



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년06월17일

(11) 등록번호 10-2265159

(24) 등록일자 2021년06월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/702 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 31/702 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7028654

(22) 출원일자(국제) 2018년02월24일

심사청구일자 2020년05월13일

(85) 번역문제출일자 2019년09월30일

(65) 공개번호 10-2019-0120339

(43) 공개일자 2019년10월23일

(86) 국제출원번호 PCT/CN2018/077105

(87) 국제공개번호 WO 2018/157762

국제공개일자 2018년09월07일

(30) 우선권주장

62/465,170 2017년03월01일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

Journal of Hepatology, Vol. 50, pp. 958-968
(2009)*

WO2012167434 A1

Journal of International Pharmacocetical
Research, Vol. 35, No. 6, pp. 411-414 (2008)

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

메디젠 바이오테크놀로지 코프

대만, 타이페이 시티 난강 디스트릭트, 위안취 스트리트, 넘버 3, 플로어 14

(72) 발명자

창, 스탠리

중국, 11503 대만, 타이페이 난강 디스트릭트, 파크 스트리트, 넘버 3, 플로어 14

라이, 환-량

중국, 11503 대만, 타이페이 난강 디스트릭트, 파크 스트리트, 넘버 3, 플로어 14

(74) 대리인

이정현

전체 청구항 수 : 총 14 항

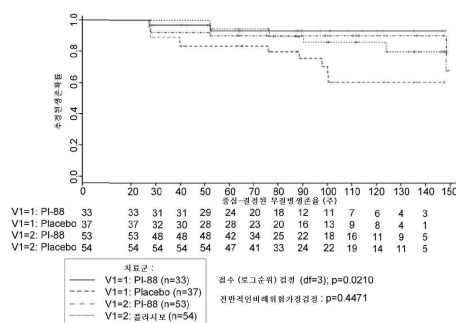
심사관 : 윤소라

(54) 발명의 명칭 수술적 절제 후 간세포암종 환자를 치료하기 위한 약제의 제조에서 황산화된 올리고당류의 용도

(57) 요약

혈관 침범을 갖지 않는 간세포암종(HCC; hepatocellular carcinoma) 환자 및 대혈관 침범을 갖는 HCC 환자를 배제하면서, 치유적 간 절제 후 미세혈관 침범을 갖는 HCC 환자에서 간내(intrahepatic) 종양 재발을 감소시키고 무질병 생존 기간(disease-free survival period)을 증가시키는 약제의 제조에서 황산화된 올리고당류의 용도가 제공된다.

대표도 - 도4c



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

(30) 우선권주장

62/504,552 2017년05월11일 미국(US)

62/551,770 2017년08월29일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

치료적 유효량의 무파르포스타트(muparfostat)를 포함하는, 간 절제 후 미세혈관 침범을 갖는 간세포암종(HCC; hepatocellular carcinoma) 환자에서 간내(intrahepatic) 종양 재발을 감소시키고 무질병 생존 기간(disease-free survival period)을 증가시키기 위한 약제로서, 상기 약제가 혈관 침범을 갖지 않는 HCC 환자 및 대혈관 침범을 갖는 HCC 환자를 치료하는 것은 배제하는, 약제.

청구항 2

제1항에 있어서,

치료적 유효량의 면역 체크포인트 저해제와 조합되며, 면역 체크포인트 저해제는 펌브롤리주맙(Pembrolizumab), 니볼루맙(Nivolumab), 아테졸리주맙(Atezolizumab), 아벨루맙(Avelumab), 두르발루맙(Durvalumab) 및 이필리무맙(Ipilimumab)으로 구성된 군으로부터 선택되는, 약제.

청구항 3

제1항에 있어서,

치료적 유효량의 부가적인 항암제와 조합되는, 약제.

청구항 4

제1항에 있어서,

치료적 유효량의 상기 무파르포스타트가 상기 약제의 유일한 항암제인, 약제.

청구항 5

제1항에 있어서,

미세혈관 침범을 갖는 HCC 환자가 간 절제 전 1개 및 1개 이하의 단일 종양을 갖는, 약제.

청구항 6

제1항에 있어서,

미세혈관 침범을 갖는 HCC 환자가 8 미만의 수술후 차일드-푸 총 점수(postoperative Child-Pugh total score)를 갖는, 약제.

청구항 7

제1항에 있어서,

미세혈관 침범을 갖는 HCC 환자가 간 절제 전 10 cm보다 작거나 또는 이보다 크지 않은 크기의 간 종양을 갖는, 약제.

청구항 8

제1항에 있어서,

미세혈관 침범을 갖는 HCC 환자가 간 절제 전 신생물 등급화(neoplastic grading)의 포-티어 등급(four-tier scale)에 따라 양호하게 분화된(well differentiated) 종양, 중간 정도로 분화된(moderately differentiated) 종양 또는 불량하게 분화된(poorly differentiated) 종양을 갖는, 약제.

청구항 9

제1항에 있어서,

미세혈관 침범을 갖는 HCC 환자가 B형 간염 바이러스(HBV)-관련 HCC 또는 C형 간염 바이러스(HCV)-관련 HCC를 갖는, 약제.

청구항 10

제1항에 있어서,

미세혈관 침범을 갖는 HCC 환자가 항-B형 간염 바이러스 약물 치료에 비-반응성인, 약제.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 약제가 4주마다 중에서 3주 동안 1주 당 적어도 4 연속일의 투약 계획을 위한 것인, 약제.

청구항 12

제1항에 있어서,

상기 약제가 적어도 52주의 투약 계획을 위한 것인, 약제.

청구항 13

제1항에 있어서,

미세혈관 침범을 갖는 HCC 환자가 간 절제 후 적어도 5.2주인, 약제.

청구항 14

간 절제 후 간세포암종(HCC) 환자를 치료하기 위한, 치료적 유효량의 무파르포스타트를 포함하는 약제로서, 여기서, 상기 약제는 혈관 침범을 갖지 않는 HCC 환자 및 대혈관 침범을 갖는 HCC 환자를 치료하는 것은 배제하고, 여기서, 상기 HCC 환자는 하기 특징을 갖는, 약제:

(a) 미세혈관 침범의 징후; 및

(b) 하기 특색 중 적어도 하나:

(i) 간 절제 전 1개 이하의 단일 종양;

(ii) 8 미만의 수술후 차일드-푸 총 점수를 가짐;

(iii) 간 절제 전 10 cm보다 작거나 또는 이보다 크기 않은 크기의 간 종양을 가짐; 및

(iv) 간 절제 전 신생물 등급화의 포-티어 등급에 따라 양호하게 분화된 종양, 중간 정도로 분화된 종양 또는 불량하게 분화된 종양을 가짐.

청구항 15

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 일반적으로 간세포암종(HCC; hepatocellular carcinoma), 보다 구체적으로 수술적 절제 후 HCC 환자에서 무질병 생존율(disease-free survival rate)을 증가시키기 위한 약제의 제조에서 무파르포스타트(muparfostat)의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 초기 단계 HCC 환자에 대한 표준 치료는 국소 제거(local ablation) 또는 수술적 절제(간 이식을 포함)이다. 치유 의도를 갖는 수술적 절제는 처음에는 효과적이지만, 수술 후 5년 무질병 생존율(DFS)은 HCC 재발의 높은 위

험때문에 20% 내지 30%로 낮다.

[0003] 절제 후 재발의 2가지 독특한 패턴이 식별된다: 잔여 미세전이(micrometastasis)로부터 유래된 재발, 및 잔여 간에서의 지속적인 발암성 변화로 인한 드 노보(de novo) 재발. 종양 재발 및 후속적인 사망이 1차 HCC 절제 후 흔하기 때문에, 전신 화학요법, 경동맥 화학색전술(transarterial chemoembolization), 인터페론 α -2b, ^{131}I -리피오돌(lipiodol), 사이토카인, 소라페닙(sorafenib) 및 비환식 레티노이드(acyclic retinoid)를 포함하여 환자 생존율을 향상시키려는 몇 가지 보조 양상이 사용되어 왔으나 성공하지는 못하였다. 치유 HCC 절제 후 효과적인 보조 요법은 여전히 이용 불가능하고, 절실하게 필요하다.

[종래 기술 문헌]

[특허문헌]

(특허문헌 1) WO 2012167434 A1

[비특허 문헌]

(비특허 문헌 1) Journal of Hepatology, Vol. 50, pp. 958-968 (2009)

(비특허 문헌 2) XIAO, Chuyao, et al., "Novel anticancer agents: PI-88 and its mimetics", Journal of International Pharmaceutical Research, Vol. 35, No. 6, 31 December 2008 (2008-12-31)

발명의 내용

[0004] 일 양태에서, 본 발명은 간 절제 후 미세혈관 침범을 갖는 간세포암종(HCC) 환자에서 간내(intrahepatic) 종양 재발을 감소시키고 무질병 생존 기간을 증가시키는 약제의 제조에서 치료적 유효량의 무파르포스타트의 용도에 관한 것이다.

[0005] 일 실시형태에서, 본 발명의 사용 전에, HCC 환자로부터의 절제된 간 종양 시료를 검사하여, 상기 시료에서 미세혈관 침범의 존재를 식별한다.

[0006] 일 실시형태에서, 본 발명의 사용 전에, HCC 환자로부터의 간 종양 시료를 평가하여, 간 종양 시료가 미세혈관 침범을 갖는지 식별한다.

[0007] 일 실시형태에서, 본 발명의 사용에 후속하여, 환자를 매월 예정된(scheduled) 감시 CT 스캔(surveillance CT scan)을 3회 받게 함으로써 상기 환자를 검사한다.

[0008] 일 실시형태에서, 본 발명의 사용은 미세혈관 침범을 갖는 HCC 환자에서 간내 종양 재발을 감소시키고 무질병 생존 기간을 증가시키는 약제의 제조에서 치료적 유효량의 면역 체크포인트 저해제의 사용과 조합된다.

[0009] 일 실시형태에서, 본 발명의 사용은 미세혈관 침범을 갖는 HCC 환자에서 간내 종양 재발을 감소시키고 무질병 생존 기간을 증가시키는 약제의 제조에서 치료적 유효량의 부가적인 항암제의 사용과 조합된다.

[0010] 또 다른 실시형태에서, 치료적 유효량의 무파르포스타트가 약제의 유일한 항암제이다.

[0011] 또 다른 실시형태에서, 미세혈관 침범을 갖는 HCC 환자는 간 절제 전에 1개 및 1개 이하의 단일 종양을 갖는다. 또 다른 실시형태에서, 미세혈관 침범을 갖는 HCC 환자는 8 미만의 수술후 차일드-푸 총 점수(postoperative Child-Pugh total score)를 갖는다. 또 다른 실시형태에서, 미세혈관 침범을 갖는 HCC 환자는 간 절제 전, 10 cm보다 작거나 또는 이보다 크지 않은 크기의 간 종양을 갖는다. 또 다른 실시형태에서, 미세혈관 침범을 갖는 HCC 환자는 간 절제 전 신생물 등급화(neoplastic grading)의 4단계 등급(four-tier scale)에 따라 양호하게 분화된 종양, 중간 정도로 분화된 종양 또는 불량하게 분화된 종양을 갖는다. 또 다른 실시형태에서, 미세혈관 침범을 갖는 HCC 환자는 B형 간염 바이러스(HBV)-관련 HCC 또는 C형 간염 바이러스(HCV)-관련 HCC를 갖는다. 또 다른 실시형태에서, 미세혈관 침범을 갖는 HCC 환자는 항-B형 간염 바이러스 약물 치료에 비-반응성이다. 또 다른 실시형태에서, 미세혈관 침범을 갖는 HCC 환자는 18.5 내지 35 kg/m^2 의 체질량 지수(BMI)를 갖는다.

[0012] 본 발명의 일 실시형태에서, 간내 종양 재발을 감소시키고 무질병 생존 기간을 증가시키는 약제는 간 절제 전 역형성 간 종양을 가진 미세혈관 침범을 갖는 HCC 환자를 배제한다.

[0013] 일 실시형태에서, 약제는 4주의 기간마다 3주간 1주에 적어도 4 연속일의 투약 계획을 위한 것이다. 일 실시형태에서, 약제는 적어도 52주의 투약 계획을 위한 것이다. 일 실시형태에서, 미세혈관 침범을 갖는 환자는 간 절

제 후 적어도 5.2주이다.

- [0014] 또 다른 양태에서, 본 발명은 간 절제 후 간세포암종(HCC) 환자를 치료하는 약제의 제조에서 치료적 유효량의 무파르포스타트의 용도에 관한 것이며, 여기서, HCC 환자는 하기 특징을 갖는다: (a) 미세혈관 침범의 징후; 및 (b) 하기 특색 중 적어도 하나: (i) 간 절제 전 1개 이하의 단일 종양; (ii) 8 미만의 수술후 차일드-푸 총 점수를 가짐; (iii) 간 절제 전 10 cm보다 작거나 또는 이보다 크지 않은 크기의 간 종양을 가짐; 및 (iv) 간 절제 전 신생물 등급화의 4단계 등급에 따라 양호하게 분화된 종양, 중간 정도로 분화된 종양 또는 불량하게 분화된 종양을 가짐.
- [0015] 또 다른 양태에서, 본 발명은 간 절제 후 미세혈관 침범을 갖는 간세포암종(HCC) 환자를 치료하는 약제의 제조에서 치료적 유효량의 무파르포스타트의 용도에 관한 것이며, 여기서, 상기 약제는 혈관 침범을 갖지 않는 HCC 환자 및 대혈관 침범을 갖는 HCC 환자를 치료하는 것은 배제한다.
- [0016] 일 실시형태에서, 면역 체크포인트는 PD1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, TGF β , CEACAM-1, CEACAM-3 및 CEACAM-5로 구성된 군으로부터 선택된다. 면역 체크포인트 저해제는 펄브롤리주맵(Pembrolizumab), 니볼루맵(Nivolumab), 아테졸리주맵(Atezolizumab), 아벨루맵(Avelumab), 두르발루맵(Durvalumab) 및 이필리무맵(Ipilimumab)으로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0017] 이들 양태 및 다른 양태는 하기 도면과 함께 취해진 바람직한 실시형태의 하기 설명으로부터 명백해질 것이지만, 그 안의 변화 및 변형은 개시내용의 신규 개념의 사상 및 범위로부터 벗어나지 않으면서 실시될 수 있다.
- [0018] 첨부된 도면은 본 발명의 하나 이상의 실시형태를 예시하고, 작성된 상세한 설명과 함께 본 발명의 원리를 설명하는 역할을 한다. 가능한 곳에서는 어디든지, 동일한 참조 숫자는 도면 전체에서 실시형태의 동일하거나 유사한 요소를 지칭하는 데 사용된다.

