



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0097170
(43) 공개일자 2021년08월06일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/137 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
A61K 31/137 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2021-7020321
(22) 출원일자(국제) 2019년11월26일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2021년06월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/063239
(87) 국제공개번호 WO 2020/112765
국제공개일자 2020년06월04일</p> <p>(30) 우선권주장
62/773,960 2018년11월30일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
래디어스 파마슈티컬스, 인코포레이티드
미국 매사추세츠 보스턴 보스턴 와프 로드 22 7플로어 (우: 02210)</p> <p>(72) 발명자
아라감, 니나, 케이.
미국 02139 매사추세츠 케임브리지 플레전트 스트리트 173 아파트먼트 205
모리스, 찰스
미국 19060 펜실베이니아 가넷 밸리 윌리엄 비저 드라이브 16</p> <p>(74) 대리인
특허법인 남앤남</p> |
|--|--|

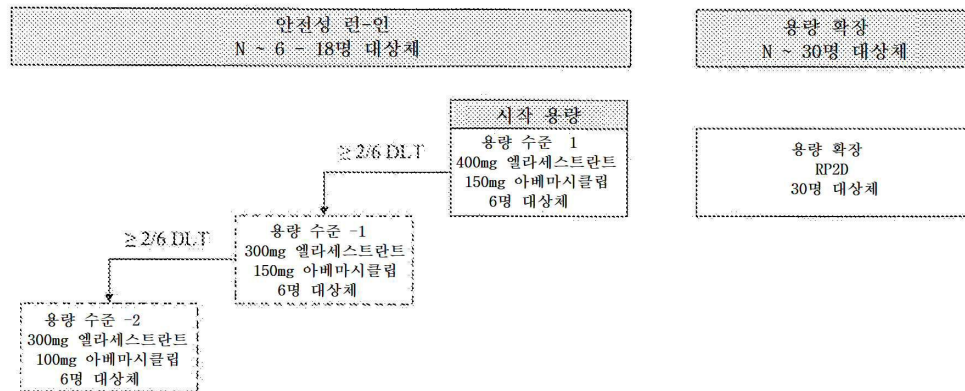
전체 청구항 수 : 총 38 항

(54) 발명의 명칭 **유방암을 갖는 여성에서 아베마시클립과 조합된 엘라세스트란트**

(57) 요약

본 개시는 환자에게 엘라세스트란트(elacestrant) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 아베마시클립(abemaciclib) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 치료 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 유방암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 개시는 또한 다른 치료에 비해 더 긴 무진행 생존 시간을 제공하는 환자에서 유방암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

환자에게 엘라세스트란트(elacestrant) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 아베마시클립(abemaciclib) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 치료 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 유방암을 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 환자가 폐경 후 여성인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 환자가 CDK4/6 억제제 또는 SERD를 사용한 이전 요법을 받지 않은 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 환자의 유방암이 이전 내분비 요법시에 진행된 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 환자의 유방암이 ER+ 유방암인 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 환자의 유방암이 HER2- 유방암인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 환자의 유방암이 진행성 또는 전이성 유방암인 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 엘라세스트란트가 200-500 mg/일의 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 엘라세스트란트가 250-450 mg/일의 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 엘라세스트란트가 약 300 mg/일의 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 엘라세스트란트가 1일 1회 투여로 약 300 mg/일의 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 12

제9항에 있어서, 엘라세스트란트가 약 400 mg/일의 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 엘라세스트란트가 1일 1회 투여로 약 400 mg/일의 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 아베마시클립이 150-400 mg/일의 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 아베마시클립이 약 200 mg/일의 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 아베마시클립이 1일 2회 투여로 약 200 mg/일의 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 아베마시클립이 1일 2회 약 100 mg의 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 18

제14항에 있어서, 아베마시클립이 약 300 mg/일의 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 아베마시클립이 1일 2회 투여로 약 300 mg/일의 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 아베마시클립이 1일 2회 약 150 mg의 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 21

제1항에 있어서, 엘라세스트란트가 약 400 mg/일의 용량으로 환자에게 투여되고, 아베마시클립이 약 300 mg/일의 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 아베마시클립이 1일 2회 150 mg의 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 23

제1항에 있어서, 엘라세스트란트가 약 300 mg/일의 용량으로 환자에게 투여되고, 아베마시클립이 약 300 mg/일의 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 아베마시클립이 1일 2회 150 mg의 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 25

제1항에 있어서, 엘라세스트란트가 약 300 mg/일의 용량으로 환자에게 투여되고, 아베마시클립이 약 200 mg/일의 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 아베마시클립이 1일 2회 100 mg의 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 27

제1항에 있어서, 엘라세스트란트가 환자에 대한 최대 허용 용량인 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 28

제1항에 있어서, 아베마시클립이 환자에 대한 최대 허용 용량인 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 29

제1항에 있어서, 환자가 레트로졸과 아베마시클립의 조합물, 아나스트로졸과 아베마시클립의 조합물, 또는 풀베스트란트와 아베마시클립의 조합물을 투여받은 환자와 비교하여 더 큰 무진행 생존 시간을 경험하는 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 유방암이 ER+/HER2- 진행성 또는 전이성 유방암이고, 환자가 이전의 애주번트 또는 전이성 내분비 요법시에 또는 이후에 진행되었으며, CDK4/6 억제제 또는 SERD로 이전 치료를 받지 않은 방법.

청구항 31

제29항에 있어서, 레트로졸 및 아베마시클립의 조합물을 투여받은 환자에게 1일 1회 2.5 mg의 레트로졸 및 1일 2회 125 mg의 아베마시클립을 투여하는 방법.

청구항 32

제29항에 있어서, 아나스트로졸 및 아베마시클립의 조합물을 투여받은 환자에게 1일 1회 1 mg의 아나스트로졸 및 1일 2회 125 mg의 아베마시클립을 투여하는 방법.

청구항 33

제29항에 있어서, 폴베스트란트 및 아베마시클립의 조합물을 투여받은 환자에게 1, 15 및 29일 및 그 후 한 달에 한 번씩, 각 엉덩이에 1회의 주사를 주사 당 1-2분의 속도로 엉덩이(둔근 부위)에 근육 내로 2개의 5 mL 주사로서 500 mg 폴베스트란트 주사를 투여하고, 1일 2회 125 mg의 아베마시클립을 투여하는 방법.

청구항 34

제29항에 있어서, 환자가 레트로졸 및 아베마시클립의 조합물을 투여받은 환자와 비교하여 더 큰 무진행 생존 시간을 경험하며, 이 때 유방암이 ER+/HER2- 진행성 또는 전이성 유방암이고, 환자가 진행성/전이성 질병에 대한 이전의 전신 항암 요법을 받지 않았고, CDK4/6 억제제 또는 SERD로 이전 치료를 받지 않은 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 레트로졸 및 아베마시클립의 조합물을 투여받은 환자에게 1일 1회 2.5 mg의 레트로졸 및 1일 2회 125 mg의 아베마시클립을 투여하는 방법.

청구항 36

제1항에 있어서, 환자가 단일요법으로서 아베마시클립을 투여받은 환자와 비교하여 더 큰 무진행 생존 시간을 경험하는 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 유방암이 ER+/HER2- 진행성 또는 전이성 유방암이고, 환자가 진행성 또는 전이성 질병에 대해 허용되는 전이성 유방암에 대한 2개 이하의 화학요법을 포함하는 이전의 전신 항암 요법을 받았으며, 여기서 이전의 전신 항암 요법이 CDK4/6 억제제 또는 SERD를 포함하지 않는 방법.

청구항 38

제36항에 있어서, 단일요법으로서 아베마시클립을 투여받은 환자에게 1일 2회 200 mg의 아베마시클립을 투여하는 방법.

발명의 설명

발명의 내용

[0001] 관련 출원의 교차 참조

[0002] [0001] 본 출원은 2018년 11월 30일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 62/773,960호에 대해 35 U.S.C. § 119(e)에 따라 우선권을 주장한다. 상기 언급된 출원의 전체 내용은 도면을 포함하여 그 전체가 참조로서 본원에 포함된다.

[0003] 발명의 기술 분야

[0004] [0002] 본 개시는 환자에게 엘라세스트란트(elacestrant) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 아베마시클립

(abemaciclib) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 치료 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 유방암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 개시는 또한 다른 치료에 비해 더 긴 무진행 생존 시간을 제공하는 환자에서 유방암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0005] 발명의 배경

[0006] [0003] 내분비 요법에 대한 내성은 에스트로겐 수용체 양성(ER+) 유방암을 갖는 환자의 관리에 있어 난제가 되는 양태이다. 최근의 연구에서 에스트로겐 수용체 1(ESR1) 유전자에서 돌연변이의 출현을 통해 아로마타제 억제제를 이용한 치료 후 후천적 내성이 발생할 수 있음이 입증되었다. 새로운(de novo) 및 후천적 내성과 관련된 또 다른 메커니즘은 사이클린 D1의 발현 및 사이클린 의존성 키나제 4(CDK4) 및 CDK6(CDK4/6)의 활성화를 촉진하는 경로를 포함하여, 이들 경로 사이의 크로스토크뿐만 아니라 병렬 성장 인자 신호전달 경로의 적응적 상호 조절이다.

[0007] [0004] 이러한 메커니즘을 파괴하도록 설계된 전략은 CDK4/6 경로의 억제제와 내분비 요법의 조합을 포함한다. 그러한 조합 요법을 내분비-치료-나이브 및 내분비-치료-내성 유방암 세포주를 사용한 전임상 연구에서 평가했을 때 상승 효과가 관찰되었다. 또한, MONARCH-2 임상 시험에서, 아베마시클립(CDK4/6 억제제; Verzenio®, Eli Lilly and Company) 및 풀베스트란트(fulvestrant)(유일하게 승인된 선택적 ER 분해제[SERD]; Faslodex®, AstraZeneca)의 조합은 ER+, 인간 표피 성장인자 수용체 2-음성(HER2-) 전이성 유방암 환자에서 풀베스트란트 단독과 비교시 개선된 무진행 생존(PFS)을 보여주었다.

[0008] [0005] 엘라세스트란트(RAD1901)는 경구로 생체 이용가능한 신규한 SERD이다. 전임상 데이터는 엘라세스트란트가, 단일 제제로서 및 CDK4/6 억제제와 조합하여, 야생형 및 돌연변이체 ESR1 둘 모두를 갖는 ER+ 유방암의 모델에서 종양 성장을 억제하는데 효과적임을 입증하였다. 엘라세스트란트 단일요법은 풀베스트란트에 둔감하고/거나, 에스트로겐-독립적이고/거나, ESR1 유전자 돌연변이를 보유한 모델을 포함하는 ER+ 유방암의 환자-유래 이종이식 모델에서 항종양 활성을 입증하였다. ER+ 유방암의 다중 이종이식 모델에서, 엘라세스트란트와 CDK4/6 억제제의 조합은 어느 한 약물을 단독으로 사용시 관찰된 것보다 더 큰 항종양 활성을 나타내었다.

[0009] 도면의 간단한 설명

[0010] [0006] 도 1은 본원에 개시된 연구 설계의 개략도이다.

[0011] 발명의 개요

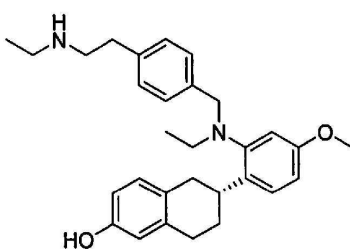
[0012] [0007] 일 양태에서, 본 발명은 환자에게 엘라세스트란트 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 아베마시클립 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 치료 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 유방암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0013] [0008] 이러한 양태의 일 구현예에서, 환자는 레트로졸과 아베마시클립의 조합물, 아나스트로졸과 아베마시클립의 조합물, 또는 풀베스트란트와 아베마시클립의 조합물을 투여받은 환자와 비교하여 더 큰 무진행 생존 시간을 경험한다.

[0014] [0009] 이러한 양태의 또 다른 구현예에서, 환자는 단일요법으로서 아베마시클립을 투여받은 환자와 비교하여 더 큰 무진행 생존 시간을 경험한다.

[0015] 발명의 상세한 설명

[0016] [0010] 본원에서 사용되는 RAD1901 또는 "엘라세스트란트"(이의 염, 용매화물(예를 들어, 수화물) 및 프로드러그를 포함함)는 다음 구조를 갖는다:

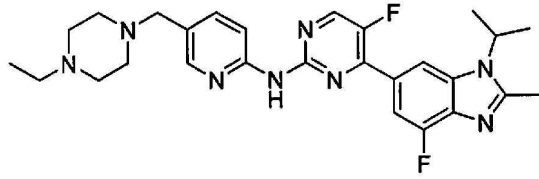


RAD1901

[0017]

[0018] [0011] 본원에 기재된 일부 구현예에서, RAD1901은 비스 하이드로클로라이드($\cdot 2\text{HCl}$) 염으로서 투여된다.

[0019] [0012] 본원에서 사용되는 "아베마시클립"(이의 염, 용매화물(예를 들어, 수화물) 및 프로드러그를 포함함)은 다음 구조를 갖는다:



아베마시클립

[0020]

[0021] [0013] 정의

[0022] [0014] 본원에서 사용되는 다음 정의가 달리 명시되지 않는 한 적용된다.

[0023] [0015] 본원에서 사용되는 용어 "RAD1901" 및 "엘라세스트란트"는 동일한 화학 화합물을 나타내며, 상호교환적으로 사용된다.

[0024] [0016] 본원에서 사용되는 ER α -양성 종양의 "성장 억제"는 종양 성장 속도를 늦추거나, 종양 성장을 완전히 정지시키는 것을 나타낼 수 있다.

