(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0141661
(43) 공개일자 2019년12월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/5377 (2013.01)
A61P 17/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2019-7029678
(22) 출원일자(국제) 2018년03월12일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2019년10월08일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/021929
(87) 국제공개번호 WO 2018/165647
국제공개일자 2018년09월13일
(30) 우선권주장
62/469,889 2017년03월10일 미국(US)

(71) 출원인
아테넥스, 인크.
미국 뉴욕주 14203 버팔로 컨벤투스 빌딩 스위트 600 메인 스트리트 1001
(72) 발명자
콴 민-훈 루돌프
미국 07901 뉴저지주 서밋 프라이어 턱 서클 9
라우 존슨 이우-남
미국 92660 캘리포니아주 뉴포트 비치 시블러프 9
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

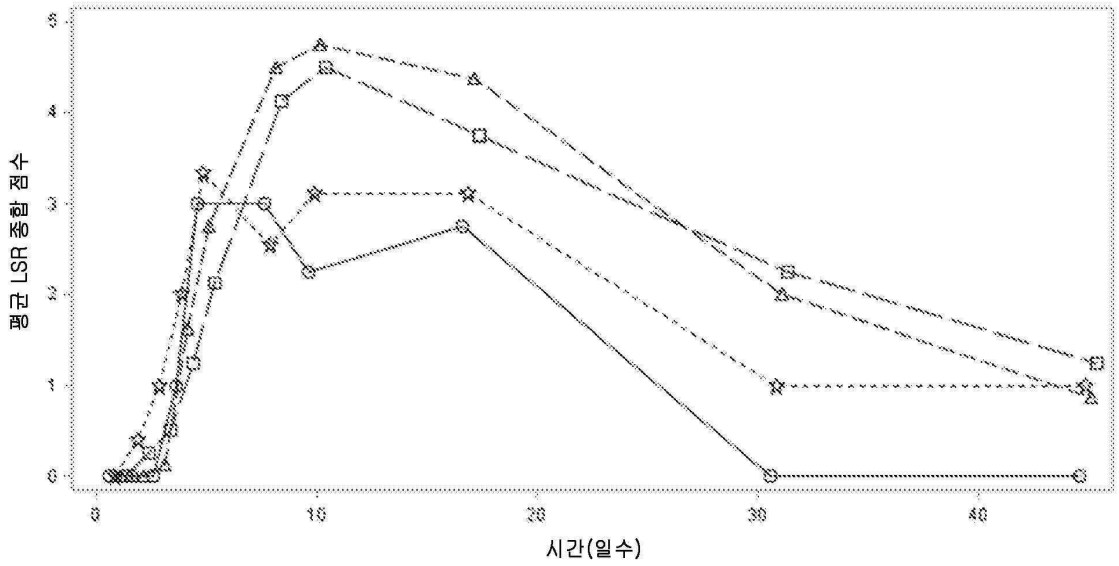
전체 청구항 수 : 총 86 항

(54) 발명의 명칭 **광선 각화증의 치료 및/또는 예방 방법**

(57) 요 약

본 출원은 광선 각화증의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 KX-01의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 광선 각화증을 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

크래머 이. 더글라스

미국 06905 코네티컷주 스탬포드 켄싱턴 로드 71

커틀러 데이비드 로렌스

미국 08057 뉴저지주 무어스타운 맨스필드 드라이브 904

팡 제인

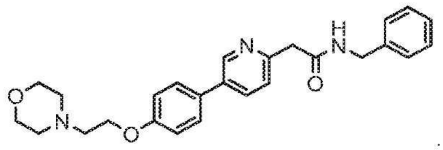
미국 92660 캘리포니아주 뉴포트 비치 시블러프 9

명 세 서

청구범위

청구항 1

광선 각화증의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 KX-01의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 광선 각화증의 치료 및/또는 예방 방법:



청구항 2

제1항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.1 ㎎ 내지 약 10 ㎎의 용량으로 투여되는 것인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.2 ㎎ 내지 약 5 ㎎의 용량으로 투여되는 것인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.5 ㎎ 내지 약 2.5 ㎎의 용량으로 투여되는 것인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.2 ㎎, 약 0.3 ㎎, 약 0.4 ㎎, 약 0.5 ㎎, 약 0.6 ㎎, 약 0.7 ㎎, 약 0.8 ㎎, 약 0.9 ㎎, 약 1 ㎎, 약 1.1 ㎎, 약 1.2 ㎎, 약 1.3 ㎎, 약 1.4 ㎎, 약 1.5 ㎎, 약 1.6 ㎎, 약 1.7 ㎎, 약 1.8 ㎎, 약 1.9 ㎎, 약 2.0 ㎎, 약 2.1 ㎎, 약 2.2 ㎎, 약 2.3 ㎎, 약 2.4 ㎎, 약 2.5 ㎎, 약 2.6 ㎎, 약 2.7 ㎎, 약 2.8 ㎎, 약 2.9 ㎎, 약 3 ㎎, 약 4 ㎎, 또는 약 5 ㎎의 용량으로 투여되는 것인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.5 ㎎, 약 0.6 ㎎, 약 0.7 ㎎, 약 0.8 ㎎, 약 0.9 ㎎, 약 1 ㎎, 약 1.1 ㎎, 약 1.2 ㎎, 약 1.3 ㎎, 약 1.4 ㎎, 약 1.5 ㎎, 약 1.6 ㎎, 약 1.7 ㎎, 약 1.8 ㎎, 약 1.9 ㎎, 약 2.0 ㎎, 약 2.1 ㎎, 약 2.2 ㎎, 약 2.3 ㎎, 약 2.4 ㎎, 또는 약 2.5 ㎎의 용량으로 투여되는 것인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.0003 ㎎/㎠ 내지 약 10 ㎎/㎠의 용량으로 투여되는 것인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.001 ㎎/㎠ 내지 약 0.4 ㎎/㎠의 용량으로 투여되는 것인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.005 ㎎/㎠ 내지 약 0.1 ㎎/㎠의 용량

으로 투여되는 것인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.005 ㎎/㎠ 내지 약 0.02 ㎎/㎠의 용량으로 투여되는 것인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.025 ㎎/㎠ 내지 약 0.1 ㎎/㎠의 용량으로 투여되는 것인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 12

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.001 ㎎/㎠, 약 0.002 ㎎/㎠, 약 0.003 ㎎/㎠, 약 0.004 ㎎/㎠, 약 0.005 ㎎/㎠, 약 0.006 ㎎/㎠, 약 0.007 ㎎/㎠, 약 0.008 ㎎/㎠, 약 0.009 ㎎/㎠, 약 0.01 ㎎/㎠, 약 0.02 ㎎/㎠, 약 0.03 ㎎/㎠, 약 0.04 ㎎/㎠, 약 0.05 ㎎/㎠, 약 0.06 ㎎/㎠, 약 0.07 ㎎/㎠, 약 0.08 ㎎/㎠, 약 0.09 ㎎/㎠, 약 0.1 ㎎/㎠, 약 0.15 ㎎/㎠, 약 0.2 ㎎/㎠, 약 0.25 ㎎/㎠, 약 0.3 ㎎/㎠, 약 0.35 ㎎/㎠, 또는 약 0.4 ㎎/㎠의 용량으로 투여되는 것인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 13

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.005 ㎎/㎠, 약 0.006 ㎎/㎠, 약 0.007 ㎎/㎠, 약 0.008 ㎎/㎠, 약 0.009 ㎎/㎠, 약 0.01 ㎎/㎠, 약 0.015 ㎎/㎠, 약 0.02 ㎎/㎠, 약 0.025 ㎎/㎠, 약 0.03 ㎎/㎠, 약 0.035 ㎎/㎠, 약 0.04 ㎎/㎠, 약 0.045 ㎎/㎠, 약 0.05 ㎎/㎠, 약 0.055 ㎎/㎠, 약 0.06 ㎎/㎠, 약 0.065 ㎎/㎠, 약 0.07 ㎎/㎠, 약 0.075 ㎎/㎠, 약 0.08 ㎎/㎠, 약 0.085 ㎎/㎠, 약 0.09 ㎎/㎠, 약 0.095 ㎎/㎠, 또는 약 0.1 ㎎/㎠의 용량으로 투여되는 것인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 14

제2항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 환부는 약 0.01 ㎠ 내지 약 300 ㎠인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 15

제2항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 환부는 약 1 ㎠ 내지 약 200 ㎠, 약 1 ㎠ 내지 약 100 ㎠, 약 1 ㎠ 내지 약 75 ㎠, 약 1 ㎠ 내지 약 50 ㎠, 또는 약 1 ㎠ 내지 약 25 ㎠인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 16

제2항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 환부는 약 10 ㎠ 내지 약 200 ㎠, 약 10 ㎠ 내지 약 100 ㎠, 약 10 ㎠ 내지 약 75 ㎠, 약 10 ㎠ 내지 약 50 ㎠, 또는 약 10 ㎠ 내지 약 25 ㎠인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 17

제2항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 환부는 약 25 ㎠ 내지 약 200 ㎠, 약 25 ㎠ 내지 약 100 ㎠, 약 25 ㎠ 내지 약 75 ㎠, 또는 약 25 ㎠ 내지 약 50 ㎠인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 18

제2항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 환부는 약 25 ㎠ 내지 약 100 ㎠, 약 25 ㎠ 내지 약 90 ㎠, 약 25 ㎠ 내지 약 80 ㎠, 또는 약 25 ㎠ 내지 약 70 ㎠, 약 25 ㎠ 내지 약 60 ㎠, 약 25 ㎠ 내지 약 50 ㎠, 약 25 ㎠ 내지 약 40 ㎠, 또는 약 25 ㎠ 내지 약 30 ㎠인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 19

제2항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 환부는 약 25 ㎠, 약 30 ㎠, 약 35 ㎠, 약 40㎠, 약 45 ㎠, 약 50 ㎠, 약 55 ㎠, 약 60 ㎠, 약 65 ㎠, 약 70 ㎠, 약 75 ㎠, 약 80 ㎠, 약 85 ㎠, 약 90 ㎠, 약 95 ㎠, 또는 약 100 ㎠인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 20

제2항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 환부는 피부인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 21

제2항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 환부는 두피, 이마, 팔뚝, 얼굴, 코, 귀, 눈꺼풀, 입술, 목, 팔, 손, 몸통, 다리, 및 발로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 부위에 위치하는 것인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 하나 초과의 환부를 갖는 것인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 1주 1회, 3일 1회, 2일 1회, 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 또는 1일 4회 투여되는 것인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 24

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 1일 1회 또는 1일 2회 투여되는 것인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 25

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 1일 1회 투여되는 것인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 26

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일 또는 21일 동안 투여되는 것인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 27

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 또는 14일 동안 투여되는 것인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 28

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 또는 7일 동안 투여되는 것인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 29

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 1일, 2일, 3일, 4일 또는 5일 동안 투여되는 것인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 30

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 1주당 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 또는 6일 동안 투여되는 것인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 31

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 1주당 2일, 3일, 4일, 5일, 또는 6일 동안 투여되는 것인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 32

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 1주당 1일 초과 동안 연속으로 1일 1회 또는 2회 투여된 후에, 그 주의 나머지 동안 투여 중단되는 것인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 33

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 격일로 1일 1회 또는 2회 투여되는 것인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 34

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 3일, 4일, 5일, 6일 또는 7일마다 1일 1회 또는 2회 투여되는 것인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 35

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 3일, 4일, 5일, 6일 또는 7일마다 연이어 2일 동안 1일 1회 또는 2회 투여되는 것인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 36

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 4일, 5일, 6일 또는 7일마다 연이어 3일 동안 1일 1회 또는 2회 투여되는 것인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 37

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 5일, 6일 또는 7일마다 연이어 4일 동안 1일 1회 또는 2회 투여되는 것인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 광선 각화증이 완전히 치료될 때까지 투여되는 것인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 국소적으로 투여되는 것인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01의 투여는 광선 각화증의 다른 치료와 비교하여 대상체에서 국부 피부 반응 또는 다른 불리한 부작용의 수 및/또는 중증도를 감소시키는 것인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 41

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01의 투여는 광선 각화증의 다른 치료와 비교하여 국부 피부 반응 또는 다른 불리한 부작용을 갖는 대상체의 수를 감소시키는 것인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 42

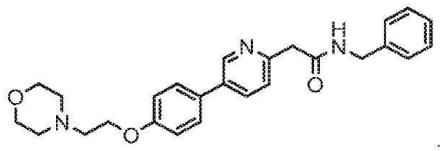
제40항 또는 제41항에 있어서, 국부 피부 반응은 수포형성, 농포형성, 미란, 궤양형성, 발적, 종창, 박피, 낙설, 단단한 혹, 건조증, 고름 및 물집형성으로부터 선택되는 군으로부터 선택되는 것인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 다른 부작용은 도포 부위 통증, 도포 부위 소양증, 도포 부위 자극, 도포 부위 종창, 도포 부위 작열감, 도포 부위 감염, 안와주위 부종, 비인두염, 오한, 인후염, 눈 처짐, 부은 눈, 저색소침착, 과색소침착, 및 두통으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 44

광선 각화증의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 광선 각화증을 치료 및/또는 예방하기 위한 하기 KX-01의 용도:



청구항 45

제44항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.1 ㎎ 내지 약 10 ㎎의 용량으로 도포되는 것인 용도.

청구항 46

제44항 또는 제45항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.2 ㎎ 내지 약 5 ㎎의 용량으로 도포되는 것인 용도.

청구항 47

제44항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.5 ㎎ 내지 약 2.5 ㎎의 용량으로 도포되는 것인 용도.

청구항 48

제44항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.2 ㎎, 약 0.3 ㎎, 약 0.4 ㎎, 약 0.5 ㎎, 약 0.6 ㎎, 약 0.7 ㎎, 약 0.8 ㎎, 약 0.9 ㎎, 약 1 ㎎, 약 1.1 ㎎, 약 1.2 ㎎, 약 1.3 ㎎, 약 1.4 ㎎, 약 1.5 ㎎, 약 1.6 ㎎, 약 1.7 ㎎, 약 1.8 ㎎, 약 1.9 ㎎, 약 2.0 ㎎, 약 2.1 ㎎, 약 2.2 ㎎, 약 2.3 ㎎, 약 2.4 ㎎, 약 2.5 ㎎, 약 2.6 ㎎, 약 2.7 ㎎, 약 2.8 ㎎, 약 2.9 ㎎, 약 3 ㎎, 약 4 ㎎, 또는 약 5 ㎎의 용량으로 도포되는 것인 용도.

청구항 49

제44항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.5 ㎎, 약 0.6 ㎎, 약 0.7 ㎎, 약 0.8 ㎎, 약 0.9 ㎎, 약 1 ㎎, 약 1.1 ㎎, 약 1.2 ㎎, 약 1.3 ㎎, 약 1.4 ㎎, 약 1.5 ㎎, 약 1.6 ㎎, 약 1.7 ㎎, 약 1.8 ㎎, 약 1.9 ㎎, 약 2.0 ㎎, 약 2.1 ㎎, 약 2.2 ㎎, 약 2.3 ㎎, 약 2.4 ㎎, 또는 약 2.5 ㎎의 용량으로 도포되는 것인 용도.

청구항 50

제44항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.0003 ㎎/㎠ 내지 약 10 ㎎/㎠의 용량으로 도포되는 것인 용도.

청구항 51

제44항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.001 ㎎/㎠ 내지 약 0.4 ㎎/㎠의 용량으로 도포되는 것인 용도.

청구항 52

제44항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.005 ㎎/㎠ 내지 약 0.1 ㎎/㎠의 용량으로 도포되는 것인 용도.

청구항 53

제44항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.005 ㎎/㎠ 내지 약 0.02 ㎎/㎠의 용량으로 도포되는 것인 용도.

청구항 54

제44항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.025 ㎎/㎠ 내지 약 0.1 ㎎/㎠의 용량으로 도포되는 것인 용도.

청구항 55

제44항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.001 ㎎/㎠, 약 0.002 ㎎/㎠, 약 0.003 ㎎/㎠, 약 0.004 ㎎/㎠, 약 0.005 ㎎/㎠, 약 0.006 ㎎/㎠, 약 0.007 ㎎/㎠, 약 0.008 ㎎/㎠, 약 0.009 ㎎/㎠, 약 0.01 ㎎/㎠, 약 0.02 ㎎/㎠, 약 0.03 ㎎/㎠, 약 0.04 ㎎/㎠, 약 0.05 ㎎/㎠, 약 0.06 ㎎/㎠, 약 0.07 ㎎/㎠, 약 0.08 ㎎/㎠, 약 0.09 ㎎/㎠, 약 0.1 ㎎/㎠, 약 0.15 ㎎/㎠, 약 0.2 ㎎/㎠, 약 0.25 ㎎/㎠, 약 0.3 ㎎/㎠, 약 0.35 ㎎/㎠, 또는 약 0.4 ㎎/㎠의 용량으로 도포되는 것인 용도.

청구항 56

제44항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.005 ㎎/㎠, 약 0.006 ㎎/㎠, 약 0.007 ㎎/㎠, 약 0.008 ㎎/㎠, 약 0.009 ㎎/㎠, 약 0.01 ㎎/㎠, 약 0.015 ㎎/㎠, 약 0.02 ㎎/㎠, 약 0.025 ㎎/㎠, 약 0.03 ㎎/㎠, 약 0.035 ㎎/㎠, 약 0.04 ㎎/㎠, 약 0.045 ㎎/㎠, 약 0.05 ㎎/㎠, 약 0.055 ㎎/㎠, 약 0.06 ㎎/㎠, 약 0.065 ㎎/㎠, 약 0.07 ㎎/㎠, 약 0.075 ㎎/㎠, 약 0.08 ㎎/㎠, 약 0.085 ㎎/㎠, 약 0.09 ㎎/㎠, 약 0.095 ㎎/㎠, 또는 약 0.1 ㎎/㎠의 용량으로 도포되는 것인 용도.

청구항 57

제45항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 환부는 약 0.01 ㎠ 내지 약 300 ㎠인 용도.

청구항 58

제45항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 환부는 약 1 ㎠ 내지 약 200 ㎠, 약 1 ㎠ 내지 약 100 ㎠, 약 1 ㎠ 내지 약 75 ㎠, 약 1 ㎠ 내지 약 50 ㎠, 또는 약 1 ㎠ 내지 약 25 ㎠인 용도.

청구항 59

제45항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 환부는 약 10 ㎠ 내지 약 200 ㎠, 약 10 ㎠ 내지 약 100 ㎠, 약 10 ㎠ 내지 약 75 ㎠, 약 10 ㎠ 내지 약 50 ㎠, 또는 약 10 ㎠ 내지 약 25 ㎠인 용도.

청구항 60

제45항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 환부는 약 25 ㎠ 내지 약 200 ㎠, 약 25 ㎠ 내지 약 100 ㎠, 약 25 ㎠ 내지 약 75 ㎠, 또는 약 25 ㎠ 내지 약 50 ㎠인 용도.

청구항 61

제45항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 환부는 약 25 ㎠ 내지 약 100 ㎠, 약 25 ㎠ 내지 약 90 ㎠, 약 25 ㎠ 내지 약 80 ㎠, 또는 약 25 ㎠ 내지 약 70 ㎠, 약 25 ㎠ 내지 약 60 ㎠, 약 25 ㎠ 내지 약 50 ㎠, 약 25 ㎠ 내지 약 40 ㎠, 또는 약 25 ㎠ 내지 약 30 ㎠인 용도.

청구항 62

제45항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 환부는 약 25 ㎠, 약 30 ㎠, 약 35 ㎠, 약 40 ㎠, 약 45 ㎠, 약 50 ㎠, 약 55 ㎠, 약 60 ㎠, 약 65 ㎠, 약 70 ㎠, 약 75 ㎠, 약 80 ㎠, 약 85 ㎠, 약 90 ㎠, 약 95 ㎠, 또는 약 100 ㎠인 용도.

청구항 63

제45항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 환부는 피부인 용도.

청구항 64

제45항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 환부는 두피, 이마, 팔뚝, 얼굴, 코, 귀, 눈꺼풀, 입술, 목, 팔, 손, 몸통, 다리, 및 발로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 부위에 위치하는 것인 용도.

청구항 65

제44항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 하나를 초과하는 환부를 갖는 것인 용도.

청구항 66

제44항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 1주 1회, 3일 1회, 2일 1회, 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 또는 1일 4회 도포되는 것인 용도.

청구항 67

제44항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 1일 1회 또는 1일 2회 도포되는 것인 용도.

청구항 68

제44항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 1일 1회 도포되는 것인 용도.

