(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0076543
(43) 공개일자 2025년05월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/496 (2024.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 35/04* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/496 (2024.01)
A61K 31/506 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7009876
(22) 출원일자(국제) 2023년08월30일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년03월26일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/031574
(87) 국제공개번호 WO 2024/049926
국제공개일자 2024년03월07일
(30) 우선권주장
63/402,651 2022년08월31일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
아비나스 오퍼레이션스, 인코포레이티드
미국 06511 코네티컷 뉴 헤이븐 윈체스터 애비뉴 395 사이언스 파크 5
화이자 인코포레이티드
미국 뉴욕주 10001-2192 뉴욕 허드슨 블러바드 이스트 66
(72) 발명자
펙, 로널드
미국 06410 코네티컷 체셔 애플우드 드라이브 29
고프, 쉐릴 맥신
미국 06614 코네티컷 스트래트퍼드 아발론 웨이 1202
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 25 항

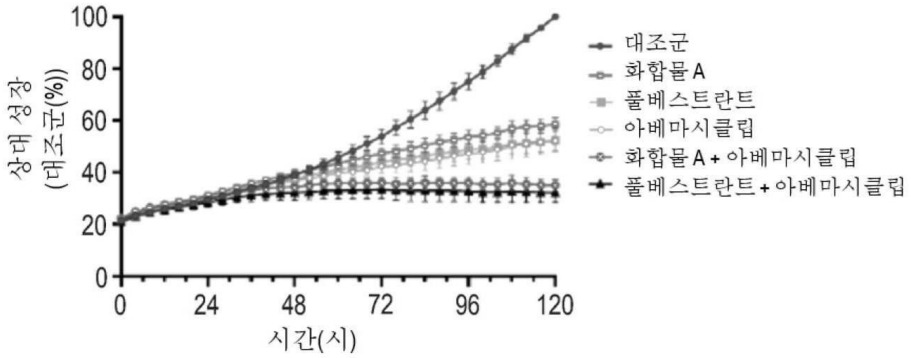
(54) 발명의 명칭 **에스트로겐 수용체 분해제의 투여량 요법**

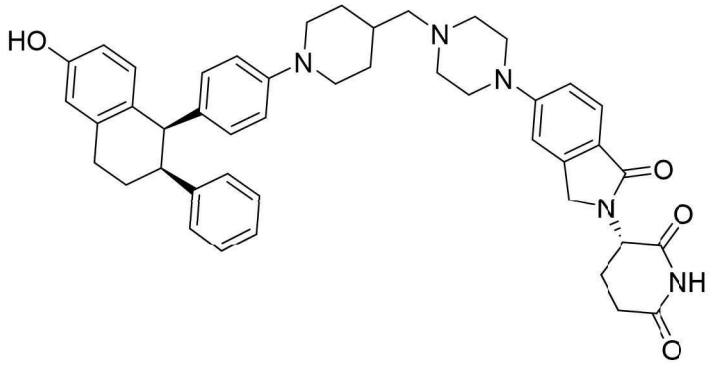
(57) 요 약

암을 치료하는 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 화합물 A

(뒷면에 계속)

대 표 도





또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일일 투여량을 CDK4/6 억제제와 병용으로 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 35/04 (2018.01)
A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자
플래너건, 존 제이.
미국 06437 코네티컷 길퍼드 하이 메도우 로드 71
앤더슨, 시빌
미국 10039 뉴욕 뉴욕 브래드허스트 애비뉴 68
테일러, 이안 찰스 앤서니
미국 06443 코네티컷 매디슨 컨트리 웨이 149
스미스, 줄리아 퍼킨스
미국 10001-2192 뉴욕 뉴욕 허드슨 블러바드 이스트 66 화이자 인코포레이티드 내
탄, 웨이웨이
미국 92121 캘리포니아 샌 디에고 사이언스 센터 드라이브 10777 화이자 인코포레이티드 내

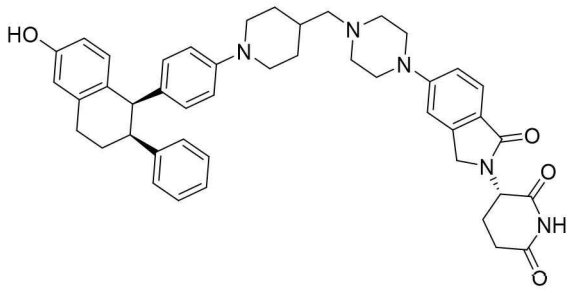
(30) 우선권주장
63/443,892 2023년02월07일 미국(US)
63/454,422 2023년03월24일 미국(US)
63/454,485 2023년03월24일 미국(US)
63/508,503 2023년06월15일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

암을 치료하는 방법으로서, 화합물 A:



(화합물 A),

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일일 투여량을 CDK4/6 억제제와 병용으로 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 화합물 A의 일일 투여량은 약 100 mg 또는 200 mg인, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 CDK4/6 억제제는 동시에 또는 순차적으로 투여되는, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일일 투여량은 약 200 mg인, 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일일 투여량은 약 100 mg인, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일일 투여량은 1일 1회(QD) 투여되는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일일 투여량은 상기 대상체에게 경구 투여되는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 섭식 상태인, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CDK4/6 억제제는 달피시클립, 팔보시클립, 레로시클립, AT7519M, 디나시클립, 리보시클립, 아베마시클립, 또는 팔보시클립, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 CDK4/6 억제제는 아베마시클립, 리보시클립, 또는 팔보시클립, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 CDK4/6 억제제는 아베마시클립 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 방법.

청구항 11

제9항에 있어서, 상기 CDK4/6 억제제는 리보시클립 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 방법.

청구항 12

제9항에 있어서, 상기 CDK4/6 억제제는 팔보시클립 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 방법.

청구항 13

제10항에 있어서, 상기 아베마시클립 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 2회 150 mg의 투여량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 14

제11항에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 28일의 주기 동안 매일 투여되고, 리보시클립 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 28일의 각 주기마다 21일 동안 약 600 mg의 일일 투여량으로 1일 1회 경구 투여된 다음, 7일 동안 휴약되는, 방법.

청구항 15

제12항에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 28일의 주기 동안 매일 투여되고, 팔보시클립 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 28일의 각 주기마다 21일 동안 125 mg/일로 1일 1회 경구 투여된 다음, 7일 동안 휴약되는, 방법.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일일 투여량은 약 150 mg의 투여량으로 1일 2회 상기 대상체에게 투여되는 아베마시클립 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 병용할 때 약 200 mg인, 방법.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일일 투여량은 약 600 mg의 일일 투여량으로 투여되는 리보시클립 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 병용할 때 약 100 mg인, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 유방암, 폐암, 결장암, 뇌암, 두경부암, 전립선암, 위암, 췌장암, 난소암, 흑색종, 내분비암, 자궁암, 고환암, 또는 방광암인, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 암은 유방암, 폐암, 전립선암, 췌장암, 또는 난소암인, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 암은 유방암, 폐암, 또는 전립선암인, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 암은 유방암인, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 유방암은 전이성이거나 국소 진행성인, 방법.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 유방암은 에스트로겐 수용체 양성(ER+) 유방암인, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 에스트로겐 수용체 양성(ER+) 유방암은 인간 표피 성장 인자 수용체 2 음성(HER2-)인, 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 인간인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

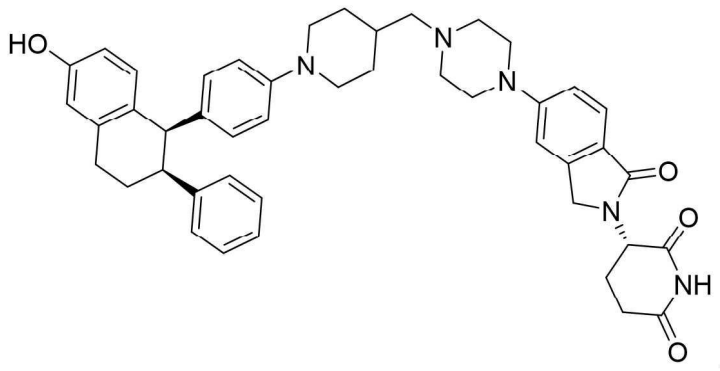
[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2022년 8월 31일에 출원된 미국 특허 출원 제63/402,651호, 2023년 2월 7일에 출원된 미국 특허 출원 제63/443,892호, 2023년 3월 24일에 출원된 미국 특허 출원 제63/454,485호, 2023년 3월 24일에 출원된 미국 특허 출원 제63/454,422호, 및 2023년 6월 15일에 출원된 미국 특허 출원 제63/508,503호의 우선권과 이익을 주장하며, 이들 각각의 전문이 본원에 참조로서 통합된다.

배 경 기 술

[0003] 특정 이작용성 화합물은 유비퀴틴-프로테아좀 시스템을 통한 분해를 위한 특이적 세포 단백질을 표적화한다. 에스트로겐 수용체(ER)를 유비퀴틴화한 다음 분해하기 위해 이를 표적화하는 이러한 단백질 분해 표적화 키메라 화합물(즉, "PROTAC® 단백질 분해제")의 예는 국제 공개 제2018/102725호에 개시되어 있으며, 동 문헌은 그 전체가 본원에 참조로서 통합된다. 이러한 이작용성 분자는 암(예를 들어 유방암, 자궁암, 난소암, 전립선암, 자궁내막암), 또는 자궁내막증과 같은 질환 병태의 치료 또는 완화를 포함하지만 이에 한정되지 않는, ER의 분해와 일치하는 다양한 약리학적 활성을 나타낸다.

[0004] 특히 관심을 끄는 이작용성 분자는 베프데게스트란트(즉, (S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 또는 (3S)-3-[1,3-다이하이드로-1-옥소-5-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-1,2,3,4-테트라하이드로-6-하이드록시-2-페닐-1-나프탈레닐페닐]-4-피페리디닐]메틸]-1-피페라지닐]-2H-아이소인돌-2-일]-2,6-피페리딘다이온(본원에서 "화합물 A" 또는 "화합물 A"로 지칭됨))이며 C45H49N5O4의 분자식 및 하기 구조를 갖는다:



[0005]

[0006] 화합물 A는 유방암의 잠재적 치료를 위해 에스트로겐 수용체(ER)를 표적화하는 PROTAC® 단백질 분해제로서 개발되고 있으며, 표적화된 단백질의 유비퀴틴-프로테아좀 경로를 통한 유비퀴틴화 및 분해의 유용한 조절제인 것으로 나타났다.

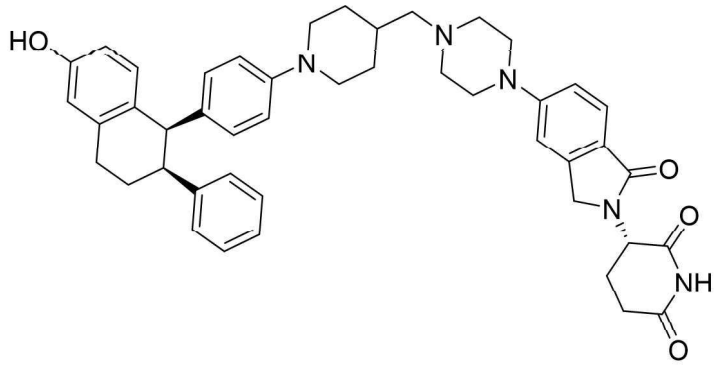
[0007] 암(예를 들어, 유방암)을 치료하기 위한 경구 요법으로서의 화합물 A의 환자의 안전성 및 효능을 포함하여 화합물 A의 이점 및 환자에 대한 편의성을 개선함과 동시에 환자에 대한 이상 사례 및 위험을 최소화하기 위한 화합

물 A의 적절한 투여 요법이 필요하다.

발명의 내용

[0008] 본 개시는 암을 치료하기 위한 병용 요법으로 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하기 위한 투여 요법을 부분적으로 제공한다. 본 발명의 내용은 아래의 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용에서 추가로 설명되는 개념의 선택을 단순화된 형태로 도입하기 위해 제공된다. 본 발명의 내용은 청구된 주제의 주요 특징 또는 필수 특징을 식별하기 위한 것이 아니며, 청구된 주제의 범주를 결정하는 데 도움을 주기 위해 단독으로 사용하기 위한 것도 아니다.

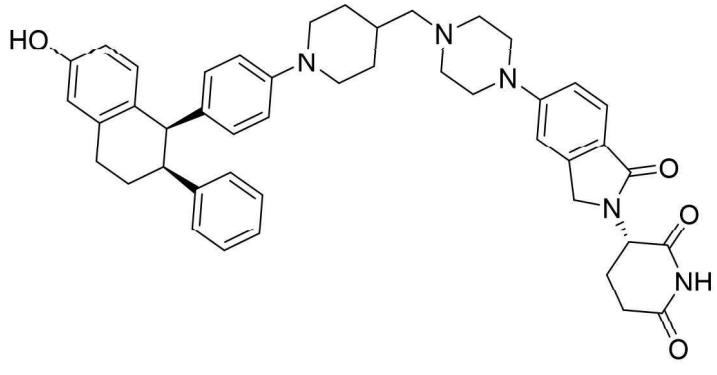
[0009] 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 다음의 구조를 갖는 화합물 A:



[0010] ,

[0011] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일일 투여량을 CDK4/6 억제제와 병용으로 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화합물 A의 일일 투여량은 약 100 mg 또는 약 200 mg이다.

[0012] 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 다음의 구조를 갖는 화합물 A:



[0013] ,

[0014] 의 일일 투여량을 CDK4/6 억제제와 병용으로 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0015] 구현예에서, 화합물 A의 일일 투여량은 약 200 mg이다. 구현예에서, 화합물 A의 일일 투여량은 약 100 mg이다.

[0016] 구현예에서, CDK4/6 억제제는 달피시클립, 트리라시클립, 레로시클립, AT7519M, 디나시클립, 리보시클립, 아베마시클립, 또는 팔보시클립, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 구현예에서, CDK4/6 억제제는 아베마시클립, 리보시클립, 또는 팔보시클립, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 구현예에서, CDK4/6 억제제는 아베마시클립 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 구현예에서, CDK4/6 억제제는 리보시클립 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 구현예에서, CDK4/6 억제제는 팔보시클립 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0017] 구현예에서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 CDK4/6 억제제와 병용으로 28일의 주기 동안 매일 투여될 수 있다. 구현예에서, 화합물 A는 CDK4/6 억제제와 병용으로 28일의 주기 동안 매일 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, CDK4/6 억제제는 팔보시클립, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 예를 들어, 팔보시클립은 28일의 각 주기마다 21일 동안 125 mg/일로 1일 1회 경구 투여된 다음, 7일 동안 휴약될 수 있다.

[0018] 구현예에서, 화합물 A의 일일 투여량은 1일 1회(QD) 투여된다.

[0019] 구현예에서, 화학물 A의 일일 투여량은 대상체에게 경구 투여된다.

[0020] 구현예에서, 대상체는 섭식 상태이다.

[0021] 구현예에서, 암은 유방암, 폐암, 결장암, 뇌암, 두경부암, 전립선암, 위암, 췌장암, 난소암, 흑색종, 내분비암, 자궁암, 고환암, 또는 방광암이다.

[0022] 구현예에서, 암은 유방암, 폐암, 전립선암, 췌장암, 또는 난소암이다.

[0023] 구현예에서, 암은 유방암, 폐암, 또는 전립선암이다.

[0024] 구현예에서, 암은 유방암이다. 예를 들어, 유방암은 전이성이거나 국소로 진행된 병기일 수 있다. 대안적으로, 유방암은 에스트로겐 수용체 양성(ER+) 유방암(예를 들어, 인간 표피 성장 인자 수용체 2 음성(HER2-))일 수 있다.

[0025] 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0026] 전술한 일반적인 설명 및 다음의 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용 둘 다는 단지 예시적이고 설명적이며 청구된 바와 같이 본 발명을 제한하는 것은 아님을 이해해야 한다.

도면의 간단한 설명

[0027] 도 1a 내지 도 1h는 MCF7 및 T47D 생세포 이미징 증식 검정의 정량화를 보여주는 그래프이다. 도 1a 및 도 1c는 화합물 A(10 nM) 또는 풀베스트란트(1 nM)를 각각의 GI50에 근사한 농도로 단독으로 투여하거나 아베마시클립(40 nM)과 병용으로 투여한 MCF7 및 T47D 세포의 120시간에 걸친 상대적인 세포 성장 동역학을 생세포 이미징에 의해 보여준다. 각각의 플롯은 3개의 독립적인 실험을 나타낸다. 도 1e 및 도 1g는 화합물 A(10 nM) 및/또는 리보시클립(40 nM)을 각각의 GI50에 근사한 농도로 투여한 MCF7 및 T47D 세포의 120시간에 걸친 상대적인 세포 성장 동역학을 생세포 이미징에 의해 보여준다. 각각의 플롯은 2개의 독립적인 실험의 결과인 도 1a 및 도 1c의 T47D 풀베스트란트 아암(arm)을 제외하고, 3개의 독립적인 실험을 나타낸다. 도 1b, 도 1d, 도 1f, 및 도 1h는 120시간의 치료에서 비히클 대조군과 비교하여 MCF7 및 T47D 세포의 상대 성장의 차이를 보여준다. 그래프는 2개의 독립적인 실험의 결과인 도 1b 및 도 1d의 T47D 풀베스트란트 아암을 제외하고, 3개의 독립적인 실험의 평균을 보여준다. 오차 막대 = 평균의 표준 오차(SEM). *p<0.025, **p≤0.008, ***p≤0.0006, **** p<0.0001, ns=유의하지 않음(일원 ANOVA 검정).

도 2a 내지 도 2l은 화합물 A를 아베마시클립 또는 리보시클립과 8x8 블록 행렬로 병용으로 MCF7 세포에 투여하고, 5일차에 생존력 및 상승적 분석을 보여주는 그래프이다. 도 2a, 도 2b, 도 2g, 및 도 2h는 화합물 A, 아베마시클립, 화합물 A, 및 리보시클립의 단일 제제 곡선을 각각 보여준다. 도 2c는 아베마시클립의 첨가에 따른 화합물 A의 투여량-반응 이동을 보여준다. 도 2i는 리보시클립의 첨가에 따른 화합물 A의 투여량-반응 이동을 보여준다. 약물 상승작용은 Combenefit 소프트웨어를 사용하여 평가하였다. BLISS(도 2d 및 도 2j), Loewe(도 2e 및 도 2k), 및 최고 단일 제제(도 2f 및 도 2l) 모델 결과가 도시되어 있다(3개의 독립적인 실험을 나타냄).

도 3a 및 도 3b는 MCF7 동소 이종이식편 모델을 사용하여, CDK4/6 억제제 아베마시클립과 병용했을 때(도 3a) 및 리보시클립과 병용했을 때(도 3b) 화합물 A의 생체 내 효능 연구를 보여주는 그래프이다. 평균 종양 부피는 ± SEM으로 보고되어 있다. 1일 휴약일은 작은 검은색 화살표로 표시되어 있다.

도 4a는 화합물 A를 CDK4/6 억제제 아베마시클립과 병용했을 때 MCF7 동소 이종이식편 효능의 체중(± SEM)을 보여주는 그래프이다. 단일 제제로서 또는 병용으로 투여된 화합물, 10마리 마우스/아암.

도 4b는 화합물 A를 CDK4/6 억제제 리보시클립과 병용했을 때 MCF7 동소 이종이식편 효능의 체중(± SEM)을 보여주는 그래프이다. 단일 제제로서 투여되거나 조합된 화합물, 10마리 마우스/아암.

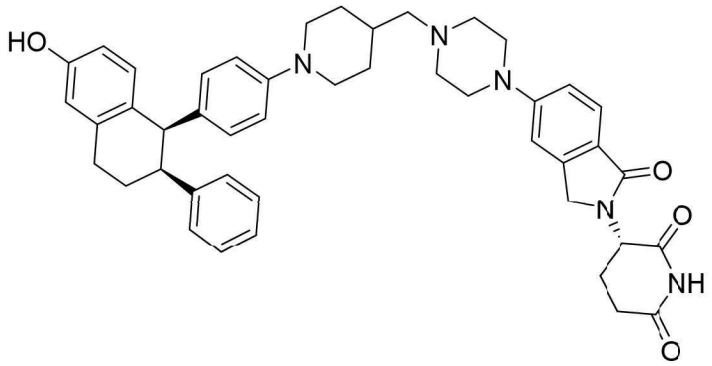
도 5는 단일 제제로서의 화합물 A(30 mg/kg, 경구 [경구 투여; PO]; 1일 1회 [QD] x28) 또는 풀베스트란트(200 mg/kg, 피하; 2주 동안 주 2회, 이어서 2주 동안 주 1회) 또는 CDK4/6 억제제인 팔보시클립('팔보'; 60 mg/kg, PO; QDx28)과 병용했을 때의 화합물 A 또는 풀베스트란트에 의한 종양 성장의 억제를 보여주는 그래프이다. 비만이 아닌 배경(NOD/scid) 마우스의 암컷 중증 복합 면역결핍 마우스에게 MCF7 세포를 이식하고 종양이 200 mm3에 도달하면 화합물 투여를 개시하였다. 종양 부피를 28일 동안 매주 2회 평가하였다. 연구 종료 시, 단일 제제 화합물 A 및 풀베스트란트는 종양 성장을 각각 105% 및 46%만큼 억제하였다. 팔보시클립과 병용했을 경우, 화합물 A 또는 풀베스트란트를 사용한 성장 억제는 각각 131% 및 108%였다. 데이터는 평균 ± 평균의 표준 오차

(SEM)로서 제시되어 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 본 발명은 본 발명의 구현예 및 본원에 포함된 실시예에 대한 다음의 상세한 설명을 참조하여 보다 쉽게 이해될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어는 단지 특정 구현예를 설명하기 위한 것이며 제한하려는 것이 아님을 또한 이해해야 한다.

[0029] 베프데게스트란트(즉, (S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 또는 (3S)-3-[1,3-다이하이드로-1-옥소-5-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-1,2,3,4-테트라하이드로-6-하이드록시-2-페닐-1-나프탈레닐]페닐]-4-피페리디닐]메틸]-1-피페라지닐]-2H-아이소인돌-2-일]-2,6-피페리딘다이온(본원에서 "화합물 A"로도 지칭됨)):



[0030]

[0031] 는 유방암의 잠재적 치료를 위해 에스트로겐 수용체(ER)를 표적화하는 PROTAC® 단백질 분해제로서 개발되고 있으며, 표적화된 단백질의 유비퀴틴-프로테아좀 경로를 통한 유비퀴틴화 및 분해의 유용한 조절제인 것으로 나타났다.

[0032] 화합물 A 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 국제 공개 WO 2018/102725호 및 미국 특허 제10,647,698호, 제10,899,742호, 및 제11,104,666호; 국제 공개 WO 2021/041348호; 미국 일련번호 제17/472,847호; 미국 일련번호 제17/548,842호; 및 미국 일련번호 제17/873,748호에 개시되어 있다. 전술한 참조 문헌 각각의 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0033] 사이클린 의존성 키나아제(CDK) 및 관련 세린/트레오닌 단백질 키나아제는 진핵 세포 분열 및 증식을 조절하는 데 필수적인 기능을 수행하는 중요한 세포 효소이다. CDK 촉매 유닛은 사이클린으로 알려진 조절 서브유닛에 의해 활성화된다. 적어도 16개의 포유류 사이클린이 식별되었다(문헌[Johnson DG, Walker CL. Cyclins and Cell Cycle Checkpoints. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. (1999) 39:295-312]). 사이클린 B/CDK1, 사이클린 A/CDK2, 사이클린 E/CDK2, 사이클린 D/CDK4, 사이클린 D/CDK6, 및 아마도 다른 헤테로딘은 세포 주기 진행의 중요한 조절자이다. 사이클린/CDK 헤테로딘의 추가 기능은 전사, DNA 복구, 분화, 및 세포사멸의 조절을 포함한다(문헌[Morgan DO, Cyclin-dependent kinases: engines, clocks, and microprocessors. Annu. Rev. Cell. Dev. Biol. (1997) 13:261-291]).

