



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0037210
(43) 공개일자 2018년04월11일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 31/4745 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
 A61K 31/454 (2006.01) A61K 31/502 (2006.01)
 A61K 31/5025 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)
 A61K 45/06 (2006.01) A61K 47/20 (2017.01)
 A61K 9/127 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 A61K 31/4745 (2013.01)
 A61K 31/4184 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2018-7004965
 (22) 출원일자(국제) 2016년08월19일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2018년02월20일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2016/047814
 (87) 국제공개번호 WO 2017/031442
 국제공개일자 2017년02월23일</p> <p>(30) 우선권주장
 62/207,709 2015년08월20일 미국(US)
 (뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인
 입센 바이오팜 리미티드
 영국, 렉스햄 엘엘(LL)13 9UF, 렉스햄 인더스트리얼 에스테이트, 에쉬 로드</p> <p>(72) 발명자
 블란켓 사라 에프.
 미국 01940 매사추세츠주 린필드 에저머어 로드 24
 드럼몬드 대릴 씨.
 미국 01773 매사추세츠주 링컨 브룩스 로드 1
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 김진희, 김태홍</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **암 치료를 위한 리포좀 이리노테칸 및 PARP 저해제를 이용하는 조합요법**

(57) 요약

토포아이소머라제-1 저해제 및 PARP 저해제의 투여를 포함하는 암을 치료하기 위한 조합 요법이 제공된다. 토포아이소머라제-1 저해제는 종양의 외부에 비해 종양 내에서 토포아이소머라제-1 저해제의 장기간 축적을 제공하는 리포좀 제형으로서 전달될 수 있다. 이에 의해, 종양 내의 PARP 저해제 및 토포아이소머라제 저해제의 증가된 효능을 초래하도록 종양 내 토포아이소머라제 저해제 축적이 종양 외부보다 충분히 더 클 때까지 리포좀 이리노테칸 제형의 각각의 투여 후에 PARP 저해제의 투여를 지연시키는 한편, 조합 요법의 말초 독성을 감소시킴으로써 치료적 이점이 얻어질 수 있다. 본 명세서에 개시된 요법은 자궁경부암을 포함하는 고형 종양과 함께 인간 암의 치료에서 유용하다. 예를 들어, 리포좀 Topi 저해제, 예를 들어, MM-398과 벨리파립의 조합물을 이용하여 암을 갖는 환자를 치료하는 방법.

(52) CPC특허분류

A61K 31/454 (2013.01)
A61K 31/502 (2013.01)
A61K 31/5025 (2013.01)
A61K 31/55 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61K 47/20 (2013.01)
A61K 9/1271 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

피츠제럴드 조나단 바질

미국 02474 매사추세츠주 알링턴 매그놀리아 스트리트 32

모요 빅터

미국 08551 뉴저지주 링고스 네샤닉 드라이브 2

(30) 우선권주장

62/207,760	2015년08월20일	미국(US)
62/269,511	2015년12월18일	미국(US)
62/269,756	2015년12월18일	미국(US)
62/308,924	2016년03월16일	미국(US)
62/323,422	2016년04월15일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

고형 종양의 치료를 위한 항신생물제 요법에서 폴리(ADP-리보스) 중합효소(PARP) 저해제와 조합한 리포솜 이리노테칸의 용도로서, 상기 리포솜 이리노테칸은 2주마다 1회 반복적으로 투여되고, 상기 PARP 저해제는 상기 리포솜 이리노테칸의 3일 내에 상기 PARP 저해제를 투여하는 일 없이 상기 리포솜 이리노테칸의 연속적 투여 사이에 3 내지 10일 동안 매일 투여되는, 폴리(ADP-리보스) 중합효소(PARP) 저해제와 조합한 리포솜 이리노테칸의 용도.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 PARP 저해제는 상기 리포솜 이리노테칸이 투여될 때 상기 날짜 사이에 각각의 연속적 3 내지 10일에 투여되는, 리포솜 이리노테칸의 용도.

청구항 3

고형 종양의 치료를 위한 항신생물제 요법에서 리포솜 이리노테칸 및 폴리(ADP-리보스) 중합효소(PARP) 저해제의 용도로서, 치료 주기의 제1일 및 제15일에 상기 리포솜 이리노테칸을 투여하는 단계 및 상기 리포솜 이리노테칸의 적어도 3일 후에 시작해서 1일 이상에 상기 PARP 저해제를 투여하고, 추가적인 리포솜 이리노테칸 투여의 적어도 1일 전에 종료하는 단계로 이루어진 28일 항신생물제 요법 치료 주기를 포함하는, 리포솜 이리노테칸 및 PARP 저해제의 용도.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 PARP 저해제는 상기 리포솜 이리노테칸의 투여 후 적어도 3일 동안 투여되지 않는, 리포솜 이리노테칸 및 PARP 저해제의 용도.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, 상기 PARP 저해제는 리포솜 이리노테칸의 다음 투여 전 적어도 3일 동안 투여되지 않는, 리포솜 이리노테칸 및 PARP 저해제의 용도.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PARP 저해제는 상기 항신생물제 요법 치료 주기의 제5일 내지 제12일 중 1일 이상에 투여되는, 리포솜 이리노테칸 및 PARP 저해제의 용도.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PARP 저해제는 상기 항신생물제 요법 치료 주기의 제19일 내지 제25일 중 1일 이상에 투여되는, 리포솜 이리노테칸 및 PARP 저해제의 용도.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PARP 저해제는 상기 항신생물제 요법 치료 주기의 제3일 내지 제12일 중 1일 이상에 투여되는, 리포솜 이리노테칸 및 PARP 저해제의 용도.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PARP 저해제는 상기 항신생물제 요법 치료 주기의 제17일 내지 제25일 중 1일 이상에 투여되는, 리포솜 이리노테칸 및 PARP 저해제의 용도.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 리포솜 이리노테칸은 이리노테칸 최종 제거 반감기가 26.8시간 이고, 최대 이리노테칸 혈장 농도가 38.0 마이크로그램/ml인, 리포솜 이리노테칸 및 PARP 저해제의 용도.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PARP 저해제는 상기 리포솜 이리노테칸의 투여 전 또는 투여 후 3일 내에 투여되지 않는, 리포솜 이리노테칸 및 PARP 저해제의 용도.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 리포솜 이리노테칸의 각각의 투여는 80mg/m²(염) 또는 70(염) 또는 70mg/m²(유리 염기)의 용량으로 투여되는, 리포솜 이리노테칸 및 PARP 저해제의 용도.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PARP 저해제의 각각의 투여는 약 20mg/일 내지 약 800mg/일의 용량으로 투여되는, 리포솜 이리노테칸 및 PARP 저해제의 용도.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PARP 저해제의 각각의 투여는 약 20mg/일 내지 약 400mg/일의 용량으로 1일 1회 또는 2회 투여되는, 리포솜 이리노테칸 및 PARP 저해제의 용도.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PARP 저해제는 니라파립, 올라파립, 벨리파립, 투카파립 및 탈라조파립으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 리포솜 이리노테칸 및 PARP 저해제의 용도.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 자궁경부암, 난소암, 삼중 음성 유방암, 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 위장관 기질 중앙 위암, 췌장암, 직장결장암, 또는 신경내분비암인, 리포솜 이리노테칸 및 PARP 저해제의 용도.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 자궁경부암이고, 상기 PARP 저해제는 벨리파립인, 리포솜 이리노테칸 및 PARP 저해제의 용도.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 자궁경부암이고, 상기 PARP 저해제는 올라파립인, 리포솜 이리노테칸 및 PARP 저해제의 용도.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 리포솜 이리노테칸 및 PARP 저해제를 받는 환자를 선택하기 위해 조영제(imaging agent)로서 페루목시틀의 사용을 더 포함하는, 리포솜 이리노테칸 및 PARP 저해제의 용도.

청구항 20

제19항에 있어서, 페루목시틀을 투여하는 단계 및, 이어서, 페루목시틀 투여의 24시간 후에 상기 환자의 MRI 영상을 얻는 단계를 더 포함하는, 리포솜 이리노테칸 및 PARP 저해제의 용도.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원의 상호 참조

[0001]

본 출원은 2016년 8월 20일자로 출원된 미국 가출원 특허 제62/207,709호; 2015년 8월 20일자로 출원된 제 62/207,760호; 2015년 12월 18일자로 출원된 제62/269,756호; 2015년 12월 18일자로 출원된 제62/269,511호; 2016년 4월 15일자로 출원된 제62/323,422호, 및 2016년 3월 16일자로 출원된 제62/308,924호의 이익을 주장하

[0002]

며, 이의 개시내용은 그들의 전문이 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003] **기술분야**

[0004] 본 발명은 암을 치료하기 위해 폴리(ADP-리보스) 중합효소(PARP) 저해제 및 토포아이스오머라제 저해제, 예를 들어: 이리노테칸 리포솜 제형(MM-398) 및 PARP 저해제, 예컨대, 벨리파립의 조합물을 이용하는 암 치료에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 토포아이스오머라제 I(Top1) 저해제는 자궁경부, 난소 및 소세포 폐암에서 토포테칸에 대한 그리고 결장직장암에서 이리노테칸에 대한 규제 승인에 의해 항암제로서 가치가 증명되었다. 1형 토포아이스오머라제는 DNA 복제 및 수선 동안 휴식을 허용하기 위해 DNA의 하나의 가닥을 절단하는 효소이다. 저해제는 DNA 손상을 유도하는 Top1와 DNA의 안정적인 복합체를 생성한다. Top1 저해제의 활성을 개선시키기 위한 전임상 전략은 세포사를 촉진시키기 위해 DNA 손상 수준을 증가시키는 것을 목적으로 한다.

[0006] 나노리포솜 이리노테칸(nal-IRI)은 세포주기의 더 민감한 S-기 동안 더 고비율의 세포에 대해 종양 내 이리노테칸, 및 활성 대사물질 SN-38의 지속 노출을 제공하는 이리노테칸의 고도로 안정화된 리포솜 제형이다. Nal-IRI은 다양한 암 유형에서 유망한 전임상을 나타내었고, 쥘시타빈-기반 요법 후 질환 진행 후에 체장의 전이성 선암종을 갖는 환자에 대해 5-FU/LV와 조합하여 미국에서 최근에 승인되었다.

[0007] 폴리(ADP-리보스) 중합효소(PARP) 저해제는 다양한 암 유형의 치료를 위한 개발에서 현재 새로운 부류의 화학치료제이다. PARP는 DNA 수선에 수반된 효소의 패밀리아이다. 수선 경로의 저해는 세포사를 야기한다.

[0008] PARP 및 Top1 저해제의 조합은 시험관내 분석에서 상승적인 것으로 나타났다. 그러나, PARP 저해제와 Top1 저해제 조합물의 임상 개발은 증가된 독성 및 얻어진 용량 감소에 기인하여 제한되었고, 이에 의해 조합물의 잠재적 임상적 효용을 제한한다. 예를 들어, 벨리파립 및 토포테칸의 용량 상승 연구에서 상당한 골수억제가 보이며, 최대 최대 내약 용량은 제1 계획 용량 수준을 초과하였다. 대부분의 PARP 저해제는 지금까지 단일요법으로서만 개발되었다.

[0009] 그 결과, 암을 치료하기 위해 PARP 저해제를 Top1 저해제와 안전하고 효과적으로 조합하는 방법에 대한 필요가 있다. 본 개시내용은 이런 필요를 처리하며, 추가적인 이점을 제공한다.

발명의 내용

[0010] 본 개시내용은 말초 독성이 감소된 Top1 저해제와 PARP 저해제의 조합물을 종양에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일 양상에서, 암, 예를 들어, 악성 종양을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 Top1 저해제 및 PARP 저해제의 공동 투여의 하나 이상의 예를 포함하는 치료 요법을 포함하며, 공동 투여의 각각의 예는: (a) 악성 종양의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 이리노테칸 리포솜 제형을 투여하는 단계; 및 (b) Top1 저해제 투여의 완료 후에, 환자에게 유효량의 PARP 저해제를 투여하는 단계로서, PARP 저해제는 Top1 저해제와 PARP 저해제의 동시 투여에 비해 말초 독성의 감소를 허용하는 간격 후에 환자에게 투여되는, 상기 PARP 저해제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0011] 본 개시내용은 말초 독성이 감소된 토포아이스오머라제 저해제 및 PARP 저해제를 투여함으로써 암을 치료하는 방법을 제공한다. 이는 종양 외부 부위에 비해 종양 내 토포아이스오머라제 저해제의 축적을 연장시키는 형태로 토포아이스오머라제 저해제(예를 들어, 리포솜 이리노테칸)를 투여함으로써, 그리고, 이어서 후속적으로 토포아이스오머라제 저해제와 PARP 저해제 투여 사이의 간격 후에 환자에게 PARP 저해제(들)를 투여함으로써 달성될 수 있다. 상기 간격은 종양 내부보다 더 큰 정도로 종양 외부의 혈장 또는 조직을 클리어런스하기(clear) 위해 토포아이스오머라제 저해제(예를 들어, 이리노테칸 및/또는 그의 대사물질 SN-38)에 대한 충분한 시간을 제공하도록 선택될 수 있다. 바람직하게는, 상기 간격은 효과적인 토포아이스오머라제-1 저해제 혈장 클리어링 간격이다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "효과적인 토포아이스오머라제-1 저해제 혈장 클리어링 간격"(예를 들어, 이리노테칸 혈장 클리어링 간격)은 토포아이스오머라제-1 저해제 제형(예를 들어, 리포솜 이리노테칸)의 투여를 끝내는 간격과 1종 이상의 PARP 저해제의 투여를 시작하는 간격 사이이며, 시간 간격은 혈액 혈장(또는 말초조직)으로부터의 토포아이스오머라제-1 저해제(예를 들어, 이리노테칸 또는 그의 활성 대사물질 SN-38)의 충분한 클리어런스를 허용하도록 선택되지만, 종양 상에서 목적으로 하는 효과(예를 들어, 종양 내에서 국소화된 고조된 조합 독성)를 제공하는 데 유효한 양으로 PARP 저해제의 후속적 투여 동안 환자 내에서 하나 이상의 종양내에서 남아있도

록 토포아이스머라제-1 저해제(예를 들어, 이리노테칸 및/또는 SN38)의 유효량을 허용한다. 바람직하게는, PARP 저해제는 각각의 하나 이상의 28일 치료 주기 동안 1 및 15일에 리포솜 이리노테칸의 투여를 완료한 후 3 내지 5일(예를 들어, 3, 4 또는 5일)의 이리노테칸 혈장 클리어링 간격 후에 투여된다.

[0012] 본 명세서에 개시된 암을 치료하는 방법은 고형 종양의 치료를 포함한다. 특정 예에서, 치료되는 암은 자궁경부암, 난소암, 삼중 음성 유방암, 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 위장관 기질 종양 위암, 췌장암, 직장결장암 및 신경내분비암으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는, 암은 자궁경부암이다.

[0013] 토포아이스머라제 저해제는 리포솜 제형으로서 제공될 수 있다. 바람직하게는, 토포아이스머라제 저해제는 리포솜 이리노테칸이다. 리포솜 이리노테칸은 26.8 시간의 이리노테칸 최종 제거 반감기 및 38.0마이크로그램/ml의 최대 이리노테칸 혈장 농도를 제공할 수 있다. 일부 예에서, 리포솜 이리노테칸은 크기가 약 110nm인 인지질 소수포 내에서 캡슐화된 이리노테칸 수크로스 옥타설페이트를 포함할 수 있다. 예를 들어, 리포솜 이리노테칸은 이전에 "MM-398"로 표기된 제품 오니바이드(ONIVYDE)(등록상표)(이리노테칸 리포솜 주사)(매사추세츠주 캠프릿지에 소재한 메리맥 파마슈티컬스 인코포레이티드(Merrimack Pharmaceuticals, Inc.))일 수 있다. PARP 저해제는 니라파립, 올라파립, 벨리파립 및 루카파립, 바람직하게는 벨리파립 또는 올라파립으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 화합물을 포함할 수 있다.

[0014] 토포아이스머라제-1 저해제는 바람직하게는 리포솜 이리노테칸(예를 들어, MM-398)인데, 이는 리포솜 이리노테칸이 투여되는 날에 PARP 저해제를 투여하는 일 없이(예를 들어, 다음 리포솜 이리노테칸 투여의 1, 2 또는 3일 전에 PARP 저해제를 투여하는 일 없이) 리포솜 이리노테칸의 투여 3 내지 5일 후에 시작해서 각각 2주 주기 동안 매일 투여되는 PARP 저해제(예를 들어, 벨리파립, 올라파립, 니라파립 또는 루카파립)와 조합하여 2주마다 1회로 80mg/m²(염) 이리노테칸의 용량으로 투여될 수 있다. 바람직하게는, PARP 저해제는 리포솜 이리노테칸 투여의 3일 내에(즉, 투여 3일 후도 아니고 투여 3일 전도 아님) 투여되지 않는다.

[0015] 본 명세서에 제공된 암을 치료하는 구체적인 방법은 2주마다(예를 들어, 28일 치료 주기의 1일 및 15일) 리포솜 이리노테칸의 투여, 및 리포솜 이리노테칸, 항신생물제 요법 동안 다른 항신생물제를 투여하는 일 없이, 리포솜 이리노테칸의 각각의 투여 후에 적어도 3일(예를 들어, 3, 4 또는 5일)에 시작해서 1일 이상(예를 들어, 7 내지 9일) 동안 1일당 1회 이상(예를 들어, 1일당 2회) PARP 저해제의 투여로 이루어진 항신생물제 요법을 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 하나의 항신생물제 요법은 제1일 및 제15일에 70mg/m² 오니바이드/MM-398 리포솜 이리노테칸(유리 염기)을 투여하는 단계, 및 치료 주기의 각각의 제5일 내지 제12일 및 제19일 내지 제25일에 치료적 유효량의 PARP 저해제(예를 들어, 벨리파립에 대해 1일당 2회로 50 내지 400mg)를 투여하는 단계로 이루어진 28일 치료 주기이며, 여기서 다른 항신생물제는 치료 주기 동안 투여되지 않는다. 다른 항신생물제 요법은 제1일 및 제15일에 70mg/m² 오니바이드/MM-398 리포솜 이리노테칸(유리 염기)을 투여하는 단계, 및 치료 주기의 각각의 제3일 내지 제12일 및 제17일 내지 제25일에 치료적 유효량의 PARP 저해제(예를 들어, 벨리파립에 대해 1일당 2회로 50 내지 400 mg)를 투여하는 단계로 이루어진 28일 치료 주기이며, 여기서 다른 항신생물제는 치료 주기 동안 투여되지 않는다.

[0016] 일부 실시형태에서, 리포솜 이리노테칸 및 PARP 저해제는 치료 주기의 제1일 및 제15일에 리포솜 이리노테칸을 투여하는 단계, 및 리포솜 이리노테칸 후 적어도 3일에 시작해서 1일 이상의 일수로 PARP 저해제를 투여하고 추가적인 리포솜 이리노테칸 투여의 적어도 1일 전에 종료하는 단계로 이루어진 28-일 항신생물제 요법 치료 주기를 포함하는, 고형 종양의 치료를 위한 항신생물제 요법에서 조합될 수 있다. 일부 실시형태에서, PARP 저해제는 리포솜 이리노테칸의 투여 후에 적어도 3일 동안 투여되지 않는다. 예를 들어, PARP 저해제는 항신생물제 요법 치료 주기의 5 내지 12일 중 1일 이상에 투여될 수 있고, 항신생물제 요법 치료 주기의 19 내지 25일 중 1일 이상에 투여된다. 일부 실시형태에서, PARP 저해제는 항신생물제 요법 치료 주기의 3 내지 12일 중 1일 이상에 투여되고, 항신생물제 요법 치료 주기의 17 내지 25일 중 1일 이상에 투여된다. 일부 실시형태에서, PARP 저해제는 리포솜 이리노테칸의 투여 전 또는 후 3일 내에 투여되지 않는다. 추가로, 치료적 유효 용량의 토포아이스머라제 저해제와 PARP 저해제 화합물이 본 명세서에 제공된다. 일부 실시형태에서, 리포솜 이리노테칸의 각각의 투여는 오니바이드/MM-398의 80mg/m²(염)의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, PARP 저해제의 각각의 투여는 약 20mg/일 내지 약 800mg/일의 용량으로 투여된다. PARP 저해제의 각각의 투여는 약 20mg/일 내지 약 400mg/일의 용량으로 1일 1회 또는 2회 투여될 수 있다.

[0017] 작업의 임의의 특정 이론에 의해 구속되는 일 없이, 이러한 간격은 말초 독성 Top1 저해제와 PARP 저해제 조합물의 상승적 독성 효과에 기인하여 말초 독성을 피하기 위해 혈액 혈장으로부터 Top1 저해제(예를 들어, 이리노테칸 및 SN-38 중 하나 또는 둘 다)의 충분한 클리어런스를 위한 시간 간격을 허용하는 한편, 목적으로 하는 상

승적 치료 효과를 갖는 PARP 저해제의 후속적 투여를 위해 환자 내의 하나 이상의 종양에서 Top1 저해제의 유효량이 남아있도록 허용하는 것으로 여겨진다.

- [0018] PARP 저해제와 비-리포솜 Top1 저해제 조합물의 투여에 비해 고용량으로 약물을 투여하는 이 치료 요법은 단일 제제 치료에 비해 효능이 증가된 조합물을 포함할 수 있는 하나 이상의 속성; 감소된 부작용을 제공한다.
- [0019] 추가 양상은 적절한 단일 제제를 이용하는 치료를 포함할 수도 있고 포함하지 않을 수도 있는 현재의 표준 치료 요법을 제공하는 단계를 포함한다. 일부 예에서, 표준 치료는 PARP 저해제 화합물의 투여를 포함할 수 있다.
- [0020] 따라서, 일 양상에서, 본 개시내용은 암이 있는 또는 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 하기 단계들을 포함한다:
- [0021] i. 환자에게 유효량의 이리노테칸 리포솜 제형을 비경구로(예를 들어, 정맥내로) 투여하는 단계; 및
- [0022] ii. 유효량의 PARP 저해제를 투여하는 단계로서, PARP 저해제는 효과적인 이리노테칸 혈장 클리어링 간격 후에 투여되는 단계.
- [0023] 본 명세서에 개시된 바와 같은, 암성 종양의 치료를 허용하기 위해 리포솜 이리노테칸을 투여한 후 일정 시간 기간 동안 리포솜 이리노테칸의 투여 후에 PARP 저해제의 투여는 지연될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0024] 도 1a는 토포아이소머라제 1 저해제 SN-38 및 다양한 PARP 저해제로 치료된 ME-180 인간 자궁경부암 세포의 시험관내 측정에서 세포 생존도 결과를 나타내는 그래프를 도시한 도면.
- 도 1b는 토포아이소머라제 1 저해제 SN-38 및 다양한 PARP 저해제로 치료된 MS-751 인간 자궁경부암 세포의 시험관내 측정에서 세포 생존도 결과를 나타내는 그래프를 도시한 도면.
- 도 1c는 토포아이소머라제 1 저해제 SN-38 및 다양한 PARP 저해제로 치료된 C-33A 인간 자궁경부암 세포의 시험관내 측정에서 세포 생존도 결과를 나타내는 그래프를 도시한 도면.
- 도 1d는 토포아이소머라제 1 저해제 SN-38 및 다양한 PARP 저해제로 치료된 SW756 인간 자궁경부암 세포의 시험관내 측정에서 세포 생존도 결과를 나타내는 그래프를 도시한 도면.
- 도 1e는 토포아이소머라제 1 저해제 SN-38 및 다양한 PARP 저해제로 치료된 SiHa 인간 자궁경부암 세포의 시험관내 측정에서 세포 생존도 결과를 나타내는 그래프를 도시한 도면.
- 도 2a는 토포아이소머라제 저해제 SN-38 및 PARP 저해제 루카파립으로 치료한 DMS-114 소세포 폐암 세포에 대해 시간에 따른 세포수%의 시험관내 측정의 결과를 나타내는 그래프를 도시한 도면.
- 도 2b는 토포아이소머라제 저해제 SN-38 및 PARP 저해제 루카파립으로 치료한 NCI-H1048 소세포 폐암 세포에 대해 시간에 따른 세포수%의 시험관내 측정의 결과를 나타내는 그래프를 도시한 도면.
- 도 2c는 토포아이소머라제 저해제 SN-38 및 PARP 저해제 루카파립으로 치료한 CFPAC-1 췌장암 세포에 대해 시간에 따른 세포수%의 시험관내 측정의 결과를 나타내는 그래프를 도시한 도면.
- 도 2d는 토포아이소머라제 저해제 SN-38 및 PARP 저해제 루카파립으로 치료한 BxPC-3 췌장암 세포에 대해 시간에 따른 세포수%의 시험관내 측정의 결과를 나타내는 그래프를 도시한 도면.
- 도 2e는 토포아이소머라제 저해제 SN-38 및 PARP 저해제 루카파립으로 치료한 MDA-MB-231 삼중 음성 유방암(TNBC) 암 세포에 대해 시간에 따른 세포수%의 시험관내 측정 결과를 나타내는 그래프를 도시한 도면.
- 도 3a는 토포아이소머라제 저해제 SN-38 및 PARP 저해제 탈라조파립으로 치료한 BT-20 삼중 음성 유방암(TNBC) 암세포에 대한 세포 생존의 시험관내 측정 결과를 나타내는 그래프를 도시한 도면.
- 도 3b는 토포아이소머라제 저해제 SN-38 및 PARP 저해제 탈라조파립으로 치료한 HCC38 삼중 음성 유방암(TNBC) 암세포에 대한 세포 생존의 시험관내 측정 결과를 나타내는 그래프를 도시한 도면.
- 도 4A 및 도 4B는 다른 기공에 비해 MM-398 투여 후에 종양 내에서 보이는 SN-38의 연장된 축적을 도시하는 그래프를 도시한 도면. (A) HT-29 직장결장암(CRC) 종양 이종이식물-보유 마우스에 20mg/kg의 용량으로 MM-398을 정맥내로(IV) 주사하였고, 단일 주사 후에, 다양한 시점(1, 4, 8, 24, 48, 72, 168시간)에 조직 샘플을 수집하였다. HPLC 분석을 사용하여 이들 샘플 내 SN-38 수준을 측정하였다. (B) 120nmol/l의 역치 이상의 SN-38 지속

기간의 시간을 20mg/kg의 MM-398 후 종양 및 정상 조직 내 SN-38의 약동학적 프로파일로부터 계산하였다.

도 5A 내지 도 5D는 뮤린 HT-29 직장결장암(CRC) 이종이식 연구에서 MM-398 PK 매개변수를 나타내는 그래프이다. 다양한 용량의 MM-398 또는 유리 이리노테칸의 IV 주사 후 혈장 CPT-11 수준(A) 또는 SN-38 수준(B). 동등한 양의 유리 이리노테칸(적색) 또는 MM-398(청색) 중 하나에 의한 투약 후 다양한 시점에 종양 CPT-11 수준(C) 또는 SN-38 수준(D)을 계산하였다. CPT-11 및 그의 대사물질 SN-38의 수준을 측정하기 위해 이들 샘플에서 HPLC 분석을 사용하였다.

도 6a 내지 도 6d는 다양한 암 모델에서 MM-398의 효능을 나타내는 그래프를 도시한 도면. 종양이 잘 확립되고, 평균 용적이 200mm³에 도달되며, 유리 이리노테칸, MM-398 또는 대조군에 의한 IV 치료가 개시되었을 때, 암 세포를 마우스에서 피하로 이식하였다. 각각의 연구에서 유리 및 나노리포솜 이리노테칸의 용량을 상기와 같이 나타내며, 투약 시점을 화살표로 나타낸다. (A) 대조군(o), 약물- 및 리포솜-유리 비히클 단독; 유리 CPT-11(●); 또는 나노리포솜 CPT-11(■)로 치료한 BT474 유방암 모델. (B) 대조군(검정색) 또는 MM-398(청색)로 치료한 OVCAR8 난소 암 모델. (C) 대조군(검정색), 유리 이리노테칸(적색) 또는 MM-398(청색)로 치료한 HT-29 CRC 모델. (D) 대조군(PBS, 검정색), 유리 이리노테칸(적색) 또는 MM-398(청색)을 투약한 정위 췌장 종양 이종이식 모델.

도 7a 및 도 7b는 II상 임상 연구로부터의 PK 분석을 도시하는 그래프를 도시한 도면. 위암 환자는 120mg/m²의 용량으로 MM-398(진한 회색선) 또는 3주마다 300mg/m²의 용량으로 유리 이리노테칸(밝은 회색선) 중 하나를 받았다. CPT-11(a) 및 그의 활성 대사물질, SN-38(b)를 주기 1동안 측정하였다. 도 7c 내지 도 7e는 종양 조직에서 SN-38의 국소 활성화 및 축적에 대한 임상 증거를 도시한 도면. (c) nal-IRI의 기계적 종양 PK 모델은 혈장에 비해 종양에서 더 높은 SN-38 수준을 예측하였다. 진행된 고형 종양을 갖는 환자(n=12)의 I상 연구로부터 수집한 실제 데이터 범위를 검정색(종양) 또는 회색(혈장) 수직 막대로 나타낸다. (d) 환자 종양(검정색) 및 혈장(회색) 샘플로부터 측정된 바와 같은 CPT-11 수준 및 (e) SN-38 수준을 MM-398 주입 후 72시간에 수집하였다.

도 8은 마우스에서 MM-398 + 벨리파립 조합물의 용량 내약성 연구를 도시한 도면. 모든 마우스에 1주 1회 제1일에 벨리파립을 만성적으로 투약하고, 후속적으로 제2일 내지 제4일(A), 제3일 내지 제5일(B), 또는 제4일 내지 제6일(C) 중 하나로 3연속일 동안 투약하였다. 마우스는 매일 체중을 재고, 체중증가%를 Y축 상에 나타낸다. 체중감소는 조합물의 내약성을 나타낸다. 더 상세하게는, 도 8A는 리포솜 이리노테칸(1주 1회로 15mg/kg, 28mg/kg 또는 50-mg/kg의 MM398(염))의 투여 다음에, MM-398 투여 후 2, 3 및 4일에 매일 50mg/kg 벨리파립의 투여 후 체중의 변화%를 측정하는 뮤린 내약성의 결과를 나타내는 그래프이다.

도 8B는 상이한 용량의 리포솜 이리노테칸(1주 1회로 15mg/kg, 28mg/kg 또는 50mg/kg의 MM398(염))의 투여 다음에 MM-398 투여 후 3, 4 및 5일에 매일 50mg/kg 벨리파립의 투여 후 체중의 변화%를 측정하는 뮤린 내약성 연구 결과를 나타내는 그래프이다.

도 8C는 상이한 용량의 리포솜 이리노테칸(1주 1회로 15mg/kg, 28mg/kg 또는 50mg/kg의 MM398(염))의 투여 다음에 MM-398 투여 후 4, 5 및 6일에 매일 50mg/kg 벨리파립의 투여 후 체중의 변화%를 측정하는 뮤린 내약성 연구 결과를 나타내는 그래프이다.

도 9는 상이한 그룹에 대해 다양한 투약 스케줄을 이용하는 단일요법으로서 MM-398 및 올라파립 또는 고정된 용량의 MM-398 및 다양한 용량의 올라파립을 이용하는 조합을 비교하는 뮤린 내약성 연구 설계의 그래프 표현을 도시한 도면.

도 10a 내지 도 10d는 리포솜 이리노테칸(10mg/kg), 올라파립 단독, 및 MM-398과 상이한 투약 스케줄의 올라파립의 조합물의 투여 후에 체중의 변화 %를 측정하는 뮤린 내약성 연구 결과를 나타내는 일련의 그래프를 도시한 도면.

도 11은 MM-398 + 벨리파립의 조합물이 상승적이라는 것을 도시한 도면. 제1일(청색 화살표)에 1주 1회로 투약한 MM-398, 매주 제4일 내지 제6일에 3연속일 동안 1일 1회 경구로 50mg/kg으로 투약된 벨리파립, 또는 조합한 단일 제제 치료와 동일한 스케줄로 투약한 조합물의 효능을 연구하기 위해 두 상이한 자궁경부암 이종이식 모델을 이용하였다. (A) 5mg/kg으로 투약한 MM-398을 이용하는 MS751 자궁경부암 이종이식 모델 및 (B) 2mg/kg으로 투약한 MM-398을 이용하는 C33A 자궁경부암 이종이식 모델.

도 12a는 벨리파립 결과와 조합한 MM-398의 생체내 내약성을 도시한 도면(조절된 하한을 갖지만, 막대는 SEM 임). 특히 이는 MM-398의 투여 후 1, 2 3일 또는 2, 3, 4일 또는 3, 4, 5일에 제공된 50mg/kg 벨리파립과 조합

한 MM-398의 50mg/kg 용량의 생체내 내약성을 도시한다.

도 12b는 벨리파립 결과와 조합한 MM-398의 생체내 내약성을 도시한 도면. 특히 이는 MM-398의 투여 후 1, 2, 3 일 또는 2, 3, 4일 또는 3, 4, 5일에 제공된 28mg/kg 벨리파립과 조합한 MM-398의 50mg/kg 용량의 생체내 내약성을 도시한다.

