맥 주사(IV) 주입으로 투여하는 것으로서, 여기서
- [0197] · 화학식 (I)의 화합물은 치료일 당 본원에 정의된 용량으로 투여되며, 바람직하게는 치료일 당 약 100 내지 약 720mg의 유리 염기의 용량으로 투여되고,
- [0198] · 에토포사이드는 주입당 70 내지 100mg/m², 바람직하게는 100mg/m²의 범위의 용량으로 투여된다;
- [0199] u) 21일 주기의 1일, 2일 및 3일 또는 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 화학식 (I)의 화합물을 투여하되, 병용하여 에토포사이드를 21일 주기의 1일, 2일 및 3일에 정맥 주사(IV) 주입으로 투여하고, 카보플라틴을 21일 주기의 1일에 정맥 주사(IV) 주입으로 투여하는 것으로서, 여기서
- [0200] · 화학식 (I)의 화합물은 본원에 정의된 용량으로 투여되며, 바람직하게는 치료일당 약 100 내지 약 720mg의 유리 염기의 용량으로 투여되고,
- [0201] · 카보플라틴은 Calvert 공식에 따라 곡선하 면적(AUC)이 2 ~ 6mg/ml × min, 바람직하게는 5mg/ml × min인 용량으로 투여된다;
- [0202] v) 21일 주기의 1일, 2일 및 3일 또는 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 화학식 (I)의 화합물을 투여하되, 병용하여 에토포사이드를 21일 주기의 1일, 2일 및 3일에 정맥 주사(IV) 주입으로 투여하고, 카보플라틴을 21일 주기의 1일에 정맥 주사(IV) 주입으로 투여하는 것으로서, 여기서,
- [0203] · 화학식 (I)의 화합물은 본원에 정의된 용량으로 투여되고, 바람직하게는 치료일 당 약 100 내지 약 720mg의 유리 염기의 용량으로 투여되고,
- [0204] · 에토포사이드는 주입당 70 내지 100mg/m², 바람직하게는 100mg/m²의 용량으로 투여되고,
- [0205] · 카보플라틴은 Calvert 공식에 따라 곡선하 면적(AUC)이 2 ~ 6mg/ml × min, 바람직하게는 5mg/ml × min인 용량으로 투여된다;

- [0206] w) 21일 주기의 1일, 2일 및 3일 또는 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 화학식 (I)의 화합물을 투여하되, 병용하여 에토포사이드를 21일 주기의 1일, 2일 및 3일에 정맥 주사(IV) 주입으로 투여하고, 카보플라틴을 21일 주기의 1일에 정맥 주사(IV) 주입으로 투여하는 것으로서, 여기서,
- [0207] · 화학식 (I)의 화합물은 본원에 정의된 용량으로 투여되고, 바람직하게는 치료일 당 약 100 내지 약 720mg의 유리 염기의 용량으로 투여되고,
- [0208] · 카보플라틴은 Calvert 공식에 따라 곡선하 면적(AUC)이 2 ~ 3mg/ml × min에 해당하는 용량으로 투여된다;
- [0209] x) 21일 주기의 1일, 2일 및 3일 또는 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 화학식 (I)의 화합물을 투여하되, 병용하여 에토포사이드를 21일 주기의 1일, 2일 및 3일에 정맥 주사(IV) 주입으로 투여하고, 카보플라틴을 21일 주기의 1일에 정맥 주사(IV) 주입으로 투여하는 것으로서, 여기서,
- [0210] · 화학식 (I)의 화합물은 본원에 정의된 용량으로 투여되고, 바람직하게는 치료일 당 약 100 내지 약 720mg의 유리 염기의 용량으로 투여되고,
- [0211] · 에토포사이드는 주입당 70 내지 100mg/m², 바람직하게는 100mg/m²의 용량으로 투여되고,
- [0212] · 카보플라틴은 Calvert 공식에 따라 곡선하 면적(AUC)이 2 ~ 3mg/ml × min에 해당하는 용량으로 투여된다.
- [0213] 본 발명에 따른 용도 또는 방법의 일부 측면에서, 에토포사이드를 경구 투여하고 카보플라틴을 함께 투여하는 3종 복합 치료 일정 또는 요법은 하기의 대체 또는 보완 항목으로 정의될 수 있다:
- [0214] y) 21일 주기의 1일, 2일 및 3일 또는 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 WEE1 억제제를 투여하되, 병용하여 에토포사이드를 21일 주기의 1일 내지 5일에 경구 투여하고, 카보플라틴을 21일 주기의 1일에 바람직하게는 정맥 주사(IV) 주입으로 투여한다;
- [0215] z) 21일 주기의 1일, 2일 및 3일 또는 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 화학식 (I)의 화합물을 투여하되, 병용하여 에토포사이드를 21일 주기의 1일 내지 5일에 경구 투여하고, 카보플라틴을 21일 주기의 1일에 바람직하게는 정맥 주사(IV) 주입으로 투여한다;
- [0216] aa) 21일 주기의 1일, 2일 및 3일 또는 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 WEE1 억제제를 투여하되, 병용하여 에토포사이드를 21일 주기의 1일 내지 5일에 경구 투여하고, 카보플라틴을 21일 주기의 1일에 바람직하게는 정맥 주사(IV) 주입으로 투여하는 것으로서, 여기서
- [0217] · WEE1 억제제는 치료일 당 약 10 내지 1000mg, 바람직하게는 약 100 내지 약 720mg의 유리 염기의 용량으로 투여한다;
- [0218] bb) 21일 주기의 1일, 2일 및 3일 또는 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 화합물 (I)을 투여하되, 병용하여 에토포사이드를 21일 주기의 1일 내지 5일에 경구 투여하고, 카보플라틴을 21일 주기의 1일에 바람직하게는 정맥 주사(IV) 주입으로 투여하는 것으로서, 여기서
- [0219] · 화합물 (I)은 본원에 정의된 용량으로 투여되며, 바람직하게는 치료일 당 약 100mg에서 약 720mg의 유리 염기의 용량으로 투여된다;
- [0220] cc) 21일 주기의 1일, 2일 및 3일 또는 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 화합물 (I)을 투여하되, 병용하여 에토포사이드를 21일 주기의 1일 내지 5일에 경구 투여하고, 카보플라틴을 21일 주기의 1일에 정맥 주사(IV) 주입으로 투여하는 것으로서, 여기서
- [0221] · 화합물 (I)은 본원에 정의된 용량으로 투여되며, 바람직하게는 약 100mg에서 약 720mg의 유리 염기의 용량으로 투여되고,
- [0222] · 에토포사이드는 100 내지 200mg/m²/일의 용량으로 투여된다;
- [0223] dd) 21일 주기의 1일, 2일 및 3일 또는 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 화합물 (I)을 투여하되, 병용하여 에토포사이드를 21일 주기의 1일 내지 5일에 경구 투여하고, 카보플라틴을 21일 주기의 1일에 정맥 주사(IV) 주입으로 투여하는 것으로서, 여기서
- [0224] · 화학식 (I)의 화합물은 본원에서 정의한 용량으로 투여되며, 바람직하게는 치료일당 약 100 내지 약 720mg의 유리 염기의 용량으로 투여되고,

- [0225] · 카보플라틴은 Calvert 공식에 따라 2 내지 6mg/ml × 분, 바람직하게는 5mg/ml × 분의 AUC(곡선하 면적)에 해당하는 용량으로 투여된다;
- [0226] ee) 21일 주기의 1일, 2일 및 3일 또는 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 화합물 (I)을 투여하되, 병용하여 에토포사이드를 21일 주기의 1일 내지 5일에 경구 투여하고, 카보플라틴을 21일 주기의 1일에 정맥 주사(IV) 주입으로 투여하는 것으로서, 여기서
- [0227] · 화학식 (I)의 화합물은 여기에 정의된 용량으로, 바람직하게는 치료일 당 약 100 내지 약 720mg의 유리 염기의 용량으로 투여되고,
- [0228] · 에토포사이드는 3 ~ 4주마다 1일차 내지 5일차에 100 내지 200mg/m²/일의 용량으로 투여되거나, 3 ~ 4주마다 1일차, 3일차 및 5일차에 200mg/m²/일의 용량으로 투여되고,
- [0229] · 카보플라틴은 Calvert 공식에 따라 2 내지 6mg/ml × 분, 바람직하게는 5mg/ml × 분의 AUC(곡선하 면적)에 해당하는 용량으로 투여된다;
- [0230] ff) 21일 주기의 1일, 2일 및 3일 또는 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 화합물 (I)을 투여하되, 병용하여 에토포사이드를 21일 주기의 1일 내지 5일에 경구 투여하고, 카보플라틴을 21일 주기의 1일에 정맥 주사(IV) 주입으로 투여하는 것으로서, 여기서
- [0231] · 화학식 (I)의 화합물은 본원에 정의된 용량으로 투여되고, 바람직하게는 치료일 당 약 100 내지 약 720mg의 유리 염기의 용량으로 투여되고,
- [0232] · 카보플라틴은 Calvert 공식에 따라 2 내지 3mg/ml × 분의 AUC 범위에 해당하는 용량으로 투여된다;
- [0233] gg) 21일 주기의 1일, 2일 및 3일 또는 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 화합물 (I)을 투여하되, 병용하여 에토포사이드를 경구 투여하고, 카보플라틴을 21일 주기의 1일에 정맥 주사(IV) 주입으로 투여하는 것으로서, 여기서,
- [0234] · 화학식 (I)의 화합물은 본원에서 정의한 용량으로 투여되며, 바람직하게는 치료일 당 약 100 내지 약 720mg의 유리 염기의 용량으로 투여되고,
- [0235] · 에토포사이드는 3 ~ 4주마다 1 ~ 5일에 100 내지 200mg/m²/일의 용량으로 투여되거나 3 ~ 4주마다 1일, 3일 및 5일에 200mg/m²/일의 용량으로 투여되고,
- [0236] · 카보플라틴은 Calvert 공식에 따라 2 ~ 3mg/ml × 분의 AUC 범위에 해당하는 용량으로 투여된다.
- [0237] 또한, 화학식 (I)의 화합물 대신 다른 WEE1 억제제를 사용하는 것도 가능하다. 따라서, 일부 구현예에서 병용 치료 일정 또는 요법은 구현예 a) 내지 gg) 중 어느 하나와 일치하지만, 여기서 WEE1 억제제(모든 WEE1 억제제 및 특히 위에 명시된 특정 WEE1 억제제)가 구현예 a), c), j), l), p), r), y) 및 aa)에 실시된 바와 같이 화학식 (I)의 화합물 대신 사용된다.
- [0238] 일부 구현예에서, 결합 치료 일정 또는 요법은 구현예 a) 내지 gg) 중 하나에 따르며, 여기서 SCLC는 초기 SCLC 치료(2차 요법) 후 재발하거나 진행된 것이다.
- [0239] 일부 구현예에서, 결합 치료 일정 또는 요법은 구현예 a) 내지 gg) 중 하나에 따른 것으로서, SCLC는 이전 SCLC 치료 후 재발하거나 진행된 경우이다.
- [0240] 일부 구현예에서, 결합 치료 일정 또는 요법은 구현예 a) 내지 gg) 중 하나에 따른 것으로서, 여기서 SCLC는 표준 백금-기반 요법의 마지막 투여 이후 45일 이상 재발 또는 진행된 것이다.
- [0241] 일부 구현예에서, 결합 치료 일정 또는 요법은 구현예 a) 내지 gg) 중 하나에 따르며, 여기서 SCLC는 표준 백금-기반 요법의 마지막 투여 이후 90일 이상 재발 또는 진행된 것이다.
- [0242] 일부 구현예에서, 결합 치료 일정 또는 요법은 구현예 a) 내지 gg) 중 하나에 따르며, 여기서 SCLC는 표준 백금-기반 요법의 마지막 투여 이후 180일 이상 재발 또는 진행된 것이다.
- [0243] 일부 구현예에서, 결합 치료 일정 또는 요법은 구현예 a) 내지 gg) 중 하나에 따르며, 여기서 환자는 이전에 SCLC 치료(1차 요법)를 받은 적이 없는(나이프, naive) 경우이다.