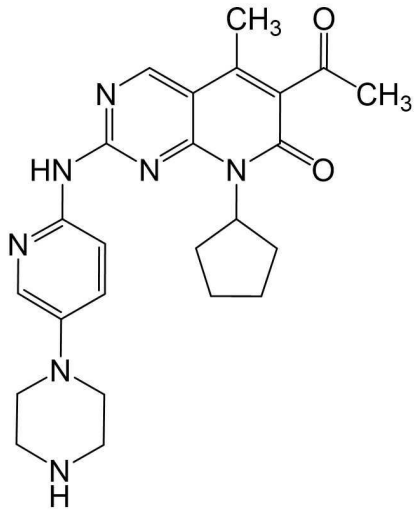
[0034] CDK 억제제는 암을 치료하는 데 유용한 것으로 입증되었다. 사이클린 의존성 키나아제의 활성 증가 또는 일시적인 비정상적 활성화는 인간 종양의 발생을 초래하는 것으로 나타났으며, 인간 종양 발생은 흔히 CDK 단백질 자체 또는 이의 조절자에서의 변화와 관련이 있다(문헌[Cordon-Cardo C. Mutations of cell cycle regulators: biological and clinical implications for human neoplasia. Am. J. Pathol. (1995) 147:545-560]; 문헌[Karp JE, Broder S. Molecular foundations of cancer: new targets for intervention. Nat. Med. (1995) 1:309-320]; 문헌[Hall M, Peters G. Genetic alterations of cyclins, cyclin-dependent kinases, and Cdk inhibitors in human cancer. Adv. Cancer Res. (1996) 68:67-108]).

[0035] CDK4 및 CDK6은 G1-S 관문에서 세포 주기 진행의 중요한 조절자이며, 이는 D형 사이클린 및 p16INK4a(CDKN2A)와 같은 INK4 내인성 CDK 억제제에 의해 조절된다. 사이클린 D-CDK4/6-INK4-망막모세포종(Rb) 경로의 조절장애는 내분비 요법 내성의 발생과 관련이 있는 것으로 보고되었다.

[0036] CDK4/6 억제제인 팔보시클립, 리보시클립, 및 아베마시클립에 대한 임상시험은 유방암 및 다른 암에 대해 단일

제제로서 또는 다른 치료제와 병용으로 진행 중이다. 내분비 요법과 병용한 CDK4/6 억제제의 사용은 호르몬 수용체(HR)-양성, 인간 표피 성장 인자 2(HER2)-음성 진행성 또는 전이성 유방암의 치료에 있어서 유의한 효능을 입증하였으며, 팔보시클립, 리보시클립, 및 아베마시클립을 포함하는 CDK4/6 억제제는 1차 또는 2차 환경에서 내분비 요법과 병용으로 승인되었다. 팔보시클립, 리보시클립, 및 아베마시클립은 특정 환자에서 호르몬 수용체(HR)-양성, 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2)-음성 진행성 또는 전이성 유방암의 치료에 대해 1차 환경에서, 예를 들어, 팔보시클립과 같은 아로마타제 억제제와 병용으로, 그리고 2차 또는 후기 요법에서 풀베스트란트와 병용으로 승인되었다. (문헌[O'Leary 등 Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors. Nature Reviews (2016) 13:417-30]).

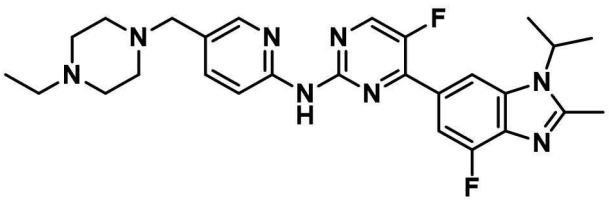
[0037] 팔보시클립, 또는 6-아세틸-8-사이클로펜틸-5-메틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온("PD-0332991"으로도 지칭됨)은 CDK4 및 CDK6의 강력하고 선택적인 억제제이며, 다음의 구조를 갖는다:



[0038] .

[0039] 팔보시클립은 문헌[WHO Drug Information, Vol. 27, No. 2, page 172 (2013)]에 기술되어 있다. 팔보시클립 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 국제 공개 WO 2003/062236 및 미국 특허 제6,936,612호, 제7,456,168호, 및 RE47,739호; 국제 공개 WO 2005/005426호 및 미국 특허 제7,345,171호 및 제7,863,278호; 국제 공개 WO 2008/032157호 및 미국 특허 제7,781,583호; 및 국제 공개 제WO 2014/128588에 개시되어 있다. 전술한 참조 문헌 각각의 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

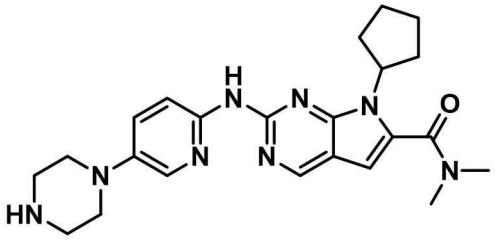
[0040] 아베마시클립, N-(5-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(4-플루오로-1-아이소프로필-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)피리미딘-2-아민(예를 들어, Verzenio®(및 기타) 상표명으로 판매됨)은 다음 구조를 갖는 CDK4 및 CDK6의 선택적 억제제이다:



[0041] .

[0042] 아베마시클립 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 국제 공개 WO2010/075074호 및 미국 특허 제7,855,211호에 개시되어 있다. 전술한 참조 문헌 각각의 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0043] 리보시클립, 7-사이클로펜틸-N,N-다이메틸-2-[(5-피페라진-1-일피리딘-2-일)아미노]피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복사미드(예를 들어, Kisqali® 및 Kryxana® 상표명으로 판매됨)는 다음 구조를 갖는 사이클린 D1/CDK4 및 CDK6의 억제제이다:

[0044] 

[0045] 리보시클립 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 국제 공개 WO2007140222호, WO2010/020675호, WO2012/064805호,

[0046] 및 WO2016/166703호, 및 미국 특허 제8,324,225호, 제8,415,355호, 제8,685,980호, 제8,962,630호, 제9,193,732호, 제9,416,136호, 제9,868,739호, 및 제10,799,506호에 기술되어 있다. 전술한 참조 문헌 각각의 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0047] CDK4/6 억제제는 ER-양성 전이성 유방암에서 유의한 임상적 효능을 나타냈지만, 다른 키나아제와 마찬가지로, 일차 또는 획득 내성의 발생에 의해 시간이 지남에 따라 그 효과가 제한될 수 있다. 선택적 CDK4/6 억제제 팔보시클립은 유방암에서 임상적으로 효과적인 것으로 입증되었지만(문헌[DeMichele A, Clark AS, Tan KS, 등 CDK4/6 inhibitor palbociclib (PD-0332991) in Rb+ advanced breast cancer: phase II activity, safety, and predictive biomarker assessment. Clin Cancer Res 2015; 21(5):995-1001]; 문헌[Finn RS, Martin M, Rugo HS, 등 Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. New Engl J Med 2016; 375(20):1925-36]; 문헌[Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, 등 Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016; 17(4):425-39]), 초기 임상적 이점 후, 팔보시클립에 대한 획득 내성이 발생할 수 있다(문헌[Knudsen Erik S., Witkiewicz Agnieszka K., The Strange Case of CDK4/6 Inhibitors: Mechanisms, Resistance, and Combination Strategies. Trends Cancer (2017) 3(1):39-55]).

[0048] *정의*

[0049] 본원에 달리 정의되지 않는 한, 본 발명과 관련하여 사용되는 모든 과학적 및 기술적 용어는 당업자에 의해 널리 이해되는 의미를 가진다.

[0050] 본원에 기술된 본 발명은 본원에 구체적으로 개시되지 않은 임의의 요소(들)의 부재 하에 적절하게 실시될 수 있다.

[0051] 본원에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태("a", "an", 및 "the")는 달리 명시되지 않는 한 복수의 지시 대상을 포함한다. 예를 들어, 단수 형태("a")의 치환기는 하나 이상의 치환기를 포함한다.

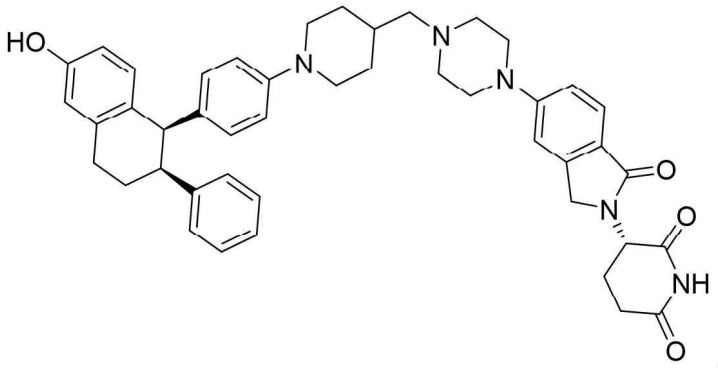
[0052] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약"이 수치적으로 정의된 파라미터(예를 들어, 화합물 A의 투여량)를 수식하는 데 사용될 경우, 파라미터가 해당 파라미터에 대해 언급된 수치보다 10% 이하 또는 이상으로 변할 수 있음을 의미한다. 예를 들어, 약 5 mg의 투여량은 5 mg ± 10%, 즉, 4.5 mg 내지 5.5 mg으로 다양할 수 있다.

[0053] 본원에서 사용되는 바와 같이, "제제", "조성물", "화합물", "약물", 및 "치료제"를 포함하지만 이에 한정되지 않는 용어는 본 개시의 방법 및 용도에 포함된 화합물을 지칭하도록 상호 교환적으로 사용될 수 있다.

[0054] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체", "참여자", 및 "환자"는 포유동물을 포함하는 임의의 동물을 지칭하기 위해 상호 교환적으로 사용된다. 본 개시에 따른 포유동물은 개, 고양이, 소, 염소, 말, 양, 돼지, 설치류, 토끼, 영장류, 인간 등을 포함하고, 자궁 내 포유동물을 포괄한다. 구현예에서, 인간은 적합한 대상체이다. 인간 대상체는 임의의 성별 및 임의의 발달 단계에 있을 수 있다.

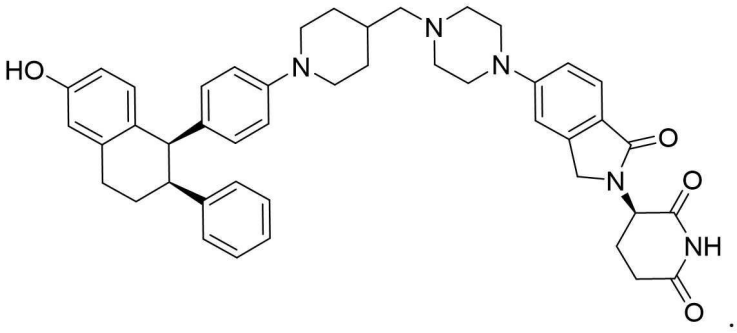
[0055] 베프데게스트란트(즉, (S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 또는 (3S)-3-[1,3-다이하이드로-1-옥소-5-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-1,2,3,4-테트라하이드로-6-하이드록시-2-페닐-1-나프탈레닐]페닐]-4-피페리디닐]메틸]-1-피페라지닐]-2H-아이소인돌-2-일]-2,6-피페리딘다이온(본원에서 "화합물 A"로도 지

칭됨))는 다음 구조를 갖는 화합물이다:



[0056]

[0057] 화합물 A는 생물약제학적 분류 시스템 클래스 IV 화합물(낮은 용해도/낮은 투과성)이다. 화합물 A는 이의 에피머로 상호 변환될 수 있으며, 화합물 B:



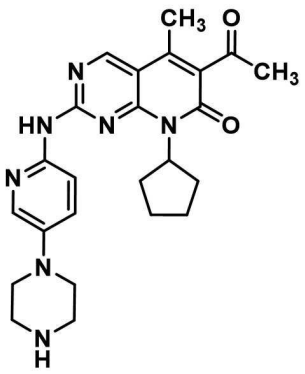
[0058]

[0059] 이론에 구속되고자 함이 없이, 전임상 데이터는 화합물 B의 노출이 화합물 A(26% 미만)와 비교하여 제한됨을 나타낸다. 증거는 화합물 B가 ER을 분해하지 않음을 나타내지만; 화합물 B는 화합물 A와 비교하여 ER-의존성 전사의 유사한 길항작용을 나타낸다.

[0060] 사이클린-의존성 키나아제(CDK) 및 관련 세린/트레오닌 키나아제는 세포 분열 및 증식을 조절하는 데 필수적인 기능을 수행하는 중요한 세포 효소이다. CDK 억제제는 광범위한 CDK를 표적화하는 Pan-CDK 억제제 또는 특이적 CDK(들)를 표적화하는 선택적 CDK 억제제를 포함한다.

[0061] CDK4/6 억제제의 예는 아베마시클립, 리보시클립, 및 팔보시클립을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. CDK4/6 억제제의 추가 예는 레로시클립(G1T38로도 알려짐) 및 트리라시클립(GTI128로도 알려짐)을 포함한다.

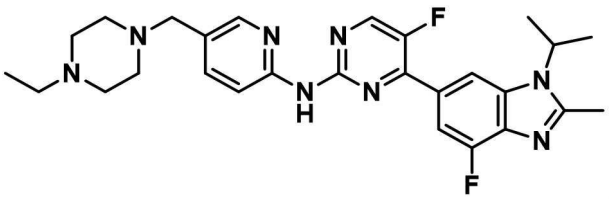
[0062] 구현예에서, 본 발명의 CDK4/6 억제제는 팔보시클립을 포함한다. 본원에서 달리 명시되지 않는 한, 팔보시클립(본원에서 "팔보(palbo 또는 Palbo)"로도 지칭됨)은 6-아세틸-8-사이클로펜틸-5-메틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온:



[0063] ,

[0064] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 지칭한다.

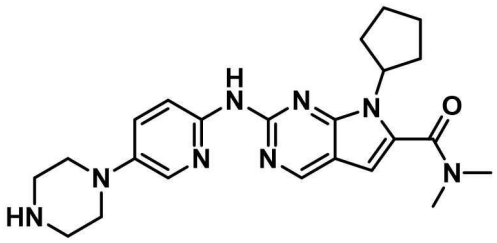
[0065] 대안적으로, 구현예에서, CDK4/6 억제제는 아베마시클립 또는 리보시클립이다. 달리 명시되지 않는 한, 아베마시클립은 N-(5-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(4-플루오로-1-아이소프로필-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)피리미딘-2-아민을 지칭하고:



,

[0066]

[0067] 리보시클립은 7-사이클로펜틸-N,N-다이메틸-2-[(5-피페라진-1-일피리딘-2-일)아미노]피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복사미드를 지칭한다:



.

[0068]

[0069] 다른 구현예는 본원에 기술된 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다. 본원에 기술된 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염은 산 부가염 및 이의 염기 부가염을 포함한다.

[0070] 다른 구현예는 또한 본원에 기술된 화합물의 약학적으로 허용 가능한 산 부가염에 관한 것이다. 적절한 산 부가염은 비독성 염을 형성하는 산으로부터 형성된다. 적절한 산 부가염의 비제한적인 예, 즉, 약학적으로 허용 가능한 음이온을 함유하는 염은 아세테이트, 산 시트레이트, 아디페이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 중탄산염/탄산염, 이황산염/황산염, 중주석산염, 붕산염, 캄실레이트, 시트레이트, 사이클라메이트, 에디실레이트, 에실레이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 헥사플루오로포스페이트, 히벤제이트, 염산염/염화물, 브롬화수소화물/브롬화물, 아이오드화수소화물/아이오드화물, 이세티오네이트, 락테이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 메실레이트, 메탄설포네이트, 메틸설페이트, 나프틸레이트, 2-나실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 오로테이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 인산염/인화수소/인산이수소, 피로글루타메이트, 당류, 스테아레이트, 숙시네이트, 탄네이트, 타르트레이트, p-톨루엔설포네이트, 토실레이트, 트리플루오로아세테이트, 및 지노포에이트 염을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0071] 추가의 구현예는 본원에 기술된 화합물의 염기 부가염에 관한 것이다. 적절한 염기 부가 염은 비독성 염을 형성하는 염기로부터 형성된다. 적합한 염기 염의 비제한적인 예는 알루미늄, 아르기닌, 벤자틴, 칼슘, 콜린, 다이에틸아민, 다이올아민, 글리신, 리신, 마그네슘, 메글루민, 올라민, 칼륨, 나트륨, 트로메타민, 및 아연 염을 포함한다.

[0072] 자연에서 염기성인 본원에 기술된 화합물은 다양한 무기산 및 유기산과 매우 다양한 염을 형성할 수 있다. 본원에 기술된 이러한 염기성 화합물의 약학적으로 허용 가능한 산 부가염을 제조하기 위해 사용되는 산은 비독성 산 부가염, 예를 들어, 약학적으로 허용 가능한 음이온을 함유하는 염, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 아이오드화수소산, 니트레이트, 황산염, 이황산염, 포스페이트, 산 포스페이트, 아이소니코티네이트, 아세테이트, 락테이트, 살리실레이트, 시트레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 판토테네이트, 바이타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말레에이트, 젠티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 및 파모에이트[즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트)]염을 형성하는 것들이다. 아미노기와 같은 염기성 모이어티를 포함하는 본원에 기술된 화합물은 전술한 산 이외에 다양한 아미노산과 약학적으로 허용 가능한 염을 형성할 수 있다.

[0073] 본질적으로 산성인 본원에 개시된 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염기 염을 제조하기 위한 시약으로서 사용

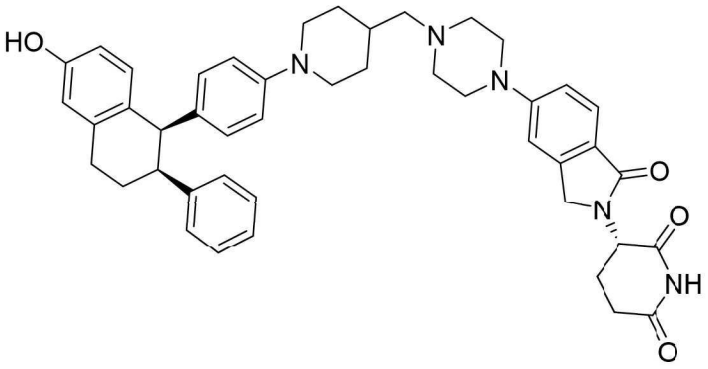
될 수 있는 화학적 염기는 이러한 화합물과 비독성 염기염을 형성하는 것들이다. 이러한 비독성 염기염은 이러한 약학적으로 허용 가능한 양이온, 예컨대 알칼리 금속 양이온(예를 들어, 칼륨 및 나트륨) 및 알칼리 토금속 양이온(예를 들어, 칼슘 및 마그네슘)으로부터 유래된 것들, 암모늄 또는 수용성 아민 부가염(예를 들어, N-메틸글루카민-(메글루민)), 및 저급 알칸올암모늄 및 약학적으로 허용 가능한 유기 아민의 다른 염기 염을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0074] 산 및 염기의 반염(hemisalt), 예를 들어 헤미설페이트, 및 헤미칼슘 염이 또한 형성될 수 있다.

[0075] 적절한 염에 대한 검토는 문헌[Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002)]을 참조한다. 본원에 기술된 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다.

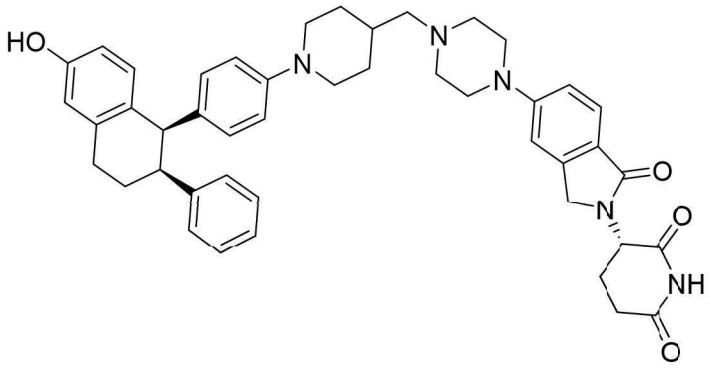
[0076] *투여 요법*

[0077] 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 다음의 구조를 갖는 화합물 A:



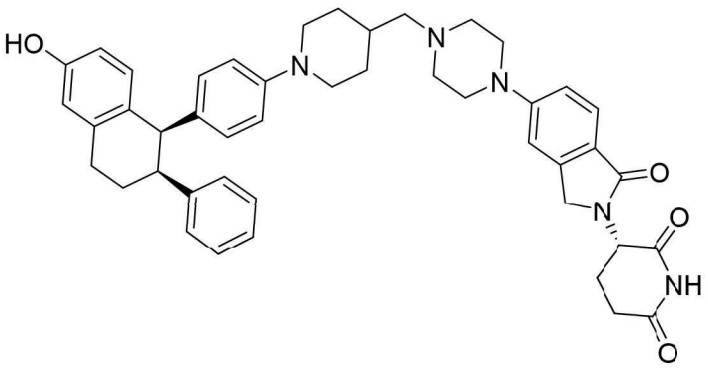
[0078] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일일 투여량을 CDK4/6 억제제와 병용으로 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0079] 또한, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 다음의 구조를 갖는 화합물 A:



[0080] 의 일일 투여량을 CDK4/6 억제제와 병용으로 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

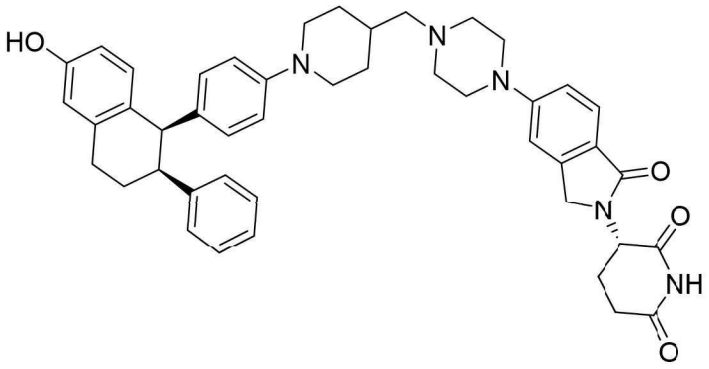
[0081] 구현예에서, 다음의 구조를 갖는 화합물 A:



[0082] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일일

투여량은 1일 1회(QD) 투여된다.

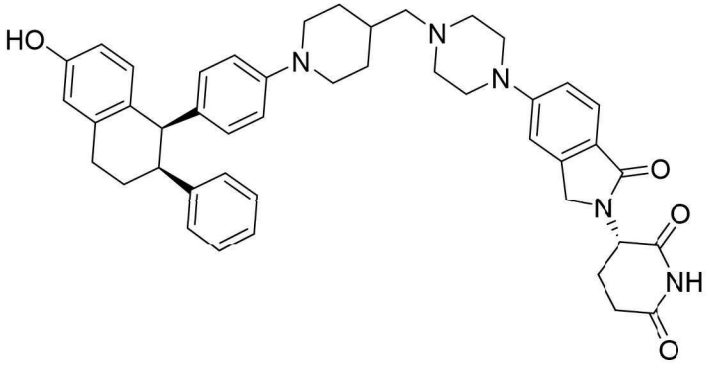
[0083] 구현예에서, 다음의 구조를 갖는 화합물 A:



[0084] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일일 투여량은 대상체에게 경구 투여된다.

