



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0090091
(43) 공개일자 2015년08월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/519 (2006.01) *A61K 31/704* (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01) *A61K 31/7076*
 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *C07K 14/535* (2006.01)
 (52) CPC특허분류
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 31/704 (2013.01)
 (21) 출원번호 10-2015-7014213
 (22) 출원일자(국제) 2013년11월27일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2015년05월28일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2013/074862
 (87) 국제공개번호 WO 2014/083058
 국제공개일자 2014년06월05일
 (30) 우선권주장
 12195162.8 2012년11월30일
 유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하
 독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎬 173
 (72) 발명자
다우베 킬만
 독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎬 173
 베링거 인겔하임 게엠베하 코포레이트 패턴즈
 (74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 **블라세르티브와의 병용 요법**

(57) 요약

본 발명은, 고용량의 블라세르티브를, 플루다라빈, 시타라빈 및 과립구 세포군-촉진 인자(GCSF)와 병용하거나 플루다라빈, 시타라빈, GCSF 및 다우노루비신 시트레이트 리포솜 주사액과 병용하여 투여함을 포함하는 급성 골수성 백혈병(AML)을 앓고 있는 환자의 치료를 위한 블라세르티브 또는 이의 염 또는 수화물의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/7068 (2013.01)

A61K 31/7076 (2013.01)

A61K 38/193 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

C07K 14/535 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

급성 골수성 백혈병(AML)을 앓고 있는 환자에게

- a) 6일 치료 사이클(0일 내지 5일) 동안 0, 1, 2, 3, 4 및 5일에 유효량(50 내지 $500 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 체표면적)의 GCSF(granulocyte colony-stimulating factor: 과립구 세포군-촉진 인자);
- b) 상기 6일 치료 사이클 동안 1, 2, 3, 4 및 5일에 유효량(10 내지 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 체표면적)의 플루다라빈;
- c) 상기 6일 치료 사이클 동안 1, 2, 3, 4 및 5일에 유효량(500 내지 $4000\text{mg}/\text{m}^2$ 체표면적)의 시타라빈; 및
- d) 상기 6일 치료 사이클 동안 적어도 1일에서 5일까지 유효량(10 내지 $350\text{mg}/\text{m}^2$ 체표면적)의 블라세르티브 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물을 투여함을 포함하는, 급성 골수성 백혈병(AML)의 치료 방법.

청구항 2

급성 골수성 백혈병(AML)을 앓고 있는 환자에게

- a) 6일 치료 사이클(0일 내지 5일) 동안 0, 1, 2, 3, 4 및 5일에 정맥내(i.v.) 주입에 의한 유효량(50 내지 $500 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 체표면적)의 GCSF,
- b) 상기 6일 치료 사이클 동안 1, 2, 3, 4 및 5일에 유효량(10 내지 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 체표면적)의 플루다라빈,
- c) 상기 6일 치료 사이클 동안 1, 2, 3, 4 및 5일에 유효량(500 내지 $4000\text{mg}/\text{m}^2$ 체표면적)의 시타라빈,
- d) 상기 6일 치료 사이클 동안 1일, 3일 및 5일에 유효량(500 내지 $4000\text{mg}/\text{m}^2$ 체표면적)의 다우노루비신 시트레이트 리포솜, 및
- e) 상기 6일 치료 사이클 동안 적어도 1일에서 5일까지 유효량(10 내지 $350\text{mg}/\text{m}^2$ 체표면적)의 블라세르티브 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물을 투여함을 포함하는, 급성 골수성 백혈병(AML)의 치료 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, AML을 앓고 있는 환자에게

- a) 6일 치료 사이클(0일 내지 5일) 동안 0, 1, 2, 3, 4 및 5일에 정맥내 주입에 의한 유효량($200 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 체표면적)의 GCSF,
- b) 상기 6일 치료 사이클 동안 1, 2, 3, 4 및 5일에 유효량($30\text{mg}/\text{m}^2$ 체표면적)의 플루다라빈,
- c) 상기 6일 치료 사이클 동안 1, 2, 3, 4 및 5일에 유효량($2000\text{mg}/\text{m}^2$ 체표면적)의 시타라빈,
- d) 상기 6일 치료 사이클 동안 1일, 3일 및 5일에 유효량($2000\text{mg}/\text{m}^2$ 체표면적)의 다우노루비신 시트레이트 리포솜, 및
- e) 상기 6일 치료 사이클 동안 적어도 1일에서 5일까지 유효량(10, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 또는 $350\text{mg}/\text{m}^2$ 체표면적)의 블라세르티브 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물을 투여함을 포함하는, 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 따르는 방법에 사용하기 위한 블라세르티브, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물로서, 여기서, 블라세르티브 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물이 상기 6일 치료 사이클 동안 1, 2, 3, 4 및 5일에 투여되는, 제1항 또는 제2항에 따르는 방법에 사용하기 위한 블라세르티브, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물.