도면의 간단한 설명

- [0019] 도 1은 시험 프로토콜의 흐름도이다.
- 도 2a 내지 2b는 각각의 연구 기관에서 (도 2a) 독립적인 중심 이미지 평가 및 (도 2b) 국소 이미지 평가를 각각 기초로 한 치료-의도 분석(치료-의도 분석)에서 무질병 생존율 곡선의 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 추정치를 보여주는 그래프이다.
- 도 3a 내지 3d는 독립적인 중심 이미지 평가를 기초로 한 프로토콜 순응군 분석(per-protocol analysis)에서 (도 3a) 모든 환자, (도 3b) 대혈관 침범을 갖는 환자, (도 3c) 미세혈관 침범을 갖는 환자 및 (도 3d) 혈관 침범을 갖지 않는 환자에 대한 무질병 생존율 곡선의 카플란-마이어 추정치를 보여주는 그래프이다.
- 도 4a 내지 4c는 독립적인 중심 이미지 평가(도 4a 및 4b의 오버랩)를 기초로 한 프로토콜 순응군 분석에서 (도 4a) 미세혈관 침범을 갖는 환자, (도 4b) 혈관 침범을 갖지 않는 환자 및 (도 4c) 미세혈관 침범을 가짐과 혈관 침범을 갖지 않음의 조합을 갖는 "바람직한" 환자에 대한 무질병 생존율 곡선의 카플란-마이어 추정치를 보여주는 그래프이다. "바람직한" 환자는 1개의 단일 종양(1개 이하의 종양); 8 미만의 수술후 차일드-푸 총 점수; 최대 종양 크기 ≤ 10 cm; 양호하게, 중간 정도로, 또는 불량하게 분화된 종양 분화; 18.5 내지 35 kg/m²의 BMI; 치유적 절제로부터 제1 치료까지의 시간 ≥ 5.2 주; 및 제1 치료로부터 24주 후 재발을 갖는 환자였다.
- 도 5는 시험약을 52주의 기간 동안 투여한 후, 미세혈관 침범을 갖는 환자의 하위군(subgroup)에서 무파르포스타트(PI-88)의 강한 보호 효과를 보여주는 그래프이다.
- 도 6(6a 내지 6c)은 치료-의도 분석에서 플라시보와 무파르포스타트(PI-88) 군 사이에서 기준선 인구학적 및 임상적 특징의 비교를 보여주는 표(표 1-1 내지 1-3)이다.
- 도 7(7a 내지 7c)은 프로토콜 순응군 분석에서 플라시보와 무파르포스타트(PI-88) 군 사이에서 기준선 인구학적 및 임상적 특징의 비교를 보여주는 표(표 2-1 내지 2-3)이다.
- 도 8은 프로토콜 순응군 분석에서 플라시보 또는 무파르포스타트(PI-88)를 받는 환자에서 시변 공변량(time-dependent covariate)으로 콕스 모델을 적합시킴으로써 무질병 생존율의 예측 변수를 식별하기 위한 다변량 분석을 보여주는 표(표 3)이다.
- 도 9(9a 내지 9b)는 플라시보와 무파르포스타트(PI-88) 군 사이에서 신체 기관별 분류(SOC; System Organ

Class) 및 우선 용어(preferred term)에 의한 치료-관련 부작용(AEs)의 비교를 보여주는 표(표 4-1 내지 4-2)이다.

도 10은 약물을 60주의 기간 동안 투여한 후 혈관 침범을 갖지 않는 환자의 하위군에서 항-HBV 약물의 지연된 보호 효과를 보여주는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 정의

[0021] 본 명세서에서 사용된 용어는 일반적으로, 당업계에서, 본 발명의 맥락 내에서, 및 각각의 용어가 사용되는 구체적인 맥락에서 이들의 일상적인 의미를 갖는다. 본 발명을 기재하는 데 사용된 소정의 용어는 하기에서, 또는 명세서 내 어디에서나, 실무자에게 본 발명의 설명에 관한 추가적인 지침을 제공하기 위해 고찰된다. 편의상, 소정의 용어는 예를 들어 이탤릭체 및/또는 따옴표를 사용하여 강조될 수 있다. 강조의 사용은 용어의 범위 및 의미에 영향을 주지 않으며; 용어의 범위 및 의미는 그것이 강조되거나 그렇지 않은 간에 동일한 맥락에서 동일하다. 동일한 것은 1가지 초과로 방식으로 언급될 수 있음을 이해할 것이다. 결과적으로, 대안적인 언어 및 동의어가 본원에 고찰된 임의의 하나 이상의 용어에 대해 사용될 수 있으며, 용어가 본원에서 상술 또는 고찰되거나 그렇지 않은 간에 임의의 특수한 유의성이 주어지지 않는다. 소정의 용어에 대한 동의어가 제공된다. 하나 이상의 동의어의 상술은 다른 동의어의 사용을 배제하지 않는다. 본원에서 고찰된 임의의 용어의 예를 포함하여 본 명세서 중 임의의 곳에서 예의 사용은 단지 예시적일 뿐이고, 본 발명 또는 임의의 예시된 용어의 범위 및 의미를 결코 제한하지 않는다. 마찬가지로, 본 발명은 본 명세서에 주어진 다양한 실시형태로 제한되지 않는다.

[0022] 다르게 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속한 당업계의 당업자가 보편적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 가진다. 상충하는 경우, 정의를 포함하여 본 문서가 좌우할 것이다.

[0023] 본원에 사용된 바와 같이, "대략", "약" 또는 "대략적으로"는 일반적으로, 주어진 값 또는 범위의 20% 이내, 바람직하게는 10% 이내, 보다 바람직하게는 5% 이내를 의미해야 한다. 본원에 주어진 수치량은 근사치이며, 이는 용어 "대략", "약" 또는 "대략적으로"가 표현적으로 언급되지 않는다면 추론될 수 있음을 의미한다.

[0024] 용어 "대상체"는 인간 또는 비-인간 동물을 지칭한다.

[0025] 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 유효량의 치료제를, 이를 필요로 하는 암이나 감염 또는 이러한 질병으로의 증상이나 소인을 갖는 대상체에게, 상기 질병, 질병의 증상 또는 질병으로의 소인을 치유하거나, 완화하거나, 경감하거나, 구제하거나, 개선하거나 예방하는 목적으로 투여하는 것을 지칭한다. 이러한 대상체는 임의의 적합한 진단 방법의 결과를 기초로 건강 의료 전문가에 의해 식별될 수 있다.

[0026] 용어 "유효량"은 치료받는 대상체에게 치료 효과를 부여하는 데 필요한 활성 화합물의 양을 지칭한다. 유효 용량은 당업자에 의해 인지되는 바와 같이, 투여 경로, 부형제 용법, 및 다른 치료적 치료와의 공동-용법의 가능성에 따라 달라질 것이다.

[0027] 용어 "기준선 사건 비율(baseline event rate)"은 치료군 및 플라시보군에 대한 1차 종점(DFS)에 대한 통계적 가정(statistical assumption)을 지칭한다.

[0028] 용어 "상대 위험비(relative risk ratio)"는 비교, 플라시보군에서 발생하는 사건의 확률에 대한 치료군에서 발생하는 사건의 확률의 비를 지칭한다. 상대 위험은 2가지 중요한 특색을 포함한다: (i) 2개의 "노출" 사이의 위험의 비교는 상황에서 위험을 놓고, (ii) "노출"은 노출을 나타내는 각각의 군에 대해 적절한 분모(denominator)를 가짐으로써 보장된다.

[0029] 용어 "중도절단(censoring)"은 통계학 용어를 지칭한다. 중도절단은, 측정 또는 관찰의 값이 단지 부분적으로 공지되어 있는 상태이다. 이러한 상황은, 종점이 달성되기 전에 개체가 연구로부터 철회된다면 발생할 수 있을 것이다. 일부 변수의 관찰된 값이 부분적으로 공지되어 있는 중도절단된 데이터의 문제점은, 일부 변수의 관찰된 값이 미공지되어 있는 결측 데이터(missing data)의 문제점과 관련있다.

[0030] 용어 "PI-88" 및 "무파르포스타트"는 상호교환적이다.

[0031] 용어 "OS"는 치료의 개시 후 정의된 시간에 살아 있는 환자의 퍼센트인 전체 생존율을 지칭한다.

[0032] 용어 "DFS"는 치료 후 환자가 질병의 징후 없이 생존하는 기간인 무질병-생존율을 지칭한다. 시험 종점으로서 DFS의 가장 빈번한 사용은 완결 수술(definitive surgery) 후 보조제 설정에서이다. 전체 생존율이 대부분의 보

조 설정에 대한 통상적인 중점이긴 하지만, DFS는 생존율이 연장되어 생존율 중점을 비실용적으로 만들 수 있는 상황에서 중요한 중점일 수 있다. DFS는 보조 용법에 대한 승인의 1차 근거가 되어 왔다. DFS는 임상 이득에 대한 대리(surrogate)일 수 있거나, DFS는 임상 이득의 직접적인 증거를 제공할 수 있다. 이러한 결정은 효과의 규모, 이의 위험-이득 관계, 및 질병 설정을 기초로 한다.

[0033] 차일드-터코트-푸 점수(Child-Turcotte-Pugh score) 또는 차일드 기준(Child Criteria)으로도 공지된 차일드-푸 점수를 사용하여, 만성 간질환, 주로 간경변의 예후를 평가한다. 상기 점수는 예후, 뿐만 아니라 치료의 요구되는 강도 및 간 이식의 필요성을 결정하는 데 사용된다. 상기 점수는 간 질환의 5가지 임상 측정을 이용한다. 각각의 측정은 1 내지 3으로 점수가 매겨지며, 3은 가장 중증의 교란(derangement)을 가리킨다. 점수 평가에 대해서는 하기 표 A를 참조한다.

표 1

표 A

측정	1점	2점	3점
총 빌리루빈, mg/dL	<2	2-3	>3
혈청 알부민, g/dL	>3.5	2.8-3.5	<2.8
프로트롬빈 시간, 연장(들) ORINR	<4.0 <1.7	4.0-6.0 1.7-2.3	>6.0 >2.3
복수(Ascites)	없음	경증(또는 약물로 억제됨)	중등도 내지 중증(또는 불응성)
간성뇌증	없음	등급 I-II	등급 III-IV

[0035] 신생물 등급화는 치료 종양에서 세포 역형성(분화의 역전)의 측정이고, 기원(origin) 조직에 대한 종양의 유사점을 기초로 한다. 등급 점수(수치: G1 내지 G4)는 세포 분화의 결여에 따라 증가하며 - 이는, 얼마나 많은 종양 세포가 이들이 기원한 정상 조직의 세포로부터 분화하는지 반영한다. 종양은 제도(institution) 및 종양 유형에 따라 4단계, 3단계(three-tier), 또는 2단계(two-tier) 등급으로 등급화될 수 있다. 본 발명에서, HCC 환자를 하기 4단계 등급에 의해 등급화하였다: 양호하게 분화(G1), 중간 정도로 분화(G2), 불량하게 분화(G3) 및 역형성(G4).

[0036] 카플란-마이어(KM) 생존 곡선은 많은 소간격(small interval)에서의 시간을 고려하는 한편 주어진 기간에서 생존하는 확률로서 정의된다. KM을 추정하기 위해서는 각각의 대상체에 대해 2개의 데이터가 필요하다: 마지막 관찰에서의 "상태(status)"(사건/중도절단) 및 "시간"(사건까지의 시간 또는 중도절단까지의 시간). 비교가 진행되어야 한다면, 대상체에게 지정된 "군(arm)"이 또한 필요할 것이다. 대상체에 대한 "상태"는 오직 사건 또는 중도절단일 수 있다. 전체 생존율을 예시로서 취하면, 사망은 "사건"으로서 정의되고, 사망하지 않은 다른 모든 것들은 "중도절단된" 것이다.

[0037] 카플란-마이어 곡선에서, x-축은 제로(관찰이 시작되었을 때)로부터 마지막으로 관찰된 시점까지의 "시간"이며; y-축은 생존한 대상체의 비율이다. 제로 시간에서, 100%의 대상체가 사건 없이 살아 있다. 각각의 수직 드랍(vertical drop)은 사건을 가리킨다. 본 발명에서, 1차 효능 조점은 DFS 기간이었으며, 사건은 종양 발생 또는 사망을 의미한다. 1개 초과된 군을 갖는 연구의 경우("군"), 곡선들 사이의 분리가 클수록, 군들 사이의 차이가 더 큰 것으로 실증된다.

[0038] PI-88(무파로스타트(muparostat))은 절제 후 HCC 환자에 대한 신규 보조 요법이다. II상 시험에서, PI-88은 양호하게 견뎌지며, 선호할 만한 안전성 프로파일은 160 mg/일에 존재하고, 수술적 절제 후 HCC 환자에 대한, 특히 간염 바이러스-관련 HCC 환자에서 유망한 재발-시간(time-to-recurrence) 연장을 실증하였다. 따라서, 본 III상, 다기관, 무작위 임상 시험(RCT)에서, 수술적 절제 후 HBV-관련 또는 HCV-관련 HCC 환자에서 종양 재발 또는 사망에 미치는 헤파라나제 저해제, 무파르포스타트(PI-88)의 효과를 조사하였다.

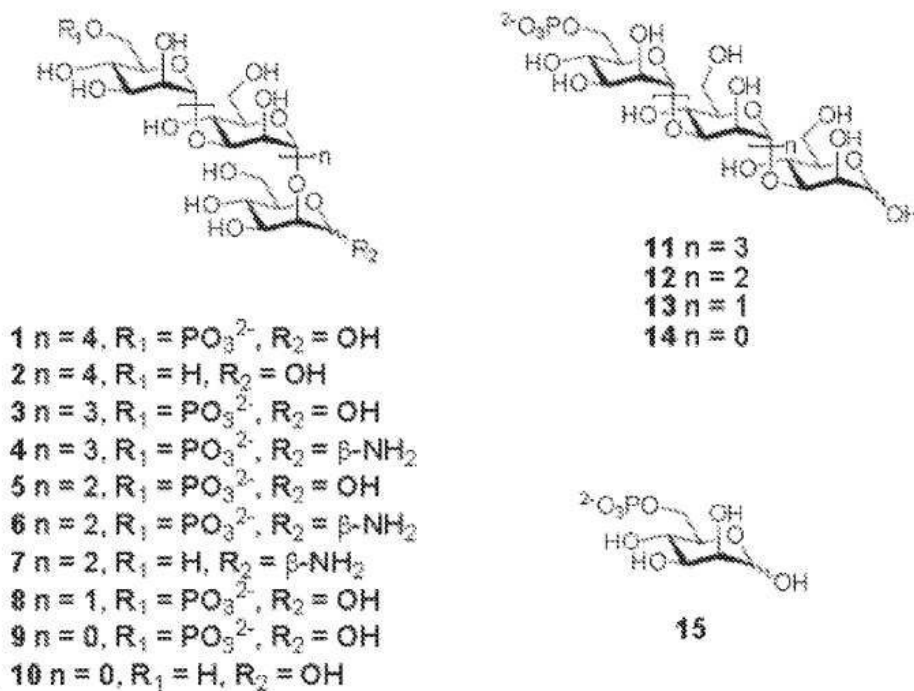
[0039] **약어:** HCC, 간세포암종; DFS, 무질병 생존율; ITT, 치료-의도; PP, 프로토콜 순응군; AE, 부작용; HBV, B형 간염 바이러스; HCV, C형 간염 바이러스; RCT, 무작위 대조 시험; HIT, 헤라핀-유도 혈소판감소증(heparin-induced thrombocytopenia); OS, 전체 생존율; SD, 표준 편차; HR, 위험비; SAE, 중증 부작용; ICI, 면역 체크포인트 저해제.