[0025] [0017] 본원에서 사용되는 ER α -양성 종양의 "종양 퇴행" 또는 "퇴행"은 종양의 최대 크기를 감소시키는 것을 나타낼 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 조합물, 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염의 투여는 기준선(즉, 치료 개시 전 크기)에 비해 종양 크기의 감소 또는 심지어 종양의 근절 또는 부분적 근절을 발생시킬 수 있다. 따라서, 특정 구현예에서, 본원에 제공된 종양 퇴행 방법은 대안적으로 기준선에 비해 종양 크기를 감소시키는 방법을 특징으로 할 수 있다.

[0026] [0018] 본원에서 사용되는 "종양"은 악성 종양이며, "암"과 상호교환적으로 사용된다.

[0027] [0019] 본원에서 사용되는 "에스트로겐 수용체 알파" 또는 "ER α "는 유전자 ESR1에 의해 인코딩되는 야생형 ER α 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 이를 필수구성으로 포함하는 폴리펩티드를 나타낸다.

[0028] [0020] 본원에서 사용되는 "에스트로겐 수용체 알파에 양성", "ER α -양성", "ER+", 또는 "ER α +"인 종양은 하나 이상의 세포가 ER α 의 적어도 하나의 아이소형을 발현하는 종양을 나타낸다.

[0029] [0021] 구현예

[0030] [0022] 일 양태에서, 본 발명은 환자에게 엘라세스트란트 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 아베마시클립 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 치료 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 유방암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0031] [0023] 일 구현예에서, 환자는 폐경 후 여성이다.

[0032] [0024] 다른 구현예에서, 환자는 CDK4/6 억제제 또는 SERD를 사용한 이전 요법을 받지 않았다.

[0033] [0025] 다른 구현예에서, 환자의 유방암은 이전의 내분비 요법에서 진행성이었다.

[0034] [0026] 다른 구현예에서, 환자의 유방암은 ER+ 유방암이다.

[0035] [0027] 제5항에 있어서, 환자의 유방암이 HER2- 유방암인 방법.

[0036] [0028] 다른 구현예에서, 환자의 유방암은 진행성 또는 전이성 유방암이다.

[0037] [0029] 일 구현예에서, 엘라세스트란트는 200-500 mg/일의 용량으로 환자에게 투여된다.

[0038] [0030] 추가 구현예에서, 엘라세스트란트는 250-450 mg/일의 용량으로 환자에게 투여된다.

[0039] [0031] 추가 구현예에서, 엘라세스트란트는 약 300 mg/일의 용량으로 환자에게 투여된다.

[0040] [0032] 여전히 추가 구현예에서, 엘라세스트란트는 1일 1회 투여로 약 300 mg/일의 용량으로 환자에게 투여된다.

- [0041] [0033] 다른 추가 구현예에서, 엘라세스트란트는 약 400 mg/일의 용량으로 환자에게 투여된다.
- [0042] [0034] 여전히 추가 구현예에서, 엘라세스트란트는 1일 1회 투여로 약 400 mg/일의 용량으로 환자에게 투여된다.
- [0043] [0035] 일 구현예에서, 아베마시클립은 150-400 mg/일의 용량으로 환자에게 투여된다.
- [0044] [0036] 추가 구현예에서, 아베마시클립은 약 200 mg/일의 용량으로 환자에게 투여된다.
- [0045] [0037] 여전히 추가 구현예에서, 아베마시클립은 1일 2회 투여로 약 200 mg/일의 용량으로 환자에게 투여된다.
- [0046] [0038] 다른 추가 구현예에서, 아베마시클립은 약 100 mg의 용량으로 1일 2회 환자에게 투여된다.
- [0047] [0039] 일 구현예에서, 아베마시클립은 약 300 mg/일의 용량으로 환자에게 투여된다.
- [0048] [0040] 추가 구현예에서, 아베마시클립은 1일 2회 투여로 약 300 mg/일의 용량으로 환자에게 투여된다.
- [0049] [0041] 여전히 추가 구현예에서, 아베마시클립은 약 150 mg의 용량으로 1일 2회 환자에게 투여된다.
- [0050] [0042] 일 구현예에서, 엘라세스트란트는 약 400 mg/일의 용량으로 환자에게 투여되고, 아베마시클립은 약 300 mg/일의 용량으로 환자에게 투여된다.
- [0051] [0043] 추가 구현예에서, 아베마시클립은 150 mg의 용량으로 1일 2회 환자에게 투여된다.
- [0052] [0044] 다른 구현예에서, 엘라세스트란트는 약 300 mg/일의 용량으로 환자에게 투여되고, 아베마시클립은 약 300 mg/일의 용량으로 환자에게 투여된다.
- [0053] [0045] 추가 구현예에서, 아베마시클립은 150 mg의 용량으로 1일 2회 환자에게 투여된다.
- [0054] [0046] 다른 구현예에서, 엘라세스트란트는 약 300 mg/일의 용량으로 환자에게 투여되고, 아베마시클립은 약 200 mg/일의 용량으로 환자에게 투여된다.
- [0055] [0047] 추가 구현예에서, 아베마시클립은 100 mg의 용량으로 1일 2회 환자에게 투여된다.
- [0056] [0048] 일 구현예에서, 엘라세스트란트는 환자에 대한 최대 허용 용량인 용량으로 환자에게 투여된다.
- [0057] [0049] 일 구현예에서, 아베마시클립은 환자에 대한 최대 허용 용량인 용량으로 환자에게 투여된다.
- [0058] [0050] 이러한 양태의 일 구현예에서, 환자는 레트로졸과 아베마시클립의 조합물, 아나스트로졸과 아베마시클립의 조합물, 또는 풀베스트란트와 아베마시클립의 조합물을 투여받은 환자와 비교하여 더 큰 무진행 생존 시간을 경험한다.
- [0059] [0051] 추가 구현예에서, 유방암은 ER+/HER2- 진행성 또는 전이성 유방암이고, 환자는 이전의 애주번트 또는 전이성 내분비 요법시에 또는 이후에 진행되었으며, CDK4/6 억제제 또는 SERD로 이전 치료를 받지 않았다.
- [0060] [0052] 일 구현예에서, 레트로졸 및 아베마시클립의 조합물을 투여받은 환자에게 1일 1회 2.5 mg의 레트로졸 및 1일 2회 125 mg의 아베마시클립을 투여하였다.
- [0061] [0053] 다른 구현예에서, 아나스트로졸 및 아베마시클립의 조합물을 투여받은 환자에게 1일 1회 1 mg의 아나스트로졸 및 1일 2회 125 mg의 아베마시클립을 투여하였다.
- [0062] [0054] 다른 구현예에서, 풀베스트란트 및 아베마시클립의 조합물을 투여받은 환자에게 1, 15 및 29일 및 그 후 한 달에 한 번씩, 각 엉덩이에 1회의 주사를 주사 당 1-2분의 속도로 엉덩이(둔근 부위)에 근육 내로 2개의 5 mL 주사로서 500 mg 풀베스트란트 주사를 투여하고, 1일 2회 125 mg의 아베마시클립을 투여하였다.
- [0063] [0055] 다른 구현예에서, 환자는 레트로졸 및 아베마시클립의 조합물을 투여받은 환자와 비교하여 더 큰 무진행 생존 시간을 경험하며, 이 때 유방암은 ER+/HER2- 진행성 또는 전이성 유방암이고, 환자는 진행성/전이성 질병에 대한 이전의 전신 항암 요법을 받지 않았고, CDK4/6 억제제 또는 SERD로 이전 치료를 받지 않았다.
- [0064] [0056] 추가 구현예에서, 레트로졸 및 아베마시클립의 조합물을 투여받은 환자에게 1일 1회 2.5 mg의 레트로졸 및 1일 2회 125 mg의 아베마시클립을 투여하였다.
- [0065] [0057] 이러한 양태의 또 다른 구현예에서, 환자는 단일요법으로서 아베마시클립을 투여받은 환자와 비교하여 더 큰 무진행 생존 시간을 경험한다.

- [0066] [0058] 추가 구현예에서, 유방암은 ER+/HER2- 진행성 또는 전이성 유방암이고, 환자는 진행성 또는 전이성 질병에 대해 허용되는 전이성 유방암에 대한 2개 이하의 이전 화학요법을 포함하는 이전의 전신 항암 요법을 받았으며, 여기서 이전의 전신 항암 요법은 CDK4/6 억제제 또는 SERD를 포함하지 않았다.
- [0067] [0059] 여전히 추가 구현예에서, 단일요법으로서 아베마시클립을 투여받은 환자에게 1일 2회 200 mg의 아베마시클립을 투여하였다.
- [0068] 제형, 투여 및 용도
- [0069] [0060] 엘라세스트란트 및 CDK 억제제를 포함하는 조합 요법은 이전에 미국 특허 출원 공개 번호 2018/0169101에 기술되었으며, 이의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.
- [0070] [0061] RAD1901 또는 *이의 용매화물(예를 들어, 수화물)* 또는 *염 및 아베마시클립의 조합물*.
- [0071] [0062] 대상체에 단독으로 투여되는 경우, RAD1901 또는 *이의 용매화물(예를 들어, 수화물)* 또는 *염 및 아베마시클립* 둘 모두는 하나 이상의 암 또는 종양에 대한 치료 효과를 갖는다. 놀랍게도, RAD1901 또는 *이의 용매화물(예를 들어, 수화물)* 또는 *염 및 아베마시클립*이 조합하여 대상체에게 투여될 때 암/종양에 대해 상당히 개선된 효과를 갖는다는 것이 발견되었다.
- [0072] [0063] 종양 성장 억제 또는 퇴행은 단일 종양 또는 특정 조직 또는 기관 내의 종양의 세트로 국한될 수 있거나, 전신(즉, 모든 조직 또는 기관 내의 종양에 영향을 미침)적일 수 있다.
- [0073] [0064] RAD1901이 에스트로겐 수용체 베타(ER β)에 비해 ER α 에 우선적으로 결합하는 것으로 공지되어 있으므로, 달리 명시되지 않는 한, 에스트로겐 수용체, 에스트로겐 수용체 알파, ER α , ER, 야생형 ER α 및 ESR1은 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 특정 구현예에서, ER+ 세포는 ER α 를 과발현한다. 특정 구현예에서, 환자는 하나 이상의 형태의 ER β 를 발현하는 종양 내에 하나 이상의 세포를 갖는다. 특정 구현예에서, ER α -양성 종양 및/또는 암은 유방암, 자궁암, 난소암 또는 뇌하수체암과 관련된다. 특정한 이들 구현예에서, 환자는 유방, 자궁, 난소 또는 뇌하수체 조직에 위치하는 종양을 갖는다. 환자가 유방에 위치하는 종양을 갖는 그러한 구현예에서, 종양은 HER2에 대해 양성일 수 있거나 양성인 아닐 수 있는 내강 유방암과 관련될 수 있고, HER2+ 종양의 경우, 종양은 높거나 낮은 HER2를 발현할 수 있다. 다른 구현예에서, 환자는 또 다른 조직 또는 기관(예를 들어, 뼈, 근육, 뇌)에 위치하는 종양을 갖지만, 그럼에도 불구하고 유방암, 자궁암, 난소암 또는 뇌하수체암(예를 들어, 유방암, 자궁암, 난소암 또는 뇌하수체암의 이동 또는 전이로부터 유래되는 종양)과 관련된다. 따라서, 본원에 제공된 종양 성장 억제 또는 종양 퇴행 방법의 특정 구현예에서, 표적화되는 종양은 전이성 종양이고/이거나, 종양은 다른 기관(예를 들어, 뼈 및/또는 근육)에서 ER의 과발현을 갖는다. 특정 구현예에서, 표적화되는 종양은 뇌종양 및/또는 암이다. 특정 구현예에서, 표적화되는 종양은 또 다른 SERD(예를 들어, 폴베스트란트, TAS-108(SR16234), ZK191703, RU56668, GDC-0810(ARN-810), GW5638/DPC974, SRN-927, ICI182782 및 AZD9496), Her2 억제제(예를 들어, 트라스투주맙(trastuzumab), 라파티니브(lapatinib), 아도-트라스투주맙 엠탄신(ado-trastuzumab emtansine), 및/또는 퍼투주맙(pertuzumab)), 화학요법제(예를 들어, 아브락산(abraxane), 아드리아마이신(adriamycin), 카르보플라틴(carboplatin), 사이톡산(cytosine), 다우노루비신(daunorubicin), 독실(doxil), 엘렌스(ellence), 플루오로우라실(fluorouracil), 쟈자르(gemzar), 헬라벤(helaven), 이그젠프라(ixempra), 메토트렉세이트(methotrexate), 미토마이신(mitomycin), 미코잔트론(micoxantrone), 나벨빈(avelbina), 탁솔(taxol), 탁소테레(taxotere), 티오테파(thiotepa), 빈크리스틴(vincristine), 및 젤로다(xeloda)), 아로마타제 억제제(예를 들어, 아나스트로졸(anastrozole), 엑세메스탄(exemestane), 및 레트로졸(letrozole)), 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(예를 들어, 타목시펜, 랄록시펜, 라소폭시펜, 및/또는 토레미펜), 혈관신생 억제제(예를 들어, 베바시주맙(bevacizumab)), 및/또는 리툭시맙(rituximab)을 이용한 치료보다 RAD1901 및 아베마시클립의 치료에 더 민감하다.
- [0074] [0065] 본원에 제공된 종양 성장 억제 또는 종양 퇴행 방법의 특정 구현예에서, 상기 방법은 아베마시클립 및 RAD1901 또는 *이의 용매화물(예를 들어, 수화물)* 또는 *염의 조합물*을 투여하기 전에 환자가 ER α 를 발현하는 종양을 갖는지의 여부를 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 본원에 제공된 종양 성장 억제 또는 종양 퇴행 방법의 특정 구현예에서, 상기 방법은 아베마시클립 및 RAD1901 또는 *이의 용매화물(예를 들어, 수화물)* 또는 *염의 조합물*을 투여하기 전에 환자가 돌연변이체 ER α 를 발현하는 종양을 갖는지의 여부를 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 본원에 제공된 종양 성장 억제 또는 종양 퇴행 방법의 특정 구현예에서, 상기 방법은 아베마시클립 및 RAD1901 또는 *이의 용매화물(예를 들어, 수화물)* 또는 *염의 조합물*을 투여하기 전에 환자가 폴베스트란트 치료에 반응성이거나 비-반응성인 ER α 를 발현하는 종양을 갖는지의 여부를 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 이들

결정은 당 분야에 공지된 임의의 발현 검출 방법을 사용하여 이루어질 수 있고, 대상체로부터 제거된 종양 또는 조직 샘플을 사용하여 시험관 내에서 수행될 수 있다.

