



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0020447
(43) 공개일자 2025년02월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/506 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/506 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7040587
(22) 출원일자(국제) 2023년05월09일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년12월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/021604
(87) 국제공개번호 WO 2023/220098
국제공개일자 2023년11월16일
- (30) 우선권주장
63/339,635 2022년05월09일 미국(US)
- (71) 출원인
신다스 파마슈티컬스, 인크.
미국 02451 매사추세츠주 월섬 게이트하우스 드라
이브 35 빌딩 디 플로어 3
- (72) 발명자
모리슨 브릭스 더블유
미국 펜실베이니아 18940 뉴턴 매디슨 스트리트 103
맥기한 제라드 엠
미국 펜실베이니아 19073 뉴타운 스퀘어 로즈몬트
패스 3741
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

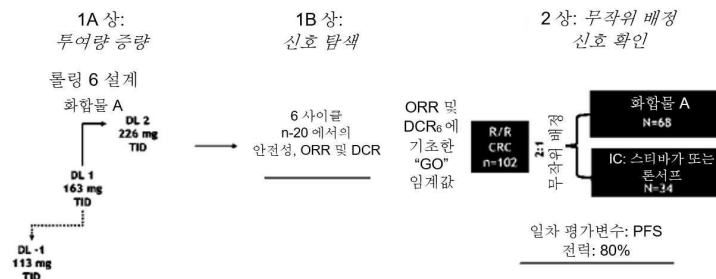
전체 청구항 수 : 총 82 항

(54) 발명의 명칭 암 치료를 위한 메닌-MLL 억제제

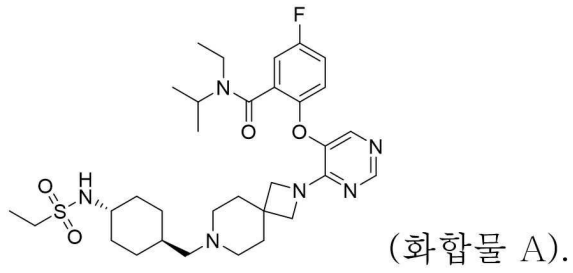
(57) 요약

본 개시는 화합물 A를 포함하는 메닌-MLL 억제제를 이용하는, 대장암의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 대장암 (뒷면에 계속)

대표도 - 도1



치료 방법에 관한 것이다:



다양한 적응증에 대해 화합물 A를 투여하는 방법이 또한 본 개시에 의해 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 35/02 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

명세서

청구범위

청구항 1

대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법으로서, 메닌-MLL 억제제 또는 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 2

대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법으로서, 메닌-MLL 억제제로 본질적으로 이루어진 약학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 3

대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법으로서, 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계로 본질적으로 이루어지는 방법.

청구항 4

대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법으로서, 단일 항암제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 단일 항암제는 메닌-MLL 억제제인, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 메닌-MLL 억제제는 화합물 A, 화합물 B, DSP-5336, DS-1594, KO-539, MI-503, MI-3454, MI-463, M-808, MI-136, JNJ-75276617, MI-227, BMF-219, 항체 A300-105A, MI-0202, MI-503, MI-463, MI-136, ML-227, MI-2-2, 또는 ISC-30인, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 메닌-MLL 억제제는 화합물 A 또는 화합물 B인, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 메닌-MLL 억제제는 화합물 A인, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 메닌-MLL 억제제는 매일 적어도 1회 투여되는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 메닌-MLL 억제제는 매일 2회 투여되는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 메닌-MLL 억제제는 매일 3회 투여되는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 CYP3A 억제제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 CYP3A4 억제제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 CYP3A4 억제제는 강력한 CYP3A4 억제제인, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 강력한 CYP3A4 억제제는 보세프레비르, 코비시스타트, 클라리트로마이신, 코니발탄, 자몽 주스, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 로피나비르, 미베프라딜, 네파조돈, 벨피나비르, 포사코나졸, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔라프레비르, 텔리트로마이신, 또는 보리코나졸인, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 코비시스타트를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 코비시스타트를 매일 적어도 1회 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 코비시스타트를 매일 1회 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 18

제12항에 있어서, 상기 CYP3A4 억제제는 중등도 CYP3A4 억제제인, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 중등도 CYP3A4 억제제는 암프레나비르, 아프레피탄트, 아타자나비르, 시프로플록사신, 다루나비르, 딜티아젠펜, 에리트로마이신, 플루코나졸, 포삼프레나비르, 이마티닙, 또는 베라과밀인, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 메닌-MLL 억제제는 12시간마다 약 25 mg 내지 약 276 mg의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 메닌-MLL 억제제는 12시간마다 약 163 mg의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 CYP3A 억제제를 투여받지 않는, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 CYP3A 억제제를 포함하지 않는, 방법.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서, 상기 메닌-MLL 억제제는 약 25 mg 내지 약 276 mg의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 25

제22항 또는 제23항에 있어서, 상기 메닌-MLL 억제제는 약 25 mg 내지 약 276 mg의 투여량으로 투여되며, 상기 메닌-MLL 억제제는 매일 3회 투여되는, 방법.

청구항 26

제22항 또는 제23항에 있어서, 상기 메닌-MLL 억제제는 약 276 mg의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 27

제22항 또는 제23항에 있어서, 상기 메닌-MLL 억제제는 약 276 mg의 투여량으로 투여되며, 상기 메닌-MLL 억제제는 매일 3회 투여되는, 방법.

청구항 28

제1항 내지 제19항, 제22항 내지 제25항, 및 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 메닌-MLL 억제제는 매일 최대 약 828 mg의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 메닌 억제제는 캡슐 또는 경구 용액 내에 함유된, 방법.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 이전에 대장암에 대해 적어도 1개의 이전 차수의 요법을 받은, 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 이전에 대장암에 대해 적어도 1개의 이전 차수의 요법을 받았으며, 상기 대상체는 이전 요법에 반응하지 않은, 방법.

청구항 32

제30항 또는 제31항에 있어서, 상기 적어도 1개의 이전 차수의 요법은 화학 요법, 방사선 요법, 면역 요법, 표적화 소분자 요법, 또는 생물학적 요법(예를 들어, 단클론 항체 요법)인, 방법.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 트리플루리딘, 티피라실, 및/또는 레고라페닙으로부터 선택된 대장암에 대한 치료를 이전에 받은 적이 있는, 방법.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 트리플루리딘, 티피라실, 또는 이들의 조합을 이전에 투여받은 적이 있는, 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 이전에 레고라페닙을 투여받은 적이 있는, 방법.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 대장암에 대한 적어도 1개의 이전 차수의 요법에서 진행된, 방법.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 미소부수체 안정/불일치 복구 결함이 없는(MSS/pMMR) mCRC에 대해 치료 중인, 방법.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 EGFR 억제제를 투여받고 있지 않은, 방법.

청구항 39

대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은,

매일 적어도 1회 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물,

매일 적어도 1회 코비시스타트를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며,

상기 대상체는 EGFR 억제제를 투여받지 않는, 방법.

청구항 40

대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법으로서, 화합물 A를 150 mg 내지 200 mg의 투여량으로 매일 3회 투여하는 단계를 포함하되, 상기 대상체는 CYP3A 억제제 및 EGFR 억제제를 투여받지 않는, 방법.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대장암은 WNT/ β -카테닌 신호 전달 경로의 조절 장애를 특징으로 하는, 방법.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 이전 대장암 요법에 대한 내성 발생으로 인해 이전 대장암 요법에서 진행된, 방법.

청구항 43

암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법으로서, 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하되, 상기 방법은 약 220 mg 내지 약 280 mg의 화합물 A를 매일 3회 투여하는 단계를 포함하며, 상기 대상체는 CYP3A 억제제를 투여받지 않는, 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 암은 백혈병인, 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 암은 AML 백혈병인, 방법.

청구항 46

제44항에 있어서, 상기 암은 급성 림프구성 백혈병인, 방법.

청구항 47

제44항에 있어서, 상기 암은 NMP1-돌연변이 백혈병인, 방법.

청구항 48

제43항에 있어서, 상기 암은 대장암인, 방법.

청구항 49

제43항에 있어서, 상기 암은 미소부수체 안정/불일치 복구 결함이 없는(MSS/pMMR) mCRC인, 방법.

청구항 50

제43항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 메닌-MLL 억제제는 약 270 mg 내지 약 280 mg의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 51

제43항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 메닌-MLL 억제제는 매일 3회 투여되는, 방법.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 메닌-MLL 억제제는 음식과 함께 투여되는, 방법.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항의 방법에 따른 대장암의 치료를 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 메닌-MLL 억제제로서, 상기 의약 및/또는 치료는 EGFR 억제제의 사용을 포함하지 않는, 메닌-MLL 억제제.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항의 방법에 따른 대장암의 치료를 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 메닌-MLL 억제제로서, 상기 의약은 EGFR 억제제를 포함하지 않는, 메닌-MLL 억제제.

청구항 55

메닌-MLL 억제제, 및 대장암 치료를 위해 대상체에서 메닌-MLL 억제제를 사용하기 위한 인쇄된 지침을 포함하는 키트.

청구항 56

암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법으로서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 화합물 A는 8시간마다 약 163 mg 내지 약 276 mg의 투여량으로 투여되며, 투여 시, 화합물 A의 0시간 내지 24시간의 혈장 농도 대 시간 곡선 하 면적($AUC_{(0-24)}$)은 약 1,000 ng*h/mL 내지 약 100,000 ng*h/mL인, 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물은 8시간마다 약 163 mg의 투여량으로 투여되며, 투여 시 화합물 A의 0시간 내지 24시간의 혈장 농도 대 시간 곡선 하 면적($AUC_{(0-24)}$)은 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 60,000 ng*h/mL인, 방법.

청구항 58

제56항에 있어서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물은 8시간마다 약 226 mg의 투여량으로 투여되며, 투여 시 화합물 A의 0시간 내지 24시간의 혈장 농도 대 시간 곡선 하 면적($AUC_{(0-24)}$)은 약 14,000 ng*h/mL 내지 약 65,000 ng*h/mL인, 방법.

청구항 59

제56항에 있어서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물은 8시간마다 약 276 mg의 투여량으로 투여되며, 투여 시 화합물 A의 0시간 내지 24시간의 혈장 농도 대 시간 곡선 하 면적($AUC_{(0-24)}$)은 약 17,000 ng*h/mL 내지 약 90,000 ng*h/mL인, 방법.

청구항 60

제56항에 있어서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물은 8시간마다 약 163 mg의 투여량으로 투여되며, 투여 시 화합물 A의 0시간 내지 24시간의 혈장 농도 대 시간 곡선 하 면적($AUC_{(0-24)}$)은 약 22,000 ng*h/mL인, 방법.

청구항 61

제56항에 있어서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물은 8시간마다 약 226 mg의 투여량으로 투여되며, 투여 시 화합물 A의 0시간 내지 24시간의 혈장 농도 대 시간 곡선 하 면적($AUC_{(0-24)}$)은 약 30,500 ng·h/mL인, 방법.

청구항 62

제56항에 있어서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물은 8시간마다 약 276 mg의 투여량으로 투여되며, 투여 시 화합물 A의 0시간 내지 24시간의 혈장 농도 대 시간 곡선 하 면적($AUC_{(0-24)}$)은 약 41,000 ng·h/mL인, 방법.

청구항 63

암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법으로서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 화합물 A는 8시간마다 약 163 mg 내지 약 276 mg의 투여량으로 투여되며, 투여 시 화합물 A의 최소 관찰 농도(C_{min})는 약 100 ng/mL 내지 약 2,400 ng/mL인, 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물은 8시간마다 약 163 mg의 투여량으로 투여되며, 투여 시 화합물 A의 최소 관찰 농도(C_{min})는 약 100 ng/mL 내지 약 1,400 ng/mL인, 방법.

청구항 65

제63항에 있어서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물은 8시간마다 약 226 mg의 투여량으로 투여되며, 투여 시 화합물 A의 최소 관찰 농도(C_{min})는 약 100 ng/mL 내지 약 1,600 ng/mL인, 방법.

청구항 66

제63항에 있어서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물은 8시간마다 약 276 mg의 투여량으로 투여되며, 투여 시 화합물 A의 최소 관찰 농도(C_{min})는 약 100 ng/mL 내지 약 2,400 ng/mL인, 방법.

청구항 67

제63항에 있어서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물은 8시간마다 약 163 mg의 투여량으로 투여되며, 투여 시 화합물 A의 최소 관찰 농도(C_{min})는 약 400 ng/mL인, 방법.

청구항 68

제63항에 있어서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물은 8시간마다 약 226 mg의 투여량으로 투여되며, 투여 시 화합물 A의 최소 관찰 농도(C_{min})는 약 500 ng/mL인, 방법.

청구항 69

제63항에 있어서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물은 8시간마다 약 276 mg의 투여량으로 투여되며, 투여 시 화합물 A의 최소 관찰 농도(C_{min})는 약 800 ng/mL인, 방법.

청구항 70

암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법으로서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 화합물 A는 8시간마다 약 163 mg 내지 약 276 mg의 투여량으로 투여되며, 투여 시 화합물 A의 최대 관찰 농도(C_{max})는 약 1,000 ng/mL 내지 약 6,000 ng/mL인, 방법.

청구항 71

제70항에 있어서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물은 8시간마다 약 163 mg의 투여량으로 투여되며, 투여 시 화합물 A의 최대 관찰 농도(C_{max})는 약 1,000 ng/mL 내지 약 3,400 ng/mL인, 방법.

청구항 72

제70항에 있어서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물은 8시간마다 약 226 mg의 투여량으로 투여되며, 투여 시 화합물 A의 최대 관찰 농도(C_{max})는 약 1,300 ng/mL 내지 약 4,400 ng/mL인, 방법.

청구항 73

제70항에 있어서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물은 8시간마다 약 276 mg의 투여량으로 투여되고, 투여 시 화합물 A의 최대 관찰 농도(C_{max})는 약 1,700 ng/mL 내지 약 5,400 ng/mL인, 방법.

청구항 74

제70항에 있어서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물은 8시간마다 약 163 mg의 투여량으로 투여되며, 투여 시 화합물 A의 최대 관찰 농도(C_{max})는 약 1700 ng/mL인, 방법.

청구항 75

제70항에 있어서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물은 8시간마다 약 226 mg의 투여량으로 투여되며, 투여 시 화합물 A의 최대 관찰 농도(C_{max})는 약 2400 ng/mL인, 방법.

청구항 76

제70항에 있어서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물은 8시간마다 약 276 mg의 투여량으로 투여되며, 투여 시 화합물 A의 최대 관찰 농도(C_{max})는 약 3,100 ng/mL인, 방법.

청구항 77

암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법으로서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A 및 CYP3A4 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 화합물 A는 12시간마다 약 163 mg의 투여량으로 투여되며, 투여 시, 화합물 A의 0시간 내지 24시간의 혈장 농도 대 시간 곡선 하 면적($AUC_{(0-24)}$)은 약 19,000 ng*h/mL 내지 약 110,000 ng*h/mL인, 방법.

청구항 78

제77항에 있어서, 화합물 A는 12시간마다 약 163 mg의 투여량으로 투여되며, 투여 시 화합물 A의 0시간 내지 24시간의 혈장 농도 대 시간 곡선 하 면적($AUC_{(0-24)}$)은 약 43,000 ng*h/mL인, 방법.

청구항 79

암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법으로서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A 및 CYP3A4 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 화합물 A는 12시간마다 약 163 mg의 투여량으로 투여되며, 투여 시 화합물 A의 최소 관찰 농도(C_{min})는 약 200 ng/mL 내지 약 2,800 ng/mL인, 방법.

청구항 80

제79항에 있어서, 화합물 A는 12시간마다 약 163 mg의 투여량으로 투여되며, 투여 시 화합물 A의 최소 관찰 농도(C_{min})는 약 900 ng/mL인, 방법.

청구항 81

암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법으로서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A 및 CYP3A4 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 화합물 A는 12시간마다 약 163 mg의 투여량으로 투여되며, 투여 시 화합물 A의 최대 관찰 농도(C_{max})는 약 1,700 ng/mL 내지 약 6,200 ng/mL인, 방법.

청구항 82

제81항에 있어서, 화합물 A는 12시간마다 약 163 mg의 투여량으로 투여되며, 투여 시 화합물 A의 최대 관찰 농도(C_{max})는 약 3,200 ng/mL인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2022년 5월 9일에 출원된 미국 가출원 제63/339,635호에 대한 우선권 및 이익을 주장하며, 그 내용은 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

배경 기술

[0003] 대장암은 일반적으로 결장 또는 직장(대장의 일부) 또는 충수에서 조절되지 않은 세포 성장으로 인한 암이다. 유전적 분석은 본질적으로 결장 및 직장 종양이 유전적으로 동일한 암임을 나타내고, 대장암의 증상은 일반적으로 직장 출혈 및 빈혈을 포함하며, 이는 때때로 체중 감소 및 배변 습관의 변화와 연관된다. 대장암(CRC)은 전 세계적인 주요 건강 문제로서, 2018년에 180만 명이 넘는 전 세계 발병률을 갖는 것으로 추정되는 세 번째로 가장 흔히 진단되는 악성 종양이다. CRC는 2018년에 50만 명이 사망한, 전 세계 암 사망에 있어서 두 번째로 흔한 원인이다. 해당 환자의 20%는 발병 시 전이성 대장암(mCRC)을 앓고 있는 한편, 초기 질환 재발이 나타난 환자의 최대 50%는 치료적 의도의 수술, (신)보조 화학 요법 및/또는 방사선요법에도 불구하고 이후 재발을 겪게 된다. 서양인 모집단의 적어도 50%는 70세까지 결장 종양이 발병하게 된다. 이들 개체의 10%에서, 종양은 악성 종양으로 진행된다. 성인에서, 대장암은 전 세계적으로 사망을 유발하는 두 번째로 흔한 암이다. 이에 따르면, 임상적으로 효과적인 치료제는 심각하게 부족하며, 본 개시는 현재 충족되지 않은 이러한 임상적 요구를 충족시키는 것을 목표로 한다.

발명의 내용

[0004] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 메닌-MLL 억제제 또는 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 해당 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0005] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 메닌-MLL 억제제로 본질적으로 이루어진 약학적 조성물을 해당 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0006] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적

조성물을 해당 대상체에게 투여하는 단계로 본질적으로 이루어진다.

- [0007] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 단일 항암제의 유효량을 해당 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 단일 항암제는 메닌-MLL 억제제이다.
- [0008] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은,
- [0009] 매일 적어도 1회 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물, 및
- [0010] 매일 적어도 1회 코비시스타트를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0011] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은,
- [0012] 매일 적어도 1회 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물,
- [0013] 매일 적어도 1회 코비시스타트를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며,
- [0014] 여기서 상기 방법은 EGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함하지 않는다.
- [0015] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은,
- [0016] 매일 적어도 1회 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물,
- [0017] 매일 적어도 1회 코비시스타트를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며,
- [0018] 여기서 해당 대상체는 EGFR 억제제를 투여받지 않는다.
- [0019] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은,
- [0020] 매일 적어도 1회 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물,
- [0021] 매일 적어도 1회 코비시스타트를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며,
- [0022] 여기서 해당 대상체는 또한 EGFR 억제제를 투여받고 있지 않다.
- [0023] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은,
- [0024] 매일 적어도 1회 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물,
- [0025] 매일 적어도 1회 코비시스타트를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며,
- [0026] 여기서 상기 방법은 EGFR 억제제의 부재 하에 화합물 A를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0027] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 약 25 mg 내지 약 300 mg의 투여량으로 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 해당 대상체는 CYP3A 억제제를 투여받지 않는다.
- [0028] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 약 25 mg 내지 약 300 mg의 투여량으로 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 해당 대상체는 또한 CYP3A 억제제를 투여받고 있지 않다.
- [0029] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 약 25 mg 내지 약 300 mg의 투여량으로 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 방법은 CYP3A 억제제를 투여하는 단계를 포함하지 않는다.
- [0030] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 약 25 mg 내지 약 300 mg의 투여량으로 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화합물 A를 투여하는 단계는 CYP3A 억제제의 부재 하에 이루어

어진다.

