



공개특허 10-2022-0002860



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0002860  
(43) 공개일자 2022년01월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>A61K 31/337</i> (2006.01) <i>A61K 31/427</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01)	(71) 출원인 모드라 파마슈티컬스 비.브이. 네덜란드, 1083 에이치엔 암스테르담, 바바라 스트로질라안 201
(52) CPC특허분류 <i>A61K 31/337</i> (2013.01) <i>A61K 31/427</i> (2013.01)	(72) 발명자 베이젠, 제이콥 헨드릭 네덜란드, 1083 에이치엔 암스테르담, 바바라 스트로질라안 201, 모드라 파마슈티컬스 비.브이. 셀렌스, 요하네스 헨리쿠스 마티아스
(21) 출원번호 10-2021-7022968	(74) 대리인
(22) 출원일자(국제) 2019년12월18일 심사청구일자 없음	최은선
(85) 번역문제출일자 2021년07월20일	
(86) 국제출원번호 PCT/EP2019/086124	
(87) 국제공개번호 WO 2020/127606 국제공개일자 2020년06월25일	
(30) 우선권주장 18215472.4 2018년12월21일 유럽특허청(EPO)(EP)	

전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 발명의 명칭 피크 혈장 수준의 제어에 의한 도세탁셀을 사용하는 암 치료

### (57) 요 약

암 치료는 광범위한 치료를 수반한다. 본 발명은 탁산, 특히 도세탁셀을 사용하는 종양의 화학요법에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 효과적인 용량의 도세탁셀을 경구로 투여하는 것을 포함하는 환자의 암 치료 방법으로서, 이에 의해 부작용은 종양 세포를 박멸하기 위해 도세탁셀의 효과적인 혈장 수준을 유지하면서 상기 부작용을 유도하는 도세탁셀의 피크 혈장 수준을 예방함으로써 제어되는 것인 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

*A61P 35/00* (2018.01)

*A61K 2300/00* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

효과적인 용량의 도세탁셀을 경구로 투여하는 것을 포함하는 환자의 암 치료 방법으로서, 이에 의해 부작용은 종양 세포를 박멸하기 위해 도세탁셀의 효과적인 혈장 수준을 유지하면서 상기 부작용을 유도하는 도세탁셀의 피크 혈장 수준을 예방함으로써 제어되는 것인 방법.

#### 청구항 2

환자에서 암 치료의 부작용을 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 도세탁셀의 투여를 포함하고, 여기서 상기 도세탁셀은 경구로 투여되어, 종양 세포를 박멸하기 위해 도세탁셀의 효과적인 혈장 수준을 유지하면서 상기 부작용을 유도하는 도세탁셀의 피크 혈장 수준을 예방함으로써 부작용을 제어하는 것인 방법.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 용량 제한 부작용이 호중구감소증인 방법.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 도세탁셀의 혈장 수준이 CYP3A 억제제를 투여함으로써 적어도 부분적으로 제어되는 것인 방법.

#### 청구항 5

제4항에 있어서, 상기 CYP3A4 억제제가 리토나비르인 방법.

#### 청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서, 상기 CYP3A 억제제가 동시에 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암 치료가 30주 초과의 연장된 사용을 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 도세탁셀의 피크 혈장 수준이 3000 ng/mL 미만인 방법.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 도세탁셀의 효과적인 혈장 수준이 적어도 800 ng.h/mL인 방법.

#### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 고형 종양인 방법.

#### 청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 도세탁셀이 매주 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 12

제11항에 있어서, 도세탁셀이 매주 1일 2회 적어도 50 mg의 투여량으로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 13

암의 의학적 치료에 사용하기 위한 CYP3A 억제제 및 도세탁셀의 조합으로서, 상기 사용은 도세탁셀의 경구 투여를 포함하고, 상기 사용은 종양 세포를 박멸하는 도세탁셀의 혈장 수준을 유지하면서 부작용을 유도하는 도세탁셀의 피크 혈장 수준을 예방하는 것을 포함하는 것인 조합.

#### 청구항 14

암 치료에서 조합 요법에 사용하기 위한 도세탁셀로서, 상기 도세탁셀은 CYP3A 억제제와 조합하여 투여되고, 여기서 상기 사용은 도세탁셀의 경구 투여를 포함하고, 여기서 상기 사용은 종양 세포를 박멸하는 도세탁셀의 혈장 수준을 유지하면서 부작용을 유도하는 도세탁셀의 피크 혈장 수준을 예방하는 것을 포함하는 것인 도세탁셀.

#### 청구항 15

암 치료에서 조합 요법에 사용하기 위한 CYP3A 억제제로서, 상기 CYP3A 억제제는 도세탁셀과 조합하여 투여되고, 여기서 도세탁셀은 경구로 투여되고, 여기서 상기 사용은 종양 세포를 박멸하는 도세탁셀의 혈장 수준을 유지하면서 부작용을 유도하는 도세탁셀의 피크 혈장 수준을 예방하는 것을 포함하는 것인 CYP3A 억제제.

#### 청구항 16

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용도가 최대 3000 ng / ml의 도세탁셀의 피크 혈장 수준을 포함하는 것인 용도.

#### 청구항 17

제13항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용도가 적어도 800 ng . h / ml의 곡선면적을 포함하는 것인 용도.

#### 청구항 18

제13항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용도가 30주 초과의 연장된 사용을 포함하는 것인 용도.

#### 청구항 19

제13항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 고형 종양인 용도.

### 청구항 20

제13항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CYP3A 억제제가 리토나비르인 용도.

### 청구항 21

제13항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 위암, 유방암, 두경부암, 폐암 및 전립선암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 용도.

### 청구항 22

도세탁셀을 포함하는 경구 투여용 약제학적 조성물 및 CYP3A 억제제를 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 키트로서, 상기 키트는 암 치료에서 연장된 사용을 위한 것인 키트.

### 청구항 23

도세탁셀을 포함하는 경구 투여용 약제학적 조성물 및 CYP3A 억제제를 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 키트로서, 상기 키트는 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 방법에 사용하기 위한 것인 키트.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 탁산, 특히 도세탁셀을 사용하는 종양의 화학요법에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 연장된 사용을 허용하는 부작용을 제어하면서 경구로 투여된 용량 도세탁셀의 효능있는 용량을 달성하는 것에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 암 치료는 광범위한 치료를 수반한다. 치료는 예를 들어 수술, 방사선 요법, 화학요법, 면역요법 및 세포 요법을 포함한다. 종종, 암 치료는 상이한 치료제의 조합을 포함하는 상이한 치료 방식의 조합을 포함한다. 제1선 화학요법의 일부로서, 탁산인 도세탁셀은 다양한 암의 치료에 널리 사용된다. 도세탁셀은 세포독성제이며, 그의 주요 작용 방식은 미세관 조립 및 분해의 간섭을 수반하여 유사분열 세포 분열의 억제를 초래하는 것으로 이해된다. 권장 투여량은 75-100 mg / 체표면적 m<sup>2</sup> 범위의 용량으로 3주마다 정맥내 투여이다. 도세탁셀은 유방암, 폐암, 전립선암, 위암, 두경부암 및 난소암을 포함하는 다양한 암의 치료에 사용된다. 환자에게 혜택을 줄 수 있고 기대 수명 및 삶의 질을 개선시킬 수 있는 잠재력이 있지만, 도세탁셀의 사용은 상당한 부작용을 동반한다. 전형적인 부작용은 예를 들어 다음을 포함한다: 호중구감소증, 높은 감염 위험, 혈소판감소증, 빈혈, 탈모증, 체액 저류, 설사, 손발톱 독성, 말초 감각 신경독성 및 주입 관련 반응. 따라서, 권장되는 사용 방식은 도세탁셀의 제한된 수의 사이클, 일반적으로 4-6 사이클을 포함한다. 또한, 사이클마다 고용량 텍사메타손을 사용한 표준 예비투약이 필요하다.

### 발명의 내용

[0003] 놀랍게도, 도세탁셀의 경구 투여를 사용하는 경우, 정맥내 투여의 경우 관찰되는 바와 같은 부작용이 적은 효과적인 치료를 얻을 수 있음이 밝혀졌다. 경구 투여의 사용 때문에, 혈장에서 측정된 바와 같은 도세탁셀의 높은 피크 농도 (이는 또한 혈청 또는 전혈에서 측정될 수 있음)를 회피할 수 있어, 이에 의해 연장된 기간의 투여를 허용한다. 혈액 중 도세탁셀의 높은 피크 농도는 정맥내 투여로 관찰되는 바와 같은 대부분의 부작용과 연관된다. 경구 투여를 사용하고 도세탁셀의 정맥내 투여의 표준 허가된 치료에서와 같이 3주마다 대신에 더 빈번한

스케줄 (예를 들어 매일 내지 매주의 범위)로 투여하는 경우, 환자에서 암을 효과적으로 제어하도록 허용하는 혈장 중 도세탁셀의 농도를 유지하면서 피크 농도를 훨씬 더 감소시킬 수 있다. 따라서, 본 발명은 효과적인 용량의 도세탁셀을 경구로 투여하는 것을 포함하는 환자의 암 치료 방법으로서, 이에 의해 부작용은 종양 세포를 박멸하기 위해 도세탁셀의 효과적인 혈장 수준을 유지하면서 상기 부작용을 유도하는 도세탁셀의 피크 혈장 수준을 예방함으로써 제어되는 것인 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 환자에서 암 치료의 부작용을 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 도세탁셀의 투여를 포함하고, 여기서 상기 도세탁셀은 경구로 투여되어, 종양 세포를 박멸하기 위해 도세탁셀의 효과적인 혈장 수준을 유지하면서 상기 부작용을 유도하는 도세탁셀의 피크 혈장 수준을 예방함으로써 부작용을 제어하는 것인 방법을 제공한다. 도세탁셀을 사용할 때 일반적으로 부작용을 감소시키고 부작용을 제어하는 것이 중요하다. 더욱이, 부작용을 감소시키거나 제어하는 것은 도세탁셀의 연장된 사용을 허용한다. 이는 예를 들어 연장된 기간 동안 암 제어를 지속적으로 유지하기 위해 항암 치료의 조합이 조합되는 조합 요법에 중요할 수 있다. 또한, CYP3A 억제제, 예컨대 리토나비르의 사용과 경구로 투여되는 도세탁셀의 조합된 사용은 도세탁셀의 사용과 연관된 부작용을 제어하거나 감소시키면서 종양 세포를 박멸하기 위해 도세탁셀의 효과적인 혈장 수준을 유지하도록 허용하는 추가 수단을 제공한다.

### 도면의 간단한 설명

[0004]

도 1에서, ModraDoc006 (도세탁셀)에 대한 리토나비르 (RTV)의 AUC (용량 수준에 따른 평균 AUC (h\*ng/mL))를 나타내는 플롯이 표시된다. 이는 Modrodoc006의 노출이 전체 리토나비르 AUC (및 용량)와 높은 상관관계가 있는 것으로 보임을 나타낸다.

도 2A에서, IV와 비교하여 환자에서 유사한 또는 중간 정도로 더 높은 수준의 도세탁셀 AUC가 수득됨을 나타내는 플롯이 표시된다. 도 2B에서, 리토나비르의 AUC에 대한 플롯이 표시된다.

도 3에서, 도세탁셀 AUC 및 사이클 수의 플롯이 표시된다. 치료 길이는 표적 도세탁셀 범위에서 환자에서 더 긴 경향이 있는 것으로 보인다.

도 4, 5A, 5B 및 6은 각각 도 1, 2A, 2B 및 3의 업데이트를 나타낸다.

도 4에서, ModraDoc006 (도세탁셀)에 대한 리토나비르 (RTV)의 AUC (용량 수준에 따른 평균 AUC (h\*ng/mL))를 나타내는 플롯이 표시된다. 이는 Modrodoc006의 노출이 전체 리토나비르 AUC (및 용량)와 높은 상관관계가 있는 것으로 보임을 나타낸다.

도 5A에서, IV와 비교하여 ModraDoc006/r을 사용한 환자에서 유사한 또는 중간 정도로 더 높은 수준의 도세탁셀 AUC가 수득됨을 나타내는 플롯이 표시된다.

mCRPC 환자의 표적 최소 AUC 역치는 강조 표시되고, 약 600-800 h\*ng/mL의 범위이다. 이는 그의 하한에서 mCRPC 환자에서 IV 도세탁셀의 주간 AUC를 나타낸다 ( $1820/3 = \pm 600$  h\*ng/mL [주간 등가물을 산출하기 위해 1820의 q3w AUC를 3으로 나눔]). 출처: De Vries Schultink et al, "Neutropenia and docetaxel exposure in metastatic castration-resistant prostate cancer patients: A meta-analysis and evaluation of a clinical cohort", Cancer Medicine, February 2019. 그의 상한에서, 이는  $1418*55\% = \pm 800$  h\*ng/mL를 나타낸다 - 여기서 1418은 그의 I상 연구 N10BOM에서 ModraDoc006/r의 AUC를 나타낸다. 55% ( $1820/3300$ )는 mCPRC 환자 대 다른 종양에서 IV 도세탁셀에 대한 AUC의 비율을 나타낸다 (De Vries Schultink et al, "Neutropenia and docetaxel exposure in metastatic castration-resistant prostate cancer patients: A meta-analysis and evaluation of a clinical cohort", Cancer Medicine, February 2019).