- [0244] 일부 구현예에서, 병용 치료 일정 또는 요법은 구현예 a) 내지 gg) 중 하나에 따르며 SCLC에서 항종양 활성(예: ORR, BOR, DOR 및/또는 DCR - RECIST v 1.1에 따라 평가됨) 및/또는 이벤트 출력 시간(예: RECIST v 1.1에 따라 평가된 PFS 및/또는 OS)을 증가시키는 데 유리한 특성을 나타내며, 이는 예를 들어, 백금-기반 화학 요법으로 재도전하는 경우와 비교했을 때 허용가능한 안전 프로필을 갖고 있으며 환자의 삶의 질에 부정적인 영향이 없다.
- [0245] 일부 구현예에서, 병용 치료 일정 또는 요법은 구현예 a) 내지 gg) 중 하나에 따르며, 여기서 WEE1 억제제, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 치료일 당 단일 용량(QD) 또는 치료일 당 2회 용량(BID)으로 투여된다.
- [0246] 일부 구현예에서, 병용 치료 일정 또는 요법은 구현예 a) 내지 gg) 중 하나에 따르며, 여기서 WEE1 억제제, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 21일 주기의 1일, 2일 및 3일에 투여된다.
- [0247] 일부 구현예에서, 병용 치료 일정 또는 요법은 구현예 a) 내지 gg) 중 하나에 따르며, 여기서 WEE1 억제제, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 21일 주기의 1일, 2일, 3일 및 8일, 9일, 10일에 투여된다.
- [0248] 일부 구현예에서, 병용 치료 일정 또는 요법은 구현예 a) 내지 gg) 중 하나에 따르며, 여기서 WEE1 억제제, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 그 이상의 21일 주기로 투여된다.
- [0249] 일부 구현예에서, 병용 치료 일정 또는 요법은 실시예 a) 내지 gg) 중 하나에 따르며, 여기서 WEE1 억제제, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 각 치료일에 대략 동일한 시간, 예를 들어, 주어진 주기에서 동일한 시간 ± 약 60분, 바람직하게는 ± 60분에 투여된다.
- [0250] 일부 구현예에서, 병용 치료 일정 또는 요법은 구현예 a) 내지 gg) 중 하나에 따르며, 여기서 WEE1 억제제, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 오전, 예를 들어, 오전 5시와 정오 사이에 투여된다.
- [0251] 일부 구현예에서, 병용 치료 일정 또는 요법은 구현예 a) 내지 gg) 중 하나에 따르며, 여기서 WEE1 억제제, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 환자가 금식한 후, 바람직하게는 최소 4시간 동안 금식한 후 투여되거나, 또는 음식을 먹은 상태에서 투여된다. 동일하거나 다른 구현예에서, WEE1 억제제를 투여한 후에는 음식이 이루어지는 데, 바람직하게는 최소 2시간 이상이다.
- [0252] 일부 구현예에서, 병용 치료 일정 또는 요법은 구현예 a) 내지 gg) 중 하나에 따르며, 여기서, 에토포사이드 및/또는 카보플라틴이 WEE1 억제제 치료일에 투여되는 경우, WEE1 억제제의 투여는 해당 WEE1 억제제 치료일에 에토포사이드 및/또는 카보플라틴의 투여에 선행한다.
- [0253] 일부 구현예에서, 병용 치료 일정 또는 요법은 구현예 a) 내지 gg) 중 하나에 따르며, 여기서 WEE1 억제제 치료일에 에토포사이드가 투여되는 경우, 에토포사이드 투여는 WEE1 억제제 투여 후 약 5분 내지 1시간, 바람직하게는 약 5 내지 30분, 더욱 바람직하게는 약 5 내지 15분에 개시된다.
- [0254] 일부 구현예에서, 병용 치료 일정 또는 요법은 구현예 a) 내지 gg) 중 하나에 따르며, 여기서 WEE1 억제제 치료일에 카보플라틴 및/또는 에토포사이드가 상기 WEE1 억제제 치료일에 투여되는 경우 카보플라틴 투여는 WEE1 억제제 투여 후 약 5분 내지 1시간에 개시되거나, 또는 에토포사이드 투여 종료 후, 바람직하게는 약 5 ~ 30분 후에 개시된다.
- [0255] 일부 구현예에서, 병용 치료 일정 또는 요법은 구현예 a) 내지 gg) 중 하나에 따르며, 여기서 데카사메타손 및/또는 그라니세트론은 임의의 치료제를 투여하기 전에 구토 예방제로 투여될 수 있다. 예를 들어, 데카사메타손 및/또는 그라니세트론은 WEE1 억제제 투여 전, 각 주기의 1일차, 2일차 및 3일차에 투여될 수 있다.
- [0256] 일부 구현예에서, 병용 치료 일정 또는 요법은 구현예 a) 내지 gg) 중 하나에 따르고, WEE1 억제제, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 경구로 투여된다.
- [0257] 일부 구현예에서, 병용 치료 일정 또는 요법은 구현예 a) 내지 gg) 중 하나에 따르고, 화학식 (I)의 화합물은 본원에서 기술된 바와 같이 캡슐을 통해 경구로 투여된다.
- [0258] 일부 구현예에서, 병용 치료 일정 또는 요법은 구현예 a) 내지 gg) 중 하나에 따르고, WEE1 억제제, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 치료일 당 100 내지 520mg의 유리 염기의 투여량으로 경구로 투여된다.
- [0259] 일부 구현예에서, 병용 치료 일정 또는 요법은 구현예 a) 내지 gg) 중 하나에 따르고, WEE1 억제제, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 공복에 경구로 투여된다.
- [0260] 일부 구현예에서, 병용 치료 일정 또는 요법은 구현예 a) 내지 e) 또는 p) 내지 x) 중 하나에 따르며, WEE1 억

제제 치료일에, 에토포사이드가 상기 WEE1 억제제 치료일에 투여되는 경우, 에토포사이드는 WEE1 억제제, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물을 투여한 후 5 ~ 15분 후에 100mg/m²의 용량으로 주입을 통해 투여되고, 주입 시간은 30분 내지 1시간이다.

[0261] 일부 구현예에서, 3중 복합 치료 일정 또는 요법은 구현예 p) 내지 x) 중 하나에 따르고, 카보플라틴은 AUC 5mg/mL*min에 기반한 용량으로 에토포사이드 주입이 끝난 후 30분 이내에 주입을 시작하여 투여되고, 카보플라틴의 주입 기간은 30분 내지 1시간이다.

[0262] 일부 구현예에서, 병용 치료 일정 또는 요법은 구현예 a) 내지 gg) 중 하나에 따르며, 여기서 치료 기간은 질병의 진행, 허용할 수 없는 독성 또는 참여자의 철수까지이다.

[0263] 일부 구현예에서, 치료받을 환자는 실시예 5a 및/또는 5b에 명시된 포함 및/또는 제외 기준 중 하나 이상에 의해 특징지어진다.

[0264] **약학 조성물**

[0265] 경구 투여에 적합한 본 발명의 약학 조성물(경구 투여 형태)은 고체 또는 액체 형태로 제공될 수 있다. 적합한 고체 경구 투여 형태에는 캡슐, 정제, 분말 또는 과립 등이 포함되며, 각각은 미리 정해진 양의 활성 성분을 함유한다. 적합한 액체 경구 투여 형태에는 용액, 유화제 또는 현탁액이 포함된다. 본 발명의 약학 조성물은 또한 지속 방출 제형의 형태일 수 있다.

[0266] 본 발명의 고체 경구 제형에서는 일반적으로 담체 또는 희석제로 사용되는 모든 불활성 성분이 약학적으로 허용되는 부형제로 사용될 수 있으며, 예를 들어, 검, 전분, 설탕, 셀룰로오스 물질, 아크릴레이트 또는 이들의 혼합물이 있다. 바람직한 희석제로는 예를 들어, 미세결정 셀룰로스, 무수 락토오스가 있다. 본 조성물은 또한 붕해제(예: 크로스카멜로스 나트륨, 전분 글리콜산 나트륨) 및 윤활제(예: 스테아르산 마그네슘)를 더 포함할 수 있으며, 결합제(예: 하이드록시프로필셀룰로스), 활택제(예: 이산화규소), 완충제(예: 구연산), 계면활성제(예: 트윈 80), 용해제(예: 사이클로덱스트린), 가소제 (예: 트리아세틴), 유화제(예: 라우릴 황산나트륨), 안정화제(예: 포비돈, 아스코르브산), 점도 증가제(예: 하이드록시프로필 메틸셀룰로스), 감미료(예: 자당), 필름 형성제(예: 셀룰로스 기반 시스템, 폴리머), 착색제(예: 산화철), 향미제 또는 이들의 임의의 조합 중에서 선택된 하나 이상의 첨가제를 더 포함할 수 있다.

[0267] 본 발명의 경구 약학 조성물은 어떠한 약학 방법에 의해서도 제조될 수 있지만, 모든 방법에는 활성 성분을, 하나 이상의 필수 성분을 구성하는 담체와 결합시키는 단계가 포함된다. 일반적으로, 조성물은 활성 성분을 액체 담체 또는 미세하게 분할된 고체 담체 또는 둘 다와 균일하고 친밀하게 혼합한 다음, 필요한 경우 제품을 원하는 형태로 성형하여 제조한다. 예를 들어, 정제는 압축 또는 성형을 통해 제조될 수 있으며, 선택적으로 하나 이상의 보조 성분을 첨가할 수 있다. 압축 정제는 분말이나 과립과 같은 자유-유동성의 활성 성분을 적합한 기계에서 압축하여 제조할 수 있으며, 선택적으로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 계면 활성제 또는 분산제와 혼합할 수 있다. 성형 정제는 분말 화합물에 불활성 액체 희석제를 적신 혼합물을 적합한 기계로 성형하여 만들 수 있다.

[0268] **WEE1 억제제**

[0269] 본 발명의 일부 구현예에서, WEE1 억제제는 경구 투여 형태인 약학 조성물로 제형화된다. 보다 구체적인 구현예에서, WEE1 억제제는 정제 또는 캡슐(분말 또는 미니 정제를 포함할 수 있음)과 같은 고체 경구 투여 형태의 형태이다. 캡슐은 연질 캡슐이나 경질 캡슐일 수 있다.

[0270] 예를 들어, WEE1 억제제는 10mg의 활성 성분을 함유하는 미니 정제를 포함하는 경질 젤라틴 캡슐과 같은 캡슐 형태로 제형화된다. 일부 구현예에서, WEE1 억제제는 화학식 (I)의 화합물이다. 다음과 같은 캡슐 농도가 제공된다: 활성 성분(유리 염기) 20, 30, 60, 100, 130, 150 및 200mg. 대체 투여 수준을 포괄하기 위해 중간 캡슐 강도를 쉽게 생산할 수 있다.

[0271] 일부 구현예에서, 고체 경구 투여 형태는 бли스터 및/또는 병에 포장된다. 일부 구현예에서는, WEE1 억제제를 섭취할 때마다 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 단위 투여 형태가 투여된다. 바람직하게는 WEE1 억제제를 섭취할 때마다 1개 또는 2개의 단위 투여 형태를 투여한다.

[0272] 예를 들어, 미니 정제를 포함하는 캡슐로 제형화하는 경우 각 미니 정제의 부형제에는 미세결정 셀룰로스, 무수 락토오스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 전분 글리콜산 나트륨, 무수 콜로이드 실리카 및 스테아르산 마그네슘이

포함될 수 있다. 대체 부형제가 경구 투여 형태에서 사용할 수 있다.

[0273] **에토포사이드**

[0274] 본 발명의 일부 구현예에서, 에토포사이드는 주입을 위한 농축 용액인 약학 조성물로 제형화된다. 보다 구체적인 구현예에서, 에토포사이드는 주입을 위한 20mg/ml 농축 용액 형태이며, 즉 5 ml 바이알당 100mg의 에토포사이드를 함유하고, 10 ml 바이알당 200mg의 에토포사이드를 함유하며, 12.5 ml 바이알당 250mg의 에토포사이드를 함유하고, 20 ml 바이알당 400mg의 에토포사이드를 함유하며, 25 ml 바이알당 500mg의 에토포사이드를 함유하고, 50 ml 바이알당 1000mg의 에토포사이드를 함유한다.

[0275] 예를 들어, 주입용 에토포사이드 농축액 20mg/ml은 벤질알코올과 무수에탄올(효과가 알려진 부형제)를 포함한다.

[0276] 주입용 농축 에토포사이드 용액의 경우, 부형제의 전체 목록에는 무수 구연산, 벤질 알코올, 폴리소르베이트 80, 마크로골 300 및 무수 에탄올이 포함될 수 있다. 대체 부형제는 생물학적으로 동등한 용액으로 사용될 수 있다.