청구항 69

제44항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일 또는 21일 동안 도포되는 것인 용도.

청구항 70

제44항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 또는 14일 동안 도포되는 것인 용도.

청구항 71

제44항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 또는 7일 동안 도포되는 것인 용도.

청구항 72

제44항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 1일, 2일, 3일, 4일 또는 5일 동안 도포되는 것인 용도.

청구항 73

제44항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 1주당 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 또는 6일 동안 도포되는 것인 용도.

청구항 74

제44항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 1주당 2일, 3일, 4일, 5일, 또는 6일 동안 도포되는 것인 용도.

청구항 75

제44항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 1주당 1일을 초과하는 동안 연속적으로 1일 1회 또는 2회 도포된 후에, 그 주의 나머지 동안 투여 중단되는 것인 용도.

청구항 76

제44항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 격일로 1일 1회 또는 2회 도포되는 것인 용도.

청구항 77

제44항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 3일, 4일, 5일, 6일 또는 7일마다 1일 1회 또는 2회 도포되는 것인 용도.

청구항 78

제44항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 3일, 4일, 5일, 6일 또는 7일마다 연이어 2일 동안 1일 1회 또는 2회 도포되는 것인 용도.

청구항 79

제44항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 4일, 5일, 6일 또는 7일마다 연이어 3일 동안 1일 1회 또는 2회 도포되는 것인 용도.

청구항 80

제44항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 5일, 6일 또는 7일마다 연이어 4일 동안 1일 1회 또는 2회 도포되는 것인 용도.

청구항 81

제43항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 광선 각화증이 완전히 치료될 때까지 대상체의 환부에 도포되는 것인 용도.

청구항 82

제43항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 대상체의 환부에 국소 도포되는 것인 용도.

청구항 83

제43항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 광선 각화증의 다른 치료와 비교하여 대상체에서 국부 피부 반응 또는 다른 불리한 부작용의 수 및/또는 중증도를 감소시키는 것인 용도.

청구항 84

제43항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, KX-01은 광선 각화증의 다른 치료와 비교하여 국부 피부 반응 또는 다른 불리한 부작용을 갖는 대상체의 수를 감소시키는 것인 용도.

청구항 85

제83항 또는 제84항에 있어서, 국부 피부 반응은 수포형성, 농포형성, 미란, 궤양형성, 발적, 종창, 박피, 낙설, 단단한 혹, 건조증, 고름 및 물집형성으로부터 선택되는 군으로부터 선택되는 것인 용도.

청구항 86

제85항에 있어서, 다른 부작용은 도포 부위 통증, 도포 부위 소양증, 도포 부위 자극, 도포 부위 종창, 도포 부위 작열감, 도포 부위 감염, 안와주위 부종, 비인두염, 오한, 인후염, 눈 처짐, 부은 눈, 저색소침착, 과색소침착, 및 두통으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2017년 3월 10일에 출원된 미국 가출원 제62/469,889호에 대한 우선권 및 이의 이득을 청구하고, 그 전체 내용을 본 명세서에 참조로 편입시킨다.

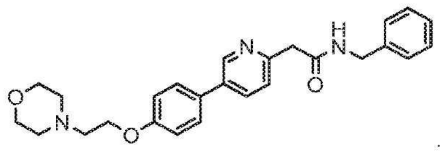
배 경 기 술

[0003] 광선 각화증, 또는 일광 각화증은 태양의 자외선으로 인한 손상으로 초래되는 인설, 가피 성장부 (병변)이다. 전형적으로 그들은 얼굴, 벗겨진 두피, 입술 및 손등과 같은 일광-노출 영역에서 나타나고, 종종 거친 감촉이 증가되고, 무사마귀를 닮았다. 대부분은 붉게 되지만, 일부는 황갈색, 분홍색 및/또는 피부색이 될 것이다. 치료하지 않은 채로 남겨두면, 광선 각화증의 최대 10%는 두번째로 가장 일반적인 피부암 형태인 편평 세포 암종(SCC)으로 발전된다. 보다 드문 예로서, 광선 각화증은 피부암의 가장 흔한 형태인, 기저 세포 암종으로 변할 수 있다. 58백만명이 넘는 미국인이 광선 각화증을 앓고 있는 것으로 추산된다. 광선 각화증에 대한 치료는 저

온 요법, 외과적 제거, 화학 박피 광역학 요법, 레이저 박피, 및/또는 약물-함유 겔 및 크림을 포함한다. 광선 각화증의 유병율, 및 적절하게 치료되지 않으면 피부암으로 바뀌는 이의 능력으로 인해, 추가 치료제의 개발이 정당하다.

발명의 내용

[0004] 일 측면에서, 본 출원은 광선 각화증을 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것으로서, 방법은 이러한 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 하기 KX-01의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함한다:

[0005] 

[0006] 일 측면에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.1 mg 내지 약 10 mg의 용량으로 투여된다.

[0007] 일 측면에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.2 mg 내지 약 5 mg의 용량으로 투여된다.

[0008] 일 측면에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.5 mg 내지 약 2.5 mg의 용량으로 투여된다.

[0009] 일 측면에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.2 mg, 약 0.3 mg, 약 0.4 mg, 약 0.5 mg, 약 0.6 mg, 약 0.7 mg, 약 0.8 mg, 약 0.9 mg, 약 1 mg, 약 1.1 mg, 약 1.2 mg, 약 1.3 mg, 약 1.4 mg, 약 1.5 mg, 약 1.6 mg, 약 1.7 mg, 약 1.8 mg, 약 1.9 mg, 약 2.0 mg, 약 2.1 mg, 약 2.2 mg, 약 2.3 mg, 약 2.4 mg, 약 2.5 mg, 약 2.6 mg, 약 2.7 mg, 약 2.8 mg, 약 2.9 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 또는 약 5 mg의 용량으로 투여된다.

[0010] 일 측면에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.5 mg, 약 0.6 mg, 약 0.7 mg, 약 0.8 mg, 약 0.9 mg, 약 1 mg, 약 1.1 mg, 약 1.2 mg, 약 1.3 mg, 약 1.4 mg, 약 1.5 mg, 약 1.6 mg, 약 1.7 mg, 약 1.8 mg, 약 1.9 mg, 약 2.0 mg, 약 2.1 mg, 약 2.2 mg, 약 2.3 mg, 약 2.4 mg, 또는 약 2.5 mg의 용량으로 투여된다.

[0011] 일 측면에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.0003 mg/㎠ 내지 약 10 mg/㎠의 용량으로 투여된다.

[0012] 일 측면에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.001 mg/㎠ 내지 약 0.4 mg/㎠의 용량으로 투여된다.

[0013] 일 측면에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.005 mg/㎠ 내지 약 0.1 mg/㎠의 용량으로 투여된다.

[0014] 일 측면에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.005 mg/㎠ 내지 약 0.02 mg/㎠의 용량으로 투여된다.

[0015] 일 측면에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.025 mg/㎠ 내지 약 0.1 mg/㎠의 용량으로 투여된다.

[0016] 일 측면에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.001 mg/㎠, 약 0.002 mg/㎠, 약 0.003 mg/㎠, 약 0.004 mg/㎠, 약 0.005 mg/㎠, 약 0.006 mg/㎠, 약 0.007 mg/㎠, 약 0.008 mg/㎠, 약 0.009 mg/㎠, 약 0.01 mg/㎠, 약 0.02 mg/㎠, 약 0.03 mg/㎠, 약 0.04 mg/㎠, 약 0.05 mg/㎠, 약 0.06 mg/㎠, 약 0.07 mg/㎠, 약 0.08 mg/㎠, 약 0.09 mg/㎠, 약 0.1 mg/㎠, 약 0.15 mg/㎠, 약 0.2 mg/㎠, 약 0.25 mg/㎠, 약 0.3 mg/㎠, 약 0.35 mg/㎠, 또는 약 0.4 mg/㎠의 용량으로 투여된다.

[0017] 일 측면에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.005 mg/㎠, 약 0.006 mg/㎠, 약 0.007 mg/㎠, 약 0.008 mg/㎠, 약 0.009 mg/㎠, 약 0.01 mg/㎠, 약 0.015 mg/㎠, 약 0.02 mg/㎠, 약 0.025 mg/㎠, 약 0.03 mg/㎠, 약 0.035 mg/㎠, 약 0.04 mg/㎠, 약 0.045 mg/㎠, 약 0.05 mg/㎠, 약 0.055 mg/㎠, 약 0.06 mg/㎠, 약 0.065 mg/㎠, 약 0.07 mg/㎠, 약 0.075 mg/㎠, 약 0.08 mg/㎠, 약 0.085 mg/㎠, 약 0.09 mg/㎠, 약 0.095 mg/㎠, 또는 약 0.1 mg/㎠의 용량으로 투여된다.

[0018] 일 측면에서, 대상체의 환부는 약 0.01 ㎠ 내지 약 300 ㎠이다.

[0019] 일 측면에서, 대상체의 환부는 약 1 ㎠ 내지 약 200 ㎠, 약 1 ㎠ 내지 약 100 ㎠, 약 1 ㎠ 내지 약 75 ㎠, 약 1 ㎠ 내지 약 50 ㎠, 또는 약 1 ㎠ 내지 약 25 ㎠이다.

[0020] 일 측면에서, 대상체의 환부는 약 10 ㎠ 내지 약 200 ㎠, 약 10 ㎠ 내지 약 100 ㎠, 약 10 ㎠ 내지 약 75 ㎠, 약 10 ㎠ 내지 약 50 ㎠, 또는 약 10 ㎠ 내지 약 25 ㎠이다.

[0021] 일 측면에서, 대상체의 환부는 약 25 ㎠ 내지 약 200 ㎠, 약 25 ㎠ 내지 약 100 ㎠, 약 25 ㎠ 내지 약 75 ㎠,

또는 약 25 ㎠ 내지 약 50 ㎠이다.

[0022] 일 측면에서, 대상체의 환부는 약 25 ㎠ 내지 약 100 ㎠, 약 25 ㎠ 내지 약 90 ㎠, 약 25 ㎠ 내지 약 80 ㎠, 또는 약 25 ㎠ 내지 약 70 ㎠, 약 25 ㎠ 내지 약 60 ㎠, 약 25 ㎠ 내지 약 50 ㎠, 약 25 ㎠ 내지 약 40 ㎠, 또는 약 25 ㎠ 내지 약 30 ㎠이다.

[0023] 일 측면에서, 대상체의 환부는 약 25 ㎠, 약 30 ㎠, 약 35 ㎠, 약 40㎠, 약 45 ㎠, 약 50 ㎠, 약 55 ㎠, 약 60 ㎠, 약 65 ㎠, 약 70 ㎠, 약 75 ㎠, 약 80 ㎠, 약 85 ㎠, 약 90 ㎠, 약 95 ㎠, 또는 약 100 ㎠이다.

[0024] 일 측면에서, 대상체의 환부는 피부이다.

[0025] 일 측면에서, 대상체의 환부는 두피, 이마, 팔뚝, 얼굴, 코, 귀, 눈꺼풀, 입술, 목, 팔, 손, 몸통, 다리, 및 발로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 부위에 위치한다.

[0026] 일 측면에서, 대상체는 하나를 초과하는 환부를 갖는다.

[0027] 일 측면에서, KX-01은 1주에 1회, 3일에 1회, 2일에 1회, 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 또는 1일 4회로 투여된다.

[0028] 일 측면에서, KX-01은 1일 1회 또는 1일 2회로 투여된다.

[0029] 일 측면에서, KX-01은 1일 1회로 투여된다.

[0030] 일 측면에서, KX-01은 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일 또는 21일 동안 투여된다.

[0031] 일 측면에서, KX-01은 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 또는 14일 동안 투여된다.

[0032] 일 측면에서, KX-01은 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 또는 7일 동안 투여된다.

[0033] 일 측면에서, KX-01은 1일, 2일, 3일, 4일 또는 5일 동안 투여된다.

[0034] 일 측면에서, KX-01은 주당 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 또는 6일 동안 투여된다.

[0035] 일 측면에서, KX-01은 주당 2일, 3일, 4일, 5일, 또는 6일 동안 투여된다.

[0036] 일 측면에서, KX-01은 주당 1일 초과 동안 연속적으로 1일 1회 또는 2회 투여된 후에, 그 주의 나머지 동안 투여를 중단한다.

[0037] 일 측면에서, KX-01은 격일로 1일 1회 또는 2회 투여된다.

[0038] 일 측면에서, KX-01은 3일, 4일, 5일, 6일 또는 7일마다 1일 1회 또는 2회 투여된다.

[0039] 일 측면에서, KX-01은 3일, 4일, 5일, 6일 또는 7일마다 연이어 2일 동안 1일 1회 또는 2회 투여된다.

[0040] 일 측면에서, KX-01은 4일, 5일, 6일 또는 7일마다 연이어 3일 동안 1일 1회 또는 2회 투여된다.

[0041] 일 측면에서, KX-01은 5일, 6일 또는 7일마다 연이어 4일 동안 1일 1회 또는 2회 투여된다.

[0042] 일 측면에서, KX-01은 광선 각화증이 완전히 치료될 때까지 투여된다.

[0043] 일 측면에서, KX-01은 국소적으로 투여된다.

[0044] 일 측면에서, KX-01의 투여는 광선 각화증의 다른 치료와 비교하여 대상체에서 국부 피부 반응 또는 다른 불리한 부작용의 수 및/또는 중증도를 감소시킨다.

[0045] 일 측면에서, KX-01의 투여는 광선 각화증의 다른 치료와 비교하여 국부 피부 반응 또는 다른 불리한 부작용을 갖는 대상체의 수를 감소시킨다.

[0046] 일 측면에서, 국부 피부 반응은 수포형성, 농포형성, 미란, 궤양형성, 발적, 종창, 박피, 낙설, 단단한 혹, 건조증, 고름 및 물집형성으로부터 선택된 군에서 선택된다.

[0047] 일 측면에서, 다른 부작용은 도포 부위 통증, 도포 부위 소양증, 도포 부위 자극, 도포 부위 종창, 도포 부위 작열감, 도포 부위 감염, 안와주위 부종, 비인두염, 오한, 인후염, 눈 처짐, 부은 눈, 저색소침착, 과색소침착, 및 두통으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0048] 일 측면에서, 본 출원은 적어도 부분적으로, 광선 각화증의 치료 및/또는 예방에서 사용 (예를 들어, 국소 사용)을 위한 KX-01에 관한 것이다. 일정 측면에서, KX-01은 본 명세서에 기술된 바와 같은 용량, 투약 일정, 및/또는 이를 필요로 하는 대상체의 하나 이상의 환부에서 사용을 위한 것이다.

[0049] 일 측면에서, 본 출원은 적어도 부분적으로, 광선 각화증의 치료 및/또는 예방에서 KX-01의 사용 (예를 들어, 국소 사용)에 관한 것이다. 일정 측면에서, KX-01은 본 명세서에 기술된 바와 같은 용량, 투약 일정, 및/또는 이를 필요로 하는 대상체의 하나 이상의 환부에서 사용된다.

[0050] 일 측면에서, 본 출원은 적어도 부분적으로, 광선 각화증의 치료 및/또는 예방을 위한 약물의 제조에서 KX-01의 용도에 관한 것이다. 일정 측면에서, KX-01은 본 명세서에 기술된 바와 같은 용량, 투약 일정, 및/또는 대상체의 하나 이상의 환부에서 사용된다.

도면의 간단한 설명

[0051] 도 1. 시간에 따른 평균 LSR 종합 점수 - 팔뚝 안쪽에 국소적으로 투여된 KX-01의 1기 실험. ○ 코호트 1 (N=4): 연속 3일 동안 매일, 4-8 부위의 전형적인 AK 병변이 존재하는 25 ㎠ 면적에 0.5 mg KX-01을 국소 투여. ☆ 코호트 2 (N=10): 연속 3일 동안 매일, 8-16 부위의 전형적인 AK 병변이 존재하는 100 ㎠ 면적에 2.0 mg KX-01의 국소 투여. △코호트 3 (N=8): 연속 5일 동안 매일, 4-8 부위의 전형적인 AK 병변이 존재하는 25 ㎠ 면적에 0.5 mg KX-01의 국소 투여. □코호트 4 (N=8): 연속 5일 동안 매일, 8-16 부위의 전형적인 AK 병변이 존재하는 100 ㎠에 국소 투여.

도 2. 시간에 따른 평균 LSR 종합 점수 - 국소적으로 투여된 KX-01의 2a기 실험. 연속 3일 또는 5일 동안 4-8 부위의 전형적인 AK 병변이 존재하는 25 ㎠의 인접 치료 면적에 0.5 mg KX-01의 국소 투여.

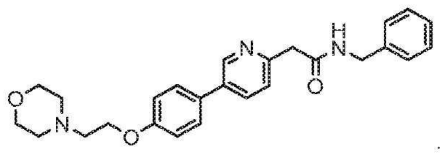
도 3A 및 3B. KX-01 (도 3B) 대비 Picato (인게놀 메부테이트)® (도 3A)로 치료된 환자의 팔뚝 상에서 피부 반응의 비교.

도 4A 및 4B. KX-01 (도 4B) 대비 Picato (인게놀 메부테이트)® (도 4A)로 치료된 환자의 이마 상에서 피부 반응의 비교.

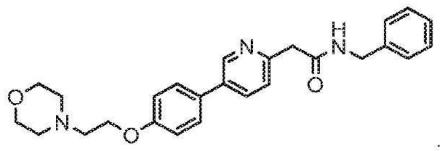
도 5. 시간 경과에 따른 중간치 AK 병변 계측치를 나타내는 막대 그래프 (각 막대 쌍의 좌측 막대는 5일 치료의 결과이고 우측 막대는 3일 치료의 결과임).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

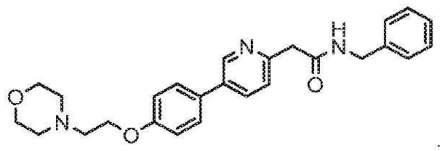
[0052] 본 출원은, 적어도 부분적으로, 광선 각화증을 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것으로, 방법은 이러한 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 하기 KX-01의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함한다:

[0053] 

[0054] 본 출원은, 적어도 부분적으로, 광선 각화증을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 방법은 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 하기 KX-01의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함한다:

[0055] 

[0056] 본 출원은, 적어도 부분적으로, 광선 각화증을 예방하는 방법에 관한 것으로서, 방법은 이러한 예방을 필요로 하는 대상체에게 하기 KX-01의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함한다:

[0057] 

[0058] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.1 mg 내지 약 10 mg의 용량으로 투여된다.

[0059] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.2 mg 내지 약 5 mg의 용량으로 투여된다.

[0060] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.5 mg 내지 약 2.5 mg의 용량으로 투여된다.

[0061] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.1 mg 내지 약 9 mg, 약 0.1 mg 내지 약 8 mg, 약 0.1 mg 내지 약 7 mg, 약 0.1 mg 내지 약 6 mg, 약 0.1 mg 내지 약 5 mg, 약 0.1 mg 내지 약 4 mg, 약 0.1 mg 내지 약 3 mg, 약 0.1 mg 내지 약 2 mg, 약 0.1 mg 내지 약 1 mg, 약 0.1 mg 내지 약 0.9 mg, 약 0.1 mg 내지 약 0.8 mg, 약 0.1 mg 내지 약 0.7 mg, 약 0.1 mg 내지 약 0.6 mg, 약 0.1 mg 내지 약 0.5 mg, 약 0.1 mg 내지 약 0.4 mg, 약 0.1 mg 내지 약 0.3 mg, 또는 약 0.1 mg 내지 약 0.2 mg의 용량으로 투여된다.

[0062] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.2 mg 내지 약 10 mg, 약 0.2 mg 내지 약 9 mg, 약 0.2 mg 내지 약 8 mg, 약 0.2 mg 내지 약 7 mg, 약 0.2 mg 내지 약 6 mg, 약 0.2 mg 내지 약 5 mg, 약 0.2 mg 내지 약 4 mg, 약 0.2 mg 내지 약 3 mg, 약 0.2 mg 내지 약 2 mg, 약 0.2 mg 내지 약 1 mg, 약 0.2 mg 내지 약 0.9 mg, 약 0.2 mg 내지 약 0.8 mg, 약 0.2 mg 내지 약 0.7 mg, 약 0.2 mg 내지 약 0.6 mg, 약 0.2 mg 내지 약 0.5 mg, 약 0.2 mg 내지 약 0.4 mg, 또는 약 0.2 mg 내지 약 0.3 mg의 용량으로 투여된다.

