



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202415380 A

(43)公開日：中華民國 113 (2024) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：111148499 (22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 12 月 16 日
(51)Int. Cl. : A61K31/519 (2006.01) A61K31/505 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)
(30)優先權：2022/09/30 美國 63/411,789
(71)申請人：美商安進公司 (美國) AMGEN INC. (US)
美國
(72)發明人：卡多納潘禮 CARDONA, PANLI (CN)；霍克 布萊特 E HOUK, BRETT E. (US)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：28 項 圖式數：2 共 42 頁

(54)名稱
索托拉西布給藥方案
(57)摘要

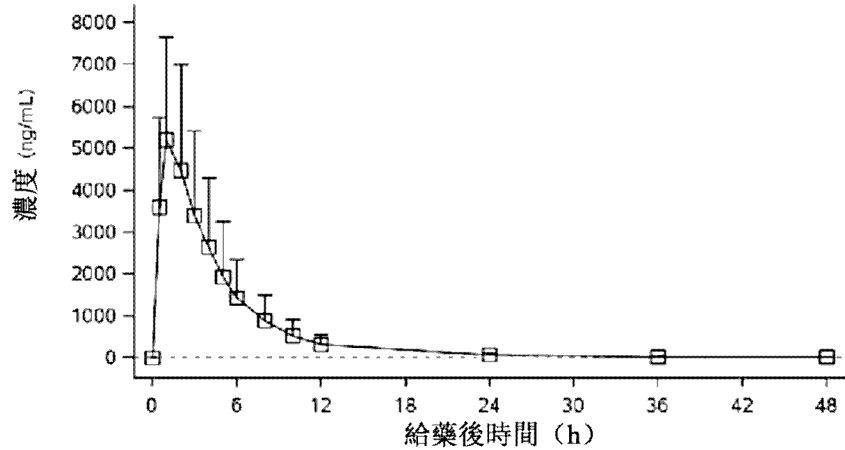
本揭露提供了向患者投與索托拉西布之方法，該患者例如係患有包含 KRAS G12C 突變的癌症的患者，其中該患者還需要用乳癌耐藥蛋白（BCRP）進行治療，該乳癌耐藥蛋白例如係瑞舒伐他汀。

The present disclosure provides method of administering sotorasib to a patient, e.g., a patient with a cancer comprising a KRAS G12Cmutation, wherein the patient is further in need of treatment with a breast cancer resistance protein (BCRP), e.g., rosuvastatin.

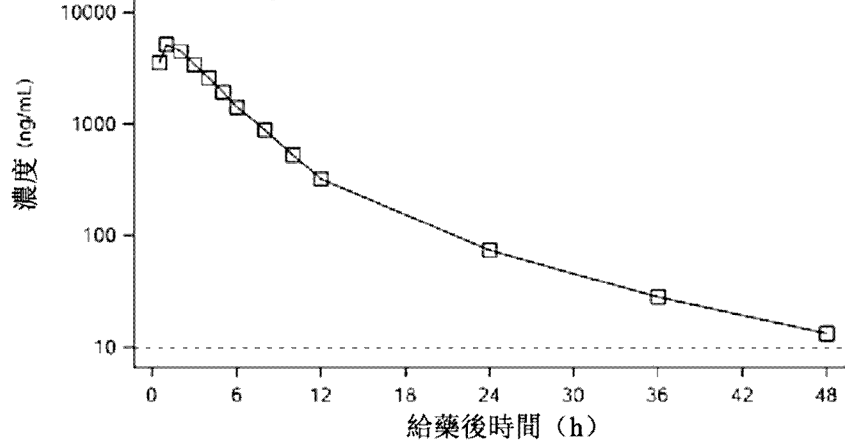
指定代表圖：

基質：血漿；分析物：索托拉西布；

軸尺度 (x-y)：線性-線性



軸尺度 (x-y)：線性-對數

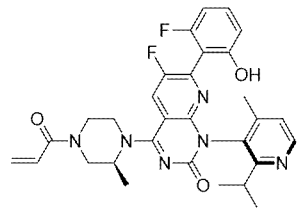


□ 960 mg索托拉西布 + 10 mg瑞舒伐他汀 (N = 13)
----- 定量下限 (10.0 ng/mL)

N = 受試者數量

【圖 2】

特徵化學式：





【發明摘要】

【中文發明名稱】 索托拉西布給藥方案

【英文發明名稱】 SOTORASIB DOSING REGIMEN

【中文】

本揭露提供了向患者投與索托拉西布之方法，該患者例如係患有包含 *KRAS* *G12C* 突變的癌症的患者，其中該患者還需要用乳癌耐藥蛋白 (BCRP) 進行治療，該乳癌耐藥蛋白例如係瑞舒伐他汀。

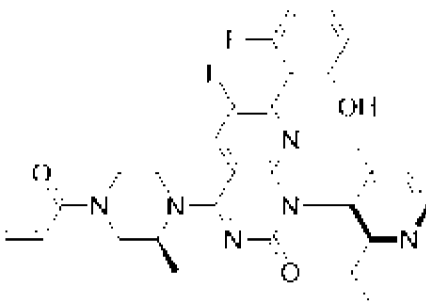
【英文】

The present disclosure provides method of administering sotorasib to a patient, e.g., a patient with a cancer comprising a *KRAS G12C* mutation, wherein the patient is further in need of treatment with a breast cancer resistance protein (BCRP), e.g., rosuvastatin.

【指定代表圖】 圖2

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 索托拉西布給藥方案

【英文發明名稱】 SOTORASIB DOSING REGIMEN

【先前技術】

【技術領域】

【0001】 索托拉西布（sotorasib）係一種小分子，這種小分子特異性且不可逆地抑制突變*KRAS*基因的蛋白質產物，其在位置12處的胺基酸甘胺酸取代為半胱胺酸（*KRAS G12C*），該突變基因編碼*KRAS*^{G12C}蛋白質。索托拉西布與*KRAS*^{G12C}的突變體半胱胺酸形成特異性共價鍵，不可逆地將蛋白質鎖定在無活性的構形中，從而削弱致癌傳訊（Canon, 2019）。由於*KRAS*的失活已被證明選擇性地抑制細胞生長和/或促進含有*KRAS*突變的腫瘤細胞的凋亡，（Ostrem等人, 2016；Patricelli等人, 2016；Janes等人, 2018，McDonald等人, 2017；Xie等人, 2017）索托拉西布可以為患有*KRAS G12C*驅動的癌症的患者提供治療益處。

【發明內容】

【0002】 在一方面，本文描述了向患者（即，有需要的受試者）投與索托拉西布之方法，其中該患者還需要以原始劑量用乳癌耐藥蛋白（BCRP）底物進行治療，該方法包括 (a) 將BCRP底物的原始劑量減少到BCRP底物的調整劑量；以及 (b) 向該患者投與 (i) 該調整劑量的該BCRP底物以及 (ii) 索托拉西布。

【0003】 在另一方面，本文描述了向患者投與乳癌耐藥蛋白（BCRP）底物之方法，其中該患者還需要用索托拉西布進行治療，該方法包括 (a) 向該患者

投與調整劑量的該BCRP底物，其中與未接受索托拉西布治療的患者相比，該調整劑量減少；以及 (b) 向該患者投與索托拉西布。

【0004】 在另一方面，本文描述了治療患者癌症之方法，其中該患者還需要以原始劑量用乳癌耐藥蛋白（BCRP）底物進行治療，該方法包括 (a) 將BCRP底物的原始劑量減少到BCRP底物的調整劑量；以及 (b) 向該患者投與 (i) 該調整劑量的該BCRP底物以及 (ii) 治療有效量的索托拉西布。

【0005】 在另一方面，本文描述了治療患者癌症之方法，其中該患者還需要以原始劑量用乳癌耐藥蛋白（BCRP）底物進行治療，該方法包括 (a) 向該患者投與治療有效量的索托拉西布，同時向該患者投與原始劑量的BCRP底物；(b) 監測該患者對以該原始劑量投與的該BCRP底物並且在投與索托拉西布後的不反應；並且如果該患者出現不良反應，則將該BCRP底物的該原始劑量減少到BCRP底物的調整劑量；以及 (c) 向該患者投與 (i) 該調整劑量的該BCRP底物以及 (ii) 治療有效量的索托拉西布。

【圖式簡單說明】

【0006】 [圖1]係顯示在單次劑量的10 mg瑞舒伐他汀（rosuvastatin）單獨以及當與960 mg索托拉西布共同投與後瑞舒伐他汀的血漿濃度-時間曲線的算術平均值（+SD）之圖。

