



등록특허 10-2265952



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년06월16일

(11) 등록번호 10-2265952

(24) 등록일자 2021년06월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/357 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/357 (2013.01)

A61K 31/47 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7001713

(22) 출원일자(국제) 2014년06월26일

심사청구일자 2019년06월25일

(85) 번역문제출일자 2016년01월20일

(65) 공개번호 10-2016-0023816

(43) 공개일자 2016년03월03일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2014/067723

(87) 국제공개번호 WO 2014/208774

국제공개일자 2014년12월31일

(30) 우선권주장

61/839,542 2013년06월26일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

W02012129100 A1*

W02012166899 A2*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

에자이 알앤드디 매니지먼트 가부시키가이샤

일본국 도쿄도 분쿄구 코이시가와 4쵸메 6반 10고

(72) 발명자

노모토, 켄이치

미국, 메사추세츠 024782865, 벨몬트, 워싱턴 스트리트 72

우, 지아이

미국, 메사추세츠 024466537, 브룩클린, 세인트 폴 스트리트 26, #4 아파트

(74) 대리인

양부현

전체 청구항 수 : 총 27 항

심사관 : 최연정

(54) 발명의 명칭 암 치료 병용요법으로서 에리불린 및 렌바티닙의 용도

(57) 요약

본 발명은 암과 같은 과량 세포증식과 관련된 질병을 치료하는데 사용되는 방법 및 조성물을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

암 치료용 병용 요법을 위한 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 (i) 에리불린(eribulin) 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염(salt), 및 (ii) 렌바티닙(lenvatinib) 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염(salt)을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기 암은 원발성 종양(primary tumor)인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 상기 암은 전이성 암인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 상기 암은 고형 종양(solid tumor)인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 7

제 1 항에 있어서, 상기 암은 유방암, 췌장암, 폐암, 대장암, 직장암, 결장암, 난소암, 자궁내막암, 피부암, 전립선암, 뇌암, 두경부암, 간암, 신장암, 방광암, 위암, 혈액암, 림프암, 갑상선암, 골암 및 섬유육종으로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 8

제 1 항에 있어서, 상기 에리불린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 에리불린 메실레이트(eribulin mesylate)인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 9

제 1 항에 있어서, 상기 렌바티닙 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 렌바티닙 메실레이트(lenvatinib mesylate)인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 10

제 1 항에 있어서, 상기 에리불린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 정맥 투여되는 것을 특징으로 하는

약제학적 조성물.

청구항 11

제 10 항에 있어서, 상기 정맥 투여는 1분 내지 약 20분 동안 실시되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 12

제 11 항에 있어서, 상기 정맥 투여는 2분 내지 약 5분 동안 실시되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 13

제 1 항에 있어서, 상기 에리불린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 약 $0.1 \text{ mg}/\text{m}^2$ 내지 약 $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 양으로 투여되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 14

제 13 항에 있어서, 상기 에리불린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 $1.4 \text{ mg}/\text{m}^2$ 또는 $1.1 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 양으로 투여되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 15

제 1 항에 있어서, 상기 에리불린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 21-일 사이클 중 1일 및 8일에 각 1회 투여되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 16

제 1 항에 있어서, 상기 렌바티닙 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 경구 투여되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 17

제 1 항에 있어서, 상기 렌바티닙 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 약 0.1 mg 내지 약 100 mg 의 양으로 투여되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 18

제 17 항에 있어서, 상기 렌바티닙 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 약 4 mg 내지 약 24 mg 의 양으로 투여되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 19

제 1 항에 있어서, 상기 렌바티닙 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 매일 투여되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 20

제 1 항에 있어서, 상기 에리불린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 렌바티닙 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 동시에 또는 순차적으로 투여되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 21

제 1 항, 제4항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 (i) 암 세포 수를 감소시키고; (ii) 종양 부피를 감소시키고; (iii) 종양 감소율(tumor regression rate)을 증가시키고; (iv) 주변 기관으로의 암 세포 침투를 감소 또는 지연시키고; (v) 종양 전이를 감소 또는 지연시키고; (vi) 종양 성장을 감소 또는 억제시키고; (vii) 암 발생 또는 재발을 억제 또는 지연시키고 또는 무질병 또는 무종양(tumor-free) 생존기간을 연장시키고; (viii) 전체적인 생존기간을 증가시키고; (ix) 치료 빈도를 감소시키고; 또는 (x) 암과 관련된 1 또는 그 이상의 증상을 완화시키는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 22

대상(subject)에서 종양 크기를 감소시키는 암 치료용 병용 요법을 위한 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 (i) 에리불린(eribulin) 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염(salt), 및 (ii) 렌바티닙(lenvatinib) 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염(salt)을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 23

대상(subject)에서의 암 치료, 종양 크기 감소 또는 종양에 대한 면역반응의 유도 또는 증가 용도의 키트로서, 상기 키트는 (i) 에리불린(eribulin) 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염(salt), 및 (ii) 렌바티닙(lenvatinib) 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염(salt)을 포함하는 키트.

청구항 24

제 23 항에 있어서, 상기 (i) 에리불린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 (ii) 렌바티닙 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 동시에 또는 순차적으로 투여되는 것을 특징으로 하는 키트.

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

에리불린(eribulin) 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염(salt)을 포함하는, 암을 예방하기 위한 또는 치료하기 위한 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 렌바티닙(lenvatinib) 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염(salt)과 조합하여 투여되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 32

렌바티닙(lenvatinib) 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염(salt)을 포함하는, 암을 예방하기 위한 또는 치료하기 위한 약제학적 조성물로서 상기 조성물은 에리불린(eribulin) 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염(salt)과 조합하여 투여되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 33

제 31 항 또는 제 32 항에 있어서, 상기 에리불린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 상기 렌바티닙 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염은 동시에 또는 순차적으로 투여되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 34

제 31 항 또는 제 32 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에리불린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 에리불린 메실레이트(eribulin mesylate)인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 35

제 31 항 또는 제 32 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 렌바티닙 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 렌바티닙 메실레이트(lenvatinib mesylate)인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

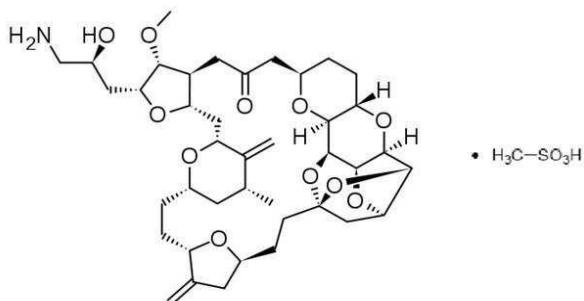
발명의 설명**기술 분야****배경 기술**

[0001] 암은 특정 타입의 비조절성, 악성 세포로 특징지워지는 다양한 질병을 설명하는 용어로 사용된다. 암은 세포를 포함하는 조직에서 시작되며, 진단 시 암이 다른 조직으로 전이되지 않았다면, 외과적 수술, 방사선치료 또는 다른 국소치료방법으로 치료할 수 있다. 그러나 암이 기관의 조직으로부터 전이되었다는 근거가 있는 경우, 일반적으로 다른 치료방법이 사용된다. 실제로, 전이정도를 결정하는 것은 불가능하기 때문에, 치료에 대한 체계적인 접근이 필요하다. 이러한 접근법에는 암세포와 같이 급격히 분열하는 세포의 성장을 억제하는

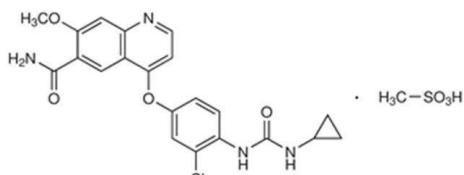
화학요법제의 투여 등이 있다.

할리콘드린 B (Halichondrin B)는 구조적인 복합체인, 대환형(macrocylic) 화합물로서, 해면인 할리콘드리아 오카다이(Halichondria okadai)에서 처음 추출되었으며, 악시넬라 종(Axinella sp.), 파켈리아 카르테리 종(Phakellia carteri sp.) 및 리소덴도릭스 종(Lissodendoryx sp)에서도 추출되었다. 할리콘드린 B의 합성이 1992년 발표되었다(Aicher et al., J. Am. Chem. Soc. 114:3162-3164, 1992). 할리콘드린 B는 인 비트로에서 튜불린 중합,マイ크로튜불 조립, 베타 S-튜불린 교차결합, 튜불린에 대한 GTP 및 빈블라스틴(vinblastine) 결합 및 튜불린-의존성 GTP 가수분해 등을 억제하는 것으로 보여진다. 이러한 할리콘드린 B 분자는 인 비트로 및 인 비보에서 항암 활성을 가진다. 항암활성을 가진 할리콘드린 B 유사체(analogs)는 미국 등록특허 제 6,214,865 호에 개시되어 있다.