- [0031] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 약 25 mg 내지 약 300 mg의 투여량으로 투여하는 단계를 포함하며,
- [0032] 여기서 화합물 A를 투여하는 단계는 CYP3A 억제제 및 EGFR 억제제 둘 모두의 부재 하에 이루어진다.
- [0033] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 약 25 mg 내지 약 300 mg의 투여량으로 매일 적어도 1회 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 해당 대상체는 CYP3A 억제제를 투여받지 않는다.
- [0034] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 약 25 mg 내지 약 300 mg의 투여량으로 매일 적어도 1회 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 해당 대상체는 또한 CYP3A 억제제를 투여받고 있지 않다.
- [0035] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 약 25 mg 내지 약 300 mg의 투여량으로 매일 적어도 1회 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 방법은 CYP3A 억제제를 투여하는 단계를 포함하지 않는다.
- [0036] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 약 25 mg 내지 약 300 mg의 투여량으로 매일 적어도 1회 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화합물 A를 투여하는 단계는 CYP3A 억제제의 부재 하에 이루어진다.
- [0037] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 약 25 mg 내지 약 300 mg의 투여량으로 매일 적어도 1회 투여하는 단계를 포함하며,
- [0038] 여기서 화합물 A를 투여하는 단계는 CYP3A 억제제 및 EGFR 억제제 둘 모두의 부재 하에 이루어진다.
- [0039] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 약 150 mg 내지 약 200 mg의 투여량으로 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 해당 대상체는 CYP3A 억제제를 투여받지 않는다.
- [0040] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 약 150 mg 내지 약 200 mg의 투여량으로 화합물 A를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 해당 대상체는 또한 CYP3A 억제제를 투여받고 있지 않다.
- [0041] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 약 150 mg 내지 약 200 mg의 투여량으로 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 방법은 CYP3A 억제제를 투여하는 단계를 포함하지 않는다.
- [0042] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 약 150 mg 내지 약 200 mg의 투여량으로 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화합물 A를 투여하는 단계는 CYP3A 억제제의 부재 하에 이루어진다.
- [0043] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 약 150 mg 내지 약 200 mg의 투여량으로 투여하는 단계를 포함하며,
- [0044] 여기서 화합물 A를 투여하는 단계는 CYP3A 억제제 및 EGFR 억제제 둘 모두의 부재 하에 이루어진다.
- [0045] 일부 양태에서, 본 개시는 암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 암의 치료, 예방,

또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 방법은 CYP3A 억제제의 부재 하에 화합물 A를 투여하는 단계를 포함하되, 화합물 A의 투여량은 약 220 mg 내지 약 280 mg이다.

- [0046] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 약 150 mg 내지 약 200 mg의 투여량으로 매일 적어도 1회 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 해당 대상체는 CYP3A 억제제를 투여받지 않는다.
- [0047] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 약 150 mg 내지 약 200 mg의 투여량으로 매일 적어도 1회 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 해당 대상체는 또한 CYP3A 억제제를 투여받고 있지 않다.
- [0048] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 약 150 mg 내지 약 200 mg의 투여량으로 매일 적어도 1회 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 방법은 CYP3A 억제제를 투여하는 단계를 포함하지 않는다.
- [0049] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 약 150 mg 내지 약 200 mg의 투여량으로 매일 적어도 1회 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화합물 A를 투여하는 단계는 CYP3A 억제제의 부재 하에 이루어진다.
- [0050] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 약 150 mg 내지 약 200 mg의 투여량으로 매일 적어도 1회 투여하는 단계를 포함하며,
- [0051] 여기서 화합물 A를 투여하는 단계는 CYP3A 억제제 및 EGFR 억제제 둘 모두의 부재 하에 이루어진다.
- [0052] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 방법은 CYP3A 억제제의 부재 하에 화합물 A를 투여하는 단계를 포함하되, 화합물 A의 투여량은 약 220 mg 내지 약 280 mg이고, 화합물 A는 매일 적어도 1회 투여된다.
- [0053] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 약 150 mg 내지 약 200 mg의 투여량으로 매일 3회 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 해당 대상체는 CYP3A 억제제를 투여받지 않는다.
- [0054] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 약 150 mg 내지 약 200 mg의 투여량으로 매일 3회 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 해당 대상체는 또한 CYP3A 억제제를 투여받고 있지 않다.
- [0055] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 약 150 mg 내지 약 200 mg의 투여량으로 매일 3회 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 방법은 CYP3A 억제제를 투여하는 단계를 포함하지 않는다.
- [0056] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 약 150 mg 내지 약 200 mg의 투여량으로 매일 3회 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화합물 A를 투여하는 단계는 CYP3A 억제제의 부재 하에 이루어진다.
- [0057] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 약 150 mg 내지 약 200 mg의 투여량으로 매일 3회 투여하는 단계를 포함하며,

- [0058] 여기서 화합물 A를 투여하는 단계는 CYP3A 억제제 및 EGFR 억제제 둘 모두의 부재 하에 이루어진다.
- [0059] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 해당 대상체는 이전 대장암 요법을 진행한 적이 있다.
- [0060] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 해당 대상체는 대장암에 대한 적어도 1개의 이전 차수의 요법으로부터 재발을 겪었다.
- [0061] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 해당 대상체는 대장암에 대한 적어도 2개의 이전 차수의 요법으로부터 재발을 겪었다.
- [0062] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 해당 대상체는 불응성 대장암을 앓고 있다.
- [0063] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 방법은 CYP3A 억제제의 부재 하에 화합물 A를 투여하는 단계를 포함하되, 화합물 A의 투여량은 약 220 mg 내지 약 280 mg이고, 화합물 A는 매일 3회 투여된다.
- [0064] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 약 25 mg 내지 약 900 mg의 일일 투여량으로 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 해당 대상체는 CYP3A 억제제를 투여받지 않는다.
- [0065] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 약 25 mg 내지 약 900 mg의 일일 투여량으로 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 해당 대상체는 또한 CYP3A 억제제를 투여받고 있지 않다.
- [0066] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 약 25 mg 내지 약 900 mg의 일일 투여량으로 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 방법은 CYP3A 억제제를 투여하는 단계를 포함하지 않는다.
- [0067] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 약 25 mg 내지 약 900 mg의 일일 투여량으로 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화합물 A를 투여하는 단계는 CYP3A 억제제의 부재 하에 이루어진다.
- [0068] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 약 25 mg 내지 약 900 mg의 일일 투여량으로 투여하는 단계를 포함하며,
- [0069] 여기서 화합물 A를 투여하는 단계는 CYP3A 억제제 및 EGFR 억제제 둘 모두의 부재 하에 이루어진다.
- [0070] 일부 양태에서, 본 개시는 이전 구현예 중 어느 하나의 방법에 따른 대장암의 치료를 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 메닌-MLL 억제제에 관한 것으로서, 여기서 의약 및/또는 치료는 EGFR 억제제의 사용을 포함하지 않는다.
- [0071] 일부 양태에서, 본 개시는 이전 구현예 중 어느 하나의 방법에 따른 대장암의 치료를 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 메닌-MLL 억제제에 관한 것으로서, 여기서 의약은 EGFR 억제제를 포함하지 않는다.
- [0072] 일부 양태에서, 본 개시는 메닌-MLL 억제제, 및 대장암 치료를 위해 대상체에서의 상기 메닌-MLL 억제제를 사용하기 위한 인쇄된 지침을 포함하는 키트에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0073] 본 명세서에 통합되고 본 명세서의 일부를 형성하는 첨부 도면은 본 개시의 여러 구현예를 예시하며, 이는 본 명세서의 설명과 함께 본 개시의 원리를 설명하는 역할을 한다. 도면은 단지 본 개시의 구현예를 예시하기 위한 것이며 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 발명의 추가 목적, 특징, 및 장점은 본 개시의 예시적인 구현예를 보여주는 첨부 도면과 함께 합쳐지는 하기의 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다.

도 1은 대장암의 치료를 위한 메닌-MLL 억제제인 화합물 A의 사용에 대한 임상시험 프로토콜의 개요를 도시한다.

도 2a-2c는 CYP3A 억제제 없이 163 mg, 226 mg, 또는 276 mg의 화합물 A가 매일 3회(TID) 투여되는 것과 비교하여, 강력한 CYP3A 억제제로 12시간마다(q12h) 투여되는 163 mg의 화합물 A에 대한 시뮬레이션된 중앙값 및 5~95%의 약동학적 파라미터를 도시한다. **도 2a**는 화합물 A의 C_{max} 를 도시한다. **도 2b**는 화합물 A의 C_{min} 을 도시한다. **도 2c**는 화합물 A의 AUC_{0-24} 를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0074] 아래의 내용은 본 발명을 실시하는 데 있어서 당업자를 돕기 위해 제공되는 상세한 설명이다. 당업자는 본 개시의 사상 또는 범주를 벗어나지 않고 본원에 기술된 구현예에 대해서 변형 및 변경을 가할 수 있다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 도면, 및 다른 참조 문헌은 그 전체가 참조로서 명시적으로 통합된다.

[0075] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 메닌-MLL 억제제, 또는 이의 약학적 조성물을 해당 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0076] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 메닌-MLL 억제제로 본질적으로 이루어진 약학적 조성물을 해당 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0077] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 해당 대상체에게 투여하는 단계로 본질적으로 이루어진다.

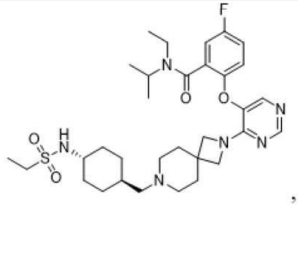
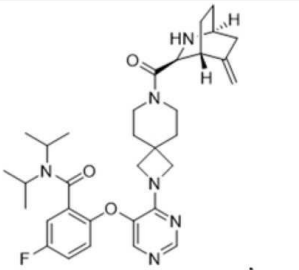
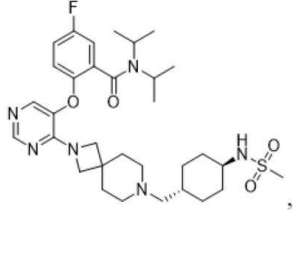
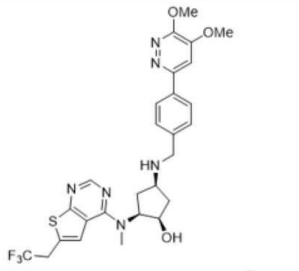
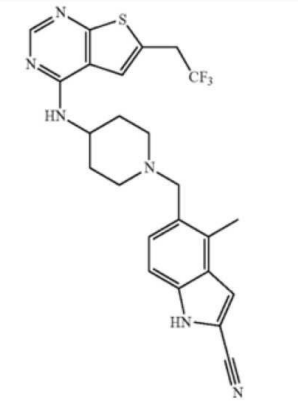
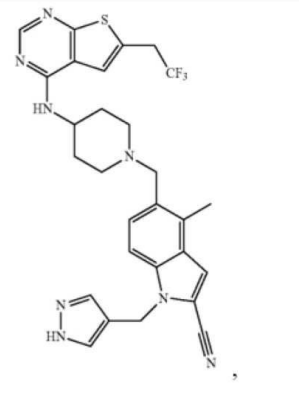
[0078] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 단일 항암제를 해당 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 단일 항암제는 메닌-MLL 억제제이다.

[0079] 메닌-MLL 억제제

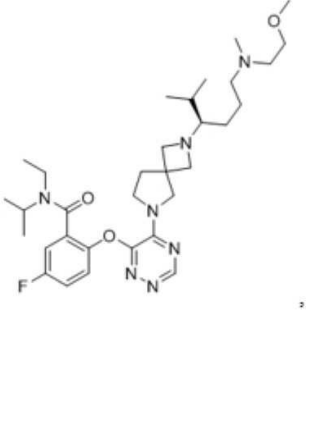
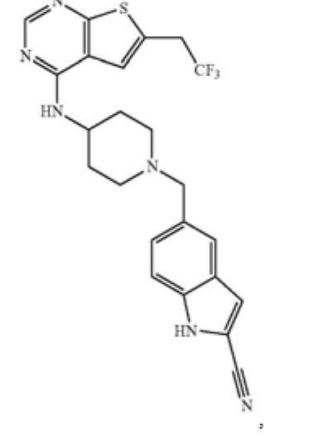
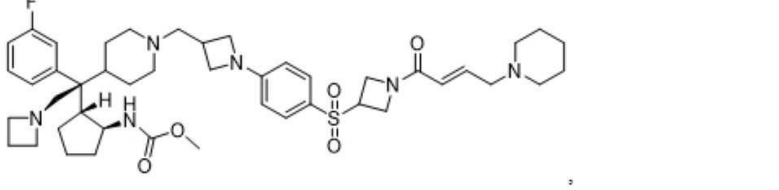
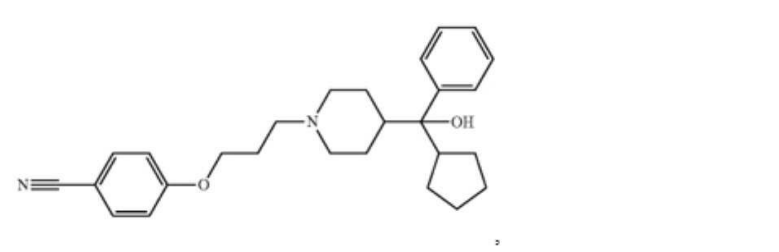
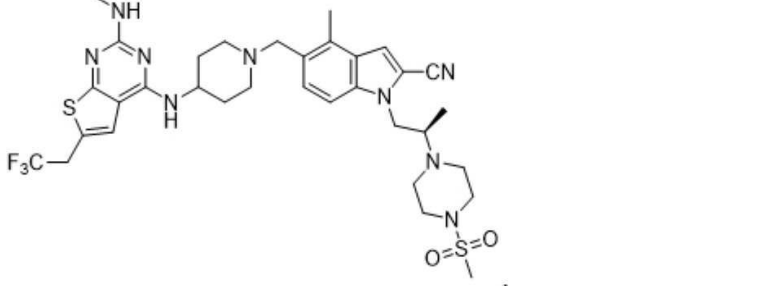
[0080] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 화합물 B, KO-539, JNJ-75276617, 화합물 A, DS-1594, BMF-219, DSP-5336, 항체 A300-105A(Bethyl Laboratories로부터 상업적으로 입수 가능함), MI-0202, MI-503, MI-463, MI-136, MI-3454, M-808 및 ML-227, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0081] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 표 1의 화합물이다.

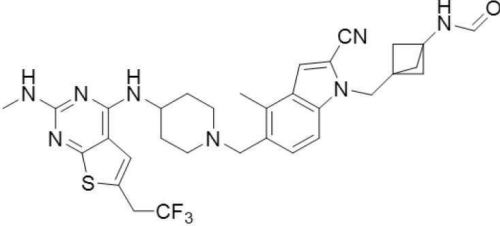
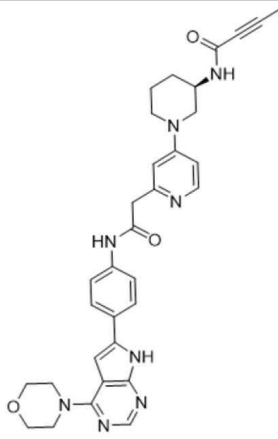
표 1. 메닌-MLL 억제제

화합물 A		DSP-5336	
화합물 B		DS-1594	
MI-463		MI-503	

[0082]

JNJ-75276617		MI-136	
M-808			
MI-227			
KO-539			

[0083]

MI-3454	
BMF-219	

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0084]

[0085]

다른 메닌-MLL 억제제는 MI-2-2이며, 이는 메닌과 MLL 간의 상호작용을 억제한다. 문헌[Grembecka 등, 2012, Nat Chem Biol, 8: 277-284]; 문헌[Shi 등, 2012, Blood, 120: 4461-4469]을 참조한다. MLL 효소와 메닌의 상호작용을 억제하는 또 다른 메닌-MLL 억제제는 N,N'-비스(4-아미노페닐)-N,N'-디메틸에틸렌디아민(ISC-30으로도 알려짐)이다. 일부 구현예에서, 본 개시의 방법에 사용하기 위해 고려되는 메닌-MLL 억제제는 당업계에 적어도 예를 들어, WO 2017/112768, WO 2017/214367, WO 2018/053267, WO 2020/069027, WO 2021/207335, US 2021/0115018, US 2019/0307750, US 2016/0339035, 및 문헌[Borkin 등, Cancer cell vol. 27,4 (2015): 589-602]에 공지되어 있으며, 이들 각각의 내용은 참조로서 통합된다.

[0086]

일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 화합물 A, 화합물 B, DSP-5336, DS-1594, KO-539, MI-503, MI-3454, MI-463, M-808, MI-136, JNJ-75276617, MI-227, BMF-219, 항체 A300-105A, MI-0202, MI-503, MI-463, MI-136, ML-227, MI-2-2, 또는 ISC-30이다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 화합물 A 또는 화합물 B이다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 화합물 A이다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 DSP-5336이다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 화합물 B이다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 DS-1594이다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 KO-539이다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 MI-503이다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 MI-3454이다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 MI-463이다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 M-808이다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 MI-136이다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 JNJ-75276617이다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 MI-227이다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 BMF-219이다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 항체 A300-105A이다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 MI-0202이다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 MI-503이다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 MI-463이다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 MI-136이다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 ML-227이다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 MI-2-2이다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 ISC-30이다.

[0087]

치료 방법

[0088]

달리 언급되지 않는 한, 치료 방법에 대한 임의의 설명은 본원에 기술된 바와 같은 이러한 치료 또는 예방을 제공하기 위한 화합물의 용도뿐만 아니라, 이러한 병태를 치료 또는 예방하기 위한 의약을 제조하기 위한 화합물의 용도를 포함한다는 것을 이해해야 한다. 치료는 설치류 및 다른 질환 모델을 포함하는 인간 또는 비인간 동물의 치료를 포함한다.

[0089]

일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 매일 적어도 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 화합물 A이고 매일 적어도 1회 투여된다.

- [0090] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 매일 2회 투여된다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 화합물 A이고 매일 적어도 2회 투여된다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 화합물 A이고 매일 2회 투여된다.
- [0091] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 매일 3회 투여된다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 화합물 A이고 매일 3회 투여된다.
- [0092] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 CYP3A 억제제와 조합하여 투여된다.
- [0093] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적 조성물은 CYP3A 억제제를 추가로 포함한다.
- [0094] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 CYP3A4 억제제와 조합하여 투여된다.
- [0095] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적 조성물은 CYP3A4 억제제를 추가로 포함한다.
- [0096] 일부 구현예에서, CYP3A4 억제제는 강력한 CYP3A4 억제제이다.
- [0097] 일부 구현예에서, 강력한 CYP3A4 억제제는 보세프레비르, 코비시스타트, 클라리트로마이신, 코니밥탄, 자몽 주스, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 로피나비르, 미베프라딜, 네파조돈, 네피나비르, 포사코나졸, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔라프레비르, 텔리트로마이신, 또는 보리코나졸이다.
- [0098] 일부 구현예에서, 방법은 코비시스타트를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0099] 일부 구현예에서, 방법은 매일 적어도 1회 코비시스타트를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0100] 일부 구현예에서, 방법은 코비시스타트를 매일 1회 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0101] 일부 구현예에서, CYP3A4 억제제는 중등도 CYP3A4 억제제이다.
- [0102] 일부 구현예에서, 중등도 CYP3A4 억제제는 암프레나비르, 아프레피탄트, 아타자나비르, 시프로플록사신, 다루나비르, 딜티아젠프, 에리트로마이신, 플루코나졸, 포삼프레나비르, 이마티닙, 또는 베라과밀이다.
- [0103] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 12시간마다 약 25 mg 내지 약 276 mg의 투여량으로 투여된다.
- [0104] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 12시간마다 약 163 mg의 투여량으로 투여된다.
- [0105] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 CYP3A 억제제의 부재 하에 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다.
- [0106] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되며, 여기서 해당 대상체는 CYP3A 억제제를 투여받지 않는다.
- [0107] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 CYP3A4 억제제의 부재 하에 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다.
- [0108] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되며, 여기서 해당 대상체는 CYP3A4 억제제를 투여받지 않는다.
- [0109] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 약학적 조성물은 메닌 억제제(예를 들어, 화합물 A)를 포함하고 CYP3A4 억제제를 포함하지 않는다.
- [0110] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 약 25 mg 내지 약 900 mg의 양으로 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다.
- [0111] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 약 25 mg 내지 약 276 mg의 투여량으로 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다.
- [0112] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 매일 적어도 1회 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되며, 여기서 매일 투여되는 메닌-MLL 억제제의 총량은 약 25 mg 내지 약 900 mg이다.
- [0113] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 매일 1회 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되며, 여기서 매일 투여되는 메닌-MLL 억제제의 총량은 약 25 mg 내지 약 900 mg이다.
- [0114] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 매일 2회 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되며, 여기서 매일 투여되는 메닌-MLL 억제제의 총량은 약 25 mg 내지 약 900 mg이다.
- [0115] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 매일 3회 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되며, 여기서 매일 투여되는 메닌-MLL 억제제의 총량은 약 25 mg 내지 약 900 mg이다.