도 5B에서, 리토나비르의 AUC에 대한 플롯이 표시된다.

도 6에서, 도세탁셀 AUC 및 사이클 수의 플롯이 표시된다. 치료 길이는 500 - 1500 h\*ng/mL 사이의 표적 도세탁셀 범위에서 환자에서 더 긴 경향이 있는 것으로 보인다.

도 7에서, 평가가능한 환자의 mCRPC (M17DOC)에서 다기관 임상 IB상 연구에서 기준선으로부터 PSA (전립선 특이적 항원) 변화 %의 플롯이 표시된다. 환자는 PSA 진행 (검은색 막대); 기준선 또는 감소 (<50%)와 동일한 PSA (진한 회색 막대); PSA 반응 (감소  $\geq 50\%$ ) (중간 회색 막대); 30주의 프로토콜에서 허용되는 최대 치료 기간까지의 임상 반응 (통증 감소) (연한 회색 막대)으로 스코어링되었다.

도 8에서, 평가가능한 환자의 mCRPC (M17DOC)에서 다기관 임상 IB상 연구에서 치료 사이클 수 (최대 30회)의 플롯이 표시된다. 환자는 PSA 진행 (검은색 막대); 기준선 또는 감소 (<50%)와 동일한 PSA (진한 회색 막대);

PSA 반응 (감소 ≥ 50%) (중간 회색 막대); 30주의 프로토콜에서 허용되는 최대 치료 기간까지의 임상 반응 (통증 감소) (연한 회색 막대)으로 스코어링되었다.

도 9에서, 종양 측정과 관련하여 반응에 대해 평가가능한 10명의 환자의 HER2-전이성 유방암 (mBC) (N18DMB)에서 다기관 IIA상 연구에서 최상의 반응자의 플롯이 표시되며, 음의 %는 종양 크기의 감소 백분율을 나타낸다. 환자는 진행성 질환 (PD) (검은색 막대); 안정한 질환 (SD) (진한 회색 막대); 부분 반응 (PR) (중간 회색 막대); 또는 평가불가 (NE) (연한 회색 막대)를 갖는 것으로 스코어링되었다. 별표로 표시된 환자는 치료가 진행 중이다.

도 10에서, 안전성 평가에 대해 평가가능한 12명의 환자의 HER2-전이성 유방암 (mBC) (N18DMB)에서 다기관 IIA상 연구에서 총 사이클 수의 플롯이 표시된다. 환자 스코어는 또한 진행성 질환 (PD) (검은색 막대); 안정한 질환 (SD) (진한 회색 막대); 부분 반응 (PR) (중간 회색 막대); 또는 평가불가 (NE) (연한 회색 막대)를 갖는 것으로 표시되었다. 별표로 표시된 환자는 치료가 진행 중이다.

### **발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0005]

본 발명은 효과적인 용량의 도세탁셀을 경구로 투여하는 것을 포함하는 환자의 암 치료 방법으로서, 이에 의해 부작용은 종양 세포를 박멸하기 위해 도세탁셀의 효과적인 혈장 수준을 유지하면서 상기 부작용을 유도하는 도세탁셀의 피크 혈장 수준을 예방함으로써 제어되는 것인 방법을 제공한다. 현재 클리닉에서 사용되는 도세탁셀의 표준 투여 경로는 도세탁셀의 정맥내 투여를 포함한다. 정맥내 투여가 혈류에서 직접 이루어지기 때문에, 이 투여 경로는 혈장 또는 혈청에서 측정된 바와 같은 도세탁셀의 높은 피크 농도를 초래한다. 그러나, 높은 피크 혈장 수준은 부작용을 유도할 수 있지만, 높은 피크 혈장 수준은 암 세포에 대한 도세탁셀의 세포독성 효과에 기여할 수 있으므로 요법에 기여할 수 있다. 놀랍게도, 그러나, 본 발명자들은 환자에서 암의 효과적인 치료를 위해 효과적인 혈장 수준을 유지하고 피크 혈장 수준을 회피하는 것이 중요하다는 것을 발견하였다. 대안적인 투여 경로인 경구 투여를 사용함으로써, 이러한 높은 피크 혈장 수준은 대부분 회피될 수 있다. 따라서, 환자에서 암 치료의 부작용이 감소될 수 있다. 본 발명은 또한 환자에서 암 치료의 부작용을 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 도세탁셀의 투여를 포함하고, 여기서 상기 도세탁셀은 경구로 투여되어, 종양 세포를 박멸하기 위해 도세탁셀의 효과적인 혈장 수준을 유지하면서 상기 부작용을 유도하는 도세탁셀의 피크 혈장 수준을 예방함으로써 예를 들어 부작용을 제어하는 것인 방법을 제공한다.

[0006]

본원에 사용된 바와 같이, 피크 혈장 수준은 약제학적 조성물의 투여 후 환자로부터 수득된 혈장에서 측정될 수 있는 화합물의 최대 농도로 정의된다. 일반적으로, 피크 혈장 수준은 투여 직후 측정될 수 있지만, 투여 경로 및 약제학적 조성물의 조성에 따라, 투여 시간 및 측정된 피크 혈장 수준 사이에 지연이 있을 수 있다. 도세탁셀의 정맥내 투여에서, 피크 수준은 예를 들어 주입의 종료시 측정될 수 있다. 도세탁셀의 경구 투여에서, 경구 투여 후 피크 수준이 발생하는 시점은 다양할 수 있다. 피크 수준은 경구 투여 후 약 2-12시간, 예를 들어 4시간에 발생할 수 있다.

[0007]

도세탁셀의 혈장 수준은 관련 기술분야에 공지된 방법에 의해 측정될 수 있으며 (Hendrikx et al. J. Chrom. B, 2011), 이는 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같은 액체 크로마토그래피 및 질량 분광분석 방법을 포함할 수 있다. 혈장은 혈액 구성성분이며, 혈장에서 도세탁셀을 측정하는 대신에, 전혈 또는 혈청에서 도세탁셀의 수준을 결정할 수도 있는 것으로 이해된다. 도세탁셀의 측정, 예를 들어 피크 수준 및 혈장 농도-시간 곡선하면적, 요컨대 곡선하면적 (AUC)은 본원에서 (혈액) 혈장과 관련하여 정의되지만, 전혈 또는 혈청에서 상응하는 피크 수준으로 쉽게 재계산될 수 있다. 임의의 경우에, 회피되어야 할 높은 피크 혈장 수준은 3000 ng/mL 이상의 도세탁셀 피크 혈장 수준으로 정의될 수 있다. 바람직하게는, 경구 투여에서 도세탁셀 피크 혈장 수준은 최대 2500 ng/mL, 바람직하게는 최대 2000 ng/mL, 더욱 바람직하게는 최대 1500 ng/mL이고, 가장 바람직하게는 경구 투여에서 피크 혈장 수준은 최대 1000 또는 심지어 500 ng/mL이다.

[0008]

본원에 사용된 바와 같은 문구 "효과적인 혈장 수준"은 대상체에서 도세탁셀의 특정 약리학적 효과를 제공하는, 즉 암 세포를 박멸하는 대상체에서 측정된 바와 같은 혈장 농도를 의미한다. 본원에서 효과적인 혈장 수준은 도세탁셀의 투여 후 처음 48시간에 결정된 바와 같은 곡선하면적 (AUC)으로 정의되며, 여기서 AUC는 250 - 2500 ng · h/mL의 범위 이내이다. 바람직하게는 AUC는 750 - 2500 ng · h/mL의 범위이다. 바람직하게는, AUC는 적어도 400 ng · h/mL, 적어도 500 ng · h/mL, 더욱 바람직하게는 적어도 600 ng · h/mL, 적어도 1000 ng · h/mL, 더욱 바람직하게는 적어도 1200 ng · h/mL이다. 바람직하게는, AUC는 최대 2500 ng · h/mL, 더욱 바람직하게는 최대 2250 ng · h/mL, 더욱 바람직하게는 최대 2000 ng · h/mL, 최대 1800 ng · h/mL, 최대 1700 ng · h/mL, 더욱 바람직하게는 최대 1500 ng · h/mL이다. AUC는 더욱 바람직하게는 800 - 1400 ng · h/mL의 범위 이내일 수 있다.

곡선하면적 (AUC; ng · h/mL)은 도세탁셀의 투여 후 처음 48시간에 결정되며, 이 기간 동안 혈장 중 도세탁셀 농도는 여러 시점에서 측정될 수 있으며, 곡선하면적의 표면은 플로팅된 값으로부터 계산될 수 있다. 본원에서, 도세탁셀과 관련하여 혈장 농도-시간 곡선, 곡선하면적 또는 AUC는 상호교환적으로 사용되고, 도세탁셀의 투여 후 처음 48시간에 곡선하면적 (ng · h/mL)을 지칭한다.

[0009] 암 세포를 박멸하는 것은 예를 들어 고형 종양의 경우, 고형 종양의 성장이 도세탁셀의 효과적인 혈장 수준이 존재하지 않는 종양의 성장과 비교하여 감소되도록 암 세포를 사멸시키는 것을 포함하는 것으로 이해된다. 종양의 성장은 종양도 박멸될 정도로 감소될 수 있다. 효과적인 혈장 수준이 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 치료적으로 효과적인 것으로 간주되더라도, 모든 대상체에서 본원에 기재된 상태를 치료하는데 항상 효과적인 것은 아닐 수 있다는 것이 강조된다.

[0010] 본 치료에서 제어되거나 감소될 수 있는 부작용은 호중구감소증을 포함한다. 호중구감소증은 혈액 중 호중구의 비정상적으로 낮은 농도이다. 호중구감소증은 일반적으로 혈액 중 절대 호중구 수를 결정함으로써 진단된다. 참조로, 혈액 중 호중구 수의 건강한 범위는 혈액 1 마이크로리터 당 1500 - 4000개 세포를 갖는 것으로 정의될 수 있다. 호중구감소증은 호중구의 수준이 혈액 1 마이크로리터 당 1500개 세포 미만일 때 진단될 수 있다. 호중구 수를 결정하기 위한 검정은 예를 들어 일상적인 실험실 검사의 일부로서 전체 혈구 계수 분석의 일부로서 널리 이용가능하다. 따라서, 본 발명에서, 호중구감소증의 발생률은 환자에서 암의 효과적인 치료를 부수적으로 제공하면서 환자 집단에서 유의하게 감소된다. 따라서, 바람직하게는, 환자의 암 치료 방법에서, 부작용 호중구감소증은 제어되거나 감소된다. 제어되거나 감소될 수 있는 다른 부작용은 혈소판감소증, 신경병증, 탈모증, 체액 저류, 신경독성, 및/또는 손발톱 독성이다.

[0011] 도세탁셀의 경구 투여를 사용함으로써 회피될 수 있는 추가 부작용은 예를 들어 도세탁셀의 정맥내 제형에 사용되는 부형제 (예를 들어 Tween-80, 에탄올)로 인한 주입-관련 반응을 포함한다. 코르티코스테로이드, 예컨대 덱사메타손은 현재 정맥내 도세탁셀 치료에서 이러한 주입-관련 반응에 대한 예방으로 사용된다. 경구로 투여되는 도세탁셀을 사용함으로써, 코르티코스테로이드를 사용한 (장기적인) 치료와 연관될 수 있는 독성도 회피될 수 있다.

[0012] 본원에 사용된 바와 같이, 대상체에게 도세탁셀의 경구 투여는 그의 의도된 기능을 수행하기 위해 작용제를 대상체에게 도입하거나 전달하는 입을 통한 임의의 경로를 포함한다. 경구 투여를 위한 적합한 약제학적 조성물은 액체, 정제 또는 캡슐을 포함한다. 캡슐 및 정제는 도세탁셀이 캡슐 또는 정제로부터 장에서 방출되도록 장용 코팅을 가질 수 있다. 캡슐 및 정제는 도세탁셀이 예를 들어 장관에서 보내는 시간 동안 연장된 기간에 걸쳐, 예를 들어 여러 시간 또는 그 이상 동안 방출되도록 연장된 방출 제형으로 제형화될 수 있다. 그러므로, 정제 및 캡슐은 작용제가 그로부터 점진적으로 방출되도록 제형화될 수 있다. 정제 및 캡슐은 작용제가 위 또는 장에서 방출되도록 제형화될 수 있다. 정제 및 캡슐은 작용제가 위 및 장에서 방출되도록 제형화될 수 있다. 투여는 자기-투여 및 다른 사람에 의한 투여를 포함한다.