에리불린(Eribulin)은 할리콘드린 B의 합성 유사체이고, ER-086526 로도 알려져 있으며, 화합물 번호는 CAS number 253128-41-5 및 US NCI designation number NSC-707389 이다. 에리불린의 메실레이트염(eribulin mesylate, HALAVEN®라는 이름으로 유통되며, E7389로도 알려짐)은 전이치료를 위해 안트라사이클린(anthracycline) 및 탁산(taxane)이 사용되는 적어도 2가지 화학요법을 받았던 유방암 환자 치료를 위해 승인된 약물이다.



E7080 (렌바티닙 메실레이트, lenvatinib mesylate)은 복합 수용체 타이로신 키나아제(예컨대, 신혈관생성 및 종양성장에 관련된 수용체 타이로신 키나아제)의 억제제이다. 복합 수용체 타이로신 키나아제는 VEGF (vascular endothelial growth factor), FGF (fibroblast growth factor), PDGFR α (platelet-derived growth factor receptor α), KIT, 및 RET 원암 유전자 수용체(proto-oncogene receptors)를 포함한다. 상기 화합물은 CAS number 857890-39-2 (또는 417716-92-8)이다. 렌바티닙 메실레이트의 화학 명칭은 4-[3-클로로-4-[[[(사이클로프로필아미노)카르보닐]아미노]페녹시]-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드, 메탄설포네이트(1:1)이다 [4-[3-클로로-4-(N'-사이클로프로필우레이도)페녹실]-7-메톡시퀴놀린-6-카르복사미드, 및 N-{4-[(6-카바모일-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥실-2-클로로페닐]-N'-사이클로프로필우레이아 모노메탄설포네이트로 부르기도 한다]. 렌바티닙 메실레이트의 구조식은 다음과 같다:



방법의 다양성

[반면이 오야]

본 밤에는 예리 불리 및 레반티니의 조합이 혁신되어 하와 호파(예컨대 신년지 호파)를 나타낸다는 것에

기반한다. 따라서 본 발명은 암치료에서 에리불린(또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 예컨대 에리불린 메실레이트) 및 렌바티닙(또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 예컨대 렌바티닙 메실레이트)의 병용투여 및 이들의 치료제로서의 용도에 관한 것이다.

[0011] 따라서 본 발명은 암에 걸렸거나 암에 걸릴 위험성이 있는 피험자(예컨대, 인간 환자)를 치료하기 위한 방법을 제공한다. 본 발명의 방법은 (i) 에리불린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예컨대, 에리불린 메실레이트), 및 (ii) 렌바티닙 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예컨대, 렌바티닙 메실레이트)를 피험자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또한, 본 발명은 피험자 치료를 위한 약제의 용도 및 약제 조제용 물질의 용도를 제공한다. 하기 기재된 모든 방법에 대한 설명은 이러한 용도에 적용될 수 있다.

[0012] 피험자는 암 진단을 받고, 치료를 받거나 치료 후 회복단계를 거칠 것이다. 또한, 암은 원발성 종양, 전이, 및/또는 고형 암이 된다. 암은 유방암, 췌장암, 폐암, 대장암, 직장암, 결장암, 난소암, 자궁내막암, 피부암(예컨대, 멜라노마), 전립선암, 뇌암, 두경부암, 간암, 신장암, 방광암, 위암, 위장암, 혈액암(예컨대, 백혈병), 림프암, 갑상선암, 골암(골육종) 및 섶유육종에서 선택될 수 있다.

[0013] 에리불린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예컨대, 에리불린 메실레이트)은 정맥내 주입되며, 예컨대 약 1분 내지 약 20분동안 또는 약 2분 내지 약 5분동안 투여될 수 있다. 또한, 에리불린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예컨대, 에리불린 메실레이트)은 약 $0.1 \text{ mg}/\text{m}^2$ 내지 약 $20 \text{ mg}/\text{m}^2$, 또는 약 $1.4 \text{ mg}/\text{m}^2$ 또는 $1.1 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 양을 투여할 수 있다. 또한 에리불린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예컨대, 에리불린 메실레이트)은 21일 사이를 중 1일 및 8일 째 하루에 1번 투여될 수 있다.

[0014] 렌바티닙 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예컨대, 렌바티닙 메실레이트)은 예컨대, 약 0.1 mg 내지 약 100 mg , 또는 약 4 mg 내지 약 24 mg 의 양으로 경구투여될 수 있다. 예컨대, 렌바티닙 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예컨대, 렌바티닙 메실레이트)은 메일 투여될 수 있다.

[0015] 에리불린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예컨대, 에리불린 메실레이트), 및 렌바티닙 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예컨대, 렌바티닙 메실레이트)은 동시에 또는 연속적으로 투여될 수 있다.

[0016] 본 발명의 방법에 따른 치료는: (i) 암 세포수를 감소시키고; (ii) 종양 부피를 감소시키고; (iii) 종양 퇴행율을 증가시키고; (iv) 주변 기관(organs)으로의 암세포 침윤을 감소 또는 둔화시키고; (v) 전이를 감소 또는 둔화시키고; (vi) 종양 성장을 감소 또는 억제시키고; (vii) 암 발생 및/또는 재발을 억제 또는 지연시키고, 및/또는 무질병-또는 무종양 생존 시간을 연장시키고; (viii) 전체 생존기간을 증가시키고; (ix) 치료빈도를 줄이고; 및/또는 (x) 암과 관련된 1 또는 그 이상의 증상을 완화시킨다.

[0017] 본 발명은 또한 피험자의 종양크기를 감소시키는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 피험자에게 (i) 에리불린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예컨대, 에리불린 메실레이트), 및 (ii) 렌바티닙 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예컨대, 렌바티닙 메실레이트)을 투여하는 단계를 포함한다. 또한, 본 발명은 상기 피험자에서 종양의 크기를 감소시키는 치료제의 용도를 포함한다.

[0018] 한편, 본 발명은 피험자의 암을 치료하거나, 종양 크기를 감소시키거나, 종양에 대한 면역반응을 증가시키는데 사용되는 키트를 제공한다. 상기 키트는 (i) 에리불린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예컨대, 에리불린 메실레이트), 및 (ii) 렌바티닙 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예컨대, 렌바티닙 메실레이트)을 포함한다. 선택적으로, 상기 치료제는 제형(dosage form)으로 존재한다.

[0019] 본 발명의 다른 특징은 다음의 상세한 설명, 도면 및 청구항에 의해 명백하게 설명된다.

[발명의 상세한 내용]

[0020] 본 발명은 에리불린 및 렌바티닙(또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 예컨대, 메실레이트염)을 투여하는 단계를 포함하는 암 치료방법을 제공한다. 또한 본 발명은 암 치료제로서의 이들의 용도 또는 조제용 물질로서의 이들의 용도를 제공한다. 하기 실시예에서와 같이, 에리불린 메실레이트 및 렌바티닙 메실레이트는 병용투여 시 항암 효과가 향상되었다. 발명의 일 구현예에 따르면, 병용치료는 종양퇴행을 가져왔다. 따라서, 에리불린 및 렌바티닙(또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 예컨대, 메실레이트염)을 투여하는 암 치료는, 본 발명의 방법에 따르면, (i) 암 세포수를 감소시키고; (ii) 종양 부피를 감소시키고; (iii) 종양 퇴행율을 증가시키고; (iv) 주변 기관(organs)으로의 암세포 침윤을 감소 또는 둔화시키고; (v) 전이를 감소 또는 둔화시키고; (vi) 종양 성장을 감소 또는 억제시키고; (vii) 암 발생 및/또는 재발을 억제 또는 지연시키고, 및/또는 무질병-

또는 무종양 생존 시간을 연장시키고; (viii) 전체 생존기간을 증가시키고; (ix) 치료빈도를 줄이고; 및/또는 (x) 암과 관련된 1 또는 그 이상의 증상을 완화시킨다.

