



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0049617
 (43) 공개일자 2017년05월10일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) *A61K 31/436* (2006.01)
A61K 31/704 (2006.01) *A61K 47/50* (2017.01)
C07K 16/28 (2006.01) *C07K 16/30* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 39/39558 (2013.01)
A61K 31/436 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7011120(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2012년12월04일
 심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2014-7018997
 원출원일자(국제) 2012년12월04일
 심사청구일자 2014년07월09일
- (85) 번역문제출일자 2017년04월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2012/056958
- (87) 국제공개번호 WO 2013/088304
 국제공개일자 2013년06월20일
- (30) 우선권주장
 61/576,831 2011년12월16일 미국(US)

- (71) 출원인
화이자 인코포레이티드
 미국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트
 235
온콜로지 인스티튜트 오브 서던 스위처랜드
 스위스 쟈하-6500 벨린조나 오스페달레 레지오날
 레 벨린조나 에 팔리 인스티튜토 온콜로지코 텔라
 스피저라 이탈리아나
- (72) 발명자
브뤼데를러 안드레아스
 독일 14467 포츠담 베를리너 스트라쎄 75데
모란 파드리그
 아일랜드 더블린 16 볼린티어 애비뉴 볼린타이어
 스퀘어 20
스타티스 아나스타시오스
 스위스 쟈하-6500 벨린조나 오스페달레 레지오날
 레 벨린조나 에 팔리 인스티튜토 온콜로지코 텔라
 스피저라 이탈리아나
- (74) 대리인
제일특허법인

전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 암의 처치를 위한 이노투즈맙 오조가미신 및 토리셀의 조합

(57) 요 약

본 발명은 이노투즈맙 오조가미신(CMC-544) 및 템시룰리무스의 조합의 사용을 포함하는, 암 처치의 치료적 방법에 관한 것이다. 상기 조합 치료의 증강된 항종양성은, 이노투즈맙 오조가미신 또는 템시룰리무스 치료에 대하여 저항성을 보이거나 이노투즈맙 오조가미신 또는 템시룰리무스로 처치 후에 재발하는 환자 집단에, 또는 증강된 항종양 효과가 이노투즈맙 오조가미신 또는 템시룰리무스를 사용하는 처치에 관련되는 독성을 저감하는 경우에 특히 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/704 (2013.01)

A61K 47/48407 (2013.01)

C07K 16/2803 (2013.01)

C07K 16/3061 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

유효량의 이노투즈맙 오조가미신 및 템시롤리무스를 포함하는, 비 호치킨 림프종인 암의 치료를 위한 의약 조성물로서,

상기 이노투즈맙 오조가미신 및 템시롤리무스는 동시 또는 순차로 투여되어,

상기 이노투즈맙 오조가미신은 $0.4\text{mg}/\text{m}^2$ 내지 $1.8\text{mg}/\text{m}^2$ 의 용량으로 4주마다 6사이클 투여되고, 상기 템시롤리무스는 5 내지 175mg/주의 용량으로 질환 진행까지 투여되는, 의약 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 이노투즈맙 오조가미신 및 템시롤리무스가 동시 투여되는, 의약 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 이노투즈맙 오조가미신 및 템시롤리무스가 어느 순서로든 순차 투여되는, 의약 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 이노투즈맙 오조가미신 및 템시롤리무스가 24주간 투여되는, 의약 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 이노투즈맙 오조가미신의 용량이 0.4 내지 $0.8\text{mg}/\text{m}^2/\text{회}$, 의약 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 템시롤리무스의 용량이 5 내지 175mg/주의, 의약 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 템시롤리무스의 용량이 5mg/주의, 의약 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은, 이노투즈맙 오조가미신(inotuzumab ozogamicin; CMC-544) 및 템시롤리무스(temsirolimus; 3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-2-메틸 프로파온산과의 라파마이신(rapamycin) 42-에스테르; CCI-779)의 조합을 투여함으로써, 암 등의 비정상적인 세포 성장을 처치하는 방법에 관한 것이다. 특정한 양태에 있어서, 본 발명은 증식성 질환, 특히 암의 예방, 진행의 지연 및/또는 처치에 동시적으로, 개별적으로 또는 순차적으로 사용하기 위한, 이노투즈맙 오조가미신 및 템시롤리무스를 포함하는 제품에 관한 것이다.

배경 기술

- [0003] 본원은, 2011년 12월 16일에 출원된 미국 가출원 제61/576,831호를 우선권 주장하고, 이의 전체를 본원에 참고로 혼입한다.
- [0004] B세포는 항체 생산(체액성 면역)에 관여하는 세포이므로, 포유동물의 면역반응을 구성하는 중요 요소이다. B세포는 꽤 다양하며, 이 다양성은 면역계에 있어서 결정적인 역할을 한다. 숙주 내에서 각 B세포는 상이한 항체를 발현한다. 따라서, 하나의 B세포는 하나의 항원에 대하여 특이적인 항체를 발현하며, 다른 B세포는 다른 항원에 대하여 특이적인 항체를 발현할 것이다. 인간에 있어서, 각 B세포는 지극히 많은 수의 항체 분자(즉, 약 10^7 내지 10^8)를 생산할 수 있다. 외래 항원이 중화되면, B세포의 성숙(및 항체 생산)은 정지하거나 실질적으로 감소하는 것이 가장 전형적이다. 그러나, 때로는 특정 B세포 또는 혈장 세포의 증식은 약해지지 않고 계속된다. 그러한 증식은 "B세포 림프종 또는 다발성 골수종"이라고 불리는 암을 유발할 수 있다.
- [0005] B세포 림프종은 호치킨 림프종과 광범위 부류의 비 호치킨 림프종 둘 모두를 포함한다. 비 호치킨 림프종의 B세포 아형과 같은 세포성 림프종은 암 사망율에 기여하는 주요 인자이다. 다양한 형태의 처치에 대한 B세포 악성 질환의 반응은 각양각색이다. 예를 들면, 비 호치킨 림프종에 대해 적절한 임상병기 판정을 할 수 있는 경우에는, 주위 방사선치료가 만족스러운 처치를 제공할 수 있다. 그래도 여전히 약 반수의 환자는 그 질환으로 인해 사망한다(문헌[Devesa et al., J. Nat'l Cancer Inst. 79:701 (1987)] 참조).
- [0006] 비 호치킨 림프종(NHL)은 성인에게 가장 흔히 나타나는 혈액학적 악성 질환이며, 북미 및 유럽에서 6번째로 가장 많이 진단되는 암이다. 약 85%의 NHL은 B세포에서 기원하며, 서서히 자라고 진행이 느린(indolent) 대개 불치인 질환들에서부터 보다 공격성이지만 잠재적으로 치유가능한 림프종에까지 이르는 불균일한 악성 질환 군을 포함한다. CD22는 B세포 기원 NHL의 B림프구양 악성 질환 가운데 약 60% 내지 90% 초파로 발현된다.
- [0007] 지난 20년 간, NHL의 관리에 있어서 큰 성과가 달성되었다. B세포 표면 항원 CD20에 대한 모노클론성 항체인 리툭시맙(rituximab)의 도입은, 대부분의 NHL 환자에 있어서 처치 결과를 현저히 개선시켰다. 표준 화학치료와 조합한 리툭시맙은, 진행이 느린 림프종 및 공격성 림프종 둘 모두에 있어서, 반응률, 비진행 및 전반적인 생존율을 개선했다.
- [0008] 치료의 발전에도 불구하고, 많은 림프종 환자에게 처치는 여전히 어렵다. 화학치료 및 방사선치료를 비롯한 B세포 악성 질환의 전통적인 처치 방법은 독성 부작용으로 인해 이용이 제한된다. 대부분의 림프종은, 초기에는 현재의 화학치료제 중 어느 하나에 반응하지만, 종양은 일반적으로 재발하고, 결국 치료에 저항하게 된다. 환자가 받는 치료 요법의 수가 증가하면, 그 질환은 화학치료에 대하여 보다 저항하게 된다. 제1 선택 치료에 대한 평균 반응률은 약 75%, 제2 선택 치료에 대하여는 60%, 제3 선택 치료에 대하여는 50%, 제4 선택 치료에 대하여는 35 내지 40%이다. 다회 재발 상황에서 단일 제제에 대한 반응률이 20%에 가까운 것은 긍정적으로 간주되어, 이후의 연구를 정당화한다.
- [0009] 추가로, 각 처치에 따르는 관해 기간이 감소한다. 진행이 느린 림프종 환자는 항상 재발하고 많은 환자가 추가처치를 필요로 하며, 공격성 림프종 환자의 반수 이상은 표준 처치로 치유되지 않는다. 사실, 많은 미만성 대형 B세포 림프종(공격성 림프종의 가장 일반적인 아형) 환자는 표준 화학치료 및 화학면역치료 요법에 대하여 저항하며, 처치에 초기 반응을 나타내는 환자에게 조차도 재발의 빈도가 높다.
- [0010] 림프종 환자의 생존율은 여전히 낮으므로, 이러한 질환에 이환된 사람의 예후는 나쁘다. 줄기세포 이식을 수반하는 고투여량 화학치료에 근거한 살비지(salvage) 접근법은, 선택된 일부 환자에게만 유용할 뿐, 대부분의 환자는 그들의 질환 또는 집중 치료로 인한 합병증에 굴복한다. 이러한 질환들을 처치하기 위한 새로운 방법이 필요하다.
- [0011] 따라서, 독성이 보다 낮고 종양 세포를 보다 특이적으로 표적하는 새로운 약제 및 처치 요법의 개발이 요구되고 있다. 표적 치료는 표준 세포독성 화학치료를 대신하는 유망한 방법을 제공한다. 전통적인 화학치료와는 달리, 그것들은 림프종 세포에 존재하는 특정 표적에 작용하며 정상 조직에는 해를 끼치지 않으므로, 독성을 최소화함으로 억제할 수 있다. 림프종 발생과 관련된 경로의 특정 구성요소를 표적으로 하는 약제와 신규 모노클론성 항체의 조합은, 새로이 진단받은 환자, 재발한 환자, 또는 리툭시맙 및 표준 화학치료에 저항적인 환자에 대한 새로운 처치 요법을 개발하기 위한 새로운 접근을 대표한다.
- [0012] 집합적으로 칼리케아미신(calicheamicin)류 또는 LL-E33288 캠플렉스로 알려진(미국 특허 제4,970,198호 (1990) 참조), 강력한 항세균성 및 항종양성 제제 패밀리의 구성원을 포함하는 면역접합물(imunoconjugate)이

골수종의 치료에 사용하기 위해서 개발되었다. 칼리케아미신류 가운데 가장 강력한 것은 γ 1이라고 표시되며, 이것을 본원에서는 단순히 감마라고 지칭한다. 이 화합물은, 적절한 티올류와 반응하여 다이설파이드를 형성하는 메틸트라이설파이드를 함유하고, 동시에 칼리케아미신 유도체를 담체에 결합시키는데 유용한, 하이드라자이드와 같은 작용기 또는 다른 작용기를 도입한다(미국 특허 제5,053,394호 참조). 다양한 암의 치료를 개발함에 있어서, 단량체의 칼리케아미신 유도체/담체 접합물의 사용은, 담체에 접합되는 칼리케아미신 유도체의 양(즉, 약물 로딩)이 증가하면 단백질 응집물의 형성이 일어나는 접합 방법뿐 아니라, 특정 표적 제제(담체)의 가용도를 모두에 의해 제한되어 왔다. 이노투즈맙 오조가미신(CMC544)은, 인간화된 IgG4 항CD22 mAb인 G5/44가 산-불안정 AcBut 링커를 통해서 CalichDMH에 공유결합된, 칼리케아미신의 CD22 특이적 면역접합물이다(Blood 2004; 103:1807-1814). CalichDMH(N-아세틸 감마 칼리케아미신 다이메틸하이드라자이드)는, 감마 칼리케아미신은 DNA의 소형 홈(minor groove)에 결합하고, 세포성 티올류의 보조에 의해 이중 나선 DNA 봉괴를 야기해서(Science 1988; 240:1198-1201), 세포 아폽토시스 및 세포사망을 이끈다. 항체 표적 화학치료는, 세포독성제제를, 종양 관련 항원에 결합하는 모노클론성 항체에 접합시키는 것에 의해, 세포독성 제제를 종양 세포에 특이적으로 송달하는 것을 가능하게 한다. 이 전략은, 세포독성 제제를 우선적으로 종양 세포에 송달하고, (표적이 되는 물질이 결여된) 정상 조직이 세포독성 제제에 노출되는 것을 최소한으로 줄여, 그 결과, 현저하게 개선된 치료 지수를 얻게 한다.