청구항 5

유효량의 플루다라빈, 시타라빈 및 GCSF를, 임의로, AML을 앓고 있는 환자에 대한 활성 성분들의 투여를 위한 지침서와 함께 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 유효량의 블라세르티브 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물을 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 6

유효량의 플루다라빈, 시타라빈, 다우노루비신 시트레이트 리포좀 및 GCSF를, 임의로, AML을 앓고 있는 환자에 대한 활성 성분들의 투여를 위한 지침서와 함께 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 유효량의 블라세르티브 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물을 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 플루다라빈, 시타라빈 및 과립구 세포군-촉진 인자(GCSF)와 병용하여 또는 플루다라빈, 시타라빈, GCSF 및 다우노루비신 시트레이트 리포좀 주사액과 병용하여 투여되는 고용량의 블라세르티브를 포함하는, 급성 골수성 백혈병(AML)을 앓고 있는 환자를 치료하기 위한 블라세르티브 또는 이의 염 또는 이의 수화물의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 급성 골수형성 백혈병(acute myelogenous leukemia)으로도 알려진, 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia; AML)은, 골수에 축적되고 정상 혈구의 생산을 방해하는 비정상 백혈구들의 급속한 성장을 특징으로 하는, 혈구의 골수 계통의 암이다. 급성 백혈병으로서, AML은 급속하게 진행되고 통상적으로 치료하지 않은 채로 둔다면 수주 또는 수개월 내에 치사에 이른다. AML은, 특히 노인들 중의 성인 백혈병에서 가장 만연한 형태이며, 여성보다는 남성에게서 약간 더 흔하다. 미국에서는 30,000 사례 그리고 유럽에서는 47,000 사례의 AML의 추정 유병율이 나타났다.

[0003] AML의 발병률은 연령에 따라 증가하며, 진단시 중간 연령은 67세이다. 2013년도까지 발표된 AML에 대한 세계적 인 발병률 CAGR은 1.4%이다. 암 생존자들에서 치료-관련된 AML의 발병률의 증가와 더불어, 현재 모든 AML 사례들 중 10-20%를 차지하는 노령 집단이 AML의 발병률을 유도하는 것으로 예상된다. 또한, AML의 발병률에서 일부 지리적인 변화가 존재한다. 성인에 있어서, 북아메리카, 유럽, 및 오세아니아에서는 가장 높은 발병률을 보였으나, 아시아와 라틴 아메리카에서는 성인 AML이 드물다.

[0004] AML은 모든 암 사망 중 대략 1.2%를 차지한다. AML의 5년 생존율은, 요법 실패 및 재발 환자들에 기인하여, 낮다. <65 환자들 중의 5년 생존율은 34.4%이며, >65 환자들 중의 5년 생존율은 단지 5%이다.

[0005] 프렌치-아메리칸-브리티시(French-American-British; FAB) 분류 시스템에 따라서, AML은, 백혈병이 발병되는 세포 유형 및 이의 성숙도를 기준으로, 아형들(M0 내지 M8)로 세분된다. WHO 분류법은 AML의 진단을 위해 유전자 이상을 진단 알고리즘에 도입한다. 이 분류법은 광학 현미경 하에 악성 세포의 출현을 시험하고 임의의 내재하는 염색체 이상 또는 유전자 변화를 확인하기 위해 세포유전학 및 분자 유전학을 사용하여 수행된다. 상기 아형들은 예후, 요법에 대한 반응 및 치료 결정에 영향을 준다.

[0006] WHO 아형들은 다음과 같다:

[0007] 급성 골수성 백혈병 및 관련된 신생물들

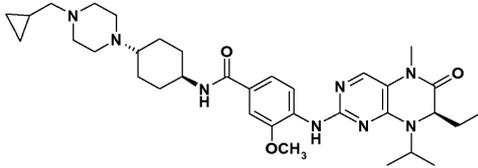
- [0008] · 재발성 유전자 이상을 갖는 급성 골수성 백혈병

- [0009] o t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*을 갖는 AML
- [0010] o inv(16)(p13.1;q22) 또는 t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*을 갖는 AML
- [0011] o t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*를 갖는 APL
- [0012] o t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL*을 갖는 AML
- [0013] o t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*를 갖는 AML
- [0014] o inv(3)(q21q26.2) 또는 t(3;3)(q21;q26.2); *RPNI-EV11*을 갖는 AML
- [0015] o t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKL1*을 갖는 AML(거대모구성)
- [0016] o 잠정적인 실체: *NPM1* 돌연변이된 AML
- [0017] o 잠정적인 실체: *CEBPA* 돌연변이된 AML
- [0018] · 척수형성이상-관련된 변화를 갖는 급성 골수성 백혈병
- [0019] · 요법-관련된 골수성 신생물들
- [0020] · 달리 규정되지 않는 한, 급성 골수성 백혈병
- [0021] o 최소 분화를 갖는 AML
- [0022] o 성숙이 없는 AML
- [0023] o 성숙이 있는 AML
- [0024] o 급성 골수단핵구성 백혈병
- [0025] o 급성 단아구성/단핵구성 백혈병
- [0026] o 급성 적혈구성 백혈병
- [0027] ▪ 순수 적혈구성 백혈병
- [0028] ▪ 적백혈병, 적혈구성/골수성
- [0029] o 급성 거대모구성 백혈병
- [0030] o 급성 호염기 백혈병
- [0031] o 골수섬유증을 갖는 급성 범골수증
- [0032] · 골수성 육종
- [0033] · 다운 증후군과 관련된 골수 증식
- [0034] o 일과성 비정상 골수혈구형성
- [0035] o 다운 증후군과 관련된 골수성 백혈병
- [0036] · 아구성 형질세포 모양(plasmacytoid) 수지상 세포 신생물
- [0037] 화학요법제의 효능은 투여 계획을 개선시키고/시키거나 다른 화합물과의 병용 치료를 사용하여 개선될 수 있다. 여러 치료제들의 병용 또는 개선된 투여 계획의 개념이 이미 시사되어 있더라도, 표준 요법에 대해 이점을 나타내는, 암 질환의 치료를 위한 신규하고 효율적인 치료 개념에 대한 필요성이 여전히 존재한다.
- [0038] 볼라세르티브는, 세포 주기 진행의 주요 조절인자인, 세린-트레오닌 Polo 유사 키나아제 1(Pik1)의 매우 강력하고 선택적인 억제제이다. 볼라세르티브는 뚜렷한 약동학(PK) 특성을 갖는 제2 세대 디하이드로프테리딘은 유도체이다. 본 발명의 기초가 되는 과제는 다음과 같았다:
- [0039] a) 최대 활성 및 제한된 독성으로 AML을 치료하기 위한, 플루다라빈, 시타라빈 및 GCSF의 볼라세르티브와의 병용물 및 이의 개선된 투여 계획을 개발하기 위한 것.
- [0040] b) 최대 활성 및 제한된 독성으로 AML을 치료하기 위한, 플루다라빈, 시타라빈, GCSF 및 다우노루비신 시트레이

트 리포좀 주사액과 블라세르티브와의 병용물 및 이의 개선된 투여 계획을 개발하기 위한 것.

[0041] 화학식 I의 블라세르티브는 화합물 N-[트렌스-4-[4-(사이클로프로필메틸)-1-피페라지닐]사이클로헥실]-4-[[[(7R)-7-에틸-5,6,7,8-테트라하이드로-5-메틸-8-(1-메틸에틸)-6-옥소-2-프테리디닐]아미노]-3-메톡시-벤즈아미드로서 공지된다.

[0042] [화학식 I]



[0043]

[0044] 이 화합물은 WO 제04/076454호에 게시되어 있다. 더욱이, 이의 트리하이드로클로라이드 염 형태들 및 수화물들이 WO 제07/090844호로부터 공지된다. 이들은 상기 형태들을 약제학적 용도에 특히 적합하게 만드는 특성들을 갖는다. 상기 언급된 특허 출원들은 추가로, 특히 과도한 또는 비정상 세포 증식을 특징으로 하는 질환의 치료를 위해 의도된 약제학적 조성물의 제조를 위한 상기 화합물 또는 이의 모노에탄설포네이트 염의 용도를 개시한다.

[0045] 플루다라빈(Fludara®)은 퓨린 유사체이며, 경구 및 정맥내 둘 다로 제공될 수 있다. 플루다라빈은 리보뉴클레오타이드 리덕타제 및 DNA 폴리머라제를 방해하여 DNA 합성을 억제한다. 플루다라빈은 분열 세포 및 정지 세포 모두에 대해 활성이다. 인산화되면, 플루다라빈은 생리적 pH에서 이온화되고 효과적으로 혈중 포획된다. 이것은 암성 혈구 및 건강한 혈구 모두에 대해 상당한 수준의 특이성을 제공한다.

[0046] 시타라빈은 특히 상표명 시토사르(Cytosar)-U, 타라빈(Tarabine) PFS, 데포사이트(DepoCyte) 및 AraC로 알려져 있다. 시타라빈은 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병(ALL)의 치료에서 그리고 림프종에서 주로 사용된다.