- [0116] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 매일 4회 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되며, 여기서 매일 투여되는 메닌-MLL 억제제의 총량은 약 25 mg 내지 약 900 mg이다.
- [0117] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 약 25 mg 내지 약 276 mg의 투여량으로 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되며, 여기서 메닌-MLL 억제제는 매일 적어도 1회 투여된다.
- [0118] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 약 25 mg 내지 약 276 mg의 투여량으로 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되며, 여기서 메닌-MLL 억제제는 매일 1회 투여된다.
- [0119] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 약 25 mg 내지 약 276 mg의 투여량으로 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되며, 여기서 메닌-MLL 억제제는 매일 2회 투여된다.
- [0120] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 약 25 mg 내지 약 276 mg의 투여량으로 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되며, 여기서 메닌-MLL 억제제는 매일 3회 투여된다.
- [0121] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 약 163 mg의 투여량으로 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다.
- [0122] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 메닌-MLL 억제제가 매일 3회 투여될 경우 약 163 mg의 투여량으로 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다.
- [0123] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 약 25 mg 내지 약 276 mg의 투여량으로 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다.
- [0124] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 CYP3A4 억제제의 부재 하에 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되고, 메닌-MLL 억제제는 약 25 mg 내지 약 276 mg의 투여량으로 투여되며, 여기서 메닌-MLL 억제제는 매일 3회 투여된다.
- [0125] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 CYP3A4 억제제의 부재 하에 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되고, 메닌-MLL 억제제는 약 163 mg의 투여량으로 투여된다.
- [0126] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 CYP3A4 억제제의 부재 하에 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되고, 메닌-MLL 억제제는 약 163 mg의 투여량으로 투여되며, 여기서 메닌-MLL 억제제는 매일 3회 투여된다.
- [0127] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 CYP3A4 억제제의 부재 하에 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되고, 메닌-MLL 억제제는 약 276 mg의 투여량으로 투여된다.
- [0128] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 CYP3A4 억제제의 부재 하에 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되고, 메닌-MLL 억제제는 약 276 mg의 투여량으로 투여되며, 여기서 메닌-MLL 억제제는 매일 3회 투여된다.
- [0129] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 약 25 mg 내지 약 276 mg의 투여량으로 매일 3회 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되며, 여기서 CYP3A4 억제제는 대상체에게 투여되지 않는다.
- [0130] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 약 163 mg의 투여량으로 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되며, 여기서 CYP3A4 억제제는 대상체에게 투여되지 않는다.
- [0131] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 약 163 mg의 투여량으로 매일 3회 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되며, 여기서 CYP3A4 억제제는 대상체에게 투여되지 않는다.
- [0132] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 약 276 mg의 투여량으로 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되며, 여기서 CYP3A4 억제제는 대상체에게 투여되지 않는다.
- [0133] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 약 276 mg의 투여량으로 매일 3회 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되며, 여기서 CYP3A4 억제제는 대상체에게 투여되지 않는다.
- [0134] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 매일 최대 약 828 mg의 투여량으로 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다.
- [0135] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 매일 최대 약 828 mg의 투여량으로 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되며, 여기서 CYP3A 억제제는 대상체에게 투여되지 않는다.
- [0136] 일부 구현예에서, 메닌 억제제는 캡슐 또는 경구 용액 내에 함유된다.
- [0137] 일부 구현예에서, 대상체는 대장암에 대한 이전 요법을 받지 않았다.

- [0138] 일부 구현예에서, 대상체는 이전에 대장암에 대해 적어도 1개의 이전 요법을 받았다.
- [0139] 일부 구현예에서, 대상체는 이전에 대장암에 대해 적어도 하나의 이전 요법을 받았으며, 여기서 해당 대상체는 적어도 1개의 이전 차수의 요법에 반응하지 않았다.
- [0140] 일부 구현예에서, 적어도 1개의 이전 차수의 요법은 화학 요법, 방사선 요법, 면역 요법, 표적화 소분자 요법, 또는 생물학적 요법(예를 들어, 단클론 항체 요법)이었다. 일부 구현예에서, 적어도 1개의 이전 차수의 요법은 화학 요법이었다. 일부 구현예에서, 적어도 1개의 이전 차수의 요법은 방사선 요법이었다. 일부 구현예에서, 적어도 1개의 이전 차수의 요법은 면역 요법이다. 일부 구현예에서, 적어도 1개의 이전 차수의 요법은 표적화 소분자 요법이다. 일부 구현예에서, 적어도 1개의 이전 차수의 요법은 생물학적 요법(예를 들어, 단클론 항체 요법)이다.
- [0141] 일부 구현예에서, 대상체는 이전에 트리플루리딘, 티피라실, 및/또는 레고라페닙 중 하나 이상으로부터 선택된 대장암에 대한 치료를 받은 적이 있다.
- [0142] 일부 구현예에서, 대상체는 이전에 대장암의 치료를 위해 트리플루리딘, 티피라실, 또는 이들의 조합을 투여받은 적이 있다.
- [0143] 일부 구현예에서, 대상체는 이전에 대장암의 치료를 위해 레고라페닙을 투여받은 적이 있다.
- [0144] 일부 구현예에서, 대상체는 이전에 트리플루리딘, 티피라실, 및/또는 레고라페닙을 투여받았다. 일부 구현예에서, 대상체는 이전에 트리플루리딘을 투여받았다. 일부 구현예에서, 대상체는 이전에 티피라실을 투여받았다. 일부 구현예에서, 대상체는 이전에 레고라페닙을 투여받았다.
- [0145] 일부 구현예에서, 대상체는 대장암에 대한 이전 요법을 받지 않았다.
- [0146] 일부 구현예에서, 대상체는 대장암에 대한 적어도 1개의 이전 차수의 요법으로부터 진행되었다. 일부 구현예에서, 대상체는 대장암에 대한 적어도 1개의 이전 차수의 요법으로부터 재발을 겪었다. 일부 구현예에서, 대상체는 대장암에 대한 적어도 2개의 이전 요법으로부터 재발을 겪었다. 일부 구현예에서, 대상체는 불응성 대장암을 앓고 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 재발성 또는 불응성 대장암을 앓고 있다.
- [0147] 일부 구현예에서, 대장암은 재발성/불응성 대장암이다. 일부 구현예에서, 대장암은 전이성 재발성/불응성 대장암이다.
- [0148] 일부 구현예에서, 대상체는 미소부수체 안정/불일치 복구 결함이 없는(MSS/pMMR) 전이성 대장암(mCRC)에 대해 치료받고 있다. 일부 구현예에서, 대장암은 미소부수체 안정/불일치 복구 결함이 없는(MSS/pMMR) 전이성 대장암이다.
- [0149] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 EGFR 억제제의 부재 하에 투여된다.
- [0150] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은,
- [0151] 매일 적어도 1회 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적 조성물, 및
- [0152] 매일 적어도 1회 CYP3A4 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0153] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은,
- [0154] 매일 적어도 1회 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적 조성물,
- [0155] 매일 적어도 1회 CYP3A4 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며,
- [0156] 여기서 상기 방법은 EGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함하지 않는다.
- [0157] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은,
- [0158] 매일 적어도 1회 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적 조성물,
- [0159] 매일 적어도 1회 CYP3A4 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며,

- [0160] 여기서 해당 대상체는 EGFR 억제제를 투여받지 않는다.
- [0161] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은,
- [0162] 매일 적어도 1회 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적 조성물,
- [0163] 매일 적어도 1회 CYP3A4 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며,
- [0164] 여기서 해당 대상체는 또한 EGFR 억제제를 투여받고 있지 않다.
- [0165] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은,
- [0166] 매일 적어도 1회 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적 조성물,
- [0167] 매일 적어도 1회 CYP3A4 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며,
- [0168] 여기서 상기 방법은 EGFR 억제제의 부재 하에 메닌-MLL 억제제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0169] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은,
- [0170] 매일 적어도 1회 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적 조성물,
- [0171] 매일 적어도 1회 CYP3A4 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며,
- [0172] 여기서 상기 방법은 EGFR 억제제의 부재 하에 메닌-MLL 억제제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0173] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은,
- [0174] 매일 적어도 1회 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적 조성물, 및
- [0175] 매일 적어도 1회 CYP3A4 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며,
- [0176] 여기서 메닌-MLL 억제제는 화합물 B, KO-539, JNJ-75276617, 화합물-A, DS-1594, BMF-219, DSP-5336, 항체 A300-105A(Bethyl Laboratories로부터 상업적으로 입수 가능함), MI-0202, MI-503, MI-463, MI-136, MI-3454, M-808 및 ML-227, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0177] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은,
- [0178] 매일 적어도 1회 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적 조성물,
- [0179] 매일 적어도 1회 CYP3A4 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며,
- [0180] 여기서 상기 방법은 EGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함하지 않으며, 메닌-MLL 억제제는 화합물 B, KO-539, JNJ-75276617, 화합물-A, DS-1594, BMF-219, DSP-5336, 항체 A300-105A(Bethyl Laboratories로부터 상업적으로 입수 가능함), MI-0202, MI-503, MI-463, MI-136, MI-3454, M-808 및 ML-227, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0181] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은,
- [0182] 매일 적어도 1회 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적 조성물,
- [0183] 매일 적어도 1회 CYP3A4 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며,
- [0184] 여기서 해당 대상체는 EGFR 억제제를 투여받지 않았으며, 메닌-MLL 억제제는 화합물 B, KO-539, JNJ-75276617, 화합물-A, DS-1594, BMF-219, DSP-5336, 항체 A300-105A(Bethyl Laboratories로부터 상업적으로 입수 가능함), MI-0202, MI-503, MI-463, MI-136, MI-3454, M-808 및 ML-227, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0185] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치

료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은,

[0186] 매일 적어도 1회 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적 조성물,

[0187] 매일 적어도 1회 CYP3A4 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며,

[0188] 여기서 해당 대상체는 또한 EGFR 억제제를 투여받고 있지 않으며, 메닌-MLL 억제제는 화합물 B, KO-539, JNJ-75276617, 화합물-A, DS-1594, BMF-219, DSP-5336, 항체 A300-105A(Bethyl Laboratories로부터 상업적으로 입수 가능함), MI-0202, MI-503, MI-463, MI-136, MI-3454, M-808 및 ML-227, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0189] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은,

[0190] 매일 적어도 1회 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적 조성물,

[0191] 매일 적어도 1회 CYP3A4 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며,

[0192] 여기서 상기 방법은 EGFR 억제제의 부재 하에 메닌-MLL 억제제를 투여하는 단계를 추가로 포함하며, 메닌-MLL 억제제는 화합물 B, KO-539, JNJ-75276617, 화합물-A, DS-1594, BMF-219, DSP-5336, 항체 A300-105A(Bethyl Laboratories로부터 상업적으로 입수 가능함), MI-0202, MI-503, MI-463, MI-136, MI-3454, M-808 및 ML-227, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0193] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은,

[0194] 매일 적어도 1회 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적 조성물,

[0195] 매일 적어도 1회 CYP3A4 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며,

[0196] 여기서 상기 방법은 EGFR 억제제의 부재 하에 메닌-MLL 억제제를 투여하는 단계를 추가로 포함하며, 메닌-MLL 억제제는 화합물 B, KO-539, JNJ-75276617, 화합물-A, DS-1594, BMF-219, DSP-5336, 항체 A300-105A(Bethyl Laboratories로부터 상업적으로 입수 가능함), MI-0202, MI-503, MI-463, MI-136, MI-3454, M-808 및 ML-227, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0197] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은,

[0198] 매일 적어도 1회 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적 조성물, 및

[0199] 매일 적어도 1회 코비시스타트를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0200] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은,

[0201] 매일 적어도 1회 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적 조성물,

[0202] 매일 적어도 1회 코비시스타트를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며,

[0203] 여기서 상기 방법은 EGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함하지 않는다.

[0204] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은,

[0205] 매일 적어도 1회 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적 조성물,

[0206] 매일 적어도 1회 코비시스타트를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며,

[0207] 여기서 해당 대상체는 EGFR 억제제를 투여받지 않는다.

[0208] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은,

[0209] 매일 적어도 1회 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적 조성물,

- [0210] 매일 적어도 1회 코비시스타트를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며,
- [0211] 여기서 해당 대상체는 또한 EGFR 억제제를 투여받고 있지 않다.
- [0212] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은,
- [0213] 매일 적어도 1회 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적 조성물,
- [0214] 매일 적어도 1회 코비시스타트를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며,
- [0215] 여기서 상기 방법은 EGFR 억제제의 부재 하에 메닌-MLL 억제제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0216] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은,
- [0217] 매일 적어도 1회 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적 조성물,
- [0218] 매일 적어도 1회 코비시스타트를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며,
- [0219] 여기서 상기 방법은 EGFR 억제제의 부재 하에 메닌-MLL 억제제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0220] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은,
- [0221] 매일 적어도 1회 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적 조성물, 및
- [0222] 매일 적어도 1회 코비시스타트를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며,
- [0223] 여기서 메닌-MLL 억제제는 화합물 B, KO-539, JNJ-75276617, 화합물-A, DS-1594, BMF-219, DSP-5336, 항체 A300-105A(Bethyl Laboratories로부터 상업적으로 입수 가능함), MI-0202, MI-503, MI-463, MI-136, MI-3454, M-808 및 ML-227, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0224] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은,
- [0225] 매일 적어도 1회 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적 조성물,
- [0226] 매일 적어도 1회 코비시스타트를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며,
- [0227] 여기서 상기 방법은 EGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함하지 않으며, 메닌-MLL 억제제는 화합물 B, KO-539, JNJ-75276617, 화합물-A, DS-1594, BMF-219, DSP-5336, 항체 A300-105A(Bethyl Laboratories로부터 상업적으로 입수 가능함), MI-0202, MI-503, MI-463, MI-136, MI-3454, M-808 및 ML-227, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0228] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은,
- [0229] 매일 적어도 1회 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적 조성물,
- [0230] 매일 적어도 1회 코비시스타트를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며,
- [0231] 여기서 해당 대상체는 EGFR 억제제를 투여받지 않았으며, 메닌-MLL 억제제는 화합물 B, KO-539, JNJ-75276617, 화합물-A, DS-1594, BMF-219, DSP-5336, 항체 A300-105A(Bethyl Laboratories로부터 상업적으로 입수 가능함), MI-0202, MI-503, MI-463, MI-136, MI-3454, M-808 및 ML-227, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0232] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은,
- [0233] 매일 적어도 1회 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적 조성물,
- [0234] 매일 적어도 1회 코비시스타트를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며,
- [0235] 여기서 해당 대상체는 또한 EGFR 억제제를 투여받고 있지 않으며, 메닌-MLL 억제제는 화합물 B, KO-539, JNJ-

75276617, 화합물-A, DS-1594, BMF-219, DSP-5336, 항체 A300-105A(Bethyl Laboratories로부터 상업적으로 입수 가능함), MI-0202, MI-503, MI-463, MI-136, MI-3454, M-808 및 ML-227, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0236] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은,
- [0237] 매일 적어도 1회 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적 조성물,
- [0238] 매일 적어도 1회 코비시스타트를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며,
- [0239] 여기서 상기 방법은 EGFR 억제제의 부재 하에 메닌-MLL 억제제를 투여하는 단계를 추가로 포함하며, 메닌-MLL 억제제는 화합물 B, KO-539, JNJ-75276617, 화합물-A, DS-1594, BMF-219, DSP-5336, 항체 A300-105A(Bethyl Laboratories로부터 상업적으로 입수 가능함), MI-0202, MI-503, MI-463, MI-136, MI-3454, M-808 및 ML-227, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0240] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은,
- [0241] 매일 적어도 1회 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적 조성물,
- [0242] 매일 적어도 1회 코비시스타트를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며,
- [0243] 여기서 상기 방법은 EGFR 억제제의 부재 하에 메닌-MLL 억제제를 투여하는 단계를 추가로 포함하며, 메닌-MLL 억제제는 화합물 B, KO-539, JNJ-75276617, 화합물-A, DS-1594, BMF-219, DSP-5336, 항체 A300-105A(Bethyl Laboratories로부터 상업적으로 입수 가능함), MI-0202, MI-503, MI-463, MI-136, MI-3454, M-808 및 ML-227, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0244] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은,
- [0245] 매일 적어도 1회 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물,
- [0246] 매일 적어도 1회 코비시스타트를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며,
- [0247] 여기서 상기 방법은 EGFR 억제제의 부재 하에 화합물 A를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0248] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 약 150 mg 내지 약 300 mg의 투여량으로 매일 3회 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화합물 A를 투여하는 단계는 CYP3A 억제제 및/또는 EGFR 억제제의 부재 하에 이루어진다.
- [0249] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 약 150 mg 내지 약 300 mg의 투여량으로 매일 3회 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 해당 대상체는 CYP3A 억제제 및/또는 EGFR 억제제를 투여받지 않는다.
- [0250] 일부 구현예에서, 대장암은 WNT/ β -카데닌 신호 전달 경로의 조절 장애를 특징으로 한다.
- [0251] 일부 구현예에서, 대상체는 이전 대장암 요법에 대한 내성 발생으로 인해 이전 대장암 요법에서 진행되었다.
- [0252] 일부 구현예에서, 대상체는 이전 대장암 요법에 대한 내성 발생으로 인해 적어도 1개의 이전 대장암 요법으로부터 재발을 겪었다.
- [0253] 일부 구현예에서, 대상체는 이전 대장암 요법에 대한 내성 발생으로 인해 적어도 2개의 이전 대장암 요법으로부터 재발을 겪었다.
- [0254] 일부 양태에서, 본 개시는 암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 방법은 약 220 mg 내지 약 280 mg의 화합물 A를 매일 3회 투여하는 단계를 포함하고, CYP3A 억제제는 투여되지 않는다.
- [0255] 일부 양태에서, 본 개시는 대상체에서의 암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상

기 방법은 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 방법은 약 220 mg 내지 약 280 mg의 화합물 A를 매일 3회 투여하는 단계를 포함하고, 대상체는 CYP3A 억제제를 투여받지 않는다.

