



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0051145
(43) 공개일자 2024년04월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/519 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 31/517 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7006944
- (22) 출원일자(국제) 2022년07월29일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년02월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2022/074317
- (87) 국제공개번호 WO 2023/010121
국제공개일자 2023년02월02일
- (30) 우선권주장
63/227,237 2021년07월29일 미국(US)

- (71) 출원인
더 보드 오브 리젠츠 오브 더 유니버시티 오브 텍
사스 시스템
미국, 텍사스 78701, 오스틴, 210 웨스트 7 스트
리트
- (72) 발명자
헤이마흐 존 브이.
미국 텍사스주 77030 휴스턴 홀콤 블러바드 유.
티.엠.디. 앤더슨 캔서 센터
로비쇼 자클린 피.
미국 텍사스주 77030 휴스턴 홀콤 블러바드 유.
티.엠.디. 앤더슨 캔서 센터
- (74) 대리인
장훈

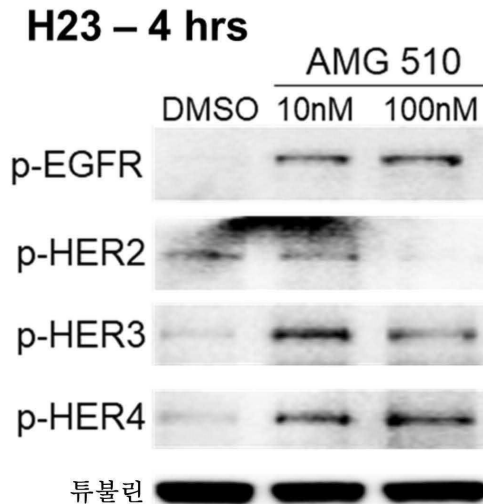
전체 청구항 수 : 총 53 항

(54) 발명의 명칭 KRAS 돌연변이 암의 치료를 위한 방법 및 조성물

(57) 요약

본원 개시내용은 KRAS 돌연변이체 암의 치료 방법 및 조성물에 관한 것이다. 본원 개시내용의 양상은 KRAS 돌연 변이체 비-소세포 폐암을 포함하는 KRAS 돌연변이체 암의 치료 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 KRAS 억제제(예 를 들어, 소토라십, 아다그라십) 및 포지오티닙을 투여함을 포함한다. 또한 KRAS 억제제(예를 들어, 소토라십, 아다그라십)와 포지오티닙을 포함하는 약제학적 조성물이 기재되어 있다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 35/04 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

명세서

청구범위

청구항 1

대상체에 유효량의 (a) KRAS 억제제 및 (b) 포지오티닙을 투여하는 것을 포함하는, KRAS 돌연변이체 암에 대해 대상체를 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 KRAS 억제제 및 포지오티닙이 실질적으로 동시에 투여되는, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 KRAS 억제제 및 포지오티닙이 순차적으로 투여되는, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 KRAS 억제제가 포지오티닙을 투여하기 전에 투여되는, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 KRAS 억제제가 포지오티닙을 투여함에 이어서 투여되는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 KRAS 억제제가 KRAS^{G12C} 억제제인, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 KRAS^{G12C} 억제제가 소토라십(AMG510)인, 방법.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 KRAS^{G12C} 억제제가 아다그라십(MRTX849)인, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체에서 KRAS^{G12C} 돌연변이를 검출함을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 이전에 암 치료요법으로 치료받은, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 암 치료요법이 화학치료요법을 포함하는, 방법.

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 암 치료요법이 KRAS 억제제를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 13

제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 암 치료요법에 대해 내성인 것으로 결정된, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 이전에 KRAS 억제제로 치료받지 않은, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 KRAS 돌연변이체 암이 KRAS 돌연변이체 비-소세포 폐암인, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 KRAS 돌연변이체 암이 KRAS 돌연변이체 결장직장암인, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 KRAS 돌연변이체 암이 KRAS 돌연변이체 췌장암인, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 포지오티닙이 0.1 mg 내지 50 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 포지오티닙이 1 mg 내지 25 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 포지오티닙이 1 mg 내지 5 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 포지오티닙이 경구로 투여되는, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 KRAS 억제제와 포지오티닙이 수일동안 하루 1회 투여되는, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 KRAS 억제제와 포지오티닙이 수일동안 하루 2회 투여되는, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 추가의 암 치료요법을 상기 대상체에게 투여함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 추가 암 치료요법이 화학치료요법, 방사선치료요법, 면역치료요법 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 26

다음을 포함하는 억제학적 조성물:

- (a) KRAS 억제제;
- (b) 포지오티닙; 및
- (c) 억제학적으로 허용되는 부형제.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 KRAS 억제제가 KRAS^{G12C} 억제제인, 억제학적 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 KRAS^{G12C} 억제제가 소토라십(AMG510)인, 억제학적 조성물.

청구항 29

제27항에 있어서, 상기 KRAS^{G12C} 억제제가 아다그라십(MRTX849)인, 억제학적 조성물.

청구항 30

제26항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 포지오티닙이 0.1 mg 내지 50 mg의 용량으로 존재하는, 억제학적 조성물.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 포지오티닙이 1 mg 내지 25 mg의 용량으로 존재하는, 억제학적 조성물.

청구항 32

제30항에 있어서, 상기 포지오티닙이 1 mg 내지 5 mg의 용량으로 존재하는, 억제학적 조성물.

청구항 33

KRAS^{G12C} 비-소세포 폐암에 대해 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법이 상기 대상체에게 하기의 유효량을 투여함을 포함하는, 방법:

- (a) KRAS^{G12C} 억제제; 및
- (b) 포지오티닙.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 KRAS^{G12C} 억제제 및 포지오티닙이 실질적으로 동시에 투여되는, 방법.

청구항 35

제33항에 있어서, 상기 KRAS^{G12C} 억제제 및 포지오티닙이 순차적으로 투여되는, 방법.

청구항 36

제33항에 있어서, 상기 KRAS^{G12C} 억제제가 포지오티닙을 투여하기 전에 투여되는, 방법.

청구항 37

제33항에 있어서, 상기 KRAS^{G12C} 억제제가 포지오티닙을 투여함에 이어서 투여되는, 방법.

청구항 38

제33항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 KRAS^{G12C} 억제제가 소토라십인, 방법.

청구항 39

제33항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 KRAS^{G12C} 억제제가 아다그라십인, 방법.

청구항 40

제33항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 이전에 암 치료요법으로 치료받은, 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 암 치료요법이 화학치료요법을 포함하는, 방법.

청구항 42

제40항에 있어서, 상기 암 치료요법이 KRAS^{G12C} 억제제를 포함하는, 방법.

청구항 43

제40항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 암 치료요법에 대해 내성인 것으로 결정된, 방법.

청구항 44

제33항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 이전에 소토라십 또는 아다그라십으로 치료받지 않은, 방법.

청구항 45

제33항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 포지오티닙이 0.1 mg 내지 50 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 포지오티닙이 1 mg 내지 25 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 47

제45항에 있어서, 상기 포지오티닙이 1 mg 내지 5 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 48

제33항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 포지오티닙이 경구로 투여되는, 방법.

청구항 49

제33항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 KRAS^{G12C} 억제제와 포지오티닙이 수일동안 하루 1회 투여되는, 방법.

청구항 50

제33항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 KRAS^{G12C} 억제제와 포지오티닙이 수일동안 하루 2회 투여되는, 방법.

청구항 51

제33항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 추가의 암 치료요법을 상기 대상체에게 투여함을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 추가 암 치료요법이 화학치료요법, 방사선치료요법, 면역치료요법 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 53

KRAS^{G12C} 비-소세포 폐암에 대해 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법이 상기 대상체에게 수일동안 하루 2회 하기의 유효량을 투여함을 포함하는, 방법:

(a) KRAS^{G12C} 억제제; 및

(b) 1 mg 내지 5 mg의 용량의 포지오티닙.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] [0001] 본 출원은 2021년 7월 29일자로 출원된 미국 가특허 출원 63/227,237에 대한 우선권을 주장하고, 이의 전문이 본원에 참조로 인용된다.

배경 기술

[0003] I. 기술 분야

[0004] [0002] 본 발명의 양상은 적어도 암 생물학 및 의학 분야에 관한 것이다.

[0005] II. 발명의 배경

[0006] [0003] 새로운 KRAS^{G12C} 억제제(예를 들어, 소토라십, 아다그라십)를 연구한 초기 보고에 따르면 KRAS^{G12C} 억제 후 수 시간 내에 KRAS 돌연변이체 세포가 EGFR 및 HER4 리간드인 HB-EGF를 상향 조절하고, HB-EGF 상향 조절은 활성 KRAS^{G12C} 단백질의 합성에 반응하여 세포 성장을 재활성화시키는 것으로 나타났다. 별도의 연구에서, KRAS 돌연변이체 폐암의 전임상 모델에서 EGFR의 억제는 KRAS 매개 종양형성의 일시적인 약화를 초래하였다. 그러나 ErbB2(HER2), ErbB3(HER3), 및 ErbB4(HER4)를 포함한 다른 ErbB 계열의 구성원의 상향조절은 항종양 효과를 약화시키는 다운스트림 신호전달을 회복시켰다. 따라서 KRAS^{G12C} 억제제에 대한 적용은 치료 효능을 제한한다.

[0007] [0004] KRAS 돌연변이체 암 환자의 치료 개선을 위해 KRAS^{G12C} 억제제를 포함한 KRAS 억제제의 제한된 효능을 극복하기 위한 방법 및 조성물이 필요하다.

발명의 내용

[0008] 발명의 개요

[0009] [0005] 본원 개시내용의 양상은 KRAS 돌연변이체 암 치료를 위한 개선된 방법 및 조성물을 제공함으로써 암 의학 분야의 특정 요구를 해결한다. 따라서, 본원에서는, 일부 양상에서, 대상체에 KRAS 억제제 및 포지오티닙을 투여하는 것을 포함하는, KRAS 돌연변이체 암에 대한 대상체 치료 방법을 제공한다. 또한 KRAS 억제제와 포지오티닙을 포함하는 약제학적 조성물도 기재되어 있다. 일부 구현예에서, KRAS 억제제는 소토라십 또는 아다그라십과 같은 KRAS^{G12C} 억제제이다.

[0010] [0006] 본원 개시내용의 구현예는 KRAS 돌연변이체 암에 대한 대상체 치료 방법, KRAS^{G12C} 돌연변이체 암에 대한 대상체 치료 방법, KRAS^{G12C} 비-소세포폐암에 대한 대상체 치료 방법, KRAS^{G12C} 돌연변이 검출 방법, KRAS 돌연변이체 암을 갖는 대상체의 진단 방법 및 KRAS 억제제와 포지오티닙을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. 본원 개시내용의 방법은 하기의 단계 중 적어도 1, 2, 3개 이상을 포함할 수 있다: KRAS 억제제를 투여하는 단계, KRAS^{G12C} 억제제를 투여하는 단계, HER2-4 선택적 억제제를 투여하는 단계, 포지오티닙 투여, KRAS^{G12C} 억제제와 포지오티닙을 포함하는 조성물을 투여하는 단계, 대상체에서 KRAS 돌연변이를 검출하는 단계, 대상체에서 KRAS^{G12C} 돌연변이를 검출하는 단계, 대상체를 KRAS 돌연변이체 암으로 진단하는 단계 및 추가 암 치료요법을 투여하는 단계. 전술한 단계 중 하나 이상의 단계는 본원 개시내용의 구현예로부터 배제될 수 있다. 약제학적 조성물은 하기 중 하나 이상을 포함할 수 있다: KRAS 억제제, KRAS^{G12C} 억제제, 소토라십, 약제학적으로 허용되는 소토라십 염, 아다그라십, 약제학적으로 허용되는 아다그라십 염, 포지오티닙, 약제학적으로 허용되는 포지오티닙 염 및 약제학적으로 허용되는 부형제. 전술한 성분 중 임의의 하나 이상의 단계는 본원 개시내용의 구현예로부터 배제될 수 있다.

[0011] [0007] 일부 구현예에서, 본원에서는, 대상체에 유효량의 (a) KRAS 억제제 및 (b) 포지오티닙을 투여하는 것을 포함하는, KRAS 돌연변이체 암에 대한 대상체 치료 방법이 기재된다. 일부 구현예에서, KRAS 억제제와 포지오티

닙은 실질적으로 동시에 투여된다. 일부 구현예에서, KRAS 억제제와 포지오티닙은 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서, KRAS 억제제는 포지오티닙을 투여하기 전에 투여된다. 일부 구현예에서, KRAS 억제제는 포지오티닙을 투여함에 이어서 투여된다. 일부 구현예에서, KRAS 억제제는 KRAS^{G12C} 억제제이다. 일부 구현예에서, KRAS 돌연변이체 암은 KRAS 돌연변이체 비-소세포 폐암이다. 일부 구현예에서, KRAS 돌연변이체 암은 KRAS 돌연변이체 결장직장 암이다. 일부 구현예에서, KRAS 돌연변이체 암은 KRAS 돌연변이체 췌장 암이다.

[0012] [0008] 일부 구현예에서, 본원에서는 또한 대상체에 유효량의 (a) KRAS^{G12C} 억제제; 및 (b) 포지오티닙을 투여하는 것을 포함하는, KRAS^{G12C} 비-소 세포 폐암에 대한 대상체 치료 방법이 기재된다. 일부 구현예에서, KRAS^{G12C} 억제제와 포지오티닙은 실질적으로 동시에 투여된다. 일부 구현예에서, KRAS^{G12C} 억제제와 포지오티닙은 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서, KRAS^{G12C} 억제제는 포지오티닙을 투여하기 전에 투여된다. 일부 구현예에서, KRAS^{G12C} 억제제는 포지오티닙을 투여함에 이어서 투여된다.

[0013] [0009] 일부 구현예에서, 상기 방법은 대상체에서 KRAS^{G12C} 돌연변이를 검출하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, KRAS^{G12C} 억제제는 소토라십 (AMG 510)이다. 일부 구현예에서, KRAS^{G12C} 억제제는 아다그라십 (MRTX849)이다. 일부 구현예에서, 대상체는 이전에 암 치료요법으로 치료받았다. 일부 구현예에서, 암 치료요법은 화학치료요법을 포함하였다. 일부 구현예에서, 암 치료요법은 KRAS 억제제를 포함하였다. 일부 구현예에서, 대상체는 암 치료요법에 내성인 것으로 결정되었다. 일부 구현예에서, 대상체는 이전에 KRAS 억제제로 치료받지 않았다. 일부 구현예에서, 포지오티닙은 0.1 mg 내지 50 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 포지오티닙은 적어도, 최대, 약 또는 정확하게 0.1. 0.2. 0.3. 0.4. 0.5. 0.6. 0.7. 0.8. 0.9. 1.0. 1.1. 1.2. 1.3. 1.4. 1.5. 1.6. 1.7. 1.8. 1.9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100 mg, 또는 거기에서 유래할 수 있는 임의의 범위 또는 값의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 포지오티닙은 1 mg 내지 25 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 포지오티닙은 1 mg 내지 5 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 포지오티닙은 경구로 투여된다. 일부 구현예에서, KRAS 억제제 및 포지오티닙은 수일 동안 하루 적어도, 최대, 또는 정확히 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 7회 투여된다. 일부 구현예에서, KRAS 억제제 및 포지오티닙은 적어도, 최대, 또는 정확하게 수주 동안 주당 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21회 투여된다. 일부 구현예에서, KRAS 억제제와 포지오티닙은 수일동안 하루 1회 투여된다. 일부 구현예에서, KRAS 억제제와 포지오티닙은 수일동안 하루 2회 투여된다. 일부 구현예에서, 방법은 추가로 대상체에게 추가의 암 치료요법을 투여함을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 추가 암 치료요법은 화학치료요법, 방사선치료요법, 면역치료요법 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0014] [0010] 또한, 일부 구현예에서, 본원에서는 (a) KRAS 억제제, (b) 포지오티닙 및 (c) 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 기재한다. 일부 구현예에서, KRAS 억제제는 KRAS^{G12C} 억제제이다. 일부 구현예에서, KRAS^{G12C} 억제제는 소토라십 (AMG 510)이다. 일부 구현예에서, KRAS^{G12C} 억제제는 아다그라십 (MRTX849)이다. 일부 구현예에서, 포지오티닙은 0.1 mg 내지 50 mg의 용량이다. 일부 구현예에서, 포지오티닙은 적어도, 최대, 약 또는 정확하게 0.1. 0.2. 0.3. 0.4. 0.5. 0.6. 0.7. 0.8. 0.9. 1.0. 1.1. 1.2. 1.3. 1.4. 1.5. 1.6. 1.7. 1.8. 1.9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100 mg, 또는 거기에서 유래할 수 있는 임의의 범위 또는 값의 용량이다. 일부 구현예에서, 포지오티닙은 1 mg 내지 25 mg의 용량이다. 일부 구현예에서, 포지오티닙은 1 mg 내지 5 mg의 용량이다.