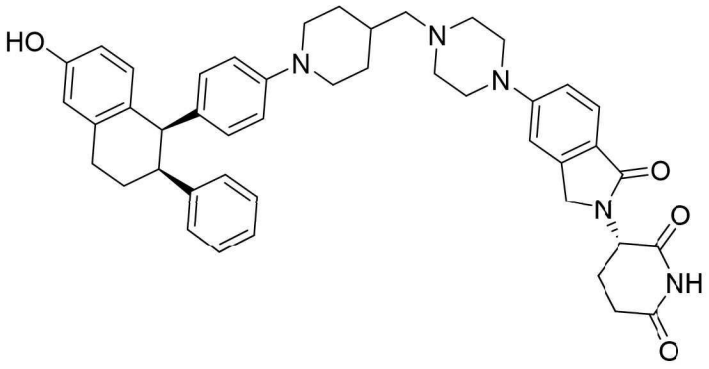
[0085] 구현예에서, 대상체는 섭식 상태이다.

[0086] 구현예에서, 화합물 A:



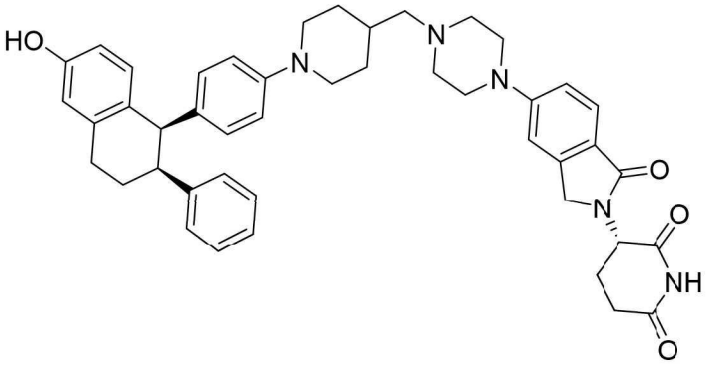
[0087] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일일 투여량은 약 200 mg이거나, 동등한 양의 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0088] 구현예에서, 화합물 A:



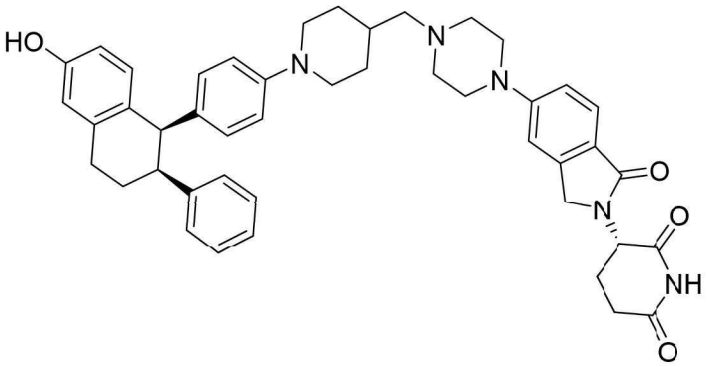
[0089] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일일 투여량은 200 mg이거나, 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 등가량이다.

[0090] 구현예에서, 화합물 A:



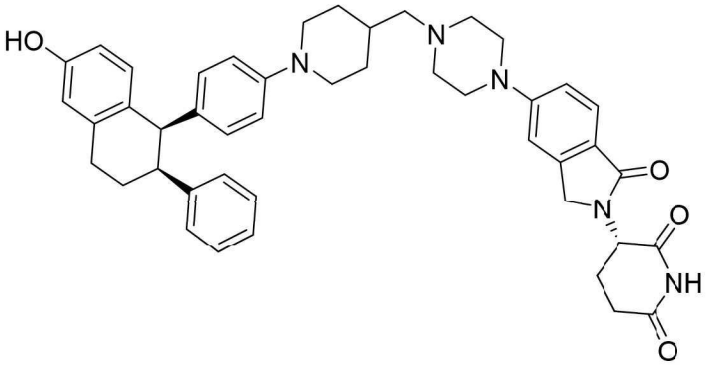
[0091] 의 일일 투여량은 약 200 mg이다.

[0092] 구현예에서, 화합물 A:



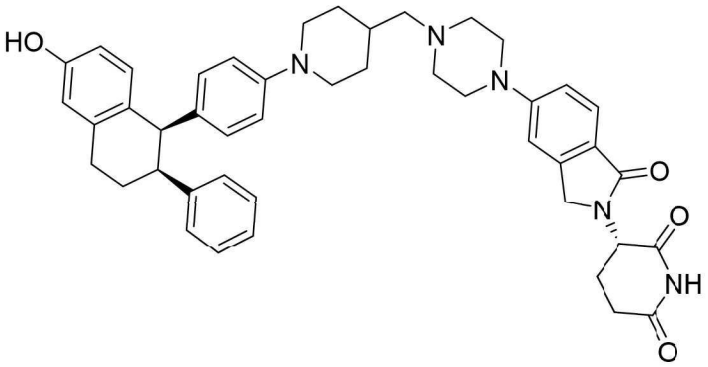
[0093] 의 일일 투여량은 200 mg이다.

[0094] 구현예에서, 화합물 A:



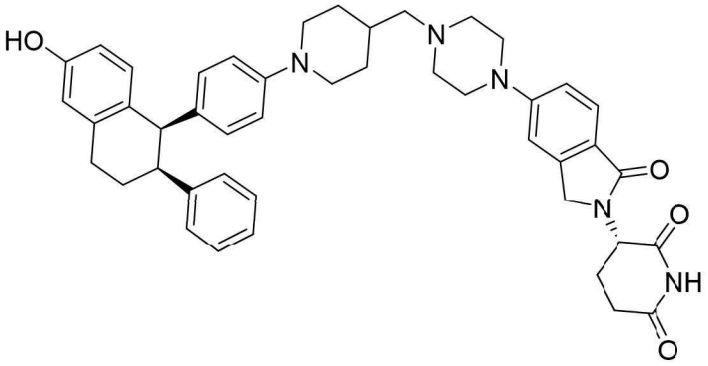
[0095] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일일 투여량은 약 100 mg이거나, 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 등가량이다.

[0096] 구현예에서, 화합물 A:



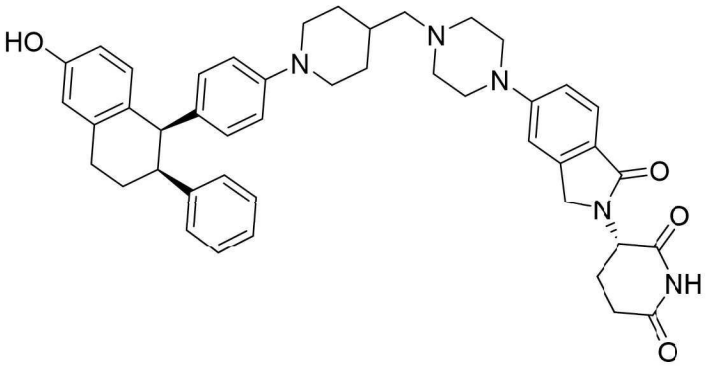
[0097] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일일 투여량은 100 mg이거나, 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 등가량이다.

[0098] 구현예에서, 화합물 A:



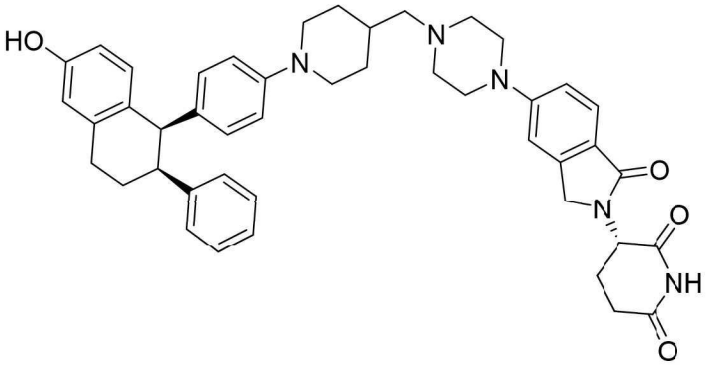
[0099] 의 일일 투여량은 약 100 mg이다.

[0100] 구현예에서, 화합물 A:



[0101] 의 일일 투여량은 100 mg이다.

[0102] 구현예에서, 화합물 A:



[0103] 는 유리 염기로서 투여된다.

[0104] 구현예에서, CDK4/6 억제제는 달피시클립, 트리라시클립, 레로시클립, AT7519M, 디나시클립, 리보시클립, 아베마시클립, 또는 팔보시클립, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 구현예에서, CDK4/6 억제제는 달피시클립, 트리라시클립, 레로시클립, AT7519M, 디나시클립, 리보시클립, 아베마시클립, 또는 팔보시클립이다.

[0105] 구현예에서, CDK4/6 억제제는 아베마시클립, 리보시클립, 또는 팔보시클립, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 구현예에서, CDK4/6 억제제는 아베마시클립, 리보시클립, 또는 팔보시클립이다.

[0106] 구현예에서, CDK4/6 억제제는 아베마시클립 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 구현예에서, CDK4/6 억제제는 아베마시클립이다.

[0107] 구현예에서, CDK4/6 억제제는 리보시클립 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 구현예에서, CDK4/6 억제제는 리보시클립이다.

[0108] 구현예에서, CDK4/6 억제제는 팔보시클립 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 구현예에서, CDK4/6 억제제는 팔보시클립이다.

[0109] 구현예에서, 화합물 A는 28일의 주기 동안 매일 투여된다. 특정 구현예에서, 팔보시클립 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 각각의 28일 주기 동안 21일 동안 125 mg/일로 1일 1회 경구 투여되고, 이어서 7일 동안 휴약

한다.

[0110] 구현예에서, 암은 유방암, 폐암, 결장암, 뇌암, 두경부암, 전립선암, 위암, 췌장암, 난소암, 흑색종, 내분비암, 자궁암, 고환암, 또는 방광암이다.

[0111] 구현예에서, 암은 유방암, 폐암, 전립선암, 췌장암, 또는 난소암이다.

[0112] 구현예에서, 암은 유방암, 폐암, 또는 전립선암이다.

[0113] 구현예에서, 암은 유방암이다.

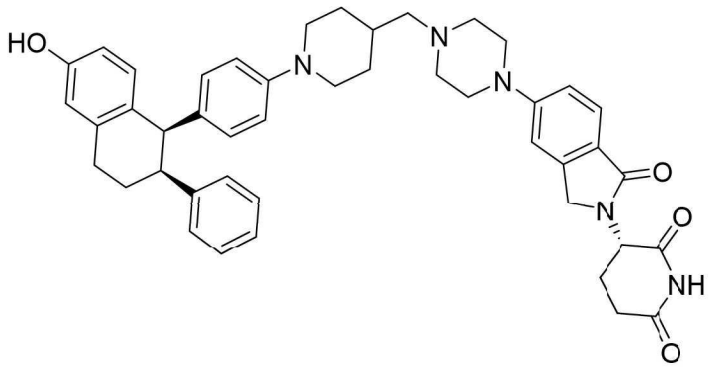
[0114] 구현예에서, 유방암은 전이성이거나 국소 진행성이다.

[0115] 구현예에서, 유방암은 에스트로겐 수용체 양성(ER+) 유방암이다.

[0116] 구현예에서, 에스트로겐 수용체 양성(ER+) 유방암은 인간 표피 성장 인자 수용체 2 음성(HER2-)이다.

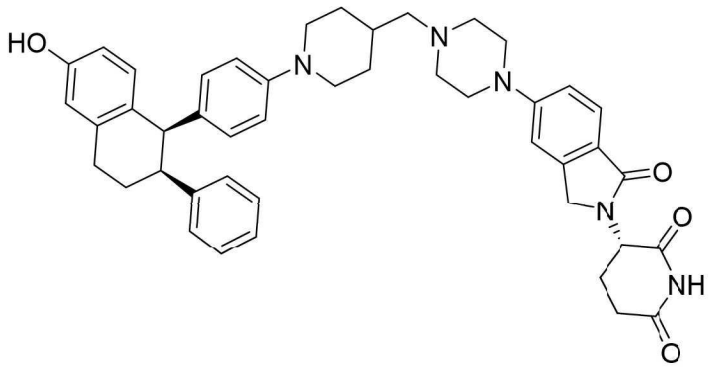
[0117] 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0118] 또한, 전술한 구현예 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한, 화합물 A:



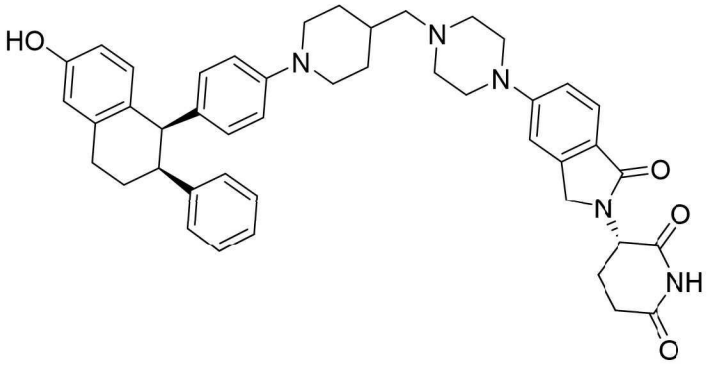
[0119] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에 개시된다.

[0120] 또한, 전술한 구현예 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한, 화합물 A:



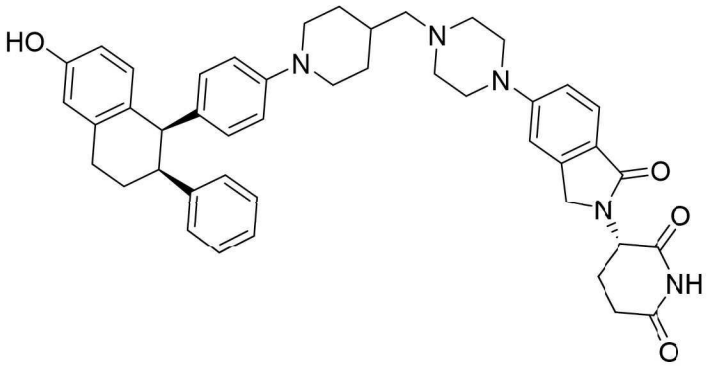
[0121] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에 개시된다.

[0122] 또한, 전술한 구현예 중 어느 하나에 따른 의약의 제조에 있어서, 화합물 A:



[0123] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도가 본원에 개시된다.

[0124] 또한, 전술한 구현예 중 어느 하나에 따른 의약의 제조에 있어서, 화합물 A:



[0125] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도가 본원에 개시된다.

[0126] 본원에 기술된 구현예 각각은 조합되는 구현예(들)와 일치하지 않는 본원에 기술된 임의의 다른 구현예(들)와 병용될 수 있다.

[0127] *투여 및 투약*

[0128] 용어 암 또는 암 연관 질환을 "치료하다" 및 "치료하는 것"은, 본원에서 사용되는 바와 같이, 본 개시에 따른 병용 요법을 대상체, 암을 앓고 있거나 암으로 진단된 참여자 또는 환자에게 투여하는 것을 의미하고, 이는 적어도 하나의 긍정적인 치료 효과, 예컨대, 예를 들어, 암세포 수의 감소, 종양 크기 감소, 말초 기관으로의 암세포 침윤 속도 감소, 또는 종양 전이 또는 종양 성장 속도의 감소, 또는 이러한 용어가 적용되는 장애 또는 병태, 또는 이러한 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상을 역전, 완화, 진행의 억제, 또는 예방하는 것을 달성하기 위함이다. 본원에서 사용되는 용어 "치료" 및 "요법"은 달리 명시되지 않는 한, "치료하는 것"으로서 치료하는 행위를 바로 위에 정의한다. 본 개시의 목적을 위해, 유익하거나 바람직한 임상 결과는 신생물 또는 암세포의 증식을 감소시키는 것(또는 파괴하는 것); 전이 또는 신생물 세포를 억제하는 것; 종양의 크기를 축소시키거나 감소시키는 것; 암의 관해; 암으로 인한 증상을 감소시키는 것; 암을 앓고 있는 사람들의 삶의 질을 증가시키는 것; 암을 치료하는 데 필요한 다른 약물의 투여량을 감소시키는 것; 암의 진행을 지연시키는 것; 암을 치유하는 것; 암의 하나 이상의 내성 메커니즘을 극복하는 것; 및/또는 암 환자의 생존을 연장시키는 것 중 하나 이상을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 암에서 긍정적인 치료 효과는 다수의 방식으로 측정될 수 있다(예를 들어, 문헌[W. A. Weber, J. Nucl. Med. (2009) 50:1S-10S] 참조).

[0129] 본원에서 대상체를 기술하는 데 사용되는 경우 "섭식 조건" 또는 "섭식 상태"는 대상체가 화합물 A를 투여하는 시간과 같은 관심 시점 이전 4시간 미만에 음식물을 섭취하였음을 의미한다. 구현예에서, 섭식 상태인 대상체는 화합물 A를 투여하기 전 4시간, 3시간, 2시간, 1시간, 또는 0.5시간 중 어느 하나의 기간 동안 취식하였다.

[0130] 용도 및 대상체를 치료하기 위한 "양"은 단일 또는 다회 투여량으로, 하나 이상의 다른 제제와 병용으로, 임의의 지속 시간(일시적, 중간, 또는 장기)의 검출 가능한 반응, 임의의 측정 가능하거나 검출 가능한 정도 또는 임의의 지속 시간(예를 들어, 관해 상태 또는 치유 상태인 수 시간, 수일, 수개월, 수년 동안)의 원하는 결과 또는 객관적이거나 주관적인 이익을 대상체에게 제공하는 양을 지칭한다. 이러한 양은 일반적으로 질환의 진행 또는 악화를 감소시키거나 억제하거나 질환의 안정(즉, 악화되지 않음) 상태를 제공하지만, 질환의 하나의, 다

수의, 또는 모든 부작용/증상, 결과, 또는 합병증을 측정 가능한 정도로 완화시키는 데 효과적이다. 용어 "치료적 유효량"은 또한, 예를 들어,암성 종양의 성장을 유도하거나 수축을 초래하는, 대상체에게 투여 시 원하는 치료 효과를 생성하는 데 효과적인, 하나 이상의 다른 제제와 병용된 제제의 양을 의미한다. 암의 치료와 관련하여, 치료적 유효량은 (1) 종양의 크기를 감소시키는 것, (2) 종양 전이 출현을 억제하는 것(즉, 어느 정도 느리게 하는 것, 바람직하게는 중단시키는 것), (3) 종양 성장 또는 종양 침습성을 어느 정도 억제하는 것(즉, 어느 정도 느리게 하는 것, 바람직하게는 중단시키는 것), 및/또는 (4) 암과 연관된 하나 이상의 징후 또는 증상을 어느 정도 완화시키는 것(또는 바람직하게는 제거하는 것)의 효과를 갖는 양을 지칭한다. 투여량 및 투여 요법의 치료적 또는 약학적 효과는 또한 이들 특정 종양이 있는 환자에서 질환 조절 및/또는 전체 생존을 유도, 강화, 유지, 또는 연장시키는 능력을 특징으로 할 수 있으며, 이는 질환 진행 전 시간의 연장으로서 측정될 수 있다.

[0131] 본원에서 사용되는 바와 같이, "완화"는 특정 질환의 증상 또는 임상 징후 특징의 정도, 중증도, 빈도, 및/또는 가능성의 임의의 감소를 지칭한다. "증상"은 질환 또는 대상체의 병태의 임의의 주관적 증거를 지칭한다.

[0132] 본 발명의 구현예는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 양, 또는 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 투여량, 용량, 및 투여 요법을 제공한다. 양, 또는 치료적 유효량은 약 200 mg의 일일 투여량일 수 있다. 다른 구현예에서, 일일 투여량은 200 mg이다.

[0133] 구현예에서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일일 투여량은 1일 1회(QD) 투여된다.

[0134] 본원에 개시된 화합물은 경구 투여될 수 있다. 경구 투여는 삼키는 것을 포함할 수 있어서, 화합물이 위장관에 들어가거나, 화합물이 입으로부터 직접 혈류에 들어가는 구강 또는 설하 투여가 사용될 수 있다.

[0135] 구현예에서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일일 투여량은 경구 투여된다.

[0136] 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물에 존재할 수 있다. "약학적으로 허용 가능한 부형제"는 본원에 기술된 조성물에 포함될 수 있고, 약학적 사용에 생리학적으로 적합하며, 대상체에게 유의한 부작용 또는 치료 효과를 야기하지 않는 성분을 지칭한다. 용어 "부형제"는 본 발명의 화합물(들) 이외의 임의의 성분을 설명하기 위해 본원에서 사용된다. 부형제의 선택은 투여 방식, 용해도 및 안정성에 대한 부형제의 효과, 및 투여 형태의 성질과 같은 인자에 크게 의존할 것이다.

[0137] 본 발명의 방법, 용도, 또는 조합의 화합물은 투여 전에 제형화될 수 있다. 제형은 바람직하게는 특정 투여 방식에 적응될 것이다. 이들 화합물은 당업계에 공지된 바와 같은 약학적으로 허용 가능한 부형제와 함께 제형화될 수 있고, 당업계에 공지된 바와 같은 매우 다양한 투여 형태로 투여될 수 있다. 경구 투여에 적합한 투여 단위 형태 또는 약학적 조성물은 정제, 캡슐, 예컨대 젤라틴 캡슐, 알약, 분말, 과립, 수성 및 비수성 경구 용액, 및 현탁액을 포함하되, 이에 한정되지 않으며, 개별 투여량으로 세분화하기에 적합한 용기에 포장된다.

[0138] 구현예에서, 팔보시클립 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 125 mg 1일 1회, 약 100 mg 1일 1회, 약 75 mg 1일 1회, 약 50 mg 1일 1회, 또는 약 25 mg의 일일 투여량으로 투여된다. 구현예에서, 팔보시클립 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 125 mg의 일일 투여량으로 1일 1회 투여된다. 예를 들어, 팔보시클립 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 100 mg 1일 1회, 약 75 mg 1일 1회, 또는 약 50 mg 1일 1회의 투여량으로 투여된다. 일 구현예에서, 팔보시클립 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 100 mg의 투여량으로 1일 1회 투여된다. 구현예에서, 팔보시클립 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 75 mg의 투여량으로 1일 1회 투여된다. 구현예에서, 팔보시클립 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 50 mg의 투여량으로 1일 1회 투여된다. 본원에 제공된 투여량은 팔보시클립의 유리 염기 형태의 투여량을 지칭하거나, 투여된 팔보시클립 염 형태의 유리 염기 등가량으로서 계산된다. 예를 들어, 팔보시클립의 투여량 또는 양, 예컨대 100 mg, 75 mg, 또는 50 mg은 유리 염기 등가량을 지칭한다.

[0139] 구현예에서, 아베마시클립 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 400 mg(예를 들어, 약 200 mg 1일 2회), 약 300 mg(예를 들어, 약 150 mg 1일 2회), 약 200 mg(예를 들어, 약 100 mg 1일 2회), 또는 약 100 mg(예를 들어, 약 50 mg 1일 2회)의 일일 투여량으로 투여된다. 구현예에서, 아베마시클립 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 300 mg(예를 들어, 약 150 mg 1일 2회), 약 200 mg(예를 들어, 약 100 mg 1일 2회), 또는 약 100 mg(예를 들어, 약 50 mg 1일 2회)의 일일 투여량으로 투여된다. 구현예에서, 아베마시클립 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 300 mg(예를 들어, 약 150 mg 1일 2회)의 일일 투여량으로 투여된다. 일 구현예에서, 아베마시클립 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 200 mg(예를 들어, 약 100 mg 1일 2회)의 투여량으로 투여된다. 구현예에서, 아베마시클립 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 50 mg의 투여량으로 1일 2회

약 100 mg(예를 들어, 약 50 mg 1일 2회)으로 투여된다. 본원에서 제공되는 투여량은 아베마시클립의 유리 염기 형태의 투여량을 지칭하거나, 투여된 아베마시클립 염 형태의 유리 염기 등가량으로서 계산된다. 예를 들어, 200 mg, 150 mg, 100 mg, 또는 50 mg과 같은 아베마시클립의 투여량 또는 양은 유리 염기 등가량을 지칭한다.

