(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0052661
(43) 공개일자 2017년05월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/26 (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/26 (2013.01)
A61K 39/3955 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7009656
(22) 출원일자(국제) 2015년09월02일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년04월10일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2015/001922
(87) 국제공개번호 WO 2016/038455
국제공개일자 2016년03월17일
(30) 우선권주장
62/048,520 2014년09월10일 미국(US)

(71) 출원인
헬신 헬쓰케어 에스.에이.
스위스 체하-6912 루가노 비아 피안 스카이롤로 9
질랜드 파마 에이/에스
덴마크 디케이-2600 글로스트룹 스메델란드 36
(72) 발명자
기오르기노, 루벤
스위스 4123 알슈빌 오베르빌레르스트라쎄 51체
론코로니, 시모나
이탈리아 아이-22079 빌라 구아르디아 (코모) 비아 파파 조반니 크시이
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 34 항

(54) 발명의 명칭 **화학요법-유발 설사를 포함한 위장 점막염을 치료하기 위한 엘시글루티드의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 위장 점막염 및 화학요법-유발 설사 (CID)를 포함하여 화학요법제에 의해 야기되는 위장 손상의 발생을 예방하거나 감소시키기 위한 엘시글루티드의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
(72) 발명자
칼카닐레, 셀마
이탈리아 아이-22070 아피아노 젠틸레 (코모) 비아 레시스텐차 넘버 4/크
트렌토, 파비오
이탈리아 아이-22041 콜베르데 크라치오네 파레 비아 알라 발레 넘버 20브
스페치아, 리카르도
이탈리아 아이-20139 밀라노 비알레 바킬리오네 넘버 21
모레지노, 세실리아
스위스 아이-6834 모르비오 인페리오레 비아 알 도쏘 넘버 1
크누드센, 카르스텐 보예
덴마크 3500 벨뢰세 스코브달렌 12

명 세 서

청구범위

청구항 1

엘시글루티드 요법으로 치료 유효량의 엘시글루티드를 항암 화학요법에 기인하는 등급 2 이상 설사의 발생 또는 그의 중증도의 예방 또는 감소를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엘시글루티드 요법은 바람직하게는 화학요법 주기의 개시시에 시작하여 4 연속일 동안의 엘시글루티드의 매일 투여를 포함하는 것인, 상기 대상체에서 항암 화학요법에 기인하는 등급 2 이상 설사의 발생 또는 그의 중증도를 예방하거나 감소시키는 방법.

청구항 2

엘시글루티드 요법으로 치료 유효량의 엘시글루티드를 항암 화학요법에 기인하는 위장 (GI) 손상 및/또는 기능장애의 예방 또는 감소를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엘시글루티드 요법은 바람직하게는 화학요법 주기의 개시시에 시작하여 화학요법 주기의 종결 전에 종료되는 복수 연속일 동안의 엘시글루티드의 매일 투여를 포함하는 것인, 상기 대상체에서 항암 화학요법에 기인하는 위장 (GI) 손상 및/또는 기능장애를 예방하거나 감소시키는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 화학요법이 소분자 화학요법을 동반하거나 동반하지 않는 항체 치료법을 포함하는 것인 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 화학요법이 소분자 화학요법을 동반하거나 동반하지 않는 베바시주맙, 세툭시맙 또는 파니투무맙 항체 치료법을 포함하는 것인 방법.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 엘시글루티드 요법이 2 내지 6일 동안의 엘시글루티드의 매일 투여를 포함하며, 상기 화학요법 주기가 8 내지 24일인 방법.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 엘시글루티드 요법이 4일 동안의 엘시글루티드의 매일 투여를 포함하는 것인 방법.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 엘시글루티드 요법이 화학요법 주기 5 및/또는 6일차의 항암 화학요법에 기인하는 등급 2 이상 설사의 발생을 예방하거나 감소시키는 것인 방법.

청구항 8

제2항에 있어서, 엘시글루티드 요법이 화학요법 주기 5 및/또는 6일차의 GI 손상 및/또는 기능장애를 감소시키는 것인 방법.

청구항 9

제2항에 있어서, 항암 화학요법과 연관된 GI 손상 및/또는 기능장애가 위장 점막염 또는 화학요법-유발 설사(CID)인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, CID가 국립 암 연구소의 설사에 대한 일반 독성 기준 (CTCAE v.4.03)에 의해 측정하였을 때 등급 ≥2의 설사인 방법.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 엘시글루티드가 화학요법 주기의 개시로부터 적어도 처음 4 연속일 동안 투여되는 것인 방법.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 엘시글루티드가 2회의 화학요법 주기에 걸쳐 각 화학요법 주기의 개시로부터 처음 4 연속일 동안 투여되는 것인 방법.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학요법 주기가 14일 이하 길이인 방법.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학요법 주기가 14일 이상인 방법.

청구항 15

제1항 또는 제2항에 있어서, 엘시글루티드의 치료 유효량이 약 10-40 mg/일인 방법.

청구항 16

제1항 또는 제2항에 있어서, 엘시글루티드의 치료 유효량이 약 10 mg/일, 약 20 mg/일 및 약 40 mg/일에서 선택되는 것인 방법.

청구항 17

제1항 또는 제2항에 있어서, 항암 화학요법이 항대사물, 알킬화제, 항암 항생제, 미세관-표적화 작용제, 토포이소머라제 억제제, 알칼로이드, 항체, 피리미딘 유사체, 퓨린 유사체, 폴레이트 길항제, 에피디포도필로톡신, DNA 손상 작용제, 항혈소판 작용제, 백금 배위 착물, 호르몬, 호르몬 유사체, 아로마타제 억제제, 항-혈관형성 화합물, 성장 인자 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제, 산화 질소 공여자, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 세포 주기 억제제, 분화 유도제, mTOR 억제제, 미토콘드리아 기능장애 유도제, 크로마틴 붕괴제로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상 화합물의 투여를 포함하는 것인 방법.

청구항 18

제1항 또는 제2항에 있어서, 항암 화학요법이 5-플루오로우라실 (5-FU), 플록수리딘, 카페시타빈, 겜시타빈, 시타라빈, 이리노테칸, 독소루비신 (아드리아마이신), 암사크린, 캄프토테신, 다우노루비신, 닥티노마이신, 에니포시드, 에피루비신, 에토포시드, 이다루비신, 미톡산트론, 토포테칸, 라파티닙, 옥살리플라틴, 시스플라틴, 카르보플라틴, 폴린산, 메토트렉세이트, 에를로티닙, 소라페닙 및 라파티닙으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상 화합물의 투여를 포함하는 것인 방법.

청구항 19

제1항 또는 제2항에 있어서, 항암 화학요법이 옥살리플라틴 또는 이리노테칸의 투여를 포함하는 것인 방법.

청구항 20

제1항 또는 제2항에 있어서, 항암 화학요법이 세툭시맙, 베바시주맙 및/또는 파니투무맙과 조합된 옥살리플라틴 또는 이리노테칸의 투여를 포함하는 것인 방법.

청구항 21

제1항 또는 제2항에 있어서, 항암 화학요법제(들)가 각 화학요법 주기의 개시로부터 적어도 처음 2 연속일 동안 투여되는 것인 방법.

청구항 22

제1항 또는 제2항에 있어서, 항암 화학요법이 폴폭스 또는 폴피리 화학요법 치료법으로 투여되는 것인 방법.

청구항 23

제1항 또는 제2항에 있어서, 엘시글루티드가 피하로 (s.c.) 투여되는 것인 방법.

청구항 24

제1항 또는 제2항에 있어서, 엘시글루티드가 정맥내로 또는 복막내로 투여되는 것인 방법.

청구항 25

제1항 또는 제2항에 있어서, 대상체가 인간인 방법.

청구항 26

제1항 또는 제2항에 있어서, 대상체가 동부 종양학 협력 그룹 (ECOG)에 따른 수행 상태 ≤2를 갖는 암을 갖는 것인 방법.

청구항 27

제1항 또는 제2항에 있어서, 대상체가 제1 화학요법 주기의 개시 전에는 화학요법-미접촉인 방법.

청구항 28

제1항 또는 제2항에 있어서, 엘시글루티드 투여 전 및 후에 상기 대상체에서 시트룰린 혈액 농도를 측정하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 29

엘시글루티드 요법으로 치료 유효량의 엘시글루티드를 항암 화학요법제의 투여에 기인하는 위장 (GI) 손상 및/또는 기능장애의 예방 또는 감소를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엘시글루티드 요법은 항암 화학요법제의 투여 전, 그 동안 또는 그 후에 시작하여 복수 연속일 동안의 엘시글루티드의 매일 투여를 포함하는 것인, 상기 대상체에서 항암 화학요법제의 투여에 기인하는 위장 (GI) 손상 및/또는 기능장애를 예방하거나 감소시키는 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 엘시글루티드의 투여가 항암 화학요법제의 투여 전에 시작되는 것인 방법.

청구항 31

제29항에 있어서, 엘시글루티드의 투여가 항암 화학요법제의 투여 동안 시작되는 것인 방법.

청구항 32

제29항에 있어서, 엘시글루티드의 투여가 항암 화학요법제의 투여가 완료된 후에 시작되는 것인 방법.

청구항 33

치료 유효량의 엘시글루티드를 화학요법을 투여받는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 화학요법을 투여받는 대상체에서 시트룰린 농도를 유지하는 것에 의해 GI 손상을 예방하거나 감소시키는 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 화학요법이 화학요법의 주기를 포함하며, 상기 엘시글루티드의 치료 유효량이 화학요법 주기의 개시시에 시작하여 복수 연속일 동안의 엘시글루티드의 매일 투여를 포함하는 것인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 엘시글루티드(elsiglutide)의, 화학요법제에 의해 유발되는 위장 기관-특이적 독성으로부터 보호하거나 그것을 예방하기 위한 용도에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 엘시글루티드의, 위장 점막염, 및 화학요법-유발 설사를 포함한 그의 임상적 증상을 예방하고, 그의 발생 또는 중증도를 감소시키기 위한 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 위장 (GI) 손상 및 기능장애는 암-화학요법 치료의 잘 알려져 있는 부작용으로써, 쇠약을 유발하고 잠재적으로 생명을 위협할 수 있다 (문헌 [Richardson and Dobish, J Oncol Pharm Practice 2007; 13:181-198]; [Grem et al., J Clin Oncol 1987; 5(10):1704]; [Petrelli et al., J Clin Oncol 1989; 7(10):1419-1426]). 화학요법 투여는 종종 점막염, 설사 (화학요법-유발 설사 (CID)), 세균 전위, 흡수장애, 복부 경련, 위장 출혈 및 구토와 연관된다. 이러한 부작용들은 장 상피의 구조 및 기능적 손상의 임상적 결과로써, 종종 화학요법의 투여량 및 빈도를 감소시킬 것을 필요로 함으로써 환자의 전체적인 임상 결과에 부정적인 영향을 준다. 장 점막염 및 설사는 중증의 탈수, 전해질 불균형, 세균 전위로 인한 패혈증, 심혈관 불안정 및 신장 부전을 초래할 수 있다. 이러한 인자들 각각은 CID와 연관된 높은 이환율 및 사망률에 기여한다 (문헌 [Rubenstein et al., Cancer 2004; 100(9 Suppl):2026-2046]; [Rapoport et al., J Clin Oncol 1999; 17(8):2446-2453]; [Petrelli et al., J Clin Oncol 1987; 5(10):1559-1565]).

[0003] 소장 점막의 줄기 세포는 그의 빠른 증식 속도로 인하여 화학요법의 세포독성 효과에 특히 민감하다 (문헌 [Keefe et al., Gut 2000; 47:632-7]). 소장 점막의 화학요법-유발 손상은 위장 점막염으로 지칭되며, 소장의 흡수 및 장벽 손상을 특징으로 한다. 예를 들어, 광범위하게 사용되는 화학요법제인 5-플루오로우라실 (5-FU), 이리노테칸 및 메토트렉세이트는 설치류의 소장에서 융모 위축증 및 움 형성저하증으로 이어지는 세포자멸사를 증가시키는 것으로 나타나 있다 (문헌 [Keefe et al., Gut 47:632-7, 2000]; [Gibson et al., J Gastroenterol Hepatol. September; 18(9):1095-1100, 2003]; [Tamaki et al., J Int Med Res. 31(1):6-16, 2003]). 인간에서, 화학요법제는 투여 24시간 후 장 움에서 세포자멸사를 증가시키고, 이어서 화학요법 3일 후에는 융모 면적, 움 길이, 움 당 유사분열 수, 및 장세포 높이를 감소시키는 것으로 나타나 있다 (문헌 [Keefe et al., Gut 2000; 47:632-7]). 이에 따라, 소장 내에서의 구조적 변화는 직접적으로 장 기능장애 및 일부 경우에는 설사로 이어질 수 있다.