도 13a는 벨리파립이 MM-398(nal-IRI) 투여 후 72시간에 투약되는 MS751 이중이식 모델에서 벨리파립과 조합한 MM-398의 항종양 효능을 도시한 도면. 특히, 그래프는 MM398의 투여 후 3 내지 5일에 시작해서 리포솜 이리노테칸(5mg/kg MM398) 및/또는 PARP 저해제 벨리파립(50mpk)으로 치료한 무린 모델에서 MS751 자궁경부암 세포를 이용하는 마우스 이중이식 연구로부터의 데이터를 나타낸다.

도 13b는 동물 생존에 대한 MS751 이중이식 모델에서 벨리파립과 조합한 MM-398 효과를 도시한 도면. 특히, 그래프는 MM398의 투여 후 3 내지 5일에 시작해서 리포솜 이리노테칸(5mg/kg MM398) 및/또는 PARP 저해제 벨리파립(50mpk)으로 치료한 무린 모델에서 MS751 자궁경부암 세포를 이용하는 마우스 이중이식 연구로부터의 생존 데이터를 나타낸다.

도 13c는 MS751 이중이식 모델에서 그리고 체중에 대해, 벨리파립과 조합한 MM-398의 효과를 도시한 도면(여기서 벨리파립은 MM-398(nal-IRI) 투여 후 72시간에 투약됨). 특히, 그래프는 MM398의 투여 후에 시작해서 3 내지 5일에 리포솜 이리노테칸(5mg/kg MM398) 및/또는 PARP 저해제 벨리파립(50mpk)으로 치료한 MS751 이중이식 무린 마우스에서 벨리파립과 조합한 MM-398의 효과를 도시한다.

도 14는 C33A 이중이식 모델에서 벨리파립과 조합한 MM-398의 항종양 효능을 도시한 도면(여기서, 벨리파립은 MM-398(nal-IRI) 투여 후 72시간에 투약됨). C33 자궁경부암 세포를 이용하는 마우스 이중이식 연구는 MM398의 투여 후 3 내지 5일에 시작해서 리포솜 이리노테칸(2mg/kg MM398) 및/또는 PARP 저해제 벨리파립(50mpk)으로 치료한 무린 모델이다.

도 15는 동물 생존에 대한 C33A 이중이식 모델에서 벨리파립과 조합한 MM-398 효과를 도시한 도면. C33 자궁경부암 세포를 이용하는 마우스 이중이식 연구에서, 무린 모델은 MM398의 투여 후 3 내지 5일에 시작해서 리포솜 이리노테칸(5mg/kg MM398) 및/또는 PARP 저해제 벨리파립(50mpk)으로 치료한다.

도 16은 C33A 이중이식 모델 및 체중에서 벨리파립과 조합한 MM-398의 효과를 도시한 도면(벨리파립은 MM-398(nal-IRI) 투여 후 72시간에 투약됨). MM398의 투여 후 3 내지 5일에 (5mg/kg MM398) 및/또는 PARP 저해제 벨리파립(50mpk).

도 17a 및 도 17b는 자궁경부 모델에서 SN-38의 시험관내 활성(a) 및 종양 함량(b)을 도시한 도면. (a) 자궁경부 세포주를 SN-38 후 24시간에 벨리파립과 동시에 또는 시간에 따라 벨리파립 및 SN-38로 처리하고, CTG 분석을 이용하여 세포 생존도를 측정하였다. 다수의 자궁경부암 세포주에 대해 시험관내 활성(IC50)을 측정한다. (b) 자궁경부 종양을 보유하는 누드 마우스에 10mg/kg으로 단일 용량의 nal-IRI로 주사하고 나서, CPT-11 및 SN-38의 종양 함량을 LC-MS에 의해 측정하였다.

도 18은 MM-398(nal-IRI) 및 벨리파립의 조합물을 이용하는 I상 연구 설계의 그래프 표현을 도시한 도면. 1차 종말점 판독은 MTD/RP2D를 확인하는 것이고, 2차 종말점 판독은 AE 프로파일, PK 매개변수, 및 나노입자 종양 전달 및 효능을 측정하기 위해 전처리 MRI를 포함하는 바이오마커 분석이다.

도 19는 FMX MRI이 MM-398에 대한 종양 반응에 대한 예측 도구일 수 있다는 것을 도시한 도면. (a) MM-398 및 FMX는 1) 연장된 PK, 2) EPR 효과를 통해 종양 조직에서 침착되는 능력(즉, 누출성 맥관구조), 및 3) 대식세포에 의한 흡수를 포함하는 유사한 특성을 가진다. 따라서, MRI에 대한 FMX의 시각화는 MM-398 침착을 예측할 수 있다. 도 19a는 리포솜 이리노테칸(예를 들어, MM-398)을 이용하는 암 치료를 위한 예측 바이오마커로서 페루목시톨(FMX)의 용도를 도시하며, (b) 개개 환자 병변의 FMX 농도 FMX 주사 후 24시간에 얻은 MR 영상으로부터의 표준 곡선을 이용하여 계산하였다. (c) 24시간에 병변으로부터의 FMX 신호를 나타내는 그래프를 FMX MRI 평가 가능한 병변에서 관찰된 중앙값에 대해 그룹화하고, CT 스캔에 기반하여 병변 크기의 가장 큰 변화와 비교한다 (9명 환자로부터 입수 가능한 데이터; 총 31개의 병변).

도 20A는 MM-398의 투여(5mg/kg, 10mg/kg 또는 20mg/kg)에 비해 50mg/kg 또는 100mg/kg에서 유리 (비-리포솜) 이리노테칸(CPT-11)의 투여 후 종양에서 측정된 종양 SN-38(nmol/ℓ)을 나타내는 그래프를 도시한 도면.

도 20B는 종양 반응을 얻기 위해 필요한 SN-38 농도의 시간의 함수로서 종양 성장 저해 수준을 나타내는 그래프

를 도시한 도면.

도 21은 단일 제제로서 또는 조합물로 SN-38 또는 올라파립에 의한 치료 후에 세포 생존도를 도시하는 계통 그래프를 도시한 도면. C-33A(자궁경부 암종, ATCC(등록상표)HTB-31(상표명); a) 또는 OVCAR-8(NCI-60 패넬로부터의 난소 암종; b) SK-OV-3(난소 암종, ATCC(등록상표) HTB-77(상표명); c) 또는 OVCAR-3(난소 선암종, ATCC(등록상표) HTB-161(상표명), d) 세포를 348-웰 플레이트에서 1000개 세포 웰로 플레이팅하고, SN-38 및 올라파립으로 각각 단독으로 또는 조합하여 24시간 동안 처리하고 나서, 세척하고, 이어서, 추가적인 72시간 동안 새로운 배지와 함께 인큐베이션시키고, 이 후에 세포 생존도를 평가하였다. SN-38과 올라파립의 조합물에 의한 세포의 처리는 시험한 모든 세포주에서 단일 제제에 의한 처리에 비해 IC50을 감소시켰다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0025] 본 개시내용은 암이 있고 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 매주 또는 더 긴 간격(예를 들어, Q2W, Q3W 또는 Q4W)으로 반복될 수 있는 치료 요법을 포함하고, 치료의 각각의 예는 하기를 포함한다:
- [0026] i. 환자에게 Top1 저해제, 예컨대 이리노테칸, 토포테칸, 루르토테칸, 인도테칸 및 인디미테칸의 유효량의 이리노테칸 리포솜 제형을 투여하는 정맥내로 투여하는 단계; 및
- [0027] ii. 환자에게 유효량의 PARP 저해제를 투여하는 단계로서, PARP 저해제는 Top1 저해제, 예를 들어, 효과적인 이리노테칸 혈장 클리어링 간격의 투여의 완료 다음의 간격 후에 투여되는, 상기 PARP 저해제를 투여하는 단계.
- [0028] 추가 실시형태에서, 상기 방법은 하기 단계들을 포함한다:
- [0029] i. 환자에게 약 26.8시간의 최종 제거 반감기 및 약 38.0 마이크로그램/ml의 최대 이리노테칸 혈장 농도를 갖는 유효량의 이리노테칸 리포솜 제형을 정맥내로 투여하는 단계; 및
- [0030] ii. 환자에게 유효량의 PARP 저해제를 투여하는 단계로서, PARP 저해제는 이리노테칸 투여의 완료 다음에 24시간 또는 3일까지의 간격 후에 투여되는, 상기 PARP 저해제를 투여하는 단계.
- [0031] 상기 두 방법의 일부 실시형태에서, 효과적인 혈장 클리어링 간격은 약 24 내지 약 240시간이고, 예컨대, 효과적인 혈장 클리어링 간격은 약 48 내지 약 168시간, 예를 들어, 약 48 내지 약 90시간이다. 상기 두 방법의 일부 실시형태에서, 상기 실시형태 또는 본 명세서의 다른 곳에 개시된 바와 같이, 효과적인 혈장 클리어링 간격은 2, 3, 4 또는 5일이다. 상기 두 방법의 일부 실시형태에서, 상기 실시형태 또는 본 명세서의 다른 곳에 개시된 바와 같이, 유효량의 MM-398은 약 60mg/m² 내지 약 120mg/m²이다. 상기 두 방법의 일부 실시형태에서, 상기 실시형태 또는 본 명세서의 다른 곳에 개시된 바와 같이, 유효량의 MM-398은 약 80mg/m²이다. 상기 두 방법의 일부 실시형태에서, 상기 실시형태 또는 본 명세서의 다른 곳에 개시된 바와 같이, PARP 저해제는 약 20mg/일 내지 약 800mg/일의 용량으로 투여된다. 상기 두 방법의 일부 실시형태에서, 상기 실시형태 또는 본 명세서의 다른 곳에 개시된 바와 같이, PARP 저해제는 그의 최대 내약 용량의 약 10% 내지 100%의 용량으로 투여된다. 상기 두 방법의 일부 실시형태에서, 상기 실시형태 또는 본 명세서의 다른 곳에 개시된 바와 같이, PARP 저해제는 약 20mg 내지 약 400mg의 용량으로 1일 1회 또는 2회 투여된다. 일부 실시형태에서, PARP 저해제는 탈라조파립, 니라파립, 올라파립, 벨리파립, 이니파립, 루카파립, CEP 9722, 탈라조파립 및 BGB-290으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 예를 들어 벨리파립이다. 상기 두 방법의 일부 실시형태에서, 상기 실시형태 또는 본 명세서의 다른 곳에 개시된 바와 같이, 암은 자궁경부암, 난소암, 삼중 음성 유방암, 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 위장관 기질 종양 위암, 췌장암, 직장결장암 또는 신경내분비암이다.
- [0032] 본 발명은 또한 고형종양의 치료를 위해 항신생물제 요법에서 폴리(ADP-리보스) 중합효소(PARP) 저해제와 조합한 리포솜 이리노테칸의 용도를 제공하되, 리포솜 이리노테칸은 2주마다 1회 반복적으로 투여되고, PARP 저해제는 리포솜 이리노테칸의 3일 내에 PARP 저해제를 투여하는 일 없이 리포솜 이리노테칸의 연속적 투여 사이에 3 내지 10일 동안 매일 투여된다. PARP 저해제는 리포솜 이리노테칸이 투여될 때 날짜 사이에 각각의 연속적인 3 내지 10일에 투여될 수 있다.
- [0033] 본 발명은 또한 고형 종양의 치료를 위한 항신생물제 요법에서 리포솜 이리노테칸 및 폴리(ADP-리보스) 중합효소(PARP) 저해제의 용도를 제공하며, 상기 용도는 치료 주기의 제1일 및 제15일에 리포솜 이리노테칸을 투여하는 단계, 및 리포솜 이리노테칸 후 적어도 3일에 시작해서 1일 이상의 일수로 PARP 저해제를 투여하고 추가적인 리포솜 이리노테칸 투여의 적어도 1일 전에 종료하는 단계로 이루어진 28-일 항신생물제 요법 치료 주기를 포함한다. 일부 실시형태에서, PARP 저해제는 리포솜 이리노테칸의 투여 후에 적어도 3일 동안 투여되지 않되, 예컨대 PARP 저해제는 리포솜 이리노테칸의 다음 투여 전에 적어도 3일 동안 투여되지 않는다.

- [0034] 본 명세서에 제시된 임의의 용도 또는 방법의 일부 실시형태에서, PARP 저해제는 항신생물제 요법 치료 주기의 5 내지 12일 중 1일 이상에 투여된다. 본 명세서에 제시된 임의의 용도 또는 방법의 일부 실시형태에서, PARP 저해제는 항신생물제 요법 치료 주기의 19 내지 25일 중 1일 이상에 투여된다. 본 명세서에 제시된 임의의 용도 또는 방법의 일부 실시형태에서, PARP 저해제는 항신생물제 요법 치료 주기의 3 내지 12일 중 1일 이상에 투여된다. 본 명세서에 제시된 임의의 용도 또는 방법의 일부 실시형태에서, PARP 저해제는 항신생물제 요법 치료 주기의 17 내지 25일 중 1일 이상에 투여된다.
- [0035] 이미 언급한 바와 같이, 일부 실시형태, 예컨대 본 부문 내에 기재한 방법 또는 용도에서, 리포솜 이리노테칸은 26.8시간의 이리노테칸 최종 제거 반감기 및 38.0 마이크로그램/ml의 최대 이리노테칸 혈장 농도를 가진다. 상기 제시한 임의의 용도 또는 방법의 일부 실시형태에서, PARP 저해제는 리포솜 이리노테칸의 투여 전 또는 후 3 일 이내에 투여되지 않는다.
- [0036] 본 명세서에 제시된 임의의 용도 또는 방법의 일부 실시형태에서 리포솜 이리노테칸은 80mg/m²(염) 또는 70mg/m²(유리 염기)의 용량으로 투여된다. 본 명세서에 제시된 임의의 용도 또는 방법의 일부 실시형태에서, PARP 저해제의 각각의 투여는 약 20mg/일 내지 약 800mg/일의 용량으로 투여된다. 본 명세서에 제시된 임의의 용도 또는 방법의 일부 실시형태에서 PARP 저해제의 각각의 투여는 약 20mg/일 내지 약 400mg/일의 용량으로 1일 1회 또는 2회 투여된다.
- [0037] 본 명세서에 제시된 임의의 용도 또는 방법의 일부 실시형태에서 리포솜 이리노테칸은 80mg/m²(염) 또는 70mg/m²(유리 염기)의 용량으로 투여되고, PARP 저해제는 약 20mg/일 내지 약 800mg/일의 용량으로 투여된다.
- [0038] 본 명세서에 제시된 임의의 용도 또는 방법의 일부 실시형태에서 리포솜 이리노테칸은 80mg/m²(염) 또는 70mg/m²(유리 염기)의 용량으로 투여되고, PARP 저해제는 약 20mg/일 내지 약 400mg/일의 용량으로 1일 1회 또는 2회 투여된다.
- [0039] 본 명세서에 제시된 임의의 용도 또는 방법의 일부 실시형태에서, PARP 저해제는 니라파립, 올라파립, 벨리파립, 루카파립 및 탈라조파립으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 명세서에 제시된 임의의 용도 또는 방법의 일부 실시형태에서, 암은 자궁경부암, 난소암, 삼중 음성 유방암, 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 위장관 기질 중앙 위암, 췌장암, 직장결장암 또는 신경내분비암이다.
- [0040] 본 명세서에 제시된 임의의 용도 또는 방법의 일부 실시형태에서, 암은 자궁경부암이고, PARP 저해제는 벨리파립이다. 본 명세서에 제시된 임의의 용도 또는 방법의 일부 실시형태에서, 암은 자궁경부암이고, PARP 저해제는 올라파립이다.
- [0041] 본 명세서에 제시된 임의의 용도 또는 방법의 일부 실시형태에서, 암은 자궁경부암이고, PARP 저해제는 벨리파립이며, 리포솜 이리노테칸은 80mg/m²(염) 또는 70mg/m²(유리 염기)의 용량으로 투여되고, PARP 저해제는 약 20mg/일 내지 약 800mg/일의 용량으로 투여된다. 본 명세서에 제시된 임의의 용도 또는 방법의 일부 실시형태에서, 암은 자궁경부암이고, PARP 저해제는 올라파립이며, 리포솜 이리노테칸은 80mg/m²(염) 또는 70mg/m²(유리 염기)의 용량으로 투여되고, PARP 저해제는 약 20mg/일 내지 약 800mg/일의 용량으로 투여된다. 본 명세서에 제시된 임의의 용도 또는 방법의 일부 실시형태에서, 암은 자궁경부암이고, PARP 저해제는 벨리파립이며, 리포솜 이리노테칸은 80mg/m²(염) 또는 70mg/m²(유리 염기)의 용량으로 투여되고, PARP 저해제는 약 20mg/일 내지 약 400mg/일의 용량으로 1일 1회 또는 2회 투여된다. 본 명세서에 제시된 임의의 용도 또는 방법의 일부 실시형태에서, 암은 자궁경부암이고, PARP 저해제는 올라파립이며, 리포솜 이리노테칸은 80mg/m²(염) 또는 70mg/m²(유리 염기)의 용량으로 투여되고, PARP 저해제는 약 20mg/일 내지 약 400mg/일의 용량으로 1일 1회 또는 2회 투여된다.
- [0042] 본 명세서에 제시된 임의의 용도 또는 방법의 일부 실시형태에서, 암은 자궁경부암이고, PARP 저해제는 벨리파립이며, 리포솜 이리노테칸은 80mg/m²(염) 또는 70mg/m²(유리 염기)의 용량으로 투여되고, PARP 저해제는 약 20mg/일 내지 약 800mg/일의 용량으로 투여되되, 리포솜 이리노테칸은 2주마다 1회 반복적으로 투여되고, PARP 저해제는 리포솜 이리노테칸의 3일 내에 PARP 저해제를 투여하는 일 없이 리포솜 이리노테칸의 연속적 투여 사이의 3 내지 10일 동안 매일 투여된다. 본 명세서에 제시된 임의의 용도 또는 방법의 일부 실시형태에서, 암은 자궁경부암이고, PARP 저해제는 올라파립이며, 리포솜 이리노테칸은 80mg/m²(염) 또는 70mg/m²(유리 염기)의 용량으로 투여되고, PARP 저해제는 약 20mg/일 내지 약 800mg/일의 용량으로 투여되되, 리포솜 이리노테칸은 2주마다 1회 반복적으로 투여되고, PARP 저해제는 리포솜 이리노테칸의 3일 내에 PARP 저해제를 투여하는 일 없이 리포솜 이리노테칸의 연속적 투여 사이의 3 내지 10일 동안 매일 투여된다. 본 명세서에 제시된 임의의 용도 또는

방법의 일부 실시형태에서, 암은 자궁경부암이고, PARP 저해제는 벨리파립이며, 리포솜 이리노테칸은 80mg/m² (염) 또는 70mg/m²(유리 염기)의 용량으로 투여되고, PARP 저해제는 약 20mg/일 내지 약 400mg/일의 용량으로 1일 1회 또는 2회 투여되되, 리포솜 이리노테칸은 2주마다 1회 반복적으로 투여되고, PARP 저해제는 리포솜 이리노테칸의 3일 내에 PARP 저해제를 투여하는 일 없이 리포솜 이리노테칸의 연속적 투여 사이의 3 내지 10일 동안 매일 투여된다. 본 명세서에 제시된 임의의 용도 또는 방법의 일부 실시형태에서, 암은 자궁경부암이고, PARP 저해제는 올라파립이며, 리포솜 이리노테칸은 80mg/m²(염) 또는 70mg/m²(유리 염기)의 용량으로 투여되고, PARP 저해제는 약 20mg/일 내지 약 400mg/일의 용량으로 1일 1회 또는 2회 투여되되, 리포솜 이리노테칸은 2주마다 1회 반복적으로 투여되고, PARP 저해제는 리포솜 이리노테칸의 3일 내에 PARP 저해제를 투여하는 일 없이 리포솜 이리노테칸의 연속적 투여 사이의 3 내지 10일 동안 매일 투여된다.

[0043] 일 실시형태에서, 암은 유방암, 예를 들어, 유방암 관련 유전자인 BRCA1 또는 BRCA2 중 하나에서의 돌연변이를 포함하는 전이성 유방암이다. 다른 실시형태에서, 암은 BRCA1 및 BRCA2에서의 돌연변이를 포함하는 난소암이다. 종양 억제 유전자 BRCA1 및 BRCA2에서의 돌연변이는 유방암의 증가된 위험(BRCA 돌연변이가 없는 사람의 위험의 약 5X) 및/또는 난소암의 증가된 위험(BRCA 돌연변이가 없는 사람의 위험의 약 10 내지 30배)과 관련된다. BRCA-관련 난소암에 대한 통계는 전형적으로 난소 그 자체의 암뿐만 아니라 복막암 및 나팔관의 암을 포함하고; BRCA 돌연변이를 갖는 여성은 나팔관암의 정상 비율보다 100배 더 높은 비율을 가진다. BRCA 돌연변이는 또한 남성에서 전립선암의 증가된 위험을 가진다. 정상 BRCA1 또는 BRCA2(또는 다른 DNA-수선 효소, 예컨대 ATM)가 없는 암 세포는 대신에 PARP-조절된 DNA 수선에 의존하며, 따라서, PARP 저해에 대해 과민감성이다.

[0044] 본 명세서에 제시된 임의의 용도 또는 방법의 일부 실시형태에서, 방법의 사용은 리포솜 이리노테칸 및 PARP 저해제를 받는 환자를 선택하기 위한 영상화제(imaging agent)(즉, 조영제)로서 페루묵시톨의 사용을 추가로 포함 하되, 예를 들어 상기 방법은 페루묵시톨을 투여하는 단계 및 페루묵시톨 투여 24시간 후에 환자의 MRI 영상을 얻는 단계를 추가로 포함한다.

[0045] 이리노테칸은 Top1 저해제이다. 이리노테칸의 화학명은 (S)-4,11-다이에틸-3,4,12,14-테트라하이드로-4-하이드록시-3,14-다이옥소1H-피라노[3',4':6,7]-인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일-[1,4'바이피페리딘]-1'-카복실레이트 이다. 이리노테칸은 또한 명칭 CPT-11로 그리고 상표명 캠포사르(CAMPTOSAR)로서 지칭된다. 이리노테칸은 프로드러그로서 작용하고, 에스터라제 효소에 의해 더 활성의 대사물질인 SN-38로 전환된다.

[0046] 본 개시내용은 또한 감소된 말초 독성을 갖는 종양에 토포아이소머라제-1(Top1) 저해제(예를 들어, 이리노테칸 및/또는 그의 대사물질 SN-38)와 PARP 저해제의 조합물을 투여하는 방법을 제공한다. Top1 저해제는 리포솜 제형으로 투여되어, 말초 혈장 및/또는 건강한 기관에 비해 고형 종양에서 Top1 저해제의 장기간 축적을 야기할 수 있다. 후속적으로, PARP 저해제는 종양 내의 Top1 저해제의 양에 비해 종양 밖의 Top1 저해제의 양의 감소를 허용하는 시간 기간 후에 투여될 수 있다. 바람직하게는, Top1 저해제는 SN-38을 고형 종양에 제공하는 리포솜 이리노테칸으로서 투여된다.

[0047] 암을 치료하는 방법뿐만 아니라 암, 특히 고형 종양을 포함하는 암의 치료를 위해 리포솜 이리노테칸 제형과 조합한 PARP 저해제 화합물의 치료적 용도가 제공된다.

[0048] 본 명세서에 개시된 용도 및 방법은 전임상과 인간 임상 연구 둘 다에서 토포아이소머라제 1 저해제(예를 들어, 리포솜 이리노테칸 또는 SN-38)와 PARP 저해제의 조합물을 평가하는 실험에 부분적으로 기반한다. 토포아이소머라제 1 저해제는 종양 밖의 말초조직 및 혈장에서보다 고형 종양 내에서 토포아이소머라제 1 저해제(예를 들어, SN-38로 표기되는 이리노테칸 및/또는 이리노테칸 활성 대사물질)의 더 장기간의 노출을 전달하는 제형을 이용하는 특정 시험관내 동물 모델에서 투여되었다. 토포아이소머라제 1 저해제 SN38 및/또는 이리노테칸과 PARP 저해제 화합물의 조합물을 다양한 시험관내 실험에서 시험하였다. 실시예 2에서 상술하는 바와 같이, 20가지 초과 의 상이한 암 세포주(자궁경부, 유방, 난소, 결장직장, 췌장 및 소세포 폐암 세포주를 포함)에서 토포아이소머라제 1 저해제(SN38) 및 다양한 PARP 저해제의 다수 조합물의 시험관내 시험은 모두 감소된 암 세포주 생존도를 입증하였다(도 1a, 도 1b, 도 1c, 도 1d, 도 1e, 도 2a, 도 2b, 도 2c, 도 2d, 도 2e 및 도 17a). 리포솜 이리노테칸(MM398)은 다수 유형의 암 세포주(유방, 난소, 결장직장 및 췌장암 세포주를 포함)에 걸친 마우스 이종이식 연구에서 비-리포솜(유리) 이리노테칸(CPT11)보다 더 큰 종양 용적 감소를 입증하였다.

[0049] 실시예 3에서 상술하는 바와 같이, 다양한 투약 스케줄을 비교함으로써 다수 무린 모델에서 동물(마우스) 체중에서 변화를 측정함으로써 다양한 PARP 저해제와 조합하여 투여한 토포아이소머라제 1 저해제(리포솜 이리노테칸)의 내약성을 평가하였다. 일부 실시형태에서, 리포솜 이리노테칸과 PARP 저해제는 둘 다 동일한 날(제1일)에 함께 투여되었다. 다른 실시형태에서, PARP 저해제는 리포솜 이리노테칸의 각각의 투여 후 2, 3 또는 4일에 시

작해서 매일 처음 투여되었다. PARP 저해제는 다수의 연속일(예를 들어, 3 연속일) 동안 투여되었고, 토포아이소머라제 1 저해제와 동일한 날에 투여되지 않았다. 본 명세서의 다수 실험에서 상세하게 설명하는 바와 같이, 리포좀 이리노테칸의 적어도 1일 후에 PARP 저해제의 투여는 동물에서 체중%의 변화에 의해 측정하여 PARP 저해제와 리포좀 이리노테칸(MM-398)의 비슷한 조합 용량의 개선된 내약성을 야기하였다(예를 들어, 도 10a 내지 도 10d, 도 8A, 도 8B, 도 8C, 도 12a 및 도 12b). 리포좀 이리노테칸의 투여 2, 3 또는 4일 후에 PARP 저해제의 투여를 지연시키는 것은 동일한 날에 리포좀 이리노테칸 및 PARP 저해제의 투여에 비해 리포좀 이리노테칸과 PARP 저해제의 조합 투여의 더 큰 전반적인 내약성을 야기하였다. 예를 들어, 제1일에 리포좀 이리노테칸의 투여 2, 3 및 4일에 벨리파립의 투여는 이들 두 약물의 조합물의 성공적으로 증가된 내약성을 야기하였다(더 높은 백분율의 마우스 체중으로서 측정)(제1일에 15mg/kg 리포좀 이리노테칸 투약 다음에 제2일, 제3일 및 제4일에 벨리파립 투약에서; 도 12b에서 제1일에 28mg/kg 리포좀 이리노테칸 투약 다음에 제3일, 제4일 및 제5일에 벨리파립 투약, 또는 그 다음에 도 12b에서 제2일, 제3일 및 제4일에 벨리파립 투약; 및 제1일에 50mg/kg 리포좀 이리노테칸 투약 다음에 제4일, 제5일 및 제6일에 벨리파립 투약, 다음에 제2일, 제3일 및 제4일에 벨리파립 투약 또는, 그 다음에 도 12a에서 제3일, 제4일 및 제5일에 벨리파립 투약에서 관찰됨). 유사하게, MM398 후에 제2일 또는 제3일에 시작해서 올라파립의 투여는 제1일에 제제 둘 다의 투여에 비해 상당한 또는 개선된 내약성을 초래하였다. 예를 들어, 제1일에 10mg/kg MM398 리포좀 이리노테칸의 투여 후 2, 3, 4 및 5일에 마우스에 200mg/kg 용량의 올라파립을 투여하는 것은 1, 2, 3 및 4일에 MM398과 올라파립 둘 다의 동일 용량을 투여하는 것보다 체중의 더 낮은 감소를 초래하였다.

[0050] 리포좀 토포아이소머라제 1 저해제 MM398의 투여 후 3 내지 4일에 시작해서 다양한 PARP 저해제 투여의 유효성을 평가하기 위해 토포아이소머라제 1 저해제(SN38 및/또는 이리노테칸)와 PARP 저해제 화합물의 조합물을 다양한 전임상 생체내 실험에서 시험하였다. 실시예 4에서 상술하는 바와 같이, 제1일에 리포좀 이리노테칸(MM398)의 투여 다음에 제3일, 제4일 및 제5일 또는 제4일, 제5일 및 제6일에 PARP 저해제 벨리파립의 투여는 두 상이한 세포주(MS751 및 C33A)를 이용하는 자궁경부암의 마우스 이종이식 모델에서 감소된 종양 용적 및 연장된 생존%를 초래하였다(도 11A, 도 11B, 도 13a, 도 13b, 도 14 및 도 15).

[0051] 이들 실험에 부분적으로 기반하여, 인간 암을 치료하는 방법은 리포좀 토포아이소머라제 저해제, 예컨대 리포좀 이리노테칸의 투여의 1일 이상(바람직하게는 2, 3, 4, 5 또는 6일) 후에 PARP 저해제의 투여를 포함한다. 바람직하게는, PARP 저해제 및 리포좀 이리노테칸은 동일한 날에 투여되지 않는다. 실시예 6은 인간 암, 예컨대 자궁경부암의 치료를 위해 리포좀 이리노테칸 및 1종 이상의 PARP 저해제의 사용을 위한 바람직한 실시형태를 제공하는 반면, 다른 실시형태(예를 들어, 표 3)가 또한 제공된다.

[0052] *리포좀 이리노테칸 및 캄토테신 접합체를 포함하는, 토포아이소머라제 저해제*

[0053] 토포아이소머라제 저해제는 토포아이소머라제 저해제의 투여 후에 종양 밖에서 비해 종양 내에서 토포아이소머라제-1 저해제 활성의 장기간 체류를 제공하는 임의의 형태로 투여될 수 있다. 예를 들어, 토포아이소머라제 저해제는 토포아이소머라제 저해제의 투여 후에 일정 기간 동안 종양 밖에서 보다 종양 내에서 더 고농도의 SN-38을 제공하는 양 및 방식으로 투여되는 생체내 종양 세포에 SN-38을 전달하는 제형일 수 있다. 토포아이소머라제 저해제의 적합한 제형은 토포아이소머라제 저해제의 접합 분자(예를 들어, 중합체 또는 항체에 접합된 캄토테신), 토포아이소머라제 저해제를 함유하는 리포좀 또는 다른 표적화된 방출 제형 기법을 포함한다. Top1 저해제는 바람직하게는 종양 부위 밖의 건강한(비-암) 조직에서의(예를 들어, 혈장 및/또는 건강한 기관, 예컨대 결장, 십이지장, 신장, 간, 폐 및 비장에서) 축적에 비해 종양 부위에서 장기간 축적을 제공하도록 제형화된다. 다양한 Top1 저해제 리포좀 제형은 미국 특허 제8,147,867호 및 미국 특허 출원 공개 제2015/0005354호에 기재되어 있으며, 이들 둘 다 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0054] 일 실시형태에서, 토포아이소머라제 저해제는 SN-38, 캄토테신 또는 신체 내에서 SN-38로 전환되는 화합물, 예컨대 이리노테칸이다. 이리노테칸 및 SN-38은 Top1 저해제의 예이다. 이리노테칸은 에스터라제 효소에 의해 더 활성의 대사물질인 SN-3으로 전환된다.

[0055] 토포아이소머라제 저해제는 생체적합성 중합체, 예컨대 사이클로텍스트린 또는 사이클로텍스트린 유사체(예를 들어, 설폰화된 사이클로텍스트린)에 접합된 캄토테신일 수 있다. 예를 들어, 토포아이소머라제 저해제는 캄토테신, 이리노테칸, SN-38 또는 다른 토포아이소머라제 1 저해제 화합물에 화학적으로 결합된 사이클로텍스트린-함유 중합체일 수 있다. 사이클로텍스트린-캄토테신 접합 토포아이소머라제 1 저해제는 6, 12 또는 18mg/m²의 매주 투여, 또는 12, 15 또는 18mg/m²의 2주마다의 투여를 포함하는 약제학적으로 허용 가능한 용량으로 투여될 수 있다. 캄토테신-사이클로텍스트린 접합체 토포아이소머라제 1 저해제(예를 들어, "CRLX101"로 표기되는 캄토테신-사이클로텍스트린 접합체)는 본 명세서에 참고로 포함된다.

