



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0106211
(43) 공개일자 2016년09월09일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 39/395</i> (2006.01) <i>A61K 31/4706</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/4709</i> (2006.01) <i>A61K 31/517</i> (2006.01)
 <i>A61K 45/06</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 39/39558</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/4706</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2016-7024069(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2010년03월24일
 심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2014-7005926
 원출원일자(국제) 2010년03월24일
 심사청구일자 2015년03월19일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2016년08월31일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2010/028448</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2010/117633
 국제공개일자 2010년10월14일</p> <p>(30) 우선권주장
 61/166,796 2009년04월06일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 와이어쓰 엘엘씨
 미국 10017 뉴욕주 뉴욕 이스트 42엔드 스트리트 235</p> <p>(72) 발명자
 버켄블리트 안나
 미국 매사추세츠주 02494 니드햄 후버 로드 60
 빈리치 플로렌스
 프랑스 에프-92410 빌 다브레 애비뉴 티에리 35
 고스 폴
 미국 매사추세츠주 02482 웰레슬리 워싱턴 스트리트 904</p> <p>(74) 대리인
 제일특허법인</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 **네라티닙을 이용한 유방암의 치료법**

(57) 요약

본 발명은 일련의 네라티닙 요법을 수술 및 보조 요법의 완료 후 HER-2/neu 과발현/증폭 암 환자에게 전달함을 포함하는, HER-2/neu 과발현/증폭 암의 치료를 위한 확대된 치료법에 관한 것이다. 네라티닙 치료법은 적어도 12개월 내지 5년 동안 계속될 수 있다. 본 발명은 또한 치료법과의 순응을 용이하게 하도록 고안된 약학 키트에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4709 (2013.01)

A61K 31/517 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

네라티닙을 포함하는 조기 HER-2 양성 유방암의 치료를 위한 약학 조성물로서, 1년 이상의 트라스투주맙 보조 요법 완료 시에 유방암 치료를 위해 투여되며, 12개월 이상의 기간 동안 유방암을 치료하기 위해 투여되는 약학 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

12개월 내지 5년의 기간 동안 유방암을 치료하기 위해 투여되는 약학 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

수술 및 표준 보조 요법의 완료 시로부터 2주 내지 1년 후에 개시하는 유방암 치료를 위해 투여되는 약학 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

경구 투여를 위해 투여되는 약학 조성물.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

정제 형태로 투여되는 약학 조성물.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

매일 투여되는 약학 조성물.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

120 mg 내지 300 mg의 일일 투여량으로 네라티닙을 전달하도록 투여되는 약학 조성물.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

240 mg의 일일 투여량으로 네라티닙을 전달하도록 투여되는 약학 조성물.

청구항 9

네라티닙을 포함하는, 조기 HER-2 양성 유방암 환자에서 무침습증 생존(invasive disease-free survival, IDFS) 또는 무병 생존(disease-free survival, DFS)-HER-2 양성 유관 상피내 암종(ductal carcinoma in situ, DCIS)의 개선, 또는 전체 생존, 원격성 재발까지의 시간 또는 무-원격성 질병 생존(distant disease-free survival)의 개선을 위한 약학 조성물로서, 1년 이상의 트라스투주맙 보조 요법 후에 12개월 이상의 기간 동안 유방암 치료를 위해 투여되는 약학 조성물.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

트라스투주맙 및 1종 이상의 화학요법으로 이루어진 표준 보조 요법 후의 유방암 치료를 위해 투여되는 약학 조성물.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

화학요법이 독소루비신, 사이클로포스파미드, 파클리탁셀, 도세탁셀, 카보플라틴, 라파티닙, 페루지맙, 베바시주맙, 트라스투주맙-DM-1 및 안트라사이클린 요법 중 하나 이상을 포함하는, 약학 조성물.

청구항 12

제 9 항에 있어서,

트라스투주맙 보조 요법의 완료 시로부터 2주 내지 4년 후부터 개시하는 유방암 치료를 위해 투여되는 약학 조성물.

청구항 13

제 9 항에 있어서,

트라스투주맙 보조 요법의 완료 시로부터 6개월 내지 12개월 후부터 개시하는 유방암 치료를 위해 투여되는 약학 조성물.

청구항 14

제 9 항에 있어서,

골감소증 또는 골다공증을 위한 비스포스포네이트, 및 내분비 요법 중 하나 이상으로부터 선택된 동시 요법과 조합하여 유방암을 치료하기 위해 투여되는 약학 조성물.

청구항 15

제 1 항에 있어서,

조기 HER-2 양성 유방암 환자가 호르몬 수용체 양성 환자인, 약학 조성물.

청구항 16

제 15 항에 있어서,

호르몬 수용체 양성 환자가 에스트로겐 수용체 또는 프로게스테론 수용체 양성 환자인, 약학 조성물.

청구항 17

제 9 항에 있어서,

조기 HER-2 양성 유방암 환자가 호르몬 수용체 양성 환자인, 약학 조성물.

청구항 18

제 17 항에 있어서,

조기 HER-2 양성 유방암 환자가 에스트로겐 수용체 또는 프로게스테론 수용체 양성 환자인, 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 네라티닙을 이용한 유방암의 치료법에 관한 것이다.