【0007】 [圖2]係顯示在單次劑量的960 mg索托拉西布與10 mg瑞舒伐他汀共同投與後索托拉西布的血漿濃度-時間曲線的算術平均值（+SD）之圖。

【實施方式】

【0008】 本揭露基於索托拉西布對藥物動力學（PK）乳癌耐藥蛋白（BCRP）底物（例如瑞舒伐他汀）的影響。

【0009】 BCRP底物

【0010】 如本文所用，術語「BCRP底物」係指由BCRP介導的從細胞中流出的化合物。體外研究表明索托拉西布係BCRP的抑制劑，其腸腔內濃度估計為劑量/250 mL（I_{gut}）/半最大抑制濃度（IC₅₀）的比率高於食品藥品監督管理局（Food and Drug Administration，FDA）指南所規定的臨床評估閾值（Food and Drug Administration [食品藥品監督管理局]. In Vitro Drug Interaction Studies – Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry [體外藥物相互作用研究 – 細胞色素P450酶和轉運蛋白介導的藥物相互作用行業指南]；2020年1月；可在<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/in-vitro-drug-interaction-studies-cytochrome-p450-enzyme-and-transporter-mediated-drug-interactions>獲得；最後存取時間2022年12月11日）。BCRP底物包括，但不限於，細胞生長抑制劑例如細胞生長抑制蒽酮類（例如，米托蒽醌、比生群、氮雜蒽吡啶）、細胞生長抑制蒽環類藥物（例如，道諾黴素、多柔比星、表柔比星、夫拉平度或米托蒽醌）、細胞生長抑制抗代謝物（例如，胺甲喋呤）、細胞生長抑制喜樹鹼（例如，9-胺基喜樹鹼（盧比替康）、高喜樹鹼、伊立替康、SN-38（伊立替康的活性代謝物）、SN-38-葡萄糖醛酸、托泊替康或二氟替康）以及細胞生長抑制表鬼臼毒素（例如，依託泊苷或替尼泊苷）。其他BCRP底物包括抗生素（例如環丙沙星、氧氟沙星、諾氟沙星、紅黴素和呋喃妥因）、鈣通道抑制劑（例如雙嘧達莫、硝苯地平和尼群地平、葡萄糖苷酸甾合物）和硫酸鹽甾合物（例如苯并

[a]甾-3-硫酸鹽、苯并[a]甾-3-葡萄糖醛酸、雌酮-3-硫酸鹽、硫酸脫氫表雄酮和17 β -雌二醇硫酸鹽)、HMG-CoA還原酶抑制劑(例如瑞舒伐他汀、匹伐他汀和西立伐他汀、吡嘧他汀例如血紅素、脫鎂葉綠酸A、焦脫鎂葉綠酸A-甲基酯、原吡嘧IX、疫吡嘧)、抗病毒藥物,特別地核苷反轉錄酶抑制劑(例如齊多夫定、拉米夫定、阿巴卡韋及其組合),以及例如溴磺酞、葉酸、核黃素、柳氮磺胺吡啶、泮托拉唑、甲磺酸伊馬替尼(STI571)、吲哚卡唑和哌唑啉等物質。在各種情況下,BCRP底物係瑞舒伐他汀(參見,例如,Food and Drug Administration [食品藥品監督管理局]. Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers [藥物開發和藥物相互作用:底物、抑制劑和誘導劑的表]. 2020年3月10日;可在www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers獲得;最後存取時間2022年12月11日)。

【0011】 確定化合物是否是BCRP的底物之方法係本領域已知的。例如,BCRP的流出活性可以藉由監測在細胞或表現BCRP的細胞系中的目的化合物之基底外側至頂端/頂端至基底外側(B至A/A至B)流出比來評價(參見,例如,Xia等人,2005)。

【0012】 瑞舒伐他汀係3-羥基-3-甲基-戊二醯-輔酶A還原酶的選擇性競爭性抑制劑,表明它作為患有原發性高脂血症或混合性血脂異常的成年患者的飲食的輔助療法。它係用於乳癌耐藥蛋白(BCRP)藥物間相互作用研究的已知的臨床底物和探針(參見,例如,Food and Drug Administration [食品藥品監督管理局]. Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers [藥物開發和藥物相互作用:底物、抑制劑和誘導劑的表]. 2020年3月10

日；可在www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers獲得；最後存取時間2022年12月11日）。

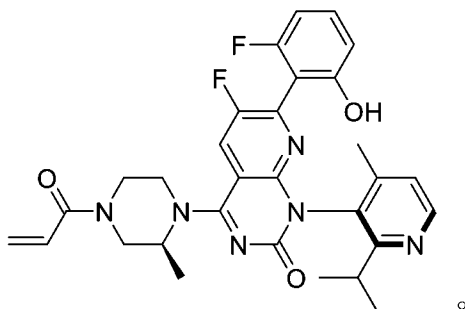
【0013】 臨床藥理學結果顯示在口服投與瑞舒伐他汀後，血漿濃度在3至5小時內達到峰值。 C_{max} 和AUC兩者均與劑量成近似比例增加。絕對生體可用率大約是20%。瑞舒伐他汀與血漿蛋白（主要是白蛋白）的結合率係88%，其中結合特性係可逆的並且不依賴於血漿濃度。它沒有被廣泛地代謝，其中大約10%的放射性標記的劑量被回收為代謝物。瑞舒伐他汀及其代謝物主要在糞便中分泌（90%）。這種他汀的消除半衰期大約是19小時。從瑞舒伐他汀的對照的臨床試驗數據庫中，最常報告的不良反應（發生率 $\geq 2\%$ ）包括頭痛、肌痛、腹痛、乏力和噁心。參見CRESTOR®（瑞舒伐他汀鈣）片劑處方資訊，2022年5月修訂，阿斯利康公司（AstraZeneca），將其藉由引用以其全文併入本文。

【0014】 批准瑞舒伐他汀的起始劑量為10-20 mg每天一次，並且40 mg每天一次僅用於用10-20 mg每天一次劑量未達到LDL-C目標的患者。20 mg的起始劑量通常用於患有純合子家族性高膽固醇血症的患者。瑞舒伐他汀可以以5-40 mg每天一次的劑量投與，鑒於患者的脂質水平響應於20 mg的起始劑量。瑞舒伐他汀以5 mg、10 mg、20 mg和40 mg劑量強度的片劑（即，CRESTOR®片劑）或5 mg、10 mg、20 mg和40 mg劑量強度的膠囊（即，EZALLOR® Sprinkle）提供。瑞舒伐他汀可以以片劑或膠囊投與。

【0015】 索托拉西布

【0016】 索托拉西布係一種不可逆抑制KRAS^{G12C}突變體蛋白質的小分子。索托拉西布也被稱為AMG 510或6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-(1*M*)-1-[4-甲基-2-

(丙-2-基)吡啶-3-基]-4-[(2*S*)-2-甲基-4-(丙-2-烯基)哌啶-1-基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮，並具有以下結構：



【0017】 索托拉西布結合與位置12處的突變體半胱胺酸相鄰的KRAS的P2口袋和核苷酸結合口袋。該抑制劑含有硫醇反應部分，該部分共價修飾半胱胺酸殘基並將KRAS^{G12C}鎖定在無活性的鳥苷二磷酸（GDP）結合構形中。這阻斷了KRAS與效應物（如迅速加快的纖維肉瘤（RAF））的相互作用，從而阻止下游傳訊，包括細胞外訊息調節激酶（ERK）的磷酸化（Cully和Downward, 2008；Ostrem等人, 2013；Simanshu等人, 2017）。藉由RNA干擾（RNAi）或小分子抑制對KRAS的滅活先前已經證明了在含有KRAS突變（包括KRAS G12C突變）的腫瘤細胞系和異種移植物中對細胞生長的抑制和凋亡的誘導（Janes等人, 2018；McDonald等人, 2017；Xie等人, 2017；Ostrem和Shokat, 2016；Patricelli等人, 2016）。索托拉西布的研究證實了該等體外發現，並同樣證明了對含有KRAS G12C突變的細胞和腫瘤的生長和退化的抑制作用（Canon等人, 2019）。還參見LUMAKRAS®美國處方資訊（US Prescribing Information），加利福尼亞州千橡市美商安進公司（Amgen Inc.），91320（2021年5月修訂），該資訊藉由引用以其全文併入本文中。

