



등록특허 10-2830910



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년07월04일
(11) 등록번호 10-2830910
(24) 등록일자 2025년07월02일

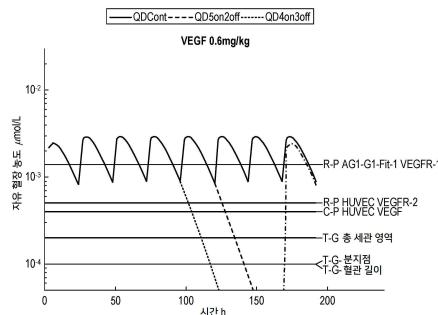
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/517 (2006.01) *A61K 31/502* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/517 (2013.01)
A61K 31/502 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7024215
- (22) 출원일자(국제) 2017년02월14일
심사청구일자 2022년02월11일
- (85) 번역문제출일자 2018년08월22일
- (65) 공개번호 10-2018-0125456
- (43) 공개일자 2018년11월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/017804
- (87) 국제공개번호 WO 2017/142871
국제공개일자 2017년08월24일
- (30) 우선권주장
62/295,421 2016년02월15일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문현
US20150336952 A1*
(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 34 항

(54) 발명의 명칭 세디라닙의 고정된 간헐적 투약을 포함하는 방법

(57) 요 약

사이클의 연속 1 일 이상에 세디라닙을 포함하는 조성물의 유효량 투여 후, 연속 1 일 이상에 상기 조성물이 투여되지 않는 휴식을 포함하는 고정된 간헐적 투약 용법에 따라, 세디라닙을 포함하는 조성물 투여 사이클의 반복을 포함하는 방법이 본 명세서에 개시되며, 이는 단일치료법으로서 이용될 수 있거나, 하나 이상의 동반 약물의 투여 또는 치료를 포함할 수 있고, 병용 요법으로 사용될 수 있다. 이러한 방법은 항혈관형성 효과 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 생성하고/거나, 혈관형성과 관련된 적어도 하나의 질병 상태를 치료하고/거나, 효과적인 VEGF 저해를 제공하는 데 요구되는 세디라닙의 총 투약량을 감소시키고/거나, 세디라닙 투여로 인한 부작용 및 독성을 감소시키고/거나, 세디라닙의 총 투약량의 감소에도 불구하고 VEGF 경로에 대한 커버를 유지하고/거나, 병용 요법을 이용한 암 치료 동안 건강한 비암성 조직의 회복을 증가시킬 수 있다.

대 표 도

(52) CPC특허분류

A61K 39/39558 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자

호, 토니

미국 20878 메릴랜드 케이더스버그 온 메들문 웨이
아스트라제네카 파머서티칼스 엘피

엣지, 스티븐, 로버트

영국 씨비21 6지에이치 케임브리지 그랜타 파크 리
버사이드 빌딩 2 아스트라제네카

아이비, 수잔 폐르시

미국 20892-7660 메릴랜드 베데스다 엠에스씨 7660
이그제큐티브 블러바드 6011 스위트 325 내셔널 인
스튜디오 오브 헬스

콘, 엘리자

미국 20892-7660 메릴랜드 베데스다 엠에스씨 7660
이그제큐티브 블러바드 6011 스위트 325 내셔널 인
스튜디오 오브 헬스

이, 정-민

미국 20892-7660 메릴랜드 베데스다 엠에스씨 7660
이그제큐티브 블러바드 6011 스위트 325 내셔널 인
스튜디오 오브 헬스

(56) 선행기술조사문헌

The Lancet Oncology, Vol. 15, No.11,
pp.1207-1214(2014.10.01.)*

WO2006035203 A1*

US20150352206 A1*

KR1020070073813 A*

WO2015095811 A2*

KR1020180125456 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

항혈관형성 효과 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를, 그를 필요로 하는 온혈 동물에서 생성하는 방법에 사용하기 위한, 세디라닙을 포함하는 조성물로서,

상기 방법은 고정된 간헐적 투약 용법(fixed intermittent dosing regimen)에 따라 상기 조성물을 투여하는 적어도 2 회의 사이클을 포함하고,

상기 고정된 간헐적 투약 용법은 사이클의 적어도 연속 2 일에 상기 조성물의 유효량 투여 후 적어도 연속 2 일에 상기 조성물이 투여되지 않는 것을 포함하며, 그리고

(i) 고정된 간헐적 투약 용법은 사이클의 연속 5 일에 상기 조성물의 유효량 투여 후, 연속 2 일에 상기 조성물이 투여되지 않는 것을 포함하거나; 또는 (ii) 고정된 간헐적 투약 용법은 사이클의 연속 4 일에 상기 조성물의 유효량 투여 후, 연속 3 일에 상기 조성물이 투여되지 않는 것을 포함하는, 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 온혈 동물은 인간인, 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 고정된 간헐적 투약 용법에 따른 세디라닙을 포함하는 조성물의 투여 사이클은 7 일로 이루어진 것인, 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 조성물은 세디라닙의 자유 염기 중량으로 측정하여 30 mg의 양으로 세디라닙을 포함하는 것인, 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 조성물은 세디라닙의 자유 염기 중량으로 측정하여 20 mg의 양으로 세디라닙을 포함하는 것인, 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 동반(partner) 약물 및 기타 치료법으로부터 선택된 적어도 하나의 다른 성분의 투여를 추가로 포함하는 것인, 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 동반 약물이 DNA 손상 반응 억제제, 면역 관문 억제제(immune checkpoint inhibitor), 종양 세포 표적 치료제, 및 화학요법제로부터 선택된 것인, 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 동반 약물이 PARP 억제제로부터 선택된 것인, 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 PARP 억제제가 올라파리브(olaparib)인, 조성물.

청구항 10

제7항에 있어서, 상기 동반 약물은 면역 관문 억제제로부터 선택된 것인, 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 면역 관문 억제제가 MEDI4736(더발루맙(durvalumab))인, 조성물.

청구항 12

제7항에 있어서, 상기 동반 약물이 화학요법제로부터 선택된 것인, 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 화학요법제가 백금계 화학요법제, 탁산계 화학요법제, 및 이로테칸(irootecan)으로부터 선택된 것인, 조성물.

청구항 14

혈관형성과 연관된 적어도 하나의 질병 상태의 치료를 필요로 하는 온혈 동물에서 그의 치료 방법에 사용하기 위한, 세디라닙을 포함하는 조성물로서,

상기 방법은 고정된 간헐적 투약 용법에 따라 상기 조성물을 투여하는 적어도 2 회의 사이클을 포함하고,

상기 고정된 간헐적 투약 용법은 사이클의 적어도 연속 2 일에 상기 조성물의 유효량 투여 후 사이클의 적어도 연속 2 일에 상기 조성물이 투여되지 않는 것을 포함하며, 그리고

(i) 고정된 간헐적 투약 용법은 사이클의 연속 5 일에 상기 조성물의 유효량 투여 후, 연속 2 일에 상기 조성물이 투여되지 않는 것을 포함하거나; 또는 (ii) 고정된 간헐적 투약 용법은 사이클의 연속 4 일에 상기 조성물의 유효량 투여 후, 연속 3 일에 상기 조성물이 투여되지 않는 것을 포함하며,

혈관형성과 연관된 적어도 하나의 질병 상태는 폐암; 소화기 및 위장 암; 식도암; 담낭암; 간암; 췌장암; 충수암; 유방암; 난소암; 신장암; 중추 신경계 암; 피부암; 림프종; 교아세포종; 용모막암종; 포상 연부(alveolar soft part) 육종; 두경부암; 골형성(osteogenic) 육종; 및 혈액암으로부터 선택된 것인, 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 혈관형성과 연관된 적어도 하나의 질병 상태는 백금 반응성 재발 난소암으로부터 선택된 것인, 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 백금 반응성 재발 난소암은 나팔관 암, 높은 등급의 자궁내막 암(high grade endometrial cancer), 및 1차 복막 암으로부터 선택된 것인, 조성물.

청구항 17

제14항에 있어서, 고정된 간헐적 투약 용법에 따른 세디라닙을 포함하는 조성물의 투여 사이클은 7 일로 이루어진 것인, 조성물.

청구항 18

제14항에 있어서, 상기 조성물은 세디라닙의 자유 염기 중량으로 측정하여 30 mg의 양으로 세디라닙을 포함하는 것인, 조성물.

청구항 19

제14항에 있어서, 상기 조성물은 세디라닙의 자유 염기 중량으로 측정하여 20 mg의 양으로 세디라닙을 포함하는 것인, 조성물.

청구항 20

제14항에 있어서, 동반 약물 및 기타 치료로부터 선택된 적어도 하나의 다른 성분의 투여를 추가로 포함하는 것인, 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 동반 약물이 DNA 손상 반응 억제제, 면역 관문 억제제, 종양 세포 표적 치료제, 및 화학 요법제로부터 선택된 것인, 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 동반 약물이 PARP 억제제로부터 선택된 것인, 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 PARP 억제제는 올라파립인, 조성물.

청구항 24

제21항에 있어서, 상기 동반 약물이 면역 관문 억제제로부터 선택된 것인, 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 면역 관문 억제제가 MEDI4736(더발루맙)인, 조성물.

청구항 26

제21항에 있어서, 상기 동반 약물이 화학요법제로부터 선택된 것인, 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 화학요법제가 백금계 화학요법제, 탁산계 화학요법제, 및 이로테칸으로부터 선택된 것인, 조성물.

청구항 28

세디라닙의 투여로 인한 부작용 및/또는 독성을 감소시키는 것을 필요로 하는 온혈 동물에서 그의 감소 방법에 사용하기 위한, 세디라닙을 포함하는 조성물로서,

상기 방법은 고정된 간헐적 투약 용법에 따라 상기 조성물을 투여하는 적어도 2 회의 사이클을 포함하고,

상기 고정된 간헐적 투약 용법은 사이클의 적어도 연속 2 일에 상기 조성물의 유효량 투여 후 적어도 연속 2 일에 상기 조성물이 투여되지 않는 것을 포함하며, 그리고

(i) 고정된 간헐적 투약 용법은 사이클의 연속 5 일에 상기 조성물의 유효량 투여 후, 연속 2 일에 상기 조성물이 투여되지 않는 것을 포함하거나; 또는 (ii) 고정된 간헐적 투약 용법은 사이클의 연속 4 일에 상기 조성물의 유효량 투여 후, 연속 3 일에 상기 조성물이 투여되지 않는 것을 포함하는, 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 부작용은 설사, 심각한 피곤, 심각한 호중구 감소증 및 열성 호중구 감소증, 고혈압, GI 천공, 누공(fistulae), 동맥 혈전색전증, 및 후두부 가역성 뇌병증으로부터 선택된 것인, 조성물.

청구항 30

온혈 동물에서 암의 병용 요법 치료 동안 건강한, 비암성 조직의 회복을 증가시키는 방법에 사용하기 위한, 세디라닙을 포함하는 조성물로서,

상기 방법은 고정된 간헐적 투약 용법에 따라 상기 조성물을 투여하는 적어도 2 회의 사이클을 포함하고,

상기 고정된 간헐적 투약 용법은 사이클의 적어도 연속 2 일에 상기 조성물의 유효량 투여 후 적어도 연속 2 일에 상기 조성물이 투여되지 않는 것을 포함하며, 그리고

(i) 고정된 간헐적 투약 용법은 사이클의 연속 5 일에 상기 조성물의 유효량 투여 후, 연속 2 일에 상기 조성물이 투여되지 않는 것을 포함하거나; 또는 (ii) 고정된 간헐적 투약 용법은 사이클의 연속 4 일에 상기 조성물의 유효량 투여 후, 연속 3 일에 상기 조성물이 투여되지 않는 것을 포함하는, 조성물.

청구항 31

백금 반응성 재발 난소암을 갖는 온혈 동물을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 세디라닙을 포함하는 조성물로서,

상기 방법은 고정된 간헐적 투약 용법에 따라 상기 조성물을 투여하는 적어도 2 회의 사이클을 포함하고,

상기 고정된 간헐적 투약 용법은 사이클의 적어도 연속 2 일에 상기 조성물의 유효량 투여 후 사이클의 적어도 연속 2 일에 상기 조성물이 투여되지 않는 것을 포함하고, 추가로 백금계 화학요법을 포함하며, 그리고

(i) 고정된 간헐적 투약 용법은 사이클의 연속 5 일에 상기 조성물의 유효량 투여 후, 연속 2 일에 상기 조성물이 투여되지 않는 것을 포함하거나; 또는 (ii) 고정된 간헐적 투약 용법은 사이클의 연속 4 일에 상기 조성물의 유효량 투여 후, 연속 3 일에 상기 조성물이 투여되지 않는 것을 포함하는, 조성물.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 백금 반응성 재발 난소암은 나팔관 암 및 1차 복막 암으로부터 선택된 것인, 조성물.

청구항 33

제31항에 있어서, 유지(maintenance) 단일치료법을 추가로 포함하는 것인, 조성물.

청구항 34

제31항에 있어서, 고정된 간헐적 투약 용법에 따른 세디라닙을 포함하는 조성물의 투여 사이클은 7 일로 이루어진 것인, 조성물.

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 항혈관형성 효과 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를, 그를 필요로 하는 온혈 동물, 예컨대 인간에서 생성하는 방법이 본 명세서에 개시되며, 상기 방법은 고정된 간헐적 투약 용법(dosing regimen)에 따라 세디라닙(cediranib)을 포함하는 조성물 투여 사이클의 반복을 포함한다. 혈관형성과 연관된 적어도 하나의 질병 상태의 치료를 필요로 하는 온혈 동물, 예컨대 인간에서 그를 치료하는 방법이 본 명세서에 또한 개시되며, 상기 방법은 고정된 간헐적 투약 용법에 따라 세디라닙을 포함하는 조성물 투여 사이클의 반복을 포함한다. 고정된 간헐적 투약 용법은 사이클의 연속 1 일 이상에 세디라닙을 포함하는 조성물의 유효량 투여 후 상기 조성물이 투여되지 않는 연속 1 일 이상의 휴식을 포함한다. 이들 방법은 세디라닙을 포함하는 조성물의 이용만을 포함하여 그에 따라 단일치료법으로 사용될 수 있거나, 하나 이상의 동반(partner) 약물의 투여를 추가로 포함할 수 있어 그에 따라 병용 요법으로 사용될 수 있다.

[0002] 효과적인 VEGF 저해를 제공하는 데 필요한 세디라닙의 총 투약량(dose)을 감소시키는 신규 방법뿐만 아니라, 세디라닙 투여로 인한 부작용 및 독성을 감소시키는 방법이 본 명세서에 개시되며, 상기 방법은 고정된 간헐적 투약 용법에 따라 세디라닙을 포함하는 조성물의 투여 사이클의 반복을 포함한다.

[0003] 개시된 방법은 세디라닙의 총 투약량의 감소에도 불구하고 VEGF 경로에 대한 커버를 유지할 수 있고, 따라서 세디라닙의 전체 치료 지수를 개선시키는 방법을 또한 제공할 수 있다. 추가로, 이들 개시 내용은 암 치료 동안 병용 요법을 이용하여 건강한 비암성 조직의 회복을 증가시키는 신규 방법을 제공한다.

배경 기술

[0004] 새로운 혈관 형성 과정인, 혈관형성(angiogenesis)은 배(embryonic) 발달, 상처 치유 및 여성 생식기능의 몇몇 성분들을 포함하는 다양한 과정에서 중요한 역할을 한다. 바람직하지 않은 또는 병리학적인 혈관형성은 당뇨병 성 망막증, 건선, 암, 류마티즘성 관절염, 죽종(atheroma), 카포시(Kaposi) 육종 및 혈관종을 포함하는 질병 상태와 연관된다(문헌 [Fan et al, 1995, *Trends Pharmacol. Sci.* 16: 57-66; Folkman, 1995, *Nature Medicine* 1: 27-31]). 실제로, 혈관형성은 종양 성장 및 전이에 필수적이다(문헌 [Folkman J. Tumor antangiogenesis: therapeutic implications. *N. Engl. J. Med.* 1971;285:1182-6; Cullinan-Bove et al, 1993, *Endocrinology* 133: 829-837; Senger et al, 1993, *Cancer and Metastasis Reviews*, 12: 303-324]).

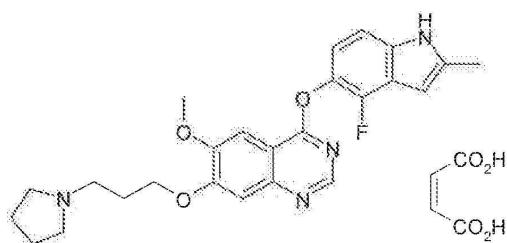
[0005] 혈관형성의 저해는 따라서 암 치료에 대한 가능성이다. 혈관 형성의 봉괴는 혈관형성 과정의 몇몇 단계에서 가능할 수 있다. 혈관 내피 증식 인자(VEGF)는 중요한 혈관형성촉진(proangiogenic) 인자로 알려져 있기 때문에(문헌 [Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. *J. Mol. Med.* 1999;77:527-43; Ferrara N. VEGF and the quest for tumor angiogenesis factors. *Nature Reviews Cancer* 2002;2:795-803.]), VEGF 및 그의 수용체(VEGFR)는 혈관형성의 저해에 대한 표적이다(문헌 [Kim et al, 1993, *Nature* 362: 841-844]).

[0006] 수용체 티로신 키나아제(RTK)는 세포의 원형질막을 가로지르는 생화학 신호의 전달에 있어서 중요하다. 이들 막관통 분자는 원형질막 내 절편(segment)을 통해 세포내 티로신 키나아제 도메인에 연결된 세포외기질 리간드-결합 도메인으로 특징적으로 이루어진다. 리간드의 수용체에 대한 결합은 수용체-연관된 티로신 키나아제 활성의 자극으로 이어지며, 이는 수용체 및 기타 세포내 분자 모두에서 티로신 잔기의 인산화를 일으킨다. 티로신 인산화에서의 이들 변화는 각종 세포 반응을 일으키는 신호 캐스케이드를 개시한다. 이제까지, 아미노산 서열 상동성에 의해 정의되는, 적어도 19 개의 상이한 RTK 하위군이 확인되어 왔다. 이들 하위군들 중 하나는 현재 fms-유사 티로신 키나아제 수용체, Flt-1, 키나아제 삽입물 도메인-함유 수용체, KDR(Flk-1으로서도 지칭됨), 및 다른 fms-유사 티로신 키나아제 수용체, Flt-4로 구성된다. 이들 관련 RTK 중, Flt-1 및 KDR 둘은 VEGF에 높은 친화도로 결합하는 것으로 나타난다(문헌 [De Vries et al, 1992, *Science* 255: 989-991; Terrian et al, 1992, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1992, 187: 1579-1586]). 이종성 세포에서 발현된 이들 수용체에 대한 VEGF의 결합은 세포 단백질 및 칼슘 유동(flux)의 티로신 인산화 상태에서의 변화와 관련된다.

[0007] VEGF의 효과를 저해하는 화합물은 혈관형성 및/또는 증가된 혈관 투과성과 연관된 질병 상태, 예컨대 암(백혈병, 다발성 골수종 및 림프종 포함), 당뇨병, 건선, 류마티즘성 관절염, 카포시 육종, 혈관종, 급성 및 만성 신증, 죽종, 동맥 재발협착증, 자가면역 질환, 급성 염증, 흉터 과다 형성 및 유착, 자궁내막증, 림프부종, 기능성 자궁 출혈, 및 황반변성을 포함하는 망막 혈관 증식을 갖는 안질환의 치료에서 가치가 있다.

[0008] 관련된 티로신 키나아제 활성을 갖는 VEGF에 대한 두 개의 고친화도 수용체: VEGFR-1 및 VEGFR-2가 인간 혈관 내피에서 확인되었다. VEGFR 유전자 군의 세 번째 원(member)인 VEGFR-3은 새로운 혈관의 형성을 개시하는 내피 끝세포(tip cell)의 조절에 주요 역할을 하며, 림프혈관형성에 중요한 것으로 여겨진다. VEGFR-3은 리간드 VEGF-C 및 VEGF-D에 의해 활성화되며, VEGFR-2에 대해 혼동될 가능성을 갖는다. 종양 진행을 막개하는 데 있어서 이들의 상대적 기여도는 해결되지 않았지만, 일부 연구는 VEGFR-2가 뚜렷한 역할을 가질 수 있음을 제안한다 (문헌 [Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. *J. Mol. Med.* 1999;77:527-43]).

[0009] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 세디라닙은, AZD2171 말레이트로서도 지칭되는, 4-[(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일)옥시]-6-메톡시-7-[3-(피롤리딘-1-일)프로폭시]퀴나졸린 말레이트라는 IUPAC 명을 갖는 화합물을 지칭하며, 하기 구조를 갖는다:



[0010]

본 명세서에서 사용된 바와 같이, 세디라닙은 그의 염, 에스테르, 전구체, 수화물, 및 용매화물을 포함한다.

[0011]

자유 염기 4-[(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일)옥시]-6-메톡시-7-[3-(피롤리딘-1-일)프로폭시]퀴나졸린이 WO 00/47212호(및 미국 특허 제7,074,800호)에서 예를 들어 실시예 240으로서 예시되어 있다. 그의 말레이트 염인 세디라닙은 미국 특허 제8,859,570호에 개시 및 예시되어 있다.