배경 기술

[0001]

- [0002] 유방암은 세계적으로 여성에게 가장 빈번하게 진단되는 악성 종양이고, 여성의 암 사망자 수의 주요 원인이다. 유방암의 세계적인 발생 정도는 앞으로 10년간 5백만명의 여성에 달할 것으로 평가된다(문헌[Parkin, DM and Fernandez LM, Use of statistics to assess the global burden of breast cancer. Breast Journal. 2006; (12, Suppl 1):S70-80; World Health Statistics. 2008, World Health Organization.]). 2007년에, 유방암은 세계적으로 약 540,000명의 사망을 차지하였다(문헌[World Health Organization Fact Sheet No. 297. 2008]; WHO 웹사이트에서 이용가능함]).
- [0003] 적아세포 백혈병 바이러스성 암유전자 동족체(erbB) 계열의 티로신 키나제 억제제(TKI)는 4개의 구성원으로 이루어진다: erbB-1(상피 성장 인자 수용체(EGFR)), erbB-2(HER-2, neu), erbB-3(HER-3) 및 erbB-4(HER-4). erbB 계열의 수용체는 세포 증식, 종양형성 및 전이에 관여하고, 다수의 종양 유형으로 비정상적으로 발현된다. HER-2 양성 유방암(즉, 인간 EGFR로 지칭되는 단백질에 대해 양성으로 시험되는 것)은 Erb-2-단백질 과발현과 관련이 있거나, 또는 유방암 종양내의 erbB-2 유전자 증폭은 공격적인 임상 질병 및 보다 불량한 예후와 관련되었다(문헌[Slamon D, Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science. 1987 (235):177-182]).
- [0004] 트라스투주맵(인간 erbB-2 수용체에 선택적으로 결합하는 인간화된 단일클론 항체)은 erbB-2 양성 유방암을 갖는 여성의 예후를 개선한다. erbB-2 과발현 전이성 유방암을 갖는 환자에서, 화학요법과 병용되는 트라스투주맵은 종양 퇴화를 증진시키고, 종양 진행 시간을 확대하고, 화학요법 단독에 비해 중간 생존을 연장시켜 전이 설정(metastatic setting)에서의 제1선 치료로서 승인되었다(문헌[Ligibel JA and Winer EP, Trastuzumab/chemotherapy combinations in metastatic breast cancer. Seminars in Oncology. 2002; 29(3 Suppl 11): 38-43]). 허셉틴(Herceptin, 트라스투주맵)(문헌[Package insert, Genentech (2008)]). 트라스투주맵은 또한 erbB-2 과발현 노드 양성(node positive) 또는 노드 음성(node negative)(에스트로겐 수용체/프로게스테론 수용체 [ER/PgR] 음성) 전이성 유방암의 치료를 위한 다른 약물과 병용으로 보조 설정에서의 사용에 대해 승인되었다. 따라서, 트라스투주맵은 (a) 독소루비신, 사이클로포스파미드, 및 파클리탁셀 또는 도세탁셀, (b) 도세탁셀 및 카보플라틴을 사용하는 치료법, 및 (c) 다면성 안트라사이클린계 요법에 이은 단일 약품으로 이루어진 치료법의 부분으로서 사용되었다.
- [0005] HER+ 유방암의 진단 후 현재의 표준 관리법은 수술, 및 이어지는 1년 동안의 보조 치료이다. 표준 보조 요법은 화학요법, 방사선요법, ER/PR 양성 질병을 위한 호르몬 요법 및 트라스투주맵의 일부 조합이다. 보조 요법의 완료에도 불구하고, 조기 유방암을 갖는 환자는 여전히 재발 위험을 갖는다. 트라스투주맵 요법의 공개 보고서는 3년에 80.6%(문헌[Smith I, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomized controlled trial. Lancet. 2007; 369:29-36])로부터 4년에 85.9 내지 82%(문헌[Perez EA, et al., Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. Journal of Clinical Oncology. ASCO Annual Meeting Proceedings. 2007; 25(18S): 512 and Slamon D, et al., Phase III trial comparing AC-T with AC-TH and with TCH in the adjuvant treatment of HER2 positive early breast cancer patients: second interim efficacy analysis. Presentation by Slamon D. SABCC 2006])까지의 범위의 무병(disease-free) 생존율을 나타낸다.
- [0006] HKI-272(네라티닙)는 신생물의 치료에 대해 기술되었다(미국특허 제6,288,082호). 네라티닙은 강력한 비가역적인 pan erbB 억제제이다. 네라티닙은 세포내 티로신 키나제 도메인에서 erbB-1, erbB-2 및 erbB-4를 억제하고, 작용 기전이 트라스투주맵과는 상이한 경구적으로 이용가능한 작은 분자이다. 네라티닙은 erbB-1 및 erbB-2 자가인산화, 다운스트림 신호화 및 erbB-1 및 erbB-2 의존성 세포주의 성장을 감소시킨다. 전임상 데이터는 네라티닙이 erbB-1 및/또는 erbB-2-과발현 암종 세포주에서 항종양 활성(세포 IC50 < 100nM)을 가짐을 시사한다(문헌[Rabindran SK, et al. Antitumor activity of HKI-272, an orally active, irreversible inhibitor of the HER-2 tyrosine kinase. Cancer Research. 2004;64(11):3958-65]).
- [0007] 환자 생존율을 개선하는 약물 및 치료법, 및/또는 1차 및 보조 치료의 완료 후 유방암의 재발을 감소시키는 약물 및 치료법이 요구된다.

발명의 내용

- [0008] 하나의 양상에서, 본 발명은 트라스투주맵 보조 요법의 연장으로서 일련의 네라티닙 요법을 HER-2/neu 과발현/증폭 암 환자에게 전달함(예컨대, 네라티닙은 수술 및 표준 보조 요법의 완료 후에 전달됨)을 포함하는, HER-

2/neu 과발현/중폭 신생물의 치료법을 제공한다.

[0009] 다른 양상에서, 본 발명은, 단지 1차 및 트라스투주맙 보조 요법을 수용하는 환자에 비해서, 환자에서의 HER-2/neu 과발현/중폭 유방암의 재발률의 감소를 위한 방법 또는 치료법을 제공한다. 상기 방법은 1차 요법, 및 트라스투주맙을 사용하는 표준 보조 요법 후 네라티닙을 상기 환자에게 전달함을 포함한다. 한 양태에서, 상기 방법은 또한 하나 이상의 통상적인 신보조 또는 표준 보조 요법의 완료 후에 수행된다.

