(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
A61K 33/24

(11) 공개번호 특2001-0075348
(43) 공개일자 2001년08월09일

(21) 출원번호 10-2001-7003794
(22) 출원일자 2001년03월24일
번역문 제출일자 2001년03월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US1999/15386
(86) 국제출원출원일자 1999년07월08일
(87) 국제공개번호 WO 2000/18393
(87) 국제공개일자 2000년04월06일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 오스트레일리아, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 캐나다, 중국, 쿠바, 체코, 에스토니아, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 북한, 대한민국, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 리투아니아, 라트비아, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 루마니아, 싱가포르, 아랍에미리트, 남아프리카, 그레나다, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 유고슬라비아,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀랜드, 사이프러스,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쏘,

(30) 우선권주장 60/101,809 1998년09월25일 미국(US)

(71) 출원인 워너-램버트 캄파니
로즈 암스트롱, 크리스틴 에이. 트러트웨인
미국 07950 뉴저지주 모리스 플레인즈 테이버 로드 201

(72) 발명자 그로브,윌리암,리차드
미국48189미시건주휘트모어레이크인디아놀라10710
클로스,웨인,다니엘
미국48197미시건주입실란티시카모어드라이브4559
메리맨,로날드,린
미국48108미시건주앤아버로르레이크코트5929

(74) 대리인 장수길
김영

심사청구 : 없음

(54) 아세틸디날린과 겜시타빈, 카페시타빈 또는 시스플라틴을함께 사용하는 항암 화학요법

요약

본 발명은 암 치료에 상승 효과를 갖는 아세틸디날린과 겜시타빈 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염 또는 카페시타빈 또는 시스플라틴과의 제제(combination)를 제공한다.

색인어

아세틸디날린, 겜시타빈, 카페시타빈, 시스플라틴, 암 치료, 제제

명세서

기술분야

본 발명은 공지의 종양세포붕괴제들의 제제(combination)을 사용하여 종양을 치료하는 방법에 관한 것이다. 약제들의 배합 사용은 단일 약제만을 사용한 경우 보다 예기치 못한 더 큰 효능을 제공한다.

배경기술

암 화학요법은 최근에 눈부시게 발전하였다. 대부분의 종양은 천연 생성물이거나 합성 약제인 화합물을 이용하여 효과적으로 치료할 수 있다. 암 화학요법은 일반적으로 보다 큰 치료 효과를 제공하고, 단독 사용할 때 개별 약제에 의해 종종 나타나는 독성 효과를 감소시키기 위한 수단으로서 종종 약제들을 함께 사용하는 것을 필요로 한다.

본 발명자들은 현저한 상승효과를 나타내는 공지의 종양세포붕괴제의 독특한 제제를 발견하였다. 이 제제는 약제인 아세틸디날린을 겜시타빈, 카페시타빈 또는 시스플라틴과 함께 이용한다. 제제는 특히 고형 종양, 특히 비소세포성 폐암 및 그밖의 다른 진행성 고형 종양 환자를 치료하는데 효과적이다.

아세틸디날린은 4-아세틸아미노-N-(2'-아미노페닐)-벤즈아미드이다. 이것은 또한 CI-994로도 공지되어 있다. 이것은 아세틸디날린을 어떻게 제조하는지, 이것을 어떻게 투약형으로 제형화하는지, 및 대장암 및 선암과 같은 암을 치료하기 위해서 이것을 어떻게 사용하는지에 대한 참고문헌으로서 본 명세서에 포함된 미국 특허 제5,137,918호에 기술되어 있다. 이것은 또한 암 치료를 위한 존재가능한 컨쥬게이트로서 미국 특허 제5,795,909호에 기술되어 있다.

겜시타빈은 2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘에 대한 일반명이다. 이것은 일염산염으로서 및 β-이성체로서 시판품을 이용할 수 있다. 이것은 또한 화학적으로는 1-(4-아미노-2-옥소-1H-피리미딘-1-일)-2-데스옥시-2,2-디플루오로리보즈로 공지되어 있다. 겜시타빈은 어떻게 겜시타빈을 합성하고 제형화하고 감수성 신생물을 치료하는데 사용하는지에 대한 지침과 관련된 참고문헌으로 본 명세서에 포함된 미국 특허 제4,808,614호 및 동 제5,464,826호에 개시되어 있다. 겜시타빈 염산염의 시판제형은 췌장의 국소 진행성 (비재절제성 단계 II 또는 단계 III) 또는 전이성 (단계 IV) 선암 환자에 대한 제1선 치료제로서 지적되어 있으며, 5-플루오로우라실로 이미 치료한 환자에게서 통상적으로 사용된다.

카페시타빈은 항종양 활성을 갖는 플루오로피리미딘 카바메이트이다. 이는 5-플루오로우라실로 전환되는 5'-데옥시-5-플루오로유리딘(5'-DFUR)의 경구 투여 전신적 프로드럭이다. 카페시타빈의 화학명은 5'-데옥시-5-플루오로-N-[(펜틸옥시)카르보닐]-시티딘이다. 이는 미국에서 크셀로다 (Xeloda™; 로슈 래보래토리스 (Roche Laboratories))로 시판되고 있다. 이는 유방암과 결장직장암 환자의 치료에 적응증을 갖는다. 이는 일반적으로 매 21-일 주기 동안에 14일 투여하고, 이어서 7-일 휴지기를 갖는다. 카페시타빈은 미국 특허 제5,472,949호에 기술되어 있다.

시스플라틴은 시스-디아미노디클로로플라티늄에 대한 일반명이며, 본 명세서에 참고문헌으로 포함된 미국 특허 제5,562,925호에 기술되어 있다. 시스플라틴은 시판품을 이용할 수 있으며, 전이성 고환 및 난소 종양, 및 진행성 방광암에 대해 적응증을 갖는다.

본 발명의 목적은 아세틸디날린을 겜시타빈, 카페시타빈 또는 시스플라틴과 함께 포함하는 제제를 사용하여 암, 특히 진행성 고형 종양을 치료하는 방법을 제공하는 것이다. 추가의 목적은 아세틸디날린과 겜시타빈의 상승적 양, 아세틸디날린과 카페시타빈의 상승적 양, 및 아세틸디날린과 시스플라틴의 상승적 양을 포함하는 조성물을 제공하는 것이다.

발명의 요약발명의 요약

본 발명은 항종양제의 상승적 제제, 및 이 제제를 투여하는 종양 치료 방법에 관한 것이다. 더 특히, 본 발명은 제1 성분으로서 아세틸디날린을 포함하고, 제2 성분으로서 겜시타빈, 카페시타빈 또는 시스플라틴을 포함하는 조성물을 제공한다. 겜시타빈은 바람직하게는 약제학적으로 허용되는 산부가염으로서 사용된다.

본 발명의 조성물은 필수적으로 상기 활성 성분 또는 그의 적합한 염과 함께 통상적인 부형제, 희석제 및 담체로 구성된다.

바람직한 조성물은 겜시타빈 염산염과 함께 아세틸디날린을 포함한다. 또 다른 바람직한 배합은 아세틸디날린과 시스플라틴이다.

본 발명의 추가의 구체예에서, 본 발명자들은 아세틸디날린과 시스플라틴 또는 바람직하게는 염산염과 같은 염으로서 겜시타빈과의 제제 유효량을 치료를 요하는 동물에게 투여하는 것을 포함하는 암 치료 방법을 제공한다.

바람직한 방법은 고형 종양의 치료를 포함한다.

또한 바람직한 방법은 아세틸디날린 항종양량과 겜시타빈 염산염, 카페시타빈 또는 시스플라틴 유효량을 사용하여 비소세포성 폐암(NSCLC), 유방암, 난소암, 두경부암, 흑색종, 전립선암 및 췌장암을 포함한 감수성 암을 치료하는 것이다.

본 발명의 또 다른 구체예는 하나의 구획에 일정 용량의 아세틸디날린, 다른 구획에 일정 용량의 겜시타빈 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 키트이다. 추가의 구체예는 하나의 구획에 일정 용량의 아세틸디날린을 포함하고, 다른 하나의 구획에는 일정 용량의 카페시타빈 또는 시스플라틴을 포함하는 키트이다.

도면의 간단한 설명

도 1은 마우스에서 다양한 경구 용량의 아세틸디날린 (CI-994)의 투여에 의한 이식된 종양 성장율의 감소를 나타낸다.

도 2는 마우스에서 겜시타빈 염산염의 다양한 복강내 주사에 의한 이식된 종양 성장율의 감소를 나타낸다.

도 3은 마우스에서 아세틸디날린과 겜시타빈 염산염의 다양한 용량의 제제의 투여 (두 약제는 동시 투여된다)에 의한 이식된 종양 성장율의 감소를 나타낸다.

도 4는 마우스에서 아세틸디날린과 겜시타빈 염산염의 다양한 용량의 제제의 투여 (겜시타빈을 먼저 투여한 다음 CI-994를 투여한다)에 의한 이식된 종양 성장율의 감소를 나타낸다.

도 5는 인간 난소암 세포에서 CI-994와 겜시타빈의 상승 작용을 나타낸다.

도 6은 인간 난소암 세포에서 CI-994와 시스플라틴의 상승 작용을 나타낸다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 방법에 이용되는 화합물은 임상적으로 통상 이용되는 용량으로 투여된다. 이러한 용량은 통상적인 방식으로, 예를 들어 체표면적에 따라 계산된다. 아세틸디날린은 예를 들어 약 1.0 ㎎/㎡ 내지 약 50 ㎎/㎡의 용량, 바람직하게는 약 2.0 ㎎/㎡ 내지 약 10.0 ㎎/㎡의 용량으로 투여된다. 이상적으로는, 아세틸디날린은 약 5 내지 약 100 ㎍/㎖의 혈장 수준을 제공하는 용량으로 투여된다. 아세틸디날린은 일반적으로 예를 들어 캅셀당 2.5, 5 및 25 ㎎의 양으로 활성 성분을 갖는 캅셀제로서 경구 투여된다. 아세틸디날린은 일반적으로 15 내지 30일 동안의 치료 기간의 전과정에 걸쳐 대략 동일한 용량 수준으로 매일 투여된다. 개업주치의 및 치료하고자 하는 특정 환자 및 상태에 따라서 지시되는 것으로서 수회의 치료 기간이 실시될 수도 있다.