[0012]

세디라닙은 VEGF-A, B, C, 및 D에 대한 수용체로서 작용하는, 세 개의 VEGF 수용체(VEGFR-1,-2,-3) 모두의 경구 활성 VEGF 수용체 티로신 키나아제(RTK) 억제제이다. 3 개의 VEGFR 모두를 표적화하는 것은 VEGF 신호 전달 경로의 종합적인 저해로 이어진다. VEGFR-2를 통한 신호 전달의 저해는 혈관형성, 신생혈관 생존, 및 혈관 투과성을 감소시킨다. VEGFR-3을 통한 신호 전달의 저해는 추가적으로 림프혈관형성을 감소시켜, 전이성 확산의 감소에 기여한다. 세디라닙은 미세 혈관 밀도 및 전이의 감소와 관련된 일정 범위의 전임상(preclinical) 모델에서 투약량-의존 방식으로 종양 성장을 저해하는 것으로 보고되어 왔다. 종합적으로, 이를 변화는 세디라닙이, VEGFR 군의 저해를 통하여, 종양 성장, 전이, 및 혈관 투과성을 저해함을 나타낸다(문헌 [Brave et al. VEGFR-1 및 구조적으로 관련된 PDGFR 군의 원에 대한 세디라닙, VEGFR-2/3 티로신 키나아제 억제제의 활성을 평가한다. *Mol. Cancer Ther.* 2011;10(5):861-73]; 문헌 [Heckman et al. 티로신 키나아제 억제제 세디라닙은 리간드-유도된 혈관 내피 성장 수용체-3 활성 및 혈관 내피 성장을 차단한다. *Cancer Res.* 2008;68(12):4754-62]; 문헌 [Smith et al. Calu-6 인간 폐 종양 이종 이식에서 혈관 내피 세포 성장 인자 신호 전달 억제제 AZD2171의 급성 약력학 및 혈관계 영향. *Mol. Cancer Ther.* 2007;6(8):2198-208]; 문헌 [Wedge et al. AZD2171: 암 치료를 위한 높은 잠재성, 경구적으로 생물 이용 가능한, 혈관 내피 성장 인자 수용체-2 티로신 키나아제 억제제. *Cancer Res.* 2005; 65:4389-400].]).

[0013]

세디라닙은 예를 들어 결장직장암, 교아세포종, 비소세포 폐암(NSCLC), 소세포 폐암(SCLC), 신장 세포 암종 (RCC), 포상 연부 육종(alveolar soft part sarcoma: ASPS), 및 난소 암을 포함하는 다수의 종양 유형에서뿐만 아니라, 기타 종양 유형의 범위에서 다수의 신호 조사 연구를 포함하여, 단일 치료법 및 병용 요법 연구 모두를 포함하는 광범위한 임상 프로그램에서 평가되어 왔다. 세디라닙의 실행가능성, 활성 및 약물동력학(PK)은 카보플라틴과 팔리티акс엘의 조합(문헌 [Laurie et al. Phase I pharmacokinetic study of daily oral AZD2171, an inhibitor of vascular endothelial growth factor tyrosine kinases, in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer: the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J. Clin. Oncol.* 2008;26(11):1871-78]) 및 시스플라틴과 쟈시타빈(문헌 [Goss et al. Phase I pharmacokinetic study of daily oral cediranib, an inhibitor of vascular endothelial growth factor tyrosine kinases, in combination with cisplatin and gemcitabine in patients with advanced non-small cell lung cancer: a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Eur. J. Cancer* 2009;45(5):782-8])에서 탐구되어 왔다.

발명의 내용

[0015]

항혈관형성 효과 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를, 그를 필요로 하는 온혈 동물, 예컨대 인간에서 생성하는 방법이 본 명세서에 개시되며, 고정된 간헐적 투약 용법에 따라 세디라닙을 포함하는 조성물의 투여 사이클의 반복을 포함한다. 또 다른 측면에서, 항혈관형성 효과 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를, 그를 필요로 하는 온혈 동물, 예컨대 인간에서 생성하는 방법이 개시되며, 상기 방법은 고정된 간헐적 투약 용법에 따라 세디라닙을 포함하는 조성물의 적어도 2 회의 투여 사이클을 포함한다. 또한 혈관형성과 연관된 적어도 하나의 질병 상태의 치료를 필요로 하는 온혈 동물, 예컨대 인간에서 그의 치료 방법이 본 명세서에서 개시되며, 상기 방법은 고정된 간헐적 투약 용법에 따라 세디라닙을 포함하는 조성물의 투여 사이클의 반복을 포함한다. 또한 혈관형성과 연관된 적어도 하나의 질병 상태의 치료를 필요로 하는 온혈 동물, 예컨대 인간에서 그의 치료 방법이 본 명세서에서 개시되며, 상기 방법은 고정된 간헐적 투약 용법에 따라 세디라닙을 포함하는 조성물의 적어도 2 회의 투여 사이클을 포함한다. 고정된 간헐적 투약 용법은 사이클의 연속 1 일 이상, 예컨대 적어도 연속 2 일에 세디라닙을 포함하는 조성물의 유효량 투여 후 상기 조성물이 투여되지 않는 연속 1 일 이상, 예컨대 적어도 연속 2 일의 휴식을 포함한다. 이들 방법은 세디라닙을 포함하는 조성물의 이용만을 포함하여 그에 따라 단일치료법으로 사용될 수 있거나, 하나 이상의 동반 약물의 투여를 추가로 포함할 수 있어 그에 따라 병용 요법으로 사용될 수 있다.

[0016]

효과적인 VEGF 저해를 제공하는 데 필요한 세디라닙의 총 투약량을 감소시키는 신규 방법 및 세디라닙 투여로 인한 부작용 및/또는 독성을 감소시키는 방법이 본 명세서에 개시되며, 상기 방법은 고정된 간헐적 투약 용법에 따라 세디라닙을 포함하는 조성물의 투여 사이클, 예컨대 적어도 2 회의 사이클의 반복을 포함한다. 세디라닙에 대한 부작용 및 독성 확인된 위험의 비제한적인 예로는 설사, 심각한 피곤, 심각한 호중구 감소증 및 열성 호중구 감소증, 고혈압, GI 천공, 누공, 동맥 혈전색전증 및 후두부 가역성 뇌병증(PRES)이 포함된다.

[0017]

개시된 방법은 세디라닙의 총 투약량의 감소에도 불구하고 VEGF 경로에 대한 커버를 유지할 수 있고, 이에 따라 세디라닙의 전체 치료 지수를 개선하는 방법을 제공할 수도 있다. 나아가, 이들 개시 내용은 병용 요법을 이용하여 암 치료 동안 건강한, 비암성 조직의 회복을 증가시키는 신규 방법을 제공한다.

[0018]

고정된 간헐적 투약 용법에 따라 세디라닙을 포함하는 조성물의 투여를 포함하는 신규 방법은 놀랍게도, 세디라닙을 쉬는 7 일간 휴식일을 포함하는 투약 일정과 달리, 또한 환자에서 부작용에 의해 요구된, 연속 투약 용법에서 계획되지 않은 투약 휴일을 포함하는 이전의 연구와 달리, 종양 제어의 유지(maintenance)로 이어질 수 있다. 따라서 신규 방법은 효과적인 VEGF 저해를 제공하는 데 필요한 세디라닙의 감소된 총 투약량으로 투여를 가능하게 한다. 이에 따라, 신규 투약 용법의 이용은, VEGF 경로에 대한 커버를 유지하면서, 세디라닙 투여로 인한 부작용 및/또는 독성의 감소 방법 또한 제공한다. 나아가, 이는 병용 요법을 이용한 암 치료 동안 건강하고, 비암성인 조직의 회복을 증가시키는 방법을 제시한다.

도면의 간단한 설명

[0019]

도 1a 내지 도 1p는, 연속적으로 매일 1 회(QDCont), 매일 1 회 5 일 투여 2 일 휴식(QD5on2off), 또는 매일 1 회 4 일(QD4on3off)의 투약 용법에 따라, 나타낸 바와 같이, pVEGFR, p키트, pPDGFR α , 및 pPDGFR β 의 저해에 대해 시험관 내에서 생성된 세포성 IC₅₀ 값을 나타내는 수평 선을 이용하여, 각각 a). 0.6 mg/kg(도 1a 내지 도 1d), b). 1.2 mg/kg(도 1e 내지 도 1h), c). 2.4 mg/kg(도 1i 내지 도 11), 또는 d). 4.8 mg/kg(도 1m 내지 도 1p)로 투약된 전임상 모델에서 시간 경과에 따른 세디라닙의 모델화된 평균 자유 혈장 농도를 보여준다. VEGFR 및 키트 커버를 예시하는 그래프의 경우, R-P는 세포 기반 분석에서 수용체 인산화를 나타내고; C-P는 세포 증식을 나타내고; VEGFR 그래프의 경우, T-G는 내피-섬유아세포 공배양 분석에서 세관(tubule) 성장을 나타낸다. 관련 세포주가 표시된다. PDGFR α 및 β 커버를 나타내는 그래프의 경우, PDGFR α 및 PDGFR β 인산화의 저해 및 PDGFBB 또는 PDGFAA 유도된 증식이 관련 세포주와 함께 표시된다.

도 2는 세디라닙의 20 mg 및 15 mg 투약에 대해, 시간에 대한 세디라닙(흑색선)에 대한 인간에서 모델화된 평균 자유 약물 노출을 보여준다.

도 3은 4 개의 경구 투약 용법 그룹(그룹 1(21 일 동안 비히를 매일 1 회), 그룹 2(21 일 동안 1.5 mg/kg 세디라닙 매일 1 회), 그룹 3(21 일 동안 3 mg/kg 세디라닙 매일 1 회), 및 그룹 6(5 일 동안 1.5 mg/kg 세디라닙 매일 1 회에 이어 2 일 동안 비히를 매일 1 회인 7-일 사이클 3 회))을 이용한(Calu6, A498, 및 SW620 종양 이종이식편에서 수행됨) 3 개의 효능 연구 각각으로부터의 평균 종양 부피 대 시간을 보여준다. 데이터는 평균

(+/- 평균의 표준 오차)으로서 나타낸다. n은 관련 일자에서 종료된 동물의 수를 나타낸다.

도 4는 4 개의 경구 투약 용법 그룹(그룹 1(21 일 동안 비히를 매일 1 회), 그룹 2(21 일 동안 1.5 mg/kg 세디라닙 매일 1 회), 그룹 3(21 일 동안 3 mg/kg 세디라닙 매일 1 회), 및 그룹 7(5 일 동안 3 mg/kg 세디라닙 매일 1 회에 이어 2 일 동안 비히를 매일 1 회인 7-일 사이클 3 회))을 이용한(Calu6, A498, 및 SW620 종양 이종 이식편에서 수행된) 3 개의 효능 연구 각각으로부터의 평균 종양 부피 대 시간을 보여준다. 데이터는 평균(+/- 평균의 표준 오차)으로서 나타낸다. n은 관련 일자에서 종료된 동물의 수를 나타낸다.

도 5는 4 개의 경구 투약 용법 그룹(그룹 1(21 일 동안 비히를 매일 1 회), 그룹 2(21 일 동안 1.5 mg/kg 세디라닙 매일 1 회), 그룹 3(21 일 동안 3 mg/kg 세디라닙 매일 1 회), 및 그룹 8(3 일 동안 1.5 mg/kg 세디라닙 매일 1 회에 이어 4 일 동안 비히를 매일 1 회인 7-일 사이클 3 회))을 이용한 3 개의 효능 연구(Calu6, A498, 및 SW620) 각각으로부터의 평균 종양 부피 대 시간을 보여준다. 데이터는 평균(+/- 평균의 표준 오차)으로서 나타낸다. n은 관련 일자에서 종료된 동물의 수를 나타낸다.

도 6은 4 개의 경구 투약 용법 그룹(그룹 1(21 일 동안 비히를 매일 1 회), 그룹 2(21 일 동안 1.5 mg/kg 세디라닙 매일 1 회), 그룹 3(21 일 동안 3 mg/kg 세디라닙 매일 1 회), 및 그룹 9(3 일 동안 3 mg/kg 세디라닙 매일 1 회에 이어 4 일 동안 비히를 매일 1 회인 7-일 사이클 3 회))을 이용한 3 개의 효능 연구(Calu6, A498, 및 SW620) 각각으로부터의 평균 종양 부피 대 시간을 보여준다. 데이터는 평균(+/- 평균의 표준 오차)으로서 나타낸다. n은 관련 일자에서 종료된 동물의 수를 나타낸다.

도 7은 OV2022(난소암) 환자 유래 종양 이종이식 모델에서 수행된 효능 연구로부터, 평균 종양 부피 대 시간을 보여준다. 이 연구는 세디라닙이 매일 1 회 또는 매일 1 회 5 일 투여 2 일 휴식의 일정으로 투여된 세디라닙과 올라파립 조합을 비교하였다. 그룹 1 - 대조구, 그룹 2 - 세디라닙 3 mg/kg 매일 1 회, 그룹 3 - 세디라닙 3 mg/kg 매일 1 회 5 일 투여 2 일 휴식, 그룹 4 - 올라파립 100 mg/kg 매일 1 회, 그룹 5 - 세디라닙 3 mg/kg 매일 1 회 + 올라파립 100 mg/kg 매일 1 회, 그룹 6 - 세디라닙 3 mg/kg 매일 1 회 5 일 투여 2 일 휴식 + 올라파립 100 mg/kg 매일 1 회.

도 8은 본 연구에서 종양을 갖는 동물의 각각의 그룹에 대한 체중 변화를 보여준다. 이 연구는 세디라닙이 매일 1 회 또는 매일 1 회 5 일 투여 2 일 휴식의 일정으로 투여된 세디라닙과 올라파립 조합을 비교하였다. 그룹 1 - 대조구, 그룹 2 - 세디라닙 3 mg/kg 매일 1 회, 그룹 3 - 세디라닙 3 mg/kg 매일 1 회 5 일 투여 2 일 휴식, 그룹 4 - 올라파립 100 mg/kg 매일 1 회, 그룹 5 - 세디라닙 3 mg/kg 매일 1 회 + 올라파립 100 mg/kg 매일 1 회, 그룹 6 - 세디라닙 3 mg/kg 매일 1 회 5 일 투여 2 일 휴식 + 올라파립 100 mg/kg 매일 1 회.

도 9는 상이한 투약 용법 코호트(cohort)(실시예 5에 기재된 바와 같은 DL1, DL2 및 DL3)에서 각각의 환자에 대해 시험 동안(기준선으로부터) 관찰된 종양 크기에서의 가장 큰 반응(즉, 관찰된 가장 큰 반응은 시험 동안 임의의 시점에서 관찰될 수 있음)을 보여준다. 흑색 십자 모양은 데이터 락(lock)에 따라 치료를 받는 환자를 나타낸다.

도 10은 상이한 투약 용법 코호트(실시예 5에 기재된 바와 같은 DL1, DL2 및 DL3)에서 각각의 환자에 대해 시간에 따른 환자의 종양 크기에 있어서의 기준선으로부터의 변화를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020]

본 명세서에서 사용된 바와 같이, "치료하는" 및 "치료"는 질병 상태, 장애, 혈관형성 및/또는 혈관 투과성 효과의 진행, 심각도 및/또는 기간의 감소 또는 개선, 또는 전술된 임의의 적어도 하나의 증상의 개선을 지칭한다. 일부 구현예에서, "치료하는"은 병의 진행 없는 생존율(progression-free survival)에서의 증가를 지칭한다.

[0021]

일부 구현예에서, 본 명세서에 개시된 방법은 종양 제어의 유지로 이어진다. 일부 구현예에서, 본 명세서에서 개시된 방법은 효과적인 VEGF 저해를 제공하는 데 필요한 세디라닙의 감소된 총 투약량의 투여를 가능하게 한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 개시된 방법은 VEGF 경로에 대한 커버를 유지하는 한편, 세디라닙 투여로 인한 부작용 및/또는 독성의 감소 방법이다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 개시된 방법은 백금 반응성 재발 난소암을 갖는 온혈 동물을 치료한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 개시된 방법은 병의 진행 없이 환자의 생존율을 개선시킨다. 일부 구현예에서, 병의 진행 없이 환자의 생존율에서의 개선은 통계적으로 유의하다. 일부 구현예에서, 병의 진행 없이 환자의 생존율에서 통계적으로 유의한 개선은 $p < 0.05$ 인 경우이다. 일부 구현예에서, 병의 진행 없이 환자의 생존율에서 통계적으로 유의한 개선은 $p < 0.01$ 인 경우이다.

- [0022] 일부 구현예에서, 본 명세서에 개시된 방법은 환자의 전체 생존율을 개선한다. 일부 구현예에서, 환자의 전체 생존율에서의 개선은 통계적으로 유의하다. 일부 구현예에서, 환자의 전체 생존율에서의 통계적으로 유의한 개선은 $p < 0.05$ 인 경우이다. 일부 구현예에서, 환자의 전체 생존율에서의 통계적으로 유의한 개선은 $p < 0.01$ 인 경우이다.
- [0023] 또 다른 구현예에서, 온혈 동물, 예컨대 인간에서 항혈관형성 효과 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 생성하는데 사용하기 위한 세디라닙을 포함하는 조성물이 개시되며, 여기서 세디라닙을 포함하는 조성물은 고정된 간헐적 투약 용법에 따라 투여된다. 또 다른 구현예에서, 온혈 동물, 예컨대 인간에서 항혈관형성 효과 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 생성하는 데 사용하기 위한 세디라닙을 포함하는 조성물이 개시되며, 여기서 세디라닙을 포함하는 조성물의 적어도 2 회의 사이클이 고정된 간헐적 투약 용법에 따라 투여된다.
- [0024] 또 다른 구현예에서, 온혈 동물, 예컨대 인간에서 혈관형성과 연관된 적어도 하나의 질병 상태를 치료하는데 사용하기 위한 세디라닙을 포함하는 조성물이 본 명세서에서 개시되며, 여기서 세디라닙을 포함하는 조성물은 고정된 투약 용법에 따라 투여된다. 또한, 온혈 동물, 예컨대 인간에서 혈관형성과 연관된 적어도 하나의 질병 상태를 치료하는데 사용하기 위한 세디라닙을 포함하는 조성물이 본 명세서에서 개시되며, 여기서 세디라닙을 포함하는 조성물의 적어도 2 회의 사이클이 고정된 투약 용법에 따라 투여된다.
- [0025] 또 다른 구현예에서, 온혈 동물, 예컨대 인간에서 효과적인 VEGF 저해를 제공하는 데 필요한 세디라닙의 총 투약량을 감소시키는 데 사용하기 위한 세디라닙을 포함하는 조성물이 개시되며, 여기서 세디라닙을 포함하는 조성물은 고정된 투약 용법에 따라 투여된다. 또한 온혈 동물, 예컨대 인간에서 효과적인 VEGF 저해를 제공하는 데 필요한 세디라닙의 총 투약량을 감소시키는 데 사용하기 위한 세디라닙을 포함하는 조성물이 본 명세서에 개시되며, 여기서 세디라닙을 포함하는 조성물의 적어도 2 회의 사이클이 고정된 투약 용법에 따라 투여된다.
- [0026] 또 다른 구현예에서, 온혈 동물, 예컨대 인간에서 세디라닙 투여로 인한 부작용 및/또는 독성을 감소시키는 데 사용하기 위한 세디라닙을 포함하는 조성물이 개시되며, 여기서 세디라닙을 포함하는 조성물은 고정된 투약 용법에 따라 투여된다. 또한, 온혈 동물, 예컨대 인간에서 세디라닙 투여로 인한 부작용 및/또는 독성을 감소시키는 데 사용하기 위한 세디라닙을 포함하는 조성물이 본 명세서에 개시되며, 여기서 세디라닙을 포함하는 조성물의 적어도 2 회의 사이클이 고정된 투약 용법에 따라 투여된다.
- [0027] 또 다른 구현예에서, 온혈 동물, 예컨대 인간에서 암의 병용 요법 치료 동안 건강한 비암성 조직의 회복을 증가시키는 데 사용하기 위한 세디라닙을 포함하는 조성물이 개시되며, 여기서 세디라닙을 포함하는 조성물은 고정된 투약 용법에 따라 투여된다. 또한, 온혈 동물, 예컨대 인간에서 암의 병용 요법 치료 동안 건강한 비암성 조직의 회복을 증가시키는 데 사용하기 위한 세디라닙을 포함하는 조성물이 본 명세서에 개시되며, 여기서 세디라닙을 포함하는 조성물의 적어도 2 회 사이클이 고정된 투약 용법에 따라 투여된다.
- [0028] 또 다른 구현예에서, 백금 반응성 재발 암을 갖는, 온혈 동물, 예컨대 인간을 치료하는 데 사용하기 위한 세디라닙을 포함하는 조성물이 개시되며, 여기서 세디라닙을 포함하는 조성물은 고정된 투약 용법에 따라 투여된다. 또한, 백금 반응성 재발 암을 갖는, 온혈 동물, 예컨대 인간을 치료하는 데 사용하기 위한 세디라닙을 포함하는 조성물이 본 명세서에 개시되며, 여기서 세디라닙을 포함하는 조성물의 적어도 2 회의 사이클이 고정된 투약 용법에 따라 투여된다.
- [0029] 또 다른 구현예에서, 종양 제어의 유지에서 사용하기 위한 세디라닙을 포함하는 조성물이 개시된다. 또 다른 구현예에서, 효과적인 VEGF 저해를 제공하는 데 필요한 세디라닙의 총 투약량을 감소시키는 데 사용하기 위한 세디라닙을 포함하는 조성물이 개시된다. 또 다른 구현예에서, VEGF 경로에 대한 커버를 유지하는 한편, 세디라닙 투여로 인한 부작용 및/또는 독성을 감소시키는 데 사용하기 위한 세디라닙을 포함하는 조성물이 개시된다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 개시된 조성물은 병의 진행 없이 환자의 생존율을 개선시킨다. 일부 구현예에서, 병의 진행 없이 환자의 생존율에서 통계적으로 유의한 개선은 $p < 0.05$ 인 경우이다. 일부 구현예에서, 병의 진행 없이 환자의 생존율에서 통계적으로 유의한 개선은 $p < 0.01$ 인 경우이다.
- [0030] 또 다른 구현예에서, 온혈 동물, 예컨대 인간에서 항혈관형성 효과 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 생성하는 의약 제조를 위해 세디라닙을 포함하는 조성물의 사용이 개시되며, 여기서 세디라닙을 포함하는 상기 조성물은 고정된 간헐적 투약 용법에 따라 투여된다. 또 다른 구현예에서, 온혈 동물, 예컨대 인간에서 항혈관형성 효과 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 생성하는 의약 제조를 위해 세디라닙을 포함하는 조성물의 사용이 개시되며, 여기서 세디라닙을 포함하는 조성물의 적어도 2 회의 사이클이 고정된 간헐적 투약 용법에 따라 투여된다.
- [0031] 또 다른 구현예에서, 온혈 동물, 예컨대 인간에서 혈관형성과 연관된 적어도 하나의 질병 상태의 치료를 위한

의약의 제조를 위해 세디라닙을 포함하는 조성물의 사용이 본 명세서에 개시되며, 여기서 세디라닙을 포함하는 조성물은 고정된 투약 용법에 따라 투여된다. 또한, 온혈 동물, 예컨대 인간에서 혈관형성과 연관된 적어도 하나의 질병 상태를 치료하기 위한 의약의 제조를 위해 세디라닙을 포함하는 조성물의 사용이 본 명세서에 개시되며, 여기서 세디라닙을 포함하는 조성물의 적어도 2 회의 사이클이 고정된 투약 용법에 따라 투여된다.