[0013]

템시롤리무스는, 세포 성장 및 증식을 조절하는 효소인 포유동물 라파마이신 표적(mammalian target of rapamycin; mTOR)에 대한 특이적 억제제이다. 템시롤리무스는, mTOR의 억제를 통해 세포 주기가 G1기부터 S기로 진행하는 것을 저지한다. mTOR은 성장 인자 경로에 의해 시그널을 전파하며, 종양이 혹독한 미소서식환경에 적응하는 것을 가능하게 하는 대사 경로를 조절하는 키나제(kinase)이다. 따라서, mTOR의 억제제는 적어도 2개의 단계에서 종양 세포 성장을 억제하는 잠재력을 가진다: 변이된 성장 인자의 시그널 전달 경로에 대한 직접 억제 효과, 및 mTOR의 조절 하에 있는 종양 생존 인자의 억제에 의한 간접 효과가 그것이다.

[0014]

템시롤리무스(CCI-779, 3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-2-메틸 프로피온산과의 라파마이신 42-에스테르)는, 다양한 암성 질환의 치료를 위해 정맥내 또는 경구 투여용으로 배합된 시辱리무스(라파마이신)의 구조적 유사체이다. 템시롤리무스는 항신생물 제제이다. 라파마이신은 스트렙토마이세스 하이그로스코피쿠스(*Streptomyces hygroscopicus*)가 생산하는 대환계(macrocylic) 트라이엔(triene) 항생 물질이며, 시험관내(*in vitro*) 및 생체내(*in vivo*) 둘 모두에서 항진균활성을 가지며, 특히 칸디다 알비坎스(*Candida albicans*)에 대하여 항진균활성을 가지는 것으로 밝혀졌다[C. Vezina et al., J. Antibiot. 28, 721 (1975); S. N. Sehgal et al., J. Antibiot. 28, 727 (1975); H. A. Baker et al., J. Antibiot. 31, 539 (1978); 미국 특허 제3,929,992호; 및 미국 특허 제3,993,749호]. 덧붙여, 라파마이신은 단독으로(미국 특허 제4,885,171호) 또는 피시바닐(picibanil)과 조합했을 때(미국 특허 제4,401,653호) 항종양 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0015]

라파마이신은, 성인 T세포 백혈병/림프종[유럽특허출원 제525,960 A1호] 및 암종[미국 특허 제5,206,018호]의 예방 또는 처치에 유용하다. CCI-779를 비롯한 라파마이신의 하이드록시에스테르의 조제 및 사용은, 미국 특허 제5,362,718호에 개시되어 있다.

[0016]

재발성 림프종 또는 표준 화학치료에 대하여 저항성인 림프종을 갖는 환자에 대해서, 독성이 보다 적고 림프종 세포의 표적화가 보다 원활한 대안 처치 전략을 개발함으로써 결과를 개선시킬 수 있다. 연구실에서의 기초 및 전(前)임상 연구에 의해, 림프종에서 비정상 발현하는 몇 가지의 경로가 동정되었고, 최근 이 경로의 특정 구성 요소를 표적으로 하는 제제가 임상평가에 들어갔다. 이 제제 가운데 몇 가지는 효과적이며 표준 화학치료보다 양호한 독성 프로필을 갖는다고 입증된 바 있지만, 저항성이 자주 나타나, 임상 사용이 제한되고 있다.

[0017]

각각의 제제를 단독으로 사용했을 때 나타나는 독성 효과를 줄이기 위해서, 그리고 제제를 단독으로 사용할 때 보다 조합하여 사용하는 쪽이 더 큰 효과를 가진다는 이유에서, 잘 알려진 항종양성 화합물을 하나 이상의 다른 항종양성 약물과 조합하여 투여하여 이의 항종양 효과를 향상시키는 것이, 항암 치료의 분야에서 강하게 요구되고 있다. 게다가, 항암 치료의 개선에는, 충족되지 않은 큰 의료적 요구가 포함되고, 모든 유형의 B세포 암성 질환을 표적으로 하여 처치 결과를 개선하기 위해서는, 새로운 전신 치료 및 조합 치료 계획의 동정이 요구된다. 특히, 면역반응을 유도하지 않고 NHL과 같은 조혈계 암성 질환을 비롯한 다양한 암성 질환을 처치하기 위해서, 면역접합물과 소분자의 조합을 이용하여, 현재의 처치 요법의 단점을 극복할 수 있는 치료가 요구된다. 그러한 개선된 치료는, 다른 작용 기전을 갖춘 두 제제를 이용하여 광범위한 군의 B세포 암성 질환을 표적으로 한다는 이점을 가진다. 게다가, NHL은 백혈구의 한 종류인 림프구에서 유래하는 광범위한 혈액세포암의

군이다. 따라서, 다양한 종류의 B세포 NHL을 수반한 환자가 본 발명의 조합 치료로부터 혜택을 받을 것이다.

[0018] 더욱이, 본 발명의 조합 치료는 잠재적으로 보다 유효한 동시에 보다 독성이 낮고, 따라서 다른 유형의 B세포 악성 질환을 표적으로 하는 둘 이상의 제제를, 상대적으로 낮은 용량으로 보다 긴 처치 기간에 걸쳐 반복 투여 할 수 있다.

[0019] ADC류와 같은 표적 제제와 세포독성 제제의 조합을 활용한 새로운 조합 치료는, 새롭게 진단된 환자를 처치하는 것 이외에도, 처치에 대하여 발생할 수 있는 저항성을 극복할 수 있는 접근방법이다. 게다가, 조합 치료의 향상된 항종양 활성은, 이노투즈맙 오조가미신 또는 템시롤리무스를 단독으로 활용한 처치 이후에 재발하는 환자 집단에, 또는 향상된 항종양 효과가 이노투즈맙 오조가미신 또는 템시롤리무스를 단독으로 활용한 처치에 따르는 독성을 감소시킬 경우에 특히 유용하다. 따라서, 본 발명은 새로운 조합 및 순차적인 치료 요법에 의해 이노투즈맙 오조가미신 및 템시롤리무스의 항종양 활성을 증강하는 방법을 제공한다.

발명의 내용

[0021] 본 발명은, 소정량의 이노투즈맙 오조가미신 또는 이의 의약적으로 허용가능한 염; 소정량의 템시롤리무스 또는 이의 의약적으로 허용가능한 염; 및 의약적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 의약 조성물을 제공한다.

[0022] 일 양태에 있어서 본 발명은, 제1 의약 조성물과 제2 의약 조성물의 조합으로서, 그 항암 효과가 제1 및 제2 의약 조성물을 개별적으로 투여하는 것에 의해 달성되는 항암 효과의 합보다 크고, 상기 제2 의약 조성물이 소정량의 템시롤리무스 또는 이의 의약적으로 허용가능한 염 및 의약적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하고, 상기 제1 의약 조성물이 소정량의 이노투즈맙 오조가미신 또는 이의 의약적으로 허용가능한 염 및 의약적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는, 암에 이환된 포유동물에 있어서 항암 효과를 달성하기 위한, 조합을 제공한다.

[0023] 다른 일 양태에 있어서 본 발명은, 제1 의약 조성물과 제2 의약 조성물의 조합으로서, 그 항암 효과가 제1 및 제2 의약 조성물을 개별적으로 투여하는 것에 의해 달성되는 항암 효과의 합보다 크고, 상기 제2 의약 조성물이 소정량의 이노투즈맙 오조가미신 또는 이의 의약적으로 허용가능한 염 및 의약적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하고, 상기 제1 의약 조성물이 소정량의 템시롤리무스 또는 이의 의약적으로 허용가능한 염 및 의약적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는, 암에 이환된 포유동물에 있어서 항암 효과를 달성하기 위한, 조합을 제공한다.

[0024] 또다른 일 양태에 있어서 본 발명은, 제1 의약 조성물과 제2 의약 조성물의 조합으로서, 그 항암 효과가 제1 및 제2 의약 조성물을 개별적으로 투여하는 것에 의해 달성되는 항암 효과보다 크고, 상기 제2 의약 조성물이 소정량의 템시롤리무스 또는 이의 의약적으로 허용가능한 염 및 의약적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하고, 상기 제1 의약 조성물이 소정량의 이노투즈맙 오조가미신 또는 이의 의약적으로 허용가능한 염 및 의약적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는, 암에 이환된 포유동물에 있어서 항암 효과를 달성하기 위한, 조합을 제공한다.

[0025] 다른 일 양태에 있어서 본 발명은, 제1 의약 조성물과 제2 의약 조성물의 조합으로서, 그 항암 효과가 제1 및 제2 의약 조성물을 개별적으로 투여하는 것에 의해 달성되는 항암 효과보다 크고, 상기 제2 의약 조성물이 소정량의 이노투즈맙 오조가미신 또는 이의 의약적으로 허용가능한 염 및 의약적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하고, 상기 제1 의약 조성물이 소정량의 템시롤리무스 또는 이의 의약적으로 허용가능한 염 및 의약적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는, 암에 이환된 포유동물에 있어서 항암 효과를 달성하기 위한, 조합을 제공한다.

[0026] 다른 일 양태에 있어서 본 발명은, 유효량의 이노투즈맙 오조가미신 및 템시롤리무스의 조합을, 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암의 처치 방법을 제공한다.

[0027] 다른 일 양태에 있어서 본 발명의 제1 의약 조성물과 제2 의약 조성물의 조합의 항암 효과는, 혈액학적 악성 질환, 여포성 NHL 또는 공격성 NHL(주로 미만성 대형 B세포 림프종[DLBCL])을 비롯한 NHL, 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 림프아세포성 백혈병(ALL), B세포 악성 질환, 척수형성이상 증후군(MDS), 척수증식성 질환(MPD), T세포 급성 림프아세포성 백혈병(T-ALL), B세포 급성 림프아세포성 백혈병(B-ALL), 폐암, 소세포성 폐암, 비 소세포성 폐암, 뇌암, 신경 교모세포종, 신경모세포종, 편평세포암, 골암, 췌장

암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안구내 흑색종, 자궁암, 난소암, 결장 직장암, 결장암, 항문부 암, 위암, 위장암, 유방암, 부인과 암, 난관암, 자궁내막암, 자궁경부암, 질암, 외음부 암, 호치킨 병, 식도암, 소장암, 대장암, 내분비계 암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신샘암, 연부조직 육종, 요도암, 음경암, 고환암, 전립선암, 만성 또는 급성 백혈병, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요관 암, 신장세포암, 신우암, 중추 신경계(CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 척수 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 소아기 고형 종양, 또는 상기 암 중 하나 이상의 조합으로부터 선택되는 암에 대하여 달성된다.

[0028] 또다른 일 양태에 있어서 본 발명은, 제1 단위 제형의, 치료 유효량의 이노투즈맙 오조가미신 또는 이의 의약적으로 허용가능한 염 및 의약적으로 허용가능한 담체 또는 희석제; 제2 단위 제형의, 치료 유효량의 템시룰리무스 또는 이의 의약적으로 허용가능한 염 및 의약적으로 허용가능한 담체 또는 희석제; 및 상기 제1 및 제2 단위 제형을 수용하기 위한 용기 수단을 포함하는, 포유동물에 있어서 치료효과를 달성하기 위한 키트를 제공한다.

[0029] 다른 일 양태에 있어서 본 발명은, 치료 유효량의 이노투즈맙 오조가미신 또는 이의 의약적으로 허용가능한 염; 치료 유효량의 템시룰리무스 또는 이의 의약적으로 허용가능한 염; 및 하나 이상의 의약적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는, 포유동물에 있어서 치료효과를 달성하기 위한 제형을 제공한다.

[0030] 또다른 일 양태에 있어서, 상기 키트 및 제형은 암의 처치를 위한 것이고, 상기 암은 혈액학적 악성 질환, 여포성 NHL 또는 공격성 NHL(주로 미만성 대형 B세포 림프종[DLBCL])을 비롯한 NHL, 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 림프아세포성 백혈병(ALL), B세포 악성 질환, 척수형성이상 증후군(MDS), 척수증식성 질환(MPD), T세포 급성 림프아세포성 백혈병(T-ALL), B세포 급성 림프아세포성 백혈병(B-ALL), 폐암, 소세포성 폐암, 비 소세포성 폐암, 뇌암, 신경 교모세포종, 신경모세포종, 편평세포암, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안구내 흑색종, 자궁암, 난소암, 결장 직장암, 결장암, 직장암, 항문부 암, 위암, 위장암, 유방암, 부인과 암, 난관암, 자궁내막암, 자궁경부암, 질암, 외음부 암, 호치킨 병, 식도암, 소장암, 대장암, 내분비계 암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신샘암, 연부조직 육종, 요도암, 음경암, 고환암, 전립선암, 만성 또는 급성 백혈병, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요관 암, 신장세포암, 신우암, 중추 신경계(CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 척수 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 소아기 고형 종양, 또는 상기 암 중 하나 이상의 조합으로부터 선택된다.

