



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0056267
(43) 공개일자 2012년06월01일

- (51) 국제특허분류(Int. C1.)
A61K 31/4184 (2006.01) *A61K 31/56*
(2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2012-7006009
- (22) 출원일자(국제) 2010년08월05일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2012년03월06일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2010/044570
- (87) 국제공개번호 WO 2011/017534
국제공개일자 2011년02월10일
- (30) 우선권주장
61/232,257 2009년08월07일 미국(US)
61/261,265 2009년11월13일 미국(US)

- (71) 출원인
토카이 파마슈티컬, 아이엔씨.
미합중국, 메사추세츠 02142, 캠브리지, 브로드
웨이 1번가 14층
- (72) 발명자
모리슨, 조디, 포프
미합중국, 메사추세츠 01880, 웨이크필드, 월튼
레너 23
스테인, 사이러스, 아론
미합중국, 뉴욕 10956 뉴시티, 돌핀 로드 11
케세비어, 데이비, 스콧
미합중국, 메사추세츠 01741, 칼라일, 앰버 레너
161
- (74) 대리인
양부현

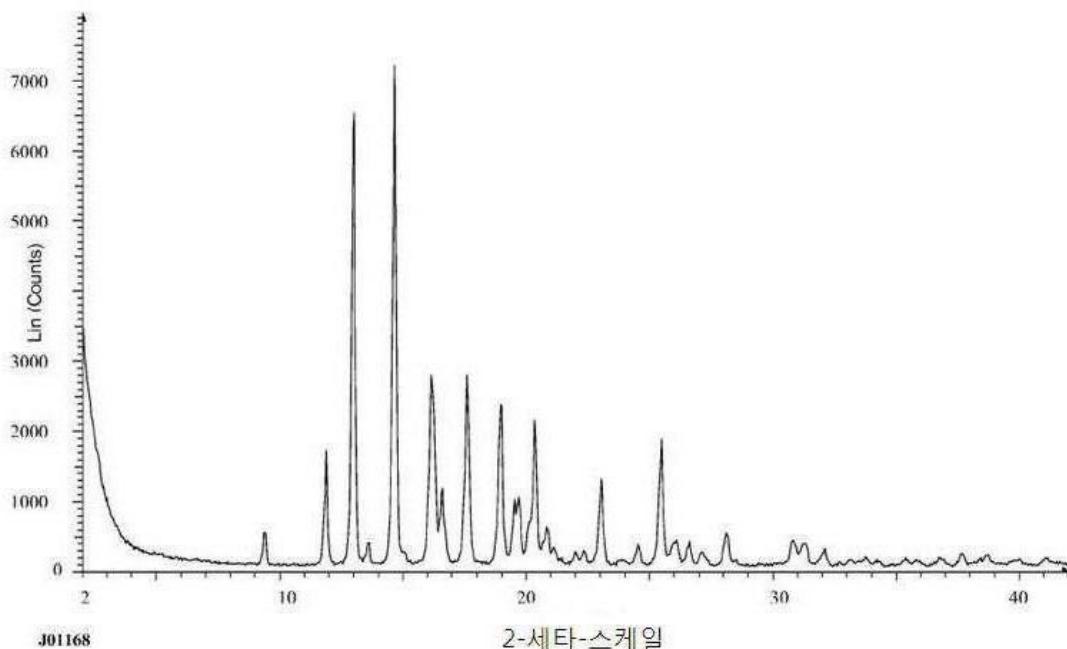
전체 청구항 수 : 총 52 항

(54) 발명의 명칭 전립선 암의 치료

(57) 요 약

본 발명은 안드로겐 수용체 매개 질병 또는 상태의 치료에 이용되는 화합물, 이 화합물의 제조방법, 이 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 약물 조성물, 그리고 이 화합물의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명은 전립선 암의 치료 및 치료학적 방식을 제공한다.

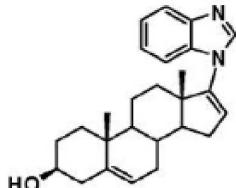
대 표 도



특허청구의 범위

청구항 1

화합물(1), 그의 약제학적으로 허용되는 염, N-옥사이드, 활성대사물, 프로드럭, 또는 용매화물을 포함하는



약제학적 조성물:

화합물(1), 상기 화합물(1)은 2-세타 각도로 표시되는 분말 X-선

회절 패턴에서 대략 다음의 지점에서 특징적 피크를 갖는 미세화된 결정성 형태이다:

- a. 13.1° 및 14.1° ;
- b. 17.2° , 18.5° , 및 19.1° , 및 선택적으로 약 16.2° , 및 29.6° ;
- c. 12.5° , 14.8° , 및 25.5° ; 또는
- d. 14.4° , 16.1° , 19.1° 및 19.3° .

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 화합물(1)은 객체에 투여한 후 안드로겐 수용체 매개 질병 또는 상태의 치료에 유효 량으로 존재하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 상기 안드로겐 수용체 매개 질병 또는 상태는 전립선 암, 전립선 비대증, 다모증, 탈모증, 거식증, 유방암 및 남성의 성선기능항진증으로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 4

제 3 항에 있어서, 상기 안드로겐 수용체 매개 질병 또는 상태는 전립선 암인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 5

제 4 항에 있어서, 상기 전립선 암은 거세 저항성 전립선 암인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 상기 화합물(1)은 객체에 투여한 후 안드로겐 생합성 억제, 안드로겐 수용체 신호전달 억제, 및 안드로겐 수용체 민감성 감소에 유효량으로 존재하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 7

제 6 항에 있어서, 상기 화합물은 안드로겐 수용체 신호전달 억제, 또는 안드로겐 수용체 민감성 감소시키는

것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 8

제 6 항에 있어서, 상기 안드로겐 생합성 억제는 시토크롬 C_{17α}-하이드록실라아제/C17, 20-라이아제(CYP17) 활성 억제를 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 9

제 6 항에 있어서, 상기 안드로겐 수용체 신호전달 억제는 테스토스테론 결합의 경쟁적 억제를 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 10

제 6 항에 있어서, 상기 안드로겐 수용체 민감성 감소는 세포 내에서 안드로겐 수용체 단백질의 함량 감소, 및 낮은 레벨의 안드로겐 성장 신호에 의해 유지되는 세포의 감소된 능력을 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 11

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 비경구 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피부내 투여, 피하 투여, 복강 투여, 경구 투여, 구강 투여, 설하 투여, 점막 투여, 직장 투여, 통피(transcutaneous) 투여, 경피 투여, 안구 투여, 또는 흡입 투여 형태로 제형된 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 12

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 정제, 캡슐, 크림, 로션, 오일, 연고, 젤, 페이스트, 분말, 혼탁액, 유화액 또는 용액 제형을 갖는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 13

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 캡슐로 객체에게 투여하기 위하여 제조되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성.

청구항 14

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 정제로 객체에게 투여하기 위하여 제조되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성.

청구항 15

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 객체에게 투여하기 위하여 제조되고 약 25 mg/kg에서 약 50 mg/kg 화합물 (1)을 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성.

청구항 16

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 객체에게 투여하기 위하여 제조되고 약 650 mg에서 약 3500 mg 화합물(1)을 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성.

청구항 17

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 약 1950 mgs 화합물(1)을 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성.

청구항 18

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 약 1300 mgs 화합물(1)을 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성.

청구항 19

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 약 650 mgs 또는 약 975 mgs 화합물(1)을 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성.

청구항 20

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 하루에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10회 객체에게 투여하기 위하여 제조되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성.

청구항 21

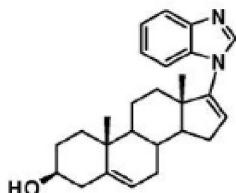
제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 하나 또는 그 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성.

청구항 22

제 22 항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용되는 부형제는 충전제, 정제 분해 물질, 계면 활성제, 활택제, 결합제, 설탕, 전분, 광택제, 또는 왁스를 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 23

화합물(1), 그의 약제학적으로 허용되는 염, N-옥사이드, 활성대사물, 프로드럭, 또는 용매화물의 치료학적-유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 객체에 투여하는 단계를 포함하는 전립선 암 치료방법:



화합물(1), 상기 화합물(1)은 2-세타 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴에서 대략 다음의 지점에서 특징적 피크를 갖는 미세화된 결정성 형태이다:

- 13.1° 및 14.1°;
- 17.2°, 18.5°, 및 19.1°, 및 선택적으로 약 16.2°, 및 29.6°;
- 12.5°, 14.8°, 및 25.5°; 또는

d. 14.4°, 16.1°, 19.1° 및 19.3°.

청구항 24

제 23 항에 있어서, 상기 객체는 인간인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 25

제 23 항에 있어서, 상기 전립선 암은 거세 저항성 전립선 암인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 26

제 23 항에 있어서, 상기 전립선 암은 전립선 종양을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 27

제 23 항에 있어서, 상기 조성물은 정제나 캡슐 형태로 객체에게 투여하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 28

제 23 항에 있어서, 상기 조성물은 약 25 mg/kg에서 약 50 mg/kg 화합물(1)을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 29

제 23 항에 있어서, 상기 조성물은 약 650 mg에서 약 3500 mg 화합물(1)을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 30

제 23 항에 있어서, 상기 조성물은 약 1950 mgs 화합물(1)을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 31

제 23 항에 있어서, 상기 조성물은 약 1300 mgs 화합물(1)을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 32

제 23 항에 있어서, 상기 조성물은 약 650 mgs 또는 약 975 mgs 화합물(1)을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 33

제 23 항에 있어서, 상기 조성물은 약 900 mg에서 약 1950 mg 화합물(1)을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 34

제 26 항에 있어서, 상기 전립선 종양 부피는 최소 30일 동안 상기 조성물의 투여 후 감소하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 35

제 26 항에 있어서, 상기 전립선 종양 부피는 최소 60일 동안 상기 조성물의 투여 후 감소하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 36

제 26 항에 있어서, 상기 전립선 종양 부피는 최소 90일 동안 상기 조성물의 투여 후 감소하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 37

제 32 항에 있어서, 상기 조성물을 최소 30일 동안 투여 후 객체의 전립선 특이 항원(PSA) 레벨이 감소하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 38

제 32 항에 있어서, 상기 조성물을 최소 60일 동안 투여 후 객체의 전립선 특이 항원(PSA) 레벨이 감소하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 39

제 32 항에 있어서, 상기 조성물을 최소 90일 동안 투여 후 객체의 전립선 특이 항원(PSA) 레벨이 감소하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 40

제 32 항에 있어서, 상기 조성물을 30일에서 90일 동안 투여 후 객체의 전립선 특이 항원(PSA) 레벨이 감소하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 41

제 31 항에 있어서, 상기 조성물을 최소 30일 동안 투여 후 객체의 전립선 특이 항원(PSA) 레벨이 감소하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 42

제 31 항에 있어서, 상기 조성물을 최소 60일 동안 투여 후 객체의 전립선 특이 항원(PSA) 레벨이 감소하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 43

제 31 항에 있어서, 상기 조성물을 최소 90일 동안 투여 후 객체의 전립선 특이 항원(PSA) 레벨이 감소하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 44

제 31 항에 있어서, 상기 조성물을 30일에서 90일 동안 투여 후 객체의 전립선 특이 항원(PSA) 레벨이 감소하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 45

제 33 항에 있어서, 상기 조성물을 최소 30일 동안 투여 후 전립선 종양 부피가 감소하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 46

제 33 항에 있어서, 상기 조성물을 최소 60일 동안 투여 후 전립선 종양 부피가 감소하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 47

제 33 항에 있어서, 상기 조성물을 최소 90일 동안 투여 후 전립선 종양 부피가 감소하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 48

제 33 항에 있어서, 상기 조성물을 최소 30일 동안 투여 후 객체의 전립선 특이 항원(PSA) 레벨이 감소하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 49

제 33 항에 있어서, 상기 조성물을 최소 60일 동안 투여 후 객체의 전립선 특이 항원(PSA) 레벨이 감소하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 50

제 33 항에 있어서, 상기 조성물을 최소 90일 동안 투여 후 객체의 전립선 특이 항원(PSA) 레벨이 감소하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 51

제 33 항에 있어서, 상기 조성물을 30일에서 90일 동안 투여 후 객체의 전립선 특이 항원(PSA) 레벨이 감소하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 52

제 33 항에 있어서, 상기 조성물을 30일에서 2년 동안 투여 후 객체의 전립선 특이 항원(PSA) 레벨이 감소하는 것을 특징으로 하는 방법.

명세서

기술 분야

[0001]

본 출원은 2009년 8월 7일 출원된 미국 출원 번호 61/232,257 및 2009년 11월 13일 출원된 미국 출원 번호 61/261,265 을 기초로 우선권 주장을 한다. 각각은 전체로서 본 명세서에 참조로 삽입된다.

[0002]

본 명세서에서 언급된 모든 공개문현, 특허문현 및 특허출원 문현들은 각각의 공개문현, 특허문현 및 특허출원 문현이 특정적으로 그리고 개별적으로 참조로 삽입된 것으로 표시되어 있는 것과 동일한 정도로 본 명세서에 참조로 삽입된다.

배경기술

[0003]

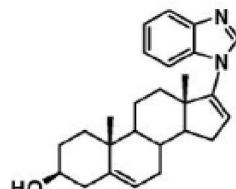
전립선 암은 남성에서 가장 흔한 암이다. 전립선 암 사망의 대부분은 기존의 안드로겐 차단 요법에 무반응인 전이성 질병의 발병에서 기인한다. 안드로겐 차단 요법은 1940년대부터 전립선 암 환자들에 대한 표준 치료이었다. 안드로겐 차단에도 불구하고, 대부분의 환자들은 결국 질병의 진행을 경험한다. 여러 해 동안, 상기 질병의 후기를 "호르몬 불감성 전립선 암" 또는 "안드로겐 비의존성 전립선 암"으로 불러왔다. 이후, 안드로겐 차단 요법의 몇 년 후에 나타나는 전립선 암은 안드로겐에 대한 의존성이 남아 있는 것으로 명확하게 규명되었다. 생존한 전립선 암 세포는 순환 안드로겐(부신으로부터 발현됨)을 낮은 레벨로 도입할 수 있는 능력을 얻게 되고, 테스토스테론의 낮은 레벨에 더욱 민감하게 되며, 실제로 전립선 암 세포 자체 내에서 테스토스테론을 합성하게 된다. 현재 전립선 암의 이 단계를 "거세 저항성 전립선 암" 또는 CRPC 라고 부른다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004]

본 발명의 한 구현예에서, 본 발명은 화합물(1), 그의 약제학적으로 허용되는 염, N-옥사이드, 활성대사물,



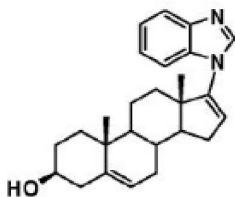
프로드럭, 또는 용매화물을 포함하는 약제학적 조성물이다:

화합물(1), 상기 화합물

(1)은 2-세타 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴에서 대략 다음의 지점에서 특징적 피크를 갖는 미세화된 결정성 형태이다: a. 13.1° 및 14.1° ; b. 17.2° , 18.5° , 및 19.1° , 및 선택적으로 약 16.2° , 및 29.6° ; c. 12.5° , 14.8° , 및 25.5° ; 또는 d. 14.4° , 16.1° , 19.1° 및 19.3° .

[0005]

본 발명의 한 구현예에서, 본 발명은 화합물(1), 그의 약제학적으로 허용되는 염, N-옥사이드, 활성대사물, 프로드럭, 또는 용매화물의 치료학적-유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 객체에 투여하는 단계를 포함하는 전립선 암 치료방법이다:



[0006]

화합물(1), 상기 화합물(1)은 2-세타 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴에서 대략

다음의 지점에서 특징적 피크를 갖는 미세화된 결정성 형태이다: a. 13.1° 및 14.1° ; b. 17.2° , 18.5° , 및 19.1° , 및 선택적으로 약 16.2° , 및 29.6° ; c. 12.5° , 14.8° , 및 25.5° ; 또는 d. 14.4° , 16.1° , 19.1° 및 19.3° .

과제의 해결 수단

[0007]

정의

[0008]

부작용(adverse event): 본 명세서에서 사용하는 용어 "부작용"은 그의 당업계에서 이해되는 의미를 가지며 약제학적 제품이 투여되는 객체 또는 임상 조사 객체에서 모든 바람직하지 않은 의학적 이벤트를 의미한다. 부작용은 필연적으로 투여 치료와 인과 관계를 가져야만 하는 것은 아니다.

[0009]

부반응(adverse reaction): 본 명세서에서 사용하는 용어 "부반응"은 그의 당업계에서 이해되는 의미를 가지며, 모든 투여량과 관련된 의약 제품에 대한 모든 유해하고 의도되지 않은 반응을 말한다.

[0010]

조합 요법(Combination Therapy): 본 명세서에서 사용하는 용어 "조합 요법"은, 둘 또는 그 이상의 다른 약제학적 제제를 종복 요법으로 투여하여 객체가 동시에 두 제제에 노출되도록 하는 상황을 말한다.

[0011]

투여 요법(dosing regimen): 본 명세서에서 사용하는 용어 "투여 요법"은, 시간에 의해 개별적으로 분리되어 투여하는 투여 단위 세트(전형적으로 하나 이상인)를 말한다. 특정 약제학적 제제에 대한 권장 투여 세트(즉, 양, 시기, 투여 경로 등)는 투여 요법을 구성한다.

[0012]

개시(initiation): 본 명세서에서 사용하는 용어 "개시"는, 투여 요법을 적용할 때 종전에 약제학적 제제를 받지 않은 객체에 대한 약제학적 제제의 첫 번째 투여를 의미한다. 대안적으로 또는 이에 덧붙여, 상기 용어 "개시"는 객체의 치료기간 동안 약제학적 제제의 특정 단위 투여량의 투여를 의미하는 것으로 사용될 수 있다.

[0013]

약제학적 제제(Pharmaceutical agent): 본 명세서에서 사용하는 용어 "약제학적 제제"는, 객체에게 투여할 때, 치료적인 효과를 갖는 및/또는 원하는 생물학적 및/또는 약제학적 효과를 이끌어내는 모든 제제를 의미한다.

[0014]

약제학적으로 허용되는 에스테르(Pharmaceutically acceptable ester): 본 명세서에서 사용하는 용어 "약제학적으로 허용되는 에스테르"는, 인 비보에서 가수분해되는 에스테르를 의미하고 인체 내에서 분해되어 모화합물을 남기는 에스테르 또는 그의 염을 의미한다.

[0015]

심각한 부작용(Serious adverse event): 본 명세서에서 사용하는 용어 "심각한 부작용"은 그의 당업계에서 이해되는 의미를 가지며, 모든 투여량에서, 예를 들면, 사망에 이르고, 생명을 위협하고, 객체의 입원(또는 기존 입원의 연장)을 요하며, 영구 또는 중대한 장애 또는 불구(객체의 정상적인 생활 기능 수행 능력에 상당한 장애로 정의됨)의 결과를 가져오는 등의 어떠한 바람직하지 않은 의학적 이벤트를 말한다. 어떠한 구현 예에서, 심각한 부작용은 미국 식품 의약품 안전청에서 사용되는 것과 같이, 예를 들어 21 CFR § 310.305(b)에서 정의하는 바와 같이, 심각한 부작용은 모든 복용량으로부터 일어나는 이하의 결과를 가져오는 모든 약물 부작용 경험이다: 사망, 생명을 위협하는 약물 부작용 경험, 객체의 입원 또는 기존 입원의 연장, 영구 또는 중대한 장애/불구, 또는 선천적 기형/출생 결손. 사망에 이르거나, 생명을 위협하거나, 또는 입원을 요하지 않는 중요한 의학적 이벤트는, 적절한 의학적 판단에 근거하면, 그들이 객체를 위태롭게 하거나 본 정의에 나열된 결과 중 어느 하나를 방지하기 위하여 의료적 또는 수술적 조정이 필요한 경우 심각한 약물 부작용을 고려해야 한다. 이러한 의학적 이벤트의 예는 객체의 입원, 또는 약물 의존증 발전이나 약물 남용을 가져오지 않는 응급실 또는 집에서의 집중 치료를 필요로 하는 알레르기성 기관지 경련, 혈액 질환(blood dyscrasias) 또는 경련을 포함한다.

[0016] ~에 걸리기 쉬운(*susceptible to*): 본 명세서에서 사용하는 용어 "~에 걸리기 쉬운"은 일반인에서 관찰하는 것 보다는, 특정 질병이나 장애 또는 그 증상의 높은 발전 위험성(전형적으로 유전적 소인, 환경적 요인, 개인의 병력, 또는 이들의 조합을 기반으로 한)을 가진 개인을 의미한다.

[0017] 치료학적-유효량(*therapeutically effective amount*): 약제학적 제제 또는 제제 조합의 용어 "치료학적-유효량"은, 모든 의료적 치료에 적용 가능한 합리적인 이익/위험 비율에서, 치료 객체에서 치료 효과를 부여하는 제제의 양을 의미하는 것을 의도한다. 치료 효과는 객관적(즉, 일부 테스트 또는 마커에 의해 측정 가능) 또는 주관적(즉, 객체가 제공하는 효과에 대한 표시나 느낌)이다. 치료학적-유효량은 일반적으로 여러 단위 투여량을 포함하는 투여 요법으로 투여한다. 모든 특정 약제학적 제제에서, 치료학적-유효량(및/또는 효과적인 투여 요법 내에서 적절한 단위 투여량)은 예를 들어 투여 경로, 다른 약제학적 제제들과 함께 조합에 따라 매우 다양하다. 또한, 모든 특정 객체에 대한 특정 치료학적-유효량(및/또는 단위 투여량)은 장애가 치료된 정도 및 장애의 심각도를 포함하는 다양한 요인에 의존할 수 있다; 이용한 특정 약제학적 제제의 활성; 이용한 특정 조성; 나이, 체중, 일반 건강, 성별, 및 객체의 식단; 투여 시간, 투여 경로, 및/또는 이용한 특정 약제학적 제제의 배설 또는 대사 속도; 치료 기간; 및 의학적 기술에서 알려진 다른 요인.

[0018] 치료(*treatment*): 본 명세서에서 사용하는 용어 "치료" ("치료(treat)" 또는 "치료(treating)"도 포함)는 부분적으로 또는 완전히, 하나 또는 그 이상의 증상 또는 특징을 완화, 개선, 제거, 억제, 발병 지연, 심각성 감소 및/또는 특정 질병, 장애, 및/또는 발생 감소시키는 모든 약제학적 제제의 투여를 의미한다. 어떤 치료는 관련 질병, 장애 및/또는 상태의 신호를 보이지 않는 객체, 및/또는 오직 질병, 장애 및/또는 상태의 초기 신호만을 보이는 객체에게 가능하다. 대안적으로 또는 이에 덧붙여, 어떤 치료는 하나 또는 그 이상의 관련 질병, 장애 및/또는 상태의 인증된 신호를 보이는 객체에게 가능하다.

[0019] 단위 투여량(*unit dose*): 본 명세서에서 사용하는 용어 "단위 투여량" 또는 "투여량"은, 전형적으로 투여 요법의 함량에서, 약제학적 제제의 개별 투여를 의미한다.

[0020] 표준 화학 용어의 정의는 뉴욕, 플리넘 프레스(Plenum Press)의, Carey 및 Sundberg 저 "고급 유기 화학 4판 (ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED.)" Vols. A(2000) 및 Vols.B(2001)을 포함한, 참고 문헌에서 찾을 수 있는데, 이의 교시내용은 참조로서 전문이 본 명세서에 삽입되었다. 별도의 표시가 없다면, 관련 당해 기술분야 내 질량 분광법, NMR, HPLC, 단백질 화학, 생화학, 재조합 DNA 기법, 및 약리학의 종래의 방법을 이용한다.

[0021] 구체적인 생물학적 활성

[0022] 안드로겐 수용체(Androgen Receptor, AR)

[0023] 안드로겐은 타겟 조직의 세포 안에 위치한 특이적 수용체인 안드로겐 수용체에 결합한다. 안드로겐 수용체는 인체의 많은 조직에서 발현되며 테스토스테론(Testosterone, T) 및 다이하이드로테스토스테론(dihydrotestosterone, DHT)과 같은 내재적 안드로겐 리간드에 의해 생리적 및 병리생리학적 영향을 갖는 수용체이다. 구조적으로, 안드로겐 수용체는 다음의 세 가지 주요한 기능 도메인으로 구성된다: 리간드 결합 도메인(Ligand Binding Domain, LBD), DNA-결합 도메인 및 아미노-말단 도메인. 화합물은 안드로겐 수용체에 결합하는 안드로겐 수용체의 아고니스트로서 내재적 안드로겐 수용체의 리간드에 의한 영향을 모방한다. 수용체와 안드로겐의 결합은 타겟 유전자에 근접한 DNA 결합 부위에의 결합을 활성화한다. 유전자의 발현을 조절하기 위한 기본적인 전사 요소 및 공활성 단백질의 상호작용을 활성화한다. 그러므로, 안드로겐은 수용체를 통해 세포의 유전자 발현의 변화를 유도한다. 이는 궁극적으로 타겟 조직의 생리적으로 가시화되는 세포의 대사적 생산량, 분화 또는 증식을 변화 시킨다. 안드로겐은 전립선에서 안드로겐 민감 조직의 세포질에 존재하는 안드로겐 수용체에 결합하여 전립선 조직 및 전립선 암 세포의 성장을 자극한다.

[0024] 화합물은 다양한 질병, 조건 및 암의 예방 또는 치료에 있어 안드로겐을 선별적으로 조절한다. 상기 다양한 질병, 조건 및 암은 전립선 암, 양성 전립선 비대증, 여성 다모증, 탈모증, 거식증, 유방암, 여드름, 골병과 같은 근골격 상태, 조혈 상태, 근신경계 질환, 류마티스성 질환, 암, AIDS(Acquired Immune Deficiency Syndrome), 악액질, 호르몬 치환 요법, 남성 피임, 남성 불임, 남성 생식기능 저하증을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0025] 거세 저항성 전립선 암

[0026] 내재적 호르몬(예컨대, 테스토스테론)의 작용(항안드로겐)을 억제하는 약물은 매우 효과적이고 일상적으로 전립선 암의 치료(안드로겐 차단 요법)에 사용되어 왔다. 초기에 효과적으로 종양 성장을 억제함에도 불구하고, 이러한 안드로겐 차단 요법은 결과적으로 거의 모든 객체에서 실패하여, “거세 저항성 전립선 암(Castration Resistant Prostate Cancer; CRPC)”을 유도하였다. 대체로, 전립선 암 세포는 초기에 안드로겐 차단 요법에 반응한다. 그러나, 시간이 지남에 따라, 안드로겐 차단 요법에 의한 선택압에 반응하기 때문에 전립선 암 세포의 살아남은 파풀레이션이 나타나 치료하기 어렵게 된다. 초기 암에는 상기 요법을 이용할 수 있으나, 암 세포는 초기 종양으로부터 탈락되어 혈류를 따라 다른 부위(특히, 뼈)로 이동하여 질병을 퍼트린다. 다른 효과 가운데에, 이는 중요한 통증 및 추가적인 뼈의 허약을 유도한다.

[0027] CRPC 세포는 순환 안드로겐의 낮은 농도의 환경에서 세포내 존재하는 안드로겐에 반응하는 최소 3 가지의 다른 경로를 증폭함으로써 살아남는다. 이는 (1) 안드로겐 수용체의 발현을 상향 조절하여 안드로겐 수용체 복제수 및 의학적 거세 요법에 의해 순환 안드로겐의 낮은 농도에 대한 세포의 민감성을 증가; (2) 안드로겐 결핍 요법 후의 세포내 남아있는 안드로겐과 관련된 효소 발현의 증가; (3) CRPC 세포가 그 자신이 안드로겐을 합성할수 있도록 스테로이드 합성을 조절하는 유전자의 발현을 증가시킨다. 스테로이드 합성 경로에 중요한 효소는 시토크롬 C_{17α}-히드록실라아제/C_{17,20}-라이아제(CYP17)로, 상기 효소는 부신, 고환 및 전립선에서 안드로겐 생산을 조절한다.

[0028] 바람직한 구현예에서, 화합물, 화합물의 제조방법, 약제학적 화합물 및 화합물을 포함하는 의약품과 화합물의 이용 방법은 안드로겐 수용체 매개 질환 또는 상태, 전립선 암, 양성 전립선 비대증, 여성 다모증, 탈모증, 거식증, 유방암, 여드름, 골병과 같은 근골격 상태, 조혈 상태, 근신경계 질환, 류마티스성 질환, 암, AIDS(Acquired Immune Deficiency Syndrome), 악액질, 호르몬 치환 요법, 남성 피임, 남성 불임, 남성 생식기능 저하증에 처리하는 것을 포함하고, 이에 한정되지 않는다. 어떠한 구현예에서, 안드로겐 수용체는 전립선에서 질병 또는 상태를 매개한다. 어떠한 구현예에서, 전립선 암은 거세 저항성 전립선 암이다.

[0029] 어떠한 구현예에서, 발명은 안드로겐 생합성, 안드로겐 수용체 신호전달 및 안드로겐 수용체 민감성을 감소시키는 화합물, 약제학적 조성물 및 화합물을 포함하는 약물 및 화합물의 이용방법을 제공한다.

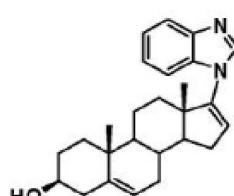
[0030] 본 발명의 일 양태에 따르면, 화합물, 약제학적 조성물 및 화합물을 포함하는 약물 및 화합물의 이용 방법은 안드로겐 생합성을 감소시킨다. 어떠한 구현예에서, 화합물은 안드로겐의 생산을 조절하는 효소의 활성을 억제하는 것을 보여준다. 확실한 구현예에서, 화합물은 시토크롬 C_{17α}-히드록실라아제/C_{17,20}-라이아제(CYP17)의 활성을 억제한다.

[0031] 본 발명의 일 양태에 따르면, 화합물, 약제학적 조성물 및 화합물을 포함하는 약물 및 화합물의 이용 방법은 안드로겐 신호전달을 감소시킨다. 어떠한 구현예에서, 화합물은 AR과 결합하고, 테스토스테론 결합 억제제와 경쟁한다.

[0032] 본 발명의 일 양태에 따르면, 화합물, 약제학적 조성물 및 화합물을 포함하는 약물 및 화합물의 이용 방법은 안드로겐의 민감성을 감소시킨다. 어떠한 구현예에서, 화합물은 세포 내의 AR 단백질의 함량을 감소시키고 세포의 안드로겐성 성장 신호의 낮은 농도에 의해 유지되는 세포 능력을 약화시키는 것을 보여준다.

[0033] 예시적인 화합물

[0034] 화합물(1)로도 표현하는, 화학식(1)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염, 약제학적으로 허용되는 N-옥사이드, 약제학적으로 유효 대사물질, 약제학적으로 허용되는 프로드럭, 약제학적으로 허용되는 다형체, 약제학적으로 허용되는 용매가 스테로이드 호르몬 핵 수용체의 활성을 조절하고, 예를 들어, 안드로겐 수용체 매개 질



병 또는 상태의 치료에 유용하다.

화합물(1)

[0035]

상기 화합물의 예시적인 합성

[0036]

화학식(1)의 화합물(화합물(1) 또는 3- β -하이드록시-17-(1H-벤지미다졸-1-일)안드로스타-5,16-디엔으로도 표현됨)의 화합물은 당업자에게 알려진 표준 합성 기술을 이용하거나 본 명세서에 표현된 기술과 함께 당해 기술 분야에서 알려진 합성 기술의 조합을 이용하여 합성할 수 있다. 당업자가 이해하는 것처럼, 이 명세서에 존재하는 용매, 온도 및 반응 조건은 당업자의 관행 및 지식에 따라 변화할 수 있다.

[0037]

화합물(1)의 합성에 사용하기 위한 출발 물질은 Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.)의 상용화된 원료로부터 얻거나, 또는 출발 물질을 합성 가능하다. 본 명세서에서 표현하는 화합물, 및 다른 치환기를 갖는 관련된 화합물은, 예를 들어, 5월, 고급 유기화학 4판.(ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed.), (Wiley 1992); Carey 및 Sundberg 저 고급 유기화학 4판.Vols. A 및 B(ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., Vols. A 및 B(Plenum 2000, 2001)), 및 Green 및 Wuts 저 유기합성의 보호 그룹 3판.(PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3rd Ed., (Wiley 1999))(이의 교시내용은 참조로서 전문이 본 명세서에 삽입됨)에서 표현되는 바와 같이 당업자에게 알려진 기술 및 물질을 이용하여 합성 가능하다. 본 명세서에 공개된 바와 같이 화합물의 분리를 위한 일반적인 방법은 당해 분야에서 잘 알려진 반응에서 파생될 수 있으며, 본 명세서에서 제공된 화학식에서 발견된 다양한 부분의 도입을 위하여, 숙련된 사람이 인식하는 것처럼, 적절한 시약 및 조건의 사용에 의해 반응을 변경할 수 있다.

