



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0040768
(43) 공개일자 2024년03월28일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
<i>A61K 31/5377</i> (2006.01) <i>A61K 31/519</i> (2006.01)
<i>A61K 31/565</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
<i>A61K 31/5377</i> (2013.01)
<i>A61K 31/519</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7005862</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2022년07월25일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2024년02월21일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2022/038188</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2023/009438
국제공개일자 2023년02월02일</p> <p>(30) 우선권주장
63/225,707 2021년07월26일 미국(US)
63/285,327 2021년12월02일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
셀퀴티 인크.
미국 55446 미네소타 미니애폴리스 씨티식스쓰 애비뉴 노쓰 16305 스위트 100</p> <p>(72) 발명자
舍利반, 브라이언, 프랜시스
미국 55340 미네소타 메디나 밴틀 팜 로드 2400 래잉, 랜스, 개빈
미국 55446 미네소타 미니애폴리스 36쓰 애비뉴 노쓰 16305 스위트 100</p> <p>(74) 대리인
양영준, 이상남</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 50 항

(54) 발명의 명칭 **암의 치료에 사용하기 위한 1-(4- {[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐} 페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 (게다틀리십) 및 그의 조합물**

(57) 요약

인간 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 암의 치료를 필요로 하는 대상체를 선택하는 단계; 상기 대상체에게 치료 유효량의 게다틀리십을 3주의 기간 동안 적어도 1주 1회 투여하는 단계; 1주의 기간 동안 게다틀리십의 투여를 중단하는 단계; 및 중단 기간 후 적어도 1주 1회 게다틀리십의 투여를 재개하는 단계를 포함한다. 적어도 3주의 기간 동안의 투여 및 적어도 1주의 기간 동안의 투여 중단은 한 주기를 구성하고, 여기서 주기는 적어도 2회 주기 동안 반복된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/565 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

명세서

청구범위

청구항 1

인간 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서,

암의 치료를 필요로 하는 인간 대상체를 선택하는 단계;

인간 대상체에게 치료 유효량의 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르를 3주의 기간 동안 적어도 1주 1회 투여하는 단계;

1주의 기간 동안 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르의 투여를 중단하는 단계; 및

중단 기간 후 적어도 1주 1회 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르의 투여를 재개하는 단계를 포함하며,

여기서 적어도 3주의 기간 동안의 투여 및 적어도 1주의 기간 동안의 투여 중단이 한 주기를 구성하고, 여기서 주기는 적어도 2회 주기 동안 반복되는 것인 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르의 투여 재개가 3주의 기간 동안 적어도 1주 1회 이루어지는 것인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 투여 주기가 적어도 3회 주기, 적어도 4회 주기, 적어도 5회 주기, 적어도 6회 주기, 적어도 7회 주기, 적어도 8회 주기, 또는 적어도 9회 주기 동안 이루어지는 것인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르가 1주 1회 180 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

인간 대상체에게 CDK 4/6 억제제를 3주의 기간 동안 적어도 1주 1회 투여하는 단계;

1주의 기간 동안 CDK 4/6 억제제의 투여를 중단하는 단계; 및

중단 기간 후 적어도 1주 동안 CDK 4/6 억제제의 투여를 재개하는 단계를 추가로 포함하며, 여기서 CDK 4/6 억제제의 투여 및 투여 중단 주기는 적어도 2회 주기 동안 반복되는 것인 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, CDK 4/6 억제제의 투여가 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르의 투여와 동일한 주 동안 이루어지는 것인 방법.

청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서, CDK 4/6 억제제가 팔보시클립, 리보시클립, 아베마시클립, 트릴라시클립, 달피시클립, 리비시클립, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 8

제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, CDK 4/6 억제제가 팔보시클립인 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 팔보시클립이 1일에 125mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 10

제5항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 에스트로겐 수용체 길항제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 에스트로겐 수용체 길항제가 폴베스트란트인 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 폴베스트란트가 2주마다 500mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, 폴베스트란트가 4주마다 500mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 에스트로겐 수용체 길항제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 에스트로겐 수용체 길항제가 폴베스트란트인 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 폴베스트란트가 2주마다 500mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 17

제15항에 있어서, 폴베스트란트가 4주마다 500mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 18

인간 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서,

암의 치료를 필요로 하는 인간 대상체를 선택하는 단계;

인간 대상체에게 치료 유효량의 게다틀리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르 및 CDK 4/6 억제제를 3주의 기간 동안 적어도 1주 1회 투여하는 단계;

1주의 기간 동안 게다틀리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르 및 CDK 4/6 억제제의 투여를 중단하는 단계; 및

중단 기간 후 적어도 1주 1회 게다틀리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르 및 CDK 4/6 억제제의 투여를 재개하는 단계를 포함하며,

여기서 적어도 3주의 기간 동안의 투여 및 적어도 1주의 기간 동안의 투여 중단이 한 주기를 구성하고, 여기서 주기는 적어도 2회 주기 동안 반복되는 것인 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 게다틀리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르 및 CDK 4/6 억제제의 투여 재개가 3주의 기간 동안 적어도 1주 1회 이루어지는 것인 방법.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 투여 주기가 적어도 3회 주기, 적어도 4회 주기, 적어도 5회 주기, 적어도 6회 주기, 적어도 7회 주기, 적어도 8회 주기, 또는 적어도 9회 주기 동안 이루어지는 것인 방법.

청구항 21

제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르가 1주 1회 180mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 22

제18항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, CDK 4/6 억제제가 팔보시클립, 리보시클립, 아베마시클립, 트릴라시클립, 달피시클립, 리비시클립, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 23

제18항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, CDK 4/6 억제제가 팔보시클립인 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 팔보시클립이 1일에 125 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 25

제18항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 에스트로겐 수용체 길항제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 에스트로겐 수용체 길항제가 풀베스트란트인 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 풀베스트란트가 2주마다 500mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 28

제26항에 있어서, 풀베스트란트가 4주마다 500mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 29

인간 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서,

암의 치료를 필요로 하는 인간 대상체를 선택하는 단계;

인간 대상체에게 치료 유효량의 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르 및 CDK 4/6 억제제를 3주의 기간 동안 적어도 1주 1회 투여하는 단계;

1주의 기간 동안 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르 및 CDK 4/6 억제제의 투여를 중단하는 단계;

중단 기간 후 적어도 1주 1회 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르 및 CDK 4/6 억제제의 투여를 재개하는 단계를 포함하며,

여기서 적어도 3주의 기간 동안의 투여 및 적어도 1주의 기간 동안의 투여 중단이 한 주기를 구성하고, 여기서 주기는 적어도 2회 주기 동안 반복되고; 또한

인간 대상체에게 에스트로겐 수용체 길항제를 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르 및 CDK 4/6 억제제의 투여 재개가 3주의 기간 동안 적어도 1주 1회 이루어지는 것인 방법.

청구항 31

제29항 또는 제30항에 있어서, 투여 주기가 적어도 3회 주기, 적어도 4회 주기, 적어도 5회 주기, 적어도 6회 주기, 적어도 7회 주기, 적어도 8회 주기, 또는 적어도 9회 주기 동안 이루어지는 것인 방법.

청구항 32

제29항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 게다톨리십이 1주 1회 180mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 33

제29항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, CDK 4/6 억제제가 팔보시클립, 리보시클립, 아베마시클립, 트릴라시클립, 달피시클립, 리비시클립, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 34

제29항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, CDK 4/6 억제제가 팔보시클립인 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 팔보시클립이 1일에 125mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 36

제29항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 에스트로겐 수용체 길항제가 풀베스트란트인 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 풀베스트란트가 2주마다 500mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 38

제36항에 있어서, 풀베스트란트가 4주마다 500mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 고형 암인 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 고형 암이 유방암, 질암, 외음부암, 자궁경부암, 자궁암, 난소암, 자궁내막암, 난관암, 전립선암, 고환암, 음경암, 폐암, 결장직장암, 흑색종, 방광암, 뇌/CNS암, 식도암, 위암, 두경부암, 신장암, 간암, 췌장암, 및 육종으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 41

제39항 또는 제40항에 있어서, 고형 암이 호르몬-의존성 암인 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 호르몬-의존성 암이 유방암, 질암, 외음부암, 자궁경부암, 자궁암, 난소암, 자궁내막암, 난관암, 전립선암, 고환암, 및 음경암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 43

제41항 또는 제42항에 있어서, 호르몬-의존성 암이 유방암인 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 유방암이 전이성, 호르몬 저항성, 에스트로겐 수용체 양성, 에스트로겐 수용체 음성, 프로게스테론 수용체 음성, 프로게스테론 수용체 양성, 삼중 음성, HER2 양성, 또는 HER2 음성 유방암인 방법.

청구항 45

제43항 또는 제44항에 있어서, 유방암이 기저(Basal) 또는 내강(Luminal) 하위유형인 방법.

청구항 46

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체가 폐경전 또는 폐경후 여성 환자인 방법.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체가 암에 대한 선행 치료에 12개월 미만의 기간 내에 실패한 것인 방법.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체가 암에 대한 선행 치료에 6개월 미만의 기간 내에 실패한 것인 방법.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체가 암에 대한 2종 이상의 선행 치료에 실패한 것인 방법.

청구항 50

제47항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 실패한 선행 치료가 암에 대한 내분비 치료인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

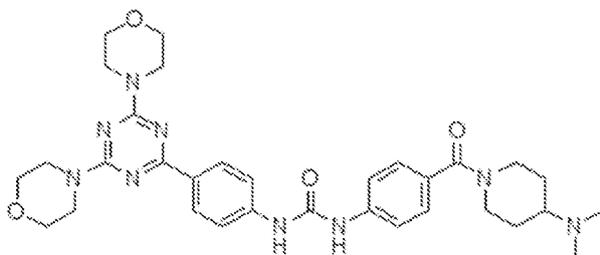
[0002] 본 출원은 2021년 12월 2일에 출원된 미국 가출원 번호 63/285,327 및 2021년 7월 26일에 출원된 미국 가출원 번호 63/225,707에 대한 우선권을 주장하며, 그의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아를 투여함으로써 환자에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 게다가틀리시으로도 공지된 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 하기 화학 구조를 갖는다:



1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]
카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-
1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아

[0006]

[0007] 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 암의 치료에 유용한 PI3 키나제 및 mTOR의 억제제이다. 포유동물 라파마이신 표적 (mTOR)은 영양소

및 성장 인자에 대한 종양 세포의 반응을 조절할 뿐만 아니라 혈관 내피 성장 인자 (VEGF)에 대한 효과를 통해 종양 혈액 공급을 제어하는 세포-신호전달 단백질이다. mTOR의 억제제는 mTOR의 효과를 억제함으로써 암 세포를 고갈시키고 종양을 수축시킨다. 모든 mTOR 억제제는 mTOR 키나제에 결합한다. 이는 적어도 2가지의 중요한 효과를 갖는다. 첫째, mTOR은 PI3K/Akt 경로의 하류 매개자이다. PI3K/Akt 경로는 다수의 암에서 과다활성화되는 것으로 생각되고, mTOR 억제제에 대한 다양한 암으로부터의 광범위한 반응을 설명할 수 있다. 상류 경로의 과다-활성화는 통상적으로 mTOR 키나제가 또한 과다활성화되도록 할 것이다. 그러나, mTOR 억제제의 존재 하에, 이러한 과정은 차단된다. 차단 효과는 mTOR이 세포 성장을 제어하는 하류 경로로 신호전달하는 것을 막는다. PI3K/Akt 키나제 경로의 과다-활성화는, 많은 암에서 흔하고 어떤 종양이 mTOR 억제제에 반응할 것인지 예측하는 것을 도울 수 있는 PTEN 유전자에서의 돌연변이와 빈번하게 연관된다. mTOR 억제의 두번째 주요 효과는 VEGF 수준의 저하를 통한 항혈관신생이다.

- [0008] 유방암은 가장 흔한 암의 형태이고, 세계적으로 여성에서의 암 사망의 주요 원인이다. 오늘날 유방암의 전신 치료는 3가지의 주요한 상이한 치료 양식을 제공하고, 이들 상이한 치료 옵션의 적용가능성은 실질적으로 환자의 수용체 상태에 의존적이다 (Bernard-Marty et al., 2004). 내분비 및 생물학적 요법은 암 세포 상의 각각의 수용체의 존재를 필요로 하는 반면, 세포독성 화학요법은 이들 명시된 수용체에 비의존적이다.
- [0009] 호르몬-수용체-양성 (HR+), 인간 표피 성장 인자 수용체 2-음성 (HER2-) 유방암을 갖는 환자에서, 내분비 요법 단독 또는 시클린 의존성 키나제 4 및 6 (CDK4/6) 억제제, PI3K- α 억제제 또는 mTOR 억제제와 조합된 것이 통상적으로 최적 치료이다 (NCCN Treatment Guidelines for Breast Cancer, 2021).
- [0010] 선택적 ER 조정제 (타목시펜), 선택적 ER 분해제 (플베스트란트) 및 아로마타제 억제제 (AI)는 HR+/HER2- 전이성 유방암 (mBC)을 갖는 여성에서의 확립된 표준 관리이다. mBC를 치료할 때 이들 요법 사이의 선택은 선행 내분비 요법 치료의 유형 및 지속기간뿐만 아니라 선행 내분비 요법의 종료로부터 경과된 시간에 좌우된다. 내장전이 위기가 없는 여성에서의 1차 요법으로서의 이들 치료의 널리 공지된 효능 외에도, 대부분의 환자에서는 내분비 저항성이 발생하여 치료 실패로 이어진다. 1차 내분비 저항성은 mBC에 대한 선행 내분비 요법의 처음 2년 동안의 재발 또는 1차 내분비 요법의 처음 6개월 이내의 진행성 질환으로서 정의된다. 2차 저항성은 (1) 보조 내분비 요법의 처음 2년 후에 재발이 발생하는 경우; (2) 보조 내분비 요법 완료의 12개월 내에 재발이 발생하는 경우; 또는 (3) mBC에 대한 내분비 요법의 시작으로부터 6개월 초과 후에 진행성 질환이 발생하는 경우에 존재한다.
- [0011] ER 경로의 다중 성분의 조절이상 (ER 발현에서의 이상, ER 보조-활성화인자의 과다-발현, 및 보조-억제인자의 하향-조절), 세포 주기 또는 세포 생존에 수반되는 신호전달 분자의 변경된 조절, 및 세포 복제를 제공할 수 있는 탈출 경로의 활성화를 포함한 여러 메카니즘이 내분비 저항성의 원인이 된다.
- [0012] 내분비 요법에 대한 저항성의 하나의 통상적인 메카니즘은 시클린-의존성 키나제 4 및 6 (CDK4/6) 경로의 활성화이다. 이들 키나제는 세포 주기 진행 및 분열을 구동한다. CDK4/6의 활성화를 억제하는 것은 에스트로겐이 시클린 D1-CDK4/6-Rb 복합체를 활성화시키는 것을 방지하여, 내분비 요법에 대한 저항성의 중요한 메카니즘을 차단한다. 이로 인한 세포 주기 정지는 중앙 진행의 유의한 지연을 유도한다.
- [0013] CDK 4/6 억제제는 2015년에 처음 도입되었다. 경구 CDK4/6 억제제와 조합되어 투여된 내분비 요법은 단독요법으로서의 내분비 요법과 비교할 경우 개선된 임상 효능으로 이어진다. 2가지의 무작위화, 이중-맹검 임상 시험에서, 팔보시클립 및 레트로졸 또는 플베스트란트의 조합을 사용한 HR+/HER2- 진행성 유방암 환자의 치료는 단일 작용제로서 레트로졸 또는 플베스트란트를 제공받은 환자와 비교하여 레트로졸 또는 플베스트란트와 조합하여 팔보시클립을 제공받은 환자에 대해 중앙 무진행 생존 (PFS) 기간의 유의한 증가를 입증하였다 (Turner et al., N. Engl. J. Med. 373:209-19 (2015); Finn et al., N. Engl. J. Med. 375:1925-36 (2016)). 이들 환자는 이전에 선행 내분비 요법 중 또는 그 후에 진행되었다.
- [0014] 내분비 억제제에 대한 저항성의 또 다른 통상적인 메카니즘은 세포 성장 및 대사를 조절하는 중요한 세포내 경로인 PI3K 경로의 활성화이다. 내분비 요법에 저항성인 HR+ 유방암 종양의 대략 3분의 1은 PIK3CA로 지칭되는 PI3K의 촉매 서브유닛의 활성화 돌연변이를 보유한다. 2019년 5월에 FDA에 의해 승인된 경구 PI3K- α 억제제인 알렐리십과 조합되어 사용된 플베스트란트는 종양이 PIK3CA 돌연변이를 갖고 아직 CDK4/6 억제제를 사용한 치료를 제공받지 않은 환자에서 개선된 임상 효능을 입증하였다. 이들 환자는 이전에 선행 내분비 요법 중 또는 그 후에 진행되었다.
- [0015] CDK4/6 및 PI3K와 유사하게, mTOR 경로도 또한 내분비 요법에 대한 저항성 메카니즘으로서 확인되었다. 에베롤

리무스는 엑세메스탄, AI와 조합되어 HR+/HER2- 진행성 유방암의 치료를 위해 FDA에 의해 현재 승인된 mTOR 억제제이다. 에베롤리무스는 또한 폴베스트란트와 조합되어 임상 이익을 제시하였다. 이들 환자는 이전에 선행 AI 요법 중 또는 그 후에 진행되었다.