- [0075] [0066] 야생형 ER α 를 발현하는 종양에서 종양 성장을 억제하는 RAD1901의 능력을 입증하는 것 외에도, RAD1901은 ER α 의 돌연변이체 형태, 즉, Y537S ER α 를 발현하는 종양의 성장을 억제하는 예상치 못한 능력을 나타낸다. ER α 돌연변이의 예, 예를 들어, X가 S, N 또는 C인 Y537X 돌연변이체를 갖는 ER α , D538G 돌연변이체를 갖는 ER α , 및 S463P 돌연변이체를 갖는 ER α 로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 돌연변이체를 갖는 ER α 의 컴퓨터 모델링 평가는 이들 돌연변이 중 어느 것도 LBD에 영향을 미치거나 특이적으로 RAD1901 결합을 방해할 것으로 예상되지 않았다. 이들 결과에 기초하여, 치료적 유효량의 아베마시클립 및 RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염의 조합물을 대상체에 투여함으로써 암을 갖는 대상체에서 X1이 S, N 또는 C인 Y537X1, D538G, X2가 R 또는 Q인 L536X2, P535H, V534E, S463P, V392I, E380Q, 특히 Y537S ER α 로 구성된 군으로부터 선택되는 리간드 결합 도메인(LBD) 내에 하나 이상의 돌연변이체를 갖는 ER α 에 대해 양성인 종양의 성장을 억제하거나 퇴행을 발생시키는 방법이 본원에 제공된다. 특정 구현예에서, RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염. 본원에서 사용되는 "돌연변이체 ER α "는 ER α 의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 적어도 99.5% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 이를 필수구성으로 포함하는 하나 이상의 치환 또는 결실을 포함하는 ER α 및 이의 변이체를 나타낸다.
- [0076] [0067] 동물 이중이식 모델에서 유방암 종양 성장을 억제하는 것 외에도, RAD1901은 종양 세포 내에서 유의한 축적을 나타내고, 혈액-뇌 장벽을 통과할 수 있다. 혈액-뇌 장벽을 통과하는 능력은 RAD1901 투여가 뇌 전이 이중이식 모델에서 생존을 유의하게 연장시켰음을 제시함으로써 확인되었다. 따라서, 본원에 제공된 종양 성장 억제 또는 종양 퇴행 방법의 특정 구현예에서, 표적화되는 ER α -양성 종양은 뇌 또는 중추신경계의 다른 곳에 위치한다. 이들 중 특정 구현예에서, ER α -양성 종양은 주로 뇌암과 관련된다. 다른 구현예에서, ER α -양성 종양은 주로 또 다른 유형의 암, 예를 들어, 유방암, 자궁암, 난소암 또는 뇌하수체암과 관련된 전이성 종양, 또는 또 다른 조직 또는 기관으로부터 이동한 종양이다. 이들 중 특정 구현예에서, 종양은 유방암 뇌 전이(BCBM)와 같은 뇌 전이이다. 본원에 개시된 방법의 특정 구현예에서, RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염은 표적 종양 내의 하나 이상의 세포에 축적된다.
- [0077] [0068] 본원에 개시된 방법의 특정 구현예에서, RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염은 바람직하게는 약 15 이상, 약 18 이상, 약 19 이상, 약 20 이상, 약 25 이상, 약 28 이상, 약 30 이상, 약 33 이상, 약 35 이상, 또는 약 40 이상의 T/P(종양에서의 RAD1901 농도/혈장에서의 RAD1901 농도) 비율로 종양에 축적된다.
- [0078] [0069] 결과는 RAD1901 투여가 난소절제된 래트에서 골 손실을 방지한다는 것을 보여주었다. 따라서, 본원에 제공된 종양 성장 억제 또는 종양 퇴행 방법의 특정 구현예에서, 아베마시클립 및 RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염의 조합물의 투여는, 예를 들어, 치료되는 대상체의 골 부피 밀도, 골 표면 밀도, 골 무기질 밀도, 섬유주 수, 섬유주 두께, 섬유주 간격, 연결 밀도 및/또는 겔보기 골 밀도에 대한 바람직하지 않은 효과를 포함하여, 뼈에 대한 바람직하지 않은 영향을 갖지 않는다. 타목시펜은 폐경 전 여성의 골 손실과 관련될 수 있고, 폴베스트란트는 이의 작용 메커니즘으로 인해 골 구조를 손상시킬 수 있으므로, 아베마시클립 및 RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염의 조합물은 폐경 전 여성, 타목시펜 또는 항에스트로겐 요법에 내성인 종양, 및 골다공증 및/또는 골다공증 위험이 높은 환자에게 특히 유용할 수 있다.
- [0079] [0070] RAD1901은 난소절제된 래트에서 자궁 조직의 에스트라디올 자극을 길항하는 것으로 나타났다. 더욱이, 200 mg 또는 최대 500 mg q.d.의 투여량의 RAD1901로 치료된 인간 대상체에서, ER을 유의하게 발현하지 않는 자궁, 근육 및 뼈 조직에 대한 표준화된 흡수 값(SUV)은 치료 전 및 후 신호에서 거의 변화가 없었다. 따라서, 특정 구현예에서, 그러한 투여는 또한, 예를 들어, 자궁, 근육 또는 유방 조직을 포함하는 다른 조직에 바람직하지 않은 효과를 발생시키지 않는다.
- [0080] [0071] RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염 및 아베마시클립은 필요로 하는 대상체에게 조합하여 투여된다. 어구 "조합하여"는 RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염이 아베마시클립의 투여 전, 동안 또는 후에 투여될 수 있음을 의미한다. 예를 들어, RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염 및 아베마시클립은 약 1주 간격, 약 6일 간격, 약 5일 간격, 약 4일 간격, 약 3일 간격, 약 2일 간격, 약 24시간 간격, 약 23시간 간격, 약 22시간 간격, 약 21시간 간격, 약 20시간 간격, 약 19시간 간격, 약 18시간 간격, 약 17시간 간격, 약 16시간 간격, 약 15시간 간격, 약 14시간 간격, 약 13시간 간격, 약 12시

간 간격, 약 11시간 간격, 약 10시간 간격, 약 9시간 간격, 약 8시간 간격, 약 7시간 간격, 약 6시간 간격, 약 5시간 간격, 약 4시간 간격, 약 3시간 간격, 약 2시간 간격, 약 1시간 간격, 약 55분 간격, 약 50분 간격, 약 45분 간격, 약 40분 간격, 약 35분 간격, 약 30분 간격, 약 25분 간격, 약 20분 간격, 약 15분 간격, 약 10분 간격 또는 약 5분 간격으로 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염 및 아베마시클립은 대상체에게 동시에 또는 실질적으로 동시에 투여된다. 이들 중 특정 구현예에서, RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염 및 아베마시클립은 단일 제형의 일부로서 투여될 수 있다.

[0081] [0072] 투여량

[0082] [0073] 본원에 개시된 방법에 사용하기 위한 아베마시클립 및 RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염의 조합물의 치료적 유효량은 특정 시간 간격에 걸쳐 투여되는 경우 하나 이상의 치료적 기준(예를 들어, 종양 성장을 늦추거나 정지시킴으로써 종양 퇴행, 증상 중단 등을 발생시킴)을 달성하는 양이다. 본원에 개시된 방법에서 사용하기 위한 조합물은 1회 또는 다수의 횟수로 대상체에 투여될 수 있다. 화합물이 다수의 횟수로 투여되는 구현예에서, 이들은 설정 간격, 예를 들어, 매일, 격일, 매주, 또는 매월 투여될 수 있다. 대안적으로, 이들은 불규칙한 간격으로, 예를 들어, 증상, 환자 건강 등을 기초로 하여 필요에 따라 투여될 수 있다. 치료적 유효량의 조합물은 1일, 적어도 2일, 적어도 3일, 적어도 4일, 적어도 5일, 적어도 6일, 적어도 7일, 적어도 10일, 또는 적어도 15일 동안 q.d. 투여될 수 있다. 선택적으로, 암의 상태 또는 종양의 퇴행은, 예를 들어, 대상체의 FES-PET 스캔에 의해 치료 동안 또는 치료 후에 모니터링된다. 대상체에 투여되는 조합물의 투여량은 암의 상태 또는 검출되는 종양의 퇴행에 따라 증가되거나 감소될 수 있다.

[0083] [0074] 이상적으로, 치료적 유효량은 치료되는 대상체의 50% 이상이 구역 또는 추가 약물 투여를 막는 다른 독성 반응을 경험하는 최대 내약 투여량을 초과하지 않는다. 치료적 유효량은 증상의 다양성 및 정도, 대상체의 성별, 연령, 체중, 또는 전반적 건강, 투여 방식 및 염 또는 용매화물 유형, 약물에 대한 감수성에서의 변화, 질병의 특정 유형 등을 포함하는 다양한 요인에 따라 대상체마다 가변적일 수 있다.

[0084] [0075] 본원에 개시된 방법에서 사용하기 위한 RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염의 치료적 유효량의 예는 비제한적으로 내성 ER-유도 종양 또는 암을 갖는 대상체에 대해 약 150 내지 약 1,500 mg, 약 200 내지 약 1,500 mg, 약 250 내지 약 1,500 mg 또는 약 300 내지 약 1,500 mg 투여량 q.d.; 야생형 ER 유도 종양 및/또는 암 및 내성 종양 및/또는 암 둘 모두를 갖는 대상체에 대해 약 150 내지 약 1,500 mg, 약 200 내지 약 1,000 mg 또는 약 250 내지 약 1,000 mg 또는 약 300 내지 약 1,000 mg 투여량 q.d.; 및 주로 야생형 ER 유도 종양 및/또는 암을 갖는 대상체에 대해 약 300 내지 약 500 mg, 약 300 내지 약 550 mg, 약 300 내지 약 600 mg, 약 250 내지 약 500 mg, 약 250 내지 약 550 mg, 약 250 내지 약 600 mg, 약 200 내지 약 500 mg, 약 200 내지 약 550 mg, 약 200 내지 약 600 mg, 약 150 내지 약 500 mg, 약 150 내지 약 550 mg, 또는 약 150 내지 약 600 mg q.d. 투여량을 포함한다. 특정 구현예에서, 성인 대상체에 대해 일반적으로 본원에 개시된 방법에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물(예를 들어, RAD1901) 또는 이의 염 또는 용매화물의 투여량은 대략 200 mg, 400 mg, 30 mg 내지 2,000 mg, 100 mg 내지 1,500 mg, 또는 150 mg 내지 1,500 mg p.o., q.d.일 수 있다. 이러한 일일 투여량은 단일 투여 또는 다중 투여를 통해 달성될 수 있다.

[0085] [0076] 아베마시클립과 함께 RAD1901의 투여는 하루 당 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 또는 1,000 mg의 RAD1901로 달성될 수 있다. 특히, 하루 당 200 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg 및 1,000 mg이 언급된다. 특정 상황에서 BID 투여 일정이 선호된다. PO 투여 후 인간에서 RAD1901의 놀랍도록 긴 반감기는 상기 옵션을 특히 실행 가능하게 만든다. 따라서, 약물은 200 mg bid(매일 총 400 mg), 250 mg bid(매일 총 500 mg), 300 mg bid(매일 총 600 mg), 400 mg bid(매일 총 800 mg) 또는 500 mg bid(매일 총 1,000 mg)로 투여될 수 있다. 바람직하게는 투여는 경구 투여이다. 아베마시클립의 용량은 매일 50 mg 내지 500 mg, 또는 매일 150 mg 내지 450 mg일 수 있고, 투여는 28일 주기로 매일 또는 28일 주기 당 28일 미만, 예를 들어, 28일 주기 당 21일 또는 28일 주기 당 14일 또는 28일 주기 당 7일일 수 있다. 일부 구현예에서, 아베마시클립은 1일 1회 또는 바람직하게는 bid 일정에 따라 투여되며, 여기서 투여는 경구 투여이다. bid 투여의 경우, 용량은 4시간, 8시간 또는 12시간만큼 분리될 수 있다. 특정 구현예에서, 아베마시클립은 경구를 통해 150 mg bid로 투여되며, 여기서 용량은 12시간 간격을 두는 것이 권장된다.

[0086] [0077] 발견된 바와 같이, RAD1901 및 cdk 4/6 억제제 사이에 현저한 상승 작용이 있는 것으로 보이며, 따라서 통상적인 권장 또는 승인된 용량으로부터 RAD1901 및/또는 아베마시클립의 용량 감소가 고려된다. 예를 들어, RAD1901은 하루 당 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 또는 1,000 mg 또는 보다 구체적으로 200

mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg 및 1,000 mg의 용량으로 단일요법 치료에 권장될 수 있다. 조합시에, 주어진 분획만큼 특정 용량의 감소는 통상적인 용량보다 25% 내지 75% 적은 용량이 가능함을 의미한다. 비제한적인 예로서, 하루 당 400 mg의 RAD1901의 권장 용량은 하루 당 100 mg 내지 300 mg, 또는 하루 당 100 mg, 하루 당 200 mg 또는 하루 당 300 mg의 최종 용량으로 감소될 수 있다. 설명된 바와 같이 RAD1901 용량이 감소되면, 투여가 bid이든 1일 1회이든 간에 동일한 퍼센트 감소가 일반적으로 적용된다. 예를 들어, 50%만큼 감소된 400 mg bid 용량은 200 mg bid 일정으로 투여될 것이다. 일부 예외에서, 1일 권장 bid 용량의 감소는 총 1일 용량이 1일 1회 용량으로 투여되도록 하기에 충분할 수 있다. 예를 들어, 아베마시클립과 함께 제공되는 300 mg의 정상 bid 용량은 50%만큼 감소될 수 있다. 따라서, 용량은 150 mg bid 또는 1일 1회 300 mg으로 제공될 수 있다.