[0047] 과립구 세포군-촉진 인자(G-CSF)는 세포군-촉진 인자 호르몬이다. G-CSF는 세포군-촉진 인자 3(CSF 3)으로도 알려져 있다. G-CSF는 과립구 및 줄기 세포를 생성하는 골수를 자극하는 다수의 상이한 조직에 의해 생성된 당단백질, 성장 인자 및 사이토카인이다. 이때, G-CSF는 골수를 자극하여 혈액에 과립구 및 줄기 세포를 방출한다. G-CSF는 또한 호중구 전구체 및 성숙한 호중구의 생존, 증식, 분화, 및 기능을 자극한다. G-CSF는 야누스 키나아제(JAK)/신호 전달물질 및 전사 활성물질(STAT) 및 Ras/미토겐-활성화된 단백질 키나아제(MAPK) 및 포스포티딜이노시톨 3-키나아제(PI3K)/단백질 키나아제 B(Akt) 신호 전달 경로를 사용하여 호중구 전구체 및 성숙한 호중구를 조절한다. G-CSF는 암젠(Amgen)에 의해 상표명 뉴포겐(Neupogen)으로 최초로 시판되었다. 몇몇 제네릭(generic) 버전도 현재 입수가능하다. 재조합 사람 G-CSF는 필그라스티움(filgrastim)으로 불리며 상표명 뉴포겐하에 입수가능하다. PEG-필그라스티움(Neulasta)은 2가지의 시판되는 재조합 사람 G-CSF의 형태들이다. PEG 폴리 에틸렌 글리콜(PEG) 형태는 훨씬 긴 반감기를 가져서 매일 주사 필요성을 감소시킨다. 또 다른 형태의 재조합 사람 G-CSF는 레노그라스티움(lenograstim)으로 불리며 CHO 세포에서 합성된다. 이것은 포유동물 세포 발현 시스템이기 때문에, 레노그라스티움은 174-아미노산 천연 사람 G-CSF와 구별할 수 없다.

[0048] 다우노좀(DaunoXome)® (다우노루비신 시트레이트 리포좀 주사액)은 진행된 HIV-관련된 카포시 육종에 대해 가장 중요한 세포독성 요법으로 지시된 처방 약물이다. 다우노좀®은 안트라사이클린으로 공지된 약물 부류에 속하며 암 세포의 성장을 늦추거나 중지시켜 작용한다.

발명의 내용

[0049] 본 발명의 요약

[0050] 본 발명은 AML을 앓고 있는 환자의 치료를 위한 신규한 병용물에 관한 것이며, 여기서 블라세르티브는

[0051] a) 플루다라빈, 시타라빈 및 G-CSF,

[0052] 또는

- [0053] b) 플루다라빈, 시타라빈, GCSF 및 다우노루비신 시트레이트 리포솜 주사액
- [0054] 과 병용하여 투여된다.
- [0055] 따라서, 본 발명의 제1 목적은, AML을 앓고 있는 환자에게
- [0056] a) 6일 치료 사이클(0일 내지 5일) 동안 0, 1, 2, 3, 4 및 5일에 유효량(50 내지 $500 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 체표면적, 바람직하게는 $200 \mu\text{g}/\text{m}^2$, 정맥내 주입에 의함)의 GCSF,
- [0057] b) 상기 6일 치료 사이클 동안 1, 2, 3, 4 및 5일에 유효량(10 내지 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 체표면적, 바람직하게는 $30\text{mg}/\text{m}^2$)의 플루다라빈,
- [0058] c) 상기 6일 치료 사이클 동안 1, 2, 3, 4 및 5일에 유효량(500 내지 $4000\text{mg}/\text{m}^2$ 체표면적, 바람직하게는 $2000\text{mg}/\text{m}^2$)의 시타라빈, 및
- [0059] d) 상기 6일 치료 사이클 동안 적어도 1일에서 5일까지 유효량(10 내지 $350\text{mg}/\text{m}^2$ 체표면적, 바람직하게는 10, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 또는 $350\text{mg}/\text{m}^2$)의 블라세르티브 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물
- [0060] 을 투여하여 AML을 치료하는 방법 또는 AML을 앓고 있는 환자의 치료 방법을 나타낸다.
- [0061] 15일(상기 언급된 6일 치료 사이클의 0일로부터 계수됨)에, GCSF 투여를, 호중구가 회복될 때까지 오랫동안 상기 a) 하에 지시된 바와 동일한 용량으로 재개한다.
- [0062] 호중구가 회복된 후, 상기 요법을 0일에 재개할 수 있다.
- [0063] 본 발명의 또 다른 목적은, AML을 앓고 있는 환자에게
- [0064] a) 6일 치료 사이클(0일 내지 5일) 동안 0, 1, 2, 3, 4 및 5일에 유효량(50 내지 $500 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 체표면적, 바람직하게는 $200 \mu\text{g}/\text{m}^2$, 정맥내 주입에 의함)의 GCSF,
- [0065] b) 상기 6일 치료 사이클 동안 1, 2, 3, 4 및 5일에 유효량(10 내지 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 체표면적, 바람직하게는 $30\text{mg}/\text{m}^2$)의 플루다라빈,
- [0066] c) 상기 6일 치료 사이클 동안 1, 2, 3, 4 및 5일에 유효량(500 내지 $4000\text{mg}/\text{m}^2$ 체표면적, 바람직하게는 $2000\text{mg}/\text{m}^2$)의 시타라빈,
- [0067] d) 상기 6일 치료 사이클 동안 1일, 3일 및 5일에 유효량(500 내지 $4000\text{mg}/\text{m}^2$ 체표면적, 바람직하게는 $2000\text{mg}/\text{m}^2$)의 다우노루비신 시트레이트 리포솜, 및
- [0068] e) 상기 6일 치료 사이클 동안 적어도 1일에서 5일까지 유효량(10 내지 $350\text{mg}/\text{m}^2$ 체표면적, 바람직하게는 10, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 또는 $350\text{mg}/\text{m}^2$)의 블라세르티브 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물
- [0069] 을 투여함을 포함하는 AML의 치료 방법을 나타낸다.
- [0070] 15일(상기 언급된 6일 치료 사이클의 0일로부터 계수됨)에, GCSF 투여를, 호중구가 회복될 때까지 오랫동안 상기 a) 하에 지시된 바와 동일한 용량으로 재개한다.
- [0071] 호중구가 회복된 후, 상기 요법을 0일에 재개할 수 있다.
- [0072] 두 병용 치료는 (예를 들면, 0일에) 경맥내 투약에 의해 지지될 수 있다.
- [0073] 본 발명의 또 다른 목적은, AML을 앓고 있는 환자에서 AML을 치료하는 방법이며, 여기서 블라세르티브 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물은 상기 6일 치료 사이클 동안 1, 2, 3, 4 및 5일에 투여된다.