[0013] 본 발명의 약제학적 조성물은 임의의 약제학적으로 허용가능한 담체, 보조제 또는 비히클과 함께 도세탁셀, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 에스테르, 및/또는 CYP3A 억제제, 예컨대 리토나비르 (또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 에스테르)를 포함할 수 있다. 경구 투여를 위한 적합한 제제 및/또는 약제학적 조성물은 WO2009027644, WO2010020799 및 문헌 [Moes et al. Drug Deliv. Transl. Res. 2013)] (이들은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같은 제형을 포함한다. 경구 투여를 위한 임의의 적합한 제제가 고려될 수 있다.

[0014] 본 발명은 도세탁셀의 경구 투여에 제한되지 않을 수 있다. 위장관을 통한 도세탁셀의 임의의 투여가 고려될 수 있다. 따라서, 경구 투여 대신에 장내 투여가 본원에서 고려될 수 있다. 바람직하게는, 장내 투여는 캡슐, 정제 및 좌약의 형태이다. 좌약을 통한 도세탁셀 투여는 경구 투여와 비교하여 생체이용률이 개선될 수 있으므로 유리할 수 있다. 이는 경구 투여시 위 및장을 통과한 후 도세탁셀이 문맥 정맥을 통해 간으로 전달되기 때문이다. 장내 투여에 의해, 초회-통과에서 도세탁셀을 대사하는 장벽은 회피될 수 있다. 본원에 정의된 바와 같이, 피크 수준이 회피되고 효과적인 혈장 수준이 수득되는 한, 임의의 장내 투여가 충분할 수 있다.

[0015] 많은 항암 약물, 예컨대 도세탁셀의 경우, 사이토크롬 P450은 주요 산화 약물 대사 효소 시스템을 나타낸다. 사이토크롬 P450 (CYP) 동종효소, 특히 CYP3A4, 뿐만 아니라 CYP3A5는 간 및 장에서 고도로 발현된다. 이 효소 시스템에 의한 도세탁셀의 장 추출 및 대사는 경구 생체이용률을 제한하는데 중요한 역할을 한다. 대사 경로의 일부로서, 수송체가 또한 역할을 한다. 화합물, 예컨대 도세탁셀의 세포 내부 및 외부로의 수송에 의해, 화합물은 CYP3A4 및/또는 CYP3A5 효소에 대한 기질로서 제공된다. 예를 들어, P-당단백질 (P-gp, MDR1, ABCB1)은

도세탁셀의 대사 경로 및 수송에서 역할을 한다. 따라서, 도세탁셀의 대사 경로에 대한 효과를 가지며 이에 의해 도세탁셀의 대사를 억제할 수 있는 임의의 화합물은 적합한 CYP3A 억제제로 간주될 수 있다. 이러한 화합물은 예를 들어 CYP3A4 및/또는 CYP3A5, 및 P-당단백질에 대한 효과를 가질 수 있거나 (Er-jia Wang et al., Chem. Res. Toxicol. 2001; Wacher et al., Mol Carc. 1995), CYP3A4 및/또는 CYP3A5, 및 P-당단백질에 뚜렷한 작용을 할 수 있다 (Er-jia Wang et al., Chem. Res. Toxicol. 2001). 그러므로 적합한 CYP3A 억제제는 CYP3A4 (및 CYP3A5) 및 P-당단백질 모두에 대한 효과를 가질 수 있다. 그러므로 적합한 CYP3A 억제제는 CYP3A4 및/또는 CYP3A5에 대한 효과를 가질 수 있다. 따라서, CYP3A 억제제는 본원에서 세포에서 CYP3A4 및 CYP3A5 대사를 감소시킬 수 있는 화합물로 정의된다. 상기 화합물은 바람직하게는 약제학적 화합물이다. 바람직하게는, 예를 들어 리토나비르와 같은 CYP3A4를 억제하는 CYP3A 억제제가 선택된다. 리토나비르는 CYP3A5 및 P-당단백질을 또한 억제한다. CYP3A4의 선택적 억제가 고도로 바람직하다.

[0016] 본원에 기재된 바와 같이 경구로 투여되는 도세탁셀을 포함하는 환자의 암 치료 방법에서, 바람직하게는 도세탁셀의 혈장 수준은 CYP3A 억제제를 투여함으로써 적어도 부분적으로 제어된다. 따라서 CYP3A 억제제의 사용은 세포에서 CYP3A4 및/또는 CYP3A5 활성을 감소 및/또는 억제함으로써 위 및/또는 장으로부터 혈류로 도세탁셀을 수송하는 것을 보조한다. 그러므로 CYP3A 억제제의 사용은 도세탁셀의 증가된 생체이용률을 제공할 수 있다. 이러한 생체이용률은 증가될 수 있지만, 도세탁셀의 피크 수준을 실질적으로 증가시키지 않는다. 따라서, CYP3A 억제제의 사용은 CYP3A 억제제를 사용하지 않는 것과 비교하여 도세탁셀의 효과적인 혈장 수준이 증가될 수 있기 때문에 더 낮은 투여량의 경구 도세탁셀의 사용을 허용한다. 대안적으로, CYP3A 억제제의 사용은 CYP3A 억제제를 사용하지 않는 것과 비교하여 본원에 정의된 바와 같은 곡선하면적을 갖는 효과적인 혈장 수준이 더욱 효율적으로 수득될 수 있기 때문에 경구 도세탁셀의 덜 빈번한 투여의 사용을 허용한다.

[0017] 따라서, 본 발명에 따른 방법에서, 도세탁셀의 혈장 수준은 CYP3A 억제제를 투여함으로써 적어도 부분적으로 제어된다. 상기와 같이, 도세탁셀의 경구 투여는 CYP3A 억제제의 사용과 조합되어야 한다. 임의의 CYP3A 억제제가 충분할 수 있으며, 예를 들어 적합한 CYP3A 억제제는 보세프레비르, 클래리스로마이신, 에리트로마이신, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 포사코나졸, 리토나비르, 사퀴나비르 및 보리코나졸로 이루어진 군으로부터 선택된 강력한 CYP3A 억제제일 수 있다. 바람직하게는 가장 적은 부작용을 갖는 CYP3A 억제제가 사용된다. 가장 바람직하게는, 도세탁셀의 경구 투여와 조합되는 CYP3A 억제제는 리토나비르이다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 조합 요법에 사용하기 위한 CYP3A 억제제는 100 ng 또는 200 ng의 투여량으로 투여되는 리토나비르, 또는 동등한 투여량의 또 다른 적합한 CYP3A 억제제를 포함한다. 대상체에서 CYP3A 억제제 리토나비르의 효과를 비교하고 또 다른 CYP3A 억제제를 선택하고 동일한 효과를 수득하는 그의 투여량을 확립할 수 있기 때문에, 임의의 다른 적합한 억제제에 대한 적합한 투여량을 쉽게 확립할 수 있다. 효과는 사용된 리토나비르의 투여량으로 수득된 바와 같은 도세탁셀 혈장 수준 (AUC) 및/또는 피크 혈장 수준에 대한 효과로서 정의된다.

[0018] 본 발명에 따른 방법 및 용도에서, CYP3A 활성을 영향을 미칠 수 있는 식품 및 추가 약제를 포함하는 화합물의 임의의 추가 사용은 바람직하게는 이러한 식품이 치료될 대상체의 혈장에서 달성되는 도세탁셀의 수준에 대한 효과를 가질 수 있기 때문에 회피되는 것으로 이해된다. 따라서, 도세탁셀과의 조합된 치료를 위해 어떤 강력한 CYP3A 억제제가 선택되든, 치료를 받는 대상체에 의한 CYP3A의 억제제의 추가 사용은 이것이 도세탁셀의 너무 높은 피크 수준 및/또는 너무 높은 곡선하면적을 초래할 수 있기 때문에 회피되어야 한다. 바람직하게는 회피되는 추가 억제제의 예는 예를 들어 HIV 항바이러스제: 인디나비르, 넬피나비르 및 사퀴나비르; 항미생물제: 클래리스로마이신, 이트라코나졸, 케토코나졸, 네파조돈, 텔리트로마이신, 에리트로마이신, 플루코나졸, 클로람페니콜, 시프로플록사신, 노르플록사신 및 보리코나졸; 심장 작용제: 베라파밀, 딜티아젬, 시메티딘 및 미오다론; 다른 작용제, 예컨대 플루복사민; 및 또한 식품, 예컨대 스타 브루트 및 자몽 주스이다. 반대로, 바람직하게는 본 발명의 방법 및 용도에서, 치료를 받는 대상체에서 CYP3A 활성을 유도할 수 있는 식품 및 추가 약제를 포함하는 화합물의 사용은 또한 바람직하게는 회피되며, 이러한 사용이 혈장 중 도세탁셀의 너무 높은 피크 수준을 초래할 수 있기 때문이다. 바람직하게는 회피되는 CYP3A의 유도제는 다음과 같다: HIV 항바이러스제: 에파비렌즈 및 네비라핀; 다른 작용제, 예컨대 바르비투레이트, 카르바마제핀, 모다피닐, 네비라핀, 옥스카르바제핀, 페노바르비탈, 페니토인, 피오글리타존, 리파부틴, 리팜피신 및 또한 세인트 존스 워트.

[0019] 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 방법에서 상기 CYP3A 억제제는 도세탁셀과 동시에 투여된다. 동시 투여는 예를 들어 별도의 약제학적 제제로 별도의 투여를 포함할 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 도세탁셀을 포함하는 경구 투여에 적합한 하나의 약제학적 제제 및 CYP3A 억제제, 예컨대 리토나비르를 포함하는 또 다른 약제학적 제제. 리토나비르를 포함하는 약제학적 제제는 바람직하게는 또한 경구로 투여된다. 동시 투여는 도세탁

셀 및 CYP3A 억제제, 예컨대 리토나비르 모두를 포함하는 하나의 약제학적 제제를 포함할 수 있는 것으로 이해된다. 도세탁셀 및 CYP3A 억제제는 또한 서로 별도로 투여될 수 있다. 이들이 별도로 투여되는 경우, CYP3A 억제제는 바람직하게는 도세탁셀 전에 투여되고, 더욱 바람직하게는, 도세탁셀이 투여되기 전 대략 60분 이내에 투여된다. 동시에, 본원에 사용된 바와 같이, 예를 들어 CYP3A 억제제 또는 도세탁셀의 대략 20분 이내, 더욱 바람직하게는 15분 이내, 더욱 바람직하게는 10분 이내, 더욱더 바람직하게는 5분 이내, 가장 바람직하게는 2분 이내에 도세탁셀 또는 CYP3A 억제제의 투여를 의미한다. 일반적으로, CYP3A 억제제는 바람직하게는 경구 도세탁셀의 투여와 동시에 경구로 투여되며, 이는 치료를 받는 대상체에 의한 자기-투여에서 최적의 순응도를 제공하기 때문이다.

[0020] 또 다른 실시양태에서, 본 발명에 따른 방법에서 상기 암 치료는 18주 초파의 연장된 사용을 포함한다. 상기와 같이, 표준 정맥내 투여 경로 및 도세탁셀의 표준 사용은 다중 투여와 연관된 중증 부작용 및 독성 증가 때문에 연장된 사용을 권장하도록 허용하지 않는다. 본 발명의 개선된 방법 때문에, 치료 방법은 이제 더 긴 기간 동안 연장된 사용을 허용한다. 본 발명의 방법은 30주 이상의 연장된 사용을 허용하며, 상기 방법은 종양 세포를 박멸하는 도세탁셀의 효과적인 혈장 수준을 유지하면서 도세탁셀의 사용과 연관된 부작용을 제어하거나 감소시키는 것을 포함한다. 따라서, 한 실시양태에서, 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 30주의 치료의 연장된 사용을 허용한다. 이러한 사용은 1년 이상의 연장된 사용을 허용한다.