테신과의 사이클로텍스트린-함유 중합체 접합체) 및 이를 제조하기 위한 관련된 중간체의 예는, 예를 들어, 문헌[Greenwald et al., Bioorg. Med. Chem., 1998, 6, 551-562]뿐만 아니라 미국 특허 출원 제2010/0247668호, 미국 특허 출원 제2011/0160159호 및 미국 특허 출원 제2011/0189092호에 개시되어 있다.

- [0056] 토포아이스머라제 저해제는 또한 토포아이스머라제 저해제, 예컨대 이리노테칸, 캄토테신 또는 토포테칸의 리포솜 제형일 수 있다. 리포솜 이리노테칸(예를 들어, MM-398, 또한 "nal-IRI"로 불림)은 세포 주기의 더 민감한 S-기 동안 더 고비율의 세포에 대해 이리노테칸 및 종양 내 활성 대사물질 SN-38의 지속된 노출을 제공하는 이리노테칸의 고도로 안정화된 리포솜 제형이다. MM-398은 다양한 암 유형에서 유망한 전임상 및 임상 활성을 나타낸 리포솜 이리노테칸이고, 겐시타빈-기반 요법 다음에 질량 진행 후 체중의 전이성 선암종을 갖는 환자에 대해 5-FU/LV와 조합하여 미국에서 최근에 승인되었다. 유리 이리노테칸에 비해, nal-IRI는 MM-398 및 SN-38에 대한 장기간 국소 종양 노출에 의해 연장된 PK 프로파일을 가진다. SN-38은 종양으로부터보다 정상 조직으로부터 더 빨리 클리어된다고 때문에, MM-398에 대한 벨리파립의 지연된 투약은 동시에 발생하는 벨리파립 독성 없이 최대 이리노테칸-유도 독성의 예상된 창을 통과하는 것을 허용할 것으로 가설을 세웠다. 그러나, SN-38의 종양 수준은 후속적 벨리파립 투약 시 지속되는 것으로 예측되고, 따라서 동시에 종양 조직 상에서 약물이 작용하고 상승 효과를 유지하는 능력을 둘 다 유지한다.
- [0057] 하나의 적합한 리포솜 Top1 저해제 제형은 FDA 승인 전에 이전에 "MM-398"로 표기된 상표명 오니바이드(등록상표)(이리노테칸 리포솜 주사)(매사추세츠주 캄브리지에 소재한 메리맥 파마슈티컬스 인코포레이티드) 하에서 이용 가능한 리포솜 이리노테칸, 및 오니바이드에 대해 생물학적으로 동등한 리포솜 이리노테칸 제품이다.
- [0058] 본 명세서에서 사용되는 용어 "MM-398"은 나노리포솜 이리노테칸 조성물을 지칭한다. MM-398의 용량은 달리 명확하게 나타내지 않는 한, 이리노테칸 염산염 삼수화물의 분자량을 기준으로 한 이리노테칸의 용량을 지칭한다.
- [0059] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 표시되지 않는 한, 오니바이드/MM-398에서 이리노테칸의 용량은 달리 분명하게 표시되지 않는 한, 이리노테칸 염산염 삼수화물(즉, "(염)" 용량)의 분자량을 기준으로 한 이리노테칸의 용량을 지칭한다. 용량은 또한 이리노테칸 유리 염기(즉, "(염기)" 용량)로서 표현될 수 있다. 이리노테칸 염산염 삼수화물에 기반한 용량과 이리노테칸 유리 염기에 기반한 용량으로 전환시키는 것은 이리노테칸 염산염 삼수화물에 기반한 용량과 이리노테칸 유리 염기의 분자량(586.68g/mol) 및 이리노테칸 염산염 삼수화물의 분자량(677.19g/mol)의 비를 곱함으로써 달성된다. 이 비는 0.87인데, 이는 전환 인자로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 이리노테칸 염산염 삼수화물에 기반한 80mg/m² 용량은 이리노테칸 유리 염기에 기반한 69.60mg/m² 용량과 동일하다(80 x 0.87). 임상에서, 이는 임의의 잠재적 투약 오류를 최소화하기 위해 70mg/m²로 반올림된다. 유사하게, 이리노테칸 염산염 삼수화물의 120mg/m² 용량은 100mg/m²의 이리노테칸 유리 염기와 동등하다.
- [0060] MM-398 이리노테칸 리포솜 주사는 정맥내 용도를 위해 리포솜에서 캡슐화된 이리노테칸 수크로소페이트 염을 포함한다. 약물 제품 리포솜은 직경이 대략 110nm인 작은 단일 이중층 소수포이며, 이는 수크로소페이트 염으로서 겔화 또는 침전된 상태로 이리노테칸을 함유하는 수성 공간을 캡슐화한다. 리포솜 담체는 1,2-다이스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DSPC), 6.81mg/ml; 콜레스테롤, 2.22mg/ml; 및 메톡시-말단 폴리에틸렌 글리콜(MW 2000)-다이스테아로일포스파티딜에탄올아민(MPEG-2000-DSPE), 0.12mg/ml로 구성된다. 각각의 ml는 또한 완충제로서 2-[4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일]에탄설포산(HEPES), 4.05mg/ml; 등장성 시약으로서 염화나트륨, 8.42mg/ml를 함유한다. 용액은 pH 7.25에서 완충된다.
- [0061] 오니바이드/MM-398은 혈장에서 이리노테칸의 반감기를 연장시킴으로써 리포솜 내에서 이리노테칸 분자의 높은 체류를 통해 유리 이리노테칸의 약동학적 및 안전성 프로파일을 개선시키는 것으로 나타났고, 다른 기관에 비해 이리노테칸에 대한 종양 세포의 노출을 증가시켰다. 이하의 표 1은 2주마다 1회 투여되는 80mg/m² 이리노테칸 (염) 투약 용량에서 오니바이드/MM-398의 투여 후 고형 종양을 갖는 환자에서 관찰된 중앙값(IQR)* 총 이리노테칸 및 SN-38 약동학적 매개변수의 요약을 제공한다.

고형 종양을 갖는 환자에서 중앙값(IQR)* 총 이리노테칸 및 SN-38 약동학적 매개변수의 요약.

용량 (mg/m ²)	총 이리노테칸					SN-38		
	C _{max} [μg/ml]	t _{1/2} [h] [†]	AUC _{0-∞} [h·μg/ml] [†]	V _d [L/m ²] [†]	CL [L h/m ²] [†]	C _{max} [ng/ml]	t _{1/2} [h] [†]	AUC _{0-∞} [h·ng/ml] [†]
80 (n=25)	38.0 (36%)	26.8 (110%)	1030 (169%)	2.2 (55%)	0.077 (143%)	4.7 (89%)	49.3 (103%)	587 (69%)

* %IQR: % 사분위비율 = $\frac{\text{사분위수} - \text{변위}}{\text{중앙값}} \times 100\%$
[†] t_{1/2}, AUC_{0-∞} 및 V_d를 최종 기에서 충분한 수의 샘플을 이용하여 환자의 부분집단에 대해서만 계산하였다
 : 총 이리노테칸에 대해 n=23; SN-38에 대해 n=13
 C_{max}: 최대 혈장 농도
 t_{1/2}: 최종 제거 반감기
 AUC_{0-∞}: 무한대 시간으로 외삽된 혈장 농도 하 곡선
 V_d: 분포 용적

[0062]

[0063]

MM-398에 대해, 60 내지 180mg/m²의 용량 범위에 걸쳐, 총 이리노테칸과 SN-38 둘 다의 최대 농도는 용량에 따라 선형으로 증가된다. 총 이리노테칸의 AUC는 용량에 따라 선형으로 증가되고; SN-38의 AUC는 용량에 따라 비례적으로 더 적게 증가된다. 총 이리노테칸과 SN-38 둘 다의 반감기는 용량에 따라 변화되지 않는다. 353명의 환자로부터 모은 분석에서, 보다 높은 혈장 SN-38 C_{max}는 호중구 감소증을 경험할 증가된 가능성과 관련되며, 더 높은 혈장 총 이리노테칸 C_{max}는 설사를 경험할 증가된 가능성과 관련되었다. 리포솜 이리노테칸의 직접적인 측정은 이리노테칸의 95%가 리포솜이 순환 동안 캡슐화된 채로 남아있다는 것을 나타낸다. MM-398 80mg/m²의 분포 용적은 2.2 l / m²이다. 이리노테칸 HCl의 분포 용적은 110 l / m²(용량=125mg/m²)와 234 l / m²(용량=340mg/m²) 사이이다. MM-398의 혈장 단백질 결합은 MM-398에서 총 이리노테칸의 0.44% 미만이다. 이리노테칸 HCl의 혈장 단백질 결합은 30% 내지 68%이고, SN-38의 대략 95%는 인간 혈장 단백질에 결합된다. MM-398 80mg/m²로부터의 총 이리노테칸의 혈장 클리어런스는 0.077 l / h / m²이고, 최종 반감기는 26.8시간이다. 이리노테칸 HCl 125mg/m²의 투여 후에, 이리노테칸의 혈장 클리어런스는 13.3 l / h / m²이고, 최종 반감기는 10.4시간이다. MM398 리포솜 이리노테칸은 환자 내에서 이리노테칸 및 그의 활성 대사물질인 SN-38을 제공할 수 있는데, 이는 각각 인간 사이토크롬 P450 3A4 동질효소(CYP3A4) 및 유리딘 다이포스페이트-글루쿠로노실 전달효소 1A1(UGT1A1)에 의해 대사적으로 클리어런된다. 이리노테칸의 활성 대사물질 SN-38로의 대사적 전환은 카복실에스터라제 효소에 의해 매개된다. 시험관내 연구는 이리노테칸, SN-38 및 다른 대사물질, 아미노펜탄 카복실산(APC)이 사이토크롬 P-450 동질효소를 저해하지 않는다는 것을 나타낸다. SN-38은 후속적으로 효소 UGT1A1에 의해 우세하게 접합되어 글루쿠로나이드 대사물질을 형성한다. UGT1A1 활성은 감소된 효소 활성, 예컨대 UGT1A1*28 다형성을 야기하는 유전적 다형성을 갖는 개체에서 감소된다. 북미 인구의 대략 10%는 UGT1A1*28 대립유전자(또한 UGT1A1 7/7 유전자형으로서 지칭됨)에 대해 동형 접합적이다. 인구 약동학적 분석 결과에 기반하여, UGT1A1*28 대립유전자(UGT1A1 7/7 유전자형)에 대한 환자 동형 접합 및 비-동형접합은 유사한 SN-38 노출을 가진다. 이리노테칸 HCl의 소변 배설은 11% 내지 20%; SN-38, <1%; 및 SN-38 글루쿠로나이드, 3%이다. 2명의 환자에서 이리노테칸 HCl의 투여 후 48시간의 기간에 걸쳐 이리노테칸 HCl 및 그의 대사물질(SN-38 및 SN-38 글루쿠로나이드)의 누적된 담즙 및 소변 배설은 대략 25%(100mg/m²) 내지 50%(300mg/m²)의 범위이다. 리포솜 캡슐화된 ¹⁴C-이리노테칸을 이용하는 스프래그-돌리 래트에서 물질균형 연구는 일단 이리노테칸가 리포솜으로부터 방출된다면, 그것이 캡슐화되지 않은 이리노테칸과 동일한 제거 경로에 따른다는 것을 나타내었다. 대변 배설은 168시간에 걸쳐 리포솜 캡슐화된 ¹⁴C-이리노테칸의 투여된 총 방사선 용량의 각각 78.3% 및 83.4%를 차지하는 수컷 및 암컷 래트에서의 주된 배설 경로이다.

[0064]

다양한 이리노테칸 리포솜 제형이 미국 특허 제8,147,867호 및 미국 특허 출원 공개 제2015/0005354호에 기재되어 있으며, 이들 둘 다 본 명세서에 참고로 포함된다. MM-398은 직경이 약 100nm인 리포솜 내에 캡슐화된 수크로소페이트 염으로서 겔화 또는 침전된 상태로 이리노테칸의 약 80,000개 분자를 포함하는 것으로 여겨진다. MM-398은 혈장에서 이리노테칸의 반감기를 연장시킴으로써 리포솜 내에서 이리노테칸 분자의 높은 체류를 통해 유리 이리노테칸의 약동학적 및 안전성 프로파일을 개선시키는 것으로 나타났고, 다른 기관에 비해 이리노테칸에 대한 종양 세포의 노출을 증가시켰다.

[0065]

본 개시내용의 방법에서, 유효량의 리포솜 이리노테칸은 약 60mg/m² 내지 약 120mg/m²에서 MM-398로서 제공된다. 추가 실시형태에서, 유효량의 MM-398은 약 80mg/m²이며, 선택적으로 약 30분에 걸쳐 류코보린 400mg/

m², 다음에 46시간에 걸쳐 주입으로서 5-플루오로유라실의 2400mg/m²의 정맥내 투여와 조합하여 투여된다. 일부 실시형태에서, 용량은 70, 80, 90, 100, 110 또는 120mg/m²(이리노테칸 염산염 삼수화물 염의 중량에 기반) 및 50, 60, 70, 80, 95 및 100mg/m²의 용량(이리노테칸 유리 염기의 중량에 기반)이며, 각각 이(2)주마다 1회로 주어진다(예를 들어, 28일 항신생물제 치료 주기의 제1일 및 제15일에). 일부 실시형태에서, MM-398의 유효량은 약 90mg/m²(유리 염기)이다.

[0066] 리포솜 이리노테칸 MM-398은 토포아이스머라제 1 저해제 SN-38의 종양 노출을 연장시킨다. MM-398 리포솜 이리노테칸은 다수의 무린 이중이식 모델에서 이리노테칸보다 더 활성이 되는 것으로 발견되었다. 역치 최소 농도(예를 들어, 120 nM) 초과인 토포아이스머라제 1 저해제 SN-38에 대한 종양 노출의 지속기간은 리포솜 이리노테칸의 항 종양 활성과 상관관계가 있었다. 추가로, MM-398 리포솜 이리노테칸은 비-리포솜 이리노테칸에 의해 제공된 것을 초과하는 연장된 SN-38 종양 지속기간을 제공할 수 있다. 예를 들어, 도 17b는 다수의 무린 자궁경부암 모델에서 SN-38의 종양 함량을 도시한다. 자궁경부 종양을 보유하는 누드 마우스에 10mg/kg으로 MM-398의 단일 용량을 주사하고, CPT-11 및 SN-38의 종양 함량을 LC-MS에 의해 측정하였다. 도 20A는 MM-398의 투여(5mg/kg, 10mg/kg 또는 20mg/kg)에 비해 50mg/kg 또는 100mg/kg에서 유리(비-리포솜) 이리노테칸(CPT-11)의 투여 후 종양에서 측정된 종양 SN-38(nmol/ℓ)을 나타내는 그래프를 도시한 도면. 그래프는 HT-29 직장결장암(CRC) 종양 이중이식-보유 마우스를 이용하여 얻은, 다른 기관에 비해 리포솜 이리노테칸(MM-398) 투여 후에 종양 내에서 측정된 SN-38(농도)의 장기간 축적을 도시한다. 도 20B는 종양 반응을 얻기 위해 필요한 SN-38 농도의 시간의 함수로서 종양 성장 저해 수준을 나타내는 그래프를 도시한 도면. 120nM의 SN-38 수준을 종양 반응을 얻는데 필요한 SN-38 종양 농도로서 확인하였다. 세포주 상에서 SN-38 효과에 대한 시험관내 IC50은 생체내 역치로서 사용할 수 있다(HT-29에 대한 GI50은 약 60 nM이 되는 것으로 관찰되었다). MM-398 리포솜 이리노테칸은 10mg/kg 및 20mg/kg의 용량에서 SN-38 노출의 지속기간을 연장시키는 것으로 관찰되었다.

[0067] *PARP 저해제*

[0068] 본 개시내용의 방법에서, PARP 저해제는 탈라조파립, 니라파립, 올라파립, 벨리파립, 이니파립, 루카파립, CEP 9722 또는 BGB-290으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 추가 실시형태에서, PARP 저해제는 벨리파립이다.

[0069] PARP는 두 메커니즘(PARP-DNA 복합체의 촉매적 저해 및 트래핑)을 통해 작용하는 DNA 수선에 수반된 효소의 패밀리고, 이 수선 경로의 저해는 DNA 손상 후에 세포사를 초래할 수 있다. 바람직한 실시형태에서, PARP 저해제를 Top1 저해제와 조합하는 것은 제제 단독 중 하나에 비해 임상에서 증가된 효능을 초래한다. PARP 저해제와 Top1 저해제 사이의 상승작용이 PARP 촉매적 저해에 기인하며, PARP 저해제를 수반하지 않는다는 것이 입증되었지만, 이 유망한 전임상 활성은 이들 조합물에 대한 임상에서 허용 가능하지 않은 독성을 일으켰다.

[0070] PARP 저해제는 DNA 수선에 수반된 효소의 패밀리인 폴리(ADP-리보스) 중합효소(PARP)를 저해하는 화합물로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는, PARP 저해제는 2가지 메커니즘(PARP-DNA 복합체의 촉매적 저해 및 트래핑)을 통해 작용하는 화합물이다. PARP 저해제는 상이한 정도에도 불구하고 메커니즘 둘 다를 통해 작용할 수 있는 화합물을 포함하는 1종 이상의 임상적으로 입수 가능한 PARP 저해제 화합물(예를 들어, 특히 탈라조파립, 니라파립, 올라파립 및 벨리파립)일 수 있다. 예를 들어, 니라파립은 벨리파립보다 PARP 트래핑에서 훨씬 더 강한 반면, 그들은 둘 다 유사한 PARP 촉매 활성을 나타낸다.

[0071] 추가 실시형태에서, PARP 저해제는 벨리파립, 올라파립, 루카파립 또는 니라파립이다. 다른 실시형태에서, PARP 저해제는 벨리파립 또는 올라파립이다. PARP 저해제는 리포솜 이리노테칸 후에 투여되는 벨리파립일 수 있다. PARP 저해제는 리포솜 이리노테칸 후에 투여되는 올라파립일 수 있다.

[0072] 올라파립은 3가지 이상의 사전 계통의 화학요법으로 치료된 유해하거나 또는 유해한 것으로 의심되는 생식계열 BRCA 돌연변이(FDA-승인 검사에 의해 검출됨) 진행 난소암을 갖는 환자에서 단일요법으로서 지시된다. 이 지시를 위한 올라파립의 권장 용량은 총 1일 용량 800mg에 대해 1일 2회 취해지는 400mg(8개의 50mg 캡슐)이다. 올라파립을 취한 환자는 강한 그리고 중간 정도의 CYP3A 저해제의 동시 사용을 회피하도록 지시되고, 더 적은 CYP3A 저해를 갖는 대안의 제제를 고려한다. 저해제가 회피될 수 없다면, 강한 CYP3A 저해제에 대해 1일 2회로 취한 린파르자(Lynparza) 용량을 150mg(3개의 50mg 캡슐)으로 또는 중간의 CYP3A 저해제에 대해 1일 2회로 취한 200mg(4개의 50mg 캡슐)으로 감소시킨다.

[0073] PARP 저해제는 PARP 1 및/또는 PARP 2를 저해할 수 있다. 예를 들어, PARP 저해제는 무세포 분석에서 5nM/1nM의 IC50을 갖고, 탄키라제-1(예를 들어, 올라파립)에 대해 300배 미만으로 유효한 PARP ½ 저해제일 수 있다. PARP 저해제는 무세포 분석에서 각각 5.2nM 및 2.9nM의 Ki를 갖고, SIRT2에 대해 비활성인 PARP 1 및 PARP2의 저해제

(예를 들어, 벨리파립)일 수 있다. PARP 저해제는 무세포분석에서 1.4nM의 Ki를 갖는 PARP1의 저해제일 수 있고, 또한 다른 PARP 도메인(예를 들어, 루카파립)에 대해 결합 친화도를 나타낼 수 있다. PARP 저해제는 삼중 음성 유방암(TNBC) 단독으로 또는 다른 제제와 조합하여 효과적으로 될 수 있다. PARP 저해제는 PARG를 저해하지 않고 PTEN 돌연변이에 민감한 세포 유리 분석에서 0.58nM의 IC50을 갖는 PARP1 저해제(예를 들어, 탈라조파립)일 수 있다. PARP 저해제는 TNKS 1/2에 대해 각각 46nM 및 25nM의 IC50을 갖는 강력하고 선택적인 탄키라제 저해제(예를 들어, G007-LK)일 수 있다. PARP 저해제는 세포 유리 분석에서 약 5nM 미만의 Ki를 갖는 PARP 1의 강력한 저해제(예를 들어, AG-14361)일 수 있다. PARP 저해제는 0.3 마이크로몰의 IC50을 갖는 PARP 2의 선택적 저해제일 수 있고, PARP 1에 대해 약 27배 선택적일 수 있다(예를 들어, UPF-1069). PARP 저해제는 PARP 3에 대해 약 0.89 마이크로몰의 IC50을 갖고, PARP 1 이상으로 약 7배 선택성을 갖는 강력하고 선택적인 저해제일 수 있다(예를 들어, ME0328). PARP 저해제는 Ki값이 각각 1nM 및 1.5nM인 PARP 1 및 PARP2의 저해제일 수 있다.

[0074] PARP 저해제뿐만 아니라 이의 약제학적으로 허용 가능한 프로드러그, 염(예를 들어, 토실레이트) 및 에스터의 바람직한 예를 이하의 표 2A에 제공한다.

표 2A: PARP 저해제의 예

올라파립 (AZD-2281)	
벨리파립 (ABT-888)	
니라파립 (MK04827)	
루카파립 (AG 014699)	
탈라조파립 (BMN-673)	
이니파립 (BSI-201)	

[0075]

[0076] PARP 저해제의 용량 및 투약 빈도는 화합물의 약동학적 특성(예를 들어, 반감기), 사전 투약 요법 및 환자 특징을 포함하는 PARP 저해제의 다양한 특징에 기반하여 선택될 수 있다. PARP 저해제 용량을 선택함에 있어서 사용될 수 있는 매개변수는 이하의 표 2B에서 열거되는 것을 포함한다.

[0077] 추가로, 토포아이스머라제 저해제와 PARP 저해제를 조합하여 치료를 받는 환자가 선택될 수 있다. 예를 들어, 환자는 BRCA(예를 들어, BRCA1, BRCA2), 상동 재조합 결핍증(HRD), BROCA-HR 또는 환자의 다른 유전자 위험 패널 분석에서 그들의 상태에 기반하여 선택될 수 있다.

표 2B 일부 PARP 저해제의 특징

특징	벨리파립	올라파립	루카파립	니라파립	탈라조파립
분자량	244.3	434.5	323.4	320.4	380.4
PARP1 IC50	4.73-5.2	1.94-5	1.4-1.98	2.1-3.8	0.57-1.2
PAR EC50	5.9	3.6	4.7		2.5
단일요법	200-400 mg	300 mg BID	240-600 mg	300 mg QD	1 mg QD
투약	BID		BID		
CDx	BRCA	BRCA, HRD	HRD	BRCA, HR	HRD, HR

[0078]

[0079]

본 개시내용의 방법에서, PARP 저해제는 치료적 유효 용량(예를 들어, PARP 저해제 단일요법에 대해 선택된 용량, 예컨대 벨리파립에 대해 약 200mg/일 내지 약 800mg/일)으로 투여된다. 추가 실시형태에서, PARP 저해제는 약 100 내지 약 400mg의 용량으로 1일 2회 투여된다. 일부 실시형태에서 벨리파립, 루카파립 또는 올라파립은 약 100 내지 약 400mg의 용량으로 1일 2회 투여된다. 일부 실시형태에서, 벨리파립의 200mg BID 용량은 리포솜 이리노테칸의 각각의 투여 후(예를 들어, 3 내지 5일 후) 환자에게 투여된다.

[0080]

본 개시내용의 방법에서, PARP 저해제는 "효과적인 이리노테칸 혈장 클리어링 간격" 후에 투여된다. "효과적인 이리노테칸 혈장 클리어링 간격"은 혈액 혈장으로부터 이리노테칸과 SN-38의 충분한 클리어런스를 허용하고, 목적으로 하는 치료 효과를 갖도록 PARP 저해제의 후속적 투여를 위해 환자 내에서 충분한 양의 이리노테칸 및/또는 SN38이 하나 이상의 종양 내에 남아있도록 허용하는 PARP 저해제와 리포솜 이리노테칸의 투여 사이의 해당 간격이다. 본 개시내용의 방법에서 효과적인 혈장 클리어링 간격은 약 24 내지 약 168시간(48시간 내지 약 168시간을 포함)이다. 추가 실시형태에서, 효과적인 혈장 클리어링 간격은 약 48 내지 약 96시간이다. 추가 실시형태에서, 효과적인 혈장 클리어링 간격은 24시간 또는 2, 3, 4 또는 5일이다.

[0081]

본 개시내용의 방법에서, 암은 자궁경부암, 난소암, 삼중 음성 유방암(TNBC), 비소세포 폐암(NSCLC), 소세포 폐암(SCLC), 위암, 췌장암, 직장결장암 또는 신경내분비 종양이다.

[0082]

일 실시형태에서, 본 발명에 따라 환자를 치료하는 방법은 병리학적으로 완전한 반응(pathologic complete response: pCR), 완전한 반응(complete response: CR), 부분적 반응(partial response: PR) 또는 안정한 질환(stable disease: SD)을 초래한다.

[0083]

본 개시내용의 방법은 환자에게 5-HT3 길항제와 같은 항구토제; 설사를 치료하기 위한 제제, 예컨대 로페라마이드; 텍사메타손; 또는 화학치료제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 하나 이상의 추가적인 제제를 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0084]

일 실시형태에서, 본 개시내용의 방법은 병리학적으로 완전한 반응(pCR), 완전한 반응(CR), 부분적 반응(PR) 또는 안정한 질환(SD)을 초래한다. 다른 실시형태에서, MM-398과 PARP 저해제, 예를 들어, 벨리파립의 조합요법은 치료적 상승효과를 초래한다.

[0085]

특정 실시형태에서, MM-398 및 PARP 저해제는 적어도 1 주기로 투여된다. 주기는 일정 기간 동안 제1 제제(예를 들어, 제1 예방적 또는 치료적 제제)의 투여, 다음에 일정 기간 동안 제2 제제(예를 들어, 제2 예방적 또는 치료적 제제)의 투여, 선택적으로, 이어서 일정 시간 기간 동안 제3 제제(예를 들어, 제3 예방적 또는 치료적 제제)의 투여 등을 포함하고, 이 순차적인 투여, 즉, 주기를 반복한다. 일 실시형태에서, MM-398과 PARP 저해제의 조합물은 적어도 1 주기 동안 투여된다. 일 실시형태에서, 상기 주기는 2주 주기이다. 다른 실시형태에서, 상기 주기는 3주 주기이다. 다른 실시형태에서, 상기 주기는 4주 주기이다. 일 실시형태에서, MM-398은 주기의 시작 시 투여되고, PARP 저해제(예를 들어, 벨리파립)의 투여는 MM-398의 투여 후 적어도 약 12, 24, 48, 72, 96 또는 120시간까지 지연된다. 일 실시형태에서, MM-398은 주기의 시작 시 투여되고, PARP 저해제(예를 들어, 벨리파립)의 투여는 MM-398의 투여 후 적어도 약 24, 48, 72, 96 또는 120시간 까지 지연된다. 일 실시형태에서, MM-398은 제1일 및 제15일에 28일 주기의 부분으로서 투여되고, PARP 저해제는 제3일 내지 제12일에 그리고 제17일 내지 제25일에 투여된다. 다른 실시형태에서, MM-398은 제1일 및 제15일에 28일 주기의 부분으로서 투여되고, PARP 저해제는 제5일 내지 제12일에 그리고 제19일 내지 제25일에 투여된다.

[0086]

표 3을 포함하는 일부 예에서, PARP 저해제는 리포솜 토포아이소머라제 1 저해제, 예컨대 MM-398 리포솜 이리노테칸 투여의 3일 내에 투여되지 않는다(즉, PARP 저해제는 리포솜 토포아이소머라제 1 저해제 투여의 적어도 2,

3, 4 또는 5일 후와 리포솜 토포아이소머라제 1 저해제의 다음 투여의 2, 3, 4 또는 5일 전인 날에만 투여된다). 표 3은 28-일 항신생물제 치료 주기의 특정일에 치료적 유효량의 PARP 저해제 및 리포솜 이리노테칸을 투여하기 위한 용량 시간 프로토콜을 나타낸다.

표 3

[0087]

28-일 치료 주기의 예		
프로토콜	날짜에 제공된 PARP 저해제	날짜에 제공된 리포솜 이리노테칸
1	3-12; 17-25	1, 15
2	4-12; 17-25	1, 15
3	5-12; 17-25	1, 15
4	6-12; 17-25	1, 15
5	3-12; 18-25	1, 15
6	4-12; 18-25	1, 15
7	5-12; 18-25	1, 15
8	6-12; 18-25	1, 15
9	3-12; 19-25	1, 15
10	4-12; 19-25	1, 15
11	5-12; 19-25	1, 15
12	6-12; 19-25	1, 15

[0088]

일부 예에서, PARP 저해제는 28-일 항신생물제 치료 주기의 날짜 중 1회 이상 투여된다. 예를 들어, 리포솜 이리노테칸(예를 들어, MM-398)이 2주마다 1회 또는 28-일 항신생물제 치료 주기의 제1일 및 제15일에 투여될 때, PARP 저해제는 28-일 항신생물제 치료 주기의 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 및 12 및 19, 20, 21, 22, 23, 24 및 25의 날짜 중 1회 이상 투여될 수 있다.

[0089]

PARP 저해제 및 토포아이소머라제 저해제의 치료 방법 및 치료적 용도.

[0090]

실시예

[0091]

다음의 비제한적 예는 본 개시내용의 방법을 설명한다.

[0092]

실시예 1:

[0093]

고형 종양에서 MM-398과 벨리파립의 조합물의 I상 연구

[0094]

배경--PARP 저해제 및 Top1 저해제

[0095]

폴리(ADP-리보스) 중합효소(PARP) 저해제는 다양한 암 유형의 치료를 위한 연구에서 현재 새로운 부류의 화학치료제이다. PARP는 DNA 수선에 수반된 효소의 패밀리고, 이 수선 경로의 저해는 세포사를 초래한다. 따라서, PARP 저해제는 합성 치사(synthetic lethality)를 초래하는 BRCA1 또는 BRCA2 돌연변이를 갖는 다른 공지된 DNA 수선 경로 결핍증이 있는 종양 유형, 예컨대 유방 및 난소 종양에서 연구되었다. PARP 저해제는 PARP-DNA 복합체의 2가지 메커니즘(축매적 저해 및 트래핑)을 통해 작용한다. 임상적으로 이용 가능한 PARP 저해제(예를 들어, 특히 탈라조파립, 니라파립, 올라파립 및 벨리파립)는 상이한 정도임에도 불구하고, 메커니즘 둘 다를 통해 작용한다. 예를 들어, 니라파립은 벨리파립보다 PARP 트래핑에서 훨씬 더 강한 반면, 그들은 둘 다 유사한 PARP 축매 활성을 나타낸다. 니라파립 또는 올라파립 중 하나에 비해 벨리파립에 의해 관찰되는 감소된 독성으로 전환된다는 가설을 세운다. 그러나, 벨리파립은 벨리파립 단일요법을 받는 88명의 환자(60명의 BRCA+ 및 28명의 BRCA-wt)의 I상 연구에서 임상 활성이 입증되었기 때문에 감소된 독성은 효능을 불가능하게 하지 않으며, BRCA+ 환자에서 전반적 반응률(overall response rate: ORR; CR+PR)은 23%이고, 임상 유의 비율(clinical benefit rate: CBR; CR + PR + 안정한 질환)은 58%이며, ORR은 40%이고, CBR은 MTD 및 RP2D에서 68%이다. 반응에 대해 평가 가능한 BRCA-wt 환자에서 ORR은 4%이고, CBR은 38%이다[5].

