



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2021-0019116  
(43) 공개일자 2021년02월19일

- |  |   |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/><i>A61K 31/513</i> (2006.01) <i>A61K 31/4192</i> (2006.01)<br/><i>A61K 45/06</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/><i>A61K 31/513</i> (2013.01)<br/><i>A61K 31/4192</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2021-7003925(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2014년03월28일<br/>심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2015-7022953<br/>원출원일자(국제) 2014년03월28일<br/>심사청구일자 2019년03월22일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2021년02월08일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2014/032253</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2014/165412<br/>국제공개일자 2014년10월09일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>13/986,103 2013년04월01일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/>타티칼 테라페우틱스 인크.<br/>미국 10005 뉴욕 뉴욕 스위트 2003 월 스트리트 44</p> <p>(72) 발명자<br/>카말리, 라시다, 에이.<br/>미국 뉴욕 11201 브루클린 리빙스턴 스트리트 110</p> <p>(74) 대리인<br/>이재민</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 카복시아미도트리아졸 오로테이트를 사용하여 화학치료제 및 표적화된 약물에 대해 내성을 획득한 암을 치료하기 위한 방법 및 조성물

**(57) 요약**

본 발명은 화학치료제 및/또는 표적화된 약물에 대한 반응시 유전자 증폭 또는 돌연변이로 인한 획득된 내성을 예방하거나 치료하기 위한 초기 및 말기 단계 전이성 암을 치료하는데 유용한 방법 및 조성물을 제공한다. 특히, 당해 방법 및 조성물은 카복시아미도트리아졸 오로테이트(CTO) 단독 또는 선행 치료요법에 대해 제기된 게놈성 내성을 극복하도록 설계된 구체적인 섭생의 화학치료제 및/또는 표적화된 약물과의 조합물을 포함한다.

**대표도** - 도1

종양 유전자 시그널링 경로에 있어서의 주요 돌연변이

**NRAS: Q61L**

**KRAS: G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D**

**PI3K: E542K, E545K, H1047R**

**BRAF: BRAFC600E, BRAFV600K, BRAFV600R**

**EGFR: G719S, AE746-A750, L858R, L861Q, T790M, EGFRVIII,**

**ELREATS 746-752V**

(52) CPC특허분류

**A61K 45/06** (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

환자의 체표면을 기준으로 하여,  $50\text{mg}/\text{m}^2$  내지  $1500\text{mg}/\text{m}^2$  범위의 유효량의 카복시아미도트리아졸 오로테이트를 투여함을 포함하여, 화학치료제 및 표적화된 약물에 대한 반응시 유전자 증폭 또는 돌연변이로 인한 획득된 내성을 예방하거나 극복하는 방법.

#### 청구항 2

청구항 1에 있어서, 암용으로 설계된 요법에서 사용된 선택된 화학치료제 약물을 투여함을 추가로 포함하는 방법.

#### 청구항 3

청구항 1에 있어서, 암용으로 설계된 요법에서 사용된 선택된 표적화된 약물을 투여함을 추가로 포함하는 방법.

#### 청구항 4

청구항 1에 있어서, 암용으로 설계된 요법에서 사용된 선택된 화학치료제 약물 및 표적화된 약물의 조합물을 투여함을 추가로 포함하는 방법.

#### 청구항 5

청구항 2에 있어서, 상기 화학치료제 약물이 5-플루오로우라실, 6-머캅토피리딘, 아브락산, 아드리아마이신, 알립타, Ara-C, BiCNU, 블레오마이신, 카펙시타빈, 카르보플라틴, 카르모우스틴, CCNU, 시스플라틴, 사이클로포오미드, 다카르바진, 다우노마이신, 다우노루비신, 다우노루비신 리포조말, 도세탁셀, 독소루비신, 독소루비신 리포조말, 에피루비신, 에르비투스, 에르볼린, 겐시타미드, 글리아텔 와퍼, 하이드록시우레아, 이리노테칸, 자카피, 제브타나, L-아스파라기나제, 레날리도마이드, 류코보린, 리포솜성 ARA-C, 로무스틴, 멜팔란, 머캅토피리딘, 메토트렉세이트, 메토트렉세이트 나트륨, 미토마이신, 질소 무스타드, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파클리탁셀 단백질 결합체, 프레메트렉세드, 리톡산, 탁솔, 탁스테레, 테모다르, 테모졸로마이드, 탈리도마이드, 토포테칸, 타이케르브, 빈블라스틴 및 빈크리스틴으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

#### 청구항 6

청구항 3에 있어서, 상기 표적화된 약물이 알렘투주마브, 알리트레티노인, 아나스트로졸, 베바키주마브, 백사로텐, 보르테조미브, 보수티니브, 브렌독시마브 베도틴, 카보잔티니브, 카르필조미브, 세특시마브, 크리조티니브, 다사티니브, 데니류킨 디프티톡스, 에를로티니브 하이드로클로라이드, 에베롤리무스, 엑세메스탄, 폴베스트란트, 게피티니브, 이브리투모마브 티옥세탄, 이마티니브 메실레이트, 이필리무마브, 라파티니브 디토실레이트, 레트로졸, 닐로티니브, 오파투무마브, 파니투무마브, 파조파니브 하이드로클로라이드, 페르투주마브, 프탈라트렉세이트, 레고라페니브, 리톡시마브, 로미플린, 소라페니브 토실레이트, 수니티니브 말레이트, 타목시펜, 템시롤리무스, 토레미펜, 토시투모마브 및  $^{131}\text{I}$ -토시투모마브, 트라스투주마브, 트레티노인, 반데타니브, 베무라페니브, 보리노스타트 및 지브-아플리베르셉트로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

#### 청구항 7

환자의 체표면을 기준으로 하여,  $50\text{mg}/\text{m}^2$  내지  $1500\text{mg}/\text{m}^2$  범위의 투여량의 카복시아미도트리아졸 오로테이트를 1일 1회 투여함으로 이루어진, 선행의 치료요법에 대해 획득된 내성을 갖는 난치성 암을 치료하는 방법.

#### 청구항 8

청구항 7에 있어서, 획득된 내성의 발병 전에 사용된 요법으로부터 또는 암 용으로 설계된 상이한 요법으로부터 선택된 화학치료제 약물의 투여량을 투여함을 추가로 포함하는 방법.

**청구항 9**

청구항 7에 있어서, 획득된 내성의 발병 전에 사용된 요법으로부터 또는 암용으로 설계된 상이한 요법으로부터 선택된 표적화된 약물의 투여량을 투여함을 추가로 포함하는 방법.