[0063] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.3 mg 내지 약 10 mg, 약 0.3 mg 내지 약 9 mg, 약 0.3 mg 내지 약 8 mg, 약 0.3 mg 내지 약 7 mg, 약 0.3 mg 내지 약 6 mg, 약 0.3 mg 내지 약 5 mg, 약 0.3 mg 내지 약 4 mg, 약 0.3 mg 내지 약 3 mg, 약 0.3 mg 내지 약 2 mg, 약 0.3 mg 내지 약 1 mg, 약 0.3 mg 내지 약 0.9 mg, 약 0.3 mg 내지 약 0.8 mg, 약 0.3 mg 내지 약 0.7 mg, 약 0.3 mg 내지 약 0.6 mg, 약 0.3 mg 내지 약 0.5 mg, 또는 약 0.3 mg 내지 약 0.4 mg의 용량으로 투여된다.

[0064] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.4 mg 내지 약 10 mg, 약 0.4 mg 내지 약 9 mg, 약 0.4 mg 내지 약 8 mg, 약 0.4 mg 내지 약 7 mg, 약 0.4 mg 내지 약 6 mg, 약 0.4 mg 내지 약 5 mg, 약 0.4 mg 내지 약 4 mg, 약 0.4 mg 내지 약 3 mg, 약 0.4 mg 내지 약 2 mg, 약 0.4 mg 내지 약 1 mg, 약 0.4 mg 내지 약 0.9 mg, 약 0.4 mg 내지 약 0.8 mg, 약 0.4 mg 내지 약 0.7 mg, 약 0.4 mg 내지 약 0.6 mg, 또는 약 0.4 mg 내지 약 0.5 mg의 용량으로 투여된다.

[0065] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.5 mg 내지 약 10 mg, 약 0.5 mg 내지 약 9 mg, 약 0.5 mg 내지 약 8 mg, 약 0.5 mg 내지 약 7 mg, 약 0.5 mg 내지 약 6 mg, 약 0.5 mg 내지 약 5 mg, 약 0.5 mg 내지 약 4 mg, 약 0.5 mg 내지 약 3 mg, 약 0.5 mg 내지 약 2 mg, 약 0.5 mg 내지 약 1 mg, 약 0.5 mg 내지 약 0.9 mg, 약 0.5 mg 내지 약 0.8 mg, 약 0.5 mg 내지 약 0.7 mg, 또는 약 0.5 mg 내지 약 0.6 mg의 용량으로 투여된다.

[0066] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.6 mg 내지 약 10 mg, 약 0.6 mg 내지 약 9 mg, 약 0.6 mg 내지 약 8 mg, 약 0.6 mg 내지 약 7 mg, 약 0.6 mg 내지 약 6 mg, 약 0.6 mg 내지 약 5 mg, 약 0.6 mg 내지 약 4 mg, 약 0.6 mg 내지 약 3 mg, 약 0.6 mg 내지 약 2 mg, 약 0.6 mg 내지 약 1 mg, 약 0.6 mg 내지 약 0.9 mg, 약 0.6 mg 내지 약 0.8 mg, 또는 약 0.6 mg 내지 약 0.7 mg의 용량으로 투여된다.

[0067] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.7 mg 내지 약 10 mg, 약 0.7 mg 내지 약 9 mg, 약 0.7 mg 내지 약 8 mg, 약 0.7 mg 내지 약 7 mg, 약 0.7 mg 내지 약 6 mg, 약 0.7 mg 내지 약 5 mg, 약 0.7 mg 내지 약 4 mg, 약 0.7 mg 내지 약 3 mg, 약 0.7 mg 내지 약 2 mg, 약 0.7 mg 내지 약

1 mg, 약 0.7 mg 내지 약 0.9 mg, 또는 약 0.7 mg 내지 약 0.8 mg의 용량으로 투여된다.

[0068] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.8 mg 내지 약 10 mg, 약 0.8 mg 내지 약 9 mg, 약 0.8 mg 내지 약 8 mg, 약 0.8 mg 내지 약 7 mg, 약 0.8 mg 내지 약 6 mg, 약 0.8 mg 내지 약 5 mg, 약 0.8 mg 내지 약 4 mg, 약 0.8 mg 내지 약 3 mg, 약 0.8 mg 내지 약 2 mg, 약 0.8 mg 내지 약 1 mg, 또는 약 0.8 mg 내지 약 0.9 mg의 용량으로 투여된다.

[0069] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.9 mg 내지 약 10 mg, 약 0.9 mg 내지 약 9 mg, 약 0.9 mg 내지 약 8 mg, 약 0.9 mg 내지 약 7 mg, 약 0.9 mg 내지 약 6 mg, 약 0.9 mg 내지 약 5 mg, 약 0.9 mg 내지 약 4 mg, 약 0.9 mg 내지 약 3 mg, 약 0.9 mg 내지 약 2 mg, 또는 약 0.9 mg 내지 약 1 mg의 용량으로 투여된다.

[0070] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 1 mg 내지 약 10 mg, 약 1 mg 내지 약 9 mg, 약 1 mg 내지 약 8 mg, 약 1 mg 내지 약 7 mg, 약 1 mg 내지 약 6 mg, 약 1 mg 내지 약 5 mg, 약 1 mg 내지 약 4 mg, 약 1 mg 내지 약 3 mg, 또는 약 1 mg 내지 약 2 mg의 용량으로 투여된다.

[0071] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 2 mg 내지 약 10 mg, 약 2 mg 내지 약 9 mg, 약 2 mg 내지 약 8 mg, 약 2 mg 내지 약 7 mg, 약 2 mg 내지 약 6 mg, 약 2 mg 내지 약 5 mg, 약 2 mg 내지 약 4 mg, 또는 약 2 mg 내지 약 3 mg의 용량으로 투여된다.

[0072] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.2 mg 내지 약 10 mg, 약 0.3 mg 내지 약 10 mg, 약 0.4 mg 내지 약 10 mg, 약 0.5 mg 내지 약 10 mg, 약 0.6 mg 내지 약 10 mg, 약 0.7 mg 내지 약 10 mg, 약 0.8 mg 내지 약 10 mg, 약 0.9 mg 내지 약 10 mg, 약 1 mg 내지 약 10 mg, 약 2 mg 내지 약 10 mg, 약 3 mg 내지 약 10 mg, 약 4 mg 내지 약 10 mg, 약 5 mg 내지 약 10 mg, 약 6 mg 내지 약 10 mg, 약 7 mg 내지 약 10 mg, 약 8 mg 내지 약 10 mg, 또는 약 9 mg 내지 약 10 mg의 용량으로 투여된다.

[0073] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.1 mg 내지 약 9 mg, 약 0.2 mg 내지 약 9 mg, 약 0.3 mg 내지 약 9 mg, 약 0.4 mg 내지 약 9 mg, 약 0.5 mg 내지 약 9 mg, 약 0.6 mg 내지 약 9 mg, 약 0.7 mg 내지 약 9 mg, 약 0.8 mg 내지 약 9 mg, 약 0.9 mg 내지 약 9 mg, 약 1 mg 내지 약 9 mg, 약 2 mg 내지 약 9 mg, 약 3 mg 내지 약 9 mg, 약 4 mg 내지 약 9 mg, 약 5 mg 내지 약 9 mg, 약 6 mg 내지 약 9 mg, 약 7 mg 내지 약 9 mg, 또는 약 8 mg 내지 약 9 mg의 용량으로 투여된다.

[0074] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.1 mg 내지 약 8 mg, 약 0.2 mg 내지 약 8 mg, 약 0.3 mg 내지 약 8 mg, 약 0.4 mg 내지 약 8 mg, 약 0.5 mg 내지 약 8 mg, 약 0.6 mg 내지 약 8 mg, 약 0.7 mg 내지 약 8 mg, 약 0.8 mg 내지 약 8 mg, 약 0.9 mg 내지 약 8 mg, 약 1 mg 내지 약 8 mg, 약 2 mg 내지 약 8 mg, 약 3 mg 내지 약 8 mg, 약 4 mg 내지 약 8 mg, 약 5 mg 내지 약 8 mg, 약 6 mg 내지 약 8 mg, 또는 약 7 mg 내지 약 8 mg의 용량으로 투여된다.

[0075] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.1 mg 내지 약 7 mg, 약 0.2 mg 내지 약 7 mg, 약 0.3 mg 내지 약 7 mg, 약 0.4 mg 내지 약 7 mg, 약 0.5 mg 내지 약 7 mg, 약 0.6 mg 내지 약 7 mg, 약 0.7 mg 내지 약 7 mg, 약 0.8 mg 내지 약 7 mg, 약 0.9 mg 내지 약 7 mg, 약 1 mg 내지 약 7 mg, 약 2 mg 내지 약 7 mg, 약 3 mg 내지 약 7 mg, 약 4 mg 내지 약 7 mg, 약 5 mg 내지 약 7 mg, 또는 약 6 mg 내지 약 7 mg의 용량으로 투여된다.

[0076] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.1 mg 내지 약 6 mg, 약 0.2 mg 내지 약 6 mg, 약 0.3 mg 내지 약 6 mg, 약 0.4 mg 내지 약 6 mg, 약 0.5 mg 내지 약 6 mg, 약 0.6 mg 내지 약 6 mg, 약 0.7 mg 내지 약 6 mg, 약 0.8 mg 내지 약 6 mg, 약 0.9 mg 내지 약 6 mg, 약 1 mg 내지 약 6 mg, 약 2 mg 내지 약 6 mg, 약 3 mg 내지 약 6 mg, 약 4 mg 내지 약 6 mg, 또는 약 5 mg 내지 약 6 mg의 용량으로 투여된다.

[0077] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.1 mg 내지 약 5 mg, 약 0.2 mg 내지 약 5 mg, 약 0.3 mg 내지 약 5 mg, 약 0.4 mg 내지 약 5 mg, 약 0.5 mg 내지 약 5 mg, 약 0.6 mg 내지 약 5 mg, 약 0.7 mg 내지 약 5 mg, 약 0.8 mg 내지 약 5 mg, 약 0.9 mg 내지 약 5 mg, 약 1 mg 내지 약 5 mg, 약 2 mg 내지 약 5 mg, 약 3 mg 내지 약 5 mg, 또는 약 4 mg 내지 약 5 mg의 용량으로 투여된다.

[0078] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.1 mg 내지 약 4 mg, 약 0.2 mg 내지 약 4 mg, 약 0.3 mg 내지 약 4 mg, 약 0.4 mg 내지 약 4 mg, 약 0.5 mg 내지 약 4 mg, 약 0.6 mg

내지 약 4 mg, 약 0.7 mg 내지 약 4 mg, 약 0.8 mg 내지 약 4 mg, 약 0.9 mg 내지 약 4 mg, 약 1 mg 내지 약 4 mg, 약 2 mg 내지 약 4 mg, 또는 약 3 mg 내지 약 4 mg의 용량으로 투여된다.

[0079] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.1 mg 내지 약 3 mg, 약 0.2 mg 내지 약 3 mg, 약 0.3 mg 내지 약 3 mg, 약 0.4 mg 내지 약 3 mg, 약 0.5 mg 내지 약 3 mg, 약 0.6 mg 내지 약 3 mg, 약 0.7 mg 내지 약 3 mg, 약 0.8 mg 내지 약 3 mg, 약 0.9 mg 내지 약 3 mg, 약 1 mg 내지 약 3 mg, 또는 약 2 mg 내지 약 3 mg의 용량으로 투여된다.

[0080] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.1 mg 내지 약 2 mg, 약 0.2 mg 내지 약 2 mg, 약 0.3 mg 내지 약 2 mg, 약 0.4 mg 내지 약 2 mg, 약 0.5 mg 내지 약 2 mg, 약 0.6 mg 내지 약 2 mg, 약 0.7 mg 내지 약 2 mg, 약 0.8 mg 내지 약 2 mg, 약 0.9 mg 내지 약 2 mg, 또는 약 1 mg 내지 약 2 mg의 용량으로 투여된다.

[0081] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.1 mg 내지 약 1 mg, 약 0.2 mg 내지 약 1 mg, 약 0.3 mg 내지 약 1 mg, 약 0.4 mg 내지 약 1 mg, 약 0.5 mg 내지 약 1 mg, 약 0.6 mg 내지 약 1 mg, 약 0.7 mg 내지 약 1 mg, 약 0.8 mg 내지 약 1 mg, 또는 약 0.9 mg 내지 약 1 mg의 용량으로 투여된다.

[0082] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.2 mg 내지 약 3 mg, 약 0.2 mg 내지 약 2.9 mg, 약 0.2 mg 내지 약 2.8 mg, 약 0.2 mg 내지 약 2.7 mg, 약 0.2 mg 내지 약 2.6 mg, 약 0.2 mg 내지 약 2.5 mg, 약 0.2 mg 내지 약 2.4 mg, 약 0.2 mg 내지 약 2.3 mg, 약 0.2 mg 내지 약 2.2 mg, 약 0.2 mg 내지 약 2.1 mg, 또는 약 0.2 mg 내지 약 2.0 mg의 용량으로 투여된다.

[0083] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.3 mg 내지 약 3 mg, 약 0.3 mg 내지 약 2.9 mg, 약 0.3 mg 내지 약 2.8 mg, 약 0.3 mg 내지 약 2.7 mg, 약 0.3 mg 내지 약 2.6 mg, 약 0.3 mg 내지 약 2.5 mg, 약 0.3 mg 내지 약 2.4 mg, 약 0.3 mg 내지 약 2.3 mg, 약 0.3 mg 내지 약 2.2 mg, 약 0.3 mg 내지 약 2.1 mg, 또는 약 0.3 mg 내지 약 2.0 mg의 용량으로 투여된다.

[0084] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.4 mg 내지 약 3 mg, 약 0.4 mg 내지 약 2.9 mg, 약 0.4 mg 내지 약 2.8 mg, 약 0.4 mg 내지 약 2.7 mg, 약 0.4 mg 내지 약 2.6 mg, 약 0.4 mg 내지 약 2.5 mg, 약 0.4 mg 내지 약 2.4 mg, 약 0.4 mg 내지 약 2.3 mg, 약 0.4 mg 내지 약 2.2 mg, 약 0.4 mg 내지 약 2.1 mg, 또는 약 0.4 mg 내지 약 2.0 mg의 용량으로 투여된다.

[0085] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.5 mg 내지 약 3 mg, 약 0.5 mg 내지 약 2.9 mg, 약 0.5 mg 내지 약 2.8 mg, 약 0.5 mg 내지 약 2.7 mg, 약 0.5 mg 내지 약 2.6 mg, 약 0.5 mg 내지 약 2.5 mg, 약 0.5 mg 내지 약 2.4 mg, 약 0.5 mg 내지 약 2.3 mg, 약 0.5 mg 내지 약 2.2 mg, 약 0.5 mg 내지 약 2.1 mg, 또는 약 0.5 mg 내지 약 2.0 mg의 용량으로 투여된다.

[0086] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.2 mg 내지 약 3 mg, 약 0.3 mg 내지 약 3 mg, 약 0.4 mg 내지 약 3 mg, 약 0.5 mg 내지 약 3 mg, 약 0.6 mg 내지 약 3 mg, 약 0.7 mg 내지 약 3 mg, 약 0.8 mg 내지 약 3 mg, 약 0.9 mg 내지 약 3 mg, 또는 약 1 mg 내지 약 3 mg의 용량으로 투여된다.

[0087] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.2 mg 내지 약 2.9 mg, 약 0.3 mg 내지 약 2.9 mg, 약 0.4 mg 내지 약 2.9 mg, 약 0.5 mg 내지 약 2.9 mg, 약 0.6 mg 내지 약 2.9 mg, 약 0.7 mg 내지 약 2.9 mg, 약 0.8 mg 내지 약 2.9 mg, 약 0.9 mg 내지 약 2.9 mg, 또는 약 1 mg 내지 약 2.9 mg의 용량으로 투여된다.

[0088] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.2 mg 내지 약 2.8 mg, 약 0.3 mg 내지 약 2.8 mg, 약 0.4 mg 내지 약 2.8 mg, 약 0.5 mg 내지 약 2.8 mg, 약 0.6 mg 내지 약 2.8 mg, 약 0.7 mg 내지 약 2.8 mg, 약 0.8 mg 내지 약 2.8 mg, 약 0.9 mg 내지 약 2.8 mg, 또는 약 1 mg 내지 약 2.8 mg의 용량으로 투여된다.

[0089] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.2 mg 내지 약 2.7 mg, 약 0.3 mg 내지 약 2.7 mg, 약 0.4 mg 내지 약 2.7 mg, 약 0.5 mg 내지 약 2.7 mg, 약 0.6 mg 내지 약 2.7 mg, 약 0.7 mg 내지 약 2.7 mg, 약 0.8 mg 내지 약 2.7 mg, 약 0.9 mg 내지 약 2.7 mg, 또는 약 1 mg 내지 약 2.7 mg의 용량으로 투여된다.

[0090] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.2 mg 내지 약 2.6 mg, 약 0.3 mg 내지 약 2.6 mg, 약 0.4 mg 내지 약 2.6 mg, 약 0.5 mg 내지 약 2.6 mg, 약 0.6 mg 내지 약 2.6 mg, 약 0.7 mg 내지 약 2.6 mg, 약 0.8 mg 내지 약 2.6 mg, 약 0.9 mg 내지 약 2.6 mg, 또는 약 1 mg 내지 약 2.6 mg의 용량으로 투여된다.

[0091] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.2 mg 내지 약 2.5 mg, 약 0.3 mg 내지 약 2.5 mg, 약 0.4 mg 내지 약 2.5 mg, 약 0.5 mg 내지 약 2.5 mg, 약 0.6 mg 내지 약 2.5 mg, 약 0.7 mg 내지 약 2.5 mg, 약 0.8 mg 내지 약 2.5 mg, 약 0.9 mg 내지 약 2.5 mg, 또는 약 1 mg 내지 약 2.5 mg의 용량으로 투여된다.

[0092] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.2 mg 내지 약 2.4 mg, 약 0.3 mg 내지 약 2.4 mg, 약 0.4 mg 내지 약 2.4 mg, 약 0.5 mg 내지 약 2.4 mg, 약 0.6 mg 내지 약 2.4 mg, 약 0.7 mg 내지 약 2.4 mg, 약 0.8 mg 내지 약 2.4 mg, 약 0.9 mg 내지 약 2.4 mg, 또는 약 1 mg 내지 약 2.4 mg의 용량으로 투여된다.

[0093] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.2 mg 내지 약 2.3 mg, 약 0.3 mg 내지 약 2.3 mg, 약 0.4 mg 내지 약 2.3 mg, 약 0.5 mg 내지 약 2.3 mg, 약 0.6 mg 내지 약 2.3 mg, 약 0.7 mg 내지 약 2.3 mg, 약 0.8 mg 내지 약 2.3 mg, 약 0.9 mg 내지 약 2.3 mg, 또는 약 1 mg 내지 약 2.3 mg의 용량으로 투여된다.

[0094] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.2 mg 내지 약 2.2 mg, 약 0.3 mg 내지 약 2.2 mg, 약 0.4 mg 내지 약 2.2 mg, 약 0.5 mg 내지 약 2.2 mg, 약 0.6 mg 내지 약 2.2 mg, 약 0.7 mg 내지 약 2.2 mg, 약 0.8 mg 내지 약 2.2 mg, 약 0.9 mg 내지 약 2.2 mg, 또는 약 1 mg 내지 약 2.2 mg의 용량으로 투여된다.

[0095] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.2 mg 내지 약 2.1 mg, 약 0.3 mg 내지 약 2.1 mg, 약 0.4 mg 내지 약 2.1 mg, 약 0.5 mg 내지 약 2.1 mg, 약 0.6 mg 내지 약 2.1 mg, 약 0.7 mg 내지 약 2.1 mg, 약 0.8 mg 내지 약 2.1 mg, 약 0.9 mg 내지 약 2.1 mg, 또는 약 1 mg 내지 약 2.1 mg의 용량으로 투여된다.

[0096] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.2 mg 내지 약 2 mg, 약 0.3 mg 내지 약 2 mg, 약 0.4 mg 내지 약 2 mg, 약 0.5 mg 내지 약 2 mg, 약 0.6 mg 내지 약 2 mg, 약 0.7 mg 내지 약 2 mg, 약 0.8 mg 내지 약 2 mg, 약 0.9 mg 내지 약 2 mg, 또는 약 1 mg 내지 약 2 mg의 용량으로 투여된다.