[0015] [0011] 추가로, 일부 구현예에서, 본원에서는 대상체에 유효량의 (a) KRAS^{G12C} 억제제; 및 (b) 포지오티닙을 1 mg 내지 5 mg의 용량으로 수일동안 하루 2회 투여하는 것을 포함하는, KRAS^{G12C} 비-소 세포 폐암에 대한 대상체 치료 방법이 기재된다. 일부 구현예에서, 포지오티닙은 적어도, 최대, 약 또는 정확하게 0.1. 0.2. 0.3. 0.4. 0.5. 0.6. 0.7. 0.8. 0.9. 1.0. 1.1. 1.2. 1.3. 1.4. 1.5. 1.6. 1.7. 1.8. 1.9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,

11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100 mg, 또는 거기에서 유래할 수 있는 임의 범위 또는 값의 용량이다.

- [0016] [0012] 본원 전반에 걸쳐, "약"이라는 용어는 값이 측정 또는 정량 방법에 대한 고유한 오차 변동을 포함함을 지적하기 위해 사용된다.
- [0017] [0013] 용어 "포함하는" 과 연계하여 사용되는 경우, 용어 "a" 또는 "an" 의 사용은 "하나" 를 의미할 수 있으나 이것은 또한 "하나 이상", "적어도 하나" 및 "하나 초과" 의 의미와 일치한다.
- [0018] [0014] 용어 "및/또는" "및" 또는 "또는" 을 의미한다. 설명하기 위해, A, B, 및/또는 C는 다음을 포함한다: A 단독, B 단독, C 단독, A와 B의 조합, A와 C의 조합, B와 C의 조합, 또는 A, B, C의 조합. 즉, "및/또는"은 포괄적 또는으로 작동한다.
- [0019] [0015] 용어 "포함하는" (및 예를 들어, "포함한다(comprise)" 및 "포함한다(comprises)" 를 포함하는 임의의 형태), "갖는" (및 "갖는다(have)" 및 갖는다(has)" 와 같은 갖는의 임의의 형태), "포함하는(including)" (및 "포함한다(includes)" 및 "포함한다(include)" 와 같은 포함하는의 임의의 형태) 또는 "함유하는" (및 "함유한다(contains)" 및 "함유한다(contain)" 와 같은 함유하는 임의의 형태)는 포괄적이거나 말단 개방형이고 추가의, 인용되지 않는 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않는다.
- [0020] [0016] 이들의 사용을 위한 조성물 및 방법은 본원 명세서 전반에 걸쳐 기재된 임의의 성분 또는 단계를 "포함한다", "로 필수적으로 이루어진다", 또는 "로 이루어진다" 일 수 있다. 본원에 기재된 임의의 성분 또는 단계로 "필수적으로 이루어진" 조성물 및 방법은 청구 범위를 청구된 발명의 기본적인이고 신규한 특징에 실질적으로 영향을 미치지 않는 특정 물질 또는 단계로 제한한다.
- [0021] [0017] "개체", "대상체" 및 "환자"는 상호교환적으로 사용되고, 사람 및 비-사람을 지칭할 수 있다.
- [0022] [0018] 치료, 진단 또는 생리학적 목적 또는 효과와 관련하여 임의의 방법은 또한 기재된 치료, 진단, 생리학적 목적 또는 효과를 성취하거나 수행하기 위해 본원에 논의된 임의의 화합물, 조성물 또는 제제의 "용도"와 같은 "용도" 청구항 언어에 기재될 수 있다.
- [0023] [0019] 본 발명의 하나의 구현예와 관련하여 논의된 임의의 제한이 본 발명의 임의의 다른 구현예에 적용될 수 있는 것으로 구체적으로 고려된다. 추가로, 본 발명의 임의의 조성물은 본 발명의 임의의 방법에 사용될 수 있고, 본 발명의 임의의 방법을 사용하여 본 발명의 임의의 조성물을 생성하거나 사용할 수 있다. 실시예에 제시된 구현예의 양상은 또한 상이한 실시예에서 다른 곳 및 본원의 다른 곳, 예를 들어, 발명의 개요, 발명의 상세한 설명, 청구범위 및 도면의 간단한 설명에서 논의된 구현예와 관련하여 수행될 수 있는 구현예이다.
- [0024] [0020] 본 발명의 다른 목적, 특성 및 이점은 하기의 상세한 설명으로부터 자명해질 것이다. 그러나, 상세한 설명 및 본 발명의 특정 구현예를 지적하는 구체적인 실시예는, 상기 상세한 설명으로부터 본 발명의 개념과 범위 내에서 다양한 변화 및 변형을 줄 수 있음이 당업계의 숙련자에게는 명백하기 때문에, 단지 예시로서만 제공하는 것으로 이해되어야만 한다.

도면의 간단한 설명

- [0025] [0021] 하기의 도면은 본 명세서의 일부를 형성하고 본 발명의 특정 양상을 추가로 입증하기 위해 포함된다. 본 발명은 본원에 제공된 특정 구현예의 상세한 설명과 함께 이들 도면 중 하나 이상을 참조로 보다 잘 이해될 수 있다.
- [0022] **도 1a-1c.** **도 1a**는 H23 세포를 표시된 농도의 소토라십(AMG 510) 또는 DMSO 대조군으로 4시간 동안 처리한 웨스턴 블롯 결과를 보여준다. **도 1b**는 H358, H1378, H1792 및 H2030 세포에서 100nM 아파티닙, 100nM 포지오티닙 또는 DMSO 대조군과 조합되는 경우의 소토라십(AMG 510) IC₅₀ 값을 보여준다. **도 1c**는 H358, H1378, H1792 및 H2030 세포에서 100nM 아파티닙, 100nM 포지오티닙 또는 DMSO 대조군과 조합되는 경우의 아다그라십(MRTX849) IC₅₀ 값을 보여준다.
- [0023] **도 2**는 소토라십 또는 아다그라십으로 4시간 동안 처리한 KRAS G12C 돌연변이가 있는 NSCLC 세포주에서

pEGFR 및 pHER2 수준을 보여준다.

[0024] 도 3a-3b. 도 3a는 72시간 동안 아다그라십으로 처리한 HCC44, H2122, H358 NSCLC 세포(모두 KRAS G12C 돌연변이 보유)에서 ERBB 계열 구성원의 인산화를 보여준다. 도 3b는 72시간 동안 소토라십으로 처리한 HCC44, H2122, H358 NSCLC 세포(모두 KRAS G12C 돌연변이 보유)에서 ERBB 계열 구성원의 인산화를 보여준다.

[0025] 도 4a-4b. 도 4a는 EGFR, EGFR/HER2, HER2/HER3, HER2/HER4, HER3/HER4 및 HER4를 발현하는 Ba/F3 세포의 포지오티닙에 대한 민감성을 보여준다. 도 4b는 EGFR, EGFR/HER2, HER2/HER3, HER2/HER4, HER3/HER4 및 HER4를 발현하는 Ba/F3 세포의 아파티닙에 대한 민감성을 보여준다.

[0026] 도 5는 다양한 수용체에 대한 포지오티닙의 선택성을 보여준다.

[0027] 도 6a-6b. 도 6a는 아다그라십과 외인성 EGF 또는 NRG1의 조합 처리에 대한 H358 세포의 내성을 보여준다. 도 6b는 소토라십과 외인성 EGF 또는 NRG1의 조합 처리에 대한 H358 세포의 내성을 보여준다.

[0028] 도 7a-7b. 도 7a는 소토라십 단독 또는 포지오티닙과 조합하여 H23, HCC44, H2122 및 H1792 세포(KRAS G12C 돌연변이를 보유한 NSCLC)를 처리했을 때 상승작용 효과를 보여준다. 도 7b는 아다그라십 단독 또는 포지오티닙과 조합하여 H23, HCC44, H2122 및 H1792 세포(KRAS G12C 돌연변이를 보유한 NSCLC)를 처리했을 때 상승작용 효과를 보여준다.

[0029] 도 8a-8b. 도 8a는 소토라십 단독 또는 아파티닙 또는 포지오티닙과 조합하여 처리한 HCC44, H2122, H358 NSCLC 세포(모두 KRAS G12C 돌연변이 보유)에서 ERBB 계열 구성원의 인산화를 보여준다. 도 8b는 아다그라십 단독 또는 아파티닙 또는 포지오티닙과 조합하여 처리한 HCC44, H2122, H358 NSCLC 세포(모두 KRAS G12C 돌연변이 보유)에서 ERBB 계열 구성원의 인산화를 보여준다.

[0030] 도 9a-9b. 도 9a는 소토라십 처리 단독 또는 포지오티닙(pozi) 또는 아파티닙(afat)과의 조합 처리가 KRAS G12C 돌연변이체 NSCLC의 PDX 모델에서 종양 용적에 미치는 효과를 보여준다. 도 9b는 소토라십 처리 단독 또는 포지오티닙(pozi) 또는 아파티닙(afat)과의 조합 처리가 KRAS G12C 돌연변이체 NSCLC의 PDX 모델에서 진행 부재 생존률에 미치는 효과를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] [0031] 본원 개시내용은, 적어도 부분적으로, EGFR 보다 HER2-4에 대한 선택성을 갖는 본원에 기재된 포지오티닙의 투여가 KRAS 돌연변이체 종양 세포에 대한 KRAS^{G12C} 억제제의 세포독성을 상승적으로 증진시킨다는 놀라운 발견에 기초한다. 따라서, 본원 개시내용의 양상은 KRAS 돌연변이체 암을 갖는 대상체의 치료 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 KRAS 억제제(예를 들어, 소토라십 또는 아다그라십과 같은 KRAS^{G12C} 억제제) 및 포지오티닙의 투여를 포함한다. 또한 KRAS 억제제, 포지오티닙 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 기재된다. 본원 개시내용의 추가 양상 및 구현에는 본원에서 추가로 기재된다.

[0027] I. 치료학적 방법

[0028] [0032] 본원 개시내용의 양상은 하나 이상의 암 치료제의 치료학적 유효량을 포함하는 조성물 및 이를 필요로 하는 대상체 또는 환자에게 그러한 조성물을 투여하는 것에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 암 치료제는 KRAS 억제제 및 포지오티닙을 포함한다.

[0029] [0033] 본원 개시내용의 조성물은 생체내, 시험관내 또는 생체의 투여를 위해 사용될 수 있다. 조성물의 투여 경로는 예를 들어 피내, 피하, 정맥내, 경구, 국부, 국소 및 복막 내 투여일 수 있다.

[0030] [0034] 본원에 제공된 치료요법은 KRAS 억제제 및 포지오티닙과 같은 치료제의 조합 투여를 포함할 수 있다. 치료요법은 당업계에 공지된 임의의 적합한 방식으로 투여될 수 있다. 예를 들어, KRAS 억제제 및 포지오티닙은 순차적으로 (상이한 시점에) 또는 동시에 (대략 동일한 시간에; 또한 “실질적으로 동시에”) 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, KRAS 억제제와 포지오티닙은 별도의 조성물로 투여된다. 일부 구현예에서, KRAS 억제제와 포지오티닙은 동일한 조성물 중에 있다.

[0031] [0035] 일부 구현예에서, KRAS 억제제와 포지오티닙은 실질적으로 동시에 투여된다. 일부 구현예에서, KRAS 억제제와 포지오티닙은 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서, KRAS 억제제, 포지오티닙 및 추가 암 치료요법은 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서, KRAS 억제제는 포지오티닙을 투여하기 전에 투여된다. 일부 구현예에서, KRAS 억제제는 포지오티닙을 투여한 후에 투여된다.

- [0032] [0036] 개시내용의 구현예는 치료학적 조성물을 포함하는 조성물 및 방법에 관한 것이다. 상이한 치료요법은 하나의 조성물로 또는 하나 초과인 조성물, 예를 들어, 2개의 조성물, 3개의 조성물 또는 4개의 조성물로 투여될 수 있다. 다양한 조합의 제제가 사용될 수 있다.
- [0033] [0037] 개시내용의 치료학적 제제는 동일한 투여 경로에 의해 또는 상이한 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 치료학적 제제(예를 들어, KRAS 억제제, 포지오티닙)는 정맥내, 근육내, 피하, 국소적으로, 경구로, 경피로, 복막내로, 안와내로, 이식에 의해, 흡입에 의해, 척수강내로, 심실내로, 또는 비강내로 투여된다. 적당한 투여형은 치료될 질환의 유형, 질환의 중증도 및 과정, 개체의 임상적 조건, 개체의 임상적 병력 및 치료에 대한 반응 및 담당자의 판단을 기준으로 결정될 수 있다. 상이한 치료제는 동일한 투여 경로에 의해 또는 상이한 투여 경로에 의해 투여될 수 있다.
- [0034] [0038] 치료는 다양한 "단위 용량"을 포함할 수 있다. 유닛 용량은 치료학적 조성물의 소정량을 함유하는 것으로 정의된다. 투여될 양 및 특정 경로 및 제형은 임상 분야의 담당자의 결정 기술내에 있다. 정맥내 투여의 경우에, 유닛 용량은 단일 주사로서 투여될 필요가 없지만 일정 세트의 시기 동안 연속 주입을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 유닛 용량은 단일 투여 용량을 포함한다.
- [0035] [0039] 일부 구현예에서, KRAS 억제제는 1 mg/kg 내지 5000 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, KRAS 억제제는 적어도, 최대 또는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 598, 598, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 3900, 4000, 4100, 4200, 4300, 4400, 4500, 4600, 4700, 4800, 4900, 또는 5000 mg/kg, 또는 거기에서 유래할 수 있는 임의의 범위 또는 값의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, KRAS 억제제는 적어도, 최대, 약 또는 정확하게 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.3, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1,

5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 10.5, 11.0, 11.5, 12.0, 12.5, 13.0, 13.5, 14.0, 14.5, 15.0, 15.5, 16.0, 16.5, 17.0, 17.5, 18.0, 18.5, 19.0, 19.5, 20.0, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 또는 150 mg, 또는 거기에서 유래할 수 있는 임의의 범위 또는 값의 용량으로 투여된다.

[0036] [0040] 일부 구현예에서, 포지오티닙의 단일 용량이 투여된다. 일부 구현예에서, 포지오티닙의 다중 용량이 투여된다. 일부 구현예에서, 포지오티닙은 적어도, 최대 또는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 3900, 4000, 4100, 4200, 4300, 4400, 4500, 4600, 4700, 4800, 4900, 또는 5000 mg/kg, 또는 거기에서 유래할 수 있는 임의의 범위 또는 값의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 포지오티닙은 0.1 mg/kg 내지 100 mg/kg 의 용량으로 투여된다.

[0037] [0041] 일부 구현예에서, 포지오티닙은 적어도, 최대, 약 또는 정확하게 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.3, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 10.5, 11.0, 11.5, 12.0, 12.5, 13.0, 13.5, 14.0, 14.5, 15.0, 15.5, 16.0, 16.5,

17.0, 17.5, 18.0, 18.5, 19.0, 19.5, 20.0, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 또는 150 mg, 또는 거기에서 유래할 수 있는 임의의 범위 또는 값의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 포지오티닙은 0.1 mg 내지 50 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 포지오티닙은 1 mg 내지 25 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 포지오티닙은 1 mg 내지 5 mg의 용량으로 투여된다.

[0038] **[0042]** 치료 수 및 유닛 용량 둘다에 따른 투여될 양은 목적하는 치료 효과에 의존한다. 유효량은 특정 효과를 성취하기 위해 필요한 양을 언급하는 것으로 이해된다. 추가로, 상기 용량은 하루 동안, 및/또는 수일, 수주 또는 수개월째 다수의 시점에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 조성물(예를 들어, 포지오티닙 및 KRAS 억제제)은 수일동안 대상체에게 하루 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10회 투여된다. 일부 구현예에서, 포지오티닙 및 KRAS 억제제는 대상체에게 수일동안 하루 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 포지오티닙 및 KRAS 억제제는 대상체에게 수일동안 하루 2회 투여된다. 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 조성물(예를 들어, 포지오티닙 및 KRAS 억제제)은 수일동안 대상체에게 하루 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21회 투여된다.