[0004] 암 화학요법 후의 위장 점막염은 그것이 점차 완화된다 할지라도, 일단 확립되고 나면 본질적으로 치료불가능한 점증하는 문제이다. 일반적으로 사용되는 세포증식억제성 암 약물인 5-FU 및 이리노테칸을 사용하여 수행된 연구는 해당 약물의 유효 투여량이 소장의 구조적 완전성 및 기능에 주로 영향을 주는 반면, 결장은 덜 민감해서, 주로 증가된 점액 형성으로 반응한다는 것을 입증하고 있다 (문헌 [Gibson et al., J Gastroenterol Hepatol. September; 18(9):1095-1100, 2003]; [Tamaki et al., J Int Med Res. 31(1):6-16, 2003]).

[0005] CID의 빈도 및 그의 중증도에 대한 보고되어 있는 데이터는 상당히 가변적일 수 있는데, 대부분 결장직장암 치료에서의 임상 시험으로부터 유래한다. 1990년대 후반기의 데이터는 CID 발생률이 일반적인 10-20 %로부터 5-플루오로우라실 (5-FU) 또는 이리노테칸을 사용하여 치료되는 결장직장암 환자에서 발견되는 50-80 %까지 (이들 환자 중 30 %까지가 입원 및 사례 중 2-5 %의 사망으로 이어질 수 있는 생명을 위협하는 상태인 중증의 설사를 경험함) 달라진다는 것을 입증하고 있다 (문헌 [Stein et al., Ther Adv Med Oncol 2010, 2:51-63]; [Gibson and Stringer, Curr Opin Support Palliat Care 2009, 3:31-35]; [Benson et al., J Clin Oncol 2004, 22:2918-26]; [Conti et al., J Clin Oncol 1996, 14:709-15]; [Leichman et al., J Clin Oncol 1995, 13:1303-1311]; [Rothenberg et al., Cancer 1999, 85:786-95] 참조). 5-FU, 이리노테칸, 카페시타빈 및/또는 옥살리플라틴을 바탕으로 하는 화학요법 치료법으로부터의 최고 빈도의 설사를 확인해주는 두 가지 후향 연구가 수행된 바도 있다 (문헌 [Arbuckle et al., The Oncologist 2000, 5:250-9]; [Goldberg et al., J Support Oncol 2005, 3:227-32]). 중요한 것은, 일부 저자가 CID 사례가 덜 보고되어 있음은 물론, 임상 환경에서 과소인식 및 과소추산되었을 수 있다고 주장하고 있다는 것이다 (문헌 [Arbuckle et al., The Oncologist 2000, 5:250-9]; [Cirillo et al., Annals of Oncology 2009, 20:1929-35]). 이는 문헌에 보고되어 있는 빈도의 커다란 가변성에 의해 확인되고 있는 것으로 보인다.

[0006] 일반적으로, CID는 장 점막의 급성 세포독성 손상 (장 상피의 손실, 표면 괴사 및 창자 벽의 염증 포함)이 소장에서의 흡수와 분비 사이의 불균형을 야기하는, 다-인자 과정에 의해 발생되는 투여량-관련 부작용이다 (문헌 [Stein et al., Ther Adv Med Oncol 2010, 2:51-63]; [Gibson and Stringer, Curr Opin Support Palliat Care 2009, 3:31-35]; [Keefe, Curr Opin Oncol 2007, 19:323-27]). 약물 투여 후 24시간 이내에 발생하는 투여량-

의존성인 부정적 반응인 이리노테칸-유발 조기 발병 설사를 제외하고, CID 에피소드의 발병은 일반적으로 모든 투여 수준에서 투여 수일 후에 이루어진다. 이리노테칸의 경우, 후기-CID 발병 시간의 중앙값은 투여 후 6 내지 11일 사이로 보고되어 있다 (문헌 [Stein et al., Ther Adv Med Oncol 2010, 2:51-63]). 표준 세포독성 작용제들 이외에, 최근의 발견은 생물학적으로 표적화된 화학요법제 (예컨대 티로신-키나제 억제제)가 종종 설사를 야기하며 그것이 라파티닙과 같은 소정 약물을 사용하여 치료되는 환자 중 60 %까지에서 발생할 수 있다는 것에도 주목하고 있다 (문헌 [Stein et al., Ther Adv Med Oncol 2010, 2:51-63]; [Lowell, 2012 MASCC/ISOO International Symposium on Supportive Cancer Care]). 따라서, 미래에는 비-위장 암에 걸린 더 많은 환자가 치료-유발 설사를 경험할 수도 있다.

[0007] 신속한 평가, 진단 및 적절한 관리 전략의 실행이 CID의 잠재적으로 심각하며 또한 치명적인 결과의 예방에 필수적이다 (문헌 [Benson et al., J Clin Oncol 2004, 22:2918-26]; [Maroun et al., Curr Oncol 2007, 14:13-20]; [Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010): http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf]). 문헌상, 설사 중증도의 임상적 평가는 가장 일반적으로는 기준선을 초과하여 일 당 경험하는 배변 수를 기준으로 5종의 설사 중증도를 정의하는 NCI-CTC 기준에 의해 측정된다 (문헌 [Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010): http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf]). NCI-CTC 기준이 대변의 부피 및 농밀도, 또는 설사 기간을 평가하지 않고 있기는 하지만, 이와 같은 척도는 광범위하게 받아들여져서 임상 업무 및 임상 연구에서 사용되고 있다 (문헌 [Saltz LB, Understanding and managing chemotherapy-induced diarrhea. J Support Oncol 2003, 1:35-46]). 또한, 몇 가지 연구는 CID의 생리학적 결과를 강조하고, 포괄적인 진단 평가를 달성하기 위한 환자의 지각 및 삶의 질을 평가하는 것의 중요성을 제안하였었다 (문헌 [Chen et al., Cancer 2010, 116:1879-86]; [Flores et al., Gastrointest Cancer Res 2012, 5:119-24]).

[0008] CID와 같은 위장 점막염 증상의 현행 약학적 치료는 기껏해야 완화용이어서; 설사의 발병을 예방하기 보다는 증상을 억제하고 치료하는 것을 돕는다. 로페라미드와 같은 비-진통성 아편제가 통상적으로 사용되는데, 장 유체 재-흡수를 촉진하고 장 운동을 느리게 하는 그의 능력때문이다. 통상적으로 로페라미드가 등급 1-2 설사의 표준 일차 치료법으로 사용된다. 합성 소마토스타틴 유사체인 옥트레오티드는 일부 장 호르몬의 분비를 감소시키고, 유체 및 전해질의 장 흡수를 촉진하는 것으로 나타나 있다. 그것이 해당 용도로 승인되어 있지 않으며 그의 효용을 입증하는 증거는 불충분하지만, 옥트레오티드는 종종 로페라미드 불응성 CID의 이차 치료 또는 등급 3-4 설사에 사용된다. 비경구 수분공급 및 전해질 보충, 그리고 중증의 경우 전체 비경구 영양 역시 사용된다. 예를 들면, 문헌 [Benson et al., J Clin Oncol 2004; 22(14):2918-2926]을 참조한다. 프로바이오틱스와 같은 다른 치료 선택사항들이 가용하며 연구 중에 있지만, 현재 실시 권장되고 있지는 않다 (문헌 [Benson et al., J Clin Oncol 2004; 22(14):2918-2926]; [Muehlbauer et al., Clin J Oncol Nurs 2009, 13: 336-41]).

[0009] 현재 가용한 CID의 치료법들이 증상의 경감만을 제공하고 있기 때문에, 화학요법에 의해 야기되는 장 점막 손상을 예방하거나 감소시키는, 질환의 근본적 원인에 대처하는 작용제에 대한 커다란 의료적 필요성이 존재한다.

[0010] 글루카곤-유사-펩티드-2 (GLP-2)는 장의 장내분비 L 세포 및 뇌간의 특정 영역에서의 프로글루카곤의 번역-후 프로세싱으로부터 방출되는 33개-아미노-산 펩티드이다. 그것은 영양소 섭취에 반응하여 글루카곤-유사 펩티드 1 (GLP-1), 옥신토모둘린 및 글리센틴과 함께 공동-분비된다. GLP-2는 움에서의 줄기 세포 증식의 자극 및 융모에서의 세포자멸사의 억제를 통하여 소장 점막 상피의 상당한 성장을 유도한다 (문헌 [Drucker et al. Proc Natl Acad Sci USA. 1996, 93:7911-6]). GLP-2는 또한 위 비움 및 위산 분비를 억제하고 (문헌 [Wojdemann et al. J Clin Endocrinol Metab. 1999, 84:2513-7]), 장 장벽 기능을 강화하며 (문헌 [Benjamin et al. Gut. 2000, 47:112-9.]), 글루코스 수송체의 상향조절을 통하여 장 헥소스 수송을 자극하고 (문헌 [Cheeseman, Am J Physiol. 1997, R1965-71]), 장 혈액 유동을 증가시킨다 (문헌 [Guan et al. Gastroenterology. 2003, 125, 136-47]).

[0011] 소장에서의 GLP-2의 입증되어 있는 특이적이며 유익한 효과는 장 질환 또는 손상의 치료에서의 GLP-2의 사용에 관한 많은 관심을 야기하였다 (문헌 [Sinclair and Drucker, Physiology 2005:357-65]). 또한, GLP-2는 화학요법-유발 점막염, 허혈-재관류 손상, 덱스트란 술페이트-유발 결장염, 그리고 염증성 창자 질환의 유전자 모델을 포함한 많은 수의 창자 손상 전임상 모델에서 점막 상피 손상을 예방하거나 감소시키는 것으로 나타나 있다 (문헌 [Sinclair and Drucker, Physiology 2005:357-65]).

[0012] GLP-2는 HADGSFSDEMNTILDNLAARDFINWLIQTKITD (서열식별번호(SEQ ID NO): 2)의 서열을 갖는 33개 아미노산 펩티드로 분비된다. 그것은 효소 디펩티딜 펩티다제-4 (DPP IV)에 의해 N-말단 위치 2의 알라닌 (A)에서 불활성인 인간 GLP-2 (3-33)으로 빠르게 절단된다. GLP-2(1-33)의 이와 같은 빠른 효소 분해는 신장 청소에 더하여 펩티드에 약 7분의 반감기를 초래한다 (문헌 [Tavares et al., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 278:E134-E139, 2000]).

[0013] U.S. 특허 제7,745,403호 및 7,563,770호는 야생형 GLP-2와 비교할 때 하나 이상의 치환을 포함하는 GLP-2 유사체에 대해 개시하고 있다. 기술되어 있는 GLP-2 유사체들 중 하나가 ZP1846 (엘시글루티드)이다. GLP-2와 엘시글루티드의 서열 비교를 하기에 제공한다:

[0014] 엘시글루티드: HGEGSFSSELSTILDALAARDFIAWLIATKITDKKKKKK (서열식별번호: 1)

[0015] GLP-2: HADGSFSDEMNTILDNLAARDFINWLIQTKITD (서열식별번호: 2).

[0016] U.S. 특허 제7,745,403호 및 7,563,770호는 화학요법-유발 설사 (CID)를 포함한 화학요법의 부작용을 예방하거나 개선하기 위한 엘시글루티드를 포함한 GLP-2 유사체의 용도를 제안하고 있다. GLP-2 유사체는 장세포 및 움 세포 세포자멸사를 억제하고 움 세포 증식을 증가시킴으로써 화학요법 후 손상된 장 상피를 대체할 새로운 세포를 제공하는 것에 의해 CID에서 작용하는 것으로 보인다.

[0017] 2012년 2월 21일 즈음의 clinicaltrials.gov에, 엘시글루티드의 계획된 실험적 시험이 기록되어 있다. 상기 시험의 공식적 제목은 [*Phase II, Double-blind, Randomized, Two-stage, Placebo-controlled Proof of Concept Study in Colorectal Cancer Patients Receiving 5-FU Based Chemotherapy to Assess the Efficacy of Elsiglutide (ZP1846) Administered s.c. in the Prevention of Chemotherapy Induced Diarrhea(CID)*]이었다. Clinicaltrials.gov는 하기의 간단한 연구 개요를 기록하고 있다: *본 연구의 주 목적은 위약과 비교하여 5-FU 기반 화학요법 (폴폭스(FOLFOX)4 또는 폴피리(FOLFIRI) 요법)을 투여받는 결장직장암에 걸린 환자에서 화학요법 유발 설사 (CID)를 예방함에 있어서의 엘시글루티드의 효능에 대한 데이터를 수득하는 것이 될 것임.* clinicaltrials.gov에는 연구의 결과가 기록되어 있지 않은 바, 본원에서 처음으로 기록한다.

