



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0079183
(43) 공개일자 2025년06월04일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/519 (2006.01) A61K 31/505 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 31/505 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2025-7013939</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2022년12월16일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2025년04월25일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2022/053130</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2024/072437
국제공개일자 2024년04월04일</p> <p>(30) 우선권주장
63/411,789 2022년09월30일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
암젠 인크
미국 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크, 원
암젠 센터 드라이브</p> <p>(72) 발명자
후크 브렛 이.
미국, 캘리포니아 91320, 뉴버리 파크, 1821 크리스탈 뷰 서클
카르도나 판리
미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스,
엠에스 28-5-에이, 원 암젠 센터 드라이브, 로 더
파트먼트 - 페이턴트 오퍼레이션</p> <p>(74) 대리인
특허법인한얼</p> |
|---|---|

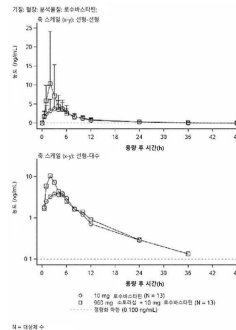
전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 발명의 명칭 소토라십 투약 요법

(57) 요약

본 개시는 환자, 예를 들어, KRAS G12C 돌연변이를 포함하는 암 환자에게 소토라십을 투여하는 방법을 제공하며, 여기서 환자는 유방암 저항성 단백질(BCRP) 기질, 예를 들어, 로수바스타틴 치료가 추가로 필요하다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

명세서

청구범위

청구항 1

소토라십을 환자에게 투여하는 방법으로서, 환자는 원래 용량의 유방암 저항성 단백질(BCRP) 기질 치료가 추가로 필요하고,

- (a) 원래 용량의 BCRP 기질을 조정 용량의 BCRP 기질로 감소시키는 단계; 및
- (b) (i) 조정 용량의 BCRP 기질 및 (ii) 소토라십을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

유방암 저항성 단백질(BCRP) 기질을 환자에게 투여하는 방법으로서, 환자는 추가로 소토라십 치료가 추가로 필요하고,

- (a) 조정 용량의 BCRP 기질을 환자에게 투여하는 단계로서, 조정 용량은 소토라십 치료를 받지 않는 환자에 비해 감소되는, 단계; 및
- (b) 소토라십을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 3

환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 환자는 원래 용량의 유방암 저항성 단백질(BCRP) 기질 치료가 추가로 필요하고,

- (a) 원래 용량의 BCRP 기질을 조정 용량의 BCRP 기질로 감소시키는 단계; 및
- (b) (i) 조정 용량의 BCRP 기질 및 (ii) 치료적 유효량의 소토라십을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 원래 용량의 BCRP 기질 투여 후 BCRP 기질에 대한 유해 반응에 대해 환자를 모니터링하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 5

환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 환자는 원래 용량의 유방암 저항성 단백질(BCRP) 기질 치료가 추가로 필요하고,

- (a) 환자가 원래 용량의 BCRP 기질을 투여받는 동안 환자에게 치료적 유효량의 소토라십을 투여하는 단계;
- (b) 원래 용량으로 투여된 BCRP 기질에 대한 유해 반응 및 소토라십 투여 후의 유해 반응에 대해 환자를 모니터링하고; 환자에 의한 유해 반응인 경우, 원래 용량의 BCRP 기질을 조정 용량의 BCRP 기질로 감소시키는 단계; 및
- (c) (i) 조정 용량의 BCRP 기질 및 (ii) 치료적 유효량의 소토라십을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 소토라십은 1일 960 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 소토라십은 1일 240 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 소토라십은 경구 1일 1회 투여되는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 (a)는 원발성 고지혈증 및 혼합 이상지질혈증의 성인 환자; (b) 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(HeFH)을 갖는 8 내지 7세의 소아 환자; (c) 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(HoFH)을 갖는 7 내지 17세의 소아 환자; (d) 고트리글리세리드혈증의 성인 환자; (e) 원발성 이상베타지질단백혈증(III형 고지질단백혈증)의 성인 환자; 또는 (f) 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(HoFH)을 갖는 성인 환자인, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, BCRP 기질은 로수바스타틴인, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 원래 용량의 로수바스타틴은 경구 1일 20 내지 40 mg인, 방법.

청구항 12

제10항에 있어서, 소토라십 치료를 받지 않는 환자에 대한 로수바스타틴의 용량은 경구 1일 20 내지 40 mg인, 방법.

청구항 13

제10항에 있어서, 조정 용량의 로수바스타틴은 경구 1일 10 mg인, 방법.

청구항 14

제10항에 있어서, 원래 용량의 로수바스타틴은 경구 1일 10 mg인, 방법.

청구항 15

제10항에 있어서, 소토라십 치료를 받지 않는 환자에 대한 로수바스타틴의 용량은 경구 1일 10 mg인, 방법.

청구항 16

제14항 또는 제15항에 있어서, 조정 용량의 로수바스타틴은 경구 1일 5 mg인, 방법.

청구항 17

제10항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 로수바스타틴은 1일 1회 투여되는, 방법.

청구항 18

제10항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 로수바스타틴은 정제로 투여되는, 방법.

청구항 19

제10항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 로수바스타틴은 캡슐로 투여되는, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 캡슐은 전체가 그대로 투여되는, 방법.

청구항 21

제19항에 있어서, 캡슐이 개방되고, 액체와 혼합되고, 음료로 투여되는, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 *KRAS G12C* 돌연변이를 포함하는 암을 앓고 있는, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 암은 고형 종양인, 방법.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서, 암은 비소세포폐암, 소장암, 충수암, 결장직장암, 원인 불명의 원발성 암, 자궁 내막암, 췌장암, 간담도암, 소세포폐암, 자궁경부암, 생식세포암, 난소암, 위장관 신경내분비암, 방광암, 골수 이형성/골수증식성 신생물, 두경부암, 식도위암, 연조직 육종, 중피종, 갑상선암, 백혈병, 흑색종, 췌대부암, 위암, 부비동암, 또는 담관암인, 방법.

청구항 25

제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 비소세포폐암, 소장암, 충수암, 결장직장암, 원인 불명의 원발성 암, 자궁내막암, 췌장암, 흑색종, 췌대부암, 위암, 부비동암, 또는 담관암인, 방법.

청구항 26

제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 비소세포폐암인, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 비소세포폐암은 국소 진행성 또는 전이성인, 방법.

청구항 28

제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 결장직장암인, 방법.

발명의 설명

배경 기술

[0001] 소토라십은 KRAS^{G12C} 단백질을 암호화하는, 위치 12에 글리신에서 시스테인 아미노산으로의 치환을 갖는 돌연변이 KRAS 유전자(KRAS G12C)의 단백질 생성물을 특이적으로 그리고 비가역적으로 억제하는 소분자이다. 소토라십은 KRAS^{G12C}의 돌연변이 시스테인과 특이적 공유 결합을 형성하여, 발암성 신호전달을 방해하는 불활성 형태로 단백질을 비가역적으로 잠근다(Canon, 2019). KRAS의 불활성화는 KRAS 돌연변이를 보유하는 종양 세포에서 세포 성장을 억제하고/하거나 선택적으로 아폽토시스를 촉진하는 것으로 입증되었으므로(Ostrem et al., 2016; Patricelli et al., 2016; Janes et al., 2018, McDonald et al., 2017; Xie et al., 2017), 소토라십은 KRAS G12C 유발 암 환자에게 치료 이익을 제공할 수 있다.

발명의 내용

[0002] 일 양태에서, 소토라십을 환자(즉, 이를 필요로 하는 대상체)에게 투여하는 방법이 본원에 기술되며, 여기서 환자는 원래 용량의 유방암 저항성 단백질(BCRP) 기질 치료가 추가로 필요하고, (a) 원래 용량의 BCRP 기질을 조정 용량의 BCRP 기질로 감소시키는 단계; 및 (b) (i) 조정 용량의 BCRP 기질 및 (ii) 소토라십을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0003] 다른 양태에서, 유방암 저항성 단백질(BCRP) 기질을 환자에게 투여하는 방법이 본원에 기술되며, 여기서 환자는 추가로 소토라십 치료가 추가로 필요하고, (a) 조정 용량의 BCRP 기질을 환자에게 투여하는 단계로서, 조정 용량은 소토라십 치료를 받지 않는 환자에 비해 감소되는, 단계; 및 (b) 소토라십을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0004] 다른 양태에서, 환자에서 암을 치료하는 방법이 본원에 기술되며, 여기서 환자는 원래 용량의 유방암 저항성 단백질(BCRP) 기질 치료가 추가로 필요하고, (a) 원래 용량의 BCRP 기질을 조정 용량의 BCRP 기질로 감소시키는 단계; 및 (b) (i) 조정 용량의 BCRP 기질 및 (ii) 치료적 유효량의 소토라십을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0005] 다른 양태에서, 환자에서 암을 치료하는 방법이 본원에 기술되며, 여기서 환자는 원래 용량의 유방암 저항성 단

백질(BCRP) 기질 치료가 추가로 필요하고, (a) 환자가 원래 용량의 BCRP 기질을 투여받는 동안 환자에게 치료적 유효량의 소토라십을 투여하는 단계; (b) 원래 용량으로 투여된 BCRP 기질에 대한 유해 반응 및 소토라십 투여 후의 유해 반응에 대해 환자를 모니터링하고; 환자에 의한 유해 반응인 경우, 원래 용량의 BCRP 기질을 조정 용량의 BCRP 기질로 감소시키는 단계; 및 (c) (i) 조정 용량의 BCRP 기질 및 (ii) 치료적 유효량의 소토라십을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0006] 도 1은 단일 용량의 10 mg 로수바스타틴 단독 후 및 960 mg 소토라십과 공동 투여되는 경우 로수바스타틴에 대한 혈장 농도-시간 프로파일의 산술 평균(+SD)을 나타내는 그래프이다.

도 2는 10 mg 로수바스타틴과 공동 투여된 960 mg 소토라십의 단일 용량 후 소토라십에 대한 혈장 농도-시간 프로파일의 산술 평균(+SD)을 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0007] 본 개시는 로수바스타틴과 같은 유방암 저항성 단백질(BCRP) 기질의 약동학(PK)에 대한 소토라십의 영향에 기초한다.