- [0074] 본 발명의 또 다른 목적은, AML을 앓고 있는 환자에서 AML을 치료하는 방법이며, 여기서 블라세르티브 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물은 상기 6일 치료 사이클 동안 1, 2, 3 및 4일에 투여된다.
- [0075] 본 발명의 또 다른 목적은, AML을 앓고 있는 환자에서 AML을 치료하는 방법이며, 여기서 블라세르티브 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물은 상기 6일 치료 사이클 동안 1, 2 및 3일에 투여된다.
- [0076] 본 발명의 또 다른 목적은, AML을 앓고 있는 환자에서 AML을 치료하는 방법이며, 여기서 블라세르티브 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물은 상기 6일 치료 사이클 동안 1일 및 2일에 투여된다.
- [0077] 본 발명의 또 다른 목적은, AML을 앓고 있는 환자에서 AML을 치료하는 방법이며, 여기서 블라세르티브 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물은 상기 6일 치료 사이클 동안 1일에 투여된다.
- [0078] 본 발명의 또 다른 목적은, 블라세르티브 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물이 상기 기재된 병용 치료 중 하나에 따라 투여되는 것을 특징으로 하는, AML을 앓고 있는 환자에서 AML을 치료하는 방법에 사용하기 위한 블라세르티브 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물을 나타낸다.
- [0079] 본 발명의 또 다른 목적은, 블라세르티브 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물이 상기 기재된 병용 치료 중 하나에 따라 투여되는 것을 특징으로 하는, AML을 앓고 있는 환자에서 AML을 치료하는데 사용하기 위한 플루다라빈을 나타낸다.
- [0080] 본 발명의 또 다른 목적은, 블라세르티브 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물이 상기 기재된 병용 치료 중 하나에 따라 투여되는 것을 특징으로 하는, AML을 앓고 있는 환자에서 AML을 치료하는데 사용하기 위한 시타라빈을 나타낸다.
- [0081] 본 발명의 또 다른 목적은, 블라세르티브 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물이 상기 기재된 병용 치료 중 하나에 따라 투여되는 것을 특징으로 하는, AML을 앓고 있는 환자에서 AML을 치료하는데 사용하기 위한 GCSF를 나타낸다.
- [0082] 본 발명의 또 다른 목적은, 블라세르티브 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물이 상기 기재된 병용 치료 중 하나에 따라 투여되는 것을 특징으로 하는, AML을 앓고 있는 환자에서 AML을 치료하는데 사용하기 위한 다우노루비신 시트레이트 리포솜을 나타낸다.
- [0083] 본 발명의 또 다른 목적은, AML을 앓고 있는 환자에서 AML을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 블라세르티브 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물의 용도를 나타내며, 여기서 상기 약제는 상기 기재된 병용 치료 중 하나에 따라 투여하기 위해 제조된다.
- [0084] 본 발명의 또 다른 목적은, AML을 앓고 있는 환자에서 AML을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 플루다라빈의 용도를 나타내며, 여기서 상기 약제는 상기 기재된 병용 치료 중 하나에 따라 투여하기 위해 제조된다.
- [0085] 본 발명의 또 다른 목적은, AML을 앓고 있는 환자에서 AML을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 시타라빈의 용도를 나타내며, 여기서 상기 약제는 상기 기재된 병용 치료 중 하나에 따라 투여하기 위해 제조된다.
- [0086] 본 발명의 또 다른 목적은, AML을 앓고 있는 환자에서 AML을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 GCSF의 용도를 나타내며, 여기서 상기 약제는 상기 기재된 병용 치료 중 하나에 따라 투여하기 위해 제조된다.
- [0087] 본 발명의 또 다른 목적은, AML을 앓고 있는 환자에서 AML을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 다우노루비신 시트레이트 리포솜의 용도를 나타내며, 여기서 상기 약제는 상기 기재된 병용 치료 중 하나에 따라 투여하기 위해 제조된다.
- [0088] 본 발명의 또 다른 목적은, 유효량의 블라세르티브와 유효량의 플루다라빈, 시타라빈 및 GCSF를, AML을 앓고 있는 환자에게 상기 활성 성분들을 투여하기 위한 지침서와 함께 포함하는 약제학적 조성물이다.
- [0089] 본 발명의 또 다른 목적은, 유효량의 블라세르티브와 유효량의 플루다라빈, 시타라빈, 다우노루비신 시트레이트 리포솜 및 GCSF를, AML을 앓고 있는 환자에게 상기 활성 성분들을 투여하기 위한 지침서와 함께 포함하는 약제학적 조성물이다.
- [0090] 본 발명의 또 다른 목적은, 블라세르티브가 상기 언급된 병용 치료에 따라 투여되는 것을 특징으로 하는, AML을 앓고 있는 환자에게 플루다라빈, 시타라빈, 다우노루비신 시트레이트 리포솜 및 GCSF와의 공동투여에 사용하기 위한 화합물 블라세르티브이다.