[0038]

화합물(1)은 약제학적으로 허용되는 무기산 또는 유기산 - 무기산은 염화수소산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 메타인산, 및 기타 같은 종류, 유기산은 아세트산, 프로피온산, 헥사노익산, 사이클로펜테인프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 젖산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 파라톨루엔술폰산, 타르타르산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 아릴설폰산, 메테인설폰산, 에테인설폰산, 1,2-에테인설폰산, 2-하이드록시에테인설폰산, 벨젤헬폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-메틸바이사이클로-[2,2,2]옥트-2-엔-1-카복실산, 글루고헵تون산, 4,4-메틸렌비스-(3-하이드록시-2-엔-1-카복실산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 터셔리 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮤콘산을 포함하되 이에 한정되지 않는 - 과 복합체 형태의 자유 염기의 반응에 의한 약제학적으로 허용되는 산 부가 염(약제학적으로 허용되는 염의 형태임)으로 준비할 수 있다.

[0039]

화합물(1)은 프로드럭으로 준비할 수 있다. 일반적으로 프로드럭은 약물의 전구체가, 객체에게 이하의 투여 및 이후의 흡수에서, 대사 과정을 통해 전환되는 것과 같이 어떠한 과정을 거쳐 활성종 또는 증가 활성종으로 전환된다. 어떤 프로드럭은, 프로드럭을 덜 활성화되게 하고 및/또는 약물에 가용성 또는 어떤 다른 특성을 갖게 하는, 프로드럭 상에 존재하는 화학적 그룹을 갖는다. 화학적 그룹이 프로드럭으로부터 절단되고 및/또는 변형되면, 활성 약물이 생성된다. 프로드럭은 모약물보다 투여가 쉬운 경우와 같은 상황에서 종종 유용하다. 예를 들어, 모약물은 그렇지 않은 반면, 프로드럭은 경구 투여에 의해 생물학적으로 이용가능할 수 있다. 또한 프로드럭은 약제학적 조성으로 모약물보다 용해도를 향상시킬 수 있다. 예를 들어, 이에 제한은 없이, 프로드럭은 화학식(1)의 파생물이며, 이는 향상된 수용성이 유리한 위장관에서의 흡수를 촉진하는 하이드로필릭 에스테르(상기 “프로드럭”)로 투여하나, 이후 대사 작용에 의해 카복실산 및 활성 독립체, 화합물(1)로 가수분해 된다. 프로드럭의 다른 예는 화합물(1)의 하이드록실 그룹과 짧은 웹티드와의 결합이다. 여기에서 웹티드가 대사되어 화합물(1)가 된다.

[0040]

프로드럭은 위치-특이적 조직에 약물 전달을 향상시키기 위한 변형체로 사용하기 위해 가역 약물 유도체로 설계될 수 있다. 물이 주요 용매인 지역에 약물 표적화를 위해 최신의 프로드럭 설계는 치료적 화합물의 효과적 수용성을 증가하고 있다. 예로, Fedorak *et al.*, *Am. J. Physiol.*, 269:G210-218 (1995); McLoed *et al.*, *Gastroenterol.*, 106:405-413 (1994); Hochhaus *et al.*, *Biomed. Chrom.*, 6:283-286 (1992); J. Larsen 및 H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87 (1987); J. Larsen *et al.*, *Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103 (1988); Sinkula *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 64:181-210 (1975); T. Higuchi 및 V. Stella 저 *새로운 운반시스템으로서의 프로드럭(Pro-drugs as Novel Delivery Systems)*, Vol. 14, the A.C.S. Symposium Series; 및 Edward B. Roche 저 *약물 설계에서 생물가역적 운반체(Bioreversible Carriers in Drug Design)*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 를 보아라. 이의 교시내용은 참조로서 전문이 본 명세서에 삽입된다.

[0041]

또한, 화합물(1)의 프로드럭 파생물은 당업자에게 알려진 방법(예, 자세한 내용은 Saulnier *et al.*, (1994), 생물 유기화학 및 의료 화학(Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters), Vol. 4, p. 1985)을 보아라)에

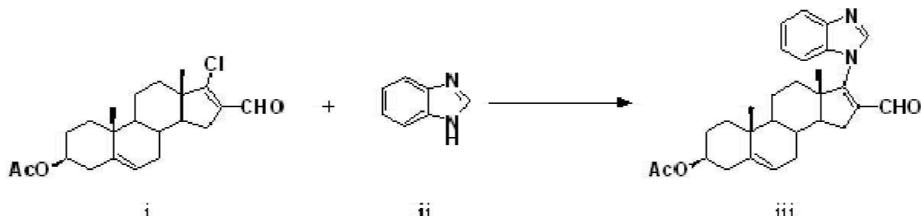
의해 준비할 수 있다. 본 명세서에서 표현된 화합물의 프로드럭 - 본 명세서의 앞에서 언급한 것처럼 인비 보에서 대사되어 과생물을 생산한다 - 형태는 청구 범위 내 포함되어 있다. 실제로, 본 명세서에서 표현된 화합물 일부는 다른 유도체 또는 활성 화합물을 위한 프로드럭일 수 있다.

화합물(1)의 방향족 고리 부분 사이트는 다양한 대사 반응을 할 수 있고, 따라서 상기 대사 과정에서 예를 들면 할로겐과 같은 방향족 고리 구조에 적합한 치환체의 결합을 감소, 최소화, 또는 제거할 수 있다.

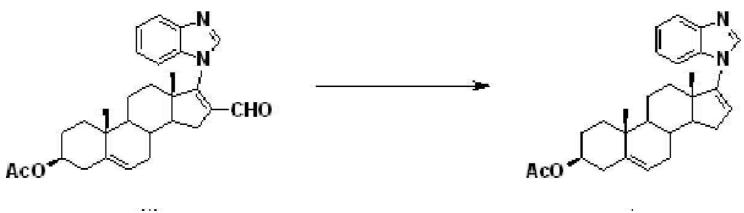
화합물(1)을 제조하는 다양한 방법을 고려하고, 이하의 설명이 제공되나 구현예에 한정되지 않는다. 어떠한 구현예에서, 다음 화학 반응 중 하나 또는 그 이상을 불활성 환경 - 예를 들면 질소 또는 아르곤 -에서 수행한다. 어떠한 구현예에서, 반응 온도를 감시한다. 어떠한 구현예에서, 반응은 HPLC 또는 TLC에 의해 감시한다. 어떠한 구현예에서, 반응 pH를 감시한다. 어떠한 구현예에서, 반응 온도를 제어한다. 어떠한 구현예에서, HPLC에 의해 제품의 순도를 결정한다. 어떠한 구현예에서, 작은 스케일, 중간 스케일, 큰 스케일, 분석 스케일, 또는 제조 스케일에서 실험을 실행한다. 어떠한 구현예에서, 실리카 젤과 셀라이트를 하나 또는 그 이상 포함한 패드를 통해 여과에 의해 제품을 정제한다.

어떠한 구현예에서, 큰 스케일로 합성을 수행한다. 어떠한 구현예에서, 큰 스케일은 약 1에서 약 10 kg까지의 스케일을 포함한다. 어떠한 구현예에서, 제조 스케일로 합성을 수행한다. 어떠한 구현예에서, 제조 스케일은 약 10kg 이상을 포함한다. 어떠한 구현예에서, 제조 스케일은 약 10에서 1000 kg의 스케일을 포함한다. 어떠한 구현예에서, 제조 스케일은 약 10에서 100 kg의 스케일을 포함한다. 어떠한 구현예에서, 제조 스케일은 약 10에서 50 kg의 스케일을 포함한다. 어떠한 구현예에서, 제조 스케일은 약 33.4 kg의 스케일을 포함한다.

어떠한 구현 예에서, 제조 스케일에서의 합성을 계획하거나 수행하는 데 사용할 정보를 수집하기 위한 작은 스케일로 실험을 수행한다. 어떠한 구현 예에서, 작은 스케일에서 얻은 결과를 제조 스케일에서 재현할 수 있을 것으로 예상한다. 어떠한 구현 예에서, 작은 스케일에서 얻은 결과를 제조 스케일에서 재현할 수 있을 것으로 예상하지 않는다. 어떠한 구현 예에서, 제조 스케일 얻은 수율이 작은 스케일에서 얻은 수율보다 크다. 어떠한 구현 예에서, 제조 스케일 얻은 수율이 작은 스케일에서 얻은 수율보다 낮다.

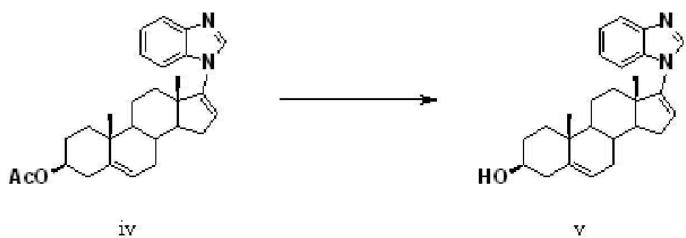


하나의 구현예에서, 용매에 화학식 i의 화합물의 용액을 준비한다. 화학식 iii의 화합물은 이후 용액과 접촉하고, 화학식 iii의 화합물을 제공하기 위해 충분한 시간 동안 염기의 존재 하 결과 혼합물을 가열한다. 어떠한 구현예에서, 시간은 1 시간, 약 2 시간, 약 4 시간, 약 8시간, 약 12 시간, 또는 약 24 시간 동안이다. 어떠한 구현예에서, 시간은 약 1 시간에서 약 24 시간까지이다. 어떠한 구현예에서, 염기는 탄산리튬, 탄산 나트륨, 탄산 칼륨, 중탄산 나트륨, 인산 나트륨, 또는 인산 칼륨을 포함한다. 어떠한 구현예에서, 용매는 DMF을 포함한다. 어떠한 구현예에서, 온도은 약 50 °C, 약 70°C, 약 100°C, 약 150°C, 또는 환류 조건을 유지하기 위해서 효과적인 온도이다. 어떠한 구현예에서, 온도는 약 50°C에서 약 200°C이다. 화학식 iii의 화합물은 당업자에게 알려진 모든 방법에 의해 반응 혼합물로부터 분리하여 정제할 수 있다. 이러한 방법은, 수용성 혼합물을 반응 혼합물에 부어, 이로써 고상으로 화합물 iii을 석출하는데 영향을 주는 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 화합물 iii의 분리된 화합물은 당업자에게 알려진 모든 방법에 의해 선택적으로 정제할 수 있다. 이러한 방법은 물과 함께 분쇄하는 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.



한나의 구현에선 유패에서 학습 *iii*의 학습물이 유패를 준비하고 유패는 학습 *iv*의 학습물을 제공하

기 위해 충분한 시간 동안 촉매와 접촉한다. 어떠한 구현예에서, 시간은 1 시간, 약 2 시간, 약 4 시간, 약 8시간, 약 12 시간, 또는 약 24 시간 동안이다. 어떠한 구현예에서, 시간은 약 1 시간에서 약 24 시간까지이다. 어떠한 구현예에서, 시간은 약 1 시간에서 약 24 시간이다. 어떠한 구현예에서, 촉매는 팔라듐 채콜, 플래티늄 카본, 전이금속 염, 또는 전이금속 복합체를 포함한다. 어떠한 구현예에서, 용매는 N-메틸페롤리돈을 포함한다. 어떠한 구현예에서, 온도은 약 50°C, 약 70°C, 약 100°C, 약 150°C, 약 190°C, 약 200°C, 또는 환류 조건을 유지하기 위해서 효과적인 온도이다. 어떠한 구현예에서, 온도는 약 50°C에서 약 200°C이다. 화학식 iv의 화합물은 당업자에게 알려진 모든 방법에 의해 반응 혼합물로부터 분리하여 정제할 수 있다. 이러한 방법은, 인-라인 여과를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 화합물 iv의 분리된 화합물은 당업자에게 알려진 모든 방법에 의해서 선택적으로 정제할 수 있다.



[0050]

하나의 구현예에서, 용매에서 화학식 iv의 화합물의 용액을 준비하고, 용액은 화학식 v(예, 화합물(1))의 화합물을 제공하기 위해 충분한 시간 동안 염기와 접촉한다. 어떠한 구현예에서, 시간은 1 시간, 약 2 시간, 약 4 시간, 약 8시간, 약 12 시간, 또는 약 24 시간 동안이다. 어떠한 구현예에서, 시간은 약 1 시간에서 약 24 시간까지이다. 어떠한 구현예에서, 시간은 약 1 시간에서 약 24 시간이다. 어떠한 구현예에서, 상기 염기는 리튬 하이드록사이드, 소듐 하이드록사이드, 포타슘 하이드록사이드, 소듐 메톡사이드, 포타슘 메톡사이드, 소듐 에톡사이드, 포타슘 에톡사이드, 탄산 리튬, 탄산 나트륨, 탄산 칼륨, 중탄산 나트륨, 인산 나트륨, 또는 인산 칼륨을 포함한다. 어떠한 구현예에서, 상기 용매는 물, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, t-부탄올, 또는 이의 혼합물을 포함한다. 어떠한 구현예에서, 상기 용매는 메탄올을 포함하고, 상기 염기는 소듐 메톡사이드를 포함한다. 어떠한 구현예에서, 온도는 약 35°C, 약 50°C, 약 70°C, 약 100°C, 또는 환류 조건을 유지하기 위해서 효과적인 온도이다. 어떠한 구현예에서, 온도는 약 25°C에서 약 100°C이다. 화학식 v의 화합물은 당업자에게 알려진 모든 방법에 의해 반응 혼합물로부터 분리하여 정제할 수 있다. 이러한 방법은, 추출을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 화합물 v의 분리된 화합물은 당업자에게 알려진 모든 방법에 의해서 선택적으로 정제할 수 있다. 이러한 방법은, 연마를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

화합물(1)의 예시적인 형태

약제학적으로 허용되는 염에 대한 참조에 용매 첨가 형태 또는 결정 형태, 특히 용매화물 또는 다형이 포함된다는 것을 이해하는 것이 바람직하다. 용매화물은 용매의 화학량론적 또는 비-화학량론적 양 중 하나를 포함하고 있으며, 예를 들어 물, 에탄올, 및 기타 같은 종류의 약제학적으로 허용되는 용매와 결정화 과정 동안에 형성될 수 있다. 용매가 물 일 때 수화물이 형성되고, 또는 용매가 알코올 경우 알코올레이트가 형성된다. 본 명세서에 기재된 과정에서 화합물(1)의 용매화물을 편리하게 준비하거나 형성할 수 있다. 유일한 예로써, 다이옥시인, 테트라하이드로퓨란, 또는 메탄올을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 유기용매를 이용한 수용성/유기 용매 혼합물로부터의 재결정에 의해 화합물(1)의 수화물을 편리하게 준비할 수 있다. 또한, 본 명세서에서 제시하는 상기 화합물은 용매화물 형태 뿐만 아니라 비-용매화물로도 존재할 수 있다. 일반적으로 본 명세서에서 제시하는 화합물의 목적 및 방법을 위하여 용매화물 형태가 비-용매화물 형태와 평형을 이루는 것으로 간주한다.

화합물(1) 역시 다형으로 알려진 결정성 형태를 포함한다. 다형은 화합물의 같은 원소 조성의 다른 결정 패킹 배열을 포함한다. 다형은 보통 서로 다른 X 선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 녹는점, 밀도, 경도, 결정 모양, 광학 및 전기적 특성, 안정성, 및 용해도를 갖는다. 재결정 용매, 결정화 비율, 및 보관 온도와 같은 다양한 요인이 우세한 단결정 형태를 가져온다.

어떠한 구현예에서, 화합물(1)은 결정성 형태에서, 약 13.0° , 14.6° , 16.3° , 17.6° 및 $19.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 2Θ 에서의 분말 X 선 리프렉션에 의해 특정되는 형태 I로 나타난다. 어떠한 구현예에서, 형태 I은 약 11.8° , 20.2° , 22.9° , 및 $25.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 2Θ 에서의 추가적인 피크 분말 X-선 리프렉션에 의해 특정된다. 도 1은 화합물(1) 형태 I의 X-선 분말 회절(XRPD)을 나타낸다. 어떠한 구현예에서, 한 예로, 용매에서 무정형의 화

합물(1)의 용해하고 용매를 증발시킴으로써 형태 I을 얻는다. 어떠한 구현예에서, 무정형 화합물(1)은 용매 내에서 혼탁되고, 약 50°C/실내 온도를 택일하여 8 시간 사이클로 배양한다. 고상의 혼탁 결과물을 여과 및 분석한다. 용매는 헵테인, 다이옥세인, 터트-부틸 메틸 에터, 부틸 아세테이트, 아이소프로필 아세테이트, 프로판올, 테트라하이드로퓨란, 디클로로메텐, 메탄올, 나이트로메테인, 및 물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0056] 본 발명의 일 양태에 따르면, 화합물(1)은 결정성 형태에서, 약 13.1° 및 14.1° ± 0.2° 2θ에서의 분말 X 선 리프렉션에 의해 특정되는 형태 II로 나타난다. 도 2는 화합물(1) 형태 II의 X-선 분말 회절(XRPD)을 나타낸다.

[0057] 본 발명의 일 양태에 따르면, 화합물(1)은 결정성 형태에서, 약 17.2°, 18.5°, 및 19.1° ± 0.2° 2θ에서의 분말 X-선 리플렉션에 의해 특정되는 형태 III로 나타난다. 어떠한 구현예에서, 형태 III은 약 16.2° 및 29.6° ± 0.2° 2θ에서의 추가적인 피크 분말 X-선 리플렉션에 의해 특정된다. 도 3는 화합물(1) 형태 III의 X-선 분말 회절(XRPD)을 나타낸다.

[0058] 본 발명의 일 양태에 따르면, 화합물(1)은 결정성 형태에서, 약 12.5°, 14.8°, 및 25.5° ± 0.2° 2θ에서의 분말 X 선 리프렉션에 의해 특정되는 패턴 5로 나타난다. 어떠한 구현예에서, 패턴 5는 약 40%에서 약 90% 사이의 상대 습도의 수분 함량을 갖는다. 도 4는 화합물(1) 패턴 5의 X-선 분말 회절(XRPD)을 나타낸다.

[0059] 본 발명의 일 양태에 따르면, 화합물(1)은 결정성 큐멘 용매화물에서, 약 14.4°, 16.1°, 19.1° 및 19.3° ± 0.2° 2θ에서의 분말 X 선 리프렉션에 의해 특정되는 패턴 2로 나타난다. 어떠한 구현예에서, 패턴 2는 약 20%에서 약 40% 사이의 큐멘 용매 함량을 갖는다. 다른 구현예에서, 패턴 2는 약 25%의 큐멘 용매 함량을 갖는다. 도 5는 화합물(1) 패턴 2의 X-선 분말 회절(XRPD)을 나타낸다.

[0060] 어떠한 구현예에서, 화합물(1)은 실질적으로 하나의 결정 형태 또는 패턴이다. 본 명세서에서 사용되는 "실질적으로"는 80% 이상을 의미한다. 어떠한 구현예에서, 화합물(1) 두 가지 형태 또는 패턴의 혼합물이다. 어떠한 구현예에서, 화합물(1)은 둘 또는 그 이상의 형태 또는 패턴의 혼합물이다. 두 가지 형태 또는 패턴의 혼합물의 예로, 상기 혼합물 비율은 약 1:100에서 100:1이 될 수 있다. 다른 구현예에서, 화합물(1)은 추가적으로 무정형을 포함한다. 어떠한 구현예에서, 화합물(1)은 실질적으로 무정형이다.

[0061] 예시적인 약제학적 조성물/제형

[0062] 본 발명에서 이용되는 용어 '약제학적 조성물'은 담체(carriers), 안정화제, 희석제, 분산제, 혼탁제, 점증제 및/또는 부형제 같은 다른 화학적 구성성분과 화합물(1)의 혼합물을 의미한다. 상기 약제학적 조성물은 상기 화합물의 생체 내 투여를 촉진시킨다. 화합물(1)을 포함하는 약제학적 조성물은 당업자에게 알려진 통상적인 형태 및 투여방식에 따라 약제학적 조성물로서 치료학적 유효량으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 상기 통상적인 형태 및 투여방식은 정맥내, 구강, 항문, 분무, 경구, 점안, 폐, 경피, 질, 귀, 코 및 국부 투여를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0063] 상기 화합물은 전신(systemic)보다는 국소(local)로 투여될 수 있는데, 예를 들어 데포성 또는 지속성 제형(depot or sustained release formulation)을 이용하여 기관 내로 화합물의 직접적인 주입을 통해 투여할 수 있다. 또한, 화합물(1)을 포함하는 약제학적 조성물은 타겟된 약물 운반 시스템(targeted drug delivery system)을 통해 투여될 수 있는데, 예를 들어 기관-특이적 항체로 코팅된 리포좀으로 투여할 수 있다. 리포좀은 기관에 따라 선택적으로 타겟되어 흡수될 수 있다. 또한, 화합물(1)을 포함하는 약제학적 조성물은 빠른 방출성 제형(rapid release formulation), ER성 제형(extended release formulation) 또는 IR성 제형(intermediate release formulation)으로 제공될 수 있다.

[0064] 구강 투여의 경우, 화합물(1)은 당업계에 잘 알려진 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 조합시킴으로써 제제화될 수 있다. 상기 담체는 본 발명에서 기재된 화합물을 정제형(tablets), 파우더형, 알약형, 당제형(dragees), 캡슐형, 액체형, 젤형, 시럽형, 엘리시르형(elixirs), 슬러리형(slurries), 혼탁액 및 이의 유사물로 제형화시킴으로써 치료될 객체(a subject)에 구강 투여될 수 있다.

[0065] 구강 투여용 약제학적 제조물은 본 발명에 기재된 하나 이상의 화합물과 하나 이상의 고형 부형제를 혼합시킴으로써 제조될 수 있으며, 상기 혼합물을 잘게 부수는 단계 및 소망하는 적합한 보조제를 첨가한 후 과립 혼합물로 프로세싱하는 단계를 선택적으로 실시하여 정제 또는 당제로 제조될 수 있다. 당제 코어(Dragee

cores)는 적합한 코팅으로 제공된다. 이를 위해, 농축된 설탕 용액(sugar solution)이 이용될 수 있으며, 아라비아 고무(gum arabic), 활석, 폴리비닐파롤리돈(polyvinylpyrrolidone), 카르보폴 젤(carbopol gel), 폴리에틸렌 글라이콜, 및/또는 티타늄 디옥사이드(titanium dioxide), 래커 용액(lacquer solutions) 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 선택적으로 포함할 수 있다. 염료(Dyestuffs) 또는 색소가 동정을 위한 정제 또는 당제 코팅으로 첨가될 수 있을 뿐 아니라, 활성 화합물을 투여량의 다른 조합에 따른 효과 규명을 위해 첨가될 수 있다.

[0066]

구강 투여로 이용될 수 있는 약제학적 제조물은 젤라틴으로 이루어진 매끄럽게 밀봉된 캡슐 뿐 아니라 젤라틴으로 이루어진 끼워 맞추어진(push-fit) 캡슐, 그리고 글라이세롤 또는 소비톨 같은 가소제를 포함한다. 어떠한 구현예에서, 본 발명의 캡슐은 하나 이상의 약제학적 젤라틴, 소 젤라틴 및 식물 젤라틴을 포함하는 경질(hard) 젤라틴 캡슐을 포함한다. 예를 들어, 젤라틴은 알칼린-프로세스된 형태이다. 끼워 맞추어진(push-fit) 캡슐은 락토오스 같은 충진제(filler), 전분 같은 결합제(binders) 및/또는 활석 또는 스테아린산 마그네슘(magnesium stearate), 그리고 선택적으로 안정화제와 혼합된 활성 성분을 포함할 수 있다. 연질(soft) 캡슐의 경우, 활성 화합물은 지방산 오일, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글라이콜 같은 적합한 액체에 용해 또는 혼탁될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다. 구강 투여용 모든 제형은 투여에 적합한 투여량으로 이용될 수 있다.

[0067]

볼 또는 혀를 통해 투여하는 경우, 본 발명의 조성물은 통상적으로 제형화된 정제, 로젠지(lozenges) 또는 젤로 제제화될 수 있다. 경구 주입은 볼루스 주입 또는 연속 주입을 위해 포함될 수 있다. 화합물(1)을 포함하는 약제학적 조성물은 오일 또는 수용성 운반체(vehicles)를 포함하는 멸균 혼탁액, 용액 또는 에멀젼으로 경구 주입용 적합한 형태일 수 있고, 혼탁제제, 안정화 제제 및/또는 분산제제 같은 제형 제제(formulatory agent)를 포함할 수 있다. 경구 투여용 약제학적 제형물은 수용성 활성 화합물의 수용성 용액을 포함한다. 또한, 활성 화합물의 혼탁액은 적정한 오일 주입 혼탁액으로서 제조될 수 있다. 적합한 친유성 용매 또는 운반체는 참깨 오일 같은 지방산 오일, 에틸 올리에이트(ethyl oleate) 또는 트리글라이세라이드 같은 합성 지방산 에스테르, 또는 리포좀을 포함한다. 수용성 주입 혼탁액은 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 소비톨 또는 텍스트란 같은 혼탁액의 점도를 증가시키는 물질들을 포함할 수 있다. 임의적으로(Optionally), 혼탁액은 고농축 용액의 제조를 허용하는 화합물의 용해도를 증가시키는 적합한 안정화제 또는 제제도 포함할 수 있다. 선택적으로, 활성 성분은 이용 전에 적합한 운반체(예컨대, 멸균 파이로젠(pyrogen)-부재 물)의 구성을 포함하는 파우더 형태일 수 있다.

[0068]

화합물(1)은 국부적으로 투여될 수 있으며 용액, 혼탁액, 로션, 젤, 페이스트, 의약용 스틱, 밤, 크림 또는 연고 같은 국부적으로 투여 가능한 다양한 조성물로 제제화될 수 있다. 상기 약제학적 조성물은 가용화제(solubilizers), 안정화제, 강장제(tonicity enhancing agents), 완충액 및 보준제를 포함할 수 있다.

[0069]

화학식(1)의 구조를 가지는 화합물의 경피 투여에 적합한 제형물은 경피 운반 장치 및 경피 운반 패치를 이용할 수 있으며, 폴리머 또는 접합제(adhesive)에 용해된 및/또는 분산된 친유성 에멀젼 또는 완충화된 수용액일 수 있다. 상기 패치는 약제학적 제제의 연속적인, 박동성 또는 요구성(on demand) 운반 패치로 구축될 수 있다. 더 나아가, 화합물(1)의 경피 운반은 이온토포레시스 패치(iontophoretic patches) 및 이의 유사물을 이용하여 실시될 수 있다. 또한, 경피 패치는 화합물(1)의 조절된 운반을 제공할 수 있다. 흡수율은 비율-조절 가능한(rate-controlling) 막을 이용하거나 또는 폴리머 매트릭스 또는 젤 내로 화합물을 트랩핑함으로써 낮출 수 있다. 역으로, 흡수 강화제(absorption enhancers)는 흡수율을 증가시키기 위해 이용될 수 있다. 흡수 강화제 또는 담체는 피부를 통해 통과하는 데 도움을 주는 흡수될 수 있는 약제학적으로 허용되는 용매를 포함할 수 있다. 예를 들어, 경피 장치는 지지막(backing member)을 포함하는 붕대, 담체 및 조절된 및 전결정된 비율로 오랜 시간 동안 숙주(host)의 피부에 화합물을 운반하기 위한 비율-조절 가능한 배리어를 선택적으로 가지는 화합물을 포함하는 저장기(reservoir), 그리고 피부에서 상기 장치를 보호하는 수단을 포함한다.

[0070]

흡입 투여의 경우, 화합물(1)은 에어로졸, 미스트 또는 파우더의 형태일 수 있다. 화학식(1)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 디클로로디플루오로메탄(dichlorodifluoromethane), 트리클로로플루오로메탄(trichlorofluoromethane), 디클로로테트라플루오로에탄(dichlorotetrafluoroethane), 카본 디옥사이드(carbon dioxide) 또는 다른 적합한 기체 같은 적합한 추진체(propellant)를 이용하여 압축액 또는 분무기(nebuliser)로부터 에어로졸 스프레이 분사(presentation) 형태로 편리하게 운반된다. 압축된 에어로졸의 경우, 투여량 단위(dosage unit)는 정해진(metered) 양을 운반하기 위한 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 예를 들어, 젤라틴 같은 흡입기 또는 취분기에서 이용되는 캡슐 및 카트리지는 화합물의 파우더 혼합

물 및 락토오스 또는 전분 같은 적합한 파우더 베이스를 포함하도록 제형화될 수 있다.

[0071] 화합물(1)은 폴리비닐피롤리돈, PEG 및 이의 유사물 같은 합성 폴리머 뿐 아니라, 코코아 버터 또는 다른 클라이세라이드 같은 종래의 좌약 베이스를 포함하는 조성물로, 관장, 직장용 젤, 직장용 거품, 직장용 에어로졸, 좌약, 젤리형 좌약 또는 정체관장 같은 항문용 조성물로 제형화될 수도 있다. 상기 조성물의 좌약 형태에서, 지방산 글라이세라이드의 혼합물을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니고 코코아 버터와 선택적으로 조합될 수 있는 녹는 점이 낮은(low-melting) 왁스가 먼저 녹는다.

[0072] 본 발명에서 제공되는 치료 방법 또는 이의 용도를 실시함에 있어서, 본 발명에서 제공된 화합물(1)의 치료학적으로 유효한 양은 질환 또는 치료될 상태를 가진 포유동물에 약제학적 조성물로 투여된다. 어떠한 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 치료학적으로 유효한 양은 질환의 심각성, 객체의 나이 및 상대적인 건강 상태, 이용된 화합물의 효과 및 다른 인자들에 따라 다양할 수 있다. 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 하나 이상의 치료제와 조합되어 혼합물의 형태로 이용될 수 있다.

[0073] 약제학적 조성물은 약제학적으로 이용될 수 있는 제조물로 활성 성분의 프로세싱을 촉진시키는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체를 이용하는 종래의 방법으로 제형화될 수 있다. 적절한 제형물은 선택된 투여경로에 따라 결정된다. 잘 알려진 기술들, 담체 및 부형제는 당업계에서 알려진 적합한 형태로 이용될 수 있다. 예를 들어, 화학식(1)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 혼합(mixing), 용해(dissolving), 과립화(granulating), 당제-제조(dragee-making), 분말화(levigating), 에멀젼화(emulsifying), 포집화(encapsulating), 트랩화(entraping) 또는 압축(compression) 프로세스 같은 종래의 방식으로 제조될 수 있다.

[0074] 약제학적 조성물은 최소 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제, 그리고 활성 성분으로서 프리-베이스 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태인 본 발명의 화학식(1)의 화합물을 포함할 수 있다. 또한, 본 발명에서 기재된 방법 및 약제학적 조성물은 동일한 활성을 가지는 화합물들의 활성 대사물질의 이용 뿐 아니라 N-옥사이드 또는 다형(polymorphs)로도 알려진 결정 형태의 이용을 포함할 수 있다.

[0075] 본 발명에 기재된 화합물을 포함하는 조성물의 제조 방법은 고형, 반-고형 또는 액체를 형성하도록 본 발명의 화합물을 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 불활성 부형제 또는 담체와 제형화하는 방법을 포함한다. 고형 조성물은 파우더, 정제, 분산성 과립, 캡슐, 교갑(cachets) 및 좌약을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 액체 조성물은 화합물이 녹여진 용액, 화합물을 포함하는 에멀젼 또는 본 발명에서 개시된 화합물을 포함하는 리포倨, 미셀 또는 나노입자를 포함하는 용액을 포함한다. 반-고형 조성물은 젤, 혼탁액 및 크림을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 조성물은 액체 용액 또는 혼탁액, 이용 전 용액 또는 혼탁액에 적합한 고형 형태 또는 에멀젼일 수 있다. 또한, 상기 조성물들은 웨팅 제제(wetting agents), 에멀젼화 제제 또는 pH 완충액 제제 등과 같은 소량의 비독성 보조물질(auxiliary substances)을 포함할 수 있다.

[0076] 상술한 약제학적 조성물의 형태에 대한 요약 내용은 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N. Y., 1980; 및 *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)에 개시되어 있으며, 이의 교시내용은 참조로서 전문이 본 명세서에 삽입된다.

[0077] 투여 방법 및 치료 방법의 예시적인 방법

[0078] 화합물(1)은 스테로이드 호르몬 핵 수용체 활성이 질환의 병리학 및/또는 증상에 기여할 수 있는 질환 또는 상태의 치료를 위한 약물(medicaments)의 제조에 이용될 수 있다. 또한, 본 발명에서 기재된 질환 또는 상태의 치료 방법은 필요한 객체에 적어도 하나 이상의 화학식(1)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염, 약제학적으로 허용되는 N-옥사이드, 약제학적으로 활성 대사물질, 약제학적으로 허용되는 프로드럭 또는 이의 약제학적으로 허용되는 용매 화합물(solvate)의 치료학적-유효(therapeutically-effective)량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0079] 본 발명에 기재된 화합물을 포함하는 조성물은 예방 방법 및/또는 치료 방법으로 투여될 수 있다. 치료학적 적용에서, 본 발명의 조성물은 질환 또는 상태로 이미 고통받는 객체에 질환 또는 상태의 증상을 치료하거나

또는 적어도 자연하기에 충분한 양 또는 상기 상태 자체를 회복(cure), 치료(heal), 개선 또는 약화시키기에 충분한 양으로 투여된다. 상기 용도에 효과적인 양은 질환 또는 상태의 심각성 및 진행상태(course), 이전 치료 약력, 객체의 건강 상태, 체중 및 약물에 대한 반응성, 진단하는 내과의사의 판단에 따라 결정된다.