[0008] BCRP 기질

[0009] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "BCRP 기질"은 세포로부터의 유출이 BCRP에 의해 매개되는 화합물을 지칭한다. 시험관내 연구에 따르면 소토라십은 BCRP 억제제이며, 장 내강 농도 비율은 용량/250 mL(Igut)/절반 최대 억제 농도(IC50)로 추정되며, 이 비율은 미국 식품의약국(FDA) 지침에서 명시한 임상 평가 임계값을 초과한다(Food and Drug Administration. In Vitro Drug Interaction Studies - Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry; January 2020; available at <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/in-vitro-drug-interaction-studies-cytochrome-p450-enzyme-and-transporter-mediated-drug-interactions>; last accessed December 11, 2022). BCRP 기질은 세포증식억제제, 예컨대 세포증식억제 안트라키논(예를 들어, 미톡산트론, 비산트렌, 아자-안트라피라졸), 세포증식억제 안트라사이클린(예를 들어, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 플라보피리돌 또는 미톡산트론), 세포증식억제 항대사물질(예를 들어, 메토틱세이트), 세포증식억제 캄프토테신(예를 들어, 9-아미노캄프토테신(루비테칸), 호모캄프토테신, 이리노테칸, SN-38(이리노테칸의 활성 대사산물), SN-38-글루쿠로니드, 토포테칸 또는 디플로토테칸) 및 세포증식억제 에피도도필로톡신(예를 들어, 에토포시드 또는 테니포시드)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 다른 BCRP 기질은 항생제, 예컨대 시프로플록사신, 오픈록사신, 노르플록사신, 에리트로마이신 및 니트로푸란토인, 칼슘 채널 억제제, 예컨대 디피리다몰, 니페디핀 및 니트렌디핀, 글루쿠로니드 접합체 및 술페이트 접합체, 예컨대 벤조[a]피렌-3-술페이트, 벤조[a]피렌-3-글루쿠로니드, 에스트론-3-술페이트, 데히드로안드로스테론 술페이트 및 17β-에스트라디오술페이트, 로수바스타틴, 피타바스타틴 및 세리바스타틴과 같은 HMG-CoA 환원효소 억제제, 헵, 페오포르비드 A, 피로페오포르비드 A-메틸에스테르, 프로토포르피린 IX, 피토포르피린과 같은 포르피린, 항바이러스 약물, 특히 지도부딘, 라미부딘, 아바카비르 및 이들의 조합과 같은 뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 그리고 시메티딘, 엽산, 리보플라빈, 설파살라진, 판토프라졸, 이마티닙 메실레이트(STI571), 인도카르바졸 및 프라조신과 같은 물질을 포함한다. 다양한 경우에, BCRP 기질은 로수바스타틴이다(예를 들어, 문헌[Food and Drug Administration. Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. 10 March 2020; available at www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers; last accessed December 11, 2022] 참조).

[0010] 화합물이 BCRP에 대한 기질인지를 결정하는 방법은 당업계에 알려져 있다. 예를 들어, BCRP의 유출 활성은 BCRP를 발현하는 세포 또는 세포주에서 관심 화합물의 기저측 대 정단/정단 대 기저측(B 대 A/A 대 B) 유출 비율을 모니터링함으로써 평가될 수 있다(예를 들어, 문헌[Xia et al., 2005] 참조).

[0011] 로수바스타틴은 원발성 고지혈증 또는 혼합 이상지질혈증 성인 환자에서 식이에 대한 보조 요법으로 권고되는, 3-하이드록시-3-메틸-글루타릴-조효소 A 환원효소의 선택적인 경쟁적 억제제이다. 이는 유방암 저항성 단백질(BCRP) 약물-약물 상호작용 연구를 위한 공지된 임상 기질 및 프로브이다(예를 들어, 문헌[Food and Drug Administration. Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. 10 March 2020; available at www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers]).

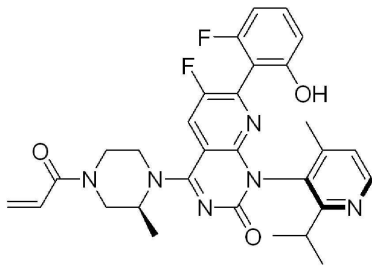
interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers; last accessed December 11, 2022] 참조).

[0012] 임상 약리학 결과는 로수바스타틴의 경구 투여 후 피크 혈장 농도가 3시간 내지 5시간에 도달하였음을 보여주었다. C_{max} 및 AUC는 둘 다 용량에 대해 대략적인 비율로 증가하였다. 절대적인 생체이용률은 대략 20%였다. 로수바스타틴은 혈장 단백질, 주로 알부민에 88% 결합되었으며, 가역적이고 혈장 농도와 독립적인 결합 특성을 가졌다. 이는 대사산물로서 회수된 방사성 표지 용량의 대략 10% 정도로, 대규모로 대사되지는 않았다. 로수바스타틴과 이의 대사산물은 주로 대변에서 배설되었다(90%). 스타틴의 제거 반감기는 대략 19시간이었다. 로수바스타틴에 대한 대조 임상 시험 데이터베이스로부터, 가장 일반적으로 보고된 유해 반응(발생률 $\geq 2\%$)은 두통, 근육통, 복통, 무력증 및 오심을 포함하였다. CRESTOR®(로수바스타틴 캡슐) 정제 처방 정보 (2022년 5월 수정, AstraZeneca(이의 전문의 본원에 참조에 의해 원용됨)) 참조.

[0013] 로수바스타틴은 1일 1회 10 내지 20 mg의 시작 용량으로 승인되었으며, 1일 1회 40 mg은 10 내지 20 mg의 1일 1회 용량으로 LDL-C 목표에 도달하지 못하는 환자에게만 사용된다. 20 mg의 시작 용량은 전형적으로 동형접합성 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에 대해 사용된다. 로수바스타틴은 20 mg의 시작 용량에 반응하여 환자의 지질 수준을 고려하여 1일 1회 5 내지 40 mg의 용량으로 투여될 수 있다. 로수바스타틴은 5 mg, 10 mg, 20 mg, 및 40 mg 용량 강도의 정제(즉, CRESTOR® 정제)로서 또는 5 mg, 10 mg, 20 mg 및 40 mg 용량 강도의 캡슐(즉, EZALLOR® 스프링클)로서 제공된다. 로수바스타틴은 정제 또는 캡슐로서 투여될 수 있다.

[0014] 소토라십

[0015] 소토라십은 KRAS^{G12C} 돌연변이 단백질을 비가역적으로 억제하는 소분자이다. 소토라십은 AMG 510 또는 6-플루오로-7-(2-플루오로-6-하이드록시페닐)-(1*M*)-1-[4-메틸-2-(프로판-2-일)피리딘-3-일]-4-[(2*S*)-2-메틸-4-(프로프-2-엔오일)피페라진-1-일]피리도[2,3-*d*]피리미딘-2(1*H*)-온이라고도 하며 하기 화학식을 갖는다:



[0016]

[0017] 소토라십은 12번 위치의 돌연변이 시스테인과 뉴클레오티드 결합 포켓에 인접한 KRAS의 P2 포켓에 결합한다. 이 억제제는, 시스테인 잔기를 공유적으로 변형하고 KRAS^{G12C}를 비활성 구아노신 디포스페이트(GDP) 결합 입체형태로 고정시키는 티올 반응성 부분을 포함한다. 이는 급속 가속 섬유육종(RAF)과 같은 효과기와 KRAS의 상호작용을 차단하여, 세포의 신호 조절 키나제(ERK)의 인산화를 포함한 하류 신호전달을 방지한다(Cully and Downward, 2008; Ostrem et al., 2013; Simanshu et al., 2017). RNA 간섭(RNAi) 또는 소분자 억제에 의한 KRAS의 불활성화는 KRAS 돌연변이(KRAS G12C 돌연변이 포함)가 있는 종양 세포주 및 이중이식편에서 세포 성장을 억제하고 아폽토시스를 유도하는 것으로 이전에 입증된 바 있다(Janes et al., 2018; McDonald et al., 2017; Xie et al., 2017; Ostrem and Shokat, 2016; Patricelli et al., 2016). 소토라십에 대한 연구에서는 이러한 시험관내 결과가 확인되었으며, 마찬가지로 KRAS G12C 돌연변이가 있는 세포와 종양의 성장이 억제되고 퇴행이 일어나는 것으로 나타났다(Canon et al., 2019). 또한, 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용된 문헌[LUMAKRAS® US Prescribing Information, Amgen Inc., Thousand Oaks, California, 91320 (revision 5/2021)]을 참조한다.

[0018] BCRP는 위장관, 간, 신장 및 뇌를 포함하나 이에 한정되지 않는 다양한 조직에서 발현된다. 따라서, BCRP 수송체는 경구 생체이용률, 조직 분포, 및 기질의 간 및 신장 제거에 영향을 미칠 가능성이 있다. 미국 식품의약국(FDA) 지침에 따라, 화합물이 경구 투여되고, I_{gut}/IC_{50} 또는 $K_i \geq 10$ 인 경우(여기서, I_{gut} = 250 mL당 억제제의 용량), 화합물은 생체내에서 BCRP를 억제할 가능성이 있다. 소토라십은 시험관내 BCRP 수송체의 억제제라는 것이 발견되었다. 따라서, 소토라십을 BCRP 기질과 공동 투여하는 것은 기질의 노출을 증가시킬 수 있고, 이는 기질의 유해 반응의 위험을 증가시킬 수 있다. 구체적으로, 시험관내 연구에 따르면 소토라십은 BCRP 억제제이며, 장 내강 농도 비율은 용량/250 mL(I_{gut})/절반 최대 억제 농도(IC_{50})로 추정되며, 이 비율은 FDA 지침에서 명시한 임상 평가 임계값을 초과한다.