[0021] 두 상한, 즉 피크 혈장 수준 및/또는 효과적인 혈장 수준의 범위를 모두 알고 있으므로, 도세탁셀이 본 발명의 방법 및 용도에서 투여되는 범위는 효과적인 종양 세포 박멸 및 도세탁셀의 제어되거나 감소된 부작용 모두를 허용할 수 있다. 효과적인 혈장 수준은 도세탁셀이 암 세포를 효과적으로 박멸할 수 있는 범위를 나타내는 것으로 간주될 수 있다. 피크 혈장 수준은 도세탁셀의 부작용이 제어되거나 감소될 수 있는 상한을 나타내는 것으로 간주될 수 있다. 따라서, 이 범위 내에서 작동하는 임의의 적합한 약제학적으로 허용가능한 제형 및/또는 투여량 요법이 고려될 수 있고, 본원에 기재된 바와 같이 유리한 종양 세포 박멸 및 도세탁셀의 부작용 제어 또는 감소를 제공하고, 또한 정맥내로 투여되는 도세탁셀의 표준 허가된 치료로 가능한 한 생각되지 않으므로 연장된 사용을 허용한다.

[0022] 본 발명에 따른 방법 또는 용도에서, 도세탁셀의 투여는 1일 3회, 1일 2회 또는 1일 1회 기준, 2일마다, 1주마다, 2주마다, 3주마다 또는 임의의 다른 적합한 투여 간격으로 수행될 수 있다. 이를 투여량 요법의 조합이 또한 사용될 수 있으며, 예를 들어 조성물은 1주마다 또는 2주마다 또는 3주마다 한번 1일 2회 투여용일 수 있다. 예를 들어, 도세탁셀은 일주일에 한번 1일 2회 기준으로 투여될 수 있다. 매주 용량은 대상체가 예를 들어, 아침에 제1 용량 및 저녁에 제2 용량을 일주일에 한번 복용하도록 분할된다. 이는 부작용 감소에 도움이 될 수 있는 혈장 중 약물의 피크 수준을 감소시키는 효과를 갖는다. 또한, 이는 약물의 전신 노출 시간을 증가시킬 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 방법 또는 용도는 매주 투여되는 도세탁셀을 포함한다. 도세탁셀은 또한 매주 1일 2회 투여될 수 있으며, 이는 매주 하루에 도세탁셀이 2회, 예를 들어 8-16 시간 간격 내에 투여됨을 의미한다. 종양 세포를 박멸하기 위해 효과적인 혈장 수준을 유지하면서 피크 혈장 수준을 예방하여 이에 의해 부작용을 제어하거나 감소시키는 것을 제공하도록 허용하는 도세탁셀 및 CYP3A 억제제, 예컨대 리토나비르의 투여 간격 및/또는 투여량이 선택되는 한, 이러한 투여 간격 및/또는 투여량이 고려될 수 있다.

[0023] 또 다른 추가 실시양태에서, 도세탁셀은 투여량 투여 당 적어도 10 mg의 투여량으로 투여되는데, 이러한 투여량은 이미 환자에서 도세탁셀의 부작용을 제어하거나 감소시키면서 종양 세포를 박멸하기 위해 도세탁셀의 효과적인 혈장 수준을 제공할 수 있기 때문이다. 바람직하게는, 상기 투여량은 투여량 투여 당 적어도 20 mg이다. 상기와 같이, 도세탁셀은 바람직하게는 CYP3A 억제제, 예컨대 리토나비르와 동시에 투여된다. 바람직하게는 리토나비르는 적어도 100 mg의 투여량으로 동시에 투여된다. 따라서, 본 발명에 따른 방법에서, 리토나비르는 10 mg의 도세탁셀 및 100 mg의 리토나비르의 투여를 포함하는 각 투여 순간에 도세탁셀과 동시에 투여된다. 따라서, 본 발명에 따른 추가 방법에서, 리토나비르는 적어도 10 mg의 도세탁셀 및 적어도 100 mg의 리토나비르의 투여를 포함하는 각 투여 순간에 도세탁셀과 동시에 투여된다. 상기와 같이, 이러한 투여는 매주 스케줄 또는 매주 1일 2회 스케줄일 수 있다. 따라서, 각 투여 순간에 상기 기재된 바와 같은 매주 1일 2회 스케줄은 적어도 10 mg의 도세탁셀의 투여, 또는 적어도 10 mg의 도세탁셀 및 적어도 100 mg의 리토나비르의 투여를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 암 치료를 위해 매주 1일 2회 스케줄이 제공되며, 여기서 도세탁셀은 하루에 100 mg 리토나비르와 함께 30 mg 도세탁셀의 투여량으로 제1 투여 및 100 mg 리토나비르와 함께 20 mg 도세탁셀의 투여량으로 제2 투여로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 암 치료를 위해 매주 1일 2회 스케줄이 제공되며, 여기서 도세탁셀은 하루에 200 mg 리토나비르와 함께 30 mg 도세탁셀의 투여량으로 제1 투여 및 100 mg 리토나비르와 함께 20 mg 도세탁셀의 투여량으로 제2 투여로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 암 치료를 위해 매주

1일 2회 스케줄이 제공되며, 여기서 도세탁셀은 하루에 200 mg 리토나비르와 함께 30 mg 도세탁셀의 투여량으로 제1 투여 및 200 mg 리토나비르와 함께 20 mg 도세탁셀의 투여량으로 제2 투여로 투여된다.

[0024] 또 다른 실시양태에서, 암 치료를 위해 매주 1일 2회 스케줄이 제공되며, 여기서 도세탁셀은 하루에 200 mg 리토나비르와 함께 20 mg 도세탁셀의 투여량으로 제1 투여 및 200 mg 리토나비르와 함께 20 mg 도세탁셀의 투여량으로 제2 투여로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 암 치료를 위해 매주 1일 2회 스케줄이 제공되며, 여기서 도세탁셀은 하루에 100 mg 리토나비르와 함께 20 mg 도세탁셀의 투여량으로 제1 투여 및 100 mg 리토나비르와 함께 20 mg 도세탁셀의 투여량으로 제2 투여로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 암 치료를 위해 매주 1일 2회 스케줄이 제공되며, 여기서 도세탁셀은 하루에 200 mg 리토나비르와 함께 20 mg 도세탁셀의 투여량으로 제1 투여 및 100 mg 리토나비르와 함께 20 mg 도세탁셀의 투여량으로 제2 투여로 투여된다.

[0025] 또 다른 실시양태에서, 본 발명에 따른 방법에서 암은 고형 종양이다. 본 발명에 따른 방법에서, 치료될 암은 도세탁셀의 정맥내 투여를 위해 현재 처방되는 것과 동일할 수 있다. 따라서, 바람직하게는, 방법은 암 치료를 포함하며, 여기서 암은 위암, 유방암, 두경부암, 폐암 및 전립선암으로 이루어진 군으로부터 선택된 고형 종양이다.

[0026] 한 실시양태에서, 본 발명은 암의 의학적 치료에 사용하기 위한 CYP3A 억제제 및 도세탁셀의 조합을 제공하며, 여기서 상기 사용은 도세탁셀의 경구 투여를 포함하고, 상기 사용은 종양 세포를 박멸하는 도세탁셀의 혈장 수준을 유지하면서 부작용을 유도하는 도세탁셀의 피크 혈장 수준을 예방하는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 암 치료에서 조합 요법에 사용하기 위한 도세탁셀을 제공하며, 여기서 상기 도세탁셀은 CYP3A 억제제와 조합하여 투여되고, 여기서 상기 사용은 도세탁셀의 경구 투여를 포함하고, 여기서 상기 사용은 종양 세포를 박멸하는 도세탁셀의 혈장 수준을 유지하면서 부작용을 유도하는 도세탁셀의 피크 혈장 수준을 예방하는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 암 치료에서 조합 요법에 사용하기 위한 CYP3A 억제제를 제공하며, 여기서 상기 CYP3A 억제제는 도세탁셀과 조합하여 투여되고, 여기서 도세탁셀은 경구로 투여되고, 여기서 상기 사용은 종양 세포를 박멸하는 도세탁셀의 혈장 수준을 유지하면서 부작용을 유도하는 도세탁셀의 피크 혈장 수준을 예방하는 것을 포함한다. 이들 실시양태에서 상기 CYP3A 억제제는 바람직하게는 리토나비르이다.

[0027] 본 발명의 방법에 대해 본원에 기재된 바와 유사하게, 상기 기재된 바와 같은 상기 용도는 최대 2500 ng/mL의 도세탁셀의 피크 혈장 수준을 포함한다. 상기 상한은 부작용과 연관되지 않은 혈장 수준을 제공한다. 상기 기재된 바와 같은 상기 용도는 바람직하게는 800 내지 2000 ng · h/mL의 AUC 범위의 도세탁셀의 효과적인 혈장 수준을 포함한다. 마찬가지로, 상기 기재된 바와 같은 상기 용도는 바람직하게는 1000 내지 2000 ng · h/mL의 AUC 범위의 도세탁셀의 효과적인 혈장 수준을 포함한다. 상기 용도는 바람직하게는 30주 초과의 연장된 사용을 포함한다. 상기 용도는 바람직하게는 암 치료를 포함하며, 여기서 암은 고형 종양이다. 상기 용도는 바람직하게는 암을 포함하며, 여기서 암은 위암, 유방암, 두경부암, 폐암 및 전립선암으로 이루어진 군으로부터 선택된 고형 종양이다.

[0028] 본 발명은 또한 도세탁셀을 포함하는 경구 투여용 약제학적 조성물 및 CYP3A 억제제를 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 키트를 제공하며, 여기서 상기 키트는 암 치료에서 연장된 사용을 위한 것이다. 또한, 도세탁셀을 포함하는 경구 투여용 약제학적 조성물 및 CYP3A 억제제를 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 키트가 제공되며, 여기서 상기 키트는 본원에 기재된 바와 같은 용도 및 방법을 위한 것이다.

[0029] 본 발명의 설명, 절 및 첨부된 청구범위에 사용된 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 상호교환적으로 사용되고, 문맥이 달리 명확하게 명시하지 않는 한 복수 형태도 포함하고 각 의미 내에 속하는 것으로 의도된다. 또한, 본원에 사용된 바와 같은 "및/또는"은 나열된 항목 중 하나 이상의 임의의 및 모든 가능한 조합, 뿐만 아니라 대안으로 해석될 때 조합의 결여 ("또는")를 지칭하고 포함한다.

[0030] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "약"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해될 것이며, 사용되는 문맥에 따라 어느 정도 다양할 것이다. 용어가 사용되는 문맥에서 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명확하지 않은 용어의 사용이 있는 경우, "약"은 특정 용어의 최대 플러스 또는 마이너스 10%를 의미할 것이다.

### 실시예

#### Modradoc006

[0033] Modradoc006은 10 mg 도세탁셀을 함유하는 정제 (ModraDoc006 10 mg 정제)로 압축된 도세탁셀의 분무-건조된 고체 분산 제형이다. 제형 부형제는 폴리비닐 피롤리돈 K30, 나트륨 도테실 술페이트, 락토스 일수화물, 크로스카르멜로스, 실리카 콜로이드 무수물 및 스테아르산마그네슘이다. 모든 부형제는 비활성 화합물에 대한 FDA

가이드 (경구 캡슐 및 정제)에 포함된다.

[0034] 리토나비르

리토나비르는 경구 섭취용 100 mg 정제 (노르비르®)로 상업적으로 이용가능하다. 이 정제는 2010년에 유럽연합 집행위원회의 승인을 받았다.

[0036] 도세탁셀 및 리토나비르 혈장 측정

인간 혈장에서 도세탁셀 및 리토나비르의 결정을 위한 조합된 검정이 설명된다. 3차-부틸메틸에테르로 액체-액체 추출을 사용하여 200 μL 인간 혈장으로부터 약물을 추출한 후, 이동상으로 10 mM 수산화암모늄 pH 10:메탄올 (3:7, v/v)을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피 분석을 수행하였다. 조르박스 익스텐드(Zorbax Extend) C(18) 컬럼을 사용하여 크로마토그래피 분리를 수득하였다. 분석물질의 라벨링된 유사체를 내부 표준으로 사용하였다. 검출을 위해, 양이온화 전기분무 탠덤 질량 분광분석법을 사용하였다. 질량 전이 및 반응의 최적화, 이동상 최적화 및 컬럼 선택을 포함하는 방법 개발이 논의되어 있다. 방법을 FDA 가이드라인 및 우수 실험실 관리기준 (GLP)의 원칙에 따라 검증하였다. 검증된 범위는 도세탁셀의 경우 0.5–500 ng/mL 및 리토나비르의 경우 2–2000 ng/mL였다. 정량화를 위해, 이차 보정 곡선을 사용하였다 ( $r(2)>0.99$ ). 방법의 총 실행 시간은 9분이고, 검정은 분석물질을 이온화 및 원하는 농도 범위의 차이와 조합한다. 검정간 정확도 및 정밀도를 4개의 농도 수준에서 시험하였으며, 모든 분석물질에 대해 각각 10% 이내 및 10% 미만이었다. 이율은 6% 미만이었고, 내인성 간섭 또는 분석물질 및 내부 표준 사이의 간섭은 정량화 수준의 하한에서 반응의 20% 미만이었다. 매트릭스 인자 및 회수는 낮은, 중간 및 높은 농도 수준에서 결정되었다. 매트릭스 인자는 모든 분석물질에 대해 약 1이었고, 총 회수는 77.5 내지 104%였다. 스톡 용액, 인간 혈장, 건조 추출물, 최종 추출물에서 및 3회 동결/해동 사이클 동안 안정성을 조사하였다. 설명된 방법을 리토나비르와 조합하여 도세탁셀의 경구 투여를 사용한 임상 연구에 성공적으로 적용하였다.