【0018】 BCRP在包括但不限於以下的各種組織中表現：胃腸道、肝臟、腎臟和腦。因此，BCRP轉運蛋白有可能影響底物的口服生體可用率、組織分佈

以及肝臟和腎臟消除。按照食品藥品監督管理局（FDA）指南，如果口服投與化合物，並且 I_{gut}/IC_{50} 或 $K_i \geq 10$ ，其中 $I_{\text{gut}} = \text{抑制劑劑量}/250 \text{ mL}$ ，則化合物有可能抑制體內BCRP。已經發現索托拉西布係體外BCRP轉運蛋白的抑制劑。因此，索托拉西布與BCRP底物的共投與可以增加底物的暴露，這可以導致底物的不良反應的風險增加。特別地，體外研究表明索托拉西布係BCRP的抑制劑，其中腸腔內濃度的比率估計為劑量/250 mL (I_{gut}) /半最大抑制濃度 (IC_{50}) 高於FDA指南指示的臨床評估的閾值。

【0019】 確定化合物是否是BCRP的抑制劑之方法係本領域已知的。例如，化合物抑制BCRP轉運蛋白的能力以及抑制程度（即， IC_{50} 或 K_i ）可以通過觀察Caco-2，BCRP過表現細胞中已知BCRP底物的流出比或淨通量的抑制或觀察使用膜囊泡時抑制底物攝取的抑制來確定。參見，例如，Food and Drug Administration [食品藥品監督管理局]. In Vitro Drug Interaction Studies – Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry [體外藥物相互作用研究 – 細胞色素P450酶和轉運蛋白介導的藥物相互作用行業指南]; 2020年1月；可在www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/in-vitro-drug-interaction-studies-cytochrome-p450-enzyme-and-transporter-mediated-drug-interactions獲得；最後存取時間2022年12月11日。

【0020】 對於服用BCRP底物和索托拉西布的患者的調整的劑量

【0021】 必須評估對投與索托拉西布療法以及投與BCRP底物療法的患者的潛在影響，並且可能需要調整劑量以確保適當的BCRP底物暴露。因此，本文提供了向患者投與索托拉西布之方法，其中該患者還需要用原始劑量的BCRP底物進行治療，該方法包括 (a) 將BCRP底物的原始劑量減少到BCRP底物的調整劑

量以及 (b) 向該患者投與 (i) 該調整劑量的該BCRP底物以及 (ii) 索托拉西布。還提供了向患者投與BCRP底物之方法，其中該患者還需要用索托拉西布進行治療，該方法包括 (a) 向該患者投與調整劑量的該BCRP底物，其中與未接受索托拉西布治療的患者相比，該調整劑量減少以及 (b) 向該患者投與索托拉西布。

【0022】 減少BCRP底物的調整劑量（與原始劑量相比）以補償索托拉西布抑制BCRP轉運蛋白引起的BCRP底物暴露的增加。抑制BCRP轉運蛋白導致BCRP底物的清除較慢，因此BCRP底物的暴露較高。藉由調整（減少）BCRP底物的劑量（「調整劑量」），當與索托拉西布一起投與時，患者對BCRP底物的最終暴露大約維持以維持與當不存在索托拉西布的情況下以原始劑量投與BCRP底物時相似的BCRP底物的治療功效。

【0023】 熟悉該項技術者藉由查閱BCRP底物的相關處方資訊可以確定BCRP底物的原始劑量或調整劑量。

【0024】 在各種實施方式中，BCRP底物係瑞舒伐他汀。如在CRESTOR處方資訊中所說明的，瑞舒伐他汀對有需要的患者的初始劑量係10-20 mg每天一次（參見部分2.1）。40 mg每天一次的劑量應該僅用於使用20 mg劑量沒有達到其LDL-C目標的那些患者（同上）。瑞舒伐他汀可以以5至40 mg每天一次的劑量投與（同上）。在各種實施方式中，瑞舒伐他汀的原始劑量係10 mg每天一次。在各種實施方式中，瑞舒伐他汀的原始劑量係20至40 mg每天一次。在各種實施方式中，對於未接受索托拉西布治療的患者，瑞舒伐他汀的劑量係20至40 mg每天一次。

【0025】 在本文所揭露的方法中，瑞舒伐他汀的調整劑量低於10-20 mg每天一次（或40 mg，對於使用20 mg劑量沒有實現其LDL-C目標的那些患者）。在

各種實施方式中，瑞舒伐他汀的調整劑量係5 mg每天一次。在各種實施方式中，瑞舒伐他汀的調整劑量係10 mg每天一次。在各種實施方式中，瑞舒伐他汀的調整劑量係20 mg每天一次。

癌症中KRAS G12C突變的確定

【0026】 在本文所揭露的方法中治療的患者係患有癌症的具有KRAS G12C突變的患者。在各種實施方式中，在如本文所揭露的投與前，患者患有經確定具有一或多種表現KRAS G12C突變體蛋白質的細胞的癌症。可以使用本領域已知的方法來確定如本文所述之癌症中G12C突變的存在或不存在。確定腫瘤或癌症是否包含突變可以例如藉由評估編碼蛋白質的核苷酸序列，藉由評估蛋白質的胺基酸序列，或藉由評估推定的突變體蛋白質的特徵或本領域已知的任何其他合適的方法來進行。野生型人KRAS的核苷酸和胺基酸序列（Genbank登錄號BC010502中列出的核苷酸序列；Genbank登錄號AGC09594中列出的胺基酸序列）係本領域已知的。

【0027】 用於檢測突變之方法包括但不限於聚合酶鏈反應-限制性片段長度多態性（PCR-RFLP）測定、聚合酶鏈反應-單股構形多態性（PCR-SSCP）測定、即時PCR測定、PCR定序、突變體等位基因特異性PCR擴增（MASA）測定、基於直接和/或下一代定序、引物延伸反應、電泳、寡核苷酸連接測定、雜交測定、TaqMan測定、SNP基因分型測定、高解析度熔解測定和微陣列分析。在一些實施方式中，藉由即時PCR針對突變（諸如KRAS G12C突變）評價樣本。在即時PCR中，使用對某種突變（諸如KRAS G12C突變）特異的螢光探針。在突變存在時，探針結合並檢測到螢光。在一些實施方式中，使用基因中特定區域的直接定序方法來鑒定突變。這種技術鑒定所定序區域中所有可能的突變。在一些實施方

式中，凝膠電泳、毛細管電泳、粒徑排阻層析、定序和/或陣列可以用於檢測插入突變的存在或不存在。在一些實施方式中，該等方法包括但不限於使用對突變體蛋白質具有特異性的結合劑（例如，抗體）檢測突變體、蛋白質電泳和西方墨點法、以及直接肽定序。

【0028】 在一些實施方式中，基於多重PCR的定序用於突變檢測，並且可以包括許多擴增子，其提供一或多種遺傳生物標誌物的檢測的提高了的靈敏度。例如，基於多重PCR的定序可以包括約60個擴增子（例如，50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69或70個擴增子）。在一些實施方式中，基於多重PCR的定序可以包括61個擴增子。使用基於多重PCR的定序產生的擴增子可以包括長度為約15 bp至約1000 bp（例如，約25 bp至約1000 bp、約35 bp至約1000 bp、約50 bp至約1000 bp、約100 bp至約1000 bp、約250 bp至約1000 bp、約500 bp至約1000 bp、約750 bp至約1000 bp、約15 bp至約750 bp、約15 bp至約500 bp、約15 bp至約300 bp、約15 bp至約200 bp、約15 bp至約100 bp、約15 bp至約80 bp、約15 bp至約75 bp、約15 bp至約50 bp、約15 bp至約40 bp、約15 bp至約30 bp、約15 bp至約20 bp、約20 bp至約100 bp、約25 bp至約50 bp、或約30 bp至約40 bp）的核酸。例如，使用基於多重PCR的定序產生的擴增子可以包括長度為約33 bp的核酸。

【0029】 在一些實施方式中，使用定序技術（例如，下一代定序技術）檢測從患者獲得的樣本中存在的一或多種突變的存在。本領域已知多種定序技術。例如，檢測和表徵無細胞DNA中循環腫瘤DNA之方法可以在其他地方描述（參見例如，Haber和Velculescu, 2014）。此類技術的非限制性實例包括SafeSeqs（參

見例如，Kinde等人, 2011）、OnTarget（參見例如，Forshew等人, 2012）和TamSeq（參見例如，Thompson等人, 2012）。

【0030】 在一些實施方式中，使用液滴數字PCR（ddPCR）（這係一種已知對突變檢測高度敏感的方法）檢測從患者獲得的樣本中存在的一或多種突變的存在。在一些實施方式中，使用其他定序技術檢測從患者獲得的樣本中存在的一或多種突變之存在，該等其他定序技術包括但不限於鏈終止技術、鳥槍法技術、合成定序法、利用微流體的方法、其他捕獲技術，或本領域已知的可用於檢測樣本中少量DNA（例如，無細胞DNA樣本中的ctDNA）的任何其他定序技術。