[0040] **실시예**

[0041] 본 발명의 범위를 제한하려는 의도 없이, 본 발명의 실시형태에 따른 예시적인 장비, 장치, 방법 및 이들의 관련된 결과가 하기에 주어진다. 독자의 편의를 위해 주제 또는 부제가 실시예에 사용될 수 있으며, 이는 본 발명의 범위를 결코 제한해서는 안됨을 주지한다. 더욱이, 소정의 이론이 본원에서 제안되고 개시되지만; 이들 이론은 이들이 옳든 그르든 간에 본 발명이 임의의 특정 이론 또는 작용 계획을 무시하고 본 발명에 따라 실시되는 한 본 발명의 범위를 결코 제한해서는 안된다.

[0042] **재료 및 방법**

[0043] PI-88(무파르포스타트), 및 PI-88에 함유된 황산화된 포스포만난 구성성분의 제조 방법은 미국 특허 공개 20140135282 및 문헌[P.N. Handley et al. (2017) "New structural insights into the oligosaccharide phosphate fraction of *Pichia* (Hansenula) *holstii* NRRL Y2448 phosphomannan" Carbohydrate Research 446-447, pages 68-75]에 개시된 바와 같았다. P.N. Handley 등은 하기 화학식의 화학 구조를 갖는 PI-88의 황산화된 포스포만난 구성성분을 개시한다:



[0044]

[0045] **연구 설계 및 참여자**

[0046] 수술적 절제 후 간염 바이러스-관련 HCC에 대한 보조 치료로서 PI-88의 이러한 III상, 국제(대만, 한국, 중국 및 홍콩), 다기관, 이중-맹검, 플라시보-대조 RCT를 2011년 9월에 개시하였다. 이러한 시험은 ClinicalTrials.gov(NCT01402908)에 등록되어 있다. 대략적으로 500명의 참가자를 동원하는 것으로 설계하여, 임의의 원인으로부터 중앙 재발 또는 HCC-관련 사망의 218개 사건을 관찰하였다. 중앙 DFS 기간은 플라시보 및 PI-88을 받은 참가자에 대해 각각 12개월 및 18개월인 것으로 가정되었다. 기준선 사건 비율은 플라시보 및 PI-88을 받은 참가자에 대해 각각 0.693 및 0.462이었다. 상대 위험비는 0.667이었고, 중도절단율은 60%였으며, 이때 검정력(power)은 85%였고, 제1종 과오(type I error)는 0.05이었다.

[0047] 131명의 환자가 중앙 재발을 발병시켰거나 임의의 원인으로 사망한 후, 중간 분석(interim analysis)을 수행하였다. 란-드메츠 알파-분배 함수(Lan-DeMets alpha-spending function)를 이용한 집단 축차 설계(group sequential design)를 중간 분석에 이용하였다. 1차 종점에 미치는 PI-88의 효과를 평가하기 위해, 양측 알파 수준(two-sided alpha level)을 중간 분석에서는 0.01806 및 최종 분석에서는 0.04148로 설정하였다.

[0048] 모든 환자는 이 연구에 참가하는 데 대해 서면의, 서명이 되었으며, 날짜가 기재된 정보에 입각한 동의서를 제공하였다. 참가 기관의 연구 심의 위원회는 RCT의 개시 전, 연구 프로토콜 및 보정안을 승인하였다. 선정 기준은 하기와 같았다: (1) 무작위화 4 내지 6주 전에 수행된 치유적 절제와 함께 조직학적으로 입증된 1차 HCC(절제의 치유 성질은 수술후 조직 결과에서 깨끗한 중앙 경계(≥ 0.1 cm)의 관찰, 음성(negative) 추적 복부 및 흉부 대조-증강 3상 나선식 전산화 단층촬영(CT) 스캔, 및 음성 복부 가돌리늄-증강 자기 공명 영상(MRI) 스캔에 의해 정의됨; 잔여 림프절 전이의 증거를 갖는 환자는 등록되지 않았음); (2) HBV 또는 HCV 감염의 증거; (3)

연령 ≥ 18 세; (4) 미국 동부 종양학 협력 그룹(Eastern Cooperative Oncology Group) 수행도(performance status) = 0 내지 1; (5) 차일드-푸 분류 점수 ≤ 8 ; 및 (6) 적절한 골수 및 간 기능. 배제 기준은 하기와 같았다: (1) 가장 최근의 간 절제술로부터 수득된 단일 HCC의 직경 < 2 cm; (2) 면역-매개 혈소판감소증, 다른 혈소판 이상(other platelet abnormality), 또는 다른 유전적 또는 후천적 응고병증의 이력; 항헤파린 항체의 실험 증거; 또는 항헤파린 항체에 대해 양성으로 시험된 임의의 과거 이력; (3) HCC 전이, 또는 과거 또는 공존 악성 질병; (4) 임상적으로 유의한 비악성 질병; (5) 화학요법 및 방사선요법; 분자 표적화 작용제, 예컨대 항혈관신생 항체 또는 키나제 저해제; 백신; 경동맥 색전술; 경동맥 화학색전술; 간 이식; 또는 가장 최근의 간 절제술 전에 수술적 절제를 포함하여 과거 HCC 요법을 받은 이력; 및 (6) 염증성 장 질병 또는 임의의 다른 이상 출혈(abnormal bleeding) 경향의 이력 또는 개방 상처 또는 계획된 수술로 인한 출혈 위험에 있음.

[0049] **무작위화**

[0050] 동의서에 서명을 받은 후, 각각의 환자의 적격성을 환자의 의료 기록 및 현재의 질병 상태를 체크함으로써 등록 기준에 따라 입증하였다. 적격 환자를 중앙 크기(< 5 cm 대 ≥ 5 cm) 및 혈관 침범(없음 대 있음)에 의해 계층화하고, 그 후에 중심화된 상호 웹 반응 시스템(centralized interactive web response system)(Cenduit Interactive Response Technology; Cenduit, 미국 노스캐롤라이나주 더럼 소재)을 사용함으로써 계층 내에서 PI-88(160 mg/일) 또는 플라시보를 받도록 1:1 비율로 무작위화하였다.

[0051] **연구 재료**

[0052] PI-88을 재구성 후 160 mg을 전달하기 위해 유리 바이알(Par Pharmaceutical, 미국 미시건주 로체스터 소재) 내의 멸균 동결건조된 분말로서 조제실에 공급하였다. 플라시보를 조사 약물에 사용된 것과 동일한 사양 및 외양의 유리 바이알 내의 멸균 동결건조된 분말로서 공급하였다. 플라시보의 주성분은 멸균 동결건조된 분말로서의 락토스였다. PI-88 및 플라시보의 분말 및 용액은 치료 맹검을 보장하기 위해 외양이 동일하였다.

[0053] **절차**

[0054] PI-88 또는 플라시보를 4주의 기간마다(4주로 된 사이클) 3주 동안 1주 당 4 연속일 동안 매일 단일 피하 주사에서 투여하였다. 주사일은 모든 투여 주에서 동일하였다. 1 내지 8일의 초기 훈련 기간 후, 참가자는 집에서 연구 약물을 자가-투여하였다. 참가자는 52주 이하 동안 치료를 받았고, 96주까지 추적되었다.

[0055] 환자의 혈소판 수가 50×10^9 /리터 미만($< 50,000/\text{mm}^3$)으로 하락하거나, 방문 1에서 기준선 값의 50% 미만까지 의심적인 또는 설명되지 않는 저하를 실증한다면, 투약을 즉시 중단하고, 받은 가장 최근의 혈액 시료를 항헤파린 항체의 존재를 시험하기 위해 중앙 실험실로 즉시 보냈다. 항헤파린 항체 시험이 양성이라면, 참가자는 치료를 영구적으로 중단할 것을 요청받았다. 항헤파린 항체 시험 결과가 헤라핀-유도 혈소판감소증(HIT)의 높은 가능성을 보여주었을 때, 책임 의사에게 주의가 주어졌다. 임상 시험에서, 방문 1은 치료의 시작을 의미한다. 치료 시작 직전 방문 1에서 수합된 데이터는 기준선 데이터를 나타낸다.

[0056] **결과 평가**

[0057] 이러한 RCT의 1차 효능 종점은 DFS 기간이었으며, 이러한 DFS 기간은 무작위로부터 임의의 원인으로 인한 중앙 재발 또는 사망까지의 시간으로서 정의되었다. 2차 효능 종점은 중앙 재발, 중앙 재발을 및 전체 생존율(OS)까지의 시간이었다. 중앙 재발을 매달 예정된 감시 CT 스캔 3회를 기초로 방사선학 알고리즘(radiological algorithm)에 따라 진단하였다. 방사선학 알고리즘은 CT 또는 MRI 상에서 "전형적인 혈관 패턴"을 강조한다. 이러한 패턴은 동맥 과혈관성(arterial hypervascularity) 및 초기 또는 후기 문맥/정맥 "씻김"(portal/venous "washout")으로 구성된다. 이들 확인은 3상 나선식 CT 스캔 또는 가돌리늄-증강 MRI 스캔 상에서 실증될 수 있다. 방사선학 알고리즘에 따라 중심 시설(centralized facility)에 의해 CT/MRI 스캔 상에서 중앙 재발을 독립적으로 평가하였다. 간 생검을 수행하여, 진단 알고리즘 동안 임의의 시간에서 불분명한 발견의 경우 중앙 재발을 확인하였다.

[0058] **중심 및 국소 의료 이미징 평가**

[0059] 모든 CT 스캔 및 관련 이미지를, 기관들에서 동시에 판독되는 것 외에도 소급 평가 및 중심 검수(central review)를 위한 독립적인 중심화된 CT 판독 서비스에 전달했다. DFS 기간을 중심 및 국소 이미지 판독 데이터들 모두를 기초로 계산하였으며, 이때 중심-판독 결과는 1차 확인으로서 역할을 하고, 국소-판독 결과는 입증을 위한 것이었다.

[0060] 통계학적 분석

[0061] 데이터를 R 3.3.2 소프트웨어(R Foundation for Statistical Computing, 오스트리아 비엔나 소재)를 사용하여 분석하였다. 연속형 변수의 분포적 특성을 평균±표준 편차로서 표현하고, 범주형 변수를 빈도 및 퍼센트(%)로 제시하고, DFS 기간의 생존 곡선을 카플란-마이어 방법을 사용하여 추정하였다. 기준선 인구학적 및 임상적 특징을 PI-88과 플라시보 군 사이에서 비교하였다. PI-88 및 플라시보의 안전성 프로파일을, 용량의 지정된 약물을 적어도 한 번 받은 모든 무작위화된 환자에서 검사하였다. 효능 분석을 1차 종점(DFS 기간) 및 2차 종점(종양 재발 및 OS까지의 시간)에 대해 수행하였다. 치료-의도(ITT) 분석과 프로토콜 순응군(PP) 분석 둘 모두를 수행하였다.

[0062] A. ITT 분석

[0063] 종양 크기(<5 cm 대 ≥5 cm) 및 혈관 침범(없음 대 있음)에 의해 계층화된 2-시료 로그-순위 검정(log-rank test)을 수행하여, PI-88과 플라시보 군 사이에서 DFS 기간의 생존 곡선을 비교하였다. PI-88과 플라시보 사이에서 요구되는 비례 위험 가정(proportional hazard assumption)을 입증하였다.

[0064] B. 프로토콜 순응군(PP) 분석

[0065] 프로토콜에 따라 요구되는 투약 계획의 적어도 80%를 수행하였으며, 치료 후 12주 이내에 재발을 보이거나 사망하지 않았고, 임의의 연구 진입(entry) 적격성 기준을 위반하지 않았으며, 임의의 배제된 수반(concomitant) 치료를 받지 않았고, 연구 기간 동안 맹검인 무작위화된 환자를 PP 분석에 포함시켰다. 환자에서 항-HBV 약물, 항-HCV 약물 및 PI-88의 사용이 연구 기간 동안 시간의 경과에 따라 달라질 것이기 때문에, 콕스 비례 위험 모델을 시변 공변량("콕스 모델"로 지칭됨)으로 적합시킴으로써 회귀 분석을 수행하여, PI-88, 항-HBV 약물, 항-HCV 약물, 및 DFS 기간의 다른 예측 변수의 조정 효과를 추정하였다.

[0066] 무질병 생존율(DFS)의 콕스 모델을 적합시키기 위해 하기 2개 유형의 4가지 시변 공변량을 정의하였다: (1) "잠복 기간" 또는 "인큐베이션 기간"으로서 DFS의 각각의 고유의 사건 시간(event time) 전 28일간의 사전명시된 시간 지연(prespecified time lag) 이내에서의 약물 용법을 고려하지 않으면서, 무작위화 후 약물을 취한 첫날부터 DFS의 각각의 고유의 사건 시간까지의 누적 약물 일(Accumulative drug day). 이러한 유형에 포함된 약물은: (a) 임의의 7개의 항-B형 간염 바이러스(HBV) 약물(아데포비르(adeфовir), 아데포비르 디피복실(adeфовir dipivoxil), 엔테카비르(entecavir), 라미부딘(lamivudine), 텔비부딘(telbivudine), 테노포비르(tenofovир) 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트(tenofovир disoproxil fumarate); (b) 임의의 5개의 항-C형 간염 바이러스(HCV) 약물(리바비린(ribavirin), 페그인터페론(peginterferon), 페그인터페론 알파-2A, 페그인터페론 알파-2B 및 pegylated) 인터페론 알파-2A); 및 (c) PI-88이었다. (2) PI-88의 "잠복 효과" 또는 "지연 효과"를 검사하기 위해, PI-88의 마지막 날로부터 DFS의 각각의 독특한 사건 시간까지의 누적 경과일(Accumulative elapsed day). 기술적으로, 본 발명자들은 DFS에 대한 원래의 와이드-폼(wide-form) PP 데이터를 롱-폼(long-form) PP 데이터로 재구성하기 위해 "카운팅 프로세스 스타일의 투입(counting process style of input)"을 사용하였다. DFS의 각각의 오더드(ordered) 사건 시간에서, 본 발명자들은 롱-폼 PP 데이터에서 위험에 있는 모든 환자에 대해 상기 언급된 4개 시변 공변량의 값을 계산하였다. 그 후에, 본 발명자들은 모든 관련된 고정 공변량 및 시변 공변량으로 DFS의 콕스 모델을 파생된 롱-폼 PP 데이터로 적합시켰다.