겜시타빈도 마찬가지로 임상적으로 통상 이용되는 용량과 동등한 용량으로 투여된다. 예를 들어, 일반적으로 염산염으로서 겜시타빈의 초기 용량은 체표면적 ㎡ 당 약 1000 ㎎이다. 이 제품은 통상적으로 멸균 용액제로서 제형화되며, 일반적으로 약 2 내지 4주 용량으로 약 30-분의 기간에 걸쳐 정맥내 주입 투여되며, 이 과정은 대략 28 내지 30일마다 반복된다. 1000 ㎎/㎡의 용량이 이 치료 섭생법에 따라서 약 7주 이하 기간 동안, 또는 원치않는 부작용이 관찰될 때까지 투여될 수 있다. 필요에 따라 다른 염 형태가 이용될 수 있는데, 예를 들어 브롬화수소염, 일인산염, 황산염, 말론산염, 시트르산염 및 숙신산염이 용이하게 제조된다.

단제 요법을 위한 카페시타빈은 일반적으로 2주 동안 매일 약 2500 ㎎/㎡의 용량을 경구 투여하고, 이어서 1-주의 휴식기간을 둔다. 이 제품은 150 ㎎ 및 500 ㎎ 정제로 시판품이 공급되고 있다. 정제는 치료 기간 중에 1일 약 1 내지 약 4회 비율로 투여된다. 본 발명의 제제에서 카페시타빈의 1일 용량은 1일 약 1000 ㎎/㎡ 내지 약 3500 ㎎/㎡ 범위이다.

시스플라틴은 일반적으로 주사용 멸균 용액제로 제형화되며, 통상적으로는 약 5 내지 6일 동안 1일 기준으로 약 10 내지 100 ㎎/㎡의 용량으로 정맥내 투여한다. 또 다른 방법으로, 시스플라틴은 약 50 내지 100 ㎎/㎡의 1회 용량으로 투여될 수도 있다. 이 주기는 대략 매 4 내지 8주 동안 반복할 수 있다.

본 발명에 의해 제공되는 제제는 몇가지 시험 시스템으로 평가되었으며, 데이타는 항암제들 사이의 상승 작용, 상가 작용 및 길항 작용을 정량화하는 표준 프로그램을 사용하여 분석할 수 있다. 이용되는 프로그램은 바람직하게는 문헌 [초우(Chou) 및 탈라레이(Talalay), in " New Avenues in Developmental Cancer Chemotherapy" ,Academic Press, 1987, Chapter 2]에 기술되어 있다.

이 방법은 효소운동계를 모델로 사용한 질량 작용의 법칙의 중간-효과 원리 (median-effect principle)를 기본으로 한다. 식은 간단하며 용량-효과 곡선의 형태와 무관하게 용량과 효과 사이의 관계를 나타낸다. 2가지 기본식이 이 방법론의 기둥을 구성한다. 이용가능한 가장 간단한 방식으로 단일 약물에 대한 용량과 효과를 연관시키기 위해 초우에 의해 유도된 중간-효과식은 다음과 같이 제시된다:

수학식 1

$$f_a / f_u = (D/D_m)^m$$
$$D = D_m [f_a / (1 - f_a)]^{1/m}$$

식 중, 오른쪽은 용량을 나타내고, 왼쪽은 효과를 나타내는데, 여기에서 f_a 및 f_u는 각각 영향을 받거나 받지 않은 분율이다. D는 용량이고, D_m은 효력을 나타내는 중간-효과 용량이며, m은 용량-효과 곡선의 형태를 나타내는 계수이다. 이 식으로부터 초우와 탈라레이는 2종 이상의 약물의 일반식을 유도하였다:

수학식 2

$$\left[\frac{(f_a)_{1,2}}{(f_u)_{1,2}}\right]^{1/m} = \left[\frac{(f_a)_1}{(f_u)_1}\right]^{1/m} + \left[\frac{(f_a)_2}{(f_u)_2}\right]^{1/m} = +\alpha\left[\frac{(f_a)_1 (f_a)_2}{(f_u)_1 (f_u)_2}\right]^{1/m}$$
$$= \frac{(D)_1}{(D_m)_1} + \frac{(D)_2}{(D_m)_1} = \frac{\alpha (D)_1 (D)_2}{(D_m)_1 (D_m)_2}$$

식 중, m="1은" 일차 미카엘리스-멘텐(Michaelis-Menten)형 운동학이며, m> 1 (또는 m< 1)은 보다 고차 (또는 저차)의 힐(Hill)형 운동학이다. 알파="0인" 경우에는 오른쪽에서 세번째 항은 없어지고, 알파="1인" 경우에 세번째 항은 보존된다. 알파="0은" 상호 배타적인 약물에 대해 사용되며, 알파="1은" 상호 비배타적인 약물에 대해서 사용된다. 동일하거나 유사한 작용 모드를 갖는 약물의 경우에 2가지 약물의 효과는 상호 배타적이다. 상이한 작용 모드를 갖거나 독립적으로 작용하는 약물의 경우에 이들 2가지 약물의 효과는 상호 비배타적이다.

침범된 분율(F_a) 대 배합 지수(combination index; CI)의 플롯은 F_a-CI 플롯이라고 불리운다. 이 플롯은 계열희석된 혼합물 내의 다양한 효과 수준에서 2가지 약물의 상승 작용, 상가 작용 또는 길항 작용을 시사한다. 여러가지 혼합물이 제조된 경우에, 최대 상승 작용을 위한 최적 배합비를 추정할 수 있다. 상이한 효과 수준은 통상적으로 상이한 정도의 상승 작용, 상가 작용 또는 길항 작용을 제공한다. CI 값< 1은 상승 작용을 나타내고, CI 값> 1은 길항 작용을 나타내며, 1 또는 1에 근접한 CI 값은 상가 작용을 의미한다. 항암제 경우에 높은 효과 수준(Fa)에서의 상승 작용은 낮은 Fa 수준에서의 상승 작용에 비해 임상적으로 더 적절하다.

일염산염로서의 겜시타빈은 일상적으로 임상에서 사용되며, 진행성 췌장암 또는 NSCLC 환자의 제1선 치료를 위한 단일약제로서 매우 적합하다. 이것은 또한 일상적으로는 다른 공지의 항종양제, 가장 현저하게는 시스플라틴과의 제제로 사용된다. 그러나 지금까지 어떠한 상승적 제제도 보고되지 않았다.

아세틸디날린 (CI-994)는 임상적 사용을 위해 승인을 받지 못했지만, 그럼에도 불구하고 이것은 몇가지 임상실험에서 평가되었다. 이러한 연구 중의 하나에서는, 환자를 일일 용량 및 치료 기간 둘다를 증가시키는 용량-점증 방식을 사용하여 치료하였다. 대다수의 환자는 광범한 선행 화학요법을 받았었다. 치료의 지속기간이 연속 14일인 경우에 최대 허용용량(MTD)은 15 ㎎/㎡/일이었다. 더 장기간의 치료를 가능하게 하기 위하여 더 저용량을 연구하였다. 연속적인 일일 요법의 8주 스케줄에 이어서 2-주간 '휴약기간'을 이용하면 MTD는 8 ㎎/㎡/일이었다. 용량-제한적 독성은 통상적으로 치료법을 개시하고 1개월 이내에 나타나는 혈소판감소증 또는 호중구감소증이었다. 혈구수는 지속적인 치료에 의해서도 안정적이며 치료가 중단되면 빠르게 회복하는 경향을 나타냈다. 반복되는 과정 및 CI-994에 대한 장기간 노출에 따른 누적독성이 나타나는 증거는 없었다. 다른 독성에는 오심, 구토, 설사, 식욕부진, 피로, 점막염, 두통, 탈수 및 간 및 신장기능 시험값의 증가가 포함된다. 반응에는 과도하게 전치료된 NSCLC 환자에서의 하나의 부분적 반응과 1명의 환자에서 미약한 반응이 포함되며, 여기서 환자는 각각 신세포암 및 NSCLC에 걸려 있었다.

추가의 1상 시험은 1일 1회 고용량 5일 투여 스케줄을 이용하여 재발성 급성백혈병 또는 다른 혈액학적 악성상태의 환자에게서 수행하였다. MTD는 135 ㎎/㎡/일이었다. 용량-제한적 독성은 진정 및 최면 작용으로 나타나는 급성 CNS 독성이었다. 다른 부작용에는 오심, 구토, 탈수로 인한 저혈압, 저칼슘혈증, 두통 및 각각 한명의 환자에게서의 급성췌장염, 반사이상항진 및 바빈스키 반사를 특징적으로 나타내는 추체계 증후군과 패혈증이 포함된다. 혈액학적 독성은 이 환자 집단에서는 평가될 수 없었다. 2명의 AML 환자는 종양용해증후군을 나타냈고, 1명은 결국 사망하였다. 말초 백혈구수에 있어서 일시적인 감소가 보고되었다.

2상 프로그램은 단일약제로서 CI-994를 사용하여 현재 수행중이다. 투여 방식은 매일 8 ㎎/㎡을 경구 투여한다. 100명 이상의 환자를 치료하였고, 이들에는 비소세포성 폐암, 신세포암, 췌장암, 두경부암, 난소암, 흑색종, 전립선암, 및 유방암에 걸린 환자가 포함된다. 일부 환자는 10 ㎎/㎡으로 허용 용량 증가를 나타낸 반면, 일부 환자는 혈소판감소증으로 인해 치료가 중단되었다가 저용량 CI-994로 다시 시작하였다. 부작용은 만성 투여의 1상 프로토콜에서 관찰된 것과 유사하였다. 혈소판감소증은 용량-제한적 독성이었다. 지각이상, 착란 및 환각을 포함한 신경계 부작용이 드물게 보고되었다. 객관적 반응은 비소세포성 폐암 환자에게서 볼 수 있었다. 신세포암 환자에게서 임상적인 잇점이 보고되었다.

고형 종양 1상 시험에서는 CI-994 용량을 공복 기간에 이어 경구 투여하였으며, 약물동력학적 분석을 위해서 혈액 샘플을 수집하였다. 예비적 결과로 최대 혈액 수준은 섭취후 약 1 내지 2시간에 도달하며, CI-994의 종말소실 반감기는 약 15시간인 것으로 나타났다. 증가용량 수준에 의해서 도달되는 최대 혈장 CI-994 농도는 용량-비례적인 것 보다는 낮았다. 종말소실 반감기 및 겉보기 청소율은 투여된 용량과는 무관하였다.