【0031】 在一些實施方式中，使用基於陣列的方法檢測從患者獲得的樣本中存在的一或多種突變的存在。例如，使用DNA微陣列進行檢測無細胞DNA中的遺傳改變（例如，一或多個遺傳改變）的步驟。在一些實施方式中，DNA微陣列可以檢測多種癌細胞突變中的一或多種。在一些實施方式中，在檢測遺傳改變前，擴增無細胞DNA。可以用於本文所述任何方法的基於陣列的方法之非限制性實例包括：互補DNA（cDNA）微陣列（參見例如，Kumar等人 2012；Laere等人 2009；Mackay等人 2003；Alizadeh等人 1996）、寡核苷酸微陣列（參見例如，Kim等人 2006；Lodes等人 2009）、細菌人工染色體（BAC）殖株晶片（參見例如，Chung等人 2004；Thomas等人 2005）、單核苷酸多態性（SNP）微陣列（參見例如，Mao等人 2007；Jasmine等人 2012）、基於微陣列的比較基因組雜交陣列（陣列-CGH）（參見例如，Beers和Nederlof, 2006；Pinkel等人 2005；Michels等人 2007）、以及分子倒置探針（MIP）測定（參見例如，Wang等人 2012；Lin等人 2010）。在一些實施方式中，cDNA微陣列係Affymetrix微陣列（參見例如，Irizarry 2003；Dalma-Weiszhausz等人 2006）、NimbleGen微陣列（參見例如，Wei

等人 2008；Albert等人 2007）、安捷倫微陣列（參見例如，Hughes等人 2001）、或BeadArray陣列（參見例如，Liu等人, 2017）。在一些實施方式中，寡核苷酸微陣列係DNA平鋪陣列（參見例如，Mockler和Ecker, 2005；Bertone等人 2006）。其他合適的基於陣列的方法係本領域已知的

【0032】 用於確定腫瘤或癌症是否包含突變之方法可以使用多種樣本。在一些實施方式中，樣本取自患有腫瘤或癌症的患者。在一些實施方式中，樣本係新鮮腫瘤或癌症樣本。在一些實施方式中，樣本係冷凍腫瘤或癌症樣本。在一些實施方式中，樣本係福馬林固定的石蠟包埋的（FFPE）樣本。在一些實施方式中，樣本係循環無細胞DNA和/或循環腫瘤細胞（CTC）樣本。在一些實施方式中，將樣本加工為細胞裂解物。在一些實施方式中，將樣本加工為DNA或RNA。在某些實施方式中，樣本藉由切除、空芯針穿刺生檢（CNB）、細針抽吸（FNA）、收集尿液或收集毛囊獲取。在一些實施方式中，使用全血或腦脊髓液的液體生檢測試可用於評定突變狀態。

【0033】 在各種實施方式中，由監管機構（諸如美國食品和藥物管理局（FDA））批准的測試，用於確定患者是否具有突變（例如，KRAS G12C突變型癌症）或者從這樣的患者獲得的腫瘤或組織樣本是否含有具有突變的細胞。在一些實施方式中，用於所使用的KRAS突變的測試係therascreen® KRAS RGQ PCR套組（Kit）（凱傑公司（Qiagen））。therascreen® KRAS RGQ PCR套組係即時定量PCR測定，用於使用轉子基因（Rotor-Gene）Q MDx 5plex HRM儀器檢測人KRAS癌基因（G12A、G12D、G12R、G12C、G12S、G12V以及G13D）的密碼子12和13中的7種體細胞突變。該套組旨適用於由切除、CNB或FNA獲得的NSCLC樣本之FFPE樣本中提取的DNA。STK11、KEAP1、EGFR、ALK和/或ROS1

突變測試可以使用可商購獲得的測試進行，如包括24種基因（包括NSCLC中可作用的那些）的解析度生物科學公司(Resolution Bioscience)解析度ctDx Lung™測定（Resolution ctDx Lung™ assay）。組織樣本可以使用Tempus xT 648組來測試。

【0034】 *KRAS G12C*突變型癌症

【0035】 本文所述之方法包括治療患者中具有*KRAS G12C*突變的癌症。不希望受任何特定理論的束縛，注意以下幾點：索托拉西布係一種小分子，其特異性且不可逆地抑制*KRAS*^{G12C} (Hong等人, 2020)。Hong等人報告「臨床前研究顯示，[索托拉西布]抑制了細胞外訊息調節的激酶（ERK）（其係*KRAS*的關鍵下游效應子）的幾乎所有可檢測磷酸化，導致攜帶*KRAS* p.G12C腫瘤的小鼠中持久完全腫瘤消退。」（同上，還可參見Canon等人, 2019和Lanman等人, 2020）。

【0036】 對索托拉西布在1期劑量遞增和擴展試驗中進行了評估，其中129名患者經組織學證實的、局部晚期或轉移性癌症具有*KRAS G12C*突變（藉由對腫瘤組織的局部分子檢測進行鑒定），包括59名患有非小細胞肺癌的患者、42名結直腸癌患者和28名其他腫瘤類型患者(Hong等人, 2020, 第1208-1209頁)。Hong等人報告非小細胞肺癌的疾病控制率（95% CI）為88.1%、結直腸癌為73.8%、其他腫瘤類型為75.0% (Hong等人, 2020, 第1213頁, 表3)。如由Hong等人所報告的顯示疾病穩定（SD）或部分反應（PR）的癌症類型係非小細胞肺癌、結直腸癌、胰臟癌、闌尾癌、子宮內膜癌、原發灶不明癌、壺腹癌、胃癌、小腸癌、鼻竇癌、膽管癌或黑色素瘤（Hong等人, 2020, 第1212頁（圖A）和補充附錄（第59頁（圖S5）和第63頁（圖S6）））。

【0037】 *KRAS G12C*突變發生的改變頻率如下表所示（Cerami等人, 2012；Gao等人, 2013）。例如，該表顯示非小細胞肺癌患者中的11.6%患有癌症，其中一或多個細胞表現*KRAS*^{G12C}蛋白。因此，特異性且不可逆地結合*KRAS*^{G12C}的索托拉西布可用於治療患有癌症（包括但不限於下表1中列出的癌症）的患者。

[表1]

癌症類型	改變頻率
非小細胞肺癌	11.6
小腸癌	4.2
闌尾癌	3.6
結直腸癌	3.0
原發灶不明癌	2.9
子宮內膜癌	1.3
混合癌症類型	1.2
胰臟癌	1.0
肝膽管癌	0.7
小細胞肺癌	0.7
子宮頸癌	0.7
生殖細胞瘤	0.6
卵巢癌	0.5
胃腸神經內分泌腫瘤	0.4
膀胱癌	0.4
骨髓化生不良/骨髓增生性腫瘤	0.3

頭頸癌	0.3
食道胃癌	0.2
軟組織肉瘤	0.2
間皮瘤	0.2
甲狀腺癌	0.1
白血病	0.1
黑色素瘤	0.1

【0038】 在各種實施方式中，癌症係實體瘤。在各種實施方式中，癌症係非小細胞肺癌、小腸癌、闌尾癌、結直腸癌、原發灶不明癌、子宮內膜癌、胰臟癌、肝膽管癌、小細胞肺癌、子宮頸癌、生殖細胞癌、卵巢癌、胃腸神經內分泌癌、膀胱癌、骨髓化生不良/骨髓增生性腫瘤、頭頸癌、食道胃癌、軟組織肉瘤、間皮瘤、甲狀腺癌、白血病、黑色素瘤、壺腹癌、胃癌、鼻竇癌或膽管癌。在一些實施方式中，癌症係非小細胞肺癌、小腸癌、闌尾癌、結直腸癌、原發灶不明癌、子宮內膜癌、胰臟癌、黑色素瘤、壺腹癌、胃癌、鼻竇癌或膽管癌。在各種實施方式中，癌症係非小細胞肺癌，並且在一些具體實施方式中，癌症係轉移性或局部晚期的非小細胞肺癌。在各種實施方式中，癌症係結直腸癌。在一些實施方式中，癌症係胰臟癌。

【0039】 實施方式

【0040】 1. 一種向患者投與索托拉西布之方法，其中該患者還需要以原始劑量用乳癌耐藥蛋白（BCRP）底物進行治療，該方法包括

- (a) 將BCRP底物的該原始劑量減少到該BCRP底物的調整劑量；以及
- (b) 向該患者投與 (i) 該調整劑量的該BCRP底物以及 (ii) 索托拉西布。