[0016] 새로운 치료 옵션의 이용가능성에도 불구하고, HR+/HER2- 유방암을 갖는 여성, 특히 암이 다른 기관으로 전이되었고 내분비 요법에 저항성인 여성은 여전히 불량한 장기 생존을 직면하고 있다. 따라서, 내분비 요법으로 성공적으로 치료되지 않은 환자에서의 유방암 치료에 대한 필요가 존재한다.

발명의 내용

[0017] 환자에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 방법은 환자에게 게다톨리십을 3주 동안 매주 1회 정맥내로 투여하고, 이어서 1주 동안 게다톨리십을 투여하지 않는 것을 포함한다. 이어서, 28-일 주기 (게다톨리십의 3회 매주 용량, 이어서 게다톨리십의 부재 하에 1주)로 구성된 이러한 투여 요법을 필요에 따라 반복한다. 3주 투약, 1주 휴약 주기를 사용한 게다톨리십의 주기적 투여는 매주 또는 비-주기적 방식으로의 게다톨리십의 투여보다 암의 치료에서 더 성공적인 것으로 밝혀졌다.

[0018] 따라서, 한 측면에서, 본 발명은 인간 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 방법은 암의 치료를 필요로 하는 인간 대상체를 선택하는 단계; 인간 대상체에게 치료 유효량의 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르를 3주의 기간 동안 적어도 1주 1회 투여하는 단계; 1주의 기간 동안 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르의 투여를 중단하는 단계; 및 중단 기간 후 적어도 1주 1회 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르의 투여를 재개하는 단계를 포함한다. 적어도 3주의 기간 동안의 투여 및 적어도 1주의 기간 동안의 투여 중단은 한 주기를 구성하고, 주기는 적어도 2회 주기 동안 반복된다.

[0019] 일부 실시양태에서, 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르의 투여 재개는 3주의 기간 동안 적어도 1주 1회 이루어진다. 투여 주기는 적어도 3회 주기, 적어도 4회 주기, 적어도 5회 주기, 적어도 6회 주기, 적어도 7회 주기, 적어도 8회 주기, 적어도 9회 주기 또는 적어도 10회 또는 그 초과 주기 동안 이루어질 수 있다. 추가 실시양태에서, 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르는 1주 1회 180 mg의 용량으로 투여된다.

[0020] 일부 실시양태에서, 방법은 인간 대상체에게 CDK 4/6 억제제를 3주의 기간 동안 적어도 1주 1회 공-투여하는 단계; 1주의 기간 동안 CDK 4/6 억제제의 투여를 중단하는 단계; 및 중단 기간 후 적어도 1주 동안 CDK 4/6 억제제의 투여를 재개하는 단계를 포함한다. CDK 4/6 억제제의 투여 및 투여 중단 주기는 적어도 2회 주기 동안 반복된다. 추가 실시양태에서, CDK 4/6은 팔보시클립, 리보시클립, 아베마시클립, 트릴라시클립, 달피시클립, 리비시클립 및 그의 조합으로부터 선택된다. 바람직하게는, CDK 4/6 억제제는 팔보시클립이다. 또한, 팔보시클립은 1일에 125 mg의 용량으로 투여될 수 있다.

[0021] 일부 실시양태에서, 방법은 인간 대상체에게 에스트로겐 수용체 길항제를 공-투여하는 것을 포함한다. 바람직하게는, 에스트로겐 수용체 길항제는 폴베스트란트이다. 폴베스트란트는 2주마다 500 mg의 용량으로 투여될 수 있다. 추가적으로, 폴베스트란트는 4주마다 500 mg의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 경우에, 폴베스트란트는 먼저 2주마다 500 mg의 용량으로 투여된 다음, 4주마다 500 mg의 용량으로 감소된다.

[0022] 본 발명의 추가 측면은 인간 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이며, 이는 암의 치료를 필요로 하는 인간 대상체를 선택하는 단계; 인간 대상체에게 치료 유효량의 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르 및 CDK 4/6 억제제를 3주의 기간 동안 적어도 1주 1회 투여하는 단계; 1주의 기간 동안 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르 및 CDK 4/6 억제제의 투여를 중단하는 단계; 및 중단 기간 후 적어도 1주 1회 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르 및 CDK 4/6 억제제의 투여를 재개하는 단계를 포함한다. 적어도 3주의 기간 동안의 투여 및 적어도 1주의 기간 동안의 투여 중단은 한 주기를 구성하고, 이러한 주기는 적어도 2회 주기 동안 반복된다.

[0023] 일부 실시양태에서, 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르 및 CDK 4/6 억제제의 투여 재개는 3주의 기간 동안 적어도 1주 1회 이루어진다.

[0024] 본 발명의 또 다른 측면은 인간 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이며, 이는 암의 치료를 필요로 하는 인간 대상체를 선택하는 단계; 인간 대상체에게 치료 유효량의 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르 및 CDK 4/6 억제제를 3주의 기간 동안 적어도 1주 1회 투여하는 단계; 1주의 기간 동안 게

다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르 및 CDK 4/6 억제제의 투여를 중단하는 단계; 중단 기간 후 적어도 1주 1회 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르 및 CDK 4/6 억제제의 투여를 재개하는 단계를 포함하며, 여기서 적어도 3주의 기간 동안의 투여 및 적어도 1주의 기간 동안의 투여 중단이 한 주기를 구성하고, 여기서 주기는 적어도 2회 주기 동안 반복되고; 또한 인간 대상체에게 에스트로겐 수용체 길항제를 투여하는 것을 포함한다.

[0025] 일부 실시양태에서, 대상체의 암은 고형 암이다. 예시적인 고형 암은 유방암, 질암, 외음부암, 자궁경부암, 자궁암, 난소암, 자궁내막암, 난관암, 전립선암, 고환암, 음경암, 폐암, 결장직장암, 흑색종, 방광암, 뇌/CNS암, 식도암, 위암, 두경부암, 신장암, 간암, 췌장암, 및 육종을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0026] 일부 실시양태에서, 대상체의 고형 암은 호르몬-의존성 암이다. 예시적인 호르몬-의존성 암은 유방암, 질암, 외음부암, 자궁경부암, 자궁암, 난소암, 자궁내막암, 난관암, 전립선암, 고환암, 및 음경암을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 호르몬-의존성 암은 유방암이다. 추가 실시양태에서, 대상체의 유방암은 전이성, 호르몬 저항성, 에스트로겐 수용체 양성, 에스트로겐 수용체 음성, 프로게스테론 수용체 음성, 프로게스테론 수용체 양성, 삼중 음성, HER2 양성, 또는 HER2 음성 유방암이다. 유방암은 또한 기저(Basal) 또는 내강(Luminal) 하위유형일 수 있다. 추가 실시양태에서, 인간 대상체는 폐경전 또는 폐경후 여성 환자이다.

[0027] 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 암에 대한 선행 치료에 12개월 미만의 기간 내에 (예를 들어, 6개월 미만의 기간 내에) 실패하였다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 암에 대한 2종 이상의 선행 치료에 실패하였다. 실패한 선행 치료는 암에 대한 내분비 또는 비-내분비 치료일 수 있다. 한 실시양태에서, 인간 대상체는 암에 대한 적어도 1종의 내분비 치료에 실패하였다. 한 실시양태에서, 인간 대상체는 암에 대한 적어도 1종의 비-내분비 치료에 실패하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 인간 환자에서 암 (예를 들어, 유방암)을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 방법은 환자에게 치료 유효량의 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르를 3주의 기간 동안 적어도 1주 1회 투여하고, 이어서 1주의 기간 동안 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르를 투여하지 않는 것을 포함한다. 이러한 방법은 28-일 주기 (3회의 용량이 매주 게다톨리십으로 투여되고, 1주는 게다톨리십 부재)를 구성하고, 이는 적어도 2회 주기 동안 반복된다. 이러한 주기적 투여 방법을 사용한 암 환자의 치료는 놀랍게도 비-주기적 투여 요법으로의 게다톨리십의 사용보다 더 성공적인 것으로 발견되었다.

[0029] 본 설명이 보다 용이하게 이해될 수 있도록, 특정 용어가 먼저 정의된다. 추가의 정의는 상세한 설명 전반에 걸쳐 제시된다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0030] 본원에 사용된 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다. "또는" 또는 "및"의 사용은 달리 언급되지 않는 한 "및/또는"을 의미한다.

[0031] 측정가능한 값, 예컨대 양, 시간 지속기간 등을 언급할 때 본원에 사용된 용어 "약"은 명시된 값으로부터 최대 ± 10%의 변동을 포괄한다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에 사용된 성분, 특성, 예컨대 분자량, 반응 조건 등의 양을 표현하는 모든 숫자는 용어 "약"에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다.

[0032] 게다톨리십은 포스파티딜이노시톨-3 키나제 및 포유동물 라파마이신 표적을 억제하는, 암의 치료에서 유망성을 제시하는 소분자이다. 포스파티딜이노시톨-3 키나제 (PI3K)는 포스파티딜이노시톨의 이노시톨 고리의 3-위치를 인산화하는 효소이다 (D. Whitman et al., (1988)). 복수의 PI3K 하위유형이 존재하며, PI3K의 3종의 주요 하위유형이 이제 그의 시험관내 기질 특이성에 기초하여 확인되었다. 이들 3종은 부류 I (a & b), 부류 II 및 부류 III으로 지정된다 (B. Vanhaesebroeck, (1997)).

[0033] 포스포이노시티드 3-키나제 신호전달 경로는 인간 암에서 가장 고도로 돌연변이되는 시스템 중 하나이다. PI3K는 포스파티딜이노시톨 또는 포스포이노시티드 상의 3'-OH 기를 인산화하는 고유하고 보존된 세포내 지질 키나제 패밀리의 구성원이다. PI3K 패밀리는 별개의 기질 특이성, 발현 패턴 및 조절 방식을 갖는 15종의 키나제를 포함한다. 부류 I PI3K (p110 α , p110 β , p110 δ , 및 p110 γ)는 전형적으로 티로신 키나제 또는 G-단백질 커플링된 수용체에 의해 활성화되어 포스파티딜이노시톨 (3,4,5)-트리스포스페이트 (PIP3)를 생성하고, 이는 하류 이펙터, 예컨대 AKT/PDK1 경로의 것, mTOR, Tec 패밀리의 키나제, 및 Rho 패밀리의 GTPase와 맞물린다. 부류 II 및 III PI3K는 포스파티딜이노시톨 3-비스포스페이트 (PI(3)P) 및 포스파티딜이노시톨 (3,4)-비스포스페이트

(PI(3,4)P2)의 합성을 통해 세포내 트래픽킹에서 주요 역할을 한다. PI3K는 세포 성장을 제어하거나 (mTORC1) 또는 게놈 완전성을 모니터링하는 (ATM, ATR, DNA-PK, 및 hSmg-1) 단백질 키나제이다.

[0034] 부류 I PI3K의 4종의 포유동물 이소형이 존재한다: PI3K- α , β , δ (부류 Ia PI3K) 및 PI3K- γ (부류 Ib PI3K). 이들 효소는 PIP3의 생산을 촉매하여, 세포 생존, 분화 및 기능에 중요한 하류 이펙터 경로의 활성화를 유발한다. PI3K- α 및 PI3K- β 는 광범위하게 발현되고, 세포 표면 수용체로부터의 신호전달의 중요한 매개자이다. PI3K- α 는 가장 종종 암에서 돌연변이되어 발견되는 이소형이고, 인슐린 신호전달 및 글루코스 항상성에서 역할을 갖는다 (Knight et al., (2006); Vanhaesebroeck et al., (2010)). PI3K- β 는 포스파타제 및 텐신 상동체 (PTEN)가 결실된 암에서 활성화된다. 둘 다의 이소형은 암에 대한 개발에서의 소분자 치료제의 표적이다.

[0035] PI3K- δ 및 - γ 는 백혈구에서 우선적으로 발현되고, 백혈구 기능에 중요하다. 이들 이소형은 또한 혈액 악성종양의 발생 및 유지의 원인이 된다 (Vanhaesebroeck et al., (2010); Clayton et al., (2002); Fung-Leung, (2011); Okkenhaug et al., (2002)). PI3K- δ 는 세포 수용체 (예를 들어, 수용체 티로신 키나제)에 의해, PI3K 조절 서브유닛 (p85)의 Sarc 상동성 2 (SH2) 도메인과의 상호작용을 통해 또는 RAS와의 직접 상호작용을 통해 활성화된다.

[0036] 다른 관련된 키나제 대비 선택성이 또한 PI3K 억제제의 개발에 대한 중요한 고려사항이다. 원치않는 부작용을 피하기 위해 선택적 억제제가 바람직할 수 있지만, PI3K/Akt 경로에서 다중 표적 (예를 들어, PI3K α 및 mTOR [포유동물 라파마이신 표적])을 억제하는 것이 더 큰 효능으로 이어질 수 있다는 보고가 존재하였다.

[0037] 포유동물 라파마이신 표적 (mTOR)은 영양소 및 성장 인자에 대한 종양 세포의 반응을 조절할 뿐만 아니라 혈관 내피 성장 인자, VEGF에 대한 효과를 통해 종양 혈액 공급을 제어하는 세포-신호전달 단백질이다. mTOR의 억제제는 mTOR의 효과를 억제함으로써 암 세포를 고갈시키고 종양을 수축시킨다. 모든 mTOR 억제제는 mTOR 키나제에 결합한다. 이는 적어도 2가지의 중요한 효과를 갖는다. 첫째, mTOR은 PI3K/Akt 경로의 하류 매개자이다. PI3K/Akt 경로는 다수의 암에서 과다활성화되는 것으로 생각되고, mTOR 억제제에 대한 다양한 암으로부터의 광범위한 반응을 설명할 수 있다. 상류 경로의 과다-활성화는 통상적으로 mTOR 키나제가 또한 과다활성화되도록 할 것이다. 그러나, mTOR 억제제의 존재 하에, 이러한 과정은 차단된다. 차단 효과는 mTOR이 세포 성장을 제어하는 하류 경로로 신호전달하는 것을 막는다. PI3K/Akt 키나제 경로의 과다-활성화는, 많은 암에서 흔하고 어떤 종양이 mTOR 억제제에 반응할 것인지 예측하는 것을 도울 수 있는 PTEN 유전자에서의 돌연변이와 빈번하게 연관된다. mTOR 억제의 두번째 주요 효과는 VEGF 수준의 저하를 통한 항혈관신생이다.

[0038] 본원에 사용된 용어 "케다톨리십" 및 "1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아"는 동일한 화합물을 지칭하고, 상호교환가능하게 사용될 수 있다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 케다톨리십의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르는, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이, 암을 치료하는 방법에 사용될 수 있다.