[0032] 또 다른 구현예에서, 온혈 동물, 예컨대 인간에서 효과적인 VEGF 저해를 제공하는 데 필요한 세디라닙의 총 투약량을 감소시키기 위한 의약의 제조를 위해 세디라닙을 포함하는 조성물의 사용이 개시되며, 여기서 세디라닙을 포함하는 조성물은 고정된 투약 용법에 따라 투여된다. 일 구현예에서, VEGF 경로에 대한 커버가 유지된다. 또한, 온혈 동물, 예컨대 인간에서 효과적인 VEGF 저해를 제공하는 데 필요한 세디라닙의 총 투약량을 감소시키기 위한 의약의 제조를 위해 세디라닙을 포함하는 조성물의 사용이 본 명세서에 개시되며, 여기서 세디라닙을 포함하는 조성물의 적어도 2 회의 사이클이 고정된 투약 용법에 따라 투여된다.

[0033] 또 다른 구현예에서, 온혈 동물, 예컨대 인간에서 세디라닙 투여로 인한 부작용 및/또는 독성을 감소시키기 위한 의약의 제조를 위해 세디라닙을 포함하는 조성물의 사용이 개시되며, 여기서 세디라닙을 포함하는 조성물은 고정된 투약 용법에 따라 투여된다. 또한, 온혈 동물, 예컨대 인간에서 세디라닙 투여로 인한 부작용 및/또는 독성을 감소시키기 위한 의약의 제조를 위해 세디라닙을 포함하는 조성물의 사용이 개시되며, 여기서 세디라닙을 포함하는 조성물의 적어도 2 회의 사이클이 고정된 투약 용법에 따라 투여된다.

[0034] 또 다른 구현예에서, 온혈 동물, 예컨대 인간에서 암의 병용 요법 치료 동안 건강한, 비암성 조직의 회복을 증가시키기 위한 의약의 제조를 위해 세디라닙을 포함하는 조성물의 사용이 개시되며, 여기서 세디라닙을 포함하는 조성물은 고정된 투약 용법에 따라 투여된다. 또한, 온혈 동물, 예컨대 인간에서 암의 병용 요법 치료 동안 건강한, 비암성 조직의 회복을 증가시키기 위한 의약의 제조를 위해 세디라닙을 포함하는 조성물의 사용이 본 명세서에 개시되며, 여기서 세디라닙을 포함하는 조성물의 적어도 2 회의 사이클이 고정된 투약 용법에 따라 투여된다.

[0035] 또 다른 구현예에서, 백금 반응성 재발 암을 갖는 온혈 동물, 예컨대 인간을 치료하기 위한 의약의 제조를 위해 세디라닙을 포함하는 조성물의 사용이 개시되며, 여기서 세디라닙을 포함하는 조성물은 고정된 투약 용법에 따라 투여된다. 또한, 백금 반응성 재발 암을 갖는 온혈 동물, 예컨대 인간을 치료하기 위한 의약의 제조를 위해 세디라닙을 포함하는 조성물의 사용이 본 명세서에 개시되며, 여기서 세디라닙을 포함하는 조성물의 적어도 2 회의 사이클이 고정된 투약 용법에 따라 투여된다.

[0036] 또 다른 구현예에서, 종양 제어의 유지를 위한 의약의 제조를 위해 세디라닙을 포함하는 조성물의 사용이 개시된다. 또 다른 구현예에서, 효과적인 VEGF 저해를 제공하는 데 필요한 세디라닙의 총 투약량을 감소시키기 위한 의약의 제조를 위해 세디라닙을 포함하는 조성물의 사용이 개시된다. 또 다른 구현예에서, VEGF 경로에 대한 커버를 유지하는 한편, 세디라닙 투여로 인한 부작용 및/또는 독성을 감소시키기 위한 의약의 제조를 위해 세디라닙을 포함하는 조성물의 사용이 개시된다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 개시된 조성물은 병의 진행 없이 환자의 생존율을 개선시킨다. 일부 구현예에서, 병의 진행 없이 환자의 생존율에서 통계적으로 유의한 개선은 $p < 0.05$ 인 경우이다. 일부 구현예에서, 병의 진행 없이 환자의 생존율에서 통계적으로 유의한 개선은 $p < 0.01$ 인 경우이다.

[0037] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "유효량"은 바람직한 생물학적 반응을 끌어내기에 충분한 양을 의미한다. 본 기술 분야의 당업자에 의해 인지되는 바와 같이, 세디라닙의 유효량은 치료되는 질병의 상태, 치료되는 질병 상태의 심각도, 원하는 치료 효과, 치료를 필요로 하는 온혈 동물, 및 투여 경로와 같은 각종 인자에 따라 달라질 수 있다.

[0038] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "혈관형성과 연관된 적어도 하나의 질병 상태"는, 다음 비제한적인 예들: 암, 당뇨병, 건선, 류마티즘성 관절염, 카포시 육종, 혈관종, 림프부종, 급성 및 만성 신증, 죽증, 동맥 재발협착증, 자가면역 질환, 급성 염증, 흉터 과다 형성 및 유착, 자궁내막증, 기능성 자궁 출혈, 및 연령-관련된 황반변성을 포함하는 망막 혈관 증식을 갖는 안질환을 포함한다.

[0039] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "암"은 비정상적(aberrant) 세포의 제어되지 않는 성장을 특징으로 하는 질병 부류의 임의의 원(member)을 포함한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 암은, 연조직 또는 고형을 포함하는 임의의 조직에 영향을 미칠 수 있으며, 백혈병, 다발성 골수종, 및 림프종을 포함한다. 상기 용어는, 악성 또는 양성으로서 특성화되는지의 여부, 최초 또는 재발성의 여부, 임의의 단계 또는 등급의 여부, 임상 병리학, 형태학 및/또는 화학요법에 대한 반응성에 관계없이 알려진 모든 암 및 신생물 상태를 포함한다. 암의 비제한적

인 예로는, 폐암(예를 들어, 비소세포 폐암(NSCLC) 및 소세포 폐암(SCLC)); 소화기 및 위장 암, 예컨대 결장직장암, 위장관 간질성 종양, 위장관 유암종양(carcinoid tumors), 대장암, 직장암, 항문암, 담도암, 소장암, 및 위(위) 암; 식도암; 담낭암; 간암; 췌장암; 충수암; 유방암; 난소암; 신장암(예를 들어, 신장 세포 암종); 전립선암; 중추 신경계 암; 피부암; 림프종; 교아세포종; 중피종; 융모막암종; 담관암종; 포상 연부 육종(ASPS); 두경부암(갑상선암 포함); 골형성 육종; 및 혈액암이 포함된다. 난소암의 비제한적인 예로는, 백금 반응성 난소암, 백금 반응성 재발 난소암, 백금 둔감성 난소암(내성 및 난치성), 높은 등급의 장액성 난소암, 높은 등급의 자궁내막양 난소암, 투명 세포(clear cell) 난소암, 점액성 난소암, 및 기타가 포함된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 난소암은 나팔관 및 1차 복막 암을 포함하는 복막 암을 포함한다.

[0040] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "항혈관형성 효과 및/또는 혈관 투과성 감소 효과"는 예를 들어 Flt 및/또는 KDR과 같은 VEGF 수용체와 연관된 티로신 키나아제 활성의 저해를 측정하는 것을 포함하여, 본 기술 분야의 당업자에게 알려진 각종 분석 및 시험에 의해 평가될 수 있다. 이를 특성은, 예를 들어: (a) 시험관 내 수용체 티로신 키나아제 저해 시험, (b) 시험관 내 HUVEC 종식 분석, (c) 생체 내 고형 종양 질병 모델 중 하나 이상에 의해 평가될 수 있다. 그러한 분석의 비제한적인 예가 아래에 설명되지만, 당업자는 다른 절차들이 균등하게 적합함을 인지할 것이다.

[0041] 본 명세서에서 사용된 바와 같은, 용어 "고정된 간헐적 투약 용법"은 미리 계획된 약물 투여의 사이클의 반복을 지칭하며, 여기서 상기 약물은 연속 1 일 이상 투여되고("투여일(days on)"), 이어서 상기 약물이 투여되지 않는 연속 1 일 이상의 휴식("휴식일(days off)")이 뒤따른다.

[0042] 일부 구현예에서, 투여일 및 휴식일의 패턴이 각 사이클에서 동일하다는 점에서 사이클은 규칙적이다. 일부 구현예에서, 투여일 및 휴식일의 패턴이 하나의 사이클과 그 다음의 사이클에서 상이하다는 점에서 사이클은 불규칙적이다. 그러나, 일부 구현예에서, 반복 사이클 각각은, 하나 이상의 부작용의 출현에 반응하여 단독으로 결정되지 않는다는 점에서 미리 계획된다.

[0043] 일부 구현예에서, 세디라닙을 포함하는 조성물의 투여는 예를 들어 1 사이클, 2 사이클, 3 사이클, 4 사이클, 5 사이클, 6 사이클, 7 사이클, 8 사이클, 9 사이클 또는 10 사이클과 같은 1 내지 10 사이클 동안 반복된다.

[0044] 일부 구현예에서, 하나의 사이클은 3 일 내지 60 일을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나의 사이클은 7 일 내지 50 일, 예컨대 7 일 내지 30 일, 7 일 내지 21 일, 또는 7 일 내지 14 일을 포함한다. 일부 구현예에서, 사이클은 7 일로 이루어진다.

[0045] 일부 구현예에서, 고정된 간헐적 투약 용법은 연속 1 일 내지 5 일, 예컨대 연속 2 일 내지 5 일에 세디라닙을 포함하는 상기 조성물의 유효량 투여 후, 6 일 내지 2 일 휴식, 예컨대 5 일 내지 2 일 휴식하는 반복 사이클을 포함한다. 일부 구현예에서, 고정된 간헐적 투약 용법은 연속 5 일 세디라닙을 포함하는 상기 조성물의 유효량 투여 후, 2 일 휴식하는 반복 사이클을 포함한다. 일부 구현예에서, 고정된 간헐적 투약 용법은 연속 4 일 세디라닙을 포함하는 상기 조성물의 유효량 투여 후, 3 일 휴식하는 반복 사이클을 포함한다. 일부 구현예에서, 고정된 간헐적 투약 용법은 연속 3 일 세디라닙을 포함하는 상기 조성물의 유효량 투여 후 4 일 휴식하는 반복 사이클을 포함한다.

[0046] 일부 구현예에서, 고정된 간헐적 투약 용법은 연속 1 일 내지 5 일, 예컨대 연속 2 일 내지 5 일 세디라닙을 포함하는 상기 조성물의 유효량 투여 후, 6 일 내지 2 일 휴식, 예컨대 5 일 내지 2 일 휴식하는 반복 사이클을 포함한다. 일부 구현예에서, 위약(placebo)이 상기 휴식일에 투여된다.

[0047] 일부 구현예에서, 고정된 간헐적 투약 용법은 7 일 사이클의 5 일 동안 매일 1 회 20 mg의 투약량으로 경구적으로 세디라닙을 투여 후 2 일 동안 위약 투약량 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 고정된 간헐적 투약 용법은 7 일 사이클의 4 일 동안 매일 1 회 20 mg의 투약량으로 경구적으로 세디라닙을 투여 후 3 일 동안 위약 투약량 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 고정된 간헐적 투약 용법은 7 일 사이클의 5 일 동안 매일 1 회 30 mg의 투약량으로 경구적으로 세디라닙을 투여 후 2 일 동안 위약 투약량 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 고정된 간헐적 투약 용법은 7 일 사이클의 4 일 동안 매일 1 회 30 mg의 투약량으로 경구적으로 세디라닙을 투여 후 3 일 동안 위약 투약량 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 투여 사이클에 이어 휴식 사이클의 선택은 치료되는 온혈동물의 필요에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 투여일 수에 이어 휴식일 수의 임의의 반복이 1 내지 10 사이클에 대해 선택될 수 있으며, 여기서 각각의 사이클은 3 일 내지 60 일을 포함한다.

[0048] 현재 개시된 방법에서 이용하기 적합한 세디라닙을 포함하는 조성물은 경구 투여(예를 들어, 정제, 마름보꼴 정제(lozenge), 경질 또는 연질 캡슐, 수성 또는 오일성 혼탁액, 에멀션, 분산성 분말 또는 과립, 시럽 또는 엘릭

시르(elixir)로서), 흡입에 의한 투여(예를 들어, 미분된 분말 또는 액체 에어로졸로서), 흡입제에 의한 투여(예를 들어, 미분된 분말로서), 비경구 주사(예를 들어, 멸균 용액, 혼탁액, 또는 정맥, 피하, 근육내, 혈관내 또는 주입 투약용 에멀션으로서), 국소 투여(예를 들어, 크림, 연고, 젤, 또는 수성 또는 유성 용액 또는 혼탁액으로서), 또는 직장 투여(예를 들어, 좌약으로서)에 적합한 형태일 수 있다. 일부 구현예에서, 세디라닙을 포함하는 조성물은 경구적으로 투여된다.

[0049] 일부 구현예에서, 세디라닙을 포함하는 조성물은 적어도 하나의 통상의 부형제를 이용하여 통상의 방식으로 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 세디라닙을 포함하는 조성물은 세디라닙으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 세디라닙을 포함하는 조성물은 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 탐체를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 세디라닙을 포함하는 조성물은 단일 약학 활성 성분으로서 세디라닙을 포함한다. 일부 구현예에서, 세디라닙을 포함하는 조성물은 적어도 하나의 추가 약학 활성 성분을 추가로 포함한다.

[0050] 세디라닙의 투약량은 치료 필요조건에 따라 변경될 수 있다. 일부 구현예에서, 세디라닙을 포함하는 조성물은 단위 제형이다. 일부 구현예에서, 세디라닙을 포함하는 조성물은 동물의 신체 면적 제곱미터 당 1~50 mg의 범위 내에서 단위 투약량으로, 예를 들어 인간에서 대략 0.03 mg/kg 내지 1.5 mg/kg으로 온혈 동물에게 투여된다. 일부 구현예에서, 단위 투약량은 예를 들어, 0.01 mg/kg 내지 1.5 mg/kg, 추가로 예를 들어 0.05 mg/kg 내지 0.75 mg/kg, 및 추가로 예를 들어 0.03 mg/kg 내지 0.5 mg/kg의 범위이다.

[0051] 일부 구현예에서, 세디라닙을 포함하는 조성물은 0.6 mg/kg의 투약량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 세디라닙을 포함하는 조성물은 1.2 mg/kg의 투약량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 세디라닙을 포함하는 조성물은 2.4 mg/kg의 투약량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 세디라닙을 포함하는 조성물은 4.8 mg/kg의 투약량으로 투여된다.

[0052] 일부 구현예에서, 고체 제형은 세디라닙의 자유 염기 중량으로 측정하여 0.5 mg 내지 90 mg 범위의 양으로 세디라닙을 포함한다. 일부 구현예에서, 고체 제형은 세디라닙의 자유 염기 중량으로 측정하여 1 mg 내지 50 mg 범위의 양으로 세디라닙을 포함한다. 일부 구현예에서, 고체 제형은 세디라닙의 자유 염기 중량으로 측정하여 5 mg 내지 50 mg, 예컨대 10 mg 내지 40 mg, 예컨대 15 mg 내지 35 mg, 및 추가로 예컨대 20 mg 내지 30 mg 범위의 양으로 세디라닙을 포함한다. 일부 구현예에서, 고체 제형은 세디라닙의 자유 염기 중량으로 측정하여 30 mg의 양으로 세디라닙을 포함한다. 일부 구현예에서, 고체 제형은 세디라닙의 자유 염기 중량으로 측정하여 20 mg의 양으로 세디라닙을 포함한다. 일부 구현예에서, 고체 제형은 세디라닙의 자유 염기 중량으로 측정하여 15 mg의 양으로 세디라닙을 포함한다.

[0053] 일부 구현예에서, 세디라닙의 1 일 투약량은 세디라닙의 자유 염기 중량으로 측정하여 5 mg 내지 50 mg, 예컨대 15 mg 내지 35 mg, 및 추가로 예컨대 20 mg 내지 30 mg의 범위이다. 일부 구현예에서, 세디라닙의 1 일 투약량은 세디라닙의 자유 염기 중량으로 측정하여 30 mg이다. 일부 구현예에서, 세디라닙의 1 일 투약량은 세디라닙의 자유 염기 중량으로 측정하여 20 mg이다. 일부 구현예에서, 세디라닙의 1 일 투약량은 세디라닙의 자유 염기 중량으로 측정하여 15 mg이다. 일부 구현예에서, 세디라닙의 1 일 투약량은 세디라닙의 자유 염기 중량으로 측정하여 10 mg이다.

[0054] 일부 구현예에서, 세디라닙은 37.8 mg의 세디라닙 말레이트 염인, 30 mg 당량의 세디라닙의 자유 염기를 포함하는 고체 제형, 예컨대 정제로 투여된다. 일부 구현예에서, 세디라닙은 25.2 mg의 세디라닙 말레이트 염인, 20 mg 당량의 세디라닙의 자유 염기를 포함하는 고체 제형, 예컨대 정제로 투여된다. 일부 구현예에서, 세디라닙은 18.9 mg의 세디라닙 말레이트 염인, 15 mg의 당량의 세디라닙의 자유 염기를 포함하는 고체 제형으로 투여된다.

[0055] 일부 구현예에서, 세디라닙은 1 일 1 회 투여된다. 일부 구현예에서, 세디라닙은 1 일 2 회 투여된다. 일부 구현예에서, 세디라닙은 1 일 3 회 투여된다. 일부 구현예에서, 세디라닙은 1 일 4 회 투여된다. 일부 구현예에서, 세디라닙은 1 일 5 회 투여된다.

[0056] 일부 구현예에서, 세디라닙은 온혈 동물, 예컨대 인간에게, 공복에, 예컨대 식사 전 적어도 1 시간 전 또는 식사 후 적어도 2 시간 후에 투여된다.

[0057] 일부 구현예에서, 예컨대 온혈 동물이 정제를 삼키는 데 어려움을 갖는 경우, 세디라닙 정제는 비-탄산수 내에 분산된다. 일부 구현예에서, 세디라닙 분산액은 비강 영양 튜브 또는 위루형성술(gastrostomy) 튜브를 통하여 투여된다.

[0058] 상기 개시된 바와 같이, 본 방법은 단일치료법으로서, 또는 세디라닙에 추가하여 동반 약물 및 기타 치료로부터

선택된 적어도 하나의 기타 성분을 포함할 수 있는 병용 요법의 일부로서 세디라닙을 사용할 수 있다. 그러한 병용 요법은 치료의 개별 성분들(세디라닙 조성물 및 적어도 하나의 다른 성분)의 동시, 순차, 및/또는 별도 투여 방식을 통해 달성될 수 있다. 일부 구현예에서, 개별 성분들은 동시에 투여된다. 일부 구현예에서, 개별 성분들은 별도로 투여된다. 일부 구현예에서, 개별 성분들은 순차적으로 투여된다.