[0038] 연장된 사용

[0039] N07DOW

I상 시험 (N07DOW)에서 암 환자 (n=100)를 리토나비르와 조합하여 경구 도세탁셀로 치료하였다. 용량을 일주일에 한번 하루 (단일 용량)에 투여하였다. 데이터는 평균 ± 표준 편차로 표시된다. 이용가능한 경우, 환자 당 2 사이클의 역학적 데이터를 사용하였다.

[0041] 19명의 환자의 치료 지속시간은 19주에서 72주까지였다. 이들은 하기 암을 갖는 환자였다. 두경부 (n=1), 비소세포 폐 (n=8), 항문 (n=1), 일차 미상 (n=3), 난소 (n=1), 식도 (n=1), 요로상피 세포 (n=2), 평활근육종 (n=1) 및 신경내분비 폐 암종 (n=1). 이들 환자에서 도세탁셀 노출은 다음과 같았다:

[0042] AUC<sub>0–48h</sub> 803±634 h.ng/mL

[0043] CMAX (피크) 148±113 ng/mL

[0044] SAE (심각한 유해 사건) 및 DLT (용량-제한 독성) (가능, 개연, 확실; ≥ 등급 3)가 15명의 환자에서 주목되었다. 이들 환자에서 도세탁셀 노출은 다음과 같았다:

[0045] AUC<sub>0–48h</sub> 2345±1453 h.ng/mL

[0046] CMAX 351±244 ng/mL

[0047] 52명의 환자는 최상의 치료 반응으로 SD (안정한 질환) (n=42) 또는 PR (부분 반응) (n=10)을 가졌다. 이들 환자에서 도세탁셀 노출은 다음과 같았다:

[0048] AUC<sub>0–48h</sub> 1083±1023 h.ng/mL

[0049] CMAX 197±186 ng/mL

[0050] N10BOM

I상 시험 (N10BOM)에서 암 환자 (n=64)를 리토나비르와 조합하여 경구 도세탁셀로 치료하였다. 용량을 일주일에 한번 연속적으로 1일 2회 투여하였다.

[0052] 8명의 환자의 치료 지속시간은 19주에서 55주까지였다. 이들은 하기 암을 갖는 환자였다. 두경부암 (n=2; PR), 비소세포 폐 (n=4; SD), 결장직장 (n=1;SD) 및 거대 세포 신경내분비 암종 (n=1;SD). 이들 환자에서 도

세탁셀 노출은 다음과 같았다:

[0053] AUC0-48h  $1224 \pm 620$  h.ng/mL

[0054] CMAX  $143 \pm 67$  ng/mL

[0055] SAE 및 DLT (가능, 개인, 확실;  $\geq$  등급 3)가 10명의 환자에서 주목되었다. 이들 환자에서 도세탁셀 노출은 다음과 같았다:

[0056] AUC0-48h  $1809 \pm 1255$  h.ng/mL

[0057] CMAX  $175 \pm 117$  ng/mL

[0058] 25명의 환자는 최상의 치료 반응으로 SD 또는 PR을 가졌다. 이들 환자에서 도세탁셀 노출은 다음과 같았다:

[0059] AUC0-48h  $1242 \pm 702$  h.ng/mL

[0060] CMAX  $140 \pm 83$  ng/mL

[0061] 요약하면

[0062] 치료 지속시간 19주 이상:

[0063] N07DOW N10BOM

[0064] AUC0-48h  $803 \pm 634$  h.ng/mL  $1224 \pm 620$  h.ng/mL

[0065] CMAX  $148 \pm 113$  ng/mL  $143 \pm 67$  ng/mL

[0066] SAE 및 DLT

[0067] N07DOW N10BOM

[0068] AUC0-48h  $2345 \pm 1453$  h.ng/mL  $1809 \pm 1255$  h.ng/mL

[0069] CMAX  $351 \pm 244$  ng/mL  $175 \pm 117$  ng/mL

[0070] SD 및 PR 반응

[0071] N07DOW N10BOM

[0072] AUC0-48h  $1083 \pm 1023$  h.ng/mL  $1242 \pm 702$  h.ng/mL

[0073] CMAX  $197 \pm 186$  ng/mL  $140 \pm 83$  ng/mL

[0074] 비교를 위해:

[0075] 0.5시간 정맥내 주입으로 도세탁셀의 매주 투여 ( $35$  mg/m<sup>2</sup>)는 하기 AUC 및 CMAX-값을 제공한다.

[0076] AUC  $1480 \pm 410$  h.ng/mL

[0077] CMAX  $1930 \pm 600$  ng/mL

[0078] Baker SD et al. Clin Cancer Res 2004;10:1976-1983.

[0079] 리토나비르 (ModraDoc006/r)와 함께 경구 도세탁셀의 일주일에 한번 1일 2회 사용의 경우, 하기 표적화된 값이 제안될 수 있다:

[0080] AUC  $1200 \pm 600$  h.ng/mL

[0081] CMAX  $140 \pm 70$  ng/mL

[0082] 이 매주 경구 치료 스케줄을 사용하면, 매주 정맥내 치료 스케줄의 투여일에서와 마찬가지로 유사한 도세탁셀 노출 (AUC)이 투여일에 달성되었다 (더욱이, 경구 도세탁셀은 휴식주 없이 연속적으로 제공되는 반면, 종종 정맥내로 연속 3주 제공된 후 1주 휴식이 이어짐). 이 정맥내 투여 후 CMAX 값 (0.5시간에  $35$  mg/m<sup>2</sup>)은 고형 종양 (전립선 아님)을 갖는 환자에서 경구 ModraDoc006/r 30-20 / 100-100 후보다 10배 더 높았다.

[0083] · 정맥내 ( $35$  mg/m<sup>2</sup>) 도세탁셀 및 경구 도세탁셀 치료 (ModraDoc006/r 30-20 / 100-100)는 유사한 AUC를 제공

하며, 그러므로 필적하는 효능이 예상된다;

- 정맥내 (0.5시간에 35 mg/m2) 도세탁셀은 경구 도세탁셀 치료 (ModraDoc006/r 30-20 / 100-100)보다 10배 더 높은 CMAX를 제공하며, 이는 정맥내 치료에서의 더 높은 독성을 설명할 수 있다;
  - 경구 도세탁셀 치료 (ModraDoc006/r)에서, 더 높은 AUC0-48h-CMAX 값은 독성과 상관관계가 있다;
  - 경구 도세탁셀 치료 (ModraDoc006/r)의 경우,  $1200 \pm 600$  h.ng/mL의 AUC0-48h가 최적으로 보이며, 이는 고형 종양 (전립선 아님)을 갖는 암 환자에서 ModraDoc006/r 30-20 / 100-100을 사용한 매주 1일 2회 스케줄에 의해 달성될 수 있다.

## mCRPC 시험

- I상 시험에서 여러 고형 종양 (전립선 아님)을 갖는 환자에서 ModraDoc006/r을 사용한 경구 치료를 조사하였다. 이 연구로부터 II상 효능 평가를 위한 권장 용량은 다음과 같다는 결론을 내렸다:

- ModraDoc006 30 mg + 리토나비르 100 mg, 아침에 동시에 복용

- ModraDoc006 20 mg + 리토나비르 100 mg, 저녁에 동시에 복용

- 이 치료 (ModraDoc006/r 30-20/100-100으로 표시됨)는 매주 한번 하루에 제공된다.

- 약동학 연구는 사이클 1의 이 치료 스케줄의 도세탁센 AUC0-48h가  $1126 \pm 382$  h.ng/mL임을 밝혔다. CMAX 값은  $102 \pm 46$  ng/mL (16명의 치료된 환자의 평균)이었다.

- 우리의 다음 단계는 IB/IIA상 시험에서 전이성 거세 저항성 전립선암 (mCRPC)을 갖는 환자에서 이 경구 치료 스키줄을 조사하는 것이었다. 놀랍게도, I상 시험 (ModraDoc006/r 30-20/100-100)으로부터 권장 용량으로 치료된 처음 5명의 환자에서, 예상보다 대략 절반이  $498 \pm 298$  h.ng/mL의 훨씬 더 낮은 도세탁셀 노출 (AUC0-48h)을 주목하였다. CMAX 값:  $45 \pm 31$  ng/mL는 또한 예상보다 절반이었다. 환자는 주목할 만한 부작용을 경험하지 않았다. 도세탁셀은 다른 고형 종양을 갖는 환자에서보다 이 mCRPC 환자 집단에서 더 높은 청소율을 갖는다는 결론을 내렸다.

- 그 후, CYP3A 억제제 리토나비르 용량을 증가 (배가)시킴으로써 약  $1100 \pm 500$  h.ng/mL의 표적화된 노출을 달성 할 수 있다는 가설을 세웠다. 그 후, 8명의 mCRPC 환자를 ModraDoc006/r 30-20/200-200 (일주일에 한번 하루에 복용)으로 치료하였다. 이 코호트에서 도세탁셀 노출은 다음과 같았다: AUC0-48h  $2032 \pm 1018$  h.ng/mL 및 CMAX  $164 \pm 80$  ng/mL. 이들 값은 예상보다 더 높았다. 환자는 또한 더 많은 부작용 (등급 III)을 경험하였다.

- 다음으로, 감소된 리토나비르 용량으로 도세탁셀 노출이 그의 표적화된 값을 향해 감소할 것이라는 가정하에 mCRPC 환자 (n=3)를 용량 ModraDoc006/r 30-20/200-100으로 치료하였다. 이 치료된 환자 코호트에서, 도세탁셀 노출은 AUC0-48h  $1130 \pm 257$  h.ng/mL 및 CMAX  $135 \pm 46$  ng/mL였다. 치료는 잘 용인된다.

- 결과는 또한 도 2A 및 2B에 도시되어 있다.

- 요약하면:

ModraDoc006/r	도세탁셀 AUC0-48h(h.ng/mL)¶	도세탁셀 CMAX (ng/mL)¶
30-20 / 100-100 (I상 →표적)	1100	100
30-20 / 100-100 (IB/IIA상 mCRPC)	500	45
30-20 / 200-200 (IB/IIA상 mCRPC)	2000	165
30-20 / 200-100 (IB/IIA상 mCRPC)	1100	135

¶ 데이터는 밤울림되고 40-50%까지 발생할 수 있는 변동이 있다.

- 상기 기재된 시험 결과는 시험 동안 수득되었고, 중간 결과를 나타낸다. 시험은 계속되었고, 아래 업데이트된 결과가 기재되어 있다.

### *mCRPC에서 IB/IIA상 연구*

- 다기관 임상 IB/IIA상 연구를 mCRPC (M17DOC)에서 수행하였으며, 여기서 경구 도세탁셀 제형인 ModraDoc006을 전이된 거세 저항성 전립선암 (mCRPC)에서 리토나비르 (ModraDoc006/r)와 조합하였다.

[0107] 연구는 전이된 거세 저항성 전립선암 (mCRPC)으로 진단된 환자를 포함하였으며, 매주 한번 1일 2회 (BIDW) 투여 스케줄로 4개의 용량 수준으로 투여되었다 (하기 표 참조).

용량 수준	ModraDoc006	리토나비르	# 환자
-2A	30mg/20mg	100mg/100mg	5
1A	30mg/20mg	200mg/200mg	6
-1A	30mg/20mg	200mg/100mg	6
-2B	20mg/20mg	200mg/100mg	3

[0108]

[0109] 상기와 같이, 놀랍게도, I상 시험 (ModraDoc006/r 30-20/100-100)으로부터 권장 용량으로 치료된 처음 5명의 환자에서, 예상보다 대략 절반인  $454 \pm 181$  h.ng/mL의 사이클 1에서 훨씬 더 낮은 도세탁셀 노출 (중위수 AUC0-48h  $\pm$  SD)이 있었다. CMAX 값:  $38 \pm 18$  ng/mL는 또한 예상보다 절반이었다. 환자는 주목할 만한 부작용을 경험하지 않았다. 도세탁셀은 다른 고형 종양을 갖는 환자에서보다 이 mCRPC 환자 집단에서 더 높은 청소율을 갖는다는 결론을 내렸다.