[0039] 대표적인 "제약상 허용되는 염"은, 예를 들어, 수용성 및 수불용성 염, 예컨대 아세테이트, 알루미늄염, 암소네이트 (4,4-디아미노스티벤-2,2-디술포네이트), 벤자틴 (N,N'-디벤질에틸렌디아민), 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비카르보네이트, 비스무트, 비스페이트, 비타르트레이트, 보레이트, 브로마이드, 부티레이트, 갈슘, 에데트산갈슘, 캄실레이트 (캄포르술포네이트), 카르보네이트, 클로라이드, 콜린, 시트레이트, 클라불라리에이트, 디에탄올아민, 디히드로클로라이드, 디포스페이트, 에데테이트, 에디실레이트 (캄포르술포네이트), 에실레이트 (에탄술포네이트), 에틸렌디아민, 푸마레이트, 글루세페이트 (글루코헵토네이트), 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 헥사플루오로포스페이트, 헥실레조르시네이트, 히드라바민(N,N'-비스(데히드로아비에틸)에틸렌디아민), 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드록시나프토에이트, 1-히드록시-2-나프토에이트, 3-히드록시-2-나프토에이트, 아이오다이드, 이소티오네이트 (2-히드록시에탄술포네이트), 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 라우릴 술포에이트, 리튬, 마그네슘, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메글루민 (1-데옥시-1-(메틸아미노)-D-글루시톨), 메실레이트, 메틸 브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸술포에이트, 뮤케이트, 나프실레이트, 니트레이트, N-메틸글루카민 암모늄 염, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트 (4,4'-메틸렌비스-3-히드록시-2-나프토에이트, 또는 엠보네이트), 판토테네이트, 포스페이트, 피크레이트, 폴리갈락투로네이트, 칼륨, 프로피오네이트, p-톨루엔술포네이트, 살리실레이트, 소듐, 스테아레이트, 서브아세테이트, 숙시네이트, 술포에이트, 술포살리콜레이트, 수라메이트, 탄네이트, 타르트레이트, 테오클레이트 (8-클로로-3,7-디히드로-1,3-디메틸-1H-퓨린-2,6-디온), 트리에트 아이오다이드, 트로메타민(2-아미노-2-(히드록시메틸)-1,3-프로판디올), 발레레이트, 및 아연 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0040] 제약상 허용되는 에스테르는 카르복실산, 인산, 포스핀산, 술포산, 술포산, 및 보론산을 포함하나 이에 제한되

지는 얇은 산성 기의 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클릴 에스테르를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

- [0041] 제약상 허용되는 용매화물 및 수화물은 화합물과 1개 이상의 용매 또는 물 분자, 또는 1 내지 약 100개, 또는 1 내지 약 10개, 또는 1 내지 약 2, 3 또는 4개의 용매 또는 물 분자의 복합체이다.
- [0042] 본원에 사용된 용어 "억제" 또는 "감소"는 활성의 부분 및 완전 차단을 포함한, 생물학적 활성의 임의의 통계적으로 유의한 저하를 지칭한다. 예를 들어, "억제" 또는 "감소"는 생물학적 활성의 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 통계적으로 유의한 저하를 지칭할 수 있다. 용어 "억제하다" 또는 "차단하다" (예를 들어, 결합 또는 활성의 억제/차단을 지칭함)는 상호교환가능하게 사용되고, 부분 및 완전 억제/차단 둘 다를 포괄한다.
- [0043] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 임의의 인간 또는 비-인간 동물을 포함한다. 예를 들어, 본원에 기재된 방법 및 조성물은 암을 갖는 대상체 (예를 들어, 인간 환자)를 치료하는 데 사용될 수 있다. 바람직하게는, 대상체는 유방암을 갖고 그의 선행 치료 (예를 들어, 내분비 치료) 동안 12개월 미만의 기간 내에 (예를 들어, 6개월 미만의 기간 내에) 그의 암의 진행을 경험한 인간이다.
- [0044] "치료 유효량"은 대상체에게 투여되는 경우에 치료 효과를 생성하는 데 효과적인, 본원에 제시된 게다톨리십 또는 다른 활성제의 양을 의미한다.
- [0045] 본원에 사용된 "투여하는"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 방법 및 전달 시스템 중 임의의 것을 사용하여 치료제를 포함하는 조성물을 대상체에게 물리적으로 도입하는 것을 지칭한다. 본원에 기재된 치료제에 대한 바람직한 투여 경로는 정맥내, 복강내, 근육내, 피하, 척수 또는 다른 비경구 투여 경로, 예를 들어 주사 또는 주입에 의한 것을 포함한다. 본원에 사용된 어구 "비경구 투여"는 경장 및 국소 투여 이외의, 통상적으로 주사에 의하는 투여 방식을 의미하고, 비제한적으로, 정맥내, 복강내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 림프내, 병변내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 경기관, 피하, 각피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입, 뿐만 아니라 생체내 전기천공을 포함한다. 대안적으로, 본원에 기재된 항체는 비-비경구 경로, 예컨대 국소, 표피 또는 점막 투여 경로를 통해, 예를 들어 비강내로, 경구로, 질로, 직장으로, 설하로 또는 국소로 투여될 수 있다. 투여는 또한, 예를 들어 1회, 복수회, 및/또는 1회 이상의 연장된 기간에 걸쳐 수행될 수 있다.
- [0046] 본원에 사용된 용어 "치료", "치료하는", "치료하다" 등은 적어도 1종의 증상 또는 적응증의 중증도를 완화 또는 감소시키거나, 증상의 원인을 일시적 또는 영구적 기준으로 제거하거나, 또는 유익하거나 목적하는 임상 결과를 수득하는 것을 의미한다. 유익한 또는 목적하는 임상 결과는 증상의 완화; 상태, 장애 또는 질환의 정도의 감소; 상태, 장애 또는 질환의 상태의 안정화 (즉, 악화되지 않음); 상태, 장애 또는 질환의 발병의 지연 또는 진행의 늦춤; 상태, 장애 또는 질환 상태의 호전; 및 상태, 장애 또는 질환의 검출가능하든 검출불가능하든 (부분적이든 전체적이든) 경감, 또는 증진 또는 개선을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 치료는 과도한 수준의 부작용 없이 임상적으로 유의한 반응을 도출하는 것을 포함한다. 치료는 또한 치료를 받지 않은 경우에 예상되는 생존과 비교하여 생존을 연장시키는 것을 포함한다. 치료는 부분 반응 (PR) 또는 완전 반응 (CR)을 발생시킬 수 있다.
- [0047] 용어 "내분비 치료" 또는 "호르몬 치료" (때때로 또한 "항호르몬 치료"로도 지칭됨)는 호르몬 신호전달을 표적화하는 치료, 예를 들어 호르몬 억제, 호르몬 수용체 억제, 호르몬 수용체 효능제 또는 길항제의 사용, 스키프린저- 또는 고아 수용체의 사용, 호르몬 유도체의 사용 및 호르몬 생산의 방해를 나타낸다. 특정한 예는 에스트로겐 수용체의 신호전달을 조정하는 타목시펜 요법, 또는 스테로이드 호르몬 생산을 방해하는 아로마타제 치료이다.
- [0048] 용어 "선행 치료에 실패한"은 암에 대한 치료를 받고 있었던 대상체가 치료 동안, 예를 들어 명시된 치료 기간 내에 (예컨대 치료 개시의 12개월 또는 6개월 내에) 암의 진행을 경험한 것을 나타낸다. 용어 암의 "진행"은 신체 스캔 (예를 들어, MRI 스캔, PET 스캔, CAT 스캔 등), 생검 및/또는 바이오마커의 측정을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 전형적으로 암 성장 및/또는 확산을 평가하기 위해 관련 기술분야에 확립된 수단에 의해 측정되는 증가된 성장 및/또는 확산 (예를 들어, 전이)을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 진행은 표적 측정가능한 병변 (예를 들어, 종양)의 직경의 합계가 관찰된 최소 합계보다 적어도 20% 증가한 것, 또는 직경의 기준선 합계보다 적어도 5 mm의 최소 절대 증가로 증가한 것으로 정의된다.
- [0049] 용어 "치료 양식", "치료 방식", "스케줄", "요법" 뿐만 아니라 "치료 요법"은 암 치료를 위한 항종양제, 및/또

는 항혈관계, 및/또는 면역 자극제, 및/또는 혈액 세포 증식제, 및/또는 방사선 요법, 및/또는 고온요법, 및/또는 저온요법의 적시 순차적 또는 동시 투여를 지칭한다. 이들의 투여는 보조 및/또는 신보조 방식으로 수행될 수 있다. 이러한 "프로토콜"의 조성은 규정된 요법 윈도우 내에서 단일 작용제의 용량, 적용 시간프레임 및 투여 빈도에 있어서 달라질 수 있다.

[0050] 용어 "세포독성 화학요법"은 세포 증식 및/또는 생존에 영향을 미치는 다양한 치료 양식을 지칭한다. 치료는 알킬화제, 항대사물, 안트라시클린, 식물 알칼로이드, 토포이소머라제 억제제, 및 모노클로날 항체 및 키나제 억제제를 포함한 다른 항종양제의 투여를 포함할 수 있다. 특히, 세포독성 치료는 탁산 치료에 관한 것일 수 있다. 탁산은 미세관 기능을 막음으로써 세포 분열을 차단하는 식물 알칼로이드이다. 원형 탁산은, 원래 탁솔(Taxol)로 공지되어 있고 태평양 주목의 목피로부터 최초로 유래된 천연 생성물 파클리탁셀이다. 도세타셀은 파클리탁셀의 반합성 유사체이다. 탁산은 미세관의 안정성을 증진시켜, 후기 동안 염색체의 분리를 방지한다.

[0051] 본원에 기재된 다양한 측면은 하기 서브섹션에서 추가로 상세하게 기재된다.

[0052] I. 게다톨리십

[0053] 대상체 (예를 들어, 12개월 기간 (예를 들어, 6개월 기간) 미만 내에 암에 대한 그의 선행 치료 (예를 들어, 암에 대한 내분비 치료)에 실패한 인간 대상체)에게 치료 유효량의 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르를 주기적 방식으로 투여함으로써 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 주기적 투여는, 예를 들어, 3주 동안 대상체에게 게다톨리십을 투여한 후, 1주 동안 투여를 중단하는 기간을 포함할 수 있다. 이러한 주기는 목적하는 결과를 수득하기 위해 필요한 만큼 다수회 반복될 수 있다.

[0054] 게다톨리십은 높은 효력을 갖는 범-부류 I 이소형 PI3K/mTOR 억제제이다 (NCT02626507, 2020년 4월 24일). 게다톨리십의 화학적 합성은 미국 특허 번호 8,039,469; 8,217,036; 8,445,486; 8,575,159; 8,748,421; 8,859,542; 9,174,963; 10,022,381에 개시되어 있으며, 이들은 그 전문가 본원에 참조로 포함된다. 게다톨리십은 결정질 형태로 제조될 수 있고, 이 형태로 25°C 및 60% 상대 습도 (RH)에서 최대 3년 동안 화학적 및 물리적으로 안정하다. 그러나, 이러한 유리 염기는 요구되는 치료 투여량 수준에서 정맥내 또는 비경구 투여에 적합한 수용액 제제의 제조를 가능하게 하기에 불충분하게 수용성이다. 따라서, 치료 투여량 수준을 가능하게 하는 제제가 개발되었다.

[0055] 치료 투여량 수준의 게다톨리십을 포함하는 제약 제제는 관련 기술분야에 공지되어 있고, 수성 정맥내 제제, 뿐만 아니라 나노입자 제제를 포함한다.

[0056] PCT 출원 공개 WO2016097949는 투명한 미립자 유리 용액을 형성하는, 락트산 및/또는 오르토인산과 게다톨리십의 수성 정맥내 제제를 개시한다. 제제는 게다톨리십, 락트산 및 물을 포함한다. 게다톨리십은 용액 중 농도가 6mg/ml 미만 (바람직하게는 약 5mg/ml)이고, 투명한 용액을 제공하기에 충분한 락트산이 존재한다 (바람직하게는 적어도 2.5 몰 당량). 게다톨리십은 락트산과 1:1 (몰 당량) 락테이트 염을 형성한다. 따라서, 제제는 게다톨리십 유리 염기를 사용하거나 또는 게다톨리십의 락트산 염을 사용하여 제조될 수 있다.

[0057] 오르토인산을 갖는 제제는 게다톨리십, 오르토인산 및 물을 포함한다. 게다톨리십은 4 mg/ml 미만 (바람직하게는 3.0 내지 3.5mg/ml)의 용액 농도로 존재하고, 투명한 용액을 제공하기에 충분한 오르토인산이 존재한다 (바람직하게는 적어도 5 몰 당량).

[0058] 게다톨리십 및 시클로텍스트린을 포함하는 제제는 PCT 출원 공개 WO 2019234632에 개시되어 있다. 제약 수성 제제는 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 유기 또는 무기 산 염, 술폰산이 아닌 제약상 허용되는 유기 또는 무기 산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함한다. 게다톨리십은 적어도 6mg/ml의 용액 농도로 존재하고 용액은 투명하다.

[0059] 사용되는 제약상 허용되는 유기 산 (그의 염 포함)은 락트산, 타르타르산, 말산, 시트르산, 숙신산, 아세트산 또는 말레산이다. 산은 적용가능한 경우에 그의 라세미 형태로, 또는 단일 입체이성질체 형태 (또는 그의 혼합물)로서 사용될 수 있다. 제약상 허용되는 베타-시클로텍스트린의 예는 2-히드록시프로필-베타-시클로텍스트린 및 술포부틸에테르-β-시클로텍스트린 (SBECD)이다. 이러한 제약상 허용되는 감마-시클로텍스트린의 예는 감마-시클로텍스트린 및 2-히드록시프로필-감마-시클로텍스트린이다. 제제에 사용하기 위한 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린의 바람직한 양은 2 내지 30% w/v, 5 내지 20% w/v, 또는 15 내지 30% w/v이고, 바람직하게는 약 20% w/v 또는 약 25% w/v이다. 바람직하게는, 본 발명의 제제에 사용하기 위한 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린의 양은 약 20% w/v이다.