- [0091] 본 발명의 또 다른 목적은, 블라세르티브가 상기 언급된 병용 치료에 따라 투여되는 것을 특징으로 하는, AML을 앓고 있는 환자에게 플루다라빈, 시타라빈 및 GCSF와의 공동투여에 사용하기 위한 화합물 블라세르티브이다.
- [0092] 본 발명의 또 다른 목적은, 유효량의 블라세르티브, 플루다라빈, 시타라빈, 다우노루비신 시트레이트 리포솜 및 GCSF를, AML을 앓고 있는 환자에게 상기 활성 성분들을 투여하기 위한 지침서와 함께 포함하는 약제학적 조성물의 제조를 위한 블라세르티브의 용도이며, 여기서 블라세르티브는 상기 언급된 병용 치료에 따라 투여된다.
- [0093] 본 발명의 또 다른 목적은, 유효량의 블라세르티브 플루다라빈, 시타라빈 및 GCSF를, AML을 앓고 있는 환자에게 상기 활성 성분들을 투여하기 위한 지침서와 함께 포함하는 약제학적 조성물의 제조를 위한 블라세르티브의 용도이며, 여기서 블라세르티브는 상기 언급된 병용 치료에 따라 투여된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0094] 본 발명의 상세한 설명
- [0095] 예를 들면, 6일 치료 사이클 동안 적어도 1일에서 5일까지 블라세르티브의 투여는, 블라세르티브가 상기 기간 동안 1회 또는 5회까지 투여될 수 있음을 의미하며, 여기서 1일당 단지 하나의 투여량만 투여된다. 예를 들면 블라세르티브는 1일만 투여될 수 있거나, 1일, 3일 및 5일에 투여될 수 있다. 블라세르티브는 또한 1일 내지 5일에 또는 1일 및 5일에만 투여될 수 있다.
- [0096] 상기 기재된 치료는, 환자가 반복 사이클에 적격인 한, 즉, 질환의 진행까지 그리고 환자도 조사자도 치료 중단을 요청하지 않는 한, 반복될 수 있다.
- [0097] 공동투여를 위한 지침서는 제약학에 적합한 임의의 형태, 예를 들면, 2차 패키징 내의 투여형에 추가된 인쇄물의 형태로 또는 1차 또는 2차 패키징 위에 각인(imprint)일 수 있다.
- [0098] 당해 분야의 숙련가는, 체중, 투여 방법, 투약에 대한 개개의 반응, 사용되는 제형의 특성 및 약물이 투여되는 시간 또는 간격에 따라서, 블라세르티브, 플루다라빈, 시타라빈, 다우노루비신 시트레이트 리포솜 및 GCSF에 대해 규정된 투여량에서 벗어나는 것이 임의로 필요할 수 있음을 인식한다. 따라서, 일부 경우에, 상기 규정된 최소 양 미만을 사용하는 것이 충분할 수 있으며, 반면 다른 경우에는 규정된 상한치를 초과하여야 할 것이다. 다량이 투여되는 경우, 이 양은 다수의 1회 용량들로 하루에 걸쳐서 배분하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들면, 집중 치료 계획에서, 4000mg/m² 체표면적까지의 시타라빈을 투여할 수 있다.
- [0099] 투여형 및 제형 측면들
- [0100] 블라세르티브에 대한 본 발명의 임의의 측면들과 관련하여, 이의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 수화물들, 바람직하게는 WO 제07/090844호에 개시된 이의 트리하이드로클로라이드 염 형태들 및 수화물들이 사용될 수 있다. 본 발명의 맥락에서 제공되는 활성물질의 투여량 또는 양은, 어떠한 경우에도, 블라세르티브가 유리 염기 형태인, 유리 염기 당량을 나타낸다.
- [0101] 용어 "치료학적 유효량"은, 적어도 통계적으로 환자들 중 상당한 비율에 대해 이로운 효과, 예를 들면, 증상들의 개선, 치유, 질병 로드(disease load)의 감소, 종양 질량 또는 백혈병 세포수의 감소, 생명 연장, 또는 삶의 질의 개선을 야기하는, 조사자 또는 임상가에 의해 조사되는 조직계(tissue system), 동물 또는 사람의 생물학적 또는 의학적 반응을 이끌어 낼 약물 또는 약제학적 제제의 양을 의미할 것이다.
- [0102] 6일 치료 사이클 중 0일은 제1 용량의 GCSF가 투여되는 날짜로서 정의된다.
- [0103] 상기 지시된 투여 용법(dosage regimen)은 18세 이하의 AML을 앓고 있는 사람 환자들의 치료에 특히 유용하다.
- [0104] 용어 "재발된 AML"은, 어떠한 다른 원인에 기인하지 않는, CR(complete remission: 완전 관해) 후 혈액에서의 백혈병 모세포의 재출현 또는 골수에서의 >5% 모세포로서 정의된다. 재발된 AML이 생긴 환자들의 경우, 기저 골수 평가시 >5% 모세포가 요구된다.
- [0105] 용어 "난치성 AML"은 이전 요법 후 CR 또는 CRi(complete remission with incomplete blood recovery: 불완전 혈액 회복을 갖는 완전 관해)를 달성하는데 실패한 것으로 정의된다. 임의의 수의 선행 항-백혈병 계획이 허용된다.
- [0106] 용어 "완전 관해"는 형태학적 백혈병이 없는 상태(즉, 형태학적 기준에 의해 < 5% 모세포들을 갖고 아우어 막대