[0067] 분석 결과의 만족할 만한 품질을 보장하기 위해, (1) 변수 선택, (2) 적합도(GOF; goodness-of-fit) 평가, 및 (3) 회귀 진단 및 치료법에 대한 모델-적합 기술을 본 발명자들의 회귀 분석에 사용하였다. 단계적인 변수 선택 절차(앞의(forward) 단계와 뒤의(backward) 단계 사이에 반복이 있음)를 적용하여, 최종 콕스 모델에 대한 최적 후보를 수득하였다. 모든 일변량(univariate) 유의한 및 유의하지 않은 관련 공변량(표 2) 및 이들의 상호작용항(interaction term) 중 일부를 선택되는 변수 목록에 첨가하였다. 진입 유의 수준(SLE; significance levels for entry) 및 잔류 유의 수준(SLS; significance levels for stay)을 보수적으로 0.15로 설정하였다. 그 후에, 실질적인 지식의 도움을 받아, 모든 회귀 계수가 0으로부터 유의하게 상이하게 될 때까지 0.05 초과 p 값을 갖는 공변량을 한번에 하나씩 누락시킴으로써 최상 후보 최종 콕스 모델을 수동으로 식별하였다. 일변량 분석과 다변량 분석의 결과 사이의 임의의 불일치는 일변량 분석에서 조절되지 못한 공변량의 교란 효과(confounding effect) 또는 다변량 분석에서 중간 변수의 가면화 효과(masking effect)로 인한 것일 가능성이 있었다.

[0068] GOF 측정, 부합성(concordance), 및 조정된 일반화된(adjusted generalized) R^2 을 검사하여, 적합화된 콕스 모델의 GOF를 평가하였다. 0 내지 1의 값인 콕스 모델의 부합성은 로지스틱 회귀 모델(logistic regression

model)의 c 통계(c statistic)와 동등하며; 따라서, 0.7 이상의 이의 값은 허용 가능한 식별력(discriminative power)을 제안한다. 그러나, Nagelkerke(1991)에 의해 제안된 조정된 일반화된 R^2 의 값($0 \leq R^2 \leq 1$)은 보통 콕스 모델에 대해 낮으며; 본 발명자들의 경험에서, 0.15 이상의 조정된 일반화된 R^2 은 콕스 모델에 대한 허용 가능한 적합성을 가리킨다.

[0069] 단순한 일반화 가법 모델(GAMs; generalized additive model) 및 복잡한 일반화 가법 모델(GAMs)을 적합화시켜, 연속 공변량의 비선형 효과를 검출하고, 그 후에 필요하다면 단계적인 변수 선택 절차 동안 연속 공변량을 이산화시키기(discretizing) 위한 적절한 결정점(cutoffpoint)(들)을 식별하기 위해 GAM 플롯을 도시하였다. 계산적으로, VGAM 패키지의 vgam 함수(평활 매개변수(smoothing parameter)의 디폴트 값을 가짐)를 사용하여, R에서 연속(continuous), 이항(binary) 및 카운트(count) 반응의 GAM을 적합화시켰다. GAMs이 원래 일반화 선형 모델(GLMs; generalized linear model)에서 연속 공변량의 효과를 평활화시키기 위해 개발되었기 때문에, 본 발명자들은 DFS에 대한 이항 반응(즉, 1 = 재발 또는 사망 대 0 = 중도절단)의 GAMs을 룬-폼 PP 데이터로 최적화시켰고, 플롯 함수(plot function)를 사용하여 시각적 검사를 위해 연속 공변량의 평활화된 효과를 플롯화하였다("GAM 플롯"으로 지칭됨). 더욱이, 본 발명자들은 단순 및 복잡 콕스 모델의 DFS 상에서 연속 공변량의 효과를 평활화시키기 위해 생존을 패키지의 coxph 함수 내에서 평활화 옵션 pspline("p-spline 기초를 사용하는 평활화 spline"을 위해)을 명시하였고, R에서 시각적 검사를 위해 연속 공변량의 평활화된 효과를 플롯화하기 위해 텀플롯 함수(termpplot function)를 사용하였다("p-spline 플롯"으로 지칭됨)(Moore, 2016, pp. 84-85). 특히, 본 발명자들은 환자의 3개 하위군, 즉 (1) 대혈관 침범을 갖는 환자, (2) 미세혈관 침범을 갖는 환자, 및 (3) 혈관 침범을 갖지 않는 환자에서 GAM 및 p-spline 평활화 분석을 별도로 수행하여, 이들 하위군에서 연속 공변량(예를 들어 최대 종양의 크기)의 불균질한 비선형 효과를 검출하였다. 마지막으로, 임의의 모델 또는 데이터 문제점을 발견하기 위해, 잔차 분석을 위한 회귀 진단, 영향 사례의 검출, 및 다중공선성(multicollinearity) 평가의 통계 툴을 적용하였다. 연속 공변량에서 10 이상의 분산 팽창 인자(VIF; variance inflating factor) 또는 범주 공변량에서 2.5 이상의 VIF는 적합화된 콕스 모델에서 일부 공변량 중에서 다중공선성 문제점의 발생을 가리킨다.

[0070] 항-HBV 약물은 아데포비르, 아데포비르 디피복실, 엔테카비르, 라미부딘, 텔비부딘, 테노포비르 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0071] 항-HCV 약물은 리바비린, 페그인터페론, 페그인터페론 알파-2A, 페그인터페론 알파-2B 및 폐결화된 인터페론 알파-2A, 파리티프레비르(Paritaprevir), 시메프라비르(Simepravir), 그라조프레비르(Grazoprevir), 라디스파비르(Ladispavir), 옴비타스비르(Ombitasvir), 엘바사비르(Elbasavir), 소포스부비르(Sofosbuvir), 에디파스비르(Edipasvir), 비에키라 팩(Viekira Pak), 리토나비르(Ritonavir) 및 다클라타스비르(Daclatasvir)로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0072] 결과

[0073] 수술적 절제 후 간염 바이러스-관련 HCC를 갖는 727명의 스크리닝된 환자 중에서, 520명을 무작위화하였다. 이러한 다국적 III상 RCT에서 연구 조사자들은 시험을 수행하기 위해 코호트에서 종사하는 대만, 대한민국, 홍콩 및 중국의 HCC 전문가인 최대 138명의 의사 및 외과의를 포함하였다. 음성 중단 경계(negative stop boundary)가 2014년 7월 27일에 예정된 중간 분석에 도달하였기 때문에, 이러한 RCT를 2015년 1월에 조기 종료하였다. 그러나, 모든 연구 환자는 그 때에 이미 PI-88 또는 플라시보로 최대 12개월의 기간 동안 치료를 받고 있었다. 따라서, 안전성 평가 및 ITT 효능 분석을 위한 환자의 수는 여전히 각각 518명 및 519명의 원래 목표에 도달하였다(도 1).

[0074] 효능 분석

[0075] A. ITT 분석

[0076] 총 159개의 중심 이미지 판독은 ITT 효능 평가를 할 수 있는 사건을 확인시켜 주었다. 이중에서, 85개 및 74개가 각각 PI-88 군 및 플라시보 군에 있었다. 표 1(도 6a 내지 6c)에 열거된 바와 같이, 기준선 인구학적 및 임상적 특징은 모두 ITT 집단(n = 519)에서 치료 군과 플라시보 군 사이에서 균형을 이루었다. PI-88 군과 플라시보 군 사이에서 DFS의 생존 곡선을 통계적 유의성 없이 비교하였다(p = 0.12). ITT 사건 평가에 대한 콕스 비례 위험 분석의 결과는, DFS 기간이 PI-88 군과 플라시보 군 사이에서 유의하게 상이하지 않았음을 보여주었다(추정 위험비 [HR] : 1.26, 95% 신뢰 구간 [CI] : 0.92 내지 1.72, p = 0.15, 도 2a). 연구 부위에서 국소 이미지징

평가를 기초로 한 유사한 카플란-마이어 DFS 곡선은 도 2b에 예시되어 있다.

[0077] 이 시험에서, 재발까지의 시간은 DFS 기간과 동일하였는데, 왜냐하면 어떠한 환자도 선행(preceding) 종양 재발 없이는 사망하지 않았기 때문이다. OS에 관하여, PI-88 군에서 3개 및 플라시보 군에서 4개를 포함하여 7개의 사망 사례가 보고되었다. 종양 OS는 어떠한 치료군에서도 도달하지 않았다. OS에 미치는 PI-88의 어떠한 유의한 치료 효과도 관찰되지 않았다.

[0078] B. PP 분석

[0079] 총 426명의 환자가 PP 분석에 적격이었다. 표 2(도 7a 내지 7c)에 열거된 치료군의 일변량 분석의 결과는 PP 데이터(n = 426)에서 플라시보를 받는 환자(n = 229, 53.76%)와 PI-88을 받는 환자(n = 197, 46.24%) 사이에서 기준선 인구학적 및 임상적 특징의 비교 가능성을 확인시켜 준다. 2개 군에 대한 생존 곡선의 카플란-마이어 추정치를 도 3a에 플롯화한다. 혈관 침범 하위군의 일변량 분석의 결과는 PP 데이터(n = 426)에서 대혈관 침범을 갖는 환자(n = 26, 6.10%), 미세혈관 침범을 갖는 환자(n = 175, 41.08%) 및 혈관 침범을 갖지 않는 환자(n = 225, 52.82%) 중에서 많은 기준선 인구학적 및 임상적 특징에서 비교 불가능성(incomparability)을 드러내었다. 또한, (1) 대혈관 침범, (2) 미세혈관 침범, 또는 (3) 혈관 침범 없음을 가진 2개 군, 플라시보 및 PI-88에 대한 생존 곡선의 카플란-마이어 추정치를 각각 도 3b, 3c 및 3d에 플롯화한다. 60주의 연구 기간 후 PI-88을 받은 환자의 상대적으로 편평한 생존 곡선(도 3c)은, PI-88이 미세혈관 침범을 갖는 환자의 DFS에 흔히 않은 "잠복 효과"를 가졌음을 제안하였다.

[0080] 표 3(도 8)에 제시된 바와 같이, DFS의 콕스 모델을 적합화함으로써 다변량 분석을 수행하였으며, 여기서, DFS에 미치는 인구학적 특징, 임상적 HCC 특색, 시간-가변성(time-varying) 항-HBV 약물 용도, 시간-가변성 항-HCV 약물 용도, 및 시간-가변성 PI-88의 조정된 효과를 주의 깊게 검사하였다. DFS의 적합화된 콕스 모델에서 다른 공변량의 효과에 대해 조정한 후, PI-88을 받고 PI-88의 마지막 사이클의 종료로부터의 누적 시간이 16주 초과인 환자는 재발 또는 사망의 위험이 미세혈관 침범 하위군에서 플라시보를 받은 환자보다 87.22% 더 낮았다(HR = 0.1278, 95% CI: 0.0168 내지 0.9727, p = 0.0470).

[0081] 도 4a는 무작위화 후 종양 수, 병리학적 분화, 차일드-푸 점수, 대혈관 침범, 종양 크기, 및 항-HBV 또는 항-HCV 약물 용도에 대해 조정된, 미세혈관 침범을 갖는 환자의 DFS 곡선을 예시하며, 이들 환자의 종양 재발 또는 사망까지의 시간은 24주 초과였다. 상태 사건은 종양 재발 또는 임의의 원인으로 인한 사망으로서 정의되며; 시간은 연구 기간 동안 무작위화로부터 종양 재발 또는 임의의 원인으로 인한 사망까지의 주(week)로 정의되고; 군은 PI-88 또는 플라시보이다. PI-88은 1-년 치료를 완료한 후 종양 재발에 대해 유의한 보호 효과를 발휘하였다(HR = 0.2068, p = 0.0404). 도 4b는 PI-88을 받은, 혈관 침범을 갖지 않는 환자에 대해 유사한 카플란-마이어 곡선을 실증한다. 도 4c에서, 도 4a 및 4b는 용이한 비교를 위해 동일한 X 및 Y 등급에서 겹쳐진다.

[0082] 도 5는 연구 약물을 52주의 기간 동안 투여한 후, 미세혈관 침범을 갖는 환자의 하위군에서 무파르포스타트(PI-88)의 강한 보호 효과를 보여준다. X 축의 단위는 주(week)로 나타낸 시간이다. X 축 상의 숫자는, "미세혈관 침범을 갖는 환자에서 무파르포스타트의 마지막 사이클의 종료로부터의 누적 시간(주)"을 나타낸다. Y 축에 대해, P는 종양 재발 또는 사망의 확률이고, 로짓(Logit)(P) = $\log [P/(1 - P)]$ 이다. 관찰 수는 16536이었으며, 이는 카운팅 프로세스 스타일의 유입을 사용하여 원래의 PP 데이터로부터 재구성되었다. 미세혈관 침범을 갖는 환자에 대해, 무파르포스타트 치료의 마지막 사이클의 종료 후 16.461주째에, 종양 재발 또는 사망의 확률은 종양 재발 또는 사망이 없는 확률보다 낮았다. 다시 말해, 종양 재발 또는 사망이 없는 확률에 대한 종양 재발 또는 사망의 확률의 비는 시간(무파르포스타트의 마지막 사이클의 종료로부터의 누적 주(week))에 따라 감소한다.

[0083] 안전성 프로파일

[0084] 총 518명의 환자가 적어도 하나의 용량의 PI-88(n = 258) 또는 플라시보(n = 260)를 받았다. 시험의 종료 시, 346명의 환자는 마지막 사이클(즉, 사이클 13)에서 치료를 완료하였다. 플라시보 군에서는 더 많은 환자(187/260, 71.9%)가 PI-88 군(159/258, 61.6%)의 환자보다 사이클 13에서 연구 치료를 완료하였다. 플라시보 군에서 평균 치료 기간(42.16주)은 PI-88 군(38.57주, p = 0.0210)보다 유의하게 더 높았다. 치료 순응도($\geq 80\%$)는 플라시보 군에서 96.2%(250/260)이었고, PI-88 군에서 88.8%(229/258)이었다.

[0085] 표 4(도 9a 내지 9b)에 열거된 바와 같이, PI-88 군에서 152명(58.9%)의 환자 및 플라시보 군에서 51명(19.6%)의 환자가 적어도 하나의 부작용(AE)을 보고하였으며, 이러한 부작용은 연구 치료와 관련이 있는 것으로 여겨졌다. 신체 기관별 분류에 따르면, 최고 발생률(incidence)을 갖는 치료-관련 AE는 대체로 일반적인 장애 및 투여 부위 조건과 관련있었고(PI-88: 31.4%, 플라시보: 4.6%), 모든 AE는 중증도(severity) 측면에서 경증 또는

중등도였다. 최고 전체 발생률을 갖는 치료-관련 AE는 탈모였으며, 이러한 탈모는 PI-88 군에서 58명(22.5%)의 환자 및 플라시보 군에서 4명(1.5%)의 환자에서 보고되었고, 뒤이어 저하된 혈소판 수였으며, 이러한 저하된 혈소판 수는 PI-88 군에서 36명(14.0%)의 환자 및 플라시보 군에서 10명(3.8%)의 환자에서 보고되었고, 다음으로 주사 부위 혈종이었으며, 이러한 주사 부위 혈종은 PI-88 군에서 33명(12.8%)의 환자 및 플라시보 군에서 7명(2.7%)의 환자에서 관찰되었다.

[0086] 연구 군에서 어떠한 환자도 시험 요법 기간 동안 치명적인 AE를 경험하지 않았다. 그러나, 추적 조사 방문 동안 7명의 환자가 사망하였다. 이들 중에서, 3명의 환자는 PI-88 치료 군에 있었으며, 4명의 환자는 플라시보 군에 있었다. 7명의 환자 모두의 사망 원인은 종양 재발과 관련이 있으나 시험 요법과는 관련이 없는 것으로 확인되었다.