[0059] 혈관형성 및 혈관 기능의 VEGR2-매개된 유지 및 고혈압의 제어는 많은 정상 조직에 중요하고, VEGFR 신호 전달의 장기간 억제는 피곤, 갑상샘 기능의 변경, 및 설사와 같은 임상적 관찰로서 나타날 수 있는 정상 조직에서의 스트레스를 일으킬 수 있다. 정상 조직에 현저한 충격을 또한 줄 수 있는, 예를 들어 구체적으로 회복을 필요로 하는 손상을 일으킬 수 있는, 적어도 하나의 다른 성분과 조합된 경우, 이후 세디라닙의 연속 투약은 정상 조직의 회복을 지연하고/거나 방지할 수 있다. 따라서, 일정상 규칙적이며 짧은 간헐적 휴지를 갖는, (단일치료법 또는 병용 중 어느 하나로서) 본 명세서에 개시된 고정된 간헐적 투약 용법을 이용한 세디라닙의 투여는 정상 조직의 회복을 가능하게 할 수 있지만, 종양이 회복되도록 허용하지는 않는다. 또한, 짧은 휴지는 예를 들어, 혈압강하제와 같은 공동 약제의 문제가 없음을 보장할 수 있다.

[0060] 종양 의학 분야에서, 암 환자를 치료하기 위해 상이한 치료 형태의 조합을 이용하는 것은 일반적이다. 종양 의학에서, 세디라닙의 투여에 추가하여 그러한 병용 요법 치료의 적어도 하나의 다른 성분(들)은 수술, 방사선치료 및 화학요법으로부터 선택될 수 있다. 그러한 화학요법은 적어도 하나의 동반 약물을 포함할 수 있다. 예를 들어 화학요법과 같이, 정상 조직에 더욱 큰 영향을 미치는 동반 약물의 경우, 동일한 전략이 적용된다. 손상이 최고인 시점 즈음에는, 약간 더 길게 미리 계획된 투약량 중단, 예를 들어 4~5 일의 중단이 적절할 수 있다. 동반 약물의 비제한적인 예로는 하기가 포함된다:

[0061] DNA 손상 반응 억제제(예컨대, PARP 억제제(예컨대, 올라파립(Lynparza)), Wee-1 억제제, ATR 억제제, ATM 억제제, 및 DNAPK 억제제),

[0062] 면역 관문 조절제(예컨대, 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체(예컨대, MEDI4736(더발루맙(durvalumab)), 항-CTLA4 항체, TLR7 작용제, CD40 작용제, Lag-3 길항체, 및 OX40 작용제),

[0063] 종양 세포 표적 치료제(예컨대, EGFR, Her2, MAPK/raf, Met, Pi3K, mTOR, Akt, 에스트로겐 길항제, 안드로겐 표적된 치료제, FGFR, MCT-1 및 MCT-4 억제제), 및

[0064] 하기를 포함하는, 화학요법제(예컨대, 백금계 화학요법, 탁산계 화학요법, 및 이로테칸(irootecan)):

[0065] (i) 기타 항혈관형성제, 예컨대 알킬화제(예를 들어, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카보플라틴, 시클로포스파미드, 질소 머스타드, 멜팔란, 클로람부실, 부설판, 벤다무스틴, 테모졸아미드, 니트로소우레아, 및 티오텐파); 항대사물질(예를 들어, 켐시타빈 및 엽산길항제, 예컨대 5-플루오로우라실 및 테가포르(tegafur)와 같은 플루오로피리미딘, 랄티트렉시드(raltitrexed), 메토트렉세이트, 시토신 아라비노시드, 히드록시우레아 및 퓨린 유사체 예컨대 플루다라빈, 및 아데노신 유사체); 항종양 항생제(예를 들어, 아드리아마이신, 블레오마이신, 독소루비신, 다우노마이신, 에피루비신, 이다루비신, 마이토마이신-C, 닥티노마이신 및 미트라마이신과 같은 안트라사이클린); 유사분열 저해제(예를 들어, 빙크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신 및 비노렐빈과 같은 빈카 알칼로이드, 탁솔 및 탁소테어와 같은 탁소이드, 및 폴로키나아제 억제제); 및 국소이성화효소 억제제(예를 들어 에토포시드 및 테니포시드와 같은 에피포도필로토신, 암사크린, 토포테can, 캄프토테신, 및 이리노테can); 효소(예를 들어, 아스파라기나제); 및 티미딜레이트 신타제 억제제(예를 들어, 랄티트렉시드);

[0066] (ii) 세포정지제, 예컨대 항에스트로겐(예를 들어, 타목시펜, 토레미펜, 랄록시펜, 드록록시펜, 및 요오독시펜), 안드로겐 수용체 하향조절제(예를 들어, 폴베스트란트), 안드로겐 수용체의 핵 전좌 및 DNA 또는 보조활성제 단백질 중 어느 하나에 대한 그의 결합을 방지하는, 길항제 MDV3100 또는 ARN-509, CYP17A1의 억제제, 예컨대 아비라테론(ZYTIGA™), 및 안드로겐 수용체 작용 및 CYP17A1의 혼합 억제제, 예컨대 TOK-001(갈레테론), LHRH 길항제 및 LHRH 작용제(예를 들어, 고세렐린, 고세렐린 아세테이트, 루프롤리드, 류프로렐린 및 부세렐린), 프로게스토겐(예를 들어, 메가스트론 아세테이트), 아로마타제 억제제(예를 들어, 아나스트로졸, 레트로졸, 보라졸, 및 엑세메스탄), 항프로게스토겐, 항안드로겐(예를 들어, 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 및 사이프로테론 아세테이트), 및 5α-환원효소의 억제제(예를 들어, 피나스테라이드),

[0067] (iii) 항-침입제(예를 들어 c-Src 키나아제 패밀리 억제제, 예컨대 4-(6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로페란-4-일옥시퀴나졸린(AZD0530; 국제 특허 출원 WO 01/94341), N-(2-클로로-6-메틸페닐)-2-{6-[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]-2-메틸피리미딘-4-일아미노}티아졸-5-카르복스아미드(다사티닙, BMS-354825; *J. Med. Chem.*, 2004, 47, 6658-6661) 및 보수티닙(SKI-606), 금

속단백분해효소 억제제, 예컨대 마리마스태트(marimastat), 우로카나아제 플라스미노겐 활성화제 수용체 작용의 억제제, 및 헤파라나제에 대한 항체),

[0068] (iv) 성장 인자 작용의 억제제, 예컨대 혈소판 유도된 성장 인자의 억제제 및 간세포 성장 인자의 억제제, 예컨대 성장 인자 항체 및 성장 인자 수용체 항체(예를 들어, 항 erbB2 항체 트라스투주맙(Herceptin™), 항-EGFR 항체 파니투무맙, 항 erbB1 항체 세툭시맙(Erbitux, C225)) 및 임의의 다른 성장 인자 항체 또는 다른 성장 인자 수용체 항체의 억제제, 예컨대 파르네실 트랜스퍼라제 억제제(예를 들어, 문헌 [Stern et al. Critical reviews in oncology/hematology, 2005, Vol. 54, p. 11-29]에 개시된 것들); 그러한 억제제는 또한 다음을 포함한다: 티로신 키나아제 억제제, 예를 들어 표피 성장 인자 패밀리의 억제제(예를 들어 EGFR 패밀리 티로신 키나아제 억제제, 예컨대 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로포시)퀴나졸린-4-아민(제피티닙, AZD1839), N-(3-에티닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-아민(에톨로티닙, OSI-774) 및 6-아크릴아미도-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-(3-모르폴리노프로포시)퀴나졸린-4-아민(CI 1033)) 및 세린/트레오닌 키나아제 억제제, erbB2 티로신 키나아제 억제제(예컨대 라파티닙); 간세포 성장 인자 패밀리의 억제제; 인슐린 성장 인자 패밀리의 억제제; 혈소판-유도된 성장 인자 패밀리의 억제제, 예컨대 이마티닙 및/또는 닐로티닙(AMN107); 세린/트레오닌 키나아제억제제 키나아제의 억제제(예를 들어 Ras/Raf 신호 전달 억제제, 예컨대 파르네실 트랜스퍼라제 억제제, 예를 들어 소라페닙(BAY 43-9006), 티피파르닙(R115777) 및 AZD9291(타그리소); 로나파르닙(SCH66336)), MEK 및/또는 AKT 키나아제를 통한 세포 신호 전달의 억제제, c-키트 억제제, ab1 키나아제 억제제, PI3 키나아제 억제제, PIkt3 키나아제 억제제, CSF-1R 키나아제 억제제, IGF 수용체(인슐린-유사 성장 인자) 키나아제 억제제; 오로라 키나아제 억제제(예를 들어, AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 및 AX39459) 및 사이클린 의존성 키나아제 억제제, 예컨대 CDK2 및/또는 CDK4 억제제;

[0069] (v) 기타 항혈관형성제, 예컨대 앞서 정의된 것들과 상이한 메커니즘에 의해 작용하는 것들(예를 들어, Ang-2(예컨대 MEDI-3617) 및 DLL4(예컨대 MEDI-0639)), 및 이는 혈관 표적화제(예를 들어, 콤브레타스타틴 포스페이트(콤브레타스타틴 A4) 및 국제 특허 출원 공보 WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 및 WO 02/08213에 개시된 화합물들, 및 국제 특허 출원 공보 WO 99/02166에 기재된 혈관 손상제(예를 들어, N-아세틸콜치놀-0-포스페이트)); 및

[0070] (vi) 엔도테린 수용체 길항제(예를 들어, 지보텐탄(ZD4054) 및 아트라센탄);

[0071] 생물학적 반응 개질제(예를 들어, 인터페론);

[0072] 항체(예를 들어, 에드레콜로맙);

[0073] 안티센스 치료법(예를 들어, 상기 열거된 표적으로 유도되는 것들, 예컨대 ISIS 2503, 항-라스(ras) 안티센스);

[0074] 다음을 포함하는 유전자 치료법 시도, 예를 들어 비정상 유전자, 예컨대 비정상 p53 또는 비정상 BRCA1 또는 BRCA2를 대체하는 시도, GDEPT(유전자-유도된 효소 전구약물 치료법) 시도, 예컨대 시토신 디아미나제, 티미딘 키나아제 또는 세균성 니트로환원효소를 이용하는 시도 및 화학요법 또는 방사선요법에 대한 환자 내성을 증가시키기 위한 시도, 예컨대 다중약물 내성 유전자 요법; 및

[0075] 다음을 포함하는 면역치료법 시도, 예를 들어 환자 종양 세포의 면역원성을 증가시키기 위한 생체 외 및 생체내 시도, 예컨대 인터류킨 2, 인터류킨 4 또는 과립구-마크로파지 콜로니 자극 인자와 같은 시토카인을 이용한 형질주입, T-세포 에너지를 감소시키기 위한 시도, 형질주입된 면역 세포 예컨대 시토카인-형질주입된 수지상 세포를 이용하는 시도, 시토카인-형질주입된 종양 세포주를 이용하는 시도 및 항-유전자형 항체를 이용하는 시도, CTLA4 항체, 및 CD137, PD-1 또는 B7-H1에 대한 항체, 톨(toll)-수용체 작용제; SGN-40(다세투주맙)과 같은 CD40에 대한 또는 PDL-192와 같은 Tweak 수용체에 대한 작용성 항체; FAS에 대한 작용성 항체를 포함하는 T-세포 증대를 위한 시도, 종양 관련 항원에 대한 항체, 및 표적 세포 유형을 고갈시키는 항체(예를 들어, 비-컨쥬게이트된 항-CD20 항체, 예컨대 리툭시맙, 오파투무맙, 오비누투주맙, 항-CD 19 항체, 예컨대 MEDI-551, 항-CD52 항체 예컨대 알렘투주맙, 항-CD37 항체, 예컨대 TRU-016, 항-CD22 항체, 예컨대 이노투주맙, 방사선험증 항-CD20 항체 벡사르(Bexxar) 및 제발린(Zevalin), 및 항-CD54 항체 캄페쓰(Campath); 면역독소, 예컨대 목세투무맙 파수도톡스(moxatumumab pasudotox))를 이용하는 시도, 항-유전자형 항체를 이용하는 시도, 천연 퀄러세포 작용을 증진시키는 시도, 및 항체-독소 컨쥬게이트(예를 들어, 항-CD33 항체 밀로타그(Mylotarg)), 및 면역 개질제, 예컨대 레블리미드(Revlimid)(레날리도미드(Lenalidomide))를 이용하는 시도.

[0076] 특정 구현예에서, "항-PD-L1 항체"는 PD-L1 폴리펩ти드를 선택적으로 결합하는 항체를 의미한다. 예시적인 항-PD-L1 항체는, 예를 들어, 본 명세서에 참고문헌으로 통합된, US 8,779,108 및 US 9,493,565에 기재되어 있다.

MEDI4736은 예시적인 항-PD-L1 항체이다. 기타 항-PD-L1 항체는 BMS-936559(Bristol-Myers Squibb) 및 MPDL3280A(Roche)를 포함한다.

[0077] **MEDI4736 VL** (서열번호 1)

EIVLTQSPGTLSSLPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSPLWTFGQG
TKVEIK

[0079] **MEDI4736 VH** (서열번호 2)

EVQLVESGGGVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGW
FGELAFDYWGQGTLTVSS

[0081] **MEDI4736 VH CDR1** (서열번호 3)

RYWMS

[0083] **MEDI4736 VH CDR2** (서열번호 4)

NIKQDGSEKYYVDSVKG

[0085] **MEDI4736 VH CDR3** (서열번호 5)

EGGWFGELAFDY

[0087] **MEDI4736 VL CDR1** (서열번호 6)

RASQRVSSSYLA

[0089] **MEDI4736 VL CDR2** (서열번호 7)

DASSRAT

[0091] **MEDI4736 VL CDR3** (서열번호 8)

QQYGSPLWT

[0093] 적어도 하나의 동반 약물은 권장 투약량(들)으로 그리고 권장 투약량 용법(들)에 따라 투여될 수 있다. 예를 들어, MEDI4736(더발루맙)은 2 주마다 IV로서 3 mg/kg 또는 10 mg/kg의 투약량 또는 4 주마다 1500 mg의 고정된 투약량으로서 투여될 수 있다. 예를 들어, 추가로 올라파립(Lynparza)은 150 mg 또는 200 mg 또는 300 mg 정제 BID의 형태로 경구 투여될 수 있다.

[0094] 일부 구현예에서, 온혈 동물은 재발 난소암, 나팔관 또는 1차 복막 암을 갖는 인간이다. 일부 구현예에서, 상기 인간에게 (a) 백금계 화학요법, (b) 올라파립(Lynparza) 및 (c) 더발루맙으로부터 선택된 적어도 하나의 동반 약물과 조합되어, 고정된 간헐적 투약 용법에 따라 세디라닙이 투여되며, 이들 각각은 선택적으로 유지 (maintenance) 세디라닙 단일치료법이 뒤따른다. 일부 구현예에서, 상기 인간에게 (a) 백금계 화학요법, (b) 올라파립(Lynparza) 및 (c) 더발루맙으로부터 선택된 적어도 두 개의 동반 약물과 조합되어, 고정된 간헐적 투약 용법에 따라 세디라닙이 투여되며, 이들 각각은 선택적으로 유지 세디라닙 단일치료법이 뒤따른다. 일부 구현예에서, 상기 인간에게 백금계 화학요법, 올라파립(Lynparza) 및 더발루맙과 조합되어, 고정된 간헐적 투약 용법에 따라 세디라닙이 투여되며, 이들 각각은 선택적으로 유지 세디라닙 단일치료법이 뒤따른다. 일부 구현예에서, 상기 인간에게 올라파립(Lynparza) 및 더발루맙과 조합되어, 고정된 간헐적 투약 용법에 따라 세디라닙이 투여되며, 이들 각각은 선택적으로 유지 세디라닙 단일치료법이 뒤따른다.

[0095] 일부 구현예에서, 세디라닙은, 백금 반응성 재발(PSR) 난소암(나팔관, 높은 등급의 자궁내막, 투명 세포, 높은 등급의 장액성 또는 1차 복막 포함)을 갖는 성인 환자의 치료를 위해, 백금계 화학요법과 조합되어, 고정된 간헐적 투약 용법에 따라 투여되고, 유지 단일치료법이 뒤따른다. 일부 구현예에서, 백금 반응성 재발(PSR) 난소암(나팔관 또는 1차 복막 포함)을 갖는 성인 환자의 치료를 위해, 세디라닙은 백금계 화학요법과 조합되어, 고정된 간헐적 투약 용법에 따라 투여되고, 유지 단일치료법이 뒤따른다. 일부 구현예에서, 백금 반응성 재발 난소암을 갖는 온혈 동물의 치료 방법은 고정된 간헐적 투약 용법에 따라 세디라닙을 포함하는 조성물 투여의 적어도 2 회 사이클을 포함하며, 상기 고정된 간헐적 투약 용법은 사이클의 적어도 연속 2 일에 상기 조성물의 유효량 투여 후, 사이클의 적어도 연속 2 일에 상기 조성물이 투여되지 않는 것을 포함하고, 추가로 백금계 화학요법 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 백금 반응성 재발 난소암은 나팔관 암, 높은 등급의 자궁내막, 투명

세포, 높은 등급의 장액성 및 1차 복막 암으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 백금 반응성 재발 난소암은 나팔관 및 1차 복막 암으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 방법은 세디라닙의 유지 단일치료법을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 세디라닙의 유지 단일치료법은 고정된 간헐적 투약 용법에 따른 세디라닙을 포함하는 조성물의 투여를 포함한다.

[0096] 일부 구현예에서, 세디라닙이 연속 투약 용법에 따라 투여되고, 이어서 세디라닙이 고정된 간헐적 투약 용법에 따라 투여된다. 연속 투약 용법은 연속 1 일 이상 세디라닙을 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 고정된 간헐적 투약 용법은 사이클의 연속 1 일 이상, 예컨대 적어도 연속 2 일 세디라닙을 포함하는 조성물의 유효량의 투여 후, 상기 조성물이 투여되지 않는 연속 1 일 이상의 휴식, 예컨대 적어도 연속 2 일의 휴식을 포함한다. 이들 방법은 세디라닙을 포함하는 조성물의 사용만을 포함하여 그에 따라 단일치료법에서 사용될 수 있거나, 하나 이상의 동반 약물의 투여를 추가로 포함할 수 있어 그에 따라 병용 요법으로 사용될 수 있다.

[0097] 본 명세서에 개시된 방법을 이용하는 임상 시험이 현재 계획되고 있다.

[0098] 예를 들어, 한 가지 계획된 임상 시험은, 백금 반응성 재발 상피성 난소암, 1차 복막 및/또는 나팔관 암을 갖는 환자에서 백금계 화학요법과 조합된 세디라닙의 2 가지 용법의 안전성, 내약성 및 효능을 평가하기 위한 랜덤화된, 이중맹검(double-blind), 수평적-그룹의 국제적 연구이다. 제안된 프로토콜은 병용 화학요법 상(phase)(6 사이클 이하) 및 유지 상(진행될 때까지)의 2 상 동안 다음의 두 치료 용법 중 하나를 수령하기 위한 피험자의 랜덤화를 포함한다: (1) 매일 1 회 경구적으로 세디라닙 20 mg ("연속" 용법) 또는 (2) 7 일 사이클의 연속 5 일 동안 고정된 간헐적 용법으로 매일 1 회 경구적으로 투여되는 세디라닙 20 mg에 이은 연속 2 일의 위약 투약량. 모든 피험자는 또한 백금계 화학요법의 6 회 사이클을 동시에 받을 것이다. 피험자는 병용 화학요법 상 동안 카보플라틴 용법으로 처리될 것이다. 카보플라틴 용법의 비제한적인 예로는 다음이 포함된다:

[0099] · 3 시간에 걸쳐 파클리탁센 $175 \text{ mg}/\text{m}^2$ 과 조합하여, 30 분 내지 60 분에 걸친 농도 시간 곡선 5 하에서의 카보플라틴 면적(AUC 5; 사구체 여과 속도(GFR) 측정), 매 3 주 당 1 회(1 사이클) 6 사이클(q3w × 6),

[0100] · 3 시간에 걸쳐 PLD $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ 과 조합하여, 30 분 내지 60 분에 걸친 카보플라틴 AUC 5(GFR 측정), 매 4 주 당 1 회(1 사이클) 6 사이클(q4w × 6), 및

[0101] · 3 시간에 걸쳐 켐시타빈 $1000 \text{ mg}/\text{m}^2$ (1 일 및 8 일에)과 조합하여, 30 분 내지 60 분에 걸친 카보플라틴 AUC 4(GFR), 매 3 주 당 1 회(1 사이클) 6 사이클.