[0022] 약제학적 조성물, 용법 및 제조방법

에리불린(및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 예컨대 에리불린 메실레이트)의 합성 방법은 미국등록특허 제6,214,865호; 미국등록특허 제7,982,060호; 미국등록특허 제8,350,067호; 및 미국등록특허 제8,093,410호에 기재되어 있으며, 이들은 각각 본 명세서의 참조로서 삽입된다. 렌바티닙(및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 예컨대, 렌바티닙 메실레이트) 및 이의 합성방법은 미국등록특허 제7,612,092호에 개시되어 있으며, 이는 본 발명세서의 참조로서 삽입된다.

[0024] 상술한 바와 같이, 에리불린 및/또는 렌바티닙은 선택적으로 염 형태로 사용될 수 있다. 무기산 염 또는 유기산 염의 형태로 사용될 수 있으나, 염의 형태를 특별히 한정하는 것은 아니다. 예컨대, 상기 염은 메탄설폰산염(에리불린 메실레이트 또는 렌바티닙 메실레이트), 염산염, 황산염, 시트르산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 질산염, 중황산염, 인산염, 과인산염, 이소니코틴산염, 아세트산염, 젖산염, 살리실산염, 주석산염, 판토테산염, 아스코르브산염, 숙신산염, 말레산염, 푸마르산염, 글루콘산염, 사카린산염, 포름산염, 벤조산염, 글루타민산염, 에탄설폰산염, 벤젠설폰산염, p-톨루엔설폰산염, 팜산염(pamoate) 등이다.

[0025] 에리불린 또는 렌바티닙(또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 예컨대 메실레이트염)을 포함하는 약제학적 조성물은 당업계에 알려진 방법을 이용하여 제조될 수 있다(상술한 특허 참조). 본 발명에서 이용되는 약제학적 조성물은 예컨대, 생리학적으로 허용가능한 희석제, 캐리어, 첨가제 또는 안정화제(Remington's Pharmaceutical Sciences (20th edition), ed. A. Gennaro, 2000, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA 참조) 하에서 활성 성분(들)의 혼합 또는 용해시키고, 일정 순도를 가지도록 정제함으로써 조제될 수 있다. 상기 허용가능한 희석제는 물 및 식염수를 포함하며, 선택적으로 인산, 시트르산 또는 기타 유기산과 같은 버퍼; 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 아스코르브산을 포함하는 항산화제; (약 10개 이하의 잔기를 가지는) 저분자량 폴리펩타이드; 혈성알부민, 젤라틴 또는 이뮤노글로불린과 같은 단백질; 폴리비닐피롤리돈과 같은 친수성 폴리머; 글리신, 글루타민, 아스파라진, 아르기닌 또는 리신과 같은 아미노산; 글루코스, 만노오스 또는 텍스트린을 포함하는 단당류, 이당류 또는 기타 탄수화물; EDTA와 같은 칼레이트제; 만니톨 또는 소르비톨과 같은 당알코올류; 소듐과 같은 염-형성 반대이온(counterion); 및/또는 TWEENTM, PLURONICSTM, 또는 PEG와 같은 비이온성 계면활성제를 포함할 수 있다.

[0026] 선택적으로, 본 발명의 제제는 약제학적으로 허용가능한 방부제를 포함할 수 있다. 일 예에 따르면, 상기 방부제 농도는 0.1% 내지 2.0% v/v이다. 적합한 방부제는 당업계에 공지된 것을 포함하며, 예컨대 벤질 알코올, 페놀, m-크레솔, 메틸파라벤, 및 프로필파라벤을 포함한다. 또한, 에리불린 및/또는 렌바티닙(또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 예컨대, 메실레이트염) 제제는 선택적으로 약제학적으로 허용가능한 염, 예컨대 소듐 클로라이드를 생리학적인 농도로 포함할 수 있다. 따라서, 본 발명의 일 예에 따르면, 에리불린(또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 예컨대 에리불린 메실레이트)은 0.9% 소듐 클로라이드 주사제(Sodium Chloride Injection, USP)로 제형화된다. 본 발명의 다른 예에 따르면, 렌바티닙(또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 예컨대 렌바티닙 메실레이트)은 액상, 정제 또는 캡슐제 등 경구투여제로 제형화된다.

[0027] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상술한 제제는 비경구적으로 투여될 수 있다. 따라서 상기 약물은 정맥투여, 종양내투여(intra-tumoral), 종양주위투여(peri-tumoral), 동맥내투여(intra-arterial), 피부내투여(intra-dermal), 방광내투여(intra-vesical), 안투여(ophthalmic), 근육내투여(intramuscular), 피부내투여(intradermal), 복강내투여(intraperitoneal), 폐투여(pulmonary), 피하투여(subcutaneous), 및 경피성 루트를 통한 투여 등으로 주입된다. 기타 다른 루트로서 점막투여(transmucosal), 경피성투여(transdermal), 흡입(inhalation), 질내투여(intravaginal), 직장내투여(rectal) 및 경구투여 등을 이용할 수도 있다.

[0028] 에리불린 및/또는 렌바티닙(또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 예컨대 메실레이트염)의 복용량(dosage)은 나이, 성별, 몸무게, 중증도 또는 기타요인 뿐만 아니라 대상질병, 약물전달 방법 등에 따라 현저히 달라질 수 있다. 약물은 효과(예컨대, 종양 감소; 또는 상기 (i)-(x)의 효과)를 얻기 위한 양 및 방법으로 투여된다. 약물의 양은 암 치료(예컨대, 종양 감소)에 있어서 1 또는 그 이상의 추가 또는 시너지 효과를 가져온다.

[0029] 약물은 환자에게 동시에 또는 차례로 투여될 수 있다(예컨대, 렌바티닙(또는 렌바티닙 메실레이트와 같이 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 투여하기 전, 에리불린(또는 에리불린 메실레이트와 같이 이의 약제학적으로 허

용가능한 염)을 투여하는 것 또는 그의 반대). 많은 요법들이 화학 약물 치료에 적용된다. 예컨대, 약물(또는 약물들) 투여 후 환자가 부작용을 이겨내는 동안인 한 주기(예컨대 1-4주) 후 이러한 치료를 반복한다. 일반적으로, 에리불린(또는 에리불린 메실레이트와 같은 이의 약제학적으로 허용가능한 염) 및/또는 렌바티닙(또는 렌바티닙 메실레이트와 같은 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 투여 수는 4-8회, 예컨대 4-7회 또는 6회이다. 2 개 약물을 모두 복용하거나, 또는 치료의 일부(또는 전부) 중 하나의 약물만 복용할 수 있다.

[0030] 따라서, 예를 들면, 에리불린(또는 에리불린 메실레이트와 같은 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 하루 복용량은 $0.001 \text{ mg}/\text{m}^2$ 내지 약 $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ (예컨대, 약 $0.01 \text{ mg}/\text{m}^2$ 내지 약 $50 \text{ mg}/\text{m}^2$, $0.1 \text{ mg}/\text{m}^2$ 또는 약 $0.7 \text{ mg}/\text{m}^2$ 내지 약 $1.5 \text{ mg}/\text{m}^2$ 이며, 또는 이러한 범위 내의 단일 복용량(예컨대, 1.4 또는 $1.1 \text{ mg}/\text{m}^2$ 일 수 있다)). 약물은 하루, 일주일, 1달 또는 1년에 1회 복용하거나, 1회 이상의 복용량을 하루, 일주일, 1달 또는 1년에 복용할 수도 있다. 예컨대, 일 복용법에 따르면, 21일 사이클 중 1일 및 8일 째에 1일 1회 약물을 투여한다. 다른 복용법에 따르면, 28일 사이클 중 1일, 8일 및 15일 째에 1일 1회 약물을 투여한다. 약물은 1분내지 1시간(또는 더 길게), 예컨대 2-5분 간 복용될 수 있다.