- [0256] 일부 구현예에서, 암은 백혈병이다.
- [0257] 일부 구현예에서, 암은 AML 백혈병이다.
- [0258] 일부 구현예에서, 암은 급성 림프구성 백혈병이다.
- [0259] 일부 구현예에서, 암은 NMP1-돌연변이 백혈병이다.
- [0260] 일부 구현예에서, 암은 대장암이다.
- [0261] 일부 구현예에서, 암은 미소부수체 안정/불일치 복구 결함이 없는(MSS/pMMR) mCRC이다.
- [0262] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 약 270 mg 내지 약 280 mg의 투여량으로 투여된다.
- [0263] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 매일 3회 투여된다.
- [0264] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 음식과 함께 또는 음식 없이 투여된다.
- [0265] 일부 양태에서, 본 개시는 이전 청구항 중 어느 하나의 방법에 따른 대장암의 치료를 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 메닌-MLL 억제제에 관한 것으로서, 여기서 의약 및/또는 치료는 EGFR 억제제의 사용을 포함하지 않는다.
- [0266] 일부 양태에서, 본 개시는 이전 청구항 중 어느 하나의 방법에 따라 대장암의 치료를 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 메닌-MLL 억제제에 관한 것으로서, 여기서 의약은 EGFR 억제제를 포함하지 않는다.
- [0267] 일부 양태에서, 본 개시는 메닌-MLL 억제제, 및 대장암 치료를 위해 대상체에서의 상기 메닌-MLL 억제제를 사용하기 위한 인쇄된 지침을 포함하는 키트에 관한 것이다.
- [0268] 일부 양태에서, 본 개시는 메닌-MLL 억제제의 치료적 유효량, 및 대장암 치료를 위해 대상체에서 메닌-MLL 억제제를 사용하기 위한 인쇄된 지침을 포함하는 키트에 관한 것이다.
- [0269] 일부 구현예에서, 키트는 약 270 mg 내지 약 280 mg의 투여량으로 메닌-MLL 억제제를 투여하기 위한 지침을 제공한다.
- [0270] 일부 구현예에서, 키트는 매일 적어도 1회 메닌-MLL 억제제를 투여하기 위한 지침을 제공한다.
- [0271] 일부 구현예에서, 키트는 매일 1회 메닌-MLL 억제제를 투여하기 위한 지침을 제공한다.
- [0272] 일부 구현예에서, 키트는 메닌-MLL 억제제를 매일 2회 투여하기 위한 지침을 제공한다.
- [0273] 일부 구현예에서, 키트는 메닌-MLL 억제제를 매일 3회 투여하기 위한 지침을 제공한다.
- [0274] 일부 구현예에서, 키트는 약 276 mg의 메닌-MLL 억제제를 매일 3회 투여하기 위한 지침을 제공한다.
- [0275] 일부 구현예에서, 키트는 약 276 mg의 메닌-MLL 억제제를 음식과 함께 매일 3회 투여하기 위한 지침을 제공한다.
- [0276] 일부 구현예에서, 키트는 약 276 mg의 메닌-MLL 억제제를 음식 없이 매일 3회 투여하기 위한 지침을 제공한다.
- [0277] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시가 속하는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 사용된 용어는 단지 특정 구현예를 설명하기 위한 것이며 본 발명을 한정하려는 것이 아니다.
- [0278] 값의 범위가 제공되는 경우, 문맥이 명백하게 달리 지시하지 않는 한(예컨대 다수의 탄소 원자를 함유하는 기의 경우, 범위 내에 속하는 각각의 탄소 원자 수가 제공됨), 각각의 개재 값이 하한의 단위의 10분의 1까지, 그 범위의 상한 및 하한과 그 언급된 범위 내의 임의의 다른 명시된 또는 개재 값 사이에서 포괄되는 것으로 이해된다. 이들 더 작은 범위의 상한 및 하한은 독립적으로 더 작은 범위에 포함될 수 있고, 또한 명시된 범위에서 임의의 구체적으로 배제된 한계에 따라 본 발명 내에 포괄된다. 명시된 범위가 한도 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 경우, 포함된 한도 중 하나 또는 둘 모두를 배제하는 범위가 또한 본 발명에 포함된다.
- [0279] 본원에서 사용되는 바와 같이, 그리고 첨부된 청구범위에서, 관사("a" 및 "an")는 문맥이 달리 명확하게 나타내지 않는 한, 관사의 문법적 대상 중 하나 이상(즉, 적어도 하나)을 지칭하기 위해 본원에서 사용된다. 예로서,

"요소"는 하나의 요소 또는 하나 초과의 요소를 의미한다.

[0280] 대장암

[0281] 대장암은 결장 또는 직장에서 발생한다. 결장에서 시작되는 경우, 이를 결장암으로 지칭할 수 있다. 직장에서 시작되는 경우, 이를 직장암이라고 할 수 있다. 일부 구현예에서, 용어 "대장암"은 결장의 암을 기술한다. 일부 구현예에서, 용어 "대장암"은 직장의 암을 기술한다.

[0282] 흔한 유형의 대장암은 선암종이다. 결장 및 직장의 선암종은 모든 대장암 사례의 95%를 차지한다. 위장관에서, 직장 및 결장 선암종은 대장 내부의 내벽 세포에서 발생한다. 이러한 선암종은 일반적으로 용종이라 불리는 조직의 성장으로 시작된다. 선종이라는 특정 유형의 용종은 암으로 발전할 수 있다. 다른 유형의 종양은 결장 또는 직장에서 발생할 수 있으며, 원발성 결장 림프종, 위장관 기질 종양, 평활근육종, 카르시노이드 종양, 및 흑색종을 포함한다.

[0283] 이전 치료

[0284] LONSURF[®]는 트리플루리딘, 뉴클레오시드 대사 억제제, 및 티피라실, 이전에 플루오로피리미딘-, 옥살리플라틴- 및 이리노테칸-계 화학 요법, 항-VEGF 생물학적 요법, 그리고 RAS 야생형인 경우, 항-EGFR 요법으로 치료받은 적이 있는 전이성 대장암; 플루오로피리미딘, 백금, 탁산 또는 이리노테칸 중 하나, 그리고 적절한 경우 HER2/neu-표적화 요법을 포함하는 적어도 2개의 이전 차수의 화학 요법으로 이전에 치료받은 전이성 위 또는 위식도 접합부 선암종이 있는 성인 대상체의 치료에 적응증이 있는 티미딘 포스포릴라아제 억제제의 조합이다.

[0285] STIVARGA[®] (레고라페닙)는 이전에 플루오로피리미딘-, 옥살리플라틴-, 및 이리노테칸-계 화학 요법, 항VEGF 요법으로, KRAS 야생형인 경우 항EGFR 요법으로 치료받은 적이 있는 전이성 대장암(CRC)이 있는 대상체의 치료에 적응증이 있는 키나아제 억제제이다.

[0286] 일부 구현예에서, 대상체는 적어도 하나의 이전 요법을 받았다. 일부 구현예에서, 이전 요법은 암의 치료를 위한 것이다. 일부 구현예에서, 이전 요법은 결장암에 대한 것이다. 일부 구현예에서, 이전 요법은 직장암에 대한 것이다. 일부 구현예에서, 이전 요법은 대장암에 대한 것이다. 일부 구현예에서, 이전 요법은 전이성 대장암에 대한 것이다. 일부 구현예에서, 대상체는 이전에 LONSURF 또는 STIVARGA를 투여받았다. 일부 구현예에서, 대상체는 이전에 LONSURF를 투여받았다. 일부 구현예에서, 대상체는 이전에 STIVARGA를 투여받았다.

[0287] 일부 구현예에서, 대상체는 이전 요법에서 진행되었다. 일부 구현예에서, 대상체는 적어도 하나의 이전 요법에서 진행되었다. 일부 구현예에서, 대상체는 LONSURF 또는 STIVARGA를 사용한 이전 요법에서 진행되었다. 일부 구현예에서, 대상체는 LONSURF를 사용한 이전 요법에서 진행되었다. 일부 구현예에서, 대상체는 STIVARGA를 사용한 이전 요법에서 진행되었다.

[0288] 일부 구현예에서, 대상체는 이전 차수의 요법으로부터 재발을 겪었다. 일부 구현예에서, 대상체는 적어도 하나의 이전 요법에서 재발을 겪었다. 일부 구현예에서, 대상체는 LONSURF 또는 STIVARGA를 사용한 이전 요법으로부터 재발을 겪었다. 일부 구현예에서, 대상체는 LONSURF를 사용한 이전 요법으로부터 재발을 겪었다. 일부 구현예에서, 대상체는 STIVARGA를 사용한 이전 요법으로부터 재발을 겪었다.

[0289] 일부 구현예에서, 대상체는 불응성 암을 갖고, 이전 요법을 받았다. 일부 구현예에서, 대상체는 불응성 암을 갖고, 적어도 1개의 이전 요법을 받았다. 일부 구현예에서, 대상체는 불응성 암을 갖고, LONSURF 또는 STIVARGA로 이전에 치료를 받았다. 일부 구현예에서, 대상체는 불응성 암을 갖고, LONSURF를 이용한 이전 요법을 받았다. 일부 구현예에서, 대상체는 불응성 암을 갖고, STIVARGA로 이전에 치료받은 적이 있다.

[0290] 일부 구현예에서, 대상체는 플루오로피리미딘-, 옥살리플라틴-, 및 이리노테칸-계 화학 요법, 항VEGF 요법, 또는 항EGFR 요법 중 1개 이상을 이용한 이전 요법에서 진행되었다. 일부 구현예에서, 대상체는 플루오로피리미딘-계 화학 요법을 이용한 이전 요법에서 진행되었다. 일부 구현예에서, 대상체는 1개의 옥살리플라틴-계 화학 요법을 이용한 이전 요법에서 진행되었다. 일부 구현예에서, 대상체는 이리노테칸-계 화학 요법을 이용한 이전 요법에서 진행되었다. 일부 구현예에서, 대상체는 항VEGF 요법을 이용한 이전 요법에서 진행되었다. 일부 구현예에서, 대상체는 항-EGFR 요법을 이용한 이전 요법에서 진행되었다.

[0291] 기타 적응증

[0292] 일부 양태에서, 본 개시는 암의 치료, 예방, 또는 증증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 방법은 화합물 A를 매일 3회 투여

하는 단계를 포함하고, 대상체는 CYP3A 억제제를 투여받지 않는다.

[0293] 일부 양태에서, 본 개시는 암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 방법은 화합물 A를 매일 3회 투여하는 단계를 포함하고, 대상체는 CYP3A4 억제제를 투여받지 않는다.

[0294] 일부 양태에서, 본 개시는 암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 방법은 CYP3A/CYP3A4 억제제의 부재 하에 화합물 A를 투여하는 단계를 포함하고, 화합물 A의 투여량은 매일 3회 투여된다.

[0295] 일부 구현예에서, 암은 백혈병 또는 림프종과 같은 혈액암이다. 본 발명의 화합물에 의해 치료될 수 있는 예시적인 백혈병 및 림프종은 혼합 계통 백혈병(MLL), MLL-관련 백혈병, MLL-연관 백혈병, MLL-양성 백혈병, MLL-유도 백혈병, 재배열된 혼합 계통 백혈병(MLL-r), MLL 재배열 또는 MLL 유전자의 재배열과 연관된 백혈병, 급성 백혈병, 만성 백혈병, 무통성 백혈병, 림프구성 백혈병, 림프성 백혈병, 골수성 백혈병, 골수구성 백혈병, 아동 백혈병, 급성 림프성 백혈병(ALL)(급성 림프구성 백혈병 또는 급성 림프모구 백혈병으로도 지칭됨), 급성 골수성 백혈병(AML)(급성 골수 백혈병 또는 급성 골수모구 백혈병으로도 지칭됨), 급성 과립구 백혈병, 급성 비림프구성 백혈병, 만성 림프성 백혈병(CLL)(만성 림프구성 백혈병으로도 지칭됨), 만성 골수성 백혈병(CML)(만성 골수 백혈병으로도 지칭됨), 요법 관련 백혈병, 골수이형성 증후군(MDS), 골수증식성 질환(MPD)(예컨대 원발성 골수섬유증(PMF)), 골수증식성 신형성(MPN), 형질 세포 신생물, 다발성 골수종, 골수이형성증, 피부 T-세포 림프종, 뉴클레오포스민(NPM1) AML, 림프 신생물, AIDS 관련 림프종, 홍선종, 홍선 암종, 균상식육종, 알리버트-바진(Alibert-Bazin) 증후군, 육아종 균상식육종, 세자리(Sezary) 증후군, 털세포 백혈병, T 세포 전림프구성 백혈병(T-PLL), 큰 과립 림프구성 백혈병, 수막백혈병, 백혈병성 연수막염, 백혈병성 수막염, 다발성 골수종, 호지킨 림프종(Hodgkin's lymphoma), 비호지킨 림프종(악성 림프종), 및 발텐스트롬 마크로글로불린혈증(Waldenstrom's macroglobulinemia)을 포함한다. 일부 구현예에서, 급성 골수성 백혈병(AML)은 추상적 뉴클레오포스민(NPM1)-돌연변이 급성 골수성 백혈병(즉, NPM1^{mut} 급성 골수성 백혈병)이다.

[0296] 일부 구현예에서, 본 개시의 방법은 MLL 재배열과 연관된 백혈병, MLL 재배열과 연관된 급성 림프성 백혈병, MLL 재배열과 연관된 급성 림프구성 백혈병, MLL 재배열과 연관된 급성 림프모구 백혈병, MLL 재배열과 연관된 급성 골수 백혈병, MLL 재배열과 연관된 급성 골수성 백혈병, 또는 MLL 재배열과 연관된 급성 골수모구 백혈병을 치료하는 데 사용된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "MLL 재배열"은 MLL 유전자의 재배열을 의미한다.

[0297] **투여**

[0298] 일부 구현예에서, 투여되는 메닌-MLL 억제제의 양은 약 1 mg/일 내지 약 1,000 mg/일이다. 일부 구현예에서, 투여되는 메닌-MLL 억제제의 양은 약 10 mg/일 내지 약 1,000 mg/일이다. 일부 구현예에서, 투여되는 메닌-MLL 억제제의 양은 약 100 mg/일 내지 약 1,000 mg/일이다. 일부 구현예에서, 투여되는 메닌-MLL 억제제의 양은 약 200 mg/일 내지 약 1,000 mg/일이다. 일부 구현예에서, 투여되는 메닌-MLL 억제제의 양은 약 300 mg/일 내지 약 1,000 mg/일이다. 일부 구현예에서, 투여되는 메닌-MLL 억제제의 양은 약 400 mg/일 내지 약 1,000 mg/일이다. 일부 구현예에서, 투여되는 메닌-MLL 억제제의 양은 약 500 mg/일 내지 약 1,000 mg/일이다. 일부 구현예에서, 투여되는 메닌-MLL 억제제의 양은 약 600 mg/일 내지 약 1,000 mg/일이다. 일부 구현예에서, 투여되는 메닌-MLL 억제제의 양은 약 700 mg/일 내지 약 1,000 mg/일이다. 일부 구현예에서, 투여되는 메닌-MLL 억제제의 양은 약 800 mg/일 내지 약 1,000 mg/일이다.

[0299] 일부 구현예에서, 투여되는 메닌-MLL 억제제의 양은 약 1 mg/일 내지 약 900 mg/일이다. 일부 구현예에서, 투여되는 메닌-MLL 억제제의 양은 약 10 mg/일 내지 약 900 mg/일이다. 일부 구현예에서, 투여되는 메닌-MLL 억제제의 양은 약 100 mg/일 내지 약 900 mg/일이다. 일부 구현예에서, 투여되는 메닌-MLL 억제제의 양은 약 200 mg/일 내지 약 900 mg/일이다. 일부 구현예에서, 투여되는 메닌-MLL 억제제의 양은 약 300 mg/일 내지 약 900 mg/일이다. 일부 구현예에서, 투여되는 메닌-MLL 억제제의 양은 약 400 mg/일 내지 약 900 mg/일이다. 일부 구현예에서, 투여되는 메닌-MLL 억제제의 양은 약 500 mg/일 내지 약 900 mg/일이다. 일부 구현예에서, 투여되는 메닌-MLL 억제제의 양은 약 600 mg/일 내지 약 900 mg/일이다. 일부 구현예에서, 투여되는 메닌-MLL 억제제의 양은 약 700 mg/일 내지 약 900 mg/일이다. 일부 구현예에서, 투여되는 메닌-MLL 억제제의 양은 약 800 mg/일 내지 약 900 mg/일이다.

[0300] 일부 구현예에서, 투여되는 메닌-MLL 억제제의 양은 약 25 mg/일 내지 약 828 mg/일, 약 75 mg/일 내지 약 828 mg/일, 약 100 mg/일 내지 약 828 mg/일, 약 150 mg/일 내지 약 828 mg/일, 약 200 mg/일 내지 약 828 mg/일,

약 250 mg/일 내지 약 828 mg/일, 약 300 mg/일 내지 약 828 mg/일, 약 350 mg/일 내지 약 828 mg/일, 약 400 mg/일 내지 약 828 mg/일, 약 450 mg/일 내지 약 828 mg/일, 약 500 mg/일 내지 약 828 mg/일, 약 550 mg/일 내지 약 828 mg/일, 약 600 mg/일 내지 약 828 mg/일, 약 650 mg/일 내지 약 828 mg/일, 약 700 mg/일 내지 약 828 mg/일, 또는 약 750 mg/일 내지 약 828 mg/일이다.

[0301] 일부 구현예에서, 투여되는 화합물 A의 양은 약 25 mg/일 내지 약 828 mg/일, 약 75 mg/일 내지 약 828 mg/일, 약 100 mg/일 내지 약 828 mg/일, 약 150 mg/일 내지 약 828 mg/일, 약 200 mg/일 내지 약 828 mg/일, 약 250 mg/일 내지 약 828 mg/일, 약 300 mg/일 내지 약 828 mg/일, 약 350 mg/일 내지 약 828 mg/일, 약 400 mg/일 내지 약 828 mg/일, 약 450 mg/일 내지 약 828 mg/일, 약 500 mg/일 내지 약 828 mg/일, 약 550 mg/일 내지 약 828 mg/일, 약 600 mg/일 내지 약 828 mg/일, 약 650 mg/일 내지 약 828 mg/일, 약 700 mg/일 내지 약 828 mg/일, 또는 약 750 mg/일 내지 약 828 mg/일이다.

[0302] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 시작 투여량으로 투여되고, 투여량의 증량 또는 감량이 이어진다.

[0303] 일부 구현예에서, 화합물 A는 시작 투여량으로 투여되고, 투여량의 증량 또는 감량이 이어진다.

[0304] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 약 163 mg TID의 시작 투여량으로 투여되고, 이어서 약 226 mg TID로 증량하거나 113 mg TID로 감량한다.

[0305] 일부 구현예에서, 화합물 A는 약 163 mg TID의 시작 투여량으로 투여되고, 이어서 약 226 mg TID로 증량하거나 113 mg TID로 감량한다.

[0306] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 약 163 mg TID(489 mg의 총 일일 투여량)의 시작 투여량으로 투여되고, 이어서 표 A에 제공된 투여량 수준에 따라 증량 또는 감량된다.

표 A. 메닌-MLL 억제제를 사용하는 투여 일정

투여량 수준	투여량
-3	25 mg TID
-2	50 mg TID
-1	113 mg TID
1 ^a	163 mg TID
2	226 mg TID
3	276 mg TID

^a 시작 투여량; TID = 매일 3 회.

[0307]

[0308] 일부 구현예에서, 화합물 A는 약 163 mg TID(489 mg의 총 일일 투여량)의 시작 투여량으로 투여되고, 이어서 표 B에 제공된 투여량 수준에 따라 증량 또는 감량된다.

표 B. 화합물 A를 사용한 투여 일정

투여량 수준	투여량
-3	25 mg TID
-2	50 mg TID
-1	113 mg TID
1 ^a	163 mg TID
2	226 mg TID
3	276 mg TID

^a 시작 투여량; TID = 매일 3 회.

[0309]

[0310] 일부 구현예에서, 투여되는 화합물 A의 양은 약 75 mg/일 내지 약 330 mg/일이다. 일부 구현예에서, 투여되는 화합물 A의 양은 약 150 mg/일 내지 약 330 mg/일이다.

[0311] 일부 구현예에서, 투여되는 화합물 A의 양은 약 75 mg/일 내지 약 480 mg/일이다. 일부 구현예에서, 투여되는 화합물 A의 양은 약 150 mg/일 내지 약 480 mg/일이다. 일부 구현예에서, 투여되는 화합물 A의 양은 약 330 mg/일 내지 약 480 mg/일이다.

[0312] 일부 구현예에서, 투여되는 화합물 A의 양은 약 75 mg/일 내지 약 670 mg/일이다. 일부 구현예에서, 투여되는 화합물 A의 양은 약 150 mg/일 내지 약 670 mg/일이다. 일부 구현예에서, 투여되는 화합물 A의 양은 약 330 mg/일 내지 약 670 mg/일이다. 일부 구현예에서, 투여되는 화합물 A의 양은 약 480 mg/일 내지 약 670 mg/일이다.

[0313] 일부 구현예에서, 투여되는 화합물 A의 양은 약 75 mg/일 내지 약 850 mg/일이다. 일부 구현예에서, 투여되는 화합물 A의 양은 약 150 mg/일 내지 약 850 mg/일이다. 일부 구현예에서, 투여되는 화합물 A의 양은 약 330 mg/일 내지 약 850 mg/일이다.

일 내지 약 850 mg/일이다. 일부 구현예에서, 투여되는 화합물 A의 양은 약 480 mg/일 내지 약 850 mg/일이다. 일부 구현예에서, 투여되는 화합물 A의 양은 약 670 mg/일 내지 약 850 mg/일이다.