[0102] 연속 용법과 비교 시 고정된 간헐적 세디라닙 용법의 안전성 및 내약성은, 임의의 부작용에 의해 정의된 독성 또는 피험자의 결정으로 인한, 6 개월의 랜덤화 내에서 세디라닙의 중단을 일으키는 세디라닙 중단율에 의해 측정될 것이다. 이 연구에 대한 1차 종점(primary endpoint)은 6 개월의 랜덤화 내에서 부작용 또는 피험자의 결정으로 인해 세디라닙 치료를 중단하는 피험자의 비율이다. 모든 피험자가 일단 6 개월의 치료에 도달하거나 또는 중단하면, 모든 랜덤화된 피험자로 이루어진 전체 분석 세트를 이용하여 분석이 실시될 것이다. 모든 피험자는 스크리닝 시(28 일 랜덤화 내) 및 랜덤화 후 매 12 주마다(± 1 주) 객관적인 방사선학적인 질병의 진행까지 고체 종양에서의 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: RECIST 버전 1.1) 종양 평가를 가질 것이다.

[0103] 일부 구현예에서, 고정된 간헐적 용법은 연속 용법과 비교하여 독성으로 인한 중단율이 감소된다. 연속 용법과 비교 시, 고정된 간헐적 세디라닙 용법의 효능은 다음 종점 중 하나 이상을 이용하여 측정될 수 있다: 병의 진행 없는 생존율, 전체 생존율, 치료 불이행(treatment failure) 시점 및 객관적인 반응 속도.

[0104] 병의 진행 없는 생존율(PFS)은, 어떤 것이 먼저 발생하든지, 랜덤화에서부터 독립적인 방사선학적 검토에 의해 결정된 바와 같은 객관적인 질병 진행의 첫 번째 기록까지 또는 임의의 원인으로 인한 연구 중 사망까지의 시간으로서 정의된다.

[0105] 전체 생존율(OS)은 랜덤화에서부터 임의의 원인으로 인한 사망일까지의 시간으로서 정의된다. 분석 시점에서 여전히 살아있는 피험자의 경우, OS 시간은 피험자가 살아있는 것으로 알려진 마지막 일자에 검열될 것이다.

[0106] 치료 불이행 시점(TTF)은 랜덤화에서부터 치료 불이행까지의 시간으로서 정의된다.

[0107] 객관적인 반응 속도(ORR)는, 모든 랜덤화된 피험자의 총 개체군에 대하여, (독립적인 방사선학적 검토에 의해 결정되는 바와 같은) RECIST에 따라 완전한 반응(CR) 또는 부분적인 반응(PR)을 갖는 피험자의 백분율로서 정의

된다.

[0108] 또 다른 계획된 임상 시험은, 진행된 고체 종양 및 진행된 또는 재발성 난소, 삼중음성 유방, 폐, 전립선 및 결장직장암에 대해 세디라닙과 조합하여 항-프로그램화된 사멸 리간드-1 항체 MEDI4736(더발루맙)의 제 I/II 상 연구이다. 투약량 일정은 표 1 및 표 2에 표시된다.

표 1

[0109]

더발루맙 + 세디라닙 매일 일정 투약량의 점진적 상승 표

투약량 수준 (DL)	더발루맙 (정맥주사, 12 개월)	세디라닙 (경구, 매일 1 회 투여, 연속)
DL-2	매 2 주마다 3 mg/kg	15 mg
DL-1	매 2 주마다 3 mg/kg	20 mg
DL 1 (출발 투약량)	매 2 주마다 10 mg/kg	20 mg
DL2	매 2 주마다 10 mg/kg	30 mg

표 2

[0110]

더발루맙 + 세디라닙 간헐적 일정 투약량의 점진적 상승 표

투약량 수준 (DL)	더발루맙 (정맥주사, 12 개월)	세디라닙 (경구, 5 일 투여/2 일 휴식)
DL-2	매 4 주마다 500 mg의 고정된 투약량	15 mg
DL-1	매 4 주마다 1500 mg의 고정된 투약량	15 mg
DL 1 (출발 투약량)	매 4 주마다 1500 mg의 고정된 투약량	20 mg

[0111]

더발루맙 + 세디라닙 무장(arm)의 경우, 적격 환자는 진행된 또는 재발 난소암(코호트 1), NSCLC(코호트 2), 또는 CRC(코호트 3)로 진단될 것이다. 세디라닙의 투여를 위해 연속 투약 용법이 사용된 제I 상에서, DL1의 2 명의 환자는 폐 색전증으로 인해 세디라닙의 조기 중단을 필요로 하였으며, DL1의 1 명의 환자는 제2 사이클에서 재발 등급 2의 피곤으로 인하여 매일 15 mg의 세디라닙으로 투약량을 감소시켰다. DL2의 4 명의 환자 중 3 명은 제2 내지 제3 사이클 동안 재발 등급 2의 피곤, 등급 2의 복통 및 등급 2의 설사로 인해 매일 20 mg으로 세디라닙 투약량을 또한 감소시켰다.

[0112]

본 개시 내용의 발명자는, 생체 내 전임상 데이터가 매일의 세디라닙 일정과 비교하여, 간헐적 세디라닙 일정(5 일 투여/2 일 휴식)을 이용한 항-종양 활성에서 차이를 나타내지 않았음을 발견하였다. 따라서, 매 28 일 1500 mg의 고정 투약량의 더발루맙을 이용하여, 예를 들어, 내약성에서의 개선이 존재하는지의 여부를 결정하기 위하여, 본 개시 내용에 따른 간헐적 세디라닙 일정(5 일 투여/2 일 휴식)으로 신규의 더발루맙 + 세디라닙 투약 수준이 임상 시험에서 사용될 것이다. 특히, 본 개시 내용에 따른 간헐적 세디라닙 투약 일정이 연구되었으며, 난소암, NSCLC 및 CRC 내 더발루맙 + 세디라닙의 제II상 연구가 현재 시작되어 있다.

[0113]

실시예

[0114]

실시예 1: 생체 내 고형 종양 질병 모델 분석. 이 분석은 화합물이 고형 종양 성장을 저해하는 능력을 측정할 수 있다.

[0115]

하기는 사용될 수 있는 전형적인 절차의 예이다.

[0116]

CaLu-6 종양 이종이식편은 마우스 당 무혈청 배양 매질 중 마트리겔(Matrigel)의 100 pu의 50%(부피/부피) 용액 내 1×10^6 CaLu-6 세포를 피하 주사에 의해 암컷 무흉선 스위스 놀누(nu/nu) 마우스들의 측부에 정착될 수 있다. 세포 이식 10 일 후, 비교가능한 그룹 평균 부피를 달성하도록 마우스들을 8~10의 그룹으로 할당할 수 있다. 종양은 베니어 캘리퍼스를 이용하여 측정될 수 있으며, 부피는 $(I \times w) \times i \times (l \times w) \times (z/6)$ 로서 계산될 수 있으며, 식에서 I는 최장 직경이고, w는 최장에 대해 수직인 직경이다. 시험 화합물은 최소 21 일 동안 매일 1 회 경구 투여될 수 있고, 대조구 동물은 화합물 희석액을 수령하였다. 종양은 주 당 2 회 측정될 수 있다. 성장 저해 수준은 스튜던트(Student) T 검정 및/또는 만-휘트니 순위 합 검정(Mann-Whitney Rank Sum Test)을 이용하여 대조군 대 치료군의 평균 종양 부피의 비교에 의해 계산될 수 있다. 화합물 처리의 억제 효과는 $p < 0.05$

인 경우 유의한 것으로 고려될 수 있다.

[0117] 실시예 2: 표적 커버의 평가. 전임상 모델에서 세디라닙을 이용하여 달성된 표적 커버를 규명하기 위하여, 시간 의존적 PK 프로파일을 화합물 투약량의 범위에서 결정하였다. 0.6, 1.2, 2.4 및 4.8 mg/kg에서의 다중 투약량에 기초하여 모델화된 세디라닙의 평균 자유 약물 프로파일을 계산하였고, 효능에 대한 IC₅₀ 대 VEGFR-1, VEGFR-2, c-키트 및 PDGFR에 대해 정렬시켰다.

[0118] 도 1a 내지 도 1p는 연속적으로 매일 1 회(QDCont), 매일 1 회 5 일 투여 2 일 휴식(QD5on2off), 또는 매일 1 회 4 일(QD4on3off)의 투약 용법에 따라, a). 0.6 mg/kg(도 1a 내지 도 1d), b). 1.2 mg/kg(도 1e 내지 도 1h), c). 2.4 mg/kg(도 1i 내지 도 1l), 또는 d). 4.8 mg/kg(도 1m 내지 도 1p)로 투약된 전임상 모델에서 시간 경과에 따른 세디라닙의 모델화된 평균 자유 혈장 농도를 나타낸다. 추가적으로, 2 일 또는 3 일의 휴지 후 재투약에 따른 세디라닙의 PK를 나타낸다. (4 일 또는 5 일의 투약 중 어느 하나에서) 약물의 최종 투약 후 PK의 감소가 나타나며, 나타낸 바와 같이, pVEGFR-1,-2, p키트, pPDGFR α 및 pPDGFR β의 저해에 대해 시험관 내에서 생성된 세포의 IC₅₀ 값을 각 그래프 상에 (수평선) 오버레이하였다(overlaid). VEGFR 및 키트 커버를 예시하는 그래프의 경우, R-P는 세포 기반 분석에서 수용체 인산화를 나타내고; C-P는 세포 증식을 나타내고; VEGFR 그래프의 경우, T-G는 내피-섬유아세포 공배양 분석에서 세관 성장을 나타낸다. 관련 세포주가 표시된다. PDGFR α 및 β 커버를 나타내는 그래프의 경우, PDGFR α 및 PDGFR β 인산화의 저해 및 PDGFBB 또는 PDGFAA 유도된 증식이 관련 세포주와 함께 표시된다. 도 1a 내지 도 1p의 그래프는 일정 범위의 투약량에서 세디라닙에 대한 전임상적 PK 프로파일을 예시하고, 표적 커버가 최종 투약 후 신속하게 손실될 수 있음을 보여준다. 이는 2.4 mg/kg에 달하는 투약량에서 세디라닙은 VEGFR 및 c-키트에 대해 표적 커버를 달성하였지만, PDGFR에 대해서는 충분한 커버를 제공하지 않았음이 또한 규명되었다. 또한, 제공된 치료 사이클에서 최종 투약 후, 투약량 중단은 VEGFR 신호 전달의 억제를 완화할 수 있음을 증명하였다.

[0119] 인간에서 세디라닙을 이용하여 달성된 표적 커버를 규명하기 위해, 개체군 PK 분석으로부터의 평균 시간 의존적인 자유 약물 PK 프로파일을 그래프화하였으며, VEGFR-1, VEGFR-2, c-키트 및 PDGFR에 대해 동일한 IC₅₀ 값에 대해 유사하게 정렬시켰다. 이 분석은 20 mg 및 30 mg이 1.2~2.4 mg/kg 범위에서 전임상적으로 달성된 것과 유사한 표적 커버를 가짐을 증명하였다. 이는 또한, 약물 투약이 중단된 경우, VEGFR 및 c-키트에 대한 커버가 수시간으로 소실되며, 2 일 (또는 이상)의 휴지는 VEGFR 신호 전달의 억제를 완화할 수 있음을 보여주었다.

[0120] 도 2는 세디라닙 20 mg 및 15 mg 투약량의 경우, 세디라닙(흑색선) 대 시간에 대해 인간에서 모델화된 평균 자유 약물 노출을 보여준다. 95% 신뢰 구간은 회색 리본으로 표시된다. PK 곡선은 화합물의 최종 투약 후 세디라닙 농도의 감소를 보여준다. pVEGFR, pKit, pPDGFR의 저해에 대해 시험관 내에서 생성된 세포의 IC₅₀ 값을 그래프 상에 (수평선) 오버레이하였다. 이 데이터는, 임상에서 관찰된 자유 약물 수준이, 세디라닙이 전임상적으로 1.2 내지 2.4 mg/kg으로 투약된 경우에 관찰된 노출의 범위 내이며, PK 프로파일이 전임상적으로 관찰된 것과 유사함을 확인하여 준다.

[0121] 실시예 3: 항-종양 이익의 유지 평가. 세디라닙의 간헐적 투약이 항-종양 이익을 유지할 수 있는지의 여부를 결정하기 위하여, 세디라닙에 대해 상이한 반응성을 나타내는 누드 또는 scid 마우스 내로 피하에 이식된 다양한 종양 이종이식 모델이 사용되었다. 종양 부피가 대략 0.2 cm³에 도달했을 때, 종양을 선택하고, 그룹으로 랜덤화하였다. SW620(CRC 모델), Calu6(NSCLC 모델) 및 A498(신장 암 모델) 종양은 1.2 mg/kg 및 2.4 mg/kg(1.5 및 3 mg/kg 세디라닙 말레이이트 염과 등가임)를 이용하여 매일 1 회 경구적으로 투약되었다. 간헐적 투약의 영향을 시험하기 위하여, 세디라닙을 각각의 7 일 사이클의 7 일, 5 일 또는 4 일 동안 매일 1 회 경구적으로 투약하였다. 10 마리 동물의 그룹들이 사용되었지만, 최종 사이클에서 5 마리 동물의 코호트는 종양에서 약물동력학적 생체표지자의 평가를 보조하기 위해 투약 그룹 중간에서 제거되었다. 이 데이터는, 5 일 투약 2 일 휴식의 일정이 VEGFR 억제의 완화에도 불구하고 단일치료법으로서 항-종양 효과를 유지함을 증명하였다. 또한, 4 일 투약 3 일 휴식의 일정도 비록 5/2 일정만큼 효과적이지는 않다 하더라도, 항-종양 효과를 유지한다. 이 데이터는 특정 간헐적 투약 전략이 세디라닙의 항-종양 효과를 유지할 수 있음을 규명하였다. 이는 단일치료법 또는 다른 메커니즘을 표적하는 약물과의 병용 요법(예를 들어, DNA 손상제, 면역요법, 또는 종양 세포 표적 치료법) 중 어느 하나로서 세디라닙 치료에서 짧은 구조화된 휴지를 제공하는 기회를 제시한다. (도 3 내지 도 6).

[0122] 도 3은 4 개의 경구 투약 용법 그룹(그룹 1(21 일 동안 비히를 매일 1 회), 그룹 2(21 일 동안 1.5 mg/kg 세디라닙 매일 1 회), 그룹 3(21 일 동안 3 mg/kg 세디라닙 매일 1 회), 및 그룹 6(5 일 동안 1.5 mg/kg 세디라닙 매일 1 회 후 2 일 동안 비히를 매일 1 회인 7-일 사이클 3 회))을 각각 이용한 3 개의 효능 연구(Calu6, A498,

및 SW620 종양 이종이식편에서 수행됨)로부터, 평균 종양 부피 대 시간을 보여준다. 이 데이터는 5/2 일정으로, 1.5 mg/kg의 세디라닙의 간헐적 투약이 효능을 유지함을 보여준다.

[0123] 도 4는 4 개의 경구 투약 용법 그룹(그룹 1(21 일 동안 비히를 매일 1 회), 그룹 2(21 일 동안 1.5 mg/kg 세디라닙 매일 1 회), 그룹 3(21 일 동안 3 mg/kg 세디라닙 매일 1 회), 및 그룹 7(5 일 동안 3 mg/kg 세디라닙 매일 1 회 후 2 일 동안 비히를 매일 1 회인 7-일 사이클 3 회))을 각각 이용한 3 개의 효능 연구(Calu6, A498, 및 SW620 종양 이종이식편에서)로부터, 평균 종양 부피 대 시간을 보여준다. 이 데이터는 5/2 일정으로, 3 mg/kg의 세디라닙의 간헐적 투약이 효능을 유지함을 보여준다.

[0124] 도 5는 4 개의 경구 투약 용법 그룹(그룹 1(21 일 동안 비히를 매일 1 회), 그룹 2(21 일 동안 1.5 mg/kg 세디라닙 매일 1 회), 그룹 3(21 일 동안 3 mg/kg 세디라닙 매일 1 회), 및 그룹 8(3 일 동안 1.5 mg/kg 세디라닙 매일 1 회 후 4 일 동안 비히를 매일 1 회인 7-일 사이클 3 회))을 각각 이용한 3 개의 효능 연구(Calu6, A498, 및 SW620)로부터, 평균 종양 부피 대 시간을 보여준다. 이 데이터는 3 개 모델 중 2 개 모델에서 4/3 일정으로, 1.5 mg/kg의 세디라닙의 간헐적 투약이 효능을 유지함을 보여준다.

[0125] 도 6은 4 개의 경구 투약 용법 그룹(그룹 1(21 일 동안 비히를 매일 1 회), 그룹 2(21 일 동안 1.5 mg/kg 세디라닙 매일 1 회), 그룹 3(21 일 동안 3 mg/kg 세디라닙 매일 1 회), 및 그룹 9(3 일 동안 3 mg/kg 세디라닙 매일 1 회 후 4 일 동안 비히를 매일 1 회인 7-일 사이클 3 회))을 각각 이용한 3 개의 효능 연구로부터(Calu6, A498, 및 SW620)로부터, 평균 종양 부피 대 시간을 보여준다. 이 데이터는 4/3 일정으로, 3 mg/kg의 세디라닙의 간헐적 투약이 효능을 유지함을 보여준다.

[0126] 실시예 4: 간헐적 일정을 이용하여 올라파립과 조합된 세디라닙의 이익을 시험하기 위해, 올라파립과 조합된 세디라닙의 간헐적인(5 일 투여 2 일 휴식) 1 일 투약량은 올라파립과 조합된 세디라닙의 고정 1 일 투약량만큼 효과가 있다.

[0127] 세디라닙의 간헐적 투약량의 제공이 세디라닙 단독 또는 올라파립과의 조합의 항-종양 효능을 감소시키지 않음을 규명하기 위하여, OV2022 종양(난소암) 이종이식편을, 매일 또는 5 일 투여, 2 일 휴식의 일정으로, 3 mg/kg 의 세디라닙 단독 또는 100 mg/kg 올라파립과 조합하여 처리하였다. 세디라닙의 간헐적 일정은 세디라닙의 고정 투약량에 동등한 효능을 제공하였으며, 이에 따라 세디라닙의 간헐적 투약량이 효과적으로 사용될 수 있음을 보여주었다.

[0128] 도 7은 OV2022(난소암) 환자 유래 종양 이종이식 모델에서 수행된 효능 연구로부터 평균 종양 부피 대 시간을 보여준다. 이 연구는 세디라닙이 매일 1 회 또는 매일 1 회 5 일 투여 2 일 휴식의 일정으로 투여된 세디라닙과 올라파립 조합을 비교하였다. 그룹 1 - 대조구, 그룹 2 - 세디라닙 3 mg/kg 매일 1 회, 그룹 3 - 세디라닙 3 mg/kg 매일 1 회 5 일 투여 2 일 휴식, 그룹 4 - 올라파립 100 mg/kg 매일 1 회, 그룹 5 - 세디라닙 3 mg/kg 매일 1 회 + 올라파립 100 mg/kg 매일 1 회, 그룹 6 - 세디라닙 3 mg/kg 매일 1 회 5 일 투여 2 일 휴식 + 올라파립 100 mg/kg 매일 1 회.

[0129] 도 8은 연구에서 종양을 갖는 동물의 각각의 그룹에 대한 체중 변화를 보여준다. 이 연구는 세디라닙이 매일 1 회 또는 매일 1 회 5 일 투여 2 일 휴식의 일정으로 투여된 세디라닙과 올라파립 조합을 비교하였다. 그룹 1 - 대조구, 그룹 2 - 세디라닙 3 mg/kg 매일 1 회, 그룹 3 - 세디라닙 3 mg/kg 매일 1 회 5 일 투여 2 일 휴식, 그룹 4 - 올라파립 100 mg/kg 매일 1 회, 그룹 5 - 세디라닙 3 mg/kg 매일 1 회 + 올라파립 100 mg/kg 매일 1 회, 그룹 6 - 세디라닙 3 mg/kg 매일 1 회 5 일 투여 2 일 휴식 + 올라파립 100 mg/kg 매일 1 회.

[0130] 실시예 5: 제1상 임상 시험 결과-MEDI4736(더발루맙)과 조합된 세디라닙의 간헐적 투약

[0131] 세디라닙과 더발루맙과의 조합능을 세디라닙의 연속적 또는 간헐적 일정을 이용하여 시험한 조합 시험에서, 간헐적 일정의 이익이 임상적으로 시험되었다. 이러한 시험은, 연속 투약량은 잘 감내되지 않는 한편, 간헐적 일정은 감내되었으며, 관찰가능한 임상적 이익으로 이어짐을 보여주었다. 데이터를 하기에 나타낸다.

[0132] 연구 설계 및 환자

[0133] 적격 환자는, 이전의 면역 관문 억제제(immune checkpoint inhibitor) 치료 없이 재발성 또는 전이성의 RECIST v1.1 측정가능한 고형 악성종양, 세 번 이하의 혈압강하제로 제어된 고혈압, 및 양호한 말단-기관 기능을 가졌다: 생식계열 BRCA 돌연변이 상태는 시작시점에서 문의되었다. 모든 환자는 등록 전에 서면 안내 동의를 제공하였다. 시험은 국립 암 연구소, 암 연구 센터의 기관 감사 위원회의 승인을 받았다. ClinicalTrials.gov 식별자: NCT02484404.