**청구항 10**

환자의 체표면을 기준으로 하여,  $50\text{mg}/\text{m}^2$  내지  $1500\text{mg}/\text{m}^2$  범위로 투여된 유전자 증폭 또는 돌연변이로 인하여 화학치료제 및 표적화된 약물에 대해 획득된 내성을 예방하거나 극복하기 위한 유효량의 카복시아미도트리아졸 오로테이트를 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 11**

청구항 10에 있어서, 암용으로 설계된 요법에서 사용된 선택된 하나 이상의 화학치료제 약물을 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 12**

청구항 10에 있어서, 암용으로 설계된 요법에서 사용된 선택된 하나 이상의 표적화된 약물을 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 13**

청구항 10에 있어서, 암용으로 설계된 요법에서 사용된 선택된 화학치료제 약물 및 암용으로 설계된 요법에서 사용된 선택된 표적화된 약물을 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 14**

청구항 11에 있어서, 상기 화학치료제 약물이 파클리탁셀, 카르보플라틴, 프레메트렉세드, 도세탁셀, 로무스틴 또는 겐시타빈을 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 15**

청구항 12에 있어서, 표적화된 약물이 에를로티니브, 세특시마브, 파니투무마브, 이마티니브, 트라스투주마브, 베바키주마브, 베무라페니브, 이필루무마브, 또는 타르세바를 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 16**

환자의 체표면을 기준으로 하여,  $50\text{mg}/\text{m}^2$  내지  $1500\text{mg}/\text{m}^2$  범위로 투여된, EGFR 유전자 증폭 또는 돌연변이에 의해 획득된 내성을 예방하거나 극복하기 위한 카복시아미도트리아졸 오로테이트의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 17**

환자의 체표면을 기준으로 하여,  $50\text{mg}/\text{m}^2$  내지  $1500\text{mg}/\text{m}^2$  범위로 투여된, PI3K 유전자 증폭 또는 돌연변이에 의해 획득된 내성을 예방하거나 극복하기 위한 카복시아미도트리아졸 오로테이트의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 18**

환자의 체표면을 기준으로 하여,  $50\text{mg}/\text{m}^2$  내지  $1500\text{mg}/\text{m}^2$  범위로 투여된, BRAF 유전자 증폭 또는 돌연변이에 의해 획득된 내성을 예방하거나 극복하기 위한 카복시아미도트리아졸 오로테이트의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 19**

환자의 체표면을 기준으로 하여,  $50\text{mg}/\text{m}^2$  내지  $1500\text{mg}/\text{m}^2$  범위로 투여된, HER-2, IGF-R, MET 수용체 또는 KRAS 유전자 증폭 또는 돌연변이에 의해 획득된 내성을 예방하거나 극복하기 위한 카복시아미도트리아졸 오로테이트

의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 20**

환자의 체표면을 기준으로 하여, 50mg/m<sup>2</sup> 내지 1500mg/m<sup>2</sup> 범위로 투여된, VEGF 유전자 증폭 또는 돌연변이에 의해 획득된 내성을 예방하거나 극복하기 위한 카복시아미도트리아졸 오로테이트의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 출원은, 이의 전문이 본원에 참조로 포함된, 2013년 2월 19일자에 미국 특허 제8,377,973호로 허여된, 2010년 9월 3일자로 출원된 미국 특허원 일련번호 제12/807,415호의 부분 연속 출원인, 2012년 2월 21일자로 출원된 미국 특허원 일련번호 제13/385,449호의 부분 연속 출원이다.

[0002] 본 발명은 선행의 치료요법(prior therapy)을 제공받은 재발되거나 난치성의 악성 암을 지닌 환자에서 암 치료요법을 위한 신규 방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 카복시아미도트리아졸 오로테이트(CTO)를 사용하여 치료함으로써, 악성 암에서 종양유전자내 신규 돌연변이로 유발된 전통적인 화학치료제 및 표적화된 약물에 대해 획득된 내성을 극복하는 것에 관한 것이다. 본 발명은 CTO의 안전성을 연구하기 위한 제I 상 임상 연구에 참여하기 위해 자원한 진전되거나 전이된 고형의 악성 암을 지닌 암 환자에서 관찰된 CTO의 예측치 못하고 가장 중요한 임상 효과를 기본으로 한다. 보다 구체적으로, 본 발명은 선행의 치료요법에 대해 난치성인 일부 악성 암에서 진행이 되지 않고 전체적으로 생존을 개선시키고 반응을 유도함으로써, 지금까지는 치료불가능한 것으로 밝혀진, 신규의 돌연변이된 종양유전자와 관련된 내성을 극복하는, CTO의 방법 및 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 유전자 및 종양유전자의 돌연변이 및 증폭에 의해 유발될 수 있는 전통적인 화학치료제 및 표적화된 약물을 사용한 선행의 치료요법에 대해 획득된 내성을 극복하고 암 치료요법의 말기 상에서 드문 치료요법을 공급하는 것에 관한 것이다. 본 발명은 또한 암 치료요법의 말기 상에서 유전자 및 종양유전자의 돌연변이 및 증폭에 의해 유발될 수 있는 전통적인 화학치료제 및 표적화된 약물을 사용하여 선행의 치료요법에 대해 획득된 내성의 발생을 예방하는 것에 관한 것이다. 현재, 획득된 내성 세팅에서 난치성 암의 치료를 위해 남겨진 선택사항은 존재하지 않는다.

**배경 기술**

[0003] 유방, 결장, 두경부(head and neck), 악성 뇌교종 및 아교모세포종, 폐암, 비-소세포 폐암(NSCLC), 흑색종, 유방암, 고환암, 암종, 육종, 림프종, 췌장암, 위장관 기질 종양, 신장암, 난소, 전립샘 및 기타와 같은 상이한 유형의 고형 암, 및 만성 골수성 백혈병(CML)과 같은 일부 백혈병의 치료를 위한 보다 효과적인 요법의 개발에 있어서 고려할만한 진전이 있어 왔다