[0140] 구현예에서, 리보시클립 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 600 mg 1일 1회, 약 400 mg 1일 1회, 약 200 mg 1일 1회, 또는 약 50 mg 1일 1회의 일일 투여량으로 투여된다. 구현예에서, 리보시클립 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 600 mg의 일일 투여량으로 1일 1회 투여된다. 일 구현예에서, 리보시클립 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 400 mg의 투여량으로 1일 1회 투여된다. 구현예에서, 리보시클립 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 200 mg의 투여량으로 1일 1회 투여된다. 본원에서 제공된 투여량은 리보시클립의 유리 염기 형태의 투여량을 지칭하거나, 투여된 리보시클립 염 형태의 유리 염기 등가량으로서 계산된다. 예를 들어, 리보시클립의 용량 또는 양, 예컨대 600 mg, 400 mg, 200 mg은 유리 염기 등가량을 지칭한다.

[0141] 투여 또는 투여 요법의 반복은 암세포의 원하는 감소 또는 축소를 달성하기 위해 필요에 따라 수행될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "연속 투여 일정"은 투여 일시 중단이 없는, 예를 들어, 휴약일이 없는 투여 또는 투여 요법이다. 치료 주기 사이에 투여 일시 중단 없이 28일 치료 주기의 반복은 연속 투여 일정의 일례이다. 구현예에서, 본 발명의 조합의 화합물은 연속 투여 일정으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 본원에 개시된 조합의 화합물은 연속 투여 일정으로 동시에 투여될 수 있다.

[0142] 구현예에서, 화합물 A는 28일의 완전한 주기를 포함하도록 1일 1회 투여된다. 28일 치료 사이클의 반복은 본 개시의 방법 및 용도에 따라 치료 동안 계속된다.

[0143] 팔보시클립 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 표준 투여 일정을 포함하는 표준 권장 투여 요법은 연속 21일 동안 1일 1회 투여되고, 이어서 7일 동안 휴약하여 28일의 완전한 주기를 포함한다. 28일 사이클의 반복은 본 발명의 조합으로 치료하는 동안 계속된다.

[0144] 팔보시클립 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 표준 임상 투여 요법은 28일125 mg을 연속 21일 동안 1일 1회 투여하고, 이어서 7일 동안 휴약하여 28일의 완전한 주기를 포함한다. 28일 사이클의 반복은 본 발명의 조합으로 치료하는 동안 계속된다.

[0145] 리보시클립 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 표준 임상 투여 요법은 600 mg을 21일 동안 연속으로 1일 1회 투여하고, 이어서 7일 동안 휴약하여 28일의 완전한 주기를 포함한다. 28일 사이클의 반복은 본 발명의 조합으로 치료하는 동안 계속된다.

[0146] 또한, 본 개시의 조합의 치료제 및 치료제의 투여를 위한 서면 지침을 포함하는 키트가 본원에 개시된다. 구현예에서, 서면 지침은, 예를 들어 본 개시의 치료제의 동시 또는 순차적 투여를 위한 치료제의 투여 방식을 정교하게 하고 적합하게 한다. 구현예에서, 서면 지침은, 예를 들어 28일 치료 주기 동안 치료제 각각에 대한 투여일을 지정함으로써 치료제의 투여 모드를 정교하게 하고 적합하게 한다.

[0147] *치료 방법*

[0148] 구현예에서, 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 본원에 기술된 바와 같은 화합물 A의 유효량을 CDK4/6 억제제의 양과 병용으로 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0149] 본원에서 사용되는 용어 "조합"은 달리 명시되지 않는 한, 하나 이상의 치료제와 화합물 A의 사용을 지칭하며, 여기서 화합물 A 및 하나 이상의 치료제가 동일하거나 상이한 투여 경로에 따라 그리고 동일하거나 상이한 투여 일정에 따라 간헐적으로, 동시에, 또는 순차적으로 투여된다.

[0150] 본원에서 사용되는 용어 "국소 진행성"은 암과 관련이 있으므로, 치료적 의도로 치료될 수도 있고 치료되지 않을 수도 있다. 예를 들어, 국소 진행성 유방암(LABC)은 미국 국립 종합 암 네트워크(U.S. National Comprehensive Cancer Network)에 의해, 원격 전이가 없는 상태에서 가장 많이 진행된 유방 종양을 특징으로 하는 유방암의 하위 집합으로서 정의되며, 여기서 종양의 크기는 국소 림프절병증에서는 5 cm를 초과하고; 국소 림프절병증과 관계없는 경우, 흉벽이나 피부, 또는 둘 모두(궤양 또는 위성 결절 포함)로 직접 확장된 임의의 크기; 종양 단계에 관계없이 국소 림프절병증(임상적으로 고정되거나 뭉친 액와 림프절 또는 쇄골하, 쇄골상, 또는 내부 유방 림프절병증)의 존재이다. (문헌[Garg 등 Curr Oncol. 2015 Oct; 22(5): e409-e410; National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Fort Washington, PA: NCCN; 2015. Ver. 2.2015.])

[0151] 본원에서 사용되는 용어 "전이성"은 암과 관련되기 때문에, 치료적 의도로 치료될 수 없다. 예를 들어, 전이성

유방암은 유방 및 인접 림프절을 넘어 신체의 다른 부위, 예를 들어, 뼈, 간, 폐, 뇌까지 퍼진 유방암을 지칭한다.(https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer.)

[0152] 당업자는 환자 또는 대상체에서 국소 진행성 및 전이성 암을 인식하고 진단할 수 있을 것이다.

[0153] 편의상, 거세 저항성 전립선암(CRPC), 에스트로겐 수용체 양성(ER+), 인간 표피 성장 인자 수용체 2 음성(HER2-), 호르몬 수용체(HR), 인간 표피 성장 인자 수용체 2 양성(HER2+), 비소세포 폐암(NSCLC), 및 프로게스테론 수용체(PR)를 포함하는, 잘 알려진 특정 약어가 본원에서 사용될 수 있다.

[0154] 구현예에서, 암은 폐암, 중피종, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피하 또는 안구내 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문 영역의 암, 위암, 간 암종, 결장암, 유방암, 자궁암, 난관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 외음부 암종, 호지킨병, 식도암, 소장암, 내분비계의 암, 갑상선의 암, 부갑상선의 암, 부신의 암, 연조직의 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 혈액암, 만성 또는 급성 백혈병, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요관의 암, 신세포 암종, 신우 암종, 중추신경계(CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 척추축 종양, 교모세포종, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 두경부암, 및 전술한 암 중 2개 이상의 조합으로부터 선택된다.

[0155] 또한, 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 구현예에서, 방법은 대상체에서 암을 치료하는 단계를 포함하며, 상기 방법은 암을 치료하는 데 효과적인 본원에 기술된 화합물의 양을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0156] 구현예에서, 암은 유방암, 폐암, 결장암, 뇌암, 두경부암, 전립선암, 위암, 췌장암, 난소암, 흑색종, 내분비암, 자궁암, 고환암, 또는 방광암이다.

[0157] 구현예에서, 암은 유방암, 폐암, 전립선암, 췌장암, 또는 난소암이다.

[0158] 구현예에서, 암은 유방암, 폐암, 또는 전립선암이다.

[0159] 구현예에서, 암은 유방암이다.

[0160] 구현예에서, 유방암은 전이성 유방암이다.

[0161] 구현예에서, 유방암은 국소 진행성 유방암이다.

[0162] 구현예에서, 유방암은 HR+ 유방암이다.

[0163] 구현예에서, HR+ 유방암은 PR+ 및/또는 ER+ 유방암이다.

[0164] 구현예에서, 유방암은 PR+ 유방암이다.

[0165] 구현예에서, 유방암은 ER+ 유방암이다.

[0166] 구현예에서, 유방암은 ER+ HER2- 유방암이다.

[0167] 구현예에서, 유방암은 ER+ HER2+ 유방암이다.

[0168] 구현예에서, 유방암은 국소 진행성 또는 전이성 ER+ 유방암이다.

[0169] 구현예에서, 유방암은 국소 진행성 또는 전이성 ER+ HER2- 유방암이다.

[0170] 구현예에서, 유방암은 국소 진행성 또는 전이성 ER+ HER2+ 유방암이다.

[0171] 구현예에서, 유방암은 전이성, ER+, HER2- 유방암이다.

[0172] 구현예에서, 유방암은 또한 국소 진행성인 전이성, ER+, HER2- 유방암이다.

[0173] 구현예에서, 폐암은 비소세포 폐암이다.

[0174] 구현예에서, 폐암은 국소 진행성 또는 전이성 비소세포 폐암이다.

[0175] 구현예에서, 전립선암은 CRPC이다.

[0176] 구현예에서, 전립선암은 국소 진행성 또는 전이성 CRPC이다.

[0177] 또한, 대상체에서 고형 종양을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 구현예에서, 대상체에서 고형 종양을 치료하는 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 고형 종양을 치료하는 데 효과적인 본원에 기술된 화합물의 양을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0178] 구현예에서, 고형 종양은 유방암, 폐암, 결장암, 뇌암, 두경부암, 전립선암, 위암, 췌장암, 난소암, 흑색종, 내분비암, 자궁암, 고환암, 또는 방광암이다.

[0179] 구현예에서, 고형 종양은 유방암, 폐암, 전립선암, 췌장암, 또는 난소암이다.

[0180] 구현예에서, 고형 종양은 유방암, 폐암, 또는 전립선암이다.

[0181] 구현예에서, 고형 종양은 유방암이다. 예를 들어, 특정 구현예에서 유방암은 HR+ 유방암이다. 다른 구현예에서, HR+ 유방암은 PR+ 및/또는 ER+ 유방암 ER+ 유방암이다.

[0182] 구현예에서, 고형 종양은 유방암이다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 유방암은 ER+ HER2- 유방암이다.

[0183] 구현예에서, 고형 종양은 유방암이다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 유방암은 ER+ HER2+ 유방암이다.

[0184] 구현예에서, 고형 종양은 유방암이다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 유방암은 국소 진행성 또는 전이성 ER+ HER2- 유방암이다.

[0185] 구현예에서, 고형 종양은 유방암이다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 유방암은 국소 진행성 또는 전이성 ER+ HER2+ 유방암이다.

[0186] 구현예에서, 고형 종양은 폐암이다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 폐암은 비소세포 폐암이다.

[0187] 구현예에서, 고형 종양은 폐암이다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 폐암은 국소 진행성 또는 전이성 비소세포 폐암이다.

[0188] 구현예에서, 고형 종양은 전립선암이다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 전립선암은 CRPC이다.

[0189] 구현예에서, 고형 종양은 전립선암이다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 전립선암은 국소 진행성 또는 전이성 거세 저항성 전립선암이다.

[0190] 또한, 대상체에서 혈액 종양을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 특정 구현예에서, 방법은 대상체에서 혈액 종양을 치료하는 단계를 포함하며, 상기 방법은 혈액 종양을 치료하는 데 효과적인 본원에 기술된 화합물의 양을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0191] 구현예에서, 혈액 종양은 백혈병, 림프종, 또는 다발성 골수종이다.

[0192] 구현예에서, 혈액 종양은 백혈병 또는 림프종이다.

[0193] 또한, 표준 요법 중에 질병이 진행되었거나 표준 요법에 불내성인 국소 진행성 또는 전이성 ER+ HER2- 유방암, CRPC, 또는 NSCLC를 앓고 있는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 개시된다.

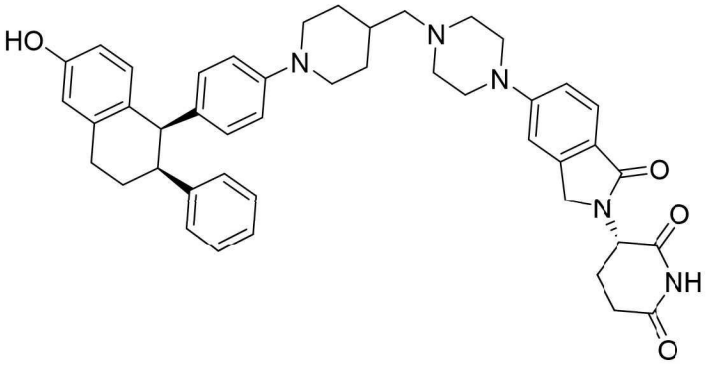
[0194] 또한, 표준 요법 중에 질병이 진행되었거나 표준 요법에 불내성인 국소 진행성 또는 전이성 ER+ HER2- 유방암, CRPC, 또는 NSCLC를 앓고 있는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 개시된다.

[0195] 또한, 국소 진행성/전이성 환경에서 이전에 호르몬/내분비 요법 및 화학요법을 받은 국소 진행성 또는 전이성 2L+ ER+ HER2 유방암 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 구현예에서, 방법은 화합물 A를 CDK4/6 억제제와 병용으로 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0196] 또한, CDK4/6 억제제로 이전에 치료받은 국소 진행성 또는 전이성 2L+ ER+ HER2 유방암 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 구현예에서, 방법은 화합물 A를 CDK4/6 억제제와 병용으로 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0197] 또한, 다음을 포함하는 치료적 조합이 본원에 개시된다:

[0198] (i) 화합물 A:



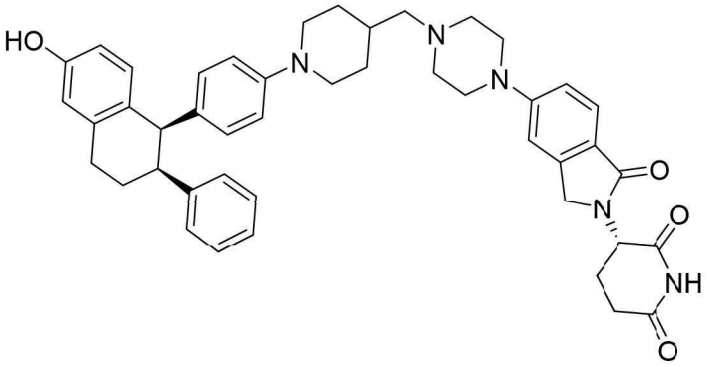
[0199] (화합물 A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및

[0200] (ii) CDK4/6 억제제;

[0201] 암을 치료하는 방법에서 동시에, 별도로, 또는 순차적으로 사용하기 위한 방법(상기 방법은 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일일 투여량을 투여하는 단계를 포함함).

[0202] 또한, 다음을 포함하는 치료적 조합으로서:

[0203] (i) 화합물 A:

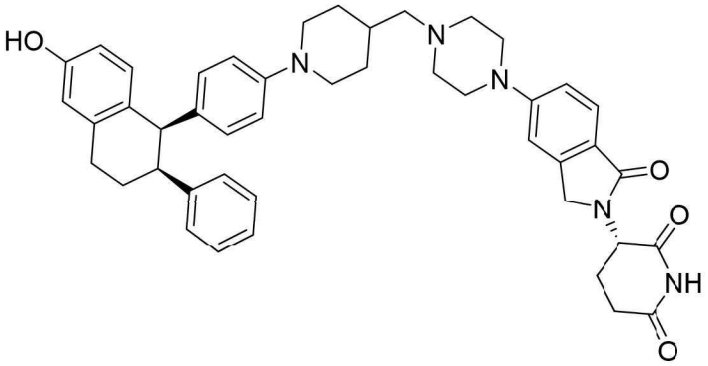


[0204] (화합물 A); 및

[0205] (ii) CDK4/6 억제제;

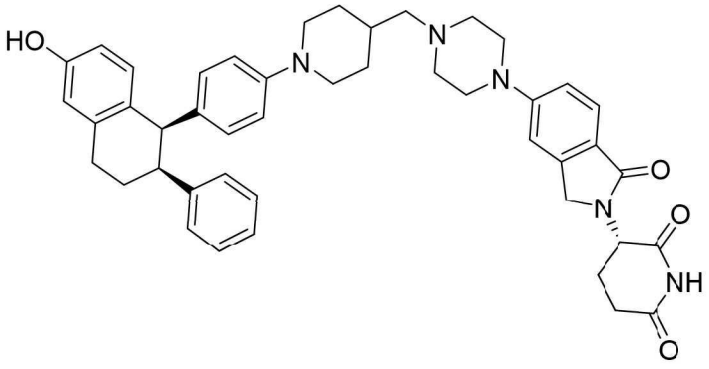
[0206] 암을 치료하는 방법에서 동시에, 별도로, 또는 순차적으로 사용하기 위한 치료적 조합이 본원에 개시되며, 여기서 상기 방법은 화합물 A의 일일 투여량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0207] 또한, 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 화합물 A:



[0208] (화합물 A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에 개시되며, 여기서 상기 방법은 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하고, 상기 방법은 CDK4/6 억제제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0209] 또한, 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 화합물 A:



[0210] (화합물 A)가 본원에 개시되며, 상기 방법은 화합물 A를 투여하는 단계를 포함하고, 상기 방법은 CDK4/6 억제제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0211] 또한, 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 CDK4/6 억제제가 본원에 개시되며, 상기 방법은 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0212] 또한, 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 CDK4/6 억제제가 본원에 개시되며, 상기 방법은 화합물 A를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0213] 구현예에서, 방법은 약 200 mg의 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 등가량의 일일 투여량을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 방법은 약 200 mg의 화합물 A의 일일 투여량을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 방법은 약 100 mg의 화합물 A의 일일 투여량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0214] **실시예**

[0215] 본 발명을 더 잘 이해할 수 있도록, 다음의 실시예가 제시된다. 이들 실시예는 단지 예시를 위한 것이며, 어떤 방식으로도 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0216] 본원에서 사용되는 약어는 다음을 포함한다:

[0217] · AUC0-8 = 0시간에서 8시간까지 혈장 농도-시간 곡선 아래 면적;

[0218] · AUC0-12 = 0시간 내지 12시간의 혈장 농도-시간 곡선 아래 면적;

[0219] · AUCtau = 투여 간격에 걸친 혈장 농도-시간 곡선 아래 면적, 여기서 tau = 1일 1회 투여의 경우 24시간 및 1일 2회 투여의 경우 12시간;

[0220] · BID = 1일 2회;

[0221] · BMI = 체질량 지수;

[0222] · CI = 신뢰 구간;

[0223] · CR = 완전 반응

[0224] · CBR = 임상적 이익률;

[0225] · Cmax = 최대 혈장 농도;

[0226] · DDI = 약물-약물 상호작용;

[0227] · ER = 에스트로겐 수용체;

[0228] · GCV = 기하 변동 계수;

[0229] · HER2 = 인간 표피 성장 인자 수용체 2;

[0230] · FIH = 최초 인체 시험;

[0231] · IR = 즉시 방출;

[0232] · mBC = 전이성 유방암;

[0233] · MTD = 최대 내약 용량;

[0234] · ORR = 전체 반응률;

[0235] · PPI = 양성자 펌프 억제제;

[0236] · PR = 부분 반응

[0237] · rBA = 상대 생체이용률;

[0238] · RP2D = 제2상 권장 투여량;

[0239] · QD = 1일 1회;

[0240] · SA = 단일 제제;

[0241] · SD = 안정한 질환; 및

[0242] · TRAE = 치료 관련 이상 사례.

[0243] *화합물 A 임상시험("FIH 연구" 및 "임상 약리학 연구")*

[0244] 최초 인체 시험("FIH") 연구

[0245] 화합물 A는 진행 중인 제1/2상, 개방 표지, 안전성을 평가하기 위한 투여량 증량 및 코호트 확장 연구, 내약성, 국소 진행성/전이성 환경에서 이전에 호르몬 요법 및 화학요법을 받은 적이 있는, 에스트로겐 수용체 양성/인간 표피 성장 인자 수용체 2 음성(ER+/HER2-) 국소 진행성 또는 전이성 유방암 환자에서 팔보시클립(IBRANCE®)과 병용하는 화합물 A의 약동학 및 항종양 활성이 조사되고 있다. FIH 연구의 개요는 아래 표 1에 제공된다.

[0246] FIH 연구는 국소 진행성 또는 mBC 환자를 대상으로 팔보시클립과 병용하는 화합물 A의 안전성과 내약성을 평가하고, MTD 및/또는 RP2D를 결정할 것이다. 본 연구는 또한 팔보시클립과 병용하는 RP2D에서 화합물 A의 임상 활성을 평가할 것이다. 추가 평가에는 단일 및 다회 투여 약동학 및 생화학적 활성이 포함된다.

[0247] 연구 설계: FIH 연구의 파트 C는 화합물 A와 팔보시클립의 병용을 평가하는 1b상이다.

[0248] 투여 방법

[0249] 화합물 A는 표 1에 나타낸 투여량으로 팔보시클립(파트 C)과 병용으로 28일의 주기 동안 경구 투여되었다. 화합물 A는 10 mg, 50 mg, 및 100 mg 강도의 즉시 방출형 정제로서 공급되었다. 정제화 부형제는 락토오스 일수화물 및 스테아릴 푸마르산 나트륨을 포함하여, 경구 제형에 일반적으로 사용되는 불활성인 보충 성분이었다.

[0250] 팔보시클립은 제품 라벨링에 따라 그리고 현지 처방 정보에 따라 각 28일 주기 동안 21일 동안 125 mg/일로 1일 1회 경구 투여한 후 7일 동안 휴약하였다.

[0251] 데이터 마감일인 2022년 6월 6일 기준으로, 176명의 환자가 FIH 연구(파트 C, n=27)에서 치료받았고, 예비 임상 활성의 증거가 관찰되었다.

표 1. 파트 C FIH 연구 개요

연구 제목	연구 설계	연구 모집단	평가된 화합물 A 치료군
국소 진행성/전이성 환경에서 이전에 호르몬 요법 및 화학요법을 받은 에스트로겐 수용체 양성/인간 표피 성장 인자 수용체 2 음성(ER+/HER2-) 국소 진행성 또는 전이성 유방암 환자를 대상으로 Cpd A 단독 투여 및 팔보시클립(IBRANCE®)과의 병용 투여의 안전성, 내약성, 및 약동학을 평가하기 위한 제1/2상, 개방 표지, 투여량 증량, 및 코호트 확장 임상시험	FIH, 개방 표지, 순차적 군, 투여량 증량 3+3 및 다음으로 이루어진 코호트 확장: 파트 C – 1b상 화합물 A + 팔보시클립의 병용	조직학적 또는 세포학적으로 확인된 ER+/HER2- 전이성, 재발성, 또는 국소 진행성 절제 불가능 유방암 환자로서, 표준 치료 요법이 더 이상 효과적이지 않거나 존재하지 않는 환자 연령: 18세 이상	파트 C – 1b상 팔보시클립과의 병용: • 화합물 A 180[a], 200, 400, 또는 500 mg QD + 팔보시클립: 21일 동안 125 mg QD 경구 투여 후 7일 휴약 기간

a 이 코호트에 처음 등록된 환자들은 180 mg QD를 투여받았지만, 투여량은 100 mg 정제가 이용 가능할 때 200 mg QD로 반올림되었다.

[0252]

[0253] 임상 약리학 연구

[0254] 화합물 A는 건강한 폐경 후 여성 자원자("참여자")를 대상으로 화합물 A의 단일 투여량 PK 및 안전성에 대한 음식 또는 PPI(에소메프라졸)의 효과를 평가하기 위해 진행 중인 제1상 임상 약리학 연구에서 조사되고 있다. 임상 약리학 연구의 개요가 아래 표 2에 제공된다.

[0255] 연구 설계: 임상 약리학 연구는 3개의 독립적인 코호트로 구성된다: 1) 음식 효과를 결정하기 위한 개방 표지, 무작위 배정, 2-기간, 교차 섭식/공복 코호트; 2) 에소메프라졸과의 상호작용을 평가하기 위한 개방 표지, 2-기간, 고정 서열 PPI 코호트; 및 3) 2개의 정제 제형을 평가하기 위한 개방 표지, 무작위 배정, 2 기간, 교차 rBA 코호트.

[0256] 데이터 마감일인 2022년 6월 16일 기준으로, 47명의 참여자가 임상 약리학 연구의 3개의 코호트에서 치료받았다(섭식/공복 참여자 14명, PPI 참여자 17명, rBA 코호트 참여자 16명). 각 참여자는 200 mg의 화합물 A를 2회 투여받았으며, 2개의 기간 각각에 1회 투여받았고, 화합물 A 치료는 적어도 14일의 휴약기로 분리되었다.