[0134] 적격 환자는 표 3에 따라 3+3의 투약량 단계적 증가 포맷으로 더발루맙+세디라닙을 수령하였다. 동시에 환자들을 코호트에 등록했다. 환자들을 CTCAEv4 당 독성에 대해 평가하였다. RECISTv1.1 기준을 이용하여, 임상 반응을 영상화에 의해 매 2 회의 사이클마다 평가하였다. 질병의 진행, 병발성(intercurrent) 질병, 14일 내로 등급 1 이하로 회복하지 않는 부작용, 또는 환자의 동의 철회의 경우 연구 치료를 중단하였다.

표 3
투약량 수준(DL)

	더발루맙 + 세디라닙		
	세디라닙 정제	더발루맙 (MEDI14736), IV	N*
DL1	20 mg 매일 1회	10 mg/kg 매 2 주마다	4
DL2	30 mg 매일 1회	10 mg/kg 매 2 주마다	4
DL3	20 mg (5 일 투여/ 2 일 휴식)	1500 mg/kg 매 4 주마다	6

[0136] * DL1 상의 1 명의 환자는 제1 사이클에서 동의를 철회하였고, DL2 상의 1 명의 환자는, 제1 사이클 동안 1 주 일 동안 30 mg 대신 20 mg의 세디라닙을 취하였으며, DL3 상의 1 명의 환자는 제1 사이클에서 등급 4의 고혈압 및 오프-트리트먼트(off-treatment)가 발생하였다.

투약량-제한 독성(DLT) 및 최대 허용 투약량(MTD)의 규정

[0137] 이러한 제1 상 연구의 1차 종점은 더발루맙+세디라닙 조합의 권장 제2 상 투약량(RP2D)을 결정하기 위한 것이며, 이는 DLT 부재 하에 MTD 또는 최고 프로토콜-규정된 투약량에 의해 규정된다. DLT는 제1 사이클(28 일) 동안 발생하는 연구 약물에 관련된 등급 3 또는 4의 비혈액성 및 등급 4의 혈액성 부작용(AE)으로서 규정되었다. 하기의 예외가 존재하였다: 등급 3 이상의 호중구 감소증 부재 하에 등급 3의 림프구 감소증 또는 백혈구감소증, 혈압강하제 치료법으로 제어된 등급 3의 고혈압, 또는 3 일 내에 등급 1 또는 더 양호하게 하향되는 최적 다혈증(repletion)을 갖는 등급 3의 무증상 전해질 불균형, 부작용 발생 후 7 일 내에 등급 1 또는 더 양호하게 하향되는 등급 3의 아밀라제 또는 리파제의 무증상적 증가, 또는 전신 코르티코스테로이드 치료 및 /또는 호르몬 대체 치료법으로 또는 치료 없이 관리되는 등급 3의 무증상적 내분비병. MTD는 6 명 중 하나 이하의 환자가 DLT를 경험하는 최고 투약 수준으로서 규정되었다. 관찰된 AE가 특히 약물들 중 단지 하나에 의해 기인한 경우라면, 환자가 그 관찰된 AE와 연관되지 않은 약물의 수령을 지속하는 동안 그 약물은 중단시켰다. 연구 약물의 최종 투약량 이후 90 일 이상 발생하는 치료와 관련된 심각한 AE가 보고되었다.

결과

환자 특징

[0141] 14 명의 여성에 등록하였다. 표 4는 기준선 환자 특징을 보여준다. 난소 암종이 가장 흔한 종양 유형이었다 (9/14(64%)).

표 4
기준선 특징

	MEDI14736 (더발루맙) + 세디라닙 (n=14)
나이 (연령): 중앙값 (범위)	58.4 (44.4~73.8)
종양 유형	

난소암	9 (64%)
백금-반응성/백금-저항성 질환	4/5
고등급 장액성/투명 세포 조직학	7/2
<i>BRCA</i> 돌연변이 상태*	2/6/1
생식세포/야생형/미지	
치료 전의 계열	
2~4	4
≥5	5
PARPi 이전	4
베바시주맙 이전	6
ECOG 성능 상태 (0/1/2)	2/12/0
자궁경부암, 편평상피세포 조직학	2
치료 전의 계열	각각 1, 4
PARPi 이전	0
베바시주맙 이전	1
ECOG 성능 상태 (0/1/2)	0/2/0
자궁암	3
자궁내막/평활근육종	2/1
치료 전의 계열	각각 1,2,3
PARPi 이전	0
베바시주맙 이전	0
ECOG 성능 상태 (0/1/2)	1/2/0

[0143] 데이터는 환자 수(총 %) 또는 중앙값(범위)이다. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group.

투약량 최적화 및 독성

[0145] 권장 제2 상 투약량(RP2D)은 매 4 주 더발루맙 1500 mg과 함께 세디라닙 20 mg 5 일 투약/2 일 휴식으로서 결정되었다. 더발루맙과 함께 사용한 매일의 세디라닙은, 제1 치료 사이클 동안 투약량-제한 독성(DLT)의 정식 마크에 도달하지는 않았지만, 잘 감내되지 않았다. 7/8 환자에서 재발성 등급 2 또는 비-DLT 등급 3 또는 4의 부작용(AE)으로 인해, 매일의 세디라닙을 중단하거나 투약량-감소시켰다; DL1의 두 명의 환자는 연구 중 신규 폐색전증(PE)으로 인해 세디라닙을 중단하였고, DL1의 한 명의 환자는 제2 사이클에서 투약량을 감소시켰으며, DL2의 4 명의 환자는 이후의 사이클(제2, 3, 및 5 사이클)에서 재발성 등급 2의 복통, 설사, 피곤으로 인해 투약량을 한 수준 감소시켰다. 두 명의 환자는, 등급 3의 대장염(제6 사이클) 및 등급 3의 폐 고혈압(제5 사이클)으로 이루어지는 치료에 따라 발생된 AE(TEAE)로 인해, 치료에서 제외시켰다. 환자는 증상 개선 없이 전신 코르티코스테로이드로 처리되었다. 폐성 고혈압을 갖는 환자 또한 PE를 가졌으며, 치료를 중단한지 대략 한달 후 숨졌다; 부검 결과 심낭 삼출, 및 폐, 갑상선, 림프절, 및 기타 기관의 침윤을 포함한 질병의 진행이 발견되었다. 프로토콜 개정에, 세디라닙 20 mg 5 일 투여/2 일 휴식의 신규 투약량 수준을 추가하였다. 간헐적 일정에서 한 명의 환자는 제1 사이클에서 등급 4의 고혈압의 DLT를 가졌으며, 5 명의 다른 환자는 모든 투여된 사이클에 걸쳐 치료를 감내하였다. 모든 환자는 적어도 하나의 임의의 등급의 TEAE를 가졌으며, 이를 표 5에 요약하였다.

표 5

환자 당 최대 등급에 의한 더발루맙+올라파哩 및 더발루맙+세디라닙 치료-관련 부작용

	더발루맙+ 매일 세디라닙 (n=8)				더발루맙+ 간헐적 세디라닙 (n=6)			
	등급 1	등급 2	등급 3	등급 4	등급 1	등급 2	등급 3	등급 4

림프구감소증 빈혈 혈소판감소증	2 1 6	2 2 0	1 2 0	1 0 0	0 0 1	0 0 0	0 0 0	0 0 0
오심 복통 설사 식욕부진 구토 구강점막염 대장염	0 1 2 1 1 3 0	1 2 2 1 1 2 0	1 0 3 0 0 0 1	0 0 0 0 0 0 0	0 0 3 0 0 0 1	0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0
갑상선기능저하증 갑상선기능亢진증 증가된 알칼리 포스파타제 증가된 AST 증가된 ALT	0 2 2 2 0	2 0 0 0 0	0 0 0 0 0	0 0 0 0 0	0 0 0 1 1	0 1 0 0 0	0 0 0 0 0	0 0 0 0 0
피곤 두통 피부 발진 소양증 목 쇼 체중 감소	3 1 3 0 0 1	2 1 0 0 0 2	1 1 0 0 0 0	0 0 0 0 1 0	2 0 1 1 1 0	1 0 0 0 0 0	1 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0
고혈압 폐 색전증† 운동중 호흡곤란 폐성 고혈압†	0 0 1 0	4 0 1 0	3 1 0 1	0 1 0 0	0 0 1 0	4 0 0 0	0 0 0 0	1 0 0 0

[0147] 데이터는 숫자이다. 환자는 하나 초과의 바람직한 기간에서 계수될 수 있었다. ALT=알라닌 아미노기전이효소. AST=아스파르테이트 아미노기전이효소. 더발루맙+ 매일의 세디라닙의 DL1에서 한 명의 여자 환자는 제1 사이클의 15일에 그 동의를 철회하였고, 임의의 AE는 보고되지 않았다. 더발루맙+매일의 세디라닙의 DL1에서 한 명의 환자는 제2 사이클에서 매일 세디라닙 15 mg로 투약량 감소가 있었으며, 더발루맙+매일 세디라닙 DL2에서 모든 4 명의 환자는, 제2 사이클에서(2 명의 환자), 제3 사이클에서(1 명의 환자) 및 제5 사이클에서(1 명의 환자) 재발성인 등급 2의 복통, 설사, 피곤으로 인해, 매일 세디라닙 20 mg으로 투약량을 감소시켰다. *더발루맙+매일 세디라닙의 2 명의 환자는 제1 사이클(DL1) 및 제5 사이클(DL2)에서 팩에 들어 있는 RBC를 수혈받았다. †제3 사이클 및 제5 사이클 상에서 폐 색전증(PE)으로 인해, DL1의 2 명의 환자에서 매일의 세디라닙을 중단시켰다. PE를 갖는 1 명의 환자는 제5 사이클에서 폐성 고혈압이 발병하였다. 제6 사이클에서 등급 3의 대장염으로 인해, 1 명의 환자에서 매일의 세디라닙 및 더발루맙을 중단시켰다.

임상 활성

[0149] 더발루맙+세디라닙 상의 14 명의 환자 중 12 명을 종양 반응에 대하여 평가하였다; 입증된 병의 진행 없이, 약물 독성 또는 제1 사이클 동안 동의 철회로 인해, 2 명은 평가할 수 없었다. 12 명의 환자 중 6 명은 PR(5+-8+ 월, 50% ORR)을 획득하였으며, 이들 중 3 명은 DL3으로 처리되었으며, 이는 반응이 간헐적 세디라닙 일정으로 약화되지 않았음을 제시한다. 시험 동안 관찰된 환자의 종양 크기에서의 최대 반응(기준선으로부터)을 도 9에 나타낸다(즉, 관찰된 최대 반응은 시험 동안 임의의 시점에서 관찰될 수 있었다). 도 10은 각각의 환자에 대해 시간 경과에 따른 종양 크기에서의 기준선으로부터의 변화를 보여준다.

[0150] 간헐적인 세디라닙 일정은 개선된 내약성으로 이어지고, 매일 일정에서 관찰된 임상적 이익을 유지하였다.

실시예 6: 제1상 임상 시험-(MEDI4736) 더발루맙 및 올라파립과 조합된 세디라닙의 간헐적 투약

[0152] 세디라닙의 간헐적 일정(5 일 투약/2 일 휴식)을 이용하여, 세디라닙과 더발루맙 및 올라파립과의 조합성이 시험된 조합 시험에서 간헐적 일정의 이익을 추가로 임상적으로 시험하였다. 연구의 목적은 더발루맙 + 올라파립 + 간헐적 세디라닙(NCT02484404)의 권장 제2 상 투약량(RP2D)을 결정하는 것이었다. 이러한 시험은 더발루맙 및

올라파립과 조합된 세디라닙의 간헐적 투약이 재발성 여성 암에서 감내되며 활성임을 보여주었다.

[0153] 연구 설계:

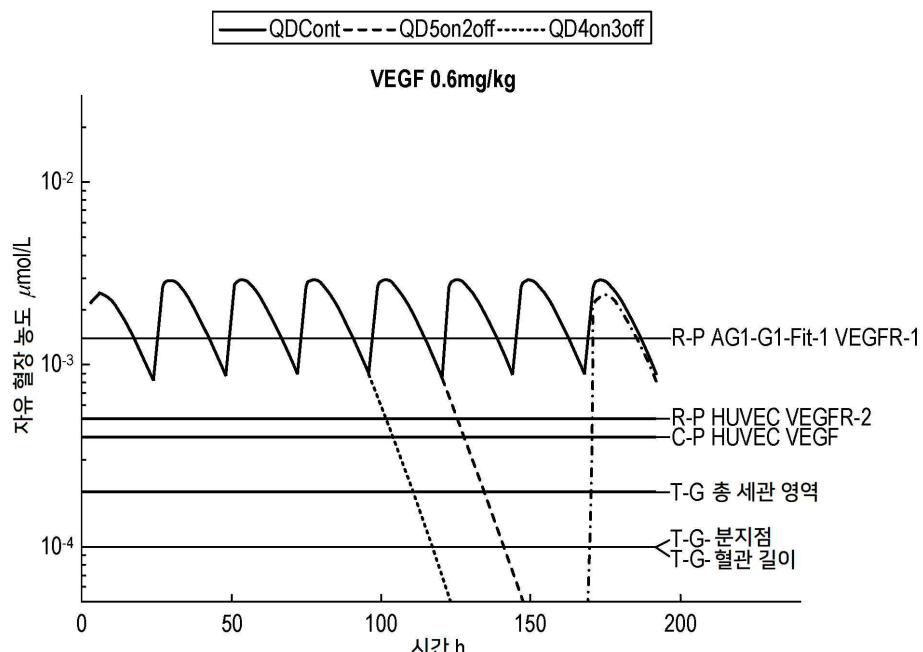
0 내지 1의 수행도(PS) 및 양호한 말단 기관 기능을 갖는 적격인 환자들은 더발루맙+올라파립+간헐적 세디라닙을 수령하였다. 환자들은 28 일 매일 1500 mg의 IV 더발루맙 및 300 mg 정제의 올라파립 BID와 함께, 15 또는 20 mg(5 일 투여/2 일 휴식)의 세디라닙을 수령하였다. 투약량-제한 독성 기간은 28 일의 1 회 사이클이었다. 안전성은 CTCAEv4.0에 의해, 그리고 반응은 RECISTv1.1에 의해 평가되었다. 모든 환자는 등록 전에 서면 안내 동의를 제공하였다.

[0155] 결과:

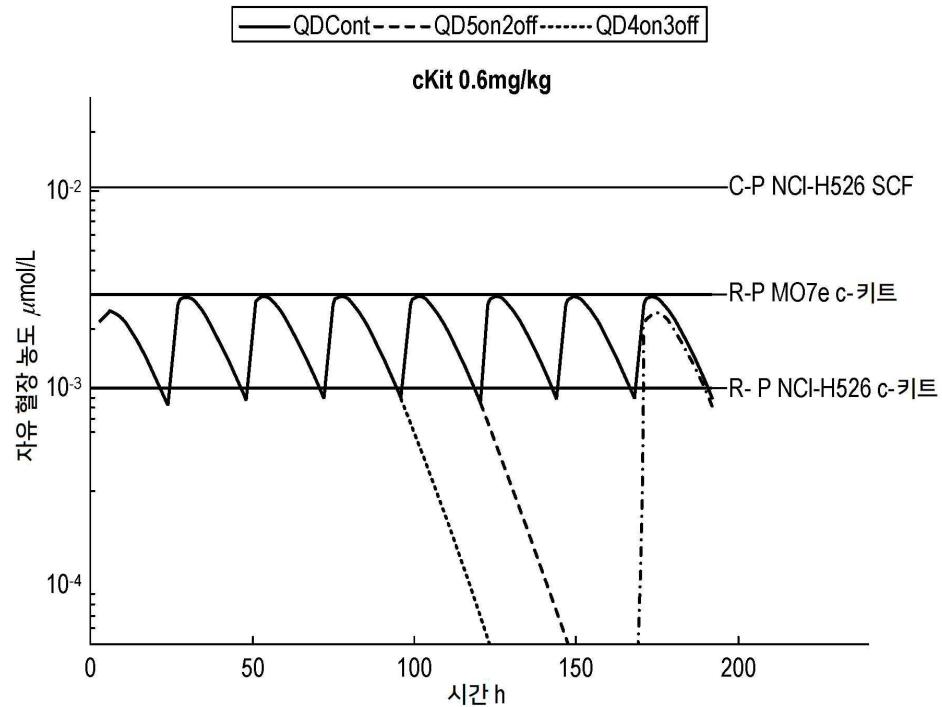
중앙값 연령이 51세(44~73세 범위) 및 2세(2~6세 범위)인 여성 9 명을 치료 전에 더발루맙+올라파립+간헐적인 세디라닙으로 처리하였다. 7 명의 환자는 난소암을 가졌으며, 1 명의 환자는 자궁내막암을 가졌고, 1 명의 환자는 삼중 음성 유방암(TNBC)을 가졌다. 두 명의 환자는 등급 3/4의 부작용(림프구 감소증)을 경험하였다. 독성관련 투약량 감소 또는 중지는 없었다. 2 회의 부분적 반응(5⁺, 2⁺ 개월) 및 3 회의 안정한 질병(2⁺~7⁺ 개월)이 5 명의 평가 가능한 환자에서 나타났다.