【0041】 2. 一種向患者投與乳癌耐藥蛋白（BCRP）底物之方法，其中該患者還需要用索托拉西布進行治療，該方法包括

(a) 向該患者投與調整劑量的該BCRP底物，其中與未接受索托拉西布治療的患者相比，該調整劑量減少；以及

(b) 向該患者投與索托拉西布。

【0042】 3. 如實施方式1或實施方式2所述之方法，其中以每天960 mg的劑量投與索托拉西布。

【0043】 4. 如實施方式1或實施方式2所述之方法，其中以每天240 mg的劑量投與索托拉西布。

【0044】 5. 如實施方式1-3中任一項所述之方法，其中每天一次口服投與索托拉西布。

【0045】 6. 如實施方式1至5中任一項所述之方法，其中該BCRP底物係瑞舒伐他汀。

【0046】 7. 如實施方式6所述之方法，其中瑞舒伐他汀的該原始劑量係每天口服20至40 mg。

【0047】 8. 如實施方式6所述之方法，其中對於未接受索托拉西布治療的患者，瑞舒伐他汀的劑量係每天口服20至40 mg。

【0048】 9. 如實施方式6所述之方法，其中瑞舒伐他汀的該調整劑量係每天口服10 mg。

【0049】 10. 如實施方式6所述之方法，其中瑞舒伐他汀的該原始劑量係每天口服10 mg。

【0050】 11. 如實施方式6所述之方法，其中對於未接受索托拉西布治療的患者，瑞舒伐他汀的劑量係每天口服10 mg。

【0051】 12. 如實施方式10或11所述之方法，其中瑞舒伐他汀的該調整劑量係每天口服5 mg。

【0052】 13. 如實施方式6至12中任一項所述之方法，其中每天投與一次該瑞舒伐他汀。

【0053】 14. 如實施方式6至13中任一項所述之方法，其中以片劑投與瑞舒伐他汀。

【0054】 15. 如實施方式6至13中任一項所述之方法，其中以膠囊投與瑞舒伐他汀。

【0055】 16. 如實施方式15所述之方法，其中將該膠囊整個地投與。

【0056】 17. 如實施方式15所述之方法，其中將該膠囊打開，與液體混合，並且作為飲品投與。

【0057】 18. 如實施方式1至17中任一項所述之方法，其中該患者患有包含 *KRAS G12C* 突變的癌症。

【0058】 19. 如實施方式18所述之方法，其中該癌症係實性瘤。

【0059】 20. 如實施方式18或19所述之方法，其中該癌症係非小細胞肺癌、小腸癌、闌尾癌、結直腸癌、原發灶不明癌、子宮內膜癌、胰臟癌、肝膽管癌、小細胞肺癌、子宮頸癌、生殖細胞癌、卵巢癌、胃腸神經內分泌癌、膀胱癌、骨髓化生不良/骨髓增生性腫瘤、頭頸癌、食道胃癌、軟組織肉瘤、間皮瘤、甲狀腺癌、白血病、黑色素瘤、壺腹癌、胃癌、鼻竇癌或膽管癌。

【0060】 21. 如實施方式18至20中任一項所述之方法，其中該癌症係非小細胞肺癌、小腸癌、闌尾癌、結直腸癌、原發灶不明癌、子宮內膜癌、胰臟癌、黑色素瘤、壺腹癌、胃癌、鼻竇癌、或膽管癌。

【0061】 22. 如實施方式18至20中任一項所述之方法，其中該癌症係非小細胞肺癌。

【0062】 23. 如實施方式22所述之方法，其中該非小細胞肺癌係局部晚期或轉移性的。

【0063】 24. 如實施方式18至20中任一項所述之方法，其中該癌症係結直腸癌。

【0064】 替代實施方式

【0065】 1. 一種向患者投與索托拉西布之方法，其中該患者還需要以原始劑量用乳癌耐藥蛋白（BCRP）底物進行治療，該方法包括

(a) 將BCRP底物的該原始劑量減少到該BCRP底物的調整劑量；以及

(b) 向該患者投與 (i) 該調整劑量的該BCRP底物以及 (ii) 索托拉西布。

【0066】 2. 一種向患者投與乳癌耐藥蛋白（BCRP）底物之方法，其中該患者還需要用索托拉西布進行治療，該方法包括

(a) 向該患者投與調整劑量的該BCRP底物，其中與未接受索托拉西布治療的患者相比，該調整劑量減少；以及

(b) 向該患者投與索托拉西布。

【0067】 3. 一種治療患者癌症之方法，其中該患者還需要以原始劑量用乳癌耐藥蛋白（BCRP）底物進行治療，該方法包括

(a) 將該BCRP底物的該原始劑量減少到該BCRP底物的調整劑量；以及

(b) 向該患者投與 (i) 該調整劑量的該BCRP底物以及 (ii) 治療有效量的索托拉西布。

【0068】 4. 如實施方式1至3中任一項所述之方法，該方法進一步包括在投與該原始劑量的該BCRP底物後，監測該患者對該BCRP底物的不良反應。

【0069】 5. 一種治療患者癌症之方法，其中該患者還需要以原始劑量用乳癌耐藥蛋白（BCRP）底物進行治療，該方法包括

(a) 向該患者投與治療有效量的索托拉西布，同時向該患者投與該原始劑量的BCRP底物；

(b) 監測該患者對以該原始劑量投與的該BCRP底物並且在投與索托拉西布後的不良反應；並且如果該患者出現不良反應，則將該BCRP底物的該原始劑量減少到BCRP底物的調整劑量；以及

(c) 向該患者投與 (i) 該調整劑量的該BCRP底物以及 (ii) 治療有效量的索托拉西布。

【0070】 6. 如實施方式1至5中任一項所述之方法，其中以每天960 mg的劑量投與索托拉西布。

【0071】 7. 如實施方式1至6中任一項所述之方法，其中以每天240 mg的劑量投與索托拉西布。

【0072】 8. 如實施方式1-7中任一項所述之方法，其中每天一次口服投與索托拉西布。

【0073】 9. 如實施方式1至8中任一項所述之方法，其中該患者 (a) 係患有原發性高脂血症和混合性血脂異常的成年患者；(b) 係8至17歲患有雜合子家族性高膽固醇血症（HeFH）的兒科患者；(c) 係7至17歲患有純合子家族性高膽固醇

血症（HoFH）的兒科患者；(d) 係患有高甘油三酯血症的成年患者；(e) 係患有原發性異常 β 脂蛋白血症（III型高脂蛋白血症）的成年患者；或(f) 係患有純合子家族性高膽固醇血症（HoFH）的成年患者。

【0074】 10. 如實施方式1至9中任一項所述之方法，其中該BCRP底物係瑞舒伐他汀。

【0075】 11. 如實施方式1至10中任一項所述之方法，其中瑞舒伐他汀的該原始劑量係每天口服20至40 mg。

【0076】 12. 如實施方式10所述之方法，其中對於未接受索托拉西布治療的患者，瑞舒伐他汀的劑量係每天口服20至40 mg。

【0077】 13. 如實施方式10所述之方法，其中瑞舒伐他汀的該調整劑量係每天口服10 mg。

【0078】 14. 如實施方式10所述之方法，其中瑞舒伐他汀的該原始劑量係每天口服10 mg。

【0079】 15. 如實施方式10所述之方法，其中對於未接受索托拉西布治療的患者，瑞舒伐他汀的劑量係每天口服10 mg。

【0080】 16. 如實施方式14或15所述之方法，其中瑞舒伐他汀的該調整劑量係每天口服5 mg。

【0081】 17. 如實施方式10至16中任一項所述之方法，其中每天投與一次瑞舒伐他汀。

【0082】 18. 如實施方式10至17中任一項所述之方法，其中以片劑投與瑞舒伐他汀。

【0083】 19. 如實施方式10至18中任一項所述之方法，其中以膠囊投與瑞舒伐他汀。

【0084】 20. 如實施方式19所述之方法，其中將該膠囊整個地投與。

【0085】 21. 如實施方式19所述之方法，其中將該膠囊打開，與液體混合，並且作為飲品投與。

【0086】 22. 如實施方式1至21中任一項所述之方法，其中該患者患有包含 *KRAS G12C* 突變的癌症。

【0087】 23. 如實施方式22所述之方法，其中該癌症係實性瘤。

【0088】 24. 如實施方式22或23所述之方法，其中該癌症係非小細胞肺癌、小腸癌、闌尾癌、結直腸癌、原發灶不明癌、子宮內膜癌、胰臟癌、肝膽管癌、小細胞肺癌、子宮頸癌、生殖細胞癌、卵巢癌、胃腸神經內分泌癌、膀胱癌、骨髓化生不良/骨髓增生性腫瘤、頭頸癌、食道胃癌、軟組織肉瘤、間皮瘤、甲狀腺癌、白血病、黑色素瘤、壺腹癌、胃癌、鼻竇癌或膽管癌。