[0277] 본 발명의 대체 구현예에서, 에토포사이드는 경구 투여 형태인 약학 조성물로 제형화된다. 더욱 구체적인 구현예에서, 에토포사이드를 함유하는 약학 조성물은 연질 캡슐이다. 예를 들어, 각 캡슐에는 50mg의 에토포사이드와 에틸과라하이드록시벤조산 나트륨(E215) 및 프로필과라하이드록시벤조산 나트륨(E217)(효과가 알려진 부형제)이 포함될 수 있다. 대체 부형제는 생물학적으로 동등한 경구 투여 형태로 사용될 수 있다.

[0278] 연질 에토포사이드 캡슐 구현예에서, 캡슐은 다음을 함유할 수 있다: 무수 구연산(E330), Macrogol 400(E1521), 글리세롤(85%)(E422) 및 정제수. 캡슐 셸에는 다음이 포함되어 있을 수 있다: 글리세롤(85%)(E422), 젤라틴(E441), 에틸과라하이드록시벤조산 나트륨(E215), 프로필과라하이드록시벤조산 나트륨(E217), 이산화티타늄(E171) 및 적색산화철(E172). 대체 부형제는 생물학적으로 동등한 경구 투여 형태로 사용될 수 있다.

[0279] 본 발명의 일부 구현예에서, 경구 투여 형태, 예를 들어, 고체 경구 투여 형태는 활성 성분으로서 화학식 (I)의 화합물과 에토포사이드를 모두 포함할 수 있다.

[0280] 물론, 일부 구현예에서 에토포사이드는 약학적으로 허용되는 염의 형태로 사용될 수 있으며, 예를 들어, 에토포사이드 인산염을 포함하되 이에 국한되지 않는다. 이러한 구현예에서, 유리 염기에 대해 표시되는, 본원의 에토포사이드의 투여량, 함량 또는 농도에 대한 표시는 각각의 염의 분자량을 고려하여 적절히 조정될 수 있다.

[0281] **카보플라틴**

[0282] 본 발명의 일부 구현예에서, 카보플라틴은 정맥 주사(IV) 주입용 용액으로 제형화된다. 더욱 구체적인 구현예에서, 이러한 용액은 주입을 위한 카보플라틴 10mg/ml 용액이다.

[0283] 예를 들어, 주입용 용액은 카보플라틴과 주사용수를 포함할 수 있다.

[0284] 사용 시, 카보플라틴 주입용액을 포도당 5%로 추가로 희석하여 정맥 주입으로 투여할 수 있다. 또는, 주입용 카보플라틴 용액을 0.9% 염화나트륨으로 추가로 희석하여 정맥 주입으로 투여할 수도 있다.

[0285] ***

[0286] 본원의 구현예는 다음의 비제한적 실시예를 참조하여 추가로 정의되고 설명될 수 있다. 예를 들어, 본 개시의 범위를 벗어나지 않고도 설명된 재료 및 방법에 대한 많은 수정 또는 변경이 실시될 수 있다는 것은 해당 기술 분야의 통상의 기술자에게 자명할 것이다.

[0287] **실시예**

[0288] 실시예 1: SCLC 세포주 NCI-H446에서 카보플라틴과 조합된 화학식 (I)의 화합물의 시험관 내 상승작용

[0289] NCI-H446 종양 세포를 96웰 플레이트에 5000개/90ul의 밀도로 도말했다. 세포에 화합물 (I) 및/또는 카보플라틴을 각각 단독으로 또는 9가지 다른 용량(화학식 (I)의 화합물의 경우 10 μM에서 시작하여 3배 연속 희석하고 카보플라틴의 경우 300 μM에서 시작하여 3배 연속 희석)과 함께 72시간 동안 처리했다. 세포 생존율은 CellTiter-Glo 생존율 검정법을 통해 평가하였고, 각 용량에서의 약물 조합의 시너지는 Bliss 시너지 방법을 사용하여 계산하였다(예: Fouquier et al., 2015, Pharma Res Per, 3(3), 2015, e00149, doi: 10.1002/prp2.149; original reference Bliss C. I., Annals of Applied Biology, Volume 26, Issue 3, August 1939, Pages 585-

615), 여기서 점수 >5는 조합의 시너지 효과를 보여준다.

[0290] 이러한 시험관 내 연구는 화학식 (I)이 광범위한 용량에 걸쳐 카보플라틴과 병용 투여 시 강력한 상승적 항종양 활동(종양 세포 사멸 증가)을 나타낸다는 것을 보여준다(도 1).

[0291] 에토포사이드를 사용한 시험관 내에서도 유사한 상승효과가 관찰되었다.

[0292] 실시예 2: NCI-H1048 세포주 유래 이중이식(CDX) 모델에서의 생체 내 효능 및 내약성

[0293] 암컷 Balb/c 누드 마우스에 5×10^6 NCI-H1048 SCLC 종양 세포를 피하 주사로 접종하였다. 종양의 부피가 약 100-150mm³에 도달했을 때 동물을 무작위로 배정했다. 동물은 비히클(0.5% 메틸셀룰로오스, 1% 트윈 80 P.O. 및 식염수 I.V.)로 처리되었고, 0.5% 메틸셀룰로오스 및 1% 트윈 80 (30mg/kg QD, P.O.)로 현탁액으로 제형화된 화학식 (I)의 화합물, 카보플라틴(50mg/kg QW, I.V.) 또는 에토포사이드(25mg/kg 또는 12.5mg/kg QW, I.P.)를 21 일 주기로 각각 단독 또는 병용으로 투여하였다(이중 병용 연구에서는 그룹당 8마리의 동물, 삼중 병용 연구에서는 그룹당 10마리의 동물). 복합 군(combination arms)에서는 화학식 (I)의 화합물을 화학요법 2시간 전에 투여했다. 종양 성장은 캘리퍼 측정을 통해 주 2회 모니터링하였고, 종양 부피는 $V = (L \times W \times W)/2$ 라는 방정식을 사용하여 계산하였는데, 여기서 V는 종양 부피, L은 종양 길이(가장 긴 종양 치수), W는 종양 너비(L에 수직인 가장 긴 종양 치수)이다. 정기 모니터링 동안 동물들에게 종양 성장과 치료가 이동성, 음식과 물 소비, 주 3회 체중 증가/감소, 눈/털 영킴 및 기타 이상과 같은 행동에 미치는 영향이 있는지 확인했다. 각 동물의 사망률과 관찰된 임상적 징후가 기록되었다.

[0294] 연구 기간 내내 유의미한 체중 감소는 관찰되지 않았는데, 이는 화학식 (I)의 화합물을 단독 요법으로 투여하거나, 카보플라틴과 병용하거나, 에토포사이드와 병용하거나, 삼중 병용으로 투여하는 것에 잘 견딤을 나타낸다.

[0295] 이 NCI-H1048 종양 모델을 반복 실험에, 화학식 (I)의 화합물을 단일 제제로 투여한 결과 최대 54%에 달하는 중간 정도이지만 상당한 종양 성장 억제(TGI)가 나타났다(p = 0.016, 예: 도 2와 3 참조). 화학식 (I)의 화합물을 카보플라틴(도 2) 또는 에토포사이드(도 3)와 함께 병용 치료한 결과, 각각 약 68%(p=0.0026) 및 78%(p=0.00015)의 TGI를 나타내어 대조군에 비해 유의미한 항암 활성을 나타냈다.

[0296] 또한, 화학식 (I)의 화합물, 카보플라틴(50mg/kg) 및 에토포사이드(12.5mg/kg)로 NCI-H1048 종양을 치료한 결과, 비히클 대조군과 비교했을 때 TGI가 72%(p<0.0001)로 유의미한 항종양 활성을 나타냈고, 카보플라틴 및 에토포사이드 조합으로 치료한 종양과 비교했을 때 TGI가 44%로 유의한 항종양 활성을 나타냈다. 따라서, 3중 조합(화학식 (I)의 화합물, 카보플라틴 및 에토포사이드)를 표준 치료법인 카보플라틴 + 에토포사이드 치료와 비교했을 때, 유의미한 항종양 활성의 개선이 입증되었다(p=0.0043)(도 4).

[0297] 따라서, 카보플라틴, 에토포사이드 및 화학식 (I) 화합물의 삼중 조합은 우수한 내약성(tolerability)을 가지며, 카보플라틴과 에토포사이드를 각각 단독으로 치료하거나 이중으로 치료한 경우와 비교했을 때 종양 반응이 현저히 향상되었다.

[0298] 실시예 3: NCI-H446 CDX 모델에서의 생체 내 효능 및 내약성

[0299] 암컷 Balb/c 누드 마우스에 5×10^6 NCI-H446 SCLC 종양 세포를 피하 주사로 접종하였다. 종양의 부피가 약 100-150mm³에 도달했을 때 동물을 무작위로 배정했다. 동물은 비히클(0.5% 메틸셀룰로오스, 1% 트윈 80 P.O. 및 식염수 I.V.)로 처리되었고, 0.5% 메틸셀룰로오스 및 1% 트윈 80 (30mg/kg QD, 주 3일 연속, P.O.)로 현탁액으로 제형화된 화학식 (I)의 화합물, 또는 카보플라틴(50mg/kg QW, I.V.) 각각 단독 또는 병용으로 투여하였다(그룹당 5마리의 동물). 복합 군(combination arms)에서는 화학식 (I)의 화합물을 화학요법 2시간 전에 투여했다. 종양 성장은 캘리퍼 측정을 통해 주 2회 모니터링하였고, 종양 부피는 $V = (L \times W \times W)/2$ 라는 방정식을 사용하여 계산하였는데, 여기서 V는 종양 부피, L은 종양 길이(가장 긴 종양 치수), W는 종양 너비(L에 수직인 가장 긴 종양 치수)이다. 정기 모니터링 동안, 동물들에게 종양 성장과 치료가 이동성, 음식과 물 소비, 주 3회 체중 증가/감소, 눈/털 영킴 및 기타 이상과 같은 행동에 미치는 영향이 있는지 확인했다. 각 동물의 사망률과 관찰된 임상적 징후가 기록되었다.

[0300] 연구 기간 내내 유의미한 체중 감소는 관찰되지 않았는데, 이는 화학식 (I)의 화합물을 카보플라틴과 병용 투여하는 것에 잘 견딤을 나타낸다.

[0301] 이 NCI-H446 모델에서는 단일 요법으로 화학식 (I)의 화합물 또는 카보플라틴을 사용한 치료가 비히클과 비교하

여 유의미한 TGI 효과를 초래하지 않았다. 그러나, 화학식 (I)의 화합물과 카보플라틴 치료의 조합은 비히클과 비교했을 때 통계적으로 유의미한 67%의 TGI로 나타났다($p=0.028$)(도 5).

[0302] 실시예 4: SC6 환자 유래 이종이식(PDX) 모델에서의 생체 내 효능 및 내약성

[0303] 암컷 무흉선 누드 마우스에 SC6 PDX 종양의 종양 조각을 피하 주사로 접종했다. 종양의 부피가 약 $60-200\text{mm}^3$ 에 도달했을 때 동물을 무작위로 배정했다.

[0304] 동물은 비히클(0.5% 메틸셀룰로오스, 1% 트윈 80 P.O. 및 식염수 I.V.)로 처리되었고, 0.5% 메틸셀룰로오스 및 1% 트윈 80 (30mg/kg QD, P.O.)로 현탁액으로 제형화된 화학식 (I)의 화합물, 카보플라틴(25mg/kg QW, I.V.) 또는 에토포사이드(6mg/kg QD [3일 투여 후 4일 휴약], I.P.) 각각 단독 또는 병용으로 21일 주기에 걸쳐 투여하였다(그룹당 7마리의 동물). 복합 군(combination arms)에서는 화학식 (I)의 화합물을 화학요법 2시간 전에 투여했다. 종양 성장은 캘리퍼 측정을 통해 주 2회 모니터링하였고, 종양 부피는 $V = (L \times W \times W)/2$ 라는 방정식을 사용하여 계산하였는데, 여기서 V는 종양 부피, L은 종양 길이(가장 긴 종양 치수), W는 종양 너비(L에 수직인 가장 긴 종양 치수)이다. 정기 모니터링 동안, 동물들에게 종양 성장과 치료가 이동성, 음식과 물 소비, 주 3회 체중 증가/감소, 눈/털 영킴 및 기타 이상과 같은 행동에 미치는 영향이 있는지 확인했다. 각 동물의 사망률과 관찰된 임상적 징후가 기록되었다.