- [0060] 케다톨리십 및 메탄술폰산 및/또는 에탄술폰산을 포함하는 제제는 PCT 출원 공개 W02019038657에 개시되어 있다.
- [0061] 제제는 케다톨리십 또는 그의 메탄술폰네이트 염, 메탄술폰산 및 물을 포함한다. 케다톨리십은 35mg/ml 미만 또는 최대 30mg/ml (바람직하게는 6 내지 30mg/ml)의 용액 농도로 존재하고, 투명한 용액을 제공하기에 충분한 메탄술폰산이 존재한다. 개시된 또 다른 제제는 케다톨리십 또는 그의 에탄술폰네이트 염, 에탄술폰산 및 물이다. 케다톨리십은 35mg/ml 미만 또는 최대 30mg/ml (바람직하게는 6 내지 30mg/ml)의 용액 농도로 존재하고, 투명한 용액을 제공하기에 충분한 에탄술폰산이 존재한다.
- [0062] 메탄술폰산 및 에탄술폰산의 사용은 환자에게 정맥내 또는 비경구 투여하기에 적합한 제약 수용액 제제, 즉 투명한, 본질적으로 입자-무함유 용액을 위해 최대 30mg/ml의 케다톨리십의 용액 농도가 달성되는 것을 가능하게 한다.
- [0063] 상기 수성 제제에서, 상업용 약물 제품의 단일 바이알 제공물을 사용하여 대상체에게 용량 투여를 가능하게 하는 데 적어도 6mg/ml인 케다톨리십의 용액 농도가 바람직하다. 6 mg/ml 미만의 약물 제품 용액을 함유하는 동결건조된 약물 제품 (재구성용)은 요구되는 치료 용량을 전달하기 위해 다중 바이알을 필요로 할 것이다. 용량 전달을 위한 다중 바이알 접근법은 이들 제품 유형에 대한 현행 규제 예상을 고려하면 바람직하지 않다.
- [0064] 상기 언급된 제제 중 임의의 것을 동결-건조시켜 동결건조된 고체 조성물을 제공할 수 있고, 동결-건조 과정 개시 전에 제제에 벌킹제를 첨가할 수 있다. 본 발명의 제제가 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린을 함유하는 경우에 벌킹제는 존재하지 않을 수 있다. 벌킹제의 주요 기능은 투여 전에 수성 제제의 구성 시 신속한 재구성을 가능하게 할 비-붕괴성 구조적 완전성을 동결-건조된 고체에 제공하는 것이며, 이는 또한 효율적인 동결건조를 용이하게 해야 한다. 제제 중 용질의 총 질량이 2g/100ml 미만인 경우에 벌킹제가 전형적으로 사용된다. 혈액과 등장성을 달성하기 위해 벌킹제가 또한 첨가될 수 있다. 벌킹제는 사카라이드, 당 알콜, 아미노산 또는 중합체로부터 선택될 수 있거나, 또는 이들 중 임의의 것의 2종 이상의 혼합물일 수 있다. 바람직하게는, 벌킹제는 당 또는 당 알콜, 또는 그의 혼합물이다. 바람직하게는, 당은 수크로스이다. 바람직하게는, 당 알콜은 만니톨이다. 동결건조된 고체 조성물의 구성은 투명한 용액이 수득되도록 보장하기 위해 적절한 양의 물 및/또는 적합한 장성 개질제 수용액을 사용하여 달성될 수 있다.
- [0065] 적어도 1개의 염기성 질소 원자를 함유하는 치료제 (즉, 양성자화가능한 질소-함유 치료제), 예컨대 케다톨리십은 중요한 치료제 군을 나타낸다. 그러나, 이러한 부류의 약물의 나노입자 제제는 종종 바람직하지 않은 특성, 예를 들어 불리한 버스트 방출 프로파일 및 불량한 약물 로딩에 의해 방해받는다. PCT 출원 공개 W02015138835는 치료제의 제어 방출 속도를 갖는 케다톨리십의 치료 나노입자를 개시한다.
- [0066] 치료 나노입자는 케다톨리십 (바람직하게는 약 1 내지 20 중량 퍼센트의 양), 실질적으로 소수성 산, 및 이블록 폴리(락트)산-폴리(에틸렌)글리콜 공중합체 또는 이블록 폴리(락트산-코-글리콜산)-폴리(에틸렌)글리콜 공중합체로부터 선택된 중합체, 및 그의 조합을 포함한다. 실질적으로 소수성 산 대 케다톨리십의 몰비는 약 0.25:1 내지 약 2:1 범위이고, 양성자화된 케다톨리십의 pK_a 는 소수성 산의 pK_a 보다 적어도 약 1.0 pK_a 단위 더 크다. 소수성 산 및 케다톨리십은 치료 나노입자에서 소수성 이온 쌍을 형성한다. 추가적으로, 나노입자는 표적화 리간드를 포함할 수 있으며, 이는 표적 결합 (세포 결합/표적 흡수)을 증가시켜 나노입자가 표적 특이적이도록 할 수 있다.
- [0067] 일반적으로, "나노입자"는 1000 nm 미만의 직경을 갖는 임의의 입자를 지칭한다. 바람직하게는, 치료 나노입자는 60 내지 120 nm 범위의 직경을 가질 수 있다. 예를 들어, 나노입자는 약 60 nm, 약 70 nm, 약 80 nm, 약 90 nm, 약 100 nm, 또는 약 110 nm, 최대 약 70 nm, 약 80 nm, 약 90 nm, 약 100 nm, 약 110 nm, 또는 약 120 nm 범위의 직경을 가질 수 있다.
- [0068] 본원에 사용된 "실질적으로 소수성 산"은 물 중 pK_a 가 약 -1.0 내지 약 5.0인 산이다. 바람직하게는, 실질적으로 소수성 산은 물 중 pK_a 가 약 2.0 내지 약 5.0이다. 예시적인 실질적으로 소수성 산은 지방산을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 지방산은 카프로산, 에난트산, 카프릴산, 펠라르곤산, 카프르산, 운데칸산, 라우르산, 트리데실산, 미리스트산, 펜타데실산, 팔미트산, 마르가르산, 스테아르산, 노나데실산, 아라키드산, 헨에이코실산, 베헨산, 트리코실산, 리그노세르산, 펜타코실산, 세로트산, 헵타코실산, 몬탄산, 노나코실산, 펠리스산, 헥사트리아콘틸산, 락세르산, 프실산, 게드산, 세로플라스트산, 헥사트리아콘틸산, 또는 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는 포화 지방산일 수 있다. 추가적으로, 지방산은 헥사데카트리엔산, 알파-리놀렌산, 스테아리돈산, 에이코사트리엔산, 에이코사테트라엔산, 에이코사펜타엔산, 헨에이코사펜타엔산,

도코사펜타엔산, 도코사헥사엔산, 테트라코사펜타엔산, 테트라코사헥사엔산, 또는 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는 오메가-3 지방산일 수 있다. 지방산은 또한 리놀레산, 감마-리놀렌산, 에이코사디엔산, 디호모-감마-리놀렌산, 아라키돈산, 도코사디엔산, 아드렌산, 도코사펜타엔산, 테트라코사테트라엔산, 테트라코사펜타엔산, 또는 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는 오메가-6 지방산일 수 있다. 지방산은 또한 올레산, 에이코센산, 미드산, 에루스산, 네르본산, 또는 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는 오메가-9 지방산일 수 있다. 지방산은 또한 루멘산, α-칼렌드산, β-칼렌드산, 자카르산, α-엘레오스테아르산, β-엘레오스테아르산, 카탈프산, 푸닉산, 루멜렌산, α-파리나르산, β-파리나르산, 보세오펜타엔산, 피놀렌산, 포도카르프산, 또는 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다중불포화 지방산일 수 있다.

[0069] 대안적으로, 소수성 산은 담즙산일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 담즙산은 케노데옥시콜산, 우르소데옥시콜산, 테옥시콜산, 히콜산, 베타-무리콜산, 콜산, 리토콜산, 아미노산-접합된 담즙산, 또는 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0070] 대안적으로, 소수성 산은 디옥틸 술포숙신산, 1-히드록시-2-나프토산, 도데실황산, 나프탈렌-1,5-디술포산, 나프탈렌-2-술포산, 파모산, 운데칸산, 또는 그의 조합을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

[0071] 나노입자는 제약상 허용되는 담체와 조합되어 제약 조성물을 형성할 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지되는 바와 같이, 담체는 투여 경로, 표적 이슈의 위치, 약물의 전달의 시간 경과 등에 기초하여 선택될 수 있다.

[0072] 제약 나노입자 조성물은 경구 및 비경구 경로를 포함한 관련 기술분야에 공지된 임의의 수단에 의해 환자 또는 대상체에게 투여될 수 있다. 나노입자 조성물은 주사에 의해 (예를 들어, 정맥내, 피하 또는 근육내, 복강내 주사), 직장으로, 질로, 국소로 (분말, 크림, 연고 또는 점적제에 의하는 것과 같음), 또는 흡입에 의해 (스프레이에 의하는 것과 같음) 투여될 수 있다.

[0073] 주사가능한 제제, 예를 들어 멸균 주사가능한 수성 또는 유질 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 또한 비독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가능한 용액, 현탁액 또는 에멀전, 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액, U.S.P., 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정 오일이 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 비롯한 임의의 무자극 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 지방산, 예컨대 올레산이 주사제의 제조에 사용된다. 한 실시양태에서, 본 발명의 접합체는 1% (w/v) 소듐 카르복시메틸 셀룰로스 및 0.1% (v/v) 트윈(Tween)TM 80을 포함하는 캐리어 유체 중에 현탁된다. 주사가능한 제제는, 예를 들어 박테리아-보유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사가능한 매질 중에 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태의 멸균제를 혼입시키는 것에 의해 멸균될 수 있다.

[0074] 경구 투여를 위한 고체 투여 형태는 캡슐, 정제, 환제, 분말 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 투여 형태에서, 캡슐화된 또는 비캡슐화된 접합체는 적어도 1종의 불활성, 제약상 허용되는 부형제 또는 담체 예컨대 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는 (a) 충전제 또는 증량제 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 및 규산, (b) 결합제 예컨대, 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스, 및 아카시아, (c) 합습제 예컨대 글리세롤, (d) 봉해제 예컨대 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염, 및 탄산나트륨, (e) 용해 지연제 예컨대 파라핀, (f) 흡수 촉진제 예컨대 4급 암모늄 화합물, (g) 습윤제 예컨대, 예를 들어, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트, (h) 흡수제 예컨대 카울린 및 벤토나이트 점토, 및 (i) 윤활제 예컨대 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 및 그의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다.

[0075] 케다톨리십을 함유하는 나노입자의 정확한 투여량은 치료될 환자의 관점에서 개별 의사에 의해 선택되고, 일반적으로 투여량 및 투여는 치료될 환자에게 유효량의 케다톨리십 나노입자를 제공하도록 조정된다는 것이 인지될 것이다. 본원에 사용된, 케다톨리십을 함유하는 나노입자의 "유효량"은 목적하는 생물학적 반응을 도출하는 데 필요한 양을 지칭한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지될 바와 같이, 케다톨리십을 함유하는 나노입자의 유효량은 목적하는 생물학적 종점, 표적 이슈, 투여 경로 등과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 나노입자의 유효량은 목적하는 기간에 걸쳐 목적하는 양만큼 중앙 크기의 감소를 발생시키는 양일 수 있다. 고려될 수 있는 추가의 인자는 질환 상태의 중증도; 치료될 환자의 연령, 체중 및 성별; 식이, 투여 시간 및 빈도; 약물 조합; 반응 감수성; 및 요법에 대한 내성/반응을 포함한다.

- [0076] 정맥내 투여에 적합한 게다톨리십의 수성 제약 제제, 예컨대 상기 기재된 것은 일반적으로 3 내지 9의 pH를 갖는다. 그러나, 특정 설정에서는 보다 낮은 pH 값이 허용된다. pH는 약 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5 또는 8, 최대 약 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5 또는 9의 범위일 수 있다. 바람직하게는, pH는 3 내지 8 또는 4 내지 8이다.
- [0077] 상기 언급된 제제를 사용하여 암의 치료를 위해 정맥내 경로에 의해 투여되는 게다톨리십의 매주 용량은 바람직하게는 1주에 100-400mg/ml의 범위이다. 예를 들어, 용량은 1주에 약 100mg/ml, 1주에 약 110mg/ml, 1주에 약 120mg/ml, 1주에 약 130mg/ml, 1주에 약 140mg/ml, 1주에 약 150mg/ml, 1주에 약 160mg/ml, 1주에 약 170mg/ml, 1주에 약 180mg/ml, 1주에 약 190mg/ml, 1주에 200mg/ml, 1주에 약 210mg/ml, 1주에 약 220mg/ml, 1주에 약 230mg/ml, 1주에 약 240mg/ml, 1주에 약 250mg/ml, 1주에 약 260mg/ml, 1주에 약 270mg/ml, 1주에 약 280mg/ml, 1주에 약 290mg/ml, 1주에 300mg/ml, 1주에 약 310mg/ml, 1주에 약 320mg/ml, 1주에 약 330mg/ml, 1주에 약 340mg/ml, 1주에 약 350mg/ml, 1주에 약 360mg/ml, 1주에 약 370mg/ml, 1주에 약 380mg/ml, 1주에 약 390mg/ml, 또는 1주에 400mg/ml일 수 있다.
- [0078] II. CDK 4/6 억제제
- [0079] 본 출원의 일부 실시양태에서, 암을 치료하는 방법은 대상체에게 CDK 4/6 억제제를 게다톨리십과 함께 공-투여하는 것을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "CDK 4/6 억제제"는 CDK4 활성, CDK6 활성, 또는 CDK4 및 CDK6 활성 둘 다를 억제하는 화합물을 포함한다.
- [0080] 세포 주기의 조절은 주로 인산화/탈인산화 과정을 통해 정확하게 시간대별 방식으로 활성화 및 탈활성화되는 특이적 단백질에 의해 통제 및 제어된다. 세포-주기 프로그램의 개시, 진행 및 완료를 조정하는 주요 단백질은 시클린 의존성 키나제 (CDK)이다. 시클린-의존성 키나제는 세린-트레오닌 단백질 키나제 패밀리에 속한다. 이들은 촉매 키나제 서브유닛 및 조절 시클린 서브유닛으로 구성된 이종이량체 복합체이다. CDK 활성은 그의 상응하는 조절 서브유닛 (시클린) 및 CDK 억제제 단백질 (Cip & Kip 단백질, INK4)과의 회합에 의해, 그의 인산화 상태에 의해, 및 유비퀴틴-매개된 단백질분해적 분해에 의해 제어된다.
- [0081] 세포 증식에 유의하게 수반되는 4종의 CDK가 존재한다: 우세하게 G2에서 M 기로의 전이를 조절하는 CDK1, 및 G1에서 S 기로의 전이를 조절하는 CDK2, CDK4 및 CDK6. 초기 내지 중기 G1 기에서, 세포가 유사분열촉진 자극에 반응하는 경우에, CDK4-시클린 D 및 CDK6-시클린 D의 활성화는 망막모세포종 단백질 (pRb)의 인산화를 유도한다. pRb의 인산화는 전사 인자 E2F를 방출하고, 이는 핵에 진입하여 세포 주기의 추가의 진행을 촉진하는 다른 시클린의 전사를 활성화시킨다. CDK4 및 CDK6은 기본적으로 구별불가능한 생화학적 특성을 갖는 밀접하게 관련된 단백질이다.
- [0082] 특정 피리도[2,3-d]피리미딘, 2-아닐리노피리미딘, 디아릴 우레아, 벤조일-2,4-디아미노티아졸, 인돌로[6,7-a]피롤로[3,4-c]카르바졸 및 옥스인돌을 비롯한 다수의 CDK 4/6 억제제가 확인되었다. 예를 들어, WO 03/062236은 6-아세틸-8-시클로펜틸-5-메틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-8H-피리도-[2,3-d]-피리미딘-7-온 (PD0332991)을 포함하여, CDK4/6에 대해 선택성을 나타내는 Rb 양성 암의 치료를 위한 일련의 2-(피리딘-2-일아미노-피리도[2,3]피리미딘-7-온)을 확인하였다. 테이트(Tate) 등은 CDK4/6 억제제 아베마시클립 (LY2835219)의 항종양 활성을 기재하였다 ("Semi-Mechanistic Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of the Antitumor Activity of LY2835219, a New Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor, in Mice Bearing Human Tumor Xenografts", Clin Cancer Res (Jul. 15, 2014) 20; 3763). 라더(Rader) 등은 CDK4/6 억제제 리보시클립 (LEE011)을 사용한 신경모세포종-유래 세포주에서의 감소된 증식을 기재하였다 ("Dual CDK4/CDK6 Inhibition Induces Cell Cycle Arrest and Senescence in Neuroblastoma", Clin Cancer Res (Nov. 15, 2013) 19(22): 6173-82). 반더웰(VanderWel) 등은 강력하고 선택적인 CDK4 억제제로서 아이오딘-함유 피리도[2,3-d]피리미딘-7-온 (CKIA)을 기재하였다 (문헌 [VanderWel et al., J. Med. Chem. 48 (2005) 2371-2387] 참조). 글락소 그룹 리미티드(Glaxo Group Ltd)에 의해 출원된 WO 99/15500은 단백질 키나제 및 세린/트레오닌 키나제 억제제를 개시한다. 노파르티스 아게(Novartis AG)에 의해 출원된 WO 2010/020675는 CDK 억제제로서 피롤로피리미딘 화합물을 기재한다. 또한 노파르티스에 의해 출원된 WO 2011/101409는 CDK 4/6 억제 활성을 갖는 피롤로피리미딘을 기재한다. 노파르티스에 의해 출원된 WO 2005/052147 및 얀센 파마(Janssen Pharma)에 의해 출원된 WO 2006/074985는 추가의 CDK4 억제제를 개시한다. 타바레스(Tavares)에 의해 출원되고 G1 테라퓨틱스(G1 Therapeutics)에 양도된 WO 2012/061156은 CDK 억제제를 기재한다. 프란시스 타바레스(Francis Tavares)에 의해 출원되고 G1 테라퓨틱스에 양도된 WO 2013/148748은 락탐 키나제 억제제를 기재한다.
- [0083] 선택적 CDK4/6 억제제는 일반적으로 CDK4/6-복제 의존성 암을 표적화하도록 설계된다. 예를 들어, 미차우드

(Michaud) 등은 CDK4/6 억제제 PD-0332991이 Rb-음성 종양에 대해 불활성임을 보고하였다. (Michaud et al., Pharmacologic Inhibition of Cyclin-Dependent Kinase 4 and 6 Arrests the Growth of Glioblastoma Multiform Intracranial Xenografts. Cancer Res. 70:3228-3238 (2010)).