- [0019] 화합물이 BCRP의 억제제인지를 결정하는 방법은 당업계에 알려져 있다. 예를 들어, BCRP 수송체를 억제하는 화합물의 능력 및 그 능력이 어느 정도인지(즉, IC_{50} 또는 K_i)는 Caco-2, BCRP 과발현 세포에서 공지된 BCRP 기질의 유출 비율 또는 순 플럭스의 억제를 관찰하거나 막 소포가 사용될 때 기질의 흡수 억제를 관찰하여 결정할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Food and Drug Administration. In Vitro Drug Interaction Studies - Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry; January 2020; available at www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/in-vitro-drug-interaction-studies-cytochrome-p450-enzyme-and-transporter-mediated-drug-interactions; last accessed December 11, 2022] 참조.
- [0020] BCRP 기질 및 소토라십 복용 환자를 위한 조정 용량
- [0021] 소토라십 치료제를 투여받고 BCRP 기질 치료제를 투여받은 환자에 대한 잠재적 영향을 평가해야 하며, 적절한 BCRP 기질 노출을 보장하기 위해 투약량을 조정할 필요가 있을 수 있다. 따라서, 소토라십을 환자에게 투여하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 환자는 원래 용량의 BCRP 기질 치료가 추가로 필요하고, (a) 원래 용량의 BCRP 기질을 조정 용량의 BCRP 기질로 감소시키는 단계 및 (b) (i) 조정 용량의 BCRP 기질 및 (ii) 소토라십을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또한, BCRP 기질을 환자에게 투여하는 방법이 제공되며, 여기서 환자는 추가로 소토라십 치료가 추가로 필요하고, 방법은 (a) 조정 용량의 BCRP 기질을 환자에게 투여하는 단계로서, 조정 용량은 소토라십 치료를 받지 않는 환자에 비해 감소되는, 단계 및 (b) 소토라십을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0022] BCRP 수송체의 소토라십의 억제로부터 BCRP 기질의 증가된 노출을 보상하기 위해, 조정 용량의 BCRP 기질은 (원래의 용량에 비해) 감소된다. BCRP 수송체를 억제하면 BCRP 기질의 더 느린 청소율이 초래되어, BCRP 기질의 노출이 더 높아진다. BCRP 기질의 용량을 조정함(감소시킴)으로써("조정 용량"), 소토라십과 함께 투여될 때, BCRP 기질에 대한 환자의 최종 노출은 대략적으로 유지되어, BCRP 기질이 원래 용량으로 소토라십의 부제 하에 투여될 경우와 유사한 BCRP 기질의 치료 효능을 유지한다.
- [0023] 당업자는 BCRP 기질에 대한 관련 처방 정보를 참조함으로써 BCRP 기질의 원래 용량 또는 조정 용량을 확인할 수 있다.
- [0024] 다양한 실시 형태에서, BCRP 기질은 로수바스타틴이다. CRESTOR 처방 정보에 언급된 바와 같이, 로수바스타틴이 필요한 환자로의 로수바스타틴의 초기 용량은 1일 1회 10 내지 20 mg이다(섹션 2.1 참조). 40 mg 1일 1회의 용량은 20 mg 용량을 이용하여 그들의 LDL-C 목표를 달성하지 못한 환자들에 대해서만 사용되어야 한다(동일 출처). 로수바스타틴은 5 내지 40 mg 1일 1회의 용량으로 투여될 수 있다(동일 출처). 다양한 실시 형태에서, 로수바스타틴의 원래 용량은 10 mg 1일 1회이다. 다양한 실시 형태에서, 로수바스타틴의 원래 용량은 20 내지 40 mg 1일 1회이다. 다양한 실시 형태에서, 소토라십 치료를 받지 않는 환자에 대한 로수바스타틴의 용량은 20 내지 40 mg 1일 1회이다.
- [0025] 본원에 개시된 방법에서, 로수바스타틴의 조정 용량은 10 내지 20 mg 1일 1회(또는 20 mg 용량을 사용하여 그들의 LDL-C 목표를 달성하지 못한 환자의 경우 40 mg)보다 낮다. 다양한 실시 형태에서, 조정 용량의 로수바스타틴은 5 mg 1일 1회이다. 다양한 실시 형태에서, 조정 용량의 로수바스타틴은 10 mg 1일 1회이다. 다양한 실시 형태에서, 조정 용량의 로수바스타틴은 20 mg 1일 1회이다.
- [0026] 암에서 KRAS G12C 돌연변이의 결정
- [0027] 본원에 개시된 방법으로 치료되는 환자는 KRAS G12C 돌연변이를 갖는 암을 앓고 있는 환자이다. 다양한 실시 형태에서, 환자는 본원에 개시된 바와 같은 투여 전에 KRAS G12C 돌연변이 단백질을 발현하는 하나 이상의 세포를 갖는 것으로 결정된 암을 앓고 있다. 본원에 기술된 바와 같은 암에서의 G12C 돌연변이의 존재 또는 부재는 당업계에 알려진 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 종양 또는 암이 돌연변이를 포함하는지 여부의 결정은 예를 들어, 단백질을 암호화하는 뉴클레오티드 서열의 평가, 단백질의 아미노산 서열의 평가, 또는 추정 돌연변이 단백질의 특성 평가 또는 당업계에 알려진 임의의 다른 적합한 방법에 의해 수행될 수 있다. 야생형 인간 KRAS의 뉴클레오티드 및 아미노산 서열(GenBank 수탁 번호 BC010502에 기재된 뉴클레오티드 서열; GenBank 수탁 번호 AGC09594에 기재된 아미노산 서열)은 당업계에 알려져 있다.
- [0028] 돌연변이 검출 방법은 중합효소 연쇄 반응-제한효소 단편 길이 다형성(PCR-RFLP) 분석, 중합효소 연쇄 반응-단일 가닥 형태 다형성(PCR-SSCP) 분석, 실시간 PCR 분석, PCR 시퀀싱, 돌연변이 대립형질-특이적 PCR 증폭(MASA) 분석, 직접 및/또는 차세대 기반 시퀀싱, 프라이머 연장 반응, 전기영동, 올리고뉴클레오티드 라이게이션 분석,

혼성화 분석, TaqMan 분석, SNP 유전자형 분석, 고해상도 용융 분석, 및 마이크로어레이 분석을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 샘플은 실시간 PCR에 의해 KRAS G12C 돌연변이와 같은 돌연변이에 대해 평가된다. 실시간 PCR에서, KRAS G12C 돌연변이와 같은 특정 돌연변이에 특이적인 형광 프로브가 사용된다. 돌연변이가 존재하면 프로브가 결합하고 형광이 검출된다. 일부 실시 형태에서, 돌연변이는 유전자의 특정 영역의 직접 시퀀싱 방법을 사용하여 식별된다. 이 기술은 시퀀싱되는 영역의 모든 가능한 돌연변이를 식별한다. 일부 실시 형태에서, 겔 전기영동, 모세관 전기영동, 크기 배제 크로마토그래피, 시퀀싱, 및/또는 어레이를 사용하여 삽입 돌연변이의 존재 또는 부재를 탐지할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 방법은 돌연변이 단백질에 특이적인 결합제(예를 들어, 항체), 단백질 전기영동과 웨스턴 블롯팅, 및 직접 펩티드 시퀀싱을 사용한 돌연변이 검출을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0029] 일부 실시 형태에서, 다중 PCR 기반 시퀀싱이 돌연변이 검출에 사용되고, 이는 하나 이상의 유전적 바이오마커의 검출 감도를 향상시키는 다수의 앰플리콘을 포함할 수 있다. 예를 들어, 다중 PCR 기반 시퀀싱은 약 60개의 앰플리콘(예를 들어, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 또는 70개의 앰플리콘)을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 다중 PCR 기반 시퀀싱은 61개의 앰플리콘을 포함할 수 있다. 다중 PCR 기반 시퀀싱을 사용하여 생성된 앰플리콘은 약 15 bp 내지 약 1000 bp(예를 들어, 약 25 bp 내지 약 1000 bp, 약 35 bp 내지 약 1000 bp, 약 50 bp 내지 약 1000 bp, 약 100 bp 내지 약 1000 bp, 약 250 bp 내지 약 1000 bp, 약 500 bp 내지 약 1000 bp, 약 750 bp 내지 약 1000 bp, 약 15 bp 내지 약 750 bp, 약 15 bp 내지 약 500 bp, 약 15 bp 내지 약 300 bp, 약 15 bp 내지 약 200 bp, 약 15 bp 내지 약 100 bp, 약 15 bp 내지 약 80 bp, 약 15 bp 내지 약 75 bp, 약 15 bp 내지 약 50 bp, 약 15 bp 내지 약 40 bp, 약 15 bp 내지 약 30 bp, 약 15 bp 내지 약 20 bp, 약 20 bp 내지 약 100 bp, 약 25 bp 내지 약 50 bp, 또는 약 30 bp 내지 약 40 bp)의 길이를 갖는 핵산을 포함할 수 있다. 예를 들어, 다중 PCR 기반 시퀀싱을 사용하여 생성된 앰플리콘은 약 33 bp의 길이를 갖는 핵산을 포함할 수 있다.

[0030] 일부 실시 형태에서, 환자로부터 얻은 샘플에 존재하는 하나 이상의 돌연변이의 존재는 시퀀싱 기술(예: 차세대 시퀀싱 기술)을 사용하여 검출된다. 다양한 시퀀싱 기술이 당업계에 알려져 있다. 예를 들어, 세포-유리 DNA에서 순환 중량 DNA를 검출하고 특성화하는 방법은 다른 곳에서 설명될 수 있다(예를 들어, 문헌[Haber and Velculescu, 2014] 참조). 이러한 기술의 비제한적인 예는 SafeSeqs(예를 들어, 문헌[Kinde et al., 2011] 참조), OnTarget(예를 들어, 문헌[Forshew et al., 2012] 참조), 및 TamSeq(예를 들어, 문헌[Thompson et al., 2012] 참조)를 포함한다.

[0031] 일부 실시 형태에서, 환자로부터 얻은 샘플에 존재하는 하나 이상의 돌연변이의 존재는 돌연변이 검출 감도가 높은 것으로 알려진 방법인 미세방울 디지털 PCR(ddPCR)을 사용하여 검출된다. 일부 실시 형태에서, 환자로부터 얻은 샘플에 존재하는 하나 이상의 돌연변이의 존재는 사슬 종결 기술, 샷건 기술, 합성에 의한 시퀀싱 방법, 미세유체공학을 활용하는 방법, 기타 포획 기술, 또는 샘플 중 소량의 DNA(예를 들어, 세포 무함유 DNA 샘플 중 ctDNA)를 검출하는 데 유용한 당업계에 알려진 기타 임의의 시퀀싱 기술을 포함하지만 이에 한정되지 않는 기타 시퀀싱 기술을 사용하여 검출된다.