[0096]

BRCA-wt 환자에서, 단일요법 치료가 합성 치사를 보이지 않는 경우에, 종양 반응을 개선시키는 능력은 조합요법에 의해 달성될 수 있다. 이와 같이, DNA를 손상시키는 다른 항암제를 이용하는 종양 세포의 전처리하는 PARP 저해제에 대해 종양 세포를 감각화시키는 것으로 생각된다. Top1 저해제는 DNA 복제를 저해하는 것을 목적으로 하는 화학치료제의 부류이고, 그들의 손상에 대해 PARP를 수반하는 DNA 가닥 파손을 유도하는 것으로 알려져 있다. PARP 저해제를 Top1 저해제와 조합하는 것은 제제 단독에 비해 임상에서 증가된 효능을 초래할 것이라는

가설을 세운다. PARP 저해제가 여전히 개발 중에 있지만, Top1 저해제는 상기 주목한 바와 같은 다양한 종양 유형에서 성공적인 임상 활성을 이미 입증하였다. 최근에, PARP 저해제와 Top1 저해제 사이의 상승작용이 PARP 촉매적 저해에 기인하며, PARP 저해제를 수반하지 않는다는 것이 입증되었다. 따라서, 약물의 두 부류를 조합할 때에, Top1 저해제와 조합되는 덜 강력한 PARP 트래퍼인 벨리파립을 이용하는 것은 최적의 상승효과를 허용하는 한편, 용량 제한 독성을 최소화하는 것으로 예측되고, 이 연구를 위해 선택하였다(도 1). 약물의 두 부류를 조합할 때에, Top1 저해제와 조합하여, 벨리파립에 비해 더 강력한 PARP 트래퍼인 올라파립을 이용하는 것은 최적의 상승효과를 허용하는 것으로 예측된다(도 21). 올라파립 및 Top1 저해제의 투여에 시차를 둬으로써 올라파립 투약과 관련된 독성은 감소되었다. 추가적으로, Top1-유도 DNA 손상은 또한 교번의 엔도뉴클라제 수선 경로, 예컨대 XPF-ERCC1 경로를 통해 수선될 수 있다. 따라서, 엔도뉴클레아제 수선 경로에서 종양 결핍은 또한 이리노테칸(CPT-11)에 의한 세포사에 더 민감하게 되는 것으로 예측되었다. 전임상적으로, 벨리파립 + CPT-11의 세포 독성은 XPF-결핍 세포에서 추가로 향상되었다. 임상에서, 이리노테칸 + 벨리파립은 다양한 DNA 손상 반응 경로에서 결핍이 있는 종양을 표적화할 때 증가된 효능을 초래하는 것으로 예상된다.

[0097] **Top1 저해제와 조합한 벨리파립의 임상 경험**

[0098] PARP 저해제 및 Top1 저해제 조합물을 I상 임상 시험에서 시험하였다. 그러나, 이들 화학요법 조합 요법의 개발은 관찰된 증가된 독성에 의해 제한되어, 효능을 제한할 수 있는 용량 감소를 초래하였다. 특히, 벨리파립 및 토포테칸의 용량 상승 연구에서 상당한 골수억제가 보였으며, 여기서 최대 내약 용량은 제1 계획 용량 수준을 초과하였다. 결과는 감소된 용량의 토포테칸, 벨리파립의 상승 없음, 최종 벨리파립 투약량 10mg BID, 확립된 단일요법용량 400mg BID에 비해 40배 감소이다. 이리노테칸과 조합한 벨리파립의 I상 시험에서, 용량-제한 독성(dose-limiting toxicity: DLT)은 열성 호중구 감소증(등급 3), 백혈구 감소증 및 호중구 감소증(등급 4)을 포함하였고, 벨리파립 단일요법에 비해 벨리파립의 10배 더 낮은 용량을 초래하였다. 다른 1상 용량 상승 연구는 진행된 고형 종양을 갖는 환자에서 2개월마다 FOLFIRI와 벨리파립을 조합하였다. 중요하게는, 이 연구에 대한 4개의 DLT 중 셋은 호중구 감소증 사건이며, 등급 3/4 호중구 감소증 비율은 47%이다. 또한, 이들 1상 시험에서, 개개 환자에서 일부 효능이 관찰되었다. 예를 들어, 벨리파립 + 이리노테칸 시험에서 32명의 환자 중에서 5 PR이 관찰된 반면, FOLFIRI와 조합한 벨리파립을 받은 총 96명의 환자를 등록한 연구에서 12 PR 및 1 CR이 관찰되었다. 이하의 표 1은 Top1 저해제와 벨리파립을 조합한 시험에 대한 이용 가능한 임상 데이터의 요약을 제공하는데, 이는 조합 치료에 의한 1종 이상의 약물의 용량 감소뿐만 아니라 상당한 독성을 설명한다. 따라서, 조합의 잠재적 효능은 유망한 것으로 남아있기 때문에, 이들 두 부류의 약물을 안전하게 조합하는 방법을 결정하는 것에 도전한다.

Top1 저해제와 벨리파립을 조합하는 임상시험의 요약.

시험	Top1 저해제	MTD / RP2D	DLT	가장 통상적인 G3/4 AE	가장 통상적인 AE	참고문헌
고형 종양이 진행된 환자에서 2개월마다 FOLFIRI와 함께 벨리파립(V)의 1상 용량-상승 연구	이리노테칸 (5-FU와 FOLFIRI 요법의 부분으로서)	V: 200 mg bid, 28일마다 제 1일 내지 제 5일 및 제 15일 내지 제 19일 이리노테칸: 2주마다 150(감소) 또는 180(표준) mg/m ²	호중구 감소증(n=3; P1, 160 mg 및 270 mg BID V; P2, 100 mg BID V); 및 위염 및 구토 (P1, 270 mg BID V)	각각 30명 초과환자: 호중구 감소증(47%), 구역(38%) 및 설사(34%)	설사(61%), 구역(60%), 호중구 감소증(59%), 구토(48%), 피로(47%), 빈혈 및 탈모(각각 41%)	문헌 [J Clin Oncol 32, 2014(부록 158; 초록 2574)]
진행된 고형 종양을 갖는 환자(pt)에서 이리노테칸 (CPT-11; Ir)과 조합한 플리 (ADP-리보스) 중합효소 (PARP) 저해제 벨리파립 (ABT-888; V)의 안전성, 약동학적(PK) 및 약력학적(PD) 1상 연구.	이리노테칸	V: 40 mg BID 15일 온(on)/6일 오프(off)(21일 주기) 이리노테칸: 21-일 주기의 제 1일 및 제 8일에 100 mg/m ²	피로, 설사, 열성 호중구 감소증(그룹 3), 백혈구 감소증 및, 호중구 감소증(그룹 4)	제공되지 않음	설사(59%), 구역(56%), 류코페니아(50%), 피로(47%), 호중구 감소증(47%), 빈혈(34%) 및 구토(31%)	문헌 [J Clin Oncol 29: 2011(부록; 초록 3000)]
난치성 고형 종양 및 림프종이 있는 성인에서 토포테칸과 조합한 PARP 저해제 ABT-888 (벨리파립)의 1상 연구	토포테칸	V: 21-일 주기의 제 1일 내지 제 5일에 10 mg BID 토포테칸: 21-일 주기의 제 1일 내지 제 5일에 0.6(감소) mg/m ² /일	등급 4 호중구 감소증 및 혈소판 감소증(1 pt), 5일 초과로 지속되는 등급 4 호중구 감소증(2 pt), 열성 호중구 감소증(2 pt), 등급 4 혈소판 감소증(2 pt)	제공되지 않음	제공되지 않음	문헌 [Cancer Res 2011;71:5626-5634].

[0099]

[0100]

[0101]

MM-398 작용 메커니즘

MM-398은 직경이 대략 100인 리포솜 내에서 캡슐화된 이리노테칸의 대략 80,000개 분자로 이루어진 이리노테칸 (nal-IRI)의 나노리포솜 제형이다. 이 안정적인 제형은 노출을 연장시키고, 리포솜 내의 이리노테칸 분자를 보호 함으로써, 유리 약물의 약동학적 및 안전성 프로파일을 개선시키도록 설계된다. 리포솜은 또한 향상된 침투성 및 체류(permeability and retention: EPR) 효과를 통해 종양 조직에서 우선적으로 침전하는 것으로 알려져 있는데, 거대분자의 혈관의 유출을 허용하는 비정상 종양 맥관구조뿐만 아니라 종양 미세환경 내에서 이들 분자의 체류를 촉진시키는 손상된 림프로로부터 초래된다. EPR 효과는 MM-398에 대한 연장된 종양 조직 노출을 허용하며, 이는 결국 세포 주기의 더 민감한 S기 동안 더 고비율의 세포에 대한 MM-398 노출을 허용한다. 무린 생체분포 연구에서, 이리노테칸의 활성 대사물질인 SN-38을 MM-398 투약 후 다양한 조직에서 측정하였고, 신장 및 간을 포함하는 정상 조직보다 더 길게 종양 조직에서 SN-38이 지속되는지를 결정하였다(도 4). 추가적인 전임상 약동학적(PK) 연구는 유리 이리노테칸과 함께 투약에 비해 MM-398과 함께 투약한 후 연장된 혈장 PK뿐만 아니라 연장된 종양 PK를 둘 다 나타낸다(도 5). 이리노테칸과 SN-38은 둘 다 유리 이리노테칸 투여 후에 혈장으로부터 매우 빠르게(8시간 내에) 클리어된다. 그러나, MM-398 클리어는 도 5A에 나타난 바와 같이 대략 48시간의 반감기로 상당히 더 느리며; 이리노테칸의 90% 초과는 혈장 전체적으로 캡슐화되기 때문에, 이리노테칸 수준은 MM-398 농도를 반영한다. C_{max} 수준이 감소된다고 해도 MM-398 투여 후에 SN-38 혈장 노출은 또한 더 큰데, 노출 및 반감기를 연장시킴에 있어서 리포솜 제형의 이점을 시사한다(도 5b). 종양 조직에서, CPT-11 및 SN-38은 유리 이리노테칸과 함께 투약 후 대략 2일에 클리어되는데, 그러나 CPT-11과 SN-38은 둘 다 MM-398의

동등한 용량 후 적어도 1주 동안 동등한 용량 후에 종양 조직에서 지속된다.

[0102] CPT-11의 SN-38로의 효소적 전환을 초래하는 종양 침투성뿐만 아니라 종양 조직 카복실에스터라제(CES) 활성은 MM-398 투약 후에 SN-38의 국소 종양 노출에 대한 중요한 인자가 되는 것으로 예측된다. 생체내 종양 이중이식 연구는 MM-398의 효능이 MM-398과 함께 투약 후 높은 CES 활성 및/또는 CPT-11의 높은 종양 수준과 관련된다는 것을 입증하였다. 추가적으로, MM-398은 유방, 결장, 난소 및 췌장 종양 이중이식 모델을 포함하는 몇몇 전임상 모델에서 유리 이리노테칸의 동등한 투약에 비해 우수한 활성을 입증하였다(도 6).

[0103] **MM-398 및 페루목시톨 MRI에 의한 임상 경험**

[0104] 임상적으로, MM-398은 또한 SN-38의 장기간 노출을 입증하였다. 위암 환자의 II상 연구로부터의 PK 결과는 유리 이리노테칸에 의한 치료에 비해 MM-398에 의한 치료 시 CPT-11과 SN-38 둘 다의 연장된 혈장 PK를 입증하였다(도 7a/b). 추가로, I상 연구(프로토콜 #MM-398-01-01-02)는 치료후 생검을 이용하여 MM-398에 의한 치료 후 CPT-11과 SN-38 둘 다의 종양 수준을 조사하였다. 모델 예측에 기반하여, 종양에서의 SN-38 수준은 혈장에서보다 더 높은 것으로 예상되었는데, MM-398에 의한 종양 미세환경에서 CPT-11의 SN-38로의 국소 전환을 시사한다(도 7c). 예측은 투약 후 72시간에 환자로부터 수집한 종양 생검 샘플에서 CPT-11 및 SN-38의 수준을 측정함으로써 확인되었는데, 이는 혈장에서보다 SN-38의 5배 더 높은 수준을 입증한다(도 7d 내지 도 7e).

[0105] 종합적으로, 증거는 SN-38에 대한 장기간 노출이 장기간 DNA 손상을 야기한다는 것을 시사한다. SN-38은 토포아 이소머라제 1 절단 복합체("Top1cc") 가역적으로 결합한다. 따라서, 절단 복합체- "트랩핑된" SN-38은 유리 SN-38과 평형상태이다. 결합 친화도는 IC₅₀이 높은 나노몰 범위에 있다는 것에 기인하여 상대적으로 낮다(그러나 총 선택성에 의해 보상됨). 요약하면, 세포내로, 유리 SN-38은 Top1cc-결합 SN-38의 신뢰할 만한 반영이다. SN-38 대사는 UGT1A1에 의한 글루쿠론산화 및 ABCC2를 통한 간으로부터의 배설에 의존한다. UGT1A1은 다른 조직 및 종양(간세포 암을 제외)보다 정상 간에서 훨씬 더 높은 것으로 발견된다. 따라서 종양 조직 내 SN-38은 임의의 상당한 정도로 대사되지 않을 것이다. 도 7은 지속된 순환 수준 및 더 현저하고, 지속된 종양 수준을 제시하는 임상 데이터를 나타낸다. 따라서, 이제 DNA 손상을 지속하는 것은 MM-398에 의해 생긴다는 것을 발견하였다(빠르게 클리어된 유리 이리노테칸과 반대로, 이는 초기 DNA 손상을 야기하고, 이어서, 빠르게 수선되었다).

[0106] MM-398의 I상 연구는 또한 종양-관련 대식세포(TAM) 함량 및 MM-398 침착을 예측하기 위한 자기 공명(MR) 영상화의 실행 가능성을 시험하였다. TAM은 종양 미세환경 내에서 MM-398의 침착, 체류 및 활성화에서 중요한 역할을 하는 것으로 나타난다. 이 임상 연구에서, 페루목시톨(FMX)(폴리글루코스 솔비톨 카복시메틸에터로 코팅한 초상자성 산화철의 미세입자 제제)을 영상화 조영제(imaging contrast agent)로서 사용하였고, FMX 주사 후 1시간, 24시간 및 72시간에 MR 영상을 얻었다. FMX는 만성 신장병을 갖는 성인 환자에서 철 결핍 빈혈의 치료를 위해 지시된 승인 요법이며; 그러나 철 결핍이 없는 암 환자의 증가된 수는 대식세포 함량 및 맥관구조를 시각화하기 위한 조영제로서 FMX를 투여하였다. MM-398과 같이, FMX는 또한 직경이 대략 17 내지 31nm인 나노입자이다. 종양 침투성은 MM-398 효능에서 중요한 인자가 되는 것으로 예측되었기 때문에, FMX는 리포솜 침착에 대한 대용물로서 사용하기 위해 연구하였다(도 19a). FMX의 이점은 이 제제가 불량한 약물 흡수 때문에 MM-398에 반응할 가능성이 더 적은 환자를 확인하게 한다는 점이다. 진단 검사로서 페루목시톨은 달리 범주화되지 않은 MM-398이 상당히 유리한 환자 집단의 검출을 가능하게 한다.

[0107] FMX 주입과 관련된 위험에 대해, 페라헴(Feraheme)(등록상표) 포장 삽입물에 따르면, FMX에 대해 다음의 경고 및 주의사항을 지시한다: 과민성 반응, 저혈압, 철분 과다 및 MRI의 진단 능력에 영향을 미치는 능력. FMX로 치료한 605명의 환자를 등록한 3개의 무작위 임상 시험에 걸쳐, 페루목시톨로 치료한 환자의 1% 이상으로 다음의 이상반응이 보고되었다: 구역, 어지럼증, 저혈압, 말초 부종, 두통, 부종, 구토, 복통, 흉통, 기침, 가려움증, 발열, 요통, 근육 경련, 호흡곤란 및 발진. 모든 IV 철 제품은 잠재적으로 생명을 위협하는 반응의 위험을 가지고 있다. 만성 신장 질환을 갖는 환자에서 우세하게 수행된 페라헴(등록상표)의 초기 임상 시험에서, 페라헴(등록상표)을 받은 환자의 0.2%(3/1,726)에서 심각한 과민성 반응이 보고되었다. 과민성과 잠재적으로 관련된 다른 유해 반응(예를 들어, 가려움증, 발진, 두드러기 또는 천명)이 이들 환자 중 3.7%(63/1,726)에서 보고되었다. 만성 신장 질환을 갖는 환자를 포함하지 않는 다른 시험에서, 페라헴(등록상표)으로 치료된 환자의 2.6%(26/1,014)에서 ана필락시스(anaphylaxis)를 포함하는 중등증 내지 중증의 과민성 반응이 보고되었다. 2009년 6월 30일자의 페라헴(등록상표)의 승인 이후로, 심각한 과민성 사례가 발생하였다. 연구 MM-398-01-01-02에서, 총 15명의 환자는 지금까지 페루목시톨을 받았고, 13/15명의 환자는 MM-398을 받는 연구를 계속하였다. 이들 15명의 환자에 대해 페루목시톨과 관련된 과민성 반응 또는 유해 반응은 보고되지 않았다. 연구 제제, 예컨대 MM-398로 치료 중인 진행된 치료할 수 없는 암이 있는 환자는 매우 제한된 치료 선택사항 및 그들의 근본

적인 질환으로 사망할 매우 큰 위험을 갖는 말기암을 가진다. FMX 다음에 MM-398을 이용하여 환자를 치료하는 증가된 위험은 전이성 암 환자의 MM-398 치료와 관련된 전반적인 위험에 대해 적은 것으로 나타난다. FMX가 MM-398 임상 시험의 부분으로서 투여될 때, 페루목시톨 주입 동안 그리고 주입 후 30분 동안 환자의 주의 깊은 모니터링을 포함하는, 라벨 설명서에 따라 투여된다는 것을 보장하기 위한 예방책을 취한다. 임의의 다음의 조건을 갖는 환자에게 FMX를 투여하지 않는 추가적인 예방책을 취한다: 철분 과다의 증거, 페루목시톨 또는 임의의 다른 IV 철 제품에 대해 알려진 과민성, 다제 약물 알레르기의 기록된 이력, 또는 그 외에 MRI가 금지된 사람.

[0108] 연구 MM-398-01-01-02로부터의 MRI 결과는 종양 병변 내에 침착하는 FMX의 양이 정량화될 수 있고(도 19b), 이는 MRI에 의한 종양 병변 페루목시톨 흡수와 MM-398에 대한 반응 사이에 상관관계가 존재한다는 것을 후속적으로 나타내었다는 것을 입증하였다(도 19c). 이 상관관계는 이제 1상 연구의 확장에서 추가로 연구 중에 있으며, MM-398 + 벨리파립의 시험을 위한 상관있는 영상 연구로서 포함시킨다.

[0109] 궁극적으로, 동반 진단제로서 FMX의 개발은 남아있는 비반응자 환자에 대해 치료 관련 독성에 대한 불필요한 노출 가능성을 갖는 한편, 또한 반응될 수 있는 치료된 환자의 비율을 증가시키기 위한 풍부화 도구로서 작용한다.

[0110] **치료 계획**

[0111] MM-398은 2주마다 80mg/m²의 용량으로 90분에 걸쳐 정맥내(IV) 주입에 의해 투여할 것이다. 80mg/m²에서 MM-398의 시작 용량은 5-FU 및 류코보린과 조합하여 췌장암에서의 NAPOLI 시험에서 성공적으로 사용된 용량으로서 선택하였고, 따라서 MM-398 용량은 일정하게 유지되며, 상승되지 않을 것이다. 벨리파립은 환자에 의해 가정에서 1일 2회 경구로 투여될 것이며; 약물을 투약한 날의 투약량과 시간을 기록할 것이다. 이하의 표에서 용량 상승 계획을 통해 벨리파립의 투약일의 수를 연구할 것이다. 100mg bid에서 벨리파립의 시작 용량은 FOLFIRI의 부분으로서 이리노테칸과 조합하여 투여한 용량의 1/2이며, ASCO 연차 총회에서 최근에 보고되었다(J Clin Oncol 32, 2014 (부록 15S; 초록 2574)). 시작 용량 수준의 안전성은 MM-398 투약 후 5일에 시작해서 벨리파립의 개시에 의해 보장된다. 지금까지 얻은 데이터는 SN-38이 이 시점까지 혈장으로부터 클리어런스될 것이지만, 종양 조직에 여전히 축적된다는 것을 시사한다(도 7c 참조). 용량 수준 2, 200mg BID의 벨리파립은 FOLFIRI 요법에서 사용한 벨리파립의 MTD이며; 따라서 용량 수준 2가 평가 기간 후에 안전한 것으로 여겨진다면, 벨리파립의 투약일 수 증가는 다음 용량 수준에 대해 계획된 용량 상승 단계이다(용량 수준 3). 용량 수준 3에서 벨리파립의 용량 및 스케줄이 안전한 것으로 여겨진다면, 벨리파립 용량의 상승은 진행될 것이다. 용량 수준 3이 안전한 것으로 여겨지지 않는다면, 교번의 투약 스케줄이 연구될 수 있으며, 벨리파립의 투약일의 수는 점간된다.

[0112] MM-398은 2주마다 80mg/m²의 용량으로 90분에 걸쳐 정맥내(IV)주입에 의해 투여한다. 벨리파립은 다음의 스케줄에 따라 가정에서 환자에 의해 1일 2회 경구로 공동투여한다:

용량 수준 ¹	벨리파립 용량 (mg BID)	벨리파립 투약일	MM-398 용량 (mg/m ² q2w)
1	100	제 2일, 제 3일, 제 4일 또는 제 5일 내지 제 12일, 제 16일, 제 17일, 제 18일 또는 제 19일 내지 제 25일	80, 제 1일, 제 15일
2	200	제 2일, 제 3일, 제 4일 또는 제 5일 내지 제 12일, 제 16일, 제 17일, 제 18일 또는 제 19일 내지 제 25일	80, 제 1일, 제 15일
3	200	제 2일, 제 3일, 제 4일 또는 제 5일 내지 제 12일; 제 16일 또는 제 17일 내지 제 25일	80, 제 1일, 제 15일
4	300	제 2일, 제 3일, 제 4일 또는 제 5일 내지 제 12일, 제 16일, 제 17일, 제 18일 또는 제 19일 내지 제 25일	80, 제 1일, 제 15일
5	400	제 2일, 제 3일, 제 4일 또는 제 5일 내지 제 12일, 제 16일, 제 17일, 제 18일 또는 제 19일 내지 제 25일	80, 제 1일, 제 15일

¹ 추가적인 용량 수준 및 교번의 투약 스케줄은 지원자, 의학적 모니터 및 연구자의 동의 시 연구할 수 있다.

**MTD에 도달된 후에, 그리고 첫 번째 주기에 대해서만, 본 발명자들은 대략 18명의 환자를 등록하고, 이하의 상관관계 부문에서 약술하는 계획에 따라 종양을 생검한다.

[0113]

[0114] **실시예 2: 시험관내 연구**

[0115] 다양한 PARP 저해제 및 토포아이소머라제 저해제 리포좀 이리노테칸 및 SN-38의 조합물을 시험하는 시험관내 연구를 수행하였다.

[0116] 도 1a 내지 도 1d는 SN-38 및/또는 다양한 PARP 저해제에 의한 치료 후에 자궁경부암 세포 생존도를 도시하는 선 그래프를 나타낸다. 달리 표시되지 않는 한, 24시간 동안 SN-38(토포아이소머라제 1 저해제) 및/또는 3가지 상이한 PARP 저해제 중 하나(벨리파립, 니라파립 또는 올라파립)로 0.33 마이크로그램/ml에서 처리한 384 웰 플레이트 내 1000개 세포/웰로 5가지 상이한 자궁경부암 세포(도 1a에서 ME-180, 도 1b에서 MS-751, 도 1c에서 C-33A, 도 1d에서 SW756 및 도 1e에서 SiHa)의 세포 생존도를 측정한다. 다음 세척하고, 새로운 배지를 이용하여 추가적인 72시간 동안 인큐베이션함으로써 각각의 이들 도면에서의 데이터를 얻었다.

[0117] 토포아이소머라제 1 저해제 SN-38 및 다양한 PARP 저해제(벨리파립, 올라파립 및 루카파립)의 조합물을 다양한 소세포 폐암(SCLC), 췌장암 및 유방암 세포주를 이용하여 시험관내에서 시험하였다. 2nM SN-38 농도에서, 올라파립, 벨리파립 및 루카파립과의 조합물에서 암세포의 상가적/상승적 성장 저해가 관찰되었다(벨리파립은 올라파립 및 루카파립보다 SN-38과의 조합물에서 약간 덜 강력한 것으로 관찰됨). 시험한 모든 농도에서, 암 세포 집단의 정적 성장이 달성되었다. 도 2a 내지 도 2e는 다양한 PARP 저해제와 함께 토포아이소머라제 1 저해제 SN38의 조합물을 평가하는 시험관내 실험의 결과를 나타내는 그래프이며, 이하의 표 4 내지 5에 따라 형식화한다(5,000개 세포/웰의 플레이트, 100 마이크로리터/웰; 약물을 약물 당 10마이크로리터에서 20x로, 상부를 DMEM을 이용하여 총 100 마이크로리터까지 첨가하고; 이어서, 68시간까지 4시간마다 스캔을 시작한다).

표 4

[0118]

치료	소세포 폐암		췌장암		TNBC
	DMS-114	NCI-H1048	CFPAC-1	BxPC-3	MDA-MB-231
SN-38 및 올라파립	플레이트 1	플레이트 2	플레이트 3	플레이트 4	플레이트 5
SN-38 및 루카파립	플레이트 1	플레이트 2	플레이트 3	플레이트 4	플레이트 5
SN-38 및 벨리파립	플레이트 1	플레이트 2	플레이트 3	플레이트 4	플레이트 5

표 5

표적 농도				
약물	XTC008 에 기반한 활성 범위	추정된 총양 범위 (nM)	용량 수준	농도 (nM)
SN-38	1-50 nM	3-163 nM (398); IRI < 200nM	S1	2
			S2	5
			S3	10
			S4	20
			S5	50
올라파립	1000-10000 nM	8000nM	O1	2000
			O2	4000
			O3	8000
벨리파립	1000-10000 nM	> 2000 nM	V1	2000
			V2	4000
			V3	8000
루카파립	1-100 nM (Panc)	< 6000 nM	R1	2000
			R2	4000
			R3	8000

[0119]

[0120]

DMS-114 SCLC 세포와 함께 시험한 PARP 저해제 올라파립, 벨리파립 및 루카파립과 조합한 2nM의 SN-38 간에 상가적/상승적 효과가 관찰되었다. 도 2a는 토포아이스머라제 저해제 SN-38 및 PARP 저해제 루카파립으로 치료한 DMS-114 소세포 폐암 세포에 대해 시간에 따른 세포수%의 시험관내 측정의 결과를 나타내는 그래프이다.

[0121]

NCI-H1048 SCLC 세포는 느리게 성장하며, 올라파립 및 루카파립과 2nM에서의 SN-38과의 조합물에 대해 매우 민감하다. 도 2b는 토포아이스머라제 저해제 SN-38 및 PARP 저해제 루카파립으로 치료한 NCI-H1048 소세포 폐암 세포에 대해 시간에 따른 세포수%의 시험관내 측정의 결과를 나타내는 그래프이다.

[0122]

CFPAC-1 췌장암 세포와 함께 시험한 PARP 저해제 올라파립, 벨리파립 및 루카파립과 조합한 2nM의 SN-38 간에 상가적/상승적 효과가 관찰되었다. 도 2c는 토포아이스머라제 저해제 SN-38 및 PARP 저해제 루카파립으로 치료한 CFPAC-1 췌장암 세포에 대해 시간에 따른 세포수%의 시험관내 측정의 결과를 나타내는 그래프이다.

[0123]

도 2d는 토포아이스머라제 저해제 SN-38 및 PARP 저해제 루카파립으로 치료한 BxPC-3 췌장암 세포에 대해 시간에 따른 세포수%의 시험관내 측정의 결과를 나타내는 그래프이다. 도 2e는 토포아이스머라제 저해제 SN-38 및 PARP 저해제 루카파립으로 치료한 MDA-MB-231 삼중 음성 유방암(TNBC) 암 세포에 대해 시간에 따른 세포수%의 시험관내 측정 결과를 나타내는 그래프이다.

[0124]

도 17a은 자궁경부암 모델에서 SN-38의 시험관내 활성을 도시한다. 자궁경부암 세포주를 SN-38 후 24시간에 첨가되는 벨리파립과 동시에 또는 계획된 벨리파립 및 SN-38로 처리하고 나서, CTG 분석을 이용하여 세포 생존도를 측정하였다.

[0125]

실시예 3: 전임상 용량 내약성 연구

[0126]

리포솜 이리노테칸에 비해 벨리파립의 지연된 투약을 평가하기 위한 다양한 전임상 생체내 실험을 수행하였고, 전임상 용량 내약성 연구를 포함하는 전신 독성을 완화시킬 수 있다. 벨리파립과 이리노테칸의 조합물은 이 조합물이 각각의 약물의 고(유효) 용량으로 투약되는 것을 방지하는 용량-제한 독성에 시달리게 됨으로써, 그의 임상 효능을 제한한다. 이 문제를 처리하기 위해, 전임상 연구는 토포아이스머라제 1 저해제의 리포솜 체제를 투여한 다음, 리포솜 토포아이스머라제 1 저해제가 투여한 날 후에 PARP 저해제 적어도 1일(바람직하게는 2일 내지 3일)의 투여를 평가하였다.

[0127]

유리 이리노테칸에 비한 MM-398에 의한 투약의 이점은 장기간 PK 프로파일 및 MM-398의 장기간 국소 총양 노출이다. SN-38은 총양보다 정상조직으로부터 더 빠르게 클리어런스되기 때문에, 벨리파립의 지연된 투약은(예를 들어, MM-398 투여 며칠 후에 벨리파립 투약을 시작해서) 동시에 생기는 벨리파립 독성 없이 최대 이리노테칸-유도 독성의 창을 통과하도록 허용한다. 그러나, 리포솜 Top1 저해제(예를 들어, MM-398) 투여에 후속적으로 PARP 저해제 투약 시, 약물이 둘 다 종양 조직 상에서 동시에 작용하도록, SN-38의 총양 수준은 건강한 조직에

서보다 더 길게 지속된다.

[0128] NaI-IRI에 대한 벨리파립의 지연된 투약이 전신 독성을 완화할 수 있다는 것을 입증하기 위해, 전임상 용량 내약성 연구를 수행하였다. 마우스에 제1일에 다양한 용량으로 1주 1회로 naI-IRI를 만성적으로 투약한 한편, 매주 3연속일 동안 고정된 용량으로 1일 1회 벨리파립을 투약하였고(제2일 내지 제4일, 제3일 내지 제5일 또는 제4일 내지 제6일 중 하나), 체중은 독성의 전체 측정에 따랐다. 모든 마우스에 제1일에 1주 1회로 만성적으로 투약하고, 후속적으로 벨리파립을 제2일 내지 제4일(8A), 제3일 내지 제5일(8B) 또는 제4일 내지 제6일(8C)에 3연속일 동안 투약하였다. 마우스는 매일 체중을 재고, 체중증가%를 Y축 상에 나타낸다. 체중감소는 조합물의 내약성을 나타낸다. 특히, 제4일, 제5일 및 제6일에 벨리파립을 투여하였을 때, 가장 높은(50mg/kg) 용량의 MM-398 리포솜 이리노테칸이 가장 잘 용인되었다(즉, 실험에 걸쳐 관찰된 체중%의 가장 낮게 측정된 감소)(도 8C). 유사하게, 벨리파립을 MM-398 투여 후 제4일, 제5일 및 제6일에만 투여할 때에, 벨리파립과 MM-398의 조합물은 더 낮은 MM-398 리포솜 이리노테칸 용량에서 가장 잘 용인되었다. 벨리파립 용량에 근접하여 주어질 때 MM-398의 가장 고용량에서 조합물의 독성이 보였다(도 8A). 그러나, 이 독성은 MM-398을 용량을 감소시킴으로써 또는 벨리파립 투약의 시작을 지연시킴으로써 완화될 수 있었고, 가장 고용량의 MM-398이 MM-398의 제1일 후 제4일 내지 제6일에 주어진다면, 벨리파립과 함께 후속적으로 투약될 수 있었다(도 8A 내지 도 8C). (MM398의 제1일 투약 후) 제4일 내지 제6일 벨리파립 투약 스케줄은 2가지의 자궁경부암 종양 이종이식 모델, 즉, 벨리파립 단독은 효능이 없었던 모델(도 11A) 및 MM-398도 벨리파립도 단일제제로서 효능이 없었지만(도 11B), 그러나 조합물은 종양 성장 저해를 보여준 제2 모델(도 11B)에서 조합물의 상승효과를 입증한 후속적 효능 연구에 따른다.