[0080] 객체의 상태 개선이 발생되는 경우, 필요하다면 유지 투여량(maintenance dose)이 투여된다. 이후, 증상에 따라 투여 시 투여량 또는 이의 빈도, 또는 모두가 개선된 질환 또는 상태가 유지될 수 있는 레벨로 감소될 수 있다. 하지만, 객체는 증상의 재발과 관계하여 장기간에 걸쳐 간헐적 치료(intermittent treatment)를 필요로 할 수 있다.

[0081] 어떠한 예에서, 본 발명에 기재된 적어도 하나 이상의 화합물(또는 약제학적으로 허용되는 염, 약제학적으로 허용되는 N-옥사이드, 약제학적으로 활성 대사물질, 약제학적으로 허용되는 프로드럭 및 이의 약제학적으로 허용되는 용매 화합물)의 치료학적으로 유효한 양이 다른 치료제와 조합하여 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물 중 하나가 투여된 객체에서 유발된 부작용들 중 하나가 염증이라면, 초기 치료제와 조합된 항-염증제를 투여하는 것이 적절할 것이다. 또는 또 다른 예로, 본 발명에서 기재된 화합물 중 하나의 치료학적 효능이 보조제(adjuvant)의 투여로 증대될 수 있다(즉, 보조제 자체로만은 최소 치료학적 이점을 가지지만 다른 치료제와의 조합을 통해 객체에서 전체적인 치료 효과가 증대된다). 또 다른 예로서, 객체에서 관찰된 이점은 본 발명에 기재된 화합물 중 하나와 치료 효능을 가진 다른 치료제를 함께 투여(치료 처방 계획을 포함)함으로써 증대될 수 있다. 어떠한 경우에서, 치료될 질환 또는 상태에도 불구하고 치료받을 객체에서의 전체적인 이점은 2가지 치료제의 단순 부가일 수도 있고 상승 효과(synergistic benefit)일 수도 있다. 본 발명에 개시된 화합물이 다른 치료제와 함께 투여되는 경우, 공동-투여된 화합물들의 투여량은 이용된 공동-약물의 형태, 이용된 특이 약물, 치료될 질환 또는 상태 등에 따라 다양할 것이다. 또한, 하나 이상의 생물학적 활성 제제와 공동-투여되는 경우, 본 발명에서 제공되는 화합물은 생물학적 활성 제제와 동시에 투여되거나 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 순차적으로 투여되는 경우, 내과 의사가 생물학적 활성 제제와 조합하여 단백질을 투여하는 적합한 순서를 결정할 것이다.

[0082] 어떠한 경우에서, 많은 치료제들(이 중에서 하나는 본 발명에서 기재된 화합물 중 하나)은 임의적인 순서(any order)로 투여될 수 있거나 또는 동시에 투여될 수 있다. 동시에 투여되는 경우, 많은 치료제들이 하나의 결합(unified) 형태 또는 다양한 형태(예를 들어, 단일 알약 또는 2개의 분리된 알약)로 제공될 수 있다. 치료제들 중 하나는 다양한 투여량으로 제공될 수 있거나 또는 모두 다양한 투여량으로 제공될 수 있다. 동시에 투여되지 않는 경우, 다양한 투여량들 간에 투여시기가 한주부터 4주 이하까지 다양할 수 있다. 또한, 조합 요법으로 조성물 및 제형물은 2개의 제제의 이용에 한정되지 않는다. 많은 치료학적 조합들이 계획될 수 있다.

[0083] 또한, 화합물(1)은 객체에 추가적인 또는 상승적인 효과를 제공할 수 있는 과정으로 이용될 수 있다. 일 예로서, 객체는 본 발명에 개시된 방법을 통해 치료 이점 및/또는 예방 이점을 가지는 것으로 기대되는 경우에, 화학식(1)의 약제학적 조성물 및/또는 다른 치료제와의 조합은 개인이 특정 질환 또는 상태와 연관되어 있는 것으로 알려진 돌연변이 유전자의 운반체(carrier)인지 여부를 결정하는 유전 테스트와 조합되는 것을 특징으로 한다.

[0084] 화합물(1)과의 조합 요법은 질환 또는 상태의 발생 전, 발생 동안 또는 발생 이후에 투여될 수 있고, 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 시기는 다양할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 예방 용도로 이용될 수 있으며 질환 또는 상태의 발생을 예방하기 위해 상태 또는 질환의 경향성을 가지는 객체에 지속적으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 조성물은 증상이 지속되는 동안 또는 증상의 징후가 나타난 후 가능하면 바로 객체에 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물의 투여는 증상의 징후가 나타나고 초기 48시간 내에 개시될 수 있고, 바람직하게는 증상의 징후가 나타나고 초기 48시간 내에 개시될 수 있으며, 보다 바람직하게는 증상의 징후가 나타나고 초기 6시간 내에 개시될 수 있고, 가장 바람직하게는 증상의 징후가 나타나고 초기 3시간 내에 개시될 수 있다. 초기 투여는 실질적으로 어떠한 투여경로로도 실시할 수 있으며, 예를 들어 정맥내 주입, 볼루스 주입, 5분에서 약 5시간까지의 주입, 알약, 캡슐, 경피 패치, 볼 운반 및 이의 유사 방법, 또는 이의 조합을 포함한다. 바람직하게는, 화합물을 질환 또는 상태의 징후가 겹출 또는 의심된 후에 질환의 치료에 필요한 치료 기간(예를 들어, 약 1달부터 약 3달까지)으로 실질적으로 투여된다. 치료 기간은 각 객체에 따라 다양할 수 있고, 알려진 기준(criteria)에 따라 결정될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물 또는 이를 포함하는 제형물은 적어도 2주 동안, 바람직하게는 약 1달에서 약 3년 동안 투여될 수 있으며, 어떠한 구현예에서는 약 1달에서 약 10년 동안 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 90일부터 2년 동안 하루에 한번씩 투여된다.

- [0085] 본 발명에서 기재된 약제학적 조성물은 정확한 투여량으로 구성된 단일 투여에 적합한 단위 투여량(unit dosage) 형태일 수 있다. 단위 투여량 형태에서, 제형물은 적합한 양의 하나 이상의 화합물을 포함하는 단위 투여량으로 구분된다. 상기 단위 투여량은 특정 양의 제형물을 포함하는 패키지 형태일 수 있다. 상기 형태는 패키지 정제 또는 캡슐 및 바이알 또는 앰플 내 파우더일 수 있지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 수용성 혼탁액 조성물은 단일-투여량의 비-밀폐형 컨테이너(non-reclosable containers)에 패키징될 수 있다. 선택적으로, 복수-투여량(multiple-dose) 밀폐형 컨테이너가 이용될 수 있으며, 이 경우에 본 발명의 조성물에 보존제를 포함하는 것이 전형적이다. 일 예로서, 경구 주입을 위한 제형물은 단위 투여량 형태로 제조될 수 있으며, 이 경우 예를 들어 첨가된 보존제를 포함하는 앰플 또는 복수-투여량 컨테이너를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0086] 본 발명에서 기재된 화합물(1)에 적합한 일일 투여량은 체중 당 약 0.03부터 60 mg/kg일 수 있다. 보다 큰 포유동물(예컨대, 인간을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다)에서 지시된 일일 투여량은 약 1 mg에서 약 4,000 mg의 범위이고, 하면 이상의 투여량으로 편리하게 투여될 수 있으며, 하루에 4번까지도 투여되거나 또는 천천히 투여(retard form)될 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 구강 투여를 위한 적합한 단위 투여량 형태는 약 1 mg부터 약 4,000 mg의 활성 성분을 포함한다. 어떠한 구현예에서, 화학식(1)의 화합물의 단일 투여량은 약 50 mg에서 약 2,000 mg의 범위이다. 어떠한 구현예에서, 화학식(1)의 화합물의 단일 투여량은 약 90 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 325 mg, 약 650 mg, 약 975 mg, 약 1,300 mg, 약 1,625 mg 또는 약 1,950 mg이다. 어떠한 구현예에서, 약 90 mg, 약 325 mg, 약 650 mg, 약 975 mg, 약 1,300 mg, 약 1,625 mg 또는 약 1,950 mg의 화학식(1)의 화합물의 투여량은 복수의 투여량으로 제공된다.
- [0087] 어떠한 구현예에서, 화학식(1)의 화합물의 단일 투여량은 90-2,500 mg 사이이며 상기 화합물은 90일에서 2년 사이 동안 객체에 투여된다.
- [0088] 상기 투여량은 이용된 화합물의 활성, 치료될 질환 또는 상태, 투여방식, 개인 객체의 필요성, 치료될 질환 또는 상태의 심각성 및 의사(practitioner)의 판단 같은 많은 변수들에 따라 달라질 수 있다.
- [0089] **약물동력학적 및 약물약력학적 측정**
- [0090] 약물동력학적 및 약물약력학적 데이터는 당업자에게 알려진 기술들에 의해 얻어질 수 있다. 인간 객체에서 약물 대사과정에 대한 약물동력학적 및 약물약력학적 파라미터들의 고유한 다양성(variation)으로 인해, 특정 조성물에 기재되고 있는 적절한 약물동력학적 및 약물약력학적 프로파일 구성성분들은 다양할 수 있다. 전형적으로, 약물동력학적 및 약물약력학적 프로파일은 객체 군의 평균 파라미터들의 결정에 기반한다. 객체 군은 대표적인 평균값을 결정하는 데 적합한 합리적인 수의 객체들을 포함하며, 예를 들어 5명의 객체, 10명의 객체, 16명의 객체, 20명의 객체, 25명의 객체, 30명의 객체, 35명의 객체 또는 그 이상을 포함한다. 평균값은 측정된 각 파라미터에 대해 모든 객체의 측정치의 평균값을 계산함으로써 결정된다.
- [0091] 약물동력학적 파라미터는 본 발명의 조성물에 적용되기에 적합한 파라미터를 포함한다. 예를 들어, C_{max} 값은 약 500 ng/ml 이상; 약 550 ng/ml 이상; 약 600 ng/ml 이상; 약 700 ng/ml 이상; 약 800 ng/ml 이상; 약 880 ng/ml 이상이며; 약 900 ng/ml 이상; 약 100 ng/ml 이상; 약 1,250 ng/ml 이상; 약 1,500 ng/ml 이상; 약 1,700 ng/ml 이상이거나 또는 화학식(1)의 약물동력학적 프로파일에 기재되기에 적합한 어떠한 C_{max} 값이다. 객체에 약물 투여 후 활성 대사물질이 인 비보에서 형성되는 것을 특징으로 하는 어떠한 구현예에서, C_{max} 값은 약 500 pg/ml 이상; 약 550 pg/ml 이상; 약 600 pg/ml 이상; 약 700 pg/ml 이상; 약 800 pg/ml 이상; 약 880 pg/ml 이상이며; 약 900 pg/ml 이상; 약 1,000 pg/ml 이상; 약 1,250 pg/ml 이상; 약 1,500 pg/ml 이상; 약 1,700 pg/ml 이상이거나 또는 화학식(1)의 객체 투여 후 인 비보에서 형성된 화합물의 약물동력학적 프로파일에 기재되기에 적합한 어떠한 C_{max} 값이다.
- [0092] 예를 들어, T_{max} 값은 약 0.5시간 이하, 약 1.0시간 이하, 약 1.5시간 이하, 약 2.0시간 이하, 약 2.5시간 이하 또는 약 3.0시간 이하이거나 또는 화합물(1)의 약물약리학적 프로파일에 적용되기에 적합한 어떠한 T_{max} 값이다.
- [0093] 예를 들어, $AUC_{(0-\infty)}$ 값은 약 590 ng·hr/mL 이하, 약 1,500 ng·hr/mL 이하, 약 2,000 ng·hr/mL 이하, 약 3,000 ng·hr/mL 이하, 약 3,500 ng·hr/mL 이하, 약 4,000 ng·hr/mL 이하, 약 5,000 ng·hr/mL 이하, 약 6,000 ng·hr/mL 이하

하, 약 7,000 nghr/mL 이하, 약 8,000 nghr/mL 이하, 약 9,000 nghr/mL 이하이거나 또는 화합물(1)의 약물약리학적 프로파일에 적용되기에 적합한 어떠한 AUC_(o_mf) 값이다. 객체에 약물 투여 후 활성 대사물질이 인비보에서 형성되는 것을 특징으로 하는 어떠한 구현예에서, AUC_(o_mf) 값은 약 590 pg/hr/mL 이하, 약 1,500 pg/hr/mL 이하, 약 2,000 pg/hr/mL 이하, 약 3,000 pg/hr/mL 이하, 약 3,500 pg/hr/mL 이하, 약 4,000 pg/hr/mL 이하, 약 5,000 pg/hr/mL 이하, 약 6,000 pg/hr/mL 이하, 약 7,000 pg/hr/mL 이하, 약 8,000 pg/hr/mL 이하, 약 9,000 pg/hr/mL 이하이거나 또는 화합물(1)의 객체 투여 후 인비보에서 형성된 화합물의 약물동력학적 프로파일에 기재되기에 적합한 어떠한 AUC_(o_mf) 값이다.

[0094] 약 1시간의 투여 후 화합물(1)의 혈장 농도는 예를 들어 약 140 ng/ml 이하, 약 425 ng/ml 이하, 약 550 ng/ml 이하, 약 640 ng/ml 이하, 약 720 ng/ml 이하, 약 750 ng/ml 이하, 약 800 ng/ml 이하, 약 900 ng/ml 이하, 약 1,000 ng/ml 이하, 약 1,200 ng/ml 이하, 또는 화합물(1)의 어떠한 혈장 농도이다.

[0095] 약물약력학적 파라미터는 본 발명의 조성물에 기재되기에 적합한 어떠한 파라미터일 수 있다. 예를 들어, 약물약력학적 프로파일을 AR 단백질 또는 내인성 안드로겐에서의 감소를 나타낼 수 있으며, 일 예로서, 최소 2시간, 최소 4시간, 최소 8시간, 최소 12시간 또는 최소 24시간 동안 감소를 보일 수 있다. 약물약력학적 프로파일은 CYP17을 포함하는 안드로겐 합성 효소의 억제를 나타낼 수 있으며, 일 예로서, 최소 2시간, 최소 4시간, 최소 8시간, 최소 12시간 또는 최소 24시간 동안 감소를 보일 수 있다. 약물약력학적 프로파일은 안드로겐 시그널링의 감소를 보일 수 있으며, 일 예로서, 최소 2시간, 최소 4시간, 최소 8시간, 최소 12시간 또는 최소 24시간 동안 감소를 보일 수 있다.

[0096] 예시적인 치료방법

[0097] 본 발명은 인간에서 전립선 암의 치료를 위한 치료 전략을 제공한다.

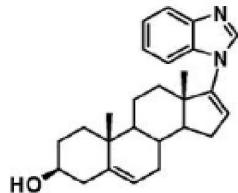
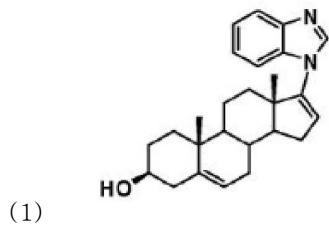
[0098] 어떠한 구현예에서, 본 발명은 전립선 암 치료에서 화합물 1의 이용에 대한 제조방법 및 요법(regimens)을 제공한다. 어떠한 구현예에서, 전립선 암은 거세 저항성 전립선 암이다. 어떠한 구현예에서, 전립선 암은 화학치료법을 거치지 않은 전립선 암이다.

[0099] 어떠한 구현예에서, 본 발명은 화합물 1의 구강 투여를 포함하는 치료학적 요법을 제공한다.

[0100] 어떠한 구현예에서, 본 발명은 화합물 1의 복수 투여량에 의한 투여를 포함하는 치료학적 요법을 제공한다. 어떠한 구현예에서, 다른 투여량은 시기적으로 분리되어 실시된다. 어떠한 구현예에서, 모든 투여량은 동일한 양의 화합물 1을 포함한다. 어떠한 구현예에서, 다른 투여량은 다른 양의 화합물 1을 포함한다. 어떠한 구현예에서, 시기적으로 분리된 다른 투여량은 시기적으로 동일한 양으로 서로 분리되며; 어떠한 구현예에서, 시기적으로 분리된 다른 투여량은 시기적으로 다른 양으로 서로 분리된다. 어떠한 구현예에서, 본 발명은 규칙적인 시간 간격(들)으로 분리된 다수의 투여량으로 투여되고 남은 기간을 보내거나 또는 선택적으로 규칙적인 시간 간격(들)으로 분리된 다수의 2차 투여량으로 투여되는 투여 방법(dosing regimens)을 제공한다.

[0101] 어떠한 구현예에서, 최소 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168 또는 이상의 투여량으로 화합물 1이 투여된다. 어떠한 구현예에서, 최소 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 84, 91, 98, 105, 112, 119, 126, 133, 140, 147, 154, 161, 168 또는 이상의 투여량으로 화합물 1이 투여된다.

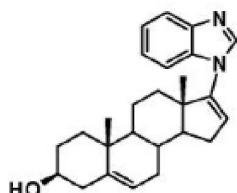
[0102] 어떠한 구현예에서, 본 발명은 화합물(1)을 포함하는 약제학적 조성물이다: 미세화된 결정성 형태인 화합물



[0103] 어떠한 구현예에서, 본 발명은 화합물(1)을 포함하는 약제학적 조성물이다:

(1), 상기 화합물(1)은 2-세타 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴에서 대략 다음의 지점에서 특징적 피크를 갖는 미세화된 결정성 형태이다: a. 13.1° , 14.1° , 16.3° , 17.6° , 및 19.0° , 및 선택적으로 약 11.8° , 20.2° , 22.9° , 및 25.4° ; b. 13.1° 및 14.1° ; c. 17.2° , 18.5° , 및 19.1° , 및 선택적으로 약 16.2° , 및 29.6° ; d. 12.5° , 14.8° , 및 25.5° ; 또는 e. 14.4° , 16.1° , 19.1° 및 19.3° .

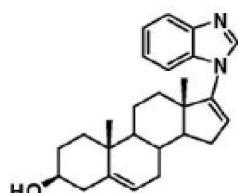
[0104] 어떠한 구현예에서, 본 발명은 화합물(1), 그의 약제학적으로 허용되는 염, N-옥사이드, 활성대사물, 프로드



화합물(1), 상기 화합물(1)은

2-세타 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴에서 대략 다음의 지점에서 특징적 피크를 갖는 미세화된 결정성

형태이다: a. 13.1° , 및 14.1° ; b. 17.2° , 18.5° , 및 19.1° , 및 선택적으로 약 16.2° , 및 29.6° ; c. 12.5° , 14.8° , 및 25.5° ; 또는 d. 14.4° , 16.1° , 19.1° 및 19.3° .



[0105] 어떠한 구현예에서, 본 발명은 화합물(1)을 포함하는 약제학적 조성물이다:

화합물

(1), 상기 화합물(1)은 2-세타 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴에서 대략 다음의 지점에서 특징적 피크를 갖는 미세화된 결정성 형태이다: a. 13.1° , 14.1° ; b. 17.2° , 18.5° , 및 19.1° , 및 선택적으로 약 16.2° , 및 29.6° ; c. 12.5° , 14.8° , 및 25.5° ; 또는 d. 14.4° , 16.1° , 19.1° 및 19.3° .

[0106] 어떠한 구현예에서, 화합물(1)은 환자에게 투여 후 안드로겐 수용체 매개 질병이나 상태의 치료에 유효량으로 존재한다.

[0107] 어떠한 구현예에서, 상기 안드로겐 수용체 매개 질병이나 상태는 전립선 암, 양성 전립선 증식, 다모증, 탈모증, 거식증, 유방암, 및 남성의 성선기능항진증 구성되는 군으로부터 선택된다.

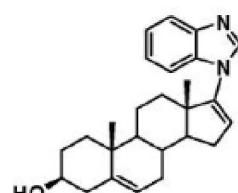
[0108] 어떠한 구현예에서, 상기 안드로겐 수용체 매개 질병 또는 상태는 전립선 암이다.

[0109] 어떠한 구현예에서, 상기 전립선 암은 거세 저항성 전립선 암이다.

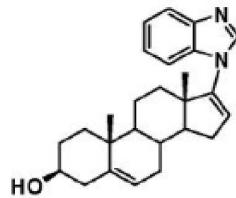
[0110] 어떠한 구현예에서, 상기 화합물(1)은 객체에 투여한 후 안드로겐 생합성 억제, 안드로겐 수용체 신호전달 억제, 및 안드로겐 수용체 민감성 감소에 유효량으로 존재한다.

[0111] 어떠한 구현예에서, 상기 화합물은 안드로겐 수용체 신호전달 억제, 또는 안드로겐 수용체 민감성을 감소시킨다.

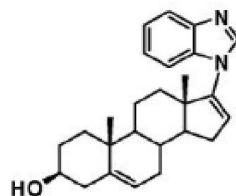
- [0112] 어떠한 구현예에서, 상기 안드로겐 생합성 억제는 시토크롬 C_{17α}-하이드록실라아제/C17, 20-라이아제(CYP17) 활성 억제를 포함한다.
- [0113] 어떠한 구현예에서, 상기 안드로겐 수용체 신호전달 억제는 테스토스테론 결합의 경쟁적 억제를 포함한다.
- [0114] 어떠한 구현예에서, 상기 안드로겐 수용체 민감성 감소는 세포 내에서 안드로겐 수용체 단백질의 함량 감소, 및 낮은 레벨의 안드로겐 성장 신호에 의해 유지되는 세포의 감소된 능력을 포함한다.
- [0115] 어떠한 구현예에서, 상기 조성물은 비경구 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피부내 투여, 피하 투여, 복강 투여, 경구 투여, 구강 투여, 설하 투여, 점막 투여, 직장 투여, 통피(transcutaneous) 투여, 경피 투여, 앙구 투여, 또는 흡입 투여 형태로 제형된다.
- [0116] 어떠한 구현예에서, 상기 조성물은 정제, 캡슐, 크림, 로션, 오일, 연고, 젤, 페이스트, 분말, 혼탁액, 유화액 또는 용액 제형을 갖는다.
- [0117] 어떠한 구현예에서, 상기 조성물은 캡슐로 객체에게 투여하기 위하여 제조한다.
- [0118] 어떠한 구현예에서, 상기 조성물을 정제로 객체에게 투여하기 위하여 제조된다.
- [0119] 어떠한 구현예에서, 상기 캡슐은 화합물(1)을 파우더로 포함한다.
- [0120] 어떠한 구현예에서, 상기 파우더를 미소화 한다.
- [0121] 어떠한 구현예에서, 상기 조성물은 약 50 mg에서 약 500 mg 화합물(1)을 포함한다.
- [0122] 어떠한 구현예에서, 상기 조성물은 약 90 mg 화합물(1)을 포함한다.
- [0123] 어떠한 구현예에서, 상기 조성물은 약 325mg 화합물(1)을 포함한다.
- [0124] 어떠한 구현예에서, 상기 조성물을 하루에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10회 객체에게 투여하기 위하여 제조한다.
- [0125] 어떠한 구현예에서, 상기 조성물을 전립선 암 치료를 위한 환자에게 투여하기 위하여 제조한다.
- [0126] 어떠한 구현예에서, 상기 조성물을 거세 저항성 전립선 암 치료를 위한 환자에게 투여하기 위하여 제조한다.
- [0127] 어떠한 구현예에서, 상기 조성물은 하나 또는 그 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 추가적으로 포함한다.
- [0128] 어떠한 구현예에서, 상기 약제학적으로 허용되는 부형제는 충전제, 정제 분해 물질, 계면 활성제, 활택제, 결합제, 설탕, 전분, 광택제, 또는 왁스를 포함한다.
- [0129] 어떠한 구현예에서, 화합물(1)은 약제학적으로 허용되는 염, N-옥사이드, 활성대사물, 프로드럭, 결정성 다형 또는 용매화물이다.
- [0130] 어떠한 구현예에서, 상기 용매화물은 큐멘 용매화물 또는 수화물을 포함한다.
- [0131] 어떠한 구현예에서, 상기 결정성 다형은 화합물(1)의 형태 I, 형태 II, 형태 III를 포함한다.



- [0132] 어떠한 구현예에서, 본 발명은 화합물(1)의 결정성 형태이다(형태 I): 화합물(1)은 2-세타 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴에서 약 13.0°, 14.6°, 16.3°, 17.6°, 및 19.0° 지점에서 특징적 피크를 가지는 것으로 특정된다.
- [0133] 어떠한 구현예에서, 상기 결정성 형태는 2-세타 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴에서 약 11.8°, 20.2°, 22.9°, 및 25.4° 지점에서 추가적인 특징적 피크를 가지는 것으로 특정된다.

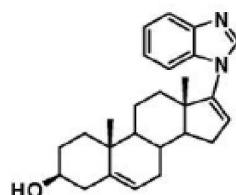


- [0134] 어떤 구현예에서, 본 발명은 화합물(1)의 결정성 형태이다(형태 II): 화합물(1)은 2-세타 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴에서 약 13.1° 및 14.1° 지점에서 특징적 피크를 가지는 것으로 특정된다.

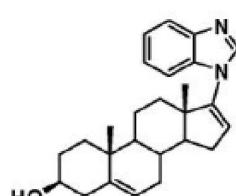


- [0135] 어떠한 구현예에서, 본 발명은 화합물(1)의 결정성 형태이다(형태 III): 화합물(1)은 2-세타 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴에서 약 17.2° , 18.5° , 및 19.1° 지점에서 특징적 피크를 가진 것으로 특정된다.

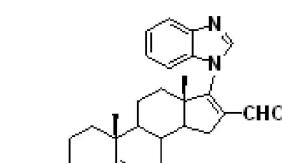
- [0136] 어떤 구현예에서, 상기 결정성 형태는 2-세타 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴에서 약 16.2° , 및 29.6° 지점에서 추가적인 특징적 피크를 가지는 것으로 특정된다.



- [0137] 어떤 구현예에서, 본 발명은 화합물(1)의 결정성 형태이다(패턴 5): 화합물(1)은 2-세타 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴에서 약 12.5° , 14.8° , 및 25.5° 지점에서 특징적 피크를 가진 것으로 특정된다.

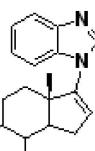


- [0138] 어떤 구현예에서, 본 발명은 화합물(1)의 결정성 형태이다(패턴 2): 화합물(1)은
2-세타 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴에서 약 14.4° , 16.1° , 19.1° 및 19.3° 지점에서 특징적 피크를 가지는 것으로 특정된다.

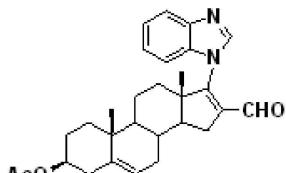


- [0139] 어떠한 구현예에서, 본 발명은 다음 화학식의 화합물  을 제조하기 위하여 디메틸포

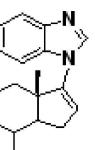
의 화합물,  과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법이다:

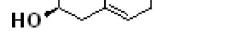


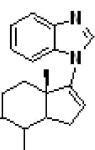
[0140] 어떠한 구현예에서, 본 발명은  화학식의 화합물을 제조하기 위하여 추가적으로 다음의

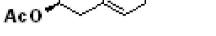


화학식의 화합물  을 N-메틸피롤리돈 내 10% 팔라듐 차콜과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법이다:



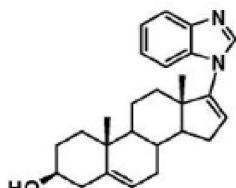
[0141] 어떠한 구현예에서, 본 발명은  화학식(I)의 화합물을 제조하기 위해 추가적으로 다음의



화학식의 화합물  을 메타놀릭 소듐 메톡사이드에 접촉시키는 단계를 포함하는 방법이다:

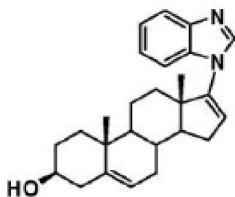
[0142] 어떠한 구현예에서, 큰 스케일 또는 제조 스케일로 방법을 수행한다. 어떠한 구현예에서, 큰 스케일은 약 1에서 약 10 kg까지의 스케일이다. 어떠한 구현예에서, 제조 스케일은 약 10kg 이상의 스케일이다. 어떠한 구현예에서, 제조 스케일은 약 10에서 1000 kg의 스케일이다. 어떠한 구현예에서, 제조 스케일은 약 10에서 100 kg의 스케일이다. 어떠한 구현예에서, 제조 스케일은 약 10에서 50 kg의 스케일이다. 어떠한 구현예에서, 제조 스케일은 약 33.4 kg의 스케일이다.

[0143] 어떠한 구현예에서, 본 발명은 화합물(1), 그의 약제학적으로 허용되는 염, N-옥사이드, 활성대사물, 프로드럭, 또는 용매화물의 치료학적-유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 객체에 투여하는 단계를 포함하는 전립선 암 치료방법이다:



[0144] 화합물(1), 상기 화합물(1)은 2-세타 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴에서 대략 다음의 지점에서 특징적 피크를 갖는 미세화된 결정성 형태이다: a. 13.1° 및 14.1° ; b. 17.2° , 18.5° , 및 19.1° , 및 선택적으로 약 16.2° , 및 29.6° ; c. 12.5° , 14.8° , 및 25.5° ; 또는 d. 14.4° , 16.1° , 19.1° 및 19.3° .

[0145] 어떠한 구현예에서, 본 발명은 환자에 대한 전립선 암 치료방법이고, 상기 방법은 화합물(1)의 치료학적-유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 객체에 투여하는 단계를 포함한다:

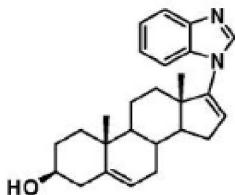


[0146]

화합물(1), 상기 화합물(1)은 2-세타 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴에서 대략 다음의 지점에서 특징적 피크를 갖는 미세화된 결정성 형태이다: a. 13.0° , 14.6° , 16.3° , 17.6° , 및 19.0° , 및 선택적으로 약 11.8° , 20.2° , 22.9° , 및 25.4° ; b. 13.1° 및 14.1° ; c. 17.2° , 18.5° , 및 19.1° , 및 선택적으로 약 16.2° , 및 29.6° ; d. 12.5° , 14.8° , 및 25.5° ; 또는 e. 14.4° , 16.1° , 19.1° 및 19.3° .

[0147]

어떠한 구현예에서, 본 발명은 환자에 대한 전립선 암 치료방법이고, 상기 방법은 화합물(1)의 치료학적-유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 객체에 투여하는 단계를 포함한다:

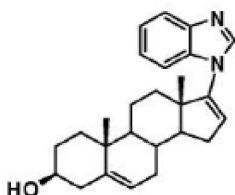


[0148]

화합물(1), 상기 화합물(1)은 2-세타 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴에서 대략 다음의 지점에서 특징적 피크를 갖는 미세화된 결정성 형태이다: a. 13.1° 및 14.1° ; b. 17.2° , 18.5° , 및 19.1° , 및 선택적으로 약 16.2° , 및 29.6° ; c. 12.5° , 14.8° , 및 25.5° ; 또는 d. 14.4° , 16.1° , 19.1° 및 19.3° .

[0149]

어떠한 구현예에서, 본 발명은 환자에 대한 전립선 암 치료방법이고, 상기 방법은 화합물(1), 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, N-옥사이드, 활성대사물, 프로드럭, 또는 용매화물의 치료학적-유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 객체에 투여하는 단계를 포함한다:

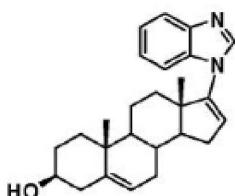


[0150]

화합물(1), 상기 화합물(1)은 2-세타 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴에서 대략 다음의 지점에서 특징적 피크를 갖는 미세화된 결정성 형태이다: a. 13.1° 및 14.1° ; b. 17.2° , 18.5° , 및 19.1° , 및 선택적으로 약 16.2° , 및 29.6° ; c. 12.5° , 14.8° , 및 25.5° ; 또는 d. 14.4° , 16.1° , 19.1° 및 19.3° .

[0151]

어떠한 구현예에서, 본 발명은 환자에 대한 전립선 암 치료를 위한 약제 제조에서 화합물(1)의 이용을 포함하며, 상기 약제는 화합물(1)의 치료학적-유효량을 포함한다:



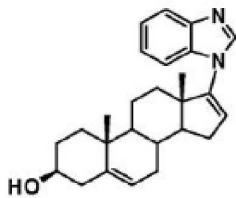
[0152]

화합물(1), 상기 화합물(1)은 2-세타 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴에서 대략 다음의 지점에서 특징적 피크를 갖는 미세화된 결정성 형태이다: a. 13.0° , 14.6° , 16.3° , 17.6° , 및 19.0° , 및 선택적으로 약 11.8° , 20.2° , 22.9° , 및 25.4° ; b. 13.1° 및 14.1° ; c. 17.2° , 18.5° , 및 19.1° , 및 선택적으로 약 16.2° , 및 29.6° ; d. 12.5° , 14.8° , 및 25.5° ; 또는 e. 14.4° , 16.1° , 19.1° 및 19.3° .