[0305] 이 PDX 모델에서는 화학식 (I)의 화합물과 에토포사이드의 병용 치료 직후에 일시적인 체중 감소가 관찰되었지만, 모든 동물이 빠르게 회복되었고 연구에 참여했으며 평가 가능하였는데, 이는 이 조합이 내약성이 우수함을 보여준다.

[0306] SCLC의 SC6 PDX 모델에서, 에토포사이드와 조합한 화합물 (I)은 대조군과 비교하여 7일차에 34%, 11일차에 61%의 관찰가능한 TGI를 유도했다($p=0.012$). 병용 그룹에서, 7마리 중 4마리의 마우스가 치료 종료 시(21일) 최대 종양 부피 윤리 기준 이하를 유지했지만, 다른 모든 그룹의 모든 쥐는 이 기준에 도달했기에 더 이상 연구되지 않았다(도 6).

[0307] 실시예 5a: 화학식 (I)의 화합물("연구 약물"이라고 함)을 포함하는 1상 임상 시험

[0308] 임상 시험은 이전 표준 백금-기반 치료 후 재발하거나 진행된 성인 SCLC 환자를 대상으로 화학식 (I)의 화합물(연구 약물)과 카보플라틴 및 에토포사이드를 병용한 시험이었으며, 이후 이전 표준 백금-기반 치료 후 재발하거나 진행된 성인 SCLC 환자를 대상으로 시험 범위를 확대하는 다기관, 공개, 무작위 배정, 대조되지 않은 용량 증가 연구이다.

[0309] 임상 시험 설계는 2 부분으로 구성된다.

[0310] · 1부: 21일 주기의 1일차부터 3일차까지, 8일차부터 10일차까지 경구 1일 1회 투여하는 연구 약물의 용량 증가로서, 21일 주기의 1일차부터 3일차까지 에토포사이드(정맥 주입[IV])와 병용 투여되고, 1일차에 카보플라틴(IV 주입)과 병용 투여된다. 1부의 연구 대상 인구는 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 소세포 폐암(SCLC)을 앓고 있으며, 이전 표준 백금-기반 요법의 마지막 투여 후 최소 45일이 지나 재발하거나 진행된 성인 참여자로 구성된다. 용량 수준 1(DL1)에서의 연구 약물의 시작 용량은 카보플라틴과 병용한 연구 약물과 관련한 101-연구에서 안전한 것으로 밝혀진 연구 약물의 최고 용량보다 최소한 한 용량 낮은 수준이다.

[0311] 2부에 사용될 최대 허용 용량(MTD) 및/또는 권장 2상 용량(RP2D)은 안전 모니터링 위원회(SMC)의 권고에 따라 결정된다.

[0312] · 2부: 확장은 1부의 MTD 및/또는 RP2D가 SMC에 의해 승인된 후 시작된다. 2부의 연구 대상 인구는 이전 표준 백금-기반 요법의 마지막 투여 후 최소 90일 후에 재발하거나 진행된 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 SCLC가 있는 성인 참가자로 구성된다. 참가자들은 MTD 및/또는 RP2D에서의 연구 약물로 에토포사이드 및 카보플라틴과 병용하여 치료를 받는다. 연구가 끝날 때까지 참가자들의 안전성, 항암 활성 및 생존 상태를 추적 관찰한다.

[0313] 1부와 2부 모두 치료 주기는 21일로 정의된다.

[0314] 임상 시험의 1차 목표 및 종료 지점은 다음과 같다:

1차 목표	종료 지점(들)
1부 - 투여량 증가	
에토포사이드 및 카보플라틴과 병용하여 연구 약물의 권장 투여량(RP2D 및/또는 MTD)을 파악하기	- DLT 발생률, 누적 안전성 및 PK 데이터, 실험실 수치 변화, 생체 징후, ECG를 포함하되 이에 국한되지 않는 사용 가능한 데이터.
2부 - 확장	
카보플라틴 및 에토포사이드와 병용하여 투여할 때 연구 약물의 안전성과 내약성을 특성화하기	- 중대 이상 반응(SAE)의 발생, 치료-응급 이상 반응(TEAE)의 발생 및 심각도, 및 실험실 이상은 국립암연구소의 이상 반응에 대한 공통 용어(NCI-CTCAE) 기준에 따라 등급이 매겨짐 - 이상 반응(AE) 및 실험실 검사 이상으로 인한 치료 중단 및 치료 수정 발생 - 생체징후, 심전도(ECG), 심초음파, 동부협동 종양학 그룹(ECOG) 수행 상태(PS)의 변화

[0315]

[0316] 임상 시험의 2차 목표 및 종료 지점은 다음과 같다:

2차 목표	종료 지점(들)
1부 - 투여량 증가	
카보플라틴 및 에토포사이드와 병용하여 투여할 때 연구 약물의 안전성과 내약성을 특성화하기	<ul style="list-style-type: none"> - SAE의 발생, TEAE의 발생 및 심각도, 실험실 이상은 NCI-CTCAE 기준에 따라 등급화됨 - AE 및 실험실 이상으로 인한 치료 중단 및 치료 수정의 발생 - 생체징후, ECG, 심초음파 및 ECOG PS의 변화
CID3 투여 후 및 첫 번째 주기의 마지막 투여 후 에토포사이드 및 카보플라틴과 병용한 연구 약물의 약동학(PK) 프로파일 결정하기	연구 약물의 PK 매개변수: <ul style="list-style-type: none"> - 최대 혈장 농도(C_{max}) - C_{max}까지의 시간(t_{max}) - 24시간 동안 곡선하 면적(AUC_{24h}), 마지막 측정 가능 농도(AUC_{last})까지, 무한대 (AUC_{inf})까지 - 걸보기 최종 반감기($t_{1/2}$) - 걸보기 총 바디 클리어런스(CL/F) - 걸보기 분포 용적(V_d/F) - 1 주기 종료시의 트로프 농도(C_{trough} 주기 1) - 기타 적절하다고 판단되는 경우
연구 약물 및 카보플라틴과 병용한 에토포사이드의 PK 프로파일 결정하기	- 에토포사이드의 PK 매개변수: C_{max} , AUC_{0-24h} , AUC_{0-48h} , AUC_{inf} , CL, V_d 및 $t_{1/2}$
연구 약물 및 에토포사이드와 병용한 카보플라틴의 PK 프로파일 결정하기	- 카보플라틴의 PK 매개변수: C_{max} , AUC_{inf} , CL, V_d 및 $t_{1/2}$
이전 표준 백금-기반 요법의 마지막 투여 이후 최소 45일 이후에 재발하거나 진행된 SCLC 환자에서 카보플라틴 및 에토포사이드와 병용 투여시의 연구 약물의 예비 항종양 활동 조사하기	<ul style="list-style-type: none"> - RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 버전 1.1 기준에 따른 종양 반응: 최상 전체 반응(BOR), 전체 반응률(ORR), 질병 조절률(DCR), 반응 지속 기간(DoR) - 무진행 생존율(PFS)

[0317]

2부 - 확장	
이전 표준 백금-기반 요법의 마지막 투여 이후 최소 90일 이후에 재발하거나 진행된 SCLC 환자에서 카보플라틴 및 에토포사이드와 병용 투여시의 연구 약물의 예비 효능 조사하기	<ul style="list-style-type: none"> - RECIST 버전 1.1 기준에 따른 종양 반응: - ORR, DCR, DoR 및 BOR - PFS - OS
에토포사이드 및 카보플라틴과 병용한 MTD 및/또는 RP2D에서의 연구 약물의 PK 확인하기	- 연구 약물의 PK 매개변수(C_{max} , C_{trough} , AUC, 누적 AUC 및 적절하다고 생각되는 기타 PK 매개변수)

[0318]

[0319] 이 임상 시험의 연구 대상 인구는 다음과 같다:

- [0320] - 1부(용량 증가) : 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 SCLC가 있고 이전 표준 백금-기반 치료의 마지막 용량을 투여한 후 최소 45일이 지나서 재발하거나 진행된 성인 참가자(18세 이상).
- [0321] - 2부(확장): 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 SCLC가 있고 이전 표준 백금-기반 치료의 마지막 투여 이후 최소 90일이 지나서 재발하거나 진행된 성인 참가자(18세 이상).
- [0322] 이 임상 시험의 포함 기준은 다음과 같다:
- [0323] - 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 SCLC
- [0324] - 비출혈성 종양
- [0325] - 이전 백금-기반 화학 요법(카보플라틴 및/또는 시스플라틴)
- [0326] o 1부(용량 증가): 이전 표준 백금-기반 요법의 마지막 용량 이후 최소 45일 후 재발 또는 진행
- [0327] o 2부(확장): 이전 표준 백금-기반 요법의 마지막 용량 이후 최소 90일 후 재발 또는 진행
- [0328] - RECIST 1.1에 따른 측정 가능한 질병
- [0329] - 보관된 종양 샘플이 없는 한 종양 생검을 받을 수 있고 받을 의향이 있음
- [0330] - ECOG 성능 점수 0-1
- [0331] - 조사자의 최선의 판단에 따른 최소 3개월의 수명 기대
- [0332] - 하기에 대한 걱정 수치:
- [0333] o 골수: 절대 호중구 수(ANC) $\geq 1500/\mu\text{L}$, 혈소판 $\geq 100,000/\mu\text{L}$, 헤모글로빈 $\geq 9\text{ g/dL}$ 또는 5.6 mmol/L , 및 연구 치료 시작 전 2주 이내에 수혈 없음
- [0334] o 간 생화학: AST 및 ALT $\leq 2.5 \times$ 정상 상한(ULN) 또는 간 전이가 있는 참가자의 경우 $\leq 5 \times$ ULN; 혈청 총 빌리루빈 $\leq 1.5\text{ ULN}$ 및 직접/간접 빌리루빈 $\leq \text{ULN}$; 알칼리성 인산가수분해효소(ALP) $< 2.5 \times$ ULN 또는 간 전이가 있는 참가자의 경우 $\leq 5 \times$ ULN
- [0335] o 신장 기능: 계산된 크레아티닌 클리어런스 $\geq 50\text{ mL/분}$ (만성 신장 질환 - 역학 협력[CKD EPI; Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration] 공식에 따라 결정)
- [0336] o 응고 상태: 국제 표준화 비율(INR) 또는 프로트롬빈 시간 $\leq 1.5 \times$ ULN; 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT) $\leq 1.5 \times$ ULN.
- [0337] 이 임상 시험의 제외 기준은 다음과 같다:
- [0338] - 광범위 소세포폐암(SCLC) 질환에 대해 1회 이상의 치료를 받은 경우, 참가자가 화학요법 없이 1회 면역요법을 받은 경우는 제외함. 이 경우, 2가지 치료 방식이 허용된다(그 중 하나는 백금-기반 항암 화학 요법이어야 함).
- [0339] - 현재 조사용 약물이나 의료 기기를 사용하고 있음.
- [0340] - 수술적 치료를 받은 표재성 방광암, 관상피내암(DCIS) 또는 기타 상피내암, 및 비흑색종 피부암(기저세포암/편평세포 피부암)을 제외하고, 지난 6개월 동안 치료를 필요로 하는 활동성 2차 악성 종양의 병력이 있는 경우.
- [0341] - 경구 투여 약물의 흡수에 영향을 미칠 수 있는 임상적으로 중요한 위장관 이상(예: 궤양성 질환, 위장관 기능 장애, 조절되지 않는 메스꺼움, 구토, 설사, 흡수 장애 증후군, 소장의 주요 절제 또는 전체 위절제술, 또는 염증성 장 질환).
- [0342] - 임상적으로 중요한 것으로 간주되는 간질성 폐질환(ILD)의 방사선학적 소견(예: 증상성)
- [0343] - 항생제나 항바이러스제를 전신적으로 사용해야 하는 알려진 감염.
- [0344] - 연구 치료의 첫 번째 투여 전 28일 이내에 생백신 또는 생약독화 백신으로 면역화된 경우,
- [0345] - 임신 또는 모유수유 중.
- [0346] - 경구 약물을 삼키는 능력이나 의지가 없음.
- [0347] - >등급 1 이전 치료로 인한 해결되지 않은 AE 또는 독성. 참고: 2등급 이하의 탈모증이나 대체 요법으로 조절

되는 내분비병(예: 면역 체크포인트 억제제로 인한 갑상선 기능 저하증)이 있는 참가자는 예외이며 연구에 참여할 자격이 있을 수 있다.