[0087] [0078] 유사하게, 아베마시클립의 정상 권장 용량은 RAD1901과 함께 사용될 때 감소될 수 있다. 아베마시클립의 용량은 감소되고 RAD1901의 정상 권장 단일요법 용량 또는 감소된 RAD1901 용량과 조합될 수 있으며, 여기서 감소된 용량은 바로 위에 예시된 바와 같이 정상 권장 용량보다 25% 내지 75% 적다. 예를 들어, 150 mg bid의 아베마시클립의 권장 용량은 150 mg bid 용량보다 25% 내지 75% 적은 bid 용량으로 제공될 수 있다. 예를 들어, 아베마시클립의 150 mg bid는 37.5 mg 내지 112.5 mg의 bid 용량으로 감소될 수 있다(총 일일 용량 75 mg 내지 225 mg). 대안적으로, 아베마시클립의 빈도를 권장되는 28일 주기에서 보다 덜하게 감소시키는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 투여 빈도는 28일 주기 중 22일 내지 27일 또는 28일 주기 중 21일로 감소될 수 있거나, 투여 빈도는 28일 주기 중 15일 내지 20일 또는 28일 주기 중 14일로 감소될 있거나, 투여 빈도는 28일 주기 중 8일 내지 13일 또는 28일 주기 중 단지 7일로 감소될 수 있다. 투여되는 날짜는 상황에 따라 필요한 경우 연속되거나 조합될 수 있다. 일 구현예에서, 투여 간격 동안의 총 용량은 권장 용량의 25% 내지 75%만큼 감소되고, 그 감소는 덜 빈번한 투여, 감소된 투여량 또는 이들의 조합의 결과로 올 수 있다. 예를 들어, 150 mg bid(매일 총 300 mg)의 용량으로 28일의 아베마시클립의 권장 투여 주기는 28일 동안 8,400 mg(28일 x 매일 총 300 mg)의 총 용량을 발생시킨다. 상기 양은 28일 당 2,100 mg 내지 28일 당 6,300 mg으로 감소될 수 있다.

[0088] [0079] 특정 구현예에서, 치료적 유효량의 조합물은 단독으로 투여되는 어느 한 화합물의 치료적 유효량을 이용할 수 있다. 다른 구현예에서, 조합물에 의해 달성되는 상당히 개선된 상승적 치료 효과로 인해, 조합물로 투여될 때 RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염 및 아베마시클립의 치료적 유효량은 단독으로 투여될 때 필요한 RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염 및 아베마시클립의 치료적 유효량보다 적을 수 있다; 그리고 하나 또는 둘 모두의 화합물은 이들이 별도로 제공될 때 일반적으로 투여되는 투여량보다 낮은 투여량으로 투여될 수 있다. 임의의 특정 이론에 얽매이지 않고, 조합 요법은 적어도 하나 또는 모든 RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염 및 아베마시클립의 투여량을 감소시켜 바람직하지 않은 독성 부작용을 제거하거나 완화함으로써 현저하게 개선된 효과를 달성한다.

[0089] [0080] 일부 구현예에서, 조합물의 일부로서 투여될 때 RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염의 치료적 유효량은 단독으로 투여될 때 RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염의 치료적 유효량의 약 30% 내지 약 200%, 약 40% 내지 약 200%, 약 50% 내지 약 200%, 약 60% 내지 약 200%, 약 70% 내지 약 200%, 약 80% 내지 약 200%, 약 90% 내지 약 200%, 약 100% 내지 약 200%, 30% 내지 약 150%, 약 40% 내지 약 150%, 약 50% 내지 약 150%, 약 60% 내지 약 150%, 약 70% 내지 약 150%, 약 80% 내지 약 150%, 약 90% 내지 약 150%, 약 100% 내지 약 150%, 약 30% 내지 약 120%, 약 40% 내지 약 120%, 약 50% 내지 약 120%, 약 60% 내지 약 120%, 약 70% 내지 약 120%, 약 80% 내지 약 120%, 약 90% 내지 약 120%, 약 100% 내지 약 120%, 30% 내지 약 110%, 약 40% 내지 약 110%, 약 50% 내지 약 110%, 약 60% 내지 약 110%, 약 70% 내지 약 110%, 약 80% 내지 약 110%, 약 90% 내지 약 110%, 또는 약 100% 내지 약 110%이다. 일부 구현예에서, 조합물의 일부로서 투여될 때 아베마시클립의 치료적 유효량은 단독으로 투여될 때 아베마시클립의 치료적 유효량의 약 30% 내지 약 200%, 약 40% 내지 약 200%, 약 50% 내지 약 200%, 약 60% 내지 약 200%, 약 70% 내지 약 200%, 약 80% 내지 약 200%, 약 90% 내지 약 200%, 약 100% 내지 약 200%, 30% 내지 약 150%, 약 40% 내지 약 150%, 약 50% 내지 약 150%, 약 60% 내지 약 150%, 약 70% 내지 약 150%, 약 80% 내지 약 150%, 약 90% 내지 약 150%, 약 100% 내지 약 150%, 약 30% 내지 약 120%, 약 40% 내지 약 120%, 약 50% 내지 약 120%, 약 60% 내지 약 120%, 약 70% 내지 약 120%, 약 80% 내지 약 120%, 약 90% 내지 약 120%, 약 100% 내지 약 120%, 30% 내지 약 110%, 약 40% 내지 약 110%, 약 50% 내지 약 110%, 약 60% 내지 약 110%, 약 70% 내지 약 110%, 약 80% 내지 약 110%, 약 90% 내지 약 110%, 또는 약 100% 내지 약 110%이다.

[0090] [0081] 특정 구현예에서, 암 또는 종양은 내성 ER-유도 암 또는 종양(예를 들어, 돌연변이체 ER 결합 도메인(예를 들어, Y537X1(여기서 X1은 S, N 또는 C임), D538G, L536X2(여기서 X2는 R 또는 Q임), P535H, V534E, S463P, V392I, E380Q 및 이들의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 ER α)을 가짐),

리간드 독립적이 되게 하는 ER의 과발현인자 또는 종양 및/또는 암 증식, 또는 또 다른 SERD(예를 들어, 풀베스트란트, TAS-108(SR16234), ZK191703, RU58668, GDC-0810(ARN-810), GW5638/DPC974, SRN-927, ICI182782 및 AZD9496), Her2 억제제(예를 들어, 트라스투주맙, 라파티니브, 아도-트라스투주맙 엠탄신, 및/또는 퍼투주맙), 화학요법제(예를 들어, 아브라산, 아드리아마이신, 카르보플라틴, 사이톡산, 다우노루비신, 독실, 엘렌스, 플루오로우라실, 젠자르, 헬라벤, 이그젠프라, 메토티렉세이트, 미토마이신, 미코잔트론, 나벨빈, 탁솔, 탁소테레, 티오테파, 빈크리스틴, 및 켈로다), 아로마타제 억제제(예를 들어, 아나스트로졸, 엑세메스탄, 및 레트로졸), 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(예를 들어, 타목시펜, 랄록시펜, 라소폭시펜, 및/또는 토레미펜), 혈관신생 억제제(예를 들어, 베바시주맙), 및/또는 리톡시맙을 이용한 치료에도 진행되는 종양 및/또는 암이다.

[0091] [0082] 특정 구현예에서, 성인 대상체에 대해 일반적으로 본원에 개시된 방법에서 사용하기 위한 아베마시클립과 조합된 RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염의 투여량은 약 30 mg 내지 2,000 mg, 100 mg 내지 1,500 mg, 또는 150 mg 내지 1,500 mg p.o., q.d.일 수 있다. 이러한 일일 투여량은 단일 투여 또는 다중 투여를 통해 달성될 수 있다.

[0092] [0083] 아베마시클립 및 RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염의 조합물은 대상체에게 1회 또는 다수의 횟수로 투여될 수 있다. 화합물이 다수의 횟수로 투여되는 구현예에서, 이들은 설정 간격, 예를 들어, 매일, 격일, 매주, 또는 매월 투여될 수 있다. 대안적으로, 이들은 불규칙한 간격으로, 예를 들어, 증상, 환자 건강 등을 기초로 하여 필요에 따라 투여될 수 있다.

[0093] [0084] 제형

[0094] [0085] 일부 구현예에서, RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염 및 아베마시클립은 분리된 제형으로 투여된다. 이들 중 특정 구현예에서, 제형은 동일한 유형일 수 있다. 예를 들어, 두 제형 모두는 경구 투여(예를 들어, 2개의 개별 환약을 통해) 또는 주사(예를 들어, 2개의 개별 주사 가능한 제형을 통해)를 위해 설계될 수 있다. 다른 구현예에서, RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염 및 아베마시클립은 상이한 유형의 제형으로 제형화될 수 있다. 예를 들어, 하나의 화합물은 경구 투여용으로 설계된 제형으로 존재할 수 있고, 다른 하나는 주사용으로 설계된 제형으로 존재할 수 있다.

[0095] [0086] 다른 구현예에서, RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염 및 아베마시클립은 단일 제형의 일부로서 투여된다. 예를 들어, RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염 및 아베마시클립은 경구 투여를 위한 단일 환약 또는 주사를 위한 단일 용량으로 제형화된다. 특정 구현예에서 RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염 및 아베마시클립을 포함하는 조합 제형이 본원에 제공된다. 특정 구현예에서, 단일 제형의 화합물의 투여는 환자 순응도를 개선시킨다.

[0096] [0087] 조합하여 투여될 때 각 화합물의 치료적 유효량은 단독으로 투여되는 각 화합물의 치료적 유효량보다 낮을 수 있다.

[0097] [0088] 일부 구현예에서, RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염, 아베마시클립, 또는 RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염과 아베마시클립 둘 모두를 포함하는 제형은 하나 이상의 약학적 부형제, 담체, 애주번트 및/또는 보존제를 추가로 포함할 수 있다.

[0098] [0089] 본원에 개시된 방법에서 사용하기 위한 RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염 및 아베마시클립은 치료를 받는 대상체에 대해 단일 투여로 적합한 물리적으로 별개의 단위를 의미하는 단위 투여 형태로 제형화될 수 있으며, 각각의 단위는 선택적으로 적합한 약학적 담체와 회합된 원하는 치료 효과를 발생시키도록 계산된 소정량의 활성 물질을 함유한다. 단위 투여 형태는 단일 일일 용량 또는 다수의 일일 용량 중 하나(예를 들어, 약 1 내지 4회 이상 q.d.)일 수 있다. 다수의 일일 용량이 이용되는 경우, 단위 투여 형태는 각각의 용량에 대해 동일하거나 상이할 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 조절된 방출을 위해 제형화될 수 있다.

[0099] [0090] 본원에 개시된 방법에서 사용하기 위한 RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염 및 염 또는 용매화물 및 아베마시클립은 임의의 이용 가능한 통상적인 방법에 따라 제형화될 수 있다. 바람직한 투여 형태의 예는 정제, 분말, 미세한 과립, 과립, 코팅된 정제, 캡슐, 시럽, 트로키(troche), 흡입제, 좌약, 주사제, 연고, 안연고, 점안약, 점비제, 귀물약, 찜질약, 로션 등을 포함한다. 제형에서, 일반적으로 사용되는 첨가제, 예를 들어, 희석제, 결합제, 붕해제, 윤활제, 착색제, 착향제, 및, 필요시, 안정화제, 유회제, 흡수 촉진제, 계면활성제, pH 조절제, 방부제, 항산화제 등이 사용될 수 있다. 또한, 제형화는 통상적인 방법에 따라 약학적 제형화를 위한 원료 물질로서 일반적으로 사용되는 조성물을 조합함으로써 또한 수행된다. 이들 조성물

의 예는, 예를 들어, (1) 오일, 예를 들어, 대두유, 우지 및 합성 글리세라이드; (2) 탄화수소, 예를 들어, 액체 파라핀, 스퀴알란 및 고체 파라핀; (3) 에스테르 오일, 예를 들어, 옥틸도데실 미리스탄산 및 이소프로필 미리스탄산; (4) 고급 알콜, 예를 들어, 세토스테아릴 알콜 및 베헤닐 알콜; (5) 실리콘 수지; (6) 실리콘 오일; (7) 계면활성제, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르, 소르비탄 지방산 에스테르, 글리세린 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 고체 폴리옥시에틸렌 피마자유 및 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 블록 공중합체; (8) 수용성 거대분자, 예를 들어, 하이드록시에틸 셀룰로스, 폴리아크릴산, 카르복시비닐 중합체, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈 및 메틸셀룰로스; (9) 저급 알콜, 예를 들어, 에탄올 및 이소프로판올; (10) 다가 알콜, 예를 들어, 글리세린, 프로필렌글리콜, 디프로필렌글리콜 및 소르비톨; (11) 당, 예를 들어, 글루코스 및 사탕수수 당; (12) 무기 분말, 예를 들어, 무수 실리식산, 알루미늄 마그네슘 실리시케이이트 및 알루미늄 실리케이이트; (13) 정제수 등을 포함한다. 상기 제형에서 사용하기 위한 첨가제는, 예를 들어, 1) 희석제로서 락토스, 옥수수 전분, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 소르비톨, 결정성 셀룰로스 및 실리콘 디옥사이드; 2) 결합제로서 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 에테르, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 아라비아 검, 트래거캔스, 젤라틴, 셸락(shellac), 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리프로필렌 글리콜-폴리 옥시에틸렌-블록 공중합체, 메글루민, 칼슘 시트레이트, 텍스트린, 펙틴 등; 3) 봉쇄제로서 전분, 아가, 젤라틴 분말, 결정성 셀룰로스, 칼슘 카르보네이트, 소듐 바이카르보네이트, 칼슘 시트레이트, 텍스트린, 펙틱(pectic), 카르복시메틸셀룰로스/칼슘 등; 4) 윤활제로서 마그네슘 스테아레이트, 툠크(talc), 폴리에틸렌글리콜, 실리카, 축합된 식물 오일 등; 5) 착색제로서 첨가가 적절한 약학적으로 허용되는 임의의 착색제; 6) 착향제로서 코코아 분말, 멘톨, 방향제, 페퍼민트 오일, 시나몬 분말; 7) 첨가가 약학적으로 허용되는 향산화제, 예를 들어, 아스코르브산 또는 알파-토페놀을 포함할 수 있다.