[0153]

어떠한 구현예에서, 본 발명은 환자에 대한 전립선 암 치료를 위한 약제 제조에서 화합물(1)의 이용을 포함하

며, 상기 약제는 화합물(1)의 치료학적-유효량을 포함한다:



[0154] 화합물(1), 상기 화합물(1)은 2-세타 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴에서 대략 다음의 지점에서 특징적 피크를 갖는 미세화된 결정성 형태이다: a. 13.1° 및 14.1° ; b. 17.2° , 18.5° , 및 19.1° , 및 선택적으로 약 16.2° , 및 29.6° ; c. 12.5° , 14.8° , 및 25.5° ; 또는 d. 14.4° , 16.1° , 19.1° 및 19.3° .

도면의 간단한 설명

[0155] 도 1은 화합물(1) 형태 I의 X-선 분말 회절(XRPD)을 나타낸다.

도 2는 형태 II를 포함하는 화합물(1)의 여러 형태의 X-선 분말 회절(XRPD)을 나타낸다.

도 3은 표준 조건 하 및 40°C에서 일주일 후의 양 조건에서의 화합물(1) 형태 III의 X-선 분말 회절(XRPD)을 나타낸다.

도 4는 온도가 증가함에 따라 패턴 5가 다른 패턴으로 전환되는 것을 보여주는, 화합물(1) 패턴 5의 X-선 분말 회절(XRPD)을 나타낸다.

도 5는 가열에 따라 형태 1로 돌아가는 것을 보여주는, 화합물(1) 패턴 2의 X-선 분말 회절(XRPD)을 나타낸다.

도 6은 다양한 온도에서 무정형 화합물(1)의 X-선 분말 회절(XRPD)을 나타낸다.

도 7은 화합물(1) 형태 I의 온도 기록도를 나타낸다.

도 8은 안드로겐 수용체에 결합하는 화합물(1)(화합물 5로 표시됨)을 보여주는 표이다.

도 9는 안드로겐 수용체의 레벨을 보여주는 웨스턴 블롯이다.

도 10은 제노그래프트 크기를 보여주는 선 그래프이다.

도 11은 본 명세서에 제시된 임상 연구의 다양한 상의 과정을 도표로 보여준다.

도 12는 상기 연구의 환자들에 대한 절차의 일정을 표로 만든 것이다.

도 13은 임상 연구 시간이 끝난 후의 환자에서 화합물(1)의 혈청 함량을 보여준다. 집단군은 도면의 위에서부터 나열된다.

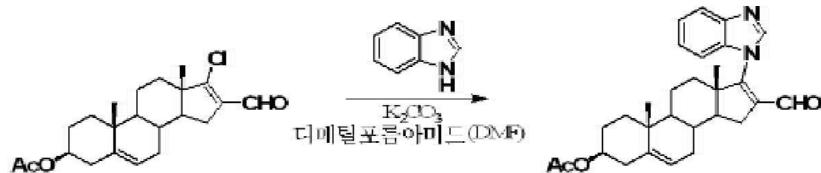
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

실시예

[0156] 하기의 실시예는 화합물(1)의 제조, 화합물(1)의 효능 및 안전성 시험에 대한 예시적인 방법들을 제공한다. 실시예는 단지 예시적인 목적으로만 제공되며, 본 명세서의 특허청구범위를 한정하는 것은 아니다. 본 명세서에 개시되고 청구되는 모든 방법들은 본 명세서의 개시사항을 고려하면 과도한 실험 없이 실시될 수 있다.

[0157] 당업자는 여러 변형들이 본 발명의 방법에 적용될 수 있고, 특허청구범위의 개념, 요지 및 범위를 이탈하지 않는 범위에서 본 명세서에 기재된 방법의 단계들 또는 단계의 시퀀스에서 변형이 적용될 수 있다는 것을 이해한다. 당업자에게 명확한 모든 유사 대체물 및 변형물은 첨부한 특허청구범위의 요지, 범위 및 개념 내에 포함되는 것으로 해석된다.

실시예 1: 화학식(1)의 화합물의 합성

[0160] 실시예 1A: 3- β -아세톡시-17-(1H-벤지미다졸-1-일)-16-포밀안드로스타-5,16-디엔의 합성

[0161]

[0162] 33.4 kg의 3- β -아세톡시-17-클로로-16-포밀안드로스타-5,16-디엔을 벤지미다졸 및 다이메틸포름아마이드(DMF) 내 포타슘 카보네이트와 혼합하고, 출발물질의 잔존량에 따라 결정되는 반응 완료시까지 가열하였다. 반응 완료 후, 반응을 억제시키기 위해 반응 혼합물을 냉각하고 냉각수와 혼합하였다. 반응이 억제된 반응 혼합물로부터 고상 물질을 분리하고 DMF와 물의 혼합물, 물, 희석된 수용성 염산, 물, 희석된 수용성 탄산수소나트륨 및 물로 순차적으로 세척하였다. 중간물질, 3- β -아세톡시-17-(1H-벤지미다졸-1-일)-16-포밀안드로스타-5,16-디엔을 건조하였다.

[0163] 실시예 1B: 3- β -아세톡시-17-(1H-벤지미다졸-1-일)안드로스타-5,16-디엔의 합성 및 정제

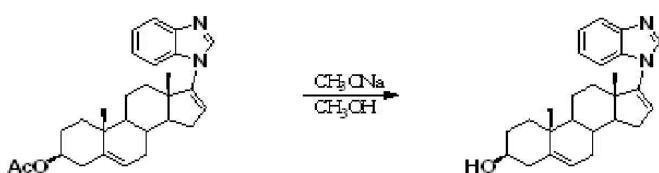
[0164]

[0165] 3- β -아세톡시-17-(1H-벤지미다졸-1-일)-16-포밀안드로스타-5,16-디엔을 N -메틸피롤리돈(NMP) 내의 10% 팔라듐 챠콜(Pd/C)과 혼합하고 반응물 내의 3- β -아세톡시-17-(1H-벤지미다졸-1-일)-16-포밀안드로스타-5,16-디엔/3- β -아세톡시-17-(1H-벤지미다졸-1-일)안드로스타-5,16-디엔의 비율에 따라 결정되는 반응 완료시까지 가열하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 냉각하였다. 황산 마그네슘을 첨가하고 결과 혼합물을 여과하였다. 여과물에 물을 첨가한 후 결과 혼합물을 교반하였다. 고상의 크루드 3- β -아세톡시-17-(1H-벤지미다졸-1-일)안드로스타-5,16-디엔을 물/NMP 혼합물로부터 분리하고, 물과 메탄을 혼합물로 세척하고, 건조시킨 후 포장하였다.

[0166]

상기의 크루드 3- β -아세톡시-17-(1H-벤지미다졸-1-일)안드로스타-5,16-디엔을 에틸 아세테이트에 용해하여 정제하였다. 이 혼합물의 부피를 진공 증류로 감소시켰다. 상기 결과 혼합물을 냉각하고, 고상 물질을 분리하여, 차가운 에틸 아세테이트로 세척하고, 진공 상태에서 건조시켰다. 어떠한 구현예에서, 불순물 레벨을 결정하기 위하여 시료에 대하여 인-프로세스 테스트를 하였다. 불순물 레벨이 허용치가 아닌 경우, 재결정 과정을 반복하였다.

[0167]

실시예 1C: 3- β -하이드록시-17-(1H-벤지미다졸-1-일)안드로스타-5,16-디엔의 합성 및 정제

[0168]

[0169] 3- β -아세톡시-17-(1H-벤지미다졸-1-일)안드로스타-5,16-디엔을 메탄을 내의 소듐 메톡사이드와 혼합하고 남아있는 3- β -아세톡시-17-(1H-벤지미다졸-1-일)안드로스타-5,16-디엔의 양에 따라 결정되는 반응 완료시까지 가열하였다. 반응 완료 후, 반응을 억제시키기 위해 반응 혼합물을 냉각하고 물과 혼합하였다. 상기 결과 물 슬러리를 교반하고 나아가 냉각하였다. 고상의 크루드 3- β -하이드록시-17-(1H-벤지미다졸-1-일)안드로스타-5,16-디엔을 반응이 억제된 반응 혼합물로부터 분리하고, 물과 메탄을 혼합물에 의해 세척하며, 그 후 세척액이 중성이 될 때까지 물로 세척하고, 건조시킨 후 포장하였다.

[0170]

상기의 크루드 3- β -하이드록시-17-(1H-벤지미다졸-1-일)안드로스타-5,16-디엔은 메탄올과 에틸 아세테이트의

혼합물에 녹여 정제하였다. 상기 물질은 용매 교환에 의해 메탄올/에틸 아세테이트 용액에서 에틸 아세테이트 하나만으로 전환되었다. 상기 결과 혼합물을 냉각하고, 고상 물질을 분리하여, 차가운 에틸 아세테이트로 세척하고, 진공 상태에서 건조시켰다. 어떠한 구현예에서, 불순물 레벨을 결정하기 위하여 시료에 대하여 인-프로세스 테스트를 하였다. 불순물 레벨이 허용치가 아닌 경우, 재결정 과정을 반복하였다.

[0171] 실시예 2: 화합물(1)의 결정성 다양

[0172] 실시예 2A: 기구 및 방법론

X-선 분말 회절(XRPD): 자동-시료 위치 측정을 위하여 Cu K α 방사선 (40 kV, 40 mA), 자동화된 XYZ 단계, 레이저 비디오 현미경을 사용하는 Bruker AXS C2 GADDS 회절분석기와 HiStar 2차원 영역 검출기에서 X-선 분말 회절 패턴을 수집하였다. X-선 광학은 하나의 G다층 거울과 0.3 mm의 핀홀 분광기와 커플링으로 구성하였다.

빔 발산, 예를 들어 시료에서 X-선 빔의 효과적인 크기는 약 4 mm였다. $\Theta-\Theta$ 연속 스캔 모드를 적용하였고, 이 경우 3-30° 2 Θ 의 효과적인 2 Θ 범위를 주는 20 cm의 시료-탐지기 거리를 주었다. 전형적으로 시료를 X-선 빔에 1백20초 동안 노출하였다. 데이터 수집에 사용되는 소프트웨어는 WNT 4.1.16을 위한 GADDS이었고, Diffrac Plus EVA v 9.0.0.2 또는 v 13.0.0.2를 사용하여 데이터 분석 및 발표를 하였다. 분쇄하지 않은 상태로 입수한 파우더를 사용하여 플랫 플레이트 표본으로 주위 조건 하에서의 시료 런(sample run)을 준비하였다. 비-주위 조건 하에서의 시료 런을 열-전도 화합물로 실리콘 웨이퍼에 마운팅 하였다.

$^1\text{H-NMR}$: NMR 스펙트럼은 자동 샘플러가 장착된 Bruker 400MHz 기기에 의해 수집하고 DRX400 콘솔에 의해 제어하였다. 표준 Bruker 탐재 실험이 이용되는 Topspin v 1.3(패치 레벨 8)으로 실행되는 ICON-NMR v4.0.4 (빌드 1)을 사용하여 자동화 실험을 실시하였다. 일반적이지 않은 분광법의 경우, Topspin의 단독 사용을 통해 데이터를 획득하였다. 달리 명시하지 않는 한, 시료는 d_6 -DMSO 내에 준비하였다. 오프-라인 분석은 ACD SpecManager v 12.00 (빌드 29094)을 사용하여 실시하였다.

시차 스캐닝 열량 측정(DSC): DSC 데이터는 50 위치 자동 샘플러가 장착된 TA 기기 Q2000에서 수집하였다. 상기 기구는 인증된 인듐을 사용하여 에너지 및 온도 교정을 위해 보정되었다. 전형적으로, 각 시료 0.5-3 mg을, 핀-홀드 알루미늄 팬에서, 25 °C에서 250 °C 까지 $10\text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ 속도로 가열하였다. 50 ml/min 속도의 질소 퍼징을 시료 상에 유지하였다.

열-중량 분석(TGA): TGA 데이터는 16 위치 자동 샘플러가 장착된 TA 인스트루먼츠 Q500 TGA에서 수집하였다. 전형적으로, 각 시료 5-30 mg을, 중량 산정된 백금 도가니 및 알루미늄 DSC 팬(pan)에 적재하고, 주위 온도에서 300 °C 까지 $10\text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ 로 가열하였다. 60 ml/min 속도의 질소 퍼징을 시료 상에 유지하였다.

중량 증기 수착(GVS): 수착의 등온선은 SMS DVS 고유 수분 수착 분석기를 사용하여 획득하고, SMS 분석 Suite 소프트웨어에 의해 제어하였다. 시료 온도를 계측기 제어에 의해 25°C로 유지하였다. 습도를 200 ml/min의 총 유속으로 건습 질소의 혼합 흐름에 의해 제어하였다. 시료 부근에 위치한, 보정된 Rotronic 프로브(1.0-100 %RH의 동적 범위)에 의해 상대 습도를 측정하였다. 미량 저울(정확도±0.005 mg)에 의해 %RH의 함수로 시료의 무게 변화, (질량 완화)를 지속적으로 감시하였다. 시료 5-20 mg은 주위 조건 하에서 중량 산정된 메쉬 스테인리스 바구니에 배치하였다. 40 %RH, 25°C(전형적인 실내 조건)에서 시료를 적재 및 비적재하였다. 수분 수착 등온선을 아래와 같이 수행하였다:

표 1

파라미터	값
흡착 - 스캔 1	40 - 90
탈착 / 흡착 - 스캔 2	90 - 0, 0 - 40
간격(%RH)	10
스캔 수	2
유속($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$)	200

온도(℃)	25
안정성(℃·min ⁻¹)	0.2
수착 시간(시간)	6시간 중지

[0180] HPLC에 의한 화학적 순도 결정: 순도 분석은 다이오드 어레이 검출기가 장착되고 아래 기재된 두 가지 방법 중 하나를 사용하는 ChemStation 소프트웨어 vB.02.01-SR1을 사용한 Agilent HP1100 시리즈 시스템에서 수행하였다.

표 2

시료 분리	아세토나이트릴 0.5 mg/ml:물 1:1(달리 명시하지 않는 한)		
컬럼:	Supelco Ascentis Express C18, 100 x 4.6 mm, 2.7 μm		
컬럼 온도(℃):	25		
주입(μl):	5(달리 명시하지 않는 한)		
파장, 주파수(nm):	255, 90 nm		
유속(ml/min):	2.0		
단계 A:	수중에서 0.1 % TFA		
단계 B:	아세토나이트릴 중에서 0.085 % TFA		
시간표:	시간(min)	단계 A %	단계 B %
	0	95	5
	6	5	95
	6.2	95	5
	8	95	5

[0182] 편광 현미경(PLM): 시료는 이미지 포착을 위한 디지털 비디오 카메라를 가진 Leica LM/DM 편광 현미경에서 연구하였다. 소량의 각 시료를 유리 슬라이드에 위치시키고, 액침유에서 마운팅 한 다음 유리 슬립으로 덮었으며, 가능한 한 개별 입자들로 분리하여 배치하였다. λ 허위-색채 필터와 커플링 하여, 적절한 배율과 부분 편광으로 상기 시료를 관찰하였다.

[0183] 실시예 2B: 무정형의 화합물(1)의 분리

[0184] 화합물(1)을 터트-부탄올에서 용해하였다. 시료를 여과, 냉동 및 동결건조 하여 동결건조 공정의 대상으로 하였다. 고상 물질을 수집하고, XRPD, ¹H-NMR, 조정된 DSC, HPLC 순도 및 광학 현미경으로 특정하였다. 재현성을 확인하기 위해 비정형 불질의 분리를 반복하였다. 도 6은 동결건조에 의해 획득한 고상 물질의 XRPD이다.

[0185] 실시예 2C: 화합물(1)의 형태 I의 분리 및 분석

[0186] 화합물(1)을 메탄올에서 용해하였다. 용액의 메탄올은 증발하고 그 결과 고상 물질을 수집하고 XRPD, ¹H-NMR, DSC, HPLC 순도 및 광학 현미경에 의해 특정하였다. 도 1은 형태 I의 XRPD이다. TGA에 의한 형태 I의 열분석은 10°C/min 가열 속도로 수행하였다. 결정성 비-용매화 형태의 물질임을 나타내는 TGA 서모그램(도 7)에서의 중량 감소는 관찰되지 않았다. 시료의 분해는 ~230°C에서 시작하였다. DSC 분석(도 7)은 196°C(91.7 J/g)에서 화합물(1)의 녹는점을 나타내는 급격한 흡열을 보여주었다(형태 I).

[0187] 실시예 2D: 화합물(1)의 패턴 2의 분리 및 분석

[0188] 형태 I 화합물(1)을 주위 조건 하 큐멘에서 슬러리화 하였다. 혼합물은 70시간 동안 50 °C/상온 가열-냉각 주기(8시간 주기)에서 숙성하였다. 상기 고상 물질을 여과하고 XRPD에 의해 분석하였다. 24시간 동안 약

35 °C의 진공 오븐에서 건조한 후 또 다른 XRPD 분석을 수행하였다. 고상 물질의 $^1\text{H-NMR}$ 분석(패턴 2)은 ~0.2 eq.의 큐멘 함량을 보여주었다.

[0189] 실시예 2E: 화합물(1)의 패턴 5의 분리 및 분석

비정형성 화합물(1) 주위 조건 하 큐멘에서 슬러리화 하였다. 혼합물을 70시간 동안 50 °C/상온 가열-냉각 주기(8시간 주기)에서 숙성하였다. 상기 고상 물질을 여과하고 XRPD에 의해 분석하였다. 24시간 동안 약 35 °C의 진공 오븐에서 건조한 후 또 다른 XRPD 분석을 수행하였다. 고상 물질의 $^1\text{H-NMR}$ 분석은 잔류 용매가 없음을 보여주었다. GVS 실험은 50% 상대 습도에서 하이드레이트(패턴 5)의 존재를 보여주었다.

[0191] 실시예 2F: 화합물(1)의 형태 II의 분리 및 분석

패턴 5 화합물(1)을 GVS에 의하여 약 40%의 이하의 상대 습도로 탈수하였다. XRPD 분석은 형태 II를 나타내기 위해 비-용해성 결정체에서 수행하였다.

[0193] 실시예 2G: 화합물(1)의 형태 III의 분리 및 분석

수화물 시료를 10 °C/min 속도로 약 200 °C까지 가열하고 온도 종점에서 약 5분 동안 가열함으로써, 패턴 5 화합물(1)을 녹였다. 이후 시료를 냉각하였다. $^1\text{H-NMR}$ 분석은 시료가 온도에 의해 영향을 받지 않는다는 화학적 완전성을 확인하기 위해 수행하였다. 비-용매화 결정체에 대하여 XRPD 분석을 실시하여 형태 III를 확인하였다.

[0195] 실시예 3: 약제학적 조성

[0196] 실시예 3A: 경구 조성

경구 운반을 위한 약제학적 조성 준비를 위하여, 화학식(1)의 화합물을 벌크 밀도는 약 0.20 g/ml, 탭 밀도는 약 0.31 g/ml를 가지도록 미소화 하였다. 미소화된 화합물 90 mg을 경구 투여에 적합한 크기인 "3" 캡슐에 채워 포장하였다.

[0198] 실시예 3B: 경구 조성

경구 운반을 위한 약제학적 조성 준비를 위하여, 화학식(1)의 화합물을 벌크 밀도는 약 0.20 g/ml, 탭 밀도는 약 0.31 ng/ml를 가지도록 미소화 하였다. 미소화된 화합물 325 mg을 경구 투여에 적합한 크기인 "00" 캡슐에 채워 포장하였다.

[0200] 실시예 3C: 경구 조성

경구 운반을 위한 약제학적 조성 준비를 위하여, 90 mg의 화학식(1)의 화합물을 락토오스 200 mg과 1% 마그네슘 그테아레이트와 혼합한다. 상기 화합물을 혼합하고 경구 투여에 적합한 정제로 직접적으로 압축시킨다.

[0202] 실시예 3D: 비경구 조성

주입에 의한 투여에 적합한 비경구 제약 조성 준비를 위해, 화학식(1)의 화합물의 수용성 소금 100 mg은 DMSO에 용해된 후 0.9 % 멸균 염수 10 ml와 혼합한다. 주입 투여에 적합한 투여량 단위 형태에 상기 혼합물을 넣는다.

[0204] 실시예 4: 인 비트로 약리학적 연구

[0205] 실시예 4A: 안드로겐 수용체 결합 분석

변이된 AR(384 nM의 IC₅₀)을 발현하는 안드로겐 민감성 인간 전립선 암 세포주(LNCaP), 및 야생형 AR(845 nM의 IC₅₀)을 발현하는 세포 내의 표지된 R1881(안드로겐 아고니스트)을 사용하여 안드로겐 수용체 경쟁 결합을 결정하였다. 도 8은 상기 두 종류의 AR과의 결합에 대하여, 화합물(1)(화합물 5로 표시됨)이 처리량-의존 방식으로 상기 표지된 R1881과 효과적으로 경쟁함을 보여준다.

[0207] 실시예 4B: 리아제(Lvase) 활성 억제

형질전환 E. coli에 의해 발현된 온전한 CYP17을 효소원으로 분리 및 정제하였다. 방사성동위원소로 표지한 17 α-하이드록시프레그네놀론을 기질로 이용하였다. CYP17의 활성은, 기질의 C-21 사이드 체인이 절단되는 동안 형성된 3종 수소화된 아세트산의 양에 의해 측정하였다. 도 8은 상기 화합물(1)(화합물 5로 표시됨)이 CYP17에 대하여 300.0 nM의 IC₅₀ 값을 나타냄을 보여준다.

[0209] 실시예 4C: 전립선 암 세포주의 테스토스테론-유도성 증식의 억제

인간의 전립선 암 세포주(LNCaP 및 LAPC-4)를 배지에서 배양하고 1 nM 디하이드로테스토스테론(DHT)으로 자극하였다. 상기 DHT의 농도가 전립선 암 세포의 증식을 자극하였다. 화합물(1)의 첨가는, 본 실험에서 양성 대조군으로 사용된 Casodex과 비슷한 방식으로, 테스토스테론의 투여량 의존적 억제를 야기하였다.

[0211] 실시예 4D: 전립선 암 세포주 내 안드로겐 수용체(AR)의 분해

배양된 세포의 모든 단백질 합성을 억제하기 위해 인간의 전립선 암 세포주(LNCaP)에 사이클로헥시마이드를 추가하였다. AR 단백질에 대한 단일클론 항체로 단백질 추출물을 검사하였을 때, 사이클로헥시마이드 단독 처리는 시간 의존적 방식으로 AR 레벨을 감소시켰다. 도 9에서, 상기 배양물에 화합물(1)을 첨가한 결과 배양 시간에 따라 매우 큰 비율로 AR 단백질이 감소하였다.

[0213] 실시예 5: 인 비보 약리학적 연구**[0214] 실시예 5A: 중증 합병 면역결핍증(SCID) 마우스에서 인간 전립선 암 제노그래프트 성장의 억제**

LAPC4 전립선 암 세포 종양의 제노그래프트를 SCID 마우스에 이식하였다. 종양을 갖는 마우스에 화합물(1) 50 mg/kg 체중(BW)의 피하(SC) 투여를 일일 2회씩하였다. 종양의 크기를 매주 측정하고 전달 매개체인 Casodex를 받은 대조군 마우스 또는 단독의 거세와 비교하였다. 도 10은 거세가 대조군과 비교할 때 최종 종양 부피의 상당한 감소로 이어짐을 보여준다. 화합물(1)을 처리한 마우스는 거세에 비하여 유사하거나 더욱 확실한 감소를 보였다.

[0216] 실시예 6: 거세 저항성 전립선 암의 화학요법으로부터 고통 받는 환자 치료에 화합물 1의 이용**표 3**

후원자/회사명: 주식회사 Tokai 제약.
조사 물질명: 화합물 1
유효성분명: 화합물 1
임상시험 표제: 임상 1/2상, 투여량 단계적 확대, 거세 저항성 전립선 암 화학요법 치료에 대한 화합물 1의 선택된 투여량 비교 임상시험
연구 약자: ARMORI: 반응을 위한 안드로겐 수용체 조절 최적화(Androgen Receptor Modulation Optimized For Response)
임상 지역: 미국 내 약 5개 지역

주요 연구관: 몽고메리 박사 및 타플린 박사 임상 기간: 과제 당 최대 117일 [스크리닝을 위한 최대 28일 및 처리(1 또는 임상 2상)를 위한 최대 89일 포함]	개발 단계: 임상 1/2
목적:	
임상 1상	
<p>임상 1상 단계의 목적은 허용 안전성 프로파일을 제공하는 TOK-001의 투여량(들)을 찾는 것이다. 허용 안전성 프로파일은 < 35% 의 투여량 제한독성(DLT) 비율을 갖는 투여량으로 정의된다.</p>	
임상 2상	
<p>임상 1상 단계의 목적: a. 상기 도출된 투여량(들) 각각의 생물학적 신호 평가. b. 허용 안전성 프로파일 확인.</p>	
방법론:	
<p>본 임상시험은 두 단계로 나누어진다: 임상 1상(투여량 단계적 상승), 이에 이어지는 임상 2상(선택된 투여량 비교); 자격 환자에 대하여 임상시험의 임상 1상 및/또는 2상 완료 뒤 선택적인 확장 단계가 있다. 스크리닝은 첫 번째 치료 방문의 28일 내에 이루어진다. 환자는 하루에 한 번, 저녁 식사와 함께, 12주 동안 화합물 1을 투여한다. 심리관은 격주 방문하고(격주 방문 사이에 안전성 실험실 테스트를 위한 추가 방문), 환자는 12주의 투여 기간이 종료된 때 임상시험 결과 방문을 위해 돌아가게 된다. 자격 환자는 그 후 지속 치료를 위한 확장기에 들어가는 것이 허용된다.</p>	
임상 1상	
<p>이는 투여량 단계적 확대 일정이며, 이에 있어서 투여량 당 최대 6명(3명 이하는 불가)의 환자를 목표대상으로 세가지 투여군을 등록한다. 그룹들은 단계적으로 확대되는 투여량(650, 1300, 1950 mg의 화합물 1)으로 치료한다. 낮은 투여군에서 만난 초기 세 환자들 이후의 단계적 확대를 위하여 후속 투여군들(신규 환자)의 등록이 가능하고, 기준이 제공된다. ≤ 35%의 진정한 DLT 비율을 허용치로 간주한다. 투여량-조사 규칙은 이를 기반으로 하고, 임상 1상 단계의 목표는 허용되는 진정한 DLT 비율이 가장 높은 투여량을 파악하는 것이다. DLT는 가능한 대로, 아마도, 또는 명확히 화합물 1과 관련된 것으로 간주되는 등급 3 또는 그 이상의 부작용(AE)으로 정의한다. 임상 1상 데이터 검토는 임상 2상에 대한 투여량 선택으로 완료한다. 안전성과 생물학적 신호를 뒷받침하는 최대 12 주 동안의 데이터는 임상 2상의 투여량(들) 선택에 활용한다.</p>	
임상 2상	
<p>임상 2상 연구를 위해 최대 두 투여량을 선택한다. 각 암(arm)에 스무명(20)의 신규 환자를 등록한다. 만약 두 암이 선택된 경우, 환자들을 상기 두 암에 무작위로 배정한다(최대 40명의 환자). 본 샘플 크기에 대한 근거는 개요의 통계 방법 부분을 참조하라. 임상 1상 내에서, DLT는 가능한 대로, 아마도, 또는 분명히 화합물 1과 관련된 것으로 간주되는 등급 3 또는 그 이상의 부작용(AE)으로 정의한다.</p>	
확장 투여	
<p>확장된 투여는 12주의 임상시험이 완성된 환자에게 제안한다. 환자는 자격이 되기 위해 임상시험 약물을 견뎌야 하고 진행의 징후가 보이지 않아야 한다. 자격 환자들에 대해 확장 투여 기간 3개월을 이용한다.</p>	
임상 지역: 미국 내 5개 지역	
환자 수(계획): 약 50	
결과를 위한 주요 기준:	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 투여 일정, 모든 임상시험 방문 및 승인에 대한 보고서, 사용, 건강 및 연구 임상시험 정보의 공개에 대하여 순응한다는 동의를 제공하는 서명 정보 동의서(ICF) 2. 남자 나이 ≥ 18세. 3. 조직학적으로 또는 세포학적으로 확인된 전립선의 선암(신경내분비 분화 또는 소세포 조직학 제외). 4. 적어도 두 개의 연속적인 경우, 적어도 일주일 간격, 가장 최근의 PSA 레벨 $\geq 5 \text{ ng/mL}$을 나타내는 전립선 특이 항원(PSA) 레벨로 정의된, 안드로겐 제거 치료에도 불구하고 진행하는 질병. 5. 성선자극호르몬-분비 호르몬(gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 아날로그 또는 고환절제술과 함께 진행되는 생식선 안드로겐 차단 요법. 고환절제술을 받지 않은 환자는 효과적인 GnRH 아날로그 치료가 유지되어야 함. 6. 동부 협동 종양학 그룹(ECOG) 전신상태 0 또는 I. 7. > 12 주의 기대 수명. 8. 다수의 캡슐을 삼킬 수 있는 능력. 	

배제에 대한 주요 기준:

1. 등록 < 4 주 전 실험적 치료와 관련된 다른 임상 시험에 참여.
2. 다음 중 하나 또는 그 이상을 가진 전이성 환자:
 - a. 간장 관련
 - b. 적극적인 통증 관리가 필요한, 전이종양의 확인된 방사선 증거와 연관된 뼈 통증
 - c. 비간장 전이종양(내장 전이종양의 명백한 문서 증거가 없으면, 폐 혹 및 인접한 추가 결절 질환을 제외)
3. 다음의 약물 :
 - d. MDV3100, 아비라테론 또는 TAK700에 의한 종전 치료
 - e. 케토코나졸에 의한 종전 치료
 - f. 화학 요법에 의한 종전 치료
 - g. 등록 ≤ 4 주 전까지 완료된 이전 방사선 치료
- H. 등록 ≤ 4 주 전 PSA 레벨을 감소하는 것으로 알려진 다른 치료[Megace(메게스톨 아세테이트), Proscar(피나스테라이드), Propecia(피나스테라이드), Avodart(두타스테라이드), Eulexin(플루타미드)의 모든 투여량 포함, Casodex(비칼루타미드), Nilandron(니루타미드), Aldactone(스페로노락톤), Cytadren(아미노글루에티미드), 에스트로겐, PSA 레벨 감소하는 것으로 알려진 모든 허브 제품(예: 톱야자 등), 또는 모든 전신성 코르티코스테로이드(도카이 의료 자문가 또는 의료 감시원 재량)]
- i. 등록 ≤ 4 주 전 심실 부정맥에 대한 안티-부정맥 요법에 의한 치료
- j. 등록 ≤ 4 주 전 Coumadin(와파린 소듐) 요법에 의한 치료
- k. 등록 ≤ 1 주 전 Lasix(푸로세미드) 또는 Zaroxolyn(메톨라존)에 의한 치료
- l. 등록 ≤ 1 주 전 스타틴에 의한 치료 [참고 : Zetia™(에제티미브)는 제외되지 않음]
- m. 등록 ≤ 4 주 전 삼환계 항우울제(TCAs)에 의한 치료
4. 다음과 같은 실험 결과:
- n. 테스토스테론 > 50 ng/dl
- o. 혈청 크레아티닌 > 1.5x 정상의 상한(ULN)
- p. 빌리루빈 > 1.5x ULN (참고: 길버트 증후군으로 인해 빌리루빈이 상승한 환자는 제외되지 않음)
- q. 아스파테이트 아미노전이효소(AST) 및/또는 알라닌 아미노전이효소(ALT) > 1.5x ULN
- r. 혜모글로빈 ≤ 9.0 g/dl
- s. 절대적 호중구 카운트(ANC) ≤ 1.5 x 10⁹/L
- t. 혈소판 ≤ 100 x 10⁹/L
- u. 혈청 칼륨(K⁺) < 3.5 mmol/L
5. 다음과 같은 의료 조건:
- v. 뉴욕 심장 협회 클래스 III 또는 IV 울혈성 심부전
- w. 심근 경색(등록 전 6 개월 이내)
- x. 활성 협심증
- y. B형 간염 또는 C형 간염 병력
- z. 알려진 인체 면역 결핍 바이러스(HIV) 감염
- aa. 제어되지 않는 고혈압(수축기 혈압 > 150 mmHg 또는 확장기 혈압 > 95 mmHg의 적어도 두 경우 측정으로 정의됨)
- bb. 부신피질 기능저하증 또는 고알도스테론증 병력
- cc. 외관상 미네랄로코르티코이드 과잉(AME) 병력 또는 흑감초 과민증 병력
- dd. 화합물 1의 흡수를 방해할 수 있는 위장 장애 또는 위 우회술
- ee. 전신성 치료가 필요한 심각한 활성 감염 또는 제어되지 않는 비악성 의료 질병
- ff. 치료된 비-흑색종 피부암 이외의 2차 악성 종양의 모든 병력(과거 5 년간)
- gg. 활성 또는 제어되지 않는 자가 면역 질환
- hh. 활성 담낭 장애
6. 연구관의 견해 내인 모든 신체적 또는 정신적 조건, 또는 사회적 상황이 임상시험 절차 준수를 위한 환자의 능력을 방해할 수 있다.
7. 임신 가능한 여성과 성 접촉이 있어 경구 피임약 사용을 꺼려하는 남자.

임상시험 약물, 투여량 및 투여방식:**일상 1상**

초기 목적 세 투여군:

650 mg 화합물 1.

1300 mg 화합물 1.