- [0348] - 연구 약물, 에토포사이드 또는 카보플라틴, 또는 연구 약물, 에토포사이드 또는 카보플라틴에 대한 제형에 들어 있는 부형제에 대한 과민증.
- [0349] 이 임상 시험에 사용된 조사 제품은 다음과 같다:
- [0350] - 연구 약물은 경질 젤라틴 캡슐에 포함된 10mg 미니 정제로 제형되었다. 연구 약물은 공복에 경구로 투여한다(즉, 참가자는 투여 전 4시간 동안 및 투여 후 2시간 동안 금식해야 하며 물만 허용됨). 1부의 경우, DL1의 시작 투여량은 카보플라틴과 병용한 연구 약물과 관련한 101-연구에서 안전한 것으로 밝혀진 연구 약물의 최고 투여량보다 최소한 한 용량 수준 낮다.
- [0351] - 에토포사이드는 정맥 주입용 용액 농축물이다. 참가자들은 각 주기 동안 3일 연속으로, 즉 1일차, 2일차, 3일차에 에토포사이드를 투여받는다. 에토포사이드 주입은 연구 약물의 오전 투여량 100mg/m²을 투여한 후 5 ~ 15분에 시작하며, 주입 시간은 30분 ~ 1시간이다.
- [0352] - 카보플라틴은 IV 주입용 용액 농축물이다. 참가자들은 각 주기의 1일차에 카보플라틴을 투여받는다. 카보플라틴 주입은 에토포사이드 주입이 끝난 후 30분 이내에 AUC 5mg/mL*min에 근거한 용량으로 시작된다. 주입 시간은 30분 ~ 1시간이다.
- [0353] 각 참가자의 치료 기간은 질병 진행, 허용할 수 없는 독성, 참가자 철회, 연구자의 결정에 따른 중단 또는 연구 종료까지이다. 전체 연구 종료는 주요 분석을 위한 데이터 마감 시점에서 발생하는데, 즉, 마지막으로 등록된 참가자가 12개월 동안 치료를 받았거나 마지막 연구 참여자가 중단한 경우이며, 어느 쪽이 먼저 발생하는지에 따라 결정된다.
- [0354] 임상 시험에 등록된 평가가능 환자는 약 54명으로 추정된다.
- [0355] 실시예 5b: 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 1상 임상 시험(이하 연구 약물이라 함)
- [0356] 임상 시험은 실시될 예정이며, 이는 1상이며, 개방형, 다기관 연구로서 2부(용량 증가 및 확장)으로 구성되어 있으며, 이 연구는 카보플라틴 및 에토포사이드와 병용한 연구 약물의 안전성과 초기 항종양 활성을 평가하기 위한 것으로, 이전의 표준 백금-기반 치료 후 재발하거나 진행된 소세포폐암 성인 참가자를 대상으로 한다.
- [0357] **1부(용량 증가):**
- [0358] 21일 주기의 1일차부터 3일차까지, 8일차부터 10일차까지 연구 약물의 경우 1일 1회 투여량을 증량하되, 1일차부터 3일차까지 에토포사이드(정맥 주입[IV])와 병용하고, 1일차에 카보플라틴(IV 주입)과 병용한다. 1부 연구 대상 인구는 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 소세포 폐암(SCLC)을 앓고 있으며, 이전 표준 백금-기반 요법의 마지막 투여 후 최소 45일이 지나 재발하거나 진행된 성인 참여자로 구성된다. 카보플라틴과 병용한 연구 약물과 관련한 101-연구의 사용 가능한 데이터를 기준으로, 용량 수준 1(DL1)에서의 연구 약물 시작 용량은 200mg이다. 참가자들은 동일한 용량 수준으로 치료를 받는 최소 3명의 참가자로 구성된 코호트에 등록된다.
- [0359] 1부에서는, 안전 모니터링 위원회(SMC)에서 에토포사이드 및 카보플라틴과 병용되는 연구 약물의 용량 증가에 대한 용량 권장 사항을 제시한다. 2부에서 사용될 최대 허용 용량(MTD) 및/또는 권장 2상 용량(RP2D)은 SMC 권장 사항을 토대로 결정된다.
- [0360] **2부(확장):**
- [0361] 확장은 SMC에서 1부의 RP2D를 승인한 후에 시작된다. 2부의 연구 대상 인구는 이전 표준 백금-기반 요법의 마지막 투여 후 최소 90일 후에 재발하거나 진행된 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 SCLC가 있는 성인 참가자로 구성된다. 참가자는 에토포사이드 및 카보플라틴과 병용한 RP2D에서의 연구 약물로 치료를 받게 된다.
- [0362] 2부에서는, 참가자들은 안전을 위해, 안전 후속 방문이 이루어질 때까지(그리고 그 후 연구 종료(EOS)까지 모든 심각한 이상 반응[SAE] 및 관련 AE에 대해) 및 질병이 진행될 때까지 항종양 활성에 대해, 추적 관찰될 것이다. 생존 상태에 대한 추적 조치는 동의 철회, 사망 또는 연구 종료 시점 중 먼저 발생하는 시점까지 수행된다. 또한, 연구 기간 동안 EOT 방문까지 삶의 질을 평가한다.
- [0363] 1부와 2부 모두 치료 주기는 21일로 정의된다.

- [0364] 상기 실시예 5b의 표와 텍스트에서 사용된 **약어**:
- [0365] AE = 이상 반응;
- [0366] AUC = 농도 대 시간의 곡선하 면적;
- [0367] AUC₂₄ = 최대 24시간까지의 곡선하 면적;
- [0368] AUC_{inf} = 무한대까지의 곡선하 면적;
- [0369] AUC_{last} = 마지막 측정가능 농도까지의 곡선하 면적;
- [0370] BOR = 가장 좋은 전체 반응;
- [0371] CL/F = 걸보기 총 바디 클리어런스;
- [0372] C_{max} = 최대 혈장 농도;
- [0373] CR = 완전 반응;
- [0374] CSF = 뇌척수액;
- [0375] C_{trough} = 최저 혈장 농도;
- [0376] CV = 변동 계수;
- [0377] DCR = 질병 통제율;
- [0378] DMET = 약물 대사 효소 및 수송체;
- [0379] DOR = 반응 기간;
- [0380] DLT = 용량-제한 독성;
- [0381] ECG = 심전도;
- [0382] ECOG = 동부 협동 종양학 그룹;
- [0383] EOT = 치료 종료;
- [0384] FACT-G = 암 치료의 기능적 평가-일반;
- [0385] FACT-L = 암 치료의 기능적 평가-폐;
- [0386] NCI-CTCAE 5.0 = 이상 반응에 대한 국립암연구소 공통용어기준, 버전 5.0;
- [0387] OR = 객관적 반응;
- [0388] ORR = 객관적 반응률;
- [0389] OS = 전체 생존율;
- [0390] PFS = 무진행 생존기간;
- [0391] PK = 약동학;
- [0392] PR = 부분 반응;
- [0393] PS = 성능 상태;
- [0394] QoL = 삶의 질;
- [0395] RECIST 1.1 = 고형 종양의 반응 평가 기준, 버전 1.1;
- [0396] RP2D = 2상 권장 투여량;
- [0397] SCLC = 소세포 폐암;
- [0398] SD = 표준편차;

- [0399] TEAE = 치료-응급 이상 작용;
- [0400] $T_{1/2}$ = 겔보기 최종 반감기
- [0401] t_{max} = C_{max} 까지의 시간;
- [0402] TOI = 시험 결과 지수;
- [0403] V_d = 분포량;
- [0404] V_d/F = 겔보기 V_d ;
- [0405] 임상 시험의 1차 목표 및 추정치(종료 지점 포함)는 다음과 같다:

목표	추정치	참조 #
1차 목표		
1부 - 투여량 증가		
카보플라틴 및 에토포사이드와 병용할 연구 약물의 권장 투여량(RP2D)을 식별하고 안전성 및 내약성을 특성화하기	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>종료 지점</u> : DLT 발생 ● <u>대상자</u> : 이전 표준 백금-기반 치료 후 재발 또는 진행된, 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 SCLC가 성인 참가자 ● <u>치료</u>: 이 실시예 5b에서 추가 정의된 대로 카보플라틴 및 에토포사이드와 연구 약물을 조합하여 사용 ● <u>대상자-수준 요약 측정</u> : 투여량의 함수로서의 DLT 비율 <p><u>참고</u>: RP2D를 식별하기 위해 2차 및 탐색적 종료 지점에서 얻은 기타 사용가능한 데이터(예: PK 데이터, 항종양 활성 데이터)를 고려할 수 있음.</p>	1
	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>종료 지점</u> : <ul style="list-style-type: none"> - NCI-CTCAE 5.0 에 따라 등급이 매겨진 TEAE 의 발생 및 심각도, 심각한 TEAE, 사망으로 이어지는 TEAE, 치료 중단 및/또는 용량 조정으로 이어지는 TEAE - NCI-CTCAE 5.0 에 따른 실험실 매개변수 및 관련 심각도 - TEAE 및 실험실 이상으로 인한 치료 중단 및 치료 수정의 발생 - 생체지표, ECG, 심초음파, ECOG PS 매개변수의 기준선 변화 ● <u>대상자</u> : 참조 #1 ● <u>치료</u>: 카르보플라틴 및 에토포사이드와 조합하여 연구 약물을 투여 ● <u>대상자-수준 요약 측정</u> : <ul style="list-style-type: none"> - TEAE 발생에 대해서: 사건 수, 사건이 있는 참여자 수, 최소한 한 건의 사건이 있는 참여자 백분율. 심각도에 대해서: 	2

[0406]

목표	추정치	참조 #
	<p>심각도 분포.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 기준선으로부터 실험실 수치 변화에 대해: 실험실 이상이 있는 참가자의 비율과 실험실 이상에 대한 등급 분포. - 치료 중단 및 치료 수정 비율 - 생체지표, ECG, 심초음파, ECOG PS 등의 매개변수가 기준선으로부터 변화. <p>참고: RP2D를 식별하기 위해 2차 및 탐색적 종료 지점에서 얻은 기타 사용가능한 데이터(예: PK 데이터, 항종양 활성 데이터)를 고려할 수 있음.</p>	
2부 - 확장		
<p>카보플라틴 및 에토포사이드와 병용 투여시 권장 투여량에서 연구 약물의 안전성 및 내약성을 특성화하기</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 종료 지점 : <ul style="list-style-type: none"> - NCI-CTCAE 5.0 에 따라 등급이 매겨진 TEAE 의 발생 및 심각도, 심각한 TEAE, 사망으로 이어지는 TEAE, 치료 중단 및/또는 용량 조정으로 이어지는 TEAE - NCI-CTCAE 5.0 에 따른 실험실 매개변수 및 관련 심각도 - TEAE 및 실험실 이상으로 인한 치료 중단 및 용량 조절 발생 - 생체지표, ECG, 심초음파, ECOG PS 매개변수의 기준선 변화 • 대상자: 이전 표준 백금-기반 치료 후 재발 또는 진행된 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 SCLC가 있는 성인 참가자 • 치료: 카르보플라틴 및 에토포사이드와 조합된 연구 약물의 투여 • 대상자 수준 요약 측정 : <ul style="list-style-type: none"> - TEAE 발생에 대해: 사건 수, 사건이 있는 참여자 수, 최소한 한 건의 사건이 있는 참여자 백분율. 심각도에 대해: 심각도 분포. - 기준선으로부터 실험실 수치의 변화에 	3

[0407]

목표	추정치	참조 #
	<p>대해: 실험실 이상이 있는 참가자의 비율과 실험실 이상에 대한 등급 분포.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 치료 중단 및 치료 수정 비율 - 생체지표, ECG, 심초음파, ECOG PS 등의 매개변수에서의 기준선으로부터 변화. 	