- [0314] 일부 구현예에서, 일일 투여량은 다회 투여로 나누어져 매일 1회 투여되거나, 매일 2회 투여되거나, 매일 3회 투여되거나, 매일 4회 투여된다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 매일 1회, 매일 2회, 매일 3회 투여된다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제 일일 투여량은 다회 투여로 나누어지고 매일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제 일일 투여량은 다회 투여로 나누어지고 매일 2회 투여된다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제 일일 투여량은 다회 투여로 나누어지고 매일 3회 투여된다.
- [0315] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 약 50 mg QD(매일 1회), 약 75 mg QD, 약 100 mg QD, 약 113 mg QD, 약 125 mg QD, 약 150 mg QD, 약 175 mg QD, 약 200 mg QD, 약 50 mg q12h, 약 75 mg q12h, 약 100 mg q12h, 약 113 mg q12h, 약 125 mg q12h, 약 150 mg q12h, 약 163 mg q12h, 약 175 mg q12h, 약 200 mg q12h, 약 225 mg q12h, 약 226 mg q12h, 약 250 mg q12h, 약 275 mg q12h, 약 300 mg q12h, 약 325 mg q12h, 약 339 mg q12h, 약 350 mg q12h, 약 375 mg q12h, 약 400 mg q12h, 약 425 mg q12h, 약 450 mg q12h, 약 452 mg q12h, 약 475 mg q12h, 약 500 mg q12h, 약 525 mg q12h, 약 550 mg q12h, 약 565 mg q12h, 약 575 mg q12h, 또는 약 600 mg q12h로 투여된다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 화합물 A이고, 약 50 mg QD, 약 75 mg QD, 약 100 mg QD, 약 113 mg QD, 약 125 mg QD, 약 150 mg QD, 약 175 mg QD, 약 200 mg QD, 약 50 mg q12h, 약 75 mg q12h, 약 100 mg q12h, 약 113 mg q12h, 약 125 mg q12h, 약 150 mg q12h, 약 163 mg q12h, 약 175 mg q12h, 약 200 mg q12h, 약 225 mg q12h, 약 226 mg q12h, 약 250 mg q12h, 약 275 mg q12h, 약 300 mg q12h, 약 325 mg q12h, 약 339 mg q12h, 약 350 mg q12h, 약 375 mg q12h, 약 400 mg q12h, 약 425 mg q12h, 약 450 mg q12h, 약 452 mg q12h, 약 475 mg q12h, 약 500 mg q12h, 약 525 mg q12h, 약 550 mg q12h, 약 565 mg q12h, 약 575 mg q12h, 또는 약 600 mg q12h로 투여된다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 화합물 A를 포함하는 약학적 제형이고, 약 50 mg QD, 약 75 mg QD, 약 100 mg QD, 약 113 mg QD, 약 125 mg QD, 약 150 mg QD, 약 175 mg QD, 약 200 mg QD, 약 50 mg q12h, 약 75 mg q12h, 약 100 mg q12h, 약 113 mg q12h, 약 125 mg q12h, 약 150 mg q12h, 약 163 mg q12h, 약 175 mg q12h, 약 200 mg q12h, 약 225 mg q12h, 약 226 mg q12h, 약 250 mg q12h, 약 275 mg q12h, 약 300 mg q12h, 약 325 mg q12h, 약 339 mg q12h, 약 350 mg q12h, 약 375 mg q12h, 약 400 mg q12h, 약 425 mg q12h, 약 450 mg q12h, 약 452 mg q12h, 약 475 mg q12h, 약 500 mg q12h, 약 525 mg q12h, 약 550 mg q12h, 약 565 mg q12h, 약 575 mg q12h, 또는 약 600 mg q12h로 투여된다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 화합물 A를 포함하는 캡슐이고, 약 50 mg QD, 약 75 mg QD, 약 100 mg QD, 약 113 mg QD, 약 125 mg QD, 약 150 mg QD, 약 175 mg QD, 약 200 mg QD, 약 50 mg q12h, 약 75 mg q12h, 약 100 mg q12h, 약 113 mg q12h, 약 125 mg q12h, 약 150 mg q12h, 약 163 mg q12h, 약 175 mg q12h, 약 200 mg q12h, 약 225 mg q12h, 약 226 mg q12h, 약 250 mg q12h, 약 275 mg q12h, 약 300 mg q12h, 약 325 mg q12h, 약 339 mg q12h, 약 350 mg q12h, 약 375 mg q12h, 약 400 mg q12h, 약 425 mg q12h, 약 450 mg q12h, 약 452 mg q12h, 약 475 mg q12h, 약 500 mg q12h, 약 525 mg q12h, 약 550 mg q12h, 약 565 mg q12h, 약 575 mg q12h, 또는 약 600 mg q12h로 투여된다.
- [0316] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 화합물 B를 포함하는 약학적 제형이고, 약 163 mg q12h로 투여된다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 화합물 B를 포함하는 캡슐이고, 약 163 mg q12h로 투여된다.
- [0317] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 약 25 mg TID, 약 50 mg TID, 약 75 mg TID, 약 100 mg TID, 약 113 mg TID, 약 125 mg TID, 약 150 mg TID, 약 163 mg TID, 약 175 mg TID, 약 200 mg TID, 약 225 mg TID, 약 226 mg TID, 약 250 mg TID, 약 275 mg TID, 약 276 mg TID, 또는 약 300 mg TID의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 화합물 A이고, 약 25 mg TID, 약 50 mg TID, 약 75 mg TID, 약 100 mg TID, 약 113 mg TID, 약 125 mg TID, 약 150 mg TID, 약 163 mg TID, 약 175 mg TID, 약 200 mg TID, 약 225 mg TID, 약 226 mg TID, 약 250 mg TID, 약 275 mg TID, 약 276 mg TID, 또는 약 300 mg TID의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 화합물 A를 포함하는 약학적 제형 내에 있고, 약 25 mg TID, 약 50 mg TID, 약 75 mg TID, 약 100 mg TID, 약 113 mg TID, 약 125 mg TID, 약 150 mg TID, 약 163 mg TID, 약 175 mg TID, 약 200 mg TID, 약 225 mg TID, 약 226 mg TID, 약 250 mg TID, 약 275 mg TID, 약 276 mg TID, 또는 약 300 mg TID의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 화합물 A를 포함하는 캡슐이고, 약 25 mg TID, 약 50 mg TID, 약 75 mg TID, 약 100 mg TID, 약 113 mg TID, 약 125 mg TID, 약 150 mg TID, 약 163 mg TID, 약 175 mg TID, 약 200 mg TID, 약 225 mg TID, 약 226 mg TID, 약 250 mg TID, 약 275 mg TID, 약 276 mg TID, 또는 약 300 mg TID의 투여량으로 투여된다.
- [0318] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 CYP3A 억제제의 부제 하에 약 25 mg TID, 약 50 mg TID, 약 75 mg TID,

약 100 mg TID, 약 113 mg TID, 약 125 mg TID, 약 150 mg TID, 약 163 mg TID, 약 175 mg TID, 약 200 mg TID, 약 225 mg TID, 약 226 mg TID, 약 250 mg TID, 약 275 mg TID, 약 276 mg TID, 또는 약 300 mg TID의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 화합물 A이고, CYP3A 억제제의 부재 하에 약 25 mg TID, 약 50 mg TID, 약 75 mg TID, 약 100 mg TID, 약 113 mg TID, 약 125 mg TID, 약 150 mg TID, 약 163 mg TID, 약 175 mg TID, 약 200 mg TID, 약 225 mg TID, 약 226 mg TID, 약 250 mg TID, 약 275 mg TID, 약 276 mg TID, 또는 약 300 mg TID의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 화합물 A를 포함하는 약학적 제형 내에 있고, CYP3A 억제제의 부재 하에 약 25 mg TID, 약 50 mg TID, 약 75 mg TID, 약 100 mg TID, 약 113 mg TID, 약 125 mg TID, 약 150 mg TID, 약 163 mg TID, 약 175 mg TID, 약 200 mg TID, 약 225 mg TID, 약 226 mg TID, 약 250 mg TID, 약 275 mg TID, 약 276 mg TID, 또는 약 300 mg TID의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 화합물 A를 포함하는 캡슐이고, CYP3A 억제제의 부재 하에 약 25 mg TID, 약 50 mg TID, 약 75 mg TID, 약 100 mg TID, 약 113 mg TID, 약 125 mg TID, 약 150 mg TID, 약 163 mg TID, 약 175 mg TID, 약 200 mg TID, 약 225 mg TID, 약 226 mg TID, 약 250 mg TID, 약 275 mg TID, 약 276 mg TID, 또는 약 300 mg TID의 투여량으로 투여된다.

[0319] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 12시간마다 약 163 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 화합물 B이고, 12시간마다 약 163 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 화합물 B를 포함하는 약학적 제형 내에 있고, 12시간마다 약 163 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 화합물 B를 포함하는 캡슐이고, 12시간마다 약 163 mg의 투여량으로 투여된다.

[0320] 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 CYP3A 억제제의 부재 하에 12시간마다 약 163 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 화합물 B이고, CYP3A 억제제의 부재 하에 12시간마다 약 163 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 화합물 B를 포함하는 약학적 제형 내에 있고, CYP3A 억제제의 부재 하에 12시간마다 약 163 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 메닌-MLL 억제제는 화합물 B를 포함하는 캡슐이고, CYP3A 억제제의 부재 하에 12시간마다 약 163 mg의 투여량으로 투여된다.

[0321] 일부 구현예에서, 투여량은 이전 투여 후 적어도 6시간 후에 투여된다.

[0322] 일부 구현예에서, 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법은 메닌-MLL 억제제 또는 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 해당 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 메닌-MLL 억제제는 12시간마다 약 25 mg 내지 약 276 mg의 투여량으로 투여되고, 투여 시, 화합물 A의 0시간 내지 24시간의 혈장 농도 대 시간 곡선 하 면적(AUC₍₀₋₂₄₎)은 약 1,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 1,000 ng*h/mL 내지 약 150,000 ng*h/mL, 약 1,000 ng*h/mL 내지 약 100,000 ng*h/mL, 약 1,000 ng*h/mL 내지 약 50,000 ng*h/mL, 약 1,000 ng*h/mL 내지 약 40,000 ng*h/mL, 약 1,000 ng*h/mL 내지 약 30,000 ng*h/mL, 약 1,000 ng*h/mL 내지 약 20,000 ng*h/mL, 약 1,000 ng*h/mL 내지 약 10,000 ng*h/mL, 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 20,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 30,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 40,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 50,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 60,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 70,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 80,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 90,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 100,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 50,000 ng*h/mL, 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 45,000 ng*h/mL, 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 40,000 ng*h/mL, 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 35,000 ng*h/mL, 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 30,000 ng*h/mL, 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 25,000 ng*h/mL, 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 20,000 ng*h/mL, 또는 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 15,000 ng*h/mL이다.

[0323] 일부 구현예에서, 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 메닌-MLL 억제제 또는 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 해당 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 메닌-MLL 억제제는 매일 최대 약 828 mg의 투여량으로 투여되고, 투여 시, 화합물 A의 0시간 내지 24시간의 혈장 농도 대 시간 곡선 하 면적(AUC₍₀₋₂₄₎)은 약 1,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 1,000 ng*h/mL 내지 약 150,000 ng*h/mL, 약 1,000 ng*h/mL 내지 약 100,000 ng*h/mL, 약 1,000 ng*h/mL 내지 약 50,000 ng*h/mL, 약 1,000 ng*h/mL 내지 약 40,000 ng*h/mL, 약 1,000 ng*h/mL 내지 약 30,000 ng*h/mL, 약 1,000 ng*h/mL 내지 약 20,000 ng*h/mL, 약 1,000 ng*h/mL 내지 약 10,000 ng*h/mL, 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 20,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 30,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 40,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 50,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 60,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 70,000 ng*h/mL

내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 80,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 90,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 100,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 50,000 ng*h/mL, 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 45,000 ng*h/mL, 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 40,000 ng*h/mL, 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 35,000 ng*h/mL, 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 30,000 ng*h/mL, 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 25,000 ng*h/mL, 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 20,000 ng*h/mL, 또는 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 15,000 ng*h/mL이다.

[0324] 일부 구현예에서, 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법은 메닌-MLL 억제제 또는 메닌-MLL 억제제 및 CYP3A4 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 해당 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 메닌-MLL 억제제는 12시간마다 약 25 mg 내지 약 276 mg의 투여량으로 투여되고, 투여 시, 화합물 A의 0시간 내지 24시간의 혈장 농도 대 시간 곡선 하 면적 ($AUC_{(0-24)}$)은 약 1,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 1,000 ng*h/mL 내지 약 150,000 ng*h/mL, 약 1,000 ng*h/mL 내지 약 100,000 ng*h/mL, 약 1,000 ng*h/mL 내지 약 50,000 ng*h/mL, 약 1,000 ng*h/mL 내지 약 40,000 ng*h/mL, 약 1,000 ng*h/mL 내지 약 30,000 ng*h/mL, 약 1,000 ng*h/mL 내지 약 20,000 ng*h/mL, 약 1,000 ng*h/mL 내지 약 10,000 ng*h/mL, 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 20,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 30,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 40,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 50,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 60,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 70,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 80,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 90,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 100,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 50,000 ng*h/mL, 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 45,000 ng*h/mL, 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 40,000 ng*h/mL, 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 35,000 ng*h/mL, 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 30,000 ng*h/mL, 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 25,000 ng*h/mL, 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 20,000 ng*h/mL, 또는 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 15,000 ng*h/mL이다.

[0325] 일부 구현예에서, 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 메닌-MLL 억제제 또는 메닌-MLL 억제제 및 CYP3A4 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 해당 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 메닌-MLL 억제제는 매일 최대 약 828 mg의 투여량으로 투여되고, 투여 시, 화합물 A의 0시간 내지 24시간의 혈장 농도 대 시간 곡선 하 면적 ($AUC_{(0-24)}$)은 약 1,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 1,000 ng*h/mL 내지 약 150,000 ng*h/mL, 약 1,000 ng*h/mL 내지 약 100,000 ng*h/mL, 약 1,000 ng*h/mL 내지 약 50,000 ng*h/mL, 약 1,000 ng*h/mL 내지 약 40,000 ng*h/mL, 약 1,000 ng*h/mL 내지 약 30,000 ng*h/mL, 약 1,000 ng*h/mL 내지 약 20,000 ng*h/mL, 약 1,000 ng*h/mL 내지 약 10,000 ng*h/mL, 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 20,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 30,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 40,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 50,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 60,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 70,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 80,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 90,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 100,000 ng*h/mL 내지 약 200,000 ng*h/mL, 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 50,000 ng*h/mL, 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 45,000 ng*h/mL, 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 40,000 ng*h/mL, 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 35,000 ng*h/mL, 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 30,000 ng*h/mL, 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 25,000 ng*h/mL, 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 20,000 ng*h/mL, 또는 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 15,000 ng*h/mL이다.

[0326] 일부 구현예에서, 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법은 메닌-MLL 억제제 또는 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 해당 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 메닌-MLL 억제제는 12시간마다 약 25 mg 내지 약 276 mg의 투여량으로 투여되고, 투여 시, 화합물 A의 최소 관찰 농도(C_{min})는 약 100 ng/mL 내지 약 5,000 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 4,000 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 3,000 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 2,000 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 2,000 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 900 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 800 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 700 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 600 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 500 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 400 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 300 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 200 ng/mL, 약 200 ng/mL 내지 약 2,000 ng/mL, 약 200 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL, 약 300,000 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL, 약 300 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL, 약 400 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL, 약 500 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL, 약 600 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL, 약 700 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL, 약 800 ng/mL 내지 약

1,000 ng/mL, 약 900 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL이다.

[0327]

일부 구현예에서, 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 메닌-MLL 억제제 또는 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 해당 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 메닌-MLL 억제제는 매일 최대 약 828 mg의 투여량으로 투여되고, 투여 시, 화합물 A의 최소 관찰 농도(C_{min})는 약 100 ng/mL 내지 약 5,000 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 4,000 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 3,000 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 2,000 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 2,000 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 900 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 800 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 700 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 600 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 500 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 400 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 300 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 200 ng/mL, 약 200 ng/mL 내지 약 2,000 ng/mL, 약 200 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL, 약 300,000 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL, 약 300 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL, 약 400 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL, 약 500 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL, 약 600 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL, 약 700 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL, 약 800 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL, 약 900 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL이다.

[0328]

일부 구현예에서, 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법은 메닌-MLL 억제제 또는 메닌-MLL 억제제 및 CYP3A4 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 해당 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 메닌-MLL 억제제는 12시간마다 약 25 mg 내지 약 276 mg의 투여량으로 투여되고, 투여 시, 화합물 A의 최소 관찰 농도(C_{min})는 약 100 ng/mL 내지 약 5,000 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 4,000 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 3,000 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 2,000 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 2,000 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 900 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 800 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 700 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 600 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 500 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 400 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 300 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 200 ng/mL, 약 200 ng/mL 내지 약 2,000 ng/mL, 약 200 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL, 약 300,000 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL, 약 300 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL, 약 400 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL, 약 500 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL, 약 600 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL, 약 700 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL, 약 800 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL, 약 900 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL이다.

[0329]

일부 구현예에서, 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 메닌-MLL 억제제 또는 메닌-MLL 억제제 및 CYP3A4 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 해당 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 메닌-MLL 억제제는 매일 최대 약 828 mg의 투여량으로 투여되고, 투여 시, 화합물 A의 최소 관찰 농도(C_{min})는 약 100 ng/mL 내지 약 5,000 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 4,000 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 3,000 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 2,000 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 2,000 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 900 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 800 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 700 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 600 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 500 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 400 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 300 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 200 ng/mL, 약 200 ng/mL 내지 약 2,000 ng/mL, 약 200 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL, 약 300,000 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL, 약 300 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL, 약 400 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL, 약 500 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL, 약 600 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL, 약 700 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL, 약 800 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL, 약 900 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL이다.

[0330]

일부 구현예에서, 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법은 메닌-MLL 억제제 또는 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 해당 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 메닌-MLL 억제제는 12시간마다 약 25 mg 내지 약 276 mg의 투여량으로 투여되고, 투여 시, 화합물 A의 최대 관찰 농도(C_{max})는 약 1,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 1,000 ng/mL 내지 약 150,000 ng/mL, 약 1,000 ng/mL 내지 약 100,000 ng/mL, 약 1,000 ng/mL 내지 약 50,000 ng/mL, 약 1,000 ng/mL 내지 약 40,000 ng/mL, 약 1,000 ng/mL 내지 약 30,000 ng/mL, 약 1,000 ng/mL 내지 약 20,000 ng/mL, 약 1,000 ng/mL 내지 약 10,000 ng/mL, 약 10,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 20,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 30,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 40,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 50,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 60,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 70,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 80,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 90,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 100,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 10,000 ng/mL 내지 약 50,000 ng/mL, 약 10,000 ng/mL 내지 약

45,000 ng/mL, 약 10,000 ng/mL 내지 약 40,000 ng/mL, 약 10,000 ng/mL 내지 약 35,000 ng/mL, 약 10,000 ng/mL 내지 약 30,000 ng/mL, 약 10,000 ng/mL 내지 약 25,000 ng/mL, 약 10,000 ng/mL 내지 약 20,000 ng/mL, 또는 약 10,000 ng/mL 내지 약 15,000 ng/mL이다.

[0331] 일부 구현예에서, 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 메닌-MLL 억제제 또는 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 해당 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 메닌-MLL 억제제는 매일 최대 약 828 mg의 투여량으로 투여되고, 투여 시, 화합물 A의 최대 관찰 농도(C_{max})는 약 1,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 1,000 ng/mL 내지 약 150,000 ng/mL, 약 1,000 ng/mL 내지 약 100,000 ng/mL, 약 1,000 ng/mL 내지 약 50,000 ng/mL, 약 1,000 ng/mL 내지 약 40,000 ng/mL, 약 1,000 ng/mL 내지 약 30,000 ng/mL, 약 1,000 ng/mL 내지 약 20,000 ng/mL, 약 1,000 ng/mL 내지 약 10,000 ng/mL, 약 10,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 20,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 30,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 40,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 50,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 60,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 70,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 80,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 90,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 100,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 10,000 ng/mL 내지 약 50,000 ng/mL, 약 10,000 ng/mL 내지 약 45,000 ng/mL, 약 10,000 ng/mL 내지 약 40,000 ng/mL, 약 10,000 ng/mL 내지 약 35,000 ng/mL, 약 10,000 ng/mL 내지 약 30,000 ng/mL, 약 10,000 ng/mL 내지 약 25,000 ng/mL, 약 10,000 ng/mL 내지 약 20,000 ng/mL, 또는 약 10,000 ng/mL 내지 약 15,000 ng/mL이다.