[0010] 또 다른 양상에서, 본 발명은 암 환자를, 1차 및 트라스투주맙을 사용하는 표준 보조 요법 후, 네라티닙을 이용하여 치료함을 포함하는, 무침습증(invasive disease-free) 생존의 개선을 위한 치료법을 제공한다. 한 양태에서, 네라티닙을 이용하는 치료는 수술 후 및 트라스투주맙에 의한 표준 보조 요법 후 2주 내지 48개월내에 개시된다.

[0011] 본 발명의 또 다른 양상 및 이점은 하기 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용으로부터 즉시 명백해질 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0012] 한 양태에서, 본 발명은 일련의 네라티닙 요법을 HER-2/neu 과발현/중폭 암 환자에게 전달함을 포함하는, HER-2/neu 과발현/중폭 암의 치료를 위한 확대된 치료법을 제공한다. 이러한 확대된 보조 요법은 트라스투주맙을 사용하는 보조 요법의 완료 시 네라티닙 요법을 개시함을 포함한다. 이러한 확대된 보조 요법은 개선된 무침습 증 생존(IDFS) 또는 무병 생존(DFS)-유관 상피내 암종(DCIS) 및/또는 전체 생존, 원격성 재발까지의 시간, 및/또는 무-원격성 질병 생존의 개선을 제공하는데 사용된다.

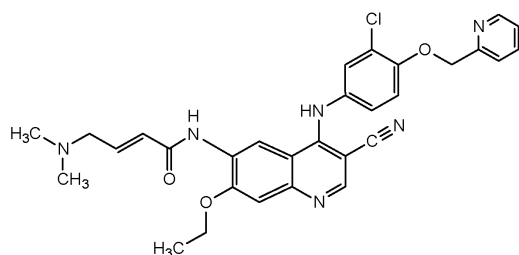
[0013] 본원에 사용된 무침습증 생존(IDFS)은 확률화(randomization)의 날부터 IDFS 이벤트(예컨대, 침습성 동측 유방 종양 재발, 국소/국지 침습성 재발, 원격성 재발, 임의의 원인에 의한 사망, 침습성 대측성 유방암 및 2차 원발성 침습성 암(비-유방))의 날까지의 시간으로서 정의된다. DFS-DCIS는 확률화로부터 임의의 IDFS 이벤트 또는 유관 상피내 암종의 최초 발생까지의 시간으로서 정의된다. 원격성 무병 생존(DDFS)은 확률화로부터 최초 원격성 재발 또는 임의의 원인의 사망까지의 시간이다. 원격성 재발까지의 시간(TTDR)은 확률화와 최초 원격성 종양 재발의 날 사이의 시간으로서 정의된다(국소부위 재발 및 제 2 유방암 또는 비-유방암은 무시하고, 센서링 이벤트(censoring event)로서 원격성 유방암의 재발 전의 사망은 고려함).

[0014] 따라서, 네라티닙을 사용하는 본 발명의 확대된 보조 요법은 재발 또는 사망의 위험을 감소시킴으로써 무병 생존을 증가시킨다. 한 양태에서, 확대된 네라티닙 보조 요법은 암 재발 또는 사망의 위험, 즉, 위험률을 트라스투주맙 요법 후에 통상적으로 관찰되는 것에 비해 30 또는 20%만큼 감소시킨다.

[0015] 본원에 기술된 연장된 네라티닙 치료법을 사용하는 다른 양태에서, 1차 및 보조 요법을 수용받는 환자의 15% 미만, 10% 미만 및/또는 5% 미만이 요법의 개시 후 3년에 암을 가졌다. 본원에 기술된 확대된 네라티닙 치료법을 이용하는 또 다른 양태에서, 1차 및 보조 요법을 수용받는 환자의 20% 미만, 15% 미만 및/또는 5% 미만이 요법의 개시 후 5년에 암을 가졌다.

[0016] 본원에 사용된 네라티닙은 이의 유리 염기 형태로 하기 화학식 I의 핵심 구조를 갖는 HKI-272를 지칭한다. 선택적으로, 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 수화물이 사용될 수 있다. 상기 핵심 구조는 화합물 명칭 [(2E)-N-[4-[[3-클로로-4-[(피리딘-2-일)메톡시]페닐]아미노]-3-시아노-7-에톡시퀴놀린-6-일]-4-(다이메틸아미노)부트-2-엔아미드]의 특정 HKI-272 화합물(HKI-272 또는 네라티닙으로 지칭됨)이다:

[0017] [화학식 I]

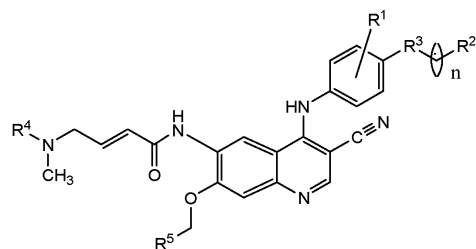


[0018]

[0019] 비록 지금은 덜 바람직하지만, 다른 HKI-272 화합물이 네라티닙 대신에 사용될 수 있다. 한 양태에서, "HKI-272 화합물"은 상기 제시된 네라티닙의 핵심 구조로부터 유도된 화합물을 지칭한다. 적합한 유도체는, 예컨대 에스터, 에터 또는 카바메이트를 포함할 수 있다. 이러한 HKI-272 화합물은 하기 화학식 II의 구조를 가질 수

있다:

[화학식 II]



상기 식에서,

R¹은 할로젠이고;

R²는 피리딘일, 티오펜일, 피리미딘일, 티아졸릴 또는 페닐이되, R²는 3개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고;

R³은 O 또는 S이고;

R⁴는 CH₃ 또는 CH₂CH₂OCH₃이고;

R⁵는 CH₃ 또는 CH₂CH₃이고;

n은 0 또는 1이다.

본원에 사용된 용어 "할로젠"은 Cl, Br, I 및 F를 지칭한다.