[0031] 보다 구체적으로는, 에리불린 메실레이트의 권장 복용량은 21일 사이클에서 1일 및 8일에 2-5 분동안 $1.4 \text{ mg}/\text{m}^2$ 을 정맥투여하는 것이다. 가벼운 간 장애(mild hepatic impairment)가 있는 환자(Child-Pugh A)에게 있어 권장 복용량은 21일 사이클에서 1일 및 8일에 2-5 분동안 $1.1 \text{ mg}/\text{m}^2$ 을 정맥투여하는 것이지만, 반면, 완화된 간 손상(moderate hepatic impairment)이 있는 환자(Child-Pugh B)에게 에리불린 메실레이트의 권장 복용량은 21일 사이클에서 1일 및 8일에 2-5 분동안 $0.7 \text{ mg}/\text{m}^2$ 을 정맥투여하는 것이다. 또한, 완화된 신장 손상(moderate renal impairment)(크레아티닌 제거 30-50 mL/min)을 가진 환자에 있어서 에리불린 메실레이트의 권장 복용량은 21일 사이클에서 1일 및 8일에 2-5 분동안 $1.1 \text{ mg}/\text{m}^2$ 을 정맥 투여하는 것이다. 또 다른 복용법은 28일 사이클에서 1일, 8일 및 15일에 2-5 분동안 $1.1 \text{ mg}/\text{m}^2$ 을 정맥 투여하는 것이다.

[0032] 성인의 렌바티닙(또는 렌바티닙 메실레이트와 같은 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 하루 복용량은 특별히 제한되지 않으며, 예컨대, 약 0.1 mg 내지 약 100 mg , 예를 들면, 약 4 mg 내지 약 24 mg , 또는 이들 범위 내의 단일 복용량(예컨대, 15 mg)일 수 있다. 상기 약물은 하루, 일주일, 1달 또는 1년에 1회 복용 또는 1회 이상의 복용량을 하루, 일주일, 1달 또는 1년에 복용할 수 있다. 예컨대, 약물을 21일 사이클 중 1일 및 8일에 1일 1회 복용할 수 있다. 또는 약물을 28일 사이클 중 1일, 8일 및 15일에; 또는 35일 사이클 중 1일, 8일, 15일 및 22일에 1일 1회 복용할 수 있다. 또는 상기 약물은 에리불린(또는 에리불린 메실레이트와 같은 이의 약제학적으로 허용가능한 염) 투여 사이클 동안 1일 1회 투여될 수 있으며, 선택적으로, 에리불린(또는 에리불린 메실레이트와 같은 이의 약제학적으로 허용가능한 염) 추가 투여 사이클 동안 매일 투여될 수 있다. 또한, 렌바티닙(또는 렌바티닙 메실레이트와 같은 이의 약제학적으로 허용가능한 염)은 주기적으로(매일, 매주 또는 격주마다) 투여될 수 있으며, 이어 1 또는 그 이상의 에리불린(또는 에리불린 메실레이트와 같은 이의 약제학적으로 허용가능한 염) 치료 사이클이 이어지고, 선택적으로, 몇 주, 몇 달 또는 몇 년간(예컨대, 무기한으로)의 치료가 이어질 수 있다.

[0033] 상기 에리불린 및 렌바티닙(또는 메실레이트염과 같은 이들의 약제학적으로 허용가능한 염)은 일반적으로 day 1에 시작하거나, 다른 방법으로 복용할 수 있다(예컨대, 상기 언급된 방법 중 하나). 따라서 상기 약물은 21일 중 1일 및 8일에 투여될 수 있으며, 또는 28일 사이클 중 1일 8일 또는 1일, 8일 및 15일에 투여할 수 있다. 또는 약물 중 하나(예컨대, 에리불린, 에리불린(또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 21일 주기동안 1일 또는 8일에 투여할 수 있으며, 반면 다른 약물들(예컨대, 렌바티닙 또는 렌바티닐 메실레이트와 같은 약제학적으로 허용가능한 염)을 28일 중 1일, 8일 및 15일에 투여 할 수 있다. 또 다른 옵션으로, 에리불린(또는 에리불린 메실레이트와 같은 약제학적으로 허용가능한 염)은 21일 사이클 중 1일 및 8일에 약 2분 내지 약 5분간 정맥 투여할 수 있으며, 반면 렌바티닙(또는 렌바티닙과 같은 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 에리불린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 같은 날 투여를 시작하여 4-24 mg로 1일 1회 투여할 수 있다.

[0034] 에리불린 및 렌바티닙(또는 메실레이트염과 같은 이들의 약제학적으로 허용가능한 염)과 함께 본 발명의 방법은 1 또는 그 이상의 치료제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 치료제로는 면역조절제(예컨대, 항체 또는 백신), 화학치료제/항암제, 항박테리아제, 항구토제 및 항염증제를 사용할 수 있다.

[0035] 본 발명의 방법은 피험자(예컨대, 인간 환자)에서 암을 치료 또는 예방하는데 사용하거나 및/또는 종양 크기를 감소시키는데 사용될 수 있다. 피험자는 암으로 진단받거나, 암 발생 위험이 있거나, 암 치료 중이거나, 암

치료 후 회복기에 있는 사람들을 말한다. 또한, 본 발명의 방법은 전이 및/또는 재발을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 치료방법은 화학요법 단일일 수 있으며, 종양을 제거하거나 크기를 감소시키기 위한 외과적 수술, 방사선요법, 및/또는 절제술과 함께 사용될 수도 있다.

[0036] 본 발명의 방법에 의해 치료할 수 있는 암의 종류는 유방암, 췌장암, 폐암, 대장암, 직장암, 결장암, 난소암, 자궁내막암, 피부암(예컨대, 멜라노마), 전립선암, 뇌암, 두경부암, 간암, 신장암, 방광암, 위암, 위장관암, 혈액암(예컨대, 루케미아), 램프계암, 갑상선암, 골암(예컨대, 골육종) 및 섬유육종 등이 있다.

키트

[0038] 본 발명은 에리불린(또는 에리불린 메실레이트와 같은 그의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 컨테이너 및/ 또는 렌바티닙(또는 렌바티닙 메실레이트와 같은 그의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 컨테이너를 포함하는 키트를 제공한다. 이러한 키트에서 약물은 암 환자를 치료하기에 충분한 양을 제공할 수 있다(예컨대, 단일 투여 또는 다중 투여에 충분한 양). 상기 키트는 각 컨테이너에 단일-용량 에리불린(또는 에리불린 메실레이트와 같은 그의 약제학적으로 허용가능한 염) 및/ 또는 렌바티닙(또는 렌바티닙 메실레이트와 같은 그의 약제학적으로 허용가능한 염) 약제학적 조성물을 포함하는 다중 컨테이너를 포함한다. 선택적으로, 상기 약제학적 조성물의 투여를 위해 장치, 기기, 및/또는 희석액이 키트에 포함될 수 있다. 또한 암 환자의 치료를 위해 상기 키트는 추가적인 구성물로서 지시(instruction) 또는 투여 일정 등을 포함할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0039] 도 1은 A375 인간 악성 멜라노마 이종이식 모델인 마우스에서 E7080과 E7389의 항암효과를 나타내는 그래프이다. 데이터는 평균 ± 표준오차로 나타내었다(n=6). 이식 후 17일 및 24일의 화살표는 치료 시작일이며, 화살표는 E7389를 나타내고, 선은 E7080 을 나타낸다. i.v. = intravenous (정맥투여), p.o. = per os (경구투여), Q1Dx14 = 14일 간 매일 1회, Q7Dx2 = 2주간 일주일에 1회. *P < 0.05 versus 30일째 E7389 3.0 mg/kg 단일제 (분산 one-way 분석 이후 Dunnett's 다중 비교 테스트).

도 2는 E7389 단독, E7080 단독, 및 E7389 + E7080 을 처리한 동물에서의 몸무게 변화를 나타낸 그래프이다. 데이터는 평균 ± 표준오차로 나타내었다(n=6). 이식 후 17일 및 24일의 화살표는 치료 시작일이며, 화살표는 E7389를 나타내고, 선은 E7080 을 나타낸다. i.v. = intravenous (정맥투여), p.o. = per os (경구투여), Q1Dx14 = 14일 간 매일 1회, Q7Dx2 = 2주간 일주일에 1회. 몸무게 감소는 3.0 mg/kg E7389 단독 투여 및 조합 투여 이후 관찰되었다. 모든 마우스에서 약물 치료 완료 후 부분적인 몸무게 회복이 관찰되었다.

도 3은 NCI-H1993 (왼쪽) 또는 PC-9 (오른쪽) 인간 비-소세포 폐아 이종이식 마우스 모델에서 E7389과 E7080의 항암 효과를 보여주는 그래프이다. 데이터는 평균 ± 표준편차로 나타내었다(n=5). 0일 및 7일의 화살표는 E7389 주입을 나타내고, 0일 내지 11일의 선은 E7080 투여를 나타낸다. i.v. = intravenous (정맥투여), p.o. = per os (경구투여), Q1Dx12 = 12일 동안 매일 1회, Q7Dx2 = 2주 동안 매주 1회. *P < 0.05: 조합 요법 그룹 vs. 각 단일 요법 그룹의 통계학적 분석 (ANOVA 테스트로 반복 측정함).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0040] 본 발명은 다음과 같은 실시예로서 표현될 수 있지만, 이는 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.