[0100] [0091] 본원에 개시된 방법에서 사용하기 위한 아베마시클립 및 RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염은 본원에 기재된 활성 화합물 중 어느 하나 이상 및 생리학적으로 허용되는 담체(약학적으로 허용되는 담체 또는 용액 또는 희석제로도 언급됨)로서 약학적 조성물로 제형화될 수 있다. 그러한 담체 및 용액은 본 발명의 방법에서 사용되는 화합물의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물, 및 상기 화합물, 화합물의 약학적으로 허용되는 염 및 화합물의 약학적으로 허용되는 용매화물 중 2개 이상을 포함하는 혼합물을 포함한다. 그러한 조성물은 참조로서 본원에 포함되는 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Eaton, Pa. (1985)]에 기재된 바와 같이 허용 가능한 약학적 절차에 따라 제조된다.

[0101] [0092] 용어 "약학적으로 허용되는 담체"는 투여되는 환자에서 알레르기 반응 또는 다른 부적합한 효과를 야기시키지 않고, 제형 내의 다른 성분과 상용되는 담체를 나타낸다. 약학적으로 허용되는 담체는, 예를 들어, 의도된 투여 형태와 관련되고, 통상적인 약학적 실시와 일치하게 적절하게 선택되는 약학적 희석제, 부형제 또는 담체를 포함한다. 예를 들어, 고체 담체/희석제는 검, 전분(예를 들어, 옥수수 전분, 전호화 전분), 당(예를 들어, 락토스, 만니톨, 수크로스, 텍스트로스), 셀룰로스 물질(예를 들어, 미정질 셀룰로스), 아크릴레이트(예를 들어, 폴리메틸아크릴레이트), 칼슘 카르보네이트, 마그네슘 옥사이드, 툠크, 또는 이들의 혼합물을 포함하거나 이에 제한되지 않는다. 약학적으로 허용되는 담체는 치료제의 저장 수명 또는 유효성을 향상시키는 소량의 보조 물질, 예를 들어, 습윤제 또는 유화제, 보존제 또는 완충제를 추가로 포함할 수 있다.

[0102] [0093] 유리 형태의 아베마시클립 및 RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염은 통상적인 방법에 의해 염으로 전환될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "염"은 염이 RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염과 함께 형성되고 약리학적으로 허용되는 한 제한되지 않으며, 염의 바람직한 예는 하이드로할라이드 염(예를 들어, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드 등), 무기산 염(예를 들어, 설페이트, 니트레이트, 퍼클로레이트, 포스페이트, 카르보네이트, 바이카르보네이트 등), 유기 카르복실레이트 염(예를 들어, 아세테이트 염, 말레에이트 염, 타르트레이트 염, 푸마레이트 염, 시트레이트 염 등), 유기 설포네이트 염(예를 들어, 메탄설포네이트 염, 에탄설포네이트 염, 벤젠설포네이트 염, 톨루엔설포네이트 염, 캄포르설포네이트 염 등), 아미노산 염(예를 들어, 아스파르테이트 염, 글루타메이트 염 등), 사차 암모늄 염, 알칼리 금속염(예를 들어, 소듐 염, 포타슘 염 등), 알칼리 토금속 염(마그네슘 염, 칼슘 염 등) 등을 포함한다. 또한, 하이드로클로라이드 염, 설페이트 염, 메탄설포네이트 염, 아세테이트 염 등이 본 발명에 따른 화합물의 "약리학적으로 허용되는 염"으로서 바람직하다.

[0103] [0094] RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염 및/또는 아베마시클립의 이성질체(예를 들어, 기하 이성질체, 광학 이성질체, 회전 이성질체, 토토머 등)는, 예를 들어, 재결정화, 광학적 분할, 예를 들어, 부분입체 이성질체 염 방법, 효소 분획화 방법, 다양한 크로마토그래피(예를 들어, 박층 크로마토그래피, 컬럼

크로마토그래피, 유리 크로마토그래피 등)를 포함하는 일반적인 분리 수단을 이용하여 단일 이성질체로 정제될 수 있다. 본원의 용어 "단일 이성질체"는 100%의 순도를 갖는 이성질체 뿐만 아니라 통상적인 정제 작업을 통해서도 존재하는 표적 외의 이성질체를 함유하는 이성질체를 포함한다. RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염 및/또는 아베마시클립에 대해 결정 다형체가 때때로 존재하며, 이의 모든 결정 다형체가 본 발명에 포함된다. 결정 다형체는 때때로 단일 및 때때로 혼합물이고, 둘 모두가 본원에 포함된다.

[0104] [0095] 특정 구현예에서, RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염 및/또는 아베마시클립은 프로드러그 형태일 수 있으며, 이는 이의 활성 형태를 달성하기 위해 약간의 변화(예를 들어, 산화 또는 가수분해)를 겪어야 함을 의미한다. 대안적으로, RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염 및/또는 아베마시클립은 모(parental) 프로드러그를 이의 활성 형태로 변경함으로써 생성된 화합물일 수 있다.

[0105] [0096] 투여 경로

[0106] [0097] RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염 및/또는 아베마시클립의 투여 경로는 국소 투여, 경구 투여, 피내 투여, 근육 내 투여, 복강 내 투여, 정맥 내 투여, 방광 내 주입, 피하 투여, 경피 투여 및 경점막 투여를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 구현예에서, 투여 경로는 경구이다.

[0107] [0098] 유전자 프로파일링

[0108] [0099] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 종양 성장 억제 또는 종양 퇴행 방법은 대상체를 유전자 프로파일링하는 단계를 추가로 포함하며, 프로파일링되는 유전자는 ABL1, AKT1, AKT2, ALK, APC, AR, ARID1A, ASXL1, ATM, AURKA, BAP, BAP1, BCL2L11, BCR, BRAF, BRCA1, BRCA2, CCND1, CCND2, CCND3, CCNE1, CDH1, CDK4, CDK6, CDK8, CDKN1A, CDKN1B, CDKN2A, CDKN2B, CEBPA, CTNNB1, DDR2, DNMT3A, E2F3, EGFR, EML4, EPHB2, ERBB2, ERBB3, ESR1, EWSR1, FBXW7, FGF4, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FLT3, FRS2, HIF1A, HRAS, IDH1, IDH2, IGF1R, JAK2, KDM6A, KDR, KIF5B, KIT, KRAS, LRP1B, MAP2K1, MAP2K4, MCL1, MDM2, MDM4, MET, MGMT, MLL, MPL, MSH6, MTOR, MYC, NF1, NF2, NKX2-1, NOTCH1, NPM, NRAS, PDGFRA, PIK3CA, PIK3R1, PML, PTEN, PTPRD, RARA, RB1, RET, RICTOR, ROS1, RPTOR, RUNX1, SMAD4, SMARCA4, SOX2, STK11, TET2, TP53, TSC1, TSC2, 및 VHL로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유전자이다.

[0109] [00100] 일부 구현예에서, 본 발명은 유방암 환자의 하위집단을 치료하고(상기 하위집단은 상기 개시된 유전자 중 하나 이상의 증가된 발현을 가짐), 본 개시에 기재된 바와 같은 투여 구현예에 따른 유효량의 아베마시클립 및 RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염의 조합물로 상기 하위집단을 치료하는 방법을 제공한다.

[0110] [00101] 용량 조정

[0111] [00102] 종양 성장을 억제하는 RAD1901의 능력을 확립하는 것 외에도, RAD1901은 자궁 및 뇌하수체에서 ER에 대한 에스트라디올 결합을 억제한다. 이들 실험에서, 자궁 및 뇌하수체 조직에서 ER에 결합하는 에스트라디올은 FES-PET 영상화에 의해 평가되었다. RAD1901로 처리 후, 관찰된 ER 결합 수준은 백그라운드 수준 이하였다. 이들 결과는 ER 활성화에 대한 RAD1901의 길항 효과가 실시간 스캐닝을 사용하여 평가될 수 있음을 확립한다. 이들 결과에 기초하여, 하나 이상의 표적 조직에서 에스트라디올-ER 결합을 측정함으로써 본원에 개시된 조합 요법에서 치료용 RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염의 효능을 모니터링하기 위한 방법이 본원에 제공되며, 여기서 결합의 감소 또는 소실이 효능을 나타낸다.

[0112] [00103] 에스트라디올-ER 결합에 기초하여 본원에 개시된 조합 요법에서 RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염의 투여량을 조정하는 방법이 추가로 제공된다. 이들 방법의 특정 구현예에서, 결합은 화합물의 제1 투여량의 1회 이상의 투여 후 어떤 시점에서 측정된다. 에스트라디올-ER 결합이 영향을 받지 않거나 미리 결정된 임계값 미만의 감소를 나타내는 경우(예를 들어, 기준선에 비해 5% 미만, 10% 미만, 20% 미만, 30% 미만 또는 50% 미만의 결합의 감소), 제1 투여량은 너무 낮은 것으로 간주된다. 특정 구현예에서, 이들 방법은 증가된 제2 투여량의 화합물을 투여하는 추가 단계를 포함한다. 이들 단계는 에스트라디올-ER 결합의 원하는 감소가 달성될 때까지 투여량을 반복적으로 증가시키면서 반복될 수 있다. 특정 구현예에서, 이들 단계는 본원에 제공된 종양 성장을 억제하는 방법에 포함될 수 있다. 이들 방법에서, 에스트라디올-ER 결합은 종양 성장 억제에 대한 프록시 또는 성장 억제를 평가하는 보충 수단으로서 작용할 수 있다. 다른 구현예에서, 이들 방법은, 예를 들어, 암 세포 증식의 억제를 포함하는 종양 성장의 억제 이외의 목적을 위해 RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염의 투여와 함께 사용될 수 있다.

[0113] [00104] 특정 구현예에서, 조합 요법에서 RAD1901 또는 이의 염 또는 용매화물(예를 들어, 수화물)의 투여량을

조정하기 위한 본원에 제공된 방법은 하기를 포함한다:

- [0114] [00105] (1) 3, 4, 5, 6 또는 7일 동안 제1 투여량의 RAD1901 또는 이의 염 또는 용매화물(예를 들어, 수화물)(예를 들어, 약 350 내지 약 500 또는 약 200 내지 약 600 mg/일)을 투여하는 단계;
- [0115] [00106] (2) 에스트라디올-ER 결합 활성을 검출하는 단계; 여기서,
- [0116] [00107] (i) ER 결합 활성이 검출 가능하지 않거나, 소정의 임계 수준 미만인 경우, 제1 투여량을 투여하는 것을 계속(즉, 투여량 수준을 유지)하거나;
- [0117] [00108] (ii) ER 결합 활성이 검출 가능하거나, 소정의 임계 수준 초과인 경우, 3, 4, 5, 6 또는 7일 동안 제1 투여량보다 큰 제2 투여량(예를 들어, 제1 투여량 + 약 50 내지 약 200 mg)을 투여한 후, 단계 (3)으로 진행하는, 단계;
- [0118] [00109] (3) 에스트라디올-ER 결합 활성을 검출하는 단계; 여기서,
- [0119] [00110] (i) ER 결합 활성이 검출 가능하지 않거나, 소정의 임계 수준 미만인 경우, 제2 투여량을 투여하는 것을 계속(즉, 투여량 수준을 유지)하거나;
- [0120] [00111] (ii) ER 결합 활성이 검출 가능하거나, 소정의 임계 수준 초과인 경우, 3, 4, 5, 6 또는 7일 동안 제2 투여량보다 큰 제3 투여량(예를 들어, 제2 투여량 + 약 50 내지 약 200 mg)을 투여한 후, 단계 (4)로 진행하는, 단계;
- [0121] [00112] (4) ER 결합 활성이 검출되지 않을 때까지 제4 투여량, 제5 투여량 등을 통해 상기 단계를 반복하는 단계.
- [0122] [00113] 특정 구현예에서, 본 발명은 ER 민감성 또는 ER 내성 암을 검출하고/하거나 투여하기 위한 PET 영상화의 사용을 포함한다.
- [0123] [00114] *본원에 개시된 방법을 위한 조합물*
- [0124] [00115] 본 발명의 또 다른 양태는 본원에 개시된 조합 방법을 위한 본원에 기재된 바와 같은 치료적 유효량의 RAD1901 또는 이의 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 염 및/또는 아베마시클립을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0125] [00116] 하기 실시예는 청구된 본 발명을 더 잘 예시하기 위해 제공되며, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어선 안된다. 특정 물질이 언급되는 범위에서, 이는 단지 예시의 목적일 뿐이며, 본 발명을 제한하고자 하는 것이 아니다. 당업자는 본 발명의 능력을 다하지 않고 본 발명의 범위를 벗어남이 없이 동등한 수단 또는 반응물을 개발할 수 있다. 본 발명의 범위 내에 여전히 존재하면서 본원에 기재된 절차에서 많은 변화가 이루어질 수 있음이 이해될 것이다. 상기 변화가 본 발명의 범위 내에 포함되는 것이 본 발명자의 의도이다.
- [0126] 실시예
- [0127] [00117] 본원에 기재된 발명이 보다 완전히 이해될 수 있도록, 하기 실시예가 제시된다. 이들 실시예는 단지 예시를 위한 것이며 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다는 것이 이해되어야 한다.
- [0128] [00118] **실시예 1: 진행성 또는 전이성 ER+/HER2- 유방암을 갖는 여성에서 엘라세스트란트(RAD1901)와 아베마시클립의 조합을 연구하는 실험적 임상 시험**
- [0129] [00119] *연구 목표:*
- [0130] [00120] 1차
- [0131] [00121] 안전성 런인(Safety Run-in): CDK4/6 억제제 또는 SERD로 이전 요법을 받지 않은 진행성 또는 전이성 ER+/HER2- 유방암을 갖는 폐경 후 여성에서 아베마시클립과 조합된 엘라세스트란트의 권장된 2상 용량(RP2D)을 결정하기 위함.
- [0132] [00122] 용량 확장: 이전 내분비 요법에서 질병이 진행된 진행성 또는 전이성 ER+/HER2- 유방암을 갖는 폐경 후 여성에서 선택된 RP2D의 아베마시클립과 조합된 엘라세스트란트의 안전성 및 내약성을 확인하기 위함.
- [0133] [00123] 2차