【0089】 25. 如實施方式22至24中任一項所述之方法，其中該癌症係非小細胞肺癌、小腸癌、闌尾癌、結直腸癌、原發灶不明癌、子宮內膜癌、胰臟癌、黑色素瘤、壺腹癌、胃癌、鼻竇癌或膽管癌。

【0090】 26. 如實施方式22至24中任一項所述之方法，其中該癌症係非小細胞肺癌。

【0091】 27. 如實施方式26所述之方法，其中該非小細胞肺癌係局部晚期或轉移性的。

【0092】 28. 如實施方式22至24中任一項所述之方法，其中該癌症係結直腸癌。

實例

實例1 - 一項I期、開放標記、固定序列交叉研究，以研究在健康受試者中索托拉西布的共同投與對瑞舒伐他汀（一種乳癌耐藥蛋白底物）的藥物動力學的影響

【0093】 本研究之目的係在健康受試者中在口服投與後評價索托拉西布的共同投與對瑞舒伐他汀（BCRP底物）的PK的影響。

【0094】 目的：

【0095】 本研究的主要目的係在健康受試者中確定索托拉西布對瑞舒伐他汀的PK的影響，以及評估當單獨投與時瑞舒伐他汀的PK。

【0096】 本研究的次要目的係：

【0097】 -在健康受試者中評估當與瑞舒伐他汀共同投與以及單獨瑞舒伐他汀時索托拉西布的安全性和耐受性；以及

【0098】 -評估當與瑞舒伐他汀共同投與時索托拉西布的PK。

【0099】 終點：

【0100】 本研究的主要終點係瑞舒伐他汀PK參數：

【0101】 -C_{max}

【0102】 -從時間0至最後可量化濃度時間的AUC（AUC_{last}）

【0103】 -從時間0外推到無窮大的AUC（AUC_{inf}）。

【0104】 本研究的次要終點係：

【0105】 -不良事件

【0106】 -臨床實驗室測試

【0107】 -12導聯心電圖（ECG）

【0108】 -生命徵象

【0109】 -在投與索托拉西布與瑞舒伐他汀組合後的索托拉西布PK參數，
包括但不限於：

【0110】 - $C_{\max}$

【0111】 - AUC_{last}

【0112】 - AUC_{inf} 。

【0113】 總體研究設計和計畫：

【0114】 這係一項I期、開放標記、固定序列、交叉研究，以研究在健康男性受試者和健康女性受試者中索托拉西布的共同投與對瑞舒伐他汀的PK的影響。計畫招募大約14名受試者以確保12名受試者完成研究；最終招募了13名受試者。所有受試者均接受以下每種治療：

【0115】 -第1天：在至少10小時的禁食過夜後，10 mg瑞舒伐他汀的單次口服劑量（1 x 10 mg片）。

【0116】 -第6天：在至少10小時的禁食過夜後，960 mg索托拉西布的單次口服劑量（8 x 120 mg片），隨後立即10 mg瑞舒伐他汀的單次口服劑量（1 x 10 mg片）。

【0117】 篩查潛在的受試者以評估其在首次劑量投與前21天內進入研究的資格。受試者在第-1天進入臨床研究單位（CRU），並且被限制在CRU中直到第11天出院。

【0118】 預計每名受試者參與研究的總持續時間（從篩查到研究結束[EOS]出院）大約是4週半。

【0119】 研究群體的選擇：

【0120】 健康男性和女性受試者用於本研究。

【0121】 治療

【0122】 投與的研究治療係索托拉西布和瑞舒伐他汀。

【0123】 在第1天，以單次10 mg劑量（1 x 10 mg片）投與瑞舒伐他汀。在第6天，以單次960 mg劑量（8 x 120 mg片）投與索托拉西布並且隨後立即（5分鐘內）投與單次劑量的10 mg瑞舒伐他汀。

【0124】 在第1天的瑞舒伐他汀以及在第6天索托拉西布和瑞舒伐他汀的每次治療與8盎司（240 mL）的水一起（在給藥期間按需與另外的水一起）口服投與。所有受試者禁食過夜（至少10小時），並且在給藥前1小時避免飲水。除了在給藥時的飲水量之外，受試者避免飲水直到給藥後2小時，並且禁食直到給藥後4小時。在研究期間的所有其他時間，受試者可以自由飲水。

【0125】 受試者在站立時給藥但不允許在投與研究性和非研究性醫藥產品後2小時仰臥，除非發生不良事件或研究程序需要。

【0126】 分配受試者至治療組之方法：

【0127】 這係一項非隨機具有固定治療序列的研究，其中每名受試者在第1天接受10 mg瑞舒伐他汀以及在第6天接受960 mg索托拉西布與10 mg瑞舒伐他汀的共同投與。

【0128】 既往治療和伴隨治療

【0129】 在研究期間直到EOS訪視避免受試者使用任何處方或非處方藥或產品，除非研究者（或被指定人）、申辦者、或兩者均先前已經同意。

【0130】 對乙醯胺基酚（撲熱息痛；最多2 g/天）和激素替代療法係可接受的伴隨用藥。在先前沒有研究者（或被指定人）批准的情況下，禁止在研究期

間投與任何其他伴隨用藥，除非認為其使用對治療不良事件/嚴重不良事件係必要的。將受試者在研究過程期間服用的任何藥物以及其使用原因記錄在來源數據中。

【0131】 特別限制和要求

【0132】 (1) 飲食

【0133】 -雖然被限制在研究中心，但受試者在計畫時間接受標準飲食，這與其他與研究相關的活動沒有衝突。在收集用於臨床實驗室評估的血液樣本前受試者禁食過夜（至少8小時）。

【0134】 -在住院前7天直到研究結束不允許食用含有罌粟籽、葡萄柚,或塞維利亞橘子的食物和飲料。在住院前48小時直到研究結束不允許食用含有咖啡因的食物和飲料。在住院前48小時直到研究結束不允許飲酒。

【0135】 (2) 吸煙

【0136】 -在住院前6個月內直到研究結束不允許受試者使用含煙草或尼古丁的產品。

【0137】 (3) 運動

【0138】 -在住院前7天內直到研究結束需要受試者避免劇烈運動，並且在此時間期間以其他方式維持他們正常的身體活動水平（即，既不開始新運動項目也不參加任何異常劇烈的身體勞累）。

【0139】 (4) 獻血

【0140】 -直到研究結束後3個月，需要受試者避免：獻血（從住院前90天開始），獻血漿（從住院前2週開始），以及獻血小板（從住院前6週開始）。

【0141】 藥物動力學和安全性變量

【0142】 藉由穿刺或插管收集用於測量索托拉西布和瑞舒伐他汀的血漿濃度的血液樣本。用於確定在第1天和第6天投與瑞舒伐他汀後，在給藥後0小時和0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、24、36、48、72、96和120小時收集瑞舒伐他汀血漿濃度和PK參數的血液樣本。

【0143】 在第6天投與索托拉西布後，在給藥後0小時和0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、24、36和48小時收集用於確定索托拉西布血漿濃度和PK參數的血液樣本。在給藥後30分鐘收集的PK樣本具有 ± 2 分鐘的取樣窗，給藥後1至3小時收集的PK樣本具有 ± 5 分鐘的取樣窗，給藥後4至10小時收集的PK樣本具有 ± 10 分鐘的取樣窗，以及給藥後12至48小時收集的PK樣本具有 ± 20 分鐘的取樣窗。所有PK樣本的時間記錄到最近的分鐘。

【0144】 使用實際投與的劑量（mg）以及實際給藥後血液取樣時間進行藥物動力學分析。當沒有記錄實際時間時，將它設定為缺失並且排除在PK分析和申辦者批准的統計數據之外。

【0145】 從濃度-時間曲線中直接獲得參數 $C_{\max}$ 、最後可量化血漿濃度（ t_{last} ）的時間和 $t_{\max}$ 。對於多個峰，最高給藥後濃度報告為 $C_{\max}$ 。在多個峰具有相同幅度的情況下，報告了最早的 $t_{\max}$ 。

【0146】 生命徵象

【0147】 評估了仰臥位血壓、仰臥位心率、呼吸頻率、和口腔體溫。

【0148】 如果超出相關臨床參考範圍，則單獨且重複一次進行所有測量。

【0149】 受試者在血壓和心率測量前仰臥至少5分鐘。當生命徵象與抽血計畫在相同時間進行時，在計畫時間點獲得抽血，以及在盡可能接近計畫抽血的時間但在抽血前獲得生命徵象。