[0004] 불행하게도, 현재의 화학치료제 및 표적화된 치료요법 섭생에 대한 증가된 반응률은, 반응 속도의 기간이 짧고, 질병의 천연 병력이 궁극적으로 변경되지 않고 남아 있으므로 생존시 현저한 개선으로 해석되어지지 않았다. 단 백질 키나제를 암호화하는 신규 유전자의 증폭 및 발달을 통한 약물 내성의 발달은 성공적인 암 치료요법에 대한 주요 장애물이어서, 다중-표적화된 키나제 억제제의 사용을 통해 상이한 암을 치료하는데 있어서 중요한 최근의 진전이 이루어졌다. 매우 많은 노력이 직면한 메카니즘에 초점을 맞추어져 왔으며, 당해 메카니즘은, 초기에 종양 수축이 수개월 후 비효과적이 되도록 유도하는 촉망되는 표적화된 치료요법으로 변하여, 난치성이거나 치료불가능한 암을 생성한다. 세포독성 약물은 현재 대부분의 암 환자의 치료 과정 동안 일정 시간에 사용되어진다. 세포독성 약물은 일부 원발성 및 전이성 암을 치유할 수 있으며 종양 용적을 감소시키고, 증상을 치료하며 심지어 많은 유형의 암에서 생명을 연장시키는데 효과적이다. 그러나, 생존률은, 이들 요법이 비-선택적이고 전신 독성과 관련되어 있으므로 개선되지 않았다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0005] 따라서, 분자 표적화된 치료요법은, 다수의 분자 시그널링 경로(molecular signaling pathway)가 유방, 결장, 두경부, 악성 뇌교종 및 아교모세포종, 폐암, NSCLC, 흑색종, 유방암, 고환암, 암종, 육종, 림프종, 신장암, 췌

장암, 위장관 기질 종양, 난소, 전립샘 및 기타와 같은 대부분의 암, 및 만성 골수성 백혈병(CML)과 같은 일부 백혈병에서 이상조절되는 것으로 밝혀졌다.

- [0006] 표적화된 치료요법은 상피 성장 인자 수용체(EGFR), 사람 상피 성장 인자 수용체 2 (HER-2), 혈관 내피 성장 인자 수용체(VEGFR), 인슐린 성장 인자-1-수용체(IGF-1R), MET 수용체, 전사 인자 핵 인자 카파  $\beta$  (NF- $\kappa$  $\beta$ ), KRAS, BRAF 또는 포스포티딜 이노시톨-3-키나제(PI3K)/AKT/라파마이신(mTOR) 경로의 포유동물 표적과 같은 상이한 암에 대해 특이적인 종양유전자성 시그널링 경로에 초점을 맞추고 있다.
- [0007] 표적화된 치료요법은, 이의 종양이 특이적인 돌연변이를 지닌 암 환자에서 종양유전자성 시그널링 경로 중의 어느 하나에 초점을 맞추고, 돌연변이의 발현과 관련된 타이로신 키나제(들)의 억제제를 사용한 치료요법을 포함한다. 초기의 종양 수축이 일반적으로 관찰되지만 암은 다른 종양유전자에서 돌연변이를 획득함으로써 사용된 특이적이거나 다중 표적화된 타이로신 키나제 억제제(TKI)에 대해 내성을 획득하므로 암이 진행된다. 이러한 유전자 증폭은, 특이적이거나 다중-표적화된 타이로신 키나제 억제제가 새로이 개발된 돌연변이에 대해 비효과적이므로 치료 실패에 대한 주요 이유를 나타낸다. 또한, 현재 사용중이고 이용가능한 TKI 중의 일부는 암에서 발견된 특이적인 돌연변이를 사일런싱(silencing)하는데 있어서 성공적이지 않을 수 있으므로 돌연변이는 치료되지 않은 상태로 남을 뿐 아니라 TKI는 새로운 돌연변이의 증폭을 유도할 수 있다.
- [0008] 암 치료요법에 대한 다중-표적화된 키나제 억제제의 사용은, 하나의 제제로 다수의 키나제를 억제할 수 있으므로 매력적이다. 다중-표적화된 키나제 억제제의 예는 다른 것들 중에서 수니티니브(VEGF, 혈소판-기원 성장 인자-PDGF), 소라페니브, 다사티니브, 라파티니브를 포함한다. 그러나, 이들 화합물은, 유전자 증폭 및 신규의 돌연변이가 이들에 대해 획득된 내성을 유도하는 경우 치료의 일부 주기 후 효과적이지 않다.
- [0009] 본 발명은 신규의 종양유전자 및 유전자 증폭을 유도하여 TKI 또는 화학치료요법을 피함으로써 항종양 활성에 대한 내성을 방지하여 치료 성공을 달성하는 화학치료제 및 표적화된 약물에 의해 유도된 조기 및 말기 변화를 조절하는 방법을 또한 제공한다. 보다 특히, CTO는 다수의 유형의 표적에서 다수의 TKI 경로를 억제하는 능력이 입증되었으므로 선택된다(참조: Bauer et al 2000; Alessandro et al 2008; Corrado et al, 2012).
- [0010] 중요하게도, 및 예측하지 못하게도, CTO는 진전된 암 환자에서 단독으로 투여되는 경우에도 현재 사용시 다중-표적화된 키나제 억제제를 포함하는, 다양한 선행의 치료요법에 의해 유도된 유전자의 증폭을 억제하고 난치성 암에서 반응을 회복시키는 것으로 밝혀졌다. 따라서, CTO는 생명을 위협하는 난치성 암에서 반응을 안정화시키고/시키거나 유도하는데 있어서 기존의 치료요법보다 실질적인 개선을 입증함으로써 심각한 악성 암을 치료하는데 있어 잠재능을 갖는다.
- [0011] 본 발명은 i) 특이적인 종양 유형의 반응시 화학치료제 및/또는 표적화된 약물에 CTO를 첨가하는 효과를 평가하고, ii) 이미 효과적인 치료 약물에 대해 내성을 유도하는 어떠한 신규 유전자 돌연변이 및/또는 메커니즘을 확인하며, iii) 난치성 암을 치료하기 위하여 CTO를 투여하여 CTO에 반응하는 암을 선택하고 CTO 및 화학치료제 및/또는 표적화된 약물의 요법을 설계하여 반응성을 억제하고 재개하고, iv) 선행의 세포독성 및/또는 표적화된 약물과 CTO 사이의 약력학적 상호작용을 측정하여 최대 효능, 최소의 약물 내성 및 성공적인 치료를 달성하는 방법을 제공한다.
- [0012] 다시 말해서, 본 발명은 신규의 종양유전자 돌연변이 및 공지된 표적화가능한 종양유전자를 CTO를 사용하여 예방하거나 치료하여 각각의 종양 조직에서 게놈성 돌연변이의 광범위한 스펙트럼을 가지고 선행의 화학치료제 및 다중-표적화된 약물이 제공된 상이한 유형의 난치성 악성 암을 지닌 환자에서 CTO의 임상 연구시 기대하지 않게 발견된 것으로서, 다수 유형의 종양 표적에서 다수의 타이로신 키나제(TKI) 시그널링 경로 및 공지되지 않은 TKI를 억제하는 방법을 제공한다. CTO의 이러한 효과는, CTO가 현재의 다중-표적화된 TKI 및 또한 현재의 TKI가 사용되는 경우 돌연변이 또는 유전자 증폭으로 인하여 생성될 수 있는 다른 TKI를 사용하여 현재 표적화되는 다수의 TKI 경로를 억제한다는 점에서, 현재 사용되는 다중-표적화된 키나제 억제제의 효과와 구별된다. CTO의 이러한 신규 용도는 신규 돌연변이 및 유전자 증폭을 통해 약물에 대해 획득된 내성을 지닌 난치성 암에서 발견되었다.
- [0013] CTO는 카복시아미도트리아졸(CAI)의 오로테이트 염이다. CAI는 수용체-작동된 칼슘 채널-매개된 칼슘 유입의 억제제이며, 사람 아교세포종 세포를 포함하는, 몇몇의 사람 암 세포주에서 항증식성 및 항-침입성 기능을 지닌 것으로 밝혀져 있다(참조: Ge et al, 2000). 제2 전령인자로서 칼슘 대사를 차단함으로써, CAI는 아라키돈산 및 이의 대사산물의 방출; 산화질소 방출; 이노시톨 포스페이트의 생성; 및 타이로신 포스포릴화를 포함하는, 칼슘-민감성 시그널 변환 경로를 억제할 수 있다(참조: Ge et al, 2000; Kohn et al, 1992). CAI는 VEGF 발현 및