[0129] MM-398에 비해 올라파립의 지연된 투약이 전신 독성을 완화한다는 것을 입증하는 실시형태를 예시하기 위해, 전임상 용량 내약성 연구를 수행하였다. 도 9는 상이한 그룹에 대한 다양한 투약 스케줄을 이용하여 고정된 용량의 MM-398 및 다양한 용량의 올라파립을 이용하여 단일요법으로서 또는 조합하여 MM-398과 올라파립을 비교하는 무린 내약성 연구 설계의 그래프 표현을 도시한다: 그룹 1: MM-398 단독 IV(10mg/kg); 그룹 2: 올라파립 단독 경구(200mg/kg); 그룹 3: MM-398(제1일) + 올라파립(200mg/kg, 제1일 내지 제5일); 그룹 4: MM-398(제1일) + 올라파립(150mg/kg, 제1일 내지 제5일); 그룹 5: MM-398(제1일) + 올라파립(200mg/kg, 제1일 내지 제4일); 그룹 6: MM-398(제1일) + 올라파립(200mg/kg, 제2일 내지 제5일); 그룹 7: MM-398(제1일) + 올라파립(200mg/kg, 제3일 내지 제5일); 그룹 8: DMSO 단독 경구. 도 10a 내지 도 10d는 무린 모델에서 MM-398 후 다양한 용량의 올라파립 및 다양한 스케줄의 PARP 저해제 투여에서 단일요법 또는 조합 요법으로 주어진 MM-398과 올라파립과 관련된 독성을 보여주는 선 그래프이다. MM-398, 올라파립의 단일요법을 받은 마우스에 매주 5x로 투약하였다. 일정한 농도의 MM-398(10mg/kg)과 다양한 농도의 올라파립의 조합물을 받은 마우스에 다양한 스케줄로 투약하였다: 그룹 3: MM-398(제1일) + 올라파립(200mg/kg, 제1일 내지 제5일); 그룹 4: MM-398(제1일) + 올라파립(150mg/kg, 제1일 내지 제5일); 그룹 5: MM-398(제1일) + 올라파립(200mg/kg, 제1일 내지 제4일); 그룹 6: MM-398(제1일) + 올라파립(200mg/kg, 제2일 내지 제5일); 그룹 7: MM-398(제1일) + 올라파립(200mg/kg, 제3일 내지 제5일). (A) 체중 및 (B) 생존%의 도표 작성에 의해 치료 의존적 독성에 대해 마우스를 모니터링하였다. 올라파립의 첨가는 단일요법에 비해 더 많은 독성이 있는 것으로 여겨지지만, 제3일까지 올라파립 투여의 시작을 지연시키는 것은 동시 요법에 비해 올라파립 특이적 독성을 감소시키는 것으로 보였다. 마우스에 제1일에 다양한 용량에서 1주 1회 MM-398을 만성적으로 투약한 한편, 올라파립은 매주 5, 4 또는 3 연속일 동안 매주 고정된 용량으로 1일 1회 투약하고(제1일 내지 제5일, 제1일 내지 제4일, 제2일 내지 제5일 또는 제3일 내지 제5일 중 하나), 체중 및 생존%는 독성의 총 측정에 따랐다. 올라파립 용량에 근접하여 주어질 때 MM-398의 가장 고용량에서 조합물의 독성이 보였다(도 8). 그러나, 이 독성은 올라파립 투약의 시작을 지연시킴으로써 완화될 수 있었고, 이에 의해 가장 고용량의 MM-398은 MM-398의 제1일 투약 후에 제3일 내지 제5일에 주어진다면 올라파립과 함께 성공적으로 투약할 수 있었다(도 10a 내지 도 10d).

[0130] 마우스에 제1일에 다양한 용량으로 1주 1회로 MM-398을 만성적으로 투약한 한편, 매주 3연속일 동안 고정된 용량으로 1일 1회 벨리파립을 투약하였고(제2일 내지 제4일, 제3일 내지 제5일 또는 제4일 내지 제6일 중 하나), 체중은 독성의 전체 측정에 따랐다. 벨리파립 용량에 근접하여 주어질 때 naI-IRI의 가장 고용량에서 조합물의 독성이 보였다. 그러나, 이 독성은 naI-IRI의 용량을 감소시킴으로써 또는 벨리파립 투약의 시작을 지연시킴으로써 완화될 수 있었다. 이 투약 스케줄은 두 자궁경부암 종양 이종이식 모델, 벨리파립 단독으로 효능이 없는 모델, 및 naI-IRI도 또는 벨리파립도 단일 제제로서 효능이 없지만, 그러나 조합물이 종양 성장 저해를 입증한 제2 모델에서 조합물의 상승효과를 입증한 후속적 마우스 효능 연구에 따랐다.

[0131] 제1일에 마우스 모델에서 MM398의 조합물의 내약성은 제1일 내지 제3일, 제2일 내지 제4일 및 제3일 내지 제5일에 벨리파립의 투여와 조합하여 평가하였다. 벨리파립의 제1 투여가 제2일 및 제3일에 일어남에 따라 마우스에

서 조합 요법의 내약성(20일에 걸쳐 체중%의 변화에 의해 측정함)은 증가되었고, 제3일 초기 벨리파립 투약은 가장 잘 용인되는 투약 스케줄을 제공하였다. 도 12a는 MM-398의 투여 후 1, 2 3 또는 2, 3, 4 또는 3, 4, 5일에 주어진 50mg/kg 벨리파립과 조합한 제1일에 MM-398의 50 밀리그램/킬로그램(mpk)의 생체내 내약성을 추가로 도시하는 그래프이며, 조절된 하한에 의해 체중의 변화%로 반영한다. 도 12b는 MM-398의 투여 후 1, 2 3 또는 2, 3, 4 또는 3, 4, 5일에 주어진 50mg/kg 벨리파립과 조합한 제1일에 MM-398의 28mpk의 생체내 내약성을 추가로 도시하는 그래프이며, 조절된 하한에 의해 체중의 변화%로 반영한다.

[0132] 도 16은 실시예 5에 기재한 C33A 이종이식 모델에서 MM-398과 벨리파립의 조합물에 의한 마우스의 치료가 약물 단독 중 하나의 투여에 비해 체중의 감소를 야기한다는 것을 나타내는 그래프이다.

[0133] 이들 연구는 이 독성이 바람직하게는 리포솜 이리노테칸이 투여된 날의 2 내지 3일 후까지 PARP 저해제 투약의 시작을 지연시킴으로써 완화될 수 있다는 것을 입증하였다. PARP 저해제가 리포솜 이리노테칸의 투여에 후속한 날에만 투여되는 투약 스케줄은 두 자궁경부암 종양 이종이식 모델(벨리파립 단독은 효능이 없는 모델, 및 MM-398도 또는 벨리파립도 단일 제제로서 효능이 없지만, 그러나 조합물이 종양 성장 저해를 입증한 제2 모델)에서 PARP 저해제 및 리포솜 이리노테칸의 치료적 상승효과를 입증하는 마우스 효능 연구(실시예 4)를 따랐다.

[0134] **실시예 4: 리포솜 이리노테칸의 전임상 효능**

[0135] 생체내 종양 이종이식 연구는 리포솜 이리노테칸의 효능이 유리 이리노테칸보다 더 크다는 것을 입증한다. 추가로, 생체내 종양 이종이식 연구는 MM-398이 MM-398과함께 투약 후에 높은 CES 활성 및/또는 CPT-11의 높은 종양 수준과 관련된다는 것을 입증하였다. 추가적으로, MM-398은 유방, 결장, 난소 및 췌장 종양 이종이식 모델을 포함하는 몇몇 전임상 모델에서 유리 이리노테칸의 동등한 투약에 비해 우수한 활성을 입증하였다.

[0136] 리포솜 이리노테칸(MM-398)은 비-리포솜 이리노테칸에 비해 다양한 암 모델에서 더 큰 효능을 가졌다. 암 세포를 마우스에 피하로 이식하였고; 종양이 잘 확립되고, 평균 용적이 200mm³에 도달되었을 때, 유리 이리노테칸, MM-398 또는 대조군의 IV 치료를 개시하였다. 각각의 연구에서 유리 및 나노리포솜 이리노테칸의 용량을 상기와 같이 나타내며, 투약 시점을 화살표로 나타낸다. CPT-11의 SN-38로의 효소적 전환을 초래하는 종양 침투성뿐만 아니라 종양 조직 카복실에스터라제(CES) 활성은 MM-398 투약 후에 SN-38의 국소 종양 노출에 대한 중요한 인자가 되는 것으로 예측된다. 생체내 종양 이종이식 연구는 MM-398의 효능이 MM-398과 함께 투약 후 높은 CES 활성 및/또는 CPT-11의 높은 종양 수준과 관련된다는 것을 입증하였다. 추가적으로, MM-398은 유방, 결장, 난소 및 췌장 종양 이종이식 모델을 포함하는 몇몇 전임상 모델에서 유리 이리노테칸의 동등한 투약에 비해 우수한 활성을 입증하였다.

[0137] **실시예 5: 리포솜 이리노테칸 및 PARP 저해제의 전임상 활성**

[0138] 도 11A 및 도 11B에 관해, MM-398의 항종양 활성을 다수의 자궁경부 이종이식 모델에서 벨리파립(PARP_i)과 조합하여 연구하였다. 이 연구에서, PARP 저해제 벨리파립과 조합한 MM-398의 최적의 용량을 투여하는 효과를 프로빙하기 위해 자궁경부암의 MS-751 및 C33A 이종이식 모델을 사용하였다. 24 및 72시간에 MM-398의 상이한 조직 수준은 MM-398 및 활성 대사물질 SN-38이 종양으로부터보다 간, 비장, 결장 및 혈장으로부터 더 빠르게 클리어된다는 것을 나타내었다. 벨리파립과 MM-398의 조합물은 벨리파립 또는 MM-398 단독에 비해 중요한 PD 바이오마커(절단된 카스파제 및 γH2AX)의 개선을 제공한다. 도 11A 및 도 11B는 MM-398 + 벨리파립의 조합물이 상승적이라는 것을 나타낸다. 제1일에 1주 1회 투약한 MM-398(화살표), 매주 제4일 내지 제6일에 3연속일 동안 1일 1회 경구로 50mg/kg에서 투약한 벨리파립, 또는 조합한 단일 제제 치료와 동일한 스케줄로 투약한 조합물의 효능을 연구하기 위해 두 상이한 자궁경부암 이종이식 모델을 이용하였다. (A) 5mg/kg으로 투약한 MM-398을 이용하는 MS751 자궁경부암 이종이식 모델 및 (B) 2mg/kg으로 투약한 MM-398을 이용하는 C33A 자궁경부암 이종이식 모델. 연구에서, 대조군 마우스는 동일한 균주였고, 시험한 마우스(약간 더 어렵) 전에 채취하였다. 최종일 전에 체중감소를 위해 연구로부터 제거한 마우스에 대한 또는 의도치 않게 제거한 마우스에 대한 데이터는 제시하지 않는다.

[0139] *자궁경부 MS-751 이종이식 모델*

[0140] MS-751 이종이식 모델의 상세한 설명을 표 6에 요약한다.

표 6

마우스 균주:	누드 (타코마 (Tacoma))			
종양	자궁경부 MS-751, C33A			
접종:	30% MG 에서 5×10^6 (s.c.)			
약물:	MM-398 (iv) + 벨리파립 (경구)			
그룹:		그룹 당 동물:	용량 (mpk)	
1	식염수	10		
2	MM-398	10	5	
3	벨리파립/경구	10	50	제 3 일/제 4 일/제 5 일
4	MM-398 + 벨리파립	10	5+50	제 3 일/제 4 일/제 5 일

[0141]

[0142] 도 13a는 MM-398(5 mpk 용량)을 약물 단독 중 하나의 투여에 비해 MS751 이종이식 모델(p = 0.03)에서 벨리파립과의 조합물로 투여하였을 때, 종양 용적이 감소되었다는 것을 나타낸다. 도 13b는 투여한 약물 단독 중 하나에 의한 치료에 비해 MS751 이종이식 모델에서 벨리파립과 조합한 MM-398(5 mpk 용량)로 치료한 마우스에 대해 생존%가 더 양호하였다는 것을 나타낸다. 도 13c는 MS751 이종이식 모델에서 MM-398과 벨리파립의 조합물에 의한 마우스의 치료가 약물 단독 중 하나의 투여에 비해 체중의 감소를 야기한다는 것을 나타낸다.

[0143]

C33A 자궁경부 이종이식 모델

[0144]

C33A 이종이식 모델의 상세한 설명을 표 7에 요약한다.

표 7

마우스:	암컷, Ncr 누드 (타코닉), 5 내지 6 주.
세포주:	C33 A
종양 접종:	100 μ l 매트릭셀 (30 vol%)에서 5×10^6 sc
세포주 당 15 마리 마우스	
그룹:	용량, mpk:
MM-398 단독	2
벨리파립 단독	50
MM-398 + 벨리파립 (3-4-5 일)	2+60
수명 마지막의 수집물:	첫 번째 주사 후 72 시간
냉동 (종양, 간, 비장, 혈장)	
FFPA (종양)	
분석:	
감마 H2AX 및 절단된 카스파제/FFPE 중의 터널 (리아 (Lia))	
MM-398 순간 냉동 단독에 대한 모든 조직 내 CPT-11 및 SN-38 (로스웰 (Roswell))	

[0145]

[0146] 도 14는 C33A 이종이식 모델에서 MM-398과 벨리파립의 조합물이 단독으로 투여한 약물 단독에 비해 종양 용적의 감소를 야기한다는 것을 나타낸다. 도 15는 생존%가 단독으로 투여한 약물에 비해 C33A 이종이식 모델에서 벨리파립과 조합한 마우스 MM-398(5mpk 용량)에 대해 더 양호하였다는 것을 나타낸다.

[0147]

실시예 6: 리포솜 이리노테칸 및 PARP 저해제의 임상 용도

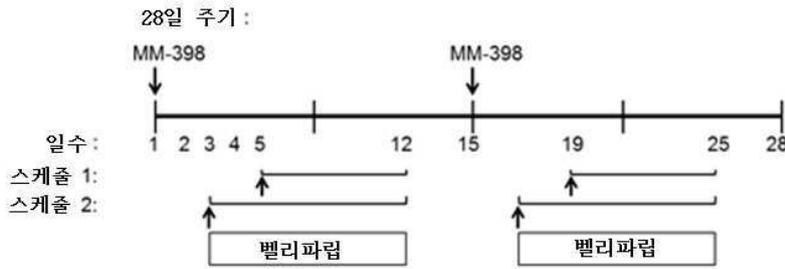
[0148]

리포솜 이리노테칸 및 벨리파립의 임상 용도

[0149]

이는 권장된 2상 용량으로서 확인될 최적의 조합물 용량 및 스케줄을 결정하기 위해 벨리파립과 조합한 MM-398의 안전성, 내약성, MTD 및 PK를 특성규명하기 위한 1상 인간 용량 상승 연구이다. 다음의 계획은 2주마다의

MM-398 투약과 조합하여 연구할 벨리파립 투약의 두 상이한 스케줄을 약술한다:



[0150]

[0151]

MM-398은 2주마다 80mg/m²의 용량으로 90분에 걸쳐 정맥내(IV)주입에 의해 투여할 것이다. MM-398은 2주마다 1회(각각 28-일 치료 주기의 제1일 및 제15일) 80mg/m²(염) 이리노테칸의 용량으로 90분에 걸쳐 정맥내(IV) 주입에 의해 투여한다. 벨리파립은 다음의 스케줄에 따라 가정에서 환자에 의해 1일 2회 경구로 공동투여한다:

표 8

[0152]

용량 수준 ¹	벨리파립 용량 (mg BID)	벨리파립 투약일	MM-398 용량(염) (mg/m ² q2w)
1	100	제5일 내지 제12일; 제19일 내지 제25일	80, 제1일, 제15일
2	200	제5일 내지 제12일; 제19일 내지 제25일	80, 제1일, 제15일
3	200	제5일 내지 제12일; 제17일 내지 제25일	80, 제1일, 제15일
4	300	제5일 내지 제12일; 제19일 내지 제25일	80, 제1일, 제15일
5	400	제5일 내지 제12일; 제19일 내지 제25일	80, 제1일, 제15일

¹추가적인 용량 수준 및 교번의 투약 스케줄은 지원자, 의학적 모니터 및 연구자의 동의 시 연구할 수 있다.
 **MTD에 도달된 후에, 그리고 첫 번째 주기에 대해서만, 본 발명자들은 대략 18명의 환자를 등록하고, 이하의 상관관계 부분에서 약술하는 계획에 따라 중앙을 생성한다.

[0153]

연구에 전통적인 3 + 3 용량 상승 설계 후에 용량 코호트 당 3명의 환자를 등록할 것이다. MTD를 결정하기 위해 치료의 첫 번째 주기(28일) 동안 용량 제한 독성(DLT)을 평가할 것이다. 안전성 평가 기간 내에 DLT가 없다면, 연구자와 의학적 모니터 사이의 동의 후에 다음 코호트를 개시할 수 있다. DLT가 생긴다면, 코호트는 6명의 환자로 확장할 것이다. 2명 이상의 환자가 주어진 용량 수준 내에서 DLT를 가진다면, 용량은 추가로 상승되지 않을 것이지만; 더 낮은 용량이 연구될 것이다. 안전성, 내약성 및 관찰된 PK에 따라서 추가적인 투약 스케줄을 연구할 수 있다.

[0154]

이들 개개 요법을 임상 시험에서 연구한 것을 고려하면, 안전성 평가는 표준 용량 요법의 예상된 안전성 프로파일을 고려한다는 점에서 중요하다. 모든 치료 요법에 대해, 질환 진행과 관련된 임의의 독성은 DLT를 고려하지 않을 것이다. 연구 조합물의 1주기 동안 생긴 다음의 사건은, 약물 관련으로 여겨진다면 DLT를 고려할 것이다:

[0155]

38.5°C 이상의 발열(즉, 열성 호중구 감소증) 및/또는 보고된 감염에 의한 합병증을 수반한 등급 3 또는 4 호중구 감소증;

[0156]

최적의 요법(절식 연구 약물 및 GCSF 투여)에도 불구하고 7일 내에 해결되지 않는 등급 4 호중구 감소증;

[0157]

7일 내에 해결되지 않는 등급 4 혈소판 감소증 또는 출혈에 의한 합병증이 생긴 임의의 등급 3-4 혈소판 감소증;

[0158]

최적의 요법(절식 연구 약물 및 적혈구 수혈)에도 불구하고 7일 내에 해결되지 않는 등급 4 빈혈;

[0159]

연구 약물 독성에 기인하여 계획한 날짜의 14일 이내에 후속적 치료 과정을 시작하는 것의 불능;

[0160]

임의의 등급 3 내지 4 비-혈액학적 독성(지속 기간에서 2주 미만의 피로/무력증을 제외; 최적의 구토방지제 또는 설사 방지 요법으로 치료하든 아니든 72시간 미만으로 지속되는 구토 또는 설사; 또는 알칼리성 포스파타제

변화).

[0161] 등급 2 이상의 발작

[0162] 연구 약물의 제1 투약으로부터 8주마다 CT 스캔에 의해 평가한 RECIST v1.1 기준에 의해 결정된 바와 같이 질환 진행까지 환자를 치료할 것이다. 임상 시험을 위한 포함 및 제외 기준을 이하의 표 9에 요약한다.

표 9

포함 기준	제외 기준
<ul style="list-style-type: none"> 환자는 기대수명을 연장시킬 수 있는 공지된 표준 요법이 없는 암의 조직학적 또는 세포학적 확인을 받아야 함. ECOG 수행 상태 0 또는 1 종양 병변(들)은 피부부를 통한 생검의 다회 통과를 받을 수 있고, 환자는 필요한 치료전 및 치료 후 생검을 기꺼이 받아야 함 적절해야 함: 골수 기능 <ul style="list-style-type: none"> 조혈 성장 인자의 사용 없이 ANC > 1,500개 세포/μl 백혈구 계수 > 100,000개 세포/μl 헤모글로빈 > 9 g/dL 간 기능 <ul style="list-style-type: none"> 정상 혈청 총 빌리루빈 AST 및 ALT \leq 2.5 x ULN (간 전이가 존재하지 않는다면 \leq 5 x ULN는 허용됨) 신장 기능 <ul style="list-style-type: none"> 혈청 크레아티닌 \leq 1.5 x ULN 정상 ECG 18세 이상의 연령 사전 동의서를 이해하고 서명할 수 있음 사전 PARP 저해제 요법이 허용됨 사전 치료 페루목시톨 MRI 를 기꺼이 받음(환자는 그들이 철분 과다의 증거가 있다면 페루목시톨 MRI 를 받는 것으로부터 제외할 것이며, 페루목시톨 또는 임의의 다른 IV 철 제품에 대한 알려진 과민성, 다수 약물 알레르기의 보고된 이력 또는 그 외에 MRI 가 금지된 사람, 폐소공포증 또는 MRI 를 겪는 것과 관련된 걱정) 	<ul style="list-style-type: none"> 활성 CNS 전이 폐색이 수술적으로 치료된 원거리 에피소드가 아니라면, 소장 폐색 이력을 포함하는 임상적으로 유의한 GI 장애 사전 이리노테칸 요법; 또는 연구 치료의 제 1 투약의 6개월 내에 토폠테칸 요법 또는 베바시주맙 요법 연구 치료의 제 1 투약 전에 3주 내에, 또는 체계의 5 반감기 미만의 시간 간격 내에 사전 화학요법 또는 생물학적 요법 연구 치료의 제 1 투약의 4주 내에 사전 방사선 요법 골반 또는 다른 골수-보유 부위에 대해 방사선을 갖는 환자는 사례별로 기준에 따라 고려할 것이며, 골수 저장량이 적절한 것으로 고려되지 않는다면(즉, 방사선이 골수의 25% 초과) 제외할 수 있다 MM-398에 대해 알려진 과민성 활성 감염 임신 또는 모유 수유

[0163]

[0164] 5 용량 수준 각각에서 6명의 환자가 요구된다면, 시험의 용량 상승 부분은 30명까지의 환자를 필요로 할 수 있다. 추가적인 18명의 환자를 사용하여 생물학적 상관관계에 대한 벨리파립의 효과를 연구할 수 있다. 따라서, 증가의 최대 한도는 48명의 환자로 설정할 것이다.

[0165] 연구는 모든 고형 종양 유형을 포함하도록 제한하지만, 그러나, 본 연구를 위해 큰 관심을 갖는 특정 적응증은 다음을 포함한다: 자궁경부암, 난소암, 삼중 음성 유방암(TNBC), 비소세포 폐암(NSCLC), 소세포 폐암(SCLC), 위암, 췌장암 및 신경내분비 종양.

[0166] 본 명세서의 방법 및 용도는 또한 PARP 저해제에 대해 민감한 것으로 예측된 산발적 종양에서 발견되는 DNA 손상 반응(DDR) 경로 결핍증(또는 'BRCAness')의 증가된 빈도에 대해 주목한 것을 포함하는 다른 종양 적합성 유형에 적용될 수 있다. 앞서 언급한 바와 같이, 삼중 음성 유방암 및 고-등급 장액성 난소암에서 특히 발견되는 BRCA1 또는 BRCA2 결핍증은 PARP-저해제에 대해 세포를 감작화한다. 마찬가지로, 엔도뉴클레아제 XPF-ERCC1, 상동성 재조합 수선 단백질 감수분열 재조합 단백질 11(MRE11) 및 판코니 빈혈경로(FANC) 단백질을 포함하는 DDR 경로에 수반되는 다른 유전자 및 단백질의 기능 상실은 또한 PARP 저해제에 대해 세포를 감작화한다. 판코니 빈혈 경로 결핍증은 폐, 자궁경부 및 유방 및 난소암에서 입증되었다. 이들 및 다른 DDR 경로 결핍증은 PARP 저해제 요법을 위한 예측 바이오마커일 수 있고, 본 연구에서 소급적으로 연구될 것이다. 특히 벨리파립은 또한

FOLFIRI과 조합하여 BRCA-양성 및 BRCA 야생형 유방 및 난소암뿐만 아니라 위암을 포함하는 다수의 적응증에서 임상 활성을 입증하였다. 제안된 연구를 위해, 적응증은 그들의 높은 궁극적인 의학적 필요뿐만 아니라 앞서 언급한 전임상 및/또는 임상 경험에 기반하여 이리노테칸 및/또는 벨리파립에 대한 잠재적 민감성에 대해 선택하였다. PARP 저해제 올라파립은 최근에 BRCA+ 난소암에서 단일요법으로서 FDA 승인되었지만, 이 연구는 난소 환자 집단에서의 치료를 BRCA+ 환자로 제한하지 않을 것인데, 이는 조합 요법의 I상 연구이며, BRCA에 추가로 다른 DDR 경로 결핍증을 갖는 환자를 소급적으로 동정할 수 있기 때문이다.

[0167] 리포좀 이리노테칸 및 올라파립의 용도

[0168] MM-398은 (70mg/m² 이리노테칸 유리 염기와 동등한 대응하는 양의 이리노테칸 염산염 삼수화물에 기반한) 2주마다 80mg/m²의 용량으로 90분에 걸쳐 정맥내(IV) 주입에 의해 투여한다. 올라파립은 다음의 스케줄에 따라 가정에서 환자에 의해 1일 2회 경구로 공동투여한다(표 10).

표 10

[0169]

용량 수준 ¹	올라파립 용량 (mg BID)	올라파립 투약일	MM-398 용량 (mg/m ² q2w)*
1	100	제5일 내지 제12일; 제19일 내지 제25일	80, 제1일, 제15일
2	200	제5일 내지 제12일; 제19일 내지 제25일	80, 제1일, 제15일
3	200	제5일 내지 제12일; 제17일 내지 제25일	80, 제1일, 제15일
4	300	제5일 내지 제12일; 제19일 내지 제25일	80, 제1일, 제15일
5	400	제5일 내지 제12일; 제19일 내지 제25일	80, 제1일, 제15일

*= 80mg/m² MM-398 용량은 (이리노테칸 유리염기에 기반하여 70mg/m²와 동일한) 대응하는 양의 이리노테칸 염산염 삼수화물에 기반한다.

[0170] 실시예 7: 종양 생검에서 인산화된 H2AX의 측정

[0171] 인산화된 H2AX (γ-H2AX)는 DNA 수선 및 검사점 단백질, 예컨대 BRCA1, MRE11/RAD50/NBS1 복합체, MDC1 및 53BP1의 동원 및/또는 체류에서 중요한 역할을 한다. DNA 손상은 캄토테신에 대한 노출 후에 암세포에서 H2AX 인산화를 증가시키는 것으로 나타났다. PARP 저해제 화합물(들)이 MM-398로부터의 이리노테칸에 기인하는 DNA 손상 정도를 증가시킬 수 있다면, H2AX 인산화의 측정에 의해 검출 가능할 수 있다. 이전의 임상 연구에서 면역형광 분석을 사용하였다. 용이하게 접근 가능한 질환이 있다면, 환자 말초 혈액 단핵구 세포(PBMC), 모공 및/또는 종양 생검 샘플을 수집할 것이다. γ-H2AX 수준에 의해 측정된 약력학적 반응 사이의 관계를 적절하다면 피셔 검정(Fisher's test) 또는 윌콕슨 순위합 검정(Wilcoxon rank sum test)에 의해 평가할 수 있고; 이 평가를 MTD +/-에서 최대 2 용량 수준으로 행할 것이다(도 18).

표 11

[0172]

생검 및 대응 샘플에 대한 스케줄					
용량 수준		PARPi 용량 (mg BID)	PARPi 투약일	MM-398 용량 (mg/m ² q2w)	PD 마커에 대한 생검(am)
1		100	제5일 내지 제12일; 제19일 내지 제25일	80, 제1일, 제15일	--
2		200	제5일 내지 제12일; 제19일 내지 제25일	80, 제1일, 제15일	--
3		200	제3일 내지 제12일; 제17일 내지 제25일	80, 제1일, 제15일	제1일, 제5일, 제9일
4		300	제3일 내지 제12일; 제17일 내지 제25일	80, 제1일, 제15일	제1일, 제5일, 제9일
5		400	제3일 내지 제12일; 제17일 내지 제25일	80, 제1일, 제15일	제1일, 제5일, 제9일
확인	A	MTD	제3일 내지 제12일; 제19일 내지 제25일	80, 제1일, 제15일	제1일, 제5일, 제9일
	B	MTD	제5일 내지 제12일; 제17일 내지 제25일	80, 제1일, 제15일	제1일, 제5일, 제9일

[0173] 실시예 8: 리포좀 이리노테칸으로부터 토포아이소머라제의 침착을 예측하기 위한 페루목시틀의 투여 및 검출

[0174] 도 19a 내지 도 19c는 FMX MRI가 MM-398에 대한 종양 반응을 위한 예측 도구일 수 있다는 것을 나타낸다. 도 19a는 MM-398 및 FMX가 1) 장기간 PK, 2) EPR 효과를 통해 종양 조직에서 침착하는 능력(즉, 누출 맥관구조), 및 3) 대식세포에 의한 흡수를 포함하는 유사한 특성을 가진다는 것을 나타내는 개략도. 따라서, MRI에 대한 FMX의 시각화는 MM-398 침착을 예측할 수 있다. (B) FMX 주사 24시간 후에 얻은 MR 영상으로부터의 표준 곡선을 이용하여 개개 환자 병변의 FMX 농도를 계산하였다. (C) 24시간에 병변으로부터의 FMX 신호를 FMX MRI 평가 가능한 병변에서 관찰한 중앙값에 대해 그룹화하고 나서, CT 스캔에 기반한 병변 크기의 최고의 변화와 비교하였다(9명의 환자로 부터의 입수 가능한 데이터; 총 31개의 병변).

[0175] MM-398의 I상 연구는 또한 종양-관련 대식세포(TAM) 함량 및 MM-398 침착을 예측하기 위한 자기 공명(MR) 영상화의 실행 가능성을 시험하였다. TAM은 종양 미세환경 내에서 MM-398의 침착, 체류 및 활성화에서 중요한 역할을 하는 것으로 나타난다. 이 임상 연구에서, 페루목시톨(FMX)(폴리글루코스 솔비톨 카복시메틸에테르 코팅한 초상자성 산화철의 미세입자 제제)을 영상화 조영제로서 사용하였고, FMX 주사 후 1시간, 24시간 및 72시간에 MR 영상을 얻었다. FMX는 만성 신장병을 갖는 성인 환자에서 철 결핍 빈혈의 치료를 위해 지시된 승인 요법이며; 그러나 철 결핍이 없는 암 환자의 증가된 수는 대식세포 함량 및 맥관구조를 시각화하기 위한 조영제로서 FMX를 투여하였다. MM-398과 같이, FMX는 또한 직경이 대략 17 내지 31nm인 나노입자이다. 종양 침투성은 MM-398 효능에서 중요한 인자가 되는 것으로 예측되었기 때문에, FMX는 리포솜 침착에 대한 대용물로서 사용하기 위해 연구하였다(도 19a). FMX의 이점은 이 제제가 불량한 약물 흡수 때문에 MM-398에 반응할 가능성이 더 적은 환자를 확인하게 한다는 점이다. 진단 검사로서 페루목시톨은 달리 범주화되지 않은 MM-398이 상당히 유리한 환자 집단의 검출을 가능하게 한다.

[0176] 인간 임상 시험 연구로부터의 MRI 결과는 종양 병변 내에 침착하는 FMX의 양이 정량화될 수 있고(도 19b), 이는 MRI에 의한 종양 병변 페루목시톨 흡수와 MM-398에 대한 반응 사이에 상관관계가 존재한다는 것을 후속적으로 나타내었다는 것을 입증하였다(도 19c). 이 상관관계는 이제 I상 연구의 확장에서 추가로 연구 중에 있으며, MM-398 + 벨리파립의 시험을 위한 상관있는 영상 연구로서 포함시킨다.

[0177] FMX는 만성 신장 질환이 있는 성인 환자에서 철 결핍 빈혈의 치료를 위해 지시된 철 대체 제품이다. 적응증으로서 승인되지 않았지만, 페루목시톨을 또한 암환자에서 조영제로서 사용하였고, 본 연구에서 있는 그대로 이용할 것이다. 제1일 주기 1의 적어도 2일 전에(최대 8일전) 단일 용량의 5mg/kg FMX를 정맥내 주사에 의해 투여할 것이다. 총 단일 용량은 510mg을 초과하지 않을 것이며, 최대값은 단일 용량의 FMX를 승인하였다. 이 투약 스케줄은 3 내지 8일 간격으로 510mg의 2회 용량을 권장하는 승인 라벨보다 덜 강력하지만; 그러나 FMX는 철 결핍증을 위한 대체 제품과 대조적으로 본 연구에서 조영제로서 사용 중이기 때문에, 저용량이 더 적절하다. 2일에 걸쳐 각각의 환자에 대해 3가지 MRI를 수행할 것이다. 모든 환자는 FMX 전에 획득한 기준 영상 및 FMX 투여가 끝나고 1 내지 4시간 후에 획득한 제2 영상을 가질 것이다. 모든 환자는 앞과 동일한 프로토콜 및 순서를 이용하여 24시간 FMX-MRI를 위해 다음날 복귀할 것이다. 각각의 환자는 스캔 간의 가변성을 감소시키기 위해 동일한 스캐너 상에서 그들의 FMX-MRI를 완료하는 것이 필요할 것이다. 환자 질환의 위치에 의해 스캐닝할 신체 면적을 결정할 것이다. T1-, T2- 및 T2*(가중치 부여 순서)에 대한 종양 및 기준 조직의 영상 품질 및 신호 특징에 대해 각각의 MRI 연구를 평가할 것이다. 일단 각각의 환자로 부터의 영상의 완전한 세트를 받으면, 정량적 검토를 수행하고, 분석을 위해 정량적 실험실로 보낼 것이다. 상기 기재한 것과 유사한 방식으로 데이터를 분석할 것이다.