[0110]

[0110] 상기와 같이, 그 후, CYP3A 억제제 리토나비르 용량을 증가 (배가)시킴으로써 약  $1100 \pm 500$  h.ng/mL의 표적화된 노출을 달성할 수 있다는 가설을 세웠다. 그 후, 8명의 환자 mCRPC (그 중 6명은 평가가능하였음)를 ModraDoc006/r 30-20/200-200 (일주일에 한번 하루에 복용)으로 치료하였다. 이 코호트에서 사이클 1에서 도세탁셀 노출은 다음과 같았다: 중위수 AUC0-48h  $\pm$  SD  $1510 \pm 990$  h.ng/mL 및 CMAX  $146 \pm 82$  ng/mL. 이들 값은 예상보다 더 높았다. 환자는 또한 더 많은 부작용 (등급 III)을 경험하였다.

[0111]

[0111] 다음으로, 감소된 리토나비르 용량으로 도세탁셀 노출이 그의 표적화된 값을 향해 감소할 것이라는 가정하에 mCRPC 환자 (n=6)를 용량 ModraDoc006/r 30-20/200-100으로 치료하였다. 이 치료된 환자 코호트에서 사이클 1에서 도세탁셀 노출은 다음과 같았다: 중위수 AUC0-48h  $\pm$  SD  $1189 \pm 473$  h.ng/mL 및 CMAX  $159 \pm 49$  ng/mL. 치료는 잘 용인된다.

[0112]

[0112] ModraDoc006/r 20-20/200-100으로, 그러므로 감소된 도세탁셀 아침 용량으로 치료된 mCRPC 환자 (n=3)에서, 사이클 1에서 도세탁셀 노출은 다음과 같았다: 중위수 AUC0-48h  $\pm$  SD  $419 \pm 158$  h.ng/mL 및 CMAX  $53 \pm 21$  ng/mL.

[0113]

요약하면:

[0114]

ModraDoc006/r	도세탁셀 AUC0-48h(h.ng/mL) ¶	도세탁셀 CMAX (ng/mL) ¶
---------------	--------------------------	---------------------

[0115]

30-20 / 100-100 (이전 I상 → 표적)	1100	100
------------------------------	------	-----

[0116]

30-20 / 100-100 (IB/IIA상 mCRPC)	500	40
---------------------------------	-----	----

[0117]

30-20 / 200-200 (IB/IIA상 mCRPC)	1500	150
---------------------------------	------	-----

[0118]

30-20 / 200-100 (IB/IIA상 mCRPC)	1200	160
---------------------------------	------	-----

[0119]

20-20 / 200-100 (IB/IIA상 mCRPC)	420	50
---------------------------------	-----	----

[0120]

¶ 사이클 1에 대한 중위수 값은 반올림되고, 40-50%까지 발생할 수 있는 변동이 있다.

[0121] 시험 결과는 아래에 추가로 나열되며, 도 4 내지 8에 도시되어 있다.

환자 #	사이클 총 #	PSA 변화 %	최상의 PSA 반응	방사선학 반응
<b>용량 수준 -2A</b>				
#0101	8	-11%	기준선 또는 감소 <50%와 동일한 PSA	■ CR/■ PD
#0102	7	19%	PSA 증가	SD
#0103	6	144%	PSA 증가	■ CR/■ PD
#0104	5	-6%	기준선 또는 감소 <50%와 동일한 PSA	-
#0105	2	-11%	기준선 또는 감소 <50%와 동일한 PSA	-

[0122]

<b>용량 수준 1A</b>				
#0301 (NE)	1	-17%	기준선 또는 감소 <50%와 동일한 PSA	NE
#0106	8	44%	PSA 증가, 의심되는 진행	■ CR/■ PD
#0302	12	-53%	PSA 반응, 확인되지 않음	SD
#0201 (NE)	2	-10%	기준선 또는 감소 <50%와 동일한 PSA	NE
#0401(DLT)	4	-40%	기준선 또는 감소 <50%와 동일한 PSA	-
#0303	5	84%	PSA 증가, 의심되는 플레이업	SD (5 사이클 후)
#0402	30	-98%	PSA 반응, 확인됨	■ CR/■ PD

[0123]

#0202 (DLT)	3	-70%	PSA 반응, 확인됨	SD (3 사이클 후)
<b>용량 수준 -1A</b>				
#0304	11	14%	기준선 또는 감소 <50%와 동일한 PSA	PD
#0403	17	-33%	기준선 또는 감소 <50%와 동일한 PSA	■ CR/■ PD
#0404	30	61%	PSA 증가, 의심되는 플레이업	■ CR/■ PD
#0109 (NE)	2	-31%	기준선 또는 감소 <50%와 동일한 PSA	NE
#0306	12	-60%	PSA 반응, 확인되지 않음	SD

[0124]

#0307(DLT)	3	0%	기준선 또는 감소 <50%와 동일한 PSA	-
#0406	27	-95%	PSA 반응, 확인됨	비] CR/[비] PD
용량 수준 -2B				
#0107	30	-97%	PSA 반응, 확인됨	PR
#0305 (NE)	0			NE
#0108	30	-34%	기준선 또는 감소 <50%와 동일한 PSA	비] CR/[비] PD
#0405	30	-91%	PSA 반응, 확인됨	PR

[0125]

[0126] (PSA (전립선 특이적 항원); SD (안정한 질환); 비] CR(비 완전 반응); 비] PD (비]-진행성 질환); NE (평가불가); PR (부분 반응)).

[0127] 효능 요약:

[0128] 이 연구는 전이된 거세 저항성 전립선암 (mCRPC)으로 진단된 20명의 평가가능한 환자를 포함하였으며, 매주 한번 1일 2회 (BIDW) 투여 스케줄로 4개의 용량 수준으로 투여되었다 (표 참조). 7명의 환자에서, PSA 반응 (PSA 감소 ≥50%)이 관찰되었으며, 그 중 5명은 6주 후 제2 측정에 의해 확인되었다. 또 다른 7명의 환자에서 PSA는 <50% 감소하거나 기준선과 동일하게 유지되었다. 나머지 6명의 환자에서, PSA 증가가 관찰되었다. 1명의 환자에서 PSA가 <50% 감소하고 또 다른 환자에서 PSA가 증가함에도 불구하고, 30주의 최대 치료 지속시간 동안 통증 감소와 함께 현저한 임상 반응이 달성되었다. 총 5명의 환자가 최대 치료 30주를 완료하였다. 중위수 치료 지속시간은 14주였다. ModraDoc006/r 30-20 / 200-100은 mCRPC에서 추가로 시험될 바람직한 초기 용량으로, IV 도세탁셀로 달성된 것보다 더 높은 도세탁셀의 노출 수준 (AUC에 의해 측정된 바와 같음)을 달성할 수 있는 능력을 나타내면서 또한 허용가능한 독성을 갖는 것으로 입증되었다. 대안적으로 ModraDoc006/r 20-20 / 200-100은 mCRPC에서 또 다른 바람직한 용량 또는 바람직한 초기 용량일 수 있다.

[0129] 유방암에서 IIA상 연구

[0130] 다기관 임상 IIA상 연구를 전이성 유방암 (M18DMB)에서 수행하였으며, 여기서 경구 도세탁셀 제형인 ModraDoc006을 턱산을 사용한 치료에 적합한 재발성 또는 전이성 HER-2 음성 유방암을 갖는 환자에서 리토나비르 (ModraDoc006/r)와 조합하였다. 시험 결과는 아래에 요약되어 있으며, 도 9 및 10에 도시되어 있다.

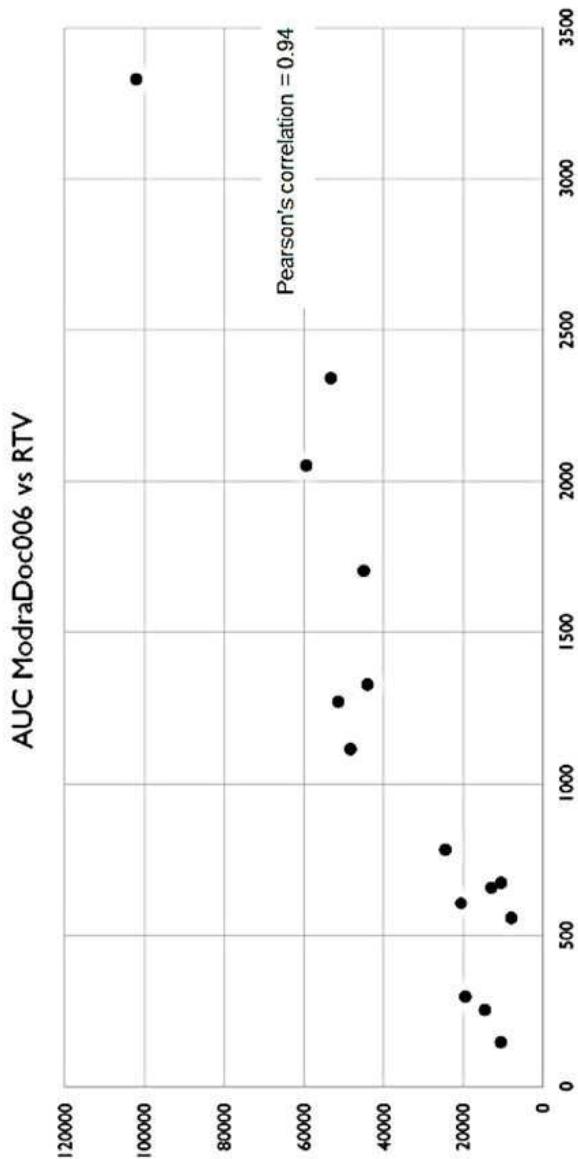
환자#	종양 측정 (mm)	사이클의 총 #	최상의 반응 (%)	전체 반응
001	58-48.4	8	-17%	PD
002	16	2		NE
003	22.6-15.2-12.3	12	-46%	PR-c
004	49-51-53-59	18	4%	SD
005	47-48-55	12	2%	SD
006	68-60-51	12	-25%	SD
007	-			-
008	22-22	6	0%	SD
009	37-28	6	-24%	SD
010	79-64-35	22 ong	-66%	PR-c
011	68-47	20 ong	-38%	PR-c
012	29	7		NE
013	77-73-63	12	-18%	SD

[0131]

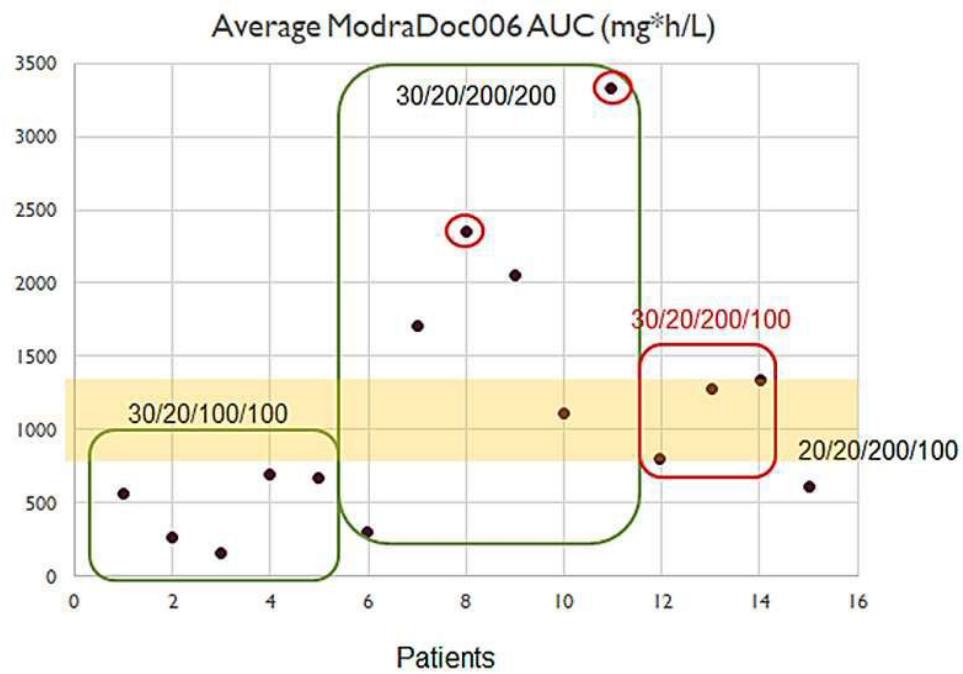
- [0132] (PD (진행성 질환); NE (평가 불가); PR-c (확인된 부분 반응), ong (진행중)).
- [0133] 종양 측정은 CT 스캔에 의해 측정된 바와 같은 시간에 따른 종양 크기의 변화를 나타내며, 초기 값은 기준선이다.
- [0134] 효능 요약:
- [0135] 턱산을 사용한 치료에 적합한 재발성 또는 전이성 유방암을 갖는 총 12명의 환자를 아침에 100 mg 리토나비르 (/r)와 조합된 삼십 (30) mg ModraDoc006 및 저녁에 100 mg /r과의 20 mg ModraDoc006으로 매주 한번 1일 2회 (BIDW) 투여 스퀘줄로 이 연구에서 치료하였다. 효능에 대해 평가가능한 10명의 환자 (즉, 최소 6의 매주 치료를 받고 RECIST 1.1.에 따른 질환 평가를 받음)에서, 반응은 3명의 확인된 (>4주 후 종양 측정 반복) 부분 반응 (PR), 6명의 안정한 질환 (SD) 및 1명의 진행성 질환 (PD)을 초래하였다. 12명의 환자에서 중위수 치료 지속시간은 현재 11.3주이며, 2명의 환자는 각각 20 및 22주에 여전히 진행 중이다.