[0041] 실시예 1: A375 인간 악성 멜라노마 이종이식 마우스에서 E7389 및 E7080 조합의 효과

요약

[0043] A375 인간 악성 멜라노마 이종이식 자성 무흉선 마우스 피하주입 전임상 모델에서 E7389 (에리불린 메실레이트)과 E7080 (렌바티닙 메실레이트)의 정맥 투여에 따른 항암 활성을 측정하였다. E7389 는 0.05, 0.2, 또는 3.0 mg/kg (최대 내성 용량 [MTD])으로 단독 투여하고, 또는 15 mg/kg E7080 (MTD)과 함께 병용투여 하였다.

[0044] E7389 및 E7080 병용투여는 종양을 감소시켰으며, 단일 투여는 종양 성장을 지연시켰다. 2주일 간 1회/1주일의 3.0 mg/kg E7389 투여 (Q7Dx2)와 14일 간 1회/1일의 15 mg/kg E7080 투여(Q1Dx14)를 함께 진행한 결과 동물의 몸무게가 추가적으로 감소하였다. 그러나, 몸무게는 약물 처치 완료 후 다시 회복되었다.

실험방법

[0046] 시험 화합물 복용 제제

[0047] E7080는 1.5 mg/mL 농도로 WFI에 녹였다. E7080 복용 용액은 7일 용으로 제제화 하였다. 스톡 용액을 4°C에 보관하였다. 염류용액(saline)하의 3% ETOH에 0.5 mg/mL E7389를 0.005, 0.02, 및 0.3 mg/mL 농도로 희석시켰다. E7389은 매일 복용하도록 제제화 하였다.

[0048] 항암활성 측정

[0049] 37°C, CO₂ 습윤 인큐베이터에서 A375 인간 악성 멜라노마 세포는 10% 소태아 혈청 및 1% 페니실린-스트렙토마이신-글루타민이 첨가된 DMEM 배양 배지에서 단일층으로 배양되었다. 주입 당일, 세포를 트립신 처리하고, 세척한 후, 차가운 PBS/메트리젤과 1:1 (v/v)로 혼합하였다. A375 악성 멜라노마 세포 (5×10^6 세포/동물)를 80 마리 자성 면역저하 마우스(female immunocompromised mice)(Mouse/Crl:NU-Foxn1nu; Charles River Laboratories)에 0.1 mL 부피로 26-케이지 니들을 이용하여 오른쪽 겨드랑이 부위에 피하주사 하였다.

[0050] 실험은 vehicle-처리 대조군, E7389 또는 E7080의 단일제 약물 투여군 및 3가지 병용 약물-투여군(표 1)으로 구성된다. 각 그룹은 6마리 마우스이며, 총 48마리의 마우스로 구성된다. 80마리 중 48마리는 종양 부피에 따라 선별하였고, 무작위적으로 8 그룹으로 분류하였다. 종양 이식 후 각 그룹에서는 17일 째에 약 300 mm³ 의 평균 종양 부피를 나타내었다. 무작위적 선별이후, 약물을 투여하였다. E7080는 0.1 mL 부피/10 g 몸무게로서 14일 동안 매일 경구투여 하였다. E7389 (0.05 mg/kg)는 14일 동안 매일 정맥투여 하였다. 병용 투여 그룹에서는 E7080 경구 투여 3시간 후 E7389를 투여하였다. 0.2 또는 3.0 mg/kg E7389 을 Q7Dx2 로 단일 또는 E7080 (Q1Dx14)과 함께 투여하였다. 대조군은 vehicle (14일간 매일 WFI 경구투여(Q1Dx14) 및 Q7Dx2로서 염류용액 하 3% ETOH 정맥 투여)을 투여하였다.

[0051] 일반적인 마우스 건강상태를 매일 모니터링 하였다. 종양 부피는 공식 $(1 \times w^2)/2 = mm^3$ 를 이용하여 캘리퍼 (mm)로 측정하였다. 1 및 w 는 더 크고 더 작은 수직선 길이를 말한다. 종양 크기 및 몸무게는 약물 처리 첫 째 날부터 1주일 마다 2번씩 측정하였다. 비체중(Relative body weight)은 다음과 같이 계산하였다: 비체중 = (해당일의 몸무게)/(처치 첫 째 날의 몸무게).

[0052] 데이터는 각 측정에서 그룹 평균 몸무게 및 그룹 평균 종양 부피로 생성되었다. 각 실험에서 종양 부피 및 비체중에 대한 평균 ± 표준오차(SEM)를 계산하였다.

[0053] 종양 크기에서 가장 긴 축이 $\geq 20 mm$ 이 되거나 궤양이 형성된 동물은 실험 종료 전에 안락사 시켰다. 본 실험은 30일 째에 종료되었다.

표 1

A375 인간 악성 멜라노마 이종이식에서 E7389 와 E7080 병용투여의 항암 활성실험 디자인

그룹	처치	동물수
A	Vehicle (WFI) p.o. Q1Dx14 + 3% ETOH saline i.v. Q7Dx2	6
B	E7080 15 mg/kg p.o. Q1Dx14	6
C	E7389 0.2 mg/kg i.v. Q7Dx2	6
D	E7389 3.0 mg/kg i.v. Q7Dx2	6
E	E7389 0.05 mg/kg i.v. Q1Dx14	6
F	E7080 15 mg/kg p.o. Q1Dx14 + E7389 0.2 mg/kg i.v. Q7Dx2	6
G	E7080 15 mg/kg p.o. Q1Dx14 + E7389 3.0 mg/kg i.v. Q7Dx2	6
H	E7080 15 mg/kg p.o. Q1Dx14 + E7389 0.05 mg/kg i.v. Q1Dx14	6

[0055] 통계 분석

[0056] ANOVA 및 Dunnett's 다중 비교 실험을 이용하여 E7389 3.0 mg/kg 단일 투여 및 E7080 15 mg/kg 병용투여의 통계분석을 실시하였다. P < 0.05 는 통계적으로 유의성 있음을 나타낸다. 통계 분석은 Graphpad prism software (version 5)를 이용하여 실시하였다.

[0057] 실험결과

[0058] 도 1은 인간 악성 멜라노마 이종이식 마우스에서 E7389 와 E7080 병용투여의 효과를 나타낸다. 최대 3.0

mg/kg (MTD for E7389) 및 15 mg/kg (MTD for E7080) 농도로서, E7389 또는 E7080 단일 투여는 종양 성장을 지연시켰으나, 종양을 감소시키지는 못했다. E7389 와 E7080의 병용투여는 모든 농도에서 E7389의 항암 활성을 강화시켰다. 종양 성장 억제는 모든 병용투여 그룹에서 농도 의존적으로 관찰되었다(Figure 1). 3.0 mg/kg E7389 와 E7080 투여는 추가적인 몸무게 감소를 가져왔으나, 약물 처치 완료 후에 몸무게가 회복되었다(도 2).

[0059] E7080 는 14일 동안 1회/1일 경구투여 되었다. 0.05 mg/kg E7389 는 14일 동안 매일 정맥투여 되었다. 병용투여에서, E7080 경구 투여 3시간 후 E7389 을 투여하였다. 0.2 또는 3.0 mg/kg E7389 는 Q7Dx2 로서 단일 또는 병용투여되었다. 본 실험은 이종이식 후 30일 째에 종료되었다. 3.0 mg/kg (Q7Dx2) 및 15 mg/kg E7080 (Q1Dx14)의 병용투여, 및 0.05 mg/kg E7389 (Q1Dx14) 및 15 mg/kg E7080 (Q1Dx14)의 병용투여 결과 종양이 감소하였다.

[0060] 결론

[0061] 3.0 mg/kg E7389 단독 및 병용투여는 A375 인간 악성 멜라노마 이종이식 모델에서 강력한 항종양 활성을 나타내었다. 몸무게 감소는 가역적으로 나타났으며 약물 처치 완료 후에 부분적으로 회복되었다. E7389 는 매일 투여되는 15 mg/kg E7080과 함께(Q1Dx14), 규칙적으로 (0.05 mg/kg Q1Dx14) 낮은 용량으로 투여되었고, 그 결과 3.0 mg/kg E7389 단일 투여와 비교하여 현저한 종양감소가 나타났다.