[0039] **[0043]** 특정 구현예에서, 약제학적 조성물의 유효량은 약 1 μM 내지 150 μM 의 혈액 수준을 제공할 수 있는 양이다. 또 다른 구현예에서, 유효량은 약 4 μM 내지 100 μM ; 또는 약 1 μM 내지 100 μM ; 또는 약 1 μM 내지 50 μM ; 또는 약 1 μM 내지 40 μM ; 또는 약 1 μM 내지 30 μM ; 또는 약 1 μM 내지 20 μM ; 또는 약 1 μM 내지 10 μM ; 또는 약 10 μM 내지 150 μM ; 또는 약 10 μM 내지 100 μM ; 또는 약 10 μM 내지 50 μM ; 또는 약 25 μM 내지 150 μM ; 또는 약 25 μM 내지 100 μM ; 또는 약 25 μM 내지 50 μM ; 또는 약 50 μM 내지 150 μM ; 또는 약 50 μM 내지 100 μM (또는 거기에서 임의의 유래할 수 있는 범위)의 혈액 수준을 제공한다. 다른 구현예에서, 용량은 대상체에게 투여되는 치료학적 제제로부터 비롯되는 제제의 하기의 혈액 수준을 제공할 수 있다: 약, 적어도 약, 또는 최대 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100 μM 또는 거기에서 임의의 유래할 수 있는 범위. 특정 구현예에서, 대상체에게 투여되는 치료학적 제제는 체내에서 대사된 치료학적 제제로 대사되고, 이 경우에, 혈액 수준은 상기 제제의 양을 언급할 수 있다. 대안적으로, 치료학적 제제가 대상체에 의해 대사되지 않는 정도로, 본원에서 논의된 혈액 수준은 대사되지 않은 치료학적 제제를 언급할 수 있다.

[0040] **[0044]** 일부 구현예에서, 포지오티닙은 대상체에게 0.1mg 내지 50mg의 양 또는 거기에서 유래할 수 있는 임의의 범위 또는 값으로 투여된다. 포지오티닙은 하이드로클로라이드 염 형태로 투여할 수 있고, 이는 정제와 같이 경구적으로 투여될 수 있다. 포지오티닙은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25mg 또는 거기에서 유래할 수 있는 임의의 범위 또는 값으로 투여할 수 있다. 용량은 1일 2회, 매일, 격일, 3일마다 또는 매주 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 용량은 하루 2회 투여한다. 용량은 연속적인 스케줄로, 예를 들어, 28일 주기로 투여될 수 있다.

[0041] **[0045]** 치료학적 조성물의 정확한 양은 또한 담당 의사의 판단에 의존하고 각각의 개체에 고유하다. 용량에 영향을 미치는 인자들은 환자의 물리적 및 임상적 상태, 투여 경로, 치료의 의도된 목표(치유 대비 증상의 완화) 및 효능, 특정 치료학적 물질 또는, 대상체가 받을 수 있는 다른 치료요법의 안정성 및 독성을 포함한다.

[0042] **[0046]** 이는 당업자에 의해 이해되고, 체중 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 또는 mg/kg 의 투여 유닛은 4 μM 내지 100 μM 과 같이 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 또는 mM (혈액 수준)의 상응하는 농도 유닛으로 전환되고 발현될 수 있음을 알 것이다. 또한 흡수는 종 및 기관/조직에 의존적인 것으로 이해된다. 흡수 및 농도 측정과 관련하여 적용 가능한 전환 인자 및 생리학적 추정은 널리 공지되어 있고, 당업자가 하나의 농도 측정을 다른 농도로 전환하고 본원에 기재된 용량, 효능 및 결과에 관한 합리적인 비교 및 결론을 내릴 수 있게 한다.

[0043] **[0047]** 특정 경우에, 조성물을 여러 번 투여, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6회 이상 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 투여는 이들 사이의 모든 범위를 포함하는, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 또는 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12주 간격일 수 있다.

[0044] **[0048]** 용어 "약제학적으로 허용되는" 또는 "약리학적으로 허용되는"은 동물 또는 사람에게 투여되는 경우 부작용

용, 알레르기 또는 다른 원치않는 반응을 생성하지 않는 분자 실체 및 조성물을 지칭한다. 본원에서 사용되는 “약제학적으로 허용되는 담체”에는 모든 용매, 분산 매체, 코팅제, 항세균 및 항진균제, 등장성 및 흡수 지연제 등이 포함된다. 약제학적 활성 물질에 대한 이러한 매질 및 제제의 사용은 당업계에 널리 공지되어 있다. 지금까지 임의의 통상적인 배지 또는 제제가 활성 성분과 상용성이 아닌 것을 제외하고는, 면역원성 및 치료학적 조성물 중 이의 용도가 고려된다. 다른 항감염제 및 백신과 같은 보충 활성 성분도 조성물에 혼입될 수 있다.

[0045] [0049] 활성 화합물은 비경구 투여용으로 제형화될 수 있고, 예를 들어 정맥내, 근육내, 피하 또는 복막내 경로를 통한 주사용으로 제형화될 수 있다. 전형적으로, 이러한 조성물은 액체 용액 또는 현탁액으로 제조될 수 있고; 주사 전에 액체를 첨가하면 용액 또는 현탁액을 제조하는 데 사용하기에 적합한 고체 형태도 제조될 수 있고; 제제는 또한 유화될 수 있다.

[0046] [0050] 주사용으로 적합한 약제학적 형태는 멸균 수용액 또는 분산액; 예를 들어, 수성 프로필렌 글리콜을 포함하는 제형; 및 멸균 주사가 가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 모든 경우에, 상기 형태는 멸균되어야만 하고, 용이하게 주사될 수 있는 정도로 유동성이어야만 한다. 조성물은 제조 및 저장 조건 하에서 안정하여야 하고, 미생물, 예를 들어, 세균 및 진균류의 오염 작용에 대해서 보존되어야 한다.

[0047] [0051] 약제학적 조성물은 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리 에틸렌 글리콜 등), 이들의 적합한 혼합물 및/또는 식물성 오일을 함유하는 용매 또는 분산 매질을 포함할 수 있다. 적절한 유동성은, 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅제의 사용에 의하여, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지에 의하여, 그리고 계면활성제의 사용에 의하여 유지될 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항세균제 및 항진균제, 예를 들면, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 및 티메로살 등에 의하여 달성될 수 있다. 많은 경우에, 등장화제, 예를 들어, 슈가 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사가 가능한 조성물의 흡수 지연은 해당 조성물 중에 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 사용함에 의해 야기될 수 있다.

[0048] [0052] 멸균된 주사가 가능한 용액은 필요에 따라 상기 열거된 다양한 다른 성분과 함께 적당한 용매 중에 요구되는 양으로 활성 화합물을 혼입한 후 여과 멸균 또는 균등한 절차에 의해 제조된다. 일반적으로, 분산액은 다양한 멸균된 활성 성분을 기본 분산 매질, 및 상기 열거된 것들로부터 요구되는 다른 성분들을 함유하는 멸균 비히클로 혼입시킴에 의해 제조된다. 멸균 주사가 가능한 용액의 제조를 위한 멸균 산제의 경우에, 바람직한 제조 방법은 진공 건조 및 동결 건조 기술이고 이는 활성 성분 또는 이의 이전의 멸균-여과된 용액으로부터 임의의 추가의 목적하는 성분의 산제를 생성시킨다.

[0049] [0053] 조성물의 투여는 일반적으로 임의의 통상적인 경로를 통한 것이다. 이것은 경구 투여 및/또는 정맥 투여를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 또한 정형외과적, 피내, 피하, 근육 내, 복막 내 또는 비강 내 투여를 통해 투여할 수도 있다. 이러한 조성물은 일반적으로 생리학적으로 허용되는 담체, 완충제 또는 기타 부형제를 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물로서 투여된다.

[0050] [0054] 제형화 시, 용액은 투여 제형과 상용성인 방식으로 및 치료학적으로 또는 예방학적으로 효과적인 양으로 투여된다.

[0051] **A. 암 치료요법**

[0052] [0055] 특정 구현예에서, 상기 방법은 암 치료요법을 환자에게 투여함을 포함한다. 암 치료요법은 발현 수준 측정을 기반으로 단독으로 또는 환자에 대해 계산된 임상 위험 스코어와 조합하여 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 암 치료요법은 국소 암 치료요법을 포함한다. 일부 구현예에서, 암 치료요법은 전신 암 치료요법을 배제한다. 일부 구현예에서, 암 치료요법은 국소 치료요법을 배제한다. 일부 구현예에서, 암 치료요법은 전신 암 치료요법의 투여 없이 국소 암 치료요법을 포함한다. 일부 구현예에서, 암 치료요법은 면역 체크포인트 치료요법일 수 있는 면역치료요법을 포함한다. 일부 구현예에서, 암 치료요법은 KRAS 억제제이다. 일부 구현예에서, 암 치료요법은 포지오티닙이다. 이들 임의의 암 치료요법은 또한 배제될 수 있다. 또한 이들의 조합된 치료요법이 또한 투여될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같이, KRAS 억제제와 포지오티닙의 조합은 KRAS 돌연변이체 암을 치료하는데 상승작용적으로 효과적이고; 따라서 본원 개시내용의 양상은 KRAS 억제제(예를 들어, 소토라십 또는 아다그라십)와 포지오티닙의 조합을 포함하는 암 치료요법에 관한 것이다.

[0053] [0056] 본원에 사용된 바와 같은 용어 “암”은 고형 종양, 전이암 또는 비-전이암을 기재하기 위해 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 암은 방광, 혈액, 골, 골수, 뇌, 유방, 결장, 식도, 십이지장, 소장, 대장, 결장, 직

장, 항문, 잇몸, 머리, 종팔, 간, 폐, 비인두, 목, 난소, 췌장, 전립선, 피부, 위, 고환, 허 또는 자궁에서 기원할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 암은 재발성 암이다. 일부 구현예에서, 암은 병기 I 암이다. 일부 구현예에서, 암은 병기 II 암이다. 일부 구현예에서, 암은 병기 III 암이다. 일부 구현예에서, 암은 병기 IV 암이다.

[0054]

[0057] 상기 암은 구체적으로 하기의 조직학적 유형을 가질 수 있지만 이들에 제한되지 않는다: 악성 신생물; 암종; 미분화된 암종; 거대 및 스피들 세포 암종; 소세포 암종; 유두 암종; 편평 세포 암종; 림프구상피 암종; 기저 세포 암종; 섬모기질 암종; 이행 세포 암종; 유두 이행 암종; 선암종; 악성 가스트린종; 담관 암종; 간세포 암종; 조합된 간세포 암종 및 담관암종; 섬유주 선암종; 선낭 암종; 선종폴립 내 선암종; 가족성 폴립증 콜리 선암종; 고형 암종; 악성 카시노이드 종양; 세기관지-폐포 선암종; 유두 선암종; 색소형성 암종; 호산성 암종; 호산소성 선암종(oxyphilic adenocarcinoma); 호염기성 암종; 투명 세포 선암종; 과립 세포 암종; 여포성 선암종; 유두 및 여포성 선암종; 비캡슐화 경화 암종; 부신피질 암종; 자궁내막 암종; 피부 부속 암종 (skin appendage carcinoma); 아포크린 선암종(apocrine adenocarcinoma); 피지 선암종; 귀지 선암종(ceruminous adenocarcinoma); 점막상피 암종; 낭선암종; 유두 낭선암종; 유두 장액성 낭선암종(papillary serous cystadenocarcinoma); 점소양 낭선암종; 점소양 선암종; 시그넷 환 세포 암종(signet ring cell carcinoma); 침윤 도관 암종(infiltrating duct carcinoma); 수질 암종; 소엽 암종; 염증성 암종; 유방 파게트 질환 (paget's disease, mammary); 소포 세포 암종; 선편평세포 암종; 선암종 w/편평 상피화생; 악성 흉선종 thymoma; 악성 난소 기질 종양(ovarian stromal tumor, malignant); 악성 포막종(thecoma, malignant); 악성 과립막 세포 종양(granulosa cell tumor, malignant); 악성 암성모세포종; 세르톨리 세포 암종(sertoli cell carcinoma); 악성 라이디히 세포 종양(leydig cell tumor, malignant); 악성 지질 세포 종양; 악성 부신결정종 (paraganglioma, malignant); 악성 유선의 부신결정종(extra-mammary paraganglioma, malignant); 크롬친화세포종(pheochromocytoma); 사구체혈관육종(glomangiosarcoma); 악성 흑색종; 무색소성 흑색종; 표재 확장성 흑색종; 거대 색소성모반에서 악성 흑색종; 상피모양 세포 흑색종; 악성 청색모반(blue nevus, malignant); 육종; 섬유육종; 악성 섬유 조직구종; 점액육종(myxosarcoma); 지방육종; 평활근육종(leiomyosarcoma); 횡문근육종; 배아 횡문근육종; 폐포 횡문근육종; 기질 육종; 악성 혼합 종양; 물러관 혼합 종양; 신아세포종 (nephroblastoma); 간아세포종(hepatoblastoma); 암육종; 악성 중간엽종; 악성 브레너 종양 (brenner tumor, malignant); 악성 엽상 종양(phyllodes tumor, malignant); 활액 육종; 악성 중피종(mesothelioma, malignant); 미분화배세포종(dysgerminoma); 배아 암종(embryonal carcinoma); 악성 기형종(teratoma, malignant); 악성 난소갑상선종(struma ovarii, malignant); 음모암종; 악성 중신종(mesonephroma, malignant); 혈관육종; 악성 혈관내피종; 카포시 육종; 악성 혈관주위세포종(hemangiopericytoma, malignant); 림프관 육종; 골육종; 피질주위 골육종(juxtacortical osteosarcoma); 연골육종; 악성 연골모세포종; 간엽성 연골육종(mesenchymal chondrosarcoma); 골의 거대 세포 종양; 어빙 육종(ewing's sarcoma); 악성 치원성 종양 (odontogenic tumor, malignant); 에나멜아세포 치원서육종(ameloblastic odontosarcoma); 악성 에나멜아세포종(ameloblastoma, malignant); 사기질모세포섬유육종; 악성 송과체부종양; 척색종; 악성 신경교종; 뇌실막세포종(ependymoma); 성상세포종; 원형질 성상세포종; 원섬유 성상세포종; 성상모세포종; 교모세포종; 핼지교종; 핼지교모세포종(oligodendroblastoma); 원시 신경외배엽종양; 소뇌 육종; 신경절아세포종 (ganglioneuroblastoma); 신경모세포종; 망막모세포종; 후각 신경성 종양; 악성 뇌수막종(meningioma, malignant); 신경섬유육종(neurofibrosarcoma); 악성 신경초종(neurilemmoma, malignant); 악성 과립 세포 종양; 악성 림프종; 호지킨 질환; 호지킨(hodgkin's); 과립아종(paragranuloma); 소림프구 악성 림프종 (malignant lymphoma, small lymphocytic); 대형 세포 확산 악성 림프종(malignant lymphoma, large cell, diffuse); 여포성 악성 림프종(malignant lymphoma, follicular); 균상식육종(mycosis fungoides); 다른 특정 비-호지킨 림프종; 악성 조직구종; 다발성 골수종; 비만 세포 육종; 면역증식성 소장 질환; 백혈병; 림프구 백혈병; 혈장 세포 백혈병; 적백혈병(erythroleukemia); 림프구육종 세포 백혈병; 골수백혈병; 호염기성 백혈병; 호산성 백혈병; 단핵구 백혈병; 비만 세포 백혈병; 거핵아구 백혈병; 골수 육종; 및 만모발 세포 백혈병. 일부 구현예에서, 상기 암은 비-소세포 폐암이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 결장직장 암이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 췌장암이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 KRAS 돌연변이체 암이다. 일부 구현예에서, KRAS 돌연변이체 암은 KRAS G12C 돌연변이체 암이다.

[0055]

[0058] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 치료학적 유효량의 KRAS 억제제 및 포지오티닙을 투여함으로써 암(예를 들어, KRAS 돌연변이체 암)을 앓고 있는 대상체를 치료하는 것을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료학적 유효량"은 "유효량", "치료학적 유효 용량" 및/또는 "유효 용량"과 동의어이고, 목적하는 결과를 얻거나 치료 중인 특정 병태에 대해 목적하는 영향을 미칠 수 있기에 충분한 제제(제제의 조합)의 양을 지칭한다. 일부 구현예에서, 치료학적 유효량은 병리학적, 비정상적 또는 기타 바람직하지 않은 병태와 관련된 적

어도 하나의 증상, 행동 또는 사건을 개선하기에 충분한 양 또는 그러한 병태가 발생하거나 재발할 가능성을 예방 또는 감소시키기에 충분한 양 또는 그러한 병태의 악화를 지연시키기에 충분한 양이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 유효량은 KRAS 억제제와 포지오티닙을 조합하여 대상체에서 암을 치료하거나 예방할 수 있는 양을 지칭한다. 유효량은 치료되는 유기체 또는 개체에 따라 다양할 수 있다. 본원에 기재된 방법의 특정 적용을 위해 투여할 적절한 유효량은 당업자가 본원에 제공된 지침을 사용하여 결정할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 “치료”, “치료한다” 또는 “치료하는”이라는 용어는 치료받는 대상체의 천연 경과를 변경하려는 시도의 개입을 지칭하고 예방을 위해 또는 질환이나 병태의 병리 과정동안에 수행될 수 있다. 치료는 예를 들어 질환의 발생 또는 재발 방지, 증상 중증도의 완화 또는 감소, 질환의 임의의 직간접적인 병리학적 결과의 감소, 질환 확산 방지, 질환 진행을 저하, 질환 상태의 개선 또는 완화, 관해 또는 예후 개선을 포함하는 다양한 목적하는 결과 중 하나 이상을 달성하는 작용을 할 수 있다.