[0332] 일부 구현예에서, 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법은 메닌-MLL 억제제 또는 메닌-MLL 억제제 및 CYP3A4 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 해당 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 메닌-MLL 억제제는 12시간마다 약 25 mg 내지 약 276 mg의 투여량으로 투여되고, 투여 시, 화합물 A의 최대 관찰 농도(C_{max})는 약 1,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 1,000 ng/mL 내지 약 150,000 ng/mL, 약 1,000 ng/mL 내지 약 100,000 ng/mL, 약 1,000 ng/mL 내지 약 50,000 ng/mL, 약 1,000 ng/mL 내지 약 40,000 ng/mL, 약 1,000 ng/mL 내지 약 30,000 ng/mL, 약 1,000 ng/mL 내지 약 20,000 ng/mL, 약 1,000 ng/mL 내지 약 10,000 ng/mL, 약 10,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 20,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 30,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 40,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 50,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 60,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 70,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 80,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 90,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 100,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 10,000 ng/mL 내지 약 50,000 ng/mL, 약 10,000 ng/mL 내지 약 45,000 ng/mL, 약 10,000 ng/mL 내지 약 40,000 ng/mL, 약 10,000 ng/mL 내지 약 35,000 ng/mL, 약 10,000 ng/mL 내지 약 30,000 ng/mL, 약 10,000 ng/mL 내지 약 25,000 ng/mL, 약 10,000 ng/mL 내지 약 20,000 ng/mL, 또는 약 10,000 ng/mL 내지 약 15,000 ng/mL이다.

[0333] 일부 구현예에서, 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 메닌-MLL 억제제 또는 메닌-MLL 억제제 및 CYP3A4 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 해당 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 메닌-MLL 억제제는 매일 최대 약 828 mg의 투여량으로 투여되고, 투여 시, 화합물 A의 최대 관찰 농도(C_{max})는 약 1,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 1,000 ng/mL 내지 약 150,000 ng/mL, 약 1,000 ng/mL 내지 약 100,000 ng/mL, 약 1,000 ng/mL 내지 약 50,000 ng/mL, 약 1,000 ng/mL 내지 약 40,000 ng/mL, 약 1,000 ng/mL 내지 약 30,000 ng/mL, 약 1,000 ng/mL 내지 약 20,000 ng/mL, 약 1,000 ng/mL 내지 약 10,000 ng/mL, 약 10,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 20,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 30,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 40,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 50,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 60,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 70,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 80,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 90,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 100,000 ng/mL 내지 약 200,000 ng/mL, 약 10,000 ng/mL 내지 약 50,000 ng/mL, 약 10,000 ng/mL 내지 약 45,000 ng/mL, 약 10,000 ng/mL 내지 약 40,000 ng/mL, 약 10,000 ng/mL 내지 약 35,000 ng/mL, 약 10,000 ng/mL 내지 약 30,000 ng/mL, 약 10,000 ng/mL 내지 약 25,000 ng/mL, 약 10,000 ng/mL 내지 약 20,000 ng/mL, 또는 약 10,000 ng/mL 내지 약 15,000 ng/mL이다.

[0334] 일부 구현예에서, 본 개시는 CPY3A 억제제(예를 들어, CYP3A4 억제제) 없이 화합물 A를 투여하지만 CPY3A 억제제(예를 들어, CYP3A4 억제제)와 함께 투여함으로써 유사한 C_{max} , C_{min} , 및 AUC를 달성하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 이 방법은 투여되는 약물의 수를 감소시킴으로써 환자 순응도를 향상시킨다.

- [0335] 일부 구현예에서, 본 개시는 암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물을 해당 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화합물 A는 8시간마다 약 163 mg 내지 약 276 mg의 투여량으로 투여되고, 투여 시, 화합물 A의 0시간 내지 24시간의 혈장 농도 대 시간 곡선 하 면적($AUC_{(0-24)}$)은 약 1,000 ng*h/mL 내지 약 100,000 ng*h/mL이다.
- [0336] 일부 구현예에서, 본 개시는 암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물을 해당 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물은 8시간마다 약 163 mg의 투여량으로 투여되고, 투여 시, 화합물 A의 0시간 내지 24시간의 혈장 농도 대 시간 곡선 하 면적($AUC_{(0-24)}$)은 약 10,000 ng*h/mL 내지 약 60,000 ng*h/mL이다.
- [0337] 일부 구현예에서, 본 개시는 암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물을 해당 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물은 8시간마다 약 226 mg의 투여량으로 투여되고, 투여 시, 화합물 A의 0시간 내지 24시간의 혈장 농도 대 시간 곡선 하 면적($AUC_{(0-24)}$)은 약 14,000 ng*h/mL 내지 약 65,000 ng*h/mL이다.
- [0338] 일부 구현예에서, 본 개시는 암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물을 해당 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물은 8시간마다 약 276 mg의 투여량으로 투여되고, 투여 시, 화합물 A의 0시간 내지 24시간의 혈장 농도 대 시간 곡선 하 면적($AUC_{(0-24)}$)은 약 17,000 ng*h/mL 내지 약 90,000 ng*h/mL이다.
- [0339] 일부 구현예에서, 본 개시는 암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물을 해당 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물은 8시간마다 약 163 mg의 투여량으로 투여되고, 투여 시, 화합물 A의 0시간 내지 24시간의 혈장 농도 대 시간 곡선 하 면적($AUC_{(0-24)}$)은 약 22,000 ng*h/mL이다.
- [0340] 일부 구현예에서, 본 개시는 암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물을 해당 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물은 8시간마다 약 226 mg의 투여량으로 투여되고, 투여 시, 화합물 A의 0시간 내지 24시간의 혈장 농도 대 시간 곡선 하 면적($AUC_{(0-24)}$)은 약 30,500 ng*h/mL이다.
- [0341] 일부 구현예에서, 본 개시는 암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물을 해당 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물은 8시간마다 약 276 mg의 투여량으로 투여되고, 투여 시, 화합물 A의 0시간 내지 24시간의 혈장 농도 대 시간 곡선 하 면적($AUC_{(0-24)}$)은 약 41,000 ng*h/mL이다.
- [0342] 일부 구현예에서, 본 개시는 암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물을 해당 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화합물 A는 8시간마다 약 163 mg 내지 약 276 mg의 투여량으로 투여되고, 투여 시 화합물 A의 최소 관찰 농도(C_{min})는

약 100 ng/mL 내지 약 2,400 ng/mL이다.

- [illegible]

투여량으로 투여되고, 투여 시 화합물 A의 최대 관찰 농도(C_{max})는 약 1,300 ng/mL 내지 약 4,400 ng/mL이다.

[0352] 일부 구현예에서, 본 개시는 암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물을 해당 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물은 8시간마다 약 276 mg의 투여량으로 투여되고, 투여 시 화합물 A의 최대 관찰 농도(C_{max})는 약 1,700 ng/mL 내지 약 5,400 ng/mL이다.

[0353] 일부 구현예에서, 본 개시는 암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물을 해당 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물은 8시간마다 약 163 mg의 투여량으로 투여되고, 투여 시 화합물 A의 최대 관찰 농도(C_{max})는 약 1700 ng/mL이다.

[0354] 일부 구현예에서, 본 개시는 암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물을 해당 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물은 8시간마다 약 226 mg의 투여량으로 투여되고, 투여 시 화합물 A의 최대 관찰 농도(C_{max})는 약 2400 ng/mL이다.

[0355] 일부 구현예에서, 본 개시는 암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물을 해당 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물은 8시간마다 약 276 mg의 투여량으로 투여되고, 투여 시 화합물 A의 최대 관찰 농도(C_{max})는 약 3,100 ng/mL이다.

[0356] 일부 구현예에서, 본 개시는 암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A 및 CYP3A4 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 해당 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화합물 A는 12시간마다 약 163 mg의 투여량으로 투여되고, 투여 시 화합물 A의 0시간 내지 24시간의 혈장 농도 대 시간 곡선 하 면적($AUC_{(0-24)}$)은 약 19,000 ng*h/mL 내지 약 110,000 ng*h/mL이다.

[0357] 일부 구현예에서, 본 개시는 암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A 및 CYP3A4 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 해당 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화합물 A는 12시간마다 약 163 mg의 투여량으로 투여되고, 투여 시 화합물 A의 0시간 내지 24시간의 혈장 농도 대 시간 곡선 하 면적($AUC_{(0-24)}$)은 약 43,000 ng*h/mL이다.

[0358] 일부 구현예에서, 본 개시는 암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A 및 CYP3A4 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 해당 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화합물 A는 12시간마다 약 163 mg의 투여량으로 투여되고, 투여 시 화합물 A의 최소 관찰 농도(C_{min})는 약 200 ng/mL 내지 약 2,800 ng/mL이다.

[0359] 일부 구현예에서, 본 개시는 암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A 및 CYP3A4 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 해당 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화합물 A는 12시간마다 약 163 mg의 투여량으로 투여되고, 투여 시 화합물 A의 최소 관찰 농도(C_{min})는 약 900 ng/mL이다.

[0360] 일부 구현예에서, 본 개시는 암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A 및 CYP3A4 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 해당 대상체에게 투여하는 단계를 포함하

며, 여기서 화합물 A는 12시간마다 약 163 mg의 투여량으로 투여되고, 투여 시 화합물 A의 최대 관찰 농도(C_{max})는 약 1,700 ng/mL 내지 약 6,200 ng/mL이다.

- [0361] 일부 구현예에서, 본 개시는 암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 A 및 CYP3A4 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 해당 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화합물 A는 12시간마다 약 163 mg의 투여량으로 투여되고, 투여 시 화합물 A의 최대 관찰 농도(C_{max})는 약 3,200 ng/mL이다.
- [0362] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은,
- [0363] 매일 적어도 1회 메닌-MLL 억제제를 포함하는 약학적 조성물, 및
- [0364] 매일 적어도 1회 CYP3A4 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 해당 대상체는 하기 특성 중 적어도 하나를 갖는다:
- [0365] (a) 절대 호중구 수(ANC) $\geq 1,500/\mu\text{L}$, 혈소판 수 $\geq 100,000/\mu\text{L}$, 및 헤모글로빈 $\geq 9\text{ g/dL}$ 로 정의된 골수 저장량;
- [0366] (b) 총 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ 정상 상한치(ULN); 알라닌 아미노전이효소(ALT) 또는 아스파르테이트 아미노전이효소(AST) $\leq 2.5 \times$ ULN(상승이 간에서 전이성 질환의 존재에 합리적으로 기인할 수 있는 경우 $\leq 5 \times$ ULN)으로 정의된 간 기능;
- [0367] (c) 성인에 대한 콕크로프트-골트(Cockcroft-Gault) 식에 기초한 추정 사구체 여과율 $\geq 50\text{ mL/분}$ 으로 정의된 신장 기능;
- [0368] (d) 프로트롬빈 시간(PT) 또는 부분 트롬보플라스틴 시간(PTT)이 항응혈제의 의도된 용도의 치료 범위 내에 있는 한, 환자가 항응혈제 요법을 받고 있는 경우 외에는, 국제 정상화 비율(INR) 또는 PT $\leq 1.5 \times$ ULN으로 정의된 응고 기능 임계값을 충족시킴;
- [0369] (e) PT 또는 PTT가 항응혈제의 의도된 용도의 치료 범위 내에 있는 한, 환자가 항응혈 요법을 받고 있는 경우 외에는, 활성화된 PTT(aPTT) $\leq 1.5 \times$ ULN; 및
- [0370] (f) 칼륨이 $\geq 4.0\text{ mEq/L}$ 로 유지되고 마그네슘이 $\geq 2.0\text{ mg/dL}$ 로 유지됨.
- [0371] 일부 양태에서, 본 개시는 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 대장암의 치료, 예방, 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은,
- [0372] 매일 적어도 1회 화합물 A를 포함하는 약학적 조성물, 및
- [0373] 매일 적어도 1회 CYP3A4 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 해당 대상체는 하기 특성 중 적어도 하나를 갖는다:
- [0374] (a) 절대 호중구 수(ANC) $\geq 1,500/\mu\text{L}$, 혈소판 수 $\geq 100,000/\mu\text{L}$, 및 헤모글로빈 $\geq 9\text{ g/dL}$ 로 정의된 골수 저장량;
- [0375] (b) 총 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ 정상 상한치(ULN); 알라닌 아미노전이효소(ALT) 또는 아스파르테이트 아미노전이효소(AST) $\leq 2.5 \times$ ULN(상승이 간에서 전이성 질환의 존재에 합리적으로 기인할 수 있는 경우 $\leq 5 \times$ ULN)으로 정의된 간 기능;
- [0376] (c) 성인에 대한 콕크로프트-골트(Cockcroft-Gault) 식에 기초한 추정 사구체 여과율 $\geq 50\text{ mL/분}$ 으로 정의된 신장 기능;
- [0377] (d) 프로트롬빈 시간(PT) 또는 부분 트롬보플라스틴 시간(PTT)이 항응혈제의 의도된 용도의 치료 범위 내에 있는 한, 환자가 항응혈제 요법을 받고 있는 경우 외에는, 국제 정상화 비율(INR) 또는 PT $\leq 1.5 \times$ ULN으로 정의된 응고 기능 임계값을 충족시킴;
- [0378] (e) PT 또는 PTT가 항응혈제의 의도된 용도의 치료 범위 내에 있는 한, 환자가 항응혈 요법을 받고 있는 경우 외에는, 활성화된 PTT(aPTT) $\leq 1.5 \times$ ULN; 및

- [0379] (f) 칼륨이 ≥ 4.0 mEq/L로 유지되고 마그네슘이 ≥ 2.0 mg/dL로 유지됨.
- [0380] 일부 구현예에서, 투여는 대상체의 종양 부피를 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99%만큼 감소시킨다.
- [0381] 일부 구현예에서, 본 개시의 방법에 사용하기 위해 고려되는 메닌-MLL 억제제의 투여는 당업계에 적어도 예를 들어, WO 2017/112768, WO 2017/214367, WO 2018/053267, WO 2020/069027, WO 2021/207335, US 2021/0115018, US 2019/0307750, US 2016/0339035, 및 문헌[Borkin 등, Cancer cell vol. 27,4 (2015): 589-602]에 공지된 바와 같으며, 이들 각각의 내용은 참조로서 통합된다.
- [0382] 투여 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위 형태로 경구 또는 비경구 조성물을 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본원에서 사용되는 투여량 단위 형태는 치료받는 대상체에 대한 단일 투여량으로서 적합한 물리적으로 이산된 단위를 지칭하며; 각각의 단위는 요구되는 약학적 담체와 연관되어 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 선결된 양의 활성 화합물을 함유한다. 본 개시의 투여 단위 형태에 대한 명세서에서는 활성 화합물의 고유한 특성 및 달성될 특정 치료 효과에 의해 지시되고 직접적으로 의존한다.
- [0383] 약학적 조성물은 투여 지침과 함께 용기, 팩, 또는 디스펜서(dispenser)에 포함될 수 있음을 이해해야 한다.
- [0384] 본 개시의 화합물이 염을 추가로 형성할 수 있는 경우, 이들 형태 모두는 청구된 개시의 범주 내에서 고려된다는 것을 이해해야 한다.
- [0385] 본 개시의 개시된 화합물의 제형화 및 투여를 위한 기술은 문헌[Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)]에서 찾을 수 있다. 일 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제와 조합하여 약학적 제제에 사용된다. 적절한 약학적으로 허용 가능한 담체는 불활성 고형 충전제 또는 희석제 및 멸균 수용액 또는 유기 용액을 포함한다. 화합물은 본원에 기술된 범위의 원하는 투여량을 제공하기에 충분한 양으로 이러한 약학적 조성물에 존재할 것이다.
- [0386] 달리 언급되지 않는 한, 치료 방법에 대한 임의의 설명은 본원에 기술된 바와 같은 이러한 치료 또는 예방을 제공하기 위한 화합물의 용도뿐만 아니라, 이러한 병태를 치료 또는 예방하기 위한 의약을 제조하기 위한 화합물의 용도를 포함한다는 것을 이해해야 한다. 치료는 설치류 및 다른 질환 모델을 포함하는 인간 또는 비인간 동물의 치료를 포함한다.
- [0387] 조성물이 특정 성분을 갖거나, 포괄하거나, 포함하는 것으로 기술되는 본 명세서 전반에 걸쳐, 조성물은 또한 인용된 성분으로 본질적으로 이루어지거나, 이로 이루어지는 것으로 고려된다는 것을 이해해야 한다. 유사하게, 방법 또는 공정이 특정 공정 단계를 갖거나, 포괄하거나, 포함하는 것으로 기술되는 경우, 공정은 또한 인용된 처리 단계로 본질적으로 이루어지거나, 이로 이루어진다. 또한, 단계의 순서 또는 특정 조치를 수행하기 위한 순서는 본 발명이 작동 가능한 상태로 유지되는 한 중요하지 않음을 이해해야 한다. 또한, 2개 이상의 단계 또는 조치가 동시에 수행될 수 있다.
- [0388] **정의**
- [0389] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체"는 인간 및 비인간 동물뿐만 아니라 세포주, 세포 배양물, 조직, 및 기관을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체는 포유동물이다. 포유동물은 예를 들어 인간 또는 영장류, 마우스, 래트, 개, 고양이, 소, 말, 염소, 낙타, 양, 또는 돼지와 같은 적절한 비인간 포유동물일 수 있다. 대상체는 또한 조류 또는 가금류일 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다.
- [0390] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "이를 필요로 하는 대상체"는 질환을 갖거나 질환이 발생할 위험이 증가된 대상체를 지칭한다. 이를 필요로 하는 대상체는 본원에 개시된 질환 또는 장애를 갖는 것으로 이전에 진단되거나 식별된 대상체일 수 있다. 이를 필요로 하는 대상체는 또한 본원에 개시된 질환 또는 장애를 앓고 있는 대상체일 수 있다. 대안적으로, 이를 필요로 하는 대상체는 모집단 전체에 비해 이러한 질환 또는 장애가 발생할 위험이 증가된 대상체(즉, 모집단 전체에 비해 이러한 장애가 발생할 가능성이 높은 대상체)일 수 있다. 이를 필요로 하는 대상체는 본원에 개시된 질환 또는 장애(즉, 치료에 반응하지 않거나 아직 반응하지 않은 본원에 개시된 질환 또는 장애)에 대해 불응성 또는 내성을 가질 수 있다. 대상체는 치료 시작 시 내성일 수 있거나 치료 동안 내성이 될 수 있다. 일부 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상체는 본원에 개시된 질환 또는 장애에 대해 알려진 모든 효과적인 요법을 받았고 실패하였다. 일부 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상체는 적어도 하나의

이전 요법을 받았다.