[0031] 다른 일 양태에 있어서 본 발명은, 암의 처치 방법으로서, 그 처치를 필요로 하는 대상에게, 유효량의 이노투즈맙 오조가미신 및 템시룰리무스를 동시 투여 또는 순차 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0032] 또다른 일 양태에 있어서 본 발명은, 치료 처치를 필요로 하는 대상을 처치하는 방법으로서, 상기 대상에게, 소정량의 이노투즈맙 오조가미신 또는 이의 의약적으로 허용가능한 염; 및 소정량의 템시룰리무스 또는 이의 의약적으로 허용가능한 염을 투여하되, 이노투즈맙 오조가미신 및 템시룰리무스를 각각 독립적으로 투여하고, 선택적으로(optionally) 하나 이상의 의약적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 또다른 일 양태에 있어서, 이노투즈맙 오조가미신 및 템시룰리무스는 동시 투여된다. 또다른 일 양태에 있어서, 이노투즈맙 오조가미신 및 템시룰리무스는 공동 투여된다.

[0033] 일 양태에 있어서 본 발명은, 암을 처치하는 방법으로서, 이노투즈맙 오조가미신을 $0.4\text{mg}/\text{m}^2$ 내지 $1.8\text{mg}/\text{m}^2$ 의 용량으로 4주마다 6사이클 투여하고 템시룰리무스를 5 내지 175mg/주의 용량으로 질환 진행까지 투여하는 방법을 제공한다. 일 양태에 있어서 본 발명은, 암을 처치하는 방법으로서, 이노투즈맙 오조가미신 및 템시룰리무스를 24주간 투여하는 방법을 제공한다. 다른 일 양태에 있어서 본 발명은, 암을 처치하는 방법으로서, 상기 이노투즈맙 오조가미신의 용량이 0.4 내지 $1.8\text{mg}/\text{m}^2/\text{회인}$ 방법을 제공한다. 다른 일 양태에 있어서 본 발명은, 암을 처치하는 방법으로서, 상기 템시룰리무스의 용량이 10 내지 175mg/회인 방법을 제공한다. 다른 일 양태에 있어서 본 발명은, 암을 처치하는 방법으로서, 이노투즈맙의 용량이 4주마다 0.4 내지 $0.8\text{mg}/\text{m}^2$ 인 방법을 제공한다. 또 다른 일 양태에 있어서 본 발명은, 암을 처치하는 방법으로서, 템시룰리무스의 용량이 매주 5mg 내지 25mg인 방법을 제공한다. 또 다른 일 양태에 있어서 본 발명은, 암을 처치하는 방법으로서, 템시룰리무스의 투여가 처치 계획의 8일째에 시작되는 방법을 제공한다.

[0034] 일 양태에 있어서 본 발명은, 암을 처치하기 위한 의약 조성물로서, 상기 암이 NHL 또는 ALL인 조성물을 제공한다.

[0035] 일 양태에 있어서 본 발명은, 하나 이상의 의약적으로 허용가능한 담체 또는 매체와 조합된 이노투즈맙 오조가미신 및 템시룰리무스를 포함하되, 상기 암이 이노투즈맙 오조가미신 및 템시룰리무스의 조합에 대하여 민감하

며, 이노투즈맙 오조가미신 및 템시롤리무스의 조합에 의해 달성되는 항암 효과가, 이노투즈맙 오조가미신 또는 템시롤리무스 중 어느 하나 단독에 의해서 달성되는 항암 효과보다 크며, 노투즈맙 오조가미신 및 템시롤리무스의 효과의 합을 초과하는 것인, 암의 처치에 적합한 의약 조성물을 제공한다.

[0036] 일 양태에 있어서 본 발명은, 하나 이상의 의약적으로 허용가능한 담체 또는 매체와 조합된 이노투즈맙 오조가미신 및 템시롤리무스를 포함하되, 이노투즈맙 오조가미신 및 템시롤리무스가 단일 제형으로 조합되거나 공배합되는 것인, 암의 처치에 적합한 의약 조성물을 제공한다.

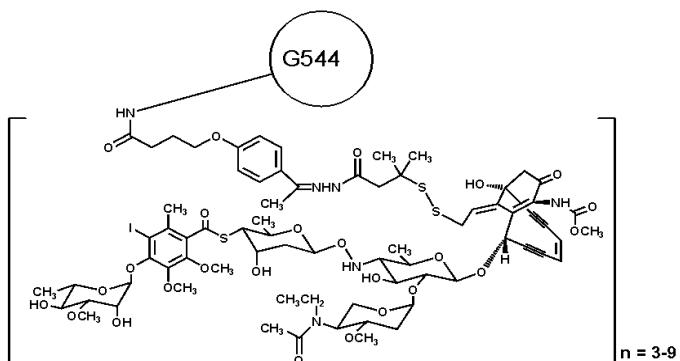
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0038] 본 발명은, 이노투즈맙 오조가미신(CMC-544)과 템시롤리무스(3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-2-메틸 프로피온산과의 라파마이신 42-에스테르; CCI-779)의 조합, 및 암의 처치에 있어서의 그의 용도에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 이노투즈맙 오조가미신과 시롤리무스(라파마이신)의 조합에 관한 것이다. 특정 양태에 있어서 본 발명은, 특히 B세포 악성 질환의 처치에, 동시적으로, 개별적으로 또는 순차적으로 사용하기 위한, 이노투즈맙 오조가미신 및 템시롤리무스, 및 선택적으로 하나 이상의 의약적으로 허용가능한 담체를 포함하는 의약 조성물; B세포 악성 질환과 같은 증식성 질환의 진행 지연 또는 처치를 위한 의약을 제조하기 위한 그러한 조합의 용도; 그러한 조합을 포함하는 시판용의 패키지 또는 제품; 온혈동물, 특히 인간을 처치하는 방법에 관한 것이다.

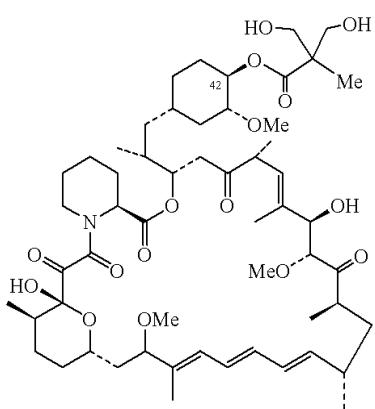
[0039] 특히, 본 발명은, B세포 악성 질환의 처치를 위한 작용 기전이 다른 두 제제의 조합에 관련된 방법 및 조성물을 제공한다. 본 발명에 있어서는, mTOR 저해제인 템시롤리무스를 항체 표적화 화학치료제인 이노투즈맙 오조가미신과 조합하여 투여한다. 두 약제 모두, 몇 가지의 표준 선택 처치 후에 진행한 재발성/치료 저항성 림프종 환자에 있어서 현저한 임상적 활성을 보였다.

[0040] 특정 양태에 있어서, 조합 치료는 이노투즈맙 오조가미신과 템시롤리무스의 투여를 제공한다.

[0041] 이노투즈맙 오조가미신은 미국 특허출원 제10/428894호에 기재되어 있다:



[0042] [0043] 템시롤리무스(CCI-779)는 참고로 본원에 혼입된 미국 특허 제5,362,718호에 기재되어 있다:



[0044] [0045] 용어 "치료 유효량"은, 질환을 처치하는; 특정한 질환의 하나 이상의 증상을 개선, 약화 또는 제거하는; 또는

질환의 하나 이상의 증상의 발생을 예방 또는 지연하는 화합물 또는 화합물 조합의 양을 의미한다.

[0046] 본원에 사용되는 용어 "의약적으로 허용가능한"은, 화합물 또는 화합물 조합이 배합물의 다른 성분과 적합성이 있으며(compatible), 환자에 대하여 유해하지 않거나 허용가능한 손익비를 가지는 것을 의미한다.

[0047] 본원에 사용되는 용어 "처치하는"은, 달리 지시하지 않는 한, 그 용어가 적용되는 장애 또는 상태를, 또는 그러한 장애 또는 상태의 하나 이상의 증상을, 반전시키거나, 경감하거나, 진행하지 못하게 저지하거나, 예방하는 것을 의미한다. 본원에 사용되는 용어 "처치"는, 달리 지시하지 않는 한, "처치하는"에 대해 바로 위에서 정의한 것과 같이 처치하는 행위를 의미한다.

[0049] "처치 방법"이라고 하는 구 또는 그것과 동등한 구는, 예를 들어 암에 적용했을 경우, 환자에게 있는 암 세포의 수를 감소시키거나 제거하기 위해서 및/또는 암의 증상을 경감하기 위해서 계획된 과정 또는 행동 경과를 의미한다. 암 또는 다른 증식성 장애의 "처치 방법"은, 암 세포 또는 다른 장애가 실제로 제거되는 것, 세포수 또는 장애가 실제로 감소하는 것, 또는 암 또는 다른 장애의 증상이 실제로 완화하는 것을 반드시 의미하지는 않는다. 많은 경우, 암을 처치하는 방법은, 성공의 가능성성이 낮다 하더라도, 그럼에도 불구하고 환자의 병력 및 추정 생존 기대치로 보아서 전반적으로 유익한 행동 경과로 간주되어 실시될 것이다.

[0050] 본원에 사용되는 용어 "항암 치료"는, 백혈병, 림프종, 흑색종, 간, 유방, 난소, 전립선, 위, 췌장, 폐, 신장, 결장 및 중추 신경계의 종양을 포함하여, 인간을 포함하는 포유동물에서 발견가능한 암 또는 신생물 또는 악성 종양을 처치하기 위한 모든 유형의 치료를 의미한다.

[0051] 본 발명은, 각각의 약품과 비교해서 독성을 프로필을 증대시키지 않고 암 세포의 성장을 감소시키는, 이노투즈맙 오조가미신 및 템시롤리무스를 사용하는 새로운 조합 치료에 관한 것이다. 이노투즈맙 오조가미신 및 템시롤리무스는, 치료용량으로 단독 사용했을 경우, 암 화학치료의 표준 부작용을 발생시킨다. 본 발명의 새로운 조합 치료는, 이노투즈맙 오조가미신 및 템시롤리무스를 보다 낮은 용량으로 투여하면서도 필적하는 효과를 보이며 보다 빈번하게 투약할 수 있는 방법을 제공한다. 게다가, 본 발명의 조합 치료는, 부작용의 증증도 또는 발생률을 저하시킬 수 있고/있거나 약품 저항성의 확률을 감소시킬 수 있다.

[0052] "조합 치료" 또는 하나 이상의 다른 치료제와 "조합시킨" 투여에는, 동시(simultaneous) 투여, 공동(concurrent) 투여, 그리고 임의 순서에 따른 연속(consecutive) 투여가 포함된다. 본 발명의 조합 제제 성분의 투여는, 동시에, 개별적으로(separately) 또는 순차적으로(sequentially) 이루어질 수 있다.

[0053] 본 발명에 따르면, 이노투즈맙 오조가미신 및 템시롤리무스의 동시 투여, 공동 투여 또는 연속 투여를 포함하는 암의 처치 방법이 제공된다. 예를 들면, 이노투즈맙 오조가미신을 템시롤리무스보다 먼저, 나중에 또는 동시에 투여할 수 있다.

[0054] 의약의 투여에 관해서 본원에서 사용되는 용어 동시 투여는, 각각의 의약이 대상 내에 동시에 존재하도록 하는 의약 투여를 의미한다. 동시 투여는, (동일 경로 또는 대체 경로에 의해) 의약을 병준(concomitant) 투여하는 것 뿐 아니라, 다른 시점에 (동일 경로 또는 대체 경로에 의해) 의약을 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0055] 이노투즈맙 오조가미신과 템시롤리무스의 동시 투여는 치료 또는 예방의 기간 전체를 통해서 유지될 수 있지만, 항암 활성은 하나의 화합물을 별도로 후속 투여(예를 들면, 조합 처치에 이어 이노투즈맙 오조가미신 없이 템시롤리무스를, 또는 조합 처치에 이어 템시롤리무스 없이 이노투즈맙 오조가미신을 투여)함으로써 달성될 수도 있다.