표 12

영상화 상관관계		
상관적 목표	영상화 기법	스캔한 기관(들) 및 스캔 시간
페루목시톨(FMX) 흡수	MRI	질환 부위; 주기 1 제1일 전에 대략 2 내지 6일에 3가지 스캔을 완료하였다. 스캔 시점: -기준(FMX 주입 직전) -1시간(FMX 주입 후) -24시간(FMX 주입 후)
히스톤 감마-H2AX(포미에(Pommier), DTB-CCR; 도로쇼(Doroshov), 레이도스(Leidos))	면역형광 현미경 ELISA(개발 중)	- 치료 전 그리고 치료 동안 종양 생검. - 치료 동안의 모낭. 치료 전 및 치료 동안의 PBMC

[0179] 영상화 상관관계 연구

- [0180] 환자는 그들이 임의의 다음 기준을 충족하지 않는다면, FMX 영상화 연구에 참여할 수 있을 것이다:
- [0181] o 다음으로 결정하는 철분 과다의 증거:
 - [0182] • 45% 초과 의 음식 트랜스페린 포화 및/또는
 - [0183] • 혈청 페리틴 수준 > 1000ng/ml
- [0184] o 임의의 다음에 대한 알레르기 반응의 이력:
 - [0185] • 페루목시톨 주사를 위한 완전한 처방 정보에서 기재한 바와 같은 페루목시톨과 유사한 화합물 또는 임의의 그 의 성분
 - [0186] • 임의의 IV 철 대체 제품(예를 들어, 비경구 철, 텍스트란, 철-텍스트란 또는 비경구 철 다당류 제제)
 - [0187] • 다제 약물
- [0188] o MRI를 받을 수 없거나 또는 그 외에 MRI의 사용이 금지됨(예를 들어, 잘못된 금속의 존재, 심박 조정기, 통증 펌프 또는 다른 MRI 부적합 장치; 또는 폐소 공포증 이력 또는 겪고 있는 MRI와 관련된 근심)
- [0189] 환자가 FMX-MRI에 동의한다면, 환자는 페루목시톨 주입을 받고, MM-398 치료를 시작하기 대략 2 내지 6일 전 (FMX 기간)에 필요한 FMX-MRI 스캔을 겪는다. FMX는 5mg/kg의 용량으로 최대 510mg까지 투여할 것이다. 모든 다른 투여 양상은 마지막 페루목시톨 처방 정보와 일치될 것이다. 상술한 FMX-MRI 프로토콜은 연구 영상화 매뉴얼에 포함할 것이다. 요약하면, 각각의 환자는 스캔간 가변성을 감소시키기 위해 동일한 스캐너 상에서 그들의 FMX-MRI를 완료하는 것이 필요할 것이다. T1-, T2- 및 T2*(가중치 부여 순서)에 대한 종양 및 기준 조직의 영상 품질 및 신호 특징에 대해 각각의 MRI 연구를 평가할 것이다. 일단 각각의 환자로부터의 영상의 완전한 세트를 받으면, 정량적 검토를 위해 영상을 뷰팅 워크스테이션(viewing workstation)에 부하할 것이며, 이어서, 분석을 위해 정량적 실험실(중심 영상화 CRO에 의해 조절)로 보낼 것이다.
- [0190] 다수의 MR 영상을 다양한 시점에 FMX 기간의 제1일 내지 제2일에 수집할 것이다: FMX 주입 전에 획득한 기준 영상, FMX 투여의 마지막 후에 1 내지 4시간에 생기는 제2 영상, 및 제1일과 동일한 프로토콜 및 순서를 이용하여 FMX 후 대략 24시간의 제3 영상. 스캐닝될 신체 면적은 환자 질환의 위치에 의해 결정할 것이고; 상술한 지시사항을 연구 영상화 매뉴얼에서 기재할 것이다.

[0191] **실시예 9: 5-플루오로유라실 및 류코보린과 조합한 리포솜 이리노테칸의 임상 용도**

[0192] MM-398의 임상 효능을 또한 겐시타빈-난치성 전이성 췌장암 환자에서 입증하였다: 무작위, 3상, 국제 연구 (NAPOLI-1)에서, MM-398은 5-플루오로유라실/류코보린(5-FU/LV)과의 조합물로 제공되며, 5-FU/LV 치료 단독에 비해 전체 생존(overall survival: OS)을 상당히 연장시켰다. MM-398-함유 아암(arm)에 대한 중앙값 OS는 6.1개월이며, 대조군 아암에 대한 4.2개월에 비교하였다(HR=0.67, p=0.0122). MM-398에서의 활성 억제학적 성분이 이리노테칸이기 때문에, 안전성 프로파일은 예상한 바와 같이 이리노테칸과 정량적으로 유사하였고, 여기서 대부분의 통상적인 이상 반응($\geq 30\%$)은 구역, 구토, 복통, 설사, 변비, 식욕 부진, 호중구 감소증, 백혈구 감소증(림프구감소증을 포함), 빈혈, 무력증, 발열, 체중감소 및 탈모(이리노테칸 포장 삽입물)이다. 표 14는 NAPOLI-1 연구로부터 MM-398 + 5-FU/LV로 치료한 환자의 3등급 또는 더 높은 안전성 데이터의 요약을 제공한다. 표 13은 비교를 위해 I상 단일요법 연구에서의 독성을 제공한다.

표 13

[0193] I상 연구 동안 2주마다 80mg/m²의 용량으로 MM-398로 치료한 13명의 환자로부터의 가장 통상적인(>10%) 등급 3 또는 더 큰 이상 반응의 요약.

MM-398-01-01-02에서의 등급 3 이상의 이상반응	
	n(%)
설사	4(30.8)
저칼륨혈증	3 (23.1)
복통	2 (15.4)
빈혈	2 (15.4)
구역	2 (15.4)
호중구 감소증	2 (15.4)

표 14

[0194]

NAPOLI-1 III상 연구로부터의 등급 3 또는 더 높은 AE의 요약		
	MM-398 + 5-FU/LV ¹ (N=117)	5-FU/LV ² (N=134)
등급 ≥3 비-혈액학적 AE IN >5% 환자, % ³	%	%
피로	14	4
설사	13	5
구토	11	3
구역	8	3
무력증	8	7
복통	7	6
식욕감소	4	2
저칼륨혈증	3	2
고나트륨혈증	3	2
실험실 값에 기반한 3등급 이상의 혈액학적 AE, % ^{3,4}		
감소된 호중구 수	20	2
감소된 헤모글로빈	6	5
감소된 혈소판 수	2	0
¹ 용량: 46 h/400mg/m ² 5-FU/LV에 걸쳐 80mg/m ² MM-398 + 2400mg/m ² , q2w ² 용량: 24 h/200mg/m ² 5-FU/LV 매주 x 4에 걸쳐 2000mg/m ² , q6w ³ Per CTCAE Version 4 ⁴ 적어도 하나의 기준 후 평가를 받은 환자만을 포함한다		

[0195]

실시예 10: SN-38과 PARP 저해제 조합 치료 후 다양한 TNBC 세포주에 대한 세포 생존.

[0196]

표 15 및 16은 SN-38 및/또는 PARP 저해제에 의한 치료 후 세포 생존도를 결정하기 위해 다양한 삼중 음성 유방암(TNBC) 암 세포주에 대한 세포 생존의 시험관내 측정 결과를 제공한다. 표 15는 IC50 데이터를 제공하고, 표 16은 최대 사멸 데이터를 제공한다.

[0197]

이들 데이터를 생성한 실험을 384 웰 형식으로 수행하였다. 세포를 1000개 세포/웰로 플레이팅하고, 이어서, 24 시간 동안 인큐베이션시켰다. 이어서, SN-38 및/또는 4가지 상이한 PARP 저해제(탈라조파립 니라파립, 올라파립 또는 루카파립) 중 하나를 첨가하고 나서, 추가적인 24시간 동안 인큐베이션하고, 이어서, 웰을 PBS로 세척하여 약물을 제거하고, 새로운 배지를 웰에 다시 첨가하였다. 이어서, 플레이트를 72시간 기간 동안 인큐베이션시켰다. 72시간 인큐베이션 기간 후에, 배지를 제거하고 나서, 셀타이터-글로(CellTiter-Glo)(등록상표) 세포 생존도 분석(프로메가(Promega), 위스콘신주 매디슨에 소재)을 이용하여 제품 설명서에 따라 세포 생존도를 결정하였다. 도 3a 및 도 3b는 SN-38 및/또는 탈라조파립에 의한 처리 후에 각각 BT20 및 HCC38 유방암 세포주에서의 세포 생존도를 도시하는 선 그래프이다.

표 15

[0198]

IC50 log10(μM)							
실험 1	치료	세포주					
		BT20	SUM159PT	HCC38	HCC1187	HCC1806	BT549
	SN38	-0.18	-2.35	-2.80	-0.68	-2.08	-0.10
	니라파립	2.14	0.35	1.23	2.11	1.27	2.03
	SN38 및 니라파립(3μg/ml)	-0.67	-3.99	-0.12	-1.58	-2.80	-0.39
	SN38 및 니라파립(1μg/ml)	-0.70	-3.42	-4.09	-1.45	-2.62	-0.64
	SN38 및 니라파립(0.3μg/ml)	-0.71	-2.85	-4.23	-1.61	-2.55	-0.74
	SN38 및 니라파립(0.1μg/ml)	-0.61	-2.87	-4.05	-1.41	-2.52	-0.55

실험 2		세포주					
치료	BT20	SUM149PT	SUM159PT	HCC70	HCC1187	BT549	
SN38	-0.69	0.24	-2.39	-0.07	-0.64	-0.04	
올라파립	1.24	2.40	0.18	-4.2×10^7	2.41	2.04	
SN38 및 올라파립(3 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	-1.48	-0.19	-3.70	-0.58	-1.77	-0.55	
SN38 및 올라파립(1 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	-1.49	-0.34	-3.31	-0.49	-1.67	-0.48	
SN38 및 올라파립(0.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	-1.44	-0.18	-2.92	-0.50	-1.35	-0.35	
SN38 및 올라파립(0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	-1.29	-0.11	-2.92	-0.48	-1.56	-0.04	
실험 3		세포주					
치료	BT20	SUM149PT	SUM159PT	HCC38	HCC1954	BT549	
SN38	-0.37	0.27	-2.66	-2.89	-0.97	-0.05	
루카파립	1.27	1.68	-0.07	-0.07	1.60	1.75	
SN38 및 루카파립(3 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	-1.33	-0.16	-3.64	4.93	-1.22	-0.48	
SN38 및 루카파립(1 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	-1.47	-0.23	-3.28	-3.88	-1.33	-0.57	
SN38 및 루카파립(0.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	-1.48	-0.49	-3.23	-4.01	-1.51	-0.49	
SN38 및 루카파립(0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	-1.24	-0.10	-3.11	-3.29	-1.57	-0.52	
실험 4		세포주					
치료	BT20	SUM159PT	HCC38	HCC1187	HCC1954	SKBR3	
SN38	-0.24	-2.33	-2.75	-0.98	-0.65	-1.38	
탈라조파립	1.45	-1.03	-1.23	2.28	3.64	-2.8×10^4	
SN38 및 탈라조파립(3 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	-1.88	-4.01	-3.41	-1.79	-1.64	-2.05	
SN38 및 탈라조파립(1 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	-1.70	-4.01	-4.01	-1.79	-1.51	-2.65	
SN38 및 탈라조파립(0.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	-1.10	-4.01	-5.46	-1.94	-1.45	-2.23	
SN38 및 탈라조파립(0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	-1.36	-4.01	-2.87	-1.92	-1.29	-2.41	

표 16

최대 사멸							
실험 1		세포주					
치료	BT20	SUM159PT	HCC38	HCC1187	HCC1806	BT549	
SN38	100	97	96	90	93	95	
니라파립	100	97	100	98	100	100	
SN38 및 니라파립(3 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	100	100		89	91	94	
SN38 및 니라파립(1 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	100	100	93	93	92	92	
SN38 및 니라파립(0.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	100	99	100	89	92	92	
SN38 및 니라파립(0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	100	100	100	89	93	94	
실험 2		세포주					
치료	BT20	SUM149PT	SUM159PT	HCC70	HCC1187	BT549	
SN38	100	96	97	97	100	93	
올라파립	98	100	94	50	87	100	
SN38 및 올라파립(3 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	98	97	100	98	100		
SN38 및 올라파립(1 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	99	96	97	100	91	96	

	SN38 및 올라파립(0.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	100	98	99	100	99	94
	SN38 및 올라파립(0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	100	96	99	100	99	96
실험 3	치료	세포주					
		BT20	SUM149PT	SUM159PT	HCC38	HCC1954	BT549
	SN38	100	95	99	92	94	94
	루카파립	100	99	97	87	100	100
	SN38 및 루카파립(3 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	92	97	99		96	93
	SN38 및 루카파립(1 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	100	97	99	98	94	92
	SN38 및 루카파립(0.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	94	95	100	98	95	93
	SN38 및 루카파립(0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	96	100	97	97	93	94
실험 4	치료	세포주					
		BT20	SUM159PT	HCC38	HCC1187	HCC1954	SKBR3
	SN38	100	96	92	88	100	88
	탈라조파립	100	94	92		100	
	SN38 및 탈라조파립(3 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	100			89	93	90
	SN38 및 탈라조파립(1 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	90			89	94	89
	SN38 및 탈라조파립(0.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	93			89	94	100
	SN38 및 탈라조파립(0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	93			100	96	87

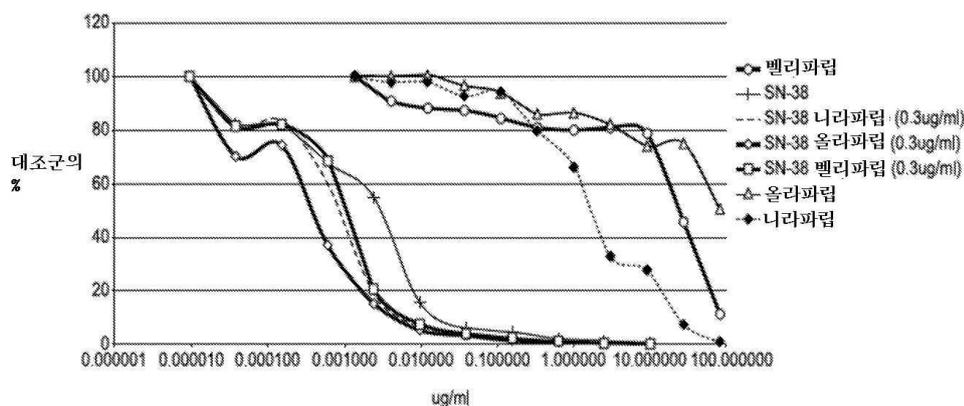
[0200]

본 발명은 이의 구체적 실시형태와 관련하여 기재하였지만, 이는 추가적인 변형을 할 수 있으며, 본 출원은 일반적으로, 본 발명이 속하고 본 명세서에 제시된 본질적인 특징에 적용될 수 있는 기술 내의 공지된 또는 관습적 실행 내에 있는 본 발명의 그리고 본 개시내용으로부터 이러한 벗어남을 포함하는 원칙에 따르는 본 발명의 임의의 변형, 용도 또는 개작을 아우르는 것으로 의도된다는 것이 이해될 것이다. 본 명세서에 지칭된 각각의 그리고 모든 미국, 국제 또는 다른 특허 또는 특허 출원의 개시내용은 본 명세서에 그의 전문이 참고로 포함된다.

도면

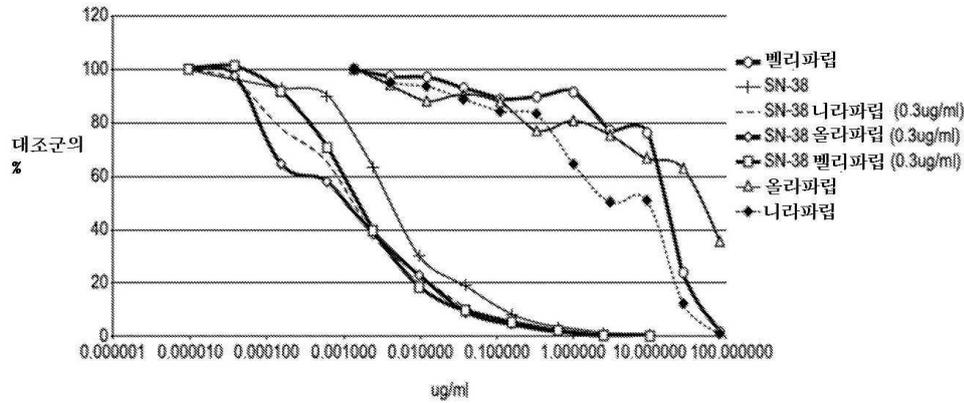
도면1a

SN-38로 그리고 상이한 PARP 저해제로 (0.33 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 24시간 동안 처리하고, 세척하고 나서, 추가 72시간 동안 새로운 배지와 함께 인큐베이션시킨 ME-180 세포 생존도 (384-웰 플레이트에서 1000개 세포/웰)



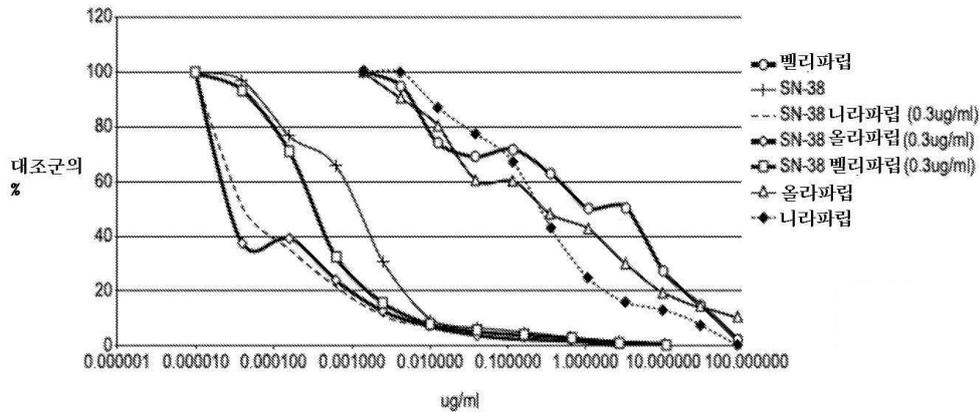
도면1b

SN-38로 그리고 상이한 PARP 저해제로 (0.33 ug/ml) 24시간 동안 처리하고, 세척하고 나서, 추가 72시간 동안 새로운 배지와 함께 인큐베이션시킨 MS-751 세포 생존도 (384-웰 플레이트에서 1000개 세포/웰)



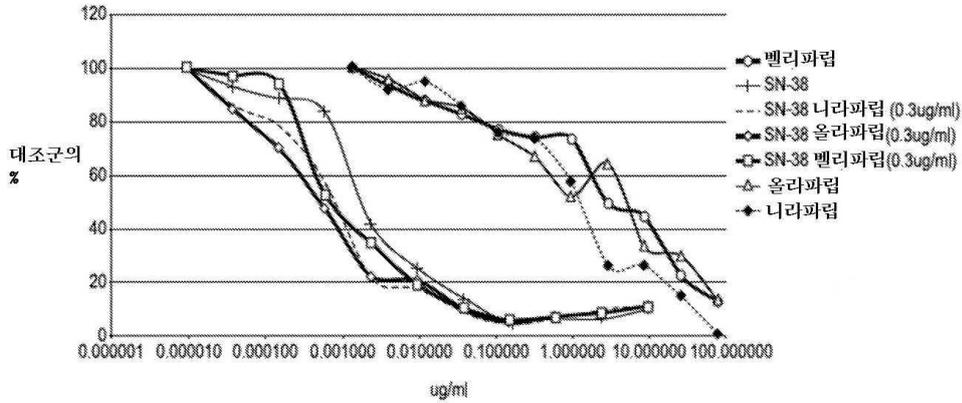
도면1c

SN-38로 그리고 상이한 PARP 저해제로 (0.33 ug/ml) 24시간 동안 처리하고, 세척하고 나서, 추가 72시간 동안 새로운 배지와 함께 인큐베이션시킨 C-33A 세포 생존도 (384-웰 플레이트에서 1000개 세포/웰)



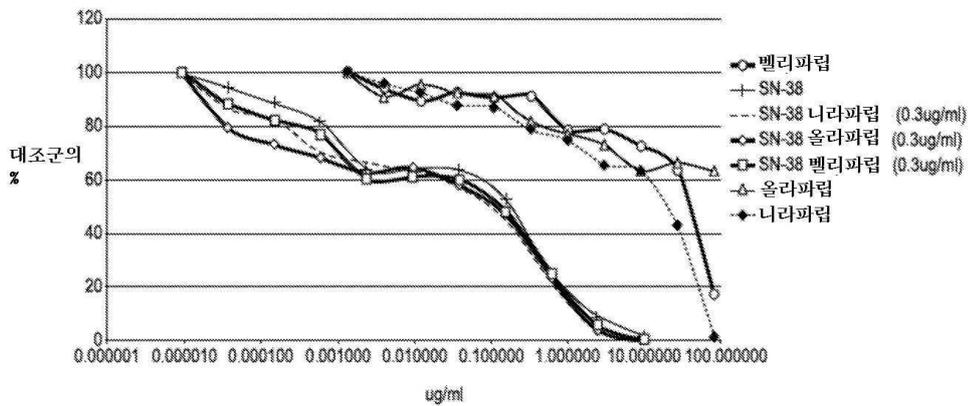
도면1d

SN-38로 그리고 상이한 PARP 저해제로 (0.33 ug/ml) 24시간 동안 처리하고, 세척하고 나서, 추가 72시간 동안 새로운 배지와 함께 인큐베이션시킨 SW756 세포 생존도 (384-웰 플레이트에서 1000개 세포/웰)

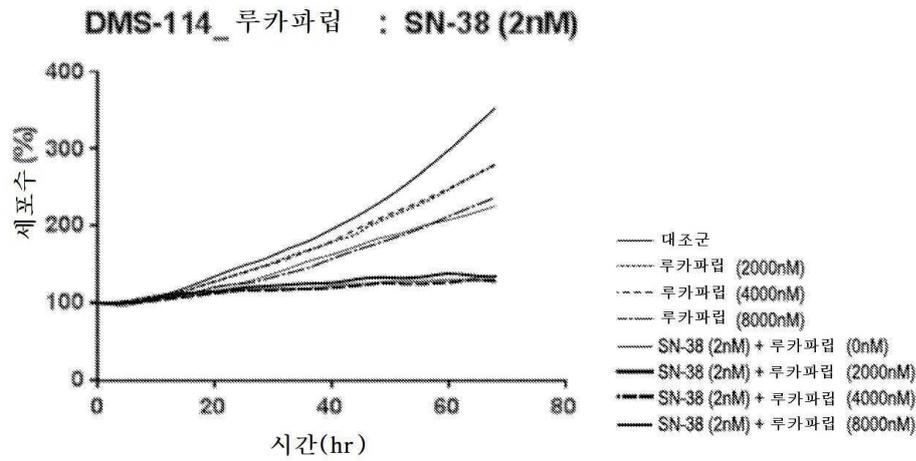


도면1e

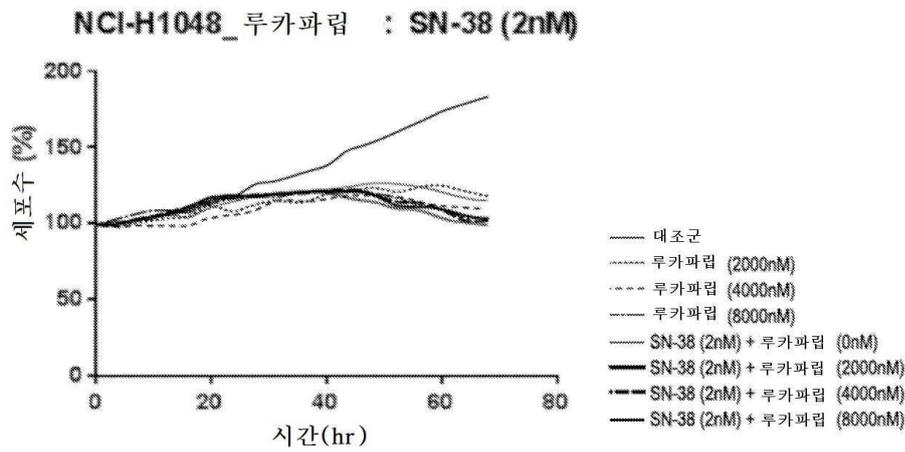
SN-38로 그리고 상이한 PARP 저해제로 (0.33 ug/ml) 24시간 동안 처리하고, 세척하고 나서, 추가 72시간 동안 새로운 배지와 함께 인큐베이션시킨 Sih1a 세포 생존도 (384-웰 플레이트에서 1000개 세포/웰)