- [0391] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하는(treating)" 또는 "치료하다(treat)"는 질환, 병태 또는 장애를 퇴치하기 위한 목적으로 대상체의 관리 및 치료를 기술하며, 질환, 병태, 또는 장애의 증상 또는 합병증을 완화시키거나 질환, 병태, 또는 장애를 제거하기 위해 본 개시의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 다형체, 또는 용매화물의 투여를 포함한다. 용어 "치료하다"는 또한 시험관 내 세포 또는 동물 모델의 치료를 포함할 수 있다.
- [0392] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "예방하는", "예방하다", 또는 "~에 대한 예방"은 이러한 질환, 병태, 또는 장애의 증상 또는 합병증의 발병을 감소시키거나 제거하는 것을 기술한다.
- [0393] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용 가능한 부형제"는 일반적으로 안전하고, 비독성이고, 생물학적으로도 달리 바람직하지 않은 약학적 조성물을 제조하는 데 유용한 부형제를 의미하며, 수의학적 용도뿐만 아니라 인간 약학적 용도에 허용 가능한 부형제를 포함한다. 본 명세서 및 청구범위에 사용된 "약학적으로 허용 가능한 부형제"는 하나 이상의 이러한 부형제 둘 다를 포함한다.
- [0394] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료적 유효량"은 식별된 질환 또는 병태를 치료, 개선, 또는 예방하거나 검출 가능한 치료 또는 억제 효과를 나타내는 약학적 제제의 양을 지칭한다. 효과는 당업계에 공지된 임의의 검정 방법에 의해 검출될 수 있다. 대상체에 대한 정확한 유효량은 대상체의 체중, 크기, 및 건강; 병태의 성질 및 정도; 및 투여를 위해 선택된 치료제 또는 치료제의 조합에 따라 달라질 것이다. 주어진 상황에 대한 치료적 유효량은 임상상의 기술 및 판단 내에 있는 일상적인 실험에 의해 결정될 수 있다.
- [0395] 본원에서 사용되는 모든 백분율 및 비율은, 달리 명시되지 않는 한, 체중 기준이다. 본 개시의 다른 특징 및 장점은 상이한 실시예로부터 명백하다. 제공된 실시예는 본 개시를 실시하는 데 유용한 상이한 구성 요소 및 방법론을 예시한다. 실시예는 청구된 개시를 제한하지 않는다. 본 개시에 기초하여, 당업자는 본 개시를 실시하는 데 유용한 다른 구성 요소 및 방법론을 식별하고 사용할 수 있다.
- [0396] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약학적 조성물"은 대상체에게 투여하기에 적합한 형태로 본 개시의 화합물을 함유하는 제형이다. 일 구현예에서, 약학적 조성물은 벌크 또는 단위 투여 형태이다. 단위 투여 형태는, 예를 들어 캡슐, IV 백, 정제, 에어로졸 흡입기 상의 단일 펌프, 또는 바이알을 포함하는 다양한 형태 중 어느 하나이다. 조성물의 단위 투여량 중 활성 성분(예를 들어, 개시된 화합물 또는 이의 염, 수화물, 용매화물, 또는 이성질체의 제형)의 양은 유효량이며 수반된 특정 치료에 따라 변화된다. 당업자는 환자의 연령 및 상태에 따라 투여량에 일상적인 변경을 하는 것이 때때로 필요하다는 것을 이해할 것이다. 투여량은 또한 투여 경로에 따라 달라질 것이다. 경구, 폐, 직장, 비경구, 경피, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 흡입, 구강, 설하, 흉막내, 경막내, 비강내 등을 포함하는 다양한 경로가 고려된다. 본 개시의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 분말, 분무제, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 겔, 용액, 패치, 및 흡입제를 포함한다. 일 구현예에서, 활성 화합물은 멸균 조건 하에서 약학적으로 허용 가능한 담체, 및 요구되는 임의의 보존제, 완충액, 또는 추진제와 혼합된다.
- [0397] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용 가능한"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 화합물, 음이온, 양이온, 물질, 조성물, 담체, 및/또는 투여 형태를 지칭한다.
- [0398] 본 개시의 화합물 또는 약학적 조성물은 화학 요법 치료에 현재 사용되는 많은 공지된 방법으로 대상체에게 투여될 수 있음을 이해해야 한다. 예를 들어, 본 개시의 화합물은 혈류 또는 체강 내로 주입되거나 경구 투여되거나 패치와 함께 피부를 통해 적용될 수 있다. 선택된 투여량은 효과적인 치료를 구성하기에 충분해야 하지만, 허용할 수 없는 부작용을 야기할 정도로 높지 않아야 한다. 질환 병태(예를 들어, 본원에 개시된 질환 또는 장애)의 상태 및 환자의 건강은 바람직하게는 치료 동안 및 치료 후 합리적인 기간 동안 면밀히 모니터링되어야 한다.
- [0399] 투여량 및 투여는 충분한 수준의 활성제(들)를 제공하거나 원하는 효과를 유지하도록 조정된다. 고려될 수 있는 인자는 질환 상태의 중증도, 대상체의 전반적인 건강, 대상체의 연령, 체중, 및 성별, 식단, 투여 시간 및 빈도, 약물 조합(들), 반응 민감도, 및 요법에 대한 내성/반응을 포함한다.
- [0400] 본 명세서 및 청구범위에서 본원에서 사용되는 바와 같이, 문구 "및/또는"은 이렇게 결합된 요소들, 즉 일부 경우에 접합적으로 존재하고 다른 경우에 해리적으로 존재하는 요소들의 "하나 또는 둘 모두"를 의미하는 것으로

이해되어야 한다. "및/또는"으로 열거된 다수의 요소는 동일한 방식으로, 즉 이렇게 결합된 요소 중 "하나 이상"으로 해석되어야 한다. 다른 요소들은, 구체적으로 식별된 요소들과 관련되는지 여부와 상관없이, "및/또는" 조항에 의해 구체적으로 식별된 요소들 이외 임의적으로 존재할 수 있다. 따라서, 비제한적인 예로서, "포함하는"과 같은 개방형 언어와 함께 사용될 경우, "A 및/또는 B"에 대한 언급은 일 구현예에서, A 단독(임의적으로 B 이외의 요소를 포함함); 다른 구현예에서, B 단독(임의적으로 A 이외의 요소를 포함함); 또 다른 구현예에서, A 및 B 둘 다(임의적으로 다른 요소를 포함함); 등을 지칭할 수 있다.

[0401] 본 명세서 및 청구범위에서 본원에서 사용되는 바와 같이, "또는"은 위에서 정의된 바와 같은 "및/또는"과 동일한 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 목록에서 물품을 구분하는 경우에 있어서, "또는" 또는 "및/또는"은 포괄적인 것으로서, 즉, 적어도 하나 이상을 포함하지만, 하나 초과를 또한 포함하는, 다수의 요소 또는 요소 목록, 및 임의적으로, 추가의 미등재된 항목을 포함하는 것으로 해석되어야 할 것이다. 대조적으로, "단지 하나" 또는 "정확하게 하나"와 같은 명확하게 표시된 용어가 사용되는 경우, 또는, 청구범위에 사용되는 경우, "구성하는"은 요소의 수 또는 목록의 정확히 하나의 요소를 포함하는 것을 지칭할 것이다. 일반적으로, 본원에서 사용되는 용어 "또는"은 "어느 하나", "중 하나", "단지 하나", 또는 "정확하게 하나"와 같은 배타적 용어가 선행하는 경우, 배타적인 대안(즉, "하나 또는 다른 하나이지만 둘 모두는 아님")을 나타내는 것으로 해석되어야 한다.

[0402] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약" 등은 수치 값 또는 범위와 관련하여, 실제 및/또는 이론적 한계로 인해 당업계에서 인식되고 용인되는 특정 수준의 변화가 있다는 사실을 반영한다. 예를 들어, 특정 장치가 작동하고/작동하거나 측정이 이루어지는 방식의 고유한 오차로 인해 약간의 변화가 허용된다. 상기에 따르면, 문구 "약"은 일반적으로 표준 편차 또는 표준 오차 내의 값을 포함하는 데 사용된다.

[0403] 청구범위 및 상기 명세서에서, "포함하는", "포괄하는", "운반하는", "갖는", "함유하는", "수반하는", "보유하는", "구성된" 등과 같은 모든 전환 문구는 개방형, 즉 포함하지만 이에 한정되지 않는 것을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 미국 특허청 특허 심사 절차 매뉴얼(United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures), 섹션 2111.03에 명시된 바와 같이, 전환 문구 "이루어진" 및 "본질적으로 이루어진"만이 각각 폐쇄 또는 반-폐쇄 전환 문구일 것이다.

[0404] 본 명세서 및 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 하나 이상의 요소의 목록과 관련하여, 문구 "적어도 하나"는 요소 목록 내의 요소 중 임의의 하나 이상으로부터 선택된 적어도 하나의 요소를 의미하지만, 요소 목록 내에 구체적으로 열거된 각각의 그리고 모든 요소 중 적어도 하나를 반드시 포함하지는 않으며 요소 목록 내의 요소의 임의의 조합을 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다. 이러한 정의는 또한, 구체적으로 식별된 요소와 관련되는지 여부와 관계없이, 문구 "적어도 하나"가 지칭하는 요소의 목록 내에서 구체적으로 식별된 요소 이외의 요소가 임의적으로 존재할 수 있게 한다. 따라서 비제한적인 예로서, "A 및 B 중 적어도 하나"(또는, 동등하게 "A 또는 B 중 적어도 하나", 또는, 동등하게 "A 및/또는 B 중 적어도 하나")는, 일 구현예에서, 적어도 하나에, 임의적으로 하나 이상의 A를 포함하고, B가 존재하지 않음(및 임의적으로 B 이외의 요소를 포함함); 다른 구현예에서, 적어도 하나에, 임의적으로 하나 이상의 B를 포함하고, A가 존재하지 않음(및 임의적으로 A 이외의 요소를 포함함); 또 다른 구현예에서, 적어도 하나에, 임의적으로 하나 이상의 A를 포함하고, 적어도 하나에, 임의적으로 하나 이상의 B를 포함함(및 임의적으로 다른 요소를 포함함); 등을 지칭할 수 있다.

[0405] 또한, 하나 초과와 단계 또는 행위를 포함하는 본원에 기술된 특정 방법에서, 방법의 단계 또는 행위의 순서는 문맥이 달리 나타내지 않는 한 방법의 단계 또는 행위가 인용되는 순서에 반드시 한정되지 않는다는 것을 이해해야 한다.

[0406] 본원에 인용된 모든 간행물 및 특허 문헌은 이러한 각각의 간행물 또는 문헌이 구체적으로 그리고 개별적으로 본원에 참조로서 통합되도록 표시된 것처럼 본원에 참조로서 통합된다. 간행물 및 특허 문헌의 인용은 임의의 것이 적절한 선행 기술이라는 것을 인정하는 것으로 의도되지 않으며, 그 내용 또는 날짜에 대한 임의의 인정을 구성하지 않는다. 이제 서면 설명에 의해 기술되는 본 발명, 당업자는 본 발명이 다양한 구현예에서 실시될 수 있고, 아래의 전술한 설명 및 실시예가 예시의 목적이며 이어지는 청구범위를 한정하지 않음을 인식할 것이다.

[0407] 실시예

[0408] 하기 실시예는 당업자에게 본 발명을 제조하고 사용하는 방법에 대한 완전한 개시 및 설명을 제공하며, 이는 본 발명자가 발명으로서 간주하는 것의 범위를 제한하고자 하는 것이 아니고, 하기 실험이 수행된 모든 실험 또는 유일한 실험임을 나타내고자 하는 것은 아니다. 사용된 숫자(예를 들어, 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 보

장하기 위한 노력이 이루어졌지만, 일부 실험 오류 및 편차를 가정해야 한다. 표준 약어는, 예를 들어 아래 표 2에 기술된 것들에 따라 사용될 수 있다.

표 2. 약어

약어	정의
AE	이상 반응
AESI	특별 관심 이상 반응
ANC	절대 호중구 수
AUC	혈장 농도 대 시간 곡선 아래 면적
AUC _{0-inf}	0 시간 내지 무한대까지 외삽된 혈장 농도 대 시간 곡선 아래 면적
AUC ₀₋₂₄	0 시간 내지 24 시간의 혈장 농도 대 시간 곡선 아래 면적
AUC _{0-t}	0 시간 내지 마지막 측정 가능한 농도까지의 혈장 농도 대 시간 곡선 아래 면적
CL/F	겉보기 경구 제거율
C _{max}	최대 관찰 농도
C _{min}	최소 관찰 농도
CRA	임상 연구 담당자
CRC	대장암
CSR	임상 연구 보고서
CT	컴퓨터 단층촬영
ctDNA	순환 종양 DNA
CTCAE	이상 반응에 대한 공통 용어 기준
CxDy	주기 x y 일차
CYP	시토크롬 P450
DCR ₆	6 주에서의 질환 조절 속도
DLT	투여량 제한 독성
ECG	심전도
ECOG	동부 종양학 협력 그룹
EGFR	표피 성장 인자 수용체
EOT	치료 종료
FDG	18F-데옥시글루코오스
FSH	여포 자극 호르몬
GCP	임상시험 관리기준
GI	위장
HBV	B형 간염 바이러스
HCV	C형 간염 바이러스
HRT	호르몬 대체 요법
ITT	치료 의도
IV	정맥내
KMT2A	리신(K) 메틸트랜스퍼라아제 2A 유전자
mCRC	전이성 대장암
MRI	자기 공명 영상
ms	밀리초(들)
MTD	최대 내약 용량
ORR	전체 반응을

[0409]

OS	전체 생존 기간
PD	진행성 질환
PDX	환자 유래 이중이식편
PET	양전자 방출 단층촬영
PFS	무진행 생존 기간
PK	약동학
pMMR	불일치 복구 결함이 없음
PO	경구(입)
PR	부분 관해
PT	프로트롬빈 시간
PTT	부분 트롬보플라스틴 시간
q12h	12시간마다
QTc	보정된 QT 간격
QTcF	프리데리시아(Fridericia)에 의해 보정된 QT 간격
R/R	재발성/불응성
RECIST	고형 종양의 반응 평가 기준
RP2D	제2상 권장 투여량
SAE	중대한 이상 반응
SAP	통계 분석 계획
t1/2	겔보기 말단 제거 반감기
TEAE	치료 후 발생 이상 반응
TID	매일 3회
T _{max}	최대 혈장 농도까지의 시간
TRAE	치료 관련 이상 반응
ULN	정상 상한치
Vz/F	최종 단계 동안 겔보기 분포 용적

[0410]

[0411]

실시예 1. 화합물 A를 사용한 대장암의 치료

[0412]

연구 설계:

[0413]

본 1/2상 연구는 적어도 하나의 이전 차수의 요법에 실패한 대장암(CRC) 환자에서 화합물 A를 평가한다. 이는 롤링(Rolling) 6 설계(1a상) 및 신호 탐색 부분(1b상)을 사용하는 화합물 A 투여량 증량, 및 2:1(화합물 A: 트리플루리딘/티피라실(LONSURF®) 또는 화합물 A: 레고라페닙(STIVARGA®)) 무작위 배정 신호 확인 부분(2상)을 포함한다.

[0414]

1상 및 2상의 화합물 A 부문에 등록된 환자는 28일 주기로 연속적으로, 음식과 함께 매일 3회(TID) 화합물 A를 투여받는다. 연구의 제2상 부분의 연구원 선택 부문에 등록된 환자들은 각각의 약물 라벨의 용량 및 일정으로 트리플루리딘/티피라실(LONSURF®) 또는 레고라페닙(STIVARGA®)을 투여받는다.

[0415]

연구 설계의 이론적 근거

[0416]

시작 투여량 수준 및 후속 투여량 수준은 롤링 6 투여량 평가 모델(1a상)을 사용하여 평가된다. 안전하고 내약성이 있는 것으로 식별된 투여량은 LONSURF® 또는 STIVARGA®(2상)에 대한 화합물 A의 무작위 평가를 개시하기 전에, 항종양 활성의 적응증에 대해 소수의 환자에서 평가된다(1b상). 항종양 활성의 2단계 평가인 1b상 및 2상은 항종양 활성의 초기 징후가 없는 경우 환자에 대한 화합물 A의 노출을 제한하기 위한 접근법이다.

[0417]

1상

[0418]

투여량 증량(제1a상)

[0419]

연구의 투여량 증량 부분은 롤링 6 시험 설계를 사용한다. 초기에, 투여량 증량 동안 최대 3개의 투여량 수준이 평가되고 있다.

[0420]

최대 6명의 환자가 투여량 코호트에 등록된다. (1) 해당 코호트에 이미 등록된 환자의 수; (2) 해당 코호트에서 평가 중인 투여량에서 투여량 제한 독성(DLT)을 경험한 환자의 수; 및 (3) 해당 코호트에 등록되었지만 내약성 데이터가 보류 중인 환자의 수에 따라, 2명 내지 6명의 환자를 동시에 코호트에 등록할 수 있다. 6명의 코호트가 등록되었거나 연구 평가변수가 충족되었을 때 발생이 일시 중단된다.

[0421]

예를 들어, 3명의 참여자가 투여량 코호트에 등록되는 경우, 네 번째 참여자가 참여할 때 3명 모두에 대한 독성

데이터를 이용할 수 있고 DLT가 없는 경우, 네 번째 참여자는 다음으로 높은 투여량 수준으로 등록된다. 처음 3명의 시험대상자 중 1명 이상에 대한 데이터를 아직 이용할 수 없고 DLT가 관찰되지 않은 경우, 또는 1건의 DLT가 관찰된 경우, 새로운 시험대상자가 동일한 투여량 수준으로 입력된다. 마지막으로, 2건 이상의 DLT가 관찰된 경우, 투여량 수준이 감량된다. 이 과정은 참가자 5 및 6에 대해 반복된다.

[0422] 독성에 대해 평가할 수 없는 환자는, 다음 이용 가능한 환자가 연구에 등록될 때 감량 규칙이 충족되지 않은 경우, 다음 이용 가능한 환자로 대체된다.

[0423] 화합물 A 투여량을 1b상에서 평가하려면, 총 6명의 환자가 해당 투여량으로 치료받았고 1명 이하의 평가 가능한 환자가 DLT를 경험했어야 한다. 안전성, 내약성, 약동학(PK), 약력학, 및 효능 데이터에 기초하여, 중등도 투여량뿐만 아니라 113 mg TID 미만의 투여량을 탐색할 수 있다. 투여량은 DLT 및 PK 평가 가능 환자 모두에 대한 안전성, 내약성, 및 PK 데이터를 검토한 후 확인된다.

[0424] 신호 탐색(1b상)

[0425] 투여량이 확인되면, 연구의 1b상 신호 탐색 부분이 시작된다. 질병 조절률(DCR) 및 전체 반응률(ORR)을 평가함으로써 CRC 환자에서 화합물 A 항종양 활성을 조사하기 위해 20명의 평가 가능한 환자를 확인된 투여량 수준(1a상에서 6명 및 1b상에서 14명)으로 등록한다. 모든 환자가 선택된 화합물 A 투여량의 6주기를 투여받은 후, DCR을 계산한다. (DCR₆).

[0426] 제1b상에는 우수성 및 무용성 경계가 모두 존재한다. 우수성 경계는 ORR에 기초하고, 무용성 경계는 DCR₆에 기초한다. ORR >10%의 사후 확률이 70%를 초과하는 경우, 연구는 제2상 부분으로 진행할 것이다. 우수성 경계가 충족되지 않는 경우(즉, ORR >10%의 사후 확률이 70% 이하임), 무용성 경계를 평가한다. DCR₆ ≤30%의 사후 확률이 80%를 초과하는 경우, 연구는 제2상 부분으로 진행하지 않을 것이다. DCR₆ ≤30%의 사후 확률이 80% 이하인 경우, 연구는 제2상 부분으로 진행할 것이다.

[0427] 2상

[0428] 102명의 환자가 연구의 제2상 신호 확인 부분에 등록되고 화합물 A 또는 LONSURF® 또는 STIVARGA®에 2:1로 무작위 배정된다. 치료에 대한 환자 반응은 맹검 방사선 검토로 평가되고, 무진행 생존율(PFS)에 대해 환자를 추적한다.

[0429] 연구 목적 및 평가변수

[0430] 1상

[0431] 제1상의 일차 목적은 다음과 같다: 1) CRC 환자에서의 화합물 A의 안전성, 내약성, MTD, 및 RP2D 결정; 및 2) 연구원 평가에 의한 화합물 A의 항종양 효과 평가. I상의 이차 목적은 화합물 A의 PK 파라미터를 특성화하는 것이다. I상의 탐색적 목적은 화합물 A의 항종양 효과를 평가하는 것이다.

[0432] 1상의 일차 평가변수는 다음을 포함한다: 1) 용량 제한 독성(DLT)의 발생, 2) 치료 후 발생 이상 반응(TEAE), 치료 관련 TEAE(TRAЕ) 및 중대한 이상 반응(SAE)의 빈도, 기간, 및 중증도, 3) 임상적으로 유의한 임상 실험실 이상의 발생률 및 변화, 4) 심전도(ECG) 및 활력 징후를 포함하여 안전성과 관련된 다른 관찰의 베이스라인 대비 변화, 5) DCR₆, 및 6) ORR. 이차 평가변수는 다음 PK 파라미터를 포함한다: 최대 혈장 농도(C_{max}), 최대 혈장 농도까지의 시간(T_{max}), 시간 0 내지 t의 혈장 농도 대 시간 곡선 아래 면적(AUC), 시간 0 내지 24시간의 AUC(AUC_{0-t}), 결보기 경구 제거율(CL/F), 결보기 분포 용적(V_z/F), 및 반감기(t_{1/2}). 탐색적 평가변수는 Guardant360 분석을 통해 순환 종양 DNA의 감소 변화를 평가하는 것이다.