또한, 본원에 기술된 네라티닙 및/또는 다른 HKI 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 및 전구약물이 포함된다. "약학적으로 허용되는 염 및 에스터"는 약학적으로 허용되고 목적 약리 특성을 갖는 염 및 에스터를 지칭한다. 이러한 염은, 예컨대 화합물에 존재하는 산성 양성자가 무기 또는 유기 염기와 반응할 수 있는 경우에 형성될 수 있는 염을 포함한다. 적합한 무기 염은, 예컨대 알칼리 금속 또는 알칼리 토 금속, 예컨대 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 또는 알루미늄에 의해 형성된 염을 포함한다. 적합한 유기 염은 또한, 아민 염기, 예컨대 에탄올아민, 다이에탄올아민, 트라이에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민 등, 및 N-테트라알킬암모늄 염, 예컨대 N-테트라부틸암모늄 염을 형성할 수 있는 것과 같은 유기 염기에 의해 형성된 염을 포함한다. 약학적으로 허용되는 염은 또한 모 화합물내의 염기성 잔기, 예컨대 아민과 무기 산(예컨대, 염산 및 브롬화수소산) 및 유기 산(예컨대, 아세트산, 시트르산, 말레산, 프로피온산, 락트산, 타르타르산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 말론산, 만델산, 말산, 포탈산, 염산, 브롬화수소산, 인산, 질산, 황산 및 알칸- 및 아렌-설포산, 예컨대 메탄설포산 및 벤젠설포산, 나프탈렌설포산, 톨루엔설포산, 캄페설포산)의 반응으로부터 형성된 산 부가 염을 포함할 수 있다. 약학적으로 허용되는 염의 다른 적합한 예는 비제한적으로 설페이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 나이트레이트, 바이설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코틴에이트, 락테이트, 살리실레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 올레에이트, 탄네이트, 판토텐에이트, 바이타르트레이트, 아스코르베이트, 숙신에이트, 말레에이트, 젠티신에이트, 푸마레이트, 글루콘에이트, 글루카론에이트, 사카레이트, 폼에이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 파모에이트(즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트)); 및 지방산의 염, 예컨대 카프로에이트, 로레이트, 미리스테이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 올레에이트, 리놀레에이트 및 리놀렌에이트 염을 포함한다.

약학적으로 허용되는 에스터는 본 발명의 화합물에 존재하는 카복시, 설포닐옥시 및 포스포нок시 기로부터 형성된 에스터, 예컨대 탄소수 1 내지 6의 직쇄 알킬 에스터, 또는 탄소수 1 내지 6의 분지쇄 알킬 기, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 2-메틸프로필 및 1,1-다이메틸에틸 에스터, 사이클로알킬 에스터, 알킬아릴 에스터, 벤질 에스터 등을 포함한다. 2개의 산성 기가 존재하는 경우, 약학적으로 허용되는 염 또는 에스터는 1산-1염 또는 에스터 또는 2-염 또는 에스터일 수 있고; 유사하게, 2개 초과 산성 기가 존재하는 경우, 이러한 기의 일부 또는 모두가 염화되거나 에스터화될 수 있다. 본원에 이용된 화합물은 염화되지 않거나 에스터화되지 않

은 형태, 또는 염화되고/되거나 에스터화된 형태로 존재할 수 있고, 이러한 화합물의 명명은 원래(염화되지 않고 에스터화되지 않은) 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 에스터를 포함하는 것으로 의도된다. 또한, 본원에 이용된 하나 이상의 화합물은 1개 초과와 입체이성질체 형태로 존재할 수 있고, 이러한 화합물의 명명은 모든 단일 입체이성질체 및 이러한 입체이성질체의 모든 혼합물(라세미체인지 다른 형태인지 상관 없이)을 포함하는 것으로 의도된다.

[0032] HKI-272 화합물(네라티닙은 이들의 일종임)의 제조 방법은 미국특허공개 제2005/0059678호에 상세히 기술되어 있고, 이는 참고로서 본원에 혼입된다(참고로서 본원에 혼입된 미국특허 제6,288,082호, 제6,002,008호, 제6,297,258호, 및 미국특허공개 제2007/0104721호 참고). 이러한 문헌에 기술된 방법은 또한 본원에 사용된 네라티닙 및/또는 다른 HKI-272 및 치환된 3-퀴놀린 화합물의 제조에 사용될 수 있고, 본원에 참고로서 혼입된다. 본원에 참고로서 혼입된 국제특허공개 제W096/33978호 및 제W096/33980호는 이러한 HKI-272 화합물의 제조에 유용한 방법을 기술한다. 이러한 방법이 특정 퀴나졸린의 제조 방법을 기술하지만, 이들은 또한 상응하는 치환된 3-시아노퀴놀린의 제조 방법에 적용가능하고, 참고로서 본원에 혼입된다.

[0033] 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 신생물과 관련된 증상 또는 병태의 발병을 예방하거나 지연시키거나, 완화시키거나, 또는 막거나 억제하기 위하여 대상에게 네라티닙을 투여하는 것을 지칭한다.

[0034] 트라스투주맙, 및 이의 제조 및 제형화 방법이 개시되어 있다(예를 들어, 미국특허 제6,821,515호, 제6,399,063호 및 제6,387,371호 참고). 트라스투주맙은 "허셉틴"이라는 명칭으로 제넨텍(Genentech)에서 시판중이다. 본원에 사용된 용어 "트라스투주맙"은 트라스투주맙, 및 트라스투주맙의 변형된 형태 또는 유도체를 포함한다. 용어 "트라스투주맙"은 트라스투주맙에 의해 표적화되는 HER-2 수용체상의 동일한 에피토프를 표적화하는 약품을 포함한다. 에피토프는 문헌[H.S. Cho et al., Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab, Nature 421 (2003), pp. 756-760]으로부터 공지되어 있다.