## 도면

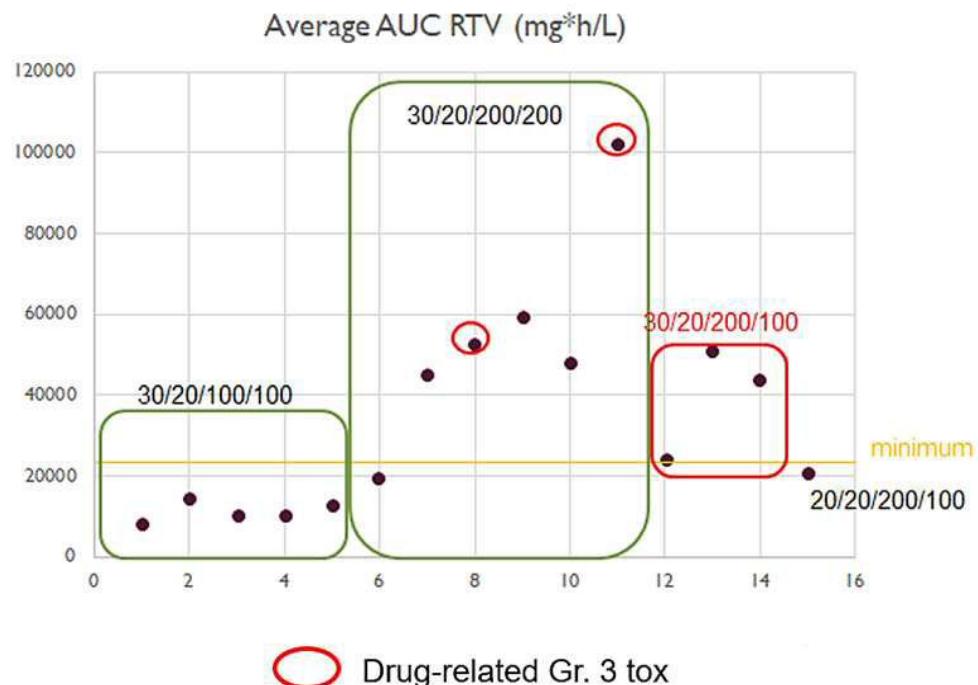
### 도면1



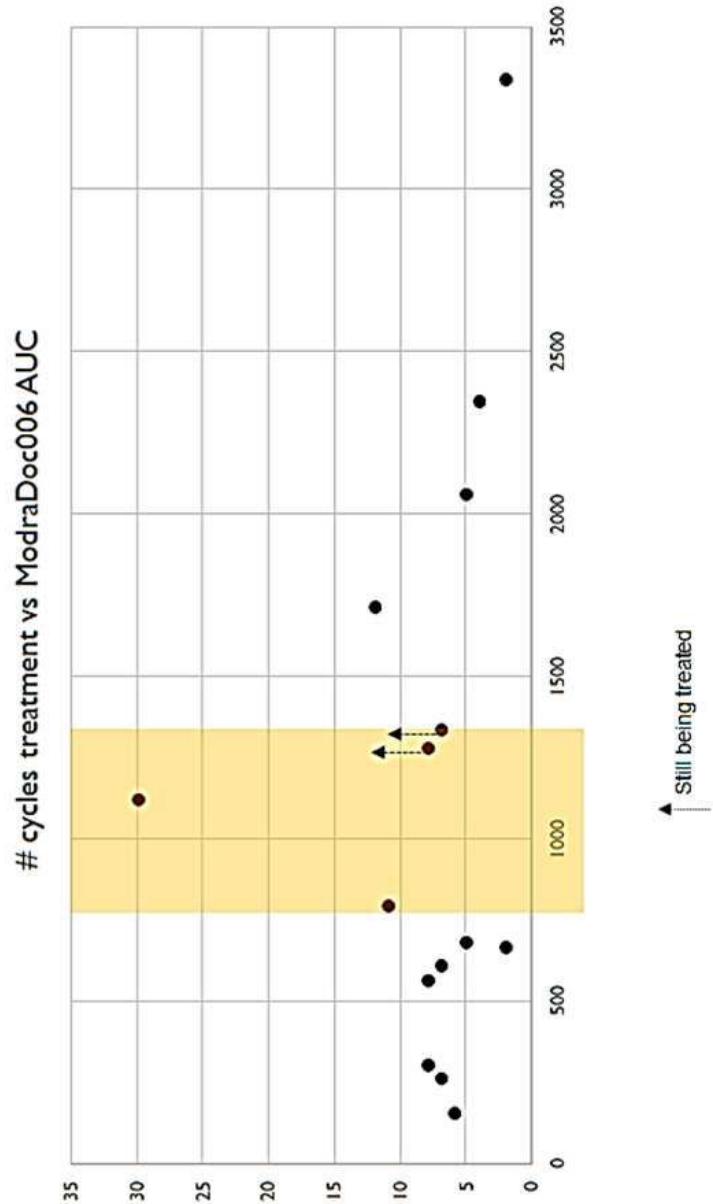
## 도면2a



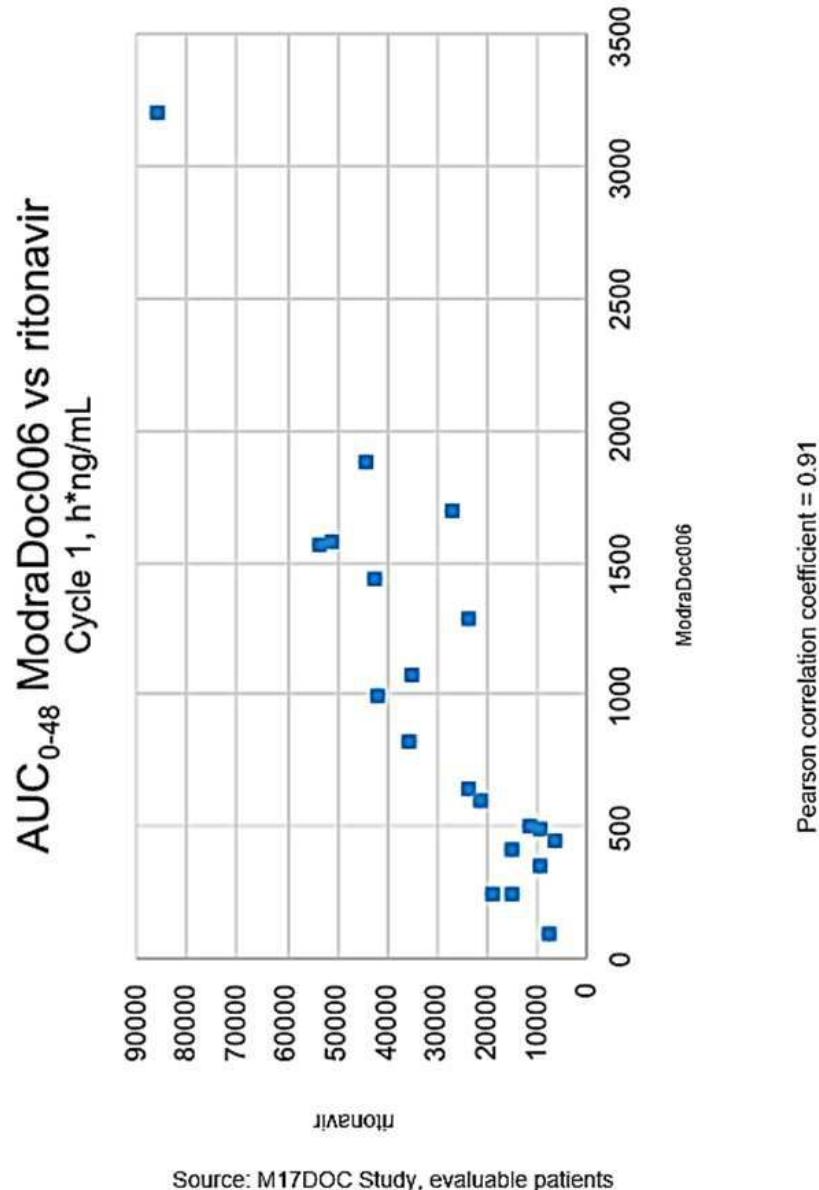
## 도면2b



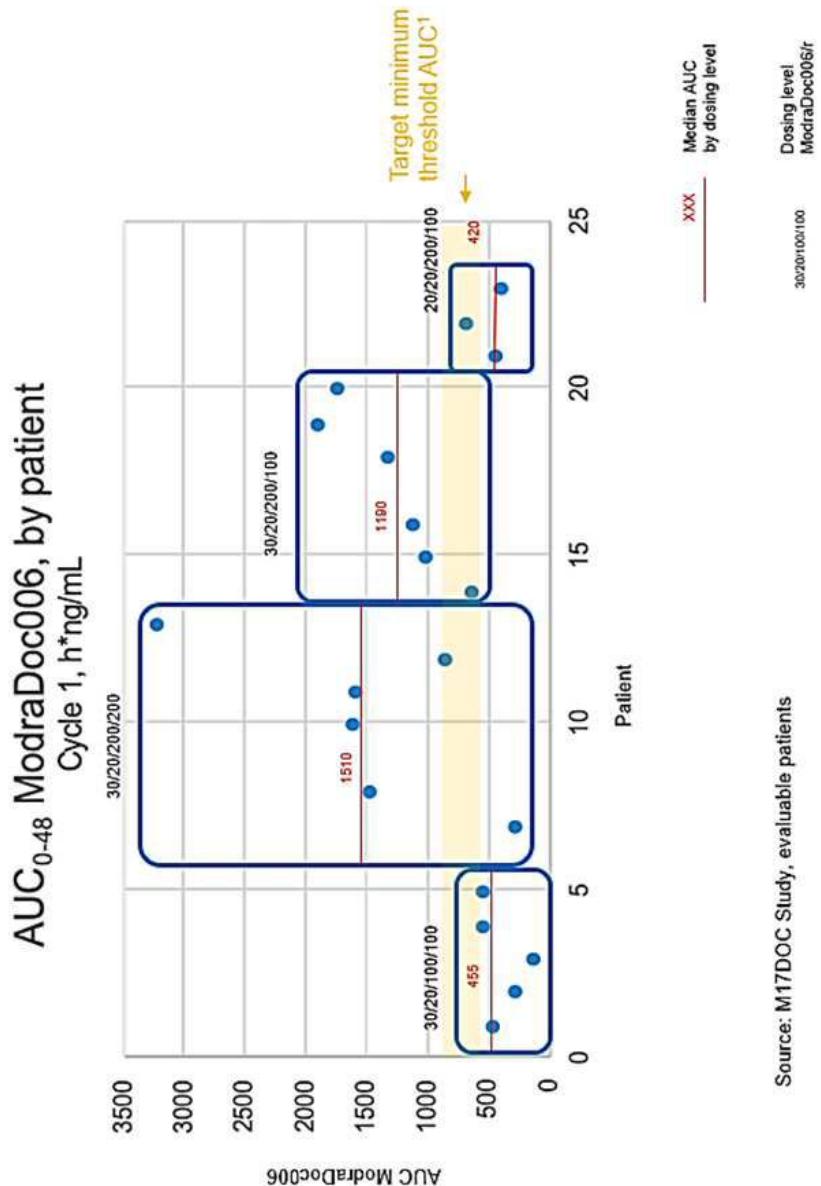
## 도면3



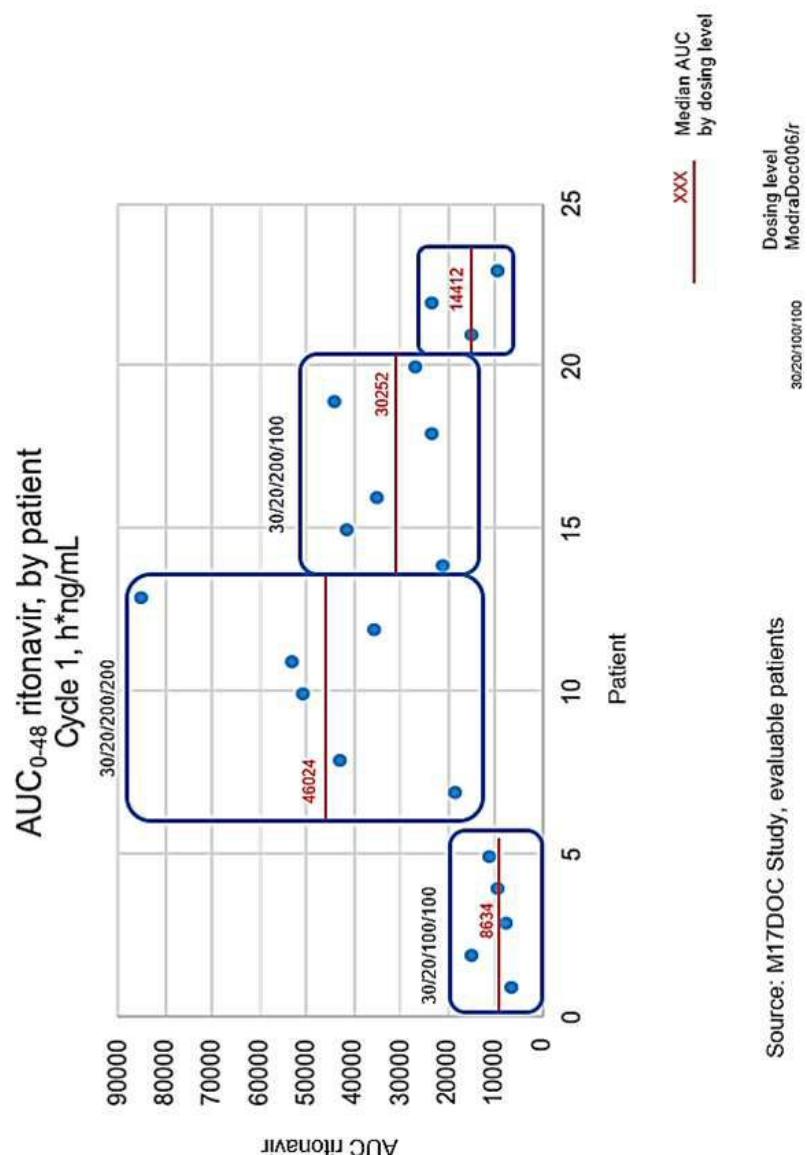