[0087] 30명(11.6%)의 환자가 34 사례의 치료 응급 중증 부작용(SAE)을 보고하였으나, 2 사례만 가능하게는 약물과 관련있었다. 이들 중에서, 15 사례의 치료 응급 SAE를 경험한 15명(5.8%)의 환자는 플라시보 군에 있었으며, 이전의 시험과 비교하여 연구에서 어떠한 새로 관찰된 안전성 신호가 발생하지 않았다. PI-88 치료군에서 2명의 환자가 치료-관련 SAE를 경험하였다. 1명의 환자는 등급 3 급성 심근 경색의 1 사례를 가졌고, 또 다른 환자는 등급 3 구음 장애(dysarthria)의 사건을 가졌으며, 이들 둘 다는 가능하게는 연구 약물과 관련있는 것으로 간주되었다.

[0088] 플라시보-치료 환자(7/260, 2.7%)와 비교하여 더 높은 비율의 PI-88-치료 환자(13/258, 5.0%)가 등급 3 또는 4의 AE, 예컨대 혈소판 수의 저하를 경험하였다. HIT인 것으로 임상적으로 의심되는 사례가 5개 있었으나, 오로지 1 사례만 HIT와 유사한 것으로 여겨졌으나 최종 증거는 없었다.

[0089] 결론적으로, 현재의 시험은 HCC의 치유적 절제 후 보조제로서 PI-88의 임상 효능을 조사하였고, 이러한 계획이 수술 후 종양 재발을 감소시킬 수 있는지 평가하였다. ITT-관련 카플란-마이어 분석의 결과는, DFS가 독립적(중심) 또는 의존적(국소) 평가에서 플라시보 군과 PI-88 군 사이에서 유의하게 상이하지 않았음을 드러내었다. 효능 조점을 달성하기 위한 연구의 실패는 하기 이유에 기인할 것이다. 첫째, 본 발명자들은, 작은 시료 크기로 인해 환자 선택 및 임상 효능에 단지 제한된 단서를 제공한 이전의 II상 HCC 시험으로부터 본 발명자들의 가정을 수행하였다. 이러한 상황 하에, 대혈관 침범, 대형(large) 종양 부담(tumor burden)(예를 들어 다수의 종양, 종양 크기 > 10 cm, 및 종양 분화의 역형성)과 같은 몇 가지 결정적인 음성 인자가 시험에서 배제되거나 통제되지 않았다. 따라서, 시험에서 비특이적인 환자의 동원은 연구 집단에 미치는 PI-88의 잠재적인 이득 효과를 심각하게 희석시켰다. 둘째로, 암세포 분화, 상이한 질병 단계 및 다양한 불균질한 간 발암성(hepatocarcinogenesis)을 포함하는 HCC 종양 미세환경의 복잡성은 연구 집단에서 다양한 효과를 유발할 수 있다. 셋째로, 항바이러스 뉴클레오사이드 유사체의 수반 용도는 PI-88의 효능을 무색하게 만들 수 있다.

[0090] PI-88의 강한 보호 효과는, 연구 약물을 52주의 기간 동안 투여하였을 때 미세혈관 침범을 갖는 환자의 하위군에서 확인되었다(도 5). 이러한 확인은, PI-88이 종양 미세환경을 안정한 상태로 조정함으로써 임상적 이득을 제공하고, 약물이 장기간 동안 투여된다면 간내 종양 재발이 실질적으로 감소될 수 있음을 제안한다.

[0091] 수술적 절제 후 HCC의 표준 치유로서, 항-HBV 약물의 용도는 본 발명자들의 연구에서 검출 가능한 HBV 바이러스 부하(viral load)를 갖는 환자에 대해 권장되었다. 도 10은, 약물을 60주의 기간 동안 투여한 후, 혈관 침범을 갖지 않는 환자의 하위군에서 항-HBV 약물의 지연된 보호 효과를 보여준다. X 축의 단위는 주(week)로 표현한 시간이다. X 축 상의 숫자는 "무작위화 후 항-HBV 약물 치료의 누적 주 - 각각의 사건 시간 전 28일"을 나타내며, 이는 무작위화 후 약물을 취한 첫날로부터 DFS의 각각의 독특한 사건 시간까지의 누적 약물 일수를 주로 정의된 것이지만, DFS의 각각의 독특한 사건 시간 전 항-HBV 약물의 "잠복 기간" 또는 "인큐베이션 기간"으로서 28일의 사전명시된 시간 지연 이내의 약물 용법은 무시한다. Y 축에 대해, P는 종양 재발 또는 사망의 확률이고, 로짓(P) = $\log [P / (1 - P)]$ 이다. 관찰 수는 16535이었으며, 이는 카운팅 프로세스 스타일의 유입을 사용하여 원래의 PP 데이터로부터 재구성되었다.

[0092] 혈관 침범을 갖지 않는 환자에 대해, 무작위화 후 항-HBV 약물 치료의 61.22주 - 각각의 사건 시간 전 28일에서, 종양 재발 또는 사망의 확률은 종양 재발 또는 사망이 없는 확률보다 낮았다. 다시 말해, 종양 재발 또는 사망이 없는 확률에 비해 종양 재발 또는 사망의 확률의 비는 시간에 따라 하락한다(무작위화 후 항-HBV 약물 치료의 누적 주 - 각각의 사건 시간 전 28일).

[0093] 표 3에 제시된 바와 같이, 항-HBV 약물은 장기간(예를 들어 60주 초과) 동안 사용된다면 종양 재발에 보호 효과를 갖지만; 항-HBV 약물은 주로, 혈관 침범을 갖지 않는 환자에게 효과를 발휘한다. 연구는, 항-HBV 치료, 특히

뉴클레오사이드 유사체가 HBV-관련 HCC 환자에서 치유 치료 후 종양 재발의 위험을 감소시킬 수 있음을 제안하였다. 그러나, 이러한 연구의 결과는, 보호 효과가 혈관 침범을 갖지 않는 환자의 특이적인 하위군에 대해서만 발휘되었고, 항-HBV 약물의 보호력은 PI-88의 보호력보다 낮음을 가리켰다.

[0094] 본 발명에서, 시변 공변량과 함께 콕스 비례 위험(즉, 콕스 모델)을 사용하여, 미세혈관 침범을 갖는 환자에 대한 치료 효과를 추가로 조사하였다. 그 결과는, PI-88이 치료 과정에서 후기에 재발에 대해 이의 보호 효과를 발휘하기 시작하는 것으로 나타났음을 드러내었다. 도 4a는 52주 초과 동안 치료를 받은 미세혈관 침범을 갖는 환자의 하위집합(subset)에서 양성 PI-88 보호 효과를 도시한다(HR = 0.2068). 도 3c 내지 3d 및 4b의 확인에 따르면, 75주 후 PI-88 연구 군에서 재발은 거의 없었다. 이러한 결과는, PI-88이 이미 공지된 헤파라나제 저해 및 항혈관신생 효과 이외의 불확정된(undefined) 생화학적 또는 면역학적 작용 방식을 가짐을 강하게 실증하였다. PI-88은 종양 미세환경에 대해 예상치 못한 조정 효과를 발휘하고, 이는 다양한 암 치료를 위해 면역 체크포인트 저해제(ICI) 효과와 더불어 증강 역할을 발휘하는 가능성이 있다. 따라서, 면역 체크포인트 저해제(ICI)와 조합된 PI-88은 암 요법에서 유망한 잠재성을 가질 수 있다.

[0095] 시험에서, 대부분(37% 초과)의 종양 재발은 수술 후 6개월 이내에 발생하였다. 24주 이내에서의 조기 재발은 수술적 절제 후 잔여 미세전이 또는 위성 전이(satellite metastasis)로 인한 것일 것이다. 조기 재발이 다른 통제된 공변량과 함께 분석으로부터 정교하게 배제된다면, 잔여 환자의 카플란-마이어 생존 곡선은 PI-88 군쪽으로 더 선호하게 되었을 것이다(도 4a). PI-88은 세포독성이 아니라 세포정지 작용 기전을 갖는 작용제이고, 이미 간에 존재하며 이미징에서 보이지 않거나 생화학적 시험에 의해 검출 불가능한 작은 암 초점(cancer foci)을, 이들 암 초점이 수술 후에도 간 조직에 잔류한다면 PI-88에 의해 만장일치로(unanimously) 근절시킬 수 있음을 예상하는 것은 불합리적이다. 이들 극미한 HCC 잔여물은 수술 후 곧 2차 성장의 초점이 될 수 있는데, 왜냐하면 부분 간 절제술 자체가 HCC의 발암성을 가속화시키는 데 있어서 중대한 역할을 할 수 있기 때문이다. 수술 후 간 내의 잔여 암 초점의 성장을 억제시키는 데 대한 무능력은 아마도, 이 연구에서 PI-88이 DFS에서 이득을 실증하는 데 실패한 이유들 중 하나이다. 그러나, 시험에서, 전체 1-년, 2-년 및 3-년 DFS율은 각각 73%, 66% 및 58%였으며, 이는 지금까지 대부분의 다른 HCC 메타-분석에서 보고된 생존 결과와 유사함을 확인한 것은 고무적이다.

[0096] 본 발명에서, 대부분의 재발은 수술 후 초기에 발생하였다. 이러한 결과가 DFS 분석에 유의한 영향을 갖기 때문에, 이는 수술 후 HCC 환자에 대한 보조 요법의 효능을 입증하기 위한 임의의 임상 연구에 대해 위험한 장애물을 불가피하게 생성한다. 치유 의도를 갖는 HCC 수술이 간에서 모든 암 초점의 완전 제거(total removal)를 목표로 하더라도, 상기 수술은 단지 기술적으로 및 방사선학적으로 검출 가능하고 기술적으로 실행 가능한 암 초점을 절제할 수 있을 뿐이다. 암세포의 보이지 않거나 검출 불가능한 미세클러스터(microcluster)는 절제를 받은 주요 종양의 외부에 이미 확산되었을 수 있다.

[0097] 본 발명의 발견은 하기와 같다. 첫째, PI-88과 같은 미세환경-변형제는 수술 후 최소의 잔여 종양에 대해서만 작용할 것이며; 따라서, 이러한 기준에 보다 양호하게 적합한 환자의 신중한 선택이 결정적이다. 둘째, 수술 시에는 존재하지 않지만 1차 종양과는 독립적으로 어디에서나 발생하는(드 노보) 재발로부터 치유 수술 후 잔여 암 초점에 이차적인 재발을 분리하기 위해, 재발의 보다 정교한 명증(clarification)이 필요할 수 있다. 셋째, 수술 후 초기 재발(예를 들어 6개월 이내의 재발)을 배제하는 것이 합리적인 계획이어야 하며, 왜냐하면 이들 재발은 약물 효과 자체에 대한 결과보다는 수술 결과와 더 관련있을 수 있기 때문이다.

[0098] 결론적으로, DFS가 전체 PI-88 치료군에서 향상되지 않았더라도, PI-88은 절제된 시료의 조직학에서 미세혈관 침범을 갖는 환자의 하위군(치료받은 집단의 거의 40%를 차지함)에서 DFS 기간을 유의하게 연장시킬 수 있었다. 이러한 환자 군에서, PI-88이 연장된 기간(예를 들어 52주 초과) 동안 투여된다면, 종양 재발 보호 효과는 유의하게 되었다. 한편, 절제된 시료의 조직학에서 혈관 침범을 갖지 않는 환자의 하위군(치료받은 집단의 50% 초과를 차지함)에서 DFS 기간은 소정의 기간(예를 들어 60주 초과) 동안 항-HBV 약물을 투여함으로써 연장될 수 있었다. 그러나, 절제된 시료의 조직학에서 대혈관 침범을 갖는 환자의 하위군(치료받은 집단의 10% 미만을 차지함)의 경우, PI-88 또는 항-HBV 약물 중 어느 것도 DFS 기간을 유의하게 연장시킬 수 없었다. 종합하자면, 본 발명은, HCC 환자의 혈관 침범의 특징화가 예후에서 의미 있을 뿐만 아니라 간 절제 후 환자의 기대 수명을 연장시키기에 효과적인 약제를 선택하는 데에도 중대함을 보여주었다.

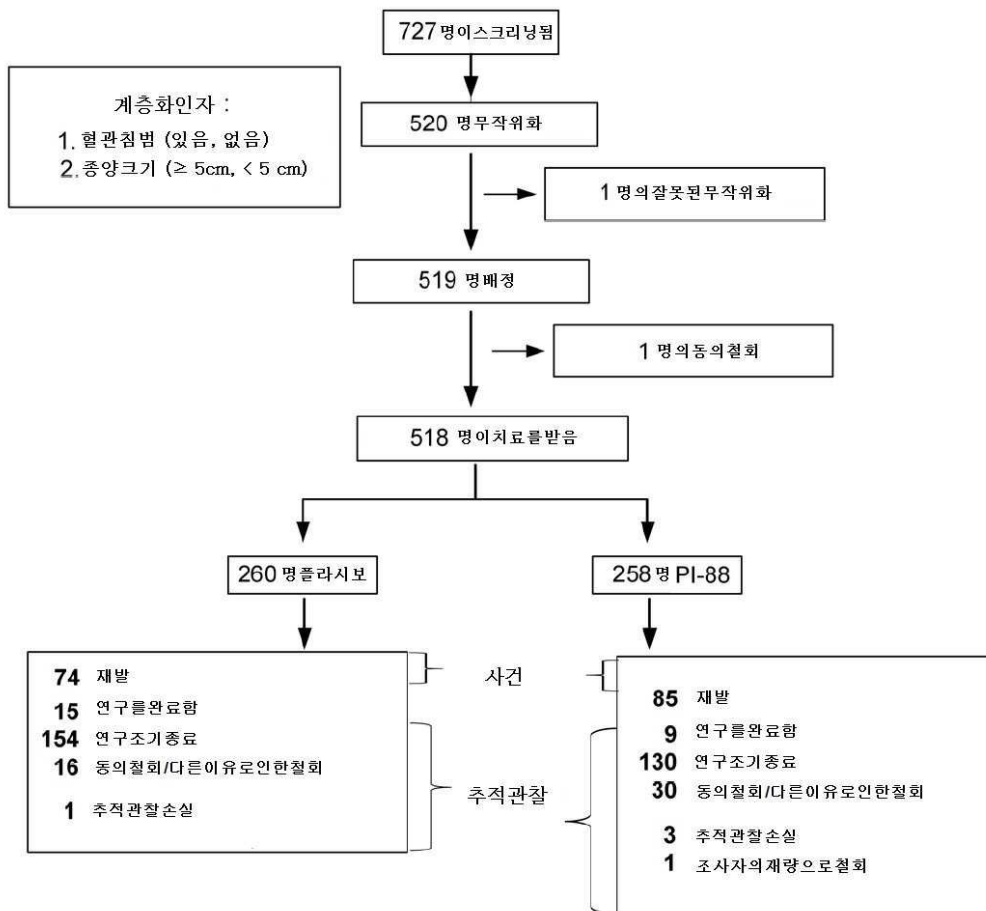
[0099] 부가적으로, 종양 미세환경 조정에 역할을 하는 헤파라나제 및 다른 성장 인자에 대한 최근의 증가하는 지식을 이용하여, 본 발명은 또한, 향후 HCC 시험을 위한 단일 요법으로서 또는 다른 항암제와 조합된 PI-88의 잠재성을 가리켰다.