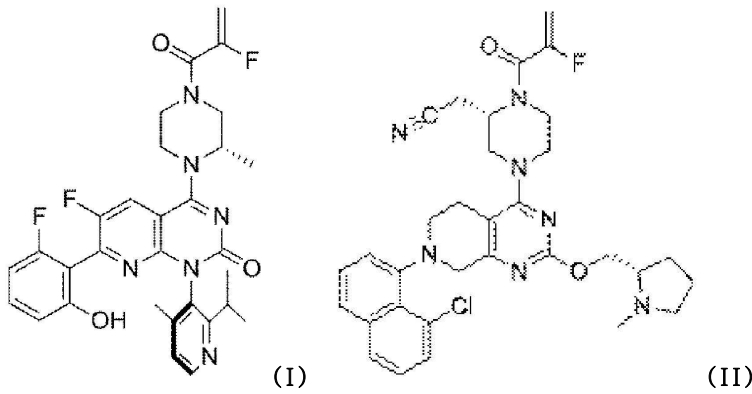
1. KRAS 돌연변이체 암

[0059] 본원 개시내용의 양상은 KRAS 돌연변이체 암의 치료 방법에 관한 것이다. 본원에 사용되는 “KRAS 돌연변이체 암”은 하나 이상의 KRAS 돌연변이를 보유한 암을 기재한다. 따라서 KRAS 돌연변이체 암을 갖는 대상체는 대상체로부터의 암 세포가 KRAS 돌연변이를 갖는 것으로서 동정된 암을 앓는 대상체를 기재한다. KRAS 돌연변이는 예를 들어 G12 돌연변이(예를 들어, G12A, G12C, G12D, G12R, G12V), G13 돌연변이(예를 들어, G13D), 및 Q61 돌연변이(예를 들어, Q61K, Q61L, Q61H)를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 대상체는 KRAS G12C 돌연변이체 비소세포 폐암(NSCLC)을 갖는다. 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 대상체는 KRAS G12C 돌연변이체 결장직장암을 갖는다. 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 대상체는 KRAS G12C 돌연변이체 췌장 암을 갖는다.

B. KRAS 억제제

[0060] 본원 개시내용의 양상은 KRAS 억제제 및 이의 사용 방법을 포함한다. 본원에서 사용되는 “KRAS 억제제”는 GTPase KRas("KRAS" 또는 "K-Ras") 단백질의 활성을 억제하거나 발현을 감소시킬 수 있는 임의의 분자를 기재한다. 일부 구현예에서, KRAS 억제제는 세포에서 KRAS 단백질의 발현을 감소시킬 수 있는 올리고뉴클레오타이드이다. 일부 구현예에서, KRAS 억제제는 KRAS 효소 활성의 억제제이다. 일부 구현예에서, KRAS 억제제는 KRAS를 GDP 결합 상태로 가둠으로써 KRAS를 비활성화할 수 있는 분자이다. 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 KRAS 억제제에 의해 표적화되는 KRAS 단백질은 돌연변이체 KRAS 단백질이다. 돌연변이체 KRAS 단백질은 예를 들어 G12A, G12C, G12D, G12R 또는 G12V와 같은 G12 돌연변이를 갖는 KRAS 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이체 KRAS 단백질은 G12C 돌연변이("KRAS^{G12C}")를 갖는 KRAS 단백질이다.

[0061] 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 KRAS 억제제는 KRAS^{G12C} 억제제이다. 본원에서 사용되는 “KRAS^{G12C} 억제제”는 KRAS^{G12C}의 활성을 억제하고/하거나 이의 발현을 감소시킬 수 있는 임의의 분자를 기재한다. 일부 구현예에서, KRAS^{G12C} 억제제는 KRAS^{G12C}를 GDP 결합 상태로 가두어 단백질의 효소 활성을 억제할 수 있는 화합물이다. 일부 구현예에서, KRAS^{G12C} 억제제는 야생형 KRAS 단백질에 비해 KRAS^{G12C} 단백질을 우선적으로 억제한다. 일부 구현예에서, KRAS^{G12C} 억제제는 야생형 KRAS 단백질을 억제하지 않는다. KRAS^{G12C} 억제제의 예는 ARS-1620, ARS-853, 소토라십(AMG 510), 및 아다그라십(MRTX849) 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, KRAS^{G12C} 억제제는 6-플루오로-7-(2-플루오로-6-하이드록시페닐)-(1M)-1-[4-메틸-2-(프로판-2-일)피리딘-3-일]-4-[(2S)-2-메틸-4-(프로프-2-에노일)피페라진-1-일]피리도[2, 3-d]피리미딘-2(1H)-온 또는 화학식 I로 표시되는 구조를 갖는 소토라십 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, KRAS^{G12C} 억제제는 {(2S)-4-[7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-[(2S)-1메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8테트라하이드로피리도[3, 4-d]피리미딘-4-일]-1-(2-플루오로프로프-2-에노일)피페라진-2-일}아세토니트릴 또는 화학식 III으로 나타낸 구조를 갖는 아다그라십, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.



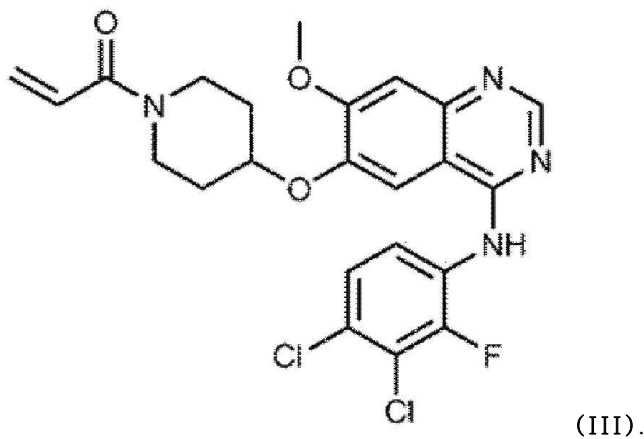
[0061]

[0062]

[0063]

C. 포지오티닙

[0062] 1-[4-[4-[4-(3,4-디클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일]옥시피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온 또는 포지오티닙("HM781-36" 또는 "HM781-36B")은 화학식 III으로 나타내는 구조를 갖는 화합물이다:



[0064]

[0063] 포지오티닙은 pan-HER 억제제로서 ErbB1(EGFR), ErbB2(HER2), ErbB3(HER3) 및 ErbB4(HER4)의 활성을 억제할 수 있는 억제제이다. 포지오티닙은 예를 들어, 문헌(PCT 출원 공개 번호 WO 2020/005932 및 Cha MY, et al., Int J Cancer. 2012 May 15;130(10):2445-54, 이의 각각은 이들의 전문이 본원에 참조로 인용됨)에 기재되어 있다. 본원에 기재된 것은 포지오티닙 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물이다. 또한 포지오티닙을 하나 이상의 KRAS 억제제와 조합하여 KRAS 돌연변이체 암 치료를 위해 사용하는 방법도 기재되어 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "포지오티닙"을 포함하는 조성물 및 방법은 화학식 III으로 나타낸 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물 및 방법을 기재한다.

[0065]

D. 암 면역치료요법

[0066]

[0064] 일부 구현예에서, 방법은 치료학적 제제로서 암 면역치료요법의 투여를 포함한다. 암 면역치료요법(중종 면역종양학, 약어로 IO라고 함)은 암을 치료하기 위해 면역계를 사용하는 것이다. 면역치료요법은 능동, 수동 또는 하이브리드(능동 및 수동)으로서 분류될 수 있다. 이들 접근법은 암세포가 종양 관련 항원(TAA)으로 알려진 면역계에 의해 검출될 수 있는 분자를 표면에 종종 가지고 있다는 사실을 이용하고; 이들은 종종 단백질 또는 기타 거대분자(예를 들어, 탄수화물)이다. 능동 면역치료요법은 면역계가 TAA를 표적화함에 의해 종양 세포를 공격하도록 지시한다. 수동 면역치료요법은 기존의 항종양 반응을 증진시키고 모노클로날 항체, 림프구 및 사이토킨의 사용을 포함한다. 다양한 면역치료요법은 당업계에 공지되어 있고 이의 예는 하기에 기재된다.

[0067]

1. 체크포인트 억제제 및 조합 치료

[0068]

[0065] 본원 개시내용의 구현예는 면역 체크포인트 억제제의 투여를 포함할 수 있고, 이의 예는 추가로 하기에 기재된다. 본원에 기재된 바와 같이, "체크포인트 억제제 치료요법"(또한 "면역 체크포인트 차단 치료요법", "면역 체크포인트 치료요법", "ICT", "체크포인트 차단 면역치료요법" 또는 "CBI")은 하나 이상의 면역 체크포인트 억제제를 암을 앓고 있거나 암이 있는 것으로 의심되는 대상체에게 제공하는 것을 포함하는 암 치료요법을 지칭한다.

[0069]

[0066] PD-1은 T 세포가 감염이나 종양을 만나는 종양 미세환경에서 작용할 수 있다. 활성화된 T 세포는 PD-

1을 상향 조절하고 말초 조직에서 계속 이를 발현한다. IFN-감마와 같은 사이토킨은 상피 세포 및 종양 세포에서 PDL1의 발현을 유도한다. PDL2는 대식세포 및 수지상 세포 상에서 발현된다. PD-1의 주요 역할은 말초에서 이펙터 T 세포의 활성을 제한하고 면역 반응 동안 조직에 대한 과도한 손상을 방지하는 것이다. 본원 개시내용의 억제제는 PD-1 및/또는 PDL1 활성의 하나 이상의 기능을 차단할 수 있다.

[0070] [0067] "PD-1"에 대한 대체 명칭은 CD279 및 SLEB2를 포함한다. "PDL1"의 대안적 명칭은 B7-H1, B7-4, CD274 및 B7-H를 포함한다. "PDL2"에 대한 대체 명칭은 B7-DC, Btcd 및 CD273을 포함한다. 일부 구현예에서, PD-1, PDL1, 및 PDL2는 사람 PD-1, PDL1 및 PDL2이다.

[0071] [0068] 일부 구현예에서, PD-1 억제제는 PD-1의 이의 리간드 결합 파트너로의 결합을 억제하는 분자이다. 특정 양상에서, PD-1 리간드 결합 파트너는 PDL1 및/또는 PDL2이다. 또 다른 구현예에서, PDL1 억제제는 PDL1의 이의 결합 파트너로의 결합을 억제하는 분자이다. 특정 양상에서, PDL1 결합 파트너는 PD-1 및/또는 B7-1이다. 또 다른 구현예에서, PDL2 억제제는 PDL2의 이의 결합 파트너로의 결합을 억제하는 분자이다. 특정 양상에서, PDL2 결합 파트너는 PD-1이다. 억제제는 항체, 이의 항원 결합 단편, 면역어드헤신, 융합 단백질 또는 올리고펩타이드일 수 있다. 예시적인 항체는 모두 본원에 참조로 인용된 미국 특허 제8,735,553호, 제8,354,509호, 및 제8,008,449호에 기재되어 있다. 본원에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 다른 PD-1 억제제는 미국 특허 출원 제US2014/0294898호, 제US2014/022021호, 및 제US2011/0008369호에 기재된 바와 같이 당업계에 공지되어 있고, 이 모두는 본원에 참조로 인용된다.

[0072] [0069] 일부 구현예에서, PD-1 억제제는 항-PD-1 항체 (예를 들어, 사람 항체, 사람화된 항체 또는 키메라 항체)이다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 및 피딜리주맙으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, PD-1 억제제는 면역어드헤신 (예를 들어, 불변 영역 (예를 들어, 면역글로불린 서열의 Fc 영역)에 융합된 PDL1 또는 PDL2의 세포외 또는 PD-1 결합 부분을 포함하는 면역어드헤신)이다. 일부 구현예에서, PDL1 억제제는 iAMP- 224를 포함한다. MDX-1106-04, MDX-1106, ONO-4538, BMS-936558, 및 OPDIVO®로서 공지된 니볼루맙은 W02006/121168에 기재된 항-PD-1 항체이다. MK-3475, Merck 3475, 람브롤리주맙, KEYTRUDA®, 및 SCH-900475로서 또한 공지된 펌브롤리주맙은 W02009/114335에 기재된 항-PD-1 항체이다. CT-011, hBAT 또는 hBAT-1로서 또한 공지된 피딜리주맙은 W02009/101611에 기재된 항-PD-1 항체이다. B7-DCIg로서 또한 공지된 AMP-224는 W02010/027827 및 W02011/066342에 기재된 PDL2-Fc 융합 가용성 수용체이다. 추가의 PD-1 억제제는 AMP-514, 및 REGN2810으로서도 공지된 MEDI0680을 포함한다.

[0073] [0070] 일부 구현예에서, 면역 체크포인트 억제제는 PDL1 억제제, 예를 들어, MEDI4736으로도 공지된 두발루맙, MPDL3280A로도 공지된 아테졸리주맙, MSB00010118C로도 공지된 아벨루맙, MDX-1105, BMS-936559, 또는 이들의 조합이다. 특정 양상에서, 면역 체크포인트 억제제는 rHIgM12B7과 같은 PDL2 억제제이다.

[0074] [0071] 일부 구현예에서, 억제제는 니볼루맙, 펌브롤리주맙 또는 피딜리주맙의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 VR을 포함한다. 따라서, 하나의 구현예에서, 억제제는 니볼루맙, 펌브롤리주맙 또는 피딜리주맙의 VH 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 니볼루맙, 펌브롤리주맙 또는 피딜리주맙의 VL 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 상기 언급된 항체와 동일한 PD-1, PDL1 또는 PDL2 상의 에피토프와 결합을 위해 경쟁하고/하거나 결합한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 상기 언급된 항체와 적어도 약 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 또는 99%(또는 그안에서 임의의 유도 가능한 범위) 가변 영역 아미노산 서열 동일성을 갖는다.

[0075] [0072] 본원에 제공된 방법에서 표적화될 수 있는 또 다른 면역 체크포인트는 CD152로서 공지된 세포독성 T-림프구-연합된 단백질 4 (CTLA-4)이다. 사람 CTLA-4의 완전한 cDNA 서열은 Genbank 승인 번호 L15006을 갖는다. CTLA-4는 T 세포의 표면에서 발견되고 항원 제공 세포 표면 상의 B7-1(CD80) 또는 B7-2(CD86)에 결합될 때 "오프" 스위치로서 작용한다. CTLA4는 헬퍼 T 세포의 표면상에서 발현되고 억제 신호를 T 세포에 전송하는 면역글로불린 슈퍼패밀리의 구성원이다. CTLA4는 T-세포 공동 자극 단백질 CD28과 유사하고 2개의 분자는 항원-제공 세포 상에서 B7-1 및 B7-2에 결합한다. CTLA-4는 억제 신호를 T 세포에 전송하는 반면 CD28은 자극 신호를 전송한다. 세포내 CTLA-4는 또한 조절 T 세포에서 발견되고 이들의 기능을 위해 중요할 수 있다. T 세포 수용체 및 CD28을 통한 T 세포 활성화는 B7 분자에 대한 억제 수용체인, CTLA-4의 증가된 발현을 유도한다. 본원 개시내용의 억제제는 CTLA-4, B7-1 및/또는 B7-2 활성의 하나 이상의 기능을 차단할 수 있다. 일부 구현예에서, 억제제는 CTLA-4와 B7-1 상호작용을 차단한다. 일부 구현예에서, 억제제는 CTLA-4와 B7-2 상호작용을 차단한다.

[0076] [0073] 일부 구현예에서, 면역 체크포인트 억제제는 항-CTLA-4 항체(예를 들어, 사람 항체, 사람화된 항체, 또는 키메라 항체), 이의 항원 결합 단편, 면역어드헤신, 융합 단백질 또는 올리고펩타이드이다.