분비를 억제한다(참조: Bauer et al, 2000). CAI는 세포 단백질 STATS 및 CrkL의 포스포틸화를 억제하여, bcr-abl을 하향조절함으로써 이마티니브 메실레이트-내성의 만성 골수종 백혈병 세포에서 세포자멸사(apoptosis)를 유도한다(참조: Alessandro et al, 2008). CTO는 엑소좀(exosome)-자극된 HUVEC 세포에서 Akt 및 Erkl/2 포스포틸화를 억제하며(참조: Corrado et al, 2012), 약물 내성을 유도하거나 항종양 활성을 방해할 수 있는 메카니즘 및 종양을 표적화한다.

[0014] CTO 치료요법의 시기 및 기간은 종양유전자의 발현 및 증폭 또는 신규한 돌연변이의 발달을 증가하는 화학치료제 및/또는 표적화된 약물의 역학 및 효과의 정도의 이해를 기본으로 하여 치료요법 동안 다양한 단계에서 또는 화학치료요법 및/또는 표적화된 치료요법의 시간으로부터 측정될 수 있다. 화학치료제 및/또는 표적화된 약물의 선택을 안내하는 현재의 원리는 성공적인 초기 효과적인 섭생의 약간의 과정 후에 따르는 종양유전자 증폭 및 신규한 돌연변이에 있어서 이들의 영향을 고려하지 않는다. 그 결과 이는 단지 최종 수단으로서, 다른 구제 약물(rescue drug)이 시도하는 표적화된 암이 반응하고 진행되는 것을 중지한 후이다. 초기 단계, 및 또한 암이 TKI를 사용한 초기 치료요법에 대해 난치성이 된 경우 말기 단계에서 먼저 계획하여 내성의 발달을 방지하는 것이 중요하다. 그러나, 표적 키나제의 세포 시그널링 경로의 영역은 불량하게 이해된다. 이는, 다수의 종양 표적에서 CTO, 다수의 TKI(및 TKI는 지금까지 CTO에 대한 이해의 확인이 아니라 반응성이었음)가 새로이 진단되고 난치성 암에서 암 치료요법에 대해 많이 요구된 방법을 잠재적으로 제공하는 이유이다.

[0015] 본 발명의 방법에 따라서, 1) 종양의 게놈성 발현을 확인하고, 2) 종양내 분자 표적의 프로파일(profile)을 확인하고 적절한 표적화된 치료요법을 선택하며 임상 문헌 및 사례 연구로부터 종양유전자 또는 신규한 돌연변이의 과발현으로 인한 획득된 내성이 이의 항암 활성을 잠재적으로 방해하는지를 예측하며, 3) 최적의 치료 요법의 일부로서 세포독성 약물, 표적화된 치료요법 및 CTO의 가장 적합한 조합 요법을 선택하는 것이 필수적이다. 세포독성 및 표적화된 약물을 사용하여 암을 치료하는 것과 관련된 현재의 문제들 중에는 초기 반응 후 표적화된 치료요법의 실패가 있으며, 이러한 실패는 질병의 진행을 초래하고, 이러한 실패는 종양 유전자의 과발현 및/또는 치료요법에 의해 유발된 신규한 돌연변이로 인한 획득된 내성에 의해 유발되는 경향이 있다.

[0016] 따라서, 다수의 TKI이외에도 표적화된 약물의 존재 또는 부재하에서 세포독성 약물의 조합은 본 발명의 근본적인 목적인 성공적인 암 치료 프로그램을 위한 보다 효과적이고 지속된 치료학적 패러다임을 제공한다.

**과제의 해결 수단**

[0017] 본 발명은 카복시아미도트리아졸 오로테이트(CTO)를 단독으로 또는 전통적인 화학치료제 및/또는 표적화된 약물과 함께 암 치료요법에서 사용함으로써 성공적인 치료 결과 및 개선된 생존을 달성하기 위해 충족되지 않은 요구도를 충족시키도록 추구하고 있다. 조합 치료요법은 CTO를 포함함으로써 화학치료제 및 표적화된 약물이 종양 세포에 대해 민감성을 개선시키거나 유지시키고, 표적화된 종양유전자의 과발현 및 신규한 돌연변이의 발달로 인하여 약물에 대한 획득된 내성의 발달을 예방하거나 감소시킴을 포함한다.

[0018] 본 발명은 다수의 TKI CTO를 사용한 적절한 조합 치료요법을 사용하여 획득된 내성을 사일런싱시킴으로써 화학치료제 및 표적화된 약물의 민감성을 유지시키기 위한 방법 및 조성물을 제공한다.

[0019] 본 발명은 유방, 결장, 두경부, 악성 뇌교종 및 아교모세포종, 폐암, NSCLC, 흑색종, 유방암, 고환암, 암종, 육종, 림프종, 췌장암, 위장관 기질 종양, 신장암, 난소, 전립샘 및 기타와 같은 대부분의 암, 및 만성 골수성 백혈병(CML)과 같은 일부 백혈병에서 이상조절되는 것으로 밝혀진 다수의 분자 시그널링 경로에 대한 분자 표적화된 치료요법을 제공함으로써 현재 관찰되어 암 난치성이 된 획득된 내성을 예방하거나 치료함으로써 성공적인 치료를 달성하고 생존을 증진시키기 위한 전임상 및 임상 연구를 기본으로 하는 약물 치료요법의 발달을 위한 패러다임을 제공한다.