[0032] 일부 실시 형태에서, 환자로부터 얻은 샘플에 존재하는 하나 이상의 돌연변이의 존재는 어레이 기반 방법을 사용하여 검출된다. 예를 들어, 세포-유리 DNA에서 유전적 변이(예를 들어, 하나 이상의 유전적 변이)를 검출하는 단계는 DNA 마이크로어레이를 사용하여 수행된다. 일부 실시 형태에서, DNA 마이크로어레이는 복수의 암세포 돌연변이 중 하나 이상을 검출할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 세포 유리 DNA는 유전적 변이의 검출 전에 증폭된다. 본원에 설명된 임의의 방법에 사용될 수 있는 어레이 기반 방법의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 상보성 DNA(cDNA) 마이크로어레이(예를 들어 Kumar et al. 2012; Laere et al. 2009; Mackay et al. 2003; Alizadeh et al. 1996 참조), 올리고뉴클레오타이드 마이크로어레이(예를 들어, Kim et al. 2006; Lodes et al. 2009 참조), 박테리아 인공 염색체(BAC) 클론 칩(예를 들어, Chung et al. 2004; Thomas et al. 2005 참조), 단일 뉴클레오타이드 다형성(SNP) 마이크로어레이(예를 들어, Mao et al. 2007; Jasmine et al. 2012 참조), 마이크로어레이 기반 비교 게놈 혼성화 어레이(어레이-CGH)(예를 들어, Beers and Nederlof, 2006; Pinkel et al. 2005; Michels et al. 2007 참조), 및 분자 역전 프로브(MIP) 분석(예를 들어, Wang et al. 2012; Lin et al. 2010 참조). 일부 실시 형태에서, cDNA 마이크로어레이는 Affymetrix 마이크로어레이(예를 들어, Irizarry 2003; Dalma-Weiszhausz et al. 2006 참조), NimbleGen 마이크로어레이(예를 들어, Wei et al. 2008; Albert et al. 2007 참조), Agilent 마이크로어레이(예를 들어, Hughes et al. 2001 참조), 또는 BeadArray 어레이(예를 들어, Liu et al. 2017 참조)이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오타이드 마이크로어레이는 DNA 타일링 어레이(예를 들어, Mockler and Ecker, 2005; Bertone et al. 2006 참조)이다. 다른 적합한 어레이 기반 방법

이 당업계에 알려져 있다.

[0033] 종양 또는 암이 돌연변이를 포함하는지 여부를 결정하는 방법은 다양한 샘플을 사용할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 샘플은 종양 또는 암이 있는 환자로부터 채취된다. 일부 실시 형태에서, 샘플은 신선한 종양 또는 암 샘플이다. 일부 실시 형태에서, 샘플은 동결된 종양 또는 암 샘플이다. 일부 실시 형태에서, 샘플은 포르말린-고정 파라핀-포매(FFPE) 샘플이다. 일부 실시 형태에서, 샘플은 순환 세포 유리 DNA 및/또는 순환 종양 세포(CTC) 샘플이다. 일부 실시 형태에서, 샘플은 세포 용해물로 프로세싱된다. 일부 실시 형태에서, 샘플은 DNA 또는 RNA로 프로세싱된다. 특정 실시 형태에서, 샘플은 절제, 중심부바늘생검(CNB), 세침흡인(FNA), 소변 채취, 또는 모낭 채취에 의해 획득된다. 일부 실시 형태에서, 전혈 또는 뇌척수액을 사용한 액체 생검 검사를 사용하여 돌연변이 상태를 평가할 수 있다.

[0034] 다양한 실시 형태에서, 미국 식품의약국(FDA)과 같은 규제 당국이 승인한 검사를 사용하여, 환자에게 돌연변이, 예를 들어 KRAS G12C 돌연변이가 암이 있는지 여부, 또는 이러한 환자로부터 얻은 종양 또는 조직 샘플에 돌연변이가 있는 세포가 포함되어 있는지 여부를 결정한다. 일부 실시 형태에서, theascreen® KRAS RGQ PCR 키트(Qiagen)가 KRAS 돌연변이 검사에 사용된다. theascreen® KRAS RGQ PCR 키트는 Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM 기기를 사용하여 인간 KRAS 종양유전자의 12 및 13번 코돈에서의 7개 체세포 돌연변이(G12A, G12D, G12R, G12C, G12S, G12V, 및 G13D)를 검출하기 위한 실시간 정성 PCR 분석이다. 이 키트는 절제, CNB, 또는 FNA에 의해 획득된 NSCLC 샘플의 FFPE 샘플에서 추출된 DNA와 함께 사용하도록 고안되었다. STK11, KEAP1, EGFR, ALK, 및/또는 ROS1에 대한 돌연변이 검사는 24개 유전자(NSCLC에서 작동가능한 유전자 포함)를 포함하는 Resolution Bioscience Resolution ctDx Lung™ 분석과 같은 상업적으로 이용가능한 검사를 통해 수행될 수 있다. 조직 샘플은 Tempus xT 648 패널을 사용하여 검사될 수 있다.

[0035] KRAS G12C 돌연변이 암

[0036] 본원에 기재된 방법은 환자에서 KRAS G12C 돌연변이가 있는 암을 치료하는 단계를 포함한다. 어떤 특정 이론에도 구애됨 없이, 다음 사항에 주목한다: 소토라십은 KRAS^{G12C}를 특이적으로 그리고 비가역적으로 억제하는 소분자이다(Hong et al., 2020). Hong 등의 보고에 따르면, "전임상 연구에서 [소토라십]은 KRAS의 주요 하류 이펙터인 세포의 신호 조절 키나아제(ERK)의 거의 모든 검출가능한 인산화를 억제하여, KRAS p.G12C 종양이 있는 마우스에서 지속적이고 완전한 종양 퇴행을 초래하는 것으로 나타났다" (상기 문헌, 또한 Canon et al., 2019, 및 Lanman et al., 2020 참조).

[0037] 소토라십은 비소세포폐암 환자 59명, 결장직장암 환자 42명, 및 다른 종양 유형의 환자 28명을 포함하여, 종양 조직에 대한 국소 분자 검사에 의해 확인된 KRAS G12C 돌연변이를 갖는 조직학적으로 확정된, 국소 진행성 또는 전이성 암 환자 129명을 대상으로 한 1상 용량 증량 및 확장 시험에서 평가되었다(Hong et al., 2020, 페이지 1208-1209). 문헌[Hong et al.]의 보고에 따르면, 질병 통제율(95% CI)은 비소세포폐암의 경우 88.1%, 결장직장암의 경우 73.8%, 다른 종양 유형의 경우 75.0%이다(Hong et al., 2020, 페이지 1213, 표 3). 문헌[Hong et al.]에 보고된 바와 같이 안정성 질환(SD) 또는 부분 반응(PR)을 나타내는 암 유형은 비소세포폐암, 결장직장암, 췌장암, 충수암, 자궁내막암, 원인 불명의 원발성 암, 팽대부암, 위암, 소장암, 부비동암, 담관암, 또는 흑색종이었다(Hong et al., 2020, 페이지 1212(Figure A), 및 Supplementary Appendix(페이지 59(Figure S5) 및 페이지 63(Figure S6)).

[0038] KRAS G12C 돌연변이는 아래 표에 나타난 변이 빈도로 발생한다(Cerami et al., 2012; Gao et al., 2013). 예를 들어, 표는 비소세포폐암이 있는 환자 중 11.6%에 하나 이상의 세포가 KRAS^{G12C} 단백질을 발현하는 암이 있음을 보여준다. 따라서, KRAS^{G12C}에 특이적으로 그리고 비가역적으로 결합하는 소토라십은 아래 표 1에 열거된 암을 포함하지만, 이로 한정되지 않는 암이 있는 환자의 치료에 유용하다.

표 1

암 유형	변이 빈도
비소세포폐암	11.6
소장암	4.2
충수암	3.6
결장직장암	3.0
원인 불명의 원발성 암	2.9
자궁내막암	1.3
혼합 암 유형	1.2
췌장암	1.0
간담도암	0.7
소세포폐암	0.7
자궁경부암	0.7
생식세포종양	0.6
난소암	0.5
위장관 신경내분비 종양	0.4
방광암	0.4
골수이형성/골수증식성 신생물	0.3
두경부암	0.3
식도위암	0.2
연조직 육종	0.2
중피종	0.2
갑상선암	0.1
백혈병	0.1
흑색종	0.1

[0039]

[0040]

다양한 실시 형태에서, 암은 고형 종양이다. 다양한 실시 형태에서, 암은 비소세포폐암, 소장암, 충수암, 결장직장암, 원인 불명의 원발성 암, 자궁내막암, 췌장암, 간담도암, 소세포폐암, 자궁경부암, 생식세포암, 난소암, 위장관 신경내분비암, 방광암, 골수이형성/골수증식성 신생물, 두경부암, 식도위암, 연조직 육종, 중피종, 갑상선암, 백혈병, 흑색종, 팽대부암, 위암, 부비동암, 또는 담관암이다. 일부 실시 형태에서, 암은 비소세포폐암, 소장암, 충수암, 결장직장암, 원인 불명의 원발성 암, 자궁내막암, 췌장암, 흑색종, 팽대부암, 위암, 부비동암, 또는 담관암이다. 다양한 실시 형태에서, 암은 비소세포폐암이고, 일부 특정 실시 형태에서, 전이성 또는 국소 진행성 비소세포폐암이다. 다양한 실시 형태에서, 암은 결장직장암이다. 일부 실시 형태에서, 암은 췌장암이다.

[0041]

실시 형태

[0042]

1. 소토라십을 환자에게 투여하는 방법으로서, 환자는 원래 용량의 유방암 저항성 단백질(BCRP) 기질 치료가 추가로 필요하고,

[0043]

(a) 원래 용량의 BCRP 기질을 조정 용량의 BCRP 기질로 감소시키는 단계; 및

[0044]

(b) (i) 조정 용량의 BCRP 기질 및 (ii) 소토라십을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0045]

2. 유방암 저항성 단백질(BCRP) 기질을 환자에게 투여하는 방법으로서, 환자는 추가로 소토라십 치료가 추가로 필요하고,

[0046]

(a) 조정 용량의 BCRP 기질을 환자에게 투여하는 단계로서, 조정 용량은 소토라십 치료를 받지 않는 환자에 비

해 감소되는, 단계; 및

(b) 소토라십을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

3. 실시 형태 1 또는 실시 형태 2에 있어서, 소토라십은 1일 960 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

4. 실시 형태 1 또는 실시 형태 2에 있어서, 소토라십은 1일 240 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

5. 실시 형태 1 내지 3 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 소토라십은 경구 1일 1회 투여되는, 방법.