- [0077] [0074] 본 발명의 방법에 사용하기 위해 적합한 항-사람-CTLA-4 항체(또는 이로부터 유래된 VH 및/또는 VL 도메인)은 당업계에 널리 공지된 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 대안적으로, 당업계에서 인지된 항-CTLA-4 항체가 사용될 수 있다. 예를 들어, 항-CTLA-4 항체는 하기에 기재되어 있다: US 8,119,129, WO 01/14424, WO 98/42752; WO 00/37504 (CP675,206, 또한 트레멜리무맴으로서도 공지된; 이전에는 티실리무맴), 미국 특허 제 6,207,156호; 문헌(참조: Hurwitz et al., 1998)에 기재된 항체는 본원에 기재된 방법에 사용될 수 있다. 상기 언급된 공개 공보 각각의 교시는 참조로 인용된다. CTLA-4와 결합하는 것에 대해 임의의 당업계에 인지된 항체와 경쟁하는 항체가 또한 사용될 수 있다. 예를 들어, 사람화된 CTLA-4 항체는 국제 특허 출원 WO2001/014424, WO2000/037504, 및 미국 특허 제8,017,114호에 기재되어 있고; 이 모두는 본원에 참조로 인용된다.
- [0078] [0075] 본원 개시내용의 방법 및 조성물에서 체크포인트 억제제로서 유용한 추가 항-CTLA-4 항체는 이필리무맴(10D1, MDX-010, MDX-101 및 Yervoy®로도 공지된) 또는 이의 항원 결합 단편 및 변이체(문헌참조: 예를 들어, WO 01/14424)이다.
- [0079] [0076] 일부 구현예에서, 억제제는 트레멜리무맴 또는 이필리무맴의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 VR을 포함한다. 따라서, 하나의 구현예에서, 억제제는 트레멜리무맴 또는 이필리무맴의 VH 영역의 CDR1, CDR2, 및 CDR3 도메인 및 트레멜리무맴 또는 이필리무맴의 VL 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 상기 언급된 항체와 동일한 PD-1, B7-1 또는 B7-2 상의 에피토프와 결합을 위해 경쟁하고/하거나 결합한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 상기 언급된 항체와 적어도 약 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 또는 99%(또는 그안에서 임의의 유도 가능한 범위) 가변 영역 아미노산 서열 동일성을 갖는다.
- [0080] [0077] 본원에 제공된 방법에서 표적화될 수 있는 또 다른 면역 체크포인트는 CD223로서도 공지된 림프구-활성화 유전자 3(LAG3) 및 림프구 활성화 3이다. 사람 LAG3의 완전한 mRNA 서열은 Genbank 승인 번호 NM_002286을 갖는다. LAG3은 활성화된 T 세포, 천연 킬러 세포, B 세포 및 형질세포양 수지상 세포의 표면에서 발견되는 면역글로불린 슈퍼패밀리의 구성원이다. LAG3의 주요 리간드는 MHC 부류 II이고, CTLA-4 및 PD-1과 유사한 방식으로 T 세포의 세포 증식, 활성화 및 항상성을 음성으로 조절하며 Treg 억제 기능에 역할을 하는 것으로 보고되었다. LAG3는 또한 CD8+ T 세포를 관용원성 상태로 유지하는 것을 도와주고 PD-1과 함께 만성 바이러스 감염 동안 CD8 고갈을 유지하는 것을 도와준다. LAG3은 또한 수지상 세포의 성숙화 및 활성화에 관여하는 것으로 공지되어 있다. 본원 개시내용의 억제제는 LAG3 활성화의 하나 이상의 기능을 차단할 수 있다.
- [0081] [0078] 일부 구현예에서, 면역 체크포인트 억제제는 항-LAG3 항체(예를 들어, 사람 항체, 사람화된 항체, 또는 키메라 항체), 이의 항원 결합 단편, 면역어드헤신, 융합 단백질 또는 올리고펩타이드이다.
- [0082] [0079] 본 발명의 방법에 사용하기 위해 적합한 항-사람-LAG3 항체(또는 이로부터 유래된 VH 및/또는 VL 도메인)은 당업계에 널리 공지된 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 대안적으로, 당업계에서 인지된 항-LAG3 항체가 사용될 수 있다. 예를 들어, 항-LAG3 항체는 다음을 포함할 수 있다: GSK2837781, IMP321, FS-118, Sym022, TSR-033, MGD013, BI754111, AVA-017, 또는 GSK2831781. 항-LAG3 항체는 US 9,505,839 (BMS-986016, 또한 렐라틀리무맴으로서 공지된); US 10,711,060 (IMP-701, 또한 LAG525로서 공지된); US 9,244,059 (IMP731, 또한 H5L7BW로서 공지된); US 10,344,089 (25F7, 또한 LAG3.1로서 공지된); WO 2016/028672 (MK-4280, 또한 28G-10으로서 공지된); WO 2017/019894 (BAP050); Burova E., et al., J. ImmunoTherapy Cancer, 2016; 4(Supp. 1):P195 (REGN3767); Yu, X., et al., mAbs, 2019; 11:6 (LBL-007)에 기재되어 있고 본원에 기재된 방법에 사용될 수 있다. 본원 청구된 개시내용에 유용한 이들 및 다른 항-LAG-3 항체는 예를 들어 하기의 문헌에서 찾을 수 있다: WO 2016/028672, WO 2017/106129, WO 2017062888, WO 2009/044273, WO 2018/069500, WO 2016/126858, WO 2014/179664, WO 2016/200782, WO 2015/200119, WO 2017/019846, WO 2017/198741, WO 2017/220555, WO 2017/220569, WO 2018/071500, WO 2017/015560; WO 2017/025498, WO 2017/087589, WO 2017/087901, WO 2018/083087, WO 2017/149143, WO 2017/219995, US 2017/0260271, WO 2017/086367, WO 2017/086419, WO 2018/034227, 및 WO 2014/140180. 상기 언급된 공개 공보 각각의 교시는 참조로 인용된다. LAG3와 결합하는 것에 대해 임의의 당업계에 인지된 항체와 경쟁하는 항체가 또한 사용될 수 있다.
- [0083] [0080] 일부 구현예에서, 억제제는 항-LAG3 항체의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 VR을 포함한다. 따라서, 하나의 구현예에서, 억제제는 항-LAG3 항체의 VH 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 항-LAG3 항체의 VL 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 상기 언급된 항체와 적어도 약 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 또는 99%(또는 거기에서 임의의 유래할 수 있는 범위) 가변 영역 아미노산 서열 동일성을 갖는다.
- [0084] [0081] 본원에 제공된 방법에서 표적화될 수 있는 또 다른 면역 체크포인트는 A형 간염 바이러스 세포 수용체 2(HAVCR2) 및 CD366으로도 공지된 T-세포 면역글로불린 및 뮤신-도메인 함유-3(TIM-3)이다. 사람 TIM-3의 완전

한 mRNA 서열은 Genbank 승인 번호 NM_032782를 갖는다. TIM-3은 IFN γ -생성 CD4+ Th1 및 CD8+ Tc1 세포의 표면 상에서 발견된다. TIM-3의 세포의 영역은 막 원위 단일 가변 면역글로불린 도메인(IgV)과 막에 더 가깝게 위치한 가변 길이의 당화된 뮤신 도메인으로 이루어진다. TIM-3은 면역 체크포인트이고 PD-1 및 LAG3을 포함한 다른 억제 수용체와 함께 T 세포 고갈을 매개한다. TIM-3은 또한 대식세포 활성화를 조절하는 CD4+ Th1-특이적 세포 표면 단백질로서 나타나왔다. 본원 개시내용의 억제제는 TIM-3 활성의 하나 이상의 기능을 차단할 수 있다.

[0085] [0082] 일부 구현예에서, 면역 체크포인트 억제제는 항-TIM-3 항체(예를 들어, 사람 항체, 사람화된 항체, 또는 키메라 항체), 이의 항원 결합 단편, 면역억제제, 융합 단백질 또는 올리고펩타이드이다.

[0086] [0083] 본 발명의 방법에 사용하기 위해 적합한 항-사람-TIM-3 항체(또는 이로부터 유래된 VH 및/또는 VL 도메인)은 당업계에 널리 공지된 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 대안적으로, 당업계에서 인지된 항-TIM-3 항체가 사용될 수 있다. 예를 들어, MBG453, TSR-022 (또한 코볼리맵으로서 공지된), 및 LY3321367을 포함하는 항-TIM-3 항체는 본원에 기재된 방법에 사용될 수 있다. 본원 청구된 개시내용에 유용한 이들 및 다른 항-TIM-3 항체는 예를 들어 하기의 문헌에서 찾을 수 있다: US 9,605,070, US 8,841,418, US2015/0218274, 및 US 2016/0200815. 상기 언급된 공개 공보 각각의 교시는 참조로 인용된다. LAG3와 결합하는 것에 대해 임의의 당업계에 인지된 항체와 경쟁하는 항체가 또한 사용될 수 있다.

[0087] [0084] 일부 구현예에서, 억제제는 항-TIM-3 항체의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 VR을 포함한다. 따라서, 하나의 구현예에서, 억제제는 항-TIM-3 항체의 VH 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 항-TIM-3 항체의 VL 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 상기 언급된 항체와 적어도 약 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 또는 99%(또는 그안에서 임의의 유도 가능한 범위) 가변 영역 아미노산 서열 동일성을 갖는다.

[0088] **E. 종양 용해 바이러스**

[0089] [0085] 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 암 치료요법은 종양 용해성 바이러스를 포함한다. 종양 용해 바이러스는 암세포를 우선적으로 감염시켜 사멸시키는 바이러스이다. 감염된 암 세포가 종양 용해에 의해 파괴되면 이들은 새로운 감염성 바이러스 입자 또는 비리온을 방출하여 잔류 종양을 파괴하는 것을 도와준다. 종양 용해 바이러스는 종양 세포를 직접 파괴할 뿐만 아니라 장기 면역치료요법을 위한 숙주 항-종양 면역 반응을 자극하는 것으로 사료된다.

[0090] **F. 화학치료요법**

[0091] [0086] 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 암 치료요법은 화학치료요법을 포함한다. 적합한 부류의 화학치료학적 제제는 (a) 알킬화제, 예를 들어, 질소 머스타드(예를 들어, 메클로레타민, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실), 에틸렌이민 및 메틸멜라민(예를 들어, 핵사메틸멜라민, 티오테파), 알킬 설포네이트(예를 들어, 부셀판), 니트로소우레아(예를 들어, 카르무스틴, 로무스틴, 클로로조티신, 스트렙토조신) 및 트리아진(예를 들어, 디카바진), (b) 항대사물질, 예를 들어, 폴산 유사체(예를 들어, 메토틱세이트), 피리미딘 유사체(예를 들어, 5-플루오로우라실, 플록스우리딘, 시타라빈, 아자우리딘) 및 퓨린 유사체 및 관련 물질(예를 들어, 6-머캅토피린, 6-티오구아닌, 펜토스타틴), (c) 천연 생성물, 예를 들어, 빈카 알칼로이드(예를 들어, 빈블라스틴, 빈크리스틴), 에피포도필로톡신(예를 들어, 에토포시드, 테니포시드), 항생제(예를 들어, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 블레오마이신, 플리카마이신 및 미톡산트론), 효소(예를 들어, L-아스파라기나제) 및 생물학적 반응 변형제(예를 들어, 인터페론- α), 및 (d) 기타 제제, 예를 들어, 백금 배위 착물(예를 들어, 시스플라틴, 카보플라틴), 치환된 우레아(예를 들어, 하이드록시우레아), 메틸하이드리아진 유도체(예를 들어, 프로카바진) 및 부신피질 억제제(예를 들어, 탁솔 및 미토탄)을 포함한다. 일부 구현예에서 시스플라틴은 특히 적합한 화학치료학적 제제이다.

[0092] [0087] 시스플라틴은 예를 들어 전이성 고환암 또는 난소 암종, 진행성 방광암, 두경부암, 자궁경부암, 폐암 또는 기타 종양과 같은 암을 치료하는 데 널리 사용되어 왔다. 시스플라틴은 경구로 흡수되지 않으므로 예를 들어 정맥내, 피하, 종양내 또는 복강내 주사와 같은 다른 경로를 통해 전달되어야 한다. 시스플라틴은 단독으로 또는 다른 제제와 함께 사용될 수 있고, 특정 구현예에서 고려되는 총 3개의 과정 동안 3주마다 5일 동안 약 15 mg/m² 내지 약 20 mg/m²를 포함하는 임상 적용에 사용되는 효과적인 용량으로 사용될 수 있다.

[0093] [0088] 다른 적합한 화학치료학적 제제는 항미소관 제제, 예를 들어 파클리탁셀("탁솔") 및 독소루비신 히드로클로라이드("독소루비신")를 포함한다. 독소루비신은 불량하게 흡수되고 바람직하게 정맥내로 투여된다. 특정

구현예에서, 성인을 위한 적절한 정맥내 용량은 약 21일 간격으로 약 60 mg/m^2 내지 약 75 mg/m^2 또는 약 3주 내지 약 4주 간격으로 2일 또는 3일 연속으로 반복되는 날 각각에서 약 25 mg/m^2 내지 약 30 mg/m^2 또는 주 1회 약 20 mg/m^2 를 포함한다. 이전의 화학치료요법 또는 신생물성 골수 침습으로 인한 이전 골수 억제가 있거나 약물이 다른 골수형성 억제 약물과 병용되는 경우 노인 환자에서 최저 용량을 사용해야 한다.

[0094] [0089] 질소 머스타드는 본원 개시내용의 방법에 유용한 또 다른 적합한 화학치료학적 제제이다. 질소 머스타드는 메클로레타민(HN_2), 사이클로포스파미드 및/또는 이포스파미드, 벨팔란(L-사르코리신) 및 클로람부실을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 사이클로포스파미드 (CYTOXAN®)은 제조사(Mead Johnson)로부터 가용하고, NEOSTAR®은 제조사(Adria)로부터 가용하고 또 다른 적합한 화학치료학적 제제이다. 성인에게 적합한 경구 용량은 예를 들어 약 1 mg/kg/일 내지 약 5 mg/kg/일 을 포함하고, 정맥내 용량은 예를 들어 처음에 약 40 mg/kg 내지 약 50 mg/kg 을 약 2일 내지 약 5일의 기간 동안 분할된 용량으로 포함하거나 약 7일 내지 약 10일 마다 10 mg/kg 내지 약 15 mg/kg , 또는 주 2회의 약 3 mg/kg 내지 약 5 mg/kg 또는 약 1.5 mg/kg/일 내지 약 3 mg/kg/일 을 포함한다. 위장관 부작용 때문에 정맥 경로가 바람직하다. 상기 약물은 또한 때때로 근육내로, 침윤에 의해 또는 체강 내로 투여된다.

[0095] [0090] 추가의 적합한 화학치료학적 제제는 시타라빈(시토신 아라비노사이드), 5-플루오로우라실(플루오로우라실; 5-FU) 및 플록수리딘(플루오로드-옥시리딘; FudR)과 같은 피리미딘 유사체를 포함한다. 5-FU는 약 7.5 내지 약 1000 mg/m^2 의 용량으로 대상체에게 투여할 수 있다. 추가로, 5-FU 투여 스케줄은 예를 들어 최대 6주까지 또는 본 개시내용이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 결정된 바와 같은 다양한 기간 동안일 수 있다.

[0096] [0091] 또 다른 적합한 화학치료학적 제제인 겐시타빈 디포스페이트(GEMZAR®, Eli Lilly & Co., “겐시타빈”)는 진행성 및 전이성 췌장암 치료를 위해 추천되고 따라서 이들 암에 대해서도 본원 개시내용의 특정 구현예에서 유용하다.

[0097] [0092] 환자에게 전달되는 화학치료학적 제제의 양은 다양할 수 있다. 하나의 적합한 구현예에서, 화학치료학적 제제는 화학치료요법이 작제물과 함께 투여되는 경우, 숙주에서 암의 정지 또는 퇴행을 유발하는 유효량으로 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 화학치료학적 제제는 화학치료학적 제제의 화학치료학적 유효 용량보다 2배 내지 10,000배 적은 양으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 화학치료학적 제제는 화학치료학적 제제의 화학치료학적 유효 용량보다 약 20배 적거나, 약 500배 적거나 심지어 약 5000배 적은 양으로 투여될 수 있다. 본원 개시내용의 화학치료제는 유효 투여량의 결정뿐만 아니라 작제물과 함께 목적하는 치료학적 활성에 대해 생체내에서 시험될 수 있다. 예를 들어, 이러한 화합물은 사람에서 시험하기 전에 래트, 마우스, 닭, 소, 몽키, 토끼 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 적절한 동물 모델 시스템에서 시험할 수 있다. 시험관내 시험을 또한 사용하여 실험에 기재된 바와 같이 적합한 조합 및 용량을 결정할 수 있다.

[0098] **G. 방사선 치료요법**

[0099] [0093] 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 암 치료요법은 방사선, 예를 들어, 이온화 방사선을 포함한다. 본원에서 사용되는 "이온화 방사선"은 충분한 에너지를 갖거나 핵 상호작용을 통해 충분한 에너지를 생성하여 이온화(전자의 획득 또는 손실)를 생성할 수 있는 입자 또는 광자를 포함하는 방사선을 의미한다. 예시적이고 바람직한 이온화 방사선은 x-방사선이다. 표적 조직 또는 세포에 x-방사선을 전달하기 위한 수단은 당업계에 잘 알려져 있다.

[0100] [0094] 일부 구현예에서, 이온화 방사선의 양은 20Gy보다 크고 1회 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 이온화 방사선의 양은 18Gy이고 3회 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 이온화 방사선의 양은 적어도, 최대, 또는 정확히 2, 4, 6, 8, 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 18, 19, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 40 Gy(또는 거기에서 임의의 유래할 수 있는 범위)이다. 일부 구현예에서, 이온화 방사선은 적어도, 최대, 또는 정확히 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 용량(또는 거기에서 임의의 유래할 수 있는 범위)으로 투여된다. 1회 이상의 용량이 투여되는 경우 용량은 약 1, 4, 8, 12 또는 24시간 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8일 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14 또는 16주 간격 또는 거기에서 유래할 수 있는 범위일 수 있다.