[0020] 본 발명은 표적화된 치료요법 및 다수의 TKI, CTO의 적합한 조합 요법을 설계하여 상피 성장 인자 수용체(EGFR), 사람 상피 성장 인자 수용체 2 (HER-2), 혈관 내피 성장 인자 수용체(VEGFR), 인슐린 성장 인자-1수용체(IGF-1R), MET 수용체, 전사 인자 핵 인자 카파 β(NF-kβ), KRAS, BRAF 또는 포스포티딜 이노시톨-3-키나제(PI3K)/AKT/라파마이신(mTOR) 경로의 포유동물 표적과 같은 상이한 암에 대해 특이적인 종양유전자성 시그널링 경로를 억제하는 패러다임을 제공한다.

[0021] 본 발명은 또한, 다양한 투여량의 화학치료제 및 표적화된 약물이 CTO를 포함함으로써 종양유전자의 과발현 및/또는 신규 돌연변이의 발달로 인하여 획득된 내성을 표적화함을 요구함으로써 조합 약물 요법을 개발하는 방법에 있어서의 이동(shift)을 제공한다. 현재, CTO의 부재하에서 이러한 조합은 많은 예에서 암의 진행 및 난치성

의 생존을 초래하여 왔다.

- [0022] 본 발명은 또한 환자의 체표면을 기준으로 하여 50mg/m<sup>2</sup> 내지 1500mg/m<sup>2</sup> 범위로 투여된 유전자 증폭 또는 돌연변이로 인한 화학치료제 및 표적화된 약물에 대해 획득된 내성을 예방하거나 극복하는데 효과적인 양의 카복시아미도트리아졸 오로테이트를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0023] 본 발명은 또한 하나 이상의 화학치료제 약물 및/또는 표적화된 약물과 함께 투여된 유전자 증폭 또는 돌연변이로 인한 화학치료제 및 표적화된 약물에 대해 획득된 내성을 예방하거나 극복하는데 효과적인 양의 카복시아미도트리아졸 오로테이트를 포함하는 약제학적 조성물을 추가로 제공한다.
- [0024] 본 발명의 추가의 구현에는 단지 표적화된 약물과 CTO를 사용하여 표적화된 유전자 치료요법에 대해 획득된 내성을 예방하거나 극복함으로써 종양 세포에 대해 표적화된 약물의 효능을 유지시키는 조합 요법의 개발이다.
- [0025] 본 발명의 목적은 CTO와 함께 하나 이상의 화학치료제 및/또는 표적화된 약물의 최적의 조성물을 설계함으로써 선택된 약물의 효능을 증가시키고, 치료 효과를 개선시키며 유전자 증폭 및 새로이 형성된 돌연변이로 인한 획득된 내성을 감소시키는 방법을 제공하는 것이다. 다시 말해서, 본 발명은 보다 우수한 효능을 달성하고, 장기간에 걸친 치료 효과를 개선시키며 상이한 암에 대한 생존률을 증진시키는 패러다임을 제공한다.
- [0026] 위에서 기술된 이러한 시도는, CTO가 이의 안전성 및 내성을 확립하기 위해 CTO의 제I 상 임상 연구에 참여하기 위해 자원한 난치성 암을 지닌 암 환자에게 제공되는 경우를 사용하는 경우의 예측치 못한 중요한 발견을 기본으로 한다. 중요하게도, 선행의 화학치료제 및/또는 표적화된 약물에 대해 난치성인 일부 악성 암은 질병의 진행을 예방하고 부분 반응을 유도함으로써 CTO에 대해 임상적인 이점을 나타냄이 밝혀졌다. 선행의 치료요법에 대해 획득된 내성을 극복하는데 있어서 CTO의 이러한 신규하고 예측치 못한 효과는 단독으로 또는 어떠한 다른 선행의 치료요법이 제공되기 전에 종양 성장의 초기 상에서 화학치료요법과 함께 제공되는 경우 종양 성장을 억제하는데 있어서의 CTO의 효과와 구별된다(참조: 1999년 1월 19일자로 허여된 미국 특허 제5,861,406호). 본 발명은 난치성 암에서 CTO를 사용하여 보다 우수한 효능을 수득하는 것 뿐 아니라 치료요법의 초기 단계에서 화학치료제 및/또는 표적화된 약물을 단독으로 또는 함께 사용하여 획득된 약물 내성을 억제하거나 예방함으로써 성공적인 치료 및 전체적인 생존을 달성하기 위한 중요하고, 많이 요구되며 신규한 시도를 제공한다.

**도면의 간단한 설명**

- [0027] 도 1은 상이한 유형의 암 및 백혈병에 관련된 종양유전자 시그널링 경로 중 일부의 주요 돌연변이를 나열한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0028] 본 발명은 상이한 유형의 암에서 화학치료제 및 표적화된 약물의 분자 표적을 평가하고 암 세포에 의해 약물에 대해 획득된 내성과 연결된 게놈성 변화 중의 일부를 이용함으로써 달성된다. 단백질 키나제는 종양학에서 중요한 약물 표적인 것으로 입증되었다. 특이적인 돌연변이를 표적화하는 전략은 수개의 표적화된 치료제, 예를 들면, 다른 것들 중에서도 ERBB2/HER2에 대해 표적화된 트라스투주마브(헤르셉틴); BCR-ABL, KIT 및 PDGFR에 대해 표적화된 이미타니브(글리벡); EGFR에 대해 표적화된 게피티니브/에를로티니브(이레싸/타르세바); 임상 시험에서 수개의 PI3CA 억제제인, BRAF V600에 대해 표적화된 베무라페니브를 이끌었다.
- [0029] 분자 표적화된 치료요법의 개발에도 불구하고, 화학치료제 및/또는 표적화된 치료요법 후 질병의 진행 또는 재발의 빈도는 허용불가능하게 높다. 화학치료학적으로 예비치료된 재발성 종양의 경우에, 난치성 암에 대해 적절한 치료요법을 측정하는 것은 모험이다. 표적화된 치료요법의 경우에, 유전자 증폭 및/또는 신규의 돌연변이의 직면한 메카니즘을 조절함으로써 획득된 내성을 극복하는 것이 중요하다. 이는 다양한 상이한 종양 유형, 예를 들면, 유방, 결장, 두경부, 악성 뇌교종 및 아교모세포종, 폐암, 비-소세포 폐암(NSCLC), 흑색종, 신장암, 췌장암, 위장관 기질 종양, 난소, 전립샘 및 기타, 및 만성 골수성 백혈병(CML)과 같은 일부 백혈병에 적용된다.
- [0030] 암 치료요법에서 현재 사용된 화학치료제 약물은 5-플루오로우라실, 6-머캅토프린, 아브락산, 아드리아마이신, 아피니터, 알립타, Ara-C, BicNU, 블레오마이신, 카펙시타빈, 카르보플라틴, 카르모우스틴, CCNU, 시스플라틴, 사이클로포오파미드, 다카르바진, 다우노마이신, 다우노루비신, 다우노루비신 리포조말, 도세탁셀, 독소루비신, 독소루비신 리포조말, 에피루비신, 에르비투스, 에르볼린, 겐시타미드, 글리아텔 와퍼, 하이드록시우레아, 이리노테칸, 자카피, 제브타나, L-아스파라기나제, 레날리도마이드, 류코보린, 리포좀성 ARA-C, 로무스틴, 멜팔란, 머캅토프린, 메토크세이트, 메토크세이트 나트륨, 미토마이신, 질소 무스타드, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파클리탁셀 단백질 결합체, 프레메트렉세드, 리투산, 스프리셀, 탁솔, 탁소테레, 테모다르, 테모졸로마이드, 탈