도면

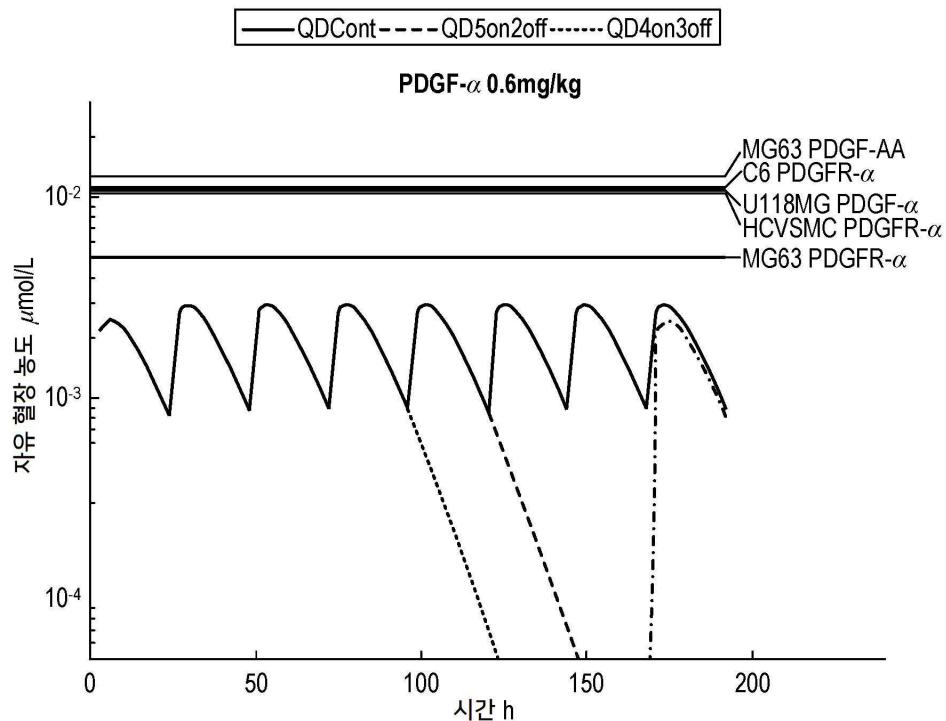
도면1a



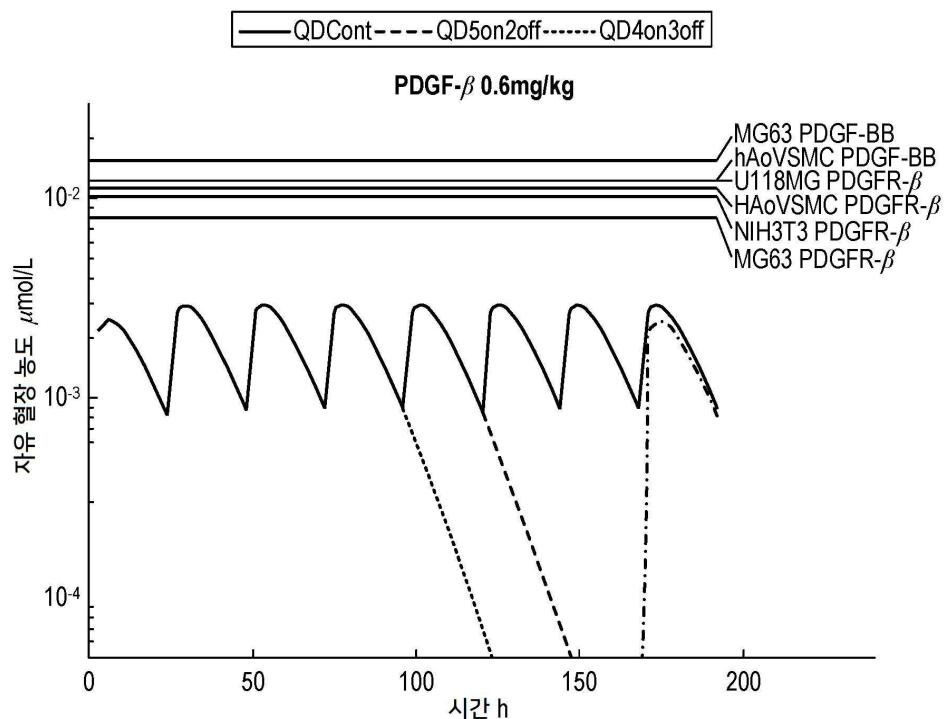
도면 1b



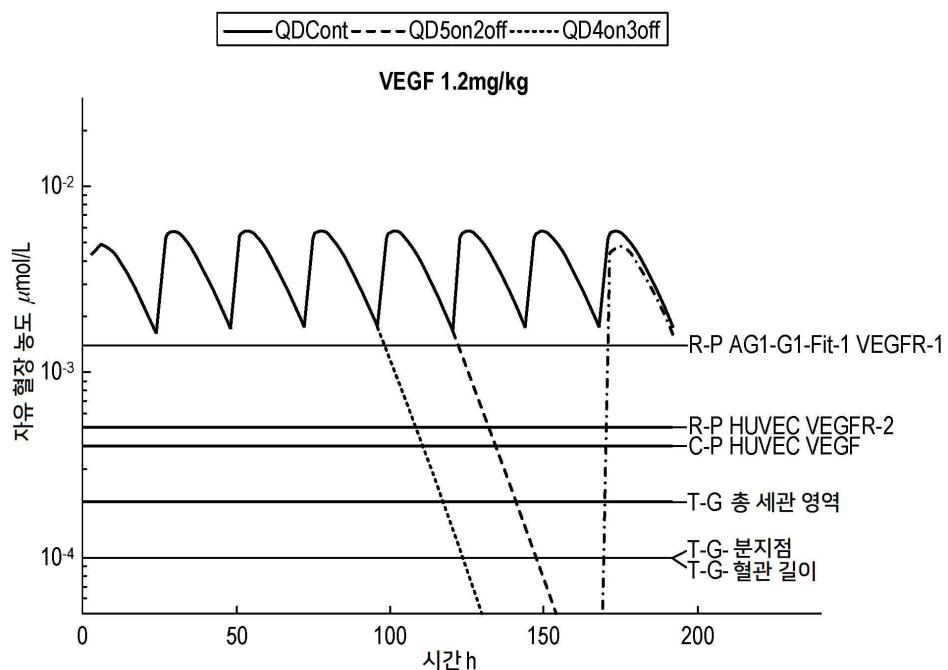
도면 1c



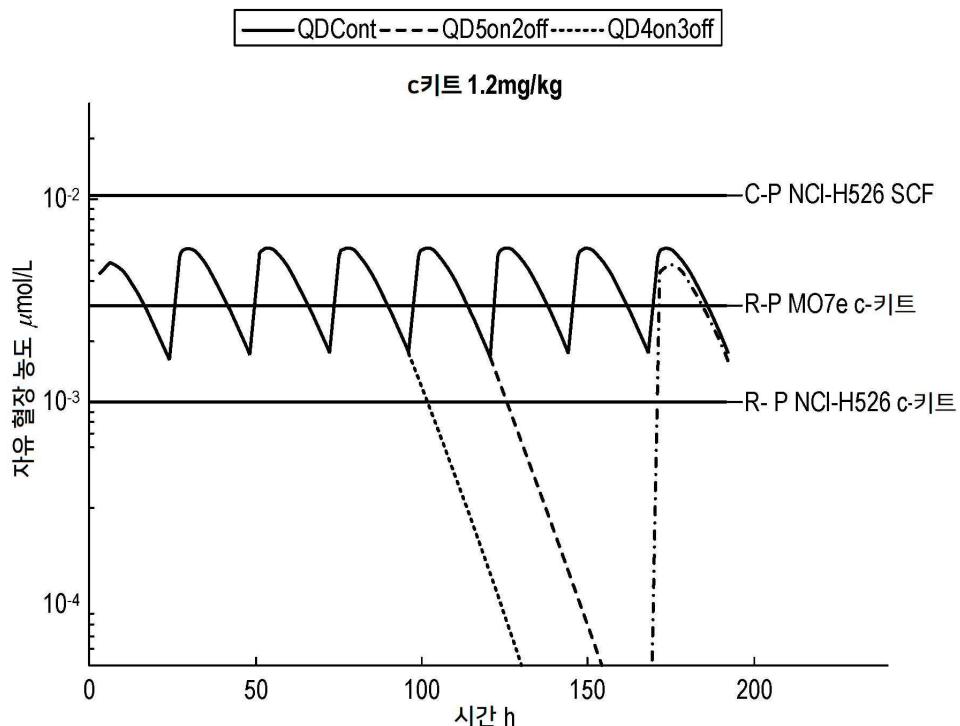
도면 1d



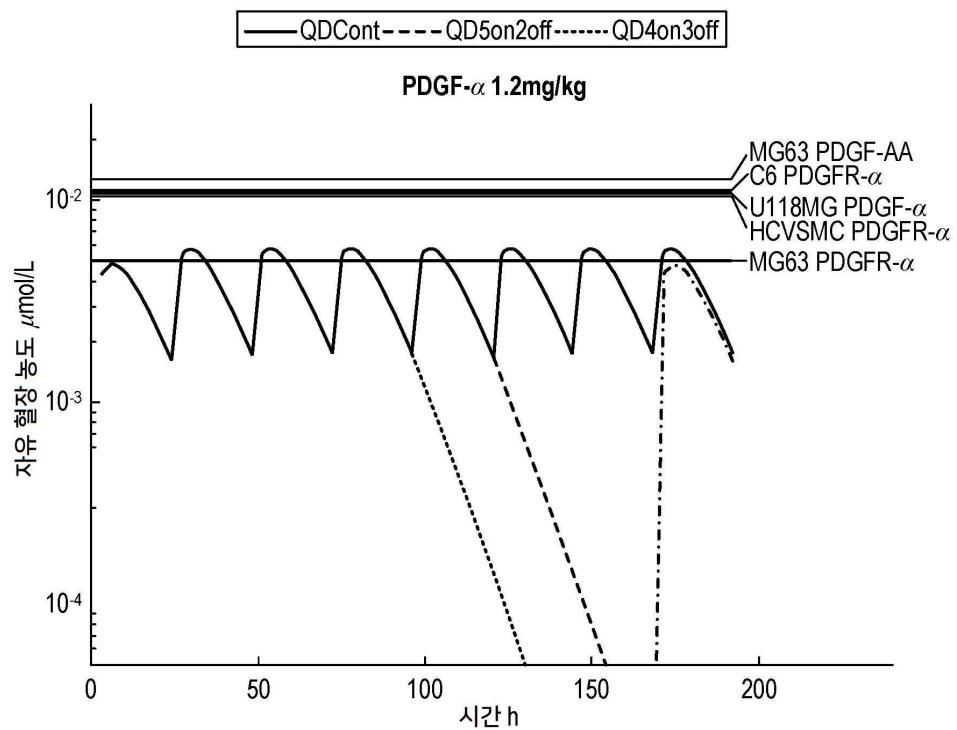
도면 1e



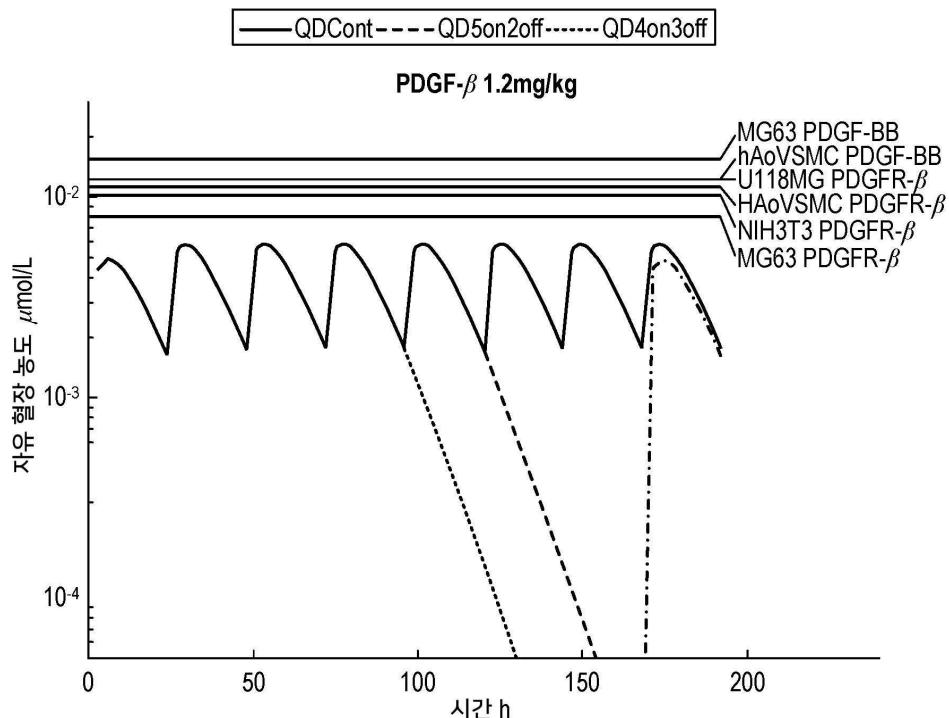
도면 1f



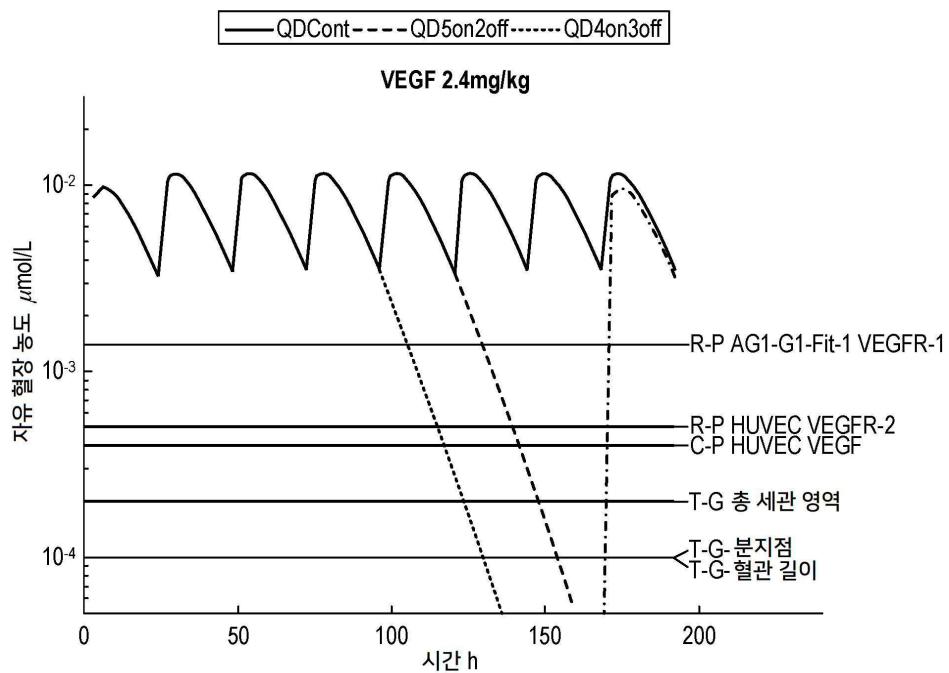
도면 1g



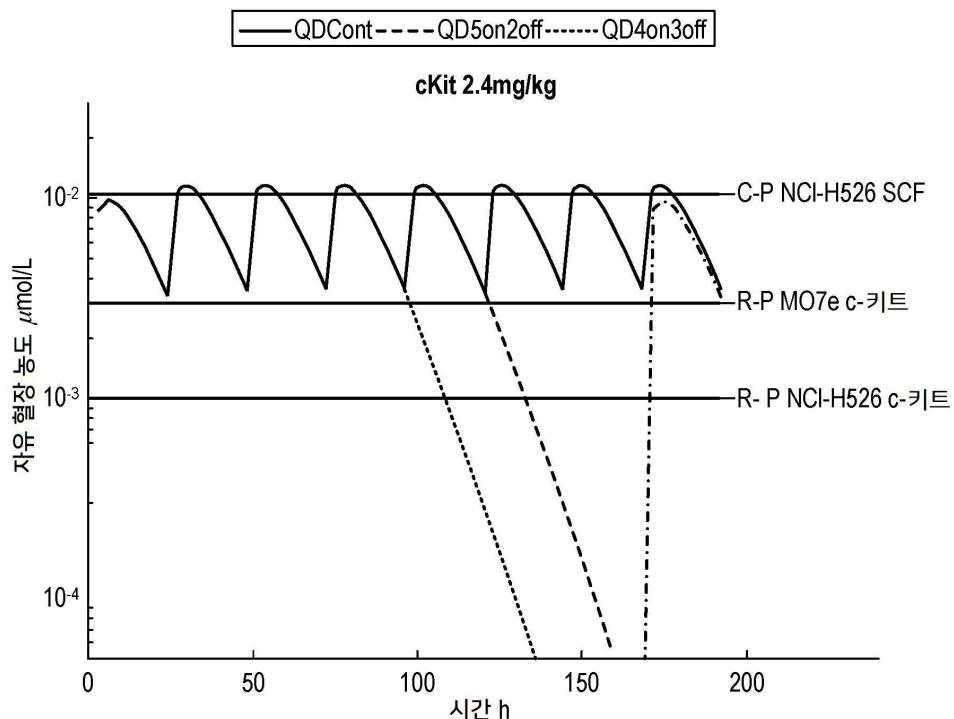
도면 1h



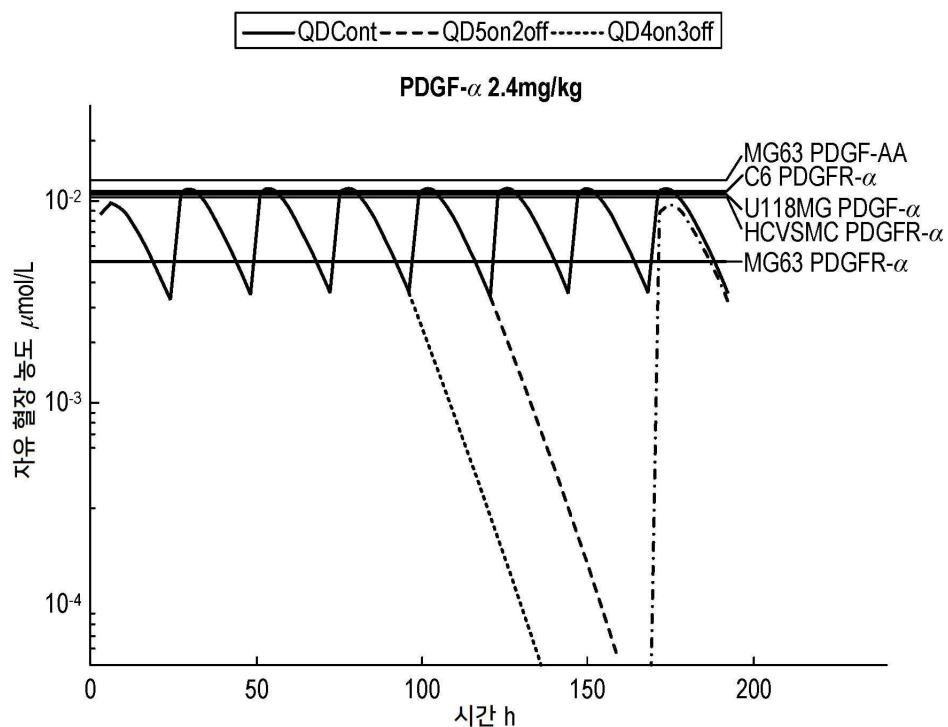
도면 1i



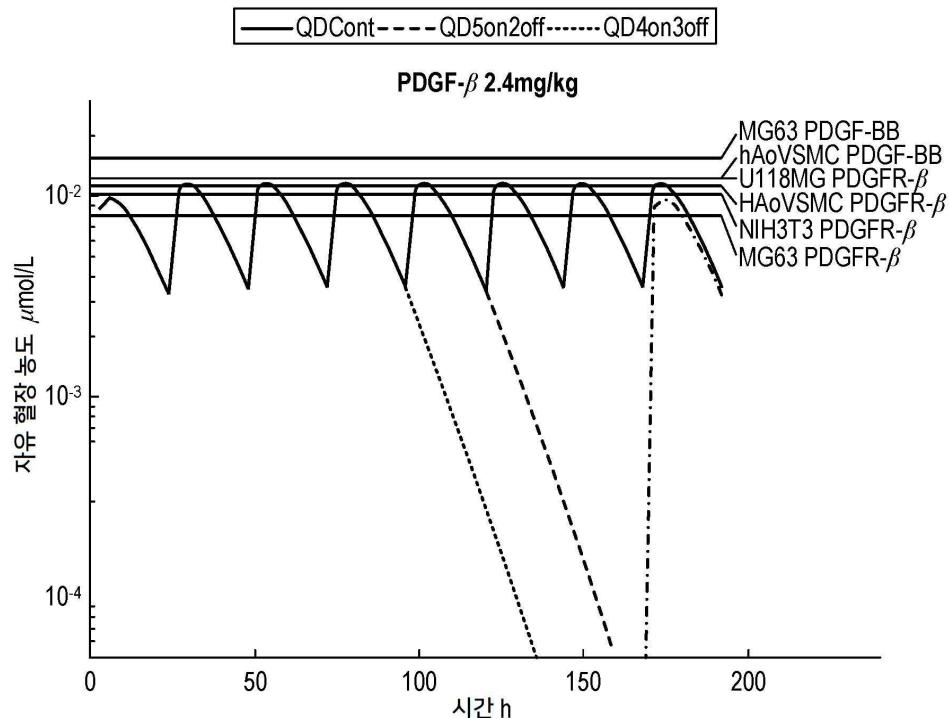
도면 1j



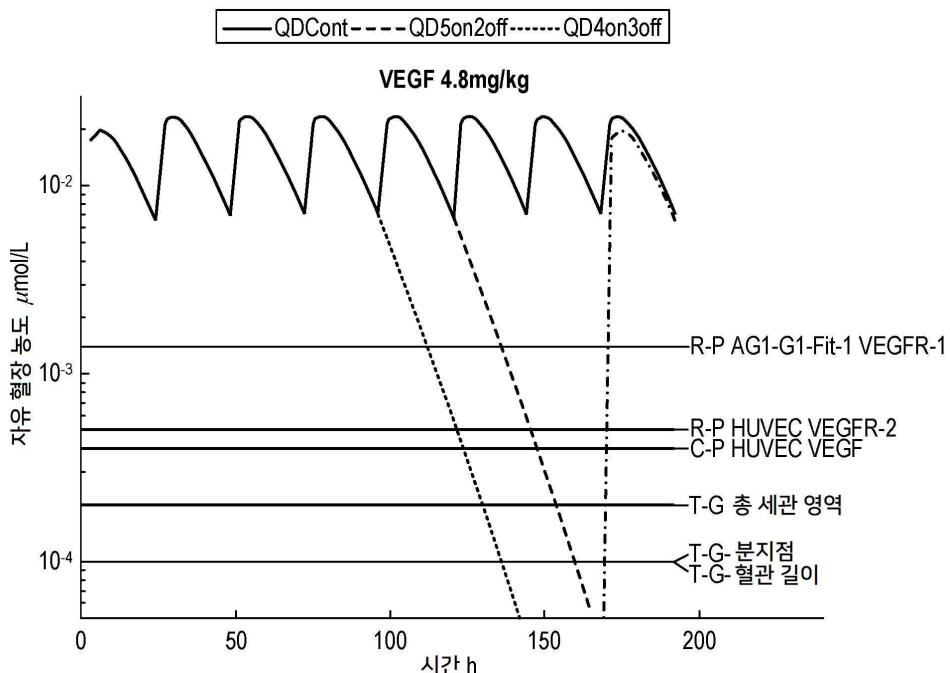
도면 1k



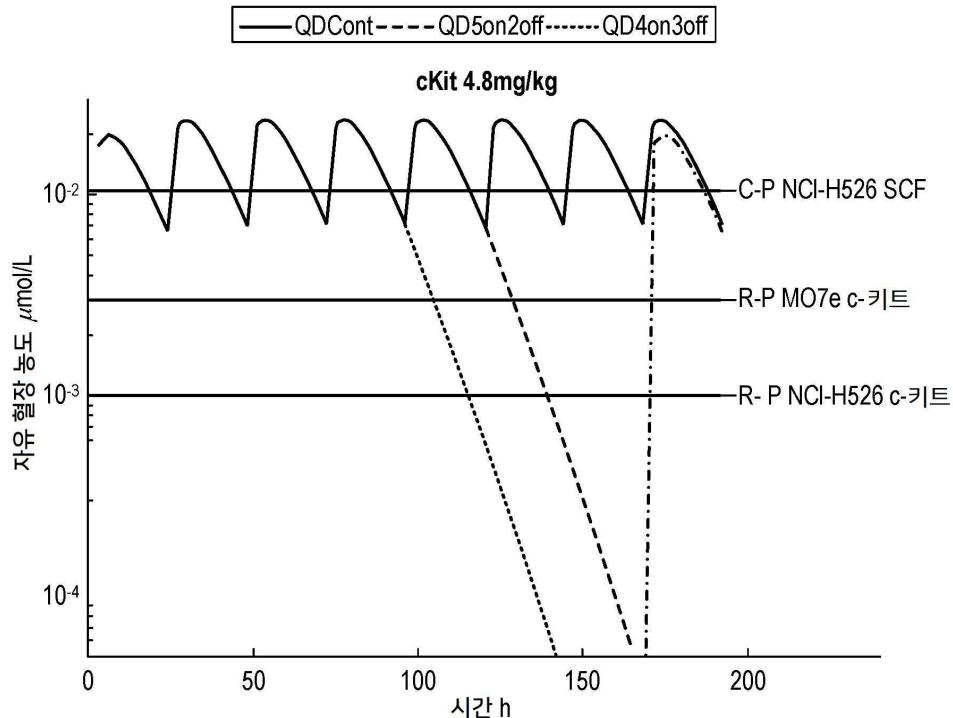
도면11



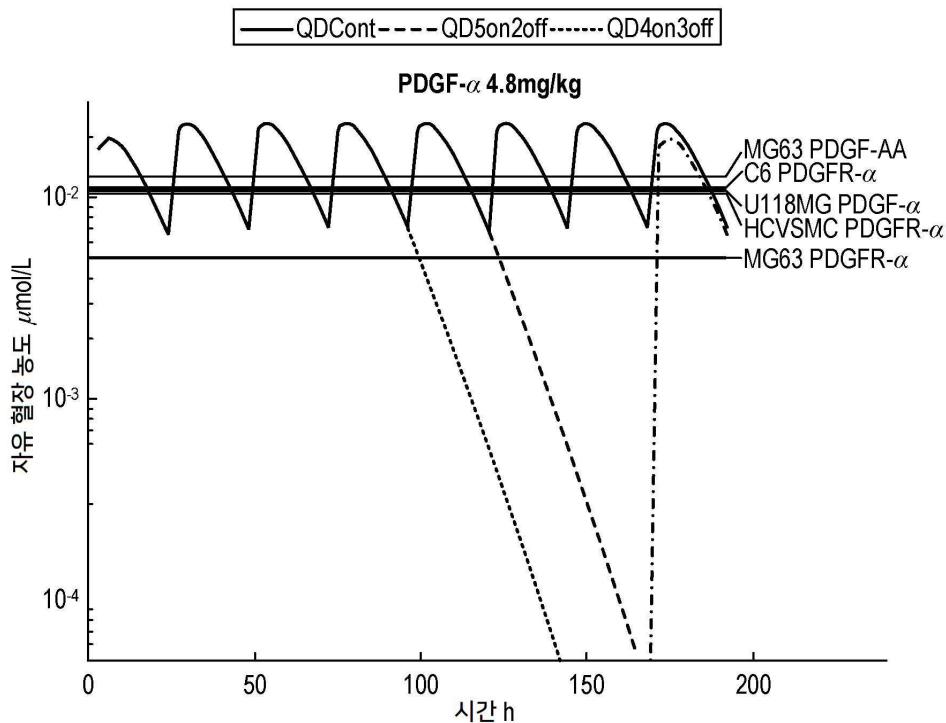
도면1m



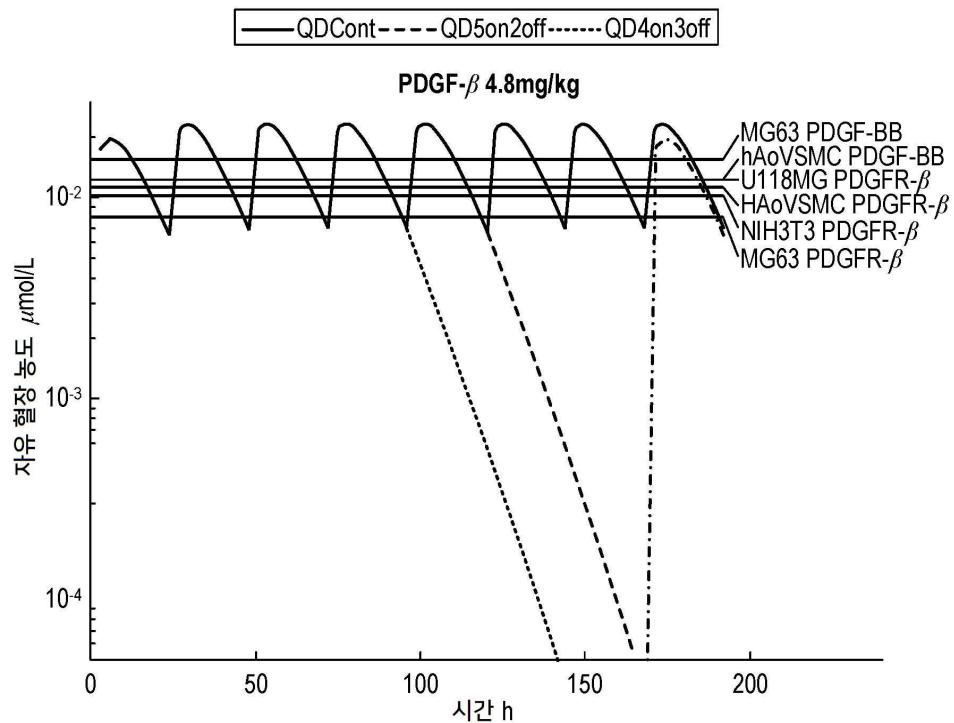
도면 1n



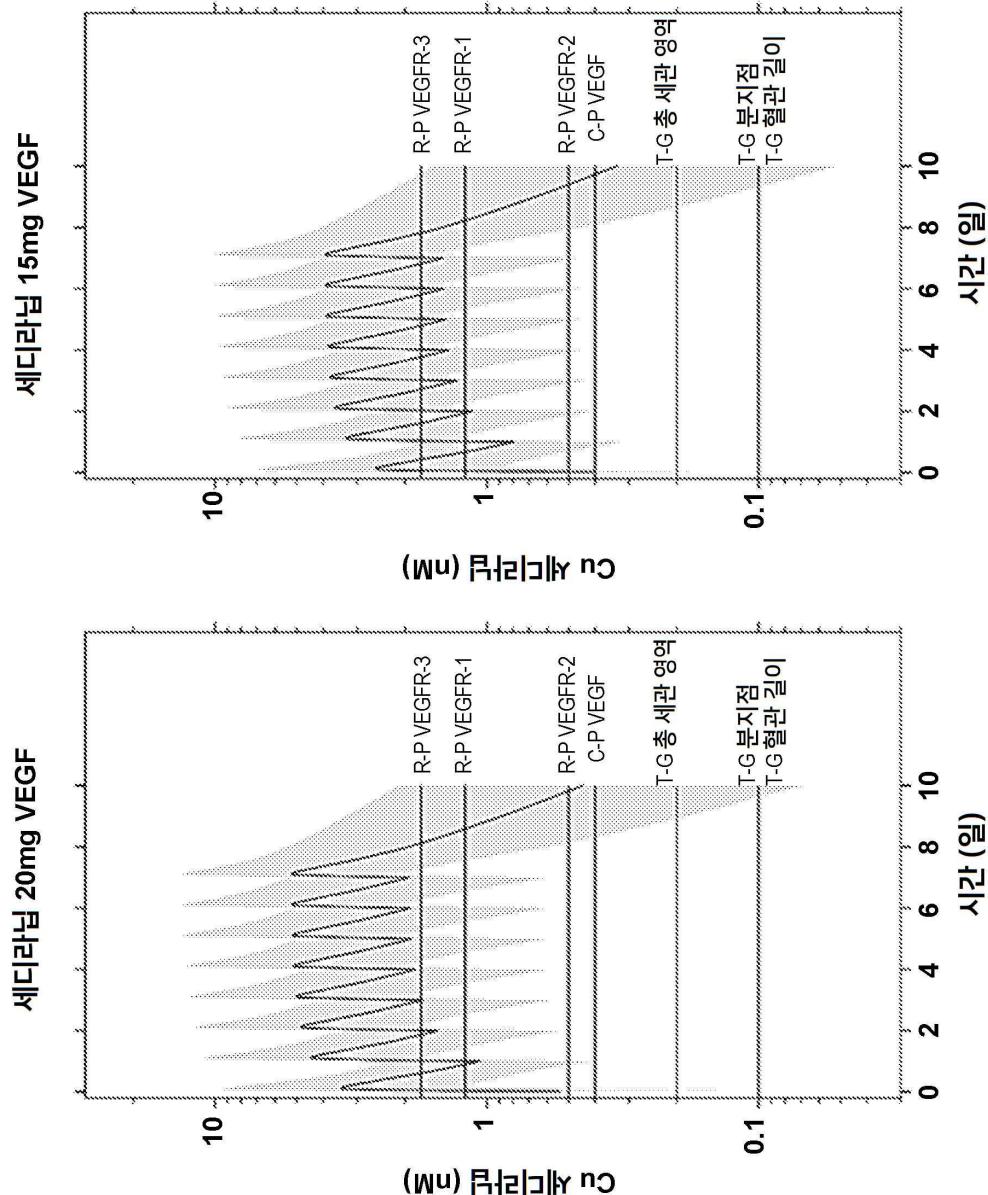
도면 1o



도면 1p