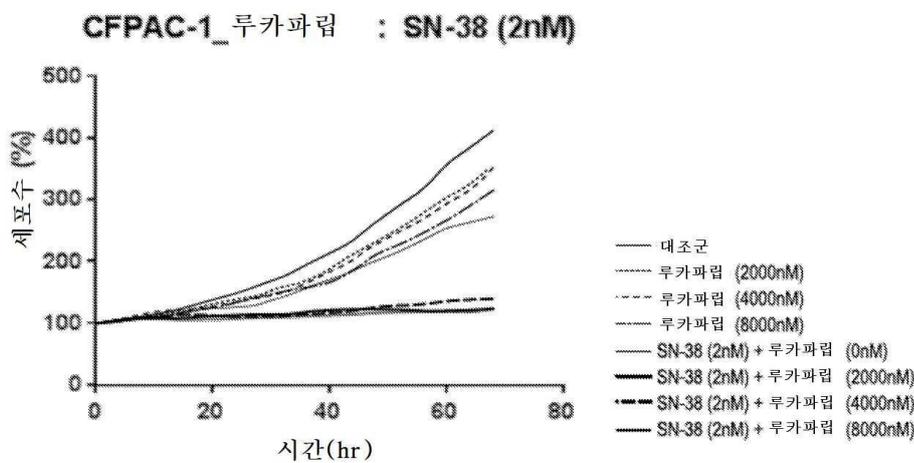
도면2a



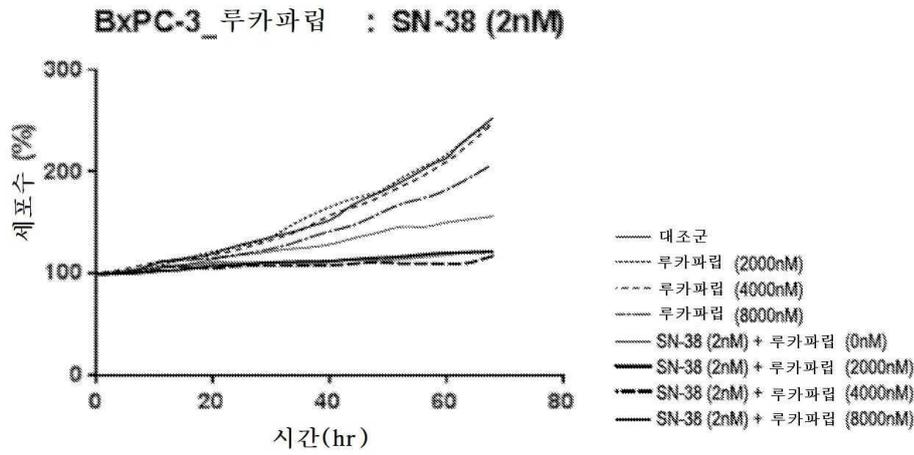
도면2b



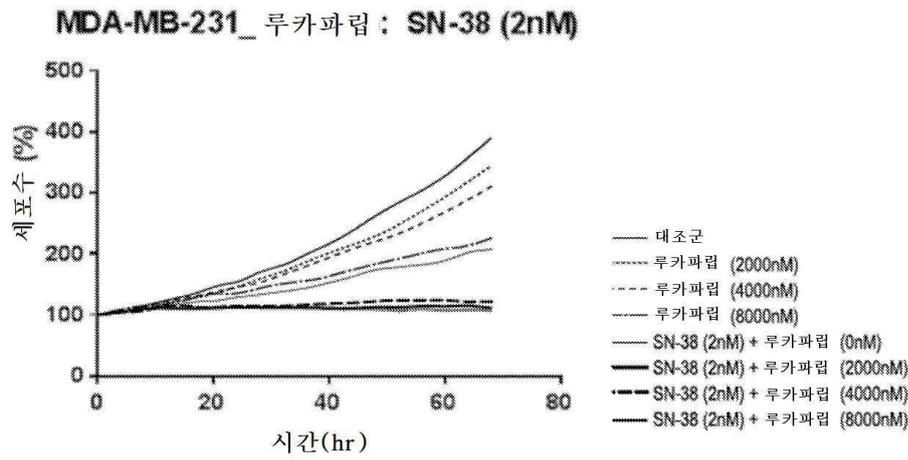
도면2c



도면2d

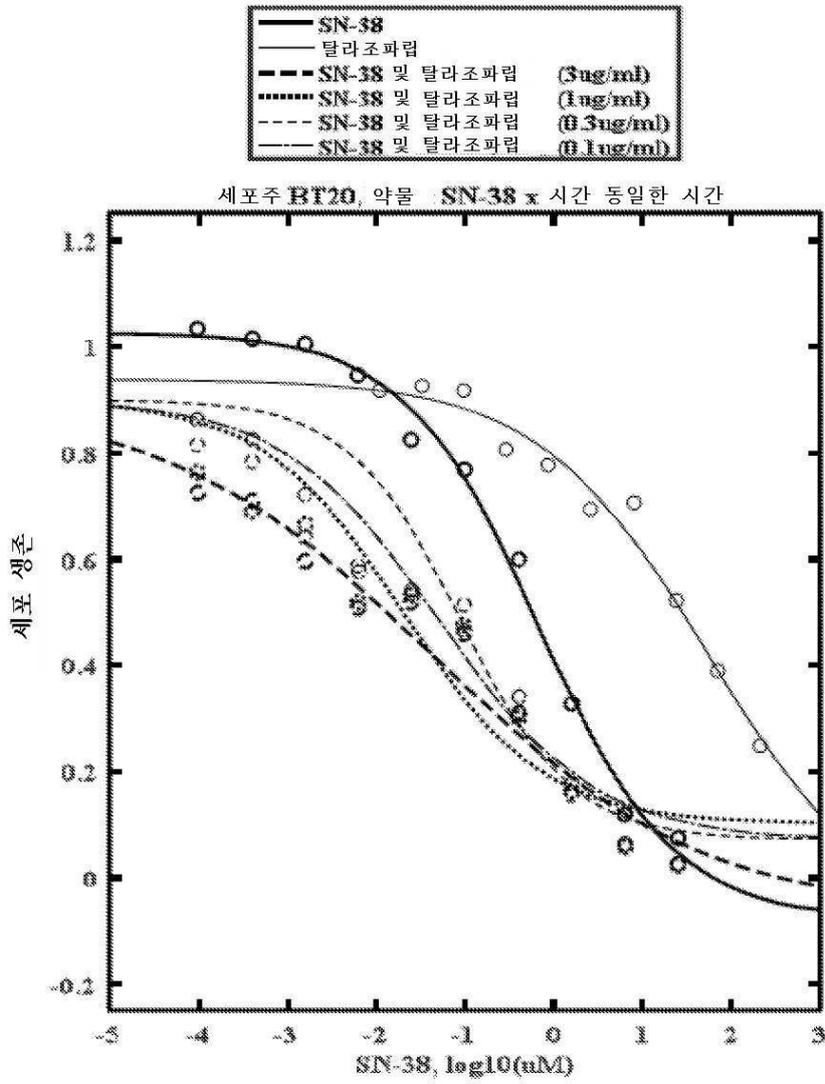


도면2e



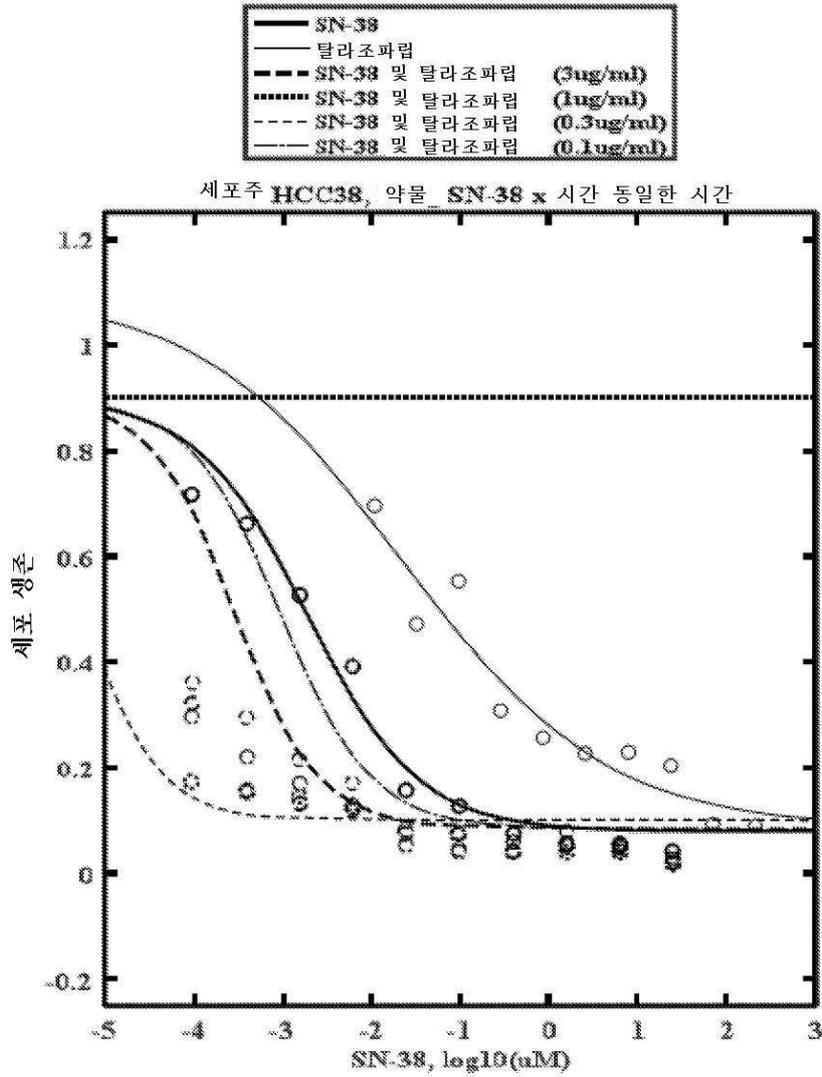
도면3a

SN-38 및 탈라조파립으로
처리한 BT20 세포 생존

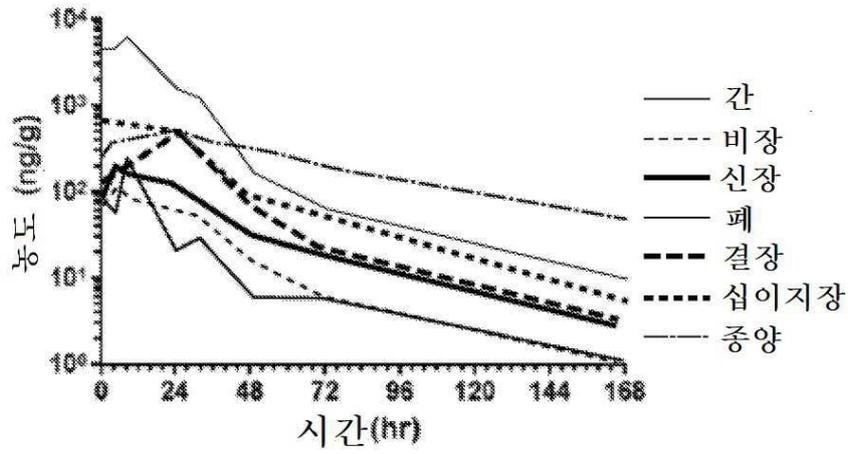


도면3b

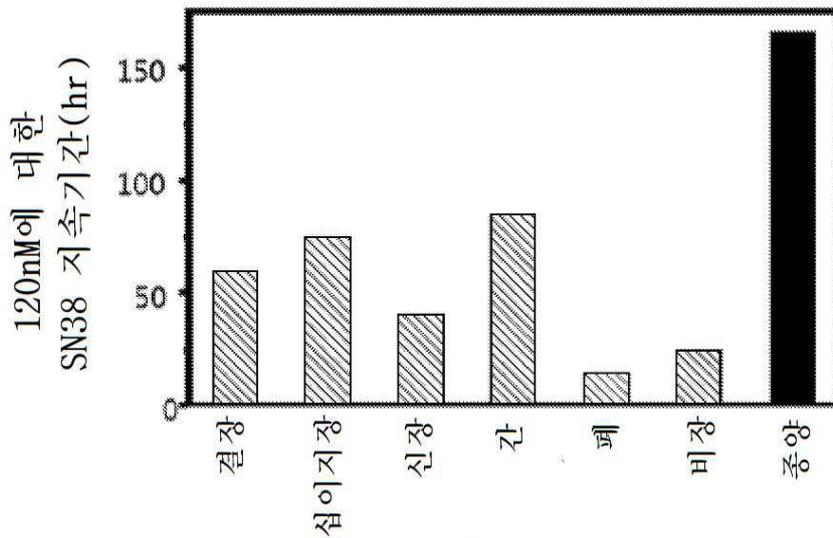
SN-38 및 탈라조파립으로
처리한 HCC38 세포 생존



도면4

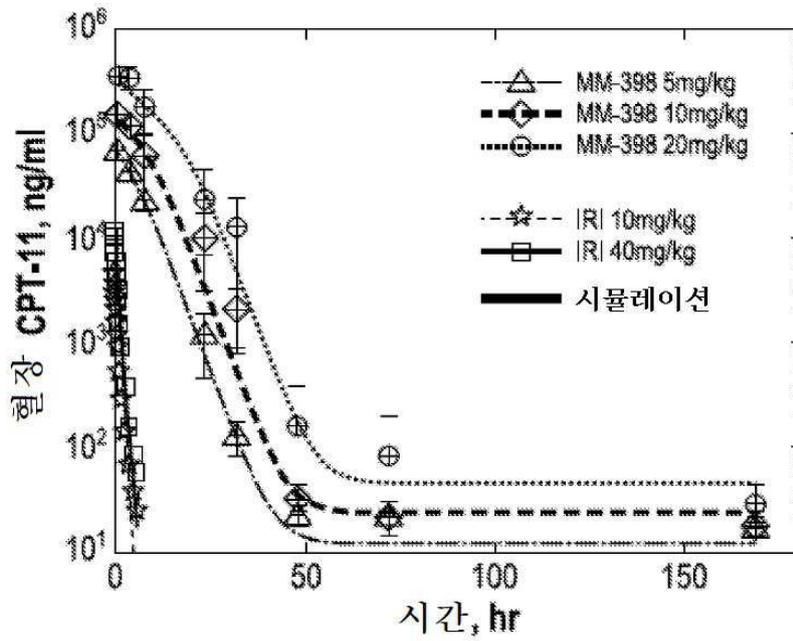


A

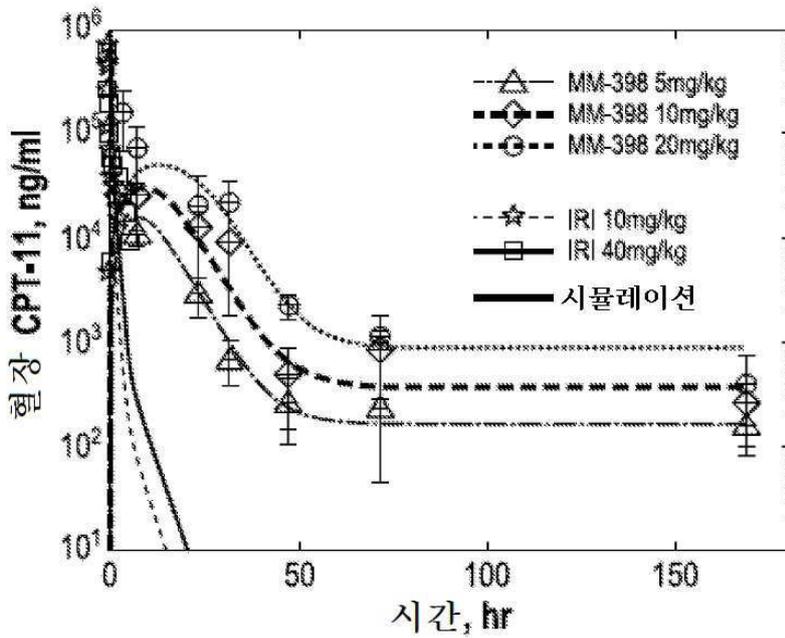


B

도면5a

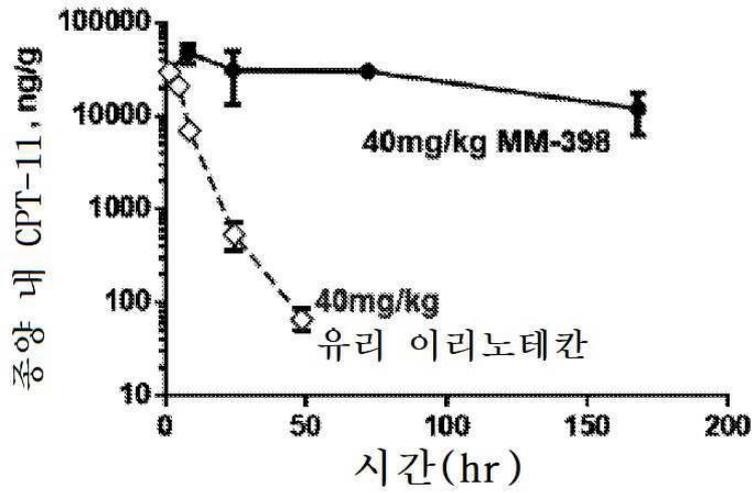


도면5b



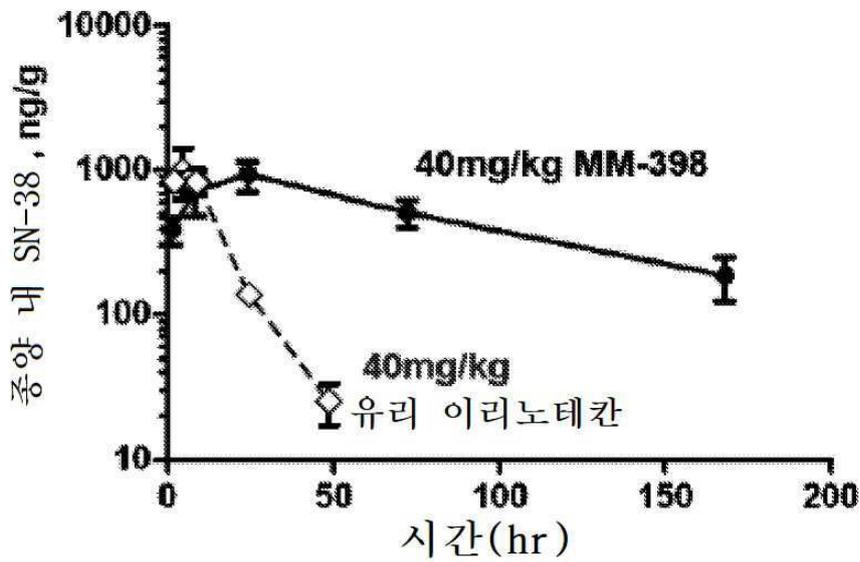
도면5c

이리노테칸(CPT-11)의
HT29 CRC 종양 수준

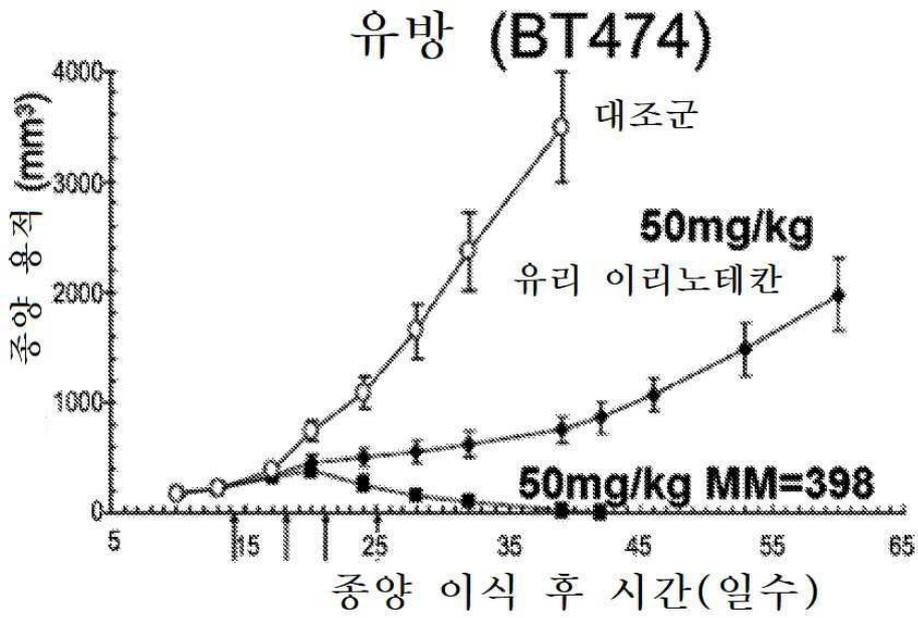


도면5d

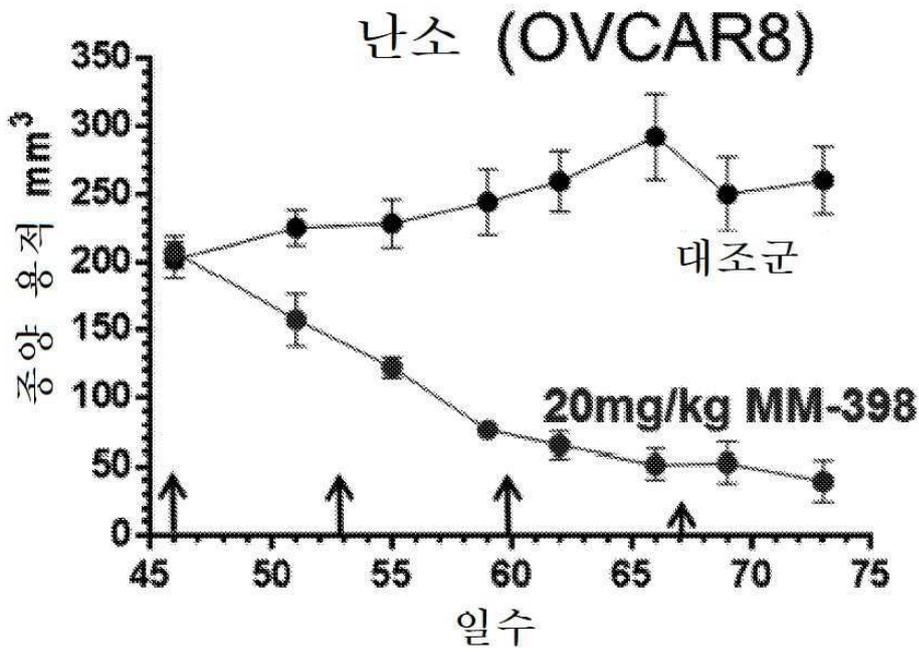
SN-38의 HT29 CRC
종양 수준



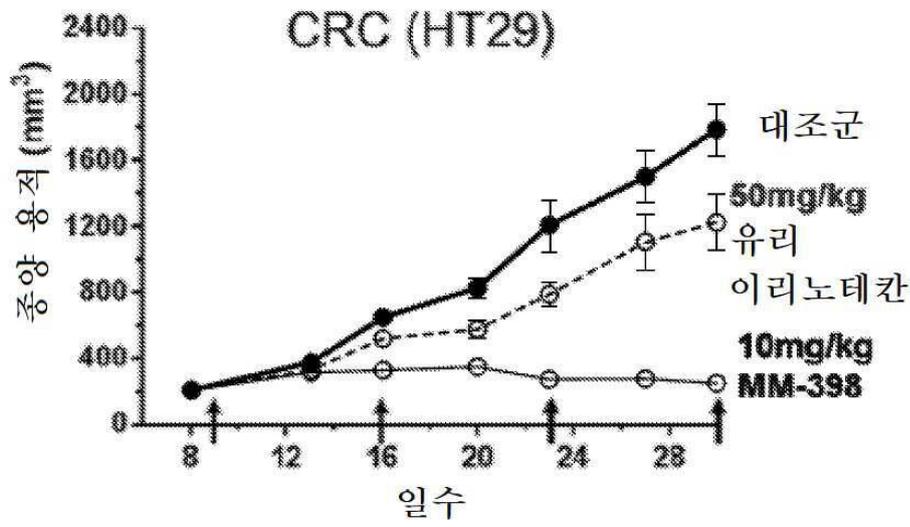
도면6a



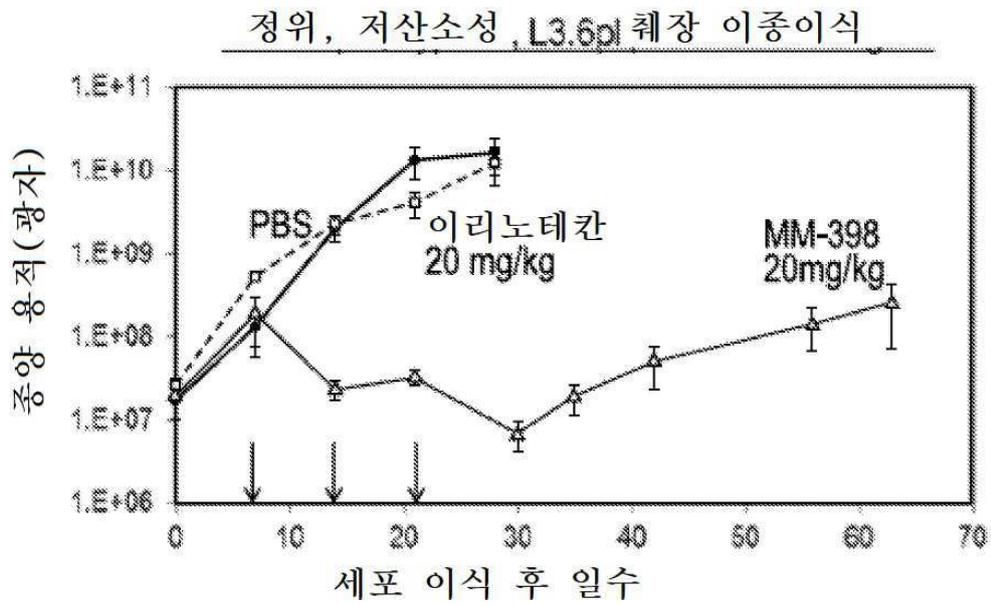
도면6b



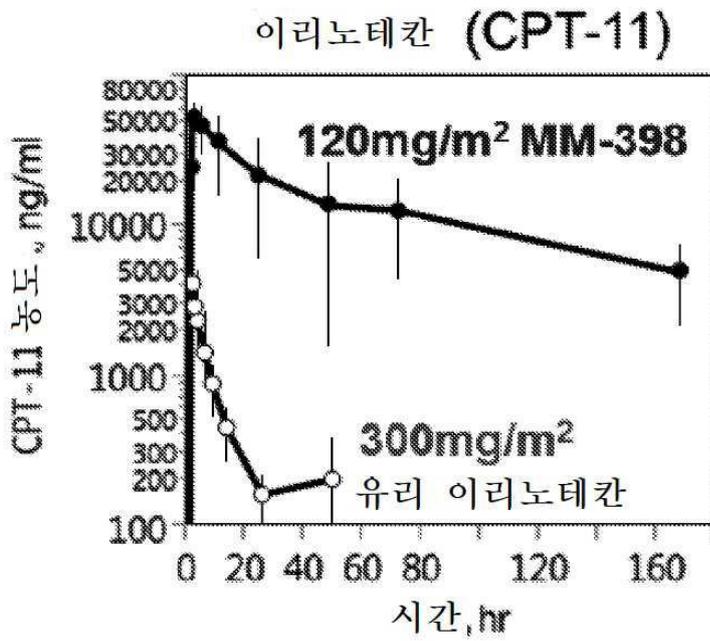
도면6c



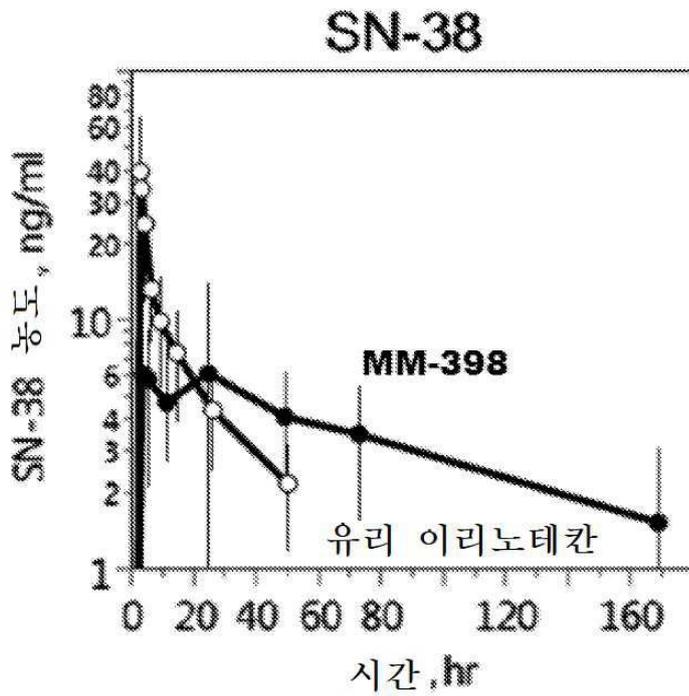
도면6d



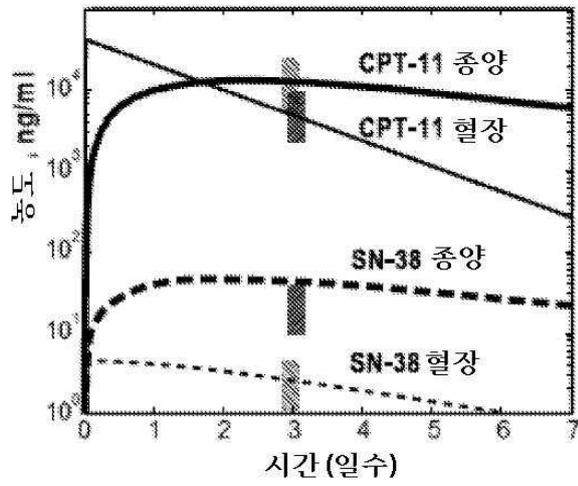
도면7a



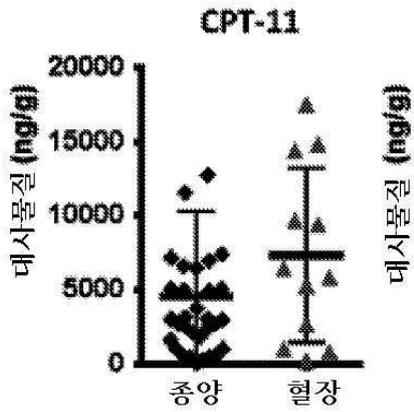
도면7b



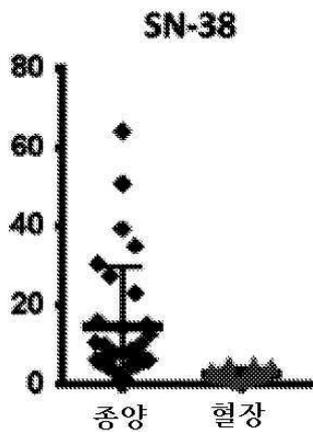
도면7c



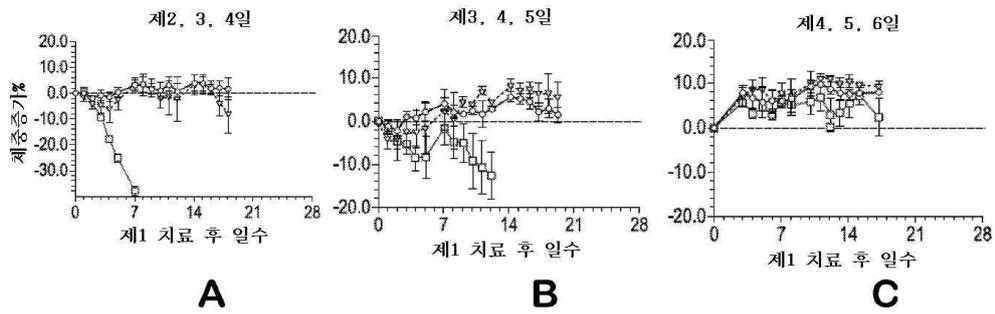
도면7d



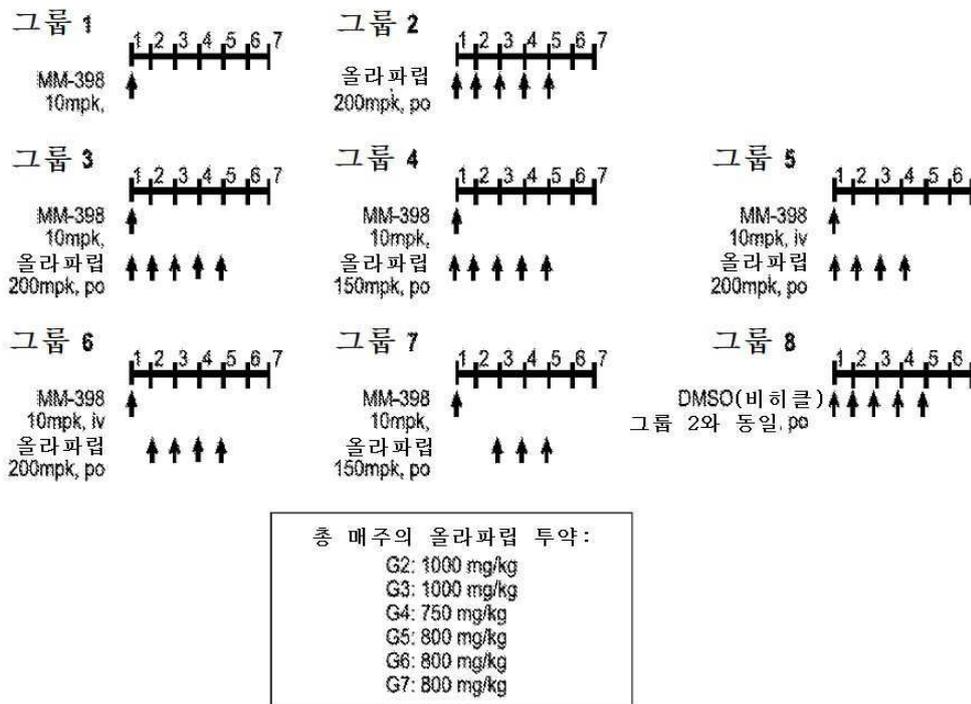
도면7e



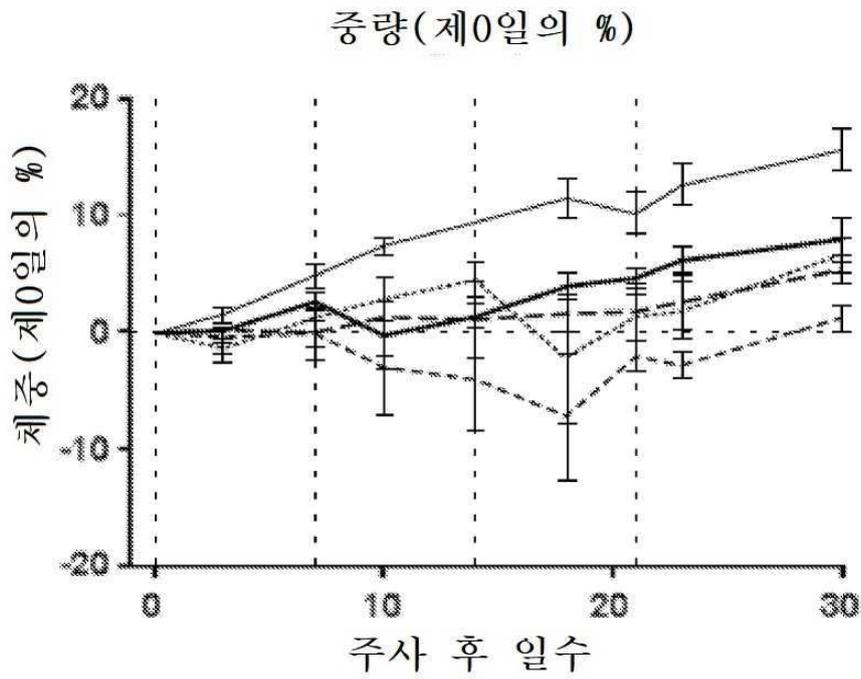
도면8



도면9

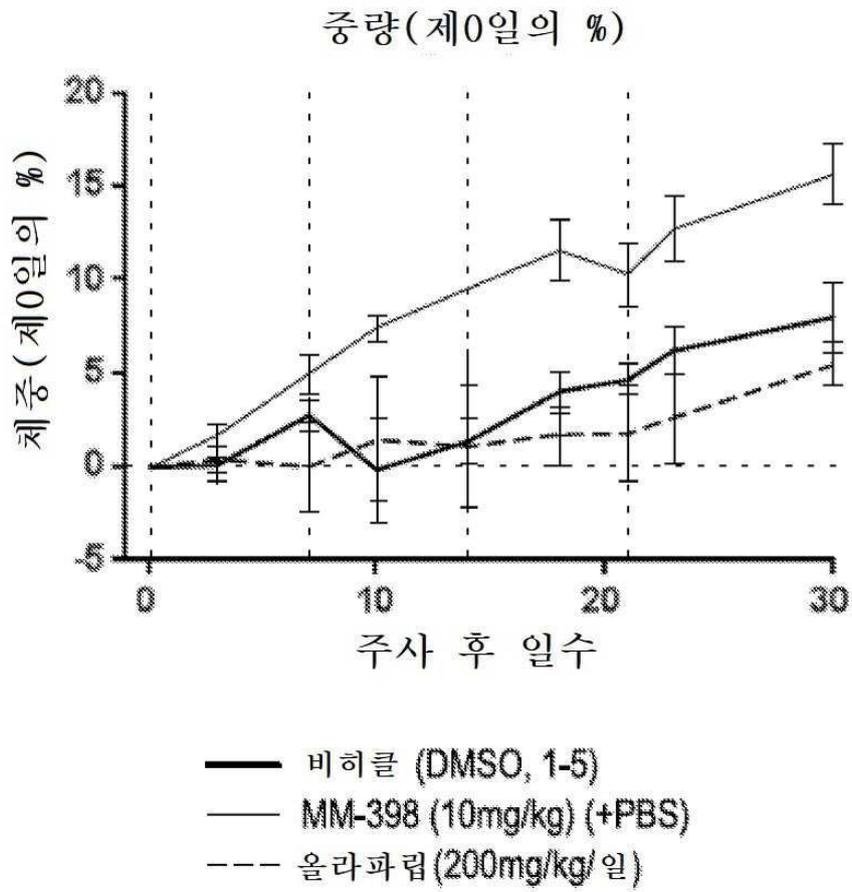


도면10a

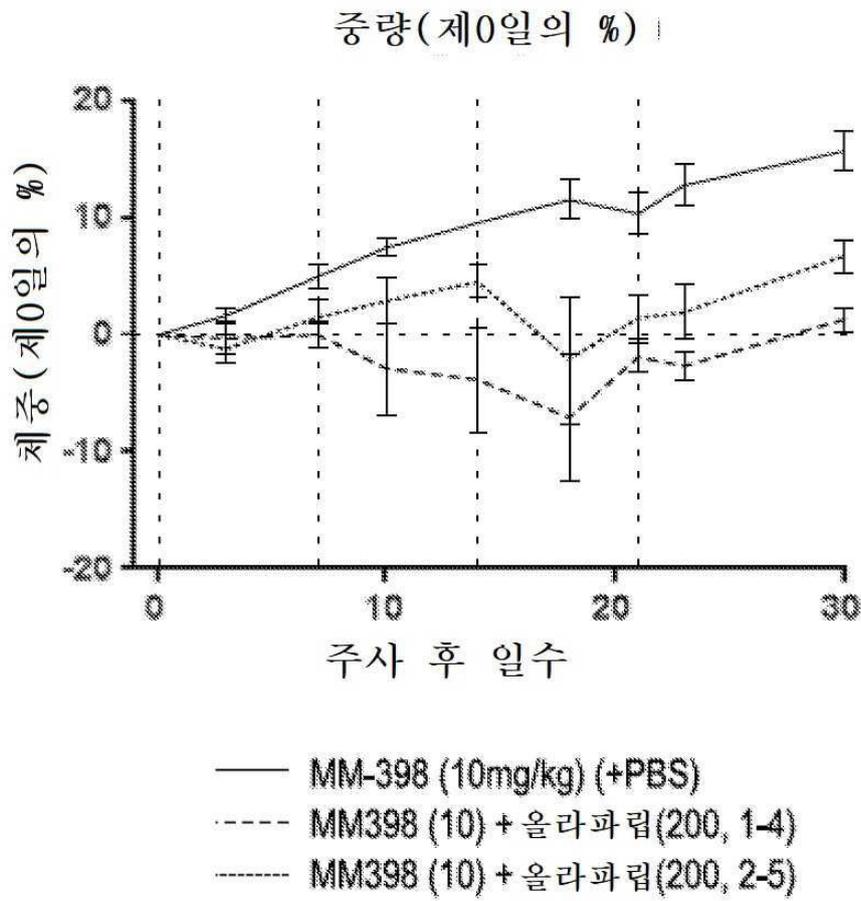


- 비히클 (DMSO, 1-5)
- - - MM-398 (10mg/kg) (+PBS)
- - - 올라파립 (200mg/kg/일)
- · - MM398 (10) + 올라파립(200, 1-4)
- · · MM398 (10) + 올라파립(200, 2-5)