본 시험의 한가지 추가의 목적은 CI-994를 음식과 함께 섭취하는 것이 그의 흡수 속도 또는 흡수율에 영향을 미치는지 측정하는 것이었다. 12명의 절식 환자에게 CI-994의 1회 용량 8 ㎎/㎡를 투여하였다. 1주일 후 동일한 환자에게 정상 식사와 함께 동일 용량의 CI-994를 투여하였다. 약물동력학적 데이타의 분석으로 CI-994는 식사와는 무관하게 섭취할 수 있다는 것이 밝혀졌다.

질량 평형/소실 경로 시험은 인간에게서는 수행하지 않았다. 동물시험은 소실의 주경로는 신장 배설을 통한 것임 시사하며, 방사성표지된 약물의 80% 및 62%가 24시간 이내에 각각 원숭이 및 토끼의 뇨에서 나타났다.

이하 상세한 실시예는 CI-994와 겜시타빈, 카페시타빈 또는 시스플라틴 사이의 상승 작용을 추가로 입증한다.

실시예

실시예 1

본 발명에 의해 제공된 상승적 제제는 체중 18 내지 20 g의 암컷 BALB/C 마우스를 사용한 표준 화학요법시험에서 평가하였다. 시험 0일에 각 마우스에 약 30 ㎎의 중량을 갖는 LC-12 편평상피세포 폐암 종양 단편을 수술에 의해 이식하였다 (피하). 마우스는 매주 체중을 측정하고, 종양 크기 (㎜ 단위의 폭 및 길이)를 표준 칼리퍼스를 사용하여 매주 3회씩 측정하였다. 각의 동물에 대한 종양 질량은 하기 수학식 4에 따라 계산하였다:

수학식 3

$$\text{질량} = \frac{(a \times b^2)}{2}$$

식 중, "a"는 ㎜ 단위의 종량 폭이고, "b"는 ㎜ 단위의 길이이다. 항종양 활성의 평가는 식 T-C에 의해서 성립되는데, 여기에서 "T" 및 "C"는 치료 종양과 대조용 종양(각각)이 750 ㎎ ("평가 크기")의 예정된 크기에 도달하는데 필요한 중간 시간 (일)이다. 아세틸디날린은 0.5% 수성 메틸셀룰로즈에 현탁시켜 0.5 ㎖ 용적으로 다양한 용량으로 경구 투여하였다. 겜시타빈 염산염은 5% 수성 식염수에 용해시켜 0.5 ㎖ 주사로 다양한 용량 수준으로 복강내 투여하였다.

동물은 4개 군으로 나누었다. 한 군은 대조군으로 이용하여 약물치료를 받지 않았다. 하나의 군 (도 1)은 4개의 하위군으로 더 나누고, 이들 각각은 활성 약물의 지정된 레벨 (15 ㎎/㎏, 30 ㎎/㎏, 45 ㎎/㎏ 및 60 ㎎/㎏)로 아세틸디날린의 경구 용량을 투여하였다. 아세틸디날린은 10-14일 (종양이 이식되었을 때를 0일로 한다), 17-21일 및 24-28일에 매일 투여하였다. 도 1은 아세틸디날린이 모든 용량 수준에서 비처리 대조군에 비해 이식된 종양 성장을 지연시키는 것을 나타낸다. 비처리 대조군에서 종양은 10일째에 시작하는 유의적인 성장을 나타냈다. 아세틸디날린의 30 및 45 ㎎/㎏ 용량에서 유의적인 종양 성장은 약 24일까지는 시작되지 않았다. 60 ㎎/㎏에서는 성장이 33일 동안 지연되었다.

도 2는 10, 13, 16 및 19일에 IP 투여된 40 및 80 ㎎/㎏의 용량에서 겜시타빈 염산염의 효과를 나타낸다. 종양 성장은 40 ㎎/㎏에서는 25일 동안, 80 ㎎/㎏에서는 약 32일 동안 실질적으로 억제되었다 (대조군은 10일째에 시작하는 유의적인 성장을 나타냈다).

도 3은 아세틸디날린과 겜시타빈 염산염의 다양한 용량의 제제 (예를 들어 아세틸디날린 15 ㎎/㎏과 겜시타빈 염산염 40 ㎎/㎏; 15/80, 30/40, 30/80 및 45/20)의 효과를 나타낸다. 시험동물에 LC-12 편평상피세포 폐암을 이식하였고, 4개의 하위군으로 나누어 각 하위군에는 상이한 용량의 제제 요법을 시행하였다. 아세틸디날린은 10-14일(예를 들어 매일 15 ㎎/㎏), 17-21일 및 24-28일에 지시된 용량을 경구 투여하였다. 겜시타빈 염산염은 10, 13, 16 및 19일째에 IP 투여하였다. 도 3의 결과는 약물의 모든 배합용량에서 종양 성장이 현저하고 상승적으로 감소되었음을 입증한다. 아세틸디날린 15 ㎎/㎏과 겜시타빈 40 ㎎/㎏의 제제에서, 이식된 종양의 실질적인 성장은 28일까지 나타나지 않았다 (대조군에서 종양은 10일에 실질적인 성장을 시작하였다). 15/80, 30.40, 30/80 및 45/20 (아세틸디날린/겜시타빈)의 배합 용량에서 종양 성장은 시험의 60-일 전과정 중에 실질적으로 억제되었다.

도 4는 75일간 수행된 배합시험 결과를 나타낸다. 모든 시험동물에 LC12 편평상피세포 폐암을 이식하였다. 시험약물을 투여하도록 선택된 동물들은 4개 하위군으로 나누었다. 제1 하위군에는 아세틸디날린 15 ㎎/㎏을 겜시타빈 80 ㎎/㎏과 함께 투여하였다. 제2 하위군에는 15 ㎎/㎏/160 ㎎/㎏ 용량의 제제를 투여하였다. 제3 하위군에는 아세틸디날린 30 ㎎/㎏와 겜시타빈 80 ㎎/㎏ 용량의 제제를 투여하였다. 제4 하위군에은 45 ㎎/㎏/80 ㎎/㎏을 투여하였다.

아세틸디날린은 26-30, 33-37 및 40-44일에 각 시험군에 경구 투여하였다. 겜시타빈은 10, 13, 16 및 19일에 IP 투여하였다.

도 4는 비처리 대조군에서 종양은 이식 후 11일 째에 성장을 시작하였으며, 18일에 750 ㎎(" 평가 크기")에 도달하였음을 나타낸다. 이와 반대로, 아세틸디날린 15 ㎎/㎏과 겜시타빈 80 ㎎/㎏로 치료한 동물에서 종양은 35일까지 매우 미약한 성장을 나타냈고, 42일까지 평가 크기에 도달하지 못하였다. 30 ㎎/㎏/80 ㎎/㎏의 제제 용량을 투여한 동물에서 종양은 35일에 성장을 시작하였으나 52일까지 750 ㎎의 평가 크기에 도달하지 못하였다. 45 ㎎/㎏/80 ㎎/㎏ 제제뿐만 아니라, 15 ㎎/㎏/160 ㎎/㎏ 제제를 투여한 동물에서 종양은 시험을 종결하는 75일까지 성장을 나타내지 않았다.

도 2와 도 4에 제시된 데이타는 아세틸디날린과 겜시타빈의 제제가 동물에서 종양 성장율을 감소시키는데 놀라울 정도로 활성이 있음을 입증한다. 이들 약제를 함께 투여했을 때의 능력은 항종양제로서 상승적 제제임을 확인시켜 주는 것이다.

실시예 2

아세틸디날린과 겜시타빈의 제제에 의해서 관찰된 상승적 효과 (도 2 및 4에 제시됨)는 매우 놀라울 정도로 현저한 것이기 때문에 실시예 1에서 상술한 실험을 아세틸디날린의 추가 용량을 사용하여 반복하였다. 하기 표 1은 실시예 1의 방법에 따라 시험하였을 때 LC-12 마우스 폐암 모델에서 단독으로 또는 제제로 사용된 CI-994 및 겜시타빈의 활성을 나타낸다.

[표 1]

LC-12 마우스 폐암 모델에서 CI-994와 겜시타빈의 제제의 항종양 효과

CI-994		겜시타빈		독성 사망	체중[b] 변화%	항종양 효과			
용량[a]	스케줄	용량[a]	스케줄			CR[c]	PR[d]	T-C[e]	순Log_{10} 사멸[f]
7.5	11-15,18-22,25-29	0	- -	0/6	+4	1/6	0/6	2.4	-1.2
15		0	- -	0/6	+10	0/6	0/6	0.4	-1.4
30		0	- -	0/6	+1	0/6	0/6	1.6	-1.3
60		0	- -	0/6	-9	3/6	0/6	7.8	-0.8
0	- -	80	11,14,17,20	0/6	+1	1/6	0/6	15.4	0.5
0	- -	160		0/6	-3	0/6	1/6	24.0	1.2
7.5	11-15,18-22,25-29	80	11,14,17,20	0/6	+8	2/6	0/6	23.5	0.4
15		80		0/6	+7	2/6	1/6	23.8	0.5
30		80		0/6	+8	5/6	0/6	37.0	1.5
60		80		3/6	-8	독성	독성	독성	독성
7.5	11-15,18-22,25-29	160	11,14,17,20	0/6	-8	3/6	0/6	25.6	0.6
15		160		0/6	-3	4/6	1/6	29.8	0.9
30		160		0/6	-3	5/6	1/6	> 82.6	> 5.0
60		160		0/6	- -	독성	독성	독성	독성

a: 용량은 ㎎/㎏/일 단위이다.

b: 체중 감소는 치료 동안 나타난 최대치이며; 체중 증가는 치료 종료시 나타난 체중이다.

c: 완전 반응(CR)은 연구 종료시 종양이 검출될 수 없는 것을 의미한다.

d: 부분 반응(PR)은 연구 동안 종양이 50% 또는 그 이상으로 감소한 것을 의미한다.

e: 처리(T) 및 대조군(C) 종양이 750 ㎎에 도달하기까지의 일수에 있어서의 차이

f: 순log_{10} 종양 세포 사멸은 T-C 값으로부터 계산하였다.

실시예 3

실시예 1의 방법에 따라 CI-994와 시스플라틴의 제제의 항종양 활성을 개별 약제를 단독 사용한 경우와 비교 평가하였다. 결과를 표 2에 나타냈다. 표에서는 CI-994 60 ㎎/㎏/일에 의한 치료로 10마리 시험 동물 중 2마리의 완전 반응이 유도된 반면, 시스플라틴을 2 ㎎/㎏/일로 단독 사용한 경우에는 완전 반응을 유도하는데 실패하였음을 보여준다. 그러나, 제제는 70%의 완전 반응, 즉 10마리 치료 동물 중 7마리에서 완전 반응을 유도하였다. T-C 효과는 훨씬 더 현저하였는데, 단제 요법에 의해 치료한 경우 8.7 및 2.4로부터 제제 치료의 경우에 84.2로 증가하였다.