[0056] 따라서, 암의 처치를 위한 방법인 본 발명의 다른 양태가 제공되며, 당해 방법은 (a) 이노투즈맙 오조가미신 및 템시롤리무스의 동시 투여를 포함하는 초기 처치기(treatment phase); 및 (b) 템시롤리무스 없이 이노투즈맙 오조가미신을 투여하는 것을 포함하는 후속 처치기를 포함한다. 더욱이, (a) 이노투즈맙 오조가미신 및 템시롤리무스의 동시 투여를 포함하는 초기 처치기; 및 (b) 이노투즈맙 오조가미신 없이 템시롤리무스를 투여하는 것을 포함하는 후속 처치기를 포함하는, 암의 처치 방법이 제공된다.

[0057] 일 양태에서는, 용법을 임의의 치료에 대해 통상적인 방식으로 구체적인 환자의 상태, 반응 및 부수 처치에 맞추는데, 이는 상태의 변화 및/또는 다른 임상 상태를 고려하여 조정될 필요가 있을 수 있다.

[0058] 환자는 B세포 악성 질환을 겪고 있는 임의의 포유동물 환자일 수 있다. 바람직하게는, 환자는 인간 또는 인간 이외의 영장류, 개, 고양이, 말, 소, 염소, 양, 토끼, 또는 설치류(예를 들면, 쥐(mouse) 또는 생쥐(rat))이다.

의학 분야의 당업자라면, 암에 이환된 개별 환자 및 처치를 필요로 하는 개별 환자를 용이하게 확인할 수 있다.

[0059] 이 방법의 일 양태에서, 비정상적 세포 성장은 암이며, 당해 암은 혈액학적 악성 질환, NHL, 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 림프아세포성 백혈병(ALL), B세포 악성 질환, 척수형성이상 증후군(MDS), 척수증식성 질환(MPD), T세포 급성 림프아세포성 백혈병(T-ALL), B세포 급성 림프아세포성 백혈병(B-ALL), 중피종, 간 담관 종양, 원발성 또는 속발성 중추 신경계(CNS) 종양, 원발성 또는 속발성 뇌 종양, 폐암(NSCLC 및 SCLC), 편평세포암, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안구내 흑색종, 자궁암, 결장암, 직장암, 항문부 암, 위암, 위장(위, 결장직장 및 십이지장)암, 유방암, 부인과 암, 난관암, 자궁내막암, 자궁경부암, 질암, 외음부 암, 호치킨 병, 식도암, 소장암, 내분비계 암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신샘암, 연부조직 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 고환암, 신장 또는 요관 암, 신장세포암, 신우암, CNS의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 척수 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 부신피질암, 담낭암, 다발성 골수종, 췌담관암종, 섬유육종, 신경아세포종, 망막모세포종, 또는 상기 암 중 하나 이상의 조합을 포함하나 이에 국한되지는 않는다.

[0060] 또한, 본 발명은 포유동물의 비정상적 세포 성장의 처치 방법으로서, 상기 포유동물에게 비정상적 세포 성장을 처치하는데 유효한 양의 이노투즈맙 오조가미신 또는 이의 염 또는 용매화물을 템시롤리무스와 조합하여 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0061] 효과 A 와 B를 가지는 두 개의 단일 화합물에 대한 블리스 독립 조합 반응값(Bliss independence combined response) C는, $C = A + B - A*B$ 이며, 여기서 각 효과는 0 내지 1의 분수 저해치로 표현된다(문헌[Bliss (1939) Annals of Applied Biology] 참조). 실험적 반응과 계산된 블리스 독립값의 차이로서 정의되는 블리스 값은, 조합시킨 두 성분이 가산적(additive)인지 또는 상승적(synergistic)인지를 나타낸다.

[0062] 블리스값 제로(0)는 가산적이라고 간주된다. 용어 "가산적"이란, 두 종류의 표적 제제를 조합시킨 결과가 개별 약품 각각의 합인 것을 의미한다.

[0063] 용어 "상승효과" 또는 "상승적"이란, 두 종류의 제제 조합의 반응이 개별 제제 각각의 반응의 합보다 큰 것을 의미하는 것으로 사용된다. 보다 특히, 시험관내 상황에서, 상승효과의 한 척도는 "블리스 상승효과"로서 알려져 있다. 블리스 상승효과는, 앞서 정의된 블리스값에 의해 결정되는 "블리스 독립값 초과"를 의미한다. 블리스값이 제로(0)보다 크거나, 보다 바람직하게는 0.2보다 클 경우, 그것은 상승효과의 지표로 간주된다. 물론, 본원에 사용되는 "상승효과"는 추가 및/또는 대체 방법에 의해 측정된 시험관내 상승효과도 포함한다.

[0064] 본원에 사용되는, 조합이 시험관내에서 갖는 생물학적 효과(항암 효과를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다)가 그 조합의 개별 성분의 합보다 크거나 그와 같다는 것은, 블리스값과 상관될 수 있다. 또한, 본원에 사용되는, 성분의 조합이 개별 성분의 합과 같거나 그보다 큰 활성을 나타낼 경우를 포함하는 "상승효과"는 추가 및/또는 대체 방법에 의해 측정될 수 있다.

[0065] 생체내 또는 치료적 상승효과를 측정할 경우, 상승효과의 한 척도는 "최고 단일 약제 초과(Excess over Highest Single Agent)" 상승효과로 알려져 있다. 최고 단일 약제를 초과하는 상승효과는, 고정 용량의 조합이 이의 두 성분 용량 모두보다 뛰어날 경우 발생하여, "최고 단일 약제 초과"라고 불린다(참조: 그러한 방법을 조합 약물 제제의 승인에 채용한 FDA 정책 21 CFR 300.50; 및 [Borisy et al. (2003) Proceedings of the National Academy of Science]). 물론, 본원에 사용되는 "상승효과"는 추가 및/또는 대체 방법에 의해 측정된 생체내 상승효과도 포함한다.

[0066] 생체내 상승효과를 측정할 경우, 상승효과의 한 척도는 "최고 단일 약제 초과" 상승효과로 알려져 있다. 최고 단일 약제를 초과하는 상승효과는, 고정 용량의 조합이 이의 두 성분 용량 모두보다 뛰어날 경우 발생하여, "최고 단일 약제 초과"라고 불린다(참조: 그러한 방법을 조합 약물 제제의 승인에 채용한 FDA 정책 21 CFR 300.50; 및 [Borisy et al. (2003) Proceedings of the National Academy of Science]). 물론, 본원에 사용되는 "상승효과"는 추가 및/또는 대체 방법에 의해 측정된 생체내 상승효과도 포함한다.

[0067] 일 양태에 있어서, 본 발명의 방법은 암을 처치하는 방법으로서 유효량의 이노투즈맙 오조가미신 또는 이의 의약적으로 유효한 염, 유도체 또는 대사산물을, 유효량의 템시롤리무스 또는 이의 의약적으로 유효한 염과 상승효과를 달성하는데 충분한 양으로 조합하여, 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다. 본 양태에 있어서, 본 발명의 방법은, 표적 치료제인 이노투즈맙 오조가미신 및 템시롤리무스의 상승적 조합에 관한 것이다.

[0068] 본 발명의 특정 관점은, 이노투즈맙 오조가미신 또는 이의 의약적으로 허용가능한 염; 및 템시롤리무스 또는 이의 의약적으로 허용가능한 염의 투여에 관한 것이다. 본원에 사용되는 용어 "의약적으로 허용가능한 염"은, 다

르게 지시하지 않는 한, 본 발명의 화합물 중 존재할 수 있는 산성 기 또는 염기성 기의 염을 포함한다. 대표적인 염은, 브롬화 수소산염, 염산염, 황산염, 중황산염, 질산염, 아세트산염, 옥살산염, 발레르산염, 올레인산염, 팔미트산염, 스테아르산염, 라우린산염, 봉산염, 벤조산염, 락트산염, 인산염, 토실산염, 시트르산염, 말레인산염, 푸마르산염, 석신산염, 주석산염, 나프틸산염, 메실산염, 글루코헵톤산염, 락토비온산염 및 라우릴설폰산염 등을 포함한다. 이들은 알칼리 금속 및 알칼리 토금속, 예컨대 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등에 기초한 양이온, 및 무독성의 암모늄, 4차 암모늄 및 아민 양이온, 비제한적으로 예를 들어 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸 아민, 다이메틸 아민, 트라이메틸 아민, 트라이에틸 아민, 에틸 아민 등을 포함할 수 있다(예를 들면, [S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19] (본 명세서에 참고로 혼입됨) 및 [Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), VHCA(Zurich, Switzerland) & Wiley-VCH(Weinheim, Germany) 공동출판, 2002] 참조).

- [0069] 덧붙여, 이노투즈맙 오조가미신 및 템시롤리무스, 및 이의 의약적으로 허용가능한 산 부가 염은, 수화물 또는 용매화물로 발생할 수 있어, 산 수화물 및 용매화물도 본 발명의 범위에 포함된다.
- [0070] 이노투즈맙 오조가미신 또는 템시롤리무스의 유효량 또는 용량은, 본 발명의 조합에 있어서, 종양 세포의 성장 또는 암 전이의 진행을 방해 또는 저해하는데 충분한 양을 포함하는 것으로 이해될 수 있다. 용량 및 투여 계획의 치료적 또는 약리학적인 유효성은, 특정 종양에 이환된 환자에 있어서 관해를 유도, 증강, 유지 또는 지속시키는 능력으로서도 특징지어질 수 있다.
- [0071] 이노투즈맙 오조가미신 및 템시롤리무스는 고정 용량의 조합 제제로서 사용될 수 있다. 그러한 이노투즈맙 오조가미신 및 템시롤리무스를 단일 제형으로 조합 또는 공배합한 고정 용량의 조합 제제는, 처치 계획의 간략화, 임상 유효성의 개선, 환자의 준수성의 향상, 및 투여 경비의 경감을 제공한다. 본 발명의 고정 용량의 조합은, 화학치료제 및/또는 항CD20 항체와 같은 추가 약제를 포함할 수 있다. 예를 들면 리툭산(Rituxan)을, 고정 용량의 조합 제제로서, 이노투즈맙 오조가미신 및 템시롤리무스와 단일 제형으로 조합 또는 공배합할 수 있다.
- [0072] 암 약품의 임상 유용성은, 환자에 대하여 허용가능한 위험도 프로필하에서의 그 약품의 유익성에 근거한다. 암의 치료에 있어서, 생존은 일반적으로 가장 추구되는 유익성이지만, 삶을 연장하는 것 외에도 다른 잘 알려진 유익성이 많다. 처치가 생존에 유해한 작용을 미치지 않는다면, 이러한 다른 유익성은, 증상 완화, 유해 사건으로부터 보호, 재발까지의 기간 또는 무병생존 기간의 연장, 및 진행까지의 기간의 연장을 포함한다. 이를 기준은 일반적으로 받아들여지고 있어, 미국 식품의약품청(U.S. Food and Drug Administration; F.D.A.)과 같은 규제 당국은 이러한 유익성을 제공하는 약품을 승인한다(Hirschfeld et al., Critical Reviews in Oncology/Hematology 42:137-143 2002).
- [0073] 계속적인 적격성은, 계속적으로 허용가능한 손익비 및 질환 진행의 징후에 근거하여 처치 전체에 걸쳐 평가된다. 허용가능한 손익비는, 주임연구원(Principal Investigator; PI)이 판정하고, 감시의사(Medical Monitor) 및/또는 지도의사(Medical Advisor)가 확인한다. 종결이 가능한 상태에는, 시험에 참가하고 있는 대상에게 예상치 못한, 현저한 또는 허용할 수 없는 위험이 발견되었을 경우, 또는 허용가능한 비율의 대상을 참가시키는데 실패한 경우가 포함된다.
- [0074] 본 발명의 조합에서 사용되는, 환자에게 투여하기 위한 각 화합물의 적절한 유효량 또는 투여량은, 연령, 체중, 전반적 건강 상태, 투여하는 화합물, 투여 경로, 처치를 필요로 하는 암의 성질 및 진행 상태, 및 다른 약물치료의 존재와 같은 요인을 고려한다.
- [0075] 본 발명의 조합 화합물을 투여는, 그 화합물을 작용 부위에 송달할 수 있는 임의의 방법으로 수행될 수 있다. 이러한 방법에는, 경구 경로, 십이지장내 경로, 비경구 주사(정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 또는 주입을 포함), 비강/흡입, 국소, 및 직장 투여가 포함된다.
- [0076] 본 발명의 방법 또는 조합의 화합물은, 투여 전에 배합될 수 있다. 상기 배합물은 바람직하게는 구체적 투여 방식에 적합하도록 한다. 이를 화합물은, 당 기술분야에서 알려진 의약적으로 허용가능한 담체와 함께 배합되고, 당 기술분야에서 알려진 광범위한 제형으로 투여될 수 있다. 본 발명의 의약 조성물을 조제함에 있어서, 활성 성분은 일반적으로 의약적으로 허용가능한 담체와 혼합되고, 담체에 의해 복합체 형성 또는 희석되거나, 또는 담체 내에 수용된다. 그러한 담체에는, 고체 희석제 또는 총전제, 부형제(excipient), 무균성 수성 매질, 및 여러 가지 무독성 유기 용매가 포함되지만, 이것들에 한정되지는 않는다. 단위 제형 또는 의약 조성물은, 정제, 젤라틴 캡슐제와 같은 캡슐제, 환제, 가루약, 과립제, 수성 및 비수성의 경구 용액 및 혼탁액, 로젠지, 트로키제, 하드 캔디, 분무제, 크림제, 고약, 좌제, 젤리제, 젤제, 페이스트제, 로션제, 연고제, 주사액, 엘릭

서제, 시럽제, 및 개별 용량으로 소구분하는데 적합한 용기에 포장된 비경구 용액을 포함한다.