[0101] [0095] 일부 구현예에서, IR의 양은 IR의 총 용량으로서 제공될 수 있고, 이어서 이는 분획 용량으로 투여된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 총 용량은 50 Gy이고, 각각 5Gy의 10 분획 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 총 용량은 50-90 Gy이고 각각 2-3 Gy의 20 내지 60분획 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, IR의 총 용량은

적어도, 최대 또는 약 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 125, 130, 135, 140, 또는 150 (또는 거기에서 임의의 유래할 수 있는 범위)이다. 일부 구현예에서, 총 용량은 적어도, 최대 또는 정확하게 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50 Gy (또는 거기에서 임의의 유래할 수 있는 범위)의 분획 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도, 최대 또는 정확하게 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100 분획 용량(또는 거기에서 임의의 유래할 수 있는 범위)이 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도, 최대 또는 정확하게 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12 (또는 거기에서 임의의 유래할 수 있는 범위) 분획 용량이 하루 당 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도, 최대 또는 정확하게 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30 (또는 거기에서 임의의 유래할 수 있는 범위)가 주당 투여된다.

[0102] H. 수술

[0103] [0096] 암을 갖는 사람의 대략 60%는 동일한 유형의 수술을 진행하고 이는 예방적, 진단학적 또는 단계 결정, 치유적 및 일시적인 수술을 포함한다. 치유적 수술은 암성 조직의 전부 또는 일부가 물리적으로 제거되고, 절제되고/되거나 파괴된 절제술을 포함하고 본 발명의 구현예의 치료, 화학치료요법, 방사성 치료요법, 호르몬 치료요법, 유전자 치료요법 및/또는 대안적 치료요법과 같은 다른 치료요법과 연계하여 사용될 수 있다. 종양 절제술은 종양의 적어도 일부의 물리적 제거를 언급한다. 종양 절제술에 추가로, 수술에 의한 치료는 레이저 수술, 냉동수술, 전기수술, 및 현미경적으로 제어된 수술(모호 수술(Mohs' surgery))을 포함한다.

[0104] [0097] 암성 세포, 조직 또는 종양의 일부 또는 전부의 절제 시, 공동이 신체에 형성될 수 있다. 치료는 관류, 직접적인 주사 또는 추가의 항암 치료요법을 사용한 영역의 국소 적용에 의해 성취될 수 있다. 상기 치료는 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 마다, 또는 1, 2, 3, 4, 및 5주 마다, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 마다 반복될 수 있다. 이들 치료는 또한 다양한 용량일 수 있다.

[0105] II. 일반 약제학적 조성물

[0106] [0098] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 대상체에게 투여된다. 상이한 양상은 대상체에게 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 이러한 조성물은 일반적으로 약제학적으로 허용되는 담체 또는 수성 매질에 용해 또는 분산된다.

[0107] [0099] 용어 "약제학적으로 허용되는" 또는 "약리학적으로 허용되는"은 동물 또는 사람에게 투여되는 경우 부작용, 알레르기 또는 다른 원치않는 반응을 생성하지 않는 분자 실체 및 조성물을 지칭한다. 본원에서 사용되는 "약제학적으로 허용되는 담체"에는 모든 용매, 분산 매체, 코팅제, 항생균 및 항진균제, 등장성 및 흡수 지연제 등이 포함된다. 약제학적 활성 물질에 대한 이러한 매질 및 제제의 사용은 당업계에 널리 공지되어 있다. 지금까지 임의의 통상적인 매질 또는 제제가 활성 성분과 상용성이 아닌 것을 제외하고는, 치료학적 조성물 중이의 용도가 고려된다. 다른 항감염제 및 백신과 같은 보충 활성 성분도 조성물에 혼입될 수 있다.

[0108] [0100] 활성 화합물은 비경구 투여용으로 제형화될 수 있고, 예를 들어 정맥내, 근육내, 피하 또는 복막내 경로를 통한 주사용으로 제형화될 수 있다. 전형적으로, 이러한 조성물은 액체 용액 또는 현탁액으로 제조될 수 있고; 주사 전에 액체를 첨가하면 용액 또는 현탁액을 제조하는 데 사용하기에 적합한 고체 형태도 제조될 수 있고; 제제는 또한 유화될 수 있다.

[0109] [0101] 주사용으로 적합한 약제학적 형태는 멸균 수용액 또는 분산액; 예를 들어, 수성 프로필렌 글리콜을 포함하는 제형; 및 멸균 주사가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 모든 경우에, 상기 형태는 멸균되어야만 하고, 용이하게 주사될 수 있는 정도로 유동성이어야만 한다. 조성물은 제조 및 저장 조건 하에서 안정하여야 하고, 미생물, 예를 들어, 세균 및 진균류의 오염 작용에 대해서 보존되어야 한다.

[0110] [0102] 본 발명의 화합물은 용질(예를 들어, 포지오티닙 또는 이의 염)과 용매에 의해 형성되는 가변 화학량론의 복합체로 이해되는 용매화물을 형성할 수 있다. 본 발명의 목적을 위한 이러한 용매는 용질의 생물학적 활성

을 방해하지 않을 수 있다. 적합한 용매의 예는 물, 메탄올, 디메틸설폭사이드, 에탄올 및 아세트산을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 용매는 약제학적으로 허용되는 용매이다. 일부 구현예에서, 상기 용매는 물이다.

[0111] [0103] 약제학적 조성물은 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리 에틸렌 글리콜 등), 이들의 적합한 혼합물 및/또는 식물성 오일을 함유하는 용매 또는 분산 매질을 포함할 수 있다. 적절한 유동성은, 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅제의 사용에 의하여, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지에 의하여, 그리고 계면활성제의 사용에 의하여 유지될 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항세균제 및 항진균제, 예를 들면, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 및 티메로살 등에 의하여 달성될 수 있다. 많은 경우에, 등장화제, 예를 들어, 슈가 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사가 가능한 조성물의 흡수 지연은 해당 조성물 중에 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 사용함에 의해 야기될 수 있다.

[0112] [0104] 멸균된 주사가 가능한 용액은 필요에 따라 상기 열거된 다양한 다른 성분과 함께 적당한 용매 중에 요구되는 양으로 활성 화합물을 혼합한 후 여과 멸균 또는 균등한 절차에 의해 제조된다. 일반적으로, 분산액은 다양한 멸균된 활성 성분을 기본 분산 매질, 및 상기 열거된 것들로부터 요구되는 다른 성분들을 함유하는 멸균 비히클로 혼합시킴에 의해 제조된다. 멸균 주사가 가능한 용액의 제조를 위한 멸균 산제의 경우에, 바람직한 제조 방법은 진공 건조 및 동결 건조 기술이고 이는 활성 성분 또는 이의 이전의 멸균-여과된 용액으로부터 임의의 추가의 목적하는 성분의 산제를 생성시킨다.

[0113] [0105] 조성물의 투여는 일반적으로 임의의 통상적인 경로를 통한 것이다. 이것은 경구 또는 정맥내 투여를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 또한 정형외과적, 피내, 피하, 근육 내, 복막 내 또는 비강 내 투여를 통해 투여할 수도 있다. 이러한 조성물은 일반적으로 생리학적으로 허용되는 담체, 완충제 또는 기타 부형제를 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물로서 투여된다.

[0114] [0106] 제형화 시, 용액은 투여 제형과 상용성인 방식으로 및 치료학적으로 또는 예방학적으로 효과적인 양으로 투여된다. 제형은 상기된 주사가 가능한 용제 유형과 같은 다양한 투여 형태로 용이하게 투여된다.

[0115] III. 키트

[0116] [0107] 본원 개시내용의 특정 양상은 또한 본원 개시내용의 조성물 또는 본원 개시내용의 방법을 수행하기 위한 조성물을 포함하는 키트에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 키트는 하나 이상의 바이오마커를 평가하기 위해 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 키트는 적어도 또는 최대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 100, 500, 1,000개 이상의 프로브, 프라이머 또는 프라이머 세트, 합성 분자 또는 억제제 또는 그로부터 유래할 수 있는 임의의 값 또는 범위 및 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포의 바이오마커 활성을 평가하기 위한 키트가 있다.

[0117] [0108] 키트는 튜브, 병, 바이알, 주사기, 또는 적합한 컨테이너 수단에 개별적으로 패키징되거나 위치할 수 있는 성분들을 포함할 수 있다.

[0118] [0109] 개별 성분들은 또한 농축된 양으로 키트에 제공될 수 있고; 일부 구현예에서, 성분은 이것이 다른 성분과 함께 용액 중에 있는 바와 동일한 농도로 개별적으로 제공된다. 성분의 농도는 1x, 2x, 5x, 10x, 또는 20x 이상으로서 제공될 수 있다.

[0119] [0110] 프로브, 합성 핵산, 비합성 핵산 및/또는 본원 개시내용의 억제제를 예후 또는 진단 응용에 사용하기 위한 키트가 본원 개시내용의 일부로 포함되어 있다. 구체적으로, 바이오마커의 전부 또는 일부와 동일하거나 상보적인 핵산 프라이머/프라이머 세트 및 프로브를 포함하는 본원에서 동정된 임의의 바이오마커(예를 들어, KRAS^{G12C})에 상응하는 임의의 상기 분자가 고려되고, 상기 바이오마커는 바이오마커의 암호화 서열 뿐만 아니라 바이오마커에 비암호화 서열을 포함할 수 있다.

[0120] [0111] 특정 양상에서, 음성 및/또는 양성 대조군 핵산, 프로브 및 억제제는 일부 키트 구현예에 포함된다. 또한 키트는 하나 이상의 바이오마커에 대한 음성 또는 양성 대조군인 샘플을 포함할 수 있다.

[0121] [0112] 명칭별로 특정 바이오마커를 포함하는 본원 개시내용의 임의의 구현예는, 서열이 특정 핵산의 성숙한 서열과 적어도 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 동일한 바이오마커를 포함하는 구현예도 포함하도록 고려된다.

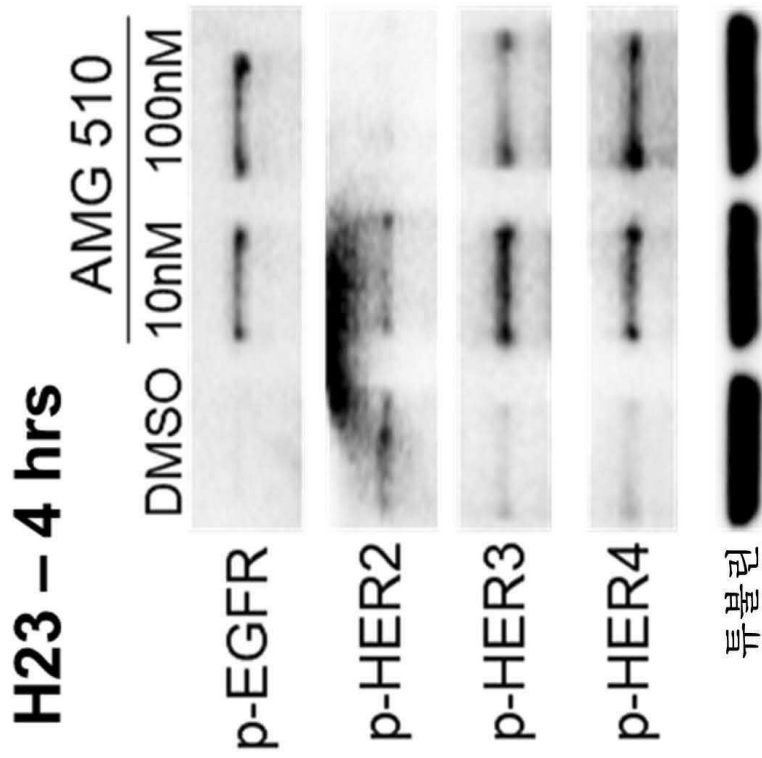
- [0122] **실시에**
- [0123] [0113] 하기의 실시예를 들어 본 발명의 바람직한 구현예를 설명한다. 당업계의 숙련자라면, 하기의 실시예에 기술된 기법들이 본 발명을 잘 수행하기 위해 본 발명자들에 의해 발견된 기법들을 대표하는 것이기 때문에, 발명의 수행에 대한 바람직한 양태를 구성하는 것으로 간주될 수 있음을 알 수 있을 것이다. 그러나, 당업계의 숙련자라면, 본 명세서의 내용을 고려하여, 개시된 구체적인 구현예에 있어서 본 발명의 개념과 범위를 벗어나지 않으면서 여러가지 변화를 주어도 그와 비슷하거나 유사한 결과를 얻을 수 있다는 사실을 알 수 있을 것이다.
- [0124] **실시에 1 - 포지오티닙은 KRAS 돌연변이체 암 모델에서 KRAS G12C 억제 활성을 상승작용적으로 증진시킨다.**
- [0125] [0114] KRAS 돌연변이체 폐암 세포주 H23에서 AMG 510(소토라십)에 의한 KRAS^{G12C}의 억제는 4시간 후 pEGFR, pErbB3 및 pErbB4의 상향 조절을 초래하였다(도 1a). 단독의 포지오티닙은 10,000nM 미만의 농도에서 KRAS 돌연변이체 세포주 생존능에 거의 영향을 미치지 않았지만, 100nM 포지오티닙의 첨가는 KRAS 돌연변이체 NSCLC 세포주에서 KRAS^{G12C} 억제제 AMG 510 및 MRTX849의 IC₅₀ 값을 감소시켰다. H358 세포에서 AMG 510과 MRTX849의 IC₅₀ 값은 각각 8nM과 28nM에서 0.20nM과 0.19nM으로 감소하였다. H1373 세포에서 AMG 510과 MRTX849에 대한 IC₅₀ 값은 각각 1,420nM과 632nM에서 15.0nM과 22.9nM으로 감소하였다. H1792 세포에서 AMG 510과 MRTX849의 IC₅₀ 값은 각각 >10,000nM과 1,330nM에서 453nM과 16.4nM으로 감소하였다. H2030 세포에서 AMG 510과 MRTX849의 IC₅₀ 값은 각각 >10,000nM과 1,360nM에서 472nM과 3.67nM로 감소하였다. 이들 결과는 도 1b (AMG 510에 대해) 및 도 1c (MRTX849에 대해)에 나타낸다.
- [0126] **실시에 2 - KRAS G12C 억제제는 EGFR/HER2의 인산화를 증가시킨다**
- [0127] [0115] KRAS G12C 돌연변이를 보유한 NSCLC 세포주를 소토라십 또는 아다그라십으로 4시간 동안 처리하였다. pEGFR 및 pHER2 수준을 RPPA로 평가하였다. KRAS G12C 억제제 처리는 pEGFR 및 pHER2 수준을 유의적으로 증가시켰다. 이들 결과는 도 2에 나타낸다.
- [0128] **실시에 3 - KRAS G12C 억제제 처리는 모든 EGFR/HER 계열 구성원의 인산화를 증가시킨다.**
- [0129] [0116] HCC44, H2122, 및 H358 NSCLC 세포(모두 KRAS G12C 돌연변이를 보유)를 아다그라십 또는 소토라십으로 72시간 동안 처리하였다. ERBB 계열 구성원의 인산화는 ELISA 분석으로 평가하였다. 아다그라십 처리 후 결과는 도 3a에 나타낸다. 소토라십 처리 후 결과는 도 3b에 나타낸다. 모든 세포주에서 KRAS G12C 억제제 처리는 pEGFR, pHER2, pHER3 및 pHER4의 유도를 유발하였다.
- [0130] **실시에 4 - 포지오티닙은 HER4를 포함한 HER 계열 구성원에 대한 활성을 갖는다.**
- [0131] [0117] 각 수용체에 대한 이들 TKI의 활성을 평가하기 위해 EGFR, EGFR/HER2, HER2/HER3, HER2/HER4, HER3/HER4 및 HER4를 발현하는 Ba/F3 세포를 생성하고 포지오티닙과 아파티닙에 대한 민감성을 시험하였다. 포지오티닙 처리 후 결과는 도 4a에 나타낸다. 아파티닙 처리 후 결과는 도 4b에 나타낸다. 포지오티닙은 HER2/HER3, HER2/HER4, HER3/HER4 및 HER4를 발현하는 세포에 대해 강력한 활성을 가졌다. 반면, 아파티닙은 HER3/HER4 및 HER4를 발현하는 세포에 대해 활성을 갖지 않았다.
- [0132] **실시에 5 - 포지오티닙은 다른 TKI에 비해 EGFR 보다는 HER2-4에 더 선택적이다.**
- [0133] [0118] 도 5에는 예를로티닙, 게피티닙, 투카티닙, TAS0728, 아파티닙, 포지오티닙, 다코미티닙, 네라티닙, BDTX-189, 모보서티닙, 라저티닙 및 오시머티닙을 포함하는 다양한 TKI의 IC₅₀ 값을 나타낸다. 데이터는 EGFR, EGFR/HER2, HER2/HER3, HER2/HER4, HER3/HER4 및/또는 HER4 수용체를 발현하는 Ba/F3 세포를 기준으로 결정되었고, 값은 Ba/F3 야생형 EGFR IC₅₀으로 정규화된 IC₅₀ 값이다.
- [0134] **실시에 6 - 외인성 EGF 또는 NRG1은 KRAS G12C 억제제에 대한 내성을 촉진시킬 수 있다.**
- [0135] [0119] H358 세포(KRAS G12C 양성 NSCLC)를 아다그라십 또는 소토라십 단독 또는 EGF와 조합 처리하여 EGFR 또는 NRG1을 활성화하여 다른 HER 계열 구성원을 활성화하였다. 도 6a는 아다그라십과 외인성 EGF 또는 NRG1의 조합 처리에 대한 H358 세포의 내성을 보여준다. 도 6b는 소토라십과 외인성 EGF 또는 NRG1의 조합 처리에 대한 H358 세포의 내성을 보여준다. EGF 또는 NRG1 처리는 아다그라십 및 소토라십에 대한 민감성을 감소시켰다. 이들 발견은 상기 경로의 활성화가 KRAS G12C 억제제에 대한 내성을 촉진할 수 있다는 개념을 뒷받침한다.