- [0084] 일부 실시양태에서, CDK 4/6 억제제는 팔보시클립, 리보시클립, 아베마시클립, 트릴라시클립, 달피시클립, 리비시클립, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0085] CDK 4/6 억제제는 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 방법을 사용하여 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, CDK 4/6 억제제는 팔보시클립이다. 팔보시클립 (이브런스(Ibrance)TM, 화이자(Pfizer), 뉴욕주 뉴욕)은 125 mg, 100 mg, 및 75 mg 정제 및 캡슐로 이용가능하다. 이브런스TM 처방 정보를 참조한다. 팔보시클립의 권장 용량은 연속 21일 동안의 1일 1회 경구로 복용되는 125 mg, 이어서 7일 치료 중단으로, 28일의 완전 주기로 구성된다. 상기 문헌. 이러한 치료 주기는 치료의 결과 및 환자의 내성에 기초하여 변형될 수 있다. 상기 문헌. 예를 들어, 환자가 호중구감소증을 겪는 경우에, 팔보시클립의 투여는 연속 21일 동안 1일 1회 100mg 또는 75mg으로 감소된 후 7일 치료 중단이 이어질 수 있다. 상기 문헌.
- [0086] 리보시클립 (키스칼리(Kisqali)TM, 노파르티스, 스위스)은 200mg 정제로 이용가능하다. 키스칼리TM 처방 정보를 참조한다. 리보시클립의 권장 용량은 연속 21일 동안의 1일 1회 경구로 복용되는 600 mg (3개의 200mg 정제), 이어서 7일 치료 중단으로, 28일의 완전 주기로 구성된다. 상기 문헌. 이러한 치료 주기는 치료의 결과 및 환자의 내성에 기초하여 변형될 수 있다. 상기 문헌. 예를 들어, 환자가 부정적 부작용을 겪는 경우에, 리보시클립의 투여는 연속 21일 동안 1일 1회 400mg 또는 200mg으로 감소된 후 7일 치료 중단이 이어질 수 있다. 상기 문헌.
- [0087] 아베마시클립 (베르제니오(Verzenio)TM, 일라이 릴리(Eli Lilly), 인디애나주 인디애나폴리스)은 200mg, 150mg, 100mg 및 50mg 정제로 이용가능하다. 베르제니오TM 처방 정보를 참조한다. 폴베스트란트와 조합되어 투여되는 경우에 아베마시클립의 권장 용량은 1일 2회 150 mg이다. 상기 문헌. 폴베스트란트 없이 투여되는 경우에 아베마시클립의 권장 용량은 1일 2회 200 mg이다. 상기 문헌. 용량 감소가 필요한 경우에, 아베마시클립 용량을 한 번에 50 mg만큼 감소시키는 것이 권장된다. 상기 문헌.
- [0088] 트릴라시클립 (코셀라(Cosela)TM, G1 테라퓨틱스, 인크., 노스캐롤라이나주)은 단일-용량 바이알 내의 300mg 동결건조 분말로 이용가능하다. 코셀라TM 처방 정보를 참조한다. 트릴라시클립의 권장 용량은 정맥내 (IV) 주입으로서 투여되는, 용량당 240 mg/m²이다. 상기 문헌. 트릴라시클립은 15 mg/mL의 농도를 수득하기 위해 19.5 mL의 0.9% 염화나트륨 주사액 또는 5% 텍스트로스 주사액, USP로 재구성되어야 한다. 상기 문헌. 트릴라시클립은 일반적으로 30-분 정맥내 주입으로서 투여되며, 이는 화학요법이 투여되는 각각의 날에 화학요법의 시작 전 4시간 내에 완료되어야 한다. 상기 문헌.
- [0089] 달피시클립 (SHR6390, 지양수 행루이 메디신 캄파니(Jiangsu Hengrui Medicine Co.))은 임상 시험 중이며, 매 28-일 주기의 제1일 내지 제21일에 1일 1회 경구로 150 mg이 투여된 후, 7일 치료 중단되었다. 2020년 1월 17일의 NCT04236310을 참조한다. 달피시클립은 현재 HR-양성 및 HER2-음성 진행성 유방암을 갖는 환자에서 레트로졸 또는 아나스트로졸 또는 폴베스트란트와 조합되어 조사되고 있다.
- [0090] 리비시클립 (P276-00, 피라말 엔터프라이시스 리미티드(Piramal Enterprises Ltd.), 인디애나주 뮌바이)은 임상 시험 중이며, 21-일 주기의 제1일 내지 제5일에 1일에 30분에 걸쳐 5% 텍스트로스 200 ml 중 185 mg/m²의 농도로 정맥내 주입으로서 투여되었다. 2012년 1월 20일의 NCT00898287을 참조한다. 리비시클립은 전이성 삼중 음성 유방암을 갖는 환자에서 껌시타빈 및 카르보플라틴과 조합되어 조사되었다.
- [0091] III. 에스트로겐 수용체 길항제
- [0092] 에스트로겐 수용체 (ER)는 내인성 에스트로겐과의 상호작용을 통해 다양한 생물학적 효과의 유도를 매개하는 리간드-활성화된 전사 조절 단백질이다. 내인성 에스트로겐은 17β (베타)-에스트라디올 및 에스트론을 포함한다. ER은 2종의 이소형, ER-α (알파) 및 ER-β (베타)를 갖는 것으로 발견되었다.
- [0093] 본 출원의 일부 실시양태에서, 암을 치료하는 방법은 대상체에게 에스트로겐 수용체 길항제를 게다가틀리십, 및 임의로 CDK4/6 억제제와 함께 공-투여하는 것을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "에스트로겐 수용체 길항제"는 수용체로부터 에스트로겐을 대체함으로써 경쟁적으로 작용하는 화합물을 포함한다.
- [0094] ARN-810 (GDC-0810, 세라곤 파마슈티칼스(Seragon Pharmaceuticals), 제넨테크 인크.(Genentech Inc.))은 에스

트로겐의 효과를 길항하고 프로테아솜을 통해 ER 분해를 유도하는 소분자, 비스테로이드성, 선택적 ER 조정제이다. ARN-810은 진행성 전이성 ER- α 양성 (ER+) 유방암을 치료하기 위한 경구-전달 요법으로서 임상 시험 중에 있다.

- [0095] PCT 출원 공개 W02013/090836은 플루오린화된 에스트로겐 수용체 조정제 및 그의 용도를 개시한다.
- [0096] PCT 출원 공개 W02014/205136은 아제티딘 에스트로겐 수용체 조정제 및 그의 용도를 개시한다.
- [0097] 미국 특허 출원 공개 번호 2003/0130274는 에스트로겐제로서 2-페닐-1-[4-(2-아미노에톡시)벤질]-인들을 개시한다.
- [0098] 본 출원의 방법에 유용한 하나의 예시적인 에스트로겐 수용체 길항제는 폴베스트란트이다.
- [0099] 폴베스트란트 (파슬로텍스(Faslodex)TM, 아스트라제네카(AstraZeneca), 영국 캠브리지)는 근육내 투여를 위한 주사로 이용가능하며, 250 mg/5 mL 바이알로서 공급된다. 파슬로텍스TM 처방 정보를 참조한다. 폴베스트란트의 권장 투여는 제1일, 제15일, 제29일에 2회의 5 mL 주사로서, 및 그 후 매월 1회 천천히 엉덩이 (둔부 영역) 내 근육내로의 500 mg이다. 상기 문헌을 참조한다. 중등도 간 장애를 갖는 환자의 경우에 권장 용량은 제1일, 제15일, 제29일에 1회 5 mL 주사로서, 및 그 후 매월 1회 근육내로 투여되는 250 mg이다. 상기 문헌을 참조한다.
- [0100] IV. 제제
- [0101] 일부 실시양태에서, 본 출원의 방법에 사용되는 게다톨리십, CDK 4/6 억제제 및 에스트로겐 수용체 길항제는 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제와 함께 제제화되어 제약 조성물을 형성할 수 있다.
- [0102] 본원에 개시된 방법에 사용되는 제약 조성물은, 예를 들어 멸균 용액 또는 현탁액으로서, 예를 들어 정맥내, 피하, 종양내 또는 근육내 주사 또는 주입에 의한 비경구 투여에 적합화된 것을 포함하여, 고체 또는 액체 형태로 특별히 제제화될 수 있다.
- [0103] 본원에 개시된 방법에 사용되는 주사가 가능한 제제 또는 제약 조성물의 주입을 위한 제제는 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 주사가 가능한 또는 주입가능한 제제는, 예를 들어 FcRn 억제제 또는 그의 염을 주사용으로 통상적으로 사용되는 멸균 수성 매질 또는 유성 매질 중에 용해, 현탁 또는 유화시킴으로써 제조될 수 있다. 주사 또는 주입을 위한 수성 매질로서, 예를 들어 생리 염수, 글루코스 및 다른 보조제 등을 함유하는 등장성 용액이 존재하며, 이는 적절한 가용화제, 예컨대 알콜 (예를 들어, 에탄올), 폴리알콜 (예를 들어, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜), 비이온성 계면활성제 (예를 들어, 폴리소르베이트 80, HCO-50 (수소화 피마자 오일의 폴리옥시에틸렌 (50 mol) 부가물)) 등과 조합되어 사용될 수 있다. 유성 매질로서는, 예를 들어 참깨 오일, 대두 오일 등이 사용되며, 이는 가용화제 예컨대 벤질 벤조에이트, 벤질 알콜 등과 조합되어 사용될 수 있다. 이와 같이 제조된 주사가 가능한 또는 주입가능한 제제는 바람직하게는 적절한 주사 앰플 또는 주입에 적합한 바이알 또는 백에 충전된다.
- [0104] 제약상 허용되는 부형제는 제약상 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 담체, 제조 보조제 (예를 들어, 윤활제, 활석, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘 또는 스테아르산아연, 또는 스테아르산), 대상체에게 투여하기 위한 치료 화합물을 운반 또는 수송하는 데 수반되는 용매 또는 캡슐화 물질, 벌킹제, 염, 계면활성제 및/또는 보존제일 수 있다. 제약상 허용되는 부형제로서의 역할을 할 수 있는 물질의 일부 예는 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 그의 유도체, 예컨대 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 젤라틴; 활석; 왁스; 오일, 예컨대 땅콩 오일, 목화씨 오일, 홍화 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두 오일; 글리콜, 예컨대 에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜; 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제; 물; 등장성 염수; pH 완충 용액; 및 제약 제제에 사용되는 다른 비-독성 상용성 물질을 포함한다.
- [0105] 벌킹제는 제약 제제에 질량을 부가하고 동결건조된 형태의 제제의 물리적 구조에 기여하는 화합물이다. 본 발명에 따른 적합한 벌킹제는 만니톨, 글리신, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비톨을 포함한다.
- [0106] 계면활성제의 사용은 재구성된 단백질의 응집을 감소시키고/거나 재구성된 제제에서의 미립자의 형성을 감소시킬 수 있다. 첨가되는 계면활성제의 양은 재구성된 단백질의 응집을 감소시키고 재구성 후 미립자의 형성을 최소화하도록 하는 양이다. 본 발명에 따른 적합한 계면활성제는 폴리소르베이트 (예를 들어 폴리소르베이트 20 또는 80); 폴록사머 (예를 들어 폴록사머 188); 트리톤; 소듐 도데실 술페이트 (SDS); 소듐 라우렐 술페이트;

소듐 옥틸 글리코시드; 라우릴-, 미리스틸-, 리놀레일-, 또는 스테아릴-술포베타인; 라우릴-, 미리스틸-, 리놀레일- 또는 스테아릴-사르코신; 리놀레일-, 미리스틸-, 또는 세틸-베타인; 라우로아미도프로필-, 코카미도프로필-, 리놀레아미도프로필-, 미리스타미도프로필-, 팔미도프로필-, 또는 이소스테아르아미도프로필-베타인 (예를 들어 라우로아미도프로필); 미리스타미도프로필-, 팔미도프로필-, 또는 이소스테아르아미도프로필-디메틸아민; 소듐 메틸 코코일-, 또는 디소듐 메틸 올레일-타우레이트; 및 폴리에틸 글리콜, 폴리프로필 글리콜, 및 에틸렌 및 프로필렌 글리콜의 공중합체 (예를 들어 플루로닉스, PF68 등)를 포함한다.

[0107] 보존제가 본원에 제공된 제제에 사용될 수 있다. 본 발명의 제제에 사용하기에 적합한 보존제는 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드, 헥사메토늄 클로라이드, 벤즈알코늄 클로라이드 (알킬기가 장쇄 화합물인 알킬벤질-디메틸암모늄 클로라이드의 혼합물), 및 벤제토늄 클로라이드를 포함한다. 다른 유형의 보존제는 방향족 알콜, 예컨대 페놀, 부틸 및 벤질 알콜, 알킬 파라벤, 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤, 카테콜, 레조르시놀, 시클로헥산올, 3-펜탄올 및 m-크레졸을 포함한다. 다른 적합한 부형제는 표준 제약 교재, 예를 들어 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences", The Science and Practice of Pharmacy, 19th Ed. Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1995)]에서 찾아볼 수 있다.

[0108] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에 사용되는 게다톨리십, 및 임의로 CDK 4/6 억제제, 및/또는 에스트로겐 수용체 길항제는 동결건조될 수 있고, 투여 전에 재구성을 위한 조성물로 제공될 수 있다.

[0109] V. 키트 및 단위 투여 형태

[0110] 게다톨리십, 및 임의로 CDK 4/6 억제제, 및/또는 에스트로겐 수용체 길항제, 및 제약상 허용되는 담체를, 본원에 기재된 방법에 사용하기에 적합화된 치료 유효량으로 함유하는 제약 조성물을 포함하는 키트가 또한 본원에 제공된다. 키트는 임의로 또한, 진료의 (예를 들어, 의사, 간호사 또는 환자)가 그 안에 함유된 조성물을 암을 갖는 환자에게 투여가능하게 하는, 예를 들어 투여 스케줄을 포함하는 지침서를 포함할 수 있다. 키트는 또한 시린지를 포함할 수 있다.

[0111] 임의로, 키트는 상기 제공된 방법에 따라 단일 투여 (예를 들어, 180 mg)를 위한 유효량의 게다톨리십을 각각 함유하는 단일-용량 제약 조성물의 다중 패키지를 포함한다. 제약 조성물(들)을 투여하는 데 필요한 기기 또는 장치가 또한 키트에 포함될 수 있다. 예를 들어, 키트는 게다톨리십의 재구성에 필요한 양의 액체를 함유하는 1개 이상의 사전-충전된 시린지를 제공할 수 있다.

[0112] VI. 대상체 집단

[0113] 본원에 기재된 방법으로 치료되는 대상체는 하기 특징 중 1종 이상을 가질 수 있다.

[0114] 한 실시양태에서, 대상체는 암의 치료를 필요로 한다. 일부 실시양태에서, 암은 고형 암 (즉, 고형 종양)이다. 고형 암은 유방암, 질암, 외음부암, 자궁경부암, 자궁암, 난소암, 자궁내막암, 난관암, 전립선암, 고환암, 음경암, 폐암, 결장직장암, 흑색종, 방광암, 뇌/CNS암, 식도암, 위암, 두경부암, 신장암, 간암, 췌장암, 및 육종으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0115] 본원에 기재된 방법 및 조성물로 치료될 수 있는 암은 호르몬-의존성, 호르몬 반응성 및/또는 호르몬 감수성인 고형 암 (집합적으로 "호르몬 반응성 암")을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 치료될 수 있는 예시적인 암은, 비제한적으로, 안드로겐-반응성 암, 예컨대 에스트로겐-반응성 암, 및 테스토스테론-반응성 암을 포함한다. 일부 실시양태에서, 암은 이전에 호르몬 치료에 반응하였지만 이후에 비-호르몬 비반응성이 된 암의 비-호르몬 반응성 암일 수 있다. 예시적인 호르몬-의존성 암은 유방암, 질암, 외음부암, 자궁경부암, 자궁암, 난소암, 자궁내막암, 난관암, 전립선암, 고환암, 및 음경암을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 호르몬-의존성 암은 유방암이다.

[0116] 일부 실시양태에서, 본원의 방법의 대상체는 유방암의 치료를 필요로 한다. 유방암은 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 진단될 수 있다. 예를 들어, 암은 대상체의 종양 (예를 들어, 종양 생검), 혈액, 체액 또는 다른 조직의 시험을 통해 진단될 수 있다. 대상체는 또한 유방암의 분류를 결정하기 위해 바이오마커 시험을 거칠 수 있다.

[0117] 용어 "바이오마커"는, 가장 일반적인 의미에서, 세포의 상태 또는 환자 건강 또는 질환 상태의 생물학적 측정기준을 지칭한다. 일반적 바이오마커의 비제한적 목록은 포유동물에서 발견되는 생물학적으로 유래된 분자, 포유동물 세포 또는 조직의 생물학적 활성, 유전자 카피수, 유전자 돌연변이, 단일 뉴클레오타이드 다형성, 유전자 발현 수준, mRNA 수준, 스플라이스 변이체, 전사 변형, 전사후 변형, 후성적 변형, 세포 표면 마커, 단백질 또는

핵산 (모든 형태의 기능적 RNA 포함)의 차등 발현, 핵산의 증폭, 세포 형태, 번역후 변형, 단백질 말단절단, 인산화, 탈인산화, 유비퀴틴화, 탈유비퀴틴화, 대사물, 임의의 생합성 단계에서의 호르몬, 시토카인, 케모카인, 및 그의 조합을 포함한다. 바이오마커의 하위세트는 병리학자가 질환을 진단하는 것을 돕고 의사가 요법을 처방하는 것을 돕는 진단 및 치료 선택 목적을 위해 사용된다. 바이오마커는 전형적으로 고정된, 마운팅된 조직에서, 유전자 카피수, 유전자 돌연변이, 또는 단백질의 수준을 단백질의 상태 또는 활성의 명시 없이 측정한다.