[0077] 비경구 배합물에는, 의약적으로 허용가능한 수성 또는 비수성의 용액, 분산액, 혼탁액, 유탁액, 및 그것들을 조제하기 위한 무균 가루가 포함된다. 담체의 예에는, 물, 에탄올, 폴리올(프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜), 식물성 기름, 및 에틸 올리에이트와 같은 주사용 유기 에스테르가 포함된다. 유동성은, 레시틴과 같은 코팅제의 사용, 계면활성제의 사용, 또는 적절한 입자 크기의 유지에 의해 유지될 수 있다. 예시적인 비경구 투여 제형에는, 예를 들어 수성 프로필렌 글리콜 또는 텍스트로스 용액과 같은 무균성 수성 용액 내의, 본 발명의 화합물의 용액 또는 혼탁액이 포함된다. 그러한 제형은, 원한다면, 적절하게 완충될 수 있다.

[0078] 추가적으로, 스테아르산 마그네슘, 황산 라우릴 나트륨 및 활석과 같은 윤활제가 타정 목적에 종종 유용하다. 유사한 유형의 고체 조성물을 연질 및 경질의 충전된 젤라틴 캡슐 내에서도 사용할 수 있다. 따라서 바람직한 물질에는 락토스 또는 유당 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다. 경구 투여를 위해서 수성의 혼탁액 또는 엘릭서가 요망될 경우, 거기에 포함되는 활성 화합물은, 여러 감미제 또는 착향료, 착색제 또는 염료, 그리고 원한다면 유화제나 혼탁화제와, 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 또는 그 조합과 같은 희석제와 함께 혼합될 수 있다.

[0079] 특정량의 활성 화합물을 갖는 다양한 의약 조성물을 조제하는 방법은 이 분야 당업자에게 알려져 있거나 명백할 것이다. 예컨대 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15th Edition (1975)]을 참조할 수 있다.

[0080] 본원에 사용되는 "의약적으로 허용가능한 담체"는, 의약의 투여에 적합한 임의의 모든 물질을 포함하는 것으로 의도되며, 여기에는 용매, 분산 매질, 코팅제, 항세균제 및 항진균제, 등장화제 및 흡수 지연제, 및 의약의 투여에 적합한 기타 물질 및 화합물이 포함된다. 임의의 종래의 매질 또는 제제가 활성 화합물에 부적합한 경우 이외는, 본 발명의 조성물에 그것들을 사용하는 것이 고려된다. 보조적인 활성 화합물도 조성물에 포함시킬 수 있다.

[0081] 본 발명의 의약 조성물을 조제함에 있어서, 활성 성분은 통상 의약적으로 허용가능한 담체와 혼합 또는 복합체 형성되거나 담체에 의해 희석되거나 또는 담체 내에 수용된다. 그러한 담체에는 고체 희석제 또는 충전제, 부형제, 무균성 수성 매질, 및 다양한 무독성 유기 용매가 포함되지만, 이것들에 한정되지는 않는다. 단위 제형 또는 의약 조성물에는, 정제, 젤라틴 캡슐제와 같은 캡슐제, 환제, 가루약, 과립제, 수성 및 비수성의 경구 용액 및 혼탁액, 로젠지, 트로키제, 하드 캔디, 스프레이제, 크림제, 고약, 좌제, 젤리제, 젤제, 페이스트제, 로션제, 연고제, 주사액, 엘릭서, 시럽제, 및 개별 용량으로 소구분하는데 적합한 용기에 포장된 비경구 용액이 포함된다.

[0082] 특히, 치료 유효량의 이노투즈맙 오조가미신 및 템시룰리무스는 동시적으로 또는 임의 순서에 따라 순차적으로 투여될 수 있고, 그 성분들은 개별적으로 또는 고정된 조합으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 본 발명에 따른, 증식성 질환의 진행을 자연시키거나 쳐치하는 방법은, 동시적으로 또는 임의 순서에 따라 순차적으로, 조합 치료에 유효한 양, 바람직하게는 상승 작용량, 예를 들면 본 명세서에 기재된 양에 대응하는 일용량 또는 주용량의, (a) 유리(free) 또는 의약적으로 허용가능한 염 형태의 이노투즈맙 오조가미신의 투여; 및 (b) 유리 또는 의약적으로 허용가능한 염 형태의 템시룰리무스의 투여를 포함할 수 있다.

[0083] 이노투즈맙 오조가미신 및 템시룰리무스는, 개별적으로 치료 과정 중의 다른 시점에 투여되거나, 또는 분할 제형, 단일 조합 제형, 또는 고정 용량의 조합으로 공동 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 그러한 동시처치 또는 교대처치의 계획 모두를 포함하는 것으로 이해되어야 하며, 용어 "투여"는 그에 따라 해석되어야 한다.

[0084] 이노투즈맙 오조가미신 및 템시룰리무스의 유효량은, 사용되는 의약 조성물, 투여 양식, 처치되고 있는 상태, 및 처치되고 있는 상태의 중증도에 따라 달라질 수 있다. 따라서, 이노투즈맙 오조가미신 및 템시룰리무스를 사용하는 조합 치료의 투여 계획은, 투여 경로와 환자의 신장 및 간의 기능을 포함하는, 다양한 요인에 따라 선택된다. 통상의 기술을 가지는 의사, 임상의 또는 수의는, 그 상태의 진행을 예방, 대항 또는 정지하는데 필요한 단일 활성 성분의 유효량을 용이하게 결정 및 처방할 수 있다. 독성 없이 유효성을 얻을 수 있는 범위 내에서 활성 성분의 농도를 달성하는데 최적인 정밀도는, 표적 부위에의 활성 성분의 도달 가능성의 동역학에 근거하는 계획을 요구한다. 이것은, 활성 성분의 분포, 평형, 및 배출의 고려를 필요로 한다.

[0085] 투여 단위는 mg/kg(즉, mg/체중 kg), mg/주 또는 mg/m²로 표현할 수 있다. mg/m²의 투여 단위는, 체표면적의 평방미터당 밀리그램의 양을 의미한다. DLT는 용량 제한 독성(dose limiting toxicity)을 의미한다.

[0086] 본 발명에 따른 방법은, 이노투즈맙 오조가미신 또는 템시룰리무스를 단독으로 포함하는 종래의 항암 처치와 비

교하여 개선된 수준의 항암 활성 억제를 제공할 수 있다. 따라서 본 발명의 항암제는, 더 적은 부작용으로 같은 또는 적절한 수준의 항암 활성을 유지하면서도, 다른 항암제의 부재하에 불충분한(즉, 치료양에 못 미치는) 용량으로 사용될 수 있다.

[0087] 본 발명의 방법에서는, 이노투즈맙 오조가미신을 약 0.4 내지 약 5mg의 용량으로 1일 1회("QD") 경구("PO") 투여할 수 있다. 예를 들면, 이노투즈맙 오조가미신을 약 0.4 내지 약 3mg의 용량으로 1일 1회("QD") 경구("PO") 투여할 수 있다. 일 양태에 있어서, 이노투즈맙 오조가미신은 약 0.8 또는 약 1.8mg을 1일 1회("QD"), 예를 들면 0.8, 1.3 및 1.8mg을 1일 1회 경구("PO") 투여할 수 있다. 다른 양태에 있어서, 이노투즈맙 오조가미신을 정맥내 주입에 의해 투여할 수 있다.

[0088] 본 발명의 방법에서는, 이노투즈맙 오조가미신을 약 0.4 내지 약 $5\text{mg}/\text{m}^2$ 의 용량으로 1 내지 8주마다 1회 정맥내 주입에 의해 투여할 수 있다. 특히, 본 발명의 방법에서는, 이노투즈맙 오조가미신을 약 0.4 내지 약 $1.8\text{mg}/\text{m}^2$ 의 용량으로 1 내지 4주마다 1회 정맥내 주입에 의해 약 60분에 걸쳐 투여할 수 있다. 예를 들면, 이노투즈맙 오조가미신을 약 0.4 내지 약 $1.8\text{mg}/\text{m}^2$ 의 용량으로 1 또는 4주마다 정맥내 주입에 의해 투여할 수 있다. 일 양태에 있어서, 이노투즈맙 오조가미신을 약 0.4 내지 약 $0.8\text{mg}/\text{m}^2$ 의 용량으로 투여할 수 있다. 다른 양태에 있어서, 이노투즈맙 오조가미신을 약 0.4 내지 약 $0.8\text{mg}/\text{m}^2$ 의 용량으로 4주마다 투여할 수 있다.

[0089] 본 발명의 방법에서는, 템시롤리무스를 약 5 내지 약 $175\text{mg}/\text{주의}$ 용량으로 정맥내 투여할 수 있다. 예를 들면, 템시롤리무스를 약 5 내지 약 $75\text{mg}/\text{주의}$ 용량으로 경구("PO") 투여할 수 있다. 일 양태에 있어서, 템시롤리무스를 5, 10, 15, 25, 50, 75, 100, 125, 150 및 $175\text{mg}/\text{주의}$ 로 정맥내 투여할 수 있다. 다른 양태에 있어서, 템시롤리무스를 약 5 또는 $25\text{mg}/\text{주의}$ 용량으로 경구("PO") 투여할 수 있다. 또 다른 양태에 있어서, 템시롤리무스를 약 5 또는 $25\text{mg}/\text{주의}$ 용량으로 매주 경구("PO") 투여할 수 있다.

[0090] 이노투즈맙 오조가미신은 템시롤리무스의 투여 전, 투여 중 또는 투여 후에 투여할 수 있다. 일 양태에 있어서, 이노투즈맙 오조가미신은 템시롤리무스와 개별의 제형으로 공동 투여된다.

[0091] 어떤 경우에는 상기 범위의 하한보다 낮은 투여 수준이 매우 적절할 수 있는 반면, 다른 경우에는 당업자에 의한 판단에 따라 여전히 더 많은 양이 사용될 수 있다.

[0092] 어떤 경우에는, 이노투즈맙 오조가미신과 템시롤리무스를 단일 제형으로 조합 또는 공배합한다.

[0093] 본 발명의 방법의 실시는 다양한 투여 계획에 의해 달성될 수 있다. 한 측면에 있어서, 본 화합물을 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주 또는 8주 사이클로 투여할 수 있다. 일 양태에 있어서, 본 화합물을 3주 사이클로 투여할 수 있다. 희망하는 암 세포의 감축 또는 감소를 달성하기 위해서, 필요에 따라 투여 계획을 반복할 수 있다. 특정 양태에 있어서, 템시롤리무스를 매주 투여하고 이노투즈맙 오조가미신을 4주마다 투여한다.