[0100] 본 발명의 예시적인 실시형태의 상기 설명은 예시 및 설명을 목적으로 제시되었을 뿐이고, 배제적이거나 본 발명을 개시된 정교한 형태로 제한하려는 것이 아니다. 많은 변형 및 변화가 상기 교시의 측면에서 가능하다.

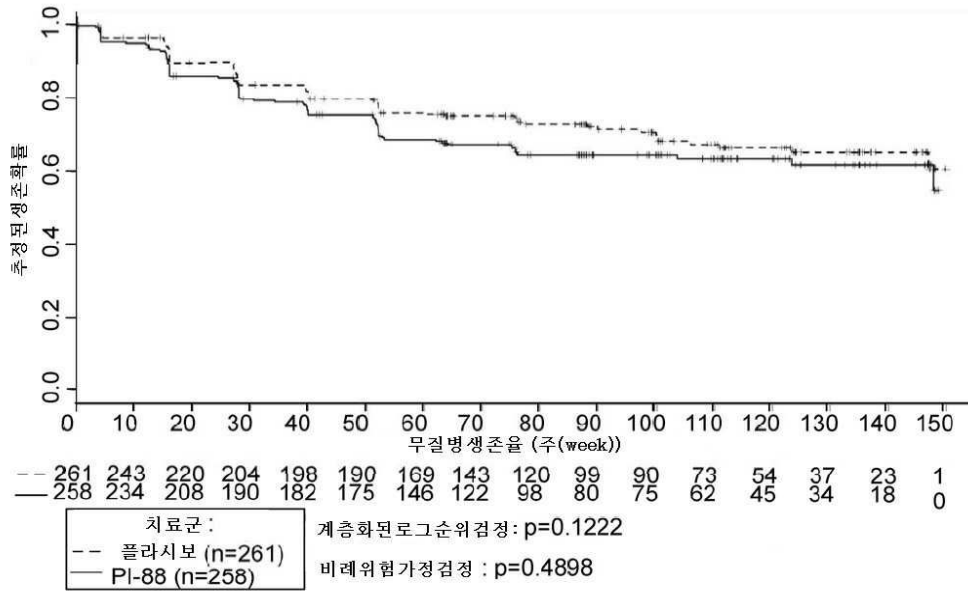
[0101] 대안적인 실시형태는 본 발명의 사상 및 범위로부터 벗어나지 않으면서 본 발명이 속한 당업계의 당업자에게 명백해질 것이다. 이에, 본 발명의 범위는 상기 상세한 설명 및 그 안에서 기재된 예시적인 실시형태보다는 첨부된 청구항에 의해 정의된다. 특히, 특허 출원 및 다양한 공개를 포함할 수 있는 일부 참조문헌이 본 발명의 상세한 설명에서 인용되고 고찰된다. 본 명세서에서 인용되고 고찰된 모든 참조문헌은 그 전체가 원용에 의해, 각각의 참조문헌이 개별적으로 원용에 의해 포함된 것과 동일한 정도까지 본원에 포함된다.