- [0136] 실시예 7 - G12C 억제제와 포지오티닙의 조합은 EGFR 특이적 억제제보다 상승작용적이다.
- [0137] [0120] H23, HCC44, H2122, 및 H1792 세포(KRAS G12C 돌연변이를 보유한 NSCLC)를 소토라십 또는 아다그라십 단독 또는 아파티닙 또는 포지오티닙과 조합하여 처리하였다. 도 7a는 소토라십 단독 또는 포지오티닙과 조합하여 KRAS G12C 돌연변이를 보유한 NSCLC 세포를 처리했을 때 상승작용 효과를 보여준다. 도 7b는 아다그라십 단독 또는 포지오티닙과 조합하여 KRAS G12C 돌연변이를 보유한 NSCLC 세포를 처리했을 때 상승작용 효과를 보여준다. 포지오티닙은 pan-HER 억제제와 EGFR 억제제로서 작용하고, EGFR/HER2만 억제하는 아파티닙보다 더 큰 상승작용 효과를 나타냈다.
- [0138] 실시예 8 - 포지오티닙은 아파티닙보다 큰 정도로 G12C 억제제로 유도되는 HER의 인산화를 방지한다.
- [0139] [0121] HCC44, H2122, 및 H358 세포(모두 KRAS G12C 돌연변이를 보유한 NSCLC)는 소토라십 또는 아다그라십 단독 또는 포지오티닙 또는 아파티닙과 함께 처리하였다. ERBB 계열 구성원인 pEGFR, pHER2, pHER3 및 pHER4의 인산화는 ELISA 검정으로 평가하였다. 도 8a는 소토라십 단독 또는 아파티닙 또는 포지오티닙과 조합하여 처리한 KRAS G12C 돌연변이 보유 NSCLC 세포에서 ERBB 계열 구성원의 인산화를 보여준다. 도 8b는 아다그라십 단독 또는 아파티닙 또는 포지오티닙과 조합하여 처리한 KRAS G12C 돌연변이 보유 NSCLC 세포에서 ERBB 계열 구성원의 인산화를 보여준다. KRAS G12C 억제제는 EGFR 및 HER 계열 수용체의 인산화를 유도하였다. 상기 효과는 포지오티닙을 첨가했을 때 아파티닙을 첨가했을 때보다 더 큰 정도로 억제되었다.
- [0140] 실시예 9 - 저용량 포지오티닙은 KRAS G12C 억제제의 생체 내 활성을 증진시킨다.
- [0141] [0122] KRAS G12C 돌연변이체 NSCLC의 PDX 모델을 소토라십 단독 또는 포지오티닙(pozi) 또는 아파티닙(afat)과 조합하여 처리하였다. 도 9a는 소토라십 처리 단독 또는 포지오티닙(pozi) 또는 아파티닙(afat)과의 조합 처리가 KRAS G12C 돌연변이체 NSCLC의 PDX 모델에서 종양 용적에 미치는 효과를 보여준다. 도 9b는 소토라십 처리 단독 또는 포지오티닙(pozi) 또는 아파티닙(afat)과의 조합 처리가 KRAS G12C 돌연변이체 NSCLC의 PDX 모델에서 진행 부재 생존률에 미치는 효과를 보여준다. 포지오티닙의 첨가는 소토라십의 항-종양 활성 및 생존률을 증진시켰다.
- [0142] * * *
- [0143] [0123] 본원에 개시되고 청구된 모든 방법들은 본 명세서의 내용을 고려하여 과도한 실험없이 만들어 수행할 수 있다. 본 발명의 조성물 및 방법은 바람직한 구현예의 관점에서 기술되었지만, 본 발명의 당업계의 개념, 의미 및 범위를 벗어나지 않으면서 다양한 변화들을 본원에 기술된 방법들, 상기 방법의 단계들 또는 상기 방법 단계들의 순서에 적용할 수 있다는 사실은 당업계의 숙련자들에게는 명백할 것이다. 보다 구체적으로, 화학적 및 생리학적으로 모두 관련되어 있는 특정 제제의 경우 이들을 사용하여도 동일하거나 유사한 결과가 달성된다면 본원에 기술된 제제를 대체할 수 있음도 명백할 것이다. 당업계의 숙련자들에게 명백한 이러한 모든 유사한 대체물 및 변형은 첨부된 특허청구범위에 정의된 본 발명의 의미, 범위 및 개념에 속하는 것으로 간주된다.
- [0144] **참고문헌**
- [0145] 하기의 참고문헌들은, 본원에 기술된 내용에 대하여 예시적인 절차이거나 이를 보충하는 기타 상세한 설명을 제공하는 정도로, 본원에 참고로서 상세하게 포함된다.
- Canon J, Rex K, Saiki AY, et al. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. Nature 2019;575:217-23.
- Hallin J, Engstrom LD, Hargis L, et al. The KRAS(G12C) Inhibitor MRTX849 Provides Insight toward Therapeutic Susceptibility of KRAS-Mutant Cancers in Mouse Models and Patients. Cancer Discov 2020;10:54-71.
- Xue JY, Zhao Y, Aronowitz J, et al. Rapid non-uniform adaptation to conformation-specific KRAS(G12C) inhibition. Nature 2020;577:421-5.

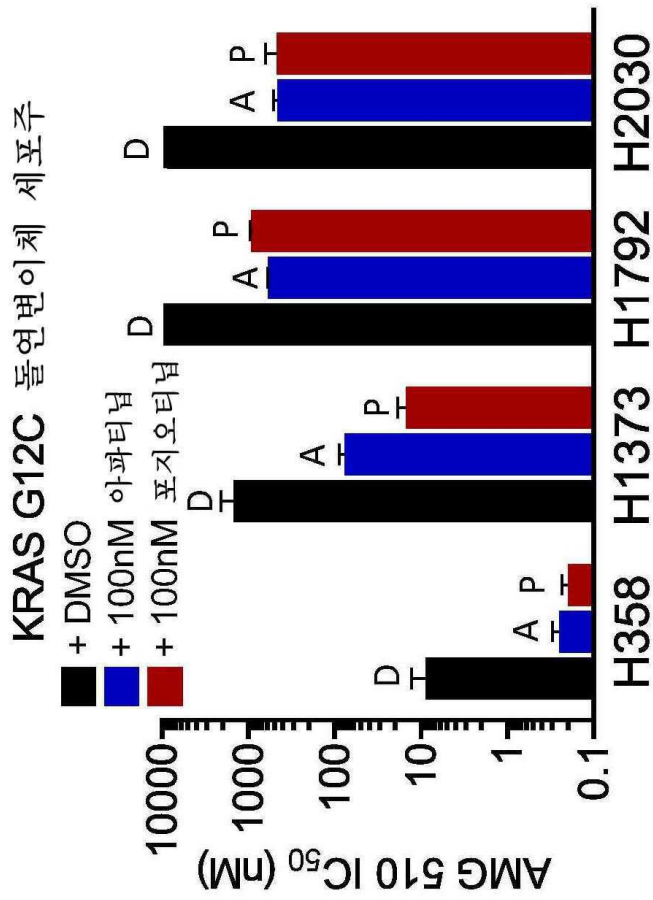
[0146]

도면

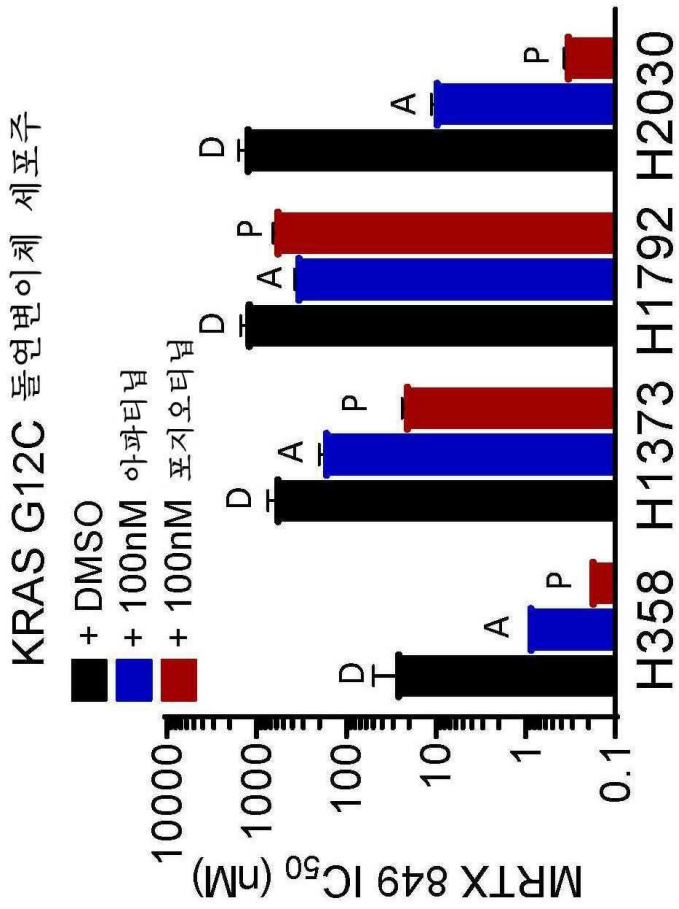
도면1a



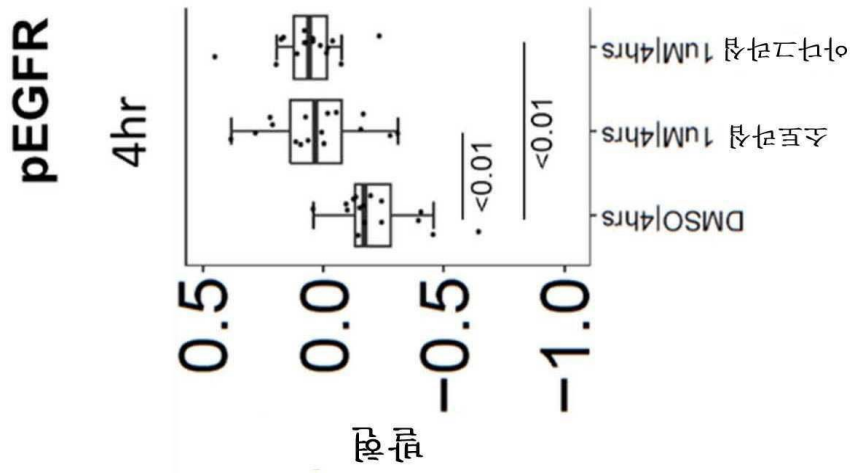
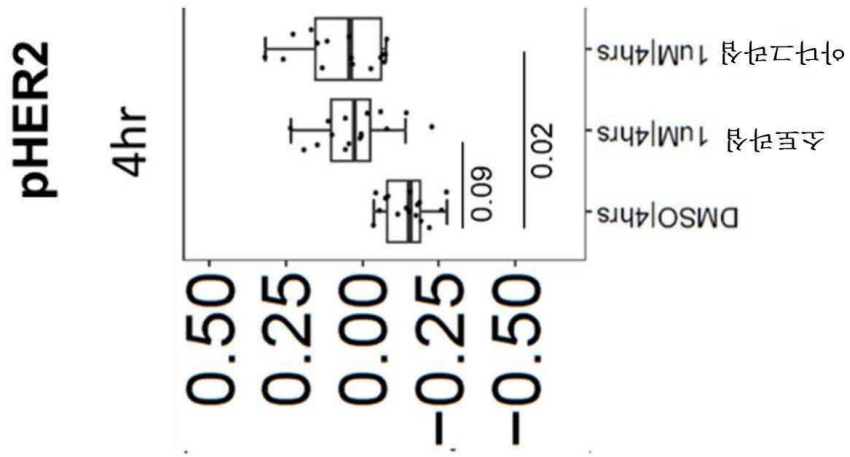
도면1b