[0408]

[0409] 임상 시험의 2차 목표 및 추정치(종료 지점 포함)는 다음과 같다:

2차 목표	추산	참조 #
1부 - 투여량 증가		
에토포사이드 및 카보플라틴과 병용되는 연구 약물(및 그 대사체 N ³² -데스메틸-연구 약물)의 PK 결정하기	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>종료 지점</u> : 1차 주기의 3일차 및 10일차에 연구 약물과 그 대사체의 PK 프로파일 및 매개변수, 여기에는 다음이 포함되지만 이에 국한되지는 않음: <ul style="list-style-type: none"> - C_{max} - t_{max} - AUC_{24h}, AUC_{last}, AUC_{inf} - t_{1/2} - CL/F - V_d/F - C_{trough C1} ● <u>대상자</u> : 참조 #1 ● <u>치료</u> : 카보플라틴 및 에토포사이드와 병용하여 연구 약물을 투여 ● <u>연구 약물을 투여하지 않거나 구토 또는 금지 약물의 동시 투여와 같은 사건이 발생하는 경우 환자는 PK 평가를 받지 못할 수 있음.</u> ● <u>대상자 수준 요약 측정</u> : 혈장 농도 및 PK 매개변수의 평균, 기하 평균, 중앙값, SD, CV, 최소값, 최대값 및 기하 CV 	4
연구 약물 및 카르보플라틴과 병용되는 에토포사이드의 PK 결정하기	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>종료 지점</u>: 에토포사이드의 PK 프로파일 및 매개변수(C_{max}, AUC_{24h}, AUC_{last}, AUC_{inf}, CL, V_d, 및 t_{1/2} 포함하되 이에 국한되지 않음) ● <u>대상자 / 사례 / 치료 / 대상자-수준 요약 측정</u> : 참조 #4 	5
연구 약물 및 에토포사이드와 병용되는 카보플라틴의 PK 결정하기	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>종료 지점</u>: 카보플라틴의 PK 프로파일 및 매개변수(C_{max}, AUC_{24h}, AUC_{last}, AUC_{inf}, CL, V_d, 및 t_{1/2} 포함하되 이에 국한되지 않음) ● <u>대상자 / 사례 / 치료 / 대상자-수준 요약 측정</u> : 참조 #4 	6
카르보플라틴 및 에토포사이드와 병용 투여시의 연구 약물의	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>종료 지점</u> : RECIST 1.1 기준에 따른 중앙 반응: BOR, OR, 질병 통제, DOR 및 PFS 	7

[0410]

<p>예비 항종양 활동 조사하기</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●<u>대상자</u> : 이전 표준 백금-기반 요법의 마지막 투여 후 최소 45일 이후에 재발 또는 진행된 SCLC 환자 ●<u>치료</u> : 카르보플라틴 및 에토포사이드와 조합한 연구 약물. ●<u>대상자-수준 요약 측정</u> : <ul style="list-style-type: none"> - ORR 및 DCR 추정 - BOR의 분포 - 이벤트 종료 시점(DOR, PFS)에 대한 Kaplan-Meier 추정치 	
<p>2부 - 확장</p>		
<p>카보플라틴 및 에토포사이드와 병용 투여 시 권장 용량에서 연구 약물의 ORR 평가하기</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●<u>종료 지점</u> : OR, RECIST 1.1 기준에 따른 종양 반응(CR 또는 PR)으로 정의됨 ●<u>대상자</u> : 이전 표준 백금-기반 요법의 마지막 투여 후 최소 90일 이후에 재발 또는 진행된 SCLC 환자 ●<u>치료</u> : 카르보플라틴 및 에토포사이드와 조합한 연구 약물 ●<u>대상자-수준 요약 측정</u>: <ul style="list-style-type: none"> - ORR의 추정 	<p>8</p>
<p>카보플라틴 및 에토포사이드와 병용 투여시 권장 투여량에서 연구 약물의 예비 항종양 활동의 추가 매개변수 조사하기</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●<u>종료 지점</u>: RECIST 1.1 기준에 따른 종양 반응: BOR, DC, DOR, PFS 및 OS ●<u>대상자</u>: 참조 #8 ●<u>치료</u>: 카르보플라틴 및 에토포사이드와 조합한 연구 약물 ●<u>대상자-수준 요약 측정</u>: <ul style="list-style-type: none"> - DCR 추정 - BOR의 분포 - 이벤트 종료 시점(DOR, PFS, OS)에 대한 Kaplan-Meier 추정. 	<p>9</p>
<p>에토포사이드 및 카르보플라틴과 함께 권장 복용량으로 연구 약물(및 대사체)의 PK 확인하기</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●<u>종료 지점</u>: 연구 약물 및 대사체의 PK 매개변수(C_{max}, C_{trough}, AUC_{24h} 포함) ●<u>대상자 / 치료 / 대상자-수준 요약 측정 / 사례</u>: 참조 #4를 참조 	<p>10</p>

[0411]

[0412] 임상 시험의 탐색 목적은 다음과 같다:

탐색 목표	추정치	참조 #
1부 - 용량 증가 및 2부 - 확장		
연구 약물(및 그 대사산물)의 뇌 침투를 탐색하기	<ul style="list-style-type: none"> • <u>종료 지점:</u> <ul style="list-style-type: none"> - 치료 중 동일한 시점(예: 주기 1, 10일차 및/또는 뇌척수액(CSF) 샘플을 수집할 때마다)에 수집된 뇌척수액 및 혈장 샘플에서 연구 약물(및 그 대사산물)의 농도 - 뇌척수액과 혈장에서 결합되지 않은 연구 약물 농도의 비율 • <u>대상자-수준 요약 측정:</u> CSF 및 혈장의 농도 및 비율 간의 기술적 분석 	11
연구 약물(및 그 대사산물) 혈장 노출과 안전성 및 항종양 활동 간의 관계 탐색하기	<ul style="list-style-type: none"> • <u>종료 지점:</u> 연구 약물 및 그 대사산물의 PK 매개변수와 관련된 안전성 및/또는 항종양 활성 매개변수 • <u>대상자-수준 요약 측정:</u> 안전성 및/또는 항종양 활성 매개변수와 PK 매개변수 간의 상관 관계 측정 및/또는 기술적 분석 	14
2부 - 확장		
카보플라틴 및 에토포사이드와 병용하여 연구 약물을 투여받는 참가자의 삶의 질 평가하기	<ul style="list-style-type: none"> <u>종료 지점:</u> <ul style="list-style-type: none"> - FACT-G 점수, 폐암 하위 척도 점수, TOI 및 FACT-L 총 점수(별도 분석)에서의 기준선 변화 - FACT-G 점수, 폐암 하위 척도 점수, TOI 및 FACT-L 총 점수(별도 분석)에서의 악화 시간(첫 악화 시간 및 악화 확인 시간) 	15

[0413]

[0414] 이 임상 시험의 연구 대상자는 다음과 같다.

[0415] - **1부(용량 증가):** 이전 표준 백금-기반 요법의 마지막 용량 투여한 후 최소 45일이 지나서 재발하거나 진행된, 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 SCLC가 있는 성인 참가자(18세 이상).

[0416] - **2부(확장):** 이전 표준 백금-기반 치료의 마지막 용량 투여한 후 최소 90일이 지나서 재발하거나 진행된, 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 SCLC가 있고 성인 참가자(18세 이상).

[0417] 이 임상 시험의 **포함 기준**은 다음과 같다:

[0418] · 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 SCLC.

[0419] · 출혈하지 않는 중양.

[0420] · 이전 백금-기반 화학 요법(카보플라틴 및/또는 시스플라틴)

[0421] - **1부(용량 증가):** 이전 표준 백금-기반 요법의 마지막 투여 후 최소 45일 이후 재발 또는 진행

[0422] - **2단계(확장):** 이전 표준 백금-기반 요법의 마지막 투여 후 최소 90일 이후의 재발 또는 진행.

[0423] · 확장기(ES) SCLC의 경우 사전 전신 치료(즉, 면역 요법을 동반하거나 동반하지 않는 백금-기반 화학 요법)는 **1회만** 허용된다. 예외: 이전에 백금-기반 화학요법 치료를 1회 받은 것 외에 단독요법으로 루르비벡테딘을 이전에 투여받은 참가자도 적격자로 간주한다.

[0424] · RECIST 1.1에 따른 측정 가능한 질병.

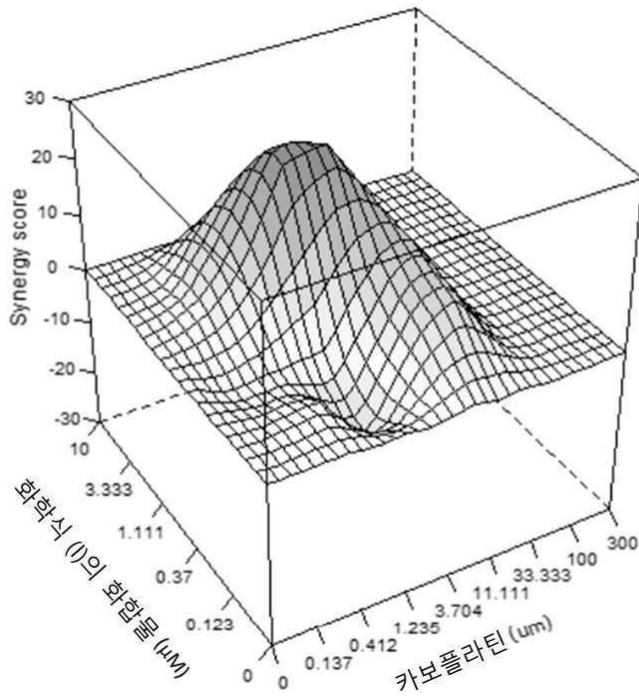
- [0425] · 보관된 중앙 샘플이 없는 경우 중앙 생검을 받을 의지와 능력이 있어야 한다.
- [0426] · 0-1의 ECOG 성능 상태.
- [0427] · 조사자의 최선의 판단에 따르면 최소 3개월의 수명 기대
- [0428] · 하기에 대한 적정 수치:
- [0429] - 골수: 절대 호중구 수(ANC) $\geq 1500/\mu\text{L}$, 혈소판 $\geq 100,000/\mu\text{L}$, 헤모글로빈 $\geq 9\text{ g/dL}$ 또는 5.6 mmol/L , 및 연구 치료 시작 전 2주 이내에 수혈 없음
- [0430] - 간 생화학: 아스파르트산 아미노트랜스퍼라제(AST) 및 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) $\leq 2.5 \times$ 정상 상한 (ULN) 또는 간 전이가 있는 참가자의 경우 $\leq 5 \times$ ULN; 혈청 총 빌리루빈 ≤ 1.5 ULN; 및 알칼리성 인산가수분해 효소(ALP) $< 2.5 \times$ ULN 또는 간 전이가 있는 참가자의 경우 $\leq 5 \times$ ULN
- [0431] - 신장 기능: 계산된 크레아티닌 클리어런스 $\geq 50\text{ mL/분}$ (만성 신장 질환 - 역학 협력[CKD EPI; Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration] 공식에 따라 결정)
- [0432] - 응고 상태: 국제 표준화 비율(INR) 또는 프로트롬빈 시간 $\leq 1.5 \times$ ULN; 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 (aPTT) $\leq 1.5 \times$ ULN.
- [0433] · 매우 효과적인 피임 방법을 실천할 의향이 있음.
- [0434] 이 임상 시험의 **제외 기준**은 다음과 같다:
- [0435] · 연구 치료의 첫 번째 투여 전 28일 이내에 조사용 약제 또는 의료 기기를 사용한 경우.
- [0436] · 연구 치료의 첫 투여 이전 2년 동안 적극적인 치료를 필요로 하는 다른 악성 종양의 병력이 있는 경우. 단, 치료 목적으로 치료한 표재성 방광암, 관상피내암 또는 기타 상피내암, 및 비흑색종 피부암(기저세포/편평세포 피부암)은 제외한다.
- [0437] · 무증상이거나 최소 1개월 이상 안정된 경우를 제외한 뇌 전이(최대 스테로이드 투여량은 프레드니손 10mg/일 또는 텍사메타손 4mg/일) 및 연구 치료의 첫 투여 전 1개월 동안 활성 치료가 필요하지 않았던 경우.
- [0438] · 연구 치료의 첫 번째 투여 전 6개월 이내에 심근 경색이나 뇌졸중을 겪은 병력이 있거나, 뉴욕 심장 협회 (NYHA) 분류 II보다 심각한 심부전의 병력이 있거나, 불안정 협심증, 설명할 수 없는 재발성 실신, 치료를 필요로 하는 심장 부정맥, 50세 이전에 심장 관련 원인으로 인한 갑작스러운 사망의 가족력이 있거나, 이전 항암 화학 요법 후 심장 독성을 경험한 적이 있는 경우.
- [0439] · 좌심실 박출률(LVEF)이 55% 미만.
- [0440] · 프리데리시아 공식(QTcF)을 사용한 심박수 교정 QT 간격(QTc) $> 450\text{ms}$, 선천적 장기 QT 증후군의 병력 또는 임상적으로 중요한 전도 이상, 또는 토사드 드 포인트(TdP; torsades de pointes) 위험을 증가시킬 수 있는 전도 이상.
- [0441] · TdP/QTc 연장의 알려진 위험이 있는 약물 또는 프로토크의 금지 약물 섹션에 설명된 약물을 동시에 사용하는 경우. 참가자가 해당 약물을 사용한 경우, 연구 치료를 처음 투여하기 전에, 약물의 반감기 최소 5배 동안의 세척 기간이 있어야 한다.
- [0442] · 사이토크롬 P450 (CYP) 3A4의 억제제 또는 유도제, CYP2D6의 강력한 억제제, 또는 프로토크 상의 금지 약물 섹션에 기술된 임의의 약물(예: 양성자 펌프 억제제, H2 수용체 길항제 등)인 약제 또는 한방 제품의 동시 사용. 참가자가 해당 약물을 사용한 경우, 연구 치료를 처음 투여하기 전에 약물의 반감기 최소 5배 동안의 세척 기간이 있어야 한다.
- [0443] · 경구 투여 약물의 흡수에 영향을 미칠 수 있는 임상적으로 중요한 위장관 이상(예: 궤양성 질환, 위장관 기능 장애, 조절되지 않는 메스꺼움, 구토, 설사, 흡수 장애 증후군, 소장의 주요 절제 또는 전체 위절제술, 또는 염증성 장 질환).
- [0444] · 연구 치료제의 첫 번째 투여 전 4주 이내에 대수술을 받았거나 연구 치료제의 첫 번째 투여 시점에 수술로부터 완전히 회복되지 않은 경우.
- [0445] · 높은 수준의 자외선(UV)에 노출되는 경우, 예를 들어, 직업상 햇빛에 노출되거나 일광욕을 하는 경우.