1950 mg 화합물 1.

내부 모니터링 위원회(IMC)에 의해 완성되는 리뷰에 따라 이러한 투여군이 높거나 낮은 투여군, 또는 중간 투여군에 대하여 투여량을 단계적으로 높이거나 낮추는 조정을 할 수 있다.

일상 2상

최대 두 투여군이 선택된다.

확장 단계

임상 1상 동안은, 확장 투여를 배정된 투여량에 계속한다. 임상 2상 동안은, 확장 투여를 선택된 임상 2상 투여량으로 한다. 임상 2상에 이어 확장 투여량(들)은 임상 1상 및 임상 2상 데이터를 검토 후 결정한다. 모든 투여는 식사와 함께 하루에 한 번씩 경구 투여한다. 첫 투여량은 임상 현장에서, 10:00와 14:00 사이에 음식과 함께 투여한다; 모든 후속 투여는 저녁과 함께 17:00와 21:00 사이에 투여한다.

치료 기간:

12 주, 적합 환자에 대한 확장 투여 기간 추가

방문 일정:

임상 1상과 임상 2상 모두 최초 12 주 동안의 동일한 일정을 포함:

스크리닝/등록.

치료 시작.

2 주마다 방문, 워크-오프 블리드 랩.

임상시험 결과 방문 (12 주).

참고 : 확장 방문 일정은 매 4 주이다.

평가 기준:**안전성**

- * AEs의 발생률.
- * 다음과 같은 추가 안전 매개 변수의 기준 변경: 임상 실험실 평가, 신체 검사, 생체 신호 및 12-리드 심전도(ECGs).
- * 치료 준수율.

효능

환자의 백분율이 PSA에서 12 주에 대한 기준선으로부터 50%

또는 그 이상 감소, 또는 PSA 최하점(먼저 도달하는 것)

컴퓨터 단층촬영(CT)/자기 공명 영상법(MRI) 및 뼈 스캔의 변화.

고형성 종양(RECIST)의 반응 평가 기준에 의한 진행.

추가적인 특수 실험의 기준선으로부터의 변화.

종양 내 안드로겐 수용체(AR) 단백질, 테스토스테론

및 디하이드로테스토스테론(DHT)의 기준선으로부터의 변화(생검 집합 내).

진행 시간(TTP), 무진행 생존(PFS) 및 전반적인 생존(OS)

통계 방법:

달리 명시하지 않는 한, 모든 통계적 검사는 5 % 유의 레벨에서 두-단면 검사를 사용하여 수행한다. 임상 1/2상 시험이므로 최종 분석에서 다수의 종점 및 방문자에 대한 다중 비교 수정은 수행하지 않으며; 분석은 주로 설명적이다. 임상시험 변수는 기술통계학(연속 변인에 대한 N, 평균, 표준 편차, 중간값, 최소값, 최대값, 및 명목 변인에 대한 빈도 및 백분율)로 요약한다. 신체 시스템, 관련성, 심각성에 의한 모든 AEs를 경험한 환자의 빈도를 수와 백분율을 사용하여 각 치료 그룹에서 요약한다. 임상 실험실, ECG 및 생체 신호 매개 변수의 기준선으로부터의 변화는 치료 그룹과 방문자에 의해 계산한다. 주요 효능 종점은 환자의 백분율이 PSA에서 12 주에 대한 기준선으로부터 50% 또는 그 이상 감소, 또는 PSA 최하점(먼저 도달하는 것)이다. 빈도 및 백분율은 각 치료 그룹에 대해 계산한다. 주요 분석은 또한 순응군 인구를 사용하여 반복한다. 전체 응답 비율은 각 치료 그룹에서 RECIST를 사용하여 계산한다. 생검 집합의 CT/MRI 및 뼈 스캔, 추가적인 특수 실험실, 그리고 종양 내 매개 변수들(종양 내 AR 단백질, 테스토스테론 및 DHT)의 기준선으로부터의 변화는 치료 그룹과 방문자로 계산한다. TTP, PFS 및 OS를 확장 종점으로 간주 한다. 제 1 일의 0 시간($C_{0\text{hrs}}$)과 4 시간($C_{4\text{hrs}}$) 및 추후 방문 가능 시점의 혈장 농도를 결정한다.

[0218]

개요

[0219]

용어의 약어 및 정의 목록

[0220] 표 1에 나열된 약어는 본 임상시험의 프로토콜에 사용된다.

豆 4

[0221]

약어	정의
ADL	일상 생활 활동(Activities of daily living)
AE	부작용(Adverse event)
ALT	알라닌 아미노 전이효소(Alanine aminotransferase)
AME	외관상 미네랄로코르티코이드 과잉(Apparent mineralocorticoid excess)
ANC	호중구 수(Absolute neutrophil count)
AR	안드로겐 수용체(Androgen receptor)
AST	아스파테이트 아미노전이효소(Astpartate aminotransferase)
AUC	곡선 아래 면적(Area under the curve)
CBC	혈액 검사(Complete blood count)
CLIA	임상 실험 개선 개정(Clinical Laboratory Improvement Amendments)
C _{0hrs}	0시간의 혈장 농도(Plasma concentration at 0 hours)
C _{4hrs}	4시간의 혈장 농도(Plasma concentration at 4 hours)
Cmax	최대 농도(Maximum concentration)
COPD	만성 폐쇄 폐질환(Chronic obstructive pulmonary disease)
CR	완벽한 응답(Complete response)
CRPC	거세 저항성 전립선 암(Castration resistant prostate cancer)
CT	컴퓨터 단층촬영(Computed tomography)
CTCAE	부작용에 대한 일반적 용어 기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CYP 17	C17 α-하이드록실라아제/C17,20-라이아제(C17 α-hydroxylase/C17,20-lyase)
DHEA	디하이드로에피안드로스테론(Dehydroepiandrosterone)
DHT	디하이드로테스토스테론(Dihydrotestosterone)
DLT	용량제한독성(Dose limiting toxicity)
ECG	심전도(Electrocardiogram)
ECOG	동부 협동 종양학 그룹(Eastern Cooperative Oncology Group)
eCRF	전자 사례 보고서 양식(Electronic case report form)
EDTA	에틸렌디아민테트라아세틱애시드(Ethylenediaminetetraacetic acid)
FDA	식품 의약품 안전청(Food and Drug Administration)
GCP	좋은 임상 실습(Good Clinical Practice)
GGT	감마 글루타밀 전이효소(Gamma glutamyl transferase)
GnRH	성선자극호르몬-분비 호르몬(Gonadotropin-releasing hormone)
HDPE	고밀도 폴리에틸렌(High density polyethylene)
HIV	인체 면역결핍 바이러스(Human immunodeficiency virus)
HTRE	간장 독성 관련 행사(Hepatic toxicity related event)
ICH	화합에 관한 국제회의(International Conference on Harmonization)
ICF	정보 동의서(Informed consent form)
IEC	독립 윤리 위원회(Independent Ethics Committee)
IMC	내부 모니터링 위원회(Internal Monitoring Committee)
IND	연구 신약(Investigational New Drug)
IRB	기관 검토 위원회(Institutional Review Board)
ITT	배정된 대로 폐험자군(Intent-to-treat)
IWRS	상호작 웹 반응 시스템(Interactive Web Response System)
K2EDTA	디포타슘 에틸렌디아민테트라아세틱 애시드(Dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid)
LH	황체형성 호르몬(Luteinizing hormone)
MCH	평균적혈구혈색소량(Mean corpuscular hemoglobin)
MCV	평균적혈구용적(Mean corpuscular volume)
MedDRA	규제 위원회 의학 사전(Medical Dictionary of Regulatory Activities)
MOA	행동 메커니즘(Mechanism of action)
MRI	자기 공명 영상(Magnetic resonance imaging)
NE	평가되지 않음(Not evaluated)
NOAEL	최대무작용약량(No-observable-adverse-effect-level)
ORR	전체 응답 비율(Overall response rate)

OS	전반적인 생존(Overall survival)
PCF	전립선 암 재단(Prostate Cancer Foundation)
PD	진행성 질환(RECIST 응답 기준)(Progressive disease (RECIST response criteria))
PFS	무진행 생존기간(Progression-free survival)
PI	주요 연구관(Principal Investigator)
PK	약물 동력학(Pharmacokinetics)
PP	순응군(Per protocol)
PR	부분 응답(Partial response)
PSA	전립선 특이 항원(Prostate specific antigen)
RECIST	고형성 종양의 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
SAE	심각한 부작용(Serious adverse event)
SAP	통계 분석 계획(Statistical Analysis Plan)
SCID	심각한 통합된 면역결핍(Severe combined immunodeficiency)
SD	표준 편차(Standard deviation)
SD	안정적 질병(RECIST 반응 기준)(Stable disease(RECIST response criteria))
SDV	원본 데이터 검증(Source Data Verification)
SoC	치료의 표준(Standard of care)
TCA	삼환계 항우울제(Tricyclic antidepressants)
TEAE	치료-신생 부작용(Treatment-emergent adverse event)
TMF	임상시험 기본기록첩(Trial Master File)
TTP	진행까지 소요되는 시간(Time to progression)
ULN	정상 상한치(Upper limit of normal)
WHO	세계 보건기구 (World Health Organization)

[0222] 서 문

[0223] 1.1 거세 저항성 전립선 암 치료를 위한 화합물 1 사용의 과학적, 임상적 이유

[0224] 1.1.1 거세 저항성 전립선 암

[0225] 전립선 암은 남성에서 가장 흔한 암이다. 전립선 암 사망의 대부분은 기존의 안드로겐 차단 요법에 무반응인 전이성 질병의 발병에서 기인한다. 안드로겐 차단 요법은 1940년대부터 전립선 암 환자들에 대한 표준 치료이었다. 안드로겐 차단에도 불구하고, 대부분의 환자들은 결국 질병의 진행을 경험한다(Mohler *et al.*, 2004; Scher *et al.*, 2004). 여러 해 동안, 상기 질병의 후기를 "호르몬 불감성 전립선 암" 또는 "안드로겐 비의존성 전립선 암"으로 불러왔다. 이후, 안드로겐 차단 요법의 몇 년 후에 나타나는 전립선 암은 안드로겐에 대한 의존성이 남아 있는 것으로 명확하게 규명되었다. 생존한 전립선 암 세포는 순환 안드로겐(부신으로부터 발현됨)을 낮은 레벨로 도입할 수 있는 능력을 얻게 되고, 테스토스테론의 낮은 레벨에 더욱 민감하게 되며, 실제로 전립선 암 세포 자체 내에서 테스토스테론을 합성하게 된다. 현재 전립선 암의 이 단계를 "거세 저항성 전립선 암" 또는 CRPC라고 부른다.

[0226] 1.1.2 전립선 암에서 안드로겐 및 안드로겐 수용체 역할의 개요

[0227] 1.1.2.1 전립선 암에서 안드로겐 및 안드로겐 수용체의 역할

[0228] 안드로겐은 정상적인 전립선 성장과 전립선 암에서 중요한 역할을 한다. 거의 모든 초기 전립선 암은 안드로겐 의존적이기 때문에, 전립선 암 환자는 처음에는 안드로겐 차단에 반응을 나타낸다(Canil *et al.*, 2005; Catalona, 1994; Chodak, 2004; Mohler *et al.*, 2004; Pienta 및 Bradley, 2006). 안드로겐 차단 요법[성선 자극호르몬-분비 호르몬(GnRH) 아고니스트 및 안드로겐 수용체(AR) 안타고니스트]에 대한 수술적 또는 의료적 거세]은 대부분의 전립선 암 환자에 대한 치료 표준이다. 안드로겐 차단 요법의 특성 및 타이밍과 관계없이 임상 결과는 유사하다. 생화학적, 방사선 투과적, 궁극적으로 임상적 진행이 종료하는 안정기에 이어 초기 반응이 있다(Bubley 및 Balk, 1996; Scher *et al.*, 2004; Scher *et al.*, 2008). 순환 및/또는 세포 내 안드로겐의 낮은 레벨에 대한 전립선 암 세포 민감도의 극적 증가에 의해 확인된, 한 가지 중요한 생존 메커니즘이 명확화 되었다. 이는 안드로겐 차단에 의해 유도된다. AR 단백질의 발현 증가가 낮은 레벨의 안드로겐에 대한 민감도의 증가를 일으킨다(Gregory *et al.*, 2001; Taplin 및 Ho, 2001; Gelman, 2002; Litvinov *et*

al., 2003; Lee 및 Chang 2003; Heinlin 및 Chang, 2004; Chen *et al.*, 2004). 현 발명에 따르면, 전립선 암의 치료를 위한 효과적 요법은 안드로겐의 완전한 차단을 포함해야만 한다.

[0229] 1.1.2.2 안드로겐의 활동 메카니즘 및 변화

안드로겐에 민감한 조직의 세포질 내에 존재하는 수용체에 안드로겐이 결합하여 전립선 조직 및 전립선 암 세포의 성장을 자극한다. 상기 수용체는 열 충격 단백질 90(heat shock protein 90)과 같은 운반 단백질에 결합한다(Pratt, 1993). 일단 결합하면, 상기 호르몬-수용체 복합체는 핵으로 이동하여 유전자 전사에 영향을 미친다. AR은 남성의 2차 성장의 발달 및 조절 역할을 하는 핵 수용체 상과(superfamily)의 리간드 유도성 호르몬 수용체이다: 이들은 정자 형성 유도, 뼈와 근육 질량 및 안드로겐 민감성 조직의 유지를 포함한다[예: 전립선; Heinlein 및 Chang, 2004; Gelman, 2002]. 내생 호르몬(예: 테스토스테론)의 작용을 막는 에이전트(반-안드로겐)는 매우 효과적이며, 일반적으로 전립선 암의 치료(안드로겐 차단 요법)에 사용한다. 1989년, 처음으로 비-스테로이드성 반-안드로겐인 플루타미드를 전립선 암 환자 치료에 승인하였다(Shahinian *et al.*, 2006). 그 후, 다른 비-스테로이드성 리간드들이 개발되어왔는데, 이가 대부분인 이유는 오직 AR에만 상기 화합물 분류가 반응하기 때문이다. 최근, 좀 더 특이적으로, 안드로겐 활성을 억제하는 비-스테로이드성 AR 조절인자들이 개발 및 판매되고 있다[예: Casodex(비칼루타미드); Bohl *et al.*, 2005].

[0231] 1.1.2.3 안드로겐-의존성 전립선 암에 이용 가능한 치료

고환으로부터의 내생 테스토스테론의 합성과 분비를 감소시키기 위하여 다른 요법들이 개발되었다. 1997년에 현재의 디팻(depot) 제형으로 식품의약품안전청(FDA)의 승인을 받은 Lupron(류프롤리드)와 같은, GnRH 수용체 아ゴ니스트의 투여를 통해 안드로겐의 순환 레벨을 감소시킨다. 지속적으로 투여하는 경우, Lupron는 뇌하수체 전엽의 황체형성호르몬(LH)의 합성과 분비를 감소시킨다. 정상 환경 하, LH는 순환계에서 테스토스테론의 합성과 분비를 자극하는 고환으로 이동한다. GnRH에 의해 유도된 뇌하수체 LH의 하향 조절 결과, 테스토스테론의 순환 레벨이 하락한다(Catalona, 1994). 테스토스테론의 순환 레벨이 감소에 의해, 대부분의 안드로겐 의존성 전립선 암 세포는 세포 분열을 중지하고 죽는다.

고환에서의 안드로겐 분비 감소 뿐 만 아니라, 전립선과 같은 안드로겐 민감 조직의 해당 수용체에 결합하여 낮은 레벨의 안드로겐 유지 능력을 차단하는데 GnRH 수용체 아ゴ니스트와 반-안드로겐의 결합을 사용한다.

[0234] 1.1.2.4 거세 저항성 전립선 암; 증가된 안드로겐 수용체 및 안드로겐

초기에는 종양 성장의 억제에 효과적인 반면, CRPC에 이르는 거의 모든 환자에서는 이러한 안드로겐 차단 요법은 결국 실패한다(Mohler *et al.*, 2004). 상기 언급처럼, 전체는 아니지만 대부분, 전립선 암 세포는 초기에 안드로겐 차단 요법에 반응한다. 그러나 시간이 흐름에 따라, 안드로겐 차단 요법에 의하여 생성된 선택압에 반응하고 내화성이 있는 전립선 암 세포의 새로운 파플레이션이 나타난다. 치료가 가능한 원발성 종양 내화물 뿐 만 아니라, 원발성 종양으로부터 분리되어 혈류를 따라 이동하는 암 세포 역시 멀리 떨어진 위치(특히 뼈)들로 질병을 확산한다. 다른 효과로, 상당한 고통 및 극도의 뼈 약화를 야기한다(Stoch *et al.*, 2001; Greenspan *et al.*, 2005; Ye *et al.*, 2007).

GnRH 치료는 비록 순환 테스토스테론의 농도를 90~95% 보다 더 큰 감소를 야기할 수 있지만, 전립선 세포 내 스테로이드 호르몬의 농도는 오직 50% 감소된다. 이는 여전히 안드로겐 민감성 종양의 자극을 계속하기 위한 적절한 양의 안드로겐을 제공한다(Mizokami *et al.*, 2004; Mohler *et al.*, 2004; Titus *et al.*, 2005; Page *et al.*, 2006; Mostaghel *et al.*, 2007).

[0237] 1.1.3 거세 저항성 전립선 암에서 안드로겐 수용체의 증가

이전에는, 치료에 의해 유도된, 거세 레벨의 테스토스테론 존재 하 전립선 암 세포의 성장이 호르몬 독립적 전립선 암 세포 유형의 출현으로 인해 야기된다고 추정하였다. 그러나 현재는 CRPC 세포가 세포내 AR 밀도를 증가시켜, 안드로겐 차단 요법에 의해 유도된 낮은 레벨의 순환 고환 안드로겐을 보완하는 것으로 믿어지고 있다. 최근, 초기 치료에서 살아남고 거세 저항성을 가진 전립선 종양 조직 내에서의 AR의 수 증가가 보

인다(Chen *et al.*, 2004; Litvinov *et al.*, 2003; Scher *et al.*, 2004; Heinlein and Chang, 2004).

[0239] 이러한 방법으로 전립선 암 세포는 훨씬 낮은 레벨의 순환 테스토스테론에 반응할 수 있으며, 감소된 순환 안드로겐 양에도 불구하고 충분한 안드로겐 지원을 계속 받는다.

1.1.4 종양 내 안드로겐의 단계적 증가: 부신 및 종양 내 소스(source)

[0241] GnRH 안타고니스트와 안드로겐 안타고니스트로의 치료에서, 남성의 낮지만 측정 가능한 순환 안드로겐의 하나의 원인은 부신이다(Mizokami *et al.*, 2004; Labrie *et al.*, 2005). 부신의 안드로겐의 생성은 고환의 테스토스테론 생성을 줄이는 대부분의 치료에 영향을 받지 않는다. 순환 부신 안드로겐 도입 및 처리 위한 능력을 향상시킴으로써 전립선 암 세포가 세포내 부신 안드로겐 함량을 증가시키는 것을 여러 연구에서 보여준다(Bubley 및 Balk 1996; Mizokami *et al.*, 2004; Labrie *et al.*, 2005; Stanbrough *et al.*, 2006).

[0242] CRPC의 치료에 다소 효과적인 것으로 보여지는 항진균제인 케토코나졸의 투여로 부신 안드로겐 생합성의 약간의 억제가 가능하다(Nakabayashi *et al.*, 2006). 그러나, 케토코나졸은 전립선 암 치료에의 사용에 송인받지 못했다. 고환과 부신 조직에서 안드로겐 합성을 억제하는 잠재적이고 특이적인 화합물이 전립선 암의 본 단계의 치료에 더욱 효과적일 것이라는 인식을 현 발명이 포함한다.

[0243] 부신 안드로겐의 도입 뿐 아니라, 안드로겐 차단 요법에 장기간 노출 후 생존한 전립선 암 세포는 또한 안드로겐의 전립선 조직 내 합성에 필요한 효소의 상향-조절 레벨을 가진다(Nakamura *et al.*, 2005; Stigliano *et al.*, 2007; Holzbeierlein *et al.*, 2004). 계속되는 안드로겐 지원을 보장하기 위해 CRPC 세포가 사용하는 생존 메커니즘으로 세포 내(intracrine) 가설이 제안되었다(Loberg 2005; Mostaghe et *al.*, 2007). 이 개념은 전립선 암을 연구하는 과학자 및 임상의사 공동체 내에서 상당한 지지를 받고 있다. 결과적으로, 이 개념은 모든 스테로이드 생성 조직(고환, 부신, 및 CRPC에 관해서는 전립선 암 세포 자체)에서 안드로겐 합성을 억제하는 치료 화합물에 대한 수요 증가를 자극하고 있다.

[0244] 이용 가능하도록 남아있는 세포내 안드로겐에 대한 반응을 향상시키는 세가지 다른 경로의 증폭에 의한, 낮은 레벨의 순환 안드로겐으로 특정된 환경에서 CRPC 세포는 살아남는다. 이들은 다음을 포함 한다:

[0245] AR 발현의 상향조절, 이는 AR 복제 수를 증가시키고, 의료 거세 요법에 의해 유도된 낮은 레벨의 순환 안드로겐에 대한 세포의 민감성을 향상시킨다.

[0246] 안드로겐 차단 치료 후 혈액 순환에 남아 있는 부신 안드로겐의 도입 및 가공에 관련된 효소의 발현을 증가.

[0247] 스테로이드 합성 조절 유전자의 발현 증가, 이를 통해 CRPC 세포가 자신의 안드로겐 합성을 하는 것을 허용.

[0248] CRPC를 가진 환자에서 발생한 이러한 변동 사항을 해결하기 위해 새로운 요법이 필요하다.

1.1.4.1 거세 저항성 전립선 암의 치료제로서의 화합물 1

[0250] 최근 밝혀진 CRPC 세포의 생존 메커니즘을 고려해 볼 때, 새로운 치료법이 요구된다. 화합물 1은 다음과 같이 모든 필요한 특성들을 나타낸다:

[0251] 안드로겐 생합성의 감소: 화합물 1은 시토크롬 C17 α -하이드록실레이즈/C17,20-리아제 (CYP 17)의 활성을 억제하며, 이 효소는 부신, 고환, 전립선에서 안드로겐 생산을 조절한다.

[0252] 안드로겐 수용체(AR) 시그널의 감소: 화합물 1은 AR에 결합하며, 테스토스테론 결합의 경쟁적 억제자이다.

[0253] 안드로겐 민감도(sensitivity)의 감소: 화합물 1은 전립선 암 세포 내의 AR 단백질의 함량을 감소시키고, 안드로겐의 성장 시그널을 낮은 레벨로 유지함으로써 전립선 암 세포의 활성을 약화시킨다.

[0254] 본 발명은 전립선 암 특히 CRPC의 치료에 있어, 화합물 1을 이용한 치료방법 및 치료 조성물을 제공한다.

1.2 위험-이득 평가(Risk-Benefit Assessment)

[0256] 이 평가는 화합물 1의 최초임상시험(first-in-man trial)이며, 인간에게 있어 화합물 1의 잠재적인 독성을 완전히 밝혀지지 않았다. 비임상데이터의 평가는 화합물 1이 CRPC의 치료에 있어 신규하고 가능성있는 활성제라는 것과 일치하는 생물학적 특성을 가진다는 것을 나타낸다. 이러한 데이터는 제안된 MOA를 뒷받침하며, 세포-기반 및 동물 모델에서의 최소한의 독성을 보여준다. 유일한 안전 표지인 간독성은 안티안드로겐에 의해 유도될 가능성이 있는 부반응(adverse reaction)으로 알려져 있다(Thole et al., 2004). 추가적으로 알려진 집단효과(class effect)로서, apparent mineralocorticoid excess (AME)는 비임상연구에서는 보이지 않는다. 본 임상 시험은 반대의 비임상 결과, 이론적인 MOA, 알려진 집단효과를 고려하여 디자인되었다. 임상 시험은 가능한 임상적 이점을 평가하고, 환자(subjects)의 위험을 최소화하는 동시에 그의 증거를 제시한다.

[0257] 본 발명은 특히 안전성과 생물학적 활성 가능성을 고려한, 투여 계획(scheme)을 제공한다. 하나의 구현예에서, 초기 투여량은 650 mg이다. 이 투여량은 개에서 나타난 안전성 표지의 투여량보다 18배 낮은 양이고, 이는 스테로이드생성 조직에서 발현되는 리아제 효소의 억제, AR에의 안드로제닉 스테로이드의 결합억제 및 안드로겐 반응 조직에서 AR 단백질의 불안정화에 있어 잠재적으로 생물학적인 효과가 있을 것으로 예상된다. 또한, SCID(severe combined immunodeficiency) 마우스 모델에서 140, 280 및 560 mg의 인간 피하 투여량에 따라 안드로겐 의존 인간 전립선 암 크기의 극적인 감소효과가 나타났다.

[0258] 임상 시험 계획

[0259] 이 임상 시험은 선천적인 CRPC의 화학요법 치료를 위한 화합물 1의 임상 1상 및 2상, 오픈-라벨, 투여량의 단계적 증가, 투여량 비교 임상 시험에 대한 것이다. 임상 시험군은 18세 이상의 전립선 선암으로 확정된 남성이고, 안드로겐 제거 요법에도 불구하고 병이 진행중이며, 이는 전립선 특이항원(PSA) 레벨로 나타나고, PSA 레벨은 적어도 일주일 간격을 두고, 적어도 2 연속적인 상황에서 증가하였으며, 가장 최근의 PSA 레벨은 >5 ng/mL로 나타난다.

[0260] 본 임상 시험은 2 단계로 구분된다: 임상 1상(투여량의 단계적 증가) 및 임상 1상(선택적 투여량 비교); 선택적으로 적합한 환자(subjects)을 상대로 한 연장 임상 시험이 있을 수 있으며, 이어 임상 1상 및/또는 임상 1상 단계가 완료된다.

[0261] 스크리닝은 첫 치료 방문 후 28일 내에 이루어진다. 환자는 12주 동안 임상 시험 약물(화합물 1)을 일일 1회 투여하고, 저녁식사를 한다. 임상 시험 방문은 매 2주마다 이루어지며, 환자들은 12주 투여 기간이 끝나면 임상 시험 종료 방문을 한다. 적합한 환자들은 계속적인 치료를 위해 연장임상 시험에 참여할 수 있다. 치료는 질병의 진행, 환자의 포기, 수용 불가능한 독성 또는 감독관의 재량에 따라 계속 진행된다.

[0262] 각각의 환자를 위한, 임상 1상 또는 2상 단계의 최대 기간은 117일이다(스크리닝을 위한 28일의 기간을 포함하며, 임상 1상 또는 2상의 치료 기간은 89일까지이다). 치료 범위 계산(treatment window calculation)은 임상 시험 종료 방문(+5 일)을 위한 최대 범위를 포함한다. 추가적인 증가 투여량은 적합한 환자들에게 제공될 것이다.

[0263] 이러한 각각의 임상시험의 세부내용은 하기에 기술되며, 도 11에 도식화하여 나타내었다. 모든 임상 1상의 데이터 리뷰는 임상 2상에 들어가는 환자들을 결정하기 위해 실시되었다. 임상 2상 마지막 환자의 12주 과정이 끝난 후, 추후 임상 시험(및 계속적인 연장시험)의 투여량을 결정하기 위해 모든 임상 데이터의 리뷰를 실시하였다.

[0264] 1.3 임상 1상의 디자인 및 계획: 상세설명

[0265] 임상 1상 단계의 목적은 수용가능한 안전 프로파일을 제공하는 화합물 1의 투여량을 찾기 위함이다. 수용 가능한 안전 프로파일은 진정한 DLT(dose limiting toxicity) 비율이 < 35%인 투여량을 의미한다.

[0266] 이것은 3가지 투여군이 각 투여량 당 6명(최소 3명)까지의 타겟(target)을 포함하고 있는 투여량의 단계적 증가 계획이다. 실험을 위해 타겟이 된 투여군은 화합물 1의 650 mg, 1300 mg 및 1950 mg 그룹이다.

[0267] 내부감시위원회(Internal Monitoring Committee, IMC)에 의한 검토가 완료된 후, 상기 그룹들은 투여량의 단계적 증가 또는 단계적 감소에 따라 투여량이 더 높거나, 낮거나 또는 중간 단계인 그룹으로 수정되었다.

[0268] 이러한 수정은 오직 임상 시험 중인 투여량 범위 내에서만 이루어 질 수 있다.

표 5

투여군 및 유효 투여량 레벨

투여군	유효 투여량 레벨	일일 투여량	조제
A	-1	325 mg	1 x 325 mg 캡슐
	0(시작 투여 레벨)	650 mg	2 x 325 mg 캡슐
	+1	975 mg	3 x 325 mg 캡슐
B	+2	1300 mg	4 x 325 mg 캡슐
	+3	1625 mg	5 x 325 mg 캡슐
C	+4	1950 mg	6 x 325 mg 캡슐

[0270] 환자 그룹은 단계적으로 투여량을 증가시켜 투여하였으며, 시작 투여량은 650 mg(화합물 1)이다. 다음 투여군은 새로운 환자들로 시작하였으며, 처음 3명의 환자를 낮은 투여군으로 선정한 후 단계적으로 증가된 투여량을 제공하는 방식의 기준이 제공되었다. 진정한 DLT 비율이 < 35%인 경우가 적합하다. 투여량-발견 기준은 이것에 기반을 두며, 임상 1상의 목표는 수용 가능한 진정한 DLT 비율을 가지는 최고 투여량을 찾는 것이다. DLTs는 어떤 임상 시험 약물이 3 단계 또는 그 이상의 유해사례와 관련됨을 의미하며, 임상 시험 약물과 관련될 수 있는, 관련 가능한 또는 확실히 관련되는 것을 의미한다.

[0271] 임상 시험 약물 중 최소 한 가지 투여량을 받지 않은 임상 1상 참가 환자는 적합한 투여군에서의 추가적인 환자로 교체되었다. 만약 참가 환자가 부적합한 것으로 판정된 경우, 예컨대 환자가 적합한 투여군에서의 추가적인 환자로 교체된 경우도 상기와 유사하다.

1.3.1 처음 3명 환자 선정 후의 투여량 증가 기준

[0273] 각 투여군에서, 처음 3명 환자의 DLTs 검토를 실시하여, 모든 세 환자에 대하여 전자증례기록서(electronic case report forms, eCRFs)에 의해 수집된 최소 4주간의 지속적인 투여 실시간 데이터에 의해 실시되며, 검토는 모든 이용 가능한 데이터를 포함한다. 이 검토에서 포함될 데이터는 확인된 자료일 것을 요구하지 않는다. DLTs는 어떤 임상 시험 약물이 3 단계 또는 그 이상의 유해사례와 관련됨을 의미하며, 임상 시험 약물과 관련될 수 있는, 관련 가능한 또는 확실히 관련되는 것을 의미한다.

[0274] 처음 3명 환자의 다음 데이터 검토는 다음과 같다:

[0275] 0/3 환자가 DLTs를 만족하면, 다음 투여군으로 단계적 투여량 확대를 실시한다.

[0276] 1/3 환자가 DLTs를 만족하면, 다음 투여군으로 단계적 투여량 확대 전, 3명의 추가적인 환자를 참가시킨다.

[0277] 2/3 또는 3/3 환자가 DLTs를 만족하면, 해당 투여군의 투여를 중단하고 임상 1상 투여량을 단계적으로 축소시킨다.

[0278] DLTs 검토 기간 내에 임상 시험 약물과 관련될 수 있는, 관련 가능한 또는 확실히 관련된 어느 단계 2 간독성 관련 사례(hepatic toxicity related event, HTRE)는 다음 투여군의 단계적 투여량 확대를 최대 50% 제한시킬 수 있다.

1.3.2 여섯 명의 환자가 모두 연장시험이 요구되는 경우 단계적 투여량 증가의 기준

[0280] 만약 3명의 추가적인 환자가 단계적 투여량 증가 전 투입되어야 한다면, 모든 6명 환자의 DLTs 검토는 추가적인 3명의 최소 4주간의 지속적인 투여과정 후 실시한다.

[0281] 연장단계는 다음에 따른다:

[0282] <2/6 환자가 DLTs를 만족하면, 다음 투여군으로 단계적 투여량 확대를 실시한다.

[0283] >3/6 환자가 DLTs를 만족하면, 해당 투여군의 투여를 중단하고 임상 1상 투여량을 단계적으로 축소시킨다.

[0284] 1.3.3 임상 1상 투여량의 단계적 축소

[0285] 투여량의 단계적 축소가 필요한 경우, 환자들은 1) 다음의 낮은 투여군으로 또는 2) 가능하다면, DLTs가 발생한 그룹과 다음 낮은 투여군사이의 새로운 중간 투여량으로 단계적 투여량 축소를 실시한다. 예컨대, 1300 mg 그룹의 세 명 또는 그 이상의 환자에서 DLTs가 발생한 경우, 환자들은 1300 mg과 650 mg 사이의 투여량으로 변경된다. 출발 투여군(650 mg)에서 단계적 축소가 필요한 경우, 3명의 환자로 구성된 추가적인 그룹으로서 325 mg의 투여군을 참가시킨다.

[0286] 단계적 투여량 축소가 실시된 경우, 축소된 투여량으로부터 다시 단계적 투여량 확대로 돌아가려면 양(both) 투여량에서 참가한 환자들을 검토하여 고려해야 한다.