[표 2]

LC-12 마우스 폐암 모델에서 CI-994와 시스플라틴의 제제의 항종양 효과

CI-994		시스플라틴		독성 사망	체중[b] 변화%	항종양 효과			
용량[a]	스케줄	용량[a]	스케줄			CR[c]	PR[d]	T-C[e]	순Log_{10} 사멸[f]
0	- -	0	- -	0/10	+15	0/10	0/10	- -	- -
7.5	11-15,18-22,25-29	0	- -	0/10	+9	0/10	0/10	-1.4	0
15		0	- -	0/10	+11	0/10	0/10	-1.9	0
30		0	- -	0/10	+11	0/10	0/10	4.3	-0.8
60		0	- -	0/10	+11	2/10	0/10	8.7	-0.5
0	- -	1	11-15	0/10	+13	0/10	0/10	2.6	-0.1
0	- -	2		0/10	+12	0/10	0/10	2.4	-0.1
7.5	11-15,18-22,25-29	1	11-15	0/10	+4	0/10	0/10	2.0	-0.9
15		1		0/10	+4	1/10	0/10	8.2	-0.6
30		1		0/10	+3	4/10	2/10	6.7	-0.7
60		1		0/10	+2	7/10	1/10	12.7	-0.3
7.5	11-15,18-22,25-29	2	11-15	0/10	+1	1/10	0/10	10.0	-0.5
15		2		0/10	-2	3/10	0/10	17.0	-0.1
30		2		0/10	-1	5/10	1/10	20.6	0.2
60		2		0/10	-14	7/10	3/10	84.2	3.8
a: 용량은 ㎎/㎏/일 단위이다.									
b: 체중 감소는 치료 동안 나타난 최대치이며; 체중 증가는 치료 종료시 나타난 체중이다.									
c: 완전 반응(CR)은 연구 종료시 종양이 검출될 수 없는 것을 의미한다.									
d: 부분 반응(PR)은 연구 동안 종양이 50% 또는 그 이상으로 감소한 것을 의미한다.									
e: 처리(T) 및 대조군(C) 종양이 750 ㎎에 도달하기까지의 일수에 있어서의 차이									
f: 순log_{10} 종양 세포 사멸은 T-C 값으로부터 계산하였다.									

실시예 4

실시예 1의 일반적 방법에 따라 CI-994와 카페시타빈을 각각 단독으로 또는 제제로 대장암에 대하여 평가하였다. 분석시험은 전술한 실시예에서 사용된 LC-12 폐암 대신 C26 대장암 단편을 수술에 의해 마우스에 이식하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기술한 바와 동일하게 수행하였다. 표 3은 CI-994의 특정 용량에 의한, 및 카페시타빈(Xeloda™)에 의한 단제 요법, 및 동물에게 먼저 카페시타빈 (3-7 및 10-14일)을 투여하고, 이어서 CI-994 (17-21, 24-28 및 31-35일에)를 투여하는 배합요법에 의한 결과를 제시한다. 표 3의 데이타는 CI-994만 단독 투여한 동물 중 1마리도 연구 종료시 종양이 없는 것이 없었으며, 카페시타빈만 단독 투여한 동물의 30% (10마리 중 3마리)는 종양이 없었고, CI-994와 카페시타빈의 제제를 투여한 동물은 70% (10마리 중 7마리)가 종양을 갖지 않았음을 입증한다.

표 4는 배합제, CI-994 및 카페시타빈 둘 모두를 3-7일과 10-14일에 경피 투여한 것을 제외하고는 동일한 시험방법의 결과를 제시한다. CI-994의 투여는 17-21일에 계속한 반면, 카페시타빈 요법은 14일에 중지하였다.

[표 3]

C26 마우스 대장암 모델에서 CI-994와 크셀로다의 제제의 항종양 효과: 초기 단계 종양에 대하여 크셀로다로 치료한 후 CI-994로 치료한 경우의 효과

CI-994		크셀로다		독성 사망	체중 변화%[b]	항종양 효과				
용량[a]	스케줄	용량[a]	스케줄			CR[c]	PR[d]	T-C[e] (상가적)	순Log_{10} 사멸[f]	종양 부재%
7.5	17-21,24-28,31-35	0	- -	0/10	-5	초기	초기	3.1	-1.3	0/10
15		0	- -	0/10	-9	초기	초기	6.7	-1.0	0/10
30		0	- -	1/10	-16	초기	초기	8.4	-0.8	0/10
60		0	- -	0/10	-10	초기	초기	10.1	-0.7	0/10
0	- -	500	3-7,10-14	0/10	-0.2	초기	초기	13.8	0.2	2/10
0	- -	750		1/10	-18	초기	초기	20.7	0.8	3/10
7.5	17-21,24-28,31-35	500	3-7,10-14	0/10	-1	초기	초기	13.7(16.9)	-0.4	3/10
15		500		0/10	-1	초기	초기	17.3(20.5)	-0.1	4/10
30		500		0/10	-4	초기	초기	18.3(22.2)	0.0	3/10
60		500		0/10	-4	초기	초기	20.4(23.9)	0.2	6/10
7.5	17-21,24-28,31-35	750	3-7,10-14	1/10	-13	초기	초기	19.1(23.8)	0.1	4/10
15		750		2/10[g]	-15	초기	초기	29.8(27.1)	0.4	2/10
30		750		1/10	-10	초기	초기	45.0(29.1)	2.3	7/10
60		750		6/10	독성	초기	초기	독성	독성	독성

a: 용량은 ㎎/㎏/일 단위이다.

b: 체중 감소는 치료 동안 나타난 최대치이며; 체중 증가는 치료 종료시 나타난 체중이다.

c: 완전 반응(CR)은 연구 종료시 종양이 검출될 수 없는 것을 의미한다. 본 시험은 초기 단계 시험이었으며; 따라서, CRs는 산출될 수 없었다.

d: 부분 반응(PR)은 연구 동안 종양이 50% 또는 그 이상으로 감소한 것을 의미한다. 본 시험은 초기 단계 시험이었으며; 따라서, PRs는 산출될 수 없었다.

e: 처리 및 대조군 종양이 750 ㎎에 도달하기까지의 일수에 있어서의 차이. 괄호 안의 값은 상가적 항종양 효과에 대한 T-C 값을 나타낸다.

f: 순log_{10} 종양 세포 사멸은 T-C 값으로부터 계산하였다.

g: 1마리의 사망은 개비지 투약 과실에 기인한 것으로 추정된다.

[표 4]

C26 마우스 대장암 모델에서 CI-994와 크셀로다의 제제의 항종양 효과: 초기 단계의 종양에 대하여 CI-994와 크셀로다로 동시 치료한 경우의 효과

CI-994		크셀로다		독성 사망	체중 변화%[b]	항종양 효과				
용량[a]	스케줄	용량[a]	스케줄			CR[c]	PR[d]	T-C[e](상가적)	순Log_{10} 사멸[f]	종양 부재%
7.5	3-7,10-14,17-21	0	- -	0/10	+5	초기	초기	1.6	-2.2	0/10
15		0	- -	0/9	-8	초기	초기	1.0	-2.3	0/9
30		0	- -	0/9	-11	초기	초기	4.6	-1.8	0/9
60		0	- -	0/9	-12	초기	초기	4.8	-1.8	0/9
0	- -	500	3-7,10-14	0/10	+2	초기	초기	15.2	0.6	0/10
0	- -	750		0/10	-12	초기	초기	20.4	1.3	1/10
7.5	3-7,10-14,17-21	500	3-7,10-14	0/10	+6	초기	초기	15.4(16.8)	-0.4	0/10
15		500		0/10	+6	초기	초기	14.5(16.2)	-0.5	1/10
30		500		0/10	-11	초기	초기	14.2(19.8)	-0.5	0/10
60		500		0/10	-8	초기	초기	18.1(20.0)	0.0	1/10
7.5	3-7,10-14,17-21	750	3-7,10-14	0/10	-11	초기	초기	19.1(22.0)	0.2	0/10
15		750		0/10	-7	초기	초기	16.9(21.4)	-0.2	2/10
30		750		0/10	-14	초기	초기	17.4(25.0)	-0.1	0/10
60		750		1/10	-18	초기	초기	16.4(25.2)	-0.2	0/10
a: 용량은 ㎎/kg/일 단위이다.										
b: 체중 감소는 치료 동안 나타난 최대치이며; 체중 증가는 치료 종료시 나타난 체중이다.										
c: 완전 반응(CR)은 연구 종료시 종양이 검출될 수 없는 것을 의미한다. 본 시험은 초기 단계 시험이었으며; 따라서, CRs는 산출될 수 없었다.										
d: 부분 반응(PR)은 연구 동안 종양이 50% 또는 그 이상으로 감소한 것을 의미한다. 본 시험은 초기 단계 시험이었으며; 따라서, PRs는 산출될 수 없었다.										
e: 처리 및 대조군 종양이 750 ㎎에 도달하기까지의 일수에 있어서의 차이. 괄호 안의 값은 상가적 항종양 효과에 대한 T-C 값을 나타낸다.										
f: 순log_{10} 종양 세포 사멸은 T-C 값으로부터 계산하였다.										

실시예 5

CI-994와 겜시타빈의 제제 및 CI-994와 시스플라틴의 제제를 인간 난소암 세포에서 평가하였고, 데이타는 초우와 탈라레이 프로그램에 따라 분석하였고, 2가지 제제 모두 상승적인 것으로 입증되었다.