발명의 내용

[0018] 배경기술 부문에서 상술한 바와 같이, 항암 화학요법과 연관된 위장로에서의 독성, 특히 위장 점막염에 기인하는 CID를 예방/개선해야할 커다란 필요성이 관련 기술분야에 존재한다. 본 발명은 하기에 기술되는 방법 및 조성물을 제공함으로써, 이러한 필요성 및 기타 필요성에 대처한다.

[0019] 본 발명은 GLP-2 유사체인 엘시글루티드의 투여시 화학요법-유발 설사 (CID)의 발생이 예방되거나 그의 중증도가 감소된다는 발견에 기초하고 있다. 구체적으로, 본 발명은 엘시글루티드의 투여가 엘시글루티드가 투여된 후 오래 지속되는 CID에 대한 보호 효과를 제공한다는 예상치 못한 결과에 기초한다. 효과는 국립 암 연구소의 설사에 대한 일반 독성 기준(National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Diarrhea) (CTCAE v.4.03)에 의해 측정하였을 때 등급 ≥2인 설사에 특히 현저하다. 한 가지 인간 임상 연구에서는, 14일 화학요법 주기의 개시로부터 1, 2, 3 및 4일차에 24 mg의 엘시글루티드를 피하로 (s.c.) 투여하였었다. 화학요법은 주기 1 및 2일차에 투여하였다. 화학요법 주기의 개시시에 수일 동안만 엘시글루티드가 투여되었지만, 엘시글루티드는 설사의 발생이 최고인 것으로 나타나며 시트룰린 (장 손상의 마커)의 농도가 기준선 값에 비해 감소되는 5 내지 6일차를 포함하여 화학요법 주기 전체 기간 동안 등급 2 이하 설사 사례의 발생률을 낮출 수 있었다.

[0020] 이에 따라, 제1 실시양태에서, 본 발명은 엘시글루티드 요법으로 치료 유효량의 엘시글루티드를 항암 화학요법에 기인하는 등급 2 이상 설사의 발생의 예방 또는 감소를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 바람직하게는 엘시글루티드 요법은 바람직하게는 화학요법 주기의 개시시에 시작하여 4 연속일 동안의 엘시글루티드의 매일 투여를 포함하는 것인, 상기 대상체에서 항암 화학요법에 기인하는 등급 2 이상 설사의 발생의 예방하거나 감소시키는 방법을 제공한다.

[0021] 더 일반적으로 말하자면, 본 발명은 엘시글루티드 요법으로 치료 유효량의 엘시글루티드를, 항암 화학요법과 연관된 위장 점막염을 치료하거나, 또는 달리 위장 (GI) 손상 및/또는 기능장애를 예방하거나 감소시키는 것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 바람직하게는 엘시글루티드 요법은 바람직하게는 화학요법 주기의 개시시에 시작하여 화학요법 주기의 종결 전에 종료되는 복수 연속일 동안의 엘시글루티드의 매일 투여를 포함하는 것인, 상기 대상체에서 항암 화학요법과 연관된 위장 점막염을 치료하거나, 또는 달리 위장 (GI)

손상 및/또는 기능장애를 예방하거나 감소시키기 위한 방법을 제공한다.

[0022] 또 다른 실시양태는 엘시글루티드의, 소형 세포독성 작용제를 사용한 치료와 함께 또는 그것 없이 해당 암에 대한 항체 치료법을 투여받고 있는 암 환자에서 위장 점막염 (CID 포함)을 예방하거나, 또는 그의 발생 또는 중증도를 감소시키기 위한 용도에 관한 것이다. 이와 같은 실시양태는 등급 2 이상 CID의 발생을 예방하거나 감소시키는 데에 특히 유용하다. 이에 따라, 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 엘시글루티드 요법으로 치료 유효량의 엘시글루티드를 대상체에게 투여하는 것에 의한, 등급 2 이상의 CID를 포함한 항체 치료법을 투여받는 암 환자에서의 위장 점막염의 예방하거나 감소시키는 방법을 제공하는 바, 여기서 바람직하게는 상기 엘시글루티드 요법은 바람직하게는 항체 주기의 개시시에 시작하여 4 연속일 동안의 엘시글루티드의 매일 투여를 포함한다.

[0023] 또 다른 실시양태는 엘시글루티드의, 화학요법 동안 소정 시트룰린 농도에 의해 검출되는 바와 같은 GI 손상을 예방하기 위한 용도에 관한 것이다. 이와 같은 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 엘시글루티드를 화학요법을 투여받는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 화학요법을 투여받는 대상체에서 시트룰린 농도를 유지하는 것에 의한 GI 손상의 예방 방법을 제공한다.

[0024] 본 발명의 추가적인 실시양태 및 장점들은 부분적으로는 하기하는 상세한 설명에서 제시될 것이며, 부분적으로는 상세한 설명으로부터 자명하거나, 본 발명의 실시에 의해 학습될 수 있을 것이다. 본 발명의 실시양태 및 장점들은 특히 첨부된 청구범위에서 지적하는 요소 및 조합들에 의해 실현 및 달성될 것이다. 상기 일반적인 설명 및 하기 상세한 설명은 모두 예시 및 설명만을 위한 것으로써, 청구되는 바와 같은 본 발명을 제한하지는 않는다는 것이 이해되어야 한다.

도면의 간단한 설명

[0025] 도 1은 연구 TIDE-11-10에서의 엘시글루티드 투여가 있거나 없는 1-14일차의 일자별로 임의 등급의 설사가 있는 환자의 비율을 나타낸다.

도 2는 연구 TIDE-11-10에서의 엘시글루티드 투여가 있거나 없는 1-14일차의 일자별로 등급 ≥2 설사가 있는 환자의 비율을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 정의

[0027] 본원에서 펩티드 활성 성분이 그의 고유 형태로 언급되는 경우, 그의 모든 제약상 허용되는 염이 포함된다는 것은 이해될 것이다. 이에 따라, 엘시글루티드에 대한 언급에는 엘시글루티드 히드로클로라이드, 및 엘시글루티드의 다른 제약상 허용되는 염들이 포함된다.

[0028] 본원에서 사용될 때, "엘시글루티드" 및 "ZP1846"이라는 용어는 하기의 아미노산 서열을 갖는 GLP-2 펩티드 유사체를 지칭하는 데에 호환가능하게 사용된다:

[0029] HGEGSFSSELSTILDALAARDFIAWLIATKITDKKKKKK (서열식별번호: 1)

[0030] 상기 용어는 염의 형태로 제공되는 펩티드도 포괄한다. 염에는 예를 들면 산 부가염 및 염기성 염과 같은 제약상 허용되는 염들이 포함된다. 산 부가염의 비-제한적인 예에는 히드로클로라이드 염, 시트레이트 염 및 아세테이트 염이 포함된다. 염기성 염의 비-제한적인 예에는 양이온이 나트륨 및 칼륨과 같은 알칼리 금속, 칼슘과 같은 알칼리토 금속, 그리고 R^3 및 R^4가 독립적으로 임의 치환된 C_{1-6}-알킬, 임의 치환된 C_{2-6}-알케닐, 임의 치환된 아릴 또는 임의 치환된 헤테로아릴을 나타내는 암모늄 이온 $^{+}N(R^3)_3(R^4)$에서 선택되는 염이 포함된다. 제약상 허용되는 염의 다른 예에 대해서는 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences", 17th edition. Ed. Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mark Publishing Company, Easton, Pa., U.S.A., 1985] 및 더 최근판, 그리고 문헌 [Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology]에 기술되어 있다.

[0031] "암 화학요법" 및 "화학요법"이라는 용어는 본원에서 항암제를 투여하는 것에 의한 암의 치료법을 지칭하는 데에 호환가능하게 사용된다. "항암제" 및 "화학요법제"라는 용어는 본원에서 암을 치료하는 데에 사용되는 임의의 화합물을 지칭하는 데에 사용된다. 화학요법제에 대해서는 관련 기술분야에 잘 알려져 있다 (예컨대 문헌 [Gilman A. G., et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Sec 12:1202-1263 (1990)] 참조). 화학요법제의 구체적인 비-제한적 예는 명세서 전체에 걸쳐 제공되는데, 예를 들면 폴폭스 (폴린산 (류코

보린), 플루오로우라실 (5-FU) 및 옥살리플라틴의 투여를 포함하는 결장직장암 치료용 화학요법 치료법) 및 폴피리 (폴린산 (류코보린), 플루오로우라실 (5-FU) 및 이리노테칸의 투여를 포함하는 결장직장암 치료용 화학요법 치료법)은 물론, 단독 또는 화학요법제와의 조합으로써의 표적화된 단일클론 항체 치료법 (예컨대 베바시주맙, 세툭시맙 또는 파니투무맙)의 투여가 포함된다.

[0032] "화학요법 주기"라는 용어는 본원에서 항암제의 최초 투여와 그의 반복 투여 사이의 시간 기간을 지칭하는 데에 사용된다. 예를 들어, 하기 실시예 부문에서 논의되는 폴폭스4 화학요법의 주기는 14일을 포함하는데, 항암제는 하기와 같이 주기의 처음 2일 동안만 투여된다: 1일차: 모두 별도의 백에서 동시에 120분에 걸쳐 제공되는 옥살리플라틴 85 mg/m^2 IV 주입 및 류코보린 200 mg/m^2 IV 주입 후, 2-4분에 걸쳐 제공되는 5-FU 400 mg/m^2 IV 볼루스에 이어, 22-시간 연속 주입으로서의 5-FU 600 mg/m^2 IV 주입: 2일차: 류코보린 200 mg/m^2 IV 주입 후, 2-4분에 걸쳐 제공되는 5-FU 400 mg/m^2 IV 볼루스에 이어, 22-시간 연속 주입으로서의 5-FU 600 mg/m^2 IV 주입. 마찬가지로, 하기 실시예 부문에서 논의되는 폴피리 화학요법의 주기는 14일을 포함하며, 하기와 같이 주기의 처음 2일 동안만 항암제가 투여된다: 폴린산 (120분에 걸쳐 400 mg/m^2 [또는 2×250 mg/m^2] IV)과 동시의 이리노테칸 (90분에 걸쳐 180 mg/m^2 IV) 후, 플루오로우라실 (400-500 mg/m^2 IV 볼루스)에 이어, 플루오로우라실 (46시간에 걸쳐 2400-3000 mg/m^2 정맥내 주입). 빈도가 투여량 의존성일 수 있기는 하지만 (예를 들면 2주마다 5 mg/kg 정맥내 주입 또는 3주마다 7.5 mg/kg 정맥내 주입), 베바시주맙은 보통은 14일마다 정맥내로 제공된다. 결장암에서, 그것은 화학요법 약물 5-FU (5-플루오로우라실), 류코보린, 및 옥살리플라틴 또는 이리노테칸과의 조합으로써 제공된다. 세툭시맙의 한 가지 권장되는 투여량 및 일정은 바람직하게는 폴피리와의 조합으로써의, 최초 투여분으로서 120-분 주입으로 정맥내 투여되는 400 mg/m^2 후 이어지는 매주 30분에 걸쳐 주입되는 250 mg/m^2이다.

[0033] "공동-투여되는" 및 "공동-투여라는 용어는 해당 성분, 화합물 또는 조성물이 동시적인 것 (하나의 조성물 또는 2개 이상의 별도 조성물로써) 또는 순차적인 것 중 어느 하나로 투여될 수 있는, 2종 이상 성분, 화합물 또는 조성물 (예컨대 화학요법제와 엘시글루티드)의 투여를 광범위하게 지칭한다.

[0034] "약"이라는 용어는 관련 기술분야 통상의 기술자가 결정하는 바와 같은 특정 값의 허용가능한 오차 범위 이내를 의미하는 것으로써, 부분적으로는 그 값이 어떻게 측정 또는 결정되었는지, 즉 측정 시스템의 한계에 따라 달라지게 된다. 예를 들어, "약"은 관련 기술분야에서의 실시 당 허용가능한 표준 편차 이내를 의미할 수 있다. 대안적으로, "약"은 제공된 값의 ±20 % 이하, 바람직하게는 ±10 % 이하, 더욱 바람직하게는 ±5 % 이하, 더욱 더 바람직하게는 ±1 % 이하 범위를 의미할 수 있다. 상세한 설명 및 청구범위에서 특정 값이 기술되는 경우, 달리 언급되지 않는 한, "약"이라는 용어는 함축적인 것이며, 그와 같은 맥락에서 특정 값의 허용가능한 오차 범위 이내를 의미한다.