[0287] 1.3.4 임상 1상 데이터 검토

[0288] 임상 1상 데이터 검토는 임상 2상의 시작 전에 완료된다. 안전성과 생물학적 시그널을 뒷받침하는 12주까지의 데이터는 임상 2상의 투여량을 선정하는데 이용된다. 임상 1상에서는 오직 투여량만 검토되고, 임상 2상 시험을 위한 수용 가능한 DLT 프로파일을 가지는 투여량을 결정하거나 또는 수용 가능한 DLT 프로파일을 가지는 투여량 이하의 새로운 투여량을 결정한다.

[0289] 3.1.5 투여 지연/투여량 설정

[0290] 환자들의 독성을 모니터링하고, 투여량은 각 개체의 내성에 따라 조정된다.

[0291] 1 투여량 레벨에 의한 투여량 감소는 독성의 타입 및 심각성에 따라 요구된다. 최소 투여량은 일일 325 mg이다. 투여량 감소의 가이드는 표 3에 나타나있다.

[0292] 표 2에 나타낸 바와 같이, 최소한의 치료-관련 효과로서, 4주의 치료를 마친 환자들은 프로토콜에 따라 배정된 레벨에서의 투여를 계속한다.

표 6

[0293] 임상 시험 약물의 독성으로 인한 투여 지연/변경.

-	투여 지연/변경	
독성	비-간독성	간독성
단계 0-1	같은 투여량 레벨로 계속 진행	같은 투여량 레벨로 계속 진행
단계 2	같은 투여량 레벨로 계속 진행	같은 투여량 레벨로 계속 진행
단계 3	독성이 단계 1 또는 환자의 전-사례의 기준치로 되돌아 갈 때까지 투여 보류함, 이후 같은 투여 레벨 또는 감독관, 의학 고문 및 의학 모니터와 상의한 레벨 1의 감소된 투여량으로 치료를 다시 시작함.	독성이 단계 2 또는 환자의 전-사례의 기준치로 되돌아 갈 때까지 투여 보류함, 이후 같은 투여 레벨 또는 감독관, 의학 고문 및 의학 모니터와 상의한 레벨 1의 감소된 투여량으로 치료를 다시 시작함.
단계 4	독성이 단계 1 또는 환자의 전-사례의 기준치로 되돌아 갈 때까지 투여 보류함, 이후 같은 투여 레벨로 치료를 다시 시작하거나 또는 감독관, 의학 고문 및 의학 모니터와 상의하여 투여를 중단함.	독성이 단계 2 또는 환자의 전-사례의 기준치로 되돌아 갈 때까지 투여 보류함, 이후 같은 투여 레벨로 치료를 다시 시작하거나 또는 감독관, 의학 고문 및 의학 모니터와 상의하여 투여를 중단함.

[0294] 주석: AME 판정을 받은 환자들은 그들이 권장받은 AME 치료에 반응하는 한, 중단없이 치료 연구를 계속한다. 만일 환자들이 AME인지 의심되는 경우, 각 라벨당 에플레노네(eplerenone)을 투여하고, 및/또는 전해질을 과다 투여한다. AME의 다른 치료법은 의학적으로 실현가능한 경우 미리 토키아이 의학 고문(또는 피지명자) 및 의학 모니터와 상의 할 수 있다.

[0295] 현재 투여량이 325 mg이고, 독성 가이드라인에 따라 추가적인 투여량의 감소가 요구되는 경우, 해당 환자에 대한 임상 시험은 중단된다. 투여 중단이 4주 이상 요구되는 환자에 대한 임상 시험은 중단된다.

[0296] **1.4 임상 2상 디자인 및 계획: 상세설명**

[0297] 임상 2상의 목적은 생물학적 시그널을 평가하는 것이며, 앞서 실시된 각 투여량에 대한 수용 가능한 안전 프로파일을 확인하는 것이다. 중단 기준(Stopping rules)은 타당하므로, 중단된 특정 투여에 대한 참여는, 진정한 DLT 비율이 35%를 초과함을 제안하기 위한 합리적으로 확신할만한 근거가 존재해야 한다.

[0298] 임상 1상으로부터의 각 부문에서 선정된 20명의 새로운 환자들이 참여한다. 두 부문이 선정된 경우, 환자들은 두 부문에서 임의로 추출한다(최대 40명). 이러한 샘플 사이즈를 결정한 이유는 통계 방법 섹션에 기재된다.

[0299] 임상 1상에서, DLT는 어떤 임상 시험 약물이 3 단계 또는 그 이상의 유해사례와 관련됨을 의미하며, 임상 시험 약물과 관련될 수 있는, 관련 가능한 또는 확실히 관련되는 것을 의미한다.

[0300] 임상 1상에서, 최소한 임상 시험 약물 하나의 투여를 받은 환자만이 임상 2상에 참여한다. 최소한 임상 시험 약물 하나의 투여를 받지 못한 환자의 비율 및 임상 시험 약물을 투여하지 않은 이유를 기록한다. 이것은 매우 낮은 빈도로서 발생하며, 그 이유는 일반적으로 행정상의 이유이다.

[0301] **1.4.1 임상 2상 투여량 선정**

[0302] 임상 2상의 시험을 위해 두 가지 투여량까지 선택된다. 임상 1상 데이터 검토는 투여량을 결정하기 위한 기초로서 사용된다. 투여량의 선정은 임상 1상의 안전성 및 생물학적 효과 데이터의 내부감시위원회 검토 후에 결정된다.

[0303] 다음을 포함하는 단일 투여 임상 2상 시험으로의 가능한 시나리오:

[0304] 관찰된 DLT 비율이 임상 1상에서의 투여량이 35% 한계점을 초과하는 경우, 이러한 현상이 일어난 해당 투여군 이하는 독립적으로 임상 시험한다.

[0305] 임상 1상에서 시험된 모든 투여량이 수용 가능한 DLT 프로파일을 나타내는 경우, 임상 1상에서의 최고 투여량인 1950 mg로 단독 시험한다.

[0306] 다음을 포함하는 임상 2상 단계에서 두 가지 투여량을 이용한 시험으로의 가능한 시나리오:

[0307] 관찰된 DLT 비율이 임상 1상에서의 투여량이 35% 한계점을 초과하는 경우, 이러한 현상이 일어난 해당 투여군 이하는 더 낮은 투여량을 선택한다. 더 낮은 투여량은 다음 낮은 투여량 또는 35% DLT 비율을 초과한 투여량과 다음 낮은 투여량의 중간 투여량을 의미한다.

[0308] 임상 1상에서의 모든 시험 투여량이 <35% DLT인 경우, 임상 1상에서의 최고 투여량인 1950 mg 및 두 번째 높은 투여량을 선정한다. 두 번째 투여량은 1300 mg 또는 1950 mg 과 1300 mg의 중간 투여량이 될 수 있다.

[0309] 높은 투여량/낮은 투여량 시나리오는 임상 1상에서 1이상의 투여량에서 <35% DLT 비율이 나타난 경우 고려될 수 있다.

[0310] **1.4.2 임상 2상 중단 기준**

[0311] 임상 2상 데이터는 지속적으로 DLTs를 위해 검토된다. 이 검토에서 포함될 데이터는 확인된 자료일 것을 요구하지 않는다.

[0312] 관련 DLTs의 발생이 35%를 초과하는 경우, 내부감시위원회는 데이터를 검토하고 투여량의 변경이 필요한지 결정한다.

[0313] **1.4.3 임상 2상 투여량 변경**

[0314] 임상 2상에서 투여가 중단되는 경우, 임상 2상 중단 기준에 따라, 환자의 투여량은 다음과 같이 수정된다:

[0315] 임상 2상이 두 가지 투여량으로 진행 중인 경우, 20명의 환자가 참여할 때까지 참여는 중단되지 않으며, 각 부문에서 참여가 계속된다. 중단되었던 부문이 두 가지 투여군 중 높은 투여군인 경우, 내부감시위원회는 어떠한 투여량으로 진행할지 권고한다. 중단되었던 임상 시험의 각 부문의 환자들은 지속적인 투여로 치

료받으며, 12주의 후속 일정이 완료된다.

[0316] 임상 2상이 한 가지 투여량으로 진행 중인 경우, 다음 환자들은 1) 임상 1상에서 보여진 수용 가능한 DLT 프로파일을 가지는 다음의 더 낮은 투여군 또는 2) 가능하다면, DLTs가 발생한 그룹과 임상 1상에서 보여진 수용 가능한 DLT 프로파일을 가지는 다음의 더 낮은 투여군사이의 새로운 중간 투여량으로(또는 이러한 투여량으로 변경하여) 투여한다. 이러한 투여량의 감소는 20명의 환자가 낮은 투여량에 참여하게 될 때까지 수행한다. 중단 기준이 이러한 낮은 투여량에 적합하지 않은 경우, 투여량을 더 이상 감소시키지 않는다.

[0317]

1.5 연장 임상 시험의 디자인 및 계획: 상세설명

[0318]

연장된 투여는 임상 1상 또는 2상 시험 단계에서 12주 과정의 완료 이후 환자에게 제공된다. 초기 자격은 수용 가능한 위험/이득 비율 및 임상 시험과정 중 10주를 통과하는 때 생화학적 시그널 증가의 결여에 기반을 두어 12 주 방문 때에 결정된다. 계속적인 자격은 계속적인 수용 가능한 위험/이득 비율 및 생화학적 시그널 증가의 결여에 기반을 두어 연장시험 전체 과정 중 평가된다.

[0319]

수용가능한 위험/이득 비율은 임상 시험책임자(Principal Investigator, PI)에 의해 결정과 이를 의학 모니터 및/또는 의학 고문에 의해 확인받음으로써 결정된다.

[0320]

생화학적 과정의 진행은 2가지의 전립선 암 진행 그룹(Scher 외., 2008), a) 전립선특이항원이 최악의 상황을 넘어 25%이상 증가하고 $>2 \text{ ng}/\text{mL}$ 이며 (기준치로부터 감소되었다면) 또는 b) 전립선특이항원이 기준치로부터 25%이상 증가하고 $>2 \text{ ng}/\text{mL}$ (기준치로부터 감소되지 않았다면)인 것으로 정의된다.

[0321]

연장 투여량은 다음과 같다:

[0322]

임상 1상 시험 중: 연장시험은 할당된 임상 1상 투여량으로 실시한다.

[0323]

임상 1상 시험 중: 연장시험은 임상 2상 시험 투여량으로 실시한다. 초기에 임상 2상에서 사용되지 않은 투여량을 사용한 임상 1상 환자들은 임상 2상에 재배치된다.

[0324]

임상 2상의 완료 후: 투여량은 임상 1상 및 2상의 데이터로부터 결정된다.

[0325]

연장 임상 시험동안, 환자들은 안전규정에 따르고(내부감시위원회에 의한 유해사례, 신체검사, 활력징후, 12-유도 심전도, 임상적 실험평가의 주기적인 검토), 치료에 순응하였으며, 12주까지 50% 또는 그 이상의 환자에서 전립선특이항원의 기준치로부터의 감소, 최악의 상황(어떤 경우든 최초의 경우)의 전립선특이항원, CT/MRI 및 뼈 스캔의 변화, 고형암에서 반응평가기준(Response Evaluation Criteria)에 따른 진행(RECIST; v. 1.1), 특별한 실험에서의 변화, 치료효과 유지기간(TTP), 무진행생존율(progression-free survival, PFS) 또는 전반적 생존율(overall survival, OS)을 보여줌으로써 효율성을 나타내었다.

[0326]

치료는 질병의 진행, 환자의 포기, 수용 불가능한 독성 또는 감독관의 재량에 따라 계속 진행된다.

[0327]

3.1.5 내부감시위원회

[0328]

외부 데이터 안전 모니터링 위원회는 이 임상 시험을 위해 설치된 것이 아니다. 형식적으로 감독관, 의학 모니터 및 의학 고문을 포함하는 내부의 공인된 내부감시위원회가 설치된다. 이 프로토콜의 목적을 위해, 내부의 내부감시위원회는 각 투여군의 마지막 환자에 대한 각 4주의 기간이 종료될 때, 임상 1상에서 새로운 투여량 레벨로 임상 시험을 시작하기 전 및 임상 2상에서 필요한 경우, 최소한의 심각한 유해사례 및 임상 데이터베이스가 모아진 요약된 데이터를 검토한다.

[0329]

내부감시위원회는 프로토콜 내에서 주어진 가이드라인을 따르지만, 기록된 DLTs를 재평가할 권한, 나아가 투여군을 확장하거나, 또는 그들의 재량에 따라 투여 계획을 재평가할 권한을 보유한다.

[0330]

위원회의 조사결과는 프로젝트 파일로 문서화되며, 적절한 조치가 취해진다. 예상치 못한, 약-관련 심각한 유해사례와 연관된 기간에, 임상 시험에서의 환자의 관리에 관한 긴급한 사항은 모든 임상 시험책임자들에게 전달된다.

[0331]

1.6 종료시점

[0332]

1.6.1 임상 1상 종료시점

[0334] 1.6.1.1 최초 종료시점

[0335] 유해사례의 발생.

[0336] 다음의 추가적인 안전 파라미터로 인한 기준치의 변화: 임상 실험 평가, 신체검사, 활력징후, 12-유도 심전도.

[0337] 1.6.1.2 두 번째 종료시점

[0338] 12주까지 50% 또는 그 이상의 환자에서 기준치로부터 전립선특이항원이 감소한 경우 또는 PSA 수치가 최악의 상황인 경우(어떤 경우든 최초의 경우).

[0339] CT/MRI 및 뼈 스캔에서 기준치의 변화.

[0340] RECIST 기준에 따른 진행.

[0341] 추가적인 특정 실험에서 기준치의 변화.

[0342] 종양내의 AR 단백질, 테스토스테론 및 디하이드로테스토스테론(DHT)(생검 부분집합에서)의 기준치의 변화.

[0343] 1.6.2 임상 2상의 종료시점

[0344] 1.6.2.1 최초 종료시점

[0345] 12주까지 50% 또는 그 이상의 환자에서 기준치로부터 전립선특이항원이 감소한 경우 또는 PSA 수치가 최악의 상황인 경우(어떤 경우든 최초의 경우).

[0346] 1.6.2.2 두 번째 종료시점

[0347] 유해사례의 발생.

[0348] 다음의 추가적인 안전 파라미터로 인한 기준치의 변화: 임상 실험 평가, 신체검사, 활력징후, 12-유도 심전도.

[0349] CT/MRI 및 뼈 스캔에서 기준치의 변화.

[0350] RECIST 기준에 따른 진행.

[0351] 추가적인 특정 실험에서 기준치의 변화.

[0352] 종양내의 AR 단백질, 테스토스테론 및 디하이드로테스토스테론(DHT)(생검 부분집합에서)의 기준치의 변화.

[0353] 1.6.3 연장-특이적 종료시점

[0354] 연장임상 시험의 종료시점은 임상 2상과 같으며, 두 번째 종료시점에서 다음의 경우가 추가된다: 치료효과 유지기간(TTP), 무진행생존율(progression-free survival, PFS) 및 전반적 생존율(overall survival, OS).

[0355] 도 12(표 5)는 임상시험 과정의 일정을 나타낸 것이다. 다음은 도 12의 주석이다.

[0356] ET(조기종료): Early Termination; ICF(피험자동의서): informed consent form; ECG(심전도): electrocardiogram; CT(컴퓨터단층촬영): computed tomography; MRI(자기공명영상): magnetic resonance imaging; PCF(전립선 암기구): Prostate Cancer Foundation; PSA(전립선특이항원): prostate specific antigen; CBC(혈액검사): complete blood count; PSA(전립선특이항원): prostate specific antigen; AME(명백한 무기질코르티코이드 과잉증후군): apparent mineralocorticoid excess; PK(약물동태학): pharmacokinetics.

[0357] 1: 환자들은 임상 1상 및 2상 동안 매주 혈액검사 및 화학분석이 요구된다. 상기 검사가 행해지는 실험실이 임상시험 지역에서 충분히 가깝지 않은 경우, 지방(현지)의 실험실이 이용될 수 있다.

[0358] 2: 조기 종료 방문이 있을 경우, 감독관은 시험 종료 방문을 위해 만들어진 안전성 평가를 수행하기 위한 모든 노력을 해야 한다.

[0359] 3: 1 일은 임상 시험 약물의 첫 투여(10:00-14:00 사이에 식사를 함)가 있다.

[0360] 4: 0시간째(투약 전) 및 투약 후 4시간째(± 15분) 12-유도 심전도를 실시한다(약물동태학 샘플 채취 전).

- [0361] 5 : 기준치를 잡기 위해, 사용된 CT/MRI 및 뼈 스캔결과는 4주 내의 것이어야 한다(임상 시험 포함, 배제의 목적으로 스캔을 반복하는 것을 방지하기 위해 의학 모니터의 인증을 받으며, 4주 범위를 벗어나는 다음의 오픈 투여에 포함되는 CT/MRI 및 뼈 스캔의 스크리닝 용도에 관하여 토카이 의학 고문(또는 피지명자)과 협의한다; 반복하면, 임상 1상 및 2상의 종료 방문 또는 PSA 수치가 최악인 경우(어떤 경우이든 최초의 경우)에는 스캔을 실시해야 한다. 연장 투여기간 동안에는, CT/MRI 및 뼈 스캔은 매 12주마다 실시한다. CT 스캔 대신에 MRI를 이용할 수 있으며, 베이스 라인에서 사용된 동일한 양식은 추후 모든 평가에서도 이용되었다. 예상치 못한 상황이 발생하였을 때, 다른 스캔 방법에 대해 환자가 관심을 갖고 있는지 치료 의사의 판단에 따라 의학 모니터 및 의학 자문과 논의하여야 한다.
- [0362] 6: 안드로겐 수용체 단백질, 테스토스테론 및 디하이드로테스토스테론의 평가를 위한 생체 검사는 ICF 산하 PCF로부터 승인된 대상들에게 제공된다. 반복 생체 검사는 단계 1 또는 단계 2 최종 방문 또는 PSA 가장 안 좋은 순간에 수행되어야 한다(어느 쪽이든 최우선 고려 사항임).
- [0363] 7: 환자들이 AME를 가진 것으로 의심되는 경우, 에플레레논 치료 및/또는 전해질 충전이 추천된다. AME에 대한 다른 치료법에 대해서는 먼저 토카이 제약 영업 사원 및 의학 모니터 요원과 상의하여야 한다.
- [0364] 8: 실험실 안전 평가가 7일 이상, 1일 이전에 기록될 경우, 약물 주입 전에 반복적으로 확인하여야 한다.
- [0365] 9: 실험실 안전 평가는 주 단위로 실시한다(소변 검사 제외).
- [0366] 10: 테스트는 약물 주입 이전에 실시된다.
- [0367] 11 : 11-디옥시코르티솔, 코르티코스테론, 코르티솔 및 테스토스테론만 실행된다. 이후 테스트는 실행되지 않는다: 프레그레놀론, 17 α -하이드록시프로게스테론, 디하이드로에피안드로스테론, 디옥시코르티코스테론 및 알드로트테네디온.
- [0368] 12: 모든 임상 1상 및 2상 환자에 대해 첫째 날 0 시간(약물 주입 이전) 및 약물 주입 4시간(\pm 15 분) 후(약물 주입은 오전 10시 및 오후 2시 사이에 실시됨)에 약물동태학을 조사한다. 남은 방문 시: 단일 약물동태학 샘플에 마지막 복용 후 시간을 기록한다(환자의 기록으로부터 계산됨).
- [0369] 13: 확장 기능으로 계속한다.
- [0370] 14: 보고서는 검진 시 시작한다.

표 7

상세 실험 내역

평가	볼륨	타입
표준 진단 검사		
혈청 분석	1.0 mL(3.0 mL 전혈)	혈청
크레아티닌, 글루코오스, 트리글리세라이드, 요소, 요산, 빌리루빈, 콜레스테롤 나트륨, 칼륨, 알칼리 포스파타아제, 아스파르트산 아미노기전이효소, 알라닌 아미노기전이효소, 감마 글루타밀전이효소, 염화물, 중탄산염, 총 단백질, 알부민, 직접 및 간접 빌리루빈, 칼슘		
CBC 차이	2.0 mL	전혈(EDTA)
적혈구, 평균 혈구 용적, 평균 혈구 내 혈색소 양, 호중구, 호산구, 호염기성 백혈구, 림프구, 단핵구, 혈소판, 백혈구, 혼모글로빈, 혼마토크리트		
소변 검사	20 mL	소변
pH, 단백질, 글루코오스, 케톤, 빌리루빈, 혈액, 아질산염		
특이적 검사¹		
프레그네놀론	0.5 mL	혈청
17 α -하이드록시프로게스테론	1.0 mL	혈청
디옥시코르티코스테론	3.0 mL	혈청/혈장
11-디옥시코르티솔	1.0 mL	혈청
코르티코스테론	1.0 mL	혈청
코르티솔	1.0 mL	혈청

디하이드로에피안드로스테론	0.5 mL	혈청
안드로스테네디온	1.0 mL(min 0.25)	혈청
테스토스테론	0.5 mL	혈청
기타 검사		
-	1.0 mL(혈장)을 수득하기 위해 3.0 mL을 채취함.	혈장(K ₂ EDTA)
전립선 특이적 항체	1.0 mL	혈청
가종양내부² 안드로겐 수용체; 단백질; 테스토스테론; 디하이드로테스토스테론	魯침 전된 부분만	

[0372] CBC: complete blood count; EDTA: ethylenediaminetetra acetic acid; K₂EDTA: dipotassium ethylenediaminetetra acetic acid

[0373] 1: 중앙실험실에서 수행함

[0374] 2: 약물동력학 샘플은 K₂EDTA가 포함된 튜브에 수집하였으며, 아이스에 즉각 넣고 원심분리하여 혈장을 분리함. 샘플은 혈장 분리 후 8시간 이내에 동결시킴.

[0375] 3: 전립선 암재단(Prostate Cancer Foundation) 승인을 받은 대상들만이 생체검사에 이용됨.

2. 환자의 선별 및 철회

[0376] 임상 시험 군은 CRPC를 갖는 환자들로 구성된다. 이 임상시험에 대한 자격을 갖추기 위해, 환자들은 자필 동의서를 제출해야 하며, 모든 채택기준을 만족해야하고 배제기준에 포함하지 않아야 한다.

2.1 환자 채택 기준

[0377] 환자들은 임상시험에 대한 자격을 갖추기 위해 우선적으로 다음의 채택 기준을 모두 충족해야한다:

[0378] 1. 약물 주입 스케줄을 충실히 지킬 것에 동의하는 피험자 동의서를 제출해야하며, 모든 방문, 승인, 사용, 건강 및 임상 시험 정보에 대해 보고하여야 한다.

[0379] 2. 남성의 경우 18세 이상이어야 한다.

[0380] 3. 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 전립선 암(신경내분비 차이 또는 미미한 세포 조직학 차이는 제외).

[0381] 4. 적어도 1주일 간격으로 두번의 연속적인 발병하고, 가장 최근의 PSA 레벨이 5 ng/mL 이상일 때, 안드로겐 제거 요법에도 불구하고 병이 진행되는 것으로 정의하였다.

[0382] 5. GnRH 유사체를 포함하는 지속적인 생식선 안드로겐 차단 요법 또는 고환 절제술. 고환 절제술을 받지 않은 환자들은 효과적인 GnRH 유사체 치료를 계속 받아야 한다.

[0383] 6. ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 지수가 0 또는 1.

[0384] 7. 기대 수명이 12주 이상.

[0385] 8. 여러 개의 캡슐을 삼킬 수 있어야함.

2.2 환자 배제 기준

[0386] 다음의 배제기준 중 어느 하나라도 충족하는 환자의 경우 임상시험에서 배제시킨다:

[0387] 1. 4주 이내에 다른 임상 시험에 참여한 참가자.

[0388] 2. 다음의 하나 또는 하나 이상을 포함하는 전이성 환자: 1) 간 침윤; 및 2) 통증 관리를 요구하는 전이성

방사선적 혼적과 연관된 뼈 통증.

[0392] 3. 다음의 약물 치료 경험: 1) MDV3100, 아비라테론 또는 TAK-700; 2) 케토코나졸; 3) 화학요법; 4) 4주 이내에 방사선 치료; 5) 4주 이내에 PSA 레벨을 감소시키는 다른 치료법[Megace(megestrol acetate), Proscar(finasteride), Propecia, (finasteride), Avodart(dutasteride), Eulexin(flutamide), Casodex(bicalutamide), Nilandron(nilutamide), Aldactone(spiromolactone), Cytadren(aminoglutethimide), estrogen], PSA 레벨을 감소시키는 것으로 알려진 어떠한 약초 제품(예컨대, Saw Palmetto 등) 또는 어떠한 시스테믹 코르티코스테로이드(의무담당이사 및 의학 모니터 요원 지시에 따름)]; 6) 4주 이내에 심실 부정맥에 대한 항-부정맥 치료; 7) 4주 이내에 쿠마딘(와파린 소듐) 치료; 8) 4주 이내에 라식스(푸로세마이드) 또는 1주 이내에 카록솔린(메토라존) 치료; 9) 1주 이내에 스타틴 치료(ZetiaTM (에제티마이브)는 제외); 또는 10) 4주 이내에 트리사이클릭 항우울제 치료.

[0393] 4. 다음의 실험 결과: 1) 테스토스테론 50 ng/dL 이상; 2) 혈청 크레아티닌이 정상 한계치 보다 1.5 배 이상; 3) 빌리루빈이 정상 한계치 보다 1.5 배 이상(길버트 신드롬에 의해 빌리루빈 수치가 증가한 환자의 경우는 예외); 4) 아스파테이트 아미노전이효소 및 알라닌 아미노전이효소가 정상 한계치 보다 1.5 배 이상; 5) 혜모글로빈 9.0 g/dL 이하; 6) 절대호중구값이 109/L 보다 1.5 배 이하; 7) 혈소판이 109/L 보다 100 배 이하; 8) 혈청 K⁺가 3.5 mmol/L 이하.

[0394] 5. 다음의 의학적 조건: 1) 뉴욕심장학회분류 III 또는 IV 울혈성심부전; 2) 심근경색증(6개월 이내); 3) 협심증; 4) B형 또는 C형 간염; 5) 인간면역결핍바이러스 감염; 6) 고혈압(적어도 2회이상 측정시 수축기 혈압이 150 mmHg 이상 또는 이완기 혈압이 95 mmHg 일 때 고혈압으로 정의함); 7) 부신기능부전 또는 고알도스테론증; 8) AME 또는 감초 과민성; 9) 위장의; 10) 화합물 1의 흡수를 방해할 수 있는 장애 또는 위 우회술; 11) 시스테믹한 치료를 요하는 심각한 감염 또는 조절이 불가능한 치명적이지 않은 질병; 12) 어떠한 2차성 암의 발병(5년 이내), 치료된 비-흑색종 피부암; 13) 활성 또는 조절되지 않는 자가면역 질환; 또는 14) 활성 담즙 장애.

[0395] 6. 임상시험 절차에 대해 조사자의 의견을 따르는 환자의 능력을 방해할 수 있는 어떠한 신체 또는 정신 조건, 또는 사회적 상황.

[0396] 7. 임신 가능성에 있는 여성과의 성관계 약정에 의해, 자발적으로 피임할 의사가 없는 남자.

2.3 환자 철회기준

[0398] 환자들은 임상시험 중 어떤 시점에 폐널티, 어떠한 이유 및 추후 의료에 대한 편견없이 임상 시험에서 철회될 수 있다.

[0399] 환자들은 다음의 경우 임상 시험에서 철회된다:

[0400] 환자가 철회에 동의하는 경우.

[0401] 추가적으로, 환자들은 다음의 이유로 철회가 요구될 수 있다:

[0402] 부작용.

[0403] 진단학, 방사선학 및 종양 마커(PSA)에 의해 측정한 결과, 병이 진행된 경우.

[0404] 조사자의 의견에 의해 환자가 더이상 프로토콜의 필요조건을 이행할 수 없다고 평가되는 경우.

[0405] 자격기준을 위반하는 경우.

[0406] 프로토콜의 특수화된 치료 계획으로부터 편차를 나타내는 경우(예컨대, 부적절한 임상 시험 약물 투여, 임상 시험 참여 실패).

[0407] 모든 케이스에서, 철회에 대한 주요 이유는 eCRF에 기록되었다. 환자가 어떠한 이유로 임상 시험 조기에 철회된 경우(12주 이내), 조사자는 임상 시험 결과 방문(12주 방문)에 대한 안전 평가를 수행하는데 모든 노력을 기울여야한다.

2.4 임상 시험의 조기 종료

- [0409] 조사자 또는 의학 모니터 요원이 환자에게 위험을 야기 시킬 수 있는 임상 시험 조건 또는 이벤트를 인식하게 될 경우, 임상 시험은 관련 단체와의 적절한 협의 후에 종료될 수 있다.
- [0410] 종료 근거를 포함하는 임상 시험조건은 임상 시험에 참가하는 환자에게 예상치 못한, 상당한 또는 받아들일 수 없는 위험의 발견에 한정되는 것은 아니다.

[0411] 3. 환자의 치료

[0412] 3.1 임상 시험 약물의 설명

[0413] 임상 1상의 시험 약물은 세가지 투여군의 화합물 1로 구성된다: (1) 650 mg 화합물 1(2개 325 mg 캡슐); (2) 1300 mg 화합물 1(4개 325 mg 캡슐); (3) 1950 mg 화합물 1(6개 325 mg 캡슐). 추가적인 중간 투여량도 분석될 수 있다.

[0414] 임상 2상의 시험 약물은 임상 1상에서 얻어진 결과를 바탕으로 결정되었으나, 임상 1상에서 분석한 하나 또는 두개의 투여량으로 예상될 수 있다.

[0415] 확대된 투여량은 임상 1상 및 2상에서 얻어진 결과를 바탕으로 결정된다.

[0416] 약물 주입 첫째 날(1일), 환자들은 음식과 함께 임상 시험 물질을 구강으로 섭취하도록 한다(오전 10시에서 오후 2시 사이). 환자들은 방문 시 임상 시험 약물을 공급받도록 하며, 2주에 한번 방문하도록 하였고(시작 후 8일 째; 방문 3회째), 2일째부터 저녁식사 시(오후 5시에서 9시 사이) 하루에 한번 구강으로 임상 시험 약물들을 섭취하도록 한다. 환자들은 임상 1상 및 2상의 12주 동안 임상 시험 약물을 복용한다. 환자들은 임상 시험 약물을 견딘 환자들은 임상 시험기간을 늘려 계속해서 임상 시험 약물을 주입해야 할 정도로 병이 진행된 징후는 보이지 않았다. 약물주입 화장 기간은 적어도 12주이다.

[0417] 임상 시험 약물은 참가자들에게 초기 12주 동안(2, 4, 6, 8, 10 및 12주에 방문) 2주에 한 번씩 지급되고, 그 다음에는 임상 시험 결과 방문(Trial Conclusion Visit)을 시작으로 4주에 한 번씩 지급된다(화장 기간이 계속되는 경우).

[0418] 3.2 부수적인 약물

[0419] 환자들은 임상 시험에 참가한 이후, 허용되지 않은 부수적인 치료를 받을 수 없으며 임상 시험 기간 동안 화합물 1 이외에 CRPC에 대한 치료를 받을 수 없다. 고환절제술을 받지 않은 환자들은 GnRH 유사체 치료를 계속 받아야 한다.

[0420] PI에 의해 어떠한 부수적인 치료의 적용이 필요하다고 생각되는 경우, eCRF 및 환자의 의학 기록에 보고된다.

[0421] 임상 시험 참가 후 임상 시험 기간 동안 환자들이 받았던 모든 추가적인 치료는 eCRF에 문서화된다. 다음의 각 부수적인 약물에 대한 정보는 eCRF에 기록된다: 속명, 주입 방법, 시작 날짜, 완료 날짜, 투여량 및 지시. 투여량의 변화 또는 부수적인 약물의 요법은 eCRF에 기록된다.

[0422] 스크리닝을 위한 방문시, 환자들은 지난 30일간 섭취하였던 약물에 대해서 조사를 받는다. 각 그 다음 방문시, 환자들은 최근에 섭취하였던 약물에 대해서 조사를 받는다. 금지된 부수적인 약물에는 다음이 포함된다: Megace(메게스트롤 아세테이트); Proscar(피나스테라이드); Propecia(피나스테라이드); Avodart(두타스테라이드); Eulexin(플루타마이드); Casodex(비카루타마이드); Nilandron(니루타마이드); Aldactone(스페로노락톤); Cytadren(아미노글루테치마이드); 에스트로겐; PSA 레벨을 감소시키는 것으로 알려진 어떠한 약제제품(예컨대, 쏘팔메토 및 PC-SPES 등); 어떠한 시스테믹 코르티코스테로이드; Coumadin(와파린 소듐); Lasix(푸로세마이드) 및 다른 칼륨 감소 이뇨제; Zaroxolyn (메토라존); 스타틴[Zetia(에제티마이브)는 예외]; 심실 부정맥에 대한 어떠한 항-부정맥 약물; 및 TCAs.

[0423] 비-마약 및 마약성 진통제를 포함하는 모든 다른 처방 및 비-처방 약물은 적절한 시기에 사용된다. 모든 부수적인 약물 사용은 방문 시 구두로 평가되며, eCRF에 기록된다.