[0097] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.2 mg, 약 0.3 mg, 약 0.4 mg, 약 0.5 mg, 약 0.6 mg, 약 0.7 mg, 약 0.8 mg, 약 0.9 mg, 약 1 mg, 약 1.1 mg, 약 1.2 mg, 약 1.3 mg, 약 1.4 mg, 약 1.5 mg, 약 1.6 mg, 약 1.7 mg, 약 1.8 mg, 약 1.9 mg, 약 2.0 mg, 약 2.1 mg, 약 2.2 mg, 약 2.3 mg, 약 2.4 mg, 약 2.5 mg, 약 2.6 mg, 약 2.7 mg, 약 2.8 mg, 약 2.9 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 또는 약 5 mg의 용량으로 투여된다.

[0098] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.2 mg, 약 0.3 mg, 약 0.4 mg, 약 0.5 mg, 약 0.6 mg, 약 0.7 mg, 약 0.8 mg, 약 0.9 mg, 약 1 mg, 약 1.1 mg, 약 1.2 mg, 약 1.3 mg, 약 1.4 mg, 약 1.5 mg, 약 1.6 mg, 약 1.7 mg, 약 1.8 mg, 약 1.9 mg, 약 2.0 mg, 약 2.1 mg, 약 2.2 mg, 약 2.3 mg, 약 2.4 mg, 또는 약 2.5 mg의 용량으로 투여된다.

[0099] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.5 mg, 약 0.6 mg, 약 0.7 mg, 약 0.8 mg, 약 0.9 mg, 약 1 mg, 약 1.1 mg, 약 1.2 mg, 약 1.3 mg, 약 1.4 mg, 약 1.5 mg, 약 1.6 mg, 약 1.7 mg, 약 1.8 mg, 약 1.9 mg, 약 2.0 mg, 약 2.1 mg, 약 2.2 mg, 약 2.3 mg, 약 2.4 mg, 또는 약 2.5 mg의 용량으로 투여된다.

[0100] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.0003 mg/㎠ 내지 약 10 mg/㎠의 용량으로 투여된다.

[0101] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.001 mg/㎠ 내지 약 0.4 mg/㎠의 용량으로 투여된다.

[0102] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.005 mg/㎠ 내지 약 0.1

㎎/㎠의 용량으로 투여된다.

[0103] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.005 ㎎/㎠ 내지 약 0.02 ㎎/㎠의 용량으로 투여된다.

[0104] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.025 ㎎/㎠ 내지 약 0.1 ㎎/㎠의 용량으로 투여된다.

[0105] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.001 ㎎/㎠, 약 0.002 ㎎/㎠, 약 0.003 ㎎/㎠, 약 0.004 ㎎/㎠, 약 0.005 ㎎/㎠, 약 0.006 ㎎/㎠, 약 0.007 ㎎/㎠, 약 0.008 ㎎/㎠, 약 0.009 ㎎/㎠, 약 0.01 ㎎/㎠, 약 0.02 ㎎/㎠, 약 0.03 ㎎/㎠, 약 0.04 ㎎/㎠, 약 0.05 ㎎/㎠, 약 0.06 ㎎/㎠, 약 0.07 ㎎/㎠, 약 0.08 ㎎/㎠, 약 0.09 ㎎/㎠, 약 0.1 ㎎/㎠, 약 0.15 ㎎/㎠, 약 0.2 ㎎/㎠, 약 0.25 ㎎/㎠, 약 0.3 ㎎/㎠, 약 0.35 ㎎/㎠, 또는 약 0.4 ㎎/㎠의 용량으로 투여된다.

[0106] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.005 ㎎/㎠, 약 0.006 ㎎/㎠, 약 0.007 ㎎/㎠, 약 0.008 ㎎/㎠, 약 0.009 ㎎/㎠, 약 0.01 ㎎/㎠, 약 0.015 ㎎/㎠, 약 0.02 ㎎/㎠, 약 0.025 ㎎/㎠, 약 0.03 ㎎/㎠, 약 0.035 ㎎/㎠, 약 0.04 ㎎/㎠, 약 0.045 ㎎/㎠, 약 0.05 ㎎/㎠, 약 0.055 ㎎/㎠, 약 0.06 ㎎/㎠, 약 0.065 ㎎/㎠, 약 0.07 ㎎/㎠, 약 0.075 ㎎/㎠, 약 0.08 ㎎/㎠, 약 0.085 ㎎/㎠, 약 0.09 ㎎/㎠, 약 0.095 ㎎/㎠, 또는 약 0.1 ㎎/㎠의 용량으로 투여된다.

[0107] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.025 ㎎/㎠, 약 0.02 ㎎/㎠, 약 0.015 ㎎/㎠, 약 0.01 ㎎/㎠, 약 0.005 ㎎/㎠, 약 0.002 ㎎/㎠, 약 0.001 ㎎/㎠, 약 0.0005 ㎎/㎠, 약 0.0002 ㎎/㎠, 또는 약 0.0001 ㎎/㎠의 용량으로 투여된다.

[0108] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.025 ㎎/㎠의 용량으로 투여된다.

[0109] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.02 ㎎/㎠의 용량으로 투여된다.

[0110] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.015 ㎎/㎠의 용량으로 투여된다.

[0111] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.01 ㎎/㎠의 용량으로 투여된다.

[0112] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.005 ㎎/㎠의 용량으로 투여된다.

[0113] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.002 ㎎/㎠의 용량으로 투여된다.

[0114] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.001 ㎎/㎠의 용량으로 투여된다.

[0115] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.0005 ㎎/㎠의 용량으로 투여된다.

[0116] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.0002 ㎎/㎠의 용량으로 투여된다.

[0117] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 약 0.0001 ㎎/㎠의 용량으로 투여된다.

[0118] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 약 0.01 ㎠ 내지 약 300 ㎠인 대상체의 환부에 투여된다.

[0119] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 약 0.01 ㎠ 내지 약 200 ㎠, 약 0.01 ㎠ 내지 약 100 ㎠, 약 0.01 ㎠ 내지 약 75 ㎠, 약 0.01 ㎠ 내지 약 50 ㎠, 또는 약 0.01 ㎠ 내지 약 25 ㎠인 대상체의 환부에 투여된다.

[0120] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 약 0.1 ㎠ 내지 약 300 ㎠, 약 0.1 ㎠ 내지 약 200 ㎠, 약 0.1 ㎠ 내지 약 100 ㎠, 약 0.1 ㎠ 내지 약 75 ㎠, 약 0.1 ㎠ 내지 약 50 ㎠, 또는 약 0.1 ㎠ 내지 약 25 ㎠인 대상체의 환부에 투여된다.

[0121] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 약 1 ㎠ 내지 약 300 ㎠, 약 1 ㎠ 내지 약 200 ㎠, 약 1 ㎠ 내지 약 100 ㎠, 약 1 ㎠ 내지 약 75 ㎠, 약 1 ㎠ 내지 약 50 ㎠, 또는 약 1 ㎠ 내지 약 25 ㎠인 대상체의 환부에 투여된다.

[0122] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 약 10 ㎠ 내지 약 300 ㎠, 약 10 ㎠ 내지 약 200 ㎠, 약 10 ㎠ 내지 약 100 ㎠, 약 10 ㎠ 내지 약 75 ㎠, 약 10 ㎠ 내지 약 50 ㎠, 또는 약 10 ㎠ 내지 약 25 ㎠인 대상체의 환부에 투여된다.

[0123] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 약 25 ㎠ 내지 약 300 ㎠, 약 25 ㎠ 내지 약 200 ㎠, 약 25 ㎠ 내지 약 100 ㎠, 약 25 ㎠ 내지 약 75 ㎠, 또는 약 25 ㎠ 내지 약 50 ㎠인 대상체의 환부에 투여된다.

[0124] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 환부가 약 25 ㎠ 내지 약 100 ㎠, 약 25 ㎠ 내지 약 90 ㎠, 약 25 ㎠ 내지 약 80 ㎠, 또는 약 25 ㎠ 내지 약 70 ㎠, 약 25 ㎠ 내지 약 60 ㎠, 약 25 ㎠ 내지 약 50 ㎠, 약 25 ㎠ 내지 약 40 ㎠, 또는 약 25 ㎠ 내지 약 30 ㎠인 대상체의 환부에 투여된다.

[0125] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 약 0.01 ㎠, 0.1 ㎠, 1 ㎠, 2 ㎠, 3 ㎠, 4 ㎠, 5 ㎠, 6 ㎠, 7 ㎠, 8 ㎠, 9 ㎠, 10 ㎠, 15 ㎠, 20 ㎠, 25 ㎠, 30 ㎠, 35 ㎠, 40 ㎠, 45 ㎠, 50 ㎠, 55 ㎠, 60 ㎠, 65 ㎠, 70 ㎠, 75 ㎠, 80 ㎠, 85 ㎠, 90 ㎠, 95 ㎠, 또는 100 ㎠인 대상체의 환부에 투여된다.

[0126] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 약 25 ㎠, 약 30 ㎠, 약 35 ㎠, 약 40㎠, 약 45 ㎠, 약 50 ㎠, 약 55 ㎠, 약 60 ㎠, 약 65 ㎠, 약 70 ㎠, 약 75 ㎠, 약 80 ㎠, 약 85 ㎠, 약 90 ㎠, 약 95 ㎠, 또는 약 100 ㎠인 대상체의 환부에 투여된다.

[0127] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 투여되고, 환부는 피부이다.

[0128] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 대상체의 환부에 투여되고, 피부의 환부는 두피, 이마, 팔뚝, 얼굴, 코, 귀, 눈꺼풀, 입술, 목, 팔, 손, 몸통, 다리, 및 발로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 부위에 위치된다.

[0129] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, 대상체는 하나를 초과하는 환부를 갖는다.

[0130] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, 두피, 이마, 팔뚝, 얼굴, 코, 귀, 눈꺼풀, 입술, 목, 팔, 손, 몸통, 다리, 및 발로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 부위에 위치된 하나를 초과하는 환부를 갖는다.

[0131] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 1주에 1회, 3일에 1회, 2일에 1회, 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 또는 1일 4회로 투여된다.

[0132] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 1일 1회 또는 1일 2회로 투여된다.

[0133] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 1일 1회로 투여된다.

[0134] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일, 21일, 22일, 23일, 24일, 25일, 26일, 27일, 28일, 29일, 30일, 31일, 32일, 33일, 34일, 35일, 36일, 37일, 38일, 39일, 40일, 41일, 42일, 43일, 44일, 45일, 46일, 47일, 48일, 49일, 50일, 51일, 52일, 53일, 54일, 55일, 56일, 57일, 58일, 59일 또는 60일 동안 투여된다.

[0135] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일 또는 21일 동안 투여된다.

[0136] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 또는 14일 동안 투여된다.

[0137] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 또는 7일 동안

투여된다.

[0138] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 1일, 2일, 3일, 4일 또는 5일 동안 투여된다.

[0139] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 1일 동안 투여된다.

[0140] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 2일 동안 투여된다.

[0141] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 3일 동안 투여된다.

[0142] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 4일 동안 투여된다.

[0143] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 5일 동안 투여된다.

[0144] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 1주당 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 또는 6일 동안 투여 된다.

[0145] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 1주당 2, 3, 4, 5, 또는 6일 동안 투여된다.

[0146] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 1주당 1일을 초과하는 동안 연속적으로 11일 1회 또는 2회 투여된 후, 그 주의 나머지 동안 투여가 중단된다.

[0147] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 격일로 1일 1회 또는 2회 투여된다.

[0148] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 3일, 4일, 5일, 6일 또는 7일마다 1일 1회 또는 2회 투여된다.

[0149] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 3일, 4일, 5일, 6일 또는 7일마다 연이어 2일 동안 1일 1회 또는 2회 투여된다.

[0150] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 4일, 5일, 6일 또는 7일마다 연이어 3일 동안 1일 1회 또는 2회 투여된다.

[0151] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 5일, 6일 또는 7일마다 연이어 4일 동안 1일 1회 또는 2회 투여된다.

[0152] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 광선 각화증이 완전히 치료될 때까지 투여된다.

[0153] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 광선 각화증이 완전히 치료될 때까지, 즉 광선 각화증이 대상체의 환부로부터 제거될 때까지 투여된다.

[0154] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01은 국소적으로 투여된다.

[0155] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01의 투여는 광선 각화증의 다른 치료와 비교하여 대상체에서 국부 피부 반응 또는 다른 불리한 부작용의 수 및/또는 중증도를 감소시킨다. 일 실시형태에서, 광선 각화증의 다른 치료는 인게놀 메부테이트의 국소 투여를 포함한다.

[0156] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, KX-01의 투여는 광선 각화증의 다른 치료와 비교하여 국부 피부 반응 또는 다른 불리한 부작용을 갖는 대상체의 수를 감소시킨다.

[0157] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, 국부 피부 반응은 수포형성, 농포형성, 미란, 궤양형성, 발적, 종창, 박피, 낙설, 단단한 혹, 건조증, 고름 및 물집형성으로부터 선택되는 군으로부터 선택된다.

[0158] 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대한 일 실시형태에서, 다른 부작용은 도포 부위 통증, 도포 부위 소양증, 도포 부위 자극, 도포 부위 종창, 도포 부위 작열감, 도포 부위 감염, 안와주위 부종, 비인두염, 오한, 인후염, 눈 처짐, 부은 눈, 저색소침착, 과색소침착, 및 두통으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

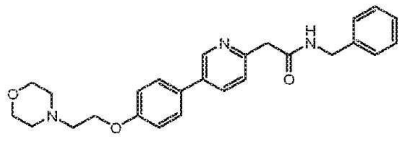
[0159] 일 측면에서, 본 출원은 적어도 부분적으로, 광선 각화증의 치료 및/또는 예방에서 사용 (예를 들어, 국소 사용)을 위한 KX-01에 관한 것이다. 일정 측면에서, KX-01은 본 명세서에 기술된 바와 같은, 용량, 투약 일정, 및/또는 이를 필요로 하는 대상체의 하나 이상의 환부에서 사용을 위한 것이다.

[0160] 일 측면에서, 본 출원은 적어도 부분적으로, 광선 각화증의 치료 및/또는 예방에서의 용도 (예를 들어, 국소 용

도)에 관한 것이다. 일정 측면에서, KX-01은 본 명세서에 기술된 바와 같은, 용량, 투약 일정, 및/또는 대상체의 하나 이상의 환부에서 사용된다.

[0161] 일 측면에서, 본 출원은 적어도 부분적으로, 광선 각화증의 치료 및/또는 예방을 위한 약물의 제조에서 KX-01의 용도에 관한 것이다. 일정 측면에서, KX-01은 본 명세서에 기술된 바와 같은, 용량, 투약 일정, 및/또는 대상체의 하나 이상의 환부에서 사용된다.

[0162] 달리 명확하게 표시하지 않으면, 용어 "KX-01" 및 "KX2-391"은 하기의 구조를 갖는 화합물의 염기 형태, 즉 "유리 염기"를 의미한다:

[0163] 

[0164] 용어 "KX-01 MSA"는 KX-01의 메실레이트 염, 즉 KX-01을 메탄 술폰산과 반응시켜 얻은 염 화합물을 의미한다.

[0165] 본 명세서에서 사용되는 "KX-01"은 또한 "KX01", "KX2-391", 또는 "KX-2-391"이라고도 할 수 있다.

[0166] KX-01, 및 이의 염, 예를 들어, KX-01 MSA, 및 그들의 제조는 PCT 특허 출원 공개 번호 WO 2008/082637, WO 2008/144045, 및 WO 2010/135429에 개시되어 있다. 이들 공개 공보는 그들 전문을 참조로 본 명세서에 편입시킨다.

[0167] 광선 각화증, 즉, "AK"는 자외선 광에 과도한 노출로 인해 초래되는 일반적인 전암성 피부 병태이다. AK는 흔히 얼굴, 목구멍, 목, 코, 이마, 귀, 또는 입술을 포함한, 머리부에 나타나는 거칠고, 건조한, 황갈색, 분홍색 또는 붉은색 반점 (병변)이다. AK는 또한 장기간, 강렬한 일광을 받은 다른 신체 부위, 예를 들어 손, 등, 및 몸통 및 다리의 다른 부분에 나타날 수도 있다.

[0168] 본 명세서에서 사용되는 용어 "몸통"은 팔, 다리 또는 머리가 아닌 대상체의 부분을 의미한다.

[0169] AK는 흰피부의, 중년 또는 노년 개체에서 가장 일반적이다. AK를 앓고 있는 대상체는 단일 병변 또는 다수 병변을 가질 수 있다. AK는 편평 세포 암종을 초래할 수 있다.

[0170] AK의 임상적 변이체는 고전적 (또는 일반), 비후성 (또는 과각화성), 위축성, 피각 수반 AK, 색소성 AK, 광선 입술염, 및 보웬양 AK를 포함한다. 달리 명확하게 표시하지 않으면, 본 명세서에 기술된 방법은 본 명세서에 열거된 것들을 포함하여, 모든 임상적 변이체에 적용가능하다.

[0171] AK를 위한 치료는 저온수술, 환부의 외과 절제술 및/또는 긁어냄, 광역학 요법, 및 스테로이트, 플루오로우라실, 디클로페낙, 이미퀴모드, 5-아미놀라에불린산 (Ameluz®)을 포함하는 국소 제제 (예를 들어, 크림, 겔, 팻치 등)를 포함한다.

[0172] AK에 대해 승인된 치료는 Picato (인게놀 메부테이트)®로서, 인게놀 메부테이트 (0.015% 또는 0.05%)를 함유하는 겔이다. 이러한 겔은 얼굴 또는 두피의 환부에 연속 3일 동안 1일 1회 (0.015%), 또는 몸통 또는 팔다리의 환부는 연속 2일 동안 1일 1회 (0.05%) 도포된다.

[0173] Picato (인게놀 메부테이트)®와 같은 다른 AK 치료의 사용과 연관된 피부 독성은 수포형성, 농포형성, 미란, 궤양형성, 발적, 종창, 박피, 낙설, 단단한 혹, 건조증, 고름 및 물집형성를 포함하는, 원치않는 부작용 또는 이상 반응, 즉 국부 피부 반응 (LSR)을 일으키는 것으로 알려져 있다. 다른 부작용은 도포 부위 통증, 도포 부위 소양증, 도포 부위 자극, 도포 부위 종창, 도포 부위 작열감, 도포 부위 감염, 안와주위 부종, 비인두염, 오한, 인후염, 눈 처짐, 부은 눈, 저색소침착, 과색소침착, 및 두통을 포함한다.

[0174] 본 명세서에서 사용되는 어구 "광선 각화증이 제거될 때까지"는 AK를 앓고 있는 대상체의 병변이 대상체의 치료된 면적으로부터 실질적으로 또는 완전히 사라지는 경우를 의미한다. 일 실시형태에서, 이러한 문맥에서 "실질적으로"는 대상체의 치료된 면적으로부터 사라지는 AK 병변의 50% 초과를 의미한다. 다른 실시형태에서, "실질적으로"는 대상체의 치료된 면적으로부터 사라지는 AK 병변의 60% 초과를 의미한다. 다른 실시형태에서, "실질적으로"는 대상체의 치료된 면적으로부터 사라지는 AK 병변의 70% 초과를 의미한다. 다른 실시형태에서, "실질적으로"는 대상체의 치료된 면적으로부터 사라지는 AK 병변의 80% 초과를 의미한다. 다른 실시형태에서, "실질적으로"는 대상체의 치료된 면적으로부터 사라지는 AK 병변의 90% 초과를 의미한다. 다른 실시형태에서, "실질적으로"는 대상체의 치료된 면적으로부터 사라지는 AK 병변의 95% 초과를 의미한다. 다른 실시형태에서, "실질

적으로"는 대상체의 치료된 면적으로부터 사라지는 AK 병변의 99% 초과를 의미한다.

[0175] 본 개시 내용의 전반에서 사용되는 단수형 "한", "및" 및 "그"는 달리 명확하게 문맥에서 진술하지 않으면 복수 참조를 포함한다. 따라서, 예를 들어 "한 방법"에 대한 언급은 다수의 이러한 방법들을 포함하고 "한 용량"에 대한 언급은 하나 이상의 용량 및 당업자에게 공지된 이의 등가물에 대한 참조 등을 포함한다.

[0176] 용어 "포함하는"은 그 방법이 열거된 요소들을 포함하지만, 다른 것들을 배제하지는 않는다는 것을 의미하고자 한다. 방법을 정의하기 위해 사용될 때 "본질적으로 이루어지는"은 의도하는 목적에 사용시 조합에 대한 임의의 본질적인 유의성의 다른 요소들을 배제함을 의미하는 것이다. 따라서, 본 명세서에 정의된 요소로 본질적으로 이루어지는 방법은 실질적인 방법의 단계들을 배제하지 않는다. "이루어지는"은 실질적인 방법의 단계 이상은 배제함을 의미하는 것이다. 각각의 이들 전환 용어에 의해 정의되는 실시형태는 본 출원의 범주 내이다.