[0035] 본 발명의 맥락에서, 본원에서 언급되는 질환 상태 중 어느 것과 관련되는 한, "예방하다", "예방", "치료하다", "치료" 등의 용어는 동의어로써, 증상 또는 이상의 발생을 감소시키거나, 해당 이상과 연관된 적어도 1종의 증상을 경감 또는 완화하거나, 또는 해당 이상의 진행을 느리게 하거나 되돌리는 것을 의미한다. 본 발명의 의미 내에서, 상기 용어들은 질환을 중지시키거나, 그 발생을 지연 (즉 질환 임상 증상 이전의 기간)하거나, 및/또는 그것을 발생시키거나 악화시킬 위험성을 감소시키는 것을 나타내기도 한다. 예를 들어, 암과 연계하여, "예방하다", "치료하다" 또는 "그의 발생을 감소시키다"라는 용어는 치료법이 설사 또는 위장 점막염과 같은 임상적 종료점, 증상 또는 이상의 발생률 또는 발생을 감소시키기 위한 장기적으로 설계된 임상 시험에서 입증되어 있다는 것을 의미할 수 있다.

[0036] 본원에서 사용될 때, 투여량 또는 양에 적용되는 "치료적으로 유효한"이라는 용어는 그를 필요로 하는 대상체에의 투여시 원하는 활성을 초래하기에 충분한 화합물 또는 제약 조성물의 양을 지칭한다. 본 발명의 맥락에서, 엘시글루티와 연계하여 "치료적으로 유효한"이라는 용어가 사용되는 경우, 그것은 부작용을 예방하거나, 또는 위장 점막의 손상 또는 설사와 같은 암 화학요법 부작용의 발생률, 발생 또는 중증도를 감소시키는 데에 효과적인 엘시글루티드 또는 엘시글루티드를 함유하는 제약 조성물의 양을 지칭한다. 활성 성분들의 조합이 투여되는 경우 (예컨대 엘시글루티드와 암 화학요법의 부작용을 개선하거나 예방하는 데에 효과적인 또 다른 화합물의 조합), 조합의 유효량은 개별적적으로 투여될 경우 효과적이었을 각 성분의 양을 포함하거나 포함하지 않을 수 있다는 것에 유의한다.

[0037] 본 발명의 조성물과 연계되어 사용될 때의 "제약상 허용되는"이라는 구는 생리학적으로 허용성이며 통상적으로 대상체 (예컨대 인간과 같은 포유동물)에게 투여되었을 때 불리한 반응을 생성시키지 않는 해당 조성물 중 분자 물질 및 다른 성분을 지칭한다. 바람직하게는, 본원에서 사용될 때, "제약상 허용되는"이라는 용어는 연방 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 승인되거 있거나, 또는 U.S. 약전 또는 다른 일반적으로 알려져 있는 약전에 포유동물, 더 구체적으로는 인간에서의 용도로 목록화되어 있는 것을 의미한다.

[0038] 본원에서 사용될 때, "대상체"라는 용어는 임의의 포유동물을 지칭한다. 바람직한 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0039] 본 발명의 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용될 때, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"에는 문맥상 명백하게 달리 언급되지 않는 한 복수의 언급이 포함된다.

[0040] 본 명세서의 상세한 설명 및 청구범위 전체에 걸쳐, "포함하다"라는 용어, 및 "포함하는" 및 "포함하는 (comprises)"과 같은 용어 변이들은 "포함하나 그에 제한되지는 않는"을 의미하는 것으로써, 예를 들면 다른 첨가제, 성분, 정수 또는 단계를 배제하고자 하는 것은 아니다.

[0041] 특정 처방계획을 기술하는 데에 값의 범위가 사용될 수 있는 경우, 명세서에 기술되어 있는 하위 말단 변수들 중 어느 하나를 수학적으로 가능한 명세서에 기술되어 있는 상위 말단 변수들 중 어느 하나와 선택적으로 조합하는 것에 의해 범위가 한정될 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[0042] 본 명세서 전체에 걸쳐, 현재 과학계에서 받아들여져 적용되고 있는 시험 또는 방법론을 참조하여 표준이 제시되는 경우라면, 상기 표준은 그것이 2014년 7월 1일자로 공개된 문헌에서 보고된 것처럼 시험 또는 방법론과 관련하여 평가되어야 한다는 것이 이해될 것이다.

[0043] 논의

[0044] 제1 실시양태에서, 본 발명은 엘시글루티드 요법으로 치료 유효량의 엘시글루티드를, 항암 화학요법 주기에 기인하는 국립 암 연구소의 설사에 대한 일반 독성 기준 (CTCAE v.4.03)에 의해 측정하였을 때 등급 2 이상인 설사의 발생의 예방 또는 감소를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 바람직하게는 엘시글루티드 요법은 바람직하게는 화학요법 주기의 개시시에 시작하여 4 연속일 동안의 엘시글루티드의 매일 투여를 포함하는 것인, 상기 대상체에서 항암 화학요법 주기에 기인하는 국립 암 연구소의 설사에 대한 일반 독성 기준 (CTCAE v.4.03)에 의해 측정하였을 때 등급 2 이상인 설사의 발생의 예방하거나 감소시키는 방법을 제공한다.

[0045] 더 일반적으로 말하자면, 본 발명은 엘시글루티드 요법으로 치료 유효량의 엘시글루티드를 항암 화학요법 주기와 연관된 위장 (GI) 손상 및/또는 기능장애의 예방 또는 감소를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 바람직하게는 엘시글루티드 요법은 바람직하게는 화학요법 주기의 개시시에 시작하여 화학요법 주기의 종결 전에 종료되는 복수 연속일 동안의 엘시글루티드의 매일 투여를 포함하는 것인, 상기 대상체에서 항암 화학요법 주기와 연관된 위장 (GI) 손상 및/또는 기능장애의 예방하거나 감소시키는 방법을 제공한다.

[0046] 본 발명은 또한 항체 화학요법에 의해 유발되는 위장 점막염을 예방하고 감소시키기는 데에 사용될 수 있는데, 이와 같은 실시양태에서, 본 발명은 엘시글루티드 요법으로 치료 유효량의 엘시글루티드를 대상체에게 투여하는 것에 의한, 등급 2 이상의 CID를 포함한 단독 또는 1종 이상 화학요법제와 조합된 항체 치료법을 투여받는 암 환자에서의 위장 점막염의 예방 방법을 제공하는 바, 여기서 바람직하게는 상기 엘시글루티드 요법은 바람직하게는 항체 주기의 개시시에 시작하여 4 연속일 동안의 엘시글루티드의 매일 투여를 포함한다.

[0047] 도 다른 실시양태는 엘시글루티드의, 화학요법 동안 소정 시트룰린 농도에 의해 검출되는 바와 같은 GI 손상을 예방하기 위한 용도에 관한 것이다. 이와 같은 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 엘시글루티드를 해당 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 화학요법을 투여받는 대상체에서 시트룰린 농도를 유지하는 것에 의한 GI 손상의 예방 방법을 제공한다. "유지하는 것"은 바람직하게는 시트룰린의 시트룰린 농도가 해당 엘시글루티드의 부재하에 시트룰린이 강하하게 되는 농도로부터 20 % 이상, 40 % 이상, 60 % 이상 또는 심지어는 80 % 이상 강하하는 것을 엘시글루티드가 예방한다는 것을 의미한다.

[0048] 엘시글루티드와 화학요법제(들)는 바람직하게는 2일 이상 동안 동시에 투여되는데, 화학요법제(들)의 투여가 개시되기 전에 투여하거나, 적어도 엘시글루티드 투여를 개시하거나, 또는 화학요법제(들)의 투여가 종결된 후에 (즉 화학요법제(들)가 더 이상 투여되지 않는 화학요법 주기 중 일자 동안) 엘시글루티드를 투여하는 것이 실행 가능하기는 하지만, 엘시글루티드 투여는 화학요법 주기가 개시되는 것과 동일한 일자에 개시된다. 화학요법이 2, 3, 4 주기 이상과 같은 다수의 주기를 포함하는 경우, 엘시글루티드는 바람직하게는 주기 각각 동안 투여된

다. 일 기준으로 투여되는 경우, 엘시글루티드는 일자 동안 1회 이상 투여될 수 있으나, 바람직하게는 그것은 하루에 1회만 투여된다.

[0049] 4일이 적정한 것으로 보이기는 하지만, 상기 엘시글루티드 요법은 바람직하게는 화학요법 주기 중 1, 2, 3, 4, 5 또는 6일 동안, 또는 이러한 시간 기간 사이 중 어느 것으로의 (예컨대 1-5일) 매일 엘시글루티드 투여를 포함한다. 상기 요법은 또한 바람직하게는 화학요법 주기의 개시시에 개시되지만, 화학요법 주기의 개시 1, 2, 3, 4 또는 5일 전만큼 다수로 요법이 개시될 수도 있다. 상기 요법은 또한 바람직하게는 연속일로 수행되기도 하지만, 비-연속일 기간 동안의 투여도 고려될 수 있다.

[0050] 화학요법 주기는 주기 동안의 1 연속일 이상, 3 연속일 이상, 5 연속일 이상, 7 연속일 이상, 9 연속일 이상, 또는 심지어는 10 연속일 이상 동안, 또는 이러한 시간 기간 사이 중 어느 것으로의 (예컨대 1 내지 5일까지) 화학요법의 투여를 포함할 수 있다. 화학요법 주기는 1주, 2주, 3주, 4주 또는 그 이상, 또는 이러한 시간 기간 사이 중 어느 것 동안 지속될 수 있다. 본원에서는, 점막염 또는 CID의 발생률이 가장 현저한 것으로 나타나는 5 내지 9일차를 포함하여 14일 화학요법 주기에 걸친 제한된 엘시글루티드 투여 기간이 위장 점막염 또는 CID의 발생 또는 중증도를 예방하거나 감소시키는 데에 효과적인 것으로 나타났다.

[0051] 특히 바람직한 실시양태에서, 상기 방법은 국립 암 연구소의 설사에 대한 일반 독성 기준 (CTCAE v.4.03)에 의해 측정하였을 때 등급 2 이상인 더 중증인 CID 사례의 발생 또는 중증도를 예방하고 감소시키는 데에 사용된다.

[0052] 본 발명에 따라, 엘시글루티드는 광범위한 여러 화학요법제, 해당 화학요법제의 전구약물 및 화학요법 치료법의 독성을 감소시키는 데에 사용될 수 있다. 일부 화학요법 작용제 및 처방계획이 CID를 발생시키고 위장 점막을 손상시키는 것으로 더 잘 알려져 있기는 하지만, 본 발명은 실질적으로 모든 화학요법 작용제로부터의 CID 또는 위장 점막 손상의 무증상 발생을 감소시키기 위하여서도 실시될 수 있다. 그와 같은 작용제의 비-제한적인 예에는 항-대사물 예컨대 피리미딘 유사체 (예컨대 5-플루오로우라실 [5-FU], 플록수리딘, 카페시타빈, 겜시타빈 및 시타라빈) 및 퓨린 유사체, 폴레이트 길항제 및 관련 억제제 (예컨대 메르캅토퓨린, 티오구아닌, 펜토스타틴 및 2-클로로데옥시아데노신 (클라드리빈)); 빈카 알칼로이드 (예컨대 빈블라스틴, 빈크리스틴 및 비노렐빈)와 같은 천연 생성물을 포함한 항증식/항유사분열 작용제, 미세관 붕괴제 예컨대 탁산 (예컨대 파클리탁셀, 도세탁셀), 빈크리스틴, 빈블라스틴, 노코다졸, 에포틸론 및 나벨빈, 에피디포도필로톡신 (예컨대 에토포시드, 테니포시드), DNA 손상 작용제 (예컨대 악티노마이신, 암사크린, 안트라사이클린, 블레오마이신, 부술판, 캄프토테신, 카르보플라틴, 클로람부실, 시스플라틴, 네다플라틴, 시클로포스파미드, 시톡산, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 아클라루비신, 푸라루비신, 헥사메티넬아민옥살리플라틴, 이포스파미드, 멜팔란, 메르클로레타민, 미토마이신, 미톡산트론, 니트로소우레아, 니무스틴, 라니무스틴, 에스트라무스틴, 플리카마이신, 프로카르바진, 탁솔, 탁소테레, 테니포시드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 에토포시드 (VP16)); 항생제 (예컨대 닥티노마이신 (악티노마이신 D), 다우노루비신, 독소루비신 (아드리아마이신), 이다루비신, 안트라사이클린, 미톡산트론, 블레오마이신, 플리카마이신 (미트라마이신), 플레오마이신, 페플로마이신, 미토마이신 (예컨대 미토마이신 C), 악티노마이신 (예컨대 악티노마이신 D), 지노스타틴스티말라머); 효소 (예컨대 L-아스파라기나제); 네오카르지노스타틴; 항혈소판 작용제; 항증식/항유사분열 알킬화제 예컨대 질소 머스타드 (예컨대 메클로레타민, 시클로포스파미드 및 유사체, 이미다졸 카르복스아미드, 멜팔란, 클로람부실, 질소 머스타드-N-옥시드 히드로클로라이드, 이포스파미드), 에틸렌이민 및 메틸멜라민 (예컨대 헥사메틸멜라민, 티오테파, 카르보쿠온, 트리에틸렌 티오포스파라미드), 알킬 술포네이트 (예컨대 부술판, 이소프로술판 토실레이트), 니트로소우레아 (예컨대 카르무스틴 (BCNU) 및 유사체, 스트렙토조신), 트라젠-데카르바지닌 (DTIC); 에폭시드 유형 화합물 (예컨대 미토브로니톨); 항증식/항유사분열 항대사물 예컨대 엽산 유사체 (예컨대 메토트렉세이트); 백금 배위 착물 (예컨대 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴), 프로카르바진, 히드록시우레아, 미토탄, 아미노글루테티미드; 호르몬, 호르몬 유사체 (예컨대 에스트로겐, 타목시펜, 고세렐린, 비칼루타미드, 닐루타미드) 및 아로마타제 억제제 (예컨대 레트로졸, 아나스트로졸); 항응고제 (예컨대 헤파린, 합성 헤파린 염 및 기타 트롬빈 억제제); 피브린용해 작용제 (예컨대 조직 플라스미노겐 활성화제, 스트렙토키나제 및 우로키나제), 아스피린, 디피리다몰, 티클로피딘, 클로피도그렐, 아브식시맙; 항이동 작용제; 항분비 작용제 (예컨대 브레벨딘); 면역억제제 (예컨대 시클로스포린, 타크롤리무스 (FK-506), 시롤리무스 (라파마이신), 아자티오프린, 미코페놀레이트 모페틸); 항-혈관형성 화합물 (예컨대 TNP-470, 제니스테인, 베바시주맙) 및 성장 인자 억제제 (예컨대 섬유모세포 성장 인자 (FGF) 억제제); 안지오텐신 수용체 차단제; 산화 질소 공여자; 안티센스 올리고뉴클레오티드; 항체 (예컨대 트라스투주맙); 세포 주기 억제제 및 여러 유도제 (예컨대 트레티노인); mTOR 억제제, 토포이소머라제 억제제 (예컨대 독소루비신 (아드리아마이신), 암사크린, 캄프토테신, 다우노루비신, 닥티노마이신, 에니포