[0424] 참고: 시스테믹 코르티코스테로이드에 관하여: 환자가 중간의 만성 폐쇄성 폐질환, 조절된 천식 또는 임상 시험 참가 기준에 맡는 스테로이드를 필요로 하는 다른 만성 조건의 질환을 갖고 있거나, 임상 시험기간 동안에

중간 투여량의 스테로이드를 필요로 하는 경우, 의학 모니터 요원에 의해 허가된다.

[0425] 3.3 치료 준수

[0426] 환자들에게 어떠한 사용하지 않은 공급물에 대해서 각 다음 방문 시 반환하도록 지시한다. 각 방문 시, 환자에게 치료 준수에 대해 질문하여 기록하였으며, 반환되는 알약의 개수도 문서화한다.

[0427] 메모장은 검사 방문 시 제공되며, 그 후로부터 2주마다(연장된 기간 동안에는 4주마다) 작성된 메모장을 수거 한다. 환자에게 매일 약물 주입 시간 및 알약의 개수를 메모장에 기입하도록 지시하며, 그들의 메모장을 이용하여 약물 책임 및 치료 준수를 조사한다.

[0428] 약물 투여 준수를 80-120% 사이에서 유지하지 못한 환자의 경우, 임상 시험으로부터 철회된다. 환자들에게 약물 투여를 잊어버렸을 경우, 일정을 변경하지 않도록 지시한다.

[0429] 3.4 무작위 및 블라인딩

[0430] 무작위는 임상 2상의 투여군의 평가 시 이용된다. 임상 시험 약물의 블라인딩은 없다; 평가는 환자 및 조사자에게 알린다. 임상 2상(1 투여군 이상)의 환자들의 무작위 임상 시험을 위해, 조사자들은 IWRS(Interactive Web Response System)을 이용한다. IWRS는 환자들을 기정 무작위 리스트에 기초로 하여 각 투여군에 배정한다. 자세한 사항은 TMF(Trial Master File)에서 확인할 수 있다.

[0431] 4. 임상 시험 약물 재료 및 관리

[0432] 4.1 임상 시험 약물

[0433] 4.1.1 정량적 구성

[0434] 화합물 1은 17-헵테로아릴 치환 세미-합성 스테로이드이다. A, B 및 C 고리는 구조적으로 디하이드로에피안드로스테론(DHEA) 및 프레그네놀론에 대한 유도체이다. 화합물 1 벤지미다졸은 기능적으로 sp2 탄소(Δ -16, 17 올레핀)를 통하여 D-고리에 첨가된다.

[0435] 4.1.2 투여량 결정

[0436] 이 임상 시험에서 안전성 및 투여량의 치료학적 범위를 예측하기 위해 다음의 정보를 고려한다: CYP 17 억제; 수용체 바인딩 데이터; 타겟 조직에 AR 단백질의 농도; 종양 조직에 측적; 및 동물 안전성, 약효, 약물동력학(PK) 및 독성동력학 데이터.

[0437] 모든 비임상 데이터들은 화합물 1이 CRPC를 치료할 수 있는 생물학적 특성을 갖는다는 것을 보여준다. 예를 들면, 이 약물은 세포 및 전립선 암 동물 모델에서 생화학적으로 생물학적 활성을 갖는다. 인 비트로 안전성 테스트에서 화합물 1은 유전독성을 나타내지 않았으며, 많은 약물의 대사에 작용하는 것으로 알려진 사이토크롬 P450 시스템의 활성에 간섭하지 않고, 단지 고농도(μM)에서 오프-타겟 수용체와 상호작용하는 것으로 나타났다. 화합물 1은 구강으로 섭취가 가능하고, 만성적으로 랙트에 투여하였을 때, 독성 반응을 나타내지 않았다. 개에서 투여량이 300 mg/kg 이하 일 때, 화합물 1은 독성 효과를 나타내지 않았다. mg/kg 몸 무게 기준으로 투여하였을 때, 약물의 최대 혈액 레벨은 랙트 및 개 모델에서 비슷하게 도달하였다.

[0438] 개(150 mg/kg)에서 화합물 1[최대 농도(Cmax) 및 곡선하용적(AUC)] 노출에 따른 무유해작용량(no-observable-adverse-effect-level, NOAEL)은 인간(70 kg 남성일 경우, 9 mg/kg)에서 시작 투여량과 유사할 것으로 예측된다. AUC 기준 하에 인간 시작 투여량은 개에서의 NOAEL 투여량보다 16배 정도 낮을 것으로 예상된다.

[0439] 이러한 임상 시험 결과들을 합하여 첫 임상 적용 투여량은 650 mg/일로 결정하였다. 이 투여량은 개에서 안전성 시그널을 나타낸 수치보다 18 배 낮은 것이며, 스테로이드생성 조직에서 발현된 리아제 효소를 억제하는데 생물학적으로 효과를 나타낼 것으로 예상되고, AR에 안드로겐생성 스테로이드의 바인딩을 억제시키며, 안드로겐 반응 조직에서 AR 단백질의 불안정을 초래할 것으로 예상된다. 나아가, 인간 피하 투여량에 상응하는 수치인 140, 280 및 560 mg은 SCID 마우스 모델에서 안드로겐 의존적 인간 전립성 종양의 드라마틱한 감소

를 나타낸다.

[0440] 4.2 임상 시험 약물 공급

[0441] 임상 시험 약물은 미소화된 파우더로 캡슐 안에 들어있는 형태이다. 약물 조성물은 미소화된 화합물 1 및 사이즈 “00” Capsugel Coni-Snap 캡슐로 구성된다. 몇몇 구현예에서, 캡슐은 325 mg의 화합물을 포함한다.

[0442] 4.3 임상 시험 약물 패키징 및 라벨링

[0443] 임상 시험 약물은 950 cc 백색 불투명 HDPE(high density polyethylene)에 대량으로 패키징한 후 각 임상 지역 약국으로 운송된다. 325 mg, 사이즈 “00” 캡슐은 병 당 400개씩 포장된다. 임상적으로 사용하기 위해 임상 지역 약국에서 다시 패키징하고, 개별 환자들이 사용할 수 있도록 다음의 정보를 라벨링한 다음 HDPE 안의 캡슐을 분배한다: 환자 정보; 화합물 1 신약 임상 시험용; 제조일 및 룻트 숫자; 임상 지역; 연락처.

[0444] 4.4 임상 시험 약물 보관

[0445] 임상 시험 약물은 주변 온도 15-30°C 인 곳에서 공기조절 시스템(HVAC)을 이용하여 고온 및 고습을 피해 보관 한다.

[0446] 4.5 무작위

[0447] 2가지 투여량이 임상 2상에서 적용되었으며 1:1 무작위 스케줄로 준비된다.

[0448] 4.6 투여

[0449] 임상 시험 약물은 구강으로 섭취되며, 식사와 함께 섭취하도록 한다. 임상 시험 약물의 첫번째 투여량은 임상 지역의 환자에 의해 오전 10시에서 오후 2시 사이에 투여된다. 첫번째 투여(1일)를 임상 시험 참가로 평가한다. 환자는 약국으로부터 임상 시험 약물을 받은 다음 자세히 라벨링하도록 하며, 일일 투여량 및 투여 시간(오후 5시에서 9시 사이)를 숙지하도록 하고, 약물 투여를 잊어버렸을 경우, 일정을 변경하지 않도록 지시한다. 임상 시험 약물은 환자들에게 초기 12주 동안(2, 4, 6, 8, 10 및 12주에 방문) 2주에 한 번씩 지급되고, 그 다음에는 임상 시험 결과 방문(Trial Conclusion Visit)을 시작으로 4주에 한 번씩 지급된다(확장 기간이 계속되는 경우).

[0450] 3.1.5 약국 책임

[0451] 임상 시험 약물 수령 시, 지정된 스탭이 책임 로그 파일에 사인하도록 한다. 지정된 스탭이 화물 목록에서 모든 물품의 개수를 세고 확인하는 것은 중요하다. 어떠한 손실, 손상 또는 사용 불가한 임상 시험 약물을 문서화한다. 더욱이, PI 및/또는 책임 지역 관리자는 화물의 책임 기간 동안 팜-올람(Pharm-Olam)을 공지해야 한다. 게다가, 화물의 수령 시간 및 책임 로그는 약물이 환자에게 분배되는 각 시간마다 확인하여야 한다.

[0452] 8.3.2 임상 시험 약물 처리 및 폐기

[0453] 조사자는 임상 시험 전체 기간 동안 정확한 임상 시험 약물 책임 보고를 유지하는데 책임이 있다. 임상 시험 약물의 각 분배는 eCRF에 문서화한다. 약국에서 분배된 모든 사용하지 않은 임상 시험 약물은 임상 지역으로 다시 반환되며, 각 임상 지역의 표준 절차에 따라 적절한 방법으로 폐기한다. 빈 병 및 사용하지 않은 임상 시험 약물이 들어있는 병 또한 적절한 방법으로 수거 및 폐기한다. 각 공급물에 대한 폐기는 책임 로그 및 공식 기록에 문서화한다.

[0454] **5. 약효 평가**

[0455] 질병의 진행 및 생물학적 신호는 아래 섹션에서 자세히 설명하였다.

[0456] **5.1 질병의 진행**

[0457] 질병의 진행은 다음 평가를 통해 측정된다.

[0458] **5.1.1 임상학적 평가**

[0459] 질병의 진행(예컨대, 통증)에 대한 임상학적 평가는 안전성 데이터로써 표시한다.

[0460] **5.1.2 바이오마커**

[0461] **5.1.2.1 전립선 특이적 항체**

[0462] 전립선 특이적 항체는 절차의 스케줄에 따라 결정된다.

[0463] **5.1.3 방사선학적 평가**

[0464] **5.1.3.1 고형 종양 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)**

[0465] 고형 종양 반응 평가 기준은 X-선, CT 및 MRI를 이용한 종양 반응을 쉽게 적용할 수 있도록 통일되었다. 이러한 기술은 미국 국립 암센터-후원 임상 시험 및 종양 타겟 병변의 측정을 위한 공식화된 규칙을 포함하고 있어 널리 추천되고 있다. 고형 종양 반응 평가 기준은 자발적이고, 국제적인 표준이며, NCI 표준과는 다르다. 이전의 방법[세계 보건기구 (WHO), ECOG]의 간소화하는데 기초를 두고 있으며, 측정 가능한 질병(즉, 적어도 하나 이상의 측정 가능한 병변이 있는 질병)에 기초를 두고 있다. 고형 종양 반응 평가 기준은 임상 시험에서 넓게 적용될 수 있는 이미지 데이터의 추출을 제공한다. 고형 종양 반응 평가 기준(Eisenhauer et al., 2009, incorporated by reference herein)은 본 발명의 임상 시험에서 사용된다.

[0466] **5.1.3.2 MRI 및 뼈 스캔**

[0467] CT/MRI 및 뼈 스캔은 케어 기준의 부분이 될 것으로 예상되며, 과정의 스케줄(표 5)에 따라 수행된다. CT 스캔 대신에 MRI를 이용할 수 있으며, 베이스 라인에서 사용된 동일한 양식은 추후 모든 평가에서도 이용된다. 예상치 못한 상황이 발생하였을 때, 다른 스캔 방법에 대해 환자가 관심을 갖고 있는지 치료 의사의 판단에 따라 의학 모니터 및 의학 자문과 논의하여야 한다.

[0468] 임상 시험의 목적을 위해 반복하여 스캔을 하는 수고를 피하기 위해, 스크리닝 스캔(CT/MRI 또는 뼈)의 사용에 관하여 의학 모니터 요원(토카이 의학 자문 또는 피지명자와의 상의)에 의해 인정된 경우 예외를 둔다. 그러나, 예외는 다음의 기준을 기초로 한다: 경쟁적 스크리닝 때문에 환자가 이전 임상 1상 투여 모집에 응하지 못한 경우; 모든 다른 스크리닝 테스트가 반복되어야 하고, 환자에게 자격이 남아 있는지를 확인해야만 하는 경우; 임상 시험 약물의 초기 투여 이전에 6주가 지나 스캔 하지 않은 것이 받아들여진 경우; 및 PI의 의학적 의견을 받아들여야만 하는 경우, 환자는 방사선학적 진행 및 반복적 스캔에 대한 임상적 지시를 받지 않는 것으로 한다.

[0469] 이러한 예외의 허용은 환자가 표준적인 치료(3-6 개월에 한번)보다 높은 빈도로 반복되는 스캐닝을 받는 데에 따른 불필요한 위험을 감소시킨다.

[0470] **5.1.3.3 TTP(Time to Progression), PFS(Progression-Free Survival) 및 OS(Overall Survival).**

[0471] 생존 데이터를 측정하기 위해 환자에 대해 하기와 같은 실험을 진행하였다.

[0472] **5.2 특수 검사(Special laboratories)**

[0473] 특수 검사는 실험 계획에 따라 선정하였다(표 5)

[0474] 특수 검사에는 다음의 시약을 사용하였다: 프로그네놀론(pregnenolone), 17-하이드록시프로게스테론(17-hydroxyprogesterone), 디옥시코르티코스테론(deoxycorticosterone), 11-디옥시코르티졸(11-deoxycortisol),

코르티코스테론(corticosterone), 코르티졸(Cortisol), DHEA, 안드로스테네디온(androstenedione) 및 테스토스테론.

[0475] 5.3 종양 내 AR 단백질, 테스토스테론 및 디하이드로테스토스테론

종양 내 파라미터(AR 단백질, 테스토스테론 및 DHT)의 분석을 위해 ICF의 별도 기관 관리 하 환자 군에 대한 생체 검사(Biopsies)를 수행하였다. 임상 1상 또는 임상 2상의 TCV(Trial Conclusion Visit) 또는 PSA 최하 점 중 하나가 먼저 도래하는 시기에 반복적인 생체 검사가 수행되어야 한다.

[0477] 5.4 종양 내 파라미터는 실험 계획에 따라 선정된다. 화합물 1의 농도

실험계획(표 5)에 따라 PK 시료를 수집하였다.

시료는 K2EDTA(dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid)에서 수집하였고, 즉시 얼음에 넣은 후, 혈장 분리를 위하여 원심분리하였다. 혈장을 분리하는 8시간 이내의 시간 동안 시료를 냉동시켰다

[0480] 6. 안전성 평가

[0481] 6.1 안전성 파라미터

[0482] 6.1.1 실험실 파라미터

중앙 실험실: 실험실 평가는 연락처 목록에 명시된 바와 같이 중앙 실험실에서 수행하였다.

로컬 실험실: 실험실 평가를 각 지역의 실험실에서 각각의 확립된 절차에 따라 실시하였다.

자세한 사항은 CLIA(Clinical Laboratory Improvement Amendments) 참조.

안정성 파라미터는 실험계획 및 실험실 매뉴얼에 기재된 지시사항에 따라 선정하였다.

연구자의 판단에 따라 임상적으로 중요하거나 임상적으로 중요하지 않은 실험실의 특이사항이 기록되었다.

[0488] 6.1.2 활력 징후(Vital Signs)

실험 계획에 따라 다음의 활력 징후를 측정하였다: 혈압(확장기 및 수축기; mmHg); 심박동수(분당 박동수); 체온(°C), 구강 측정; 호흡수(분당 호흡수); 체중; 및 신장(기선(baseline)만 측정). 활력징후는 최소 10분 간 앉아있는 환자로부터 측정하였다.

[0490] 6.1.3 심전도 (Electrocardiogram, ECG)

실험계획에 따라 12-리드ECG(12-lead ECG)를 수행하였다. 모든 12-리드ECG는 환자를 3분 이상 눕혀놓은 후 수행하였으며, 12-리드ECG 모니터는 실험장소의 표준 수술 과정에 따라 눈금을 매기고 표준화하였다. 임상적으로 중요한 모든 ECG(이미 존재하는 특이점 제외)는 심장전문의에 의하여 검토되었다.

[0492] 6.1.4 신체 검사

실험계획에 따라 신체검사를 수행하였다. 신체검사는 다음의 신체 계(system)를 대상으로 수행하였다: 일반적 외관, HEENT(머리, 귀, 눈, 코 및 목구멍), 호흡계, 복부, 신장(비뇨계), 생식기, 근골격계, 신경계, 림프절, 피부 및 기타. ECOG 수행 상태는 기록되었다. ECOG 스케일 및 기준은 전문의 및 연구자들이 환자의 질병이 어떻게 진행 중이며, 상기 질병이 환자의 매일의 생존력에 어떻게 영향을 미치는지를 조사하고, 또한 적절한 치료 및 예후를 결정하는 데에 사용되었다.

표 8

ECOG 수행 지위

단계	ECOG
0	완전한 신체활성을 가지고 질환 이전의 모든 활동을 제약없이 함
1	물리적으로 격한 활동이 제한되나, 보행이나 가벼운 활동, 앉아서 하는 가사일 또는 사무 등을 가능
2	보행 및 스스로를 돌보는 것은 가능하나 활동적인 일은 불가능함. 50% 이상의 시간을 깨어 있음.
3	스스로를 돌보는 일은 제한적으로 가능하고 깨어있는 시간의 50% 이상 침대나 의자에서 보냄.
4	아무일도 할수 없으며, 스스로를 돌볼 수 없고, 침대와 의자에서만 보냄.
5	사망

6.1.5 AE(Adverse Events)

[0496] AE는 임상 시험 약물을 투여받은 환자에서 발생하는 모든 비정상적 임상 상황으로, 해당 질환과 일반적인 관계가 없는 것을 의미한다. 따라서, AE는 바람직하지 않거나 의도되지 않은 징후(비정상적인 실험적 발견 포함), 증상 또는 임상 시험 약물의 사용과 관련된 일시적 질병일 수 있다. 임상시험 도중에 기록되는 모든 AE는 MedDRA(Medical Dictionary of Regulatory Activities) 체계에 따라 기호화되어 SOC(system organ class)에 양도된다.

[0497] TEAE(treatment-emergent AE)는 최소 1회의 임상 시험 약물 투여 후에 중상 정도 및/또는 빈도가 시작 또는 악화되거나, 혹은 환자의 특성이 변형되는 AE를 의미한다. 임상시험 도중에 발생하는, 병발성 질환을 포함한 모든 AE는 eCRF에 기록된다. 임상 시험 전에 이미 존재하던 수반되는 질환은 치료기간 동안 주 질환을 악화시키지 않는 한 AE로 간주되지 않는다. 이미 존재하던 상태는 eCRF에 기록된다.

[0498] DLT는 3단계(Grade 3) 이상의 AE와 관련된 임상 시험용 약물로 임상 시험용 약물과 관련되었을 가능성성이 있거나 명확히 관련되어 있는 약물을 의미한다. AE는 심각한 상태가 아니라도 DLT로 간주될 수 있다

6.2 임상 시험 약물과의 관계

6.2.1 AE(Adverse Event)의 측정

[0501] 각각의 AE는 다음의 카테고리에 대하여 연구자에 의해 측정된다.

6.2.1.1 심각성

[0503] 심각한 AE(serious AE, SAE)는 여하한 투여량에 따른 사망 또는 생명의 위협에 이르는 비정상적인 의학적 이벤트를 의미한다. AE로 분류되기 위해서는 해당 상황의 발생 시에 환자가 즉각적인 사망의 위협에 직면해야 한다; 이는 해당 상황이 보다 심각해질 경우 가설상 사망에 이를 수 있는 경우를 의미하는 것은 아니다. AE는 추가적으로 환자의 입원 또는 입원기간 연장의 요구; 심각한 무능 또는 무력의 지속; 기형 또는 결손증; 즉각적인 생명 위협 또는 사망이나 입원으로 귀결되진 않지만 환자를 위태롭게하거나 상기의 결과를 피하기 위하여 조치가 필요한 중요한 임상적 상황 중 하나 이상으로 특징된다.

[0504] 상태의 심각성을 결정하거나 IRB(Institutional Review Board) 또는 관리기관에 신속한 보고를 해야하는 지역부를 결정하는 데에 임상적 및 과학적 판단이 필요하다.

6.2.1.2 병세(Severity)

[0506] 각각의 AE의 병세는 연구자에 의하여 CTCAE(NCI Common Terminology Criteria for AE) v4.0을 이용하여 측정되고 예 기록되어야 한다. AE의 병세는 다음의 임상적 기술에 따라 등급화한다:

[0507] 1단계 : 가벼움; 증상이 없거나 가벼운 증상; 임상적 또는 진단적 관찰만 있고 조치는 없음

[0508] 2단계 : 보통; 최소한의 국부적 또는 비 침습적 조치를 함. 연령에 적합한 도구적인 일상 활동(age-

appropriate instrumental activities of daily living)의 제한.*

[0509] 3단계 : 심각하거나 임상적으로 유의하지만 즉각적인 생명 위협이 없음; 입원 또는 입원의 연장이 요구됨; 무능력; 스스로의 ADL이 제한됨.**

[0510] 4단계 : 생명을 위협하는 결과가 나타남; 긴급한 조치가 필요; 및

[0511] 5단계 : AE로 인하여 사망.

[0512] * 도구적인 ADL이란 음식을 만들거나, 식료품 또는 의복을 구입하거나, 전화를 사용하거나, 또는 금전을 관리하는 등의 활동을 의미한다.

[0513] ** 스스로의 ADL이란 목욕, 착의 및 탈의, 스스로 섭식, 화장실의 이용, 약의 복용 및 누워있지 않은 채로 활동하는 것을 의미한다.

6.2.1.3 인과관계

[0515] 연구자는 임상 시험 약물과 AE 간의 인과관계/관련성을 조사하여 eCRF에 보고한다. 인과관계는 다음과 같다: 명백하게 관련됨; 대개는 관련됨; 관련될 가능성이 있음; 관련된 것으로 보이지 않음; 관련되지 않음.

6.3 AE의 기록

[0517] AE의 보고는 임상 시험 약물을 마지막으로 투여한 후 30일이 경과할 때까지 또는 상기 상황이 해결/안정될 때 까지로 연장된다. 임상 시험의 종료 후에 발생하는 AE는 연구자가 임상 시험 약물과 인과관계가 있다고 간주하는 경우에는 보고한다.

[0518] 모든 AE는 임상 시험 약물과의 관련성을 막론하고 eCRF에 기록한다.

[0519] 모든 AE 보고서 상태에 대한 간략한 서술, 날짜 및 발생시간, 해소 날짜 및 시간, 강도, 요청되는 치료, 임상 시험 약물과의 관계, 임상 시험 약물에 취해진 조치, 결과 및 해당 상태가 심각한 것으로 분류되었는지 여부를 포함한다.

6.3.1 AE의 후속조치

[0521] 의심되는 인과관계와 무관하게 환자가 경험한 모든 AE는 상태가 해소/안정화될 때까지, 여하한 비정상적인 실험값이 기저값으로 돌아오거나 연구자나 임상 조사자가 수용할 만한 레벨로 안정화될 때까지, 관찰된 변화에 대한 만족할 만한 설명이 있을 때까지, 또는 환자가 사망할 때 까지 모니터링된다.

8.3.2 AE 보고

[0523] 연구자는 모든 SAE를 Pharm-Olam Pharmacovigilance Unit에 해당 상황이 발견된 이후 24시간 이내에 보고한다. SAE를 유선상으로 보고할 때, SAE 용어, 조사자 성명, 보고자 성명, 보고자의 연락처, 포로토콜 번호 및 제목을 보고해야 한다. 모든 최종 투약 후 30일 이내에 발생하거나, 적어도 임상 시험 약물과 관련이 있을 가능성이 있어 결론적으로 약물의 부작용이 의심되는 모든 SAE는 보고하여야 한다. 상태에 대한 조사결과에 근거하여, 관리기관에의 보고를 포함하는 추가적인 조치의 필요성에 대해 결정한다.

7. 방문 관찰

[0525] 치료기간 중의 방문은 예정된 방문날짜의 ±3일 내에 이루어진다. 만약 환자가 방문하지 못하는 경우 보충 방문 없이 다음번 정기방문에 참석한다. 모든 시간은 24시 시계를 이용하여 기록한다(예를 들어 11:20 pm 이 아닌 23:20).

[0526] 7.1 스크리닝(1차 방문)

스크리닝 방문은 첫 투약(1일차) 후 28일 이내에 이루어진다. 스크리닝시에, 다음의 측정이 이루어진다: 문서화된 동의서(서명된 ICF); 자격 기준의 입증; 의료/암 병력; 인구 통계학적 세부사항; 신체검사; 활력징후; 12-lead ECG; CT/MRI 및 뼈 스캔-CT/MRI 및 뼈 스캔의 결과는 1일차 이후 42주 내에 이루어져야 한다; 생체검사(일군의 환자 집단; 개별적인 ICF에 의해 관리됨); 실험실 안전성 시험(혈액검사, 혈청 화학, 소변검사)-1일차 이전 7일을 초과하여 안전성 시험이 이루어진 경우, 시험을 반복하여 투여 전에 안전성이 확증되어야 한다; 및 부수적인 약물. AE는 상기의 방문에서 기록된다.

[0528] 7.2 등록 (2차 방문)

등록 방문(1일차, 2차 방문)에서, 다음의 측정을 수행하고 결과를 기록한다: 12-lead ECG (투약전); 특수 실험실 시험; PSA; PK 시료 (투약전); 부수적인 약물; AEs.

임상 시험 약물은 음식과 함께 임상 시설에서 10:00-14:00 사이에 투여한다. 12-lead ECG는 투약 후 4시간 (\pm 15분) 경과 시 수행한다(PK 시료 채취 전). PK 시료는 투약 후 4시간(\pm 15분) 경과 시(ECG 이후) 채취 한다. 임상 시험 약물을 분배한 후 환자에게 임상 시험 약물의 사용법을 숙지시킨다. 준수 일지 (compliance diary)를 발행하여 환자에게 사용법을 숙지시킨다. 환자는 2일차부터 다음 방문시까지 저녁식사와 함께 일일 1회 투약을 하여야 한다.

[0531] 7.3 오프-위크(off-week) 방문 (3, 5, 7, 9 및 11회차 방문)

환자는 2회 차 방문 후 1주일 뒤, 8일(\pm 3일) 차에 임상 시설로 돌아와 2주에 한번 격주 실험실 검사를 받는다. 임상 시설에서 지리적으로 떨어진 환자를 위하여, 지역 연구소를 이용할 수 있다. 상기 방문 시 실험실 안정성 검사(혈액 및 혈청화학 검사만)가 행해진다.

[0533] 7.4 2주마다 격주 방문(4, 6, 8 및 10회차 방문)

환자는 임상시설에 3회차 방문 후 1주일 후, 15일차(\pm 3일)에 돌아와 2주에 한번씩 방문한다. 상기 방문시 다음의 검사를 수행하고 결과를 기록한다: 신체검사; 활력징후; 12-lead ECG; 실험실 안정성 검사(혈액검사, 혈청 화학 및 소변검사); 특수 실험실 검사; PSA; PK 시료 (투약 전); 부수적인 약물; AE; 준수 일지 수집; 신규 준수일지 발급; 책임 절차; 및 임상 시험 약물의 배급. 환자는 2주 후의 방문시까지 저녁식사와 함께 (17:00-21 :00 사이) 일일 1회 투약을 계속하여야 한다.

[0535] 7.5 임상 시험 결론 방문(Trial Conclusion Visit)

임상 시험 결론 방문은 85일(\pm 5일) 후, 첫 투약 12주 후에 예 이루어진다. 다음의 조사를 수행하고 결과를 기록한다: 신체검사; 활력징후; 12-lead ECG; CT/MRI 및 뼈 스캔-임상 시험 결론 방문 이전에 이루어지는 경우 PSA 최하점에서 수행된다; 실험실 안정성 검사(혈액검사, 혈청 화학 및 소변검사); PSA; PK 시료 (투약 전); 부수적인 약물; AE; 준수 일지 수집; 신규 준수일지 발급(연장 임상 시험을 할 경우); 책임 절차; 및 임상 시험 약물의 배급(연장 임상 시험을 할 경우).

[0537] 7.6 연장 단계

환자가 연장 단계를 진행하기에 적합한 경우에, 환자는 4주마다 임상 시설로 돌아와 다음의 검사를 받고 그 결과를 기록한다: 신체검사; 활력징후; CT/MRI 및 뼈 스캔(12주에 한번); 실험실 안정성 검사(혈액검사, 혈청 화학 및 소변검사); PSA; PK 시료(투약 전); 부수적인 약물; AE; 준수 일지 수집; 신규 준수일지 발급; 책임 절차; 및 임상 시험 약물의 배급.

[0539] 7.7 초기 종료 방문(Early Termination Visit)

[0540] 임상 시험의 초기에 중단하는 환자는 가능하다면 초기 종료 방문을 하여야 한다. 이 방문은 환자가 임상 시험 약물의 투약을 중단하고 되도록 신속하게 이루어진다. 환자가 어떤 이유에서건 조기에 임상 시험이 취소된 경우, 연구자는 임상 시험 결론 방문(12-주차 방문)에서 서술된 안정성 평가를 수행하기 위하여 모든 노력을 기울여야 한다.

[0541] 8. 통계

[0542] 본 임상 1상(Phase 1)의 목적 중 하나는 TOK-001가 만족스러운 안전성 프로파일을 가지는 투여량을 발견하는데에 있다. 적절한 안전성 프로파일이란 실제 DLT 율이 35% 이하인 경우를 의미한다. 임상 2상의 목적은 적절한 안전성 프로파일을 확증하고 각각의 투여량에 따른 생물학적 신호를 측정하는 데에 있다.

[0543] 다음의 3개 투여군은 임상 1상 측정을 위하여 계획된다: (1) 650 mg의 화합물 1; (2) 1300 mg의 화합물 1; 및 (3) 1950 mg의 화합물 1.

[0544] 중간단계의 투여량에 방문할 가능성, 각각의 투여량을 만족할 만한 독성 프로파일을 가지는 투여량으로 동정할 만한 가능성은 본 명세서에서 서술된 점증(escalation) 및 감소(de-escalation) 법칙에 따라 계산될 수 있다. 표 6에 3개의 투여량에 대한 각각의 가상의 실제 DLT 율 및 각각의 투여량이 최대 투여량(임상 1상에 시작된 투여로 정의하였다)일 확률을 기재한다.

표 9

화합물 1의 3개 투여량에 대한 가상 투여량 제한 독성을

650 mg에서 실제 DLT율	1300 mg에서 실제 DLT율	1950 mg에서 실제 DLT율	최대 투여량이 650 mg일 확률	최대 투여량이 1300 mg일 확률	최대 투여량이 1950 mg일 확률
.05	.15	.25	.08	.20	.71
.05	.20	.55	.14	.65	.20
.05	.25	.65	.22	.69	.08

[0546] 상기 각각의 시나리오에서, 650 mg의 화합물 1이 “지나치게 독성” 일 가능성은 0.008이다.

[0547] 임상 1상을 완료하면서, 2개의 투여량이 임상 2상을 위해 선정된다.

[0548] 상대적으로 적은 수의 환자들(6명까지, 3명 이상)로부터 임상 2상 시험을 진행할 수 있는 투여량의 안전성이 측정되었기 때문에, 중단 규칙이 도입되어 실제 DLT 율이 특정 투여량에서 35% 초과라는 신뢰할만 한 증거가 있을 경우 상기 투여량의 등재가 중단될 수 있도록 한다. 이러한 한도값은 매 5명의 환자가 DLT 측정을 할 수 있게 될 때마다 계산한다. 운영상, 다음의 어떠한 값도 그러한 한도값에 이를 수 있으며, 환자의 숫자에 대한 DLT 숫자로 나타낸다: 5 중 4(혹은 그 미만), 10 중 6(혹은 그 미만), 15 중 7(혹은 그 미만), 또는 20 중 9(혹은 그 미만).

[0549] 실제 DLT의 확률이 20% 또는 50%인 경우, 과도한 DLT 값으로 인해 임상 시험을 중단할 확률은 각각 약 0.03 및 0.81이다(5,000 번의 시뮬레이션을 통해 계산됨). 만약 군에서의 투여가 중단될 경우, 임상 2상 투여량은 조정된다.

[0550] 8.1 일반적 고찰 및 기준선

[0551] 다른 언급이 없으면, 모든 통계적 실험은 5% 유의도 레벨에서 양측검정(2-sided test)을 통해 수행된다. 본 임상 시험은 1/2상 시험이기 때문에, 복수의 종점에 대한 다중 비교 조정(multiple comparison adjustment)은 마지막 분석에서 수행되지 않는다; 분석은 주로 서술형식으로 기재된다. 기준선은 다른 언급이 없으며 첫 번째 투약 전의 마지막 관찰로 정의된다. 모든 추론 임상 시험은 2-tailed 검정을 이용한 각 처리 간의 직접적인 비교를 포함한다. 임상 시험 변수는 기술 통계학(descriptive statistics)을 이용하여 요약한다[연속적인 변수 및 빈도에 대한 N, 평균, 표준편차(SD), 중간값, 최소값 및 최대값 및 범주형 변수에 대한 확

률].

[0552] 8.2 환자의 성향

[0553] 각각의 단계로 진입하고 이를 완료하는 환자의 숫자 및 확률을 도출하여 계층화한다.

[0554] 8.3 분석 환자군

[0555] 2차 분석은 분석 대상군의 선정에 대한 분석의 민감성을 평가하기 위하여 PP(Per Protocol) 환자군에 기초하여 이루어졌지만, 1차 효능 분석은 ITT(Intend-to-treat) 환자군을 기초하여 이루어진다. 모든 안전성 분석은 안전성 환자군(Safety Population)에 기초하여 이루어진다.