- [0446] · 방사선학적 소견으로 인해 종양이 대혈관과 연관되어 있거나 대혈관과의 경계가 불분명하고 출혈 위험이 증가한 경우.
- [0447] · 임상적으로 중요한 것으로 간주되는 간질성 폐질환(ILD)의 방사선학적 소견이 있는 경우(예: 증상이 있는 경우).
- [0448] · 반복적인 배액을 필요로 하는 통제되지 않는 흉막 삼출액, 심낭 삼출액 또는 복수.
- [0449] · 항생제나 항바이러스제를 전신적으로 사용해야 하는 모든 감염.
- [0450] · 알려진 C형 간염 바이러스(HCV), B형 간염 바이러스(HBV) 또는 인간 면역 결핍 바이러스(HIV) 감염. 과거에 감염을 앓았지만 치료된 사람은 등록될 수도 있음.
- [0451] · 연구 치료의 첫 번째 투여 전 28일 이내에 생백신 또는 생약독화 백신으로 예방 접종을 실시한 경우.
- [0452] · 경구 약물을 삼키는 능력이나 의지가 없음.
- [0453] · 연구 치료의 첫 번째 투여 전 28일 이내에 치료 목적의 화학 요법, 단일 클론 항체/생물학적 제제 또는 방사선 요법을 받은 경우. 완화 방사선 치료(예: 통증 완화)는 연구 치료를 시작하기 최대 1주일 전까지 허용된다.
- [0454] · >등급 1의 이전 치료로 인한 해결되지 않은 AE 또는 독성. 참고: 2등급 이하의 탈모증이나 대체 요법으로 조절되는 내분비병(예: 면역 체크포인트 억제제로 인한 갑상선 기능 저하증)이 있는 참가자는 예외이며 연구에 참여할 자격이 있을 수 있음.
- [0455] · 연구 약물, 에토포사이드 또는 카보플라틴, 또는 연구 약물, 에토포사이드 또는 카보플라틴 제형에 들어 있는 부형제에 대한 과민증. 참가자에게 카보플라틴에 대한 과민증이 관찰되었지만, 성공적으로 감각 해소가 시행된 경우, 해당 연구에 참여할 수 있다.
- [0456] · WEE1 억제제에 대한 사전 노출.
- [0457] 이 임상 시험에서 사용된 **조사 제품, 용량 및 투여 방법**은 다음과 같다:
- [0458] 연구 약물은 20, 30, 60, 100, 130, 150mg의 경질 젤라틴 캡슐로 제형된다. 캡슐에는 10mg의 코팅되지 않은 미니 정제가 다양한 양으로 함유되어 있다(부형제는 다음과 같다: 미세결정 셀룰로스, 무수 락토오스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 글리콜산 나트륨 전분, 무수 콜로이드 실리카 및 스테아르산 마그네슘). 대체 투여 수준을 커버하기 위해 중간 캡슐 농도가 생산될 수도 있다.
- [0459] 참가자는 각 21일 주기의 처음 2주 동안 주당 3일 연속으로 연구 약물을 투여받는다(1일차, 2일차, 3일차 및 8일차, 9일차, 10일차). 연구 약물은 공복에 경구로 투여한다(즉, 참가자는 투여 전 최소 4시간, 투여 후 2시간 동안 금식해야 한다[물만 허용]).
- [0460] 1부에서는 시작 투여량(DL1)이 하루 200mg이다.
- [0461] **에토포사이드**는 정맥 주입용 용액 농축물이다. 참가자는 각 주기 동안 3일 연속으로 에토포사이드를 투여받는다. 즉, 1일차, 2일차, 3일차에 투여받는다. 에토포사이드 주입은 연구 약물의 오전 투여 후 5 ~ 15분 후에 100mg/m²의 용량으로 시작하며, 주입 시간은 30분 ~ 1시간이다.
- [0462] **카보플라틴**은 정맥 주입용 용액 농축물이다. 참가자는 각 주기의 1일차에 카보플라틴을 투여받는다. 카보플라틴 주입은 에토포사이드 주입이 끝난 후 30분 이내에 AUC 5mg/mL*min에 근거한 용량으로 시작된다. 주입 시간은 30분에서 1시간이다.
- [0463] 각 **참가자의 치료 기간**은 질병 진행, 허용할 수 없는 독성, 참가자 철회, 연구자의 결정에 따른 중단, 사망 또는 연구의 전체의 종료까지이다.
- [0464] 연구에는 최대 54명의 평가가능한 참여자가 등록될 것으로 추정된다.
- [0465] 도 7은 임상시험의 용량 증가(DE) 및 확장 부에서 3중 복합제의 투여 일정을 설명하는 연구 다이어그램을 제공한다. 도 7에서는 다음 약어가 사용되었다. AE = 이상 반응; C = 주기; D = 일; DE = 용량 증가; DLT = 용량-제한 독성; EOS = 연구 종료; EOT = 치료 종료; P.O. = 경구; SAE = 심각한 이상 반응; SFU = 안전 후속 조치;
- [0466] 도 7에서 각주는 다음을 명시하고 있다:

- [0467] ¹ 진행성 질환/독성까지
- [0468] ² SFU 기간이 종료된 후부터 참가자의 EOS까지, 연구자 평가에 따라 연구 치료와 관련이 있는 것으로 간주되는 모든 SAE(인과 관계 평가와 관계없음) 및 AE가 수집된다.
- [0469] ³ 확장 부에 대한 생존 추적 조치만
- [0470] 주기는 21일로 정의된다.
- [0471] 실시예 6: SCLC 오가노이드 모델에서 단일 요법으로서의 화학식 (I) 화합물의 활성 및 카보플라틴 및 에토포사이드와 병용한 활성
- [0472] 16개 모델에서 얻은 SCLC 오가노이드는 다음과 같이 준비했다: SCLC 오가노이드 모델을 6웰 플레이트에서 확장했으며, 각 웰에는 오가노이드 배지 2ml가 들어 있었다. 오가노이드 시딩 당일, 각 웰에 20 μL 100x 디스퍼제 용액을 첨가하고 플레이트를 37°C에서 30분 동안 배양했다. 오가노이드를 미리 적신 100 μm 필터를 통해 50 ml 플라스틱 튜브로 통과시킨 후, 다시 젖은 20 μm 필터로 여과했다. 오가노이드를 배양 배지에 현탁시키고 수를 세었다. 마트리젤을 최종 농도 5% v/v로 첨가하고, 세포 현탁액 40 μL를 멀티드롭 디스펜서를 이용하여 384웰 플레이트의 각 웰에 첨가했다.
- [0473] 각 오가노이드 모델에 대해 테스트된 치료법은 다음과 같다.
- [0474] - (a) 단일 요법에서의 화학식 (I) 화합물,
- [0475] - (b) 카보플라틴 및 에토포사이드(5:1 비율, 단일 치료로 간주) 또는
- [0476] - (c) 카보플라틴 및 에토포사이드와 조합된 화학식 (I)의 화합물, 매트릭스 형태로 다음 농도 사용: 화학식 (I)의 화합물 0.047 내지 1.5 μM의 6가지 농도, 카보플라틴 0.156 내지 5 μM의 6가지 농도, 에토포사이드 0.031 내지 1 μM의 6가지 농도). 따라서, 카보플라틴과 에토포사이드 치료(이 실험에서는 단일 치료로 간주)의 경우, 가장 낮은 농도의 카보플라틴을 가장 낮은 농도의 에토포사이드와 5:1의 비율로 조합하고, 5:1의 비율을 유지하면서 두 약물의 2번째 낮은 용량을 조합하는 등의 방식으로 사용하였다. 그 다음 이들 각각 조합물은 단독으로 (카보플라틴/에토포사이드 치료) 사용되거나, 각 농도의 화학식(I) 화합물과 추가로 조합하여 사용되었다.
- [0477] 스크리닝 플레이트를 처리물과 함께 5일 동안 배양했다. 모든 치료는 기술적 3중 반복과 생물학적 반복으로 수행되었다.
- [0478] 플레이트에 발광 세포 역가 글로우(CTG) 신호를 측정하기 위해 멀티드롭 디스펜서를 사용하여 웰당 40 μL의 CTG 3D를 첨가하고 5분 동안 혼합한 후 어두운 곳에서 실온에서 30분 동안 배양했다. 그 다음, Envision 플레이트 리더에서 발광 신호를 측정했다.
- [0479] 각 처리물에 대한 생존율 및 억제율은 다음과 같이 계산되었다:
- [0480] - 생존율(%) := $(Lum_{Test\ article} - Lum_{Medium\ control}) / (Lum_{Vehicle\ control} - Lum_{Medium\ control}) \times 100\%$.
- [0481] - 억제율(%) = 100 - 생존율(%).
- [0482] 시너지 계산과 히트맵 작성을 위해, synergyfinder.org의 Bliss 독립 모델을 사용하되(Zheng, S.; Wang, W.; Aldahdooh, J.; Malyutina, A.; Shadbahr, T.; Tanoli Z; Pessia, A.; Jing, T. SynergyFinder Plus: Toward Better Interpretation and Annotation of Drug Combination Screening Datasets. Genomics, Proteomics & Bioinformatics 2022, in press. doi:10.1016/j.gpb.2022.01.004), 단일 치료로 카보플라틴/에토포사이드를 vs 화학식 (I)의 화합물을 고려하였다. 16개 모델 중 9개에서 화학식 (I)의 화합물과 카보플라틴/에토포사이드 치료 간에 블리스(bliss) 시너지 점수가 5점 이상이었다. 이러한 모델 중 시너지 점수가 10보다 높은 5개 모델에 대해, 시너지 분석에서 블리스 독립 모델의 표면 플롯이 도 8에 표시되어 있다.
- [0483] 또한, 16개의 SCLC 오가노이드 중 12개가 화학식 (I)의 화합물만을 이용한 치료(즉, 단일 요법)에 민감했는데, 이는 IC50 값이 1.5 μM 미만(인간에서 달성한 혈장 농도에 해당)이고, 최대 억제율(세포 사멸률)이 화학식 (I)의 화합물에 대해 테스트한 최고 용량인 1.5 μM에서 60% 이상인 것을 통해 입증되었다.