[0177] 달리 명확하게 표시하지 않으면, 용어 "대략" 및 "약"은 동의어이다. 일 실시형태에서, "대략" 및 "약"은 언급된 양, 값, 또는 지속기간 ± 5%, ± 4.5%, ± 4%, ±3.5%, ±3%, ±2.5%, ±2%, ±1.75%, ±1.5%, ±1.25%, ±1%, ±0.9%, ±0.8%, ±0.7%, ±0.6%, ± 0.5% ±0.4%, ±0.3%, ±0.2%, ±0.1%, ±0.09%, ±0.08%, ±0.07%, ±0.06%, ±0.05%, ±0.04%, ±0.03%, ±0.02%, 또는 ±0.01%를 의미한다. 다른 실시형태에서, "대략" 및 "약"은 열거된 양, 값, 또는 지속기간 ±2.5%, ±2%, ±1.75%, ±1.5%, ±1.25%, ±1%, ±0.9%, ±0.8%, ±0.7%, ±0.6%, ± 0.5%를 의미한다. 또 다른 실시형태에서, "대략" 및 "약"은 열거된 양, 값, 또는 지속기간 ±1%를 의미한다. 또 다른 실시형태에서, "대략" 및 "약"은 열거된 양, 값, 또는 지속기간 ±0.5%를 의미한다. 또 다른 실시형태에서, "대략" 및 "약"은 열거된 양, 값, 또는 지속기간 ±0.1%를 의미한다.

[0178] 용어 "대상체"는 광선 각화증을 갖거나, 또는 광선 각화증이 발생될 위험성이 있는 임의의 생존 유기체를 포함한다. 일 실시형태에서, 용어 "대상체"는 광선 각화증을 갖거나, 또는 광선 각화증이 발생될 위험성이 있는 포유동물을 의미한다. 일 실시형태에서, 용어 대상체는 광선 각화증을 갖거나, 또는 광선 각화증이 발생될 위험성이 있는 인간을 의미한다. 용어 "환자"는 달리 명확하게 표시하지 않으면, "대상체"와 동의어를 의미한다.

[0179] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료적 유효량"은 식별된 질환 또는 병태, 예를 들어 AK를 치료하거나, 경감시키거나, 또는 예방시키거나, 또는 검출가능한 치료적 또는 억제적 효과를 나타내는, 약학제, 예를 들어, KX-01의 양을 의미한다. 그 효과는 당분야에 공지된 임의의 어세이 방법으로 검출할 수 있다. 대상체를 위한 정확한 유효량은 대상체의 체중, 크기 건강; 병태의 성질 및 정도; 및 투여에 선택된 치료제 또는 치료제의 조합에 따라 좌우될 것이다. 소정 상황에 대한 치료적 유효량은 임상의의 기술 및 판단 내에서 통상의 실험을 통해 결정될 수 있다.

[0180] 임의의 화합물의 경우, 치료적 유효량은 동물 모델, 일반적으로, 래트, 마우스, 토끼, 개 또는 돼지에서 추산될 수 있다. 동물 모델은 또한 적절한 농도 범위 및 투여 경로를 결정하는데 사용될 수 있다. 이후에 이러한 정보는 인간에게 유용한 용량 및 투여 경로를 결정하는데 사용될 수 있다. 치료적/예방적 효능 및 독성은 세포 배양 또는 실험 동물에서 표준 약학 절차, 예를 들어 ED_{50} (개체군의 50%에서 치료적으로 유효한 용량) 및 LD_{50} (개체군의 50%에게 치명적인 용량)을 통해 결정될 수 있다. 독성 및 치료 효과 간 용량 비율은 치료 지수이고, LD_{50}/ED_{50} 의 비율로서 표시될 수 있다. 용량은 대상체의 감도 및 적용되는 제형에 따라 그 범위 내에서 가변적일 수 있다.

[0181] 용량 및 투여는 충분한 수준의 활성 성분을 제공하거나 또는 바람직한 효과를 유지하도록 조정된다. 고려될 수 있는 인자들은 질환 상태의 중증도, 대상체의 질환 부위, 대상체의 전신 건강, 대상체의 연령, 체중 및 성별, 식이, 투여 시기 및 빈도, 약물 병용물(들), 반응 감도, 및 요법에 대한 내성/반응을 포함한다. KX-01은 반감기 및 청소율에 따라서 매일, 격일로, 3일 간격, 4일 간격, 5일 간격, 6일 간격 마다, 매주, 격주로, 또는 2주당 1회로 투여될 수 있다.

[0182] 본 명세서에 기술된 임의의 방법의 경우, KX-01은 국소적으로, 피내로, 상피내로, 잇몸내로, 안구내로, 코로, 눈으로, 피부관통으로, 치주로, 결막하로, 설하로, 경점막으로, 또는 귀로 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, KX-01은 국소적으로 투여될 수 있다.

[0183] 본 명세서에서 사용되는 모든 백분율 및 비율은 달리 표시하지 않으면 중량 기준이다.

[0184] 임의의 교차 참조되거나 또는 관련된 특허 또는 출원을 포함한 본 명세서에 인용된 모든 문헌은 명확하게 배제하거나 또는 달리 제한하지 않으면 그 전문을 참조로 본 명세서에 편입시킨다. 임의 문서의 인용은 본 명세서에 개시되거나 또는 청구된 임의의 주제와 관련된 종래 기술이라거나 또는 단독으로 또는 다른 임의의 참조 또는

참조들과 조합하여, 이러한 임의의 주제를 교시하거나, 시사하거나 또는개시한다는 것을 인정하는 것이 아니다. 더 나아가서, 이러한 문헌에서 용어의 임의의 정의 또는 의미가 참조로 편입시킨 문헌의 동일 용어의 임의의 정의 또는 의미와 상충되는 정도로, 본 문헌의 그 용어에 대해 지정된 정의 또는 의미를 통제한다.

[0185] 본 개시 내용의 특정한 실시형태가 예시되고 기술되었지만, 다양한 다른 변화 및 변형이 본 개시 내용의 범주 및 사조를 벗어나지 않고 만들어질 수 있다. 첨부된 청구항의 범주는 본 개시 내용의 범주 내에 있는 모든 이러한 변화 및 변형을 포함한다.

[0186] 본 출원의 다른 특성 및 장점은 상이한 실시예를 통해 명확해진다. 제공된 실시예는 본 출원을 실시하는데 유용한 상이한 성분 및 방법론을 예시한다.

[0187] 실시예는 청구된 출원을 제한하지 않는다. 본 개시 내용을 기반으로 당업자는 본 출원을 실시하는데 유용한 다른 성분 및 방법론을 확인하고 적용할 수 있다.

[0188] **실시예**

[0189] 2회 임상 실험 (실시예 1 및 2에 상술)을 수행하여 광선 각화증을 갖는 대상체에서 국소적으로 투여된 KX-01의 활성 및 안전성을 평가하였다. 이들 실험의 예비 데이타는 KX-01가 얼굴 및 두피, 및 팔뚝의 광선 각화증의 치료에서 임상적으로 관련된 활성을 입증한다고 시사하였다. 5일 동안 투여 시 KX-01은 제한된 전신 노출로 매우 양호한 안전성 프로파일을 갖는다. 국부 내성은 주로 경증 내지 중등도의 홍반 및 낙설로 이루어진 국부 피부 반응 (LSR)으로 매우 양호하게 나타난다. KX-01은 안전한 것으로 확인되었다.

[0190] **실시예 1** - 팔뚝에 3일 또는 5일 동안 국소적으로 투여된 KX-01의 1기 실험

[0191] KX-01의 1기, 단일-센터, 안전성, 내성 및 약동학 실험은 팔뚝 안쪽에 AK를 갖는 대상체에 대해 수행되었다. 이것은 미국의 단일 연구 센터에서 수행된 공개-표지, 비제어, 비임의추출의 순차적 그룹 임상 실험이었다. 실험의 1차 목표는 AK를 갖는 대상체에서 KX-01의 안전성, 내성 및 약동학을 평가하는 것이었다. 2차 목표는 AK를 갖는 대상체의 팔뚝 안쪽에 국소적으로 투여된 KX-01의 활성을 평가하는 것이었다.

[0192] 모든 포함 기준을 충족하고 배제 기준은 충족하지 않는 팔뚝 안쪽에 임상적으로 전형적인 AK 병변을 갖는 18세 이상의 성인 대상체가 순차적 코호트에 참여하였다.

[0193] 코호트 1, N=4, 연속 3일 동안 매일, 팔뚝 안쪽에 임상적으로 전형적인 4-8 부위의 AK 병변을 갖는 25 ㎠ 면적에 0.5 mg KX-01 국소 투여.

[0194] 코호트 2, N=10, 연속 3일 동안 매일, 팔뚝 안쪽에 임상적으로 전형적인 8-16 부위의 AK 병변을 갖는 100 ㎠ 면적에 2.0 mg KX-01 국소 투여.

[0195] 코호트 3, N=8, 연속 5일 동안 매일, 팔뚝 안쪽의 임상적으로 전형적인 4-8 부위의 AK 병변을 갖는 25 ㎠ 면적에 0.5 mg KX-01 국소 투여.

[0196] 코호트 4, N=8, 연속 5일 동안 매일, 팔뚝 안쪽의 임상적으로 전형적인 8-16 부위의 AK 병변을 갖는 100 ㎠ 면적에 2.0 mg KX-01 국소 투여.

[0197] KX-01은 실험일에 국소적으로 투여되었다. 모든 대상체는 기준일 및 치료 동안 사전 결정된 시점 및 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 17, 31 및 45일의 추적검사 시에 LSR, AE, 생명 징후, 임상 실험실 검사, ECG, 및 신체 검사를 포함하여, 안전성 및 내성에 대해 모니터링되었다. AK 병변 계측치는 4, 10, 17, 31, 및 45일의 기준시에 기록되었다. 치료 면적의 표준 사진촬영을 수행하였다. 약동학을 위한 혈장 샘플은 1-8일에 사전계획된 시점에 채혈되었다.

[0198] LSR (홍반, 박피/낙설, 가피, 종창, 수포형성/농포형성, 미란/궤양형성)은 프로토콜에 따라서 4-점 척도를 사용해 조사자 또는 숙련된 지명자가 평가하였다. 치료 면적의 자극과 관련된 증상 (침통/작열통, 소양증)의 대상체 평가는 4-점 척도로 수행되었다 (0=없음, 1=경증, 2=중등도, 3=중증). 대상체는 LSR의 평가 전 각 실험 방문시 자발적으로 기록된 AE에 대해 질문 받았다. LSR 및 AE는 별도로 기록되었다. 모든 LSR은 해소 또는 안정화가 뒤따라야했다.

[0199] 총 30명의 대상체가 참여하여 29명의 대상체가 실험을 완료하였다. 대상체 개체군은 19명 남성 및 11명 여성 대상체로 이루어졌다. 전반적인 평균 연령은 63.1세였고 평균 체중은 194.9파운드였다. 1명 대상체를 제외하고 모두 백인이었다. 모두 비히스패닉 또는 비라틴계 인종이었다. 코호트의 인구통계 및 기본 특징은 표 1에 요약되

어 있다.

표 1. 대상체의 인구통계 및 기본 특징

인구통계 및 기본 특징	코호트 1 (N=4) 0.5 mg KX-01 / 25 cm^2 QD x 3 일	코호트 2 (N=10) 2 mg KX-01 / 100 cm^2 QD x 3 일	코호트 3 (N=8) 0.5 mg KX-01 / 25 cm^2 QD x 5 일	코호트 4 (N=8) 2 mg KX-01 / 100 cm^2 QD x 5 일
평균 연령 (세)	63.0	61.8	63.0	64.9
성별 (M/F)	3/1	6/4	5/3	5/3
인종 백인 기타	 4 0	 9 1	 8 0	 8 0
평균 체중 (lbs)	200.8	180.2	215.0	190.3
기본 AK 병변의 수 - 중간치 (범위)	5.0 (4-5)	11.5 (8-16)	6.0 (5-6)	11.0 (10-16)

M=남성; F=여성

[0200]

[0201] 국부 내성은 허용가능하였다. 모든 30명 대상체는 조사자가 평가한 바와 같은 LSR이 존재하였다. 일반적으로, LSR은 2일에 나타나서, 3일 치료 코호트 (코호트 1 및 2)의 경우는 대략 5일경에 그리고 5일 치료 코호트 (코호트 3 및 4)의 경우 대략 10일경에 최고치가 되는 경향을 보인 후에, 기준치로 복귀하거나 또는 기준치에 가까워졌다. 임의 범주에서 4의 LSR 점수를 갖는 대상체는 없었다. 수포 또는 농포를 갖는 대상체는 없었다. 15명의 대상체는 45일에 1점 또는 2점의 홍반 및/또는 박피/낙설을 가졌고 해소되거나 안정화가 뒤따랐다. 최대 LSR은 표 2에 범주 및 코호트에 따라 표시되어 있다.

[0202] 대상체는 모든 방문 시에 도포 부위에서 특히 침통, 작열통 및 소양증에 대해 조사되었다. 각 증상에 대한 최대 점수는 표 2에 요약되어 있다. 일반적으로, 증상은 2일 정도로 초기에 발생되어서, 8일-10일에 중증도 및 발생률이 최고치가 되어 45일까지 해소되었다. 경증 내지 중등도 증상을 갖는 2명 대상체 (코호트 2의 1명 및 코호트 4의 1명)는 해소되거나 또는 안정화되었다. 17일에 중증 소양증을 갖는 코호트 3의 1명 대상체는 부차적인 약물을 요구하지 않고 31일에 다음 방문 시 경증도로 감소되었다.

표 2. LSR 범주 및 코호트에 따른 최대 LSR 점수를 갖는 대상체의 수 (%)

LSR	코호트 1 (N=4) 0.5 mg KX-01 25 cm^2 QD x 3 일				코호트 2 (N=10) 2 mg KX-01 100 cm^2 QD x 3 일				코호트 3 (N=8) 0.5 mg KX-01 25 cm^2 QD x 5 일				코호트 4 (N=8) 2 mg KX-01 100 cm^2 QD x 5 일			
최대 점수	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
조사자가 평가한 Max LSR 점수																				
홍반	0	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)	0	0	6 (60%)	2 (20%)	2 (20%)	0	0	2 (25%)	4 (50%)	2 (25%)	0	0	2 (25%)	4 (50%)	2 (25%)	0
박피/낙설	0	3 (75%)	0	1 (25%)	0	1 (10%)	2 (20%)	1 (10%)	6 (60%)	0	0	2 (25%)	2 (25%)	4 (50%)	0	0	2 (25%)	4 (50%)	2 (25%)	0
가피	4 (100%)	0	0	0	0	5 (50%)	5 (50%)	0	0	0	1 (13%)	7 (88%)	0	0	0	4 (50%)	4 (50%)	0	0	0
홍창	4 (100%)	0	0	0	0	8 (80%)	2 (20%)	0	0	0	4 (50%)	1 (13%)	0	3 (38%)	0	1 (13%)	6 (75%)	1 (13%)	0	0
수포/농포	4 (100%)	0	0	0	0	10 (100%)	0	0	0	0	8 (100%)	0	0	0	0	8 (100%)	0	0	0	0
미란/궤양	4 (100%)	0	0	0	0	10 (100%)	0	0	0	0	8 (100%)	0	0	0	0	7 (88%)	1 (13%)	0	0	0
대상체가 평가한 Max LSR 점수																				
침통	3 (75%)	1 (25%)	0	0		8 (80%)	2 (20%)	0	0		6 (75%)	1 (13%)	1 (13%)	0		5 (63%)	3 (38%)	0	0	
작열통	4 (100%)	0	0	0		6 (60%)	3 (30%)	1 (10%)	0		4 (50%)	3 (38%)	1 (13%)	0		4 (50%)	4 (50%)	0	0	
소양증	3 (75%)	1 (25%)	0	0		4 (40%)	6 (60%)	0	0		2 (25%)	4 (50%)	1 (13%)	1 (13%)		0	4 (50%)	4 (50%)	0	

LSR = 국부 피부 반응; Max=최대

LSR 의 조사자 평가, 5-점 척도 LSR 점수: 0=없음, 1=최소, 2=경증, 3=중등도, 4=중증.

LSR 의 대상체 평가, 4-점 척도 LSR 점수: 0=없음, 1=경증, 2=중등도, 3=중증.

[0203]

[0204] LSR의 사후 분석으로서, 종합 점수는 각 평가 방문시 조사자가 결정하는 각 대상체에 대한 5 LSR 범주의 점수를 첨가하여 계산하였다. 가능한 종합 점수의 범위는 0-24이다. 도 1은 코호트에 의한 시간 경과에 따른 평균 종합 점수를 나타낸다.

[0205] 30명 대상체 중 4명이 10가지 치료에 의해 발생된 이상 사례 (TEAE)를 보고하였다. 모든 TEAE는 경증 내지 중등도였고, 제공시 치료에 대해 반응하였다. TEAE는 코호트 1의 경우에 보고되었다. 코호트 2의 1명 대상체는 38일-44일 경에 경증 상기도 감염이 있었는데, 이것은 실험 약물과 관련된 것이 아니었다. 코호트 3의 1명 대상체는 2일에 두통, 4-5일에 등의 통증, 및 6-14일에 요로 감염이 있었고, 이들 AE는 AE는 경증이었으며 아마도 실험 약물과 관련된 것으로 여겨졌다. 같은 대상체는 16-49일에 경도 관절통이 있었고, 16-49일에는 중증도의 골관절염, 그리고 43일-44일에 골관절염의 치료를 위한 혈소판-풍부 혈장의 주사로 인산 중등도 통증이 있었는데 이것은 실험 약물과 관련없는 것으로 간주되었다. 코호트 4에서 1명 대상체는 3-25일에 중등도의 기저 세포 암종이 치료 면적이 아닌 부위에 존재하였고, 이것은 실험 약물과 관련없는 것으로 간주하였으며, 외과적으로 제거하였다. 다른 대상체는 중등도 근력 약화 및 근염이 보고되었는데, 이것은 실험 약물과 관련없지만, 고지혈증으로 인해 섭취한 페노피브레이트와 관련있었다. 페노피브레이트는 중단하였다. 추적 조사시, 근력 약화는 해소되었

고 근염은 개선되었지만 여전히 진행중이었다.

[0206] 이 실험에서 심각한 이상 사례 (SAE) 또는 사망은 존재하지 않았다. 이상 사례로 인해 치료 또는 추적 조사를 중단한 사람은 없었다. 코호트 2의 1명 대상체는 실험 약물 도포 1일 후 개인 사유로 동의를 철회하였다.

[0207] 임상 활성:

[0208] 모든 4개 코호트는 시간 경과에 따라 평균 기준 AK 병변 계측치의 감소를 보였고 일부 환자는 45일에 완전한 제거가 입증되었다 (표 3).

표 3. KX01-AK-01-US 의 경우에, 코호트에 따른 완전/부분 제거 및 방문 및 코호트에 따른 AK 병변 계측치의 중간치 (범위)의 요약

활성	코호트 1 (N=4) 0.5 mg KX-01 25 cm^2 QD x 3 일	코호트 2 (N=10) 2 mg KX-01 100 cm^2 QD x 3 일	코호트 3 (N=8) 0.5 mg KX-01 25 cm^2 QD x 5 일	코호트 4 (N=8) 2 mg KX-01 100 cm^2 QD x 5 일
45 일에 완전 제거 [a]	1/4 (25%)	0/10	4/8 (50%)	1/8 (13%)
45 일에 부분 제거 [b]	2/4 (50%)	3/10 (30%)	5/8 (63%)	4/8 (50%)
코호트에 따른 방문 시 AK 병변 계측치의 중간치 (Min, Max)의 요약				
1 일 (기준)	5.0 (4, 5)	11.5 (8, 16)	6.0 (5, 6)	11.0 (10, 16)
4 일	5.0 (4, 5)	9.0 (6, 16)	수행않함	수행않함
10 일	5.0 (4, 5)	7.0 (6, 11)	5.0 (5, 6)	10.0 (10, 10)
17 일	4.5 (3, 5)	7.0 (5, 15)	5.0 (4, 6)	10.0 (10, 11)
31 일	3.5 (1, 5)	7.0 (1, 15)	1.0 (0, 6)	6.0 (0, 11)
45 일	2.5 (0, 4)	4.0 (1, 10)	0.5 (0, 4)	4.5 (0, 12)

a 완전 제거 - 기준과 비교하여 45 일에 AK 병변의 100% 감소.