6. 실시 형태 1 내지 5 중 어느 한 실시 형태에 있어서, BCRP 기질은 로수바스타틴인, 방법.

7. 실시 형태 6에 있어서, 원래 용량의 로수바스타틴은 경구 1일 20 내지 40 mg인, 방법.

8. 실시 형태 6에 있어서, 소토라십 치료를 받지 않는 환자에 대한 로수바스타틴의 용량은 경구 1일 20 내지 40 mg인, 방법.

9. 실시 형태 6에 있어서, 조정 용량의 로수바스타틴은 경구 1일 10 mg인, 방법.

10. 실시 형태 6에 있어서, 원래 용량의 로수바스타틴은 경구 1일 10 mg인, 방법.

11. 실시 형태 6에 있어서, 소토라십 치료를 받지 않는 환자에 대한 로수바스타틴의 용량은 경구 1일 10 mg인, 방법.

12. 실시 형태 10 또는 11에 있어서, 조정 용량의 로수바스타틴은 경구 1일 5 mg인, 방법.

13. 실시 형태 6 내지 12 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 로수바스타틴은 1일 1회 투여되는, 방법.

14. 실시 형태 6 내지 13 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 로수바스타틴은 정제로 투여되는, 방법.

15. 실시 형태 6 내지 13 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 로수바스타틴은 캡슐로 투여되는, 방법.

16. 실시 형태 15에 있어서, 캡슐은 전체가 그대로 투여되는, 방법.

17. 실시 형태 15에 있어서, 캡슐이 개방되고, 액체와 혼합되고, 음료로 투여되는, 방법.

18. 실시 형태 1 내지 17 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 환자는 *KRAS G12C* 돌연변이를 포함하는 암을 앓고 있는, 방법.

19. 실시 형태 18에 있어서, 암은 고형 종양인, 방법.

20. 실시 형태 18 또는 19에 있어서, 암은 비소세포폐암, 소장암, 충수암, 결장직장암, 원인 불명의 원발성 암, 자궁내막암, 췌장암, 간담도암, 소세포폐암, 자궁경부암, 생식세포암, 난소암, 위장관 신경내분비암, 방광암, 골수이형성/골수증식성 신생물, 두경부암, 식도위암, 연조직 육종, 중피종, 갑상선암, 백혈병, 흑색종, 팽대부암, 위암, 부비동암, 또는 담관암인, 방법.

21. 실시 형태 18 내지 20 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 암은 비소세포폐암, 소장암, 충수암, 결장직장암, 원인 불명의 원발성 암, 자궁내막암, 췌장암, 흑색종, 팽대부암, 위암, 부비동암, 또는 담관암인, 방법.

22. 실시 형태 18 내지 20 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 암은 비소세포폐암인, 방법.

23. 실시 형태 22에 있어서, 비소세포폐암은 국소 진행성 또는 전이성인, 방법.

24. 실시 형태 18 내지 20 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 암은 결장직장암인, 방법.

대안적인 실시 형태

1. 소토라십을 환자에게 투여하는 방법으로서, 환자는 원래 용량의 유방암 저항성 단백질(BCRP) 기질 치료가 추가로 필요하고,

(a) 원래 용량의 BCRP 기질을 조정 용량의 BCRP 기질로 감소시키는 단계; 및

(b) (i) 조정 용량의 BCRP 기질 및 (ii) 소토라십을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

2. 유방암 저항성 단백질(BCRP) 기질을 환자에게 투여하는 방법으로서, 환자는 추가로 소토라십 치료가 추가로 필요하고,

(a) 조정 용량의 BCRP 기질을 환자에게 투여하는 단계로서, 조정 용량은 소토라십 치료를 받지 않는 환자에 비

해 감소되는, 단계; 및

(b) 소토라십을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

3. 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 환자는 원래 용량의 유방암 저항성 단백질(BCRP) 기질 치료가 추가로 필요하고,

(a) 원래 용량의 BCRP 기질을 조정 용량의 BCRP 기질로 감소시키는 단계; 및

(b) (i) 조정 용량의 BCRP 기질 및 (ii) 치료적 유효량의 소토라십을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

4. 실시 형태 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 원래 용량의 BCRP 기질 투여 후 BCRP 기질에 대한 유해 반응에 대해 환자를 모니터링하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

5. 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 환자는 원래 용량의 유방암 저항성 단백질(BCRP) 기질 치료가 추가로 필요하고,

(a) 환자가 원래 용량의 BCRP 기질을 투여받는 동안 환자에게 치료적 유효량의 소토라십을 투여하는 단계;

(b) 원래 용량으로 투여된 BCRP 기질에 대한 유해 반응 및 소토라십 투여 후의 유해 반응에 대해 환자를 모니터링하고; 환자에 의한 유해 반응인 경우, 원래 용량의 BCRP 기질을 조정 용량의 BCRP 기질로 감소시키는 단계; 및

(c) (i) 조정 용량의 BCRP 기질 및 (ii) 치료적 유효량의 소토라십을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

6. 실시 형태 1 내지 5 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 소토라십은 1일 960 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

7. 실시 형태 1 내지 6 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 소토라십은 1일 240 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

8. 실시 형태 1 내지 7 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 소토라십은 경구 1일 1회 투여되는, 방법.

9. 실시 형태 1 내지 8 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 환자는 (a)는 원발성 고지혈증 및 혼합 이상지질혈증의 성인 환자; (b) 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(HeFH)을 갖는 8 내지 7세의 소아 환자; (c) 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(HoFH)을 갖는 7 내지 17세의 소아 환자; (d) 고트리글리세리드혈증의 성인 환자; (e) 원발성 이상베타지질단백혈증(III형 고지질단백혈증)의 성인 환자; 또는 (f) 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(HoFH)을 갖는 성인 환자인, 방법.

10. 실시 형태 1 내지 9 중 어느 한 실시 형태에 있어서, BCRP 기질은 로수바스타틴인, 방법.

11. 실시 형태 1 내지 10 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 원래 용량의 로수바스타틴은 경구 1일 20 내지 40 mg인 방법.

12. 실시 형태 10에 있어서, 소토라십 치료를 받지 않는 환자에 대한 로수바스타틴의 용량은 경구 1일 20 내지 40 mg인, 방법.

13. 실시 형태 10에 있어서, 조정 용량의 로수바스타틴은 경구 1일 10 mg인, 방법.

14. 실시 형태 10에 있어서, 원래 용량의 로수바스타틴은 경구 1일 10 mg인, 방법.

15. 실시 형태 10에 있어서, 소토라십 치료를 받지 않는 환자에 대한 로수바스타틴의 용량은 경구 1일 10 mg인, 방법.

16. 실시 형태 14 또는 15에 있어서, 조정 용량의 로수바스타틴은 경구 1일 5 mg인, 방법.

17. 실시 형태 10 내지 16 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 로수바스타틴은 1일 1회 투여되는, 방법.

18. 실시 형태 10 내지 17 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 로수바스타틴은 정제로 투여되는, 방법.

19. 실시 형태 10 내지 18 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 로수바스타틴은 캡슐로 투여되는, 방법.

20. 실시 형태 19에 있어서, 캡슐은 전체가 그대로 투여되는, 방법.

21. 실시 형태 19에 있어서, 캡슐이 개방되고, 액체와 혼합되고, 음료로 투여되는, 방법.

- [0101] 22. 실시 형태 1 내지 21 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 환자는 *KRAS G12C* 돌연변이를 포함하는 암을 앓고 있는, 방법.
- [0102] 23. 실시 형태 22에 있어서, 암은 고형 종양인, 방법.
- [0103] 24. 실시 형태 22 또는 23에 있어서, 암은 비소세포폐암, 소장암, 충수암, 결장직장암, 원인 불명의 원발성 암, 자궁내막암, 췌장암, 간담도암, 소세포폐암, 자궁경부암, 생식세포암, 난소암, 위장관 신경내분비암, 방광암, 골수이형성/골수증식성 신생물, 두경부암, 식도위암, 연조직 육종, 중피종, 갑상선암, 백혈병, 흑색종, 췌대부암, 위암, 부비동암, 또는 담관암인, 방법.
- [0104] 25. 실시 형태 22 내지 24 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 암은 비소세포폐암, 소장암, 충수암, 결장직장암, 원인 불명의 원발성 암, 자궁내막암, 췌장암, 흑색종, 췌대부암, 위암, 부비동암, 또는 담관암인, 방법.
- [0105] 26. 실시 형태 22 내지 24 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 암은 비소세포폐암인, 방법.
- [0106] 27. 실시 형태 26에 있어서, 비소세포폐암은 국소 진행성 또는 전이성인, 방법.
- [0107] 28. 실시 형태 22 내지 24 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 암은 결장직장암인, 방법.
- [0108] **실시예**
- [0109] **실시예 1 - 건강한 대상체에서 유방암 저항성 단백질 기질인 로수바스타틴의 약동학에 대한 소토라십의 공동 투여 효과를 연구하기 위한 제I상, 공개 표지, 고정 순서 교차 연구**
- [0110] 본 연구의 목적은 건강한 대상체에서 경구 투여 후 로수바스타틴(BCRP 기질)의 PK에 대한 소토라십의 공동 투여 효과를 평가하는 것이었다.
- [0111] 목적:
- [0112] 본 연구의 일차 목적은 건강한 대상체에서 로수바스타틴의 PK에 대한 소토라십의 효과를 결정하고, 단독 투여되는 경우 로수바스타틴의 PK를 평가하는 것이었다.
- [0113] 본 연구의 이차 목적은
- [0114] - 건강한 대상체에서 로수바스타틴과 공동 투여되는 경우 소토라십의 안전성 및 내약성 그리고 로수바스타틴 단독의 안전성 및 내약성을 평가하는 것; 및
- [0115] - 로수바스타틴과 공동 투여되는 경우, 소토라십의 PK를 평가하는 것이었다.
- [0116] 종점:
- [0117] 연구의 일차 종점은 다음의 로수바스타틴 PK 매개변수였다:
- [0118] $-C_{\max}$
- [0119] -시간 0부터 마지막으로 정량 가능한 농도의 시간까지의 AUC(AUC_{last})
- [0120] -시간 0부터 무한대까지 외삽된 AUC(AUC_{inf}).
- [0121] 본 연구의 이차 종점은 다음과 같았다:
- [0122] -유해 사례
- [0123] -임상 실험실 검사
- [0124] -12-리드 심전도(ECG)
- [0125] -활력 징후
- [0126] -다음에 포함하지만 이에 한정되지 않는, 로수바스타틴과 조합된 소토라십의 투여 후 소토라십 PK 매개변수:
- [0127] $-C_{\max}$
- [0128] $-AUC_{\text{last}}$