Ovcar-4 인간 난소

Ovcar-4 인간 난소암 세포를 20% 태송아지혈청 및 인슐린 10 ㎍/㎖가 보충된 RPMI1640 배양 배지 내의 96-웰 배양판에 접종하였다. 세포를 먼저 배양판에 접종하여 부착시킨지 24시간 후 다양한 농도의 CI-994 및 시스플라틴 또는 겜시타빈을 함께 첨가하였다. Ovcar-4 증식에 대한 CI-994, 겜시타빈 또는 시스플라틴 단독 또는 제제의 효과는 37 ℃에서 96시간 동안 배양한 후 이미 기술된 바와 같은 SRB 시험 방법[Skehan P., Stoneng R, Scudiero D, et al. New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening.J. Natl. Cancer Inst.1990;82:1107-1112]을 사용하여 측정하였다. 배합 화학요법 데이타는 항암제들 중에서의 상승 작용, 상가 작용 및 길항 작용을 정량화하는 표준 프로그램이며, 초우 및 탈라레이에 의해 기술된 효소운동계를 모델로서 사용한 질량작용 법칙의 중간-효과 원리를 기본으로 하는 바이오소프트 프로그램(" Dose Effect Analysis with Microcomputers for IBM PC")을 사용하여 분석하였다. 침범된 분율(Fa) 대 배합 지수(CI)의 플롯은 Fa-CI 플롯이라고 불리운다. 이들 플롯은 계열희석된 혼합물 내의 다양한 효과수준에서 2가지 약물의 상승 작용, 상가 작용 또는 길항 작용을 시사한다. 여러가지 혼합물이 제조된 경우에는, 최대 상승 작용을 위한 최적 배합비를 추정할 수 있다. 상이한 효과수준은 통상적으로 상이한 정도의 상승 작용, 상가 작용 또는 길항 작용을 제공한다. CI 값< 1은 상승 작용을 나타내고, CI 값> 1은 길항 작용을 나타내며, 직선 방식으로 1에 근접한 값은 상가 작용을 의미한다. 도 5와 도 6은 CI-994와 겜시타빈(도 5) 및 CI-994와 시스플라틴(도 6)에 대한 대표적인 Fa-CI 플롯을 나타낸 것이다. 2가지 플롯에서, 전체 Fa 범위에 걸친 CI 값은 1 미만이며, 이는 약물의 제제에 대한 상승 작용을 시사한다.

배합요법의 임상적 평가

이는 진행성 고형 종양을 갖는 환자에게 겜시타빈과의 제제로 제공된 CI-994의 다기관 오픈-라벨 1상 시험(multicenter, open-label Phase 1 study)이다.

이 시험의 목적은 진행성 고형 종양 환자에게 겜시타빈과의 제제로 투여되는 경우 CI-994의 (1) 최대허용용량(MTD), (2) 2상 권고용량, (3) 약물동력학 및 (4) 안전성 프로필을 측정하고, (5) 항종양 활성을 관찰하는 것이다. 일차 효능 종말점은 부분 반응(PR) 또는 완전 반응(CR)의 획득이다. 이차 종말점에는 PR 또는 CR까지의 시간, PR 또는 CR의 기간, 및 생존율이 포함된다.

겜시타빈은 초기 용량을 1000 ㎎/㎡으로 하여 28-일 치료 과정 중의 1, 8 및 15일에 30-분 정맥내 주입방법으로 투여한다. CI-994는 1일에 시작하여 28-일 과정 중의 21일 동안 일일용량으로서 경구 투여한다. 환자는 치료법에 대한 개개인의 내성 및 반응을 기초로 하여 후속 치료 과정을 받을 수도 있다. 질병이 반응하지 않거나 허용할 수 없는 부작용을 나타낸 환자들은 시험치료를 중지한다.

CI-994의 초기 용량 수준은 4 ㎎/㎡이다. 각각의 용량 수준에서 최소 3명의 환자를 치료한다. 용량 수준은 MTD에 도달할 때까지 2 ㎎/㎡ 씩 증가시킨다. 10명의 추가의 환자는 MTD이거나 MTD 이하의 용량 수준인 것으로 예상되는 2상 시험에 권고된 용량 수준으로 치료한다.

일단 환자가 시험치료를 시작하면, 다른 암치료의 추가는 안전성 및 효능의 평가를 혼동시킬 수 있으며, 따라서 허용되지 않는다. 이러한 제한으로 환자가 이 프로토콜의 치료 중에 있는 동안에 전신적 세포독성제, 호르몬제, 면역학적 제제 또는 그밖의 다른 생물학적 제제의 추가는 배제된다. 시험중에 일시적인 방사선요법을 필요로 한 환자는 일반적으로 진행성 질병을 갖는 것으로 간주되며, 이에 반대되는 강제적인 정보가 존재하지 않는 한, 시험투약은 중지된다. 시험중에 새로운 뇌전이를 나타낸 환자는 치료를 중단하고 두개부 방사선조사 과정을 받도록 한 다음 적어도 1주일의 회복기간 후 시험투약을 재개시할 수 있다.

오심 또는 구토의 예방 및(또는) 치료를 위해 연구자의 판단에 따라 진토제를 사용할 수도 있다. 오심 및 구토는 환자가 경구 용량의 CI-994를 복용하거나 흡수하는 것을 방해할 수 있기 때문에, 이러한 상태들을 억제하기 위한 모든 노력을 기울여야 한다. 이 문제는 특히 겜시타빈이 또한 투여되는 경우에 1, 8 및 15일에 해당하는 문제이다. CI-994는 1상 프로그램에서 고용량에서 진정 및 최면작용을 야기시키기 때문에 이러한 부작용을 최소로 할 수 있는 진토제를 사용해야 한다.

감염에 의해서 합병된 심각한 골수억제의 에피소드를 치료하기 위해서 연구자의 판단에 따라 콜로니 촉진 인자를 사용할 수도 있지만, 그렇지 않고는 낮은 혈구수를 지지하거나 용량강도를 유지시키기 위해서 사용되어서는 안된다.

판정기준이 완전 반응 (CR)과 일치하는 경우에는, CR의 확인을 지나서 2개의 추가의 치료 과정을 투여한 다음에 환자의 질병상태를 완전하게 재평가한다. 환자가 그 시점에서 임상적으로 질병을 갖지 않는 것으로 판단된다면, 겜시타빈을 중지하고 CI-994을 동일한 용량 및 스케줄 (3주 투약/1주 휴지)을 사용하여 추가로 3개월 동안 투여를 계속한다. 그 시점에서, 환자의 질병상태를 다시 완전하게 재평가한다. 환자가 여전히 CR 상태인 경우에 연구자는 CI-994 치료를 계속하는 것의 위험과 잠재적 잇점을 반드시 평가해야 한다.

치료 과정

치료 과정은 28-일 과정의 1, 8 및 15일에 정맥내로 투여되는 겜시타빈과 28-일 과정의 1일에 시작하여 21일 동안 매일 경구 투여하는 CI-994로 구성된다. 등급 ≤1의 비혈액학적 파라메터, 혈소판수 ≥100,000/㎕ 및 절대호중구수 ≥1500/㎕로 정의되는 것으로 부작용 및 골수억제로부터 적절한 회복이 이루어졌다면 29일 째에 과정을 반복한다. 후속과정은 3주 이하의 주간 간격을 두고 연기될 수 있다. 50일까지 회복이 나타나지 않으면, 환자는 시험투약을 중지한다.

겜시타빈 투약

각각의 과정에서 겜시타빈의 초기 용량은 1000 ㎎/㎡이며 30-분 정맥내 주입에 의해 투여된다. 치료 과정 중에 용량 조정이 필요할 수도 있다. 제조 및 투여에 관한 정보에 대해서는 제조자의 권고에 따른다.

CI-994 용량 수준

CI-994 용량은 체표면적 (BSA)을 기준으로하여 계산한 다음에 가장 근접하게 이용가능한 캅셀 농도로 전환시켜야 한다. CI-994는 2.5, 5 및 25 ㎎의 캅셀 농도로 이용할 수 있다. 용량은 음식과는 무관하게 복용할 수 있다.

초기 CI-994 용량 수준은 4 ㎎/㎡이다. 후속용량 수준은 MTD가 결정될 때까지 2 ㎎/㎡의 고정된 증가방식에 의해서 증가(또는 필요에 따라 감소)시킨다. 개별 환자에게는 후속과정에서 겜시타빈 또는 CI-994의 용량을 점증시키지 않고 투여할 수도 있다. 용량-제한적 독성이 나타난 경우, 환자는 후속과정에서 더 저용량 CI-994를 투여받을 수도 있다.

3명의 새로운 환자를 각각 새로운 용량 수준에서 평가한다. 새로운 용량 수준이 개시되기 전에 이들 환자가 이행하여야 하는 최소 시간은 (치료가 더 빨리 중단되고 환자가 부작용으로부터 회복되는 경우가 아닌 한) 4주이다. 이들 3명의 환자 중 누구도 용량-제한적 독성을 경험하지 않았다면, 그 다음 고용량 수준이 개시된다. 1명의 환자가 용량-제한적 독성을 나타내면, 3명의 환자를 그 용량 수준에 더 포함시킨다. 6명의 환자 중 ≥2가 동일 수준에서 용량-제한적 독성을 나타내면, 이 용량 수준이 MTD인 것으로 간주된다.

평가가능한 환자는 겜시타빈의 3주 용량 및 CI-994 용량 (≥17 용량)의 적어도 80%를 투여한 환자, 또는 그의 치료 과정이 치료-관련된 부작용으로 인하여 조기에 중지되거나 비순응적인(< 17 용량) 환자로 규정된다. CI-994의 17 용량 보다 적게 섭취하거나 치료와 무관한 이유 (예를 들어, 약속을 놓치거나, CI-994 공급이 끝나거나, 환자가 캅셀을 삼킬 수 없도록 만드는 공존하는 의학적 상태가 나타나거나, 빠르게 진행하는 질병이 나타난 경우)로 치료 과정을 완전히 마치지 않은 환자는 그 용량 수준의 허용가능성에 대해 평가가능한 환자로 간주되지 않는다.

환자는 매일 대략 동일한 시간에 그들의 CI-994 복용량을 섭취하도록 유도되어야 한다. 그러나, 하루의 복용량을 누락시키는 것보다는 어떠한 소정의 복용량에 대해서도 어떤 식으로든 12시간까지의 차이는 허용된다. 환자가 하루의 복용량을 완전히 누락시킨 경우에, 이들에게는 반드시 다음날 이것을 보충하지 않도록 지시해야 한다. 환자가 CI-994의 복용량을 섭취한 후 언제라도 구토를 일으킨다면 이들에게는 반드시 이것을 보충하지 않고 처방된 대로 다음날 후속 복용량을 다시 시작하도록 지시해야 한다.

1, 8 및 15일에, CI-994 복용량은 겜시타빈 복용량의 2시간 전에 투여하여 환자가 겜시타빈 용량을 투여한 다음에 구토를 나타낸 경우에 최대흡수가 보장되도록 해야 한다.

일단 MTD가 결정되면, 10명의 추가의 환자를 MTD 또는 MTD 이하의 용량 수준인 것으로 예상되는 2상 용량 수준으로 치료한다.