【0150】 心電圖

【0151】 在受試者仰臥並且休息至少5分鐘後記錄靜息12導聯ECG。

【0152】 如果適用以下任一標準，則重複單次12導聯ECG兩次，並取3次讀數的平均值：

【0153】 -使用Fridericia公式對心率進行校正的QT間期（QTcF）係 > 500 ms。

【0154】 -從基線（給藥前）的QTcF變化係 > 60 ms。

【0155】 如果判斷臨床上適當，或正在進行的數據審查表明需要對ECG進行更詳細的評估，則另外的12導聯ECG可以在其他時間進行。研究者（或被指定人）進行每次12導聯ECG的臨床評估。

【0156】 人口統計學和其他基線特徵

【0157】 所有受試者在進入研究前都符合納入和排除標準。在給任何受試者給藥之前，沒有臨床關注的基線體征或症狀。篩查人口統計學總結在表2中。

【0158】 [表2]. 篩查人口統計學數據的總結

人口統計學	總體 (N = 13)
年齡（歲）	41.5（11.5）
性別	
雄性	11（84.6%）
女性	2（15.4%）
種族	

白種人	9 (69.2%)
黑人或非裔美國人	4 (30.8%)
民族	
西班牙裔或拉美裔	10 (76.9%)
非西班牙裔或拉美裔	3 (23.1%)
高度 (cm)	171.33 (8.140)
體重 (kg)	72.78 (7.293)
身體質量指數 (kg/m ²)	24.87 (2.718)

【0159】 藥物動力學評估

【0160】 說明了以下PK分析考慮：

【0161】 根據申辦者要求再測定三個血漿樣本（來自2名受試者）以確認統計學離群值或異常值。重複PK分析確認了原始結果，並且因此，對原始數據表應用沒有變化。因此，沒有數據被排除在PK分析之外。

【0162】 沒有記錄對1名受試者的PK取樣時間（在第6天給藥後4小時）；將數據點設定為缺失並且排除在PK分析和統計數據之外。

【0163】 由於在第1天的異常值，對1名受試者的瑞舒伐他汀的可量化給藥前濃度排除在總結統計數據和PK分析之外；由於給藥前值係 < 5%的C_{max}，對相同受試者第6天瑞舒伐他汀的可量化給藥前濃度沒有排除在總結統計數據之外。

【0164】 圖1顯示了在單次劑量的10 mg瑞舒伐他汀單獨以及當與960 mg索托拉西布共同投與後瑞舒伐他汀的血漿濃度-時間曲線的算術平均值（+SD）。

瑞舒伐他汀的PK參數總結在表3中，並且PK數據的統計學分析總結顯示在表4中。

【0165】 [表3]. 瑞舒伐他汀的藥物動力學參數的總結

基質	參數	10 mg瑞舒伐他汀 (N = 13)	960 mg索托拉西布 + 10 mg瑞舒伐他汀 (N = 13)
血漿	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)
	C _{max} (ng/mL)	3.80 (57.8)	6.47 (136.0)
	t _{max} (h)	3.00 (0.500-5.00)	2.00 (1.00-8.00)
	t _{last} (h)	36.0 (24.0-120)	48.0 (12.0-96.0)
	t _{1/2} (h)	13.8 (16.4)	10.2 (4.61)
	CL/F (L/h)	276 (60.1)	206 (78.9)
	V _Z /F (L)	4060 (63.3)	2690 (61.4)

AUC_{inf} = 從時間0外推到無窮大的濃度-時間曲線下面積；AUC_{last} = 從時間0至最後可量化濃度時間的濃度-時間曲線下面積；CL/F = 表觀總清除率；C_{max} = 觀察到的最大濃度；CV – 變異係數（%），N = 受試者數量；t_{1/2} = 表觀終末消除半衰期；t_{last} = 最後可量化濃度時間；t_{max} = 觀察到的最大濃度時間，V_Z/F = 在終末期期間表觀分佈體積。

【0166】 瑞舒伐他汀的中值t_{max}在共同投與後係2小時，單獨投與時係3小時。根據AUC和C_{max}，在與索托拉西布共同投與後，瑞舒伐他汀的幾何平均暴露在數值上較高。

【0167】 當瑞舒伐他汀單獨投與以及與索托拉西布組合時，瑞舒伐他汀受試者之間對AUC和C_{max}的可變性（幾何CV%）係57.0%至136.0%。2名受試者（1

名受試者在給藥後2小時以及另一名受試者在給藥後2和3小時）在第6天的血漿濃度值被確定為離群值或異常值，這可能導致結果的可變性高。

【0168】 [表4]. 索托拉西布對瑞舒伐他汀的血漿藥物動力學參數的影響的統計學分析的總結

參數	治療	n	測試對比參考			受試者內 幾何CV
			GLSM	GLSM的比率（90% CI）		
AUClast（h*ng/mL）	10 mg瑞舒伐他汀（參考）	13	33.2			
	960 mg 索托拉西布 + 10 mg 瑞舒伐他汀（測試）	13	44.5	1.3389（1.0334, 1.7347）		38.4
AUCinf（h*ng/mL）	10 mg瑞舒伐他汀（參考）	12	36.2			
	960 mg 索托拉西布 + 10 mg 瑞舒伐他汀（測試）	11	48.5	1.3382（0.9856, 1.8169）		41.7
Cmax（ng/mL）	10 mg瑞舒伐他汀（參考）	13	3.80			
	960 mg 索托拉西布 + 10 mg 瑞舒伐他汀（測試）	13	6.47	1.6999（1.1860, 2.4363）		55.1

CI = 信賴區間，CV = 變異係數（%），GLSM = 幾何最小二乘方平均值，n = 具有有效觀察的受試者數量。

模型：ln（參數）= 治療 + 受試者 + 隨機誤差，其中將受試者擬合為隨機效應。

比率和CI係藉由在自然對數（ln）尺度上取相應差異和CI的指數獲得的。

【0169】 對於AUC_{last}、AUC_{inf}、和C_{max}，與單獨瑞舒伐他汀相比，瑞舒伐他汀與索托拉西布共同投與的GLSM的比率（測試/參考）分別是1.3389、1.3382和1.6999。

【0170】 索托拉西布與瑞舒伐他汀組合投與的藥物動力學評估

【0171】 圖2顯示了在單次劑量的960 mg索托拉西布與10 mg瑞舒伐他汀共同投與後索托拉西布的血漿濃度-時間曲線的算術平均值（+SD）。索托拉西布的PK參數總結在表5中。

【0172】 [表5]. 索托拉西布的藥物動力學參數的總結

基質	參數	960 mg索托拉西布 + 10 mg瑞舒伐他汀（N = 13）
血漿	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）

AUC_{inf} = 從時間0外推到無窮大的濃度-時間曲線下面積；AUC_{last} = 從時間0至最後可量化濃度時間的濃度-時間曲線下面積；CL/F = 表觀總清除率；C_{max} = 觀察到的最大濃度；CV – 變異係數（%），N = 受試者數量；t_{1/2} = 表觀終末消除半衰期；t_{last} = 最後可量化濃度時間；t_{max} = 觀察到的最大濃度時間，V_Z/F = 在終末期期間表觀分佈體積。

【0173】 索托拉西布 $t_{\max}$ 的中值（範圍）係1.00小時（0.500至3.00小時）。對於索托拉西布的幾何平均（幾何CV） $C_{\max}$ 、 AUC_{last} 和 AUC_{inf} 分別是4650（86.2）ng/mL、22500（74.3）h*ng/mL和22900（71.7）h*ng/mL。

【0174】 當索托拉西布與瑞舒伐他汀組合投與時，索托拉西布受試者之間對AUC和 $C_{\max}$ 的可變性（幾何CV%）係71.7%至86.2%。

【0175】 不良事件

【0176】 將治療中出現的不良事件分類如下：

【0177】 (1) 在第1天給藥期間或之後以及直到第6天給藥前發生的治療中出現的不良事件被分配到「10 mg瑞舒伐他汀」或

【0178】 (2) 在第6天給藥期間或之後發生的治療中出現的不良事件被分配到「960 mg索托拉西布 + 10 mg瑞舒伐他汀」。

【0179】 在單獨瑞舒伐他汀或索托拉西布與瑞舒伐他汀的共同投與期間和之後，沒有報告治療中出現的不良事件。沒有死亡、導致研究中止的治療中出現的不良事件或其他嚴重的治療中出現的不良事件。

【0180】 結論

【0181】 當瑞舒伐他汀與索托拉西布共同投與時，瑞舒伐他汀的AUC和 $C_{\max}$ 分別大約是單獨瑞舒伐他汀的1.3至1.7倍。當在本研究中投與至健康男性和女性受試者時，單獨10 mg瑞舒伐他汀或與960 mg索托拉西布組合的單次口服劑量係安全且良好耐受的。

【0182】 參考文獻：

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

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

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

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

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

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

Chung et al., (2004) *Genome Res.*, 14(1):188-196.