- [0129] $-AUC_{inf}$.
- [0130] 전체 연구 설계 및 계획:
- [0131] 이는 건강한 남성 대상체 및 건강한 여성 대상체에서 로수바스타틴의 PK에 대한 소토라십의 공동 투여 효과를 연구하기 위한 제I상, 공개 표지, 고정 순서, 교차 연구였다. 12명의 대상체가 연구를 완료하도록 보장하기 위해 대략 14명의 대상체를 등록하도록 계획하였으며; 13명의 대상체가 궁극적으로 등록하였다. 모든 대상체는 다음의 치료 각각을 받았다:
- [0132] -제1일: 적어도 10시간의 하룻밤 금식 후, 단일 경구 용량의 10 mg 로수바스타틴(1 x 10 mg 정제).
- [0133] -제6일: 적어도 10시간의 하룻밤 금식 후, 단일 경구 용량의 960 mg 소토라십(8 × 120 mg 정제) 직후에 단일 경구 용량의 10 mg 로수바스타틴(1 × 10 mg 정제).
- [0134] 잠재적인 대상체를 스크리닝하여 제1 용량 투여 전 21일 이내에 연구에 참여할 수 있는 자격을 평가하였다. 대상체는 제-1일에 임상 연구 유닛(CRU)에 입원하였고, 제11일에 퇴원할 때까지 CRU에 수용되었다.
- [0135] 각 대상체에 대한 연구 참여의 총 지속기간(스크리닝부터 연구 종료[EOS] 퇴원까지)은 대략 4.5주가 될 것으로 예상되었다.
- [0136] 연구 집단의 선택:
- [0137] 건강한 남성 및 여성 대상체를 이 연구에서 이용하였다.
- [0138] 치료
- [0139] 투여된 연구 치료제는 소토라십 및 로수바스타틴이었다.
- [0140] 제1일에, 로수바스타틴은 단일 10 mg 용량(1 x 10 mg 정제)으로 투여되었다. 제6일에, 소토라십은 단일 960 mg 용량(8 x 120 mg 정제)으로 투여되었고, 직후(5분 이내) 단일 용량의 10 mg 로수바스타틴이 뒤따랐다.
- [0141] 제1일에 로수바스타틴 및 제6일에 소토라십 및 로수바스타틴의 각각의 치료는 8 온스(240 mL)의 물과 함께(투약 동안 필요에 따라 추가의 물과 함께) 경구 투여되었다. 모든 대상체는 하룻밤(적어도 10시간) 금식하였고, 투약 전 1시간 동안 물 섭취를 삼가하였다. 대상체는 투약 시 섭취되는 물의 양을 제외하고, 용량 후 2시간까지 물 섭취를 삼가하고, 용량 후 4시간까지 금식하였다. 연구 중 다른 모든 시점에서 대상체는 물을 자유롭게 섭취할 수 있다.
- [0142] 대상체는 서 있는 동안 투약되었고, 유해 사례의 발생에 의해 또는 연구 절차를 위해 필요한 경우를 제외하고, 임상시험용 및 비임상시험용 의약품의 투여 후 2시간 동안 바로 눕는 것이 허용되지 않았다.
- [0143] 대상체를 치료군에 할당하는 방법:
- [0144] 이는 각 대상체가 제1일에 10 mg 로수바스타틴을 투여 받고 제6일에 960 mg 소토라십과 10 mg 로수바스타틴을 공동 투여받는 고정 치료 순서의 비무작위화 연구였다.
- [0145] 이전 및 병용 요법
- [0146] 연구자(또는 피지명자), 후원자 또는 둘 다가 사전 동의를 제공하지 않는 한, 대상체는 EOS 방문까지 연구 동안 임의의 처방 또는 비처방 약물 또는 제품의 사용을 삼가야 했다.
- [0147] 아세트아미노펜(파라세타몰; 최대 2 g/일) 및 호르몬 대체 요법은 허용 가능한 병용 약물이었다. 연구 동안 임의의 다른 병용 약물의 투여는, 이의 사용이 유해 사례/중대한 유해 사례의 치료에 필요한 것으로 간주되지 않는 한, 연구자(또는 피지명자)의 사전 승인 없이 금지되었다. 연구 과정 동안 대상체가 복용한 임의의 약물 및 이의 사용 이유를 소스 데이터에 문서화하였다.
- [0148] 특정 제한 사항 및 요구 사항
- [0149] (1) 식이
- [0150] -연구 현장에 수용되어 있지만, 대상체는 다른 연구 관련 활동과 충돌하지 않는 예정된 시간에 표준화된 식사를 받았다. 대상체는 임상 실험실 평가를 위해 혈액 샘플을 수집하기 전에 하룻밤(적어도 8시간) 금식하였다.

- [0151] -양귀비 씨, 자몽 또는 세비야 오렌지가 포함된 음식과 음료는 체크인 7일 전부터 연구 종료 시까지 허용되지 않았다. 카페인이 들어있는 음식과 음료는 체크인 48시간 전부터 연구 종료 시까지 허용되지 않았다. 알코올의 섭취는 체크인 48시간 전부터 연구 종료 시까지 허용되지 않았다.
- [0152] (2) 흡연
- [0153] -대상체는 체크인 전 6개월 이내 연구 종료 시까지 담배 또는 니코틴 함유 제품을 사용할 수 없었다.
- [0154] (3) 운동
- [0155] -대상체는 체크인 7일 전부터 연구 종료 시까지 격렬한 운동을 삼가해야 했으며, 그렇지 않으면 이 기간 동안 정상적인 신체 활동 수준을 유지해야 했다(즉, 새로운 운동 프로그램을 시작하거나 임의의 비정상적으로 격렬한 신체 활동에 참여하지 않음).
- [0156] (4) 헌혈
- [0157] -대상체는 혈액 기증은 체크인 전 90일부터, 혈장 기증은 체크인 전 2주부터, 혈소판 기증은 체크인 전 6주부터 연구 종료 후 3개월까지 삼가야 했다.
- [0158] 약동학 및 안전성 변수
- [0159] 소토라십 및 로수바스타틴의 혈장 농도 측정을 위해 정맥천자 또는 캐놀라삽입에 의해 혈액 샘플을 수집하였다. 로수바스타틴 혈장 농도 및 PK 매개변수의 결정을 위한 혈액 샘플을 제1일 및 제6일에 로수바스타틴 투여 후 0 시간 및 용량 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 및 120시간에 수집하였다.
- [0160] 소토라십 혈장 농도 및 PK 매개변수의 결정을 위한 혈액 샘플을 제6일에 소토라십 투여 후 0시간 및 용량 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 36 및 48시간에 수집하였다. 용량 후 30분에 수집된 PK 샘플은 ± 2 분의 샘플링 창을 가졌고, 용량 후 1 내지 3시간에서 수집된 샘플은 ± 5 분의 샘플링 창을 가졌으며, 용량 후 4 내지 10시간에서 수집된 샘플은 ± 10 분의 샘플링 창을 가졌고, 용량 후 12 내지 48시간에서 수집된 샘플은 ± 20 분의 샘플링 창을 가졌다. 모든 PK 샘플의 시간을 가장 가까운 분까지 기록하였다.
- [0161] 실제 투여된 용량(mg) 및 실제 용량 후 혈액 샘플링 시간을 사용하여 약동학 분석을 수행하였다. 실제 시간이 기록되지 않은 경우, 이를 결측으로 설정하고, 후원자 승인 하에 PK 분석 및 통계에서 제외하였다.
- [0162] 매개변수 C_{max} , 마지막으로 정량 가능한 혈장 농도의 시간(t_{last}), 및 t_{max} 를 농도-시간 프로파일로부터 직접 얻었다. 다중 피크에 대해, 최고 용량 후 농도를 C_{max} 로서 보고하였다. 여러 피크가 동일한 규모인 경우, 가장 빠른 t_{max} 가 보고되었다.
- [0163] 활력 징후
- [0164] 누운 자세 혈압, 누운 자세 심박수, 호흡수 및 구강 체온을 평가하였다.
- [0165] 모든 측정은 단독으로 수행하였고, 관련 임상 기준 범위를 벗어난 경우 1회 반복하였다.
- [0166] 대상체는 혈압 및 심박수 측정 전에 적어도 5분 동안 누운 자세였다. 채혈과 동시에 활력 징후가 예정된 경우, 예정된 시점에 채혈을 얻었고, 가능한 한 예정된 채혈에 가깝게, 그러나 채혈 전에 활력 징후를 얻었다.
- [0167] 심전도
- [0168] 대상체가 누운 자세이고 적어도 5분 동안 휴식 상태인 후에 안정 12-리드 ECG를 기록하였다.
- [0169] 다음 기준 중 하나가 적용되는 경우, 단일 12-리드 ECG를 2회 반복하고, 3개 판독치의 평균을 취했다:
- [0170] -Fridericia의 식을 사용하여 심박수에 대해 보정된 QT 간격($QTcF$)은 >500 ms였다.
- [0171] -기준선(용량 전)으로부터의 $QTcF$ 변화는 > 60 ms였다.
- [0172] 임상적으로 적절하다고 판단되거나 데이터의 진행 중인 검토가 ECG의 더 상세한 평가가 필요함을 시사하는 경우 추가 12-리드 ECG가 다른 시점에 수행되었을 수 있다. 연구자(또는 피지명자)는 각각의 12-리드 ECG의 임상 평가를 수행하였다.
- [0173] 인구통계 및 기타 기준선 특성

[0174] 모든 대상체는 연구 진입 전에 포함 및 제외 기준을 충족하였다. 임의의 대상체에 대한 투약 전 임상 문제의 기준선 징후 또는 증상은 존재하지 않았다. 스크리닝 인구통계는 표 2에 요약되어 있다.