과정 중의 용량조정

과정 중에 겜시타빈 및 CI-994의 지속성은 환자의 내성 및 혈액학적 파라메터에 따라 좌우된다. 제조자에 의해 권고되고 하기 표에 제시된 바와 같이, 8 및 15일에 감소된 용량의 겜시타빈이 필요할 수도 있다. 이하에 기술하는 바와 같이 조기종결이 필요할 수는 있지만, CI-994의 용량은 치료 과정 중에 증가되거나 감소되지 않는다. 2가지 시험 투약이 모두 과정이 완료되기 전에 중지되어야만 한다면, 그 과정을 완료하지 않고, 그 대신 환자를 회복시킨 다음에 감소된 용량의 CI-994를 사용하여 또 다른 과정을 시작해야 한다.

[표 5]

상태	치료 과정 중의 용량조정	
	겜시타빈의 전용량에 대한 %	CI-994의 전용량에 대한 %
절대호중구수/㎕ ≥1000 ≥500 내지 999 < 500	100750	1001000
또는		
혈소판수/㎕ ≥100,000 ≥50,000 내지 99,000 < 50,000	100750	1001000
또는		
치료-관련 비혈액학적 독성 등급 0-2 등급 3 또는 4	1000	1000

상기 표에 제시된 겜시타빈 용량조정은 그 날의 결과를 기준으로 한 것이다. 예를 들어, 8일째에 CBC를 도출하여 결과를 체크한다. 투약을 계속할 지를 결정한다. 그렇다면, 환자는 CI-994 용량을 섭취해야 한다. 2시간 후에 필요에 따라 감소된 용량의 겜시타빈을 투여한다.

과정 중에 CI-994 투약을 중지하는데 대한 결정은 어떤 시점에서라도 부작용 또는 혈액학적 결과를 기초로 한다. 예를 들어, 환자가 11일에 45,000/㎕의 혈소판 수를 가지면 환자에게는 CI-994 캅셀의 복용을 중지하도록 (그리고 모든 시험투약용기를 원위치에 복귀시키도록) 지시를 내린다. 15일째에 또 다른 CBC를 얻는다. 15일의 혈소판수가 50,000 내지 99,000/㎕인 경우에는, 계산된 겜시타빈 용량의 75%를 투여하지만 CI-994 투약은 재조성하지 않는다. 15일의 혈소판수가 50,000/㎕ 이하로 유지되는 경우에는 겜시타빈으로 재치료하지 않는다. 이 과정을 종결할 지 여부를 교려하고 환자를 회복시키도록 한다. 어떤 경우든지 환자는 동일한 초기 용량의 겜시타빈 (1000 ㎎/㎡) 및 2 ㎎/㎡으로 감소된 CI-994 용량을 사용하여 후속 치료 과정을 받을 수 있다.

약물 제형 및 안정성

겜시타빈은 시판공급원으로부터 입수한다. 제조, 투여, 안정성 및 저장조건은 제조자의 권고에 따른다.

CI-994는 시험투약 2.5, 5 또는 25 ㎎과 비활성 성분인 락토즈, 옥수수전분 및 탈크, 또는 폴리에틸렌글리콜 6000을 포함하는 동일하게 보이는 젤라틴 캅셀로 제형화한다. 조절된 실온에서 저장한다.

전술한 데이타는 아세틸디날린과 겜시타빈 사이 및 아세틸디날린과 시스플라틴 사이의 예기치 못한 바람직한 상호작용을 입증한다. 따라서, 본 발명은 섭생법에서 겜시타빈, 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 시스플라틴과 함께 아세틸디날린을 투여하는 것으로 이루어지는 감수성 신생물의 치료 방법을 제공한다. 제제는 일반적으로 각각 별도로 포장된 활성 성분을 포함함으로써 투여하기 전에 약제 사이에서 상호작용이 일어나는 것을 피한다. 필요에 따라, 개별적으로 포장된 약물을 키트로서 단일용기에 넣어줌으로써 주치의나 간호사에게 편리함을 제공할 수도 있다. 본 발명에 따라 치료되는 감수성 신생물에는 고형 종양, 특히 진행성 고형 종양 및 비소세포성 폐암, 및 신세포암, 췌장암, 두경부암, 난소암, 흑색종, 전립선암 및 유방암이 포함된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

항종양량의 아세틸디날린과 항종양량의 겜시타빈 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염 또는 카페시타빈 또는 시스플라틴을 포함하는 항종양제 제제 (combination).

청구항 2.

제1항에 있어서, 캅셀제로서 제형화된 아세틸디날린을 포함하는 제제.

청구항 3.

제2항에 있어서, 정맥내 주입용 멸균 용액제로서 제형화된 겜시타빈 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염을 포함하는 제제.

청구항 4.

제3항에 있어서, 겜시타빈 일염산염를 포함하는 제제.

청구항 5.

제3항에 있어서, 겜시타빈 일브롬화수소염을 포함하는 제제.

청구항 6.

제2항에 있어서, 시스플라틴을 포함하는 제제.

청구항 7.

제2항에 있어서, 카페시타빈을 포함하는 제제.

청구항 8.

암의 치료를 요하는 동물에게 제1항의 제제를 항종양량으로 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법.

청구항 9.

제8항에 있어서, 상기 치료하고자 하는 암이 비소세포성 폐암인 방법.

청구항 10.

제9항에 있어서, 아세틸디날린을 겜시타빈 일염산염 함께 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 11.

제9항에 있어서, 아세틸디날린을 시스플라틴과 함께 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 12.

제9항에 있어서, 아세틸디날린을 카페시타빈과 함께 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 13.

제8항에 있어서, 상기 치료하고자 하는 암이 전립선암인 방법.

청구항 14.

제13항에 있어서, 아세틸디날린을 겜시타빈 일염산염과 함께 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 15.

제13항에 있어서, 아세틸디날린을 시스플라틴과 함께 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 16.

제13항에 있어서, 아세틸디날린을 카페시타빈과 함께 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 17.

제8항에 있어서, 상기 치료하고자 하는 암이 췌장의 국소 진행성 (비재절제성 단계 II 또는 단계 III) 또는 전이성 (단계 IV) 선암인 방법.

청구항 18.

제1 구획에 아세틸디날린과 제2 구획에 겜시타빈 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염을 포함하는 키트.

청구항 19.

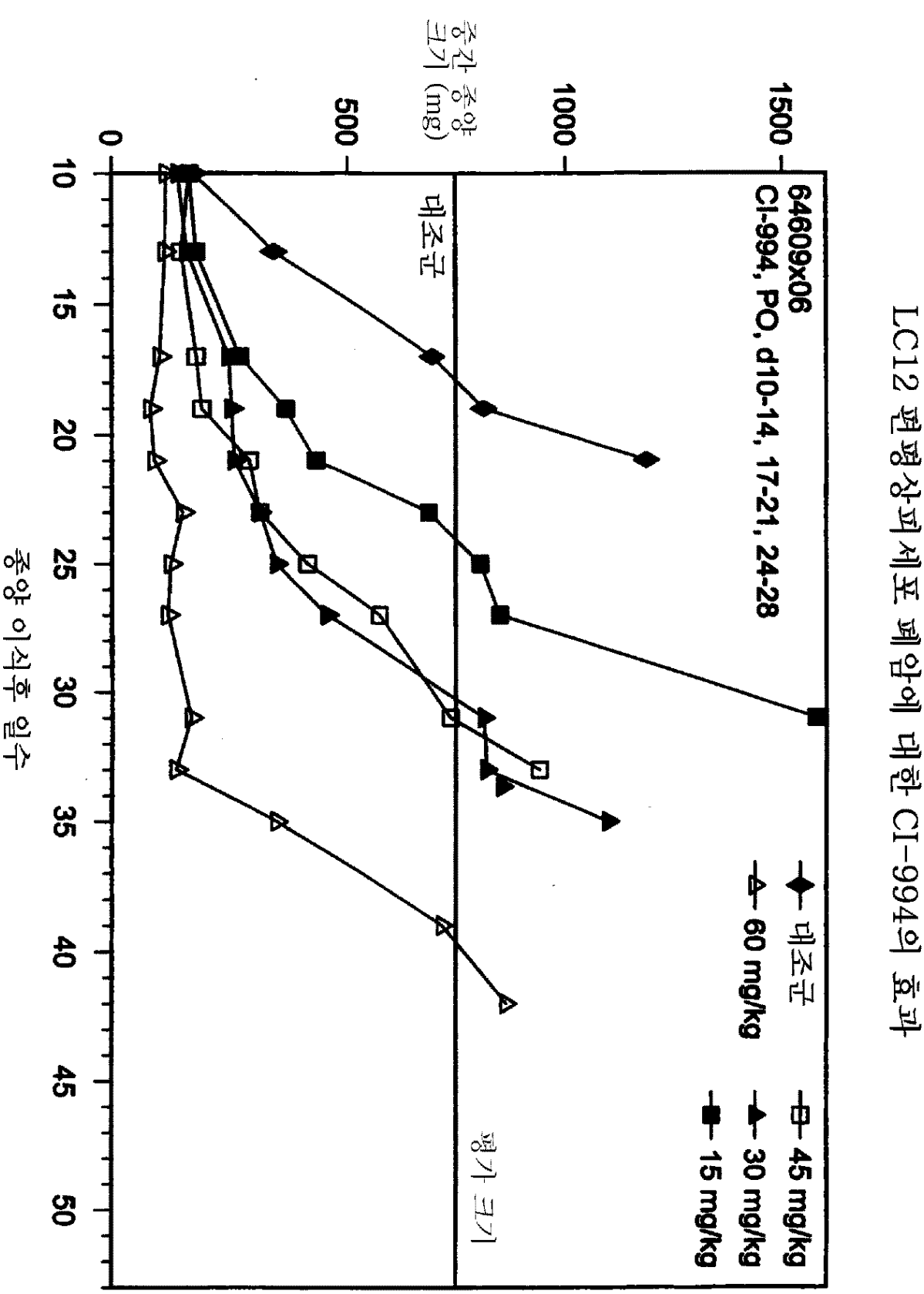
제1 구획에 아세틸디날린과 제2 구획에 시스플라틴을 포함하는 키트.

청구항 20.