리도마이드, 토포테칸, 타이케르브, 벨케이드, 빈블라스틴, 빈크리스틴을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0031] 현재 사용되거나 임상 시험 중인 표적 약물은 알렘투주마브(Campath<sup>®</sup>), 알리트레티노인(Panretin<sup>®</sup>), 아나스트로졸(Arimidex<sup>®</sup>), 베바키주마브(Avastin<sup>®</sup>), 백사로텐(Targretin<sup>®</sup>), 보르테조미브(Velcade<sup>®</sup>), 보수티니브(Bosulif<sup>®</sup>), 브렌투시마브 베도틴(Adcetris<sup>®</sup>), 카보잔티니브(Cometriq<sup>™</sup>), 카르필조미브(Kyprolis<sup>™</sup>), 세특시마브(Erbix<sup>®</sup>), 크리조티니브(Xalkori<sup>®</sup>), 다사티니브(Sprycel<sup>®</sup>), 테니류킨 디프티톡스(Ontak<sup>®</sup>), 에플로티니브 하이드로클로라이드(Tarceva<sup>®</sup>), 에베롤리무스(Afinitor<sup>®</sup>), 액세메스탄(Aromasin<sup>®</sup>), 폴베스트란트(Faslodex<sup>®</sup>), 게피티니브(Iressa<sup>®</sup>), 이브리투모마브 티옥세탄(Zevalin<sup>®</sup>), 이마티니브 메실레이트(Gleevec<sup>®</sup>), 이필리루마브(Yervoy<sup>™</sup>), 라파티니브 디토실레이트(Tykerb<sup>®</sup>), 레트로졸(Femara<sup>®</sup>), 닐로티니브(Tasigna<sup>®</sup>), 오파투무마브(Arzerra<sup>®</sup>), 파니투무마브(Vectibix<sup>®</sup>), 파조파니브 하이드로클로라이드(Votrient<sup>®</sup>), 페르투주마브(Perjeta<sup>™</sup>), 프랄라트렉세이트(Foloty<sup>®</sup>), 레고라페니브(Stivarga<sup>®</sup>), 리툽시마브(Rituxan<sup>®</sup>), 로미렙신(Istodax<sup>®</sup>), 소라페니브 토실레이트(Nexavar<sup>®</sup>), 수니티니브 말레이트(Sutent<sup>®</sup>), 타목시펜, 텀시롤리무스(Torisel<sup>®</sup>), 토레미펜(Fareston<sup>®</sup>), 토시투모마브 및 <sup>131</sup>I-토시투모마브(Bexxar<sup>®</sup>), 트라스투주마브(Herceptin<sup>®</sup>), 트레티노인(Vesanoid<sup>®</sup>), 반데타니브(Caprelsa<sup>®</sup>), 베무라페니브(Zelboraf<sup>®</sup>), 보리노스타트(Zolanza<sup>®</sup>), 지브-아플리베르셉트(Zaltrap<sup>®</sup>)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0032] 도 1은 상이한 종양 유형 중의 일부에서 일부 종양유전자성 시그널링 경로에서 발견된 일부 주요 돌연변이를 나열한다. 결장, 유방, 뇌 또는 췌장으로부터 기원한 것과 같은 일반적인 고형 종양에서, 평균 33 내지 66개의 유전자가 이들의 유전자 생성물을 변경시키는 것으로 예측될 수 있는 미묘한 체세포 돌연변이를 나타낸다(참조: Vogelstein et al, 2013). CTO에 반응했던 이들 중 일부가 본원에 논의되어 있다.

[0033] 본 발명은 1차 및 2차 종양의 유전형 분석을 수행하는 첫번째 단계로 개시하여, 암의 발견으로부터 진단된 단계까지의 어떠한 단계에서도 이들 암 및 다른 암을 치료하는 것을 고려한다. CTO 치료의 효능은 조절된 임상 연구에 의해 측정된다. 암을 치료하기 전에 14일 미만 동안 암을 측정함으로써 평가되며, 첫번째 투여량의 CTO의 투여 후 1일째에 28일의 2 주기 후 평가하였다. 종양 크기는 PET-CT, CT 스캔, MRI 스캔, x-선, 초음파 등과 같은 가장 정밀한 측정으로 측정한다. 반응을 평가하기 위한 기준은 문헌(참조: the revised Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Guidelines, Eisenhauer et al, 1990 및 by the Macdonaid Criteria for response to high grade gliomas, Macdonaid et al, 1990)에 기술되어 있다.

[0034] "진행성 질병"은 적어도 하나의 2차원으로 측정가능한 종양에 대한 최대 수직 직경의 생성물에서 25% 이상의 증가, 또는 적어도 하나의 일차원적으로 측정가능한 종양 또는 신규 병변 또는 임상적 악화의 발생의 25% 이상의 증가로 정의된다.

[0035] "안정한 질병"은 a) 2차원적으로 측정가능한 종양의 경우, 모든 측정가능한 종양의 최대 수직 직경의 생성물의 합에 있어서 50% 미만의 감소 내지 25% 미만의 증가, b) 1차원적으로 측정가능한 종양의 경우, 모든 종양의 직경의 합에 있어서 50% 미만의 감소 내지 25% 미만의 증가를 의미한다. a) 및 b)의 경우 새로운 종양은 나타나지 않아야 한다.