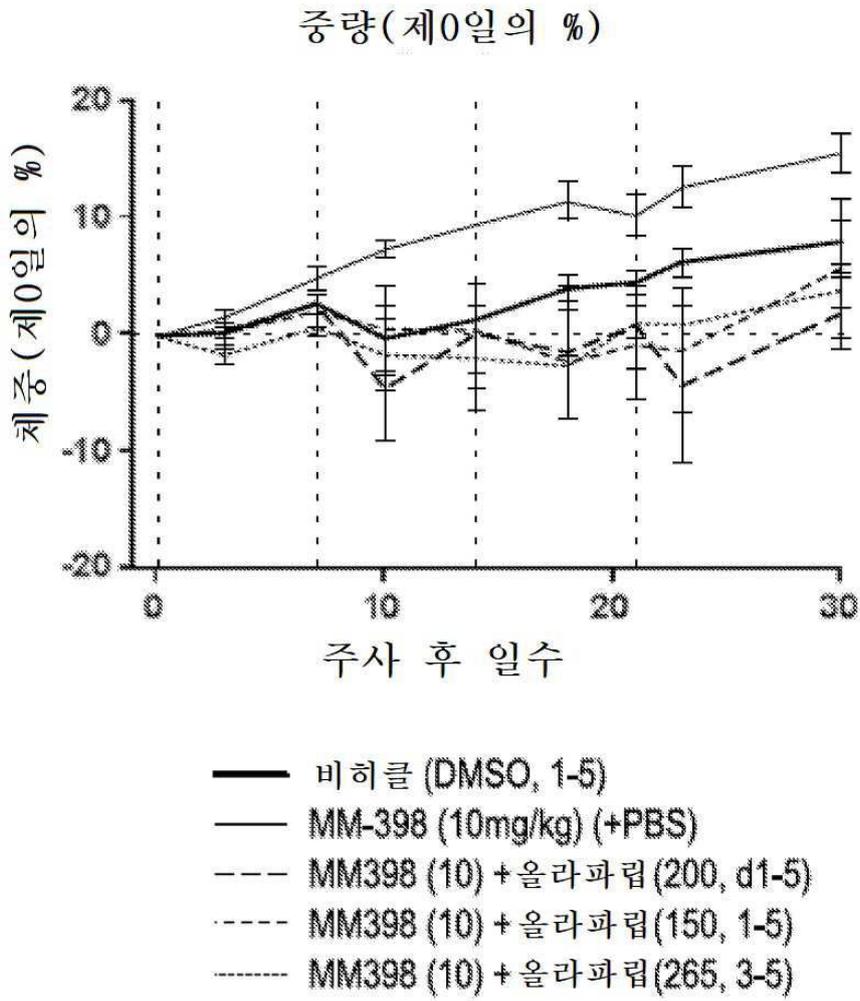
도면10b



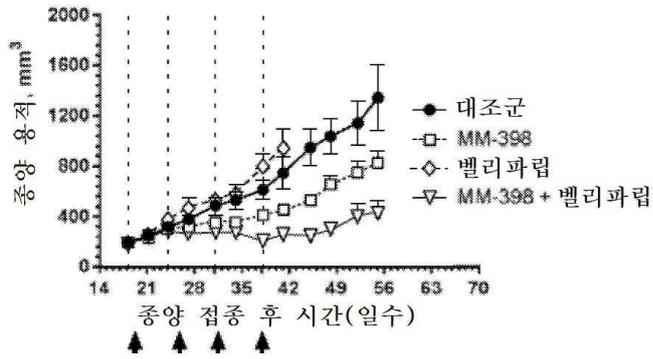
도면10c



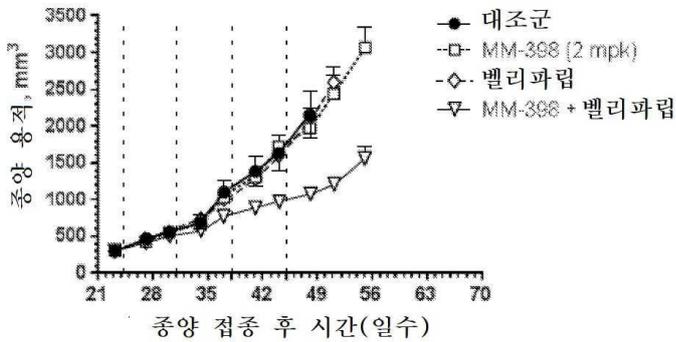
도면10d



도면11



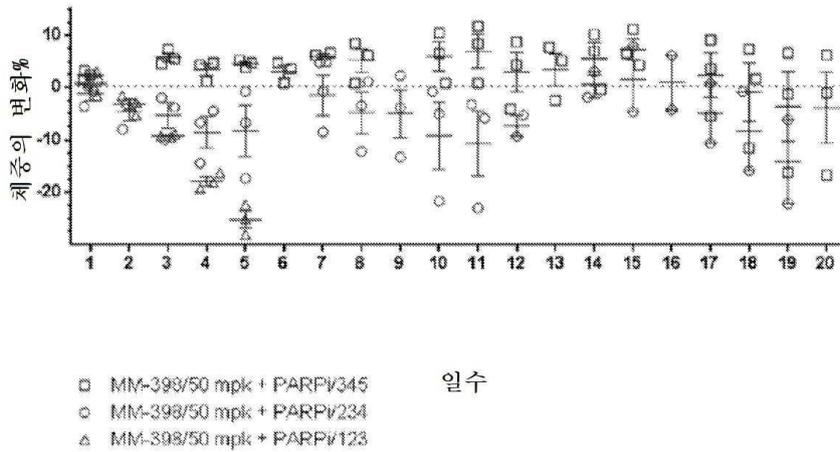
A



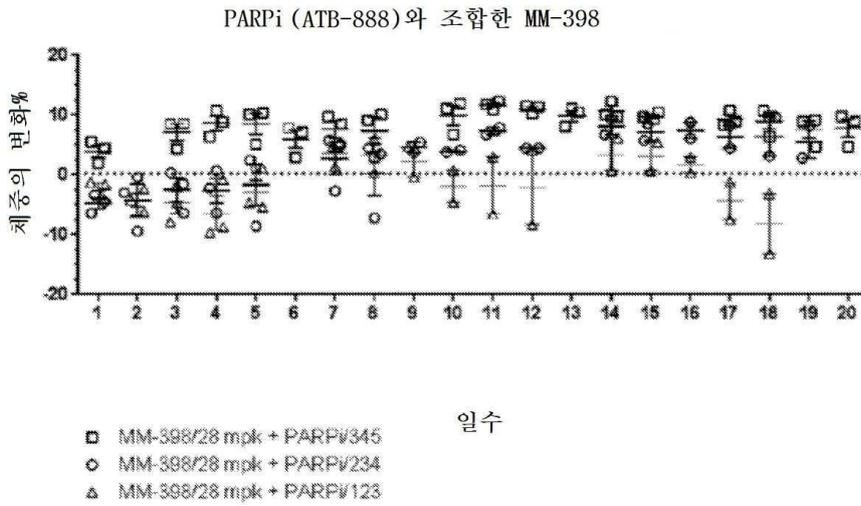
B

도면12a

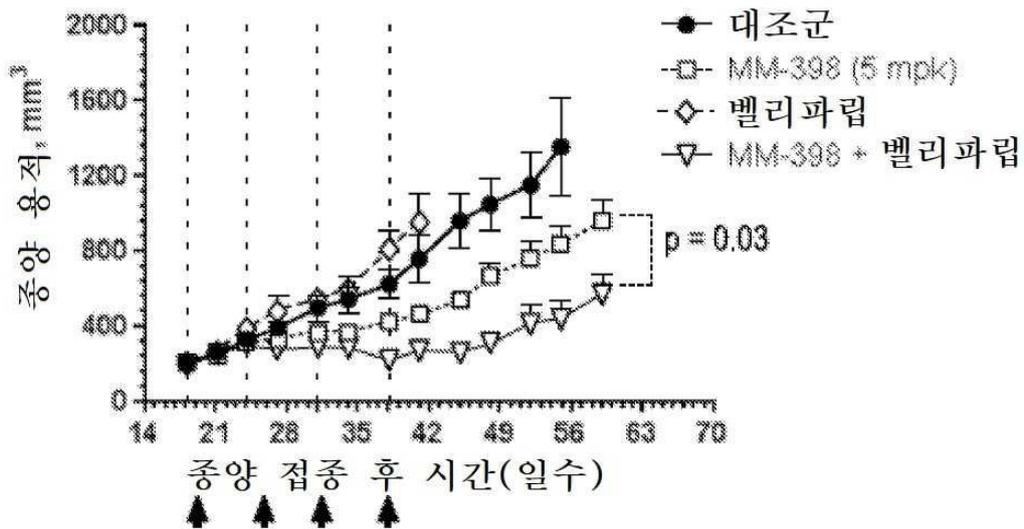
PARPi (ATB-888)와 조합한 MM-398



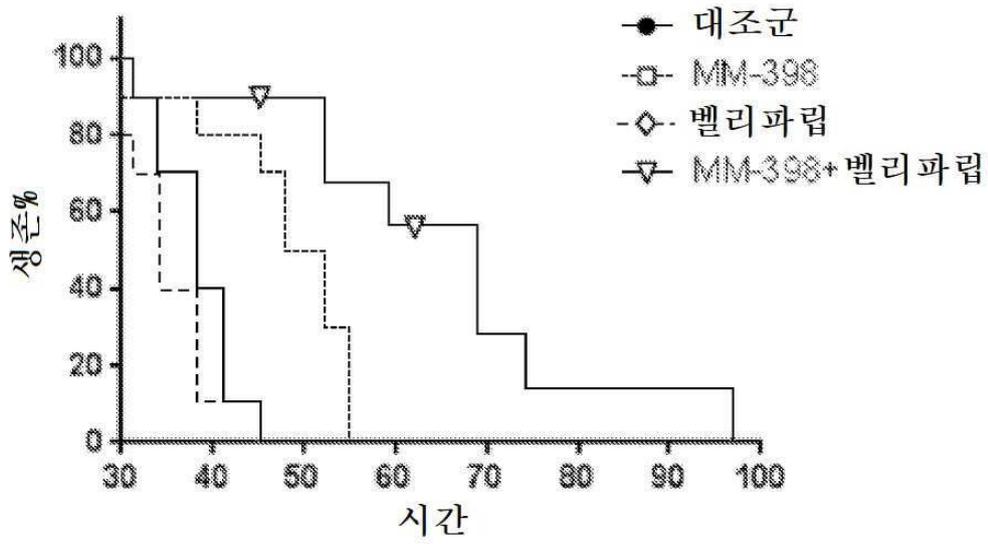
도면12b



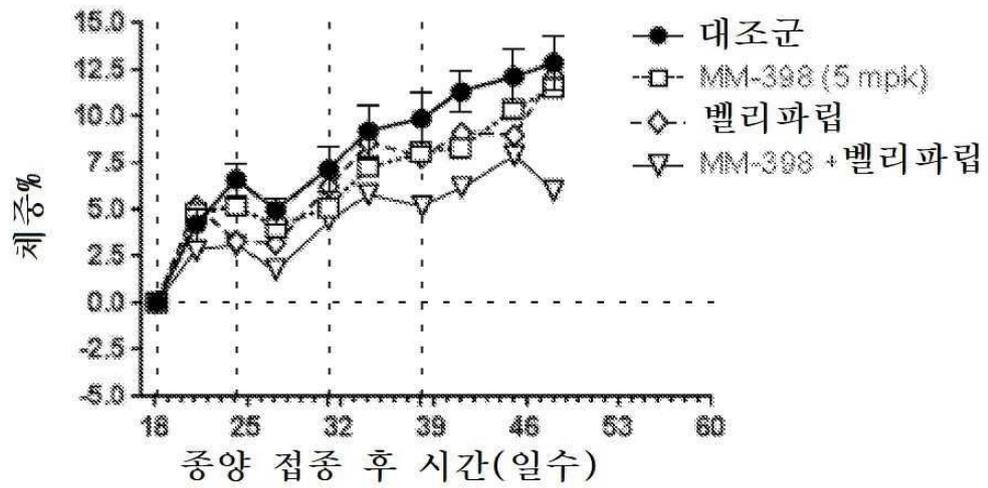
도면13a



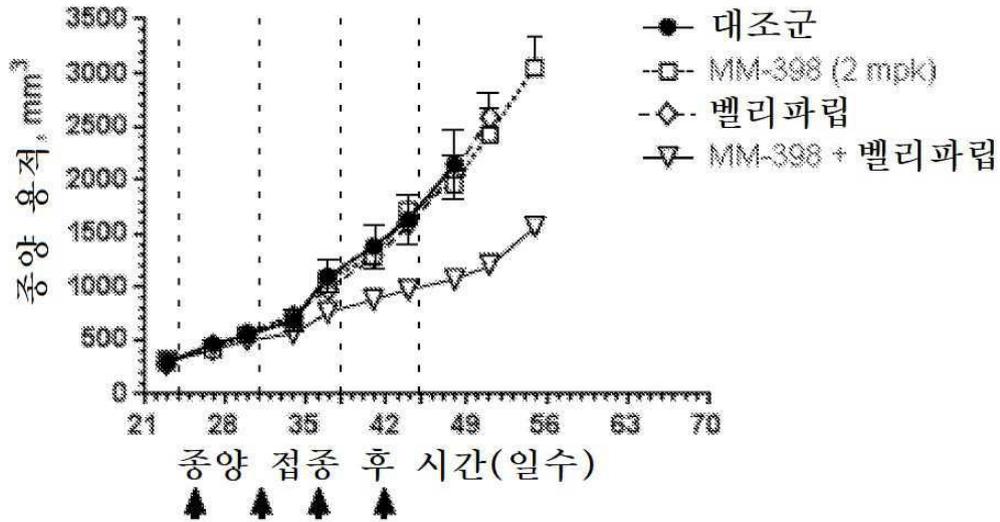
도면13b



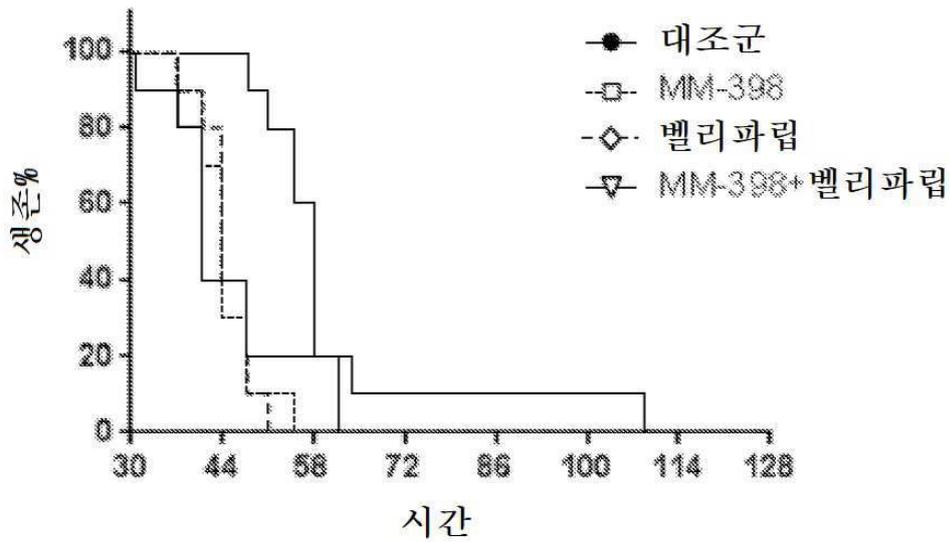
도면13c



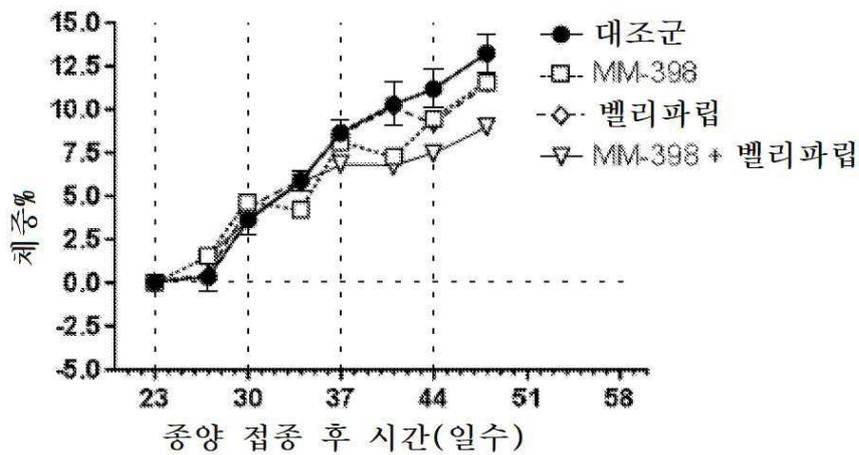
도면14



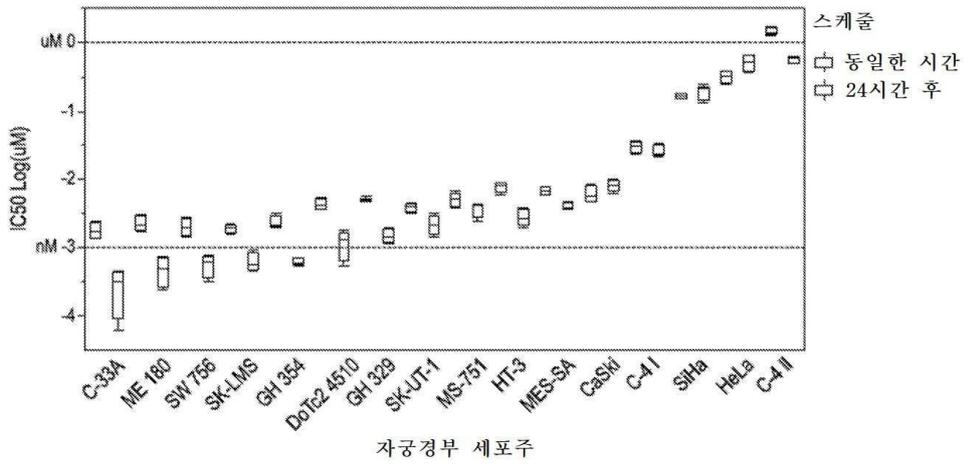
도면15



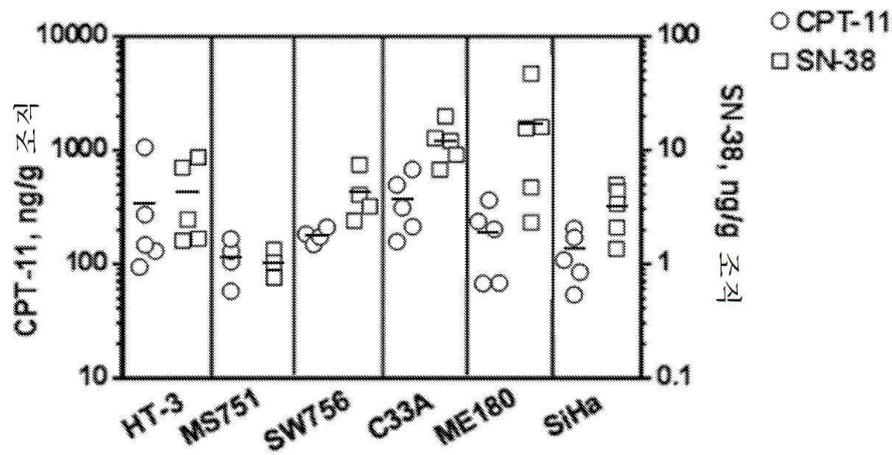
도면16



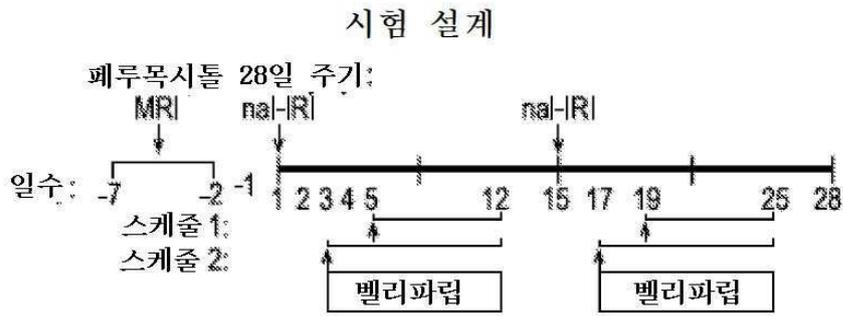
도면17a



도면17b

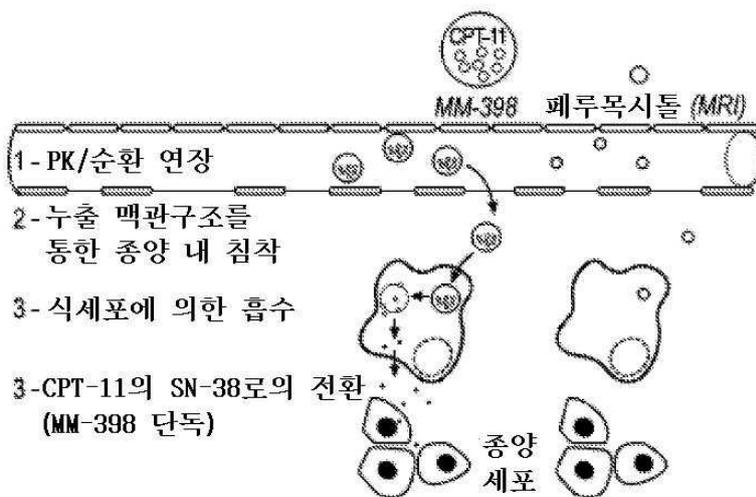


도면18

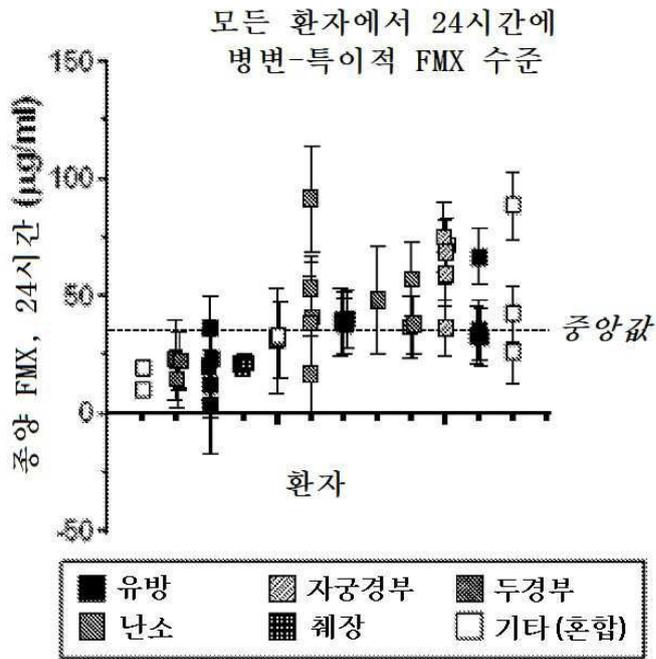


용량 상승 코호트			
용량 수준	벨리파립 용량 (mg BID)	벨리파립 시작일	nal-IRI 용량 (μm) ($\text{mg}/\text{m}^2 \text{ q2w}$)
1	100	제5일	80
2	200	제5일	80
3	200	제3일	80
4	300	제3일	80
5	400	제3일	80

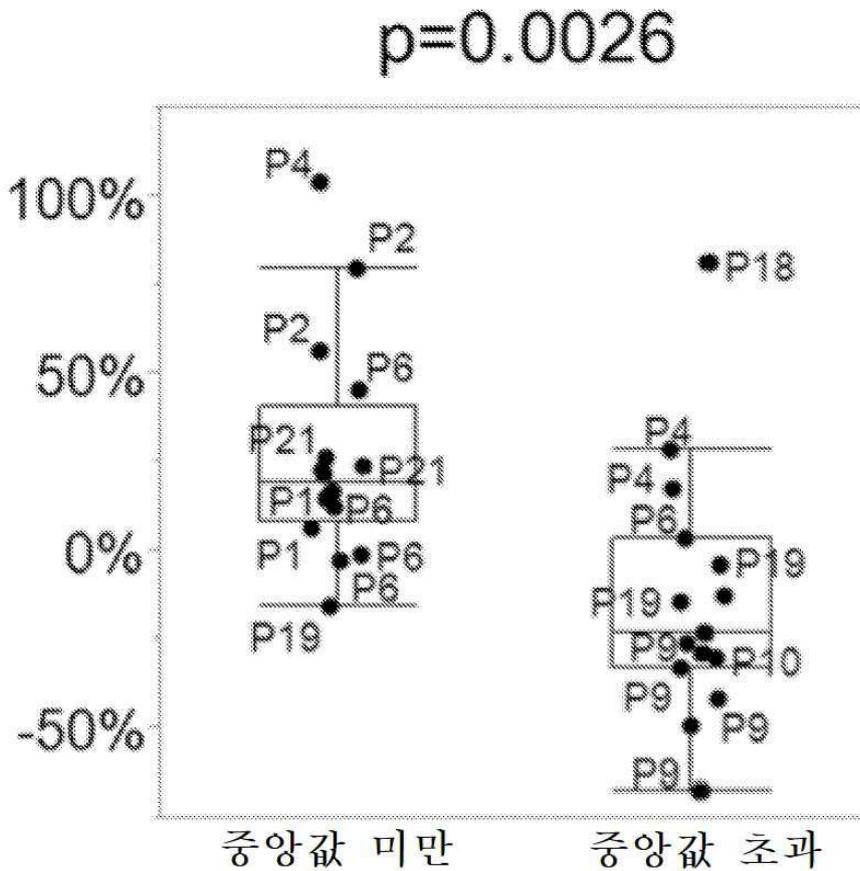
도면19a



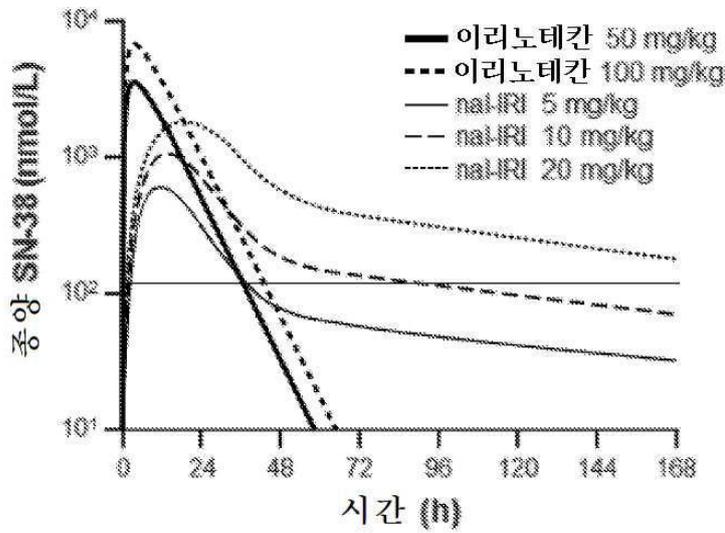
도면19b



도면19c

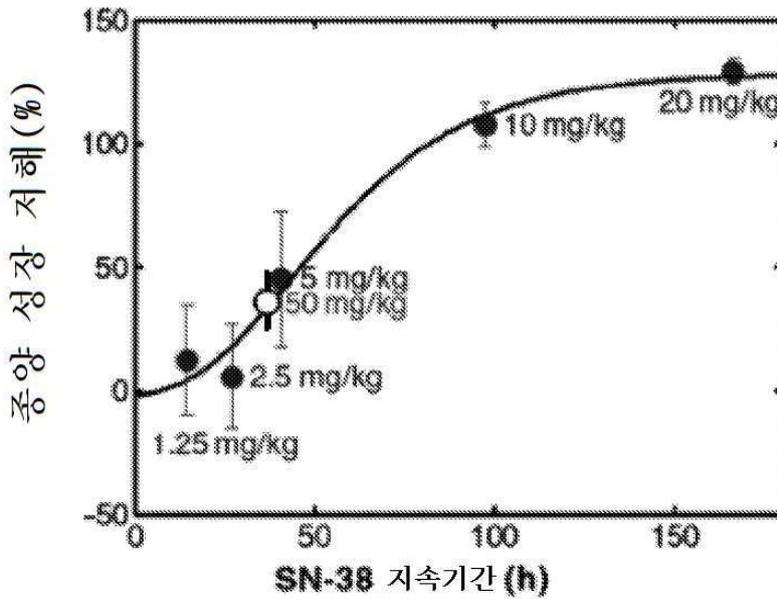


도면20



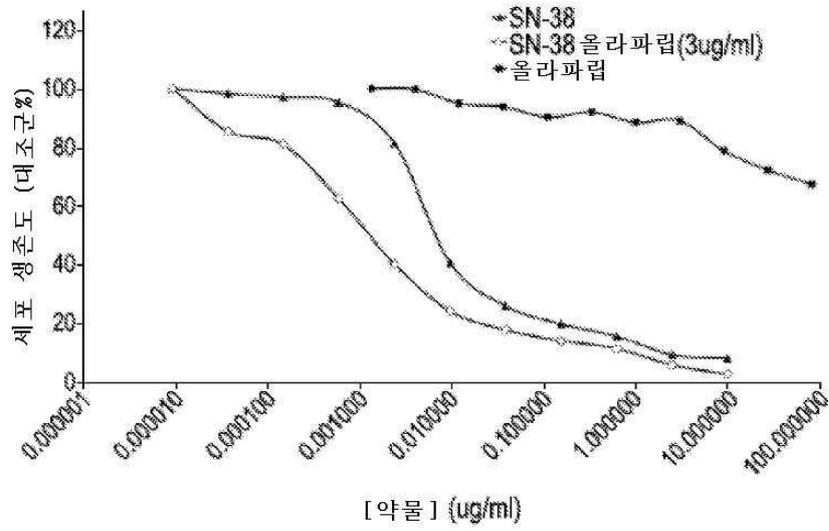
A

역치 초과 SN-38 지속기간

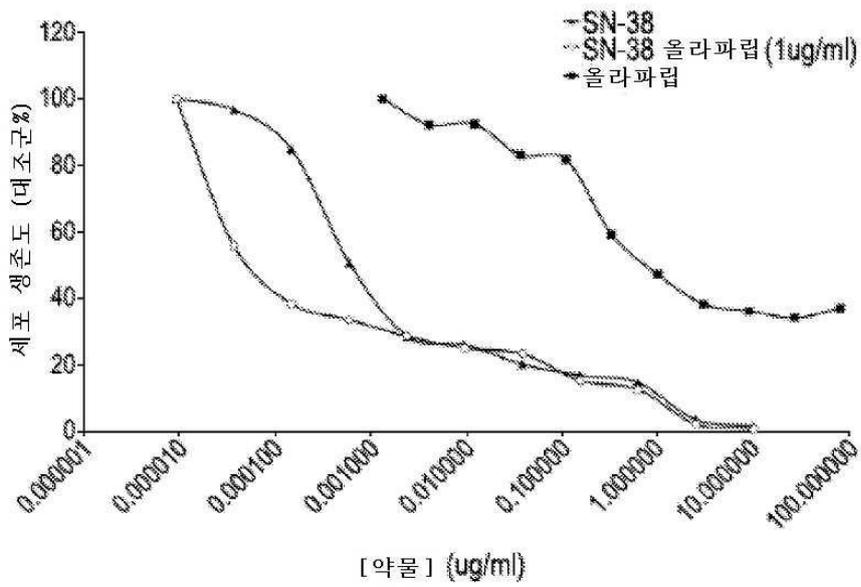


B

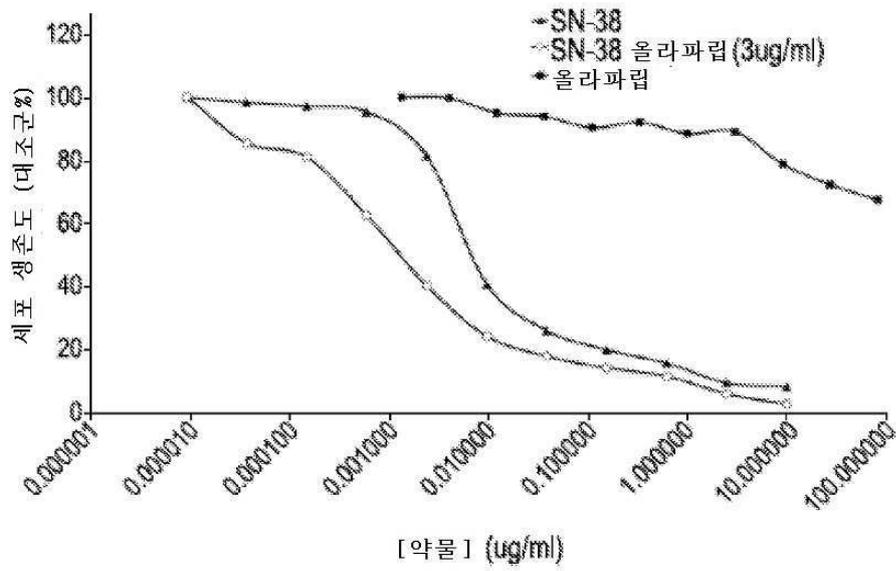
도면21a



도면21b



도면21c



도면21d