- [0134] [00124] 임상적 이익률(CBR)을 평가하기 위함
- [0135] [00125] 객관적 반응률(ORR)을 평가하기 위함
- [0136] [00126] 반응 기간(DoR)을 평가하기 위함
- [0137] [00127] 무진행 생존율(PFS)을 평가하기 위함
- [0138] [00128] 아베마시클립과 조합된 엘라세스트란트의 약동학(들)(PK)을 평가하기 위함
- [0139] [00129] 엘라세스트란트와 조합된 아베마시클립의 PK를 평가하기 위함
- [0140] [00130] 탐색
- [0141] [00131] 순환하는 종양 DNA(ctDNA)에서 검출된 ER+ 유방암과 관련된 계놈 변형을 평가하고 임상 반응과 상관시키기 위함.
- [0142] [00132] 신선하고 보관된 종양 생검에서 ER+ 유방암과 관련된 바이오마커를 평가하고 임상 반응과 상관시키기 위함.
- [0143] [00133] 연구 설계:
- [0144] [00134] 상기 연구는 CDK4/6 억제제 또는 SERD로 이전 요법을 받지 않은 진행성 또는 전이성 ER+/HER2- 유방암을 갖는 폐경 후 여성에서 아베마시클립과 조합된 엘라세스트란트의 안전성 및 효능을 평가하기 위한 개념 증명으로서 설계된다.
- [0145] [00135] 아베마시클립과 조합된 엘라세스트란트의 안전성 및 내약성을 평가하기 위해, 조합물의 최대 허용 용량(MTD) 및/또는 RP2D를 확인하기 위한 안전성 런-인 단계가 수행될 것이다. 안전성 런-인 단계가 완료된 후, 용량 확장 단계가 열리면 도 1에 제공된 바와 같이 RP2D로 치료된 30명의 새로운 대상체가 등록될 것이다.
- [0146] [00136] 안전성 런-인 단계 동안, 6명의 대상체의 코호트는 용량 수준 1부터 시작하여 표 1에 제공된 용량 수준으로 순차적으로 등록될 것이다.
- [0147] [00137] 표 1:연구 약물 용량 수준

용량 수준	엘라세스트란트 (mg, 경구)	아베마시클립 (mg, 경구)
-2	300 QD	100 BID
-1	300 QD	150 BID
1 (시작 용량)	400 QD	150 BID

- [0148]
- [0149] [00138] 초기 코호트는 용량 수준 1을 평가할 것이며, 연구 위원회 및 스폰서의 안전성 검토에 기초하여, 더 낮은 용량 수준이 탐색될 수 있다(표 1). 필요한 경우, 엘라세스트란트 + 아베마시클립 조합물의 안전성, 내약성 및 PK를 더 잘 정의하기 위해 추가 환자, 중간 용량 또는 대체 투여 일정을 탐색할 수 있다.
- [0150] [00139] MTD는 0/6 또는 1/6 대상체 또는 추가 대상체에 투여되는 경우, 용량 수준의 대상체의 <33%가 치료의 처음 28일 동안 용량 제한 독성(DLT)을 경험하는 최고 용량으로 정의된다(표 2). MTD 및/또는 RP2D를 결정하기 위해 2-3 용량 수준이 필요할 것으로 추정된다. RP2D는 안전성, PK 및 예비 효능 데이터의 평가에 기반하여 연구 위원회 및 스폰서에 의해 선택될 것이다. 연구의 용량 확장 단계에서, 선택된 RP2D의 약물 조합물의 내약성 및 효능을 추가로 평가하기 위해 30명의 새로운 대상체가 등록될 것이다.
- [0151] [00140] 엘라세스트란트는 연속 투여 일정으로 일일 1회 400 또는 300 mg으로 경구 투여될 것이다. 아베마시클립은 연속 일일 일정으로 1일 2회 150 또는 100 mg으로 동시에 경구 투여될 것이다.

[0152] [00141] 표 2:용량 제한 독성에 대한 기준

기관계	용량 제한 독성(DLT)에 대한 기준
혈액학	CTCAE 등급 ≥ 3 빈혈이 RBC 수혈에도 불구하고 > 14일 동안 지속된다
	등급 4 호중구감소증을 동반한 열성 호중구감소증(열 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$, ANC $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$ 과 관련된 호중구 감소)
	연속 14일 넘게 CTCAE 등급 4 호중구감소증
	임상적으로 유의한 출혈을 동반한 CTCAE 등급 3 혈소판감소증
	CTCAE 등급 4 혈소판감소증
위장관	*최적의 항구토 요법에도 불구하고 > 72시간 \geq CTCAE 등급 4 또는 등급 3 육지기
	*최적의 요법에도 불구하고 > 7일 동안 지속되는 \geq CTCAE 등급 4 또는 등급 3 소화불량
	*최적의 항구토 요법에도 불구하고 ≥ 72 시간 \geq CTCAE 등급 4 또는 등급 3 구토
	*최적의 항설사 치료에도 불구하고 ≥ 72 시간 \geq CTCAE 등급 4 또는 등급 3 설사
간담도	> 7일 연속 CTCAE 등급 2 빌리루빈
	\geq CTCAE 등급 3 총 빌리루빈
	임의의 기간의 \geq 등급 2 빌리루빈 상승을 동반한 \geq CTCAE 등급 2 ALT
	> 7일 연속 CTCAE 등급 3 ALT
	CTCAE 등급 4 ALT 또는 AST

[0153]

기관계	용량 제한 독성(DLT)에 대한 기준
심장	적어도 2회의 분리된 심전도(ECG)에서 QTcF 간격 ≥ 501 ms
신장	>7일 동안 CTCAE 등급 3 혈청 크레아티닌 또는 등급 2
추가 비혈액학적 사건	<p>\geq CTCAE 등급 3은 아래에 언급된 예외를 제외하고, 연구 약물(들)과 관련이 있을 수 있다:</p> <p>< 5일 연속 CTCAE 등급 3 피로</p> <p>CTCAE 등급 3 감염이 \leq 7일 지속된다</p> <p>등급 3/4 호중구감소증의 부재하에 CTCAE 등급 3 발열이 적절한 해열 요법으로 \leq 7일 지속된다</p> <p>CTCAE 등급 3 발진이 \leq 7일 지속된다</p>
모든 사건	주기 2의 예정된 시작일보다 > 14일 전에 용량 지연을 초래하는 연구 약물(들)과 관련된 AE.
	첫 번째 주기 동안 아베마시클립 용량의 75% 또는 아베마시클립과 엘라세스트란트 둘 모두의 용량의 50%를 함께(즉, 같은 날) 투여하는 것을 막는 약물 중단으로 이어지는 연구 약물(들)과 관련된 AE(등급 3 호중구감소증 제외).
<p>AE = 부작용; ALT = 알라닌 아미노트랜스퍼라제; ANC = 절대 호중구 수; CTCAE = 부작용에 대한 공통 용어 기준; RBC = 적혈구.</p> <p>CTCAE 버전 5.0이 모든 등급에 사용될 것이다.</p> <p>*구토에 대한 최적의 요법은 이 프로토콜에 나열된 금지된 약물을 고려하여, 기관지침에 기반할 것이다. 설사에 대한 최적의 요법은 아베마시클립 처방 정보에 기반할 것이다: 표 4 참조.</p>	

[0154]

[0155]

[00142] 용량 조정 및 투여 지연

[0156]

[00143] 계획된 용량과 일정에 따라 연구 약물을 투여하기 위해 모든 노력을 기울일 것이다. 그러나, 상당한 치료 관련 독성의 경우, 표 3, 표 4, 표 5 및 표 6에 기재된 바와 같이 용량 조정 또는 지연이 허용된다. 둘 모두의 연구 약물의 용량 감소를 2회 넘게 요구하는 대상체는 연구에서 중단될 것이다.

[0157]

[00144] 약물 관련 독성으로 인해 의심되는 약물(들)에 대한 치료 중단이 요구되는 경우, 대상체는 다른 약물만을 계속 투여받을 수 있다. 의심되는 약물 관련 독성이 다음 주기의 예정된 1일에 새로운 조합 요법 주기가 시작될 수 있을 정도로 해소되지 않은 경우, 다른 약물은 계속될 수 있고 의심되는 약물은 표 3, 표 4, 표 5 및 표 6에 기재된 바와 같이 독성이 해소될 때까지 조정될 수 있다. 아베마시클립 관련 독성이 아베마시클립 중단을 요구하는 경우, 대상체는 진행성 질환(PD), 증상 악화, 용인될 수 없는 독성, 사망 또는 동의 철회 중 어느 것이든 먼저 발생하는 시점까지 엘라세스트란트만을 계속 투여받을 수 있다. 엘라세스트란트 관련 독성이 엘라세스트란트 중단을 요구하는 경우, 대상체는 진행성 질환(PD), 증상 악화, 용인될 수 없는 독성, 사망 또는 동의 철회 중 어느 것이든 먼저 발생하는 시점까지 아베마시클립만을 계속 투여받을 수 있다. 둘 모두의 약물과 관련된 독성이 다음 주기의 예정된 1일에 새로운 조합 요법 주기가 시작될 수 있을 정도로 해소되지 않은 경우, 표 3, 표 4, 표 5 및 표 6에 기재된 바와 같이 독성이 해소될 때까지 투여를 지연시킬 수 있다.

[0158] [00145] 표 3:용량 조정 및 관리 - 혈액학적 부작용

아베마시클립 요법을 시작하기 전과 각 주기의 시작, 및 처음 두 주기의 15 일에, 그리고 임상적으로 지시된 대로 절대 혈구 수(CBC)를 모니터링한다.		
CTCAE 등급	아베마시클립 용량 조정	엘라세스트란트 용량 조정
등급 1 또는 2	용량 조정이 필요하지 않다	용량 조정이 필요하지 않다
등급 3	<p>주기의 1 일: 아베마시클립을 보류하고, 1 주 이내에 CBC 모니터링을 반복한다. 등급 ≤ 2 로 회복되면, 동일한 용량으로 다음 주기를 시작한다.</p> <p>처음 두 주기의 15 일: 주기를 완료하기 위해 현재 용량의 아베마시클립으로 계속한다. 21 일에 CBC 를 반복한다. 용량 감소가 필요하지 않다</p>	용량 조정이 필요하지 않다
등급 3 재발 사건	<p>등급 ≤ 2 로 회복될 때까지 아베마시클립을 보류한다. 더 낮은 다음 용량으로 재개한다. 모든 발열 에피소드는 즉시 보고해야 한다</p>	용량 조정이 필요하지 않다
등급 4	<p>등급 ≤ 2 로 회복될 때까지 아베마시클립을 보류한다. 더 낮은 다음 용량으로 재개한다.</p>	용량 조정이 필요하지 않다

[0159]

아베마시클립 요법을 시작하기 전과 각 주기의 시작, 및 처음 두 주기의 15 일에, 그리고 임상적으로 지시된 대로 절대 혈구 수(CBC)를 모니터링한다.		
CTCAE 등급	아베마시클립 용량 조정	엘라세스트란트 용량 조정
환자가 혈액 세포 성장 인자의 투여를 필요로 한다	<p>마지막 용량의 혈액 세포 성장 인자가 투여된 후 적어도 48 시간 동안 그리고 독성이 등급 2 이하로 해소될 때까지 아베마시클립 용량을 중단한다. 성장 인자의 사용으로 이어진 독성에 대한 용량이 이미 감소되지 않은 경우 더 낮은 다음 용량으로 재개한다.</p>	용량 조정이 필요하지 않다

[0160]

[0161] CTCAE = 부작용에 대한 공통 용어 기준.