[0094] 본 발명은 또한, 하나 이상의 면역접합물 및 하나 이상의 화학치료제를 포함하는 본 발명의 의약 화합물 및/또는 조성물의 하나 이상의 성분을 채운 하나 이상의 용기를 포함하는 의약 키트를 제공한다. 그러한 키트는, 예를 들면 다른 화합물 및/또는 조성물, 상기 화합물 및/또는 조성물을 투여하기 위한 기구, 및 의약 또는 생물제제의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부당국에 의해 처방된 형태의 지시서도 포함할 수 있다. 특히, 본 발명은 이노투즈맙 오조가미신, 템시롤리무스, 및 본 치료제를 투여하기 위한 지시서를 포함하는 키트에 관한 것이다. 일 양태에 있어서, 본 발명의 치료제를 동시 투여 또는 순차 투여하기 위해서, 상기 지시서는 본 치료제를 투여하는 양식을 상술 및 한정한다. 다른 양태에 있어서, 상기 키트는, 다음을 포함하지만 이에 한정되지 않는 암을 처치하기 위한 것이다: 혈액학적 악성 질환, 여포성 NHL 또는 공격성 NHL(주로 미만성 대형 B세포 림프종[DLBCL])을 비롯한 NHL, 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 림프아세포성 백혈병(ALL), B세포 악성 질환, 척수형성이상 증후군(MDS), 척수증식성 질환(MPD), T세포 급성 림프아세포성 백혈병(T-ALL), B세포 급성 림프아세포성 백혈병(B-ALL), 폐암, 소세포성 폐암, 비 소세포성 폐암, 뇌암, 신경 교모세포종, 신경모세포종, 편평세포암, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안구내 흑색종, 자궁암, 난소암, 결장 직장암, 결장암, 직장암, 항문부 암, 위암, 위장암, 유방암, 부인과 암, 난관암, 자궁내막암, 자궁경부암, 질암, 외음부 암, 호치킨 병, 식도암, 소장암, 대장암, 내분비계 암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신샘암, 연부조직 육종, 요도암, 음경암, 고환암, 전립선암, 만성 또는 급성 백혈병, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요관 암, 신장세포암, 신우암, 중추 신경계(CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 척수 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 소아기 고형 종양, 또는 상기 암 중 하나 이상의 조합.

[0095] 일 양태에 있어서, 본 발명은, CD22 양성의 재발성/치료 저항성 NHL을 수반하는 환자에 있어서의, 템시롤리무스와 조합한 이노투즈맙 오조가미신의 비무작위(non-randomized), 비맹검(open-labeled) 제I상 시험을 제공한다.

다른 양태에 있어서, 본 발명은 어떤 유형이건 CD22 양성 NHL을 수반하는 환자를 참가시켜서, 조합 투여할 수 있는 이노투즈맙 오조가미신 및 템시룰리무스의 최고용량을 찾아내는, 용량 점증 부분으로 구성되는 시험을 제공한다. 상기 조합의 추천 제II상 용량(Recommended Phase II Dose; RP2D)이 일단 확립되면, 어떤 유형이건 CD22 양성 NHL을 수반하는 4명의 추가적인 환자를 RP2D로, 용량을 그 이상 점증시키지 않고 처치한다(확장 코호트(expansion cohort)).

[0096] 이상의 기재 및 예시의 결과는, 광범위한 임상 유용성을 찾을 것으로 기대되는, 암 치료의 개선된 방법을 제공한다. 특히, 이 결과는, 이노투즈맙 오조가미신 및 템시룰리무스의 조합이, 다수의 경로를 조절하는데 기여함으로써 종양 조직에 있어서의 다수의 시그널을 증강한다는 것을 시사한다. 그러한 새로운 조합 치료는, 현저한 임상적 항종양 효과를 초래한다.

[0097] 하기 실시예는 상기의 본 발명을 설명하나, 결코 본 발명의 범위를 한정하기 위한 것은 아니다. 조합 치료의 사용에 의한 유익한 효과는, 관련 분야의 당업자에게 그와 같이 알려진 다른 시험 모델에 의해서도 판정될 수 있다.

[0098] 실시예 1: 환자의 선정

[0099] 환자는, 조직학적으로, 분자적으로 및/또는 세포학적으로 확인된 CD22 양성 B세포 NHL을 수반하는데, 그것은 재발한 것 또는 표준 치료에 대하여 저항적인 것이고, 그것에 대해서 표준 치유 또는 완화 방법이 존재하지 않거나 더 이상 유효하지 않은 것이다. 환자는 다음과 같이 정의되는 측정가능한 질환을 갖는다: 이미징 스캔상에서 적어도 2개의 직각 차원에 있어서 명확히 측정될 수 있음(즉, 명확한 경계가 있음); 럼프 결절 또는 결절 괴(mass)의 2차원 계측치가 최장 횡직경으로 1.5cm 초과임.

[0100] 사전치료에 관해서는 제한이 없다. 환자는 새롭게 진단된 암 환자일 수 있고, 본 발명의 처치를 제1 선택 치료로서 받을 수 있다. 환자는 또한 화학치료에 대하여 반응을 보이지 않거나 저항성을 보이고, 뛰어어 질환의 재발을 겪을 수 있다. 더욱이, 본 발명의 방법은, 임의의 항암제에 의한 임의의 치료를 중단한 후에 재발/진행한 환자를 처치하기 위해서도 사용될 수 있다.

[0101] 그러나 환자는, 방사선치료를 포함한 임의의 사전 항암 치료 및 연구용 치료를 시험약 전 적어도 21일 전에 정지해 왔으며, 시험약을 시작하기 전에 그러한 처치의 부작용으로부터 완전히 회복하였다. 단, 증상 완화를 위한 저용량의 비-골수억제 방사선치료에 대해서는 예외가 존재한다. 환자는 18세 이상이다.

[0102] mTOR 저해제에 의한 사전 치료 또는 칼리케아미신에 의한 사전 처치를 받은 환자는 이 처치료부터 제외한다.

[0103] 실시예 2: 처치 계획

[0104] 외래환자를 기준으로 처치를 하였다. 이노투즈맙 오조가미신 및 템시룰리무스에 대한 적절한 용량 조정을 실시 예 3에 기술한다. 이하에 기술하는 것 이외의 연구용 또는 시판용 제제 또는 치료를, 환자의 럼프종을 처치할 목적으로 시행하지 않는다.

[0105] [표 1]

처치 계획

제제	전투약(premedication); 주의사항	경로	계획
이노투즈맙 오조가미신	전투약은 불필요	프로그램 가능한 주입 펌프를 사용하여 1시간(+/- 15분)에 걸쳐 정속으로 정맥내 주입	각 28일중 제1일
템시룰리무스	다이펜하이드라민 25 내지 50mg(또는 균등물) 각 용량 주입 시작 약 30분 전	프로그램 가능한 주입 펌프를 사용하여 30분에 걸쳐 정맥내 주입	각 28일중 제1, 8, 15, 22일

[0106]

[0108] 이노투즈맙 오조가미신을 정맥내 주입으로 28일 사이클의 제1일에 투여한다. 재구성 및 희석한 약품 혼합 용액을, 1mg/바이알의 제형의 경우 재구성한지 4시간 이내, 3mg/바이알 및 4mg/바이알의 제형의 경우 재구성한지 8

시간 이내에 투여한다. 환자는 상기 혼합 용액(총량)을, 프로그래밍 가능한 주입 펌프를 사용하여 정맥내 주입에 의해 1시간(+/- 15분)에 걸쳐 정속으로 투여받는다. 각 사이클의 제1일에, 템시롤리무스의 투여 전에 이노투즈맙 오조가미신을 투여한다.

[0109] 환자내에서의 용량 점증은 허용되지 않는다.

[0110] 템시롤리무스를 정맥내 주입으로 28일 사이클의 제1, 8, 15 및 22일에 투여한다. 환자는 정맥내 다이펜하이드라민 25 내지 50mg(또는 균등물)을 각 용량의 템시롤리무스 주입 시작 약 30분전에 예방적으로 투약받는다. 템시롤리무스 주입 도중 과민/주입 반응이 발생하면, 주입을 정지한다. 적절히 해소되면, 의사의 재량에 의해, 템시롤리무스 주입의 재개 약 30분전에, 사전에 투여되지 않았다면 H1 수용체 길항제(또는 균등물), 및/또는 H2 수용체 길항제(예컨대 정맥내 파모티딘(famotidine) 20mg 또는 정맥내 라니티딘(ranitidine) 50mg)의 투여로 처치를 재개한다. 그 다음, 보다 저속(최고 60분까지)으로 상기 주입을 재개한다. 농후 희석제 혼합물을 염화나트륨 주사용 액에 첨가한 시점부터 6시간 이내에 최종 희석 주입액의 투여를 완료한다. 템시롤리무스 주사용 농후 희석제 혼합물을 30 내지 60분에 걸쳐 주 1회 주입한다. 바람직하게는, 정확한 약품송달을 확실하게 하기 위해서 투여를 위해 주입 펌프를 사용한다.

[0111] 각 사이클의 제1일에, 이노투즈맙 오조가미신의 주입의 종료 약 1시간 후에 템시롤리무스를 투여한다. 환자내에서의 용량 점증은 허용되지 않는다.

[0112] 실시예 3: 대상의 용량 점증

[0113] 본 시험은 용량 수준 1로 시작하고, 두 약품 모두의 용량 점증은 표 2에 보고된 바와 같이 행한다. 용량 수준 1이 추천 제II상 용량(RP2D)을 넘으면, 용량 수준 -1로 시험을 진행한다.

[0114] [표 2a]

[0115] 용량 점증 계획

용량 수준	이노투즈맙 오조가미신	템시롤리무스	환자수
-1	0.8mg/m ² 각 28일중 제1일	10mg 각 28일중 제1, 8, 15, 22일	3-6
1	0.8mg/m ² 각 28일중 제1일	15mg 각 28일중 제1, 8, 15, 22일	3-6
2	1.3mg/m ² 각 28일중 제1일	15mg 각 28일중 제1, 8, 15, 22일	3-6
3	1.3mg/m ² 각 28일중 제1일	25mg 각 28일중 제1, 8, 15, 22일	3-6
4	1.8mg/m ² 각 28일중 제1일	25mg 각 28일중 제1, 8, 15, 22일	3-6
5	1.8mg/m ² 각 28일중 제1일	50mg 각 28일중 제1, 8, 15, 22일	3-6

[0116]

[0117]

[0118] 대안으로는, 제1일의 템시롤리무스 투여를 건너뛰도록 프로토콜을 정정한다.

[0119] [표 2b]

[0120] 대체 용량 점증 계획

용량 수준	이노투즈맙 오조가미신	템시롤리무스	환자수
1	0.8mg/m ² 각 28일중 제1일	15mg 각 28일중 제8, 15, 22일	3-6

[0121]

[0123] 시험 중에 발견된 독성에 기초하여 표 3에 보고된 바와 같이 추가 용량 수준을 탐사한다.

[0124] [표 3]

[0125]

추가 용량 수준

용량 수준	이노투즈맙 오조가미신	템시롤리무스	환자수
-2a	0.8mg/m ² 각 28일중 제1일	25mg 각 28일중 제1, 8, 15, 22일	3-6
-2b	0.8mg/m ² 각 28일중 제1일	50mg 각 28일중 제1, 8, 15, 22일	3-6
-2c	0.8mg/m ² 각 28일중 제1일	75mg 각 28일중 제1, 8, 15, 22일	3-6
-4a	1.3mg/m ² 각 28일중 제1일	50mg 각 28일중 제1, 8, 15, 22일	3-6
-4b	1.3mg/m ² 각 28일중 제1일	75mg 각 28일중 제1, 8, 15, 22일	3-6

[0126]

현재의 지식에 근거하여, 그리고 누적 독성의 위험이 있기 때문에, 환자에게는 이노투즈맙 오조가미신을 최대 6 사이클까지 투여한다. 단, 환자가 추가적인 이노투즈맙 오조가미신 처치로 인해 유익을 얻을 가능성이 있다고 인정되면, 시험 도중에 처치 방법을 재평가한다.

[0129]

템시롤리무스에 대해서는 처치 사이클의 최대 회수에 대한 계획된 제한은 없다. 용량 점증을 다음의 법칙을 따라서 진행한다.

[0131]

[표 4]

[0132]

종래의 3+3 용량 점증 법칙

소정의 용량 수준에서 DLT를 수반하는 환자수	점증 결정 법칙
3중 0	다음 용량 수준에서 환자 3명을 참가시킴
≥ 2	용량 점증을 중지함. 이 용량 수준을 최대 투여 용량(최고 투여 용량)으로 선언함. 만일 3명의 환자만이 당해 용량으로 사전 처치받았다면 추가로 3명의 환자를 다음 최저 용량 수준으로 참가시킴.
3중 1	적어도 3명 이상의 환자를 이 용량 수준으로 참가시킴. ● 만일 3명 환자중 0명이 DLT를 경험한다면, 다음 용량 수준으로 진행함. ● 만일 이 군에서 한 명 이상이 DLT를 겪는다면, 용량 점증을 중지하고, 이 용량 수준을 최대 투여 용량으로 선언함. 만일 3명의 환자만이 당해 용량으로 사전 처치받았다면 추가로 3명의 환자를 다음 최저 용량 수준으로 참가시킴.
최대 투여 용량 미만의 최고 용량 수준에서 6중 ≤ 1	이것은 일반적으로 RP2D이다. 적어도 6명의 환자를 RP2D로 참가시켜야 한다.