[0257] 200 mg의 화합물 A의 투여량은 참여자에서 내약성이 양호했으며, 2등급 이상의 TRAE는 보고되지 않았다.

[표 2]. 임상 약리학 연구 개요

연구 제목	연구 설계	연구 모집단	평가된 화합물 A 치료군
건강한 폐경 후 여성 자원자를 대상으로 음식 또는 양성자 펌프 억제제(에소메프라졸)의 효과를 평가하고 Cpd A의 단일 투여량 약동학 및 안전성에 대한 상이한 정제 제형의 상대 생체이용률을 평가하기 위한 제1상, 다중 파트, 개방 표지 연구	3개의 독립적인 파트로 이루어진 개방 표지 연구: 공복/섭식: 음식 효과를 결정하기 위한 2-기간, 교차 섭식/공복 코호트 PPI: 에소메프라졸과의 상호작용을 평가하기 위한 2-기간, 고정 서열 PPI 코호트 rBA: 2개의 정제 제형을 평가하기 위한 무작위 배정, 2-기간, 교차 rBA 코호트	BMI가 18.5 내지 35.0 kg/m^{2}이고 체중이 50 내지 120 kg인 건강한 폐경 후 여성. 연령: 18~70세	각 투여량 코호트는 10시간 동안 밤새 금식한 후 200 mg의 화합물 A를 투여받는다. 섭식/공복 코호트: 1일차 및 15일차 화합물 A 투여: • 공복 기간: 공복은 투여 후 적어도 4시간 동안 계속됨 • 섭식 기간: 고지방 식사를 시작한 후 30분에 화합물 A를 투여한 다음, 화합물 A 투여 후 적어도 4시간 동안 금식함 PPI 코호트: • 1회 투여 기간: 1일차 및 19일차에 섭식 상태[c]에서 투여된 화합물 A • 순차적 투여 기간: 15~19일차부터 5일 동안 음식 섭취 최소 1시간 전 에소메프라졸 지연 방출형 캡슐(40 mg QD). 19일차에서 에소메프라졸 투여 후 적어도 90분에, 화합물 A는 섭식 상태[d]로 투여된다. rBA 코호트: 섭식 상태[c]에서 1일차 및 15일차에 20%(기준) 또는 42%(시험) 약물 부하로 투여된 200 mg 화합물 A

c 시험약은 중등도의 지방 식사를 시작한 후 30분에 투여된 다음, 화합물 A 투여 후 적어도 4시간 동안 금식하였다.

[0258]

[0259] *실시예 1: 유방암 환자에서의 약동학(PK)(FIH 연구)*

[0260] FIH 연구(팔보시클립과 함께 투여된 화합물 A)의 파트 C로부터의 예비 PK 데이터는 180 내지 500 mg QD 범위의 투여량 수준에서 이용 가능하였다. 예비 결과는 화합물 A, 화합물 B, 및 화합물 A + 화합물 B의 합에 대한 Cmax 및 AUCtau의 투여량 의존적 증가를 1주기 1일차 및 15일차 둘 다에 최대 500 mg QD까지 나타냈다. 화합물 A와 팔보시클립 간의 임상적 DDI 가능성은 1주기 15일차에 파트 C에서 수득된 팔보시클립 및 화합물 A의 혈장 PK 노출 파라미터(Cmax 및 AUCtau)와 팔보시클립 또는 화합물 A를 단일 제제로 투여한 이전에 완료된 연구에서 관찰된 관련 PK 데이터를 비교함으로써 평가하였다. 파트 C의 PK 데이터는 화합물 A를 단독으로 투여받은 환자와 비교하여 화합물 A와 팔보시클립을 함께 투여받은 환자에서 화합물 A의 유사한 Cmax 및 AUCtau에 의해 입증된 바와 같이, 화합물 A 노출에 대한 팔보시클립의 효과의 결여를 시사하였다. 한편, 500 mg QD 화합물 A와 병용으로 125 mg QD 팔보시클립을 투여한 후 1주기 15일차에 팔보시클립의 예비 Cmax 및 AUCtau는 각각 대략 18% 내지 25% 및 34%였으며, 이는 125 mg QD 팔보시클립을 투여했을 경우 PALOMA-1 및 PALOMA-2 연구에서 관찰된 값보다 더 높았다(Pfizer. IBRANCE®(팔보시클립). Product Monograph Including Patient Medication Information. Kirkland, Quebec: Pfizer Canada ULC; Revised: 15 July 2021. Available at: www.pfizer.ca/sites/default/files/202107/Ibrance_PM_EN_243405_15-Jul-2021.pdf; 문헌[Durairaj C, Ruiz-Garcia A, Gauthier ER, 등 Palbociclib has no clinically relevant effect on the QTc interval in patients with advanced breast cancer. Anticancer Drugs. 2018 Mar;29(3):271280]). 팔보시클립과 화합물 A 간의 DDI 가능성에 대한 추가 평가가 진행 중이다.

[0261] *실시예 2: 건강한 자원자에서의 약동학(PK)(임상 약리학 연구)*

[0262] 임상 약리학 연구에서, 3개의 코호트 모두로부터 단일 200 mg의 화합물 A 투여 후 예비 PK 파라미터를 계산하였다. 중앙값 Tmax는 코호트 전반에 걸쳐 6.0 내지 8.0시간 범위였다. 단일 200 mg 투여 후 기하 평균 T1/2는 섭식 조건 하에서 약 40시간이었다.

[0263] 통계적 분석은 음식 섭취가 공복 조건과 비교했을 때, 화합물 A Cmax 및 AUCinf를 각각 2배 내지 3배 유의하게 증가시켰음을 보여준다. 따라서, 환자에게 화합물 A를 음식과 함께 복용하도록 지시해야 한다. 화합물 A AUC 값은 PPI와 함께 투여되거나 PPI 없이 투여될 경우 유사하였지만, PPI는 화합물 A 중앙값 Cmax를 약 18% 감소시켰는데, 이는 임상적으로 의미 있는 것으로 간주되지 않는다. 이는 중등도의 지방 식사와 함께 투여될 경우 화합물 A의 노출에 대한 PPI의 효과가 없음을 나타낸다.

[0264] *실시예 3: 건강한 자원자에서의 안전성(임상약리학 연구)*

[0265] 이상 사례(AE)는 규제 활동을 위한 의학용어집(MedDRA), 버전 24.1에 따라 기관계 대분류 및 대표 용어로 코드화하였다. 이상 사례의 중증도는 미국 국립암연구소 이상 사례 공통용어기준(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCICTCAE) 버전 5.0에 따라 등급을 매겼다.

[0266] 치료 후 발생 이상 사례(TEAE)는 시험약 속성 또는 등급에 관계없이 화합물 A의 1차 투여 후 및 마지막 화합물 A 투여 후 30일 이내에 발생하는 AE이다.

[0267] 치료 관련 이상 사례(TRAE)는 시험자가 화합물 A와 "관련 가능성 있음", "관련 가능성 높음", 또는 "관련 있음"으로 평가한 AE이다.

[0268] *치료 후 발생 이상 사례(TEAE)*

[0269] 시험약 속성 및 등급에 관계없이, TEAE는 진행 중인 임상 약리학 연구(모든 코호트)에서 200 mg의 화합물 A로 치료한 47명의 참여자 중 15명에서 관찰되었다.

[0270] 공복/섭식 코호트(n=14): 참여자의 10% 이상에서 관찰된 가장 흔한 TEAE(시험약에 대한 속성과 관계없이)는 인대 염좌(2명의 참여자, 14.3%)였다. 다른 모든 TEAE는 10% 미만의 참여자에서 보고되었다.

[0271] 공복/섭식 코호트에서 TEAE를 보고한 모든 참여자는 1등급(21.4%) 또는 2등급(14.3%) TEAE를 경험했다. 3등급 이상의 TEAE를 보고한 참여자는 없었다.

[0272] 공복 및 섭식 상태에서 화합물 A로 치료한 참여자 간에 보고된 TEAE에서 임상적으로 유의한 차이는 없었다.

[0273] PPI 코호트(n=17): 참여자의 10% 이상에서 관찰된 가장 흔한 TEAE(시험약에 대한 속성과 관계없이)는 두통(5명의 참여자, 29.4%) 및 COVID-19(2명의 참여자, 11.8%)였다.

[0274] PPI 코호트에서 TEAE를 보고한 모든 참여자는 1등급(47.1%) 또는 2등급(5.9%) TEAE를 경험했다. 3등급 이상의 TEAE를 보고한 참여자는 없었다.

[0275] 화합물 A를 PPI로 치료한 참여자와 화합물 A를 PPI 없이 치료한 참여자 간에 보고된 TEAE에는 임상적으로 유의한 차이가 없었다.

[0276] rBA 코호트(n=16): 1명의 참여자(6.3%)만이 TEAE(어지러움, 1등급)를 보고하였다.

[0277] 20% 약물 부하로 치료한 참여자와 42% 약물 부하로 치료한 참여자 간에 보고된 TEAE에서 임상적으로 유의한 차이는 없었다.

[0278] *치료 관련 이상 사례(TRAE)*

[0279] 총 47명의 참여자 중 총 3명이 화합물 A와 잠재적으로 관련이 있는 것으로 간주된 TEAE를 1건 이상 경험했다(중증도 등급에 관계없이).

[0280] 공복/섭식 코호트(n=14): 1명의 참여자(7.1%)가 빈뇨 TRAE를 보고하였다.

[0281] PPI 코호트(n=17): 2명의 참여자(11.8%)가 적어도 1건의 TRAE를 보고하였다. 보고된 TRAE는 메스꺼움, 두통, 및 소양증을 포함한다(각각 1명의 참여자[5.9%]).

[0282] rBA 코호트(n=16): TRAE를 보고한 참여자는 없었다.

[0283] *중대한 이상 사례(SAE), 중대한 이상 약물 반응(SAR) 및 사망*

[0284] 임상 약리학 연구(모든 코호트)에서 SAE, SAR, 또는 사망은 보고되지 않았다.

[0285] *중단으로 이어진 치료 후 발생 이상 사례(TEAE)*

[0286] 1명의 건강한 참여자가 임상 약리학 연구의 중단으로 이어진 TEAE를 보고하였다. 이 참여자는 200 mg의 화합물 A로 치료받고 PPI를 투여받지 않은 PPI 코호트에 있었으며, COVID로 인해 PPI로 두 번째로 화합물 A를 투여할 수 없었다.

[0287] *실시예 4: 유방암 환자에서의 안전성 및 효능(FIH 연구)*

[0288] **Ⅰ.유방암 환자에서의 안전성(FIH 연구)**

[0289] 임상시험 데이터베이스의 TEAE 및 TRAE는 MedDRA 버전 22.0을 사용하여 기관계 대분류 및 대표 용어로 코드화하고, 중앙 안전성 데이터베이스의 SAE는 MedDRA 버전 25.0을 사용하여 코드화하였다. 이상 사례의 중증도는 NCI CTCAE 버전 5.0에 따라 등급을 매겼다.

[0290] TEAE는 화합물 A의 1차 투여 후 및 시험약 속성 또는 등급에 관계없이 마지막 화합물 A 투여 후 30일 이내에 발생하는 AE이다.

[0291] TRAE는 시험자가 화합물 A와 "관련 가능성 있음", "관련 가능성 높음", 또는 "관련 있음"으로 평가한 AE이다.

[0292] FIH 연구에 대한 예비 안전성 데이터가 아래에 제시된다. 파트 C는 계속 등록 중이다.

[0293] **이상 사례 요약**

[0294] 2022년 6월 6일 데이터 마감일에 기초하여, 시험약 속성 및 등급에 관계없이, 진행 중인 FIH 연구(모든 파트)에서 화합물 A로 치료한 총 176명의 환자 중 157명에서 TEAE가 관찰되었다.

[0295] 화합물 A 병용 요법 - 파트 C

[0296] 화합물 A와 팔보시클립을 병용으로 치료한 환자의 예비 안전성 데이터를 평가하면, 화합물 A와 팔보시클립을 단독으로 치료한 후 관찰된 TEAE와 일치하는 TEAE가 나타난다(Pfizer. IBRANCE®(팔보시클립). US FDA Package Insert. Capsules, for oral use: Full Prescribing Information. New York, NY: Pfizer Laboratories; Revised: 04/2019. Available at: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/207103s008lbl.pdf).

[0297] 2022년 6월 6일 데이터 마감일에 기초하여, 파트 C에서 27명의 환자 중 총 24명(88.9%)이 적어도 1건의 TEAE를 보고하였다.

[0298] 환자의 20% 이상에서 관찰된 가장 흔한 TEAE(시험약에 대한 속성과 관계없이)는 호중구 수 감소(51.9%), 피로(44.4%), 호중구 감소증(37.0%), 혈소판 수 감소(33.3%), 빈혈(29.6%), 메스꺼움(25.9%), 기침(22.2%), 설사(22.2%), 및 백혈구 감소(22.2%)를 포함한다.

[0299] 화합물 A 병용 요법 - 파트 C - 화합물 A + 팔보시클립의 병용:

[0300] 2022년 6월 6일 데이터 마감일에 기초하여, 27명의 환자 중 5명이 총 7건의 SAE를 보고하였다. 파트 C에서 보고된 모든 SAE는 시험자가 화합물 A와 관련이 없는 것으로 평가하였다. 3등급 균혈증의 1건의 SAE는 시험자가 팔보시클립 치료와 관련이 있을 가능성이 있는 것으로 평가하였다.

[0301] **Ⅱ.유방암 환자에서의 효능(FIH 연구)**

[0302] 파트 C에 대한 효능 데이터 수집이 진행 중이다.

[0303] 결론

[0304] 이론에 구속되고자 함이 없이, 전술한 실시예에 기초하여, 200 mg의 일일 투여량은 CDK4/6 억제제의 투여와 병용으로 화합물 A에 유익할 수 있다.

[0305] *실시예 5: TACTIVE-U: ER+ 진행성 또는 전이성 유방암에서 다른 항암 치료와 병용된 단백질분해 표적화 키메라(PROTAC) 에스트로겐 수용체(ER) 분해제인 화합물 A의 제1b/2상 포괄 연구*

[0306] 하위 연구 A 및 B에 적합한 환자는 18세 이상이고, 1개 이상의 측정 가능한 병변을 갖는 수술적 절제에 순응하지 않는 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 ER+/HER2- 진행성 또는 전이성 유방암을 앓고 있고, 임의의 CDK4/6 억제제 기반 요법의 1차를 포함하여, 진행성 또는 전이성 질환에 대해 2차 이하의 이전 요법을 받았다. 하위 연

구 A에서, 환자는 투여량 증량/감량 접근법으로 화합물 A를 1일 1회(QD) 경구 투여하고, 아베마시클립을 1일 2회(BID) 지속적으로 경구 투여받는다. 하위 연구 B에서, 환자는 투여량 증량/감량 접근법으로 화합물 A를 경구 QD로 투여받고, 리보시클립을 경구 QD로 투여받으며; 화합물 A는 연속적으로 투여되고, 리보시클립은 21일 동안 투여되고, 이어서 7일 동안 휴약할 것이다. 두 하위 연구 모두에 대해, 1b상 부분의 일차 평가변수는 아베마시클립 또는 리보시클립과 병용된 화합물 A의 2상 권장 투여량을 결정하기 위한 투여량 제한 독성이다. 1b상의 이차 평가변수는 무진행 생존 기간(PFS), 항종양 활성(전체 반응률[ORR], 임상적 이익률[CBR], 및 반응 지속기간[DOR]), 안전(유형, 빈도, 및 이상 사례 및 실험실 이상의 중증도), 및 시험약의 혈장 농도; 화합물 A +/- 리보시클립의 AUCtau 및 Cmax는 하위 연구 B에 대해 결정될 것이다. 2상은 조합의 항종양 활성을 추가로 평가하고; 일차 평가변수는 ORR이고 이차 평가변수는 전체 생존 기간을 포함하고, PFS, 항종양 활성(CBR 및 DOR), 안전, 시험약의 혈장 농도, 및 순환하는 종양 DNA의 변화를 포함한다.

[0307] 2023년 6월 6일 데이터 마감일 기준으로, 하위 연구 A에서 4명의 환자가 화합물 A 200 mg QD 및 아베마시클립 150 mg BID를 투여받았고, 하위 연구 B에서 2명의 환자가 화합물 A 100 mg QD 및 리보시클립 600 mg QD를 투여받았다.

[0308] *실시예 6: ER+ 유방암 모델에서 CDK4/6 억제제와 병용하는 화합물 A의 향상된 효능*

[0309] **방법**

[0310] *생세포 이미징 증식 검정*

[0311] MCF7 또는 T47D 세포를 6 웰 플레이트에 시딩하고 표시된 농도의 화합물로 처리하였다. 그런 다음, 플레이트를 Incuctye® S3 Live-Cell Analysis System에 배치하고, 총 5일 동안 4시간마다 이미지를 획득하였다. 세포 표면적 커버리지를 컨플루언스 값으로 정량화한 Incucyte® Software v2020C를 사용하여 데이터를 분석하였다. 상대 성장은 120시간에서 대조군에 대해 관찰된 컨플루언스 값에 대해 모든 성장 조건에 대해 모든 시점에 대해 계산하였다(도 1a 및 도 1c). 그래프 및 통계 분석은 Graphpad Prism(GraphPad 소프트웨어)을 사용하여 수행하였다.

[0312] 단일 제제로서 화합물 A 또는 풀베스트란트로 치료하거나 5일 동안 각각의 GI50에 근접한 농도로 아베마시클립과 병용으로 치료한 MCF77 및 T47D 세포에서, 화합물 A, 아베마시클립, 및 조합에 대한 MCF7 세포 성장의 평균 감소는 대조군 세포와 비교하여 각각 41%, 49%, 및 65%였다(도 1a~도 1b). 풀베스트란트 및 풀베스트란트 + 아베마시클립의 경우, MCF7 세포 성장의 평균 감소는 각각 48% 및 68%였다. 화합물 A, 아베마시클립, 및 조합에 대한 T47D 세포 성장의 평균 감소는 각각 42%, 32%, 및 63%였고, 풀베스트란트 및 풀베스트란트 + 아베마시클립에 대한 평균 감소는 각각 16% 및 50%였다(도 1c~도 1d). 단일 제제 또는 조합된 화합물 A 및 리보시클립을 사용한 치료는 유사한 결과를 나타냈다. 각각의 GI50에 근접한 농도로 5일 동안 치료한 후, 화합물 A, 리보시클립, 및 조합에 대한 MCF7 세포 성장의 평균 감소는 대조군 세포에 비해 각각 41%, 44%, 및 63%였고(도 1e~도 1f); 화합물 A, 리보시클립, 및 조합에 대한 T47D 세포 성장의 평균 변화는 각각 41%, 32%, 및 61%였다(도 1g~도 1h). 화합물 A와 아베마시클립 또는 리보시클립의 조합은 단일 제제 단독과 비교했을 경우 MCF7 및 T47D 세포 둘 모두의 성장의 유의하게 더 큰 억제를 나타냈다. 이러한 결과는 아베마시클립 또는 리보시클립과 병용했을 경우 풀베스트란트에서 관찰된 것과 유사하였다.

[0313] 이 모델에서(도 5) 단일 제제 화합물 A 활성과 비교했을 경우(105% TGI), 화합물 A와 팔보시클립의 조합은 유의한 종양 퇴행을 제공하였다(131% TGI). 대조적으로, 피하로 투여된 단일 제제 풀베스트란트는 TGI를 약간만 유발한 반면(46% TGI), 풀베스트란트와 팔보시클립의 조합은 종양 성장의 억제를 향상시켰지만(108% TGI), 화합물 A와 팔보시클립으로 달성된 수준까지는 도달하지 못했다. 타목시펜 내성 이종이식 모델에서 유사한 결과가 관찰되었으며, 화합물 A와 팔보시클립의 조합은 단일 제제 단독과 비교하여 더 큰 TGI를 야기하였다.

[0314] 화합물 A 또는 풀베스트란트와 아베마시클립의 조합의 생체 내 효과를 MCF7-종양 보유 마우스에서도 평가하였다. 단일 제제로서, 화합물 A 및 아베마시클립 치료는 각각 88% 및 50%의 TGI를 야기한 반면, 조합은 단일 제제 단독보다 더 큰 성장 억제(111% TGI)를 초래하였다(도 3a). 단일 제제로서의 풀베스트란트는 아베마시클립과 병용했을 경우 중간 정도의 TGI(42%) 및 향상된 TGI(77%)를 나타냈다. 그러나, 풀베스트란트와 아베마시클립의 병용으로 관찰된 TGI는 화합물 A와 아베마시클립의 병용으로 관찰된 수준을 달성하지 못했다.

[0315] 단일 제제로서 화합물 A 및 리보시클립으로 MCF7 종양을 가진 마우스를 치료한 결과, 각각 87% TGI 및 58% TGI가 나타난 반면, 조합은 단일 제제 단독보다 더 큰 TGI(124%)가 나타났다(도 3b). 단일 제제로서, 풀베스트란트는 화합물 A와 리보시클립의 병용으로 달성된 수준까지는 아니지만, 리보시클립과 병용으로 약간의 TGI(31%) 및

강화된 TGI(76%)를 나타냈으며, 이는 풀베스트란트와 아베마시클립의 병용으로 관찰된 것과 유사하다.

[0316] 종합하면, 이러한 결과는 BC 종양 모델에서, 화합물 A가 단일 제제로서 항종양 활성을 나타내고 CDK4/6 억제제 아베마시클립 및 리보시클립과 병용으로 더 큰 항종양 활성을 나타내며, 풀베스트란트와 이들 CDK4/6 억제제 중 어느 하나의 병용으로 관찰된 것보다 더 큰 항종양 효과를 나타낸다는 것을 입증한다.

[0317] *투여량-반응 매트릭스 검정*

[0318] 세포를 96 웰 플레이트에서 웰 당 200 μl의 배지에 2x103 세포로 시딩하고 37° C에서 밤새 인큐베이션하였다. 화합물 A 및 아베마시클립 농도 곡선을 100 내지 0.046 nM 범위의 8점 농도 곡선에 대해 100 nM에서 시작하였다(도 2a, 도 2c, 및 도 2b). 리보시클립 농도 곡선을 3000 내지 1.37 nM 범위의 8점 농도 곡선에 대해 3000 nM에서 시작하였다(도 2b). 5일차에 세포-역가 Glo를 사용하여 세포 생존력을 측정하고, CTG 데이터를 Combenefit 소프트웨어(Veroli GYD, Fornari C, Wang D, Mollard S, Bramhall JL, Richards FM, et al. Combenefit: an interactive platform for the analysis and visualization of drug combinations. Bioinformatics. 2016;32:2866-8)로 분석하였다. 아베마시클립 또는 리보시클립과 화합물 A의 조합은 단일 제제 치료에 비해 향상된 세포 성장 억제를 나타냈고, T47D 세포에 대한 Bliss 모델을 제외하고, Bliss, Loewe, 및 HSA 모델에 의한 상승작용을 초래하였다.

[0319] **MCF7 이종이식 모델**

[0320] 간략하게, MCF7 세포를 NOD/SCID 암컷 마우스의 유방 지방 패드에 동소 이식하였다. 17β-에스트라디올 0.72 mg 90일 펠릿(Innovative Research of America)을 MCF7 세포 이식 2~3일 전에 이식하였다. 조합 아암의 경우, 화합물 A를 먼저 투여하고, 이어서 1시간 후에 조합 파트너를 투여하였다. 화합물 A- 및/또는 조합 파트너-치료된 마우스에게 1일 1회 경구 투여하였다. 풀베스트란트로-치료된 마우스에게 2주 동안 주 2회 피하 투여하고, 이어서 2주 동안 주 1회 피하 투여하였다.