[0162] CTCAE 5.0에 따른 등급

[0163] 절대 호중구 수(ANC): 등급 1: ANC < LLN - 1500/μL; 등급 2: ANC < 1500 - 1000/μL; 등급 3: ANC < 1000 - 500/μL; 등급 4: ANC < 500/μL

[0164] [00146] 표 4: 용량 조정 및 관리 - 설사의 부작용

뱀은 변의 첫 징후가 나타나면 로페라미드와 같은 제제로 지사 요법을 시작하고, 구강 체액을 늘리고, 의료 서비스 제공자에게 알린다.		
CTCAE 등급	아베마시클립 용량 조정	엘라세스트란트 용량 조정
등급 1	용량 조정이 필요하지 않다	용량 조정이 필요하지 않다
등급 2	독성이 24시간 이내에 ≤ 등급 1로 해소되지 않으면, 해소될 때까지 용량을 중단한다. 용량 감소가 필요하지 않다.	용량 조정이 필요하지 않다
최대 지지 조치에도 불구하고 동일한 용량을 재개한 후에도 지속되거나 재발하는 등급 2	독성이 ≤ 등급 1로 해소될 때까지 용량을 중단한다. 더 낮은 다음 용량으로 재개한다.	용량 조정이 필요하지 않다
등급 3 또는 4는 입원을 필요로 한다	독성이 ≤ 등급 1로 해소될 때까지 용량을 중단한다. 더 낮은 다음 용량으로 재개한다.	용량 조정이 필요하지 않다

[0165]

[0166] [00147] 표 5: 용량 조정 및 관리 - 간독성 부작용

아베마시클립 요법을 시작하기 전, 처음 2 개월 동안 2 주마다, 다음 2 개월 동안 매월, 그리고 임상적으로 지시된 대로 ALT, AST 및 혈청 빌리루빈을 모니터링한다.		
CTCAE 등급	아베마시클립 용량 조정	엘라세스트란트 용량 조정
등급 1 (>ULN-3.0 x ULN) 등급 2 (>3.0-5.0 x ULN), 2 x ULN 을 초과하는 총 빌리루빈의 증가 없음	용량 조정이 필요하지 않다	용량 조정이 필요하지 않다
지속성 또는 재발성 등급 2, 또는 등급 3 (>5.0 20.0 x ULN), 2 x ULN 을 초과하는 총 빌리루빈의 증가 없음	독성이 기준선 또는 등급 1로 해소될 때까지 용량을 중단한다. 더 낮은 다음 용량으로 재개한다.	용량 조정이 필요하지 않다
총 빌리루빈 >2 x ULN 과 함께 AST 및/또는 ALT >3 x ULN 의 상승, 담즙 정체 없음	아베마시클립 중단	용량 조정이 필요하지 않다
등급 4 (>20.0 x ULN)	아베마시클립 중단	용량 조정이 필요하지 않다
ALT = 알라닌 아미노트랜스퍼라제, AST = 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제, ULN = 정상 상한.		

[0167]

[0168] [00148] 표 6:용량 조정 및 관리 - 비혈액학적 부작용

CTCAE 등급	용량 조정
등급 1 또는 2	아베마시클립 또는 엘라세스트란트에 대한 용량 조정이 필요하지 않다
최대 지지 조치로 7일 이내에 기준선 또는 등급 1로 해소되지 않는 지속성 또는 재발성 등급 2 독성	부작용이 아베마시클립 또는 엘라세스트란트, 또는 둘 모두의 약물과 관련이 있는 경우: <ul style="list-style-type: none"> • 증상이 등급 ≤ 1로 해소될 때까지 의심되는 약물(들)을 보류한다 • 연구 약물(들)을 더 낮은 다음 용량으로 재개한다. 참고: 더 낮은 용량으로 다시 시도한 후 증상이 재발하지 않는 경우, 스폰서와 논의한 후 용량 재증가를 고려할 수 있다.
등급 ≥ 3 비혈액학적 독성(최적의 의학적 치료에도 불구하고 > 48 시간 지속되는 경우)	부작용이 아베마시클립 또는 엘라세스트란트, 또는 둘 모두의 약물과 관련이 있는 경우: <ul style="list-style-type: none"> • 증상이 등급 ≤ 1로 해소될 때까지 의심되는 약물(들)을 보류한다 • 둘 모두의 연구 약물은 더 낮은 다음 용량으로 재개한다. 둘 모두의 연구 약물은 더 낮은 다음 용량으로 재개한다. 참고: 더 낮은 용량으로 다시 시도한 후 증상이 재발하지 않는 경우, 스폰서와 논의한 후 용량 재증가를 고려할 수 있다.

[0169]

[0170] CTCAE = 부작용에 대한 공통 용어 기준.

[0171] CTCAE 5.0에 따른 등급

[0172] [00149] 대상체 집단:

[0173] [00150] 진행성 또는 전이성 ER+/HER2- 유방암을 갖는 폐경 후 여성으로서, 질환이 이전의 AI 요법시에 진행되었다.

[0174] [00151] 포함 및 제외 기준:

[0175] [00152] 대상체는 다음 포함 기준을 모두 충족해야 하며 제외 기준이 없어야 한다:

[0176] [00153] 포함 기준

[0177] ● 재발성(국소적 또는 전이성) 질환의 증거와 함께 유방의 선암종의 조직학적 또는 세포학적으로 입증된 진단을 받은 대상체.

[0178] ● 대상체는 고체 종양의 반응 평가 기준(RECIST v1.1)에 따라 측정 및/또는 평가 가능한 질병을 가져야 한다. 이전에 방사선 요법 또는 다른 국소 요법을 받은 종양 병변은 국소 요법의 완료 후 질병 진행이 명확하게 문서화된 경우에만 측정 및/또는 평가 가능한 것으로 간주될 것이다. CT 또는 MRI와 같은 단면 영상화 기술로 평가할 수 있는 골 병변 또는 혼합 용해성-모세포 병변은 RECIST v1.1에 정의된 바와 같이 평가 가능한 질병의 정의를 충족하는 경우 평가 가능한 병변으로 간주될 수 있다. 모세포 골 병변은 평가 가능한 병변이다.

[0179] ● 대상체는 다음과 같이 정의되는 폐경 후 여성이어야 한다:

[0180] a. 문서화된 양측 외과 난소절제술

[0181] b. 마지막 월경 이후 무월경이 ≥ 1년이며 연령 ≥ 60세

[0182] c. 연령 < 60세이고 대체 병리학적 또는 생리학적 원인(화학요법, 타목시펜 또는 토레미펜으로의 치료, 또는 GnRH 효능제 포함)이 없는 마지막 월경 이후 무월경이 ≥ 1년이며, 폐경 후 여성에 대한 실험실의 참조 범위 내의 혈청 에스트라디올 및 FSH 수준을 가짐

- [0183] ● 연령 \geq 18세.
- [0184] ● 대상체는 원발성 종양 또는 전이성 병변으로부터의 가장 최근의 생검에 대한 국소 실험실 시험에 따라 확인된 다음 종양 상태를 가져야 한다:
- [0185] a. ER 시험에 대한 2010년 미국 임상 종양 학회(ASCO) 권장 사항에 정의된 대로 IHC에 의해 \geq 1% 염색된 ER+ 종양
- [0186] b. 세포막 단백질 발현에 대한 IHC 결과가 0 또는 1+이거나 HER2 시험에 대한 2013년 ASCO 권장 사항에 정의된 바와 같은 인 시튜(in situ) 하이브리드화(ISH) 음성 결과를 갖는 HER2- 종양
- [0187] ● 대상체는 CDK4/6 억제제 또는 SERD를 포함하지 않는 진행성 또는 전이성 질환에 대한 이전 내분비 요법을 2개 이하로 받았을 수 있고, 신규 전이성 질환 또는 이전에 치료된 전이성 질환의 진행에 대한 문서화된 증거가 있어야 한다.
- [0188] ● 대상체는 진행성/전이성 환경에서 하나의 이전 화학치료 요법을 받았을 수 있다(이전 애주버트 화학요법이 등록 \geq 12개월 전이면 허용됨). 한 주기에 못 미치게 투여된 화학요법은 이전 요법으로 계수되지 않을 것이다.
- [0189] ● 동부 종양학 협력 그룹(ECOG) 수행 상태 0 또는 1
- [0190] ● 이전 요법 또는 수술 절차의 모든 독성 효과를 등급 \leq 1(탈모증 및 말초 신경병증 제외)로 해소.
- [0191] ● 아래에 정의된 적절한 기관 기능:
- [0192] a. 혈액학적 기능
 - [0193] i. 절대 호중구 수(ANC) \geq 1500/ μ L
 - [0194] ii. 혈소판 수 \geq 100,000/ μ L
 - [0195] iii. 헤모글로빈 \geq 8.0 gm/dL. 환자는 조사자의 재량에 따라 이 헤모글로빈 수준을 달성하기 위해 적혈구 수혈을 받을 수 있다; 그러나, 초기 연구 약물 치료는 적혈구 수혈 다음 날보다 일찍 시작되어서는 안 된다.
- [0196] b. 신장 기능
 - [0197] i. Cockcroft-Gault 공식에 의해 계산된 혈청 크레아티닌 \geq 30 mL/분
- [0198] c. 간 기능
 - [0199] i. 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) \leq 정상 상한(ULN)의 3x
 - [0200] ii. 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) \leq 3x ULN
 - [0201] iii. 문서화된 길버트 증후군을 갖는 대상체에서 총 빌리루빈 \leq ULN, 또는 직접 빌리루빈 \leq ULN을 갖는 총 빌리루빈 \leq 1.5 x ULN.
- [0202] d. 화학
 - [0203] i. 실험실의 정상 범위 내에 있는 포타슘, 소듐, 칼슘(알부민으로 보정됨), 마그네슘 및 인. 스크리닝 평가가 비정상인 경우, 화학 평가는 최대 2회 반복될 수 있다; 대상체는 재평가 전에 적절한 보충을 받을 수 있다.
- [0204] e. 응고
 - [0205] i. INR \leq 1.5
- [0206] 참고: 항응고 치료를 받고 있는 대상체는 임의의 배제적인 의학적 상태가 없는 경우, AI가 대상체에게 적절한 요법이 된다는 것을 조건으로, 연구 약물의 제1 용량 전 적어도 1개월 동안 치료 범위 내에서 확립된 안정한 INR을 가지면 참여하도록 허용될 수 있다.
- [0207] ● 사전 동의 문서를 읽고, 이해하고, 서명할 수 있는 능력
- [0208] [00154] 제외 기준
- [0209] ● 폴베스트란트 또는 CDK4/6 억제제를 사용한 이전 치료.
- [0210] ● 엘라세스트란트(RAD1901), GDC-0810, GDC-0927, GDC-9545, LSZ102, AZD9496, 바제독시펜, 또는 다른 연구용

SERD 또는 ER 길항제를 사용한 이전 치료.

- [0211] ● 다음 기간 내에 이전의 항암 또는 연구용 약물 치료:
- [0212] a. 연구 치료의 제1 용량 전 14일 이내의 모든 내분비 요법
- [0213] b. 연구 치료의 제1 용량 전 21일 이내의 모든 화학요법
- [0214] c. 연구 치료의 제1 용량 전 21일 이내 또는 3회 반감기(둘 중 더 긴 쪽) 이내의 모든 연구용 항암 약물 요법
- [0215] ● 광범위한 간 병발, 치료되지 않거나 진행성인 CNS 전이, 또는 증상이 있는 폐 림프관 확산으로 정의되는 증상이 있는 전이성 내장 질환의 존재. 조사자의 견해에 따르면, 호흡 기능이 질병의 결과로 현저하게 손상되지 않는 한, 불연속적인 폐 실질 전이가 있는 대상체는 자격이 있다. 이전에 치료된 CNS 전이가 있는 대상체는 모든 알려진 병변이 사전에 치료되었고, 연구 약물의 제1 용량보다 적어도 28일 전에 방사선 요법을 완료하였고, 임상적으로 안정하며, 스테로이드 약물이 필요하지 않다면 자격이 있다. 항경련 약물이 필요한 경우, 대상체는 비-효소 유도 항경련 요법에 대해 안정하여야 한다.
- [0216] ● 자궁내막 상피내 신생물(비정형 자궁내막 증식 또는 더 높은 등급의 병변)의 병력이 있는 온전한 자궁을 갖는 대상체.
- [0217] ● 적절하게 치료된 기저 세포 또는 편평 세포 피부암, 또는 자궁경부의 인 시튜 암종을 제외하고, 등록 전 3년 이내에 임의의 다른 악성 종양의 진단.
- [0218] ● 등록 전 6개월 이내에 다음 중 하나가 있었음: 심근경색증, 중증/불안정 협심증, 진행 중인 심장 부정맥 ≥ 등급 2, 연장된 QTcF ≥ 등급 2, 모든 등급의 조절되지 않은 심방 세동, 관상 동맥/말초 동맥 우회술, 심부전 ≥ 뉴욕 심장 협회(NYHA) 지침에 의해 정의된 클래스 II, 또는 일시적인 허혈 발작 또는 증상이 있는 폐색전증을 포함하는 뇌혈관 사고.
- [0219] ● 심부 정맥 혈전증(DVT) 또는 폐색전증의 병력을 포함하여, 지난 6개월 이내에 비정상적인 응고 프로파일 또는 응고병증의 병력이 있는 대상체. 다음의 조건을 가진 대상체는 참여할 수 있다:
- [0220] a. 연구 약물의 제1 용량 전 1개월 이내에 발생한 적절하게 치료된 카테터-관련 정맥 혈전증을 갖는 대상체.
- [0221] b. 등록하기 6개월 이상 이전에 발생한 혈전증 사건, 또는 달리 안정하고 허용된 의학적 상태(예를 들어, 잘 조절된 심방 세동)에 대해 항응고제, 예를 들어, 와파린 또는 헤파린으로 치료 중인 대상체, 단, 용량 및 응고 파라미터(지역 치료 기준에 정의된 바와 같음)는 연구 치료의 제1 용량 전 적어도 1개월 동안 안정하다.
- [0222] ● 경구 약물을 삼키는데 어려움이 있다고 알려졌거나 다음 중 어느 하나의 진단을 받은 대상체: 중증 설사, 조절되지 않은 욕지기 또는 구토, 위장(GI) 폐쇄/운동 장애, 흡수장애 증후군 또는 위 우회술.
- [0223] ● 약물로 치료를 받고 있거나, 연구 시작 전과 연구 기간 동안 5회 반감기 또는 14일 중 더 긴 기간 내에 중단될 수 없는 CYP3A4의 강력한 억제제 또는 유도제인 것으로 알려진 약초 보충제 및/또는 과일(예를 들어, 포멜로, 스타 프루트, 세비야 오렌지)을 소비하는 대상체.
- [0224] ● 연구 치료의 제1 용량 전 28일 이내에 주요 수술.
- [0225] ● 연구 치료의 제1 용량 전 14일 이내에 방사선 요법. 방사선 병변은 표적 병변으로 선택되어서는 안 된다.
- [0226] ● 연구 참여 또는 연구 제품 투여와 관련된 위험을 증가시킬 수 있거나 연구 결과의 해석을 방해할 수 있고, 조사자의 판단에 따라 개인을 이 연구에 참여하기에 부적절하게 만들 수 있는 동시에 발생하는 모든 중증, 급성 또는 만성 의학적 또는 정신 질환 또는 실험실 이상
- [0227] [00155] 치료 기간:
- [0228] [00156] 대상체는 확인된 PD, 용인될 수 없는 독성, 사망 또는 동의 철회 중 어느 것이든 먼저 발생하는 시점까지 계속 치료를 받을 것이다.
- [0229] [00157] 추적 기간:
- [0230] [00158] 모든 대상체는 치료 후 30일까지 또는 모든 치료 관련 AE가 등급 2 이하로 해소 또는 안정화될 때까지 추적될 것이다.
- [0231] [00159] 연구 수행 기간:

- [0232] [00160] 약 36개월 또는 마지막 대상체가 연구 치료 및 30일 추적 기간을 완료할 때까지.
- [0233] [00161] *연구용 제품, 용량 및 투여 방식:*
- [0234] [00162] 엘라세스트란트는 100 mg 또는 400 mg 정제로 공급될 것이며, 매일 연속 투여 일정으로 경구 투여될 것이다. 안전성 런-인 단계의 시작 용량은 400 mg이다.
- [0235] [00163] 아베마시클립은 100 mg 또는 150 mg 정제로 공급될 것이며, 연속 일일 투여 일정으로 1일 2회 투여될 것이다. 안전성 런-인 단계의 시작 용량은 150 mg이다.
- [0236] [00164] *연구 종말점:*
- [0237] [00165] 1차
- [0238] [00166] 안전성 런-인: 아베마시클립 치료와 조합된 엘라세스트란트를 사용한 치료의 처음 28일 동안 DLT의 빈도.
- [0239] [00167] 용량 확장: 모든 부작용(AE), 모든 심각한 부작용(SAE) 발생, 실험실 데이터 검토(혈액학 및 화학 포함), ECG 모니터링, 신체 검사, 수행 상태 및 활력 징후.
- [0240] [00168] 2차
- [0241] [00169] CBR은 \geq 24주 동안 완전 반응(CR), 부분 반응(PR) 또는 안정한 질병(SD)에 대한 전체 반응률이 가장 좋은 대상체의 비율로 정의된다. 종양 반응은 RECIST v1.1 지침에 따라 조사자에 의해 결정될 것이다.
- [0242] [00170] ORR은 CR 또는 PR의 전체 반응률이 가장 좋은 대상체의 비율로 정의된다. 종양 반응은 RECIST v1.1에 따라 조사자에 의해 결정될 것이다.
- [0243] [00171] DoR은 최초 문서화된 반응(CR 또는 PR)일로부터 종양 진행의 최초 문서화된 날까지의 시간으로 계산된다. 종양 반응 및 진행은 RECIST v1.1에 따라 조사자에 의해 결정될 것이다.
- [0244] [00172] PFS는 제1 용량일로부터 RECIST v1.1에 따라 문서화된 질병 진행 또는 모든 원인으로 인한 사망 중 더 이른 날까지의 시간의 길이로 계산된다.
- [0245] [00173] 약동학적 파라미터는 농도-시간 곡선하 면적(AUC), 최대 농도 시간(t_{max}), 최대 혈장 농도(C_{max}), 경구 청소율(CL/F) 및 적절한 다른 PK 파라미터를 포함할 것이다.
- [0246] [00174] 탐색
- [0247] [00175] 연속적으로 수집된 혈액 샘플은 순환하는 종양 DNA(ctDNA)에서 ER+ 유방암과 관련된 게놈 변경에 대해 분석될 것이다. 종양 생검은 ER+ 유방암과 관련된 바이오마커에 대해 분석될 것이다.
- [0248] [00176] *대상체의 수:*
- [0249] [00177] 최대 48명의 대상체가 등록되며, 최대 36명의 대상체가 RP2D로 치료된다. 이는 각각 6명의 대상체로 구성된 코호트(6-18명의 피험자) 및 용량 확장 단계 동안 등록된 추가 30명의 대상체를 사용한 안전성 런-인 단계에서 최대 3개의 용량 수준을 가정한다. 독성 이외의 이유로 안전성 런-인 단계(1일 내지 28일)를 완료하기 전에 치료를 중단한 대상체는 대체될 수 있다.
- [0250] [00178] *샘플 크기 가정:*
- [0251] [00179] 안전성 런-인 단계의 샘플 크기는 용량 상승 연구에 관련적인 것이다. 안전성 런-인 단계는 각각 6명의 대상체로 구성된 코호트에서 최대 3개의 용량 수준을 평가할 것이다; 총 샘플 크기는 코호트의 수에 따라 6-18명의 대상체일 것으로 예상된다.
- [0252] [00180] 총 약 30명의 새로운 대상체가 용량 확장 단계에 등록될 것이다. RP2D로 치료된 조합된 약 36명의 대상체(용량 확장 단계의 30명 + 안전성 런-인 단계의 약 6명의 대상체)에서, 이 연구는 발생률이 7% 이상인 AE를 검출할 확률이 90% 초과일 것이다.
- [0253] [00181] 1차 목적은 아니지만, 용량 확장 단계는 조합 치료를 위한 예비 효능 데이터를 생성하는데 사용될 것이다. 24주에 75%의 CBR을 가정하면, 총 32명의 평가 가능한 대상체(36명의 대상체에서 10% 중도탈락을 뺀)는 Wilson 방법에 기초하여 58%의 95% 하한 신뢰 한계를 가질 것이다.

- [0254] [00182] 1차 데이터 분석은 마지막 대상체가 등록된지 약 18개월 후에 발생할 것이다. 대상체의 약 50%가 사망하거나 객관적인 질병 진행을 경험할 때까지 대상체는 객관적인 질병 진행을 위해 계속 추적될 것이며, 이때 최종 분석이 수행될 것이다.
- [0255] [00183] **실시예 2: ER+/HER2- 진행성 유방암의 치료를 위해 엘라세스트란트와 아베마시클립의 조합을 연구하는 실험적 임상 시험(vs 비스테로이드성 아로마타제 억제제 + 아베마시클립 또는 풀베스트란트 + 아베마시클립의 연구자 선택)**
- [0256] [00184] 연구 개요
- [0257] [00185] 이는 이전의 애주버트 또는 전이성 내분비 요법시에 또는 이후에 진행되었고, CDK4/6 억제제 또는 SERD로 이전 치료를 받지 않은 ER+/HER2- 진행성/전이성 유방암을 갖는 대상체에서 아베마시클립과 조합된 엘라세스트란트 대 아베마시클립과 조합된 레트로졸 또는 풀베스트란트의 효능 및 안전성을 비교하는 국제, 다기관, 무작위, 활성-대조, 공개 3상 임상 시험이다. 1차 목적은 엘라세스트란트 + 아베마시클립의 조합이 PFS를 연장시키는데 있어서 1) 레트로졸과 아베마시클립의 조합 또는 2) 아나스트로졸과 아베마시클립의 조합 또는 3) 풀베스트란트와 아베마시클립의 조합보다 양호하다는 것을 입증하는 것이다.
- [0258] [00186] 약 600명(HR<0.7) 또는 1000명(HR<0.8)의 대상체는 1:1로 무작위 배정되어 다음 중 하나를 수용한다:
- [0259] a. 엘라세스트란트 + 아베마시클립
- [0260] b. 비스테로이드성 아로마타제 억제제(AI)(레트로졸/아나스트로졸) + 아베마시클립 또는 풀베스트란트 + 아베마시클립의 연구자 선택
- [0261] [00187] 엘라세스트란트: 용량 TBD(최대 400 mg), 연속 투여 일정에 따라 1일 1회 경구.
- [0262] [00188] 아베마시클립: 125 mg, 연속 투여 일정에 따라 1일 2회.
- [0263] [00189] 레트로졸: 2.5 mg, 연속 투여 일정에 따라 1일 1회 경구.
- [0264] [00190] 아나스트로졸: 1 mg, 1일 1회 경구.
- [0265] [00191] 풀베스트란트: 라벨 당 500 mg.
- [0266] [00192] 종말점:
- [0267] [00193] 1차 종말점
- [0268] a. 무진행 생존율(PFS)
- [0269] [00194] 2차 종말점
- [0270] a. 전반적인 생존 OS
- [0271] b. 객관적 반응률(ORR)
- [0272] c. 반응 기간(DoR)
- [0273] d. 임상적 이익률(CBR)
- [0274] e. 안전성 및 내약성
- [0275] f. 약동학(PK)
- [0276] g. 삶의 질(QoL)
- [0277] [00195] **실시예 3: ER+/HER2- 진행성 유방암의 1차 치료를 위한 아베마시클립과 엘라세스트란트의 조합을 연구하는 실험적 임상 시험**
- [0278] [00196] 연구 개요
- [0279] [00197] 이는 진행성/전이성 질환에 대한 이전의 전신 항암 요법을 받지 않았고 CDK4/6 억제제 또는 SERD로 이전 치료를 받지 않은 ER+/HER2- 진행성/전이성 유방암을 갖는 대상체에서 아베마시클립과 조합된 엘라세스트란트 대 아베마시클립과 조합된 레트로졸의 효능 및 안전성을 비교하는 국제, 다기관, 무작위, 활성-대조, 공개 3상 임상 시험이다. 1차 목적은 엘라세스트란트 + 아베마시클립의 조합이 PFS를 연장시키는데 있어서 레트로졸 +

아베마시클립의 조합보다 양호하다는 것을 입증하는 것이다.

- [0280] [00198] 약 650명(HR<0.7) 또는 1100명(HR<0.8)의 대상체는 1:1로 무작위 배정되어 다음 중 하나를 수용한다:
- [0281] a. 엘라세스트란트 + 아베마시클립
- [0282] b. 레트로졸 + 아베마시클립
- [0283] [00199] 엘라세스트란트: 용량 TBD(최대 400 mg), 연속 투여 일정에 따라 1일 1회 경구.
- [0284] [00200] 아베마시클립: 125mg, 연속 투여 일정에 따라 1일 2회.
- [0285] [00201] 레트로졸: 2.5mg, 연속 투여 일정에 따라 1일 1회 경구.
- [0286] [00202] 종말점:
- [0287] [00203] 1차 종말점
- [0288] a. 무진행 생존율(PFS)
- [0289] [00204] 2차 종말점
- [0290] a. 전반적인 생존 OS
- [0291] b. 객관적 반응률(ORR)
- [0292] c. 반응 기간(DoR)
- [0293] d. 임상적 이익률(CBR)
- [0294] e. 안전성 및 내약성
- [0295] f. 약동학(PK)
- [0296] g. 삶의 질(QoL)
- [0297] [00205] **실시예 4: ER+/HER2- 진행성 유방암의 치료를 위한 아베마시클립과 엘라세스트란트의 조합 대 아베마시클립 단독을 연구하는 실험적 임상 시험**
- [0298] [00206] 연구 개요
- [0299] [00207] 이는 CDK4/6 억제제 또는 SERD를 포함하지 않는 진행성/전이성 질환에 대해 허용된 mBC에 대한 ≤ 2개의 이전 화학요법을 포함하는 이전의 전신 항암 요법을 받은 ER+/HER2- 진행성/전이성 유방암을 갖는 대상체에서 아베마시클립과 조합된 엘라세스트란트 대 아베마시클립 단독의 효능 및 안전성을 비교하는 국제, 다기관, 무작위, 활성-대조, 이중 맹검 3상 임상 시험이다. 1차 목적은 엘라세스트란트 + 아베마시클립의 조합이 PFS를 연장시키는데 있어서 아베마시클립 단독보다 양호하다는 것을 입증하는 것이다.
- [0300] [00208] 약 500명의 대상체가(HR<0.7)는 2:1로 무작위 배정되어 다음 중 하나를 수용한다:
- [0301] a. 엘라세스트란트 + 아베마시클립
- [0302] b. 아베마시클립
- [0303] [00209] 엘라세스트란트: 용량 TBD(최대 400 mg), 연속 투여 일정에 따라 1일 1회 경구.
- [0304] [00210] 아베마시클립: 150mg, 1일 2회 연속 투여 일정으로 병용하거나 200mg을 1일 2회 단일요법으로 경구 복용한다.
- [0305] [00211] 종말점:
- [0306] [00212] 1차 종말점
- [0307] a. 무진행 생존율(PFS)
- [0308] [00213] 2차 종말점
- [0309] a. 전반적인 생존 OS

- [0310] b. 객관적 반응률(ORR)
- [0311] c. 반응 기간(DoR)
- [0312] d. 임상적 이익률(CBR)
- [0313] e. 안전성 및 내약성
- [0314] f. 약동학(PK)
- [0315] g. 삶의 질(QoL)
- [0316] 다른 구현예

[0317] [00214] 본 개시에 언급되는 모든 간행물 및 특허는 각각의 개별적 간행물 또는 특허 출원이 구체적으로 및 개별적으로 참조로서 포함되는 것으로 지정되는 것과 동일한 정도로 참조로서 본원에 포함된다. 참조로서 포함되는 임의의 특허 또는 간행물에서의 용어의 의미가 본 개시에서 사용되는 용어의 의미와 상충하는 경우, 본 개시에서의 용어의 의미가 우선하는 것으로 의도된다. 또한, 상기 논의는 단지 본 발명의 예시적 구현예를 개시하고 설명한다. 당업자는 하기의 청구범위에 정의된 바와 같은 본 발명의 사상 및 범위를 벗어남이 없이 다양한 변경, 변형 및 변화가 이루어질 수 있음을 상기 논의 및 첨부된 도면 및 청구범위로부터 용이하게 인지할 것이다.

도면

도면1