[0036] "부분 반응"은 a) 2차원적으로 측정가능한 종양의 경우 4주 미만까지 떨어지지 않은 2회의 관찰로 측정된 것으로서 모든 측정가능한 종양의 최대 수직 직경의 생성물의 합에 있어서 적어도 50%의 감소, b) 1차원적으로 측정가능한 종양의 경우, 5주 미만까지 떨어지지 않은 2회의 관찰로 측정된 것으로서 모든 종양의 최대 직경의 합에 있어서 적어도 50%까지의 감소를 의미한다. 환자가 다수의 종양을 가지고 있는 경우에, 모든 종양이 퇴행하여 본원에 정의된 바와 같은 부분 반응을 달성할 필요는 없으나, 종양이 진행되지 않아야 하고 신규 종양이 나타나지 않아야 한다.

[0037] 두경부 암은 전세계적으로 6번째로 가장 일반적인 유형의 암이다. 두경부암에 대한 치료 방법에 있어서의 진진에도 불구하고, 생존율은, 치료 요법이 비선택적이고 독성이 있으므로 개선되지 않아 왔다. 분자 표적 치료요법은, EGFR, HER-2, VEGFR, IGFR, MET 수용체, NF kB 및 PI3K/AKT와 같은 수개의 종양학적 시그널링 경로가 관여되지 않으므로 개발되고 있는 중이다. 두경부 암에서, 상피 성장 인자 EGFR을 표적화하는 것은 중요하다. EGFR에 대한 키메라 mAb인, 세특시마브는 재발되는 전이성 질병을 지닌 환자의 결과를 개선시킨다(참조: Martins et

al 2013).

- [0038] 그러나, EGFR의 경구 타이로신 키나제 억제제(TKI)인, 에를로티니브는 화학치료요법 및 방사선치료요법에 첨가되는 경우 개선을 나타내지 않는다. 이러한 효과의 결여 메카니즘은 알려져 있지 않으며 획득된 내성이 EGFR 발현의 증폭에 기인하는지 또는 새로운 돌연변이에 기인하는지는 명백하지 않다.
- [0039] 비-소세포 폐암(NSCLC)에서 치료는 분자적으로 정의된 폐암의 소세트에 대한 표적화된 치료요법의 확인으로 개선되어 왔다. EGFR 돌연변이체 NSCLC를 지닌 환자에서 에를로티니브 및 게피티니브의 가능성있는 연구는 60% 이상의 성공률을 생성하였다(참조: Mok TS, et al 2009). 또한, NSCLC에서 수개의 새로운 분자 표적, 예를 들면, HER2, BRAF 및 PI3K가 확인되어 왔다.
- [0040] 그러나, NSCLC에서, 에를로티니브 및 게피티니브에 대해 획득된 내성의 다양한 메카니즘은 유전자 발현의 증폭 및 신규한 돌연변이를 포함하는 것으로 확인되어 왔다. 이들 메카니즘의 이해는 치료 전략을 개발하여 에를로티니브 또는 게피티니브에 대한 반응을 유지하고 NSCLC의 진행을 예방하는데 있어서 중요하다. 획득된 내성의 한 가지 메카니즘은 새로운 돌연변이체 EGFR T790M 점 돌연변이의 발달이다(참조: Yu et al 2013). 새로운 돌연변이체는 이러한 돌연변이체를 억제하기 위한 상이한 TKI, 즉, 획득된 내성을 극복하기 위한 에를로티니브 또는 게피티니브에 대한 것과 상이한 TKI를 필요로 할 수 있다.
- [0041] PI3KCA 돌연변이는 또한 폐 선암종에서 발견되며 EGFR 또는 KRAS 돌연변이에서 중앙유전자성 돌연변이와 함께 공존한다. 다수의 PI3K 억제제가 임상 시험에서 개발 중에 있다.
- [0042] BRAF 돌연변이는 흑색종, 결장직장암 및 갑상샘 유두암을 포함하는 다양한 암에서 확인되었다. 흑색종에서 BRAF 돌연변이의 발견은 연장된 진행이 없고 전체적인 생존을 생성하는 베무라페니브의 개발을 가져왔다(참조: Chapman et al 2011).
- [0043] 사람 IgG2 mAb인, 파니투무마브는 플루오로피리미딘 옥살리플라틴 및 이리노테칸을 함유하는 화학치료요법 섭생 시 또는 이후에 질병 진행과 함께 EGFR을 발현하는 전이성 결장직장 암에 대해 현재 승인되어 있다. 결장직장 암에서, BRAF 돌연변이의 존재는 매우 난치성인 예후와 관련되어 있다.
- [0044] 혈관 내피 성장 인자(VEGF) 및 혈소판-기원 성장 인자 수용체(PDGF) 및 기타의 것들의 경구 다중표적화된 억제제인, 수니티니브는 FOLFIRI(플루오로우라실, 류코보린, 이리노테칸) 요법에서 시험되었으나, FOLFIRI 단독보다 우수한 것으로 입증되지 않았다(참조: Carrato et al 2013). 수니티니브는 신장 암종, 이마티니브 내성 위장 종양, 및 췌장암의 치료시 사용되고 있다.
- [0045] VEGF 표적화된 mAb인 베바키주마브는 전이성 결장직장암의 치료용, 파클리탁셀 및 카르보플라틴과 함께 NSCLC의 치료용, 테모졸로마이드와 함께 악성 뇌교종 및 아교모세포종의 치료용, 및 파클리탁셀과 함께 전이성 HER2 부정적인 유방암 치료용으로 5-플루오로우라실계 화학치료요법을 제공받은 환자에서 생존을 증가시키는 것으로 밝혀졌다. 그러나, 대부분의 치료학적 요법에서 베바키주마브에 대한 반응은 수명이 짧고 중앙 표적이 치료에 대해 난치성으로 되므로 약간의 개선만이 발견되어 있다. 베바키주마브를 사용하여 획득된 내성은 부분적으로는 VEGF 발현의 증폭 및/또는 VEGF1 생산의 증가에 기인한다(참조: Reck et al 2009).

[0046] **실시예 1**

[0047] 본 발명에서, 다중 TKI인, CTO는 세특시마브, 시스플라틴 및 탁소테레로 이미 치료된 난치성 종양을 지닌 두경부 환자에게 투여되었다. 종양의 게놈성 돌연변이는 PI3KCA, E545K를 포함하였다. 세특시마브를 사용한 치료시, EGFR 억제제는 임상적 이점을 가지지 않았다. 기본선 임상 매개변수의 확립 후, 환자에게 285mg/m<sup>2</sup>를 28일의 기간 동안 2주기로 제공하고 종양을 측정하였다. 난치성 종양은 진행되지 않음으로써 반응하는 것으로 밝혀졌다. 안정한 질병 및 부분적인 반응은 6개월 이상 동안 기록되었다. 6개월 동안 진행이 없는 생존은 임상 효과의 우수한 지표이다. 이는 화학치료제 및 표적화된 치료요법으로 치료된 난치성 두경부 암에서 다중 TKI인, CTO의 잠재적인 용도를 제한한다. 치료 주기 및 평가는, 질병 진행 또는 허용불가능한 독성에 직면하거나 환자가 자발적으로 포기할 때까지 지속된다.