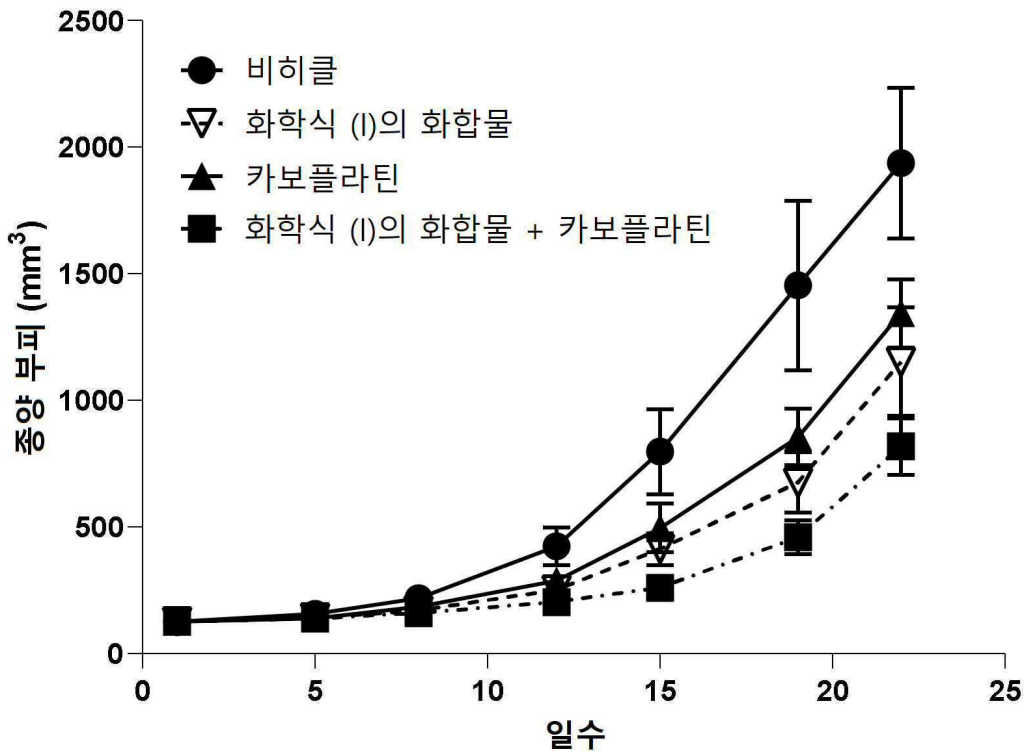
도면

도면1

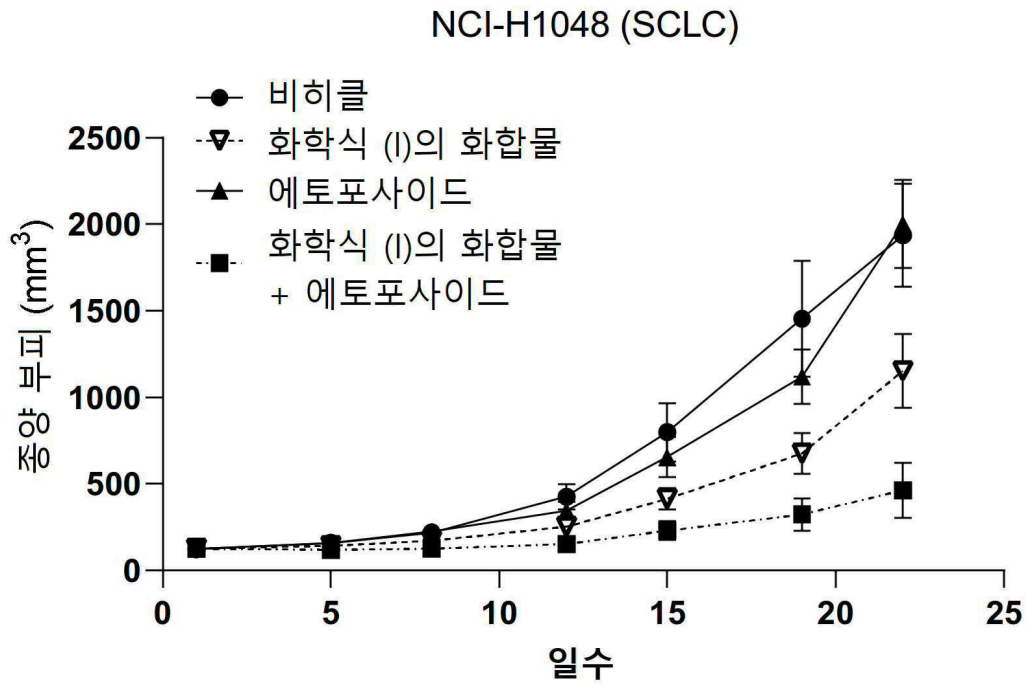


도면2

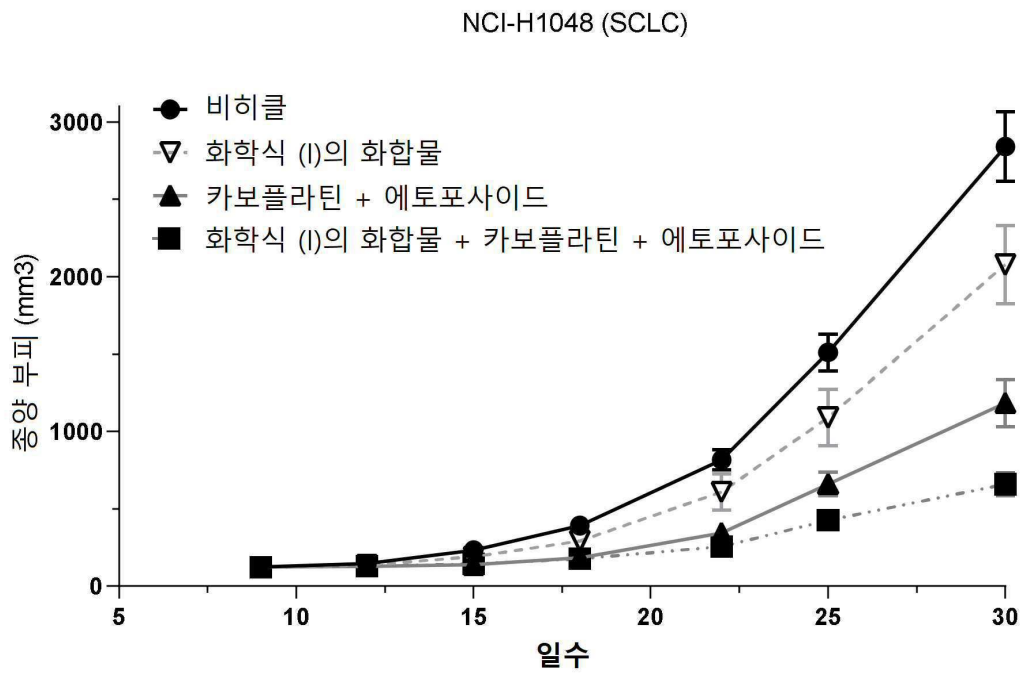
NCI H1048 (SCLC)



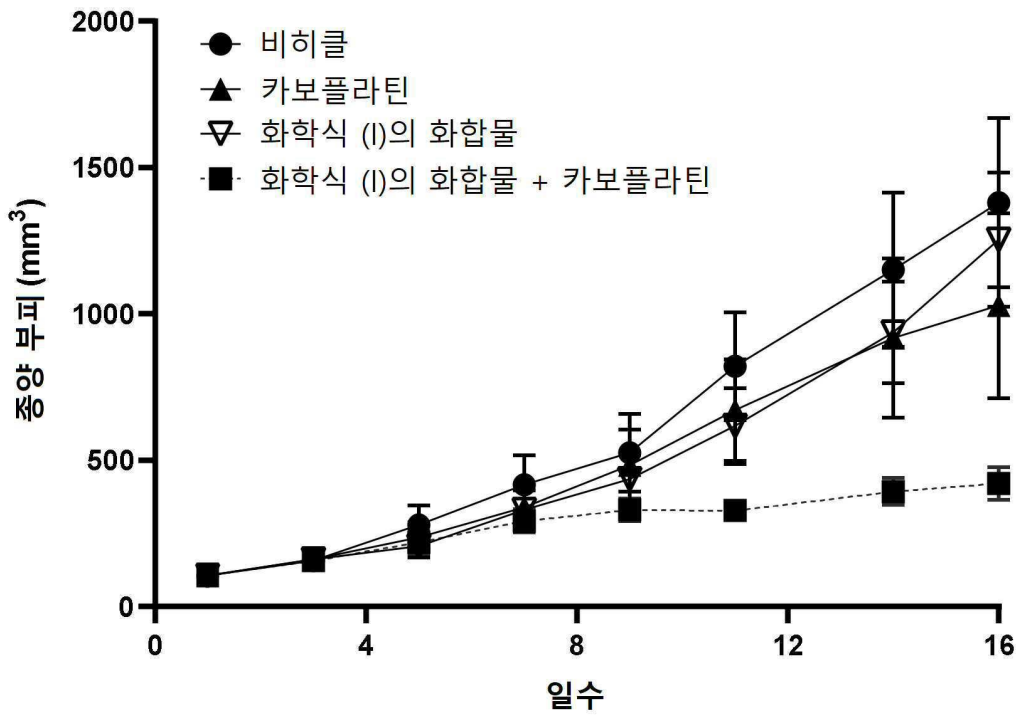
도면3



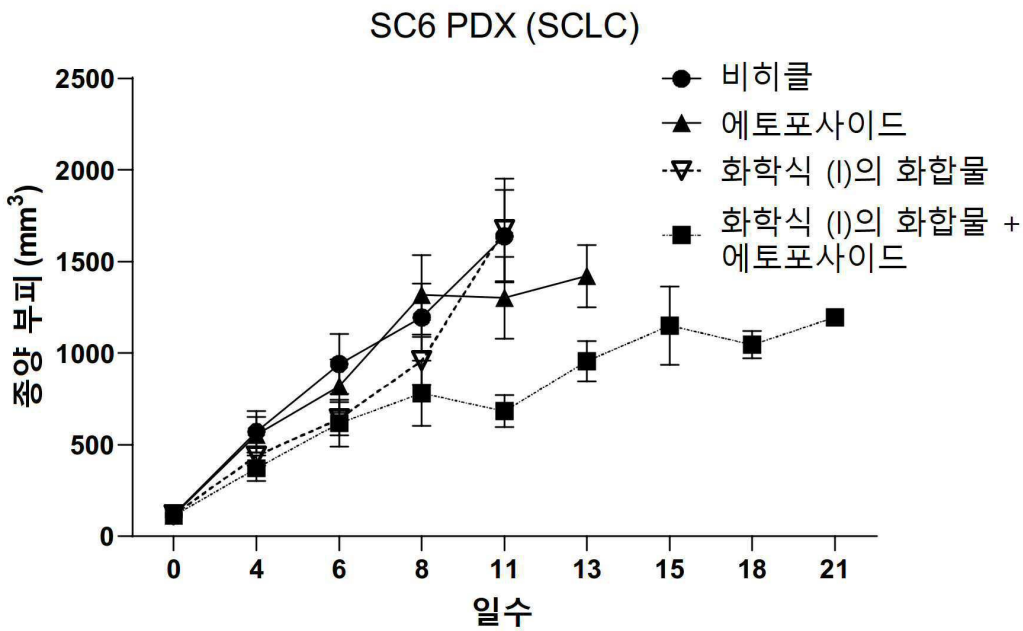
도면4



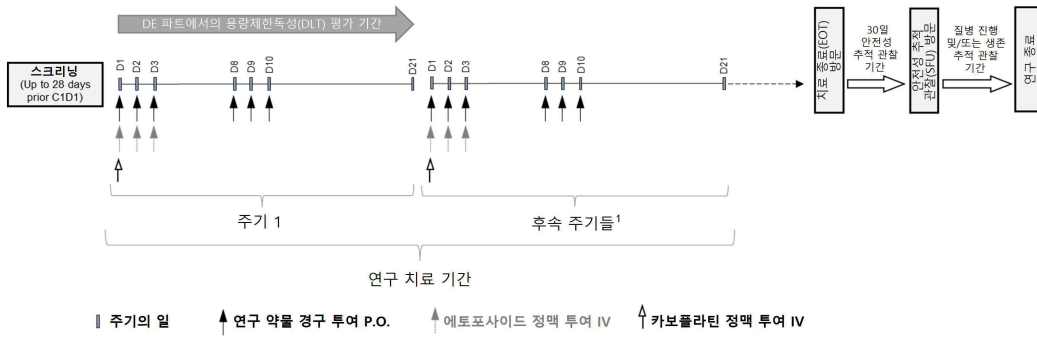
도면5



도면6



도면7



도면8