시드, 에피루비신, 에토포시드, 이다루비신, 미톡산트론, 토포테칸, 이리노테칸); 성장 인자 신호 전달 키나제 억제제 (에를로티닙, 소라페닙, 라파티닙); 미토콘드리아 기능장애 유도제; 크로마틴 붕괴제; 소부족산; 트레티노인; 펜토스타틴, 플루타미드; 포르피머 나트륨; 파드로졸; 프로카르바진; 아세글라톤 및 미톡산트론이 포함된다.

[0053] 항암 화학요법과 연관된 위장 (GI) 손상 및/또는 기능장애의 비-제한적인 예에는 예를 들면 화학요법-유발 설사 (CID), 구역, 구토, 식욕부진, 체중 손실, 위 무게감, 변비, 구내염 및 식도염이 포함된다.

[0054] 본 발명의 방법은 치료가 CID 또는 위장 손상을 유발할 수 있는 광범위한 암에 걸려있는 대상체에서 사용될 수 있다. 관련 암의 비-제한적인 예에는 예를 들면 유방암, 전립선암, 다발성 골수종, 이행 세포 암종, 폐암 (예컨대 비-소세포 폐암 (NSCLC)), 신장암, 갑상선암 및 부갑상선항진증을 야기하는 기타 암, 선암종, 백혈병 (예컨대 만성 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병), 림프종 (예컨대 B 세포 림프종, T 세포 림프종, 비-호지킨성 림프종, 호지킨성 림프종), 두부 및 경부 암, 식도암, 위암, 결장암, 장암, 결장직장암, 직장암, 췌장암, 간암, 담관의 암, 담낭의 암, 난소암, 자궁 내막암, 질암, 자궁경부암, 방광암, 신경모세포종, 육종, 골육종, 악성 흑색종, 편평 세포암, 원발성 골암 (예컨대 골육종, 연골육종, 유잉 육종, 섬유육종, 악성 섬유성 조직구종, 사기질종, 거대 세포 종양 및 척삭종) 및 이차 (전이성) 골암 모두를 포함한 골암, 연조직 육종, 기저 세포 암종, 맥관육종, 혈관육종, 점액육종, 지방육종, 골형성 육종, 맥관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 윤활막종, 고환암, 자궁암, 위장암, 중피종, 평활근육종, 횡문근육종, 선암종, 한선 암종, 피지선 암종, 유두 암종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 유도 선암종, 낭선암종, 기관지성 암종, 융모막 암종, 고환종, 배아 암종, 윌름 종양, 상피 암종, 신경아교종, 아교모세포종, 별아교세포종, 속질모세포종, 두개인두종, 뇌실막세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경집종, 핍지교종, 수막종, 망막모세포종, 속질 암종, 흉선종, 육종 등이 포함된다.

[0055] <u>엘시글루티드 및 엘시글루티드 조성물의 투여 방법</u>

[0056] 본 발명의 방법에 유용한 구체적인 엘시글루티드 투여량은 치료될 화학요법 부작용의 유형, 해당 부작용의 중증도 및 경과, 이전의 치료법, 환자의 임상 이력, 그리고 화학요법 및 엘시글루티드에 대한 반응은 물론, 주치의의 재량에 따라 달라지게 된다. 구체적인 한 실시양태에서, 상기 투여량은 5 내지 80 또는 10 내지 40 mg/일의 범위이다.

[0057] 본 발명의 방법에 따른 엘시글루티드의 투여는 어떠한 적합한 경로에 의해서도 수행될 수 있다. 유용한 투여 경로의 구체적인 비-제한적 예에는 피하, 정맥내 (IV), 복막내 (IP) 및 근육내가 포함된다.

[0058] 특정 실시양태에서, 엘시글루티드는 제약상 허용되는 담체 또는 부형제와 함께 제약 조성물로써 제제화된다. 특정 실시양태에서, 엘시글루티드는 암 화학요법의 부작용을 개선하거나 예방하는 데에 효과적인 또 다른 화합물과 함께 제약 조성물로써 조합된다. 본 발명의 방법에 사용되는 제제는 단위 투약 형태로 편리하게 제공될 수 있으며, 관련 기술분야에 알려져 있는 방법에 의해 제조될 수 있다. 단일 투약 형태를 생성시키기 위하여 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주 및 구체적인 투여 양식에 따라 달라지게 된다. 단일 투약 형태를 생성시키기 위하여 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료 효과를 발생시키는 화합물의 양이 될 것이다.

[0059] 일반적으로, 제제는 액체 담체, 미분할된 고체 담체 또는 양자를 사용하여 제조된 다음, 필요에 따라 생성물이 성형될 수 있다. 비경구 투여에 적합한 제약 조성물은 1종 이상의 제약상 허용되는 멸균 등장성인 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀션, 또는 사용 직전에 멸균 주사가능 용액 또는 분산액으로 재구성될 수 있는 멸균 분말과의 조합으로써 엘시글루티드를 포함할 수 있다.

[0060] **[실시예]**

[0061] 하기의 실시예에 의해서도 본 발명을 기술 및 입증한다. 그러나, 이들 실시예 및 명세서 어딘가의 다른 예들의 사용은 오로지 예시적인 것으로써, 어떠한 방식으로도 본 발명 또는 임의의 예시된 용어의 영역 및 의미를 제한하는 것은 아니다. 마찬가지로, 본 발명이 본원에서 기술되는 임의의 특정 바람직한 실시양태로 제한되는 것은 아니다. 사실상, 관련 기술분야의 통상의 기술자가 본 명세서를 해독하는 경우, 본 발명의 많은 변형 및 변이들이 떠오를 수 있으며, 그와 같은 변이들은 기술사상 또는 영역에 있어서 본 발명에서 벗어나지 않고도 이루어질 수 있다. 이에 따라, 본 발명은 해당 청구범위가 표제로 하는 등가물의 완전한 영역과 함께 청부된 청구범위의 면으로만 제한되어야 한다.

[0062] 숫자 (예컨대 양, 온도 등)와 관련하여 정밀성을 확보하기 위한 노력이 이루어졌으나, 약간의 오차 및 편차가

고려되어야 한다. 달리 표시되지 않는 한, 부는 중량부이며, 온도는 ℃로 나타내거나 주변 온도이고, 압력은 주변압 또는 그 부근이다.

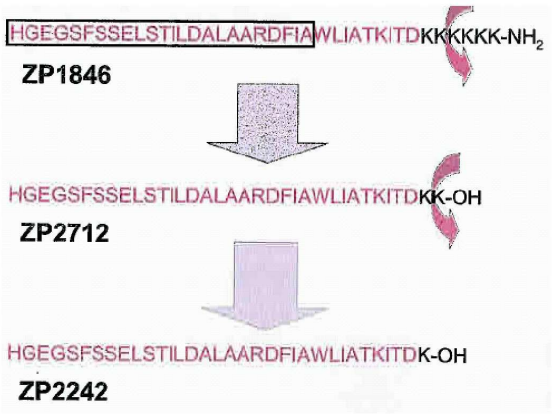
[0063] **실시예 1: 엘시글루티드의 최초 임상 특성화**

[0064] 1.1. 임상 데이터의 개요

[0065] 지금까지 생성된 엘시글루티드에의 인간 노출에 대한 데이터는 건강한 대상체에서 수행된 1회 (연구 06-013) 및 암 환자에서의 2회 (TIDE-09-04, TIDE-11-10)인 3회의 임상 시험에 기원한다. 처음 2회 연구의 주 목적은 s.c. (두 연구) 및 i.v. (연구 06-013만) 일시 주사로 투여된 점증 엘시글루티드 투여량의 안전성, 허용성 및 최대 허용 투여량 (MTD)의 평가였다. 연구 06-013에서, 엘시글루티드는 단일 i.v. 또는 s.c. 볼루스로 투여된 반면, 연구 TIDE-09-04에서는 각 투여분이 4 연속일에 s.c. 볼루스로 투여되었다. 연구 TIDE-11-10은 주로 5-FU 기반 화학요법 (폴폭스4 또는 폴피리 요법)을 투여받는 결장직장암에 걸린 환자에서 CID를 예방함에 있어서의 4 연속일 동안 24 mg 매일 s.c. 일시 주사로 투여되는 엘시글루티드의 효능을 평가하는 II상 개념 증명 연구였다. 전체 3회 연구의 이차적인 목적에는 인간에서의 엘시글루티드 및 그의 주요 대사물들의 약동학 평가가 포함되었다.

[0066] 약동학

[0067] 엘시글루티드는 짧은 반감기 (0.4시간)을 가지며, 단일 i.v. 투여 후 혈액 순환으로부터 빠르게 제거된다. 1명의 대상체로만 제한되기는 하지만, 데이터는 0.29 %의 절대 생체이용률을 표시하고 있다. 2종의 인간 엘시글루티드 대사물인 ZP2242 및 ZP2712는 더 긴 반감기 (6-9시간)를 가짐으로써, 엘시글루티드에 비해 실질적으로 더 높은 전체 혈장 농도를 가진다. ZP2242가 주 대사물로써, ZP2712의 것에 비해 적어도 10배 더 높은 AUC를 나타낸다. 일반적으로, 1일차에는, 대사물인 ZP2242에의 노출이 모체인 ZP1846 (엘시글루티드)에의 노출에 비해 >25-배 더 높았다. 대사물 ZP2712에 대한 노출은 1일차에 모체인 ZP1846 (엘시글루티드)에의 노출에 비해 >4배 더 높았다.

[0068] 

[0069] 연구 TIDE-09-04에서, 엘시글루티드 및 대사물인 ZP2242와 ZP2712의 약동학은 투여량 의존성인 것으로 보였는데, 다시 말하자면 엘시글루티드의 Cmax가 60 mg/일을 초과하는 투여량에서 4일차에 예상된 것에 비해 덜 증가되기는 하였지만, Cmax 및 AUC 증가는 투여량 증가에 비례하였다. t1/2Z, CL/F 및 Vz/F는 투여량 의존성이었다.

[0070] 연구 TIDE-11-10은 엘시글루티드 및 그의 대사물인 ZP2242와 ZP2712의 약동학이 환자에 따라, 그리고 다수의 일자에 걸쳐 상당히 가변적임을 나타내었다.

[0071] 전체적으로, 단계 1 및 단계 2a 연구의 체제에서 생성된 PK 데이터는 존재할 경우 매우 적정한 정상 상태에서의 축적을 예상하게 하는 모체 화합물 및 그의 대사물 모두의 빠른 제거를 표시하였다.

[0072] 안전성

[0073] 인간에서의 안전성 데이터는 202명의 인간 대상체 (36명의 건강한 대상체 및 5-FU-기반 화학요법을 투여받는 166명의 결장암 및 결장직장암 환자)를 포함하며 그 중 117명이 활성 치료를 투여받았던 2회의 I상 투여량-점증 연구 및 1회의 II상 연구로부터 유래한다.