표 2

스크리닝 인구통계 데이터의 요약

인구통계	전체 (N=13)
연령 (세)	41.5 (11.5)
성별	
남성	11 (84.6%)
여성	2 (15.4%)
인종	
백인	9 (69.2%)
흑인 또는 아프리카계 미국인	4 (30.8%)
민족	
히스패닉계 또는 라틴계	10 (76.9%)
히스패닉계 또는 라틴계가 아님	3 (23.1%)
신장 (cm)	171.33 (8.140)
체중 (kg)	72.78 (7.293)
체질량 지수 (kg/m ²)	24.87 (2.718)

[0175]

[0176] 약동학 평가

[0177] 다음의 PK 분석 고려 사항을 주목하였다:

[0178] 통계적 이상치 또는 변칙값을 확인하기 위해 후원자 요청에 따라 3개의 혈장 샘플(2명의 대상체로부터의 샘플)을 재분석하였다. 반복 PK 분석으로 원래의 결과를 확인하였고, 이에 따라 원래의 데이터 표에 어떠한 변화도 적용되지 않았다. 그 결과, PK 분석으로부터 어떠한 데이터도 제외되지 않았다.

[0179] 1명의 대상체에 대한 PK 샘플링 시간(제6일에 용량 후 4시간)은 기록되지 않았다; 데이터 점을 결측으로 설정하고, PK 분석 및 통계에서 제외하였다.

[0180] 1명의 대상체에 대한 로수바스타틴의 정량화 가능한 용량 전 농도는 제1일의 변칙값으로 인하여 요약 통계 및 PK 분석으로부터 제외되었다; 동일한 대상체에 대한 제6일의 로수바스타틴의 정량화 가능한 용량 전 농도는 용량 전 값이 C_{max} 의 <5%였으므로, 요약 통계로부터 제외되지 않았다.

[0181] 단일 용량의 10 mg 로수바스타틴 단독 후 및 960 mg 소토라십과 공동 투여되는 경우의 로수바스타틴에 대한 혈장 농도-시간 프로파일의 산술 평균(±SD)이 도 1에 제시되어 있다. 로수바스타틴의 PK 매개변수를 표 3에 요약하고, PK 데이터의 통계 분석의 요약은 표 4에 제시하였다.

표 3

로수바스타틴에 대한 약동학 매개변수의 요약

기질	매개변수	10 mg 로수바스타틴 (N = 13)	960 mg 소토라십 + 10 mg 로수바스타틴 (N = 13)
혈장	AUC _{last} (h*ng/mL)	33.2 (57.0)	44.5 (73.6)
	AUC _{inf} (h*ng/mL)	36.2 (60.1)	48.4 (78.9)
	AUC _{inf} (h*ng/mL)	3.80 (57.8)	6.47 (136.0)
	C _{max} (ng/mL)	3.00 (0.500-5.00)	2.00 (1.00-8.00)
	C _{max} (ng/mL)	5.00	48.0 (12.0-96.0)
	t _{max} (h)	36.0 (24.0-120)	10.2 (4.61)
	t _{last} (h)	120	206 (78.9)
	t _{1/2} (h)	13.8 (16.4)	2690 (61.4)
	CL/F (L/h)	276 (60.1)	
	V _z /F (L)	4060 (63.3)	

[0182]

[0183] AUC_{inf} = 시간 0부터 무한대까지 외삽된 농도-시간 곡선 아래 면적; AUC_{last} = 0부터 마지막으로 정량 가능한 농도의 시간까지의 농도-시간 곡선 아래 면적; CL/F = 겔보기 총 청소율; C_{max} = 관찰된 최대 농도; CV = 변동 계수(%), N = 대상체 수; $t_{1/2}$ = 겔보기 최종 제거 반감기; t_{last} = 마지막으로 정량 가능한 농도의 시간; t_{max} = 관찰된 최대 농도의 시간, V_z/F = 최종 단계 동안의 겔보기 분포 용적

[0184] 공동 투여 후 로수바스타틴에 대한 중앙값 t_{max} 는 2시간이었고, 단독으로 투여되는 경우에는 3시간이었다. 로수바스타틴의 기하 평균 노출은 AUC 및 C_{max} 에 기초한 소토라십과의 공동 투여 후 수치적으로 더 높았다.

[0185] 로수바스타틴이 단독으로 투여되는 경우와 소토라십과 병용하여 투여되는 경우 AUC 및 C_{max} 에 대한 대상체 간 로수바스타틴 변동성(기하 $CV(\%)$)은 57.0% 내지 136.0%였다. 혈장 농도 값은 2명의 대상체에 대해 제6일에 이상치 또는 변칙값으로서 확인되었는데(1명의 대상체는 용량 후 2시간, 또 다른 대상체는 용량 후 2시간 및 3시간), 이는 결과에서 높은 변동성에 기여했을 수 있다.

표 4

로수바스타틴의 혈장 약동학 매개변수에 대한 소토라십의 효과의 통계 분석 요

약	대개변수	치료	n	테스트 대 기준		
				GLSM	GLSM의 비율(90% CI)	대상체 내 기하 CV
AUC_{last} (h*ng/mL)		10 mg 로수바스타틴	13	33.2		
		960 mg 소토라십 + 10 mg 로수바스타틴 (테스트)	13	44.5	1.3389 (1.0334, 1.7347)	38.4
AUC_{inf} (h*ng/mL)		10 mg 로수바스타틴	12	36.2		
		960 mg 소토라십 + 10 mg 로수바스타틴 (테스트)	11	48.5	1.3382 (0.9856, 1.8169)	41.7
C_{max} (ng/mL)		10 mg 로수바스타틴	13	3.80		
		960 mg 소토라십 + 10 mg 로수바스타틴 (테스트)	13	6.47	1.6999 (1.1860, 2.4363)	55.1

[0186]

[0187] CI = 신뢰 구간, CV = 변동 계수(%), GLSM = 기하 최소 제곱 평균, n = 유효한 관찰을 가진 대상체의 수.

[0188] 모델: $\ln(\text{매개변수}) = \text{치료} + \text{대상체} + \text{무작위 오차}$, 대상체는 무작위 효과로서 처리됨.

[0189] 비율 및 CI는 자연 로그($\ln$) 스케일에서 상응하는 차이 및 CI의 지수를 취하여 구하였다.

[0190] 로수바스타틴 단독에 비해 소토라십과 공동 투여되는 로수바스타틴의 GLSM의 비율(테스트/기준)은 AUC_{last} , AUC_{inf} , 및 C_{max} 에 대해 각각 1.3389, 1.3382 및 1.6999였다.

[0191] 로수바스타틴과 병용 투여된 소토라십의 약동학 평가

[0192] 10 mg 로수바스타틴과 공동 투여된 960 mg 소토라십의 단일 용량 후 소토라십에 대한 혈장 농도-시간 프로파일의 산술 평균($\pm SD$)이 도 2에 제시되어 있다. 소토라십에 대한 PK 매개변수가 표 5에 요약되어 있다.

표 5

소토라십에 대한 약동학 매개변수의 요약

기질	매개변수	960 mg 소토라십 + 10 mg 로수바스타틴 (N = 13)
혈장	AUC _{last} (h*ng/mL)	22500 (74.3)
	AUC _{inf} (h*ng/mL)	22900 (71.7)
	C _{max} (ng/mL)	4650 (86.2)
	t _{max} (h)	1.00 (0.500-3.00)
	t _{last} (h)	48.0 (24.0-48.0)
	t _{1/2} (h)	8.94 (4.70)
	CL/F (L/h)	42.0 (71.7)
	V _Z /F (L)	477 (129.9)

[0193]

[0194]

AUC_{inf} = 시간 0부터 무한대까지 외삽된 농도-시간 곡선 아래 면적; AUC_{last} = 0부터 마지막으로 정량 가능한 농도의 시간까지의 농도-시간 곡선 아래 면적; CL/F = 겉보기 총 청소율; C_{max} = 관찰된 최대 농도; CV = 변동 계수(%), N = 대상체 수; t_{1/2} = 겉보기 최종 제거 반감기; t_{last} = 마지막으로 정량 가능한 농도의 시간; t_{max} = 관찰된 최대 농도의 시간, V_Z/F = 최종 단계 동안의 겉보기 분포 용적

[0195]

중앙값 (범위) 소토라십 t_{max}는 1.00시간(0.500 내지 3.00시간)이었다. 소토라십에 대한 기하 평균(기하 CV) C_{max}, AUC_{last}, 및 AUC_{inf}는 각각 4650 (86.2) ng/mL, 22500 (74.3) h*ng/mL, 및 22900 (71.7) h*ng/mL이었다.

[0196]

소토라십이 로수바스타틴과 병용 투여되었을 경우 AUC 및 C_{max}에 대한 소토라십 대상체 간 변동성(기하 CV(%))은 71.7% 내지 86.2%였다.

[0197]

유해 사례

[0198]

치료 유발 유해 사례를 다음과 같이 분류하였다:

[0199]

(1) 제1일의 투약 동안 또는 그 후 그리고 최대 제6일의 용량 전까지 발생하는 치료 유발 유해 사례를 "10 mg 로수바스타틴"에 할당하거나

[0200]

(2) 제6일의 투약 동안 또는 그 후에 발생하는 치료 유발 유해 사례를 "960 mg 소토라십 + 10 mg 로수바스타틴"에 할당하였다.

[0201]

로수바스타틴 단독의 투여 또는 소토라십과 로수바스타틴의 공동 투여 동안 및 그 후에 치료 유발 유해 사례는 보고되지 않았다. 사망, 연구 중단을 초래하는 치료 유발 유해 사례 또는 기타 중대한 치료 유발 유해 사례는 없었다.

[0202]

결론

[0203]

로수바스타틴이 소토라십과 공동 투여되었을 경우, 로수바스타틴의 AUC 및 C_{max}는 각각 로수바스타틴 단독의 대략 1.3 내지 1.7배였다. 로수바스타틴 10 mg 단독 또는 소토라십 960 mg과 조합된 로수바스타틴 10 mg의 단일 경구 용량은 본 연구에서 건강한 남성 및 여성 대상체에게 투여되는 경우 안전하고 내약성이 우수하였다.