도면

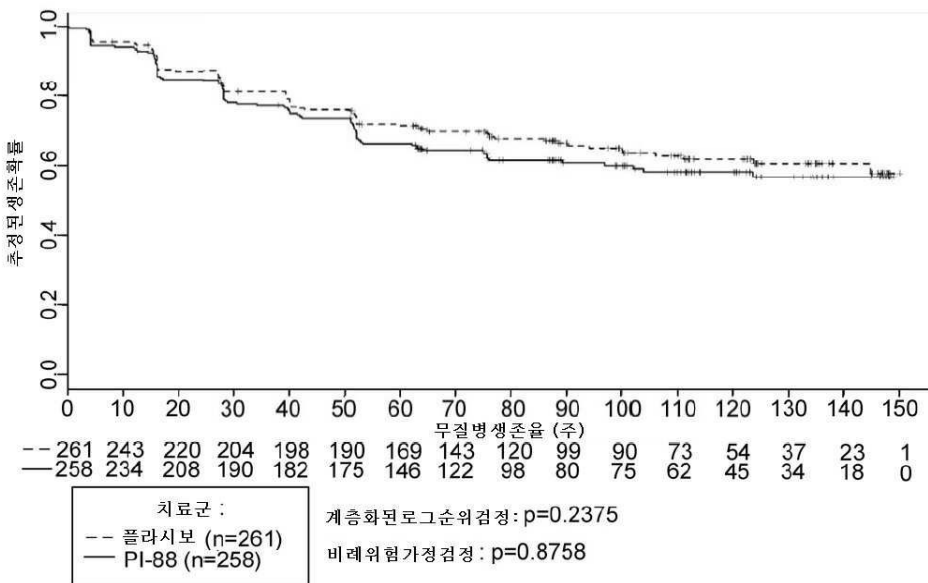
도면1



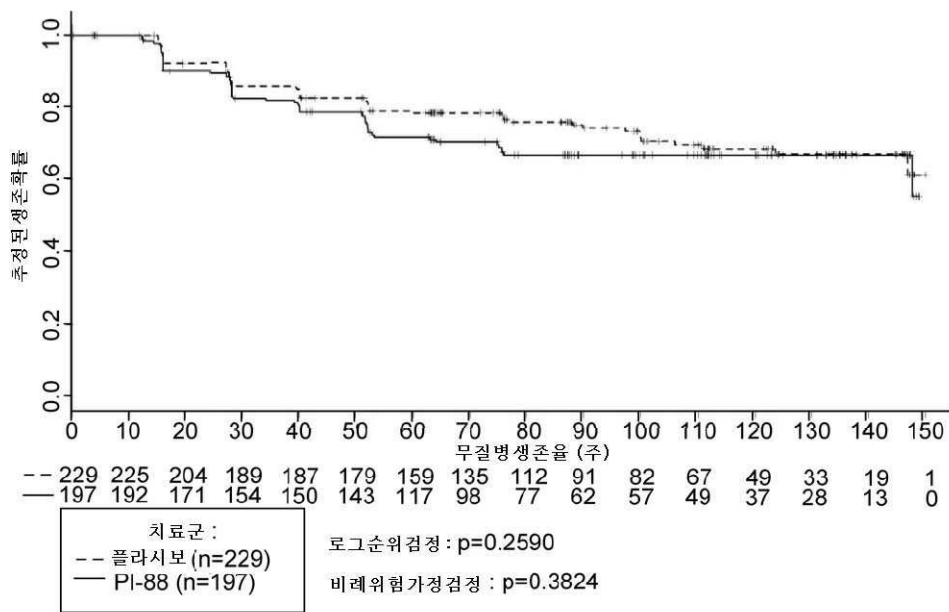
도면2a



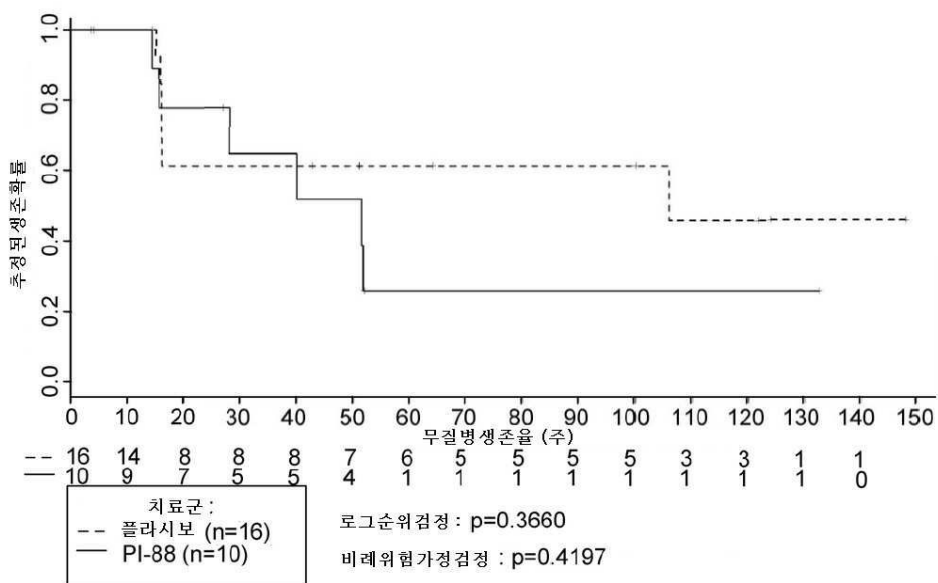
도면2b



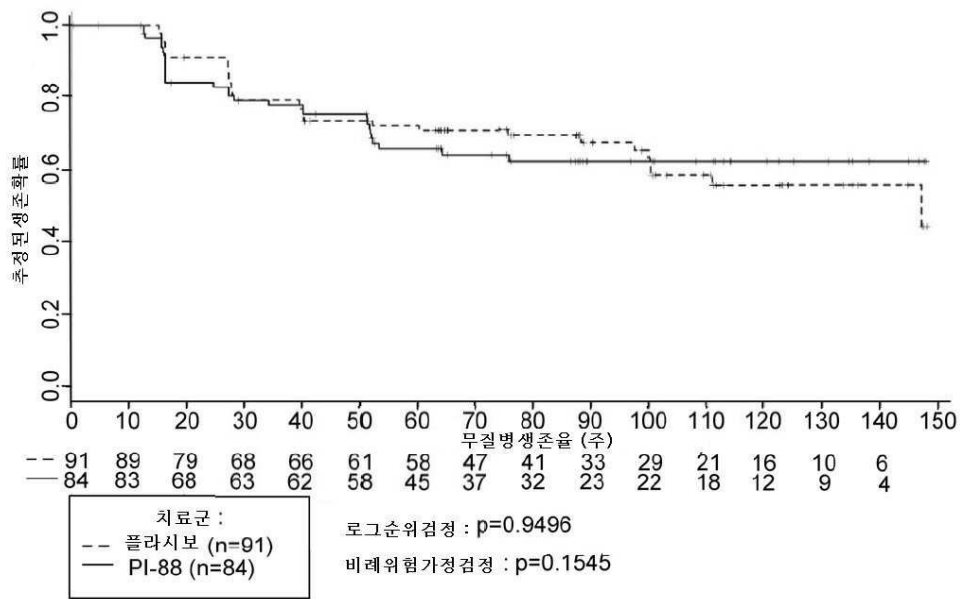
도면3a



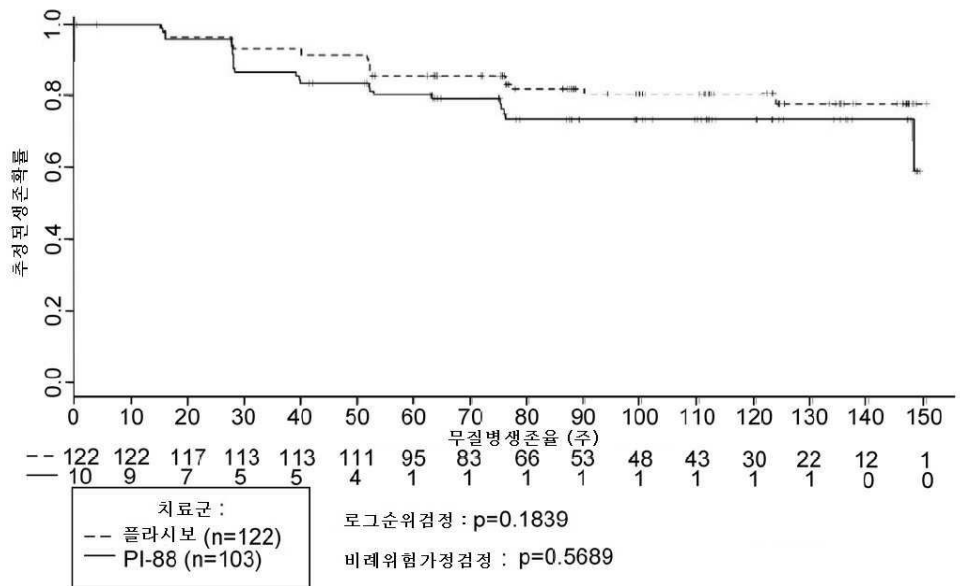
도면3b



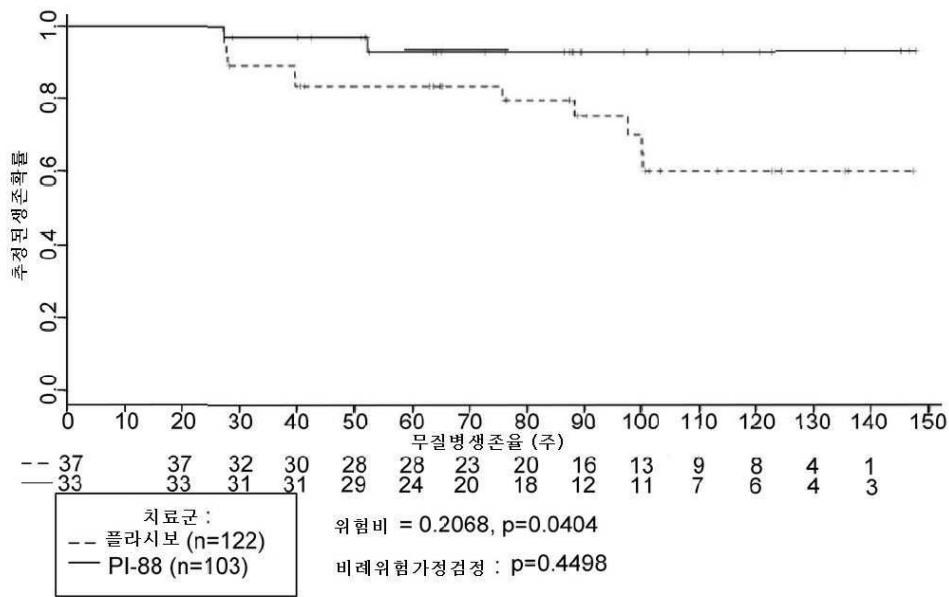
도면3c



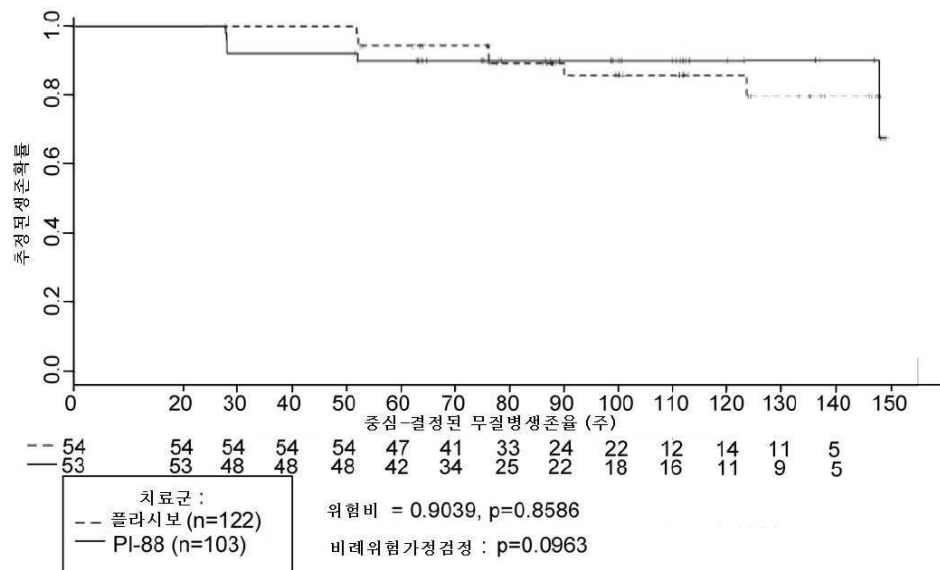
도면3d



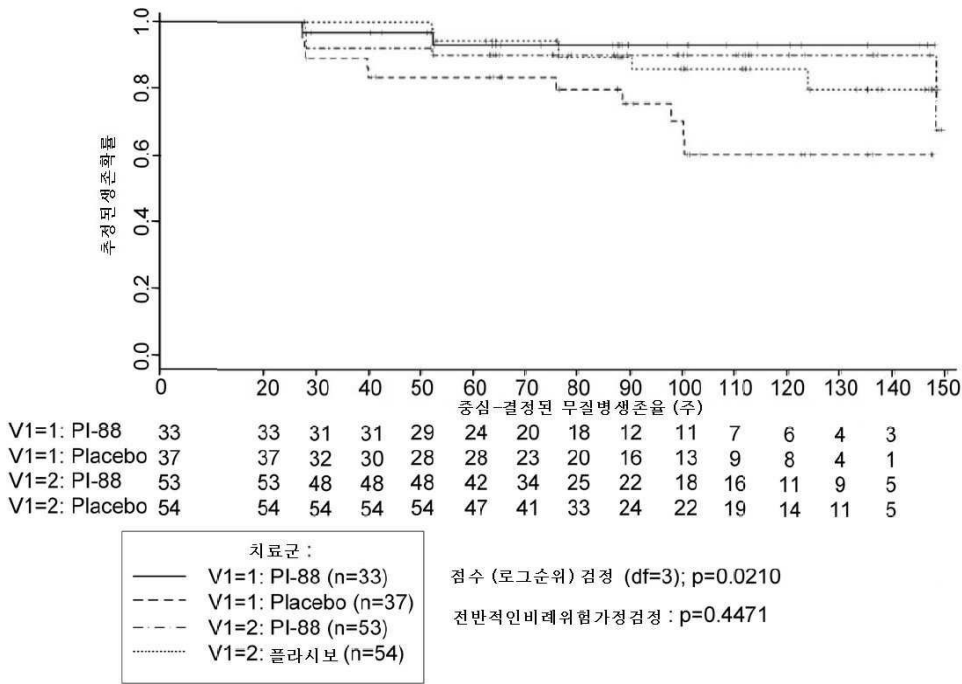
도면4a



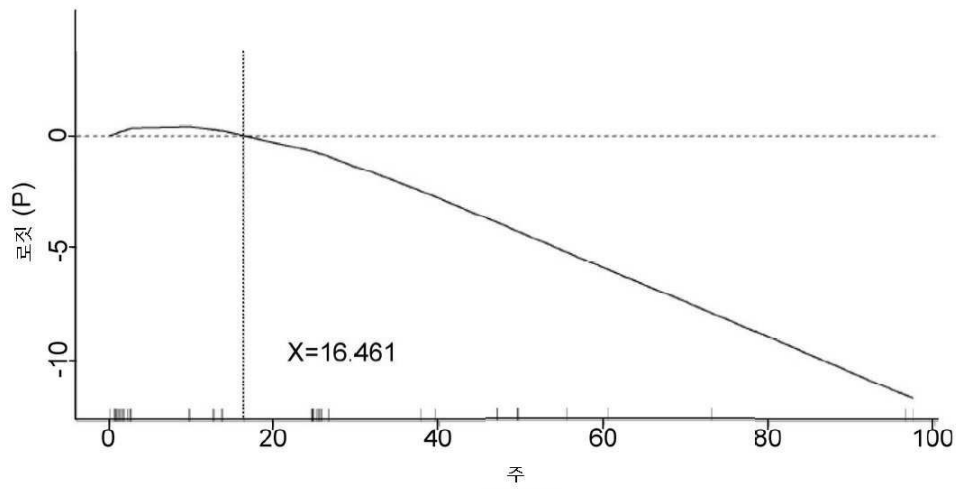
도면4b



도면4c



도면5



도면6a

변수	무파르포스타트			p 값
	플라시보 (n=261)	(PI-88) (n = 258)	총 (n =519)	
혈관침범				0.9301
없음	134(50.0%)	134(50.0%)	268 (51.6%)	
있음	127 (50.6%)	124(49.4%)	251 (48.4%)	
종양크기 ≥ 5 cm				>0.9999
없음	172 (50.1%)	171 (49.9%)	343 (66.1%)	
있음	89 (50.6%)	87 (49.4%)	176 (33.9%)	
무작위화에서의 계층화				0.9637
혈관침범없음및종양크기 < 5 cm	98 (49.2%)	101 (50.8%)	199 (38.3%)	
혈관침범없음및종양크기 ≥ 5 cm	36 (52.2%)	33 (47.8%)	69 (13.3%)	
혈관침범및종양크기 < 5 cm	74(51.4%)	70 (48.6%)	144(27.7%)	
혈관침범및종양크기 ≥ 5 cm	53 (49.5%)	54(50.5%)	107 (20.6%)	
지역				0.4964
1. 대만	138 (53.1%)	122 (46.9%)	260 (50.1%)	
2. 대한민국	96 (47.5%)	106 (52.5%)	202 (38.9%)	
3. 홍콩	3 (33.3%)	6 (66.7%)	9(1.7%)	
4. 중국	24(50.0%)	24(50.0%)	48 (9.2%)	
연령 (세)	55.08 \pm 9.62	54.12 \pm 10.20	54.60 \pm 9.91	0.4802
체중 (kg)	65.96 \pm 10.63	65.83 \pm 10.43	65.90 \pm 10.52	0.9713
키 (cm)	166.48 \pm 7.51	165.68 \pm 7.53	166.08 \pm 7.52	0.2307
체질량지수 (BMI)	23.74 \pm 3.02	23.95 \pm 3.26	23.84 \pm 3.14	0.6613
성별				0.3664
여성	44(45.8%)	52 (54.2%)	96 (18.5%)	
남성	217(51.3%)	206 (48.7%)	423 (81.5%)	
B 형간염				0.1354
없음	25 (41.0%)	36 (59.1%)	61 (11.8%)	
있음	235 (51.4%)	222 (48.6%)	457 (88.2%)	
C 형간염				0.2159
없음	227 (51.4%)	215 (48.6%)	442 (85.3%)	
있음	33 (43.4%)	43 (56.6%)	76(14.7%)	
가장큰외식된종양의크기 (cm)	4.73 \pm 2.89	4.73 \pm 3.22	4.73 \pm 3.05	0.4482
가장큰외식된종양의크기 (3 개범주)				0.9705
< 5 cm	172 (50.1%)	171 (49.9%)	343 (66.1%)	
≥ 5 cm 내지 < 10 cm	66 (51.2%)	63 (48.8%)	129 (24.9%)	
≥ 10 cm	23 (48.9%)	24(51.1%)	47 (9.1%)	
혈관침범 (3 개범주)				0.8337
대혈관침범	22 (55.0%)	18 (45.0%)	40 (7.7%)	
미세혈관침범만	105 (49.8%)	106 (50.2%)	211(40.7%)	
부재(absent)	134(50.0%)	134(50.0%)	268 (51.6%)	
대혈관침범				0.8775
부재	226 (49.7%)	229 (50.3%)	455 (87.7%)	
존재 (간)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (0.6%)	
존재 (문맥)	12 (48.0%)	13 (52.0%)	25 (4.8%)	
존재 (둘모두)	1 (50.0%)	1 (50.0%)	2 (0.4%)	

도면6b

표 1-2				
존재 (결정되지않음)	6 (75.0%)	2 (25.0%)	8(1.5%)	
존재 (기타)	1 (50.0%)	1 (50.0%)	2 (0.4%)	
평가되지않음	13 (54.2%)	11 (45.8%)	24(4.6%)	
미세혈관침범				0.6618
부재	134(50.0%)	134(50.0%)	268 (51.6%)	
존재 (간)	16(61.5%)	10 (38.5%)	26 (5.0%)	
존재 (문맥)	27 (51.9%)	25 (48.1%)	52 (10.0%)	
존재 (혈모두)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	3 (0.6%)	
존재 (결정되지않음)	54(45.8%)	64(54.2%)	118(22.7%)	
존재 (기타)	29 (55.8%)	23 (44.2%)	52 (10.0%)	
종양개수				0.4478
1	235 (51.3%)	223 (48.7%)	458 (88.2%)	
2	20 (41.7%)	28 (58.3%)	48 (9.2%)	
≥3	6 (46.2%)	7 (53.8%)	13 (2.5%)	
종양형태				0.1616
단일결핵(uninodular)및확장≤ 50%	228 (51.7%)	213 (48.3%)	441 (85.3%)	
다결핵및확장≤ 50%	28 (45.2%)	34(54.8%)	62 (12.0%)	
대규모(massive) 또는확장> 50%	4(28.6%)	10(71.4%)	14(2.7%)	
기준선종양의분화				0.0863
양호하게분화됨	20 (60.6%)	13 (39.4%)	33 (6.4%)	
중간정도로분화됨	117(45.0%)	143 (55.0%)	260 (50.2%)	
불량하게분화됨	103 (54.5%)	86 (45.5%)	189 (36.5%)	
역형성	21 (58.3%)	15(41.7%)	36 (7.0%)	
외식된종양의 수술적경계) ≥ 10 mm				0.1149
없음	137 (53.7%)	118(46.3%)	255 (49.2%)	
있음	123 (46.8%)	140 (53.2%)	263 (50.8%)	
총 CLIP 점수				0.1793
0	171 (53.9%)	146(46.1%)	317(61.3%)	
1	64(43.5%)	83 (56.5%)	147 (28.4%)	
2	19 (50.0%)	19 (50.0%)	38 (7.4%)	
3	3 (30.0%)	7 (70.0%)	10(1.9%)	
4	3 (60.0%)	2(40.0%)	5(1.0%)	
차일드푸병기				>0.9999
A	258 (50.2%)	256 (49.8%)	514(99.4%)	
B	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (0.6%)	
수술-전 AFP ≥ 400 ng/ml				0.4814
없음	197 (51.3%)	187 (48.7%)	384(74.3%)	
있음	63 (47.4%)	70 (52.6%)	133 (25.7%)	
수술-후 AFP > 20 ng/ml				0.1642
없음	199 (52.2%)	182 (47.8%)	381 (73.4%)	
있음	62 (44.9%)	76 (55.1%)	138 (26.6%)	
문맥정맥혈전증				0.8770
없음	238 (50.4%)	234(49.6%)	472 (91.3%)	
있음	22 (48.9%)	23 (51.1%)	45 (8.7%)	
수술-전차일드푸상태				0.9645
5	242 (50.3%)	239 (49.7%)	481 (93.0%)	
6	16 (48.5%)	17(51.5%)	33 (6.4%)	

도면6c

표 1-3

7	1 (50.0%)	1 (50.0%)	2 (0.4%)	
8	1 (100%)	0 (0%)	1 (0.2%)	
수술-후차일드푸상태				0.3516
5	207 (51.1%)	198 (48.9%)	405 (78.0%)	
6	47 (47.0%)	53 (53.0%)	100 (19.3%)	
7	6 (66.7%)	3 (33.3%)	9(1.7%)	
8	1 (20.0%)	4(80.0%)	5(1.0%)	
ECOG 수행점수				>0.9999
0	247 (50.2%)	245 (49.8%)	492 (94.8%)	
1	14(51.9%)	13 (48.1%)	27 (5.2%)	
BCLC 병기				0.3936
병기 A-초기(AI)	147 (50.5%)	144(49.5%)	291 (56.1%)	
병기 A-초기(A2)	5 (35.7%)	9 (64.3%)	14(2.7%)	
병기 A-초기(A3)	3 (100%)	0 (0%)	3 (0.6%)	
병기 A-초기(A4)	6 (40.0%)	9 (60.0%)	15 (2.9%)	
병기 B-중간	75 (49.3%)	77 (50.7%)	152 (29.3%)	
병기 C-진행됨	25 (56.8%)	19 (43.2%)	44(8.5%)	
TNM 병기				0.6639
병기 I	124(51.6%)	116(48.3%)	240 (46.2%)	
병기 II	84(47.5%)	93 (52.5%)	177 (34.1%)	
병기 IIIA	53 (52.0%)	49 (48.0%)	102 (19.7%)	
HCC 질병기간 (주)	2.56 ±2.06	2.93 ±4.49	2.75 ±3.49	0.8066
치유적질제로부터제 1 치료까지 (주)	5.32 ±0.61	5.35 ±0.57	5.34 ±0.59	0.8000
국소무질병생존사건				0.5222
없음	172 (65.9%)	163 (63.2%)	335 (64.5%)	
있음	89 (34.1%)	95 (36.8%)	184(35.5%)	
중심무질병생존사건 (생검보정이있음)				0.2949
없음	187 (71.6%)	173 (67.1%)	360 (69.4%)	
있음	74 (28.4%)	85 (32.9%)	159 (30.6%)	

이 표에서 시료통계는 연속형 변수에 대해 평균 ± 표준 편차로서 제시되고, 범주형 변수에 대해 빈도(퍼센트)로서 제시된다. 통계 검정의 열거된 p 값은 연속형 변수에 대해 윌콕슨 순위합 검정을 사용하고, 범주형 변수에 대해 피셔 정확 검정을 사용하여 계산되었다.