[0209] b 부분 제거 – 기준과 비교하여 45 일에 AK 병변의 ≥75% 감소.

[0210] 이 실험은 AK 치료를 위해 국소적으로 투여되는 KX-01의 임상 활성에 대한 예비 증거를 제공하였다. 이 데이타는 또한 5일 동안 치료된 대상체에 대한 AK의 보다 높은 비율의 완전 및 부분 제거로 확인된 바와 같이 5일 용법이 3일 용법보다 더 나은 활성을 제공할 수 있다는 것을 시사한다. 국부 피부 반응은 주로 사실상 경증으로 나타났다. 이 실험으로 얻은 안전성 및 활성 결과는 더 많은 다센터 실험으로 진행하기 위한 추진력을 제공하였다.

[0211] **실시예 2a** - 얼굴 또는 두피에 국소 투여되는 KX-01의 2a기 실험

[0212] 얼굴 또는 두피 상에 AK를 갖는 대상체에서 국소 투여되는 KX-01의 진행중인 2a기, 개방-표지, 다센터, 활성 및 안전성 실험이 본 명세서에 기술된다. 주요 목표는 57일에 100% 제거로서 정의되는, 완전 반응율을 결정하여 AK를 갖는 대상체에서 얼굴 또는 두피에 국소 투여되는 KX-01의 활성을 평가하는 것이다. 2차 목표는 기준선으로부터 AK 병변 계측의 감소를 기반으로 1-57일 동안 국소적으로 투여된 KX-01의 활성을 평가하고, 안전성 및 내성 및 약동학을 평가하고, 얼굴 또는 두피 상에 AK를 갖는 대상체에서의 활성 및 안전성 관점에서 용량 용법 (5-일 치료 대 3-일 치료)을 대조하는 것이다. 이러한 비통제, 비임의추출 실험은 미국의 16개 조사 현장에서 수행되고 있다. 등록은 각각 대략 80명 대상체의 2개 코호트에 대해 순차적이다. 등록은 코호트 1을 마감하고 코호트 2가 진행된다. 2개 치료 코호트를 하기에 요약한다:

[0213] 코호트 1: 연속 5일 동안 4-8 부위의 임상적으로 전형적인 AK 병변을 갖는 25 ㎠의 인접 치료 영역에 국소 투여되는 0.5 ㎎ KX-01

[0214] 코호트 2: 연속 3일 동안 4-8 부위의 임상적으로 전형적인 AK 병변을 갖는 25 ㎠의 인접 치료 영역에 국소 투여되는 0.5 ㎎ KX-01

[0215] 0.5 ㎎ KX-01은 치료 일에 현장 직원에 의해 얼굴 또는 두피 상의 25 ㎠ 영역에 국소적으로 투여된다. 모든 대상체는 치료 동안 사전 정해진 시점에서 기준점에 그리고 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 8일, 15일, 29일 및 57일에 추적 검사시에 LSR, 과색소침착, 저색소침착, 흉터, AE, 생명 징후, 임상 실험실 검사, ECG, 및 신체 검사를 포함하여 안전성 및 내성에 대해 모니터링된다. AK 병변 계측치는 기준점, 8일, 15일, 29일, 및 57일에 기록된다. 57일에 AK의 완전한 제거를 달성한 개체는 재발 추적 조사 기간 동안 57일 이후 3개월, 6개월, 9개월 및 12개월에 AK 병변 계측, LSR 및 AE에 대해 추적조사될 것이다. 치료 영역의 표준 사진 촬영은 기준점, 8일 및 57일에 수행한다. 혈장 샘플은 코호트 1의 경우 1일 및 5일, 코호트 2의 경우 1일 및 3일에 사전 계획된 시점에 채혈되고 있다.

[0216] LSR (홍반, 박피/낙설, 가피, 종창, 수포형성/농포형성, 미란/궤양형성)은 프로토콜-정의 LSR 등급 기준을 기반으로 0 (존재하지 않음) 내지 4 (최악)의 등급 척도를 사용해 조사자 또는 숙련된 피지명자가 평가한다. 과색소

침착, 저색소침착 및 흉터의 존재 또는 부재가 또한 평가된다. LSR로서 분류되지 않는 도포 부위 반응은 AE로서 기록된다. 대상체는 LSR의 평가 이전에 각 실험 방문 시 자발적으로 기록한 AE에 대해 질문받는다. LSR 및 AE는 개별적으로 기록된다. 치료 영역 내 모든 LSR, 색소침착, 및 흉터는 해소 또는 안정화가 뒤따르게 될 것이다.

[0217] 82명의 적격한 대상체가 코호트 1에 등록된다. 대상체의 인구통계 및 기본 특징은 표 4에 표시된다. 57일 전까지 중단은 없었다. 이 실험이 진행됨에 따라서, 제시된 데이타는 예비로 간주된다. 코호트 2 (3-일 투약)의 데이타는 아직 입수가능하지 않다.

표 4. 코호트 1 의 대상체의 인구통계 및 기본 특징

인구통계 및 기본 특징	코호트 1 (N=82) 0.5 mg KX-01, 25 cm^2 QD x 5 일
평균 연령 (세)	69.0
성별: 남성/여성	74/8
인종 – 백인	82
민족 – 히스패닉 또는 라틴계/비히스패닉 또는 라틴계	2/80
피부 유형 I/II/III/IV/V/VI	11/37/26/7/1/0
기준시 AK 병변 계측 – 중간치 (Min, Max)	6.0 (4, 8)
평균 체중 (파운드)	194.07

[0218]

[0219] 57일 방문한 67명 대상체 중에서, 7명은 실험 전반에서 치료 영역에 LSR을 갖지 않았다. 대부분의 대상체는 홍반 (60/67, 90%) 및 박피/낙설 (47/67, 70%)을 갖는 것으로 확인되었다. 이들 LSR의 대부분은 1점 및 2점으로 채점되었다. 가피가26명/67명 (39%) 대상체에서 관찰되었고 대체로 1점으로 채첨되었다. 종창은 14명/67명 (21%) 대상체에서 보고되었다. 모든 종창은 1명은 2점으로 채점되고 다른 1명은 3점으로 채점된 2명 대상체를 제외하고 모든 종창은 1점으로 채점되었다. 3명 대상체는 수포형성/농포형성을 가졌고 9명 대상체는 미란/궤양형성을 가졌다. LSR은 일반적으로 3일부터 관찰가능하였고 5일 및 8일까지 최대 점수에 도달한 후에 29일 및 57일까지 기준점까지 또는 그에 근접하게 감소되었다. LSR을 갖는 60명 대상체 중에서, 8명 대상체를 제외한 전부는 57일에 기준점으로 되돌아왔다. 이들 8명 대상체는 1 또는 2점의 홍반, 박피/낙설, 및/또는 1점의 가피를 가졌고, 해소 또는 안정화까지 조사자가 추적조사하였다.

[0220] 이러한 실험 KX01-AK-002에 의한 국부 피부 반응 (LSR)의 상세한 요약을 하기 표 5에 제공한다.

표 5. 코호트 1 의 방문 평가 세트에 의한 국부 피부 반응의 요약

방문 등급	**홍반**	**박피/ 낙설**	**가피**	**종창**	**수포형성/ 농포형성**	**미란/궤양형성**
1 일, n (%)						
0	56/67 (84)	55/67 (82)	62/67 (93)	67/67 (100)	67/67 (100)	67/67 (100)
1	11/67 (16)	12/67 (18)	5/67 (7)	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
2 일, n (%)						
0	44/67 (66)	51/67 (76)	64/67 (96)	67/67 (100)	67/67 (100)	67/67 (100)
1	20/67 (30)	15/67 (22)	2/67 (3)	0	0	0
2	3/67 (4)	1/67 (1)	1/67 (1)	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
3 일, n (%)						

[0221]

0	32/67 (48)	46/67 (69)	63/67 (94)	67/67 (100)	67/67 (100)	66/67 (99)
1	24/67 (36)	14/67 (21)	3/67 (4)	0	0	1/67 (1)
2	10/67 (15)	5/67 (7)	1/67 (1)	0	0	0
3	1/67 (1)	2/67 (3)	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
4 일, n (%)						
0	19/67 (28)	43/67 (64)	61/67 (91)	65/67 (97)	66/67 (99)	65/67 (97)
1	26/67 (39)	16/67 (24)	4/67 (6)	2/67 (3)	1/67 (1)	2/67 (3)
2	17/67 (25)	5/67 (7)	2/67 (3)	0	0	0
3	5/67 (7)	3/67 (4)	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
5 일, n (%)						
0	12/67 (18)	35/67 (52)	56/67 (84)	58/67 (87)	65/67 (97)	61/67 (91)
1	19/67 (28)	21/67 (31)	9/67 (13)	7/67 (10)	2/67 (3)	6/67 (9)
2	27/67 (40)	9/67 (13)	2/67 (3)	1/67 (1)	0	0
3	9/67 (13)	2/67 (3)	0	1/67 (1)	0	0
4	0	0	0	0	0	0
8 일, n (%)						
0	14/67 (21)	26/67 (39)	51/67 (76)	64/67 (96)	67/67 (100)	65/67 (97)
1	24/67 (36)	18/67 (27)	15/67 (22)	3/67 (4)	0	1/67 (1)
2	25/67 (37)	15/67 (22)	1/67 (1)	0	0	1/67 (1)
3	4/67 (6)	8/67 (12)	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
15 일, n (%)						
0	27/67 (40)	39/67 (58)	63/67 (94)	67/67 (100)	67/67 (100)	66/67 (99)
1	25/67 (37)	14/67 (21)	4/67 (6)	0	0	1/67 (1)
2	13/67 (19)	9/67 (13)	0	0	0	0
3	2/67 (3)	5/67 (7)	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
29 일, n (%)						
0	45/67 (67)	51/67 (76)	65/67 (97)	66/67 (99)	67/67 (100)	67/67 (100)
1	18/67 (27)	13/67 (19)	2/67 (3)	1/67 (1)	0	0
2	4/67 (6)	2/67 (3)	0	0	0	0
3	0	1/67 (1)	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
57 일, n (%)						
0	53/67 (79)	57/67 (85)	63/67 (94)	67/67 (100)	67/67 (100)	67/67 (100)
1	12/67 (18)	10/67 (15)	4/67 (6)	0	0	0
2	2/67 (3)	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0

주 1: 코호트 1=25 cm^2 치료 영역 /연속 5 일 치료 /0.5 mg KX-01 국소 투여.
2: 데이터는 특별한 발견이 있는 대상체의 수/각 방문시 평가된 대상체의 수로 표시됨.
계산된 백분율은 괄호 안에 표시함.

[0222]

[0223] 표 6은 최대 투약후 LSR 점수 및 얼굴 및 두피의 AK 치료를 위해 조합된 Picato (인게놀 메부테이트)® 3기 등록 실험에서 경험한 최대 LSR 점수를 표시한다. 이 데이타는 국소적으로 투여된 KX-01에 의한 5일 치료가 Picato (인게놀 메부테이트)®에 대해 보고된 것과 비교하여 보다 양성의 국부 안전성 프로파일을 갖는다는 것을 시사한다.

표 6. Picato (인게놀 메부테이트)®에 대한 기준점 이후 최대 국부 피부 반응의 단계별 요약

국부 피부 반응	등급	Pep005 겔 0.015%[a] N=274	KX-01[b] N=67
홍반	0	1 (<1%)	7 (10%)
	1	25 (9%)	16 (24%)
	2	56 (20%)	32 (48%)
	3	125 (46%)	12 (18%)
	4	66 (24%)	0 (0%)
박피/낙설	0	7 (3%)	20 (30%)
	1	52 (19%)	14 (21%)
	2	91 (33%)	20 (30%)
	3	98 (36%)	13 (19%)
	4	25 (9%)	0 (0%)
가피	0	44 (16%)	41 (61%)
	1	85 (31%)	20 (30%)
	2	64 (23%)	6 (9%)
	3	64 (23%)	0 (0%)
	4	16 (6%)	0 (0%)
종창	0	56 (20%)	53 (79%)
	1	88 (32%)	12 (18%)
	2	67 (25%)	1 (1%)
	3	48 (18%)	1 (1%)
	4	14 (5%)	0 (0%)
수포형성/농포형성	0	119 (43%)	64 (96%)
	1	36 (13%)	3 (4%)
	2	53 (19%)	0 (0%)
	3	50 (18%)	0 (0%)
	4	15 (6%)	0 (0%)
미란/궤양형성	0	186 (68%)	57 (85%)
	1	55 (20%)	9 (13%)
	2	26 (10%)	1 (1%)
	3	5 (2%)	0 (0%)
	4	1 (<1%)	0 (0%)

a 출처: NDA 202833; 통계적 고찰 및 평가 Pep005 (인게놀 메부테이트) 겔, 0.015%; 표 9.
b 값은 그들의 최대 기준점후 LSR 등급에 따라 분류된, 평가가능한 세트의 대상체 수이다. 백분율은 대상체의 수를 기반으로 한다.

[0224]

[0225] LSR의 사후 분석으로서, 종합 점수는 각 평가 방문시 각 대상체에 대한 6개 LSR 범주의 점수를 첨가하여 계산되었다. 가능한 종합 점수의 범위는 0-24이다. 도 2는 코호트 1에서 시간 경과에 따른 평균 종합 점수를 나타낸다.

[0226] 코호트 1에 등록된 모든 82명 대상체가 AE 분석에 포함되었다. 코호트 1의 82명 대상체 중 26명은 총 54 TEAE가 보고되었다. 모든 TEAE는 SAE로서 보고된 소장 폐색의 1명 중증 사례 (하기에서 논의)를 제외하고 경증 내지 중등도였다. 7명 대상체는 KX-01과 관련된 것으로 여겨지는 12개 TEAE가 보고되었다. 1명의 경증 압통, 2명의 경증 침통, 및 3명의 경증 소양증을 포함한 6명의 도포 부위 반응 사례가 존재하였다. 다른 치료 관련 AE는 경증 현기증의 2명 사례, 1명의 치료 영역 근처 모발 색상의 경증 암화 및 1명의 경증 두통이었다. 22일에 58 IU/mL의 기준점에서 61 IU/mL로의 "상승된 알라닌 트랜스아미나제의 악화" 사례가 존재하였다. 치료 영역 근처에서 경증 결막염 사례가 4일에 보고되어 5일까지 지속되었다. 이 대상체는 콘텍트 렌즈의 사용으로 인해 눈에서 단지 점액 분비가 존재했다고 명확히 하였다. 연관된 발적, 가려움, 통증 또는 종창은 없었고, KX-01이 눈으로 들어가지 않았다.

[0227] 2명 대상체에서 발생한 3 SAE가 존재하였는데, 어떠한 것도 실험 약물과 관련된 것으로 간주되지 않았다. 모든 SAE는 입원이 요구되었다. 1명 대상체는 84세 남성 대상체였는데 56일에 소장 폐색, 67일에 양성 전립선 비대 (BPH)에 대한 전립선 경요도 절제술, 및 72일에 수술후 심장 허혈이 있었다. 그는 이후에 회복되었다. 다른 대상체는 17일에 BPH에 대한 TURP로 입원한 67세 백인 남성이었다. 그는 무사히 회복되었다.

[0228] 실험 약물과 관련없는 1명의 암 사례가 존재하였는데, 3일에 치료 영역이 아닌 곳에 편평 세포 암종을 갖는 것으로 진단받은 61세 남성으로, 이후에 절제되었다. 이 AE는 심각한 것으로 간주되지 않았다.

[0229] 등록된 대상체 중에서, 67명이 57일 방문에 도달하였다. 67명 대상체 중 24명 (36%, 95% CI (신뢰 구간): 24%-47%)은 57일에 치료 영역 내 AK 병변의 100% 제거로서 정의되는 1차 종료점을 획득하였다. 그들 얼굴에 치료를 받은 35명 대상체 중에서, 15명 (43%, 95% CI: 26%-59%)이 100% 제거를 획득한데 반해서, 그들 두피 상에 치료를 받은 32명 대상체 중 9명 (28%, 95% CI: 13%-44%)이 100% 제거를 획득하였다.

[0230] 67명 대상체 중 34명 (51%, 95% CI: 39%-63%)은 기준점과 비교하여 57일에 AK 병변의 적어도 75% 감소를 가졌고; 얼굴에 치료 받은 21명/35명 (60%, 95% CI: 44%-76%) 및 두피에 치료받은 13명/32명 (41%, 95% CI: 24%-58%)이었다. 이들 데이타는 표 7에 요약되어 있다.

표 7. 57 일에 제거율의 분석 – 코호트 1 의 평가가능한 세트

제거율 (a)	치료 영역	57 일에 명시된 제거율을 갖는 대상체의 수	57 일에 대상체의 총 수	이항 비율	윌드 95% 신뢰 하한	윌드 95% 신뢰 상한
100%	얼굴	15	35	0.43	0.26	0.59
	두피	9	32	0.28	0.13	0.44
	전체	24	67	0.36	0.24	0.47
>=75%	얼굴	21	35	0.60	0.44	0.76
	두피	13	32	0.41	0.24	0.58
	전체	34	67	0.51	0.39	0.63

주 1: 데이터 컷오프 일자는 12OCT2016 이다.
2: 코호트 1=25 cm^2 치료 영역 /연속 5 치료일 /0.5 mg KX-01 국소 투여.
(a) 제거율은 1 일 방문시 평가에 대해 계산된다.

[0231]

[0232] AK 병변 계측치의 감소 관점에서 KX-01의 활성은 표 8에 요약되어 있다. 57일 관찰 기간 동안, 중간 병변 계측치가 6.0에서 2.0으로 점진적으로 하락하였다.

표 8. 코호트 1 의 방문시 AK 병변 계측치의 요약, KX01-AK-002

AK 병변 계측치	1 일	8 일	15 일	29 일	57 일
N	67	60[a]	63[a]	67	67
중간치	6.0	5.0	4.0	2.0	2.0
Min, Max	4, 8	0, 10	0, 9	0, 8	0, 9

[0233]

[0234] 5일 동안 1일 1회 국소적으로 투여된 KX-01은 안전하고 충분히 내성인 것으로 나타났다. 소수의 치료-관련 이상 사례가 있었으나 치료-관련 중증 또는 심각한 이상 사례는 없었다.

[0235] KX-01의 5-일 투약 용법은 홍반 및 박피/낙설로 주로 이루어진 경미하고 가역적인 LSR과 연관되었다. 이 실험에서, 등급 4 LSR은 KX-01에 의한 치료 5일 후에 관찰되지 않았다.

[0236] 예비 결과 (실시예 1, 실시예 2a, 및 실시예 2b)는 최대 5일 동안 1일 1회 국소 투여된 KX-01이 얼굴과 두피 둘 모두를 비롯하여, 팔뚝 안쪽의 AK이 치료에서 임상적으로 관련된 활성을 입증하였음을 의미한다. 데이타는 KX-01의 5-일 용법이 3-일 용법보다 더 큰 활성을 갖는다는 것을 시사한다.

[0237] Picato (인게놀 메부테이트)®에 대해 공개된 것과 결과의 교차-실험 표는 국소 투여되는 KX-01의 5-일 치료 용법의 활성이 Picato (인게놀 메부테이트)® 3기 실험에서 관찰된 것과 비슷하다는 것을 시사한다 (표 9).

표 9. 완전한 제거율의 교차-실험 표 – KX-01 및 Picato (인게놀 메부테이트)®

	KX-01 3-일 국소 용법 [a]	KX-01 5-일 국소 용법 [a]	Picato 겔 [b]	Picato 겔 [b]
해부학적 부위				
팔 (25 cm^2 영역)	1/4 (25%)	4/8 (50%)	*실험 3* 22/84 (26%)	*실험 4* 27/59 (46%)
얼굴	TBD	15/35 (43%)	*실험 1* 46/109 (42%)	*실험 2* 58/111 (52%)
두피	TBD	9/32 (28%)	*실험 1* 4/26 (15%)	*실험 2* 9/31 (29%)

a 실험 KX01-AK-01-US 및 KX01-AK-002, 데이터 컷오프 일자는 12 Oct 2016 이다.
b Picato (인게놀 메부테이트)® 처방 정보, 2016 년 9 월.