[0133]

환자는 최초의 28일 사이클 동안 DLT에 대해서 평가받는다. 어떤 용량 수준으로 처치한 3명의 환자 모두를, 적어도 28일간(1사이클) 임의의 독성에 대해 관찰하고, 임의의 DLT에 대해 평가한 후에, 다른 3명의 환자를 같은 용량 수준 또는 다음 용량 수준으로 참가시킨다. RP2D는 ≤1/6이 DLT에 조우하는 용량이다. 일단 RP2D가 확립되면, 4명의 추가적인 환자(최대로 10명의 환자까지)를 상기 RP2D로 확장 코호트에서 처치한다. 환자내에서의 용량 점증은 허용되지 않는다.

[0136]

실시예 4: 치료 계속기간

[0137]

유해 사건으로 인한 처치 지연이 없다면, 다음의 기준 가운데 하나가 적용될 때까지 처치를 계속한다: 질환 진행, 처치의 추가 투여를 방해하는 개입 질환, 허용할 수 없는 유해 사건, 환자의 시험으로부터의 탈퇴 결단, 또는 시험자가 판단하기에 환자가 후속 처치를 받아들일 수 없도록 하는 환자 상태의 전반적 또는 특정한 변화. 현재의 지식에 근거하여, 그리고 누적 독성의 위험이 있기 때문에, 환자에게는 이노투즈맙 오조가미신을 최대 6

사이클까지 투여한다. 단, 환자가 추가적인 이노투즈맙 오조가미신 처치료 인해 유익을 얻을 가능성이 있다고 인정되면, 시험 도중에 처치 방법을 재평가한다.

[0138] **실시예 5: 투약 지연 및 용량 조정**

[0139] 환자가 각 사이클의 제1일에 다음의 기준을 충족한다면, 추가 사이클의 치료를 시행한다:

[0140] 절대 중성구 수(absolute neutrophil count; ANC) $\geq 1 \times 10^9 /L$;

[0141] 혈소판(PLT) $\geq 100 \times 10^9 /L$;

[0142] 비혈액학적 독성이 \leq 1등급(또는 허용가능한 2등급)으로 회복됨;

[0143] 진행성 질환의 증거 없음.

[0144] 시험은 용량 수준(dose level; DL) 1(표 2)로 시작한다. 용량 수준 1이 RP2D를 넘으면, 용량 수준 -1로 시험을 진행한다. 시험 도중 환자가 용량 감축을 요구했을 경우, 이노투즈맙 오조가미신 및 템시롤리무스에 대해서 각각 표 5a 및 5b를 따른 용량 수준을 적용한다.

[0145] [표 5a]

[0146] 용량 감축 및 조정에 대한 일반적 지침 - 이노투즈맙 오조가미신

현재의 이노투즈맙 오조가미신 용량	제1 감축	제2 감축	제3 감축
1.8mg/m ²	1.3mg/m ²	0.8mg/m ²	시험 이탈
1.3mg/m ²	0.8mg/m ²	0.4mg/m ²	시험 이탈
0.8mg/m ²	0.4mg/m ²	시험 이탈	-
0.4mg/m ²	시험 이탈	-	-

[0147]

[0149] [표 5b]

[0150] 용량 감축 및 조정에 대한 일반적 지침 - 템시롤리무스

현재의 템시롤리무스 용량	제1 감축	제2 감축	제3 감축
75mg	50mg	25mg	시험 이탈
50mg	25mg	15mg	시험 이탈
25mg	15mg	10mg	시험 이탈
15mg	10mg	시험 이탈	-
10mg	시험 이탈	-	-

[0151] [0153] 제1일의 용량 조정: 새로운 사이클의 제1일에 환자가 ANC < 1.0 및/또는 혈소판 < 100 및/또는 비혈액학적 독성 2등급 이상을 수반하면, 회복할 때까지 처치를 1주일 간격으로 지연시키고(최대 2주일의 지연이 허용된다), 뒤 이어서 호중구 감소증 3등급 또는 4등급 \leq 7일간, 혈소판감소증 3등급 또는 4등급 \leq 7일간, 및 비혈액학적 유해 사건 \leq 2등급에 대해서는, 이전 사이클의 제1일과 같은 용량으로 처치한다. 열성(febrile) 호중구 감소증, > 7일간 지속되는 4등급의 혈액학적 유해 사건, 이전 사이클에서의 혈소판감소증과 관련된 출혈, 및 \geq 3등급의 비혈액학적 독성의 경우에는, 두 약품의 용량을 한 수준 감축한다.

[0154] CMC-544 및/또는 CCI-779의 제1일 용량을 감축했을 경우, 나머지의 시험에 있어 용량의 재점증은 허용되지 않는다. 제1일에 용량 2수준 감축이 허용된다.

[0155] 제8, 15, 22일의 용량 감축: 제8, 15 및 22일의 템시룰리무스 투여에 대해서 다음의 법칙을 적용한다:

ANC ($\times 10^9 / L$)	PLT ($\times 10^9 / L$)	비혈액학적 유해 사건 (또한 표 6a 내지 6c 참조)	용량
≥ 1.0	≥ 75	1등급	100%
≥ 0.5 내지 < 1.0	≥ 50 내지 < 75	2등급 허용가능	1 DL 감축
< 0.5	< 50	≥ 2 등급 허용불가능	보류

[0156]

[0158] 용량 감축을 필요로 하는 환자에 대해서는, 차후의 처치에서 용량의 재점증을 해서는 안 된다. 단, ANC, 혈소판, 및 비혈액학적 유해 사건이 이전 사이클의 제1일 이전의 수준까지 회복되면, 템시룰리무스의 용량을 제8, 15, 22일의 용량 감축 이후에 재점증할 수 있다.

[0159] 환자가 몇몇 독성을 경험하고 추천들이 대립할 경우, 용량을 최저용량 수준으로 감축시키는 추천 용량 조정을 채용한다. 유해 사건이 섹션 6.2에서 다뤄지지 않은 경우, 대상의 안전을 위해 시험자의 재량으로 용량을 감축 또는 보류한다. 지지 치료로 관리가능한 독성을 보이는 대상은 용량 감축을 필요로 하지 않을 수 있다(예를 들어, 구역질/구토는 제도제로 쳐치할 수 있다). 환자가 처치 관련 독성을 14일 이내에 일반 독성 기준(common toxicity criteria; CTC) 0 내지 1등급 또는 허용가능 2등급(또는 기존 검사의 비정상값에 대한 출발값의 1등급 이내)까지 회복하지 못하거나, 허용된 용량 감축 횟수(즉, 표 5a 및 5b)에도 불구하고 용량 조정을 필요로 하는 처치 관련 유해 사건을 겪게 되면, 그 환자가 시험 처치를 계속함으로써 유익을 계속 받거나 받을 가능성이 있다는 증거를 이유로 시험에 머물러야 한다고 시험자가 동의하지 않는 한, 대상을 시험으로부터 탈퇴시킨다.

[0160] 유해 사건에 근거하는 템시룰리무스의 용량 감축 및 조정을 위한 구체적 지침을 표 6a, 6b 및 6c에서 고찰한다.

[0161] [표 6a]

[0162] 대사적/실험실 결과에 대한 특정 용량 조정

유해 사건	국립 암 연구소(National Cancer Institute; NCI) 유해 사건에 대한 일반 용어 기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE) 등급	템시룰리무스
대사적/실험실	콜레스테롤, 혈청내 높음 (고콜레스테롤혈증) ≥ 3 등급 트라이글리세라이드, 혈청내 높음 (고트라이글리세라이드혈증) 1 및 2등급	치료를 계속할 수 있다. 고지혈증 제제를 시작하거나 용량 조정한다. 만일 기준선 수준, < 2 등급 고트라이글리세라이드혈증, 또는 ≤ 2 등급 고콜레스테롤혈증(이들중 더 높은 값)이 8주일 후 달성되지 않으면 제제를 중단한다.
	트라이글리세라이드, 혈청내 높음 (고트라이글리세라이드혈증) > 3 등급	1주일 동안 템시룰리무스를 생략한다. 트라이글리세라이드 강하제 치료를 시작한다. 트라이글리세라이드는 그 주의 주말에 재평가되고, 트라이글리세라이드 수준이 등급 ≤ 2 로 감소된 경우 템시룰리무스를 다시 투여한다. 만일 트라이글리세라이드가 3등급 또는 4등급 수준에 남아있는 경우, 템시룰리무스를 1주일 더 중단하고, 1주일 후 혈청 트라이글리세라이드치를 재평가한다. 만일 환자의 트라이글리세라이드치가 트라이글리세라이드 강하제 치료에도 불구하고 2주일 동안 CTCAE 등급 3 내지 4에 남아있으면, 제제를 중단한다. 만일 제제를 다시 투여 시도하여 3 또는 4등급의 고트라이글리세라이드혈증이 재발하면, 상기와 같이 용량 일시중단하고, 만일 고트라이글리세라이드혈증이 2주일 이내에 등급 ≤ 2 로 감소되면, 2 용량 수준을 감축하여 치료를 재개한다.

[0163]

[0165] [표 6b]

[0166] 폐렴에 대한 특정 용량 조정

유해 사건	NCI CTCAE 등급	템시톨리무스
폐/상기도 폐렴		기침과 호흡곤란 환자는, 조사 중에는 템시톨리무스를 생략해야 하고, 만일 진단이 확정되고 템시톨리무스와 연관된다고 사료되면 템시톨리무스를 영구히 중단해야 한다.

[0167]

[표 6c]

[0170] 과민 반응에 대한 특정 용량 조정

유해 사건	NCI CTCAE 등급	템시톨리무스
과민 반응	등급 0 내지 2(예컨대 홍조, 피부 발진, 무증상 기관지경축)	주입을 저속으로 하거나 보류한다. 지지 처치 투여한다. 증상이 해소되면, 시험자의 재량에 따라 주입 속도 점증을 재개할 수 있다.
	등급 3(예컨대 비경구 쳐치를 요하며 증상을 보이는 기관지경축, 알러지에 연관된 부종 또는 맥판부종)	주입을 중단한다. 지지 처치 투여한다. 증상이 해소되면, 시험자의 재량에 따라 주입 속도 점증을 재개할 수 있다. 주석: 만일 같은 유해 사건이 같은 중증도로 재발하면, 쳐치는 영구히 중단해야 한다.
	등급 4(생명을 위협하는 아나필락시스)	주입을 즉각 중단하고, 증상을 적극적으로 쳐치하고, 투약을 재개하지 않는다.

[0171]

실시예 6: 쳐치 캘린더

[0174]

기준선(시험 전)평가는 프로토콜 치료 시작 전 7일 이내에 실시해야 한다. 스캔은 치료 시작 전 ≤ 4주에 한다. 환자의 상태가 악화되고 있을 경우는, 다음 치료 사이클 시작 전 48시간 이내에 실험실 평가를 반복한다. 한 사이클은 28일간이다.

	시험 전	처치 사이클 (28일)				시험 이탈
		제1일	제8일	제15일	제22일	
이노투즈맙 오조가미신		X				
템시롤리무스		X	X	X	X	
CD22 평가	X					
인구통계	X					
병력	X					
B-HCG ^b	X ^b					
B 및 C형 간염에 대한 혈청 검사	X					
공동 투여 약물	X ^c	X-----X				
신체적 검사	X	X	X	X	X	X
생명 징후(혈압, 맥박, 호흡수)	X	X	X	X	X	X
신장	X					X
체중	X	X				X
행동 상태	X	X				X
CBC 백혈구/분별, 혈소판	X	X	X	X	X	X
PT, INR, PTT	X	X				
혈청 화학 ^d	X	X	X ^e	X ^e	X ^e	X
해모글로빈 AIC	X					
심전도	X	X				
유해 사건 평가		X-----X				X
종양 측정	X	종양 측정은 2 사이클마다 반복되어 진행성 질환에 대한 시험에서 제기된 확자에 대하여는 (방사선적) 서류를 제공하여야 한다.				X ^f
방사선 평가	X	방사선적 측정은 2 사이클마다 시행하여야 한다.				X ^f

- [0175] a: 환자는 등록 4주일 전 두 형태의 피임을 사용하도록 요구되기 때문에, 적어도 시험 참가(등록) 4주일 전에 동의해야 한다.
- [0176] b: 시험 치료의 제1 용량 전 7일 이내에 1회의 혈청 임신 검사(적어도 25mIU/mL의 감도로).
- [0177] c: 등록 전 30일에 기록된 공동 투약.
- [0178] d: 알부민, 알칼리성 포스파타제, 총 빌리루빈, 중탄산염, BUN, 칼슘, 클로라이드, 크레아티닌, 글루코스, LDH, 마그네슘, 인, 칼륨, 총 단백질, SGOT[AST], SGPT[ALT], 나트륨, 콜레스테롤, 트라이글리세라이드.
- [0179] e: C1에 있어서만, 제8, 15 및 22일에 혈청화학 검사.
- [0180] f: CT 스캔을 기준선 및 그 후 두 사이클마다 실시해야 한다. 골수의 림프종 침범이 알려져 있는 환자에 있어서만, 골수 흡입과 생검을 실시해야 한다.