[0074] 건강한 지원자에서의 일차 투여량-점증 연구 (06-013)에서, 최대 허용 투여량 (MTD; 본 연구에서는 연구 '중지

규칙'에 의해 추가적인 투여량 점증이 중단되었던 투여량 수준 직전의 투여량 수준으로 정의됨)은 9.6 mg i.v. 및 3 mg s.c.이었는데, 연구 중지 규칙을 충족하는 AE가 19.2 mg i.v. 군 (중간의 위치 현기증) 및 6 mg s.c. 군 (중간의 수축 저혈압)에서 관찰되었기 때문이다. 이와 같은 연구에 포함된 27명의 대상체 중 13명이 연구 약제와의 가능성이 있거나, 추정되거나 또는 단정적인 관련성 중 어느 하나를 갖는 것으로 조사자에 의해 판단된 적어도 1회의 치료를 요하는 유해 사례 (TEAE)를 경험하였다. 가장 일반적으로 보고된 관련 TEAE는 자세 어지럼증, 구역 및 주사 부위 홍반이었다.

[0075] 암 환자에서의 이차 투여량-점증 연구 (TIDE-09-04)에서는, 독립 데이터 안전성 모니터링 위원회가 투여량 점증 과정을 감독하였다. 4 연속일 동안 투여된 93 mg/일의 투여량이 달성되었는데, 투여량을 제한하는 독성이 출현하지 않음으로써, 엘시글루티드가 연구 06-013 후 예견된 것에 비해 더 허용성이었음을 뒷받침하였다.

[0076] 연구 TIDE-09-04 및 TIDE-11-10에서는, TEAE의 전체적인 패턴이 화학요법을 투여받는 암에 걸린 환자에서 예상되었던 바 대로였다. 두 연구에서, 엘시글루티드 및 위약의 안전성 프로파일은 일반적으로 유사하였다. 위약 군의 환자에 비해 더 많은 엘시글루티드 군의 환자가 TEAE를 보고하였는데, 대부분 엘시글루티드 군에서의 주사 부위 반응으로 인한 것이었다. 심각하거나 중증인 주사 부위 반응은 관찰되지 않았다.

[0077] 연구 TIDE-09-04에서는, 28명의 치료 환자 (활성 치료 21명 및 위약 7명) 중 9명 (32.1 %; 엘시글루티드 군의 7명의 환자 및 위약 군의 2명의 환자)이 적어도 치료와 관련되었을 가능성이 있는 것으로 조사자에 의해 판단된 적어도 1종의 TEAE를 경험하였다. 연구 TIDE-11-10에서는, 138명의 치료 환자 (엘시글루티드 69명 및 위약 69명) 중 모두 엘시글루티드 군인 8명 (11.6 %)이 적어도 연구-약물과 관련되었을 가능성이 있는 것으로 조사자에 의해 판단된 적어도 1종의 TEAE를 나타내었다. 두 연구 전체적으로 가장 빈도가 높은 관련 TEAE는 주사 부위 사례 (특히 주사 부위 홍반 및 주사 부위 통증) 후 이어지는 변비였다.

[0078] 3회 연구의 임상 실험 모두에서, 활력 징후, ECG 및 신체 검사 데이터는 어떠한 임상적으로 유의성 있는 비정상 결과도 나타내지 않았다. 연구 약물과 관련된 사망 또는 SAE는 보고되지 않았다.

[0079] 따라서, 지금까지 수집된 인간 안전성 데이터에 기초할 때, 안전성 우려는 야기되지 않았다.

[0080] 5-FU 기반 화학요법 (폴폭스4 또는 폴피리 요법)을 투여받는 결장직장암에 걸린 환자에서 CID를 예방함에 있어서 4 연속일 동안 24 mg 매일 s.c. 일시 주사로 투여되는 엘시글루티드의 효능을 평가하기 위한 TIDE-11-10 II상 개념 증명 연구

[0081] 임상 시험에 사용된 제제는 주사용 멸균수와의 재구성 후 s.c. 투여를 위한 동결건조된 멸균 분말이었다. 연구 TIDE-11-10에서 수득된 효능 결과는 엘시글루티드가 등급 ≥2 설사의 발생에 대하여 예방 효과를 가지고 있다는 것을 표시하였다 (도 1 및 2 참조). 이와 같은 연구에는 주로 장세포에 의해 생성되며 그의 감소가 화학요법 후의 장 점막 손상을 표시하는 아미노산인 시트룰린의 농도 평가도 포함되었다. *목적*: TIDE-11-10 개념 증명 연구의 주 목적은 위약과 비교하여 5-FU 기반 화학요법 (폴폭스4 또는 폴피리 요법)을 투여받는 결장직장암에 걸린 환자에서 CID를 예방함에 있어서의 엘시글루티드의 효능에 대한 데이터를 수득하는 것이었다. 또한, 각 치료 군 중 환자의 하위세트에서, 투여되는 엘시글루티드 반복 투여량의 안전성 및 허용성을 평가하였으며, 엘시글루티드 및 그의 대사물인 ZP2242와 ZP2712의 약동학 (PK)을 조사하였다.

[0082] *방법론*: 본 연구는 5-FU 기반 화학요법 (폴폭스4 또는 폴피리)을 투여받으며 4 연속일 동안 피하로 (s.c.) 엘시글루티드가 투여되는 결장직장암 환자에서의 II상, 다기관, 이중-맹검, 무작위화, 위약-대조, 2-단계의 중간 무용 분석(interim futility analysis)이 있는 개념 증명 연구였다.

[0083] 138명의 환자에게 화학요법 투여 제1일부터 시작하여 4 연속일 동안의 단일 s.c. 주사를 통하여 하루 투여량 24 mg의 엘시글루티드 (또는 활성 연구 약물과 조성이 실질적으로 동일한 위약)을 투여하였다. 적어도 3일차까지는 환자를 입원시켰다. 추가적인 방문은 4, 5 및 15일차, 그리고 28-32일차의 추적 방문으로 예정하였다. 안전성 및 허용성은 연구 내내 모니터링하였다.

[0084] *진단 및 주요 포함 기준*: 확정된 결장직장암 진단이 있으며, 동부 종양학 협력 그룹(Eastern Cooperative Oncology Group) (ECOG) 수행 상태 ≤2, 화학요법-미접촉이고, 폴폭스4 또는 폴피리 화학요법 치료법을 투여받기로 예정된 적어도 18세 연령의 여성 및 남성 환자.

ECOG 수행 상태*	
등급	ECOG
0	완전히 활발함, 제한 없이 모든 질환-전 수행을 계속할 수 있음
1	신체적으로 격렬한 활동에 있어서 제한되나, 걸을 수 있으며, 가볍거나 앉아서 하는 특성의 작업, 예컨대 가벼운 집안일, 사무 작업을 수행할 수 있음
2	걸을 수 있으며, 모든 자립자행을 할 수 있으나, 어떠한 작업 활동도 수행할 수 없음. 깨어있는 시간 중 50 %를 초과하여 활동함
3	제한된 자립자행만을 할 수 있으며, 깨어있는 시간 중 50 %를 초과하여 침대 또는 의자에 제약됨
4	완전 불구. 어떠한 자립자행도 계속할 수 없음. 완전히 침대 또는 의자로 제약됨
5	사망

[0085]

[0086] * 문헌 [*Oken et al., Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group, Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982*]에 공개되어 있는 바와 같음.

[0087] *효능*: 일차적인 관심의 종료점은 하기였다:

[0088] * 1일차부터 14일차까지 설사를 경험하지 않는 환자의 수

[0089] 이차 종료점은 하기였다:

[0090] * 국립 암 연구소 유해 사례 일반 용어 기준(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) (NCI-CTCAE v. 4.03)에 따른, 1일차부터 14일차까지 각 일자에서의 등급 ≥2 설사를 경험하는 환자의 비율;

[0091] * 1일차부터 14일차까지 각 일자에서의 NCI-CTCAE에 따른 최악의 설사 등급;

[0092] * 등급 ≥1 설사가 평가되는 첫 번째 일자로 정의되는 설사의 발생까지의 시간 (1일차부터 14일차까지);

[0093] * 등급 ≥1 설사가 존재하는 일수 (1일차부터 14일차까지);

[0094] * 등급 ≥2 설사가 존재하는 일수 (1일차부터 14일차까지);

[0095] * 적어도 1회의 절박을 동반한 배변이 존재하는 일수 (1 내지 14일차);

[0096] * 적어도 1회의 대변 실금 에피소드가 존재하는 일수 (1 내지 14일차);

[0097] * CID로 인하여 i.v. 액을 필요로 하는 환자의 비율 (1 내지 14일차);

[0098] * 2일차, 14일차 및 28일차 현재 CID로 인하여 일차 치료법의 변화 (화학요법 투여량 감소, 지연 또는 처방계획 변화)를 필요로 하는 환자의 비율;

[0099] * 1일차부터 14일차까지 구조 약물처치 (즉 설사의 치료에 사용되는 약물처치)를 사용한 환자의 비율.

[0100] 더하여, 1일차 내지 14일차 동안, 일상 생활의 자립자행 활동 (ADL)과 관련하여 제한된 환자의 비율, 일 당 대변의 수, 일 당 절박을 동반한 배변의 수, 및 일 당 대변 실금 에피소드의 수를 요약하였다. 시트룰린 (장 완전성의 바이오마커, 감소는 화학요법 후 장 점막 손상을 표시함)의 평균 혈액 농도는 기준선에 비교한 변화를 포함하여 기준선, 5일차 및 15일차에 대하여 치료 군별로 요약하였다.

[0101] *요약 - 결론*:

[0102] 전체적인 시험, 즉 단계 1 및 단계 2 (각 치료 군에 69명의 환자)에 있어서, 응답자 수의 차이 (엘시글루티드 - 위약)가 5 이상일 경우 위약 대비 엘시글루티드의 탁월성을 결론지을 수 있었다. 위약 군 (39명의 환자)에서에 비해 엘시글루티드 군 (43명의 환자)에서 더 많은 환자가 응답자였는데, 다시 말하자면 설사를 나타내지

않았다. 탁월성 경향을 나타내기는 하였지만, 위약 대비 엘시글루티드의 탁월성을 통계적으로 입증할 수는 없었다.

1일차 내지 14일차 기간의 응답자[1] 수
치료-예정 세트

	위약 N = 69		24mg/일 엘시글루티드 N = 69	
	n	(%)	n	(%)
응답자	39	(56.5)	43	(62.3)
비-응답자	30	(43.5)	26	(37.7)

[1] 응답자는 설사를 경험하지 않은 환자로 정의되었음
N = 치료 군의 환자 수, n = 가용한 데이터가 있는 환자의 수,
% = N을 기준으로 한 백분율.

[0103]

[0104] 엘시글루티드 군 (5명의 환자)에 비해 위약 군 (15명의 환자)에서 더 높은 설사 등급 ≥2 빈도가 관찰되었다: 5, 6 및 7일차에 차이가 더 분명하였음. 도 2를 참조한다.

NCI-CTCAE 버전 4.03에 따른 설사 등급 (1일차 내지 14일차)
전체 분석 세트

	위약 N = 69		24mg/일 엘시글루티드 N = 69	
등급[1]	n	(%)	n	(%)
등급 0	39	(56.5)	43	(62.3)
등급 1	15	(21.7)	21	(30.4)
등급 2	14	(20.3)	4	(5.8)
등급 3	1	(1.4)	1	(1.4)
등급 <2	54	(78.3)	64	(92.8)
등급 ≥2	15	(21.7)	5	(7.2)

[1] 1일차 내지 14일차의 최악 설사 등급
NCI-CTCAE = 국립 암 연구소 유해 사례 일반 용어 기준
% = N을 기준으로 한 백분율.

[0105]

[0106] 두 치료 군에서, 설사의 발생률은 2일차에 증가되어, 9일차까지 높게 유지되었다. 설사는 화학요법의 첫 번째 투여 5 내지 8일 후에 가장 빈번하게 발생하였다.

[0107] 평균 시트룰린 농도는 기준선에서는 치료 군들에서 유사하였다 (위약 32.7 μmol/L; 엘시글루티드 33.5 μmol/l). 기준선과 5일차 사이에는 두 치료 군에서 평균 농도가 감소하였는데, 위약 군에서보다 엘시글루티드 군에서 감소가 덜 현저하였다. 5일차와 15일차 사이에는 두 치료 군에서 평균 시트룰린 농도가 증가하였다. 엘시글루티드 군에서, 15일차의 평균 시트룰린 농도는 기준선에 비해 약간 증가하였다 (15일차: 위약 29.7 μmol/l; 엘시글루티드 36.5 μmol/l).