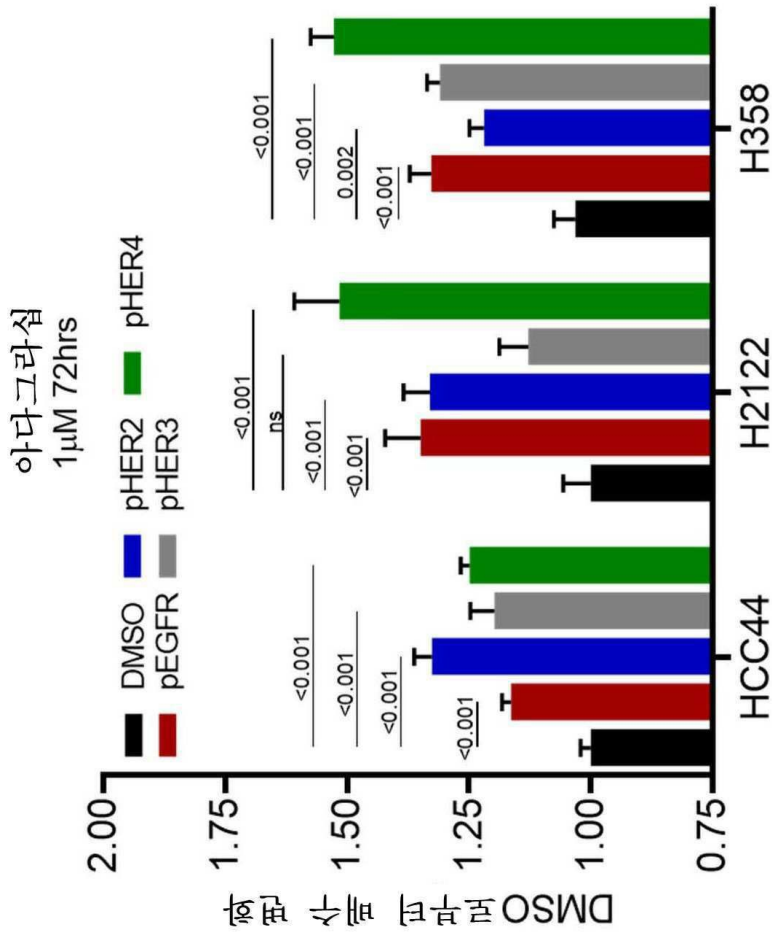
도면1c



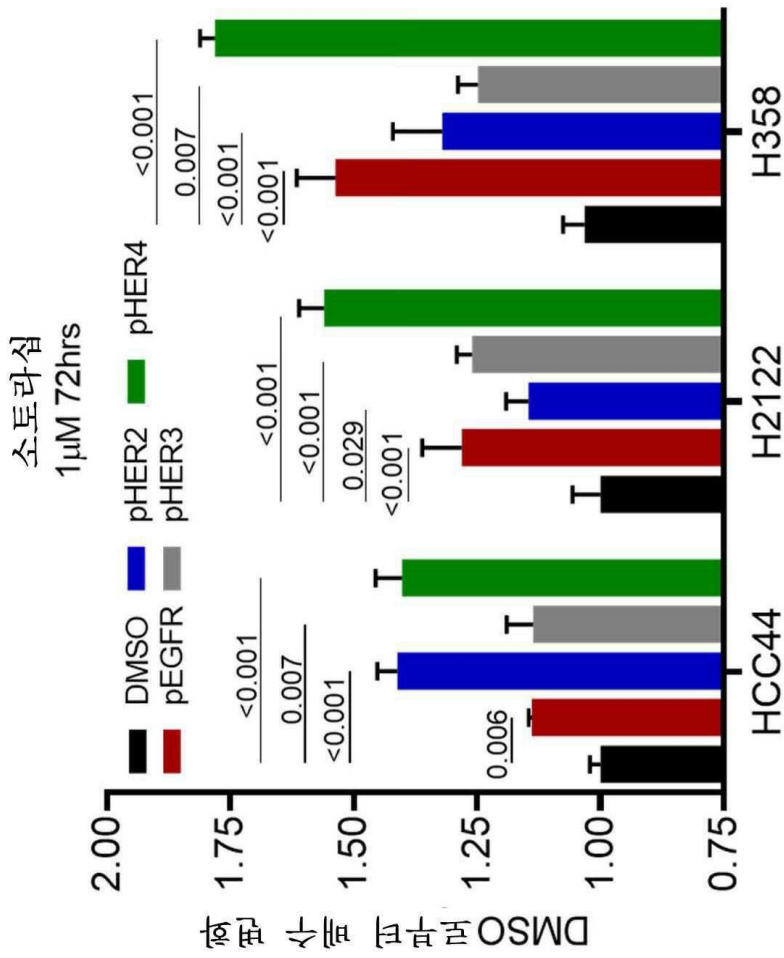
도면2



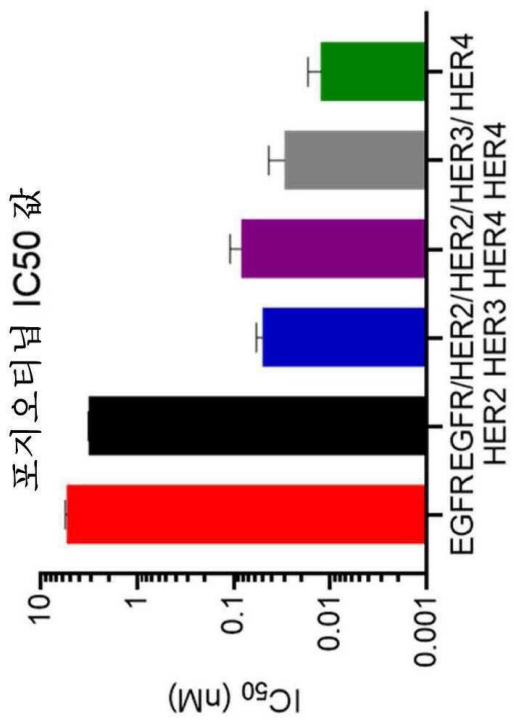
도면3a



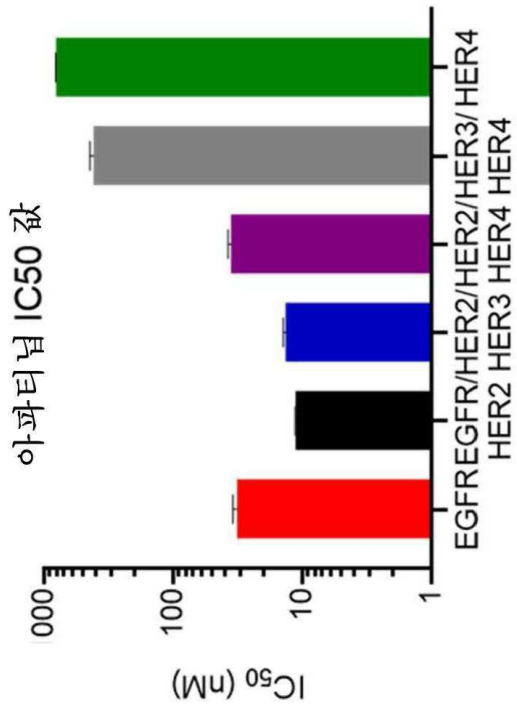
도면3b



도면4a



도면4b



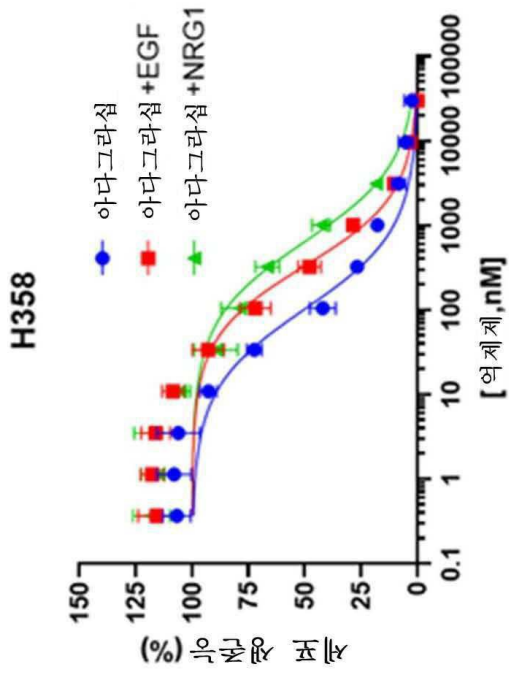
도면5

	에블로티닙	게피티닙	투카티닙	TAS0728	아파티닙	포지오티닙	다코미티닙	베라타닙	BDTX-189	모보세프티닙	라제프티닙	오시메르티닙
EGFR/HER2	2.917	4.835	0.020	0.006	0.286	0.629	0.239	0.350	0.383	1.282	0.307	1.558
HER2/HER3	4.256	6.800	0.055	0.041	0.721	0.013	0.283	0.399	0.388	0.395	2.450	1.845
HER2/HER4	4.074	6.746	0.077	0.017	0.904	0.012	0.177	ND	ND	ND	ND	ND
HER3/HER4	10.041	ND	ND	ND	10.421	0.004	0.397	0.234	0.948	0.198	1.474	0.858
HER4	17.168	17.078	5.397	2.492	20.499	0.001	21.339	1.195	2.080	23.086	4.114	4.222

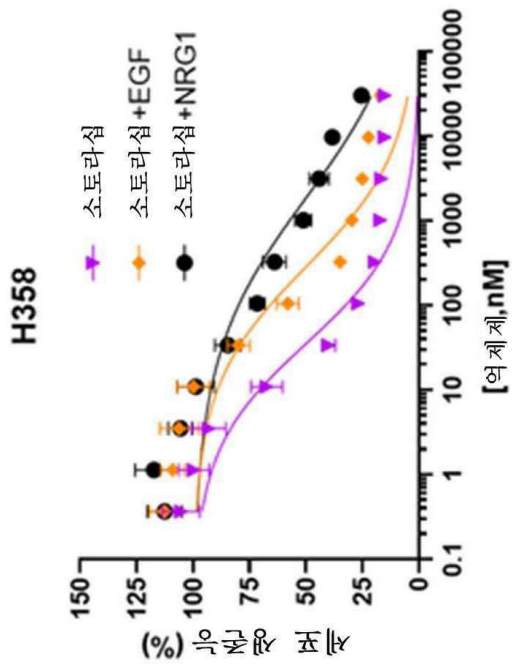
HER/WT EGFR

>0.1	0.1-0.9	<1	결정되지 않음
------	---------	----	---------

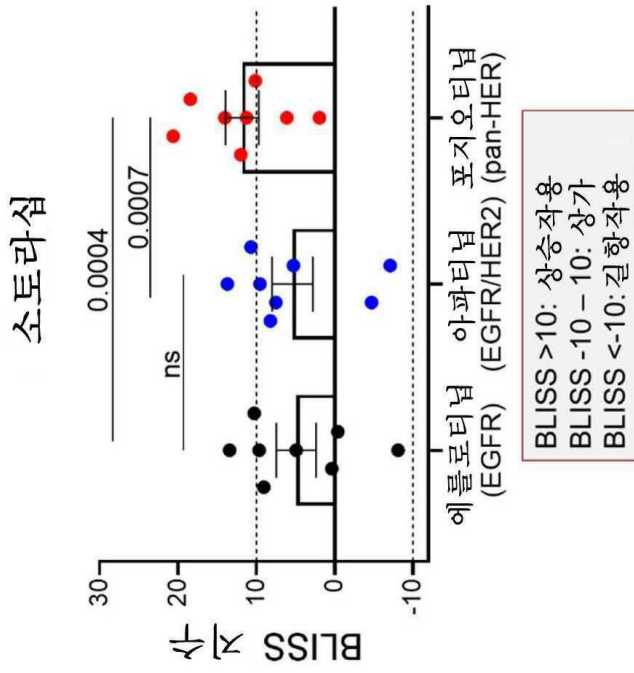
도면6a



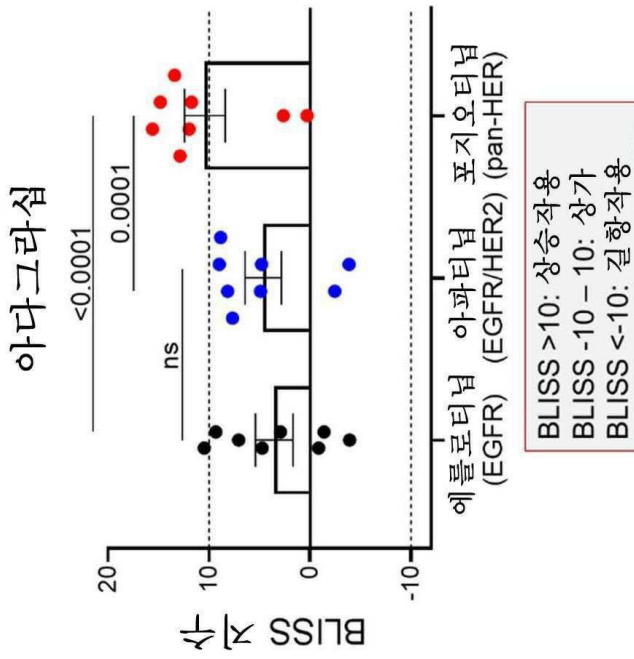
도면6b



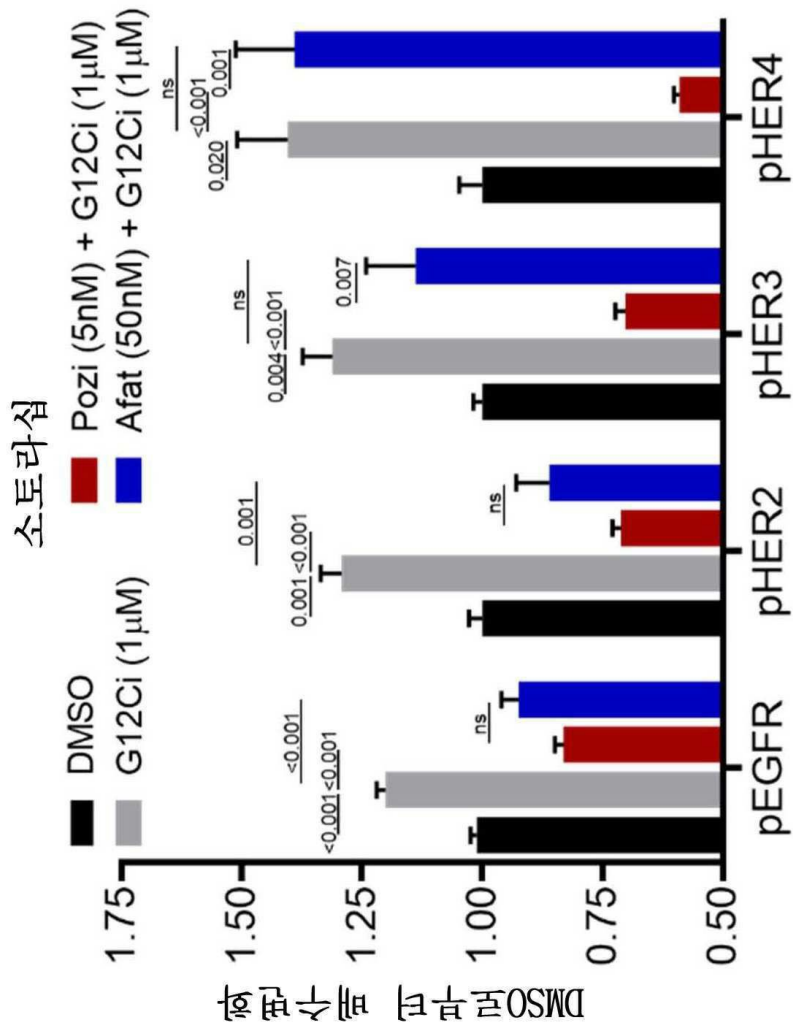
도면7a



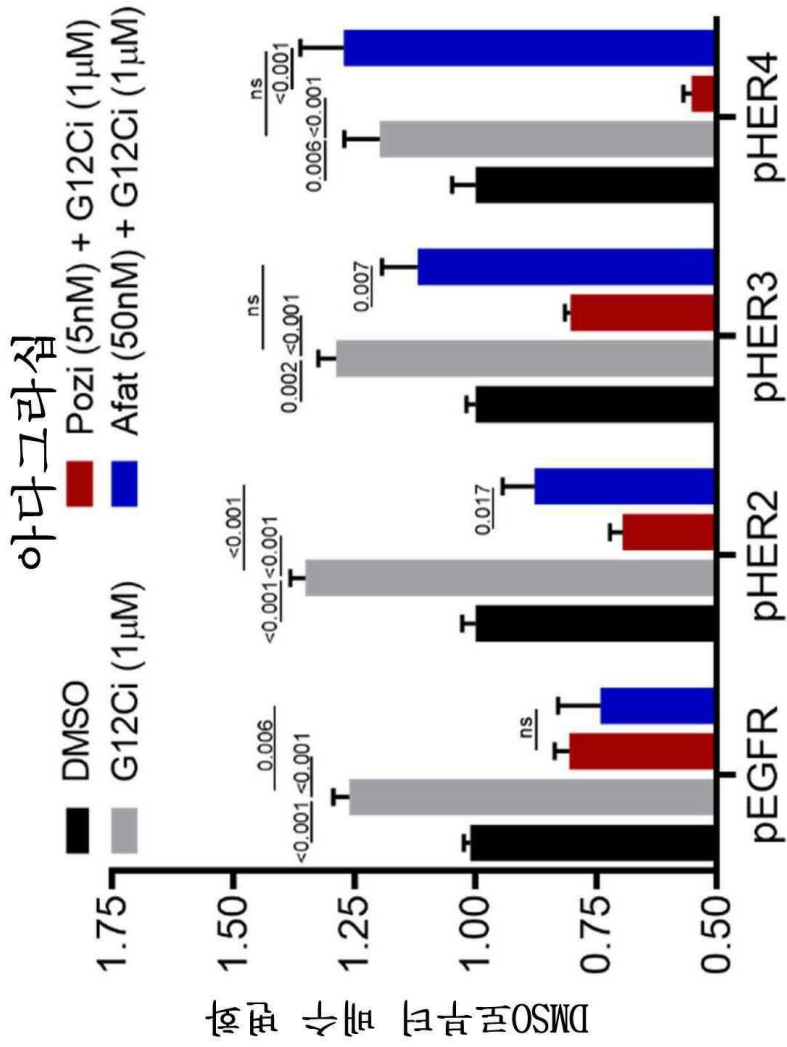
도면7b



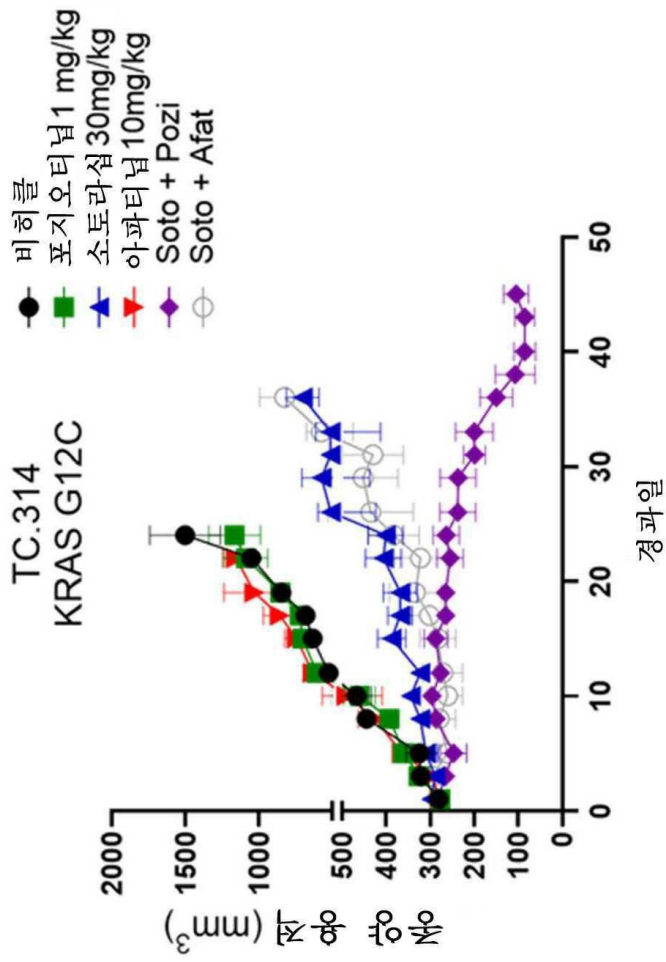
도면8a



도면8b



도면9a



도면9b