(Auer rod)가 없는 골수, 골수의 백혈병의 근거가 없음) 및 절대 호중구 수 $\geq 1,000/\mu\text{L}$ 및 혈소판 $> 100,000/\mu\text{L}$ 로서 정의된다.

- [0107] 용어 "불완전 혈액 회복을 갖는 완전 관해"는 형태학상 백혈병이 없는 상태(즉, 형태학적 기준에 의해 $< 5\%$ 모세포들을 갖고 아우어 막대가 없는 골수, 골수의 백혈병의 근거가 없음) 및 혈중 호중구 수 $< 1,000/\mu\text{L}$ 또는 혈소판 $< 100,000/\mu\text{L}$ 로서 정의된다.
- [0108] 집중 치료에 부적격하다고 여겨지는 AML 환자들은, 집중 치료에 대한 환자의 적격성을 결정하기 위한 입증된 알고리즘이 확립되지 않았더라도, 허용되는 아그룹을 구성한다. 현재 실행 지침(Oncology™, 급성 골수성 백혈병 V.2.2021에서의 NCCN 임상 실행 지침)에 반영됨으로써, 환자의 연령 및 이전 관해의 지속기간이 집중 치료에 대한 환자의 적격성을 평가하는데 중요한 변수이다. 그러나, 다수의 기타 인자들이 의학적 평가(예를 들면, AML 세포유전학, 수행 상태(performance status), 선행 줄기 세포 이식, 동시 진단)에 기여할 것이다. 따라서, 집중 치료에 대한 부적격 평가는 한정된 동종의 환자 집단을 보장하데 필요하다. 이 평가는 각각의 환자에 대해 수행될 것이며, 상이한 계획의 시타라빈 및 안트라사이클린과의 집중 화학요법 병용물로 치료 후 불리한 결과를 예측하는 예후 인자들의 광범위한 문헌 검토를 통해 확인된 일련의 정의된 기준들을 토대로 한다.
- [0109] 본 발명 내에서 용어 "AML"은 골수성 신생물 및 급성 백혈병의 세계 보건 기구(WHO) 분류법의 2008년 개정판에 따라 모든 형태의 급성 골수성 백혈병 및 관련 신생물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 재발되거나 난치성 상태의 추가의 모든 상기 언급된 아그룹들을 포함한다. 이들은 다음과 같다:
 - [0110] · 재발성 유전자 이상을 갖는 급성 골수성 백혈병
 - [0111] ○ $t(8;21)(q22;q22)$; *RUNX1-RUNX1T1*을 갖는 AML
 - [0112] ○ $inv(16)(p13.1q22)$ 또는 $t(16;16)(p13.1;q22)$; *CBFB-MYH11*을 갖는 AML
 - [0113] ○ $t(9;11)(p22;q23)$; *MLL3-MLL*을 갖는 AML
 - [0114] ○ $t(6;9)(p23;q34)$; *DEK-NUP214*를 갖는 AML
 - [0115] ○ $inv(3)(q21q26.2)$ 또는 $t(3;3)(q21;q26.2)$; *RPN1-EVI1*을 갖는 AML
 - [0116] ○ $t(1;22)(p13;q13)$; *RBM15-MKLI*을 갖는 AML(거대모구성)
 - [0117] ○ 잠정적인 실체: *NPM1* 돌연변이된 AML
 - [0118] ○ 잠정적인 실체: *CEBPA* 돌연변이된 AML
 - [0119] · 척수형성이상-관련된 변화를 갖는 급성 골수성 백혈병
 - [0120] · 요법-관련된 골수성 신생물들
 - [0121] · 달리 규정되지 않는 한, 급성 골수성 백혈병
 - [0122] ○ 최소 분화를 갖는 AML
 - [0123] ○ 성숙이 없는 AML
 - [0124] ○ 성숙이 있는 AML
 - [0125] ○ 급성 골수단핵구성 백혈병
 - [0126] ○ 급성 단아구성/단핵구성 백혈병
 - [0127] ○ 급성 적혈구성 백혈병
 - [0128] ▪ 순수 적혈구성 백혈병
 - [0129] ▪ 적백혈병, 적혈구성/골수성
 - [0130] ○ 급성 거대모구성 백혈병
 - [0131] ○ 급성 호염기 백혈병
 - [0132] ○ 골수섬유증을 갖는 급성 범골수증