[0321] 보다 구체적으로, 화합물 A와 아베마시클립 및 리보시클립 간의 상승작용을 MCF7 동소 이종이식 모델을 사용하여 생체 내에서 추적관찰하였다. 8 내지 10주령의 암컷 NOD/SCID 마우스에게 0.36 mg의 90일 방출형 17â-에스트라디올 펠릿을 피하 이식하였다. 1 내지 2일 후, 각 마우스에게 5x106/200 μL의 MCF7 세포를 하나의 유방 지방 패드에 주입하였다. 세포를 50/50 RPMI-1640 페놀 레드가 없는 배지/Corning Matrigel 막 매트릭스 혼합물에서 25x106 세포/ml로 제조하였다. 종양이 평균 200 mm3에 도달하면 투여를 개시하였다. 경구 조합이 투여되는 경우, 화합물 A(30 mg/kg)를 먼저 투여하고, 아베마시클립(30 mg/kg) 및 리보시클립(75 mg/kg)을 30~60분 후에 투여하였다. 풀베스트란트(200 mg/kg, 피하; 2주 동안 주 2회 투여 후 2주 동안 주 1회 투여)도 단일 제제로서, 그리고 아베마시클립 및 리보시클립과 병용으로 평가하였다. 표시된 약물은 단일 제제로서 투여되거나 10마리 마우스/아암에게 병용으로 투여되었다. 화합물 A 및 아베마시클립 및 리보시클립을 5 ml/kg 부피로 28일 동안 1일 1회 투여하였다(qdx28). 화합물 A에 대한 비히클은 2% Tween 80/PEG400이었다. 아베마시클립의 비히클은 20mM HCl pH2 중 1% 하이드록시메틸 셀룰로오스(HEC)였다. 리보시클립의 비히클은 0.5% 메틸셀룰로오스였다. 풀베스트란트의 비히클은 10% w/v 에탄올, 10% w/v 벤질 알코올, 및 15% w/v 벤질 벤조에이트, 피마자유와 함께 최대 100% w/v로 제조된다. 체중 감소가 10%(리보시클립 연구의 11, 12, 19, 및 20일차)에 도달한 경우, 모든 군에서 1일 투여 휴일을 수행하였다. 체중은 1일 투여 휴일에 잘 유지되었다(도 4a 및 도 4b). 종양 부피를 효능 연구에서 주 2회 측정하고 (폭2 x 길이)/2를 사용하여 계산하였으며, 여기서 모든 측정치는 밀리미터(mm)이고 종양 부피는 밀리미터3이다. 체중을 주 2회 기록하였다. 연구 종료 시, 마우스를 마지막 투여 후 18시간차에 안락사시키고, 채집한 조직을 드라이아이스 상에서 급속 냉동시켰다. 종양 성장 억제(TGI)를 다음과 같이 계산하였는데, 여기서 종양 부피는 mm3이다:

[0322]
$$TGI\ (\%) = [\ 1 - \frac{(\text{종양 부피, 화합물, X일차}) - (\text{종양 부피, 화합물, 0일차})}{(\text{종양 부피, 비히클, X일차}) - (\text{종양 부피, 비히클, 0일차})}\ ] \times 100$$

[0323] 아베마시클립 연구 종료 시, 단일 제제 화합물 A 및 아베마시클립은 종양 성장을 각각 88% 및 50%만큼 억제하였다. 아베마시클립과 병용한 화합물 A의 성장 억제는 111%였다. 풀베스트란트는 단일 제제로서 종양 성장을 42% 억제하였고, 아베마시클립과 병용했을 경우 종양 성장을 77% 억제하였다.

[0324] 리보시클립 연구 종료 시, 단일 제제 화합물 A 및 리보시클립은 종양 성장을 각각 87% 및 58%만큼 억제하였다. 리보시클립과 병용한 화합물 A의 성장 억제는 124%였다. 풀베스트란트는 단일 제제로서 종양 성장을 31%, 리보

시클립과 병용했을 경우 종양 성장을 76% 억제하였다.

[0325] 데이터는 평균 ± 평균의 표준 오차로서 제시된다.

[0326] **소견**

[0327] 시험관 내 연구는 화합물 A와 CDK4/6 억제제 아베마시클립 및 리보시클립 간의 상승적 상호작용의 증거를 보여주었다. 도 1 및 도 2는 CDK4/6 억제제(즉, 아베마시클립 및 리보시클립)와 병용된 화합물 A가 시험관 내에서 향상된 효능 및 상승 효과의 증거를 입증함을 보여준다.

[0328] CDK4/6 억제제 아베마시클립 및 리보시클립과 병용한 화합물 A는 단일 제제 단독과 비교했을 때 MCF7 이종이식편에서 종양 퇴행을 향상시켰다.

[0329] 화합물 A는 이들 제제와 병용으로 풀베스트란트에서 관찰된 것보다 아베마시클립 또는 리보시클립과 병용 시 더 큰 항종양 활성을 나타냈다.

[0330] 종합하면, 이들 데이터는 초기 및 후기 ER+ 질환의 치료를 위한 임상적으로 관련된 표적 제제에 대한 조합 파트너로서 화합물 A의 잠재적 유용성을 강조한다.

[0331] *실시예 6: 중국의 ER+/HER2- 진행성 유방암 환자에서 화합물 1에 대해 알아보기 위한 연구*

[0332] 간단한 요약

[0333] 본 임상시험의 목적은 진행성 에스트로겐 수용체 양성 및 인간 표피 성장 인자 수용체 2 음성 유방암의 잠재적 치료를 위한 화합물 1의 약동학, 안전성, 및 내약성에 대해 알아내는 것이다.

[0334] 본 연구는 다음과 같은 참여자를 모집하고 있다 - ER+/HER2- 진행성 유방암

[0335] - CDK4/6 억제제와 함께 또는 CDK4/6 억제제 없이 적어도 1차의 내분비 요법을 받았음

[0336] - 진행성 설정을 위해 최대 2가지의 이전 화학요법을 받았음.

[0337] 본 연구의 모든 참여자는 화합물 A를 투여받는다.

[0338] 화합물 A는 1일 1회 가정에서 경구 투여될 것이다.

[0339] 시험약을 투여받은 사람들의 경험을 조사할 것이다. 이는 시험약이 안전하고 효과적인지 여부를 결정하는 데 도움이 될 것이다.

[0340] 참여자들은 암이 더 이상 반응하지 않을 때까지 본 연구에 참여하게 될 것이다. 이 기간 동안, 이들은 약 4주마다 임상시험실을 방문하게 될 것이다.

[0341] 모든 참여자는 10일 동안 9일 동안 임상시험실에 머무르게 된다.

[0342] *연구 유형*:중재

[0343] *연구 단계*:1상

[0344] *연구 아암*:하나의 연구 아암

[0345] *마스킹*:마스킹 없음

[0346] *등록 번호*:9

[0347] *중재*

아암 제목	유형	설명
화합물 A가 있거나 없는 로수바스타틴	실험	

중재 명칭	유형	관련 아암	설명	기타 명칭
화합물 A	약물	화합물 A	화합물 A는 연구 ARV-471-mBC-101에 정의된 단일요법을 위해 RP3D에서 음식(예를 들어, 지방 탄수화물 및 단백질의 혼합물을 포함하는 대략 400 내지 600 칼로리의 가벼운 식사)과 함께 28일 주기에 걸쳐 연속 투여하여 1일 1회 경구 투여될 것이다.	

[0348]

[0349] *결과 측정*

결과 측정	기간	설명
단일 투여량 Cmax(최대 혈장 농도)	최대 71일차 투여 후 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96시간	최대 혈장 농도
단일 투여량 AUCtau	최대 71일차 투여 후 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12시간	0시간부터 타우(τ)까지의 농도-시간 프로파일 아래 면적, 투여 간격, 여기서 타우 = 24시간(QD 투여)
다회 투여 Cmax	투여 후 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96시간	관찰된 최대 혈장 농도(Cmax)
다회 투여 AUCtau	투여 후 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12시간	투여 간격이 12시간인 0시간부터 투여 간격 종료까지의 농도 곡선 아래 면적(AUCtau).

[0350]

[0351] *이차 결과 척도*

결과 측정	기간	설명
객관적 반응률 - 객관적 반응을 보인 참여자의 백분율	최대 24주 베이스라인	고형 종양 반응 평가 기준(RECIST)에 따라 확인된 완전 반응(CR) 또는 확인된 부분 반응(PR)의 객관적 반응 기반 평가를 받은 참여자의 백분율. 확인된 반응은 반응의 최초 문서화 후 적어도 4주 시점에 반복 영상 연구에서 지속되는 반응이다. RECIST v1.1에 따라: CR은 결절성 질환을 제외하고, 모든 표적 병변 및 비표적 질환의 완전한 소실로 정의되었다. 표적 및 비표적의 모든 결절은 정상으로 감소해야 한다(단축 10 mm 미만). 새로운 병변 없음. PR은 고형 종양 반응 평가 기준(RECIST)에 따라 완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR)의 객관적 반응 기반 평가를 받은 참여자의 백분율의 베이스라인 대비 30% 이상 감소로 정의하였다.
임상적 이익이 있는 참여자의 백분율	최대 24주 베이스라인	RECIST에 따라 임상시험 중 적어도 24주 동안 완전 반응(CR), 부분 반응(PR), 또는 안정 질환(SD)이 확인된 참여자의 백분율. RECIST v1.1에 따라: CR은 결절성 질환을 제외하고, 모든 표적 병변 및 비표적 질환의 완전한 소실로 정의되었다. 표적 및 비표적의 모든 결절은 정상으로 감소해야 한다(단축 10 mm 미만). 새로운 병변 없음. PR은 모든 표적 병변의 직경 합계의 베이스라인

[0352]

결과 측정	기간	설명
		대비 30% 이상 감소로 정의되었다. 단축은 표적 결절의 합에 사용된 반면, 가장 긴 직경은 다른 모든 표적 병변의 합에 사용되었다. 비표적 질환의 명백한 진행 없음. 새로운 병변 없음. SD는 CR, PR, 진행성 질환(PD)에 적합하지 않은 것으로 정의하였다.
객관적 반응 지속기간(DOR)	첫 번째 문서화된 반응(CR 또는 PR) 날짜부터 첫 번째 문서화된 진행 또는 사망까지	DOR: 처음 문서화된 반응(CR 또는 PR) 날짜부터 처음 문서화된 진행 또는 기저 암으로 인한 사망까지의 시간. RECIST V1.1, a) CR: 모든 병변의 소실; 임의의 병리학적 림프절(TL) 또는 비병리학적(비TL)은 단축이 10 mm 미만으로 감소해야 함; 비-TL에 대한 종양 마커 수준의 정상화; b) PR: 직경의 베이스라인 합계를 참조하여, 모든 TL의 직경(dia) 합의 30% 이상 감소; c) PD: 베이스라인에서 또는 그 후에 기록된 모든 표적 병변의 직경의 기준 최소 합으로서, 측정된 모든 표적 병변의 직경의 합이 20% 이상 증가함, 합계는 또한 5 mm 이상의 절대 증가여야 함. 기존 비표적 병변의 명백한 진행. 적어도 1개의 새로운 병변의 출현. CR 또는 PR을 보인 참여자가 PD 또는 기저 암으로 인한 사망을 경험하지 않은 경우, 마지막 적절한 종양 평가일에 참여자를 중도 하차시켰다.

[0353]

[0354]

결과 측정	기간	설명
혈액 바이오마커의 존재(비율) 또는 부재	치료 종료까지의 베이스라인	완전 반응 및 진행의 바이오마커(ESR1 돌연변이)가 발생하는 경우 이를 식별하기 위함
주목할 만한 심전도(ECG) 값을 갖는 참여자의 수	베이스라인으로부터 시험약의 마지막 투여 후 28일까지	주목할 만한 ECG 값에 대한 기준은 다음과 같았다: 450, 480, 500보다 큰 QT 간격(밀리초[msec]) 신규(새로 발생하는 베이스라인 후 값), 베이스라인 대비 30 초과 증가, 베이스라인 대비 60 초과 증가; msec 신규(새로 발생한 베이스라인 후 값)에서 Fredericia 식에 의한 보정 QT 간격(QTcF) 450, 480, 500 초과, 베이스라인 대비 30 초과 증가, 베이스라인 대비 60 초과 증가; msec 신규(새로 발생한 베이스라인 후 값)에서 Bazett 식에 의한 보정 QT 간격(QTcB) 450, 480, 500 초과, 베이스라인 대비 30 초과 증가, 베이스라인 대비 60 초과 증가; bpm 신규(새로 발생한 베이스라인 후 값)에서 심박수 60 미만 그리고 100 초과.
실험실 이상이 있는 참여자의 수	베이스라인(1일차)에서 시험약 마지막 투여 후 적어도 28일까지	헤모글로빈(HGB), 적혈구용적률, 적혈구(ery.), HDL 콜레스테롤(chl.) 0.8*정상 하한치(LLN) 미만;망상적혈구(ret.), ret./ery. (%)0.5*LLN 미만,1.5*정상 상한치(ULN) 초과;ery. 평균 적혈구(EMC) 부피, EMC HGB,EMC HGB

[0355]

결과 측정	기간	설명
활력 징후의 베이스라인 대비 임상적으로 유의한 변화를 보인 참여자 수	베이스라인으로부터 시험약의 마지막 투여 후 28일까지	활력 징후(체온, 호흡수, 맥박수, 수축기, 및 확장기 혈압)는 적어도 5분 동안 차분하게 앉은 후, 참여자가 앉은 자세에서 측정하였다. 활력 징후의 임상적 유의성은 연구원의 재량에 따라 결정하였다.
유형, 빈도, 중증도(NCICTCAE 버전 5.0에 따라 등급화됨), 시점, 중대성, 및 시험약 투여와의 관계에 따른 이상 사례(AE)를 경험한 참여자의 수	베이스라인으로부터 시험약의 마지막 투여 후 28일까지	1차 투여 후 새롭게 발생하거나 악화된 것으로 정의된 투여 후 발생 이상 사례(TEAE)를 경험한 참여자 수. [시험약]과의 관련성을 연구원에 의해 평가하였다. 카테고리 내에서 AE가 여러 번 발생한 참여자는 카테고리 내에서 한 번 계수하였다. 이상 사례(AE)는 인과 관계의 가능성과 관계없이 시험약을 투여받은 참여자에서 발생한 모든 의도하지 않은 의학적 사건이었다. NCI 버전 4에 따라, 1등급=경증 AE; 2등급=중등도 AE; 3등급=중증 AE; 4등급= 생명을 위협하거나 불능으로 만드는 AE; 5등급=AE와 관련된 사망.
단일 투여량 T_{max}	투여 후 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96시간	Cmax가 발생한 시간
단일 투여량 AUC_{last}	마지막 정량화 가능한 농도까지	0시간부터 마지막 정량화 가능한 농도 시간까지의 농도-시간 프로파일 아래 면적(Clast)
단일 투여량 MRC_{max}	최대 71일	화합물 2 대 화합물 1의 Cmax 비율
단일 투여량 AUCinf	0(투여 전), 투여 후 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 및 72시간	시간 0부터 무한 시간까지 외삽된 농도-시간 프로파일 아래 면적

[0356]

결과 측정	기간	설명
단일 투여량 CL/F	X주차	약물의 제거는 약물이 정상적인 생물학적 과정에 의해 대사되거나 제거되는 속도의 척도이다. 경구 투여 후 수득된 제거율(겉보기 경구 제거율)은 흡수된 투여량의 분획에 의해 영향을 받는다. 제거는 모집단 약동학(PK) 모델링으로부터 추정하였다. 약물 제거는 약물 물질이 혈액으로부터 제거되는 속도의 정량적 척도이다.
단일 투여량 Vz/F	0(투여 전), 투여 후 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 및 144시간	겉보기 분포 부피
단일 투여량 t½	투여 후 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96시간	최종 반감기
다회 투여량 Tmax	투여 후 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96시간	관찰된 최대 혈장 농도 도달 시간
다회 투여량 Tmax	투여 후 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96시간	Cmax가 발생한 시간
다회 투여 MRCmax	최대 71일	화합물 2 대 화합물 1의 Cmax 비율
Rac	최대 71일	AUC에 기초한 축적비(관찰)
t½eff	최대 71일	축적비에 기초한 유효 반감기(t½eff)
다회 투여량 CL/F	최대 71일	약물의 제거는 약물이 정상적인 생물학적 과정에 의해 대사되거나 제거되는 속도의 척도이다. 경구 투여 후 수득된 제거율(겉보기 경구 제거율)은 흡수된 투여량의 분획에 의해

[0357]

결과 측정	기간	설명
		영향을 받는다. 제거는 모집단 약동학(PK) 모델링으로부터 추정하였다. 약물 제거는 약물 물질이 혈액으로부터 제거되는 속도의 정량적 척도이다.
다회 투여량 t½	투여 후 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96시간	최종 반감기

[0358] *적격성*

연령	모두
연령 제한	분. 연령: 18 최대. 연령: N/A
건강한 자원자 수용	아니오
적격성 기준	선정 기준: - 근치적 의도로 외과적 절제 또는 방사선 요법을 받을 수 없는, ER+/HER2- 국소 진행성 또는 전이성 질환의 증거가 있는 유방암의 조직학적 또는 세포학적 진단. - 국소 진행성 또는 전이성 질환에 대해 CDK4/6 억제제와 함께 또는 CDK4/6 억제제 없이 적어도 1차의 내분비 요법을 받았음. - 진행성 또는 전이성 질병 환경에 대해 최대 2가지의 이전 화학요법이 허용됨. 제외 기준: - 임상 증상, 뇌 부종, 및/또는 진행성 성장에 의해 나타나는 알려진 활성 방치성 또는 증후성 CNS 전이, 암종 수막염, 또는 연수막 질환. CNS 전이 또는

[0359]

	척수 압박의 병력이 있는 참여자는 연구의 첫 번째 투여 전 적어도 28일 동안 효소 유도 항경련제 및 스테로이드를 확실하게 치료받았고(예를 들어, 방사선요법, 정위 수술) 임상적으로 안정한(잔류 CNS 증상/결손이 있는 환자 포함) 경우 적합함. 약물. -이전 6개월 동안 다음 중 어느 하나: 심근경색, 중증/불안정 협심증, 관상 동맥/말초 동맥 우회 이식편, 증후성 울혈성 심부전(뉴욕심장학회 III 또는 IV 등급), 뇌혈관 사고, 일과성 허혈 발작, 또는 증후성 폐색전증 또는 혈전색전성 질환의 다른 임상적으로 유의한 에피소드, 선천성 QT 연장 증후군, 다형성 심실빈맥, 심각한 전도계 이상(예를 들어, 우측 다발 분지 및 좌측 전방 또는 후방 반블록으로 정의된 두다발 차단, 3도 AV 차단), 임상적으로 중요한 부정맥, 좌측 전방 반차단(두다발 차단), NCI CTCAE 2등급 이상의 진행 중인 심장 부정맥, 모든 등급의 심방 세동.

[0360]

[0361] *실시예 6: 치료 후 발생 AE(TEAE)*

[0362] 2023년 6월 6일 기준으로, 팔보시클립 125 mg과 병용으로 화합물 A를 투여받은 총 46명의 참여자(100%)가 적어도 1건의 TEAE를 보고하였다.

[0363] 팔보시클립 125 mg과 병용된 모든 화합물 A 투여량의 20% 이상의 환자에서 관찰된 가장 흔한 TEAE는 빈도의 내림차순으로 나열되었다: 호중구 감소증, 피로, 혈소판 수 감소, 빈혈, 변비, 메스꺼움, 백혈구 수 감소, 설사, 및 심전도 QT 연장(표 4). 3등급 및 4등급 TEAE는 각각 23명(50%) 및 19명(41.3%)의 참여자에서 발생했다. 호중구 감소증은 가장 흔한 3등급 또는 4등급 TEAE였고, 각각 참여자의 47.8%(3등급) 및 41.3%(4등급)에서 발생했다.

표 3. 대표 용어 및 최대 CTCAE 3등급 이상별 5% 이상의 TEAE - 연구 ARV-471-mbc-101(파트 C)

투여량 군	AE 대표 용어[n (%)]	모든 등급	3등급	4등급	5등급
모든 치료 후 발생 AE		**46(100.0)**	**23(50.0)**	**19(41.3)**	**0**
화합물 A 모든 투여량 군 + 팔보시클립 125 mg(TEAE)	호중구 감소증	46(100.0)	22(47.8)	19(41.3)	0
화합물 A 200 mg + 팔보시클립 125 mg(TRAE)	호중구 감소증	21(100.0)	10(47.6)	8(38.1)	0

* 호중구 감소증은 호중구 감소증 및 호중구 수 감소라는 MedDRA 대표 용어에 따라 분류되었다.
참고: 치료 후 발생은 첫 번째 연구 투여일 당일/이후 및 마지막 연구 투여 후 30일 이내에 발생하는 AE로 정의된다.
참고: 각 대표 용어에 대해, 환자는 한 번만 계수된다.
참고: 이상 사례는 MedDRA 버전 22.0을 사용하여 코드화하였다.
출처: BDM TAE04C: 대표 용어 및 최대 CTCAE 등급별 TEAE(파트 C) - 모든 투여량 군 모든 치료 분석 설정 및 BDM TAE04RELC2: 대표 용어 및 최대 CTCAE 등급별 화합물 A 또는 팔보시클립 TRAE(파트 C) - 200 mg 모든 치료 분석 설정
데이터 마감일: 06JUN2023

[0364]

[0365] 화합물 A 200 mg 및 팔보시클립 125 mg으로 치료한 환자에서, 환자의 20% 이상에서 관찰된 가장 흔한 TEAE는 호중구 감소증(100.0%), 피로(66.7%), 혈소판 수 감소(52.4%), 빈혈(42.9%), 변비(33.3%), 알라닌 아미노전이효소 증가(23.8%), 아스파르테이트 아미노전이효소 증가(23.8%), 요통(23.8%), 어지러움(23.8%), 및 백혈구 수 감소(23.8%)를 포함한다.

[0366] 모든 환자는 화합물 A 200 mg 및 팔보시클립 125 mg 코호트에서 호중구 감소증을 경험하였으며, 이 중 8명의 참여자(38.1%)가 G4 호중구 감소증을 보고하였다. 팔보시클립과 병용으로 화합물 A 200 mg으로 치료한 환자의 경우, 임의의 등급의 첫 번째 호중구 감소증 에피소드까지의 시간 중앙값은 14.5일이었으며, 이는 IBRANCE USPI와 일치한다. 모든 호중구 감소증 에피소드는 가역적이었고, 누적되지 않았으며, 지지 요법 및/또는 투여량 감소와 함께/투여량 감소 없이 의학적으로 관리 가능하였다. 팔보시클립 투여량 감소는 13명의 참여자(61.9%)에서 보고되었다.