[0238]

[0239] KX-01에 의한 최대 연속 5일의 치료에 따른 약동학 결과는 대부분의 대상체에서 제한된 약물 축적 및 낮은 전신 노출 (<1 ng/mL)을 보였다. 데이타는 KX-91에 의한 5일 국소 치료가 최적 활성 및 안전성을 갖는다는 것을 시사한다.

[0240] **실시예 2b** - 얼굴 또는 두피에 국소 투여되는 KX-01의 2a기 실험

[0241] 실시예 2a에 기술된 2a기 시험은 각각 다음의 2개 코호트에 등록된 84명의 적격 대상체에 의해 완료되었는데, 한 코호트는 연속 5일 동안 치료가 수행되었고, 나머지 코호트는 연속 3일 동안 치료가 수행되었다. 결과는 하기 및 도 5에 기술되어 있다.

표 10. 치료 후 57 일에 2 코호트에서 AK 제거

코호트	57 일에 AK 의 제거율	반응자 /총수 (%)		
		얼굴	두피	전체
5 일	100%	23/44 (52%)	13/40 (33%)	36/84 (43%)
	≥ 75%	29/44 (66%)	18/40 (45%)	47/84 (56%)
3 일	100%	20/66 (30%)	7/18 (39%)	27/84 (32%)
	≥ 75%	35/66 (53%)	9/18 (50%)	44/84 (52%)

[0242]

표 11. Picato (인게놀 메부테이트)®에 대한 기준점 후 최대 국부 피부 반응의 단계별 요약

국부 피부 반응	등급	Pep005 겔 0.015%[a] N=274	KX-01[b] (5-일) N=84	KX-01[b] (3-일) N=84
홍반	0	1 (<1%)	15 (18%)	30 (36%)
	1	25 (9%)	16 (19%)	22 (26%)
	2	56 (20%)	35 (42%)	26 (31%)
	3	125 (46%)	17 (20%)	6 (7%)
	4	66 (24%)	1 (1%)	0 (0%)
박피/낙설	0	7 (3%)	33 (39%)	39 (46%)
	1	52 (19%)	10 (12%)	18 (21%)
	2	91 (33%)	24 (29%)	19 (23%)
	3	98 (36%)	16 (19%)	8 (10%)
	4	25 (9%)	1 (1%)	0 (0%)
가피	0	44 (16%)	51 (61%)	58 (69%)
	1	85 (31%)	25 (30%)	16 (19%)
	2	64 (23%)	8 (10%)	9 (11%)
	3	64 (23%)	0 (0%)	1 (1%)
	4	16 (6%)	0 (0%)	0 (0%)
종창	0	56 (20%)	66 (79%)	76 (90%)
	1	88 (32%)	16 (19%)	8 (10%)
	2	67 (25%)	1 (1%)	0 (0%)
	3	48 (18%)	1 (1%)	0 (0%)
	4	14 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
수포형성/농포형성	0	119 (43%)	80 (95%)	83 (99%)
	1	36 (13%)	4 (5%)	0 (0%)
	2	53 (19%)	0 (0%)	1 (1%)
	3	50 (18%)	0 (0%)	0 (0%)
	4	15 (6%)	0 (0%)	0 (0%)
미란/궤양형성	0	186 (68%)	71 (85%)	79 (94%)
	1	55 (20%)	12 (14%)	5 (6%)
	2	26 (10%)	1 (1%)	0 (0%)
	3	5 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
	4	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)

a. 출처: NDA 202833; 통계적 고찰 및 평가 Pep005 (인게놀 메부테이트) 겔, 0.015%; 표 9.
b. 값은 그들의 최대 기준점후 LSR 등급에 따라 분류된, 평가가능한 세트의 대상체 수이다. 백분율은 대상체의 수를 기반으로 한다.

[0243]

[0244] **실시예 3** - 실시예 1 및 2의 실험에 의한 PK 결과의 요약

[0245] KX-01은 팔뚝 안쪽에 광선 각화증 (실시예 1) 및 얼굴 또는 두피에 광선 각화증 (실시예 2a 및 2b)을 갖는 성인 대상체에서 시험하였다. 실시예 1에서, 국소 투여 후 KX-01의 혈장 약동학 (PK)은 3-일 용법의 1일 및 3일, 그리고 5일 용법의 1일 및 5일에 혈장의 채취에 의해 평가되었다 (표 12). 실시예 2a 및 2b에서, 혈장 샘플은 코호트 1의 1일 및 5일에 수집되었다 (표 13). 코호트 2의 1일 및 3일에 유사한 시점에서 혈장 샘플을 수집하였다. KX-01은 0.1 ng/mL의 정량 하한치 (LLOQ)로 검증된 LC-MS/MS 어세이를 사용해 인간 혈장에서 측정되었다.

표 12. 실시예 1 – 치료 용법 및 PK 수집 시간

코호트	KX-01 의 양	용량 용법	PK 채혈 시간 (시)
1	25 cm^2 상에 0.5 mg	3 일간 1 일 1 회	• 1 일: 투약전, 투약 후 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 및 12 • 2 일: 투약전 (1 일 투약후 24) • 3 일: 투약전, 투약 후 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48 및 120
2	100 cm^2 상에 2 mg	3 일간 1 일 1 회	• 1 일: 투약전, 투약 후 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 • 2 일: 투약전 (1 일 투약후 24 시간) • 3 일: 투약전, 투약 후 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48 및 120
3	25 cm^2 상에 0.5 mg	5 일간 1 일 1 회	• 1 일: 투약전, 투약 후 0.5, 1, 2, 4, 6 • 2 일: 투약전 (1 일 투약후 24 시간) • 5 일: 투약전, 투약 후 0.5, 1, 2, 4, 6 및 72
4	100 cm^2 상에 2 mg	5 일간 1 일 1 회	• 1 일: 투약전, 투약 후 0.5, 1, 2, 4, 6 • 2 일: 투약전 (1 일 투약후 24 시간) • 5 일: 투약전, 투약 후 0.5, 1, 2, 4, 6 및 72

[0246]

표 13. 실시예 2a 및 2b – 치료 용법 및 PK 수집 시간

코호트	KX-01 의 양	투약 용법	PK 수집 시간(시)
1	25 cm^2 상에 0.5 mg	5 일간 1 일 1 회	• 1 일: 투약전, 투약 후 0.5, 1 및 4 • 5 일: 투약전, 투약 후 0.5, 1 및 4
2	25 cm^2 상에 0.5 mg	3 일간 1 일 1 회	• 1 일: 투약전, 투약 후 0.5, 1 및 4 • 3 일: 투약전, 투약 후 0.5, 1 및 4

[0247]

[0248] 이들 실험 전반에서 PK 데이타의 조사는 혈장 농도 데이타의 일부가 거짓일 수 있다는 것을 시사한다. 양쪽 실험에서 농도의 75%는 정량 수준 이하이다 (BLQ).

[0249] 실험 KX01-AK-002에서, PK 데이타는 얼굴 또는 두피 상의 25 ㎠ 투약 영역 상에 0.5 ㎎ KX-01이, 5일 동안 1일 1회 처치된 코호트 1의 84명 대상체, 및 3일 동안 1일 1회 처치된 코호트의 84명 대상체에서 입수가능하다. 치료 1일 후 이들 84명 대상체로부터 분석된 총 336개 혈장 샘플 중에서, 15개 샘플 (~4%)은 정량 한계 이상이었다. 5일에 투여되는 용량 이전에 84명 중 8명 (~9%) 대상체는 정량가능한 농도의 KX-01을 가졌다. 투약 5일에, 투약 후 4시간에 42명에서 측정가능한 혈장 농도가 검출되었다. 모든 측정가능한 혈장 농도는 3개의 이상 샘플을 제외하고 0.7 ㎍/mL 이하였다.

[0250] 3개의 이상 PK 샘플 중 2개는 5일에 2명의 상이한 대상체에서 1시간 및 0.5시간에 발생된 44 및 23 ㎍/mL의 혈장 농도가 관찰되었다. 이들 주요 PK 샘플은 비슷한 결과로 재분석되었다. 백업 PK 샘플의 분석은 그 결과가 각각 0.351 ㎍/mL의 농도 및 BLQ였다. 이러한 결과는 이들 대상체로부터 얻은 다른 샘플 및 나머지 82명 대상체로부터의 KX-01 혈장 농도와 보다 일관적이다. 대상체로부터의 하나의 PK 샘플은 12,500 ㎍/mL 이상의 분명한 혈장 농도를 가졌지만 백업 샘플은 30 ㎍/mL의 혈장 농도를 가졌다. 이들 이상 결과의 가장 그럴듯한 이유는 교차 오염인 듯 하고 그 결과는 실제 KX-01 혈장 농도를 대표하지 않는다. 실험 KX01-AK-002의 모든 현장은 PK 샘플의 적절한 채취, 취급 및 저장에 대해 재교육받았다.

[0251] 요약하면, 이들 실험의 PK 결과는 KX-01의 국소 치료의 연속 5일 후에, 낮은 전신 노출 (1 ng/mL 미만) 및 제한된 약물 축적이 관찰되었다.

[0252] **실시예 4** - KX-01 3기 실험

[0253] 얼굴 또는 두피 상에 AK를 갖는 성인 대상체에서 KX2-391의 3기, 이중-맹검, 비히클-제어, 임의추출, 병행 그룹, 다센터, 효능 및 안전성 실험이 다음을 실험하기 위해서, 미국의 대략 25개 현장에서 수행될 것이다.

[0254] · 얼굴 또는 두피 상에서 25 ㎠의 인접 영역에 도포될 때, 57일에 100% 제거의 관점에서 연속 5일 동안 매일 KX-01의 국소 투여의 효능을 비히클 대조군과 비교.

[0255] · 국부 피부 반응 (LSR) 및 다른 안전성 평가 예컨대 이상 사례 (AE) 및 실험실 평가 관점에서 연속 5일 동안 매일 국소 KX-01의 안전성.

[0256] · KX-01-처치 그룹 및 비히클-처치 그룹 사이에 57일에 얼굴 또는 두피 상의 치료 영역에서 AK 병변의 적어도 75% 제거로서 정의된 부분 반응자의 비율.

[0257] 연속 5일 동안 매일 KX-에 의한 국소 치료는 얼굴 또는 두피 상에 광선 각화증을 갖는 성인에서 연속 5일 동안 매일 비히클보다 더 큰 완전 제거 (57일에 임상적으로 전형적이고 가시적인 AK 병변의 100% 제거로 정의)가 입증되었다.

[0258] 등록은 등록된 대상체의 대략 2/3이 얼굴을 치료하게 되고 대상체의 대략 1/3이 두피를 치료하게 되도록 제어될 것이다. 적격한 대상체는 각 치료 영역 서브그룹으로 1:1 (KX-01 또는 비히클) 비율로 치료에 중심적으로 임의 추출된다. 즉, 얼굴 또는 두피-치료 대상체 서브그룹에서, 대상체의 절반은 무작위적으로 활성 실험 치료를 받게될 것이고 나머지 절반은 무작위적으로 비히클 대조군을 받게될 것이다.

[0259] 치료 영역은 조사 현장에서 1일에 지워지지 않는 마커로 표시된다. 대상체는 연속 5일 동안 집에서 투여하게 되는 일일 단일-용량 유닛을 제공받게 된다. 양쪽 그룹의 대상체는 그들의 손과 치료 영역을 세척하고 나서, 치료 영역을 건조시킨 후 KX-01을 도포하도록 지시받을 것이다. 소량의 KX-01을 손끝에 도포하고 25 ㎠의 전체 치료 영역 상에 부드럽게 문질러준다. 대상체는 KX-01을 도포한 후에 그들 손을 닦고 적어도 8시간 동안 치료 영역을 씻는 것을 피하고 눈에 KX-01이 들어가는 것을 피하도록 지시받을 것이다. 대상체는 57일까지 사전 명시된 시점에 안전성, LSR 및 활성 (AK 병변 계측치) 평가를 위한 추적 조사를 위해 되돌아오게 될 것이다. LSR, 저색소침착 또는 과색소침착, 상처, 또는 치료-관련 AE가 57일에 해소되지 않은 모든 대상체는 해소되거나 또는 조사자가 안정화로 간주할 때까지 7-28일마다 실험 후 추적조사를 위해 복귀하게 될 것이다. 57일에 치료 영역에서 AK

병변의 100% 제거를 달성한 대상체는 최대 12개월 동안 재발율 및 안전성을 결정하기 위한 확장 프로토콜에 등록하도록 초대될 것이다.

[0260] 충분한 수의 대상체가 스크리닝되어 대략 300명의 대상체를 임의추출하게 된다. 각 현장에서, 최소 10명 대상체 및 최대 20명 대상체가 임의추출된다.

[0261] 각 대상체는 최대 85일 동안 실험에 참여하게 될 것이며, 1일 전에 최대 28일 스크리닝, 연속 5일간 치료, 및 57일까지 추적조사된다. 치료 영역 상의 AK 병변에 대한 임의의 비실험 약물 치료의 사용은 57일까지 금지된다.

[0262] *포함 기준*

[0263] 1. 18세 이상의 남성 및 여성.

[0264] 2. 얼굴 또는 두피 상의 치료 영역:

[0265] · 25 ㎠로 측정된 인접 영역

[0266] · 4-8 부위의 임상적으로 전형적인, 가시적이고 별개인 AK 병변 함유.

[0267] 3. 조사자의 판단으로,

[0268] · 병력

[0269] · 신체 검사 (PE) 결과

[0270] · 심전도 (ECG), 임상 화학, 혈액학, 및 소변검사 결과

[0271] 를 기반으로 일반 건강이 양호한 대상체.

[0272] 4. 여성은 폐경기 (적어도 12개월 무월경, > 45세), (자궁절제술, 양측 난소 절제술, 또는 난관 결찰술에 의해) 외과적으로 불임이어야만 하거나, 또는 임신 가능성이 있으면, KX01에 의한 치료 전, 적어도 30일 또는 1 생리 주기 중 더 긴 동안 매우 효과적인 피임법을 사용해야만 하고 그들의 마지막 KX01 용량 이후 적어도 30일 동안 매우 효과적인 피임법을 계속 사용하는데 동의해야만 한다. 매우 효과적인 피임법은 경구 호르몬 피임약, 호르만 피임약 임플란트, 주사 또는 뱃치, 자궁내 피임기구 또는 투약 이전 2주 및 실험 전반에서 완전한 성관계 금지를 포함한다.

[0273] 5. 정관절제술을 받지 않은 남성은 스크리닝부터 그들의 마지막 KX-01 용량 이후 90일까지 배리어 피임을 사용하는데 동의해야만 한다.

[0274] 6. 모든 대상체는 스크리닝부터 그들의 마지막 KX-01 용량 이후 90일까지 정자 또는 난자를 기증하지 않거나 또는 임신을 시도하지 않는데 동의해야만 한다.

[0275] 7. 가임기 여성은 스크리닝 시에 혈청 임신 검사에서 음성이어야만 하고 실험 치료의 투여전 1일에 소변 임신 검사에서 음성이어야만 한다.

[0276] 8. 얼굴 또는 두피에 직접 일광 또는 자와선 (UV) 노출을 피한다.

[0277] 9. 피험자 동의서 (ICF)를 이해할 수 있고 기꺼이 서명한다.

[0278] *제외 기준*

[0279] 1. 치료 영역 상에 임상적으로 비정형 및/또는 급속하게 변화하는 AK 병변, 예를 들어, 비대성, 과각화성, 저항성 질병 (이전 2개 경우에 저온수술함) 및/또는 피각.

[0280] 2. 치료 영역의 위치:

[0281] · 얼굴 또는 두피 이외의 임의 위치

[0282] · 5 cm 이내의 불완전하게 치유된 상처

[0283] · 5 cm 이내의 의심되는 기저 세포 암종 (BCC) 또는 편평 세포 암종 (SCC).

[0284] 3. 이전에 KX-01로 치료.

[0285] 4. 환자 입원 또는 입원 수술의 필요가 예상.

[0286] 5. 스크리닝 방문 이전 8주 이내에 2 cm 이내의 치료 영역에서 AK에 대해 5-플루오로우라실 (5-FU), 이미퀴모드, 인게놀 메부테이트, 디클로페낙, 광역학 요법에 의한 치료, 또는 기타 AK 치료.

[0287] 6. 스크리닝 방문 이전 2주 내에 하기의 요법 및/또는 약물의 사용:

[0288] · 선택된 치료 영역의 2 cm 이내에서 미용 또는 치료적 시술 (예를 들어, 액체 질소의 사용, 외과 절제술, 소파술, 박피술, 중간 또는 더 깊은 화학 박피, 레이저 박피)

[0289] · 선택된 치료 영역의 2 cm 이내에서 산-함유 치료 제품 (예를 들어, 살리실산 또는 과일산, 예컨대 알파- 및 베타-히드록실 산 및 글리콜산), 국소 레티노이드, 또는 가벼운 화학 박피.

[0290] · 선택된 치료 영역의 2 cm 이내에 국소 연고 (비약용/비자극성 로션 및 크림은 허용) 또는 국소 스테로이트; 선택된 치료 영역의 5 cm 이내에 인공 태너

[0291] 7. 스크리닝 방문 전 4주 이내에 하기의 요법제 및/또는 약물의 사용:

[0292] · 면역조절제 (예를 들어, 아자티오프린), 세포독성 약물 (예를 들어, 사이클로포스파미드, 빈블라스틴, 클로람부실, 메토트렉세이트) 또는 인터페론/인터페론 유도제에 의한 치료

[0293] · 면역계를 억제하는 전신 약물 (예를 들어, 사이클로스포린, 프레드니손, 메토트렉세이트, 알레파셉트, 인플릭시맙)에 의한 치료

[0294] · UVA 또는 UVB에 의한 치료/요법.

[0295] 8. 스크리닝 방문 시 6개월 이내에 전신 레티노이드 (예를 들어, 이소트레티노인, 아시트레틴, 벡사로텐)의 사용.

[0296] 9. 실험 약물 중 임의 성분에 대한 민감성 및/또는 알레르기의 이력

[0297] 10. 조사자의 견해로, 실험 수행 또는 평가를 방해할 수 있거나 또는 대상체가 실험 참여로 인해 허용불가한 위험에 노출되는 피부 질환 (예를 들어, 아토피성 피부염, 건선, 습진) 또는 병태 (예를 들어, 흉터 또는 열린 상처).

[0298] 11. 조사자의 견해로, 대상체가 실험 참여로 인해 허용불가한 위험에 노출되는 다른 유의한 비제어적이거나 또는 불안정한 의학 질환 또는 병태.

[0299] 12. 임신 또는 육아 중인 여성.

[0300] 13. 투약 전에, 30일 이내 또는 조사 제품의 5 반감기 중 더 긴 동안 조사 실험 약물을 투여하는 조사 약물 시험에 참여.

[0301] *활성 평가*

[0302] 조사자 또는 피지명자는 스크리닝 및 1일 (기준점), 8일, 15일, 29일, 및 57일에 모든 대상체에 대해 치료 영역 내 AK 병변의 계측을 수행하게 된다.

[0303] *안전성 평가*

[0304] 안전성은 LSR, AE, 및 심각한 이상 사례 (SAE)을 보고하여 1일 (기준점), 6일, 8일, 15일, 29일 및 57일에 평가하게 된다.

[0305] 혈액학, 생화학 및 소변검사 수치의 실험실 평가, 체중, 신장 및 생명 징후의 측정, ECG 및 PE의 평가는 사전 명시된 시점에 수행된다.

[0306] 대상체는 LSR의 평가 전에 각 실험 방문 시에 자발적으로 보고한 AE에 대해 질문받는다. AE는 LSR과 별도로 기록된다.

[0307] *다른 평가*

[0308] LSR 평가는 치료 영역 상에서 하기 징후의 조사자 (또는 숙련된 피지명자) 평가이다: 홍반, 박피/낙설, 가피, 종창, 수포형성/농포형성, 및 미란/궤양형성. 이들 징후는 0=부재, 1=경증 (약하게, 거의 인식불가), 2=중등도 (뚜렷하게 존재), 및 3=중증 (두드러지고, 심함) 범위의 등급 척도를 사용해 평가된다.

[0309] LSR이외에도, 치료 영역 상에서 저색소침착 및 과색소침착 및 흉터는 존재 또는 부재로 평가된다. LSR로서 분류

되지 않은 도포 부위 반응 (예를 들어, 소양증, 통증, 감염)은 이상 사례로서 보고된다. 조사자는 대표 사진을 사용하여 이러한 LSR 척도의 사용을 훈련받게 된다. 표준 촬영술을 투약 전 1일, 및 6일, 8일, 15일, 29일 및 57일에 수행한다.