[0062] 실시예 2: 유방암 환자에서의 병용 요법

[0063] 유방암 환자에게 E7389 (에리불린 메실레이트) 및 E7080 (렌바티닙 메실레이트)를 병용투여 하였다. E7389 는 21-일 사이클 중 1일 및 8일째에 2-5분에 걸쳐 $1.4 \text{ mg}/\text{m}^2$ 을 정맥투여 하였다. E7080 는 E7389 투여의 21-일 사이클에서 매일 24 mg/day을 경구투여 하였다. 환자는 임상효과 뿐만 아니라 발병 및 부작용의 심각성과 같은 요인에 따라 4-6 사이클을 반복하였다. 선택적으로, E7389 투여 사이클이 끝난 이후에 E7080 투여를 지속하였다.

[0064] 실시예 3: NCI-H1993 및 PC-9 인간 비-소세포 폐암 이종이식 마우스에서 E7389 와 E7080 병용투여의 효과

[0065] 요약

[0066] 피하투여된 NCI-H1993 또는 인간 비-소세포 폐암 이종이식 자성 무흉선 마우스에서, 정맥투여 E7389 (에리불린 메실레이트)와 E7080 (lenvatinib mesylate) 경구투여의 병용요법에 대한 항종양 활성을 실험하였다. E7389 은 1.5 mg/kg 단일투여, 또는 10 mg/kg E7080 와 병용투여 되었다. E7389 및 E7080 병용투여는 단일투여 보다 현저히 강력한 항종양 활성을 보여주었다.

[0067] 실험방법

[0068] 시험 화합물 복용 제제

[0069] E7080 는 1.0 mg/mL 농도로 DW에 녹였다. 0.5 mg/mL E7389 는 0.15 mg/mL 농도로 염류용액(saline)에 희석시켰다.

[0070] 항종양 활성 측정

[0071] 인간 비-소세포 폐암 세포주인, NCI-H1993 및 PC-9는 37°C, 5% CO₂ 습윤 인큐베이터에서, 10% 소태아혈청 및 1% 페니실린-스트렙토마이신-암포테리신이 첨가된 RPMI-1640 배양 배지에서 단일층으로 배양되었다. 세포 접종 일에, 세포를 트립신 처리하여 모은 후 세척하여 medium/GelTrex와 1:1 (v/v) 으로 혼합하였다. 26-케이니 니들을 이용하여 면역저하(immunocompromised) 자성 마우스(Mouse: BALB/c Slc nu/nu; Japan SLC, Inc.)의 오른쪽 겨드랑이 부위에 0.1 mL 부피로 NCI-H1993 및 PC-9 인간 비-소 세포 폐암세포(10×10^6 세포/동물)를 피하주입하였다.

[0072] 본 실험은 비 처치군인 대조군, E7389 (1.5 mg/kg) 또는 E7080 (10 mg/kg)의 단일 약물-처치군, 및 병용 투여 군으로 구성되며, 각 그룹은 5마리 마우스가 포함된다. 마우스는 종양 크기에 따라 선별하였으며, 종양 세포 주입 후 10일(NCI-H1993) 또는 8일째(PC-9)에 대략 200 mm^3 (NCI-H1993: 191 mm^3 , PC-9: 227 mm^3)의 평균 종양 부피를 가지도록 무작위적으로 분류하였다. 분류작업 이후, 약물 처치를 시작하였다. E7389 (1.5 mg/kg) 는 2주 동안 매주 정맥투여 하였다(Q7Dx2). E7080 는 12일 동안 매일 경구투여 하였다(Q1Dx12). 상기 약물들은

10 g 체중 당 0.1 mL의 부피로 투여하였다.

[0073] 종양 부피는 다음 식을 이용하여 캘리퍼(mm)로 측정하였다.

$$\text{종양 부피}(\text{mm}^3) = \text{길이}(\text{mm}) \times \text{너비}^2 (\text{mm}^2) \times 1/2$$

[0075] 길이(Length): 종양에서 가장 긴 직경

[0076] 너비(Width): 길이와 수직을 이루는 직경

[0077] 각 실험군에서 종양부피는 평균 ± 표준편차로 계산하였다.

통계분석

[0079] 단일 투여군 및 병용투여군 또는 대조군의 통계분석에는 two-way RM-ANOVA 테스트를 이용하였다. P < 0.05는 통계적으로 유의함을 의미한다. 통계분석은 Graphpad prism software (version 6.02)를 이용하여 수행하였다.

실험결과

[0081] 도 3은 NCI-H1993 (왼쪽) 또는 PC-9 (오른쪽) 인간 비-소 세포 폐암 이종이식 마우스에서 E7389 와 E7080의 병 용투여 효과를 보여준다. E7389 (1.5 mg/kg) 또는 E7080 (10 mg/kg) 단일 투여는 이종이식 모델에서 현저한 항종양 활성을 나타내었다. E7389 와 E7080 의 병용투여는 단일 투여보다 항종양 활성을 현저히 증가시켰다.

결론

E7389 및 E7080 병용투여는 단일 투여의 경우보다 강력한 항종양 활성을 나타내었다.

구체적인 실시예

[0085] 본 발명의 구체적인 실시예는 다음과 같다:

[1] 암을 가진 또는 암 발생 위험이 있는 대상(subject)을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 (i) 에리불린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 (ii) 렌바티닙 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[2] 상기 [1]의 방법에서, 상기 대상은 인간 환자이다.

[3] 상기 [1] 또는 [2]의 방법에서, 상기 대상은 암으로 진단되거나, 암 치료를 받거나 또는 암 치료 후 회복기에 있는 대상이다.

[4] 상기 [1] 내지 [3]의 방법 중 어느 하나에서, 상기 암은 원발성 종양(primary tumor)이다.

[5] 상기 [1] 내지 [3]의 방법 중 어느 하나에서, 상기 암은 전이성 암이다.

[6] 상기 [1] 내지 [5]의 방법 중 어느 하나에서, 상기 암은 고형 종양(soloid tumor)이다.

[7] 상기 [1] 내지 [6]의 방법 중 어느 하나에서, 상기 암은 유방암, 혀장암, 폐암, 대장암, 직장암, 결장암, 난소암, 자궁내막암, 피부암(예컨대, 멜라노마), 전립선암, 뇌암, 두경부암, 간암, 신장암, 방광암, 위암, 위장암, 혈액암(예컨대, 백혈병), 림프암, 갑상선암, 골암(골육종) 및 섬유육종으로 구성된 군에서 선택된다.

[8] 상기 [1] 내지 [7]의 방법 중 어느 하나에서, 상기 에리불린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 에리불린 메실레이트이다.

[9] 상기 [1] 내지 [8]의 방법 중 어느 하나에서, 상기 렌바티닙 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 렌바티닙 메실레이트이다.

[10] 상기 [1] 내지 [8]의 방법 중 어느 하나에서, 상기 에리불린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 정맥 투여된다.

[11] 상기 [10]의 방법에서, 상기 정맥 투여는 1분 내지 약 20분 동안 실시된다.

[12] 상기 [11]의 방법에서, 상기 정맥 투여는 2분 내지 약 5분 동안 실시된다.