표 4. 대표 용어별 10% 이상의 치료 후 발생 이상 사례(파트 C) - 모든 치료 분석 설정(ARV-471-mBC-101)

AE 대표 용어[n(%)]	180 mg + 팔보 (N=2)	200 mg + 팔보 (N=21)	400 mg + 팔보 (N=3)	500 mg + 팔보 (N=20)	합계 (N=46)
모든 치료 후 발생 이상 사례	2(100)	21(100)	3(100)	20(100)	46(100)
호중구 감소증	2(100)	21(100)	3(100)	20(100)	46(100)
피로	2(100)	14(66.7)	1(33.3)	12(60.0)	29(63.0)
혈소판 수 감소	0	11(52.4)	2(66.7)	10(50.0)	23(50.0)
빈혈증	0	9(42.9)	2(66.7)	8(40.0)	19(41.3)
변비	0	7(33.3)	0	6(30.0)	13(28.3)
메스꺼움	1(50.0)	4(19.0)	1(33.3)	7(35.0)	13(28.3)
백혈구 수 감소	0	5(23.8)	2(66.7)	6(30.0)	13(28.3)
설사	1(50.0)	4(19.0)	1(33.3)	4(20.0)	10(21.7)
심전도 QT 연장	0	4(19.0)	0	6(30.0)	10(21.7)
어지러움	0	5(23.8)	2(66.7)	2(10.0)	9(19.6)
안면 홍조	0	4(19.0)	2(66.7)	3(15.0)	9(19.6)
관절통	0	4(19.0)	0	4(20.0)	8(17.4)
아스파르테이트 아미노전이효소 증가	0	5(23.8)	0	3(15.0)	8(17.4)
기침	1(50.0)	2(9.5)	0	5(25.0)	8(17.4)
호흡곤란	0	4(19.0)	0	4(20.0)	8(17.4)
구토	0	3(14.3)	0	5(25.0)	8(17.4)
알라닌 아미노전이효소 증가	0	5(23.8)	0	2(10.0)	7(15.2)
요통	0	5(23.8)	0	2(10.0)	7(15.2)
탈모증	1(50.0)	2(9.5)	0	3(15.0)	6(13.0)
저나트륨혈증	0	3(14.3)	0	3(15.0)	6(13.0)
발열	1(50.0)	3(14.3)	0	2(10.0)	6(13.0)
코로나 바이러스 감염	2(100)	1(4.8)	0	2(10.0)	5(10.9)
식욕저하	0	1(4.8)	1(33.3)	3(15.0)	5(10.9)

[0367]

표 4. 대표 용어별 10% 이상의 치료 후 발생 이상 사례(파트 C) - 모든 치료 분석 설정(ARV-471-mBC-101)

AE 대표 용어[n(%)]	180 mg + 팔보 (N=2)	200 mg + 팔보 (N=21)	400 mg + 팔보 (N=3)	500 mg + 팔보 (N=20)	합계 (N=46)
두통	0	3(14.3)	0	2(10.0)	5(10.9)
고혈당증	0	0	1(33.3)	4(20.0)	5(10.9)
불면증	0	0	1(33.3)	4(20.0)	5(10.9)
구내염	1(50.0)	4(19.0)	0	0	5(10.9)

* 호중구 감소증은 호중구 감소증 및 호중구 수 감소라는 MedDRA 대표 용어에 따라 분류되었다.

참고: 치료 후 발생은 첫 번째 연구 투여일 당일/이후 및 마지막 연구 투여 후 30 일 이내에 발생하는 AE 로 정의된다.

참고: 각 대표 용어에 대해, 환자는 한 번만 계수된다.

참고: 이상 사례는 SNP 버전 22.0 을 사용하여 코드화하였다.

데이터 마감일: 06JUN2023

출처: BDM TAE02C3: 대표 용어별 치료 후 10% 이상의 발생 이상 사례(파트 C) - 모든 치료 분석 설정

[0368]

[0369] 46명의 모든 참여자(100%)는 화합물 A 또는 팔보시클립과 관련된 적어도 하나의 이상 사례를 경험하였으며, 가장 빈번하게 보고된 TRAE로서 호중구 감소증, 피로 및 혈소판 수 감소가 있다(표 5).

[0370] 참여자 46명 중 39명(84.8%)이 화합물 A-치료 관련 TEAE를 보고하였다(표 6). 환자의 10% 이상(모든 투여량)에서 관찰된 가장 흔한 화합물 A 치료 관련 TEAE는 피로(47.8%), 호중구 감소증(28.3%), 변비(21.7%), 심전도 QT 연장(19.6%), 설사(17.4%), 안면 홍조(15.2%), 관절염(13%), 메스꺼움(13%), 혈소판 수 감소(13%), 탈모증

(10.9%)을 포함한다. 호중구 감소증은 가장 흔한 3등급 또는 4등급 TRAE였고, 각각 참여자의 47.6%(3등급) 및 38.1%(4등급)에서 발생했다.

[0371] 모든 투여량의 화합물 A 및 125 mg 팔보시클립으로 치료한 환자의 10% 이상에서 관찰된 가장 흔한 팔보시클립 치료 관련 TEAE는 모든 환자에서의 호중구 감소증(100%), 피로(60.9%), 혈소판 수 감소(45.7%), 빈혈(34.8%), 및 백혈구 수 감소(26.1%), 변비(17.4%), 설사(17.4%), 및 메스꺼움(17.4%)을 포함한다.

[0372] 사망은 46명의 참여자 중 총 5명(10.9%)에서 보고되었다. 이들 중 3명(6.5%)은 연구 중인 질환 또는 이의 합병증과 관련이 있는 것으로 밝혀졌고, 나머지 2명(4.3%)의 사망은 "기타"와 관련이 있는 것으로 보고되었다.

[0373] 4명의 환자(8.7%)가 화합물 A 및 팔보시클립 둘 다의 중단으로 이어진 TEAE를 경험하였다:

[0374] · 200 mg의 화합물 A + 125 mg의 팔보시클립 QD를 투여한 1명의 환자는 연구원에 의해 화합물 A 및 팔보시클립 둘 모두와 관련이 있는 것으로 간주되는 1등급 체중 감소를 경험하였다.

[0375] · 200 mg의 화합물 A + 125 mg의 팔보시클립 QD를 투여한 1명의 환자는 화합물 A 또는 팔보시클립과 관련이 없는 것으로 간주되는 1등급 기침을 경험하였다. 환자는 연구에서 제외되었고 중단 사유는 피험자 철회였다.

[0376] · 200 mg의 화합물 A + 125 mg의 팔보시클립 QD를 투여한 1명의 환자는 화합물 A 또는 팔보시클립과 관련이 없는 것으로 간주되는 1등급 어지러움을 경험하였다.

[0377] · 500 mg의 화합물 A + 125 mg의 팔보시클립 QD를 투여한 1명의 환자는 3등급 피로를 경험하였는데, 이는 화합물 A와 관련이 없는 것으로 간주되었고 연구원에 의해 팔보시클립과 관련이 있는 것으로 간주되었다. 환자는 연구에서 제외되었고 중단 사유는 피험자 철회였다.

[0378] 4명의 환자(8.7%)가 팔보시클립 중단으로 이어진 TEAE만을 경험하였다:

[0379] · 200 mg의 화합물 A + 125 mg의 팔보시클립 QD를 투여한 1명의 환자는 연구원에 의해 화합물 A 및 팔보시클립 둘 모두와 관련 가능성이 있는 것으로 간주된 4등급 호중구 수 감소를 경험하였다.

[0380] · 200 mg의 화합물 A + 125 mg의 팔보시클립 QD를 투여한 1명의 환자는 화합물 A 또는 팔보시클립과 관련이 없는 것으로 간주되는 3등급 뇌혈관 사고를 경험했다.

[0381] · 500 mg 화합물 A + 125 mg 팔보시클립 QD를 투여한 1명의 환자는 연구원에 의해서만 팔보시클립과 관련이 있는 것으로 간주된 4등급 호중구 수 감소를 경험하였다.

[0382] · 500 mg 화합물 A + 125 mg 팔보시클립 QD를 투여한 1명의 환자는 연구원에 의해서만 팔보시클립과 관련이 있는 것으로 간주된 3등급 호중구 수 감소를 경험하였다.

표 5. 대표 용어별 10% 이상의 화합물 A 또는 팔보시클립 치료 관련 이상 사례(파트 C)-모든 치료된 분석 설정(ARV-471-mBC-101)

AE 대표 용어[n (%)]	180 mg + 팔보 (N=2)	200 mg + 팔보 (N=21)	400 mg + 팔보 (N=3)	500 mg + 팔보 (N=20)	합계 (N=46)
임의의 화합물 A 또는 팔보시클립 치료 관련 이상 사례	2(100)	21(100)	3(100)	20(100)	46(100)
호중구 감소증	2(100)	21(100)	3(100)	20(100)	46(100)
피로	2(100)	13(61.9)	1(33.3)	12(60.0)	28(60.9)
혈소판 수 감소	0	11(52.4)	2(66.7)	10(50.0)	23(50.0)
빈혈증	0	7(33.3)	2(66.7)	7(35.0)	16(34.8)
백혈구 수 감소	0	5(23.8)	2(66.7)	5(25.0)	12(26.1)
변비	0	5(23.8)	0	6(30.0)	11(23.9)
심전도 QT 연장	0	4(19.0)	0	6(30.0)	10(21.7)
설사	1(50.0)	2(9.5)	1(33.3)	4(20.0)	8(17.4)
메스꺼움	1(50.0)	2(9.5)	0	5(25.0)	8(17.4)
안면 홍조	0	2(9.5)	2(66.7)	3(15.0)	7(15.2)
탈모증	1(50.0)	2(9.5)	0	3(15.0)	6(13.0)
관절통	0	3(14.3)	0	3(15.0)	6(13.0)
식욕 저하	0	1(4.8)	1(33.3)	3(15.0)	5(10.9)
구토	0	3(14.3)	0	2(10.0)	5(10.9)

참고: 이상 사례는 SNP 버전 22.0을 사용하여 코드화하였다.

데이터 마감일: 06JUN2023

출처: BDM TAE03C: 대표 용어별 10% 이상의 화합물 A 또는 팔보시클립 치료 관련 이상 사례(파트 C)-모든 치료 분석 설정

[0383]

표 6. 대표 용어별 환자의 10% 이상에서의 화합물 A 치료 관련 이상 사례(파트 C)-모든 치료된 분석 설정(ARV-471-mBC-101)

AE 대표 용어[n (%)]	180 mg + 팔보 (N=2)	200 mg + 팔보 (N=21)	400 mg + 팔보 (N=3)	500 mg + 팔보 (N=20)	합계 (N=46)
임의의 화합물 A 치료 관련 이상 사례	2(100)	17(81.0)	3(100)	17(85.0)	39(84.8)
피로	2(100)	10(47.6)	1(33.3)	9(45.0)	22(47.8)
호중구 감소증	2(100)	4(19.0)	1(33.3)	6(30.0)	13(28.3)
변비	0	5(23.8)	0	5(25.0)	10(21.7)
심전도 QT 연장	0	3(14.3)	0	6(30.0)	9(19.6)
설사	1(50.0)	2(9.5)	1(33.3)	4(20.0)	8(17.4)
안면 홍조	0	2(9.5)	2(66.7)	3(15.0)	7(15.2)
관절통	0	3(14.3)	0	3(15.0)	6(13.0)
메스꺼움	1(50.0)	2(9.5)	0	3(15.0)	6(13.0)
혈소판 수 감소	0	3(14.3)	1(33.3)	2(10.0)	6(13.0)
탈모증	1(50.0)	1(4.8)	0	3(15.0)	5(10.9)

참고: 이상 사례는 SNP 버전 22.0을 사용하여 코드화하였다.

데이터 마감일: 06JUN2023

출처: BDM TAE03C1: 대표 용어별 10% 이상의 화합물 A 치료 관련 이상 사례(파트 C)-모든 치료된 분석 설정

[0384]

[0385] **등가물**

[0386] 당업자는 본원에 특정적으로 기술된 특정 실시예에 대한 많은 등가물을 통상적인 실험을 사용하여 인지하거나

확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 다음의 청구항의 범위에 포함되는 것으로 의도된다.

[0387] 본 개시의 방법은 소정의 바람직한 실시예를 참조하여 본원에서 설명되었다. 그러나, 이에 대한 특정 변형은 본 명세서에 기재된 개시 내용에 기초하여 당업자에게 명백할 것이기 때문에, 본 개시가 이에 한정되는 것으로 간주되어서는 안 된다.

[0388] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명에 속하는 당업자에 의해 널리 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 본 명세서 및 청구범위에서, 단수 형태는 문맥상 달리 명시되지 않는 한 복수형도 포함한다.

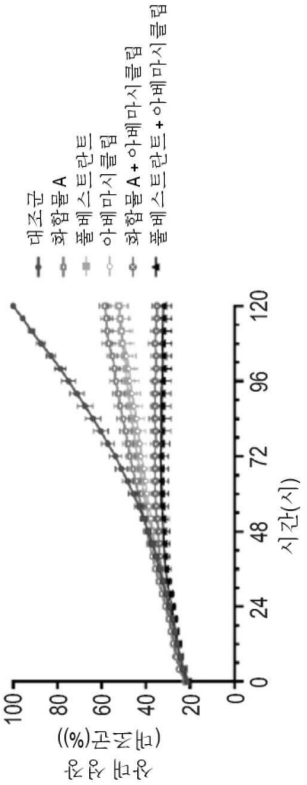
[0389] 본 개시의 설명 중 적어도 일부는 본 개시의 명확한 이해와 관련된 요소에 초점을 맞추기 위해 단순화되었으며, 명확성을 위해, 당업자가 이해할 수 있는 다른 요소는 생략되었으나, 이 또한 본 개시의 일부를 포함할 수 있음을 이해할 것이다. 그러나, 이러한 요소는 당 기술분야에 잘 알려져 있고, 이들이 반드시 본 개시의 더 나은 이해를 용이하게 하지 않기 때문에, 이러한 요소의 설명은 본원에서 제공되지 않는다.

[0390] 또한, 방법이 본원에 기재된 단계들의 특정 순서에 의존하지 않는 한, 청구범위에 인용된 단계들의 특정 순서는 그 청구범위에 대한 제한으로 해석되어서는 안된다.

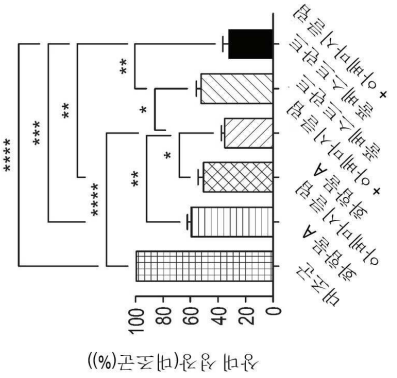
[0391] 본원에 인용된 모든 특허, 특허 출원, 참조 및 간행물은 그 전체가 기술된 것처럼 완전히 그리고 완전한 참조로서 통합된다. 이러한 문헌은 본 개시에 대한 선행 기술로 인정되지 않는다.

도면

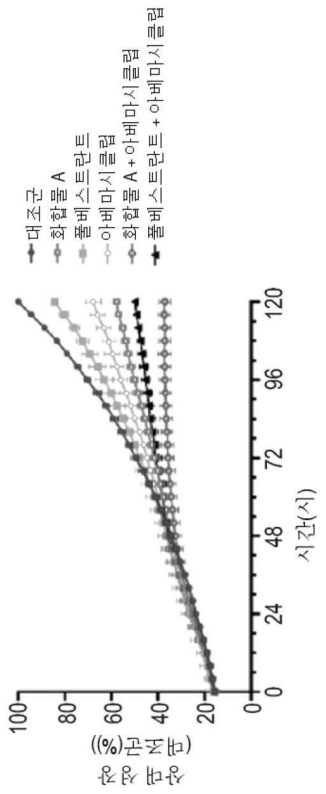
도면1a



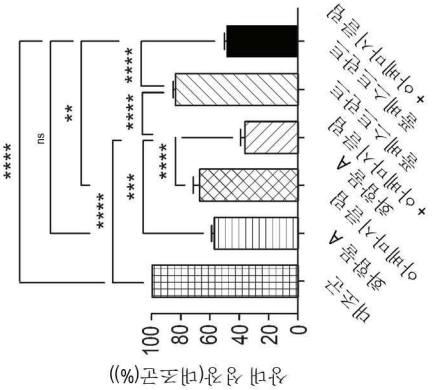
도면1b



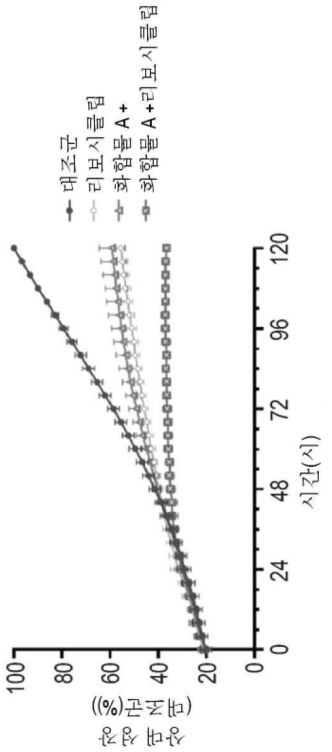
도면1c



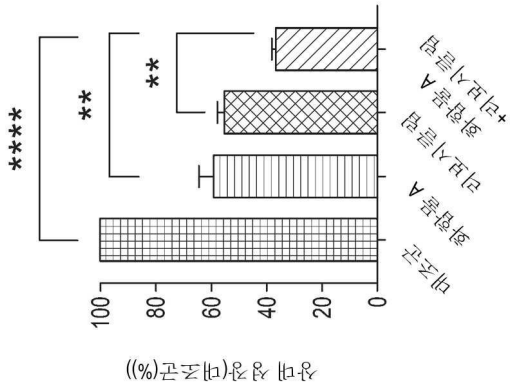
도면1d



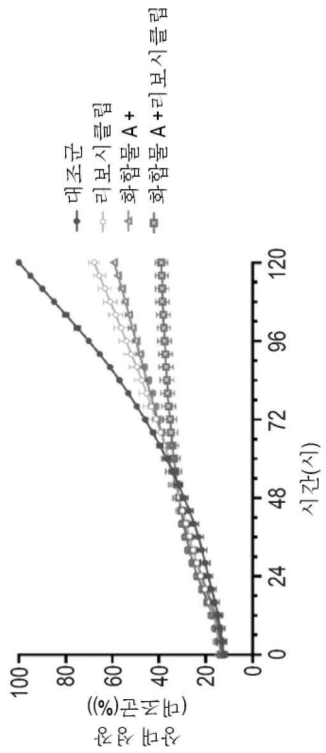
도면1e


대조군
리보시클립
화합물 A +
화합물 A +리보시클립
0
24
48
72
96
120
시간(시)
0
20
40
60
80
100
상대 성장
(대조군(%))

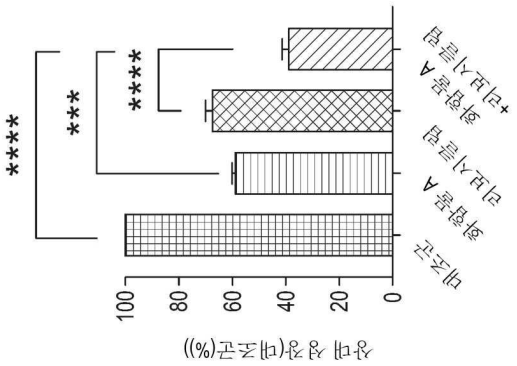
도면1f


****
**
**
대조군
화합물 A
리보시클립
화합물 A
+리보시클립
0
20
40
60
80
100
상대 성장(대조군(%))

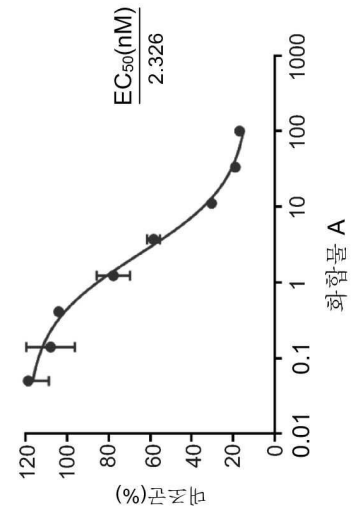
도면1g


대조군
리보시클립
화합물 A+
화합물 A+리보시클립
0
24
48
72
96
120
시간(시)
0
20
40
60
80
100
상대 성장
(대조군(%))

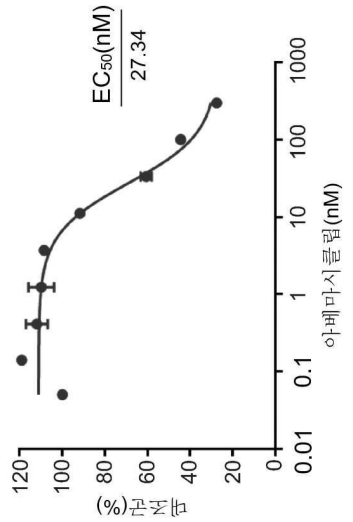
도면1h


****
***
****
대조군
화합물 A
리보시클립
화합물 A+리보시클립
0
20
40
60
80
100
상대 성장(대조군(%))

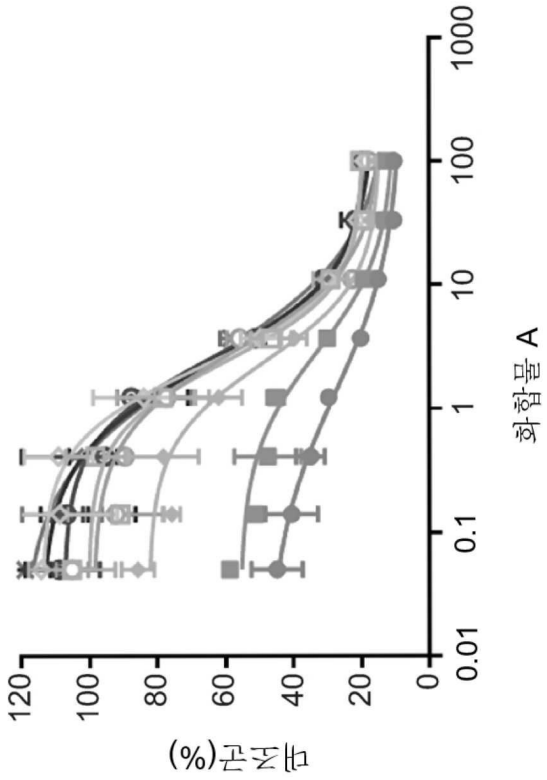
도면2a


EC50(nM)
2.326
화합물 A
0.01
0.1
1
10
100
1000
0
20
40
60
80
100
120
대조군(%)

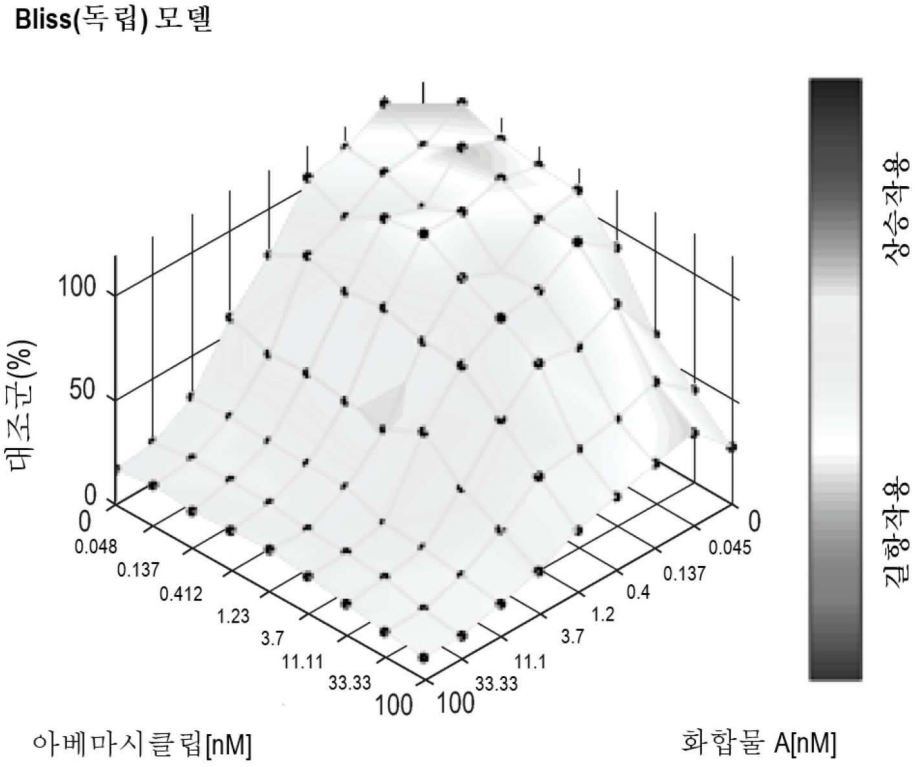
도면2b


EC50(nM)
27.34
아베마시클립(nM)
0.01
0.1
1
10
100
1000
0
20
40
60
80
100
120
대조군(%)