[0310] 제1 효능 종결점은 치료 영역에서 임상적으로 가시적인 AK 병변이 없는 57일에 대상체의 비율로서 정의되는, AK 병변의 완전한 제거율이다. 제2 효능 종결점은 치료 영역 내에서 1일 (기준점)에 확인된 AK 병변 수가 75% 이상 감소된 57일에 대상체의 비율로 정의되는 AK 병변의 부분 제거율이다. 1일-57일 동안 AK 병변 계측치의 감소가 또는 검토된다.

[0311] 안전성 종결점은 LSR, 색소침착 및 흉터, AE, SAE, 특별한 관심 사건, 및 임상적 실험 데이타의 평가를 포함하고, 다른 안전성 평가 (생명 징후, PE, ECG)의 결과를 또한 평가한다.

[0312] 환자 개체군은 (1) 치료 의도 (ITT)/안전성 개체군: 적어도 하루의 치료를 받고 추적 검사 방문을 위해 돌아온 모든 임의추출 대상체; 및 (2) 프로토콜 순응 (PP)/평가가능 개체군: 적어도 4회의 5 용량을 받고, 참여 기준에 관한 프로토콜과 일치하고, 효능에 영향을 줄 수 있는 부차적인 약물을 투약받지 않고, 57일에 최종 방문을 위해 돌아온 모든 임의추출 대상체를 포함한다. 이것이 1차 효능 개체군이다.

[0313] 1차 효능 종결점, 완전 제거율은 치료 그룹 간에 치료 영역 (얼굴 또는 두피)를 제어하기 위한 CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) 방법을 기반으로 비교된다. 또한, 치료 그룹 간 완전 제거율 비교는 얼굴 및 두피-치료된 서브그룹에서 독립적으로 수행된다. 부분 제거율은 1차 효능 종결점 (완전 제거율)과 동일한 방식으로 분석된다.

[0314] 전체 결과와 일치성을 표시하기 위해서, 완전 제거율은 또한 성별, 연령 (< 65 또는 ≥ 65세), 실험 현장, 기준 병변 계측치 (4, 5, 6 또는 7, 8), 피부 유형 (피츠패트릭 (Fitzpatrick) I/II 또는 III/IV/V/VI)과 같은 서브그룹으로 도표화되고 표로 작성된다. 이상치는 임상 실험 보고서에서 임상적으로 설명된다.

[0315] 기준점, 57일, 및 다른 방문 시 AK 병변의 수 및 각 방문시 AK 병변 수의 기준점으로부터의 변화는 기술 통계학 (즉, 평균, 표준 편차, 중간치, 최소 및 최대)을 사용해 요약되어, 각 치료 그룹에 대해 대조된다.

[0316] 안전성 분석은 안전성 개체군에서 수행된다.

[0317] 치료-출현 AE (TEAE)는 투약 후 개시된 AE 또는 투약 후 악화된 기존 AE로서 정의된다. AE의 경우에, 사례 보고 형식/전자 사례 보고 형식 (CRF/eCRF)에서의 보고 용어는 [Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA; v 16.0 이상)]를 사용하여 바람직한 용어 (PT) 및 신체 기관계별 분류 (SOC)에 대해 연결된다. AE의 대상체 발생률은 SOC에 의해 표시된다. TEAE의 발생률은 치료 그룹에 따라 요약된다. TEAE는 또한 중증도, 실험 치료와의 관련성 및 치료 그룹에 따라 요약된다. SAE의 대상체 발생률은 또한 치료 그룹에 따라 표시된다. 실험실 매개변수는 치료 그룹에 따라 기준점 및 각 후속 시점에 기술 통계학을 사용해 요약된다. 기준점으로부터의 변화는 역시 치료 그룹에 따라 요약된다. 또한, 시프트 표 (즉, 3대3 분할표에서 기준점에서 낮음-정규-높음 대 추적 검사시 낮음-정규-높음)가 각 치료 그룹에서 기준점에서 추적 조사까지 실험 값의 변화를 평가하는데 제공된다. 조사자가 보고한 국부 피부 반응, 색소침착 및 흉터는 모든 대상체에 대해 치료 그룹 및 방문에 따라 표시되고 요약된다. 특별한 관심 사례가 요약된다.

[0318] **실시예 5** - KX-01 3기 확장 실험 프로토콜 개요 (재발 추적 조사 프로토콜)

[0319] 얼굴 또는 두피에 A를 갖는 성인 대상체에서 국소 투여된 KX-01의 2회 3기 실험으로부터의 완전 반응자의 12개월 전향적, 종방향, 추적검사 실험은 KX-01의 3기 실험의 57일에 완전 제거를 가진 대상체의 치료 영역에서 광선 각화증 (AK)의 재발을 결정하고 치료 영역에서 이상 사례 (AE)를 연구하기 위해, 미국의 대략 25개 현장에서 수행된다.

[0320] *적격성 기준*

[0321] 1. 2회 3기 실험의 대상체에서 57일에 치료 영역의 AK 병변의 100% 제거로서 정의되는 완전 제거.

[0322] 2. 얼굴 또는 두피에 일광 또는 자외선 (UV)광의 직접 노출을 피하고자 함.

[0323] 3. 실험 절차를 이해할 수 있고 기꺼이 순응하며 피험자 사전 동의서 (ICF)에 서명함.

[0324] 대상체는 실험 약물로 재치료되지 않는다. 대상체는 실험 동안 임의 시점에 치료 영역 내부 또는 2 cm 이내에 AK 병변의 발생을 차단할 수 있는 치료 또는 현장 치료 (예를 들어, 국소 인게놀 메부테이트, 5-플루오로우라실 [5-FU], 디클로페낙, 이미퀴모드)를 받는 것이 금지된다. 격리 병변 치료, 예컨대 저온요법 또는 생검은 선택된

치료 영역에서 출현한 AK 병변의 치료를 위해 허용된다. 피더 3기 실험의 57일 방문 이후 3개월, 6개월 9개월 및 12개월에 클리닝에 방문한다. 치료 영역 내 AK 병변의 수는 각 방문 시에 계측된다. 대상체가 치료 영역에 나타난 병변에 대해 병변-특이적 치료 (즉, 저온요법 또는 생검)를 받으면, 치료된 병변은 재발로 간주된다. 병발성 장애, 면역억제를 초래할 수 있는 치료제, 및 AK를 변경시키는 것으로 알려진 작용제에 의한 치료에 관한 정보를 수집한다. 치료 영역 내 또는 치료 영역 경계의 5 cm 이내에 피부암 (기저 세포 암종 [BCC]/편평 세포 암종 [SCC]/흑색종)을 포함하는 이상 사례 및 심각한 이상 사례 (SAE)가 보고될 것이다. 다른 AE 및 SAE는 조사자가 그들이 실험 치료와 관련된 것이라고 간주하면 보고될 것이다. 표준 촬영술은 모든 방문 시에 수행된다.

[0325] 효능의 경우, 그들이 이전에 받은 치료와 무관하게, 3기 실험의 57일 방문시에 완전 제거를 획득한 대상체에 대한 12개월 추적조사 기간 동안 선택된 치료 영역에서 임의의 확인된 AK 병변으로서 정의된, AK 병변의 재발을 평가하게 된다. 대상체가 치료 영역에서 나타난 병변에 대한 병변-특이적 치료 (즉, 저온요법 또는 생검)를 받으면, 치료된 병변은 재발로 간주된다.

[0326] 안전성의 경우, 선택된 치료 영역의 AE는 12개월 추적조사 기간 동안 평가될 것이다. 치료-관련된 것으로 조사자가 보고한 다른 AE가 역시 평가된다.

[0327] 분석 개체군은 그들이 이전에 받은 치료와 무관하게, 피더 3기 실험의 57일 방문 시에 완전 제거를 획득한 모든 대상체를 포함한다. 효능 및 안전성 분석 둘 모두는 이 개체군을 기반으로 수행된다.

[0328] 이전 치료 그룹 (활성 치료군 대 비히클 대조군)에 따른 분석 결과는 표 및 그래프를 통해서 주로 대조된다. 95% 신뢰 구간 (CI)으로 카플란-마이어 (Kaplan-Meier) 방법 기반 재발율은 이전 치료에 따라 계획된 기준점 이후 방문 (3개월, 6개월, 9개월 및 12개월) 시에 추정된다. 병변(들)이 관찰된 시간을 상응하는 표적 실험일 (예를 들어, 3개월 방문 경우 91일)에 귀속시킨다. 95% 신뢰 구간 (CI)의 카플란-마이어 방법-기반 재발율은 이전 치료에 따라 계획된 기준점 이후 방문 (3개월, 6개월, 9개월 및 12개월)에 추정된다. 병변(들)이 관찰된 시간은 상응하는 표적 실험일 (예를 들어, 3개월 방문 동안 91일)에 귀속된다.

[0329] 또한, 재발 (즉, 치료 영역 내 새롭거나 또는 재발된 병변의 출현)까지 카플란-마이어 방법-기간 중간 시간은 이전 치료에 따라 그래프로 표시된다. 치료 영역 내 AK 병변 계측치의 수는 이전 치료에 따라 각각의 계획된 기준점 이후 방문시에 요약된다. 뿐만 아니라, 3기 실험으로부터 상응하는 기준점 병변 계측치로 정규화된 치료 영역 내 병변의 수 (백분율로 표시)는 이전 치료에 따라 각각 계획된 기준점 이후 방문 시에 요약된다.

[0330] 치료 영역에서 수집된 AE의 경우, 사례 보고 형식/전자 사례 보고 형식 (CRF/eCRF) 상의 보고 용어는 [Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA; v 16.0 이상)]를 사용하여 바람직한 용어 (PT) 및 신체 기관 계별 분류 (SOC)와 연결된다. AE의 대상체 발생률은 SOC 및 PT로 표시된다. AE의 발생률은 이전 치료에 따라 요약된다. SAE의 대상체 발생률은 이전 치료에 따라 표시된다. 조사자가 치료-관련으로 보고한 이상 사례는 동일한 방식이지만, 개별적으로 평가된다.

[0331] **실시예 6** - AK의 표준 치료, Picato (인게놀 메부테이트)®와 KX-01에 의한 피부 반응의 비교

[0332] 본 명세서에 기술된 실험에서 환자로부터의 초기 데이타 (예를 들어, 실시예 1 및 실시예 2a 및 2b)는 AK 병변을 제거하기 위한 KX-01의 효능이 AK에 대해 승인된 치료제인 Picato (인게놀 메부테이트)®와 유사할 것임을 입증하였다. 추가적으로, KX-01에 의한 치료는 Picato (인게놀 메부테이트)®와 비교하여, 대상체에서 더 적고 덜 중증인 피부 반응을 일으켰는데, 다시 말해서 피부 독성이 덜하다.

[0333] 이는 도 3A 및 3B에 예시되어 있으며, 중증 피부 반응을 보이는, Picato (인게놀 메부테이트)®에 의한 3일 5일 치료시 대상체 팔뚝에서의 피부 반응을 입증한다 (도 3A). 비교적으로, KX-01 국소 치료에 대해 100% 반응을 보이는 대상체에서, KX-01에 의한 3일 및 5일 치료 시 대상체의 팔뚝은 이상 피부 반응이 최소로 나타나거나 또는 전혀 나타나지 않았다 (도 3B).

[0334] 유사하게, 도 4A 및 4B는 중증 피부 반응을 보이는, Picato (인게놀 메부테이트)®에 의한 4일 및 15일 치료 시 대상체의 이마에서 이상 피부 반응을 예시한다 (도 4A). 비교적으로, 또한, KX-01 국소 치료에 대해 100% 반응을 보이는 대상체에서, KX-01에 의한 8일 및 57일 치료 시에 대상체의 이마는 피부 반응을 최소로 보이거나 또는 전혀 보이지 않았다 (도 4B).

[0335] 도 3A, 3B, 4A, 및 4B의 비교는 AK에 대해 승인된 요법과 비교하여 KX-01이 국소 투여되는 AK의 치료에서 관찰된 피부 독성의 결여를 보여준다. 이것은 아마도 임상의 및 환자의 상당한 예시한다. 이것은 임상의와 환자에게 중요한 고려사항일 것이며, 피부 독성이 AK를 앓고 있는 대상체에 대한 현행 치료 옵션 시장을 제한하고 있는

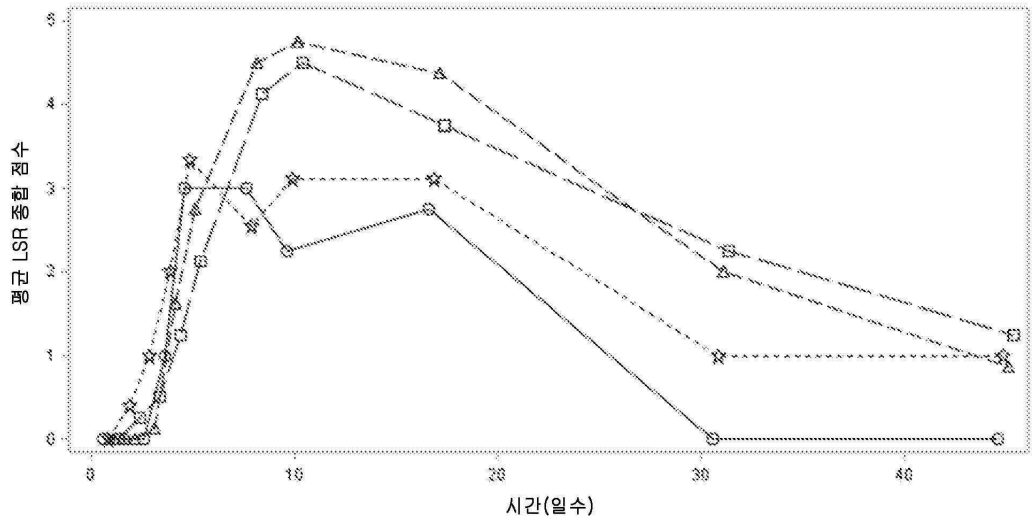
한, KX-01은 적은 피부 독성 덕분에 시장을 상당히 확장시킬 수 있다.

[0336] 등가물

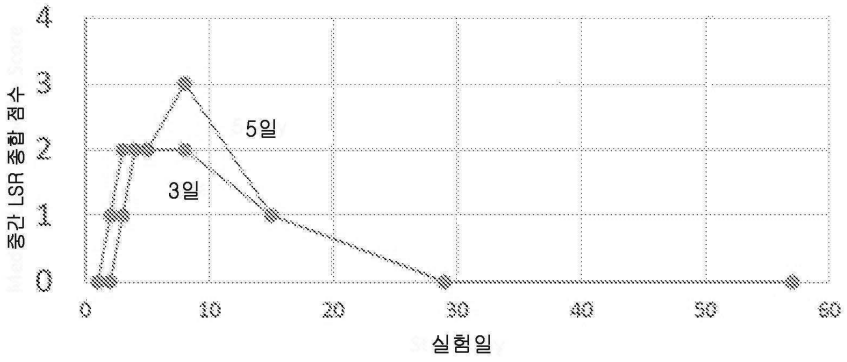
[0337] 본 출원의 개시 내용은 이의 사조 또는 본질적인 특징을 벗어나지 않고 다른 특별한 형태로 구체화될 수 있다. 그러므로 전술한 실시형태는 본 명세서에 기술된 출원의 개시 내용을 제한하기 보다는 모든 측면의 예시로서 간주되어야 한다. 따라서 본 출원의 개시 내용의 범주는 전술한 설명보다는 첨부된 청구항에 의해 표시되고, 청구항의 등가의 범위 및 의미에 속하는 모든 변화를 본 명세서에 포괄하고자 한다.

도면

도면1



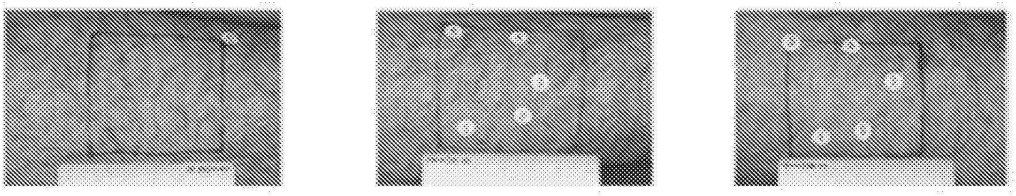
도면2



도면3a

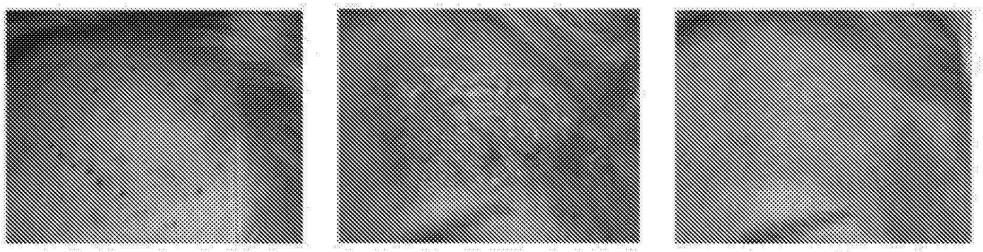
도면3b

KX-01 치료에 의한 피부 반응



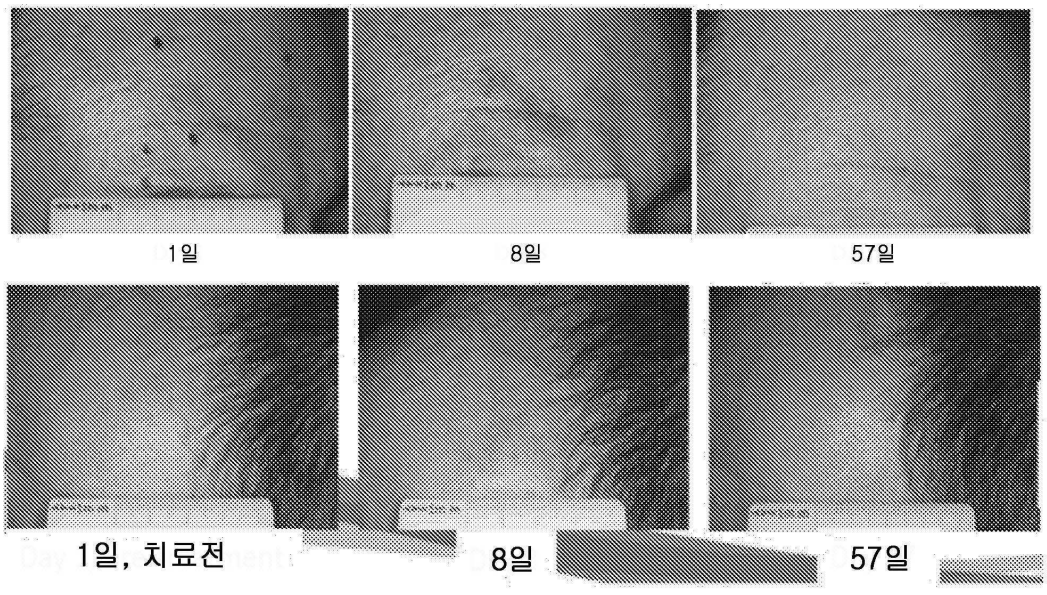
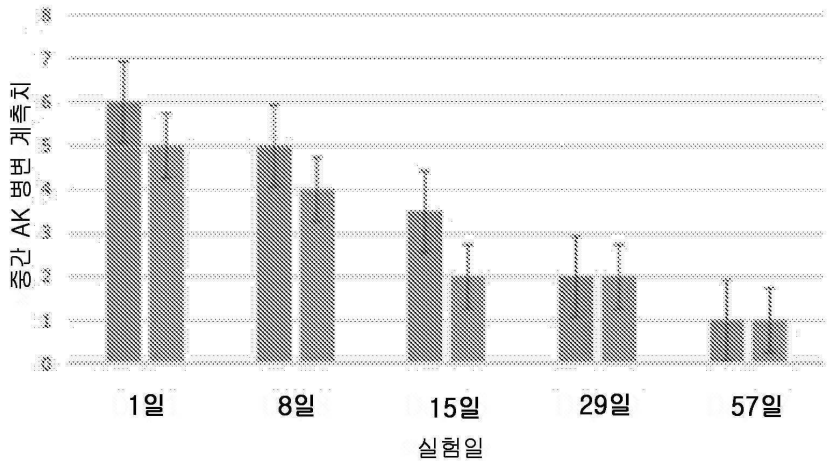
도면4a

현행 치료에 의한 피부 이상 반응의 예



도면4b

KX-01 치료에 의한 피부 반응



도면5