- [0133] · 골수성 육종
- [0134] · 다운 증후군과 관련된 골수 증식
 - [0135] ○ 일과성 비정상 골수혈구형성
 - [0136] ○ 다운 증후군과 관련된 골수성 백혈병
- [0137] · 야구성 형질세포 모양 수지상 세포 신생물

[0138] 바람직하게는 용어 "AML"은 상기 언급된 AML 아형들 중 어느 하나를 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

[0139] 본 발명에 따라서 블라세르티브는 주입 또는 주사에 의해 비경구적으로(예를 들면, 근육내, 복막내, 정맥내, 경피 또는 피하) 투여될 수 있으며, 단독으로 또는 함께, 각각의 투여 경로에 적절한 통상적인 무독성 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 및 비히클을 함유하는 적합한 투여 단위 제형으로 제형화될 수 있다. 본 발명 내에서 적합한 하나 이상의 활성물질들의 투여형들 및 제형들은 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들면, 그와 같은 투여형들 및 제형들은 WO 제2006/018221호에 블라세르티브에 대해 개시된 것들을 포함한다.

[0140] 본 발명에 따라서 시타라빈은 비경구 투여 경로(예를 들면, 근육내, 복막내, 정맥내, 경피 또는 피하 주사/주입 또는 이식)에 의해 투여될 수 있다. 상기 시타라빈은, 단독으로 또는 함께, 각각의 투여 경로에 적절한 통상적인 무독성 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 및 비히클을 함유하는 적합한 투여 단위 제형으로 제형화될 수 있다.

[0141] 본 발명에 따라서 플루다라빈은 비경구 투여 경로(예를 들면, 근육내, 복막내, 정맥내, 경피 또는 피하 주사/주입 또는 이식)에 의해 투여될 수 있다. 상기 플루다라빈은, 단독으로 또는 함께, 각각의 투여 경로에 적절한 통상적인 무독성 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 및 비히클을 함유하는 적합한 투여 단위 제형으로 제형화될 수 있다.

[0142] 본 발명에 따라서 GCSF는 비경구 투여 경로(예를 들면, 복막내, 정맥내, 경피 또는 피하 주사/주입 또는 이식)에 의해 투여될 수 있다. 상기 GCSF는, 단독으로 또는 함께, 각각의 투여 경로에 적절한 통상적인 무독성 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 및 비히클을 함유하는 적합한 투여 단위 제형으로 제형화될 수 있다.

[0143] 본 발명에 따라서 다우노루비신 시트레이트 리포솜은 비경구 투여 경로(예를 들면, 근육내, 복막내, 정맥내, 경피 또는 피하 주사/주입 또는 이식)에 의해 투여될 수 있다. 상기 다우노루비신 시트레이트 리포솜은, 단독으로 또는 함께, 각각의 투여 경로에 적절한 통상적인 무독성 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 및 비히클을 함유하는 적합한 투여 단위 제형으로 제형화될 수 있다.