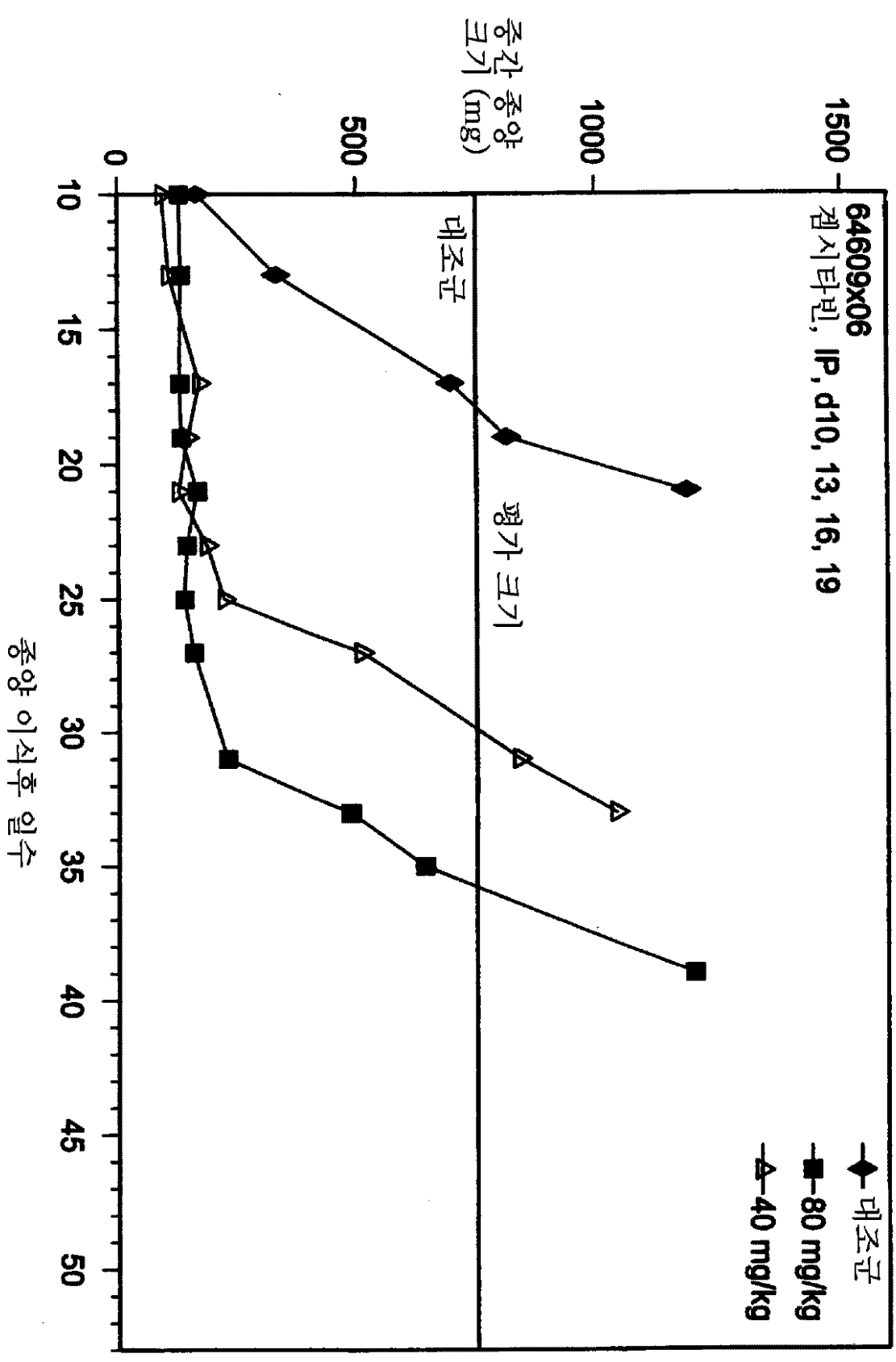
제1 구획에 아세틸디날린과 제2 구획에 카페시타빈을 포함하는 키트.

도면

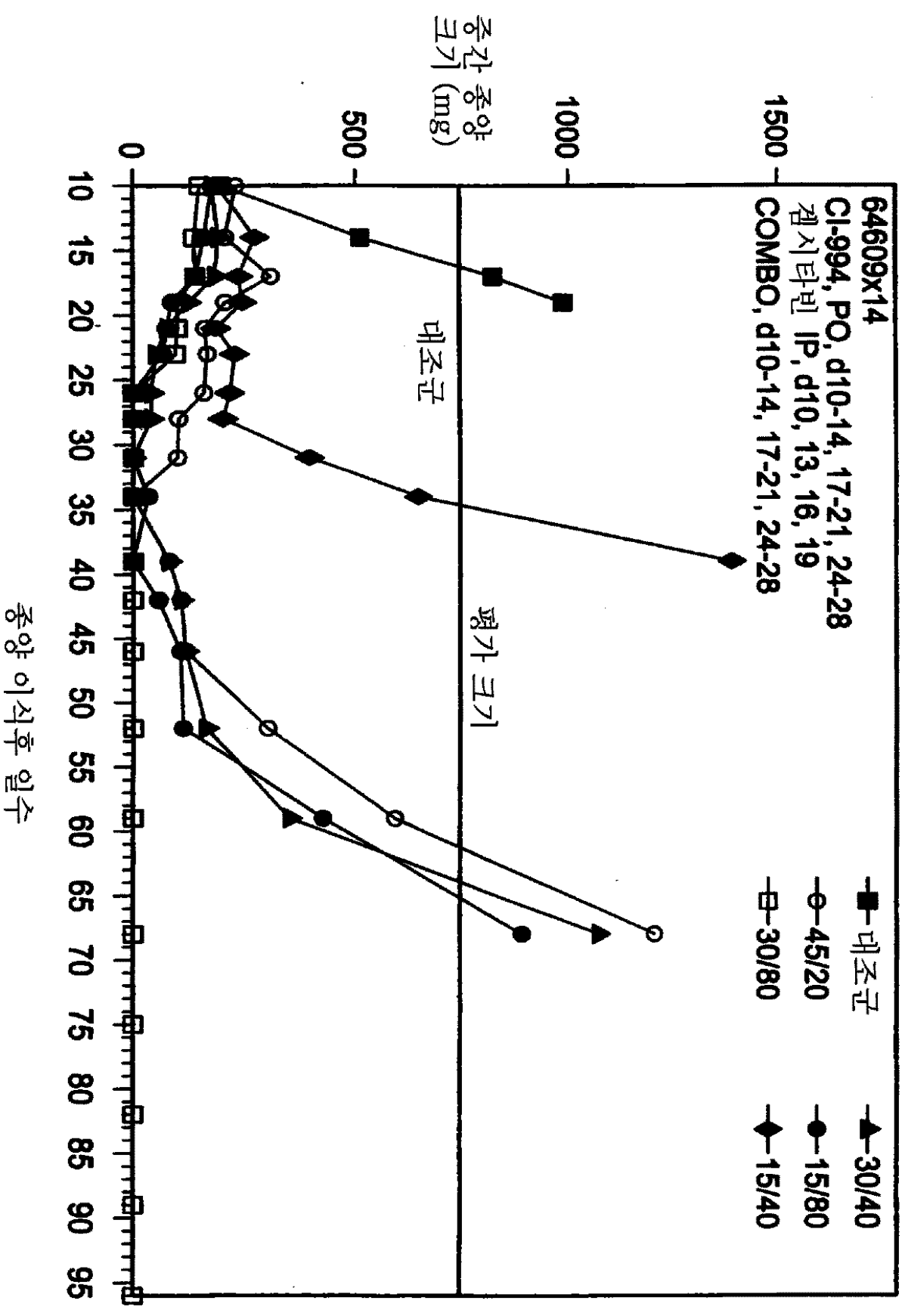
도면 1


LC12 편평상피세포 폐암에 대한 CI-994의 효과
64609x06
CI-994, PO, d10-14, 17-21, 24-28
대조군
60 mg/kg
45 mg/kg
30 mg/kg
15 mg/kg
대조군
평가 크기
종양 이식후 일수
중간 종양 크기 (mg)
0
500
1000
1500
10
15
20
25
30
35
40
45
50

도면 2

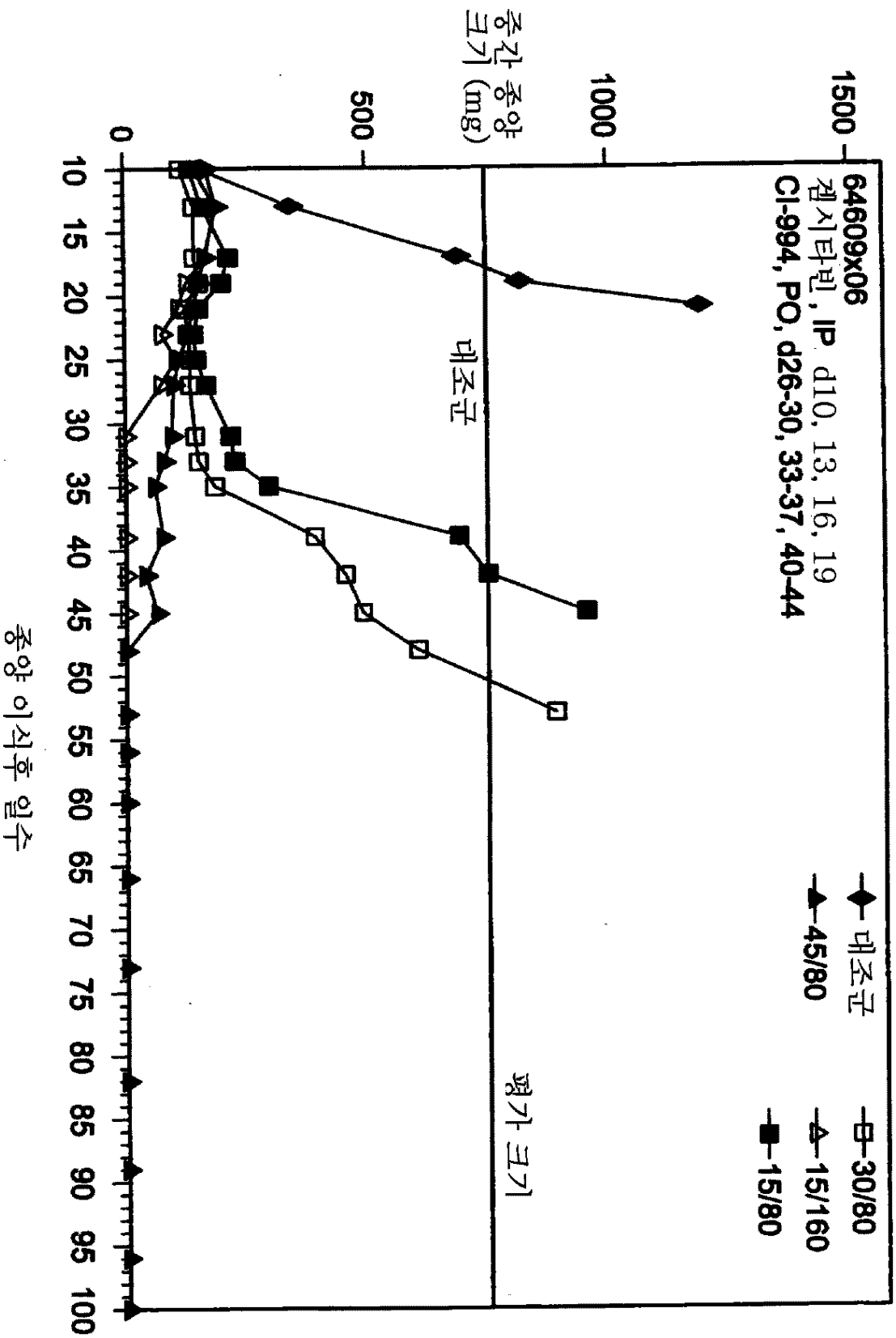

LC12 편평상피세포 폐암에 대한 겜시타빈의 효과
64609x06
겜시타빈, IP, d10, 13, 16, 19
대조군
80 mg/kg
40 mg/kg
평가 크기
대조군
중간 종양 크기 (mg)
종양 이식후 일수
0
500
1000
1500
10
15
20
25
30
35
40
45
50