[0204]

참고문헌:

[0205]

Albert et al., (2007) *Nat. Methods*, 4:903-905.

[0206]

Alizadeh et al., (1996) *Nat. Genet.*, 14:457-460.

[0207]

Beers and Nederlof, (2006) *Breast Cancer Res.*, 8(3):210.

[0208]

Bertone et al., (2006) *Genome Res.*, 16(2):271-281.

[0209]

Canon et al., (2019) *Nature*, 575:217-223.

[0210]

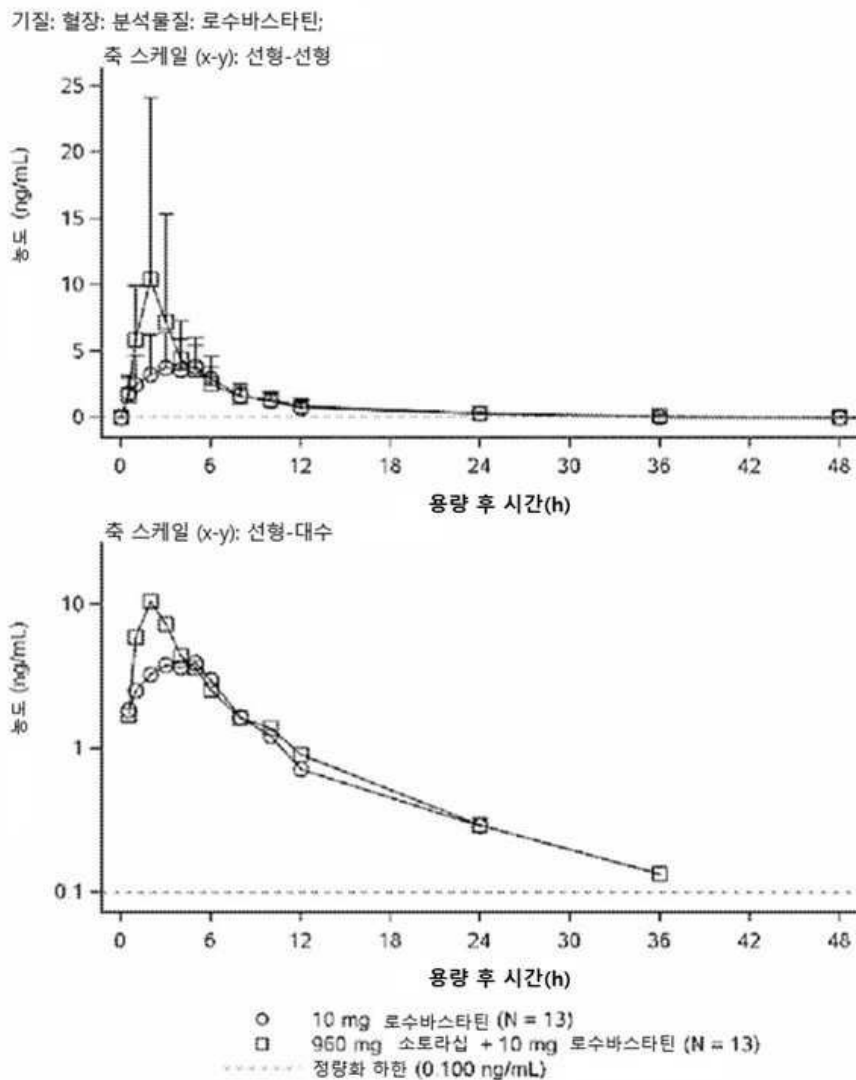
Cerami et al., *Cancer Discov.* 2012, 2(5), 401.

- [0211] Chung et al., (2004) *Genome Res.*, 14(1):188-196.
- [0212] CRESTOR (rosuvastatin calcium) tablets US prescribing information. Revised May 2022. AstraZeneca.
- [0213] Cully et al, (2008) *CELL*, 133:1292.
- [0214] Dalma-Weiszhausz et al., (2006) *Methods Enzymol.*, 410:3-28.
- [0215] Food and Drug Administration. Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. 10 March 2020. available at: www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers, last accessed December 11, 2022.
- [0216] Food and Drug Administration. In Vitro Drug Interaction Studies - Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry; January 2020; available at www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/in-vitro-drug-interaction-studies-cytochrome-p450-enzyme-and-transporter-mediated-drug-interactions; last accessed December 11, 2022.
- [0217] Forshew et al., (2012) *Sci Transl Med.*, 4:136ra68.
- [0218] Gao et al., *Science Signaling* 2013, 6(269), p11.
- [0219] Haber and Velculescu, *Cancer Discov.*, 2014; 4:650-61.
- [0220] Hong et al., (2020), *N. Engl. J. Med.*, 383, 1207.
- [0221] Hughes et al., (2001) *Nat. Biotechnol.*, 19(4):342-347.
- [0222] Irizarry, (2003) *Nucleic Acids Res.*, 31:e15.
- [0223] Janes et al., (2018) *Cell*, 172(3):578-589.
- [0224] Jasmine et al., (2012) *PLoS One*, 7(2):e31968.
- [0225] Kim et al., (2006) *Carcinogenesis*, 27(3):392-404.
- [0226] Kinde et al., (2011) *Proc Natl Acad Sci USA*, 108:9530-5.
- [0227] Kumar et al., (2012) *J. Pharm. Bioallied Sci.*, 4(1):21-26.
- [0228] Laere et al., (2009) *Methods Mol. Biol.*, 512:71-98.
- [0229] Lanman et al., (2020) *J. Med. Chem.*, 63:52.
- [0230] Lin et al., (2010) *BMC Genomics*, 11:712.
- [0231] Liu et al., (2017) *Biosens Bioelectron.*, 92:596-601.
- [0232] Lodes et al., (2009) *PLoS One*, 4(7):e6229.
- [0233] LUMAKRAS® US Prescribing Information, Amgen Inc., Thousand Oaks, California, 91320 (revision 5/2021)
- [0234] Mackay et al., (2003) *Oncogene*, 22:2680-2688.
- [0235] Mao et al., (2007) *Curr. Genomics*, 8(4):219-228.
- [0236] McDonald et al., (2017) *Cell*, 170(3):577-592.
- [0237] Michels et al., (2007) *Genet. Med.*, 9:574-584.
- [0238] Mockler and Ecker, (2005) *Genomics* 85(1):1-15.
- [0239] Ostrem et al., (2013) *NATURE*, 503:548-551.
- [0240] Ostrem and Shokat, (2016) *Nature Rev Drug Discov.*, 15(11):771-785.
- [0241] Patricelli et al., (2016) *Cancer Discovery*, 6:316-329.

- [0242] Pinkel et al., (2005) *Nat. Genetics*, 37:S11-S17.
- [0243] Simanshu et al., (2017) *CELL*, 170:17-33.
- [0244] Thomas et al., (2005) *Genome Res.*, 15(12):1831-1837.
- [0245] Thompson et al., (2012) *PLoS ONE*, 7:e31597.
- [0246] Wang et al., (2012) *Cancer Genet.*, 205(7-8):341-55.
- [0247] Wei et al., *Nucleic Acids Res* 2008; 36(9):2926-2938.
- [0248] Xie et al., (2017) *Front Pharmacol.*, 8:823.
- [0249] Xia et al., (2005) *Drug Met. Disp.*, 33(5): 637-643.

도면

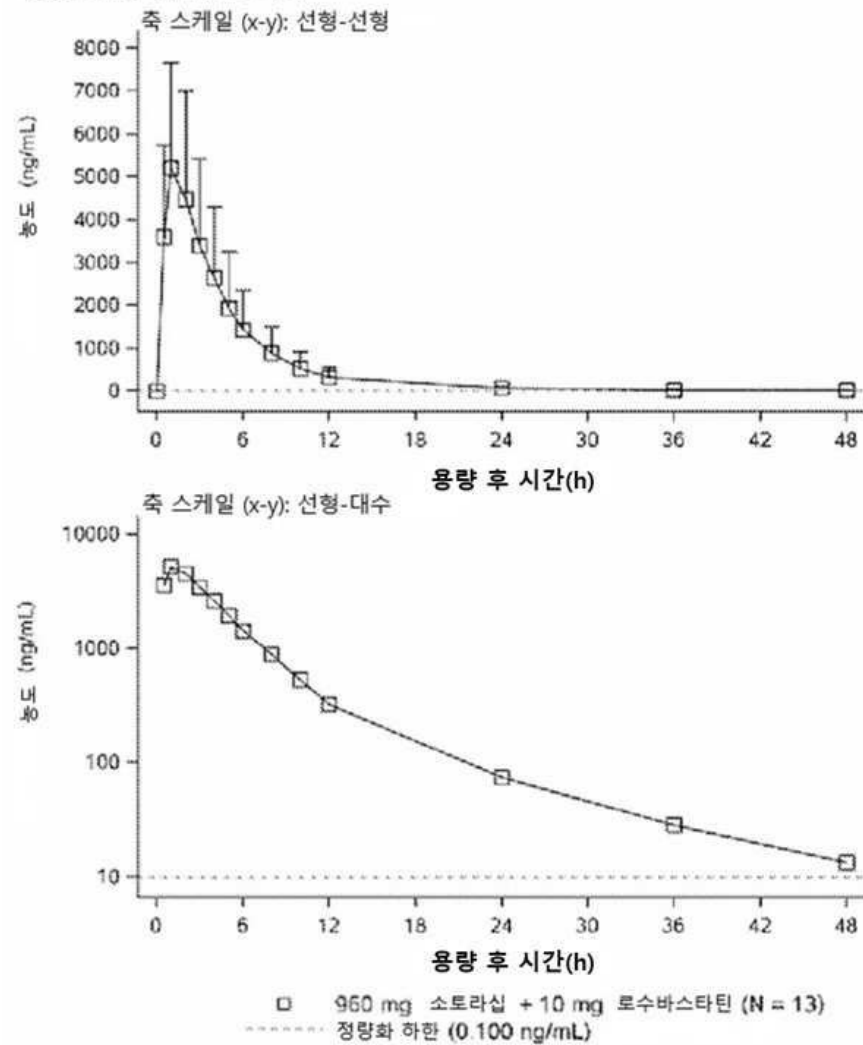
도면1



N = 대상체 수

도면2

기질: 혈장; 분석물질: 소토라십;



N = 대상체 수