[0035] 본원에 사용된 바와 같이, erbB-2(HER-2 및 neu와 상호교환적으로 사용됨)를 증폭하는/과발현하는 신생물은 특정 유방암 및 다른 신생물을 포함하고, 이는 난소암, 방광암, 위암, 췌장암, 결장직장암, 전립선암 및 폐암, 예컨대 비-소세포 폐암을 포함한다. erbB-1이 발현되거나 과발현되는 다른 신생물은 다양한 고형 인간 종양, 예컨대 비-소세포 폐암(NSCL), 전립선암, 유방암, 결장직장암 및 난소암을 포함한다. 신생물이 erbB-1 및/또는 erbB-2/HER-2를 과발현하는지를 결정하기 위한 샘플 선별 방법은 당업자에게 공지되어 있다.

[0036] 1차 및 보조 항-신생물 요법

[0037] 본원에 정의된 바와 같이, 1차 요법은 신생물, 예컨대 HER-2/neu 과발현/증폭 신생물의 진단 후 환자에게 제공된 초기 요법이다. 1차 요법은 또한 결정적인 국소 요법으로 지칭된다. HER-2/neu 과발현/증폭 신생물을 위한 1차 요법은 수술(유방암의 경우, 유방보존술, 변형 근치적 유방절제술, 유방절제술을 포함할 수 있음) 및/또는 방사선요법을 단독으로 또는 조합으로 포함한다. 보조 요법은 치유의 공산을 증가시키기 위한 초기 또는 1차 요법 후 통상적으로 제공되는 요법을 지칭한다. 현재, HER-2/neu 과발현/증폭 신생물을 위한 표준 보조 요법은, 예컨대 화학요법 및/또는 항체 요법을 포함한다. 전형적으로, 하나 이상의 이러한 보조 요법이 1차 요법(예컨대, 수술) 전에 전달되는 경우, 신보조 요법으로 지칭된다. 명세서의 하기 부분 전반에 걸쳐, 용어 "신/보조"는 신보조 및 표준 보조 요법을 둘다 지칭하기 위한 약칭으로서 사용된다. 하나 이상의 유형의 보조 요법이 동시에 전달될 수 있다.

[0038] 한 양태에서, 환자는 안트라사이클린 또는 탁산 또는 임의의 사이클로포스파미드, 메토트렉세이트 및 5-플루오로우라실 치료법의 전달을 포함하는 화학요법을 거칠 수 있다. 이러한 화학요법은 하나 이상의 안트라사이클린, 예컨대 독소루비신, 사이클로포스파미드, 파클리탁셀, 도세탁셀 및 카보플라틴을 포함할 수 있다. 다른 적합한 신/보조 요법은 다면성 안트라사이클린계 요법이다. 또 다른 신/보조 요법은 특히 라파티닙 [라파티닙 다이톡실레이트, 티커브(TYKERB, 등록상표)], 퍼투주맙[로슈(Roche), 제넨텍], 베바시주맙[아바스틴(Avastin, 등록상표), 제넨텍], 트라스투주맙-DM-1[제넨텍]을 포함한다. 신보조 또는 보조 요법의 선택은 본 발명의 제한이 아니다. 본 발명의 확대된 보조 요법은 트라스투주맙을 사용한 요법의 완료 후 시작된다. 트라스투주맙은 전형적으로 유지 요법으로서 화학요법의 완료 후 또는 이와 동시에 전달된다. 트라스투주맙의 경우, 단일 투여 및 다중 투여가 고려된다. 한 양태에서, 트라스투주맙의 단일 적재 투여(loading dose)는 1일에 약 4 내지 5mg/kg 범위, 및 이어서 8일에 시작되는 1주 당 약 2mg/kg의 90-분 정맥내 주입으로 투여된다. 전형적으로, 3주가 1회 사이클이다. 1주로부터 2 내지 3주까지의 기간이 사이클 사이에 제공될 수 있다. 다른 양태에서, 트라스투주맙은 적재 투여로서 8mg/kg, 및 유지 투여로서 6mg/kg을 사용하는 매-3-주 투여 계획으로 전달된다. 트라스투주맙은 또한 매 3 내지 4주 당 1회의 6mg/kg의 투여로서 제공될 수 있다. 또 다른 트라스

투주맙 투여 치료법이 고안되고 이용될 수 있다.