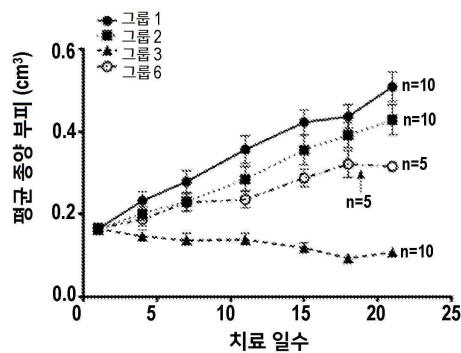
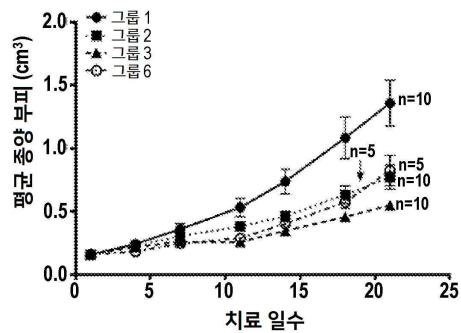


도면2

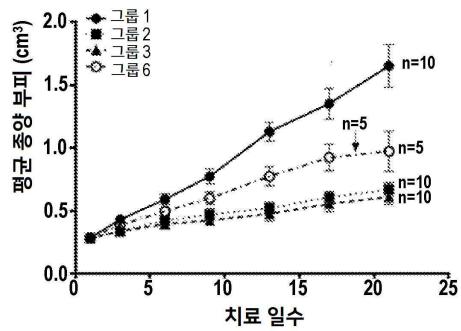


도면3

Calu-6

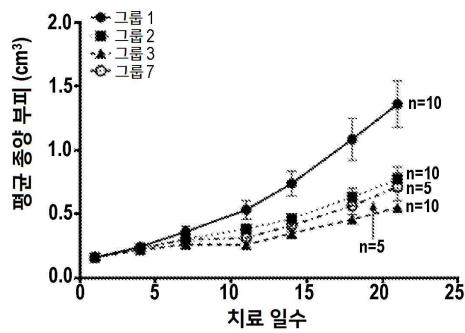


SW620

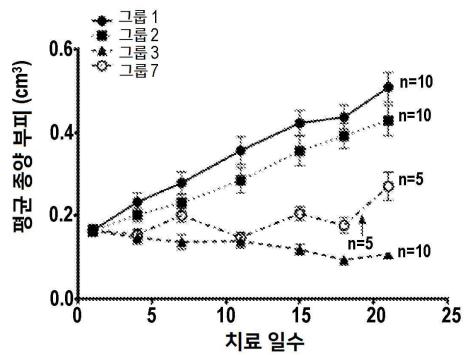


도면4

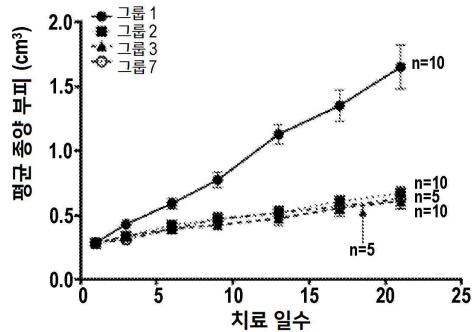
Calu-6



A49

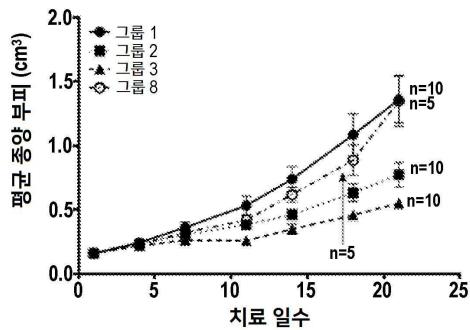


SW620

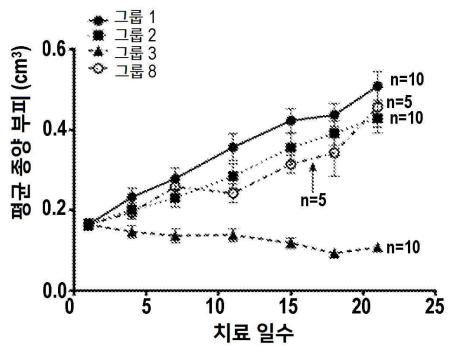


도면5

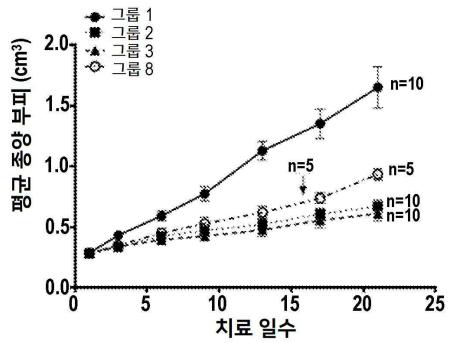
Calu-6



A498

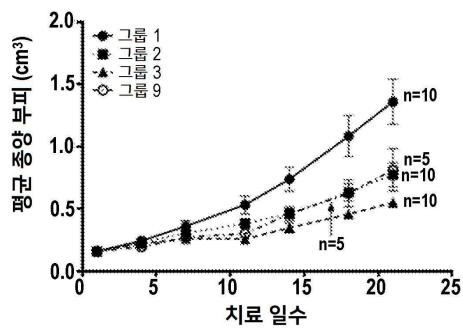


SW620

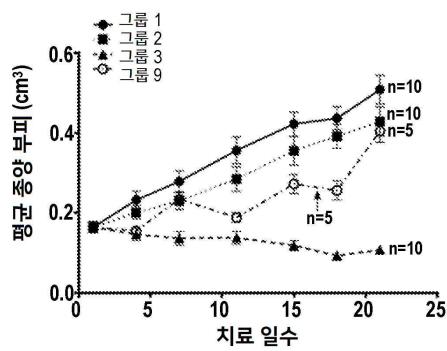


도면6

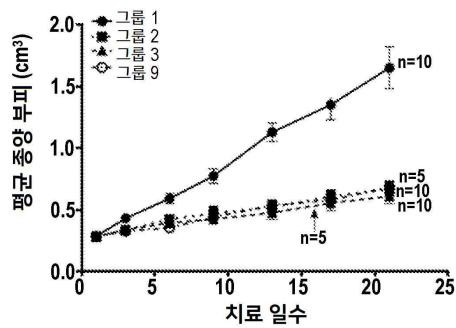
Calu-6



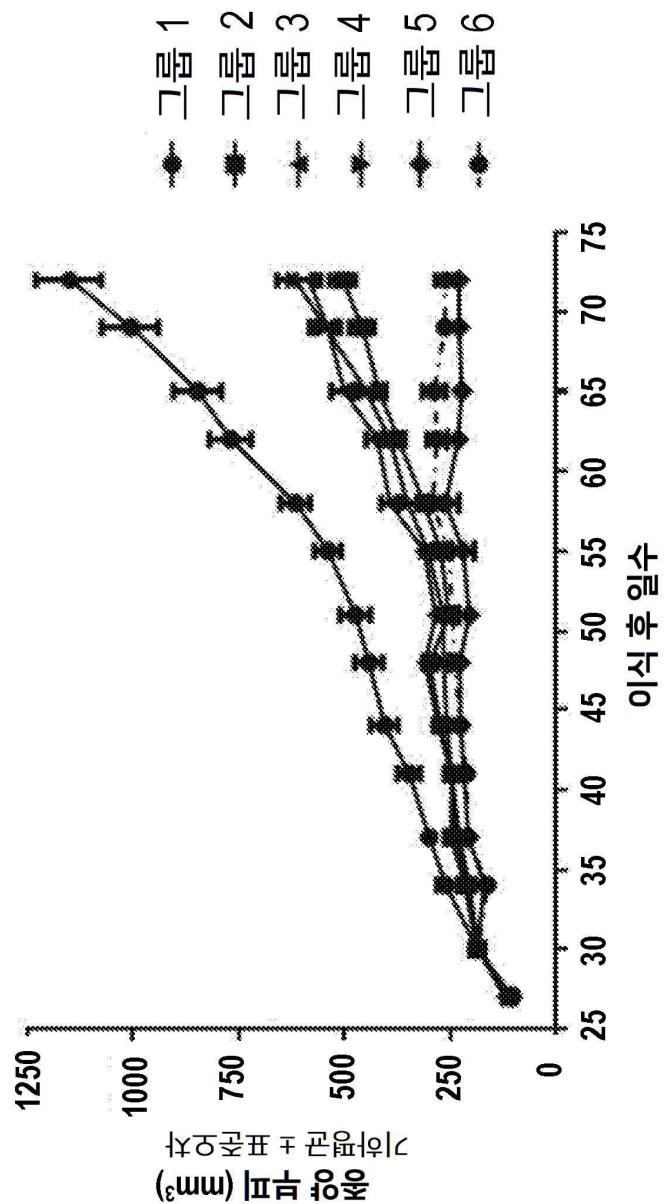
A498



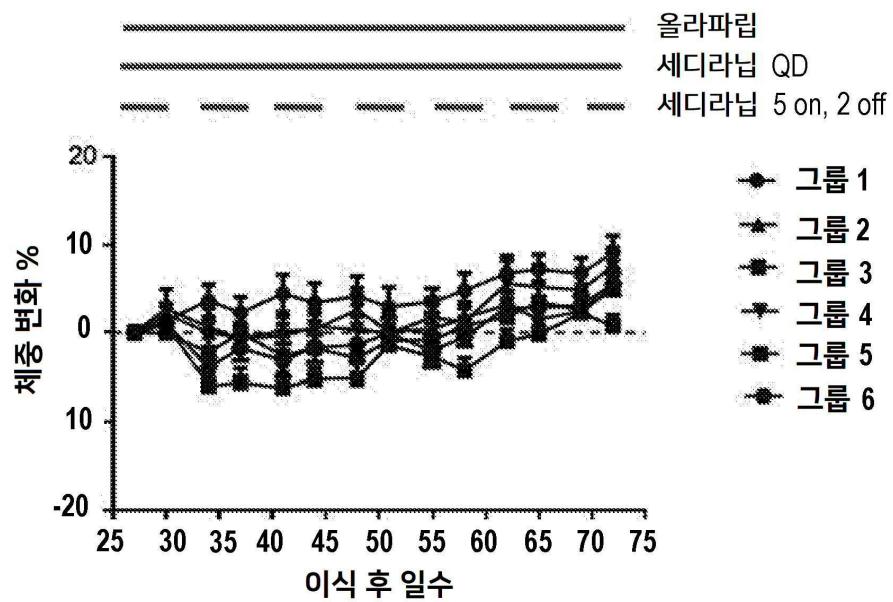
SW620



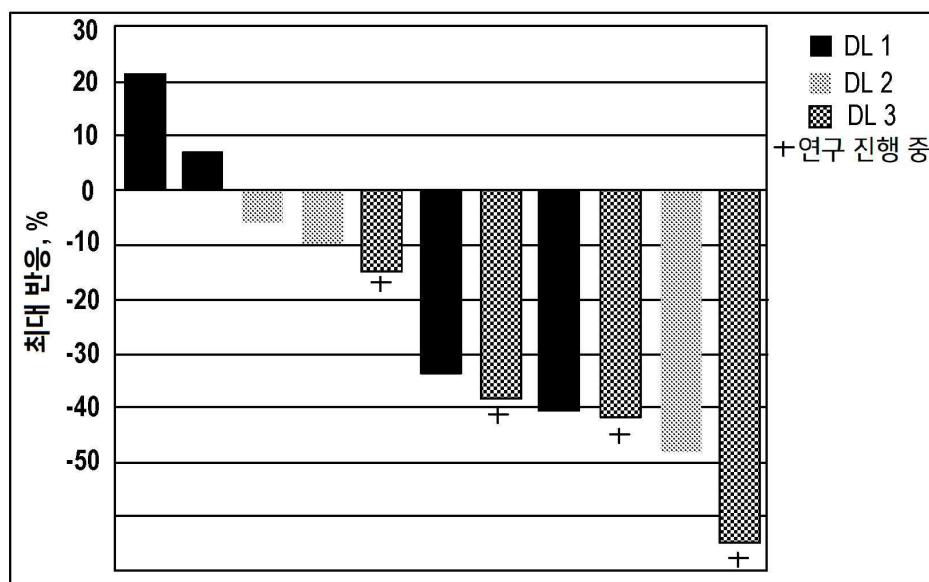
도면7



도면8



도면9



도면 10