[0108] **실시예 2: CID에 대한 엘시글루티드 효과에 있어서 최적인 투여량 및 처방계획을 결정하기 위한 후속 임상 시험**

[0109] TIDE-13-22: 화학요법 유발 설사 (CID) 예방에 있어서의 s.c. 엘시글루티드의 상이한 투여량의 효능을 평가하기 위한 5-FU 기반 화학요법을 투여받는 결장직장암 환자에서의 랜덤화된 이중 맹검, 평행 군, 위약-대조, 투여량 탐색 연구

[0110] 결장직장암 치료를 위한 화학요법 치료법의 사용은 모든 나라에서 계속하여 발전하고 있다. 균질한 환자 군집을 확보하기 위하여, 본 연구는 임의의 폴폭스 (플루오로우라실, 폴린산 및 옥살리플라틴) 또는 폴피리 (플루오로우라실, 폴린산 및 이리노테칸) 화학요법 치료법을 투여받도록 예정된 결장직장암에 걸린 환자에서 수행되도록 계획되었다. 이러한 처방계획은 치료되는 환자의 30-80 %에서 CID를 야기하는 것으로 기술되어 있다 (문헌 [Cherny, J Pain Symptom Manage 2008; 36:413-23]; [Arnold et al., J Support Oncol 2005; 3:227-232]; [Tournigand et al., J Clin Oncol. 2004; 22:229-237]). 표준 화학요법 치료법과 함께 종종 단일클론 항체가

사용된다는 것을 고려할 때, 해당 환자 군집에서의 일차적인 결과를 수집하기 위하여, 본 연구에는 베바시주맙, 세툭시맙, 파니투무맙 등과 같은 단일클론 항체와 함께 폴폭스 또는 폴피리를 투여받도록 예정된 추가적인 환자 군집도 포함되었다. 본 연구는 엘시글루티드의 효능을 추가로 조사하고 가장 적절한 s.c. 투약량을 확인하는 것을 목표로 한다. 본 연구에 있어서의 투약량은 각각 4 연속일에 s.c. 투여되는 10 mg/일, 20 mg/일 및 40 mg/day이다.

[0111] 래트에서의 약학적 전임상 연구는 엘시글루티드 400 nmol/kg의 투여량이 래트에서 5-플루오로우라실 (5-FU)-유발 소장 위축증 및 설사를 예방하고, 체중 손실을 약화시키며, 사망률을 감소시킨다는 것을 나타내었다. 엘시글루티드는 또한 후기-발병 설사를 포함한 이리노테칸-유발 설사의 중증도를 감소시키고, 체중 손실 및 치사율을 감소시키며, 동물 회복을 강화한다. 또한, 엘시글루티드는 장영양 효과(intestinotrophic effect)를 갖는데, 조직병리학적 관찰은 그것이 이리노테칸 유발 중증 장 손상을 급격히 감소시킨다는 것을 보여주었다. 400 nmol/kg의 투여량은 HED (인간 등가 투여량) 기준 대략 20 mg으로 이어지는 1.7 mg/kg에 해당한다 (지침 문헌 ["Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers", FDA July 2005] 참조). 또한, 여러 동물 종에서의 PK/약력학 (PD) 데이터는 20 mg/일의 투여량이 최저 유효 투여량으로 고려될 수 있음을 표시하였다.

[0112] 상기한 I 및 II상 연구 (TIDE-09-04 및 TIDE-11-10)는 생성물의 허용성이 연구 06-013을 바탕으로 원래 예상되었던 것에 비해 더 우수하다는 것을 나타내었다. 연구 TIDE-09-04에서는, 투여량을 제한하는 독성 없이 4 연속일에 93 mg/일의 투여량이 달성되었다. 본 연구에서는, 약학적 및 임상적 데이터 (TIDE-09-04 및 TIDE-11-10)를 바탕으로, 화학요법 일자로부터 시작하여 4-일 투여를 고려하는 것이 적절한 것으로 간주되었다. 연구 TIDE-11-10에서는, 4-연속일에 s.c. 투여된 24 mg/일의 투여량이 일부 효능의 증거를 나타내었다.

[0113] 본 연구는 엘시글루티드의 효능을 추가로 조사하고, 가장 적절한 s.c. 투약량을 확인하는 것을 목표로 한다. 투약량은 각각 4 연속일에 s.c. 투여되는 10 mg/일, 20 mg/일 및 40 mg/day이다.

[0114] 본 연구에서는, CID의 발생률이 평가될 수 있는 대조 군으로 위약 치료가 포함되었다. 또한, 설사의 발생의 임상적 평가 이외에, 점막 복구의 바이오마커로서의 그의 잠재적인 역할을 확립하기 위하여 시트룰린의 혈장 농도도 평가되었다. 감소된 시트룰린 농도는 장 기능상실을 암시하며 (문헌 [Crenn et al., Clin Nutr. 2008; 27(3):328-339]), 화학요법 후의 장 점막 손상과 관련되어 있는 것으로도 관찰되었다 (문헌 [Herbers et al., Ann Oncol. 2010; 21(8):1706-1711]).

[0115] 연구 목적

[0116] 본 연구의 일차적인 목적은 단일클론 항체의 첨가 없이 5-FU 기반 화학요법 (폴폭스 또는 폴피리)을 사용하여 치료되는 결장직장암 환자에서의 CID의 예방에 있어서의 엘시글루티드 대 위약 대 서로의 3종 s.c. 투여량의 효능을 비교하는 것이다.

[0117] 이차적인 목적으로는, 단일클론 항체와의 조합으로써 제공되는 5-FU 기반 화학요법 (폴폭스 또는 폴피리)을 사용하여 치료되는 결장직장암 환자에서의 CID의 예방에 있어서의 엘시글루티드 대 위약 대 서로의 3종 s.c. 투여량의 효능을 조사한다.

[0118] 조사 계획

[0119] 본 연구는 CID의 예방에 있어서의 상이한 투여량의 s.c. 엘시글루티드의 효능을 평가하기 위한, 5-FU-기반 화학요법 (폴폭스 또는 폴피리)을 투여받는 결장직장암에 걸린 환자에서의 무작위화, 계층화, 이중-맹검, 이중-더미, 평행 군, 위약-대조, 투여량 탐색, 다기관, 다국적의 II상 연구이다. 화학요법 미접촉 또는 비-미접촉 환자에게 화학요법 투여 일자로부터 시작하여 4 연속일 동안 엘시글루티드 10, 20 또는 40 mg, 또는 위약의 피하 (s.c.) 단일 매일 투여량을 투여하였다. 각 환자는 3회의 연속되는 화학요법 주기 (각각 14일) 동안 연구된다. 각 환자의 치료 기간은 처음 2회의 화학요법 주기 각각에서의 4 연속일이다.

[0120] 연구는 5-FU-기반 화학요법 (폴폭스 또는 폴피리)을 투여받는 480명의 환자 ("표적 군집"), 그리고 단일클론 항체와의 조합으로써의 5-FU-기반 화학요법을 투여받는 120명 이하 환자의 추가적인 군 ("추가 군집")을 포함하였다.

[0121] <표 1> 연구 군집 및 치료 군

치료 군 :	5-FU-기반 화학요법	5-FU-기반 화학요법 + MAb
	표적 집단	*추가 집단*
위약	120명의 환자	최대 30명의 환자
10 mg/일의 엘시글루티드	120명의 환자	최대 30명의 환자
20 mg/일의 엘시글루티드	120명의 환자	최대 30명의 환자
40 mg/일의 엘시글루티드	120명의 환자	최대 30명의 환자
집단 당 합계	480명의 환자	최대 120명의 환자
전체 합계	최대 600명의 환자	

[0122]

[0123] 각 군집 내에서, 1일차의 화학요법 개시 전에 4종 치료 (3종 투여량의 엘시글루티드 또는 위약) 중 하나를 투여받도록 환자를 무작위로 할당하였다. 무작위화는 화학요법 치료법 (폴폭스 또는 폴피리) 및 국가별로 계층화하였다.

[0124] 포함 기준

[0125] 1. 기재된 사전 동의서;

[0126] 2. >18세 연령의 남성 또는 여성 환자;

[0127] 3. 조직학 또는 세포학적으로 확인된 결장직장암 진단;

[0128] 4. 동일 처방계획의 폴폭스 또는 폴피리 (옥살리플라틴/이리노테칸, 폴린산, 5-FU) 적어도 3회 연속 주기를 투여받기로 예정된 환자;

[0129] 5. 추가 군집 전용: 폴폭스 또는 폴피리 화학요법 치료법과의 조합으로써 단일클론 항체를 투여받기로 예정된 환자;

[0130] 6. 동부 종양학 협력 그룹 (ECOG) 척도에 따른 ≤2의 수행 상태;

[0131] 7. 비-가임 여성 환자, 또는 신뢰성 있는 피임 수단을 사용하며 치료 투여 전에 음성의 임신 시험을 받은 가임 잠재력이 있는 여성 환자;

[0132] 8. 연구 절차를 해독하고, 이해하며, 따르고, 환자 다이어리를 완료할 수 있는 사람.

[0133] 효능 평가

[0134] 하기하는 바와 같이, 환자들은 바람직하게도 일차 또는 이차 효능 종료점 중 하나 이상을 기준으로 하는 효능을 나타내었다. 효능 평가는 환자에 의해 기록된 데이터 및 조사자의 임상 평가 양자를 기준으로 하였다. 환자에게는 그녀/그의 배변에 관한 정보 (대변의 시간, 회수 및 농밀도 (문헌 [Lewis and Heaton, Scand J Gastroenterol. 1997; 32 (9):920-924]에 기술되어 있는 바와 같은 브리스톨 대변 형태 척도(Bristol Stool Form Scale)에 따름), 절박 및 대변 실금 포함), 일상적인 생활 활동 (ADL)의 제한, 설사로 인한 구조 약물처치의 사용 및 복부 불편을 e-다이어리에 매일 기준으로 기록할 것을 요청하였다. 또한, 설사의 발생을 매일 기록할 것을 환자에게 요청하였다. 환자 e-다이어리는 주기 1, 2 및 3의 1일차부터 14일차까지 매일 채워져야 한다.

[0135] 각 화학요법 후 14-일 기간에 걸친 설사 사례의 발생은 환자의 e다이어리에서 수집된 정보를 바탕으로 조사자에 의해 평가하였으며; 각 설사 사례의 중증도는 NCI-CTCAE v.4.03 척도에 따라 조사자에 의해 등급화하였다. 개별 사례 중 어느 것에 할당되는 최대 등급을 확인하였다. 최대 등급 ≥2 설사를 일차적인 종료점으로 간주하였다.

[0136] 또한, 조사자는 전체 14-일 기간에 대하여 고유 등급을 할당하였다 (NCI-CTCAE v.4.03 척도를 기준으로 한 "전체 등급").

[0137] 해당하는 잠재적 점막-보호 효과를 평가하기 위하여, 모든 환자에서 시트룰린 혈장 농도를 측정하였다. 이와 같은 목적으로는, 스크리닝시, 주기 1의 2일차 (연구 약물 투여 전), 처음 2회 화학요법 주기의 5일차 및 15일차, 즉 연구 약물이 투여될 때, 및 추적시에 혈액 샘플을 채취하였다.

[0138] 안전성은 유해 사례 (AE), 신체 검사, 활력 징후, 임상 실험 시험 결과, 면역원성 데이터 및 12-리드(lead) 심전도 (ECG)를 기준으로 평가하였다.

[0139] 각 연구 치료로 무작위화되고 PK 샘플링에 참여할 것에 동의한 모든 환자에서 엘시글루티드 및 그의 활성 대사물인 ZP2242와 ZP2712의 PK를 평가하였다. 개인의 조밀 혈장 농도-시간 데이터를 평가하고, 표준 PK 파라미터들을 추산하였다. 10 내지 40 mg 사이의 시험된 투여량 범위에서 투여량-비례성도 조사하였다. PK 파라미터 및 그의 가변성에 대한 있을 수 있는 인구학 및 치료적 공변량의 영향은 2-단계 군집 PK 접근법 및 비-선형 혼합 효과 모델링 양자에 의해 조사하였다. 엘시글루티드 및 그의 대사물에의 노출과 효능 측정치 사이의 있을 수 있는 관계를 조사하였다.

[0140] 환자의 건강 관련 삶의 질은 EQ-5D-3L 설문지를 사용하여 측정하였다.

[0141] (a) *일차 효능 종료점*

[0142] 표적 군집에서 제1 화학요법 주기 (주기 1의 1일차 내지 14일차) 동안 최대 등급 ≥2 설사를 경험하는 환자의 비율.

[0143] (b) *이차 효능 종료점*

[0144] 추가 군집에서 제1 화학요법 주기 동안 최대 등급 ≥2의 설사를 경험하는 환자의 비율.