- [0039] 한 양태에서, 환자는 1차뿐만 아니라, 트라스투주맙 신/보조 요법 외에, 다른 신/보조 요법을 수용할 수 있다. 한 양태에서, 하나 이상의 보조 요법은 확대된 보조 요법중에 트라스투주맙 요법의 완료 후 계속될 수 있다. 적절하게는, 1차 요법 및 신/보조 요법은 둘다 본 발명의 확대된 네라티닙 치료법의 시작 전에 네라티닙 요법을 포함하지 않는다.
- [0040] **본 발명의 확대된 네라티닙 치료법**
- [0041] 한 양태에서, 본원에 기술된 확대된 네라티닙 치료법은 1차 요법의 개시 후 약 1년, 약 2년 또는 약 3년에 개시된다. 확대된 네라티닙 보조 치료법은 트라스투주맙을 사용하는 신/보조 요법의 완료 후 개시된다. 보조 요법의 완료.
- [0042] 본원에 기술된 확대된 치료법은 하나 이상의 투여, 적어도 3주 사이클, 3회 이상의 3주 사이클, 4개월 이상, 6개월 이상, 8개월 이상, 또는 1년 이상의 트라스투주맙 신/보조 요법의 완료 후 개시될 수 있다. 한 양태에서, 확대된 네라티닙 치료법은 트라스투주맙 요법의 완료 후 약 2주 이상, 약 1개월 이상, 약 6개월 이상, 약 9개월 이상, 또는 약 1 내지 4년에 개시된다.
- [0043] 본원에 기술된 바와 같이, 확대된 네라티닙 치료법은 환자의 HER-2/neu 과발현/증폭 유방암의 재발률을 감소시키기 위하여 사용된다. 이러한 비율은 치료의 개시 후 6개월, 1년, 3년 또는 5년의 시점에 측정될 수 있다. 치료법은 1차 및 신/보조 요법에 이어서 환자에게 네라티닙을 제공함을 포함한다. 다른 양태에서, 확대된 네라티닙은 암 환자의 무침습증 생존, DFS-DCIS, 무-원격성 질병 생존 및/또는 원격성 재발까지의 시간을 개선하기 위하여 사용된다.
- [0044] 이러한 본 발명의 확대된 보조 요법은 트라스투주맙 요법의 완료 후 단일 투여량의 네라티닙만을 포함할 수 있다. 그러나, 다른 양태에서, 확대된 네라티닙 치료법은 1개월, 2개월, 6개월 이상, 1년 이상, 18개월 이상의 기간, 또는 필요 또는 목적에 따라 더 기간에 걸쳐 투여된다. 다른 양태에서, 환자는 약 8개월 내지 약 5년, 약 12개월(1년) 내지 약 3년, 또는 의료진에 의해 결정된 더 길거나 짧은 시간 동안 네라티닙으로 치료된다.
- [0045] 네라티닙의 제공과 관련하여 본원에 사용된 용어 "제공하는"은 화합물 또는 조성물을 직접적으로 투여하거나, 또는 신체내에서 네라티닙 화합물의 효과량을 형성하는 전구약물, 유도체 또는 유사체를 투여하는 것을 의미한다.
- [0046] 달리 지시되지 않고 본원에 사용되는 용어 "개체", "대상" 및 "환자"는 상호교환적으로 사용되고, 임의의 동물, 예컨대 포유동물, 바람직하게는 마우스, 래트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 비-인간 영장류 및 인간을 지칭한다. 바람직하게는, 용어 "개체", "대상" 및 "환자"는 인간을 지칭한다. 대부분의 양태에서, 대상 또는 환자는 치료적인 처리를 필요로 한다. 따라서, 본원에 사용된 용어 "대상" 또는 "환자"는 청구된 치료법이 투여될 수 있는 임의의 포유동물 환자 또는 대상을 의미한다.
- [0047] 신생물을 치료하기 위하여 대상에게 투여되는 경우, 본원에 사용된 용어 "효과량" 또는 "약학적인 효과량"은 대상의 병변 또는 종양 성장의 억제, 감속, 감소 또는 제거, 또는 질병 진행의 억제, 감속 또는 감소, 및/또는 대상의 무진행(progression-free) 생존율의 증가에 충분한 양이다.
- [0048] 네라티닙(또는 선택된 HKI-272 화합물)은, 예컨대 경구적으로 약 0.01 내지 100mg/kg의 투여량 범위로 투여될 수 있다. 한 양태에서, 네라티닙은 약 0.1 내지 약 90mg/kg의 투여량 범위로 투여된다. 다른 양태에서, 네라티닙은 약 1 내지 약 80mg/kg의 투여량 범위로 투여된다. 다른 양태에서, 네라티닙은 약 10 내지 약 70mg/kg의 투여량 범위로 투여된다. 또 다른 양태에서, 네라티닙은 약 15 내지 약 60mg/kg의 투여량 범위로 투여된다. 또 다른 양태에서, 네라티닙은 투여되는 사이클의 날짜에서 1일 당 약 20 내지 약 240mg, 약 40mg 이상, 약 120mg 이상, 또는 약 160mg 이상의 투여량 범위로 투여된다. 당업자는 생체분석으로 화합물의 생체활성을 측정하기 위한 경험적인 활성 시험을 통상적으로 수행할 수 있고, 이에 따라, 화합물이 다른 경로로 전달되는 경우에 투여할 투여량을 결정할 수 있다.
- [0049] 한 양태에서, 네라티닙의 경구 투여량은 약 700mg/주 이상이다. 다른 양태에서, 네라티닙의 경구 투여량은 약 800mg/주 내지 약 1700mg/주 이상이다. 다른 양태에서, 네라티닙의 경구 투여량은 약 840mg/주 내지 약 1680mg/주이다. 다른 양태에서, 네라티닙의 경구 투여량은 약 900mg/주 내지 약 1600mg/주이다. 다른 양태에서, 네라티닙의 경구 투여량은 약 1000mg/주 내지 약 1500mg/주이다. 또 다른 양태에서, 네라티닙의 경구 투여량은 약 1100mg/주 내지 약 1400mg/주이다. 또 다른 양태에서, 네라티닙의 경구 투여량은 약 1200mg/주 내지

약 1300mg/주이다. 정확한 투여량은 치료되는 개별 대상과의 경험에 기초하여 투여 의료진에 의해 결정된다. 다른 투여 치료법 및 변형이 예측가능하고, 의료진의 지침을 통해 결정된다.