[0118] 용어 "바이오마커 상태"는 환자 또는 환자의 세포에서의 바이오마커(들)의 평가를 지칭하며, 전형적으로 바이오마커가 존재하는 경우에 "바이오마커 양성"으로서 또는 바이오마커가 부재하는 경우에 "바이오마커 음성"으로서 보고된다. 단백질 수용체가 바이오마커 (예를 들어 HER2/ErbB2 또는 ER)로서 사용되는 경우에, 바이오마커 양성 결과는 또한 수용체가 과다발현 또는 증폭된 것으로서 지칭되고, 바이오마커 음성 결과는 수용체가 정상적으로 발현 또는 비-증폭된 것으로서 지칭된다. 바이오마커 또는 바이오마커 서명이 질환 진행의 예후 지표이거나 또는 치료 효능을 예측하게 하는 것인 질환의 경우에, 현재의 임상 실무는 환자를 바이오마커 양성 또는 양성으로서 분류함으로써 환자의 진단을 정밀화하기 위해 바이오마커 또는 그의 관련 돌연변이의 양의 측정에 의존한다.

[0119] 용어 "HER2/ErbB2 상태"는 바이오마커로서 환자 또는 환자의 세포 (예를 들어, 암 세포)에서의 HER2/ErbB2 발현의 평가를 지칭하며, 상태는 전형적으로 고정된 조직 샘플의 IHC 염색 시험에 의해 결정된 바와 같이, 바이오마커가 정상적인 건강한 비-암 유방 조직 샘플과 비교하여 과잉으로 존재하는 경우에 "HER2/ErbB2 양성"으로서 또는 바이오마커가 정상적인 건강한 비-암 유방 조직 샘플 이하의 수준으로 존재하는 경우에 "HER2/ErbB2 음성"으로서 보고된다. 전형적으로 환자의 세포에 의해 발현되어 환자를 HER2/ErbB 양성 (이 수용체가 환자의 세포에서 과다발현되거나 증폭된 경우) 또는 HER2/ErbB 음성 (이 수용체가 환자의 세포에서 과다발현되거나 증폭되지 않은 경우)으로 진단하게 하는, 수용체의 양 (IHC), 또는 mRNA 수준 (qPCR), 또는 유전자 카피수 (FISH)에 초점이 맞춰진, HER2/ErbB2 상태를 평가하기 위한 다양한 방법이 관련 기술분야에 공지되어 있다. 과다발현 및 증폭은 정상 무질환 개체로부터 유사한 조직에서 발견되는 것을 초과한, 상승된 수준을 기재하는 관련 기술분야의 용어이다.

[0120] 용어 "에스트로겐 수용체 상태" 또는 "ER 상태"는 바이오마커로서 환자 또는 환자의 세포 (예를 들어, 암 세포)에서의 ER의 발현의 평가를 지칭하며, 상태는 전형적으로 바이오마커가 염색된 고정된 시편의 핵에서 과다발현된 경우에 "ER 양성"으로서 또는 바이오마커가 염색된 고정된 시편의 핵에서 정상적으로 발현되거나 부재하는 경우에 "ER 음성"으로서 보고된다. 전형적으로 환자의 세포에 의해 발현되어 환자를 ER 양성 (이 수용체가 환자의 세포 상에서 발현된 경우) 또는 ER 음성 (이 수용체가 환자의 세포 상에서 발현되지 않은 경우)으로 진단하게 하는, 수용체의 양 (IHC) 또는 mRNA 수준 (qPCR)에 초점이 맞춰진, ER 상태를 평가하기 위한 다양한 방법이 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0121] 용어 "표적화된 경로 약물", "경로 약물" 또는 "표적화된 약물"은 질환 과정에 수반되는 특정 생체분자 (예를 들어, 단백질)에 결합하여 그의 활성을 조절하도록 설계된, 치료 능력을 갖는 임의의 분자 또는 항체를 지칭한다.

[0122] 용어 "HER2 요법" 또는 "HER2-표적화된 요법"은, 예를 들어 HER2 분자 및/또는 신호전달 경로(들)를 표적화하는 항체 및 소분자를 포함하나 이에 제한되지는 않는, HER2 분자 및/또는 신호전달 경로(들)를 특이적으로 표적화하도록 설계된 1종 이상의 치료제를 사용하는 치료를 지칭한다. 이러한 HER2 요법은 또한, 예를 들어 HER1 및 HER2 둘 다, HER1, HER2 및 HER4, 또는 HER3 단독을 표적화하는 요법으로, HER 패밀리의 다른 구성원을 표적화할 수 있다.

[0123] 용어 "ER 요법", "ER-표적화된 요법" 또는 "호르몬 요법"은 아로마타제 억제제, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 및 선택적 에스트로겐 수용체 분해제, 뿐만 아니라 이러한 요법과 시클린-의존성 키나제 CDK4 및 CDK6을 억제하는 요법의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는, ER 분자 및/또는 신호전달 경로(들)를 특이적으로 표적화하도록 설계된 1종 이상의 치료제를 사용하는 치료를 지칭한다.

[0124] 일부 실시양태에서, 유방암은 전이성, 호르몬 저항성, 에스트로겐 수용체 양성, 에스트로겐 수용체 음성, 프로게스테론 수용체 음성, 프로게스테론 수용체 양성, 삼중 음성, HER2 양성, 또는 HER2 음성 유방암이다. 추가 실시양태에서, 대상체는 폐경전 또는 폐경후 여성 환자이다.

[0125] 일부 실시양태에서, 유방암은 기저 또는 내강 하위유형이다. 유방암은 이질적 질환인 것으로 공지되어 있다. (i) 유방암 종양의 분자 프로파일, (ii) 유전자 어레이 시험, 또는 (iii) 면역조직화학적 분석 접근법에 기초하

여 정의될 수 있는 상이한 하위유형이 존재한다. 특히, 유선관은 내강 층 및 기저막에 부착된 근육상피 층으로 구성된 이중층 구조이다. 용어 기저는 중층 상피의 기저 층으로부터 발생하는 특정 암을 지칭한다. 기저 하위 유형의 유방 암종은 정단 또는 내강 층과 대조적으로 유방의 관 상피의 기저 층에 존재한다. 이러한 암은 특유의 세포학적 특색 및 유전자 발현 프로파일, 예컨대 피부의 기저 세포에서 처음 관찰된 중간 필라멘트 프로파일 (시토케라틴)을 갖는다.

[0126] 유방암의 대략 14-20%는 기저-유사 유방암이다. 기저-유사 유방암은 면역표현형 마커 ER-/PR-/HER2-에 대해 삼중 음성이지만 CK5/6을 발현한다는 점에서 내강암과 상이하다. 기저-유사 유방암은 증가된 저산소증 및 높은 종양 등급을 나타내고, 높은 세포 증식 및 불량한 임상 결과를 특징으로 하는 공격성 표현형을 갖는다. 대부분의 BRCA1 유방암 및 많은 BRCA2 유방암은 둘 다 삼중 음성/기저-유사이다. 삼중 음성/기저-유사 종양은 종종 공격적이고, 에스트로겐 수용체-양성 하위유형 (내강 A 및 내강 B 종양)과 비교하여 더 불량한 예후를 갖는다. 삼중 음성/기저-유사 종양은 통상적으로 수술, 방사선 요법 및 화학요법의 일부 조합으로 치료된다. 이들 종양은 호르몬 수용체-음성이고 HER2/neu-음성이기 때문에 호르몬 요법 또는 트라스투주맙으로 치료될 수 없다.

[0127] 대부분의 유방암은 내강 종양이다. 내강 종양 세포는 유선관을 라이닝하는 내부 (내강) 세포에서 시작하는 유방암의 세포로 보인다. 내강 A 유방암은 ER+ 및/또는 PR+, HER2-, 낮은 Ki67이다. 유방암의 약 42-59%는 내강 A이다. 내강 A 종양은 낮은 또는 중간 종양 등급인 경향이 있다. 4가지 하위유형 중에서, 내강 A 종양은 상당히 높은 생존율 및 상당히 낮은 재발률의, 최상의 예후를 갖는 경향이 있다. 내강 A 종양의 단지 약 15%만이 보다 불량한 예후와 연관된 인자인 p53 돌연변이를 갖는다.

[0128] 내강 B 유방암은 ER+ 및/또는 PR+, HER2+ (또는 HER2-, 높은 Ki67)이다. 유방암의 약 6-17%는 내강 B이다. 내강 B 종양을 갖는 여성은 종종 내강 A 종양을 갖는 여성보다 더 어린 연령에서 진단된다. 내강 A 종양과 비교하여, 내강 B 종양은 또한 보다 불량한 종양 등급; 보다 큰 종양 크기; 및 p53 유전자 돌연변이를 포함한 보다 불량한 예후로 이어지는 인자를 갖는 경향이 있다. 일반적으로, 내강 B 종양을 갖는 여성은 상당히 높은 생존율을 갖지만, 내강 A 종양을 갖는 여성만큼 높지는 않다.

[0129] 일부 실시양태에서, 유방암은 관 상피내 암종 (관내 암종), 소엽성 상피내 암종, 침습성 (또는 침윤성) 관 암종, 침습성 (또는 침윤성) 소엽성 암종, 염증성 유방암, 삼중-음성 유방암, 유두의 파제트병, 엽상 종양, 혈관육종 또는 침습성 유방 암종이다. 일부 실시양태에서, 침습성 유방 암종은 하위유형으로 추가로 카테고리화된다. 일부 실시양태에서, 하위유형은 선양 낭성 (또는 선양) 암종, 저등급 선편평상피 암종, 수질 암종, 점액성 (또는 콜로이드) 암종, 유두상 암종, 세판 암종, 화생성 암종, 미세유두상 암종 또는 혼합 암종을 포함한다.

[0130] 일부 실시양태에서, 유방암은 종양 세포가 유방 조직 내에서 및 신체의 다른 부분으로 확산된 병기 또는 정도에 따라 분류된다. 유방암의 5가지 병기, 병기 0-IV가 존재한다. 본원에 기재된 암을 치료하는 방법은 병기 0-병기 IV로서 분류된 유방암을 갖는 환자를 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0131] 0기 유방암은 비-침습성 유방암, 또는 암 세포 또는 비정상적 비-암성 세포가 원래 부위로부터 떨어져 나온 증거가 존재하지 않는 암을 지칭한다. I기 유방암은 암 세포가 주위 조직 내로 침습한 침습성 유방암을 지칭한다. I기는 IA기 및 IB기로 하위분류되며, 여기서 IA기는 암 세포의 확산 없이 종양 측정치가 최대 2 cm 인 것을 기재한다. IB기는 유방에 종양이 부재하지만, 림프절 내에 0.2 mm 내지 2 mm의 작은 암 세포 덩어리를 갖는 것을 기재한다. II기 유방암은 IIA기 및 IIB기로 추가로 세분된다. IIA기는 유방에서만 2 cm 내지 5 cm의 종양, 또는 유방에 종양이 부재하지만 액와 림프절에 2 mm 내지 2 cm의 암을 갖는 것을 기재한다. IIB기는 유방에서만 5 cm 초과 종양, 또는 유방에 2 cm 내지 5 cm의 종양 및 액와 림프절에 0.2 mm 내지 2 mm의 작은 종양이 존재하는 것을 기재한다. III기 유방암은 IIIA기, IIIB기 및 IIIC기로 추가로 세분된다. IIIA기는 유방에 종양이 부재하거나 종양이 5 cm 초과이며, 4-9개의 액와 림프절에 작은 종양 또는 액와 림프절에 0.2 mm-2 mm 크기의 작은 종양을 갖는 것을 기재한다. IIIB기는 종창 또는 궤양을 유발한 흉벽 또는 유방의 피부 내로의 종양 확산 및 최대 9개의 액와 림프절에서의 종양의 존재를 기재한다. 염증성 유방암도 또한 IIIB기로 간주된다. IIIC기는 종양이 부재하거나 또는 종양이 흉벽 내로 또는 유방의 피부로 확산되었으며, 종양이 10개 이상의 액와 림프절에 존재하는 것을 기재한다. IV기 유방암은 림프절 및 신체의 다른 부분으로 전이된 침습성 유방암을 지칭한다.

[0132] 다른 실시양태에서, 암은 부신암, 림프계의 암, 예컨대 림프절, 백혈병, 림프종, 골수종, 발덴스트롬 마크로글로블린혈증, 모노클로날 감마글로블린병증, 양성 모노클로날 감마글로블린병증, 중쇄 질환, 골 및 결합 조직 육종, 뇌 종양, 갑상선암, 췌장암, 뇌하수체암, 안암, 식도암, 위암, 결장암, 직장암, 간암, 담낭암, 담관암, 폐암, 구강암, 피부암, 신장암, 윌름스 종양, 및 방광암일 수 있다.

- [0133] 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 암 (예를 들어, 유방암)에 대한 선행 치료 (예를 들어, 내분비 치료)에 12개월 미만 (예를 들어, 6개월 미만)의 기간 내에 실패하였다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 암에 대한 2종 이상의 선행 치료에 실패하였다. 실패한 선행 치료(들)는 암에 대한 내분비 치료(들) 및/또는 비-내분비 치료(들)일 수 있다.
- [0134] VII. 투여
- [0135] 28-일 주기로 게다톨리십을 투여하는 것 (3주 동안 매주 투여하고, 게다톨리십의 부재 하에 1주)은 비-주기적 (매주) 투여 스케줄과 비교하였을 때 보다 효과적인 것으로 발견되었다. 28-일 주기는 게다톨리십을 3주 동안 1주 1회 (예를 들어, 주기의 제1일, 제8일 및 제15일에) 정맥내로 투여하고, 이어서 1주는 게다톨리십을 투여하지 않는 것 (예를 들어, 제21일에 게다톨리십을 투여하지 않음)을 포함한다.
- [0136] 본 발명의 한 측면은 인간 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 방법은 암의 치료를 필요로 하는 인간 대상체를 선택하는 것을 포함한다. 인간 대상체에게 치료 유효량의 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르를 3주의 기간 동안 적어도 1주 1회 투여한다. 이어서, 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르의 투여를 중단하는 1주가 이어진다. 이어서, 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르의 투여는 중단 기간 후 적어도 1주 1회 재개된다. 적어도 3주의 기간 동안의 투여 및 적어도 1주의 기간 동안의 투여 중단은 한 주기를 구성하고, 주기는 적어도 2회 주기 동안 반복된다.
- [0137] 일부 실시양태에서, 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르의 투여 재개는 3주의 기간 동안 적어도 1주 1회 이루어진다.
- [0138] 추가 실시양태에서, 투여 주기는 적어도 3회 주기, 적어도 4회 주기, 적어도 5회 주기, 적어도 6회 주기, 적어도 7회 주기, 적어도 8회 주기, 적어도 9회 주기 또는 적어도 10회 또는 그 초과인 주기 동안 이루어진다. 투여는 목적하는 결과 (예를 들어, 암의 완화)를 수득하기 위해 필요한 만큼 많은 주기 동안, 또는 치료가 더 이상 필요하지 않을 때까지 이루어질 수 있다. 예를 들어, 투여는 적어도 20회 주기, 적어도 30회 주기, 적어도 40회 주기, 또는 적어도 50회 주기 동안 이루어질 수 있다.
- [0139] 일부 실시양태에서, 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르는 1주 1회 180 mg의 용량으로 투여된다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 바와 같이, 대상체에게 투여되는 게다톨리십의 용량은 대상체, 질환의 중증도 및 투여 방식에 따라 증가 또는 감소될 수 있다. 예를 들어, 투여되는 게다톨리십의 용량은 약 1주에 25 mg, 1주에 50 mg, 1주에 100 mg, 1주에 150 mg, 또는 1주에 200 mg, 최대 약 1주에 50 mg, 1주에 100 mg, 1주에 150 mg, 1주에 225 mg 또는 1주에 250 mg의 범위일 수 있다.
- [0140] 본원에 기재된 방법은 또한 추가의 치료 화합물의 투여를 포함할 수 있다. 추가의 치료 화합물은 게다톨리십과 공동으로 투여될 수 있다. 대안적으로, 추가의 치료 화합물의 투여는 게다톨리십의 투여와 비동기식으로 이루어질 수 있다.
- [0141] 일부 실시양태에서, 방법은 또한 인간 대상체에게 CDK 4/6 억제제를 3주의 기간 동안 적어도 1주 1회 투여하는 것을 포함한다. 이어서, CDK 4/6 억제제의 투여를 1주의 기간 동안 중단하고, 이어서 적어도 1주 동안 CDK 4/6 억제제의 투여를 재개한다. CDK 4/6 억제제의 투여 및 투여 중단 주기는 적어도 2회 주기 동안 반복된다.
- [0142] 암을 치료하는 방법의 일부 실시양태에서, CDK 4/6 억제제의 투여는 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르의 투여와 동일한 주 동안 이루어진다. 본원의 방법에 유용할 수 있는 CDK 4/6 억제제는 팔보시클립, 리보시클립, 아베마시클립, 트릴라시클립, 달피시클립, 리비시클립 및 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, CDK 4/6 억제제는 팔보시클립이다. 팔보시클립은 의사에 의해 결정된 바와 같은 목적하는 결과를 생성하는 용량으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 팔보시클립의 용량은 1일에 125 mg, 1일에 100 mg, 또는 1일에 75 mg일 수 있다. 바람직하게는, 팔보시클립의 용량은 1일에 125mg이다.
- [0143] 암을 치료하는 방법의 일부 실시양태는 인간 대상체에게 에스트로겐 수용체 길항제를 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 에스트로겐 수용체 길항제의 예는 상기 논의되어 있다. 바람직하게는, 에스트로겐 수용체 길항제는 풀베스트란트이다. 풀베스트란트는 의사에 의해 결정된 바와 같은 목적하는 결과를 생성하는 용량으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 풀베스트란트의 용량은 6주 동안 격주로 (예를 들어, 제1일, 제15일, 제29일에) 및 그 후 매월 1회 근육내 주사로서 500 mg 또는 200 mg일 수 있다. 일부 실시양태에서 풀베스트란트는 2주마다 500mg의 용량으로 투여된다. 추가 실시양태에서 풀베스트란트는 4주마다 500mg의 용량으로

투여된다.