[0556] 투여가 임상 2상에서 중단된 경우, 중단된 임상 시험군 내의 환자들은 지속적인 투여 및 12주 후속 계획에서 치료되지만, 효능 분석에서는 제외된다.

[0557] 8.3.1 안전성 환자군(Safety Population)

[0558] 최소 한번의 임상 시험 약물 투약을 받은 환자들은 안정성 환자군에 포함된다.

[0559] 8.3.2 ITT(Intent-to-treat) 환자군

[0560] 스크리닝을 완료하여 임상 시험 약물의 투약이 예정된 모든 환자들은 ITT 환자군에 포함된다.

[0561] 8.3.3 PP(Per Protocol) 환자군

[0562] PP 환자군은 다음의 두 기준을 만족하는 환자들을 포함한다: 1) 임상 시험 약물을 최소 1회 투약받은 환자; 및 다른 주요 프로토콜 위반이 없는 환자.

[0563] 8.4 프로토콜 위반

[0564] 포함/배제 기준 위반을 포함한 프로토콜의 위반은 “주” 포함/배제 기준은 “주요한 것” 또는 “경미한 것”으로 분류한다. 프로토콜의 주요한 위반이 있는 경우 PP 환자군에서 제외한다.

[0565] 8.5 인구통계학 및 기준선의 특성

[0566] 등재시 연령과 같은 연속적인 인구통계학 파라미터는 안전성 환자군의 집계를 위하여 기술 통계학을 통해 요약된다(N, 평균, 중간값, SD, 최소값 및 최대값). 성별과 같은 범주 인구통계학 파라미터는 안전성 환자군의 빈도 및 비율로 요약된다.

[0567] 8.6 부수적 약물

[0568] 부수적 약물은 WHO 약물사전 버전 12.0 또는 그 이상 버전을 이용하여 기호화한다. 데이터는 기술 통계학을 이용하여 요약한다.

[0569] 8.7 치료 제공 및 치료 준수

[0570] 치료의 제공 및 치료의 준수는 빈도 및 확률로 나타내었으며, 이를 계층화한다.

[0571] 8.8 안전성 분석

[0572] 안전성 분석은 안전성 환자군을 이용하여 수행한다. 임상 시험에서 안전성의 한계는 다음을 포함한다: AE의 발생; 생체 징후 및 12-lead ECG의 변화; 신체검사 결과의 변화; 실험 측정값(혈청 화학, 혈액검사 및 소변검사)의 변화.

[0573] 8.8.1 AE(Adverse Event)

[0574] 임상 시험의 과정에서 기록된 모든 AE는 MedDRA 체계에 따라 기호화되고 System Organ Class로 전송된다. TEAE는 치료를 시작한 후에 처음 출현하거나 병세 및/또는 빈도가 악화된 경우를 의미한다. 임상 시험 약물의 투약 첫날 발생한 상태는 개시된 시간이 불명일 경우 투약에 의해 발생한 것으로 가정한다.

[0575] 어떠한 AE를 경험한 환자의 빈도, 관련성 및 병세는 각각의 치료군에서의 숫자 및 확률로 요약한다. 주어진 모든 MedDRA 용어에 있어서, 환자는 복수의 치료 과정에서 복수의 증상을 보이는 경우에도 해당 상태에 있어 하나의 숫자로만 계산된다. 임상 시험 약물과의 관계는 관련됨(명확하게 관련됨, 대부분 관련됨 및 관련될 가능성이 있음) 및 관련되지 않음(관련되지 않은 것으로 보임 및 관련되지 않음)으로 분류한다. 만약 한명의 환자에 대해 여러 기록이 존재하는 경우, 가장 병세가 심각하고 임상 시험 약물과의 관계가 가장 강한 기록을 확률 계산에 사용한다. 심각한 AE는 전체적으로 신체 체계 및 우선적인 용어를 사용하여 요약한다.

[0576] 8.8.2 실험실 측정, 심전도, 활력 징후 및 신체검사

[0577] 임상 실험실에서 기준선, EGC 및 활력 징후 파라미터의 변화는 치료군과 방문을 토대로 계산한다. 기준선으로부터의 변화를 기술 통계학(N, 평균, SD, 중간값, 최소값 및 최대값)을 이용하여 도표화한다. 임상 시험, ECG 파라미터 및 신체검사를 위하여 기준선에서 기준선 이후(post-baseline)로의 이동 도표(Shift table)를 치료군과 방문을 토대로 작성한다. 이동 도표에는 빈도 및 확률이 나타낸다. 실험실 측정에서 나타난 임상적으로 중요한 비정상적 상태는 데이터 목록에 기록된다.

[0578] 8.9 효능 분석

[0579] ITT 환자군은 모든 효능 분석에 이용된다.

[0580] 8.9.1 1차 효능 분석

[0581] 1차 효능 분석은 한계점은 기준선에서 12주 까지 50% 또는 그 이상의 PSA 감소를 보이거나 PSA 최저점을 보인 (둘 중 먼저 발생하는 것을 기준으로) 환자들의 비율이다. 1차 분석은 PP 환자군을 이용하여 반복한다.

[0582] 8.9.2 2차 효능 분석

[0583] 기수 통계학을 도표화하여 각각의 2차 효능 파라미터를 확립한다. 모든 2차 효능 분석은 ITT 환자군을 이용하여 수행한다.

[0584] 8.9.2.1 고형암에서 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumor, RECIST)에 의한 철차

[0585] 반응률은 전체적인 반응률(overall response rate, ORR)을 포함한다. ORR은 다음과 같이 정의된다:

$$\text{ORR} = (\text{CR} + \text{PR})/\text{Nr}$$

[0587] CR은 완전한 반응을 보이는 환자의 수이고, PR은 부분적인 반응을 보이는 환자의 수이며, Nr은 ITT 환자군에 포함된 환자의 수이다.

[0588] 종양 반응 평가는 다음의 RECIST 정의를 이용하여 수행한다.

표 10

고형암에서 반응 평가 기준(RECIST 버전 1.1)

반응 기준	타겟 손상부위 평가 기준	비-타겟 손상부위 평가 기준
완전한 반응 (Complete Response, CR)	모든 타겟 손상부위가 사라짐. 모든 림프절(타겟 및 비-타겟 포함)의 단축(short axis)이 10mm 미만으로 감소	모든 비-타겟 손상부위가 사라지고 종양 마커가 정상화 됨. 모든 림프절이 비-병리학적 크기로 감소함(단축이 10mm 미만)
부분적인 반응 (Partial Response, PR)	기준선과 비교하여 타겟 손상부위의 직경의 합이 최소 30% 감소	N/A
진행형 질환 (Progressive Disease, PD)	연구기간 중 가장 적은 값을 기준(기준선 값이 최소값일 경우 기준선 값 포함)으로 하여 타겟 손상부위의 직경의 합이 최소 20% 증가. 20%의 상대적인 증가 뿐 아니라, 합계는 최소 5mm 이상의 절대적인 증가도 나타내야 함(주의: 하나 또는 그 이상의 새로운 손상부위 출현도 진행으로 간주)	현존하는 비-타겟 손상부위의 명확한 진행(주의: 하나 또는 그 이상의 새로운 손상부위 출현도 진행으로 간주)
안정병변 (Stable Disease, SD) 타겟 손상 비-CR/비-PD 비-타겟 손상	연구기간 중 가장 적은 직경의 합의 값을 기준으로 PR로 판단될만한 충분한 수축이나PD로 판단될만한 충분한 증가가 없는 경우	하나 또는 그 이상의 비-타겟 손상부위의 지속 및/또는 종양 마커 레벨이 정상 이상 값을 유지

[0590] 치료의 시작부터 질병의 진행/재발까지 환자의 반응을 기록하여 표 8에 대략적으로 나타낸다.

표 11

환자 반응

타겟 병소	비-타겟 병소	신규한 병소	환자 반응
CR	CR	없음	CR
CR	비-CR/비-PD	없음	PR
CR	평가하지 않음	없음	PR
PR	비-PD 또는 모두 평가하지 않음	없음	PR
SD	비-PD 또는 모두 평가하지 않음	없음	SD
모두 평가하지 않음	비-PD	없음	평가하지 않음
PD	어느 부위	있음 또는 없음	PD
아무 부위	PD	있음 또는 없음	PD
아무 부위	어느 부위	있음	PD

[0592] 8.9.2.2 CT/MRI 및 뼈 스캔에서 기준치의 변화, 추가적인 특수 실험실 및 생체 검사에서의 파라미터

[0593] CT/MRI 및 뼈 스캔에서 기준치의 변화, 추가적인 특수 실험실 및 생체 검사에서의 종양 내 파라미터(종양 내의 안드로겐 수용체 단백질, 테스토스테론 및 다이하이드로테스토스테론(DHT))를 치료군 및 방문에 의해 산출한다. 기준치의 변화에 대한 기술통계학(N, 평균, 표준편차(SD), 중간값, 최소값 및 최대값)을 치료군에 따라 표로 작성한다.

[0594] 8.9.2.3 종양 진행 소요시간(Time to Progression; TPP), 무진행 생존기간(Progression-Free Survival; 무진행 생존 기간) 및 전체 생존(Overall Survival; OS)

[0595] 종양 진행 소요시간, 무진행 생존기간 및 전체 생존은 화장 단계 특이적 종점이다.

[0596] 종양 진행 소요시간은 임상 과정, 방사성 물질에 의한 증거, 및 생화학적 마커 결과에 기초하여, 임상시험의

초기 투여로부터 질병이 악화된다고 평가되기까지의 시간이다.

[0597] 무진행 생존기간은 임상에서 치료 후 환자가 더 이상 악화되지 않는 질병(CRPC)을 가진 채 생존하는 시간의 길이 정도이다.

[0598] 전체 생존은 임상시험의 초기 투여로부터 어떠한 원인에 의해 사망하는 데 소요되는 시간이다. 임상 시험의 초기 투여 후 5년 동안 환자의 생존율을 기록한다.

[0599] 종양 진행 소요기간, 무진행 생존기간 및 전체 생존의 분석은 ITT 파풀레이션을 사용하여 화합물1 투여군 간의 비교를 위해 로그-랭크(log-rank) 법을 사용한다. 카프란-메이어(Kaplan-Meier) 추정치를 치료군에 따라 표시한다. 추정할 수 있는 95% 신뢰구간에 대한 중간 시간을 치료군에 따라 표로 작성한다.

[0600] 마감일에 경험력이 없는 환자를 검열한다. 초기에 중단한 환자는 마지막 접촉날에 검열한다.

8.9.2.4 탐색 종점

[0602] 다음의 분석은 임상 시험의 2상에 대한 탐색 종점이다: 1) 12주 동안의 PSA 변화(초기 투여를 시작으로 12 주 동안의 치료 기간 내내); 및/또는 PSA 최하점 및 PSA 최하점의 시간(최하점은 화합물1 투여 기간 동안 관찰된 최소 PSA 값).

[0603] 기술통계학(N, 평균, 표준편차(SD), 중간값, 최소값 및 최대값)을 치료군에 따라 표로 작성한다.

8.10 화합물 1의 농도

[0605] 화합물1의 혈장 농도는 1일째에 0 시간($C_{0\text{hrs}}$) 및 4 시간($C_{4\text{hrs}}$) 및 다음 방문의 가능한 시간대에 측정한다.

8.11 2상 샘플 크기의 결정

[0607] 임상 1상으로부터 두 농도의 투여량을 선택하여, 40 환자를 1:1의 비율로 무작위로 골라 두 농도의 투여량을 정한다. 1 투여량에 대하여 20 환자를 배정한다. 이 부분은 하나의 암에 대한 20 환자의 샘플 크기 선택의 타당성을 설명한다.

[0608] 초기 투여량인 650 mg 화합물1을 12 내지 15 환자를 임상 1상[2상의 일부 포함]에 등록된 임상시험에 적용한다. 임상 1상에 처리한 환자를 2상에 임의적으로 사용하지 않고, 일관된 처리 및 후속 조치 계획으로 진행한다. 따라서, 환자는 임상 시험의 2상에서 생물학적 영향의 가능성을 평가하는데 포함되며, 이는 특정 투여량의 최소 23 환자(최대 26)를 2상에서 생물학적 신호 분석에 이용할 수 있을 것이다. 임상 1상으로부터 선택된 2 투여량 중 하나는 선택적 투여량이다. 상기 투여량이 현저히 강한 생물학적 신호를 갖을 것이라 생각된다면, 이 투여량은 차후 임상에 적용 될 것이다. 2상에서 특정 투여량을 처리하는 최소 23 환자(최대 26)의 기대치에 근거하여 20 환자를 선택한다. 한 조의 23 환자는 측정한 실제 비율이 75%라면 45%의 고정율에 상대적인 통계학적으로 현저히 향상된 “반응율”(PSA 감소)을 관찰하기 위한 92% 파워를 제공한다.

[0609] 생물학적 영향의 측정에 사용되는 종점은 12주 동안의 기준치 또는 PSA 최하점으로부터 PSA가 50% 이상 감소한 환자의 백분율이다. 임상 1상으로부터 선택된 2 투여량 중 환자의 최대 백분율을 갖는 하나의 투여량은 2상으로부터 선택된 투여량으로 정의된다. 상기 선택된 투여량은 다음의 경우에 따를 것이다: 1) 만일 선택된 투여량에 대한 PSA 반응이 30-45%라면 화합물1은 추가적인 투여량-검색 시험을 진행할 것이고; 2) PSA 반응이 45-75%라면, 화합물1은 잠재적인 생물학적 영향 및 보다 정확한 PSA 반응을 측정 및 확인하고 또한, 전체 생존 및 종양 진행 소요시간과 같은 효능을 측정하기 위해 계획된 2상 또는 2/3상 시험을 가질 것이며; 3) 만일 PSA 반응이 75%를 초과한다면, 상기 투여량으로 3상 시험을 진행 할 것이다.

[0610] 특정 투여량에 대하여 23 내지 26 개체 중 45% 이상의 PSA 반응이 관찰될 개연성을 표 7에 다양한 측정-실제 반응율에 대하여 요약한다.

[0611]

45% 이상의 PSA 반응이 관찰될 개연성

실제 반응율	23 환자 중 개연성 45% 이상 반응	26 환자 중 개연성 45% 이상 반응
.25	.01	.04
.40	.29	.48
.45	.47	.68
.50	.66	.84
.55	.82	.93
.60	.92	.98

[0612]

더욱이, 만일 실제 PSA 반응율이 75%라면 23 환자는 45%의 고정율과 비교하여 통계적으로 현저히 향상된 반응율을 관찰하기 위한 92% 파워를 제공한다. 동일한 파라미터인 n=26은 94%를 나타낸다. 23 환자 한조는 또한 기준 반응율이 30%이고 측정한 실제 반응율이 60%일 때, 91% 파워를 제공한다.

[0613]

특정 기준에 대한 반응율의 현저한 향상은 차후의 임상 시험을 요구하지 않으나, 이러한 파워 산출은 다음 임상 시험의 방향을 결정하는데 도움을 주는 반응율 및 2상에서 샘플 크기에 대한 20 환자 당 암의 선택의 근거에 대한 타당성을 제공한다. 만약 2 투여량이 2상으로 이월되고 암에 대한 실제 반응율이 45% 및 60%라면, 실제 높은 반응율을 갖는 암이 선택될 것이다. 대략 0.88 의 개연성을 갖는 23 환자 당 암은; 임상 1상에서 각 투여량을 최소 3회 처리한 각 암을 20으로부터 온 23 샘플은 무작위로 2상으로 진행된다.

[0614]

실시예 7: 화합물(1)에 의한 전립선 암의 치료에 대한 임상 연구 결과.

[0615]

실시예 6의 프로토콜에 따라 임상 연구를 수행하였다. 네 집단에 대하여 화합물(1)을 각각 다른 양으로 실시하였다. 각 개별 환자는 그의 참여 기간 동안 동일 양의 화합물(1)을 받았다.

표 13

집단	투여량(mg/day)	치료 환자 수	PSA 반응성의 환자 백분율(N)
1	650	6	67%(4)
2	975	6	67%(4)
3	1300	6	83%(5)
4	1950	7	71%(5)

[0617]

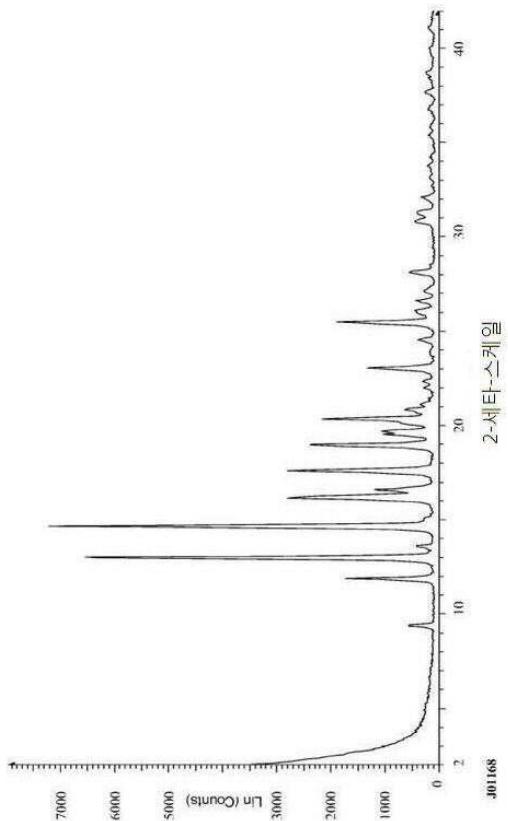
각 그룹의 환자 대다수가 치료에 양호한 반응 결과를 보였다. 많은 양의 화합물(1)을 받은, 집단 3 및 4는 높은 반응율이 나왔다.

[0618]

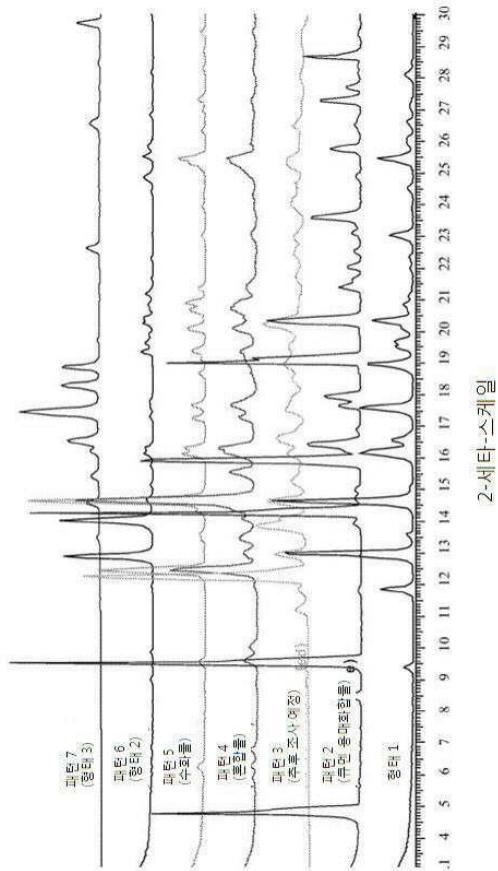
화합물(1)의 혈청 농도는 환자의 참여 기간 동안 각 환자에서 추적하였다. 상기 농도는 도 13에 설명하였다. 환자 모두가 같은 일정에 따르지 않았을 뿐만 아니라, 집단 모두도 같은 일정을 따르지 않았다. 도 13에서 주목할 만한 것은, 상대적으로 집단 2 및 3 환자가 집단 1의 환자가 받는 양보다 두 배 이하 및 두 배의 양을 받음에도 불구하고, 집단 2 및 3 환자에서 발견된 화합물(1)의 혈청 농도가 집단 1에서 발견된 농도보다 빈번하게 두 배 이상이라는 것이다. 이러한 데이터는 높은 투여량이 단위 효과마다 더 큰 효능을 가지고 있고, 화합물(1)의 높은 투여량으로 더 생산적이고 경제적인 치료를 달성할 수 있음을 나타낸다.

도면

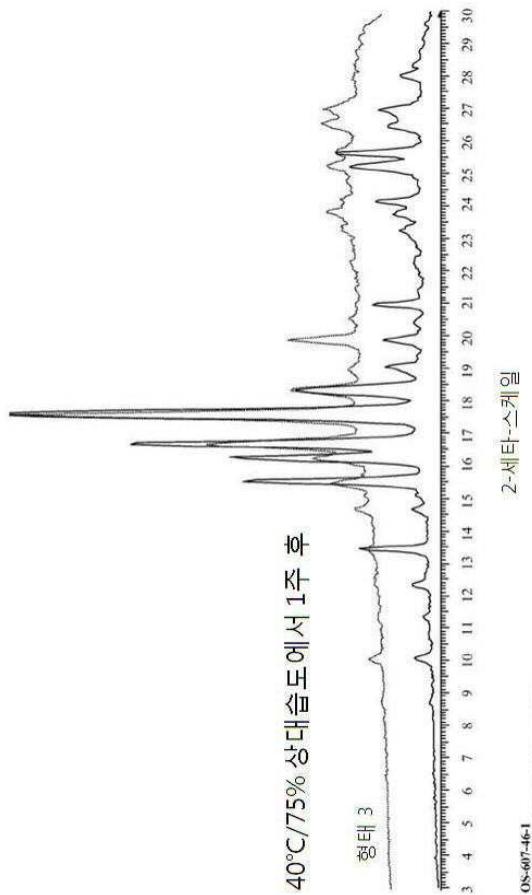
도면1



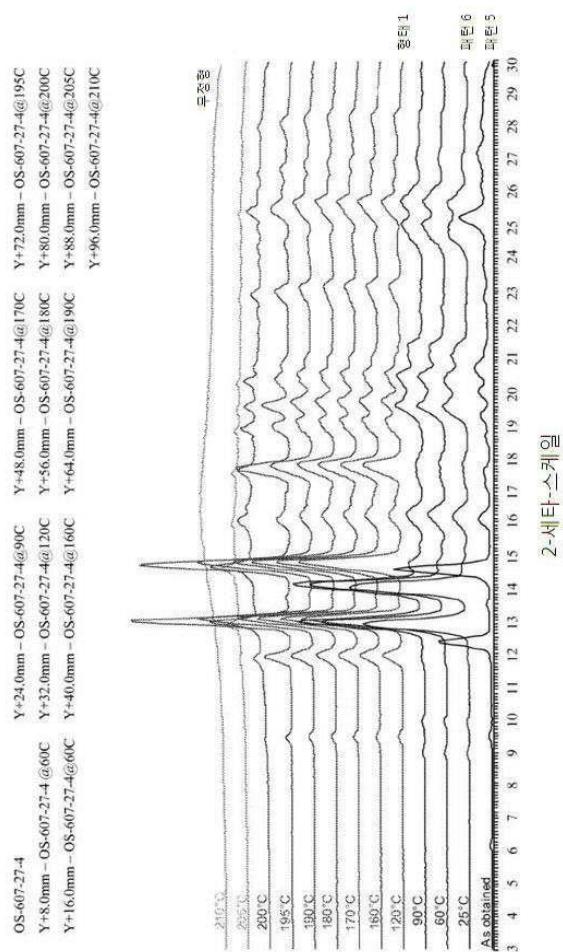
도면2



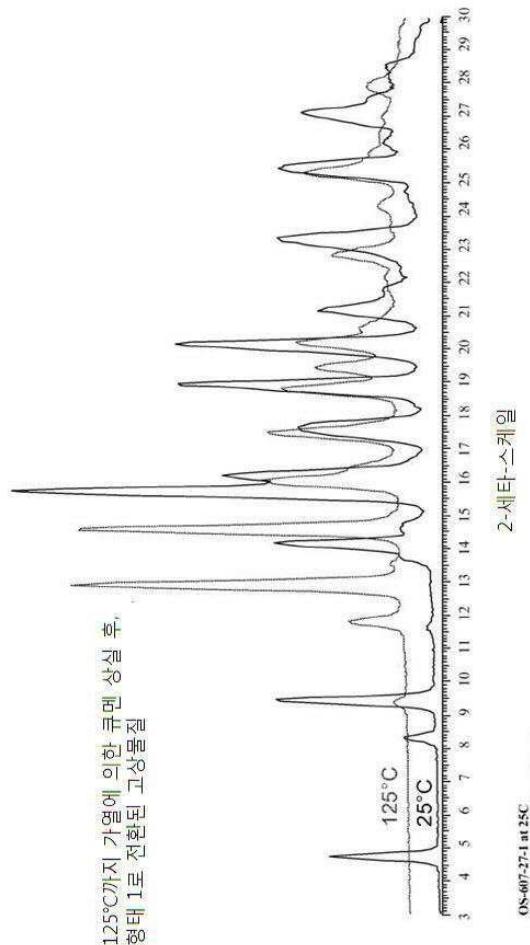
도면3



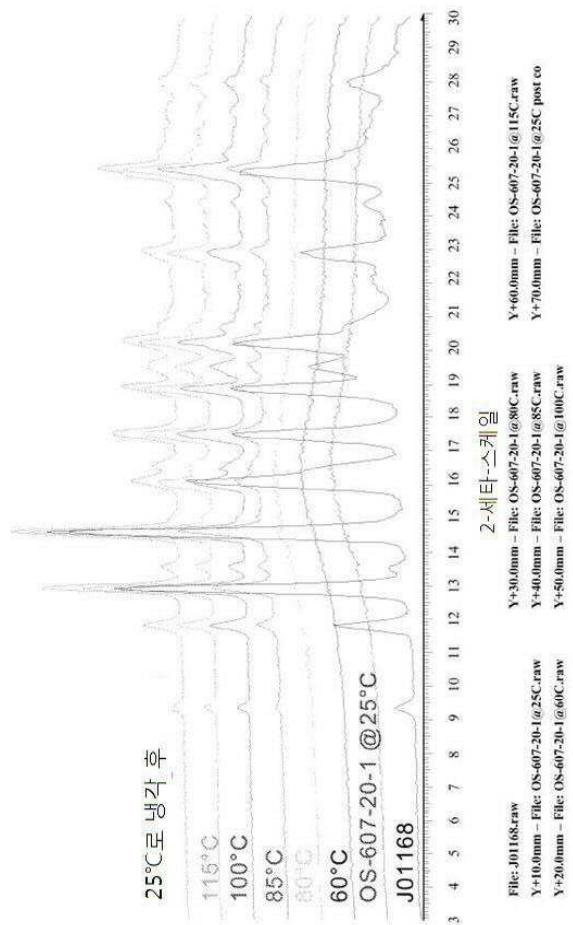
도면4



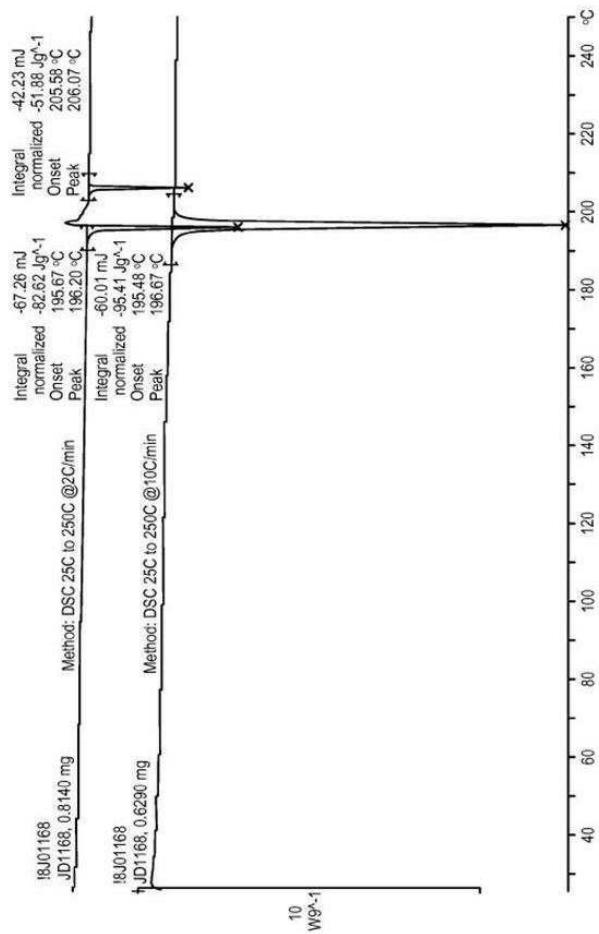
도면5



도면6



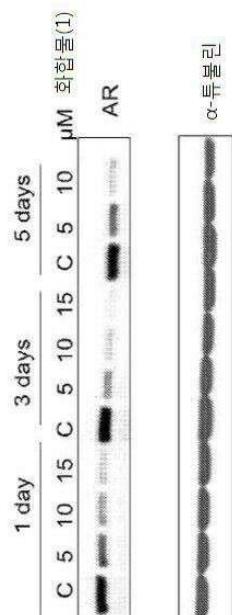
도면7



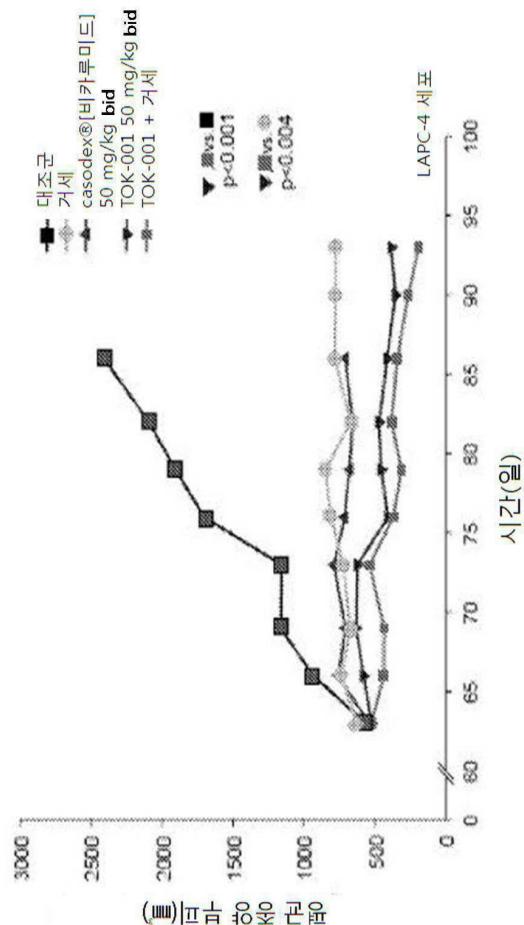
도면8

화합물 ^a	CYP17 1C ₅₀ (nM) ^b	10 μM에서 5α-홍역효소 억제 [%][IC ₅₀ (nM)] ^c		AR 풀형 [IC ₅₀ (nM)] ^d	
		타일 1°	타일 2°	LNCaP	PC3-AR
5	300	4	53	845	384
6	915	[770] n ^e	[480]	1200	242
9	1250	21	17	-	-
10	5817.4	-	56	-	-
14	3810	-	-	-	386
15	500	-	-	-	374
비교					
16	50	-	-	-	-
아비라터론	800	-	-	-	-
케트코나졸	1100	-	-	-	-
피나소테라이드	-	[60.0]	[2.0]	-	-
카소렉스	-	-	-	940	-
풀루타미드	-	-	-	11600	10985

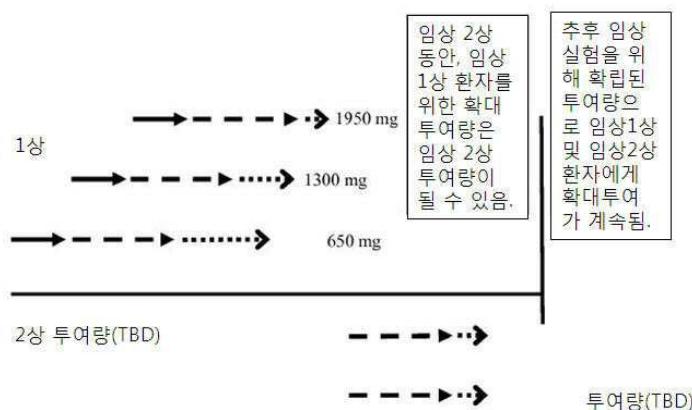
도면9



도면10



도면11



도면12

	스코리/0	총	일상 1상 및 2상												총CF
			대 2주마다의 치료 양증(±3일)/ [클리스 모토-후크 탑 증가(±3일)]												
일	-29 블록 1	1 ²	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	85	
경기/방주	1	2 ²	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
ECG	x														
내시경/내시 스코프/미보 이그/불경 의학전/종양학/회 복통	x														
신체 시험 및 생체 신호	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
12-리드ECG (로스)	x	x ⁴	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
CT/MRI 및 엑스레이 스캔	x														
상자검사(오직 ECG 숨이 회자) ⁵	선택 사항														선택 사항
상자검사(인전) 스마트폰	x	(x) ²	x ²	x	x ²	x	x ²	x	x ²	x	x ²	x	x ²	x	
엑스 상자검사 실험 DSA	x ²	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x ²	
PK 시 툴 ¹¹	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
임상시험 약물의 사용 기술 교육 인증	x														
임상시험 인증	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
엑스 암 고속 캐리 엑스 암 수집(모니터)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
복통 ¹²	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
스캐너는 암률	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	

도면13