- [0050] 네라티닙의 경우, 화합물이 단위 투여의 형태인 것이 바람직하다. 네라티닙은 약 0.01 내지 100mg/kg의 투여량 범위, 또는 0.1 내지 10mg/kg의 투여량 범위로 투여될 수 있다. 한 양태에서, 네라티닙은 1일 당 1 내지 6회, 더욱 통상적으로 1일 당 1 내지 4회 경구적으로 투여된다. 적합한 단위 투여 형태는 사체 또는 바이알내의 정제, 캡슐 및 분말을 포함한다. 이러한 단위 투여형은 매일 120 내지 300mg, 또는 매일 240mg의 투여량으로 0.1 내지 300mg, 또는 2 내지 100mg의 네라티닙을 함유할 수 있다. 다르게는, 네라티닙은 다른 적합한 경로, 예컨대 정맥내로 투여될 수 있다. 또 다른 양태에서, 네라티닙은 1주일에 1회 투여된다. 특정 상황에서, 네라티닙의 투여는 치료 과정중에 짧은 기간(예컨대, 1, 2 또는 3주) 동안 지연되거나 중단될 수 있다. 이러한 지연 또는 중단은 치료 과정중에 1회 이상 발생할 수 있다. 효과량은 당업자에게 공지되어 있고, 또한 화합물의 형태에 따라 변한다. 당업자는 생체분석으로 화합물의 생체활성을 측정하기 위한 경험적인 활성 시험을 통상적으로 수행할 수 있고, 이에 따라, 투여할 투여량을 결정할 수 있다.
- [0051] 한 양태에서, 본원에 사용된 약학적인 담체의 적합한 예는 비제한적으로 부형제, 희석제, 충전제, 봉해제, 운환제, 및 담체로서 기능할 수 있는 다른 약품을 포함한다. 용어 "약학적으로 허용되는 부형제"는 일반적으로 안전하고 비독성이고 바람직한, 약학 조성물의 제조에 유용한 부형제를 의미하고, 인간 약학 용도뿐만 아니라 수의학 용도에도 허용되는 부형제를 포함한다. 이러한 부형제는 고체, 액체, 반고체, 또는, 에어로졸 조성물의 경우에 기체일 수 있다. 약학 조성물은 문헌[Remingtons Pharmaceutical Sciences, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985)]에 기술된 바와 같은 허용되는 약학 과정에 따라 제조된다. 약학적으로 허용되는 담체는 제형내의 다른 성분과 상용되고 생물학적으로 허용되는 담체이다. 정제 또는 당의정 제형에 적합하고 약학적으로 허용되는 부형제는, 예컨대 불활성 부형제, 예컨대 락토스, 나트륨 카보네이트, 칼슘 포스페이트 또는 칼슘 카보네이트, 과립화 및 봉해 약품, 예컨대 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예컨대 젤라틴 또는 전분; 운환제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 활석; 보존제, 예컨대 에틸 또는 프로필 4-하이드록시벤조에이트, 및 산화방지제, 예컨대 아스코브산을 포함한다. 정제 또는 당의정 제형은 코팅되거나 비코팅되어 위장관내에서의 활성 성분의 봉해 및 수반되는 흡수를 개질하거나, 또는 당해 분야에 널리 공지된 통상적인 코팅제 및 과정을 사용하여 이들의 안정성 및/또는 외관을 개선할 수 있다.
- [0052] 한 양태에서, 본 발명은 HER-2/neu 과발현/증폭 암 환자에게 일련의 확대된 네라티닙 요법을 전달함을 포함하는, HER-2/neu 과발현/증폭 암의 치료를 위한 확대된 치료법을 제공한다. 이러한 확대된 요법은 수술 및/또는 보조 요법의 완료 시 네라티닙 요법을 개시함을 포함한다. 이러한 확대된 요법은 개선된 무침습증 생존, 및/또는 전체 생존, 원격성 재발까지의 시간, 및 무-원격성 질병 생존의 개선을 제공하도록 사용된다.
- [0053] 본원에 기술된 바와 같이, 확대된 네라티닙 치료법은 초기 요법의 개시 후 1년 이상, 2년 이상, 또는 3년 이상에서 개시된다. 한 양태에서, 네라티닙 요법은 1차 및 표준 신/보조 요법의 완료 후 적어도 약 2주 및 약 4년 이하에 개시된다.
- [0054] 한 양태에서, 선택된 동시 요법은 확대된 네라티닙 치료법과 함께 사용될 수 있다. 예를 들어, 환자는 골감소증 또는 골다공증을 위해 비스포스포네이트를 사용하는 동시 요법을 추가로 거칠 수 있다. 다른 예에서, 환자는 동시 내분비 요법을 추가로 거칠 수 있다. 선택적으로, 이러한 동시 요법은 비-보조 요법일 수 있지만, 오히려 환자가 가질 수 있는 다른 병태 또는 증상의 치료를 위한 것이다.
- [0055] **약학 팩/키트**
- [0056] 본 발명은 1개, 1 내지 4개, 또는 4개 이상의 단위의 네라티닙, 및 선택적으로 1개, 1 내지 4개, 또는 4개 이상의 단위의 다른 활성 약품을 갖는 하나 이상의 용기를 포함하는, 하나의 개별 포유동물을 위한 일련의 항-신생물 치료제를 함유하는 제품 또는 약학 팩을 포함한다.
- [0057] 다른 양태에서, 약학 팩은 단위 투여 형태의 라파마이신의 단위를 갖는 용기, 네라티닙의 단위를 갖는 용기, 및, 선택적으로 다른 활성 약품을 갖는 용기를 포함하는 하나의 개별 포유동물을 위한 일련의 항-신생물 치료제를 함유한다.
- [0058] 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 즉시 투여 형태의 팩이다. 다른 양태에서, 본 발명의 조성물은, 선택적으로, 투여를 위해 최종 용액을 제조하기 위해 필요한 희석제를 갖는, 팩내의 농축된 형태이다. 또 다른 양태에서, 제품은 고체 형태의 본 발명에 유용한 화합물, 및 선택적으로 본 발명에 유용한 화합물에 적합한 용매 또는

담체를 갖는 별개 용기를 함유한다.

[0059] 또 다른 양태에서, 상기 팩/키트는 다른 성분, 예를 들어 희석, 혼합 및/또는 제품의 투여를 위한 설명서, 다른 용기, 주사기, 바늘 등을 포함한다. 이와 같은 다른 팩/키트 성분은 당업자에게 즉시 명백해질 것이다.

[0060] 하기 실시예는 본 발명의 조합의 용도를 설명한다. 예를 들어, 성분의 제형, 전달 경로, 및 투여의 변경 또는 개질이 당업자에게 공지된 이유로 수행될 수 있음이 용이하게 이해될 것이다.