도면7a

표 2-1	무파르포스타트				
변수	플라시보 (n = 229)	(PI-88)\n(n=197)	총 (n =426)	p 값	
혈관침범					0.8463
없음	122 (54.2%)	103 (45.8%)	225 (52.8%)		
있음	107 (53.2%)	94(46.8%)	201 (47.2%)		
중앙크기≥ 5 cm					>0.9999
없음	155 (53.6%)	134(46.4%)	289 (67.8%)		
있음	74(54.0%)	63 (46.0%)	137 (32.2%)		
무작위화에서의계층화					0.9907
혈관침범없음및중앙크기< 5 cm	87 (53.7%)	75 (46.3%)	162 (38.0%)		
혈관침범없음및중앙크기≥ 5 cm	35 (55.6%)	28 (44.4%)	63 (14.8%)		
혈관침범및중앙크기< 5 cm	68 (53.5%)	59 (46.5%)	127 (29.8%)		
혈관침범및중앙크기≥ 5 cm	39 (52.7%)	35 (47.3%)	74(17.4%)		
지역					0.5367
1. 대만	122 (56.7%)	93 (43.3%)	215 (50.4%)		
2. 대한민국	86 (50.0%)	86 (50.0%)	172 (40.4%)		
3. 홍콩	3 (42.9%)	4(57.1%)	7(1.6%)		
4. 중국	18 (56.3%)	14(43.8%)	32 (7.5%)		
연령 (세)	55.02 ±9.79	53.69 ±10.34	54.41 ± 10.06	0.3422	
체중 (kg)	66.19 ±10.85	66.17 ±10.25	66.18 ±10.57	0.8895	
키 (cm)	166.48 ±7.82	166.15 ±7.54	166.33 ±7.69	0.6644	
체질량지수 (BMI)	23.81 ±3.05	23.94 ±3.20	23.87 ±3.12	0.8199	
성별					0.1627
여성	35 (46.1%)	41 (53.9%)	76 (17.8%)		
남성	194(55.4%)	156 (44.6%)	350 (82.2%)		
B 형간염					0.2155
없음	21 (44.7%)	26 (55.3%)	47(11.0%)		
있음	208 (54.9%)	171 (45.1%)	379 (89.0%)		
C 형간염					0.4777
없음	201 (54.5%)	168 (45.5%)	369 (86.6%)		
있음	28 (49.1%)	29 (50.9%)	57 (13.4%)		
가장큰외식된종양의크기 (cm)	4.54 ±2.61	4.50 ±2.93	4.52 ±2.76	0.4482	
가장큰외식된종양의크기 (3 개범주)					>0.9999
< 5 cm	155 (53.6%)	134(46.4%)	289 (67.8%)		
≥ 5 cm 내지< 10 cm	58 (54.2%)	49 (45.8%)	107 (25.1%)		
≥ 10cm	16 (53.3%)	14(46.7%)	30 (7.0%)		
혈관침범 (3 개범주)					0.6441
대혈관침범	16(61.5%)	10 (38.5%)	26 (6.1%)		
미세혈관침범만	91 (52.0%)	84(48.0%)	175 (41.1%)		
부재	122 (54.2%)	103 (45.8%)	225 (52.8%)		
대혈관침범					0.8637
부재	202 (53.3%)	177 (46.7%)	379 (89.0%)		
존재 (간)	1 (50.0%)	1 (50.0%)	2 (0.5%)		
존재 (문맥)	8 (53.3%)	7 (46.7%)	15 (3.5%)		
존재 (둘모두)	1 (50.0%)	1 (50.0%)	2 (0.5%)		

도면7b

표 2-2

존재 (결정되지않음)	5 (83.3%)	1 (16.7%)	6 (1.4%)	
존재 (기타)	1 (100%)	0 (0%)	1 (0.2%)	
평가되지않음	11 (52.4%)	10 (47.6%)	21 (4.9%)	
미세혈관침범				0.9824
부재	122 (54.2%)	103 (45.8%)	225 (52.8%)	
존재 (간)	13 (56.5%)	10 (43.5%)	23 (5.4%)	
존재 (문맥)	20 (55.6%)	16 (44.4%)	36 (8.5%)	
존재 (동모두)	1 (50.0%)	1 (50.0%)	2 (0.5%)	
존재 (결정되지않음)	48 (50.5%)	47 (49.5%)	95 (22.3%)	
존재 (기타)	25 (55.6%)	20 (44.4%)	45 (10.6%)	
종양개수				0.2216
1	208 (55.2%)	169 (44.8%)	377 (88.5%)	
2	15 (40.5%)	22 (59.5%)	37 (8.7%)	
≥3	6 (50.0%)	6 (50.0%)	12 (2.8%)	
종양형태				0.2818
단일결절및확장≤ 50%	203 (55.0%)	166 (45.0%)	369 (86.6%)	
다결절및확장 ≤ 50%	24(48.0%)	26 (52.0%)	50 (11.7%)	
대규모또는확장> 50%	2 (28.6%)	5(71.4%)	7 (1.6%)	
기준선종양의분화				0.0755
양호하게분화됨	19 (67.9%)	9 (32.1%)	28 (6.6%)	
중간정도로분화됨	101 (47.9%)	110(52.1%)	211 (49.5%)	
불량하게분화됨	91 (57.6%)	67 (42.4%)	158 (37.1%)	
역형성	18 (62.1%)	11(37.9%)	29 (6.8%)	
외식된종양의수술적경계) ≥ 10 mm				0.0115
없음	124(60.2%)	82 (39.8%)	206 (48.4%)	
있음	105 (47.7%)	115(52.3%)	220 (51.6%)	
총 CLIP 점수				0.2880
0	155 (57.4%)	115(42.6%)	270 (63.4%)	
1	58 (46.8%)	66 (53.2%)	124 (29.1%)	
2	13 (54.2%)	11 (45.8%)	24 (5.6%)	
3	2 (40.0%)	3 (60.0%)	5 (1.2%)	
4	1 (33.3%)	2 (66.7%)	3 (0.7%)	
차일드푸병기				>0.9999
A	227 (53.7%)	196 (46.3%)	423 (99.3%)	
B	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (0.7%)	
수술-전 AFP ≥ 400 ng/ml				0.4230
없음	179 (54.9%)	147 (45.1%)	326 (76.5%)	
있음	50 (50.0%)	50 (50.0%)	100 (23.5%)	
수술-후 AFP >20 ng/ml				0.2051
없음	182 (55.5%)	146 (44.5%)	328 (77.0%)	
있음	47 (48.0%)	51 (52.0%)	98 (23.0%)	
문맥정맥혈전증				0.4519
없음	215 (54.3%)	181 (45.7%)	396 (93.0%)	
있음	14(46.7%)	16 (53.3%)	30 (7.0%)	
수술-전차일드푸상대				0.8037
5	212 (53.3%)	186 (46.7%)	398 (93.4%)	
6	15 (60.0%)	10 (40.0%)	25 (5.9%)	

도면7c

표 2-3				
7	1 (50.0%)	1 (50.0%)	2 (0.5%)	
8	1 (100%)	0 (0%)	1 (0.2%)	
수술-추치일드푸상태				0.1524
5	180 (52.8%)	161 (47.2%)	341 (80.0%)	
6	43 (55.8%)	34(44.2%)	77 (18.1%)	
7	5 (100%)	0 (0%)	5(1.2%)	
8	1 (33.3%)	2 (66.7%)	3 (0.7%)	
ECOG 수행점수				>0.9999
0	218 (53.8%)	187 (46.2%)	405 (95.1%)	
1	11 (52.4%)	10 (47.6%)	21 (4.9%)	
BCLC 병기				0.7407
병기 A-초기 (A1)	135 (53.6%)	117(46.4%)	252 (59.2%)	
병기 A-초기 (A2)	5 (62.5%)	3 (37.5%)	8(1.9%)	
병기 A-초기 (A3)	2 (100%)	0 (0%)	2 (0.5%)	
병기 A-초기(A4)	4(36.4%)	7 (63.6%)	11(2.6%)	
병기 B-중간	67(54.0%)	57 (46.0%)	124(29.1%)	
병기 C-진행됨	16 (55.2%)	13 (44.8%)	29 (6.8%)	
TNM 병기				0.5849
병기 I	113(56.2%)	88 (43.8%)	201 (47.2%)	
병기 II	74(50.7%)	72 (49.3%)	146 (34.3%)	
병기 IIIA	42 (53.2%)	37 (46.8%)	79 (18.5%)	
HCC 질병기간 (주)	2.53 ±2.05	2.84 ±4.27	2.67 ±3.27	0.6646
치유적절제로부터제 1 치료까지 (주)	5.31 ±0.62	5.37 ±0.57	5.34 ±0.60	0.4161
국소무질병생존사건				0.6795
없음	156 (68.1%)	130 (66.0%)	286 (67.1%)	
있음	73 (31.9%)	67 (34.0%)	140 (32.9%)	
종심무질병생존사건 (생검보정이있음)				0.3909
없음	168 (73.4%)	137 (69.5%)	305 (71.6%)	
있음	61 (26.6%)	60 (30.5%)	121 (28.4%)	

이 표에서 시료통계는 연속형 변수에 대해 평균 ± 표준 편차로서 제시되고, 범주형 변수에 대해 빈도(퍼센트)로서 제시된다. 통계 검정의 열거된 p 값은 연속형 변수에 대해 윌콕슨 순위합 검정을 사용하고 범주형 변수에 대해 피셔 정확 검정을 사용하여 계산되었다.

도면8

표 3 ¹						
공변항	추정치	표준오차	z 값	p 값	위험비	95% 신뢰구간
연령 (세)	0.0199	0.0091	2.1968	0.0280	1.0201	1.0022-1.0384
종양개수: 1 대≥ 2	-1.1233	0.2240	-5.5061	<0.0001	0.2913	0.1878-0.4519
기준선종양의분화: 역형성대양호하계분화됨, 중간경도로분화됨, 또는불형하계분화됨	0.9179	0.2913	3.1512	0.0016	2.5039	1.4148-4.4315
대혈관침범대미세혈관침범또는부재	1.0737	0.3204	3.3511	0.0008	2.9262	1.5616-5.4831
미세혈관침범을갖는환자에서가장큰종양의 크기> 3.978	1.0342	0.2050	5.0441	<0.0001	2.8128	1.8820-4.2039
미세혈관침범을갖는환자에서무파괴모스타 트의마지막사이클의종료이후로부터의 누적시간 > 16.461 주 ³	-2.0578	1.0358	-1.9867	0.0470	0.1278	0.0168-0.9727
혈관침범을갖지않는환자에서가장큰종양의 크기> 11.043 cm	2.0880	0.5216	4.0031	<0.0001	8.0687	2.9029-22.4277
혈관침범을갖지않는환자에서무작위화후항- HBV 약물사용의누적시간 - 각각의사건시간 28 일 ² > 60.376 주 ³	-1.6412	0.7561	-2.1705	0.0300	0.1937	0.0440-0.8529
1. 환자수 = 416, 사건수 = 121, 및관찰수(총-용) = 16,536. 조정된일반화된 R ² = 0.1877>0.15 및 부합성 = 0.7078 (se = 0.0276)>0.7 은 허용 가능한합격합성을 가진다.						
2. 2 개의 시변 공변항 "무파괴모스타트의 마지막 사이클의 종료로부터의 누적시간" 및 "무작위화후항-HBV 약물 사용의 누적시간 - 각각의 사건 시간전 28 일"은 명세서에 정의되어있다.						
3. 연속 공변항의 절경(cutoff) 값은 일반 화기법모델 또는 콕스모델의 평활화된 효과 플롯에 의해 추정되었으므로, 이들 R 에서 p=spline>음션이 있다.						

도면9a

표 4-1	플라시보 (n=260)		무파르포스타트 (PI-88) (n = 258)	
MedDRA SOC 및 우선용어				
적어도 하나의 치료-관련 부작용	51	(19.6%)	152	(58.9%)
일반 장애 및 부위 질환	12	(4.6%)	81	(31.4%)
주사 부위 혈종	7	(2.7%)	33	(12.8%)
주사 부위 출혈	0	(0.0%)	17	(6.6%)
주사 부위 통증	1	(0.4%)	12	(4.7%)
주사 부위 반응	3	(1.2%)	12	(4.7%)
피로	2	(0.8%)	10	(3.9%)
무기력	0	(0.0%)	3	(1.2%)
주사 부위 가려움증	0	(0.0%)	2	(0.8%)
가슴 불편감	0	(0.0%)	1	(0.4%)
주사 부위 홍반	0	(0.0%)	1	(0.4%)
주사 부위 덩어리(mass)	0	(0.0%)	1	(0.4%)
주사 부위 자극 이상	1	(0.4%)	1	(0.4%)
통증	0	(0.0%)	1	(0.4%)
요관성 부종(pitting oedema)	0	(0.0%)	1	(0.4%)
홍반	1	(0.4%)	0	(0.0%)
피부 및 피부 조직 장애	9	(3.5%)	69	(26.7%)
탈모	4	(1.5%)	58	(22.5%)
발진	2	(0.8%)	8	(3.1%)
가려움증	2	(0.8%)	7	(2.7%)
반상 출혈	0	(0.0%)	5	(1.9%)
자반증	0	(0.0%)	4	(1.6%)
모발 텍스처 이상(hair texture abnormal)	0	(0.0%)	2	(0.8%)
두드러기	0	(0.0%)	1	(0.4%)
여드름	1	(0.4%)	0	(0.0%)
조사	19	(7.3%)	62	(24.0%)
혈소판 수가 저하됨	10	(3.8%)	36	(14.0%)
호중구 수가 저하됨	1	(0.4%)	17	(6.6%)
알라닌 아미노 트랜스퍼라제 증가됨	6	(2.3%)	10	(3.9%)
아스파테이트 아미노 트랜스퍼라제 증가됨	5	(1.9%)	7	(2.7%)
백혈구 수가 저하됨	3	(1.2%)	7	(2.7%)
단핵구 수가 증가됨	0	(0.0%)	3	(1.2%)
혈중 빌리루빈이 증가됨	0	(0.0%)	2	(0.8%)
혈중 피브리노겐이 저하됨	2	(0.8%)	2	(0.8%)
알파 1 태아 단백 질이 증가됨	0	(0.0%)	1	(0.4%)
혈중 알부민이 저하됨	0	(0.0%)	1	(0.4%)
혈중 알칼리 포스파타제 증가됨	1	(0.4%)	1	(0.4%)
혈중 락타이트 데하이드로게나제가 증가됨	1	(0.4%)	1	(0.4%)
갈락토-글루타미트 트랜스퍼라제 증가됨	1	(0.4%)	1	(0.4%)
국제 표준화 비율이 증가됨	2	(0.8%)	1	(0.4%)
파브리 D 이항체가 증가됨	1	(0.4%)	0	(0.0%)
B 형 간염 DNA 가 증가됨	1	(0.4%)	0	(0.0%)
프로트롬빈 시간이 연장됨	1	(0.4%)	0	(0.0%)
위장관 장애	6	(2.3%)	16	(6.2%)
메스꺼움	2	(0.8%)	6	(2.3%)
구내염	1	(0.4%)	4	(1.6%)
상복부 통증	1	(0.4%)	2	(0.8%)
설사	2	(0.8%)	2	(0.8%)

도면9b

표 4-2

복부불편감	0	(0.0%)	1	(0.4%)
복수(ascites)	0	(0.0%)	1	(0.4%)
구갈(dry mouth)	0	(0.0%)	1	(0.4%)
소화불량	0	(0.0%)	1	(0.4%)
치은출혈	0	(0.0%)	1	(0.4%)
구강괴양	0	(0.0%)	1	(0.4%)
복통	1	(0.4%)	0	(0.0%)
구토	1	(0.4%)	0	(0.0%)
혈액, 및 림프계장애	2	(0.8%)	14	(5.4%)
혈소판감소증	1	(0.4%)	8	(3.1%)
호중구감소증	0	(0.0%)	5	(1.9%)
백혈구감소증	0	(0.0%)	2	(0.8%)
헤파린-유도혈소판감소증	0	(0.0%)	1	(0.4%)
빈혈	1	(0.4%)	0	(0.0%)
신경계장애	1	(0.4%)	6	(2.3%)
현기증	1	(0.4%)	2	(0.8%)
감각저하	0	(0.0%)	2	(0.8%)
구음장애	0	(0.0%)	1	(0.4%)
두통	0	(0.0%)	1	(0.4%)

도면10