CRESTOR (rosuvastatin calcium) tablets US prescribing information.

Revised May 2022. AstraZeneca.

Cully et al, (2008) *CELL*, 133:1292.

Dalma-Weiszhausz et al., (2006) *Methods Enzymol.*, 410:3-28.

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.

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.

Forsheew et al., (2012) *Sci Transl Med.*, 4:136ra68.

Gao et al., *Science Signaling* 2013, 6(269), p11.

Haber and Velculescu, *Cancer Discov.*, 2014; 4:650-61.

Hong et al., (2020), *N. Engl. J. Med.*, 383, 1207.

Hughes et al., (2001) *Nat. Biotechnol.*, 19(4):342-347.

- Irizarry, (2003) *Nucleic Acids Res.*, 31:e15.
- Janes et al., (2018) *Cell*, 172(3):578-589.
- Jasmine et al., (2012) *PLoS One*, 7(2):e31968.
- Kim et al., (2006) *Carcinogenesis*, 27(3):392-404.
- Kinde et al., (2011) *Proc Natl Acad Sci USA*, 108:9530-5.
- Kumar et al., (2012) *J. Pharm. Bioallied Sci.*, 4(1):21-26.
- Laere et al., (2009) *Methods Mol. Biol.*, 512:71-98.
- Lanman et al., (2020) *J. Med. Chem.*, 63:52.
- Lin et al., (2010) *BMC Genomics*, 11:712.
- Liu et al., (2017) *Biosens Bioelectron.*, 92:596-601.
- Lodes et al., (2009) *PLoS One*, 4(7):e6229.
- LUMAKRAS® US Prescribing Information, Amgen Inc., Thousand Oaks, California, 91320 (revision 5/2021)
- Mackay et al., (2003) *Oncogene*, 22:2680-2688.
- Mao et al., (2007) *Curr. Genomics*, 8(4):219-228.
- McDonald et al., (2017) *Cell*, 170(3):577-592.
- Michels et al., (2007) *Genet. Med.*, 9:574-584.
- Mockler and Ecker, (2005) *Genomics* 85(1):1-15.
- Ostrem et al., (2013) *NATURE*, 503:548-551.
- Ostrem and Shokat, (2016) *Nature Rev Drug Discov.*,15(11):771-785.
- Patricelli et al., (2016) *Cancer Discovery*, 6:316-329.
- Pinkel et al., (2005) *Nat. Genetics*, 37:S11-S17.
- Simanshu et al., (2017) *CELL*, 170:17-33.
- Thomas et al., (2005) *Genome Res.*, 15(12):1831-1837.

Thompson et al., (2012) *PLoS ONE*, 7:e31597.

Wang et al., (2012) *Cancer Genet.*, 205(7-8):341-55.

Wei et al., *Nucleic Acids Res* 2008; 36(9):2926-2938.

Xie et al., (2017) *Front Pharmacol.*, 8:823.

Xia et al., (2005) *Drug Met. Disp.*, 33(5): 637-643.

【符號說明】

【0183】 無

【生物材料寄存】

【0184】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種向患者投與索托拉西布之方法，其中該患者還需要以原始劑量用乳癌耐藥蛋白（BCRP）底物進行治療，該方法包括

- (a) 將BCRP底物的該原始劑量減少到該BCRP底物的調整劑量；以及
- (b) 向該患者投與 (i) 該調整劑量的該BCRP底物以及 (ii) 索托拉西布。

【請求項2】 一種向患者投與乳癌耐藥蛋白（BCRP）底物之方法，其中該患者還需要用索托拉西布進行治療，該方法包括

- (a) 向該患者投與調整劑量的該BCRP底物，其中與未接受索托拉西布治療的患者相比，該調整劑量減少；以及
- (b) 向該患者投與索托拉西布。

【請求項3】 一種治療患者癌症之方法，其中該患者還需要以原始劑量用乳癌耐藥蛋白（BCRP）底物進行治療，該方法包括

- (a) 將該BCRP底物的該原始劑量減少到該BCRP底物的調整劑量；以及
- (b) 向該患者投與 (i) 該調整劑量的該BCRP底物以及 (ii) 治療有效量的索托拉西布。

【請求項4】 如請求項1至3中任一項所述之方法，該方法進一步包括在投與該原始劑量的該BCRP底物後，監測該患者對該BCRP底物的不良反應。

【請求項5】 一種治療患者癌症之方法，其中該患者還需要以原始劑量用乳癌耐藥蛋白（BCRP）底物進行治療，該方法包括

- (a) 向該患者投與治療有效量的索托拉西布，同時向該患者投與該原始劑量的BCRP底物；

(b) 監測該患者對以該原始劑量投與的該BCRP底物並且在投與索托拉西布後的不良反應；並且如果該患者出現不良反應，則將該BCRP底物的該原始劑量減少到BCRP底物的調整劑量；以及

(c) 向該患者投與 (i) 該調整劑量的該BCRP底物以及 (ii) 治療有效量的索托拉西布。

【請求項6】 如請求項1至5中任一項所述之方法，其中以每天960 mg的劑量投與索托拉西布。

【請求項7】 如請求項1至6中任一項所述之方法，其中以每天240 mg的劑量投與索托拉西布。

【請求項8】 如請求項1至7中任一項所述之方法，其中每天一次口服投與索托拉西布。

【請求項9】 如請求項1至8中任一項所述之方法，其中該患者

- (a) 係患有原發性高脂血症和混合性血脂異常的成年患者；
- (b) 係8至17歲患有雜合子家族性高膽固醇血症（HeFH）的兒科患者；
- (c) 係7至17歲患有純合子家族性高膽固醇血症（HoFH）的兒科患者；
- (d) 係患有高甘油三酯血症的成年患者；
- (e) 係患有原發性異常β脂蛋白血症（III型高脂蛋白血症）的成年患者；或
- (f) 係患有純合子家族性高膽固醇血症（HoFH）的成年患者。

【請求項10】 如請求項1至9中任一項所述之方法，其中該BCRP底物係瑞舒伐他汀。

【請求項11】 如請求項10所述之方法，其中瑞舒伐他汀的該原始劑量係每天口服20至40 mg。

【請求項12】 如請求項10所述之方法，其中對於未接受索托拉西布治療的患者，瑞舒伐他汀的劑量係每天口服20至40 mg。

【請求項13】如請求項10所述之方法，其中瑞舒伐他汀的該調整劑量係每天口服10 mg。

【請求項14】如請求項10所述之方法，其中瑞舒伐他汀的該原始劑量係每天口服10 mg。

【請求項15】如請求項10所述之方法，其中對於未接受索托拉西布治療的患者，瑞舒伐他汀的劑量係每天口服10 mg。

【請求項16】如請求項14或15所述之方法，其中瑞舒伐他汀的該調整劑量係每天口服5 mg。

【請求項17】如請求項10至16中任一項所述之方法，其中每天投與一次瑞舒伐他汀。

【請求項18】如請求項10至17中任一項所述之方法，其中以片劑投與瑞舒伐他汀。

【請求項19】如請求項10至17中任一項所述之方法，其中以膠囊投與瑞舒伐他汀。

【請求項20】如請求項19所述之方法，其中將該膠囊整個地投與。

【請求項21】如請求項19所述之方法，其中將該膠囊打開，與液體混合，並且作為飲品投與。

【請求項22】如請求項1至21中任一項所述之方法，其中該患者患有包含 *KRAS G12C* 突變的癌症。

【請求項23】如請求項22所述之方法，其中該癌症係實性瘤。

【請求項24】如請求項22或23所述之方法，其中該癌症係非小細胞肺癌、小腸癌、闌尾癌、結直腸癌、原發灶不明癌、子宮內膜癌、胰臟癌、肝膽管癌、小細胞肺癌、子宮頸癌、生殖細胞癌、卵巢癌、胃腸神經內分泌癌、膀胱癌、骨髓

化生不良/骨髓增生性腫瘤、頭頸癌、食道胃癌、軟組織肉瘤、間皮瘤、甲狀腺癌、白血病、黑色素瘤、壺腹癌、胃癌、鼻竇癌或膽管癌。

【請求項25】如請求項22至24中任一項所述之方法，其中該癌症係非小細胞肺癌、小腸癌、闌尾癌、結直腸癌、原發灶不明癌、子宮內膜癌、胰臟癌、黑色素瘤、壺腹癌、胃癌、鼻竇癌或膽管癌。

【請求項26】如請求項22至24中任一項所述之方法，其中該癌症係非小細胞肺癌。

【請求項27】如請求項26所述之方法，其中該非小細胞肺癌係局部晚期或轉移性的。

【請求項28】如請求項22至24中任一項所述之方法，其中該癌症係結直腸癌。