[0061] 실시예

[0062] 단일 약품으로서 네라티닙은 전이성 erBB-2 양성 유방암을 갖는 대상의 상 2 시험에서 연구되었다. 사전에 트라스투주맵 요법을 갖는 66명의 대상은 A 군으로 등록되었고; 어떠한 사전 트라스투주맵 노출도 없는 70명의 대상은 B 군으로 등록되었다. 객관적인 반응률 및 중간 무진행 생존은 항종양 활성의 추정치로서 사용되었다.

[0063] 독립적인 방사선학 평가에 근거한 예비 데이터에 따라서, 사전 트라스투주맵 치료를 받은 환자중에서, 전반적인 반응률(ORR)은 26%(95% 신뢰 지수 (CI))였고, 중간 무진행 생존(PFS)은 23주(95% CI)였다. 트라스투주맵에 사전에 노출된 적이 없는 환자의 경우, ORR은 57%(95% CI)였고, 중간 PFS는 40주(95% CI)였다. A 군에서의 항종양 활성은 트라스투주맵 난치 대상에서 단일 약품으로서 네라티닙을 시험하기 위한 기준을 제공한다.

[0064] A 군에서, 트라스투주맵 노출의 중간 기간은 60주였다. 대상의 28%가 보조 또는 신보조 요법으로서 트라스투주맵을 수용하였다. 다수(48%)의 대상이 전이 설정에서 하나의 트라스투주맵 치료법을 수용하였고, 약 43%가 전이 질병을 위한 제 2 또는 제 3의 트라스투주맵 치료법을 수용하였다. A 군 대상은 또한 확대된 사전 세포독성 치료를 받았다(대상의 53%는 2 또는 3개의 사전 치료법을 수용하고, 다른 27%는 3개 초과 세포독성 치료법을 수용함). 이러한 치료 특징은 다량의 사전치료를 받고, 아마도 난치성인 A 군의 연구 집단을 기술하였다. 따라서, 난치성 집단중 26%의 ORR은 네라티닙이 아마도 erBB-2 양성 유방암에 대한 고도의 활성 약품임을 시사한다.

[0065] 네라티닙과 관련된 주요한 부작용은 설사이고, 이는 일반적으로 약, 치료 중단 또는 투여량 변경에 의해 잘 관리가능하였다. 다른 통상적인 부작용은 구역, 구토, 피로 및 거식증이다.

[0066] 실시예 1

[0067] 확률화된 이중맹검 위약-제어된 상 3 시험에서, 네라티닙은 조기 HER-2/neu 과발현/증폭 유방암을 갖는 여성에서 트라스투주맵 후 위약과 비교된다. 대상은 일련의 사전 보조 트라스투주맵이 완료되어야 한다. 트라스투주맵이 12개월 미만으로 제공되는 경우, 8회 이상의 사전 투여가 제공되어야 하고, 대상이 트라스투주맵을 사용하는 추가의 보조 요법을 수용할 수 없거나 수용할 자격이 없음을 특정하여야 한다. 8개월 이상, 바람직하게는 12개월의 트라스투주맵을 포함하는 일련의 사전 보조 요법의 완료 후, 대상은 본원에 기술된 치료법으로 치료받을 자격을 갖는다. 트라스투주맵의 최종 투여는 확률화의 개시로부터 2주 초과 및 4년 미만에 제공되어야 한다. 확률화는 하기 인자에 의해 계층화될 것이다: ER 및/또는 PgR 양성 대 ER 및 PgR 음성; 노드 상태(0, 1-3, 4 이상); 진단으로부터 3년 미만 또는 3년 초과; 순차적으로 제공된 트라스투주맵 대 화학요법과 동시에 제공된 트라스투주맵.

[0068] 자격이 있는 대상은 하기 2개의 군중 하나에 1:1 비율로 임의로 할당된다: 1년 동안 매일 네라티닙 240mg 또는 1년 동안 매일 위약. 연구 치료의 중단 후, 대상은 계획된 수의 무침습증 생존(IDFS) 이벤트가 달성될 때까지의 질병 재발 및 생존, 및 이어서 연구가 종결될 때까지의 생존에 대해 계속 추적될 것이다. IDFS의 1차 효능 종말점 및 시간-대-이벤트 2차 종말점은 계층화된 로그-랭트(log-rank) 시험을 사용하여 분석된다. 위험비(hazard ratio) 및 상응하는 95% 신뢰 구간은 계층화된 콕스(Cox) 비례 위험 회귀 모델(문헌[DR Cox, 1972, "Regression Models and Life Tables (with Discussion)", Journal of the Royal Statistical Society, Series B 34:187-220])로부터 유도된다. 이벤트에 대한 중간 시간 및 관련된 95% 신뢰 구간은 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 방법(문헌[Kaplan, E.L. and Meier, Paul. "Nonparametric estimation from incomplete observations." J. Am. Stat. Assoc. 53, 457-481 (1958)])을 사용하여 평가된다. 1차 효능 분석은 모든 대상이 확률화되는 것으로서 정의된 집단을 치료할 목적에 대해 수행된다. 부작용 및 심각한 부작용은 모든 대상이 네라티닙 또는 위약을 투여받는 것으로 정의된 안전 집단에 대한 치료 군에 의해 요약된다. 3 등급 이상의 설사의 발생이 또한 요약되고, 치료 군 전반에 걸친 차이가 만텔-하엔스젤 시험(문헌[Mantel N & Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. J. Nat. Cancer Inst. 22:719-48, 1959])을 사용하여 시험된다.

[0069]

본원에 인용된 모든 공개문헌은 참고로서 본원에 혼입되어 있다. 본 발명은 구체적인 양태에 관해 기술되었지만, 본 발명의 사상을 벗어남이 없이 개질이 수행될 수 있음이 인정되어야 한다. 이러한 개질은 첨부된 특허청구범위의 범위에 속하는 것으로 의도된다.