[0145] 표적 군집에 대해서는 하기의 종료점들을 고려하였다. 가용한 환자의 수를 기준으로 적절할 경우, 추가 군집에도 이를 고려하였다.

[0146] * 제2 및 제3 화학요법 주기 동안 최대 등급 ≥2의 설사를 경험하는 환자의 비율;

[0147] * 처음 2회의 화학요법 주기에 걸쳐 (즉 처음 2회의 주기 중 적어도 하나에서) 최대 등급 ≥2의 설사를 경험하는 환자의 비율;

[0148] * 주기별 (주기 1, 2 및 3) 최대 등급 1, 등급 2, 등급 3, 등급 4, 등급 5 및 임의의 등급 (즉 ≥1) 설사를 경험하는 환자의 비율;

[0149] * 주기별 (주기 1, 주기 2 및 주기 3) 전체 등급 ≥2의 설사를 경험하는 환자의 비율;

[0150] * 처음 2회의 화학요법 주기에 걸쳐 (즉 처음 2회의 주기 중 적어도 하나에서) 전체 등급 ≥2의 설사를 경험하는 환자의 비율;

[0151] * 주기별 (주기 1, 2 및 3) 전체 등급 1, 등급 2, 등급 3, 등급 4, 등급 5 및 임의의 등급 (즉 ≥1)을 경험하는 환자의 비율;

[0152] * 주기별 (주기 1, 2 및 3) 임의 등급 (즉 ≥1) 최초 설사 사례의 발생까지의 시간, 및 등급 ≥2 (조사자에 의해 평가하였을 때) 최초 설사 사례의 발생까지의 시간;

[0153] * 주기별 (주기 1, 2 및 3) 설사가 있는 최초 일자 (e다이어리에서 환자에 의해 기록되었을 때)까지의 시간;

[0154] * 주기별 (주기 1, 2 및 3) 임의 등급 (즉 ≥1) 설사 사례의 누적 기간 (일수), 및 등급 ≥2 설사 사례 (조사자에 의해 평가하였을 때)의 누적 기간;

[0155] * 등급별 (등급 1, 등급 2, 등급 3, 등급 4, 등급 5) 및 주기별 (주기 1, 2 및 3) 설사 사례 (조사자에 의해 평가하였을 때)의 누적 기간 (일수);

[0156] * 주기별 (주기 1, 2 및 3) 등급별 (조사자에 의해 평가하였을 때) 설사 사례의 수;

[0157] * 주기별 (주기 1, 2 및 3) 설사가 있는 일수 (e다이어리에서 환자에 의해 기록되었을 때);

[0158] * 주기별 (주기 1, 2 및 3) 절박 또는 대변 실금을 동반한 농밀도 6 또는 7 (브리스톨 대변 형태 척도에 따름)의 대변이 있는 적어도 1회의 배변이 있는 일수;

[0159] * 주기별 (주기 1, 2 및 3) 복부 불편이 있는 일수;

[0160] * 주기별 (주기 1, 2 및 3) 설사로 인한 자립자행 활동의 제한이 있는 일수;

[0161] * 주기별 (주기 1, 2 및 3) 구조 약물처치 (즉 설사의 치료를 위하여 사용된 약물처치)를 사용한, CID로 인하여 일차 치료법의 변화 (화학요법 투여량 감소, 지연 또는 처방계획 변화)를 필요로 하는, CID로 인하여 i.v. 액을

필요로 하는 환자의 비율;

[0162] * 최대 등급 ≥2의 설사가 있는 환자의 비율 - 주기 1로부터 주기 2로, 그리고 주기 2로부터 주기 3으로의 이동;

[0163] * 최대 등급 ≥1의 설사가 있는 환자의 비율 - 주기 1로부터 주기 2로, 그리고 주기 2로부터 주기 3으로의 이동;

[0164] * 전체 등급 ≥2의 설사가 있는 환자의 비율 - 주기 1로부터 주기 2로, 그리고 주기 2로부터 주기 3으로의 이동;

[0165] * 전체 등급 ≥1의 설사가 있는 환자의 비율 - 주기 1로부터 주기 2로, 그리고 주기 2로부터 주기 3으로의 이동;

[0166] * 주기 1, 2 및 3에서의 시트룰린 혈장 농도의 시간별 추세.

[0167] (c) *설사 중증도의 평가*

[0168] 설사의 중증도는 하기 2에 기술되어 있는 바와 같이 NCI-CTCAE 버전 4.03 (2010년 6월)에 따라 조사자에 의해 분류하였다.

[0169] <표 2> 국립 암 연구소 설사 일반 독성 기준 (CTCAE v.4.03)

유해 사례: 설사				
등급 1	등급 2	등급 3	등급 4	등급 5
기준선 대비 <4 대변/일의 증가; 기준선 대비 인공항문* 결과물의 약간의 증가	기준선 대비 4-6 대변/일의 증가; 기준선 대비 인공항문* 결과물의 중간정도 증가	기준선 대비 ≥7 대변/일의 증가; 실금; 입원 표시; 기준선 대비 인공항문* 결과물의 심각한 증가; 자립자행 ADL#의 제한	생명을 위협하는 결과; 긴급 개재 표시	사망
정의: 빈번하고 물이 많은 배변을 특징으로 하는 장애				

세미-콜론은 등급 설명 내에서 '또는'을 표시함

* 모든 유형의 인공항문이 있는 환자는 본 연구에서 배제하였음

자립자행 ADL은 목욕, 옷입기 및 옷벗기, 자가 식사, 화장실을 사용하는 것, 약물처치를 수행하는 것, 및 누워만 있지 않는 것을 지칭함.

[0170]

[0171] (d) *삶의 질 평가*

[0172] 환자의 건강 관련 삶의 질은 유로콜 그룹(EuroQol Group)에 의해 개발된 EQ-5D-3L 설문지를 사용하여 측정하였다. 환자는 스크리닝시, 주기 1, 2 및 3 (추적)의 5일차 및 15일차에 설문지 EQ-5D-3L을 완료하였다. 설문지는 e-다이어리의 일부이다. EQ-5D 3L은 5개 차원에서 건강 상태를 기술하는 국제적으로 표준화된 일반 문서로 설계되어 있다. 그것은 각 환자에 대하여 3개 유형의 데이터를 생성시킨다:

[0173] 1. 5개 차원에 걸쳐 문제점의 정도를 표시하는 프로파일

[0174] 2. 일반적인 군집 값을 기준으로 계량화된 건강 지수

[0175] 3. 해당 건강 상태의 환자 자체 평가를 표시하는 자가-등급화된 "온도계"상의 점수.

[0176] 이와 같은 평가의 주 목적은 상이한 투약량의 엘시글루티드 대 위약이 기준선으로부터의 환자의 HRQL의 긍정적인 영향과 연관된지 여부를 평가하는 것이다.

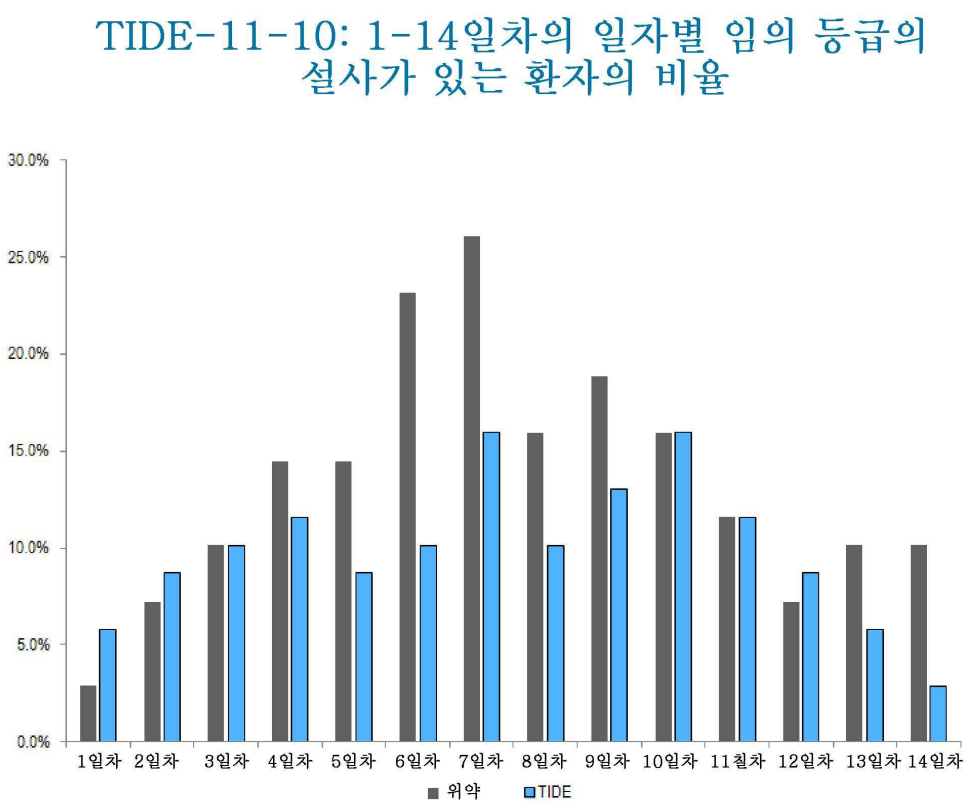
[0177] ***

[0178] 본 발명이 본원에서 기술되는 특정 실시양태에 의해 영역이 제한되어서는 아니 된다. 사실상, 관련 기술분야 통상의 기술자라면 전기한 상세한 설명으로부터 본원에서 기술된 것들 이외의 다양한 본 발명의 변형들이 떠오르게 될 것이다. 그와 같은 변형들은 첨부된 청구범위의 영역에 속하는 것으로 하고자 한다.

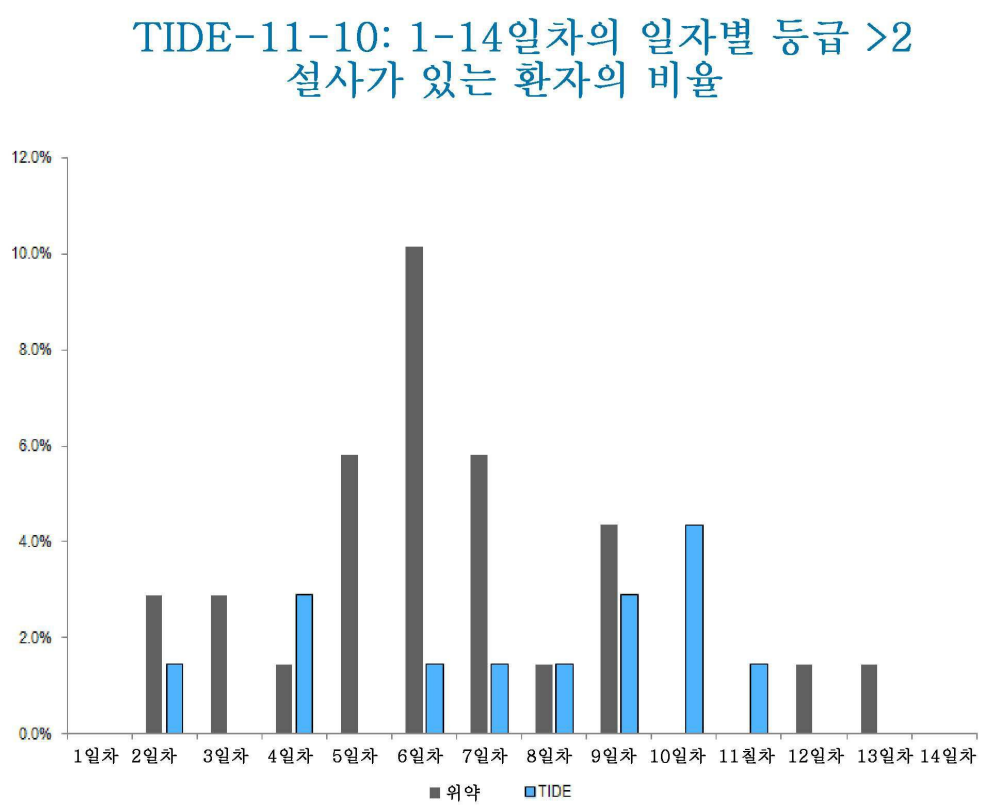
[0179] 본원에서 인용되는 모든 특허, 출원, 공개, 시험 방법, 문헌 및 기타 재료들은 그 전체가 본 명세서에 물리적으로 존재하는 것처럼 의거 참조로써 개재된다.

도면

도면1



도면2


TIDE-11-10: 1-14일차의 일자별 등급 >2
설사가 있는 환자의 비율
12.0%
10.0%
8.0%
6.0%
4.0%
2.0%
0.0%
1일차
2일차
3일차
4일차
5일차
6일차
7일차
8일차
9일차
10일차
11칠차
12일차
13일차
14일차
위약
TIDE