- [0144] 본 출원의 추가 측면은 암의 치료를 필요로 하는 인간 대상체를 선택하는 것을 포함하는, 인간 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 방법은 인간 대상체에게 치료 유효량의 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르 및 CDK 4/6 억제제를 3주의 기간 동안 적어도 1주 1회 투여하는 것을 포함한다. 이어서, 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르 및 CDK 4/6 억제제의 투여를 중단하는 1주의 기간이 이어진다. 이어서, 중단 기간 후 적어도 1주 1회 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르 및 CDK 4/6 억제제의 투여가 재개된다. 적어도 3주의 기간 동안의 투여 및 적어도 1주의 기간 동안의 투여 중단은 한 주기를 구성하고, 이러한 주기는 적어도 2회 주기 동안 반복된다.
- [0145] 일부 실시양태에서, 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르 및 CDK 4/6 억제제의 투여 재개는 3주의 기간 동안 적어도 1주 1회 이루어진다.
- [0146] 본 출원의 또 다른 측면은 인간 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 암의 치료를 필요로 하는 인간 대상체를 선택하는 단계; 인간 대상체에게 치료 유효량의 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르 및 CDK 4/6 억제제를 3주의 기간 동안 적어도 1주 1회 투여하는 단계; 1주의 기간 동안 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르 및 CDK 4/6 억제제의 투여를 중단하는 단계; 중단 기간 후 적어도 1주 1회 게다톨리십 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르 및 CDK 4/6 억제제의 투여를 재개하는 단계를 포함하며, 여기서 적어도 3주의 기간 동안의 투여 및 적어도 1주의 기간 동안의 투여 중단이 한 주기를 구성하고, 여기서 주기는 적어도 2회 주기 동안 반복되고; 또한 인간 대상체에게 에스트로겐 수용체 길항제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0147] 일부 실시양태에서, 호르몬-의존성 암 (예를 들어, 유방암)의 치료를 위해 인간 대상체에게 게다톨리십을 3주 동안 매주 1회 정맥내로 투여하고, 이어서 게다톨리십을 투여하지 않는 1주가 이어진다. 일부 실시양태에서, 대상체는 유방암에 대한 선행 치료 (예를 들어, 내분비 치료)에 12개월 미만의 기간 (예를 들어, 6개월의 기간) 내에 실패하였다. 일부 실시양태에서, 대상체는 암에 대한 2종 이상의 선행 치료에 실패하였다. 실패한 선행 치료(들)는 암에 대한 내분비 치료(들) 및/또는 암에 대한 비-내분비 치료(들)일 수 있다.
- [0148] 본 발명의 방법은 보조 치료로서 사용될 수 있다. 본원에 사용된 "보조 치료"는 초기 비-화학치료 요법, 예를 들어 수술 또는 방사선 직후의 암 환자의 요법을 의미하는 것으로 해석된다. 일반적으로, 보조 요법의 목적은 보조 요법이 없는 경우와 비교하여 유의하게 더 적은 재발 위험을 제공하는 것이다. 예를 들어, 대상체는 수술 또는 방사선 요법을 받을 수 있고, 그 후에 이들은 본원에 기재된 방법을 사용하여 치료를 받았다.
- [0149] 본원에 기재된 방법의 결과 및 효능은 임의의 적합한 방법을 사용하여 평가될 수 있다. 본원에 개시된 방법에 의해 경감 또는 제거될 수 있는 암의 증상은 대상체 또는 환자에서의 질환 또는 다른 신체 이상의 임의의 주관적, 객관적 또는 정량적 증거를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 증상은 종양 크기, 통증, 두통, 오심, 암 또는 암 진행을 나타내는 혈액 마커 (예를 들어, CA 15.3, TRU-QUANT, CA 27.29, CA125, CEA (암배아성 항원), 순환 종양 세포) 등을 포함할 수 있다.
- [0150] 일부 실시양태에서, 치료 방법은 연장된 무진행 생존 (PFS), 전체 생존 (OS), 및 삶의 질의 개선을 발생시킨다.
- [0151] 일부 실시양태에서, 대상체는 부분 반응 (PR)을 달성한다. 부분 반응은 완전 완화는 달성하지 못한, 종양 크기의 감소로서 정의될 수 있다. 종양 크기의 감소는 대상체가 종양을 제거하는 수술을 받게 할 수 있다.
- [0152] 일부 실시양태에서, 대상체는 완전 반응 (CR)을 달성한다. 완전 반응은 암의 완전 완화로서 정의될 수 있다.
- [0153] VIII. 추가의 조합 요법
- [0154] 일부 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 게다톨리십 (예를 들어, 본원에 기재된 투여 요법에 따름)을 1종 이상의 추가의 항암제와 조합하여 또는 조합된 치료 요법으로 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 항암제는 체크포인트 억제제이다. 한 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 생물학적 치료제 또는 소분자이다. 체크포인트 억제제는 모노클로날 항체, 인간화 항체, 완전 인간 항체, 융합 단백질 또는 그의 조합일 수 있다. 체크포인트 억제제는 CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, B-7 패밀리의 리간드 및 그의 조합으로부터 선택된 체크포인트 단백질을 억제할 수 있다. 체크포인트 억제제는 CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, B-7 패밀리의 리간드 또는 그의 조합일 수 있는 체크포인트 단백질의 리간드와 상호작용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료

제는 면역자극제, T 세포 성장 인자, 인터류킨 (예를 들어, IL-7 또는 IL-15), 항체, 백신 (예를 들어, 수지상 세포 (DC) 백신) 또는 그의 조합이다.

- [0155] 일부 실시양태에서, 치료 유효성은 임상 결과, 예컨대 T 세포에 의한 항종양 활성의 증가, 증진 또는 연장; 치료 전의 수와 비교하여 항종양 T 세포 또는 활성화된 T 세포의 수의 증가 또는 그의 조합에 의해 결정된다. 또 다른 측면에서, 임상 결과는 종양 안정화, 종양 퇴행 또는 안정화; 종양 수축; 종양 괴사; 면역계에 의한 항종양 반응; 종양 확장, 재발 또는 확산의 억제 또는 그의 조합이다.
- [0156] 추가 실시양태에서, 체크포인트 억제제 및 게다톨리십은 동시에 또는 순차적으로, 어느 하나의 순서로 투여된다. 추가의 실시양태에서, 게다톨리십은 체크포인트 억제제 전에 투여된다.
- [0157] 한 실시양태에서, 대상체에게 공-투여될 수 있는 추가의 항암제는 화학요법제, 예를 들어 세포독성 화학요법 제약 화합물이다.
- [0158] 본원에 사용된 용어 "화학요법" 또는 "화학요법제"는 바람직하지 않은 세포, 예를 들어 암 세포의 성장 또는 증식을 감소 또는 제거하기 위한 세포증식억제제 또는 세포독성제 (즉, 화합물)로의 치료를 지칭한다. 따라서, 본원에 사용된 "화학요법" 또는 "화학요법제"는 증식성 장애, 예를 들어 암을 치료하는 데 사용되는 세포독성제 또는 세포증식억제제를 지칭한다.
- [0159] 예시적인 세포독성 화학요법 제약 화합물은 시클로포스파미드, 이포스파미드, 메토트렉세이트, 치환된 뉴클레오티드, 치환된 뉴클레오시드, 플루오로우라실, 미토마이신, 아드리아마이신, 빈크리스틴, 빈데신, 탁솔, 시스플라틴, 카르보플라틴, 에토포시드, 또는 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0160] 일부 실시양태에서, 게다톨리십에 더하여, 대상체에게 지지 관리, 예를 들어 두통을 위한 통증 의약, 주입-관련 반응 (IRR)을 위한 치료, 및 주입-관련 반응을 위한 예방이 투여된다. IRR에 대한 증상은, 예를 들어 홍조, 심박수 및 혈압의 변경, 호흡곤란, 기관지연축, 요통, 열, 두드러기, 부종, 오심 및 발진을 포함한다.
- [0161] 일부 실시양태에서, IRR에 대한 치료는 아세트아미노펜, IV 수화, 디펜히드라민, 히스타민₂ 차단제 (예를 들어, 파모티딘), 및 코르티코스테로이드로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0162] 일부 실시양태에서, IRR에 대한 예방 (예를 들어, 대상체가 코르티코스테로이드를 사용한 치료를 필요로 하는 IRR을 경험하는 경우)은 게다톨리십의 투여 전에 히드로코르티손 (예를 들어, 히드로코르티손 IV)을 투여하는 것을 포함한다.
- [0163] 본 출원 전반에 걸쳐 인용된 모든 도면 및 모든 참고문헌, 진뱅크(Genbank) 서열, 저널 간행물, 특허, 및 공개된 특허 출원의 내용은 그 전문이 명백하게 본원에 참조로 포함된다. 또한, 본원에 참조로 포함되는 참고문헌에서의 용어의 정의 또는 사용이 본원에 제공된 그러한 용어의 정의와 불일치하거나 상반되는 경우에, 본원에 제공된 그러한 용어의 정의가 적용되고, 참고문헌에서의 용어의 정의는 적용되지 않는다.
- [0164] 하기 실시예는 단지 예시적이며, 본 개시내용을 읽으면 많은 변형 및 등가물이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백해질 것이기 때문에 어떠한 방식으로든 본 개시내용의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.
- [0165] 실시예
- [0166] 실시예 1: 전이성 유방암 또는 국부 진행성/재발성 유방암을 갖는 여성에서의 게다톨리십 플러스 팔보시클립 플러스 폴베스트란트의 3-부분 1b상 시험
- [0167] PI3K/AKT/mTOR 경로의 상향조절은 내분비 저항성의 원인이 되는 호르몬 의존성 및 비의존성 ER 전사 활성을 촉진하여, 종양 세포 성장, 생존, 운동 및 대사를 유발한다. PI3K 및 mTOR 억제가 내분비 요법에 대한 감수성을 회복시킬 수 있다는 것이 또한 생체내에서 입증되었고, 이는 2가지 요법의 조합에 대한 강한 근거를 제공한다. 또한, PI3K/AKT/mTOR 경로는, 다른 유사분열촉진 경로와 같이, 또한 시클린 D 및 CDK4/6의 활성을 촉진하여 증식성 세포 주기를 구동할 수 있다. 화이자에 의해 수행된 내부 전임상 연구는 세포주 이중이식편 모델에서 PI3K 및 CDK4/6 억제제의 조합이 내분비 요법에 대한 고유 저항성 및 적응 저항성 둘 다를 극복하여 종양 퇴행을 유발할 수 있다는 증거를 제공하였다. MCF7 이중이식편 모델 (ER+/HER2-/PIK3CA 돌연변이체)에서 게다톨리십과 팔보시클립 및 폴베스트란트의 조합은 지속적인 종양 퇴행을 유발하였다. 중요하게는, 종양은 삼중 요법의 20일 내에 최소 부피로 퇴행하였고, 최대 90일 동안 추가의 요법 없이 계속 휴면 상태로 유지되었다.
- [0168] 이러한 가설을 평가하기 위해, 화이자는 ER+/HER2- 전이성 유방암을 갖는 환자에서 팔보시클립 플러스 레트로졸 또는 팔보시클립 플러스 폴베스트란트의 표준 용량에 첨가하는 경우의 게다톨리십을 평가하기 위해 안전성 및

효능에 대한 4-부분 확장 부분을 갖는 1b상 시험 용량-발견 시험을 개시하였다. PI3K 돌연변이 상태는 적격성 기준으로 사용되지 않았다. 시험을 위한 환자 등록이 완료되었다. 2021년 1월 11일의 데이터베이스 컷오프 날짜의 1b상 임상 시험의 확장 부분에 등록된 103명의 환자에 대한 예비 분석은 하기를 보여주었다:

- [0169] • 60% 객관적 반응률 (ORR): 88명의 평가가능한 환자 중 53명이 확인된 또는 비확인된 부분 반응 또는 PR을 가졌다 (48명 확인됨, 5명 비확인됨).
- [0170] • 75% 임상 이익률 (CBR): 88명의 평가가능한 환자 중 66명이 확인된 PR을 갖거나 또는 24주 동안 안정 질환을 가졌다.
- [0171] • 부문 D에 등록된 환자는 본 시험에 등록될 연구 집단 - 직전 요법이 CDK4/6 억제제와 조합된 내분비 요법인 환자를 나타내었다.
 - [0172] o 중앙 무진행 생존은 13.2개월이었다.
 - [0173] o 이는 대략 5.7개월인 표준 치료 요법에 대한 가중 평균 중앙값 PFS와 비교된다.
- [0174] 1. 목적
- [0175] 연구의 1차 목적은 팔보시클립/레트로졸 또는 팔보시클립/폴베스트란트의 표준 용량에 게다톨리십이 첨가된 삼중 조합의 안전성, 내약성 및 최대 허용 용량 (MTD)을 평가하는 것이었다. 또 다른 목적은 게다톨리십 플러스 팔보시클립/레트로졸 또는 게다톨리십 플러스 팔보시클립/폴베스트란트의 삼중 조합이 팔보시클립 플러스 레트로졸 또는 폴베스트란트의 이중 조합의 과거 대조군 데이터와 비교하여 전이성 유방암 (mBC)을 갖는 환자에서 우수한 객관적 반응 (OR)을 생성하는지를 결정하는 것이었다.
- [0176] 2차 목적은 용량 증량 부분에서 항종양 활성을 평가하고, 확장 부분에서 반응 지속기간 (DR) 및 무진행 생존 (PFS)을 포함한 추가의 효능 파라미터를 평가하고, 연장된 QTc 간격에 대한 잠재력을 특징화하고, 게다톨리십 및 팔보시클립의 단일 용량 및 다중 용량 약동학 (PK), 및 폴베스트란트 및 레트로졸의 다중 용량 약동학을 평가하고 (단지 용량 증량 부분에 대해서만), 게다톨리십의 단일 용량 및 다중 용량 약동학 (PK)을 평가하기 위한 (단지 용량 확장 부분에 대해서만), 연구에서 시험되는 조합의 안전성 및 내약성의 추가의 평가를 포함하였다.
- [0177] 2. 연구 설계
- [0178] 이는 mBC를 갖는 환자에서의 1b상, 다기관, 개방-표지 연구이다. 본 연구는 용량 증량 및 확장 부분 둘 다를 갖는다. 용량 증량 부분은 게다톨리십 플러스 팔보시클립/레트로졸 및 게다톨리십 플러스 팔보시클립/폴베스트란트의 조합의 MTD를 확인할 것이다. 확장 부분은 게다톨리십 플러스 팔보시클립/레트로졸의 조합 및 게다톨리십 플러스 팔보시클립/폴베스트란트의 조합의 객관적 반응률을 추정할 것이다.
- [0179] 용량 증량 및 용량 확장을 위한 연구 집단은 ER-양성, HER2-음성, 전이성 또는 국부-재발성/진행성 유방암 (mBC)을 갖는 임의의 폐경 상태의 환자로 이루어진다.
- [0180] 연구의 용량 증량 부분은 초기에 180 mg/주 용량의 게다톨리십 플러스 표준 용량의 팔보시클립/레트로졸 또는 180 mg/주 용량의 게다톨리십 플러스 표준 용량의 팔보시클립/폴베스트란트의 안전성 및 내약성을 평가한다. 이어서, 용량 증량 부분은 게다톨리십 플러스 각각의 요법의 증량 용량을 연구한다. 용량 증량 동안 10명의 DLT 평가가능한 환자를 예상된 MTD로 치료한다.
- [0181] 각각의 조합의 MTD가 결정되면, 이것으로 하기와 같이 4개의 부문을 포함하는 확장 부분의 개시가 촉발된다: (1) 부문 A: 1차 내분비-기반 요법; (2) 부문 B: 선행 팔보시클립 (또는 다른 CDK 억제제) 요법의 부재 하의 2차 또는 3차 내분비-기반 요법; (3) 부문 C: 팔보시클립 (또는 다른 CDK 억제제) 요법에 대한 선행 노출을 갖는, 게다톨리십이 4주 동안 매주 1회 투여되는 2차 또는 3차 내분비-기반 요법; 및 (4) 부문 D: (가장 최근의 요법으로서) 팔보시클립 (또는 다른 CDK 억제제) 요법 중 진행을 갖는, 게다톨리십이 3주 투약/1주 휴약 (3:1) 스케줄로 투여되는 2차 또는 3차 내분비 기반 요법.
- [0182] 모든 주기는 28일 길이다. 게다톨리십은 각각의 주기의 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 매주 IV 투여되고 (부문 D 제외, 여기서 게다톨리십은 각각의 주기의 제1일, 제8일 및 제15일에 투여됨), 팔보시클립은 125 mg/일로 3주 동안 연속적으로 경구로 투여된 다음 1주 휴약이 이어지고; 이는 각각의 후속 주기에서 반복된다. 레트로졸 2.5 mg은 매일, 연속 기준으로 (매일) 경구로 투여되고, 폴베스트란트는 제1 주기 제1일, 제1 주기 제15일, 제2 주기 제1일, 및 이어서 각각의 후속 주기의 제28일 (±3일)에 500 mg의 용량으로 근육내로 투여된

다.

- [0183] 치료는 질환의 진행, 제어불가능한 독성, 환자 또는 조사자에 의한 치료 중단 결정 또는 연구가 종결될 때까지 계속된다. DLT를 비롯한 독성을 경험한 환자는 용량 조절로 관리되거나 또는 치료가 중단된다.
- [0184] 3. 연구 절차
- [0185] 안전성 실험실 시험 (혈액학, 혈액 화학, 요분석, 응고) 및 종양 평가를 임의의 주기에서 스케줄링된 제1일 방문의 72시간 전까지 수행하여 임상 방문 시 조사자에 대해 결과의 이용가능성을 용이하게 하였다.
- [0186] 다른 시험 및/또는 증가된 빈도의 검사 또는 임상 추적이 연구로부터 제시된 소견에 따라 환자 관리에 필요할 수 있다. 이들 추가의 시험 또는 검사의 결과를 사례 보고서 양식 (CRF)에 기록한다.
- [0187] 환자는 등록이 승인되고 기록되는 시점에 개별 시험 식별 번호를 할당받는다.
- [0188] 스크리닝 평가는 (달리 명시되지 않는 한) 임상시험용 제품을 시작하기 전 28일 내에 수행되어야 한다. 기준선 종양 생검 샘플은 보관될 수 있고, 환자가 신선한 종양 생검에 동의한 경우에, 이는 임상시험용 제품의 시작 전 28일 내에 수행되어야 한다.
- [0189] 스크리닝/기준선 평가의 일부로서, 모든 환자는 진행 중인 병용 의약, 임상 평가 (신체 검사, 활력 징후, 키, 체중, ECOG 수행 상태, 기준선 징후 및 증상, 삼중 12-리드, 안정 시 심전도 [ECG]) 및 종양 평가를 포함한 완전한 의료 병력을 거친다. 요구되는 기준선 실험실 시험은 혈액 혈액학, 응고 및 화학, HbA1c, 임신 검사, 및 요분석을 포함한다.
- [0190] 종양 표현형 및 유전자형의 기록은 조직학적 또는 세포학적 분류, 병기 정보, 종양 등급, 조직학적 하위유형, ER/프로게스테론 수용체 상태, HER2 상태, 및 임의의 공지된 종양-특이적 분자 마커를 포함한다. 초기 진단 생검에 사용된 방법에 관한 정보가 제공되었다 (생검 부위, 생검 날짜, 생검 유형). 돌연변이 상태를 확인하는데 사용된 계층 방법론이 제공되었다. 모든 환자에 대한 선행 항종양 치료, 최상의 반응 및 치료 지속기간에 관한 정보가 제공되었다.
- [0191] 본 연구에 등록된 모든 환자에게 보관된 종양 생검에 접근하고 다양한 세포 신호전달 경로와 연관된 단백질 및 유전자에서의 유전자 변이를 검사하는 것에 대해 동의를 제공하도록 요청하였다. 이는 PI3K 및 다른 신호전달 경로의 성분, 예를 들어 PTEN, PIK3CA, PIK3R1 및 AKT를 포함한다 (이에 제한되지는 않음).
- [0192] 기준선에서 보관된 생검이 이용가능하지 않은 경우에, 신선한 종양 생검이 연구 진입 전에 요구되었다. 스크리닝 평가의 완료 및 적격성의 확인 후에 환자가 등록될 수 있다.
- [0193] 참가자는 그의 할당된 연구 부문에 따라 치료를 제공받았다. 치료는 질환 진행 또는 허용되지 않는 독성까지 계속되었다.
- [0194] 4. 연구 약물 투여
- [0195] 임상시험용 제품의 투여는 지역, 주, 및 기관 지침에 의해 허용되는 바와 같이 적절하게 검증되고, 우수 임상 관리기준 (GCP)-훈련되고, 백신-경험이 있는 연구 스태프 구성원 (예를 들어, 의사, 간호사, 의사 보조자, 진료의, 약사, 또는 의료 보조자)에 의해 수행되었다.
- [0196] 게다톨리십의 투여
- [0197] 게다톨리십을 대략 30분에 걸쳐 IV 주입으로서 매주 투여하였다. (용량 증량; 용량 확장: 부문 A, 부문 B 및 부문 C).
- [0198] 용량 확장 부분의 부문 D에서는, 게다톨리십을 대략 30분에 걸쳐 IV 주입으로서 3주 투약/1주 휴약 스케줄로 투여하였다. 예비투약은 요구되지 않았다.
- [0199] 팔보시클립의 투여
- [0200] 환자에게 팔보시클립 캡슐을 전체로 삼키고, 삼키기 전에 이를 조작하거나 씹지 않도록 지시하였다. 캡슐이 부서지거나, 조각나거나, 또는 달리 온전하지 않은 경우 캡슐은 섭취되지 않아야 한다. 환자는 매일 대략 동일한 시간에 그의 용량을 섭취하도록 권장되었다. 환자에게 환자 일지에 매일 투여를 기록하고, 팔보시클립을 음식물과 함께 섭취하도록 지시하였다. 팔보시클립을 21일 동안 1일 1회 경구로 투여한 후, 각각의 28-일 주기 동안 7일간 치료를 중단하였다.

- [0201] 레트로졸의 투여
- [0202] 레트로졸의 권장 용량은 식사와 함께 또는 식사 없이 1일 1회 투여되는 1개의 2.5 mg 정제이다.
- [0203] 폴베스트란트의 투여
- [0204] 폴베스트란트는 치료의 첫 달 동안 부하 용량을 필요로 한다. 폴베스트란트의 용량 (500 mg)은 제1일, 제15일 및 제2 주기의 제1일에 제공된다 (PK 스케줄을 수용하기 위함). 그 후, 후속 주기의 제28일 (±3일)에 1개월 용량이 제공된다.
- [0205] 폴베스트란트의 주사는 근육내 (IM) 주사로서 제공된다. 500-mg 용량이 각각 250 mg의 2회 주사로서 제공되고, 1회 5 mL 주사로서 각각의 엉덩이에 1회 천천히 (주사당 1-2분) 제공된다.
- [0206] 5. 중점
- [0207] 연구의 공동 1차 효능 중점은 (1) 제1 주기 용량-제한 독성 (DLT); 및 (2) 조사자에 의해 평가된 바와 같은 객관적 반응 (OR)이었다.
- [0208] 연구의 2차 효능 중점은 하기와 같았다:
- [0209] 1) 유형, 빈도, 중증도, 시기, 심각성 및 연구 요법에 대한 관계를 특징으로 하는 유해 사건 및 유형, 빈도, 중증도 및 시기를 특징으로 하는 실험실 이상을 포함한 안전성.
- [0210] 2) 연구의 용량 증량 부분에 대한 중양 반응.
- [0211] 3) 연구의 확장 부분에 대한 DR 및 PFS (RECIST v 1.1을 사용하여 평가된 바와 같음).
- [0212] 4) QTc 간격.
- [0213] 5) 게다톨리십 및 팔보시클립의 단일 및 다중 용량 PK 파라미터. 폴베스트란트 및 레트로졸의 다중 용량 PK 파라미터 (단지 용량 증량 부분만).
- [0214] 6) 게다톨리십의 단일 및 다중 용량 PK 파라미터 (단지 용량 확장 부분만).
- [0215] 7. 결과
- [0216] 부문 D 환자는 게다톨리십을 제공받았다 (180 mg IV 3주 투약/1주 휴약). 데이터의 분석 시, 게다톨리십에 대한 치료 스케줄을 팔보시클립의 3주 투약/1주 휴약 스케줄과 동기화하는 것이 내분비 요법을 사용한 선행 치료로부터 유의한 이익을 받지 못한 환자에서 보다 효과적인 것으로 발견되었다. 이는 < 12개월 내에 그의 선행 내분비 치료에 실패한, 매주 스케줄로 게다톨리십을 제공받은 환자 (부문 C) 대 3주 투약/1주 휴약 스케줄로 게다톨리십을 제공받은 환자 (부문 D) 사이의 객관적 반응률 및 치료 지속기간을 분석함으로써 결정되었다. 이러한 환자 집단의 하위세트 (< 6개월 내에 선행 치료에 실패한 대상체)를 또한 분석하였다. 부문 C의 20명의 환자 및 D의 11명의 환자는 그의 직전 요법 중에 ≤ 12개월 내에 진행되었다. 이들 환자에 대한 직전 요법에 대한 중앙 치료 지속기간은 본질적으로 동일하였다 (146일 vs. 155일). 이들 환자 중에서, 부문 C에서 15% 및 부문 D에서 73%가 부분 객관적 반응을 보고하였다. 부문 C 환자에 대한 게다톨리십, 팔보시클립 및 폴베스트란트에 대한 중앙 치료 지속기간은 131일인 반면, 부문 D 환자에서의 중앙 치료 지속기간은 276일 또는 부문 C보다 2배 초과로 더 길었다. 직전 요법과 비교하여 게다톨리십을 사용한 치료의 중앙 지속기간은 부문 C에서 0.9 및 부문 D에서 1.8배였다. 부문 C의 12명의 환자 및 부문 D의 7명의 환자는 그의 직전 요법 중에 ≤ 6개월 내에 진행되었다. 이들 환자에 대한 직전 요법에 대한 중앙 치료 지속기간은 본질적으로 동일하였다 (97일 vs. 106일). 이들 환자 중에서, 부문 C에서 0% 및 부문 D에서 71%가 부분 객관적 반응을 보고하였다. 부문 C 환자에 대한 게다톨리십, 팔보시클립 및 폴베스트란트에 대한 중앙 치료 지속기간은 단지 81일인 반면, 부문 D 환자에서의 중앙 치료 지속기간은 270일 또는 부문 C보다 3배 초과로 더 길었다. 직전 요법과 비교하여 게다톨리십을 사용한 치료의 중앙 지속기간은 부문 C에서 단지 0.8 및 부문 D에서 2.6배였다. 결과를 표 1에 요약한다.
- [0217] 표 1. 12개월 미만 내에 선행 치료에 실패한 환자에 대한 매주 투여된 게다톨리십 vs 주기적으로 투여된 게다톨리십의 비교

부문	< 180일의 직전 치료의 지속기간 (DIPT)을 갖는 환자		< 365일의 직전 치료의 지속기간 (DIPT)을 갖는 환자	
	C	D	C	D
# 평가가능한 환자 (평가가능한 환자 중 %)	12 (44%)	7 (27%)	20 (74%)	11 (42%)
게다톨리십 투여 스케줄	매주	3주 투약 / 1주 휴약	매주	3주 투약 / 1주 휴약
중양 DIPT (일)	97	106	146	155
중양 게다톨리십 치료 지속기간 (DGT) (일)	81	270	131	276
중양 DIPT vs. DGT의 비	0.8	2.6	0.9	1.8
전체 반응률 (95% CI)	0% (0%-25%)	71% (36%-92%)	15% (5%-36%)	73% (43%-90%)
	p = 0.0018		p = 0.0011	

[0218]

[0219]

표 1에 제시된 데이터로부터 알 수 있는 바와 같이, 12개월 미만 (예를 들어, 6개월 미만)의 기간 내에 그의 이전 치료에 실패한 대상체는 게다톨리십의 3주 투약, 1주 휴약의 주기적 투여 스케줄 (부문 D)을 제공받는 것이 유리하다. 게다톨리십의 매주 투여 (부문 C)와 비교하여, 부문 D 군은 보다 높은 부분 객관적 반응을 보고하였고, 부문 C 군의 2배의 중양 치료 지속기간을 가졌다.

[0220]

게다톨리십의 3주 투약, 1주 휴약의 주기적 투여 스케줄의 이익은 또한 암에 대한 2차 이상의 선행 요법에 실패한 환자에서도 관찰되었다. 부문 D의 환자는 부문 C의 환자보다 객관적 반응 (중양 질량의 30% 이상의 감소)을 획득할 가능성이 2.4배 더 컸고, 2.28배의 더 긴, 그의 중양이 진행되지 않는 (무진행 생존) 기간을 경험하였다. 이러한 환자 집단 분석의 결과를 표 2에 요약한다.

[0221]

표 2. 2차 이상의 선행 요법에 실패한 환자에 대한 매주 투여된 게다톨리십 vs 주기적으로 투여된 게다톨리십의 비교

	부문 C	부문 D
# 평가가능한 환자	19	9
게다톨리십 투여 스케줄	매주	3주 투약 / 1주 휴약
부분 반응의 #	6	7
객관적 반응률	32%	78%
	오즈비 = 2.44 p=0.0418	
평균 무진행 생존	233	531
	오즈비 = 2.28 p=0.00697	

[0222]

[0223]

암 환자를 위한 치료 요법을 위한 투여 스케줄을 결정하는 통상적인 접근법은 1상 임상 시험에서 최대 허용 용량을 결정하는 것이다. 이러한 접근법은 암 치료제의 효능이 투여되는 약물의 양과 직접적으로 상관된다는 근거를 기초로 한다. 따라서, 투여되는 치료제의 용량의 감소는 전형적으로 환자의 약물 내약성을 개선시킬 필요에 의해 동기부여된다. 그러나, 본 실시예에서, 게다톨리십은 투여된 투여량이 최대 허용 용량 (매주 180 mg) 미만인 경우에 예상외로 우수한 효능을 입증하였다.

[0224]

관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 개시내용의 범주 및 취지를 벗어나지 않으면서 수많은 다양한 변형이 이루어질 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 본원에 기재된 본 발명의 다양한 실시양태는 단지 예시적이며, 본 발명의 범주를 제한하도록 의도되지 않는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 인용된 모든 참고문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.