0182] 실시예 7: 효과의 측정

항종양 효과: 이 시험의 목적을 위하여, 환자를 반응에 대해서 2 사이클마다 재평가한다. 이 시험에 있어서 악성 림프종에 대한 새로 개변된 반응 기준을 이용하여 반응 및 진행을 평가한다. 모든 환자를, 이노투즈맙 오조가미신 및 템시롤리무스에 의한 제1 처치의 시점부터, 독성에 대해서 평가한다. 기준선 시점에서 측정가능한 질환이 존재하고 적어도 1 사이클의 치료를 받았고 질환이 재평가된 환자만을, 반응에 대해서 평가가능한 것으로 간주한다. 이를 환자의 반응을 하기의 정의에 따라서 분류한다(주석: 사이클 1이 종료하기 전에 객관적인 질환 진행을 보인 환자도 평가가능한 것으로 간주한다).

질환 파라미터: 6개까지의 최대 우위 결절 또는 종양 종괴를 다음의 모두에 따라서 선정한다:

1. 기준선에서 적어도 2개의 직각방향 차원에 있어서 명확히 계측가능하다. 모든 결절 병변이 계측된다: 단축 계측값에 무관하게 최대 횡직경(greatest transverse diameter; GTD)에 있어서 > 1.5cm, 또는 GTD 계측값에 무

관하게 단축에 있어서 > 1.0cm;

[0187] 2. 모든 결절외 병변이 GTD에 있어서 $\geq 10\text{mm}$, 및 스캔 재구축 간격에 2배로 계측된다;

[0188] 3. 가능하다면, 신체의 본질적으로 다른 영역에서 유래한다;

[0189] 4. 종격 및 후복막 질환 구역이 침범될 경우 항상 이 부위를 포함한다;

[0190] 5. 간 또는 비장내의 결절외 병변은, 2개의 직각방향 차원에 있어서 적어도 1.0cm이다.

[0191] 비-표적 병변을 각각의 후속 시점에서 정성 평가한다. 기준선 시점에서 존재하는 질환 부위이며 표적 병변으로 분류되지 않은 모두를 비-표적 병변으로서 분류하고, 여기에는 표적 병변으로 선정되지 않은 계측가능한 임의의 병변이 포함된다. 비-표적 병변의 예에는 다음의 것이 포함된다: 평가하기 위해서 이용한 양식에 관계없이, 모든 골 병변; 피부 또는 폐의 림프관염; 낭포성 병변; 비종대 및 간종대; 방사선조사 병변; 최대수 6을 넘는 계측가능한 병변; 작은 다수 병변의 군; 및 흉막/심외막 삼출액 및/또는 복수.

[0192] 본 발명의 시험에 있어, 기준의 늑막 삼출액, 복수 또는 다른 체액 채집물의 유의한 증가는 진행의 충분한 증거로 간주되고, 악성 질환의 세포학적 증명을 필요로 하지 않는다. 삼출액, 복수 또는 다른 체액 채집물을 비-표적 병변으로서 추적한다.

[0193] 더욱이, 삼출액, 복수 또는 다른 체액 채집물과 같은 기준의 삼출액/복수는 비-표적 병변으로서 추적한다. 각 시점에서, 방사선전문의가 삼출액/복수의 유무를 검사한다. 만일 양성 병인없이 유의한 부피 증대가 있으면, 진행으로 평가한다. 방사선촬영상 악성 질환을 시사하는, 유의한 새로운 삼출액, 복수 또는 다른 체액 채집물은 새로운 병변으로 기록된다.

[0194] 아래의 이유로 평가 불가능으로 간주되는 표적 및 비-표적 병변에 대해서, 평가 불가능(Unable to Evaluate; UE) 병변 카테고리를 지정한다: 1) 후속(기준선 후)검사를 실시하지 않았음, 2) 방사선촬영 기술 불량 또는 경계 불명료로 인해 병변을 평가할 수 없었음, 또는 3) 기준선 시점에서 확인된 병변이 후속 시점에서 확인되지 않았음. UE 병변의 예는, 기관지를 폐쇄해서 폐엽확장 부전을 일으키고 있는 폐문의 폐 병변, 또는 지방성 침윤물로 둘러싸여지는 저밀도(hypodense) 간 병변이다. 양쪽에 모두에 있어, 병변의 경계가 식별 곤란할 수 있다. 더욱 축소되어 경계가 더욱 불명료해지는 병변에, 계측값을 분배하기 위해서 모든 노력을 한다. 다른 예는, 병변이 완선 소산으로 인해 영상화되지 않는 것이 아니라면, 기준선 시점에서 확인된 병변이 후속 시점에서 영상화되지 않았을 경우이다. 계측 또는 평가할 수 없는 병변은, 그 시점에서 UE로 분류한다. 만일 표적 병변이 기준선 후 UE로 분류되면, 표적 병변의 SPD/면적(어느 쪽이 적용되든)을 그 시점에서 정확하게 결정할 수 없고, 그 시점에 대해서 CR, PR 또는 SD의 반응을 할당할 수 없으며, 비-표적 또는 새로운 병변 또는 평가가능한 표적 병변에 기초를 둔 명백한 진행(unequivocal progression)이라고 판정되지 않는 한, 그 반응 평가는 UE일 것이다. PD는, 모든 질환 부위를 평가하지 않아도, 표적 병변의 GTD, 면적 또는 SPD, 비-표적 병변에 있어서의 명백한 진행의 평가, 또는 입수가능한 방사선촬영 또는 임상 평가내에서의 새로운 병변의 관찰에 근거해서 결정될 수 있다.

[0195] 기준선 이미지에 확인되어, 후속 시점에서 어느 차원에서건 크기가 $< 5\text{mm}$ 로 축소한 임의의 표적 병변 소견은, 지나치게 작아서 계측할 수 없다(Too Small To Measure; TSTM)로서 분류된다. 그 병변, 결절 또는 결절 종괴에, 근원문서(Source Document)상의 면적 계산의 목적에서, $5\text{mm} \times 5\text{mm}$ (GTD 및 단축에 대해서)의 계측값을 할당한다. 만일 그 후 상기 병변의 크기가 어느 차원에서건 $\geq 5\text{mm}$ 로 확대될 경우, 이의 참된 크기(GTD 및 단축)를 기록해야 한다. 계측값을 할당할 목적은, 작은 소견은 정확하게는 계측되지 않는다는 인식이다.

[0196] **실시예 8: 반응 기준 및 표적 병변의 평가**

[0197] **완전 반응(Complete Response; CR):** 질환의 검출 가능한 임상 증거 및 질환 관련 증상이 치료 전에 존재했을 경우, 이들 모두가 완전히 소실된다. 더욱이, 이학적 검사 또는 CT 스캔에 기초하여 비장 및/또는 간이 치료 전에 종대되어 있다고 간주되었을 경우, 이학적 검사로 측지가능해서는 안되며, 영상 감사상 정상 크기로 간주되어야 하며, 림프종에 관계되는 결절이 소실되어야 한다. 단, 비장 크기가 정상으로 간주되어도 여전히 림프종을 포함할 경우가 있으며, 한편 종대된 비장이 해부학적 변동, 혈액량, 조혈성 성장 인자의 사용, 또는 림프종 이외의 원인을 반영하고 있을 경우가 있어서, 비장 침범의 판단은 항상 신뢰할 수 있는 것은 아니다. 쳐치 전에 골수가 림프종에 침범되어 있을 경우, 반복 골수 생검상 침윤물이 소실되어 있어야 한다. 본 판정을 하는 생검 시료는 적절해야 한다(> 20mm의 편측 코어). 시료가 형태검사상 불명확할 경우, 면역조직화학적 검사에 의해 음성이어야 한다. 면역조직화학적 검사상 음성이지만 유동 세포분석법에 의해 클론(clone)성 림프구의 소

집단을 보이는 시료는, 환자의 예후에 명확한 차이를 입증하는 데이터가 가용할 때까지 CR로 간주된다.

[0198]

부분 반응(Partial Response; PR): (1) 6개까지의 최대 우위 결절 또는 결절 종괴의 직경의 곱의 합(sum of the product of the diameters; SPD)의 합이 $\geq 50\%$ 감소한다. 이들 결절 또는 결절 종괴는 다음에 따라서 선정되어야 한다: (a) 적어도 2개의 직각방향 차원에 있어서 명확히 계측가능하여야 한다; (b) 가능하다면, 신체의 본질적으로 다른 영역에서 유래해야 한다; (c) 종격 및 후복막 질환 구역이 침범될 경우 항상 이 부위를 포함해야 한다. (2) 기타의 결절, 간 또는 비장의 크기 증대가 없다. (3) 비장 및 간의 결절이 SPD에 있어서 또는 단일 결절의 경우 최대 횡직경에 있어서 $\geq 50\%$ 감축되어야 한다. (4) 비장 및 간의 결절을 제외하고, 다른 장기의 침범은 통상 평가가능하고, 측정가능한 질환이 존재하지 않는다. 골수의 평가는, 시료가 처치 전에 양성이었다면 PR의 판정과는 무관하다. 단, 양성이면, 세포 유형(예를 들면, 대형 세포성 림프종 또는 소형 신생물성 B세포)을 특정해야 한다. 상기의 기준에 의한 완전 관해를 달성했지만 형태학적인 골수 침범이 지속되는 환자는 부분 반응자로 간주된다. (6) 새로운 질환 부위(예를 들면, 어느 축에서든 $> 1.5\text{cm}$ 의 결절)가 관찰되어서는 안된다. 여포성 림프종 환자에 있어서는, CT에서 50%를 초과하는 감축을 보인 1개 또는 최대 2개의 잔존 종괴가 있을 경우에만 FDG-PET 스캔이 적용된다; 2개를 넘는 잔존 병변을 갖는 환자는 FDG-PET 음성일 가능성이 적어서, 부분 반응자로 간주되어야 한다. 기준선 직경의 합을 기준으로, 표적 병변의 직경의 합이 적어도 30% 감소한다.

[0199]

완정 질환(Stable Disease; SD): (1) CR 또는 PR에 필요한 기준을 달성할 수 없지만, 진행성 질환의 기준(아래를 참조)에 못 미친다.

[0200]

진행성 질환(Progressive Disease; PD): 단축에 관계없이 장축이 $> 1.5\text{cm}$ 인 림프절은 비정상으로 간주된다. 림프절이 1.1 내지 1.5cm 의 장축을 가질 경우, 이의 단축이 $> 1.0\text{cm}$ 경우만 비정상으로 간주되어야 한다. 재발성 또는 진행성 질환에 있어서, $\leq 1.0\text{cm} \times \leq 1.0\text{cm}$ 의 림프절은 비정상으로는 간주되지 않는다. (1) 다른 병변의 크기가 감소하고 있다고 하더라도, 어느 축이든 1.5cm 를 넘는 임의의 새로운 병변이 치료의 도중 또는 종료시에 출현한다. (2) 이전에 침범된 임의의 결절, 또는 단일 침범 결절, 또는 다른 병변(예를 들면, 비장 또는 간의 결절)의 SPD가 최하점보다 적어도 50% 증대한다. 진행성 질환으로 간주되기 위해서는, 1.0cm 미만의 단축 직경을 가지는 림프절이 $\geq 50\%$ 증대하여 $1.5 \times 1.5\text{cm}$ 의 크기가 되거나, 또는 장축이 1.5cm 를 초과해야 한다. (3) 이전에 확인된, 단축이 1.0cm 를 초과하는 임의의 단일 결절의 최장 직경이 적어도 50% 증대한다. 측정가능한 결절외 질환은, 결절성 질환의 경우와 유사하게 평가해야 한다. 본 추천 사항에 대해서, 비장은 결절성 질환으로 간주된다. 시험중의 최소 직경 합을 기준으로, PR의 자격이 되기에 충분한 축소도 PD의 자격이 되기에 충분한 증대도 없다.