[0048] **실시예 2**

[0049] 본 발명에서, NSCLC 환자는 파클리탁셀, 카르보플라틴 에를로티니브 및 도세탁셀로 이전 치료를 제공받았다. 종양은 PI3KCA, E545의 돌연변이를 가졌다. 기본선 임상 매개변수를 확립한 후, 환자에게 219mg/m<sup>2</sup>/일을 28일 동안 2회 주기로 제공하고 종양을 측정하였다. 난치성 종양은 진행하지 않음으로써 반응하는 것으로 밝혀졌다. 치

료 주기 및 평가는, 질병 진행 또는 허용불가능한 독성에 직면하거나 환자가 자발적으로 포기할 때까지 지속된다. 안정한 질병 및 부분적인 반응은 12개월 이상 동안 기록되었다. 6개월 동안의 진행이 되지 않는 생존은 임상 효과의 우수한 지표이다. 이는, EGFR 억제제 및 화학치료제 약물로 치료받았으나 내성이 획득된 난치성 NSCLC에서 다중 TKI인, CTO의 잠재적인 용도를 제안한다.

[0050] 실시예 3

[0051] 또한, 본 발명에서, NSCLC 환자는 선행의 카르보플라틴, 파클리탁셀, 도세탁셀, 에플로티니브, 시스플라틴, 겐시타미드 및 프레메트렉세드를 제공받았으며 이의 종양은 난치성으로 남아 있었다. 종양 돌연변이는 EGFR, ELREATS 746-752V(엑손 19)를 포함하였다. 기본선 임상 매개변수가 확립된 후, 환자에게 219mg/m<sup>2</sup>/일을 28일의 기간 동안 2회 주기로 제공하고 종양을 측정하였다. 난치성 종양은 진행하지 않음으로써 반응하는 것으로 밝혀졌다. 치료 주기 및 평가는, 질병 진행 또는 허용불가능한 독성에 직면하거나 환자가 자발적으로 포기할 때까지 지속된다. 안정한 질병 및 부분적인 반응은 12개월 이상 동안 기록되었다. 6개월 동안의 진행이 되지 않는 생존은 임상 효과의 우수한 지표이다. 이는, 화학치료제 및 표적화된 치료요법으로 이미 치료된 난치성 NSCLC에서 다중 TKI인, CTO의 잠재적인 용도를 제안한다.

[0052] 실시예 4

[0053] 본 발명에서, 전이성 결장직장암 환자는 류코보린, 플루오로우라실, 옥살리플라틴, 베바키주마브, 세특시마브, 카펙시타빈 파니투무마브 및 이리노테칸을 포함하는 선행의 치료요법을 제공받았으며, 이의 종양은 CTO에 대해 난치성으로 반응하였음이 예측치 못하게 밝혀졌다. 기본선 임상 매개변수를 확립한 후, 환자에게 285mg/m<sup>2</sup>/일을 28일의 기간 동안 2회 주기로 제공하고 종양을 측정하였다. 난치성 종양은 진행하지 않음으로써 CTO에 반응하는 것으로 밝혀졌다. 치료 주기 및 평가는, 질병 진행 또는 허용불가능한 독성에 직면하거나 환자가 자발적으로 포기할 때까지 지속된다. 안정한 질병 및 부분적인 반응은 6개월 이상 동안 기록되었다. 6개월 동안의 진행이 되지 않는 생존은 임상 효과의 우수한 지표이다. 이는, 화학치료제 및 표적화된 치료요법으로 치료받은 난치성 결장직장 암에서 다중 TKI인, CTO의 잠재적인 용도를 제안한다. 3개의 표적화된 약물-바베키주마브, 세특시마브 및 파니투무마브가 선행 치료에서 사용되었으며, 하나 이상이 유도되고 획득된 내성을 가졌음이 명확하지 않고 해도; 그러나 CTO가 이를 극복하여 반응을 유도하였음은 명확하지 않다.

[0054] 실시예 5

[0055] 본 발명에서, 신장 세포 암종 환자는 IL-2, 폐결핵화된 IFN, 소라페니브, 수니트니브, 에플로티니브 및 토리셀을 포함하는 선행의 치료요법을 제공받았으며, 이의 종양은 12개월에 걸쳐 CTO에 대해 난치성으로 반응하였다. 기본선 매개변수를 확립한 후, 환자에게 75mg/m<sup>2</sup>/일을 28일의 기간 동안 2회 주기로 제공하고 종양을 측정하였다. 난치성 종양은 진행하지 않음으로써 반응하는 것으로 밝혀졌다. 치료 주기 및 평가는, 질병 진행 또는 허용불가능한 독성에 직면하거나 환자가 자발적으로 포기할 때까지 지속된다. CTO는 지속되었으며 안정한 질병 및 부분적인 반응은 12개월 이상 동안 기록되었다. 6개월 동안의 진행이 되지 않는 생존은 임상 효과의 우수한 지표이다. 이는, 화학치료제 및 표적화된 치료요법으로 치료받은 난치성 결장직장 암에서 다중 TKI인, CTO의 잠재적인 용도를 제안한다.

[0056] 본 발명은, 본 발명의 하나의 국면의 설명으로서 의도되는 실시예에 개재된 구현예에 의해 영역이 한정되지 않으며 기능적으로 등가물인 어떠한 방법도 본 발명의 영역내에 있다, 실제로, 본원에 나타내고 기술된 것들 외에도, 본 발명의 다양한 변형이 앞서의 설명으로부터 당해 분야의 숙련가에게 명백할 것이다. 이러한 변형은 첨부된 특허청구범위의 영역내에 속하는 것으로 의도된다.

[0057] 당해 분야의 숙련가들은, 단지 통상의 실험을 사용하여 본원에 기술된 본 발명의 구체적인 구현예에 대한 어떠한 등가물도 인식하거나 추정할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 특허청구범위에 포함되는 것으로 의도된다.

도면

도면1

종양 유전자 시그널링 경로에 있어서의 주요 돌연변이

---

NRAS: Q61L

KRAS: G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D

PI3K: E542K, E545K, H1047R

BRAF: BRAFC600E, BRAFV600K, BRAFV600R

EGFR: G719S, AE746-A750, L858R, L861Q, T790M, EGFRVIII,  
ELREATS 746-752V