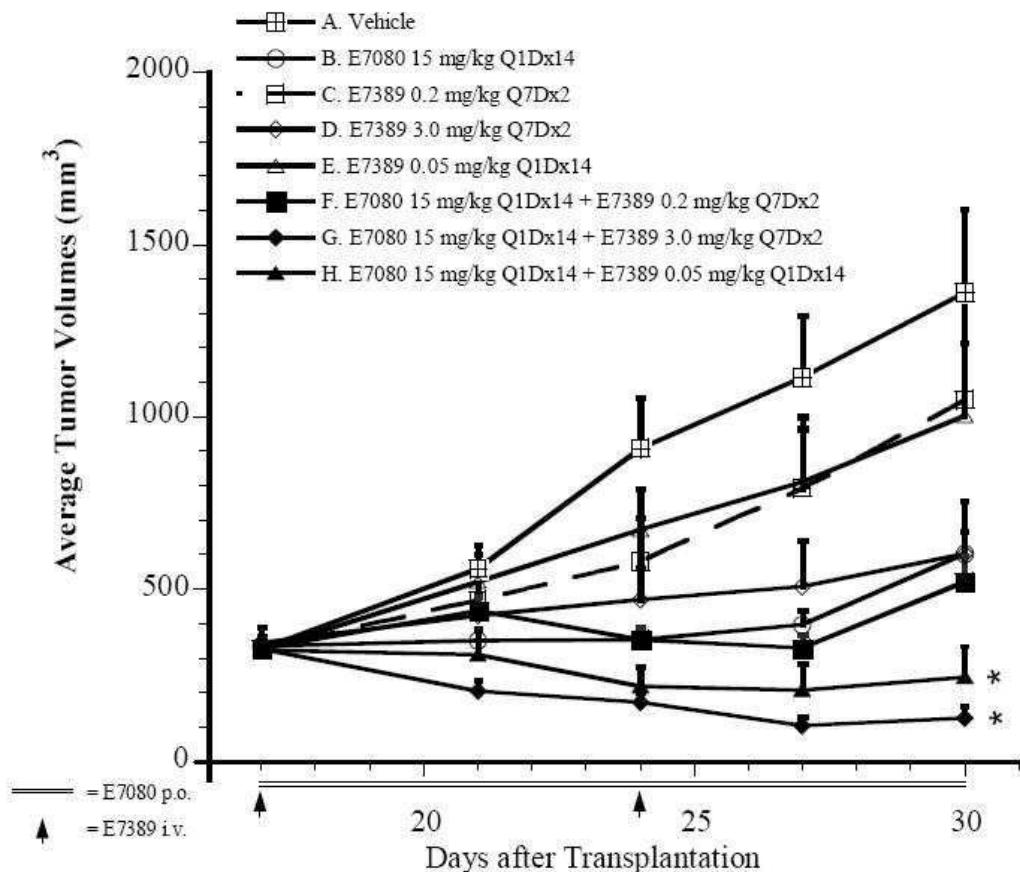
- [0098] [13] 상기 [1] 내지 [12]의 방법 중 어느 하나에서, 에리불린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 약 0.1 mg/m² 내지 약 20 mg/m² 의 양으로 투여된다.
- [0099] [14] 상기 [13]의 방법에서, 상기 에리불린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 1.4 mg/m² 또는 1.1 mg/m²의 양으로 투여된다.
- [0100] [15] 상기 [1] 내지 [14]의 방법 중 어느 하나에서, 상기 에리불린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 21-일 사이클 중 1일 및 8일에 각 1회 투여된다.
- [0101] [16] 상기 [1] 내지 [15]의 방법 중 어느 하나에서, 상기 렌바티닙 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 경구 투여된다.
- [0102] [17] 상기 [1] 내지 [16]의 방법 중 어느 하나에서, 상기 렌바티닙 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 약 0.1 mg 내지 약 100 mg의 양으로 투여된다.
- [0103] [18] 상기 [17]의 방법에서, 상기 렌바티닙 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 약 4 mg 내지 약 24 mg의 양으로 투여된다.
- [0104] [19] 상기 [1] 내지 [18]의 방법 중 어느 하나에서, 상기 렌바티닙 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 매일 투여된다.
- [0105] [20] 상기 [1] 내지 [19]의 방법 중 어느 하나에서, 상기 에리불린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 렌바티닙 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 주로 동시에 또는 순차적으로 투여된다.
- [0106] [21] 상기 [1] 내지 [20]의 방법 중 어느 하나에서, 상기 치료는 (i) 암 세포 수를 감소시키고; (ii) 종양 부피를 감소시키고; (iii) 종양 감소율(tumor regression rate)을 증가시키고; (iv) 주변 기관으로의 암 세포 침투를 감소 또는 자연시키고; (v) 종양 전이를 감소 또는 자연시키고; (vi) 종양 성장을 감소 또는 억제시키고; (vii) 암 발생 및/또는 재발을 억제 또는 자연시키고 및/또는 무질병 또는 무종양(tumor-free) 생존기간을 연장시키고; (viii) 전체적인 생존기간을 증가시키고; (ix) 치료 빈도를 감소시키고; 및/또는 (x) 암과 관련된 1 또는 그 이상의 증상을 완화시킨다.
- [0107] [22] 대상(subject)에서 종양 크기를 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 (i) 에리불린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 (ii) 렌바티닙 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0108] [23] 대상(subject)에서의 암 치료, 종양 크기 감소 또는 종양에 대한 면역반응의 유도 또는 증가 용도의 키트로서, 상기 키트는 (i) 에리불린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 (ii) 렌바티닙 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- [0109] [24] 상기 [23]의 키트에서, 상기 (i) 에리불린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 (ii) 렌바티닙 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 제형(dosage form)이다.
- [0110] [25] 암을 가진 또는 암 발생 위험이 있는 대상(subject)을 치료하는 방법에 사용하기 위한 에리불린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염으로서, 상기 화합물은 렌바티닙 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염과 함께 투여되는 것을 특징으로 한다.
- [0111] [26] 상기 [25]의 에리불린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염에서, 상기 화합물 및 상기 렌바티닙 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염은 주로 동시에 또는 순차적으로 투여된다.
- [0112] [27] 상기 [25] 또는 [26]의 에리불린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염에서, 상기 화합물은 에리불린 매실레이트이다.
- [0113] [28] 암을 가진 또는 암 발생 위험이 있는 대상(subject)을 치료하는 방법에 사용하기 위한 렌바티닙 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염으로서, 상기 화합물은 에리불린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염과 함께 투여되는 것을 특징으로 한다.
- [0114] [29] 상기 [28]의 렌바티닙 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염에서, 상기 화합물 및 상기 에리불린 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염은 주로 동시에 또는 순차적으로 투여된다.
- [0115] [30] 상기 [28] 또는 [29]의 렌바티닙 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염에서, 상기 화합물은 렌바티닙 매

실레이트이다.