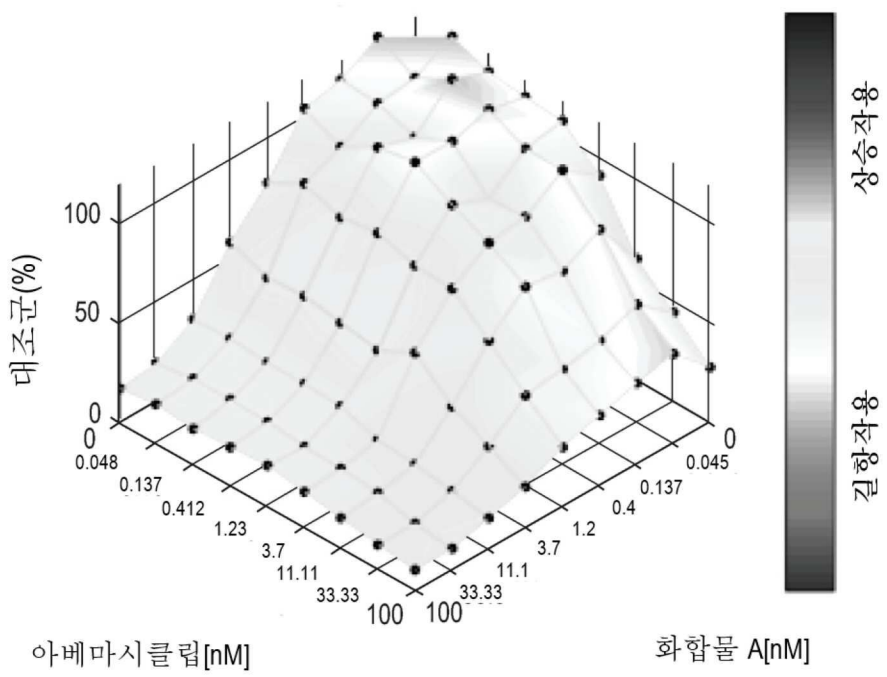
도면2c


대조군(%)
120
100
80
60
40
20
0
화합물 A
0.01
0.1
1
10
100
1000

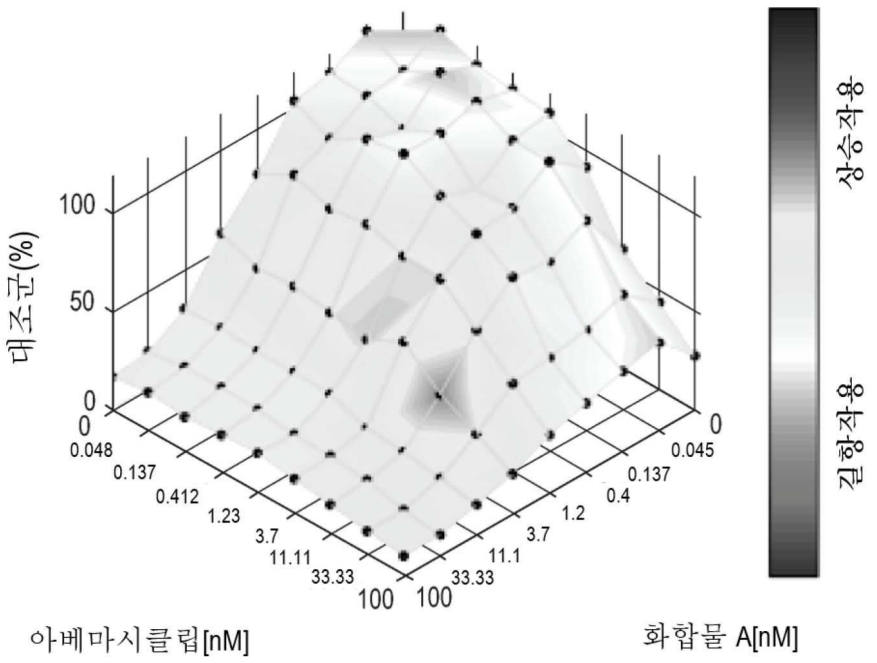
도면2d


Bliss(독립) 모델
대조군(%)
100
50
0
0
0.048
0.137
0.412
1.23
3.7
11.11
33.33
100
아베마시클립[nM]
0
0.045
0.137
0.4
1.2
3.7
11.1
33.33
100
화합물 A[nM]
상승작용
길항작용

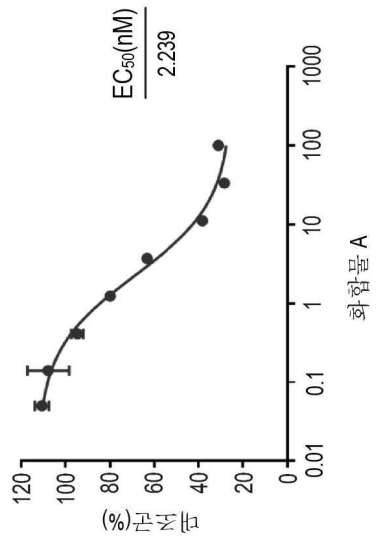
도면2e


Loewe(부가) 모델
대조군(%)
100
50
0
0
0.048
0.137
0.412
1.23
3.7
11.11
33.33
100
100
33.33
11.1
3.7
1.2
0.4
0.137
0.045
0
상승작용
길항작용
아베마시클립[nM]
화합물 A[nM]

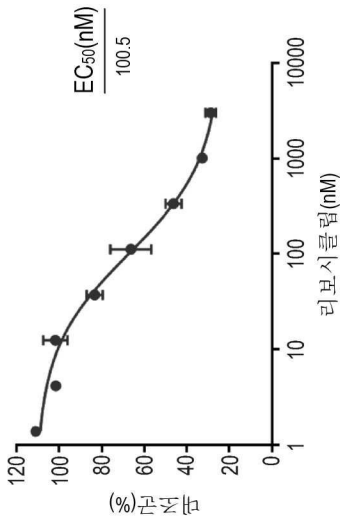
도면2f


최고 단일 제제(HSA) 모델
대조군(%)
100
50
0
0
0.048
0.137
0.412
1.23
3.7
11.11
33.33
100
100
33.33
11.1
3.7
1.2
0.4
0.137
0.045
0
상승작용
길항작용
아베마시클립[nM]
화합물 A[nM]

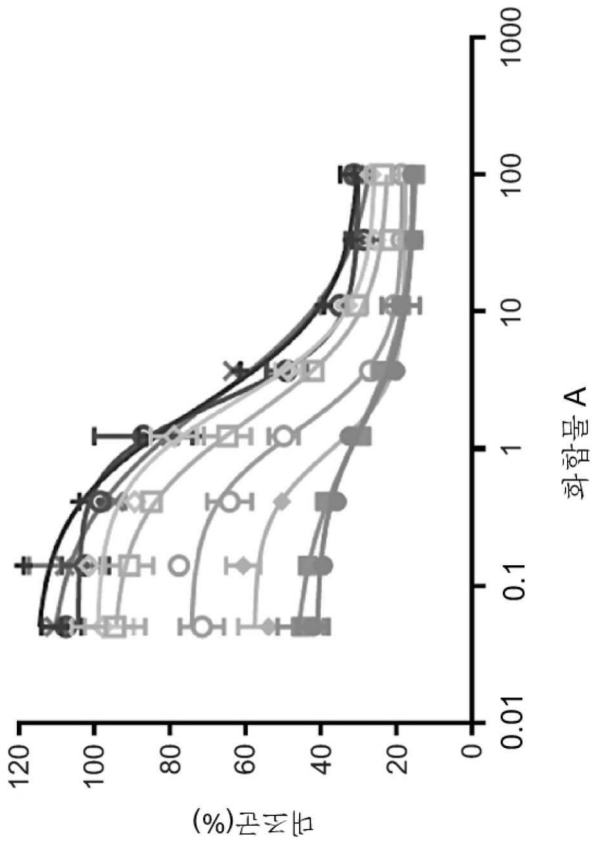
도면2g


EC50(nM)
2.239
0
20
40
60
80
100
120
0.01
0.1
1
10
100
1000
화합물 A
면역군(%)

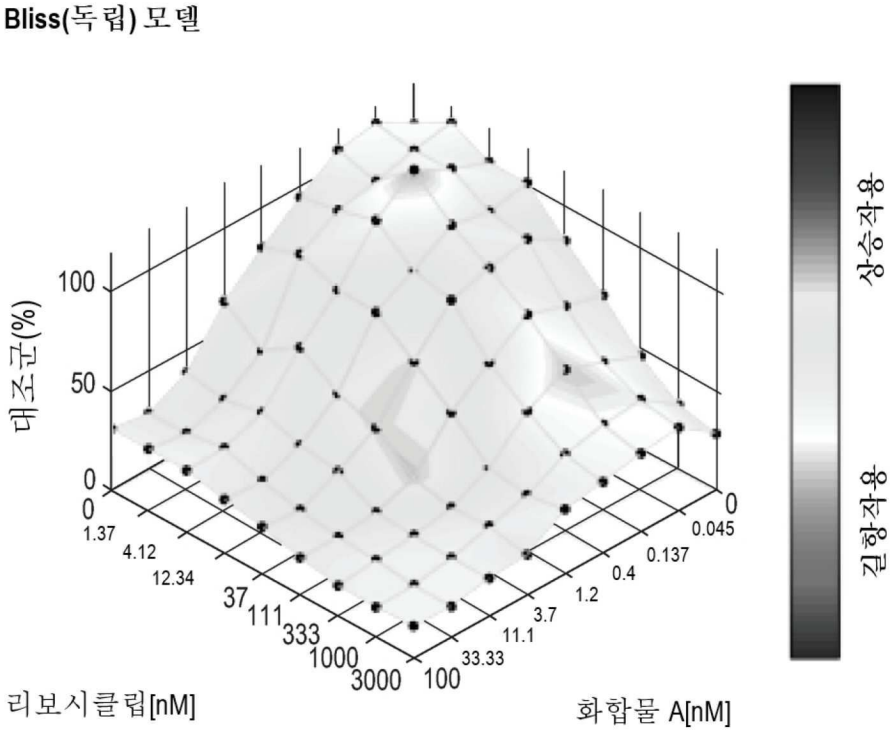
도면2h


EC50(nM)
100.5
0
20
40
60
80
100
120
1
10
100
1000
10000
리보시클립(nM)
면역군(%)

도면2i

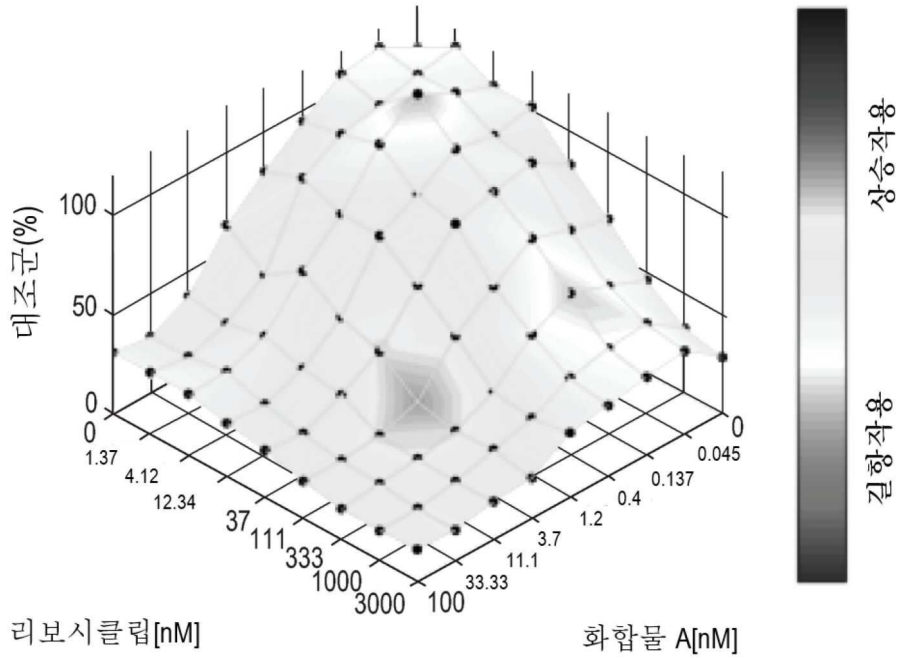

대조군(%)
120
100
80
60
40
20
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
화합물 A

도면2j


Bliss(독립) 모델
대조군(%)
100
50
0
0
1.37
4.12
12.34
37
111
333
1000
3000
리보시클립[nM]
0
100
33.33
11.1
3.7
1.2
0.4
0.137
0.045
0
화합물 A[nM]
상승작용
길항작용

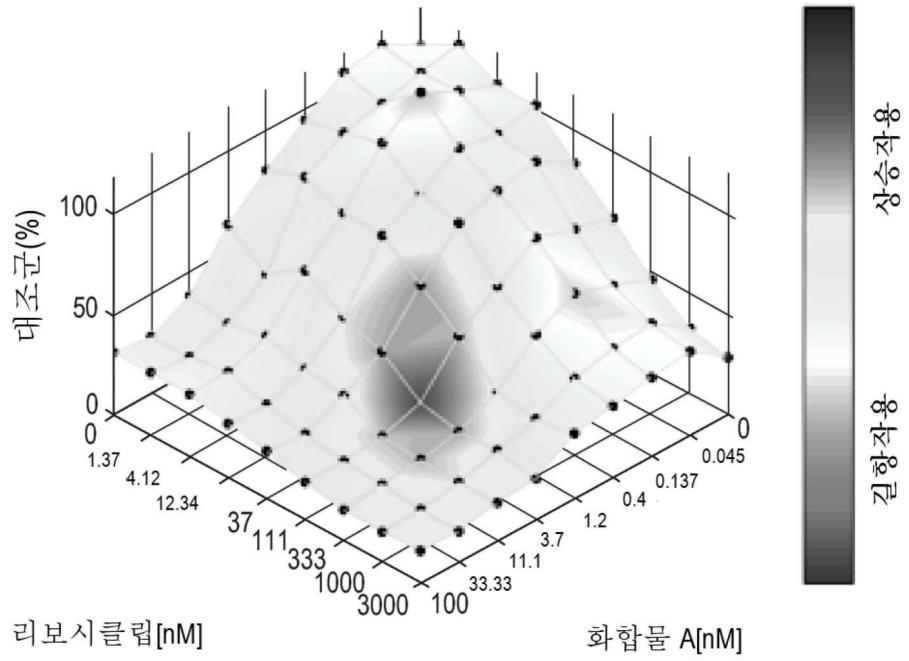
도면2k

Loewe(부가) 모델

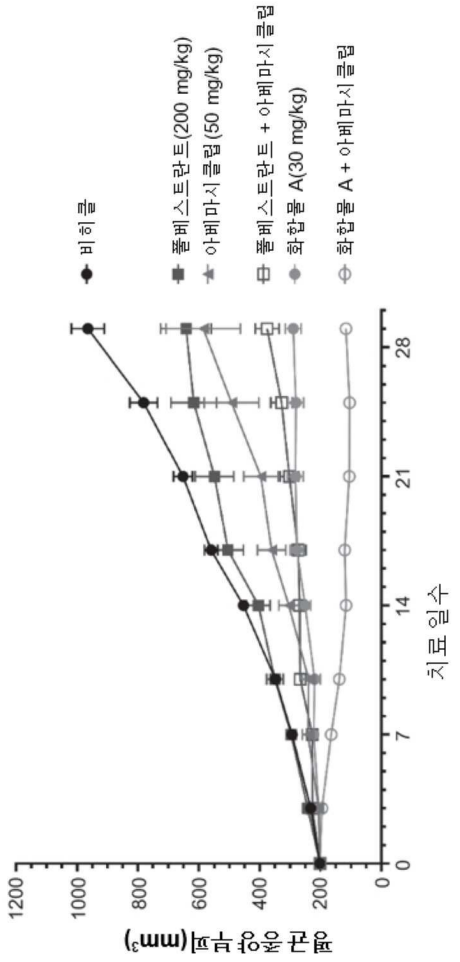


도면21

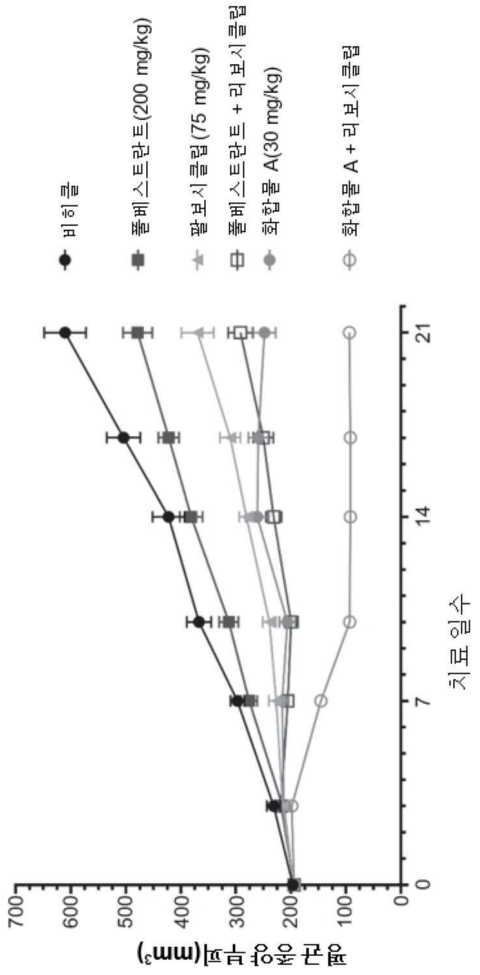
최고 단일 제제(HSA) 모델



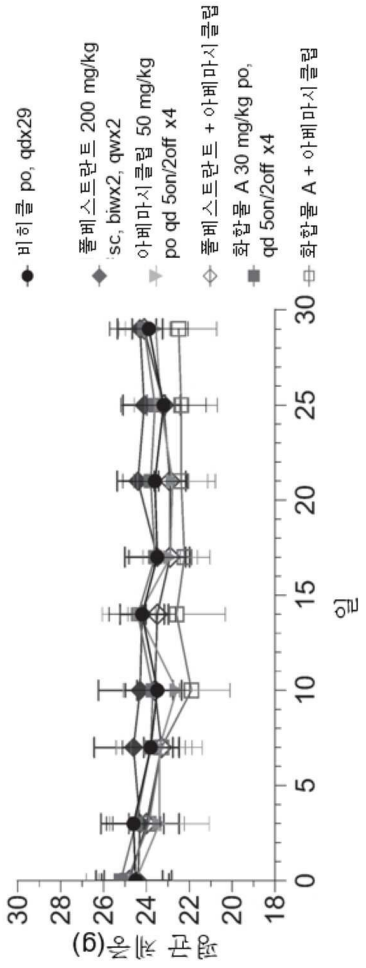
도면3a


비히클
폴베스트란트(200 mg/kg)
아베마시클립 (50 mg/kg)
폴베스트란트 + 아베마시클립
화합물 A(30 mg/kg)
화합물 A + 아베마시클립
평균 종양 부피(mm³)
1200
1000
800
600
400
200
0
0
7
14
21
28
치료 일수

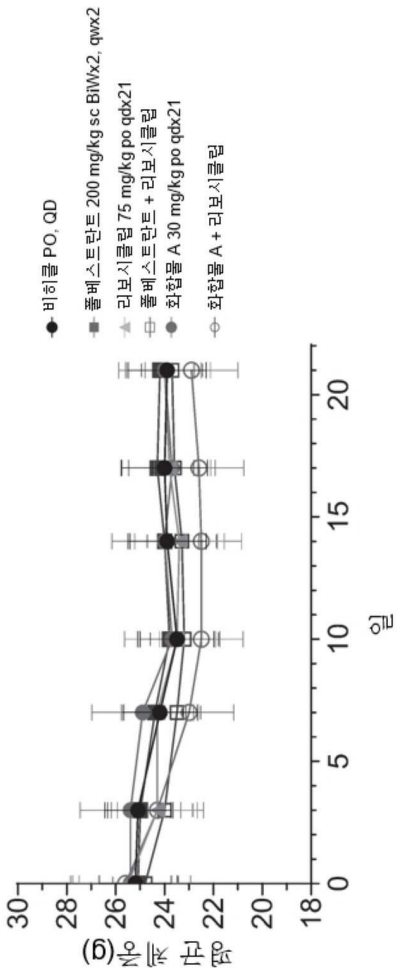
도면3b


비히클
폴베스트란트(200 mg/kg)
팔보시클립(75 mg/kg)
폴베스트란트 + 리보시클립
화합물 A(30 mg/kg)
화합물 A + 리보시클립
평균 종양 부피(mm³)
0
100
200
300
400
500
600
700
0
7
14
21
치료 일수

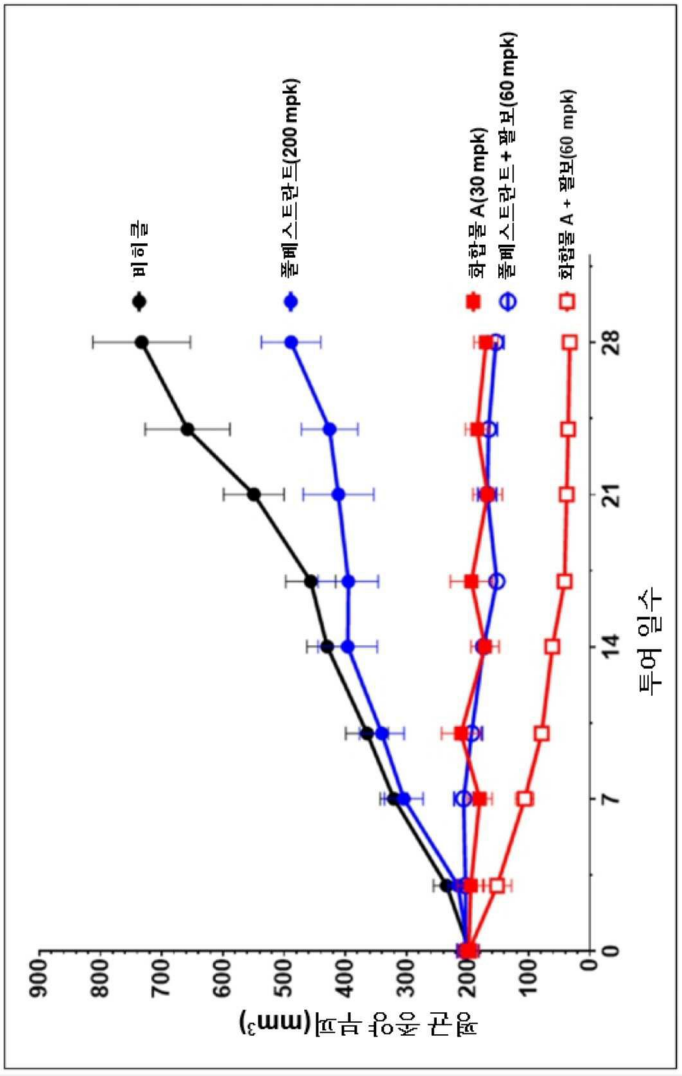
도면4a


비히클 po, qdx29
폴베스트란트 200 mg/kg sc, biwx2, qwx2
아베마시클립 50 mg/kg po qd 5on/2off x4
폴베스트란트 + 아베마시클립
화합물 A 30 mg/kg po, qd 5on/2off x4
화합물 A + 아베마시클립
평균 체중(g)
30
28
26
24
22
20
18
0
5
10
15
20
25
30
일

도면4b


비히클 PO, QD
폴베스트란트 200 mg/kg sc BiWx2, qwx2
리보시클립 75 mg/kg po qdx21
폴베스트란트 + 리보시클립
화합물 A 30 mg/kg po qdx21
화합물 A + 리보시클립
평균 체중(g)
30
28
26
24
22
20
18
0
5
10
15
20
일

도면5


비히클
폴베스트란트(200 mpk)
화합물 A(30 mpk)
폴베스트란트 + 팔보(60 mpk)
화합물 A + 팔보(60 mpk)
평균 종양 부피(mm³)
투여 일수
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
0
7
14
21
28