도면4



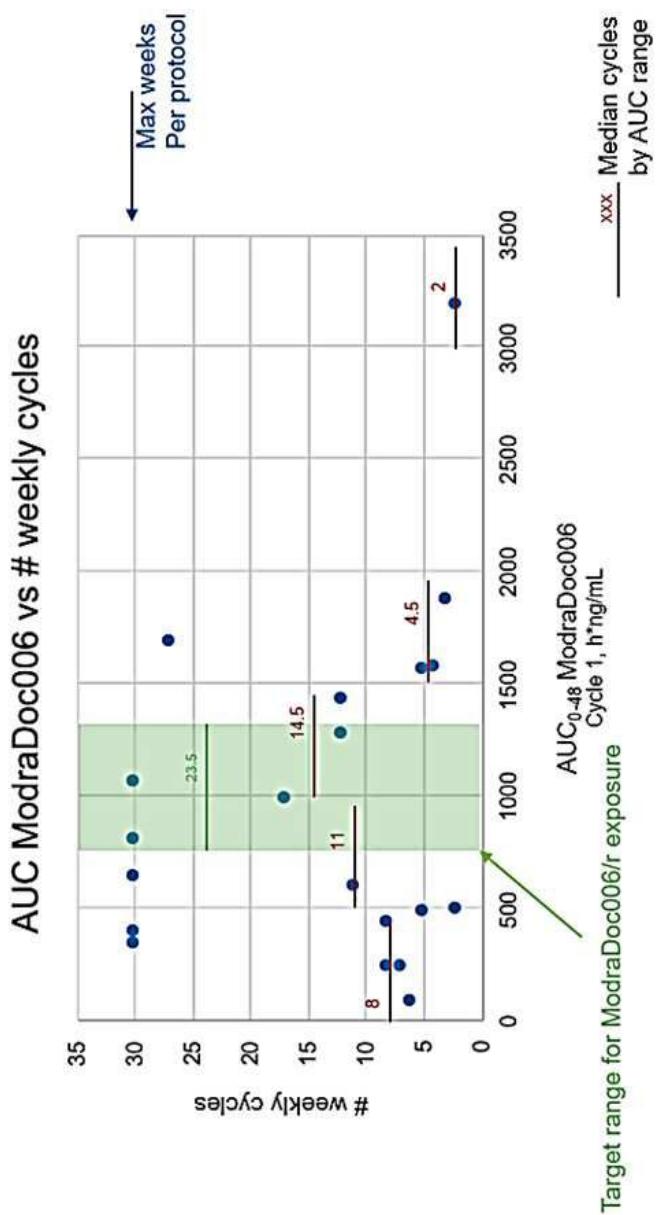
도면5a



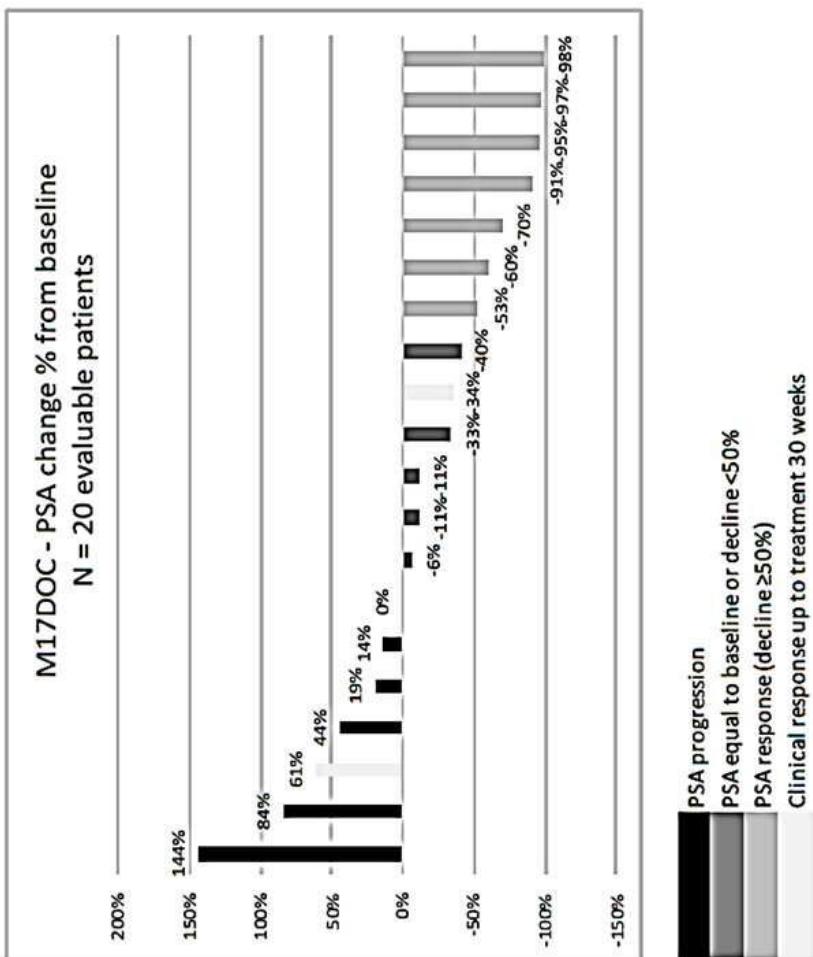
도면5b



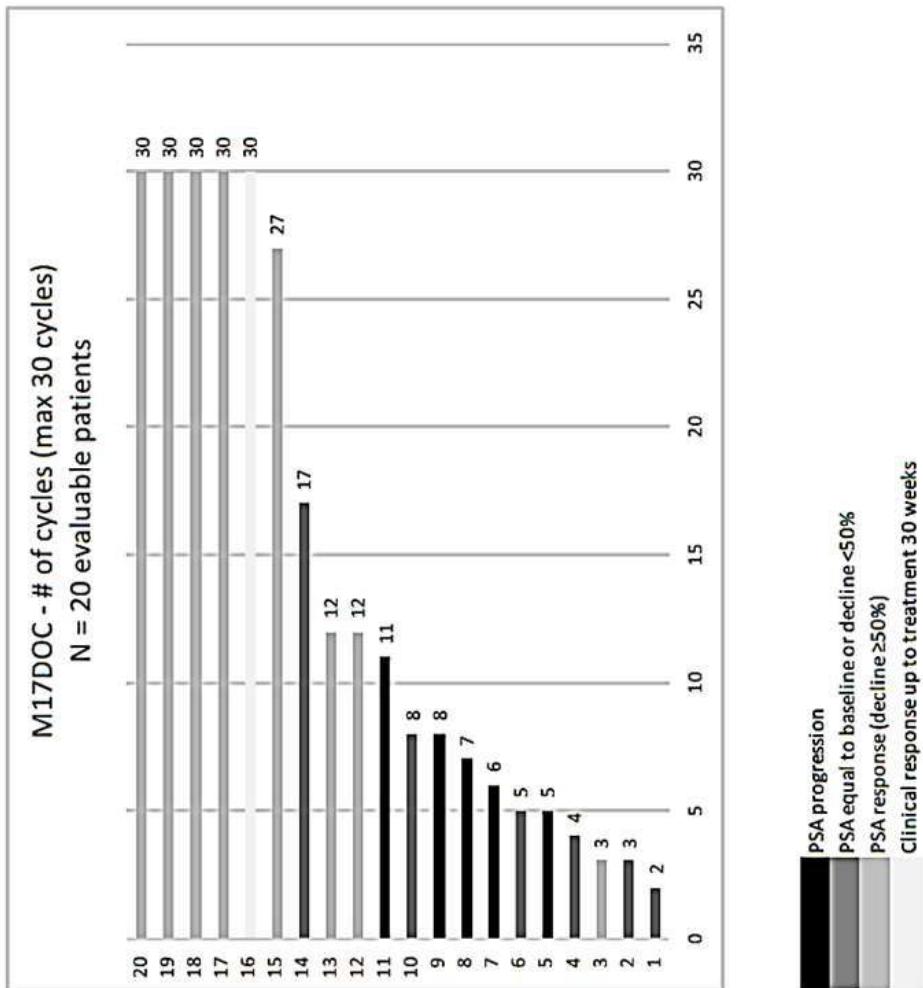
## 도면6



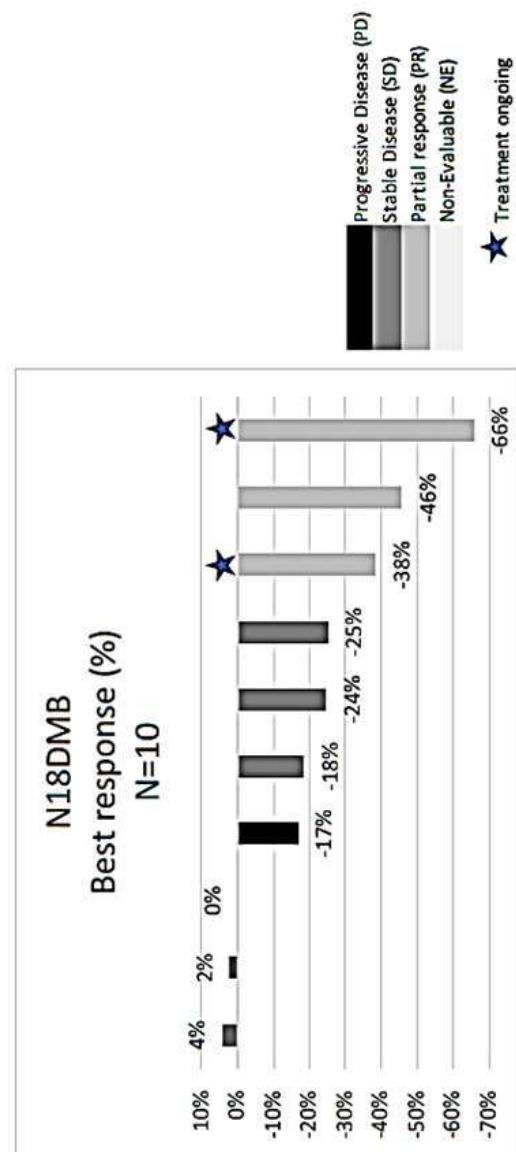
## 도면7



## 도면8



## 도면9



## 도면10