도면 3

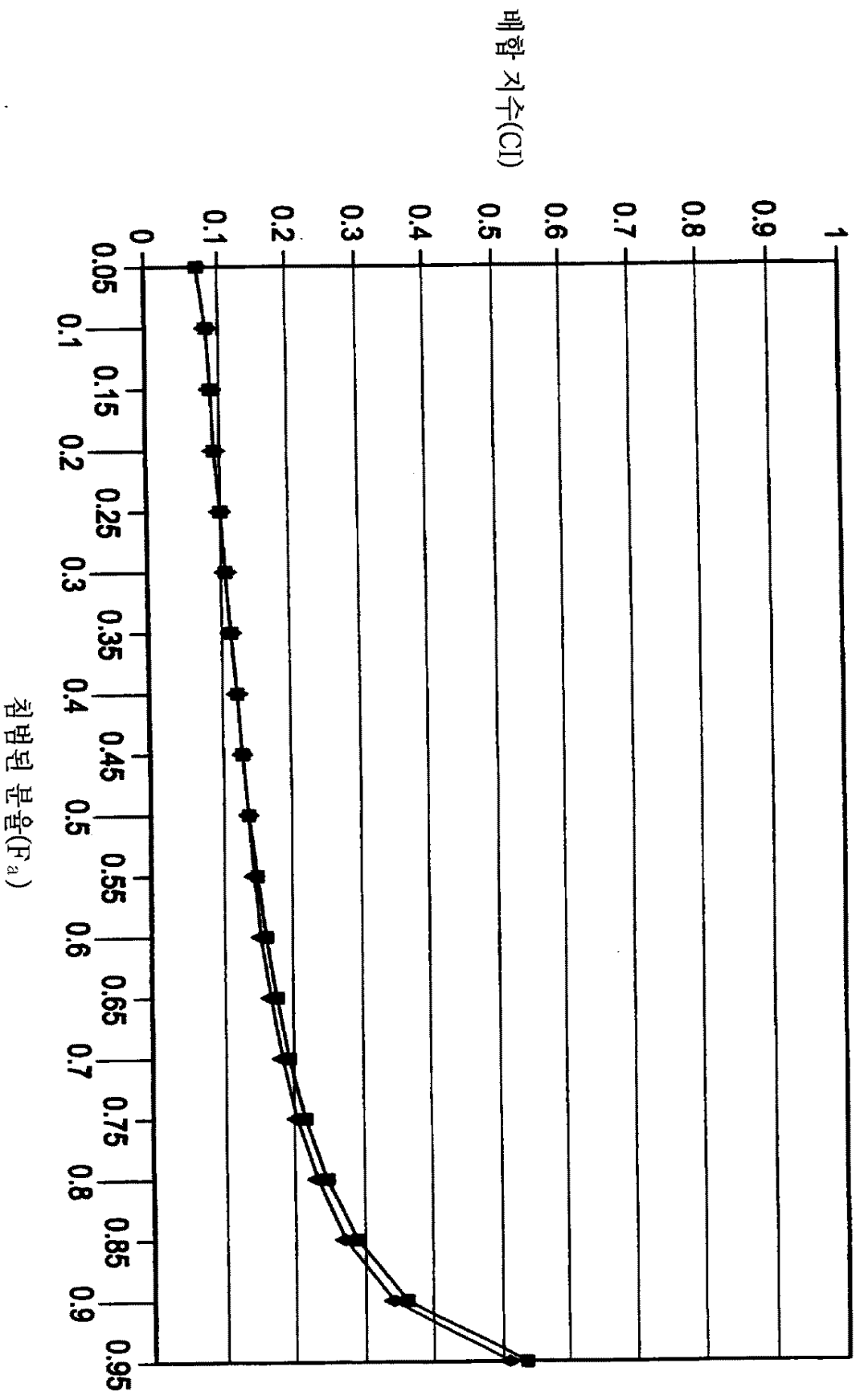

LC12 편평상피세포 폐암에 대한 겜시타빈과 배합시킨 CI-994의 효과
64609x14
CI-994, PO, d10-14, 17-21, 24-28
겜시타빈 IP, d10, 13, 16, 19
COMBO, d10-14, 17-21, 24-28
대조군
45/20
30/80
30/40
15/80
15/40
중간 종양 크기 (mg)
대조군
평가 크기
종양 이식후 일수

도면 4

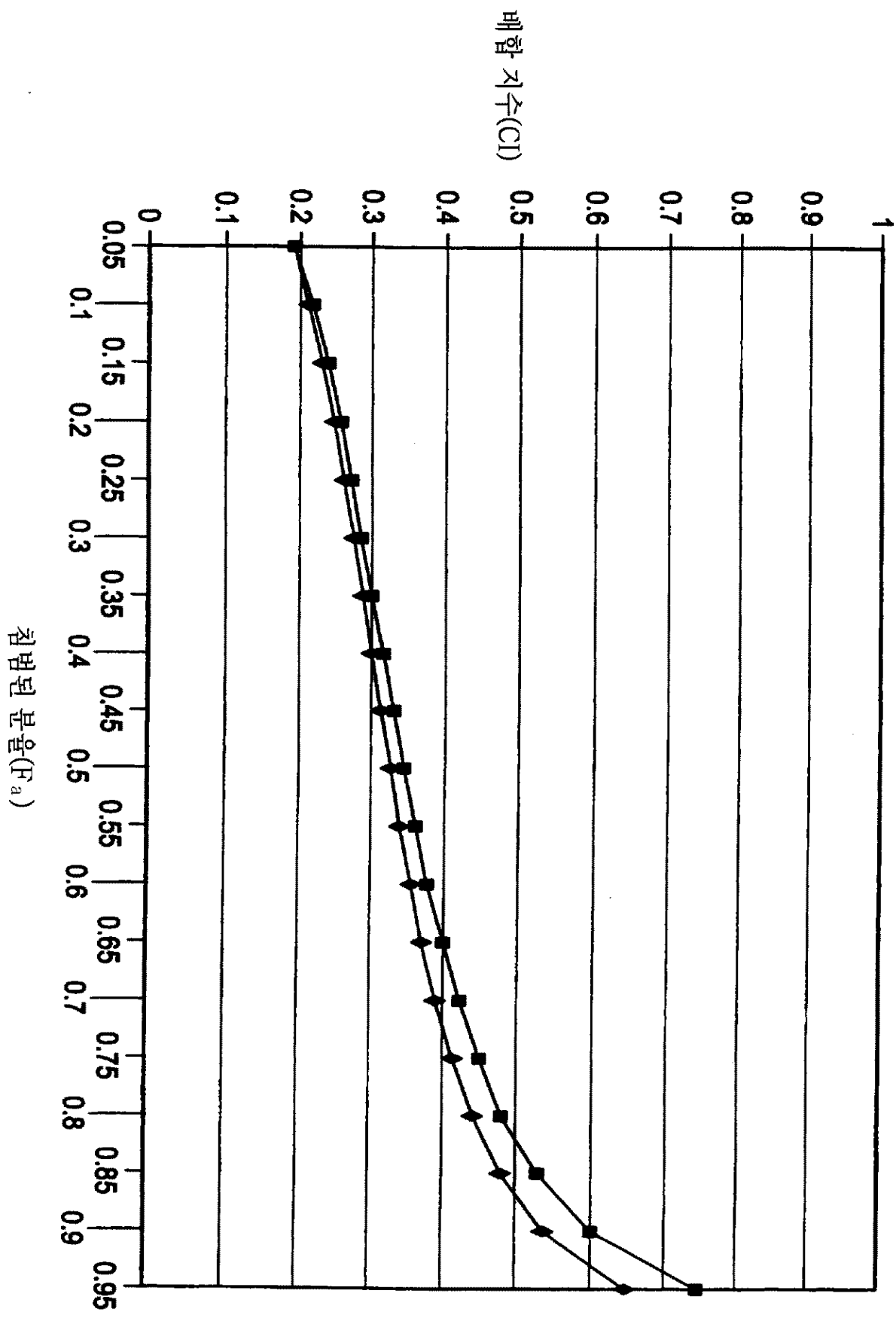
LC12 편평상피세포 폐암에 대한 겜시타빈과 배합시킨 CI-994의 효과



도면 5


OVCAR-4 세포에서 CI-994/겜시타빈의 배합
MUT. EXCL.
NON-EXCL.
배합 지수(CI)
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0.05
0.1
0.15
0.2
0.25
0.3
0.35
0.4
0.45
0.5
0.55
0.6
0.65
0.7
0.75
0.8
0.85
0.9
0.95
침범된 분율(F_a)

도면 6


OVCAR-4 세포에서 CI-994/CisPt의 배합
MUT. EXCL.
NON-EXCL.
배합 지수(CI)
0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
1
0.05
0.1
0.15
0.2
0.25
0.3
0.35
0.4
0.45
0.5
0.55
0.6
0.65
0.7
0.75
0.8
0.85
0.9
0.95
침범된 분율(Fa)