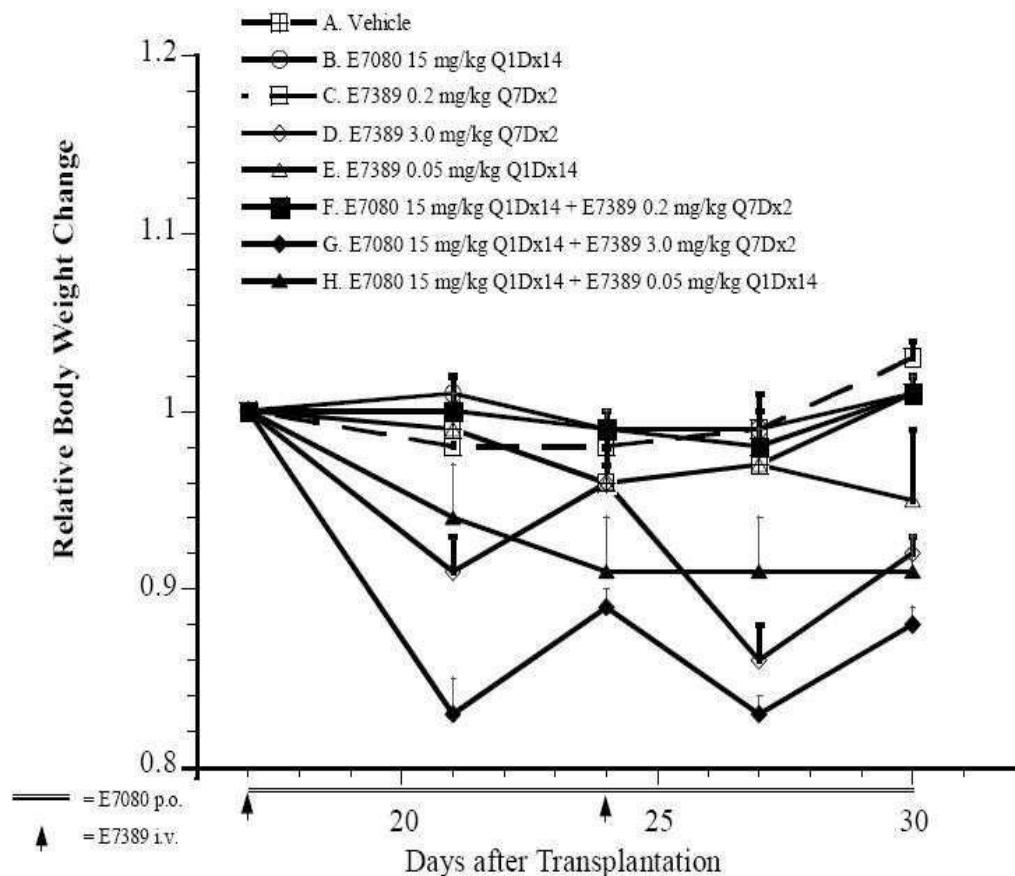
- [0116] [31] 에리불린 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 암을 가진 또는 암 발생 위험이 있는 대상(subject)을 치료하기 위한 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 렌바티닙 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염과 함께 투여되는 것을 특징으로 한다.
- [0117] [32] 렌바티닙 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 암을 가진 또는 암 발생 위험이 있는 대상(subject)을 치료하기 위한 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 에리불린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염과 함께 투여되는 것을 특징으로 한다.
- [0118] [33] 상기 [31] 또는 [32]의 약제학적 조성물에서, 상기 에리불린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 상기 렌바티닙 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염은 주로 동시에 또는 순차적으로 투여된다.
- [0119] [34] 상기 [31] 내지 [33] 중 어느 하나의 약제학적 조성물에서, 상기 에리불린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 에리불린 메실레이트이다.
- [0120] [35] 상기 [31] 내지 [33] 중 어느 하나의 약제학적 조성물에서, 상기 렌바티닙 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 렌바티닙 메실레이트이다.
- [0121] [36] 암을 가진 또는 암 발생 위험이 있는 대상(subject)을 치료하기 위한 또는 종양 크기를 감소시키기 위한 (i) 에리불린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 렌바티닙 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도.
- [0122] [37] 암을 가진 또는 암 발생 위험이 있는 대상(subject)을 치료하기 위한 또는 종양 크기를 감소시키는 약제(medicament)를 제조하기 위한 (i) 에리불린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 렌바티닙 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도.
- [0123] 상기 아이템 [2] 내지 [21](방법)의 다양한 실시예는 아이템 [36] 및 [37] (용도)에 적용가능하다.
- [0124] 다른 실시예
- [0125] 본 발명에서는 상기 특정 실시예와 관련하여 설명하고 있지만, 이는 변형될 수 있고, 본 출원은 임의의 변형, 용도, 또는 다음 발명의 적용, 일반적으로, 발명의 원리를 포함한다. 또한 본 발명에 개시되어 있지 않은 본 발명이 속하는 공지된 또는 관행적인 기술을 포함하며, 이러한 기술들은 상술한 본 발명의 필수적인 특징에 적용될 수 있다.
- [0126] 본 명세서에 언급된 모든 공개문헌 또는 특허 출원은 본 명세서에 참조로서 삽입되며, 독립적인 공개문헌 또는 특허출원이 구체적, 개별적으로 그 전체로서 참조로 인용된다.
- [0127] “a” 및 “the” 와 같은 단수 용어의 사용은 반대의 경우를 표시하지 않는 한 복수 형태를 배제하는 것은 아니다. 마찬가지로, 복수 용어의 사용은 해당 단수 형태의 표시를 배제하지 않는다. 다른 실시예들은 다음의 청구범위 내에 있다.

도면

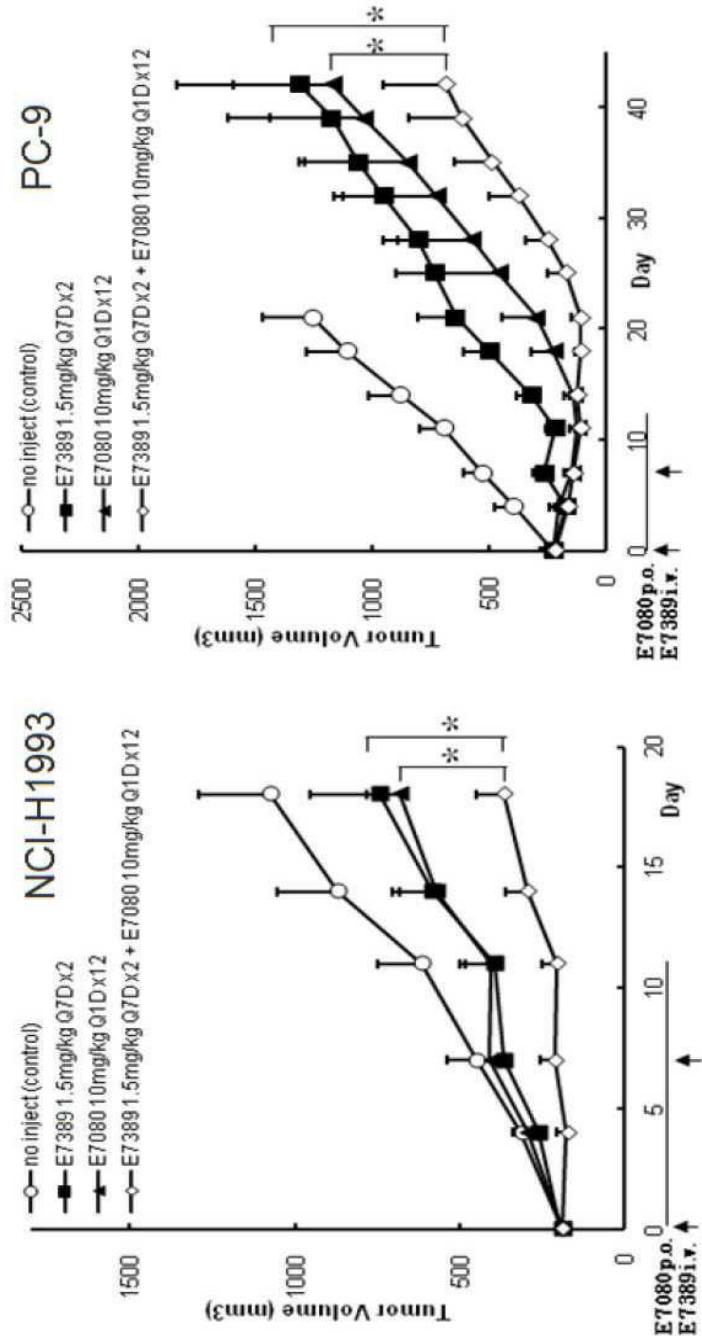
도면1



도면2



도면3



【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 7

【변경전】

제 1 항에 있어서, 상기 암은 유방암, 췌장암, 폐암, 대장암, 직장암, 결장암, 난소암, 자궁내막암, 피부암, 전립선암, 뇌암, 두경부암, 간암, 신장암, 방광암, 위암, 위장암, 혈액암, 림프암, 갑상선암, 골암 및 섬유육종으로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

【변경후】

제 1 항에 있어서, 상기 암은 유방암, 췌장암, 폐암, 대장암, 직장암, 결장암, 난소암, 자궁내막암, 피부암, 전

립선암, 뇌암, 두경부암, 간암, 신장암, 방광암, 위암, 혈액암, 림프암, 갑상선암, 골암 및 섬유육종으로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

【직권보정 2】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 21

【변경전】

제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 (i) 암 세포 수를 감소시키고; (ii) 종양 부피를 감소시키고; (iii) 종양 감소율(tumor regression rate)을 증가시키고; (iv) 주변 기관으로의 암 세포 침투를 감소 또는 지연시키고; (v) 종양 전이를 감소 또는 지연시키고; (vi) 종양 성장을 감소 또는 억제시키고; (vii) 암 발생 또는 재발을 억제 또는 지연시키고 또는 무질병 또는 무종양(tumor-free) 생존기간을 연장시키고; (viii) 전체적인 생존기간을 증가시키고; (ix) 치료 빈도를 감소시키고; 또는 (x) 암과 관련된 1 또는 그 이상의 증상을 완화시키는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

【변경후】

제 1 항, 제4항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 (i) 암 세포 수를 감소시키고; (ii) 종양 부피를 감소시키고; (iii) 종양 감소율(tumor regression rate)을 증가시키고; (iv) 주변 기관으로의 암 세포 침투를 감소 또는 지연시키고; (v) 종양 전이를 감소 또는 지연시키고; (vi) 종양 성장을 감소 또는 억제시키고; (vii) 암 발생 또는 재발을 억제 또는 지연시키고 또는 무질병 또는 무종양(tumor-free) 생존기간을 연장시키고; (viii) 전체적인 생존기간을 증가시키고; (ix) 치료 빈도를 감소시키고; 또는 (x) 암과 관련된 1 또는 그 이상의 증상을 완화시키는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.