[0433] 2상

[0434] 2상의 일차 목적은 맹검 방사선 검토에 의해 화합물 A의 항종양 효과를 평가하는 것이다. 이차 목적은 다음을 포함한다: 1) 단기 및 장기 안전성 평가, 2) 화합물 A의 PK 파라미터의 특성 분석, 3) 전체 생존 기간 평가, 4) 맹검 방사선 검토에 의해 화합물 A의 항종양 효과 평가, 및 5) 연구원 평가에 의한 화합물 A의 항종양 효과 평가. 탐색적 목적은 화합물 A의 항종양 효과를 평가하는 것이다.

[0435] 제2상의 일차 평가변수는 무진행 생존율(PFS)이다. 2상의 이차 평가변수는 다음을 포함한다: 1) 주파수, 지속시간, 및 TEAE의 중증도, TRAЕ, 및 SAE, 2) 임상적으로 유의한 임상 실험실 이상의 발생률 및 변화, 3) ECG 및 활

력 징후를 포함하는, 안전성과 관련된 다른 관찰에서의 베이스라인 대비 변화, 4) 다음을 포함하는 PK 파라미터: 최대 혈장 농도(C_{max}), 최대 혈장 농도까지의 시간(T_{max}), 0시간 내지 t시간의 혈장 농도 대 시간 곡선 아래 면적(AUC), 0시간 내지 24시간의 AUC(AUC_{0-24}), 겔보기 경구 제거율(CL/F), 겔보기 분포 용적(V_z/F), 및 반감기($t_{1/2}$), 5) 전체 생존 기간(OS), 6) DCR₆, 7) 고형 종양 반응 평가 기준(RECIST)에 의한 ORR, 버전 (v)1.1, 및 8) 반응 지속기간(DOR). 제2상에 대한 탐색적 평가변수는 Guardant360 분석을 통해 순환 종양 DNA의 감소 변화를 평가하는 것이다.

[0436] **화합물 A의 투여량 및 음식과 함께 화합물 A의 투여**

[0437] 화합물 A 투여량

[0438] 투여 전략은 C_{max} 를 제한하면서 AUC 및 C_{min} 을 최대화하기 위한 것이다. 화합물 A의 시작 투여량은 163 mg TID이고, 226 mg TID로 증량하거나, 필요한 경우 113 mg TID로 감량한다.

[0439] 이들 투여량에 대한 이론적 근거는 예비 모집단 PK 모델로 분석한 연구 화합물 A의 A군(강력한 시토크롬 P450 CYP3A4 억제제 없음) 및 B군(강력한 CYP3A4 억제제 있음)에서 치료한 53명의 환자로부터의 PK 데이터에 기초한다. 모델은 개별 PK 데이터를 기술한 1차 흡수(k_a) 및 지연 시간(T_{lag})을 갖는 1구획 PK 모델이었다. 데이터는 B 부문에서 강력한 CYP3A4 억제제 병용이 약물 제거율(k) 및 겔보기 분포 용적(V_z/F)에 미치는 예상되는 효과를 확인하였다.

[0440] 이 모델을 사용하여, 연구 화합물 A의 제2상 권장 투여량(RP2D)인 강력한 CYP3A 억제제와 함께 12시간마다(q12h) 163 mg의 화합물 A를 투여하기 위한 예측된 PK와 CYP3A4 억제제가 없는 화합물 A TID의 여러 투여량의 예측된 PK를 비교하였다. 이들 데이터는 도 CYP3A 2a~c 및 표 3a에 제시된다. 화합물 A의 163 mg TID의 시작 투여량은, 해당 투여량이 도 2a~b에 나타난 바와 같은 C_{max} , C_{min} 을 제공하고, 도 2c에 나타난 바와 같은 AUC_{0-24} 가 강력한 CYP3A4 억제제를 이용한 163 mg q12h의 투여량의 대략 절반에 해당하고; CRC 환자가 급성 골수성 백혈병 환자보다 화합물 A의 효과에 더 민감한 경우, 더 낮은 노출이 안전역을 제공하기 때문에 선택되었다. 276 mg TID의 투여량은 도 2a~c 및 표 3a에 나타난 바와 같이, 3가지 주요 PK 파라미터(C_{max} , C_{min} , 및 AUC_{0-24})를 기반으로 강력한 CYP3A 억제제를 이용한 163mg q12h의 투여량과 유사한 노출을 보일 것으로 예상된다.

표 3a. 화합물 A의 각 투여량에서 다양한 약동학적 파라미터 각각에 대한 정량적 값.

부문	투여량(mg)	투여 빈도	시뮬레이션된 중앙값 및 5~95% 범위		
			$C_{max}(ng/mL)$	$C_{min}(ng/mL)$	$AUC_{0-24}(ng \cdot h/mL)$
A	163	TID	1725(1006,3341)	400(100,1323)	21,987(10,837, 53,056)
	226		2445(13 69, 4317)	531(134.1567)	30,466(14,542,64,223)
	276		3062(1707, 5382)	764(166,2329)	40,943(17,920,87,518)
B	163	q12h	3228(1735, 6141)	871(237, 2758)	43,128(19,345, 100,920)

약어: C_{max} = 최대 관찰 농도; C_{min} = 최소 관찰 농도; AUC_{0-24} = 0 시간 내지 24 시간의 혈장 농도 대 시간 곡선 아래 면적; q12h = 12 시간마다; TID = 매일 3 회.

[0441]

[0442] 음식과 함께 화합물 A 투여

[0443] 화합물 A가 TID로 투여될 때, 공복 상태에서 이를 일관되게 투여하는 것은 실용적이지 않으며; 이용 가능한 데이터를 고려할 때, 공복 상태에서 화합물 A를 투여하는 것은 필요하지 않은 것으로 보인다. 또한, 본 연구에서 화합물 A를 음식과 함께 투여하는 것은 음식의 효과에 관한 정보를 제공한다.

[0444] LONSURF® 및 STIVARGA®에 대한 투여량은 참조로서 본원에 통합되는 각각의 라벨에 따라 사용되고 있다.

표 3b. CYP3A4 의 억제제

강력한 억제제 ¹	중등도 억제제 ²
보세프레비르, 클라리트로마이신, 코니팜탄 자몽 주스, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 로피나비르, 미베프라달, 네파조돈, 넬피나비르, 포사코나졸, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔라프레비르, 텔리트로마이신, 보리코나졸	암프레나비르, 아프레피탄트, 아타자나비르, 시프로플록사신, 다루나비르, 딜티아젠펜, 에리트로마이신, 플루코나졸, 포삼프레나비르, 이마티닙, 베라파밀

1. 기질의 AUC 를 5 배 이상으로 증가시킨다.
2. 기질의 AUC 를 2 배 내지 5 배 증가시킨다.

[0445]

표 4. CYP3A4 의 유도제

강력한 유도제 ¹	중등도 유도제 ²
아바시미브, 카르바마제핀, 엔잘루타미드, 페니토인, 리팜핀, 세인트 존스 워트	보센탄, 에파비렌즈, 에트라비린, 모다피닐, 나프실린

1. 기질의 AUC 를 80% 이상으로 감소시킨다.
2. 기질의 AUC 를 50%~80% 감소시킨다

[0446]

[0447]

연구 기간 및 연구 종료 정의

[0448]

"스크리닝 기간"은 임상시험 중재의 첫 투여 전 최대 21일이다. "치료 기간" 동안, 환자는 질환 진행 시까지 또는 허용할 수 없는 독성을 경험할 때까지 화합물 A를 계속 투여받을 수 있다. "위험성 추적관찰 기간"은 시험 중재의 마지막 투여 후 최대 30일까지이며, 필요에 따라, 해결되거나 연구원이 만성 또는 안정적인 것으로 결정할 때까지 시험약에 합리적으로 또는 가능한 것으로 간주되는 진행 중인 중대한 이상 반응(SAE) 및/또는 비중대 이상 반응(AE)의 추가 추적관찰이다. "생존 추적관찰"은 최대 5년 동안 안전성 추적관찰 기간의 종료부터이다. "임상시험 종료"는 생존 추적관찰을 위해 마지막 환자와 마지막으로 접촉하는 것이다.

[0449]

환자 수

[0450]

32명의 환자가 등록되고, 1a상에서 최대 3개의 투여량 수준 코호트 내 6명의 환자 및 1a상에서 안전하고 내약성이 있는 것으로 간주되는 투여량으로 1b상 신호 탐색 부분에서 추가 14명의 환자. 플랫폼 사전(flat prior) 베타 (0.5, 0.5), 신호를 찾는 20명의 평가 가능한 환자(1a상에서 6명 및 1b상에서 14명)의 표본 크기는 다음과 같이 명시된 우수성 및 무용성 경계에 기초하여 다음 운영 특성을 제공할 것이다: 실제 ORR이 20% 및 5%인 경우, ORR에 대한 우수성으로 인해 제2상 부분으로 진행할 확률은 79% 및 8%이고, 각각, 반면, 실제 DCR₆이 20% 및 40%인 경우, DCR₆ 상의 추론으로 인해 2상 부분으로 진행하지 않을 확률은 63% 및 5%이고, 각각을 포함한다.

[0451]

증상 악화, TEAE, 또는 사망 이외의 이유로 베이스라인 후 첫 질병 평가 전에 치료를 중단한 환자는 대체된다.

[0452]

제2상의 경우, 화합물 A가 3개월에서 5개월로 PFS의 치료 효과를 2:1의 무작위 배정 비율로 개선한다고 가정하면(위험비 = 0.6), 80%의 0.1의 일측(1-sided) 알파로 80%의 전력을 제공하기 위해 78개의 PFS 사건이 필요하다. 총 12개월 동안 102명의 환자를 등록하고, PFS 분석을 위해 4개월 동안 추적관찰한다.

[0453]

투여되는 연구 중재

[0454]

연구의 제1상 부분 및 연구의 제2상 부분의 화합물 A 부분에 등록된 환자는 화합물 A를 투여받는다. 화합물 A는 캡슐(25 mg 또는 113 mg 강도의) 또는 경구 용액으로 제형화된 소분자이다. 1상 및 2상의 화합물 A 부분의 환자는, 배정된 투여량 수준에 의해 결정된 투여량 및 일정으로 전체 연구 기간 동안, 28일 주기에서 연속적으로, 1주기 1일차부터 화합물 A를 투여받는다. 새로운 데이터에 기초하여, 중등도 투여량뿐만 아니라 113 mg TID 미만의 투여량을 탐색할 수 있다. 화합물 A 투여는 금지된 병용 약물의 투여, 진행성 질환의 발생, 또는 허용되지 않는 독성까지 계속된다. 화합물 A는 음식과 함께 투여된다. 캡슐을 복용하는 환자는 계산된 수의 캡슐을 물과 함께 복용한다. 경구 용액을 복용하는 환자는 계산된 부피의 용액을 섭취한 다음, 물로 헹구고, 둘 다 경구 주사기로 흡인한다. 투여량은 이전 투여 후 6시간 이상 지나서 투여해야 한다.

[0455] 화합물 A 투여량

[0456] 화합물 A의 시작 투여량은 163 mg TID(489 mg의 총 일일 투여량)이다. 화합물 A 시작 투여량은 표 5에 제공된 투여량 수준에 따라 증량되거나 감량된다.

표 5. 화합물 A를 사용한 CRC 투여 일정

투여량 수준	투여량
-3	25 mg TID
-2	50 mg TID
-1	113 mg TID
1 ^a	163 mg TID
2	226 mg TID
3	276 mg TID

^a 시작 투여량; TID = 매일 3 회.

[0457]

[0458] 화학 요법

[0459] 연구의 제2상 부분에서 화학 요법 부문에 등록된 환자들은 LONSURF® 또는 STIVARGA® 중 하나의 2가지 다른 화학 요법제 중 하나를 투여받는다. 투여량, 지지 요법/수화, 및 투여량에 대한 조절은 제품 라벨에 따른다.

[0460] 혈청 전해질에 기초한 화합물 A 투여

[0461] 칼륨은 4.0 mEq/L 이상으로 유지되어야 하고 마그네슘은 2.0 mEq/L 이상으로 유지되어야 한다. 칼륨 및 마그네슘 수준이 이러한 임계값 미만인 환자에 대해 유지 경구 보충을 시작해야 하며, 제공된 바와 같은 화합물 A 투여 지침을 따라야 한다.

[0462] DLT 정의

[0463] DLT는 연구원이 평가한 바와 같이 적어도 연구 약물과 관련 가능성이 있는 하기 사건 중 어느 하나로 정의된다. 투여량 증량을 위한 DLT 관찰 기간은 요법의 제1 주기(28일)이다.

[0464] "혈액학적 독성" 사건은 다음 중 어느 하나를 포함한다: 1) 성장 인자 지지 없이 연속 7일을 초과하는 기간 동안 2등급(ANC >1500 세포/mm³) 또는 베이스라인으로 해결되지 않은 4등급 호중구 감소증(ANC <<500 세포/mm³), 2) 38.3° C(101° F) 초과의 단일 온도 또는 1시간을 초과하는 기간 동안 38° C(100.4° F) 이상의 지속적인 온도를 갖는 3등급 이상의 호중구 감소증(ANC <1000 세포/mm³), 3) 임의의 기간의 4등급 혈소판 감소증, 4) 임상적으로 유의한 출혈을 동반한 3등급 이상의 혈소판 감소증(<50,000/mm³), 또는 5) 4등급 빈혈.

[0465] "비혈액학적 독성" 사건은 다음 중 어느 하나를 포함한다: 1) 임상적으로 유의한 3등급 이상의 비혈액학적 독성, 즉 NCI 버전 5.0에 정의된 바와 같음, 또는 2) 임의의 3등급 QTcF 연장(3회 반복 ECG의 501 ms 이상의 평균).

[0466] "일반적인" DLT는 다음 중 어느 하나를 포함한다: 1) NCICTCAE 등급에 관계없이, 화합물 A를 연속 7일 초과 동안 중단하거나 화합물 A를 일시 중단시키거나 계획된 투여량 강도의 75% 미만을 투여받은 임의의 혈액학적 또는 비혈액학적 독성, 또는 2) TRAE로 인해 2주기를 시작하기 전에 2주를 초과하는 지연을 필요로 하는 임의의 환자는 DLT를 경험한 것으로 간주됨.

[0467] 다음 사건은 DLT로 간주되지 않는다: 1) 시험약 중단을 필요로 하는 2등급 알레르기 반응은 DLT로 간주되지 않고 환자는 대체됨, 또는 2) DLT 기간 동안 화합물 A의 중단을 필요로 하는 급속 진행성 질환은 DLT로 간주되지 않고 환자는 대체됨.

[0468] 화합물 A와의 병용 요법

[0469] 모든 이전 및 병용 약물은 1주기 1일차(C1D1) 전 56일부터 안전성 추적관찰 방문까지 수집한다.

[0470] 화합물 A와의 금지된 병용 요법 및 약물

[0471] 방사선 요법은 연구 참여 동안 금지되며, 다음의 약물 및 치료는 연구 참여 동안 금지된다: 1) 화합물 A 이외의 상업적으로 이용 가능한 또는 연구용 CRC 요법, 2) 생리학적 대체를 위한 글루코코르티코이드를 제외한 전신 면역억제 요법(18세 이상 환자의 경우 프레드니손 매일 10 mg 이하 또는 18세 미만 환자의 경우 프레드니손 10 mg/m²/일 이하와 등가). 글루코코르티코이드의 단기 사용은 다른 진화하는 의학적 상태로 인한 알레르기 및 수혈

반응 또는 합병증의 예방 또는 치료를 위해 허용된다. 3) 표 3b 및 4에 나타난 바와 같이, 중등도 또는 강력한 CYP3A4 억제제 또는 유도제, 또는 4) 표준 지지 요법으로 사용되는 QT 간격/QTc 연장의 위험이 낮은 약물(예를 들어, 디펜히드라민, 파모티딘, 온단세트론)을 제외하고, QT 간격/QTc를 연장시키는 것으로 알려지거나 의심되는 약물.

[0472] 질병 관련 증상에 대한 완화 및 지지 치료를 포함하여, 위에 열거된 것 이외의 모든 약물 및 치료는 연구 기간 동안 허용된다. 환자를 면밀히 모니터링하고, 질병 관련 증상에 대해 적절한 치료를 개시한다.

[0473] 항구토제는 약물 사용 없이 문서화된 메스꺼움 또는 구토가 발생한 후 미국 임상종양학회 지침 또는 등가물에 따라 재량에 따라 사용된다.

[0474] LONSURF 또는 STIVARGA와의 병용 요법

[0475] LONSURF 또는 STIVARGA를 투여받는 환자는 금지 및 허용되는 병용 약물에 대해 각각의 USPI를 따라야 한다.

[0476] 투여량 조절

[0477] 투여량 감량이 필요한 환자의 경우, 단계 감량은 단일 투여량 수준 감량으로 이루어지며, 최대 2회의 투여량 감량이 허용된다. 투여량 수준 -3 미만에서는 투여량 감소가 허용되지 않으며, 필요한 경우 화합물 A를 중단해야 한다. 28일을 초과하는 화합물 A 중단은 요법을 재개하기 전에 논의를 필요로 한다. 1주기에서, 환자가 DLT를 경험하지 않는 한, 투여는 보류될 수 있지만 감량될 수 없다. 환자는 ANC가 1,000 이상이고 혈소판이 50,000 이상인 경우에만 새로운 주기를 시작할 수 있다. 화합물 A로 인한 것이 확실한 임의의 비혈액학적 독성은 표 6a에 개략된 바와 같이 등급화되고 관리된다. 혈액학적 독성에 대한 투여량 조절의 관리를 위한 규칙은 표 6b에 개략되어 있다. 환자의 초기 투여량 배정을 초과하는 투여량 증량은 허용되지 않으며, 연구 참여 완료 후의 개입은 계획되지 않는다.

[0478] 표 6a 및 6b는 독성의 관리를 위한 화합물 A의 투여량 변형을 도시한다.

표 6a 비혈액학적 독성 기준에 대한 조치.

기준	조치
3 등급 이상의 약물 관련 알레르기 반응	화합물 A를 영구적으로 중단한다
3 등급 부정맥	화합물 A를 영구적으로 중단한다
기타 3 등급 이상의 치료 관련 비혈액학적 독성	치료를 보류하고, 다음 방향으로 1 등급 또는 베이스라인으로 회복되면 화합물 A를 재개한다: 7 일 이하의 치료 일시 중단 후 회복되는 경우, 화합물 A를 원래 투여량 수준으로 재시작한다. - 치료 일시 중단 후 >7 일 내지 14 일에 회복되는 경우, 화합물 A를 다음으로 낮은 투여량 수준으로 재시작한다. 14 일 초과인 치료 일시 중단 후 회복되는 경우, 환자가 치료로부터 이익을 얻고 있다고 연구원이 판단하는 경우, 임상시험 담당 의사와 논의한 후에만 다음으로 낮은 용량 수준으로 치료를 재개할 수 있다.
2 등급 이상의 QTcF 연장 ≥481 ms	치료를 보류한다. 화합물 A는 QTcF가 1 등급으로 돌아오자마자 재개될 수 있다: 3 등급 QTcF 연장을 경험하는 환자는 다음으로 낮은 투여량 수준에서 화합물 A를 재시작해야 한다. 2 등급 QTcF 연장을 경험하는 환자는 투여량 조절 없이 화합물 A를 재시작해야 한다.

[0479]

표 6b 혈액학적 독성 기준에 대한 조치.

기준	조치
호중구 감소증(ANC) 3 등급 (ANC 500~999 세포/mm³) 4 등급 (ANC <500 세포/mm³) 38.3°C(101°F) 초과 의 단일 온도 또는 1 시간을 초과하는 동안 38°C(100.4°F) 이상의 지속적인 온도를 갖는 열성 호중구 감소증 (ANC <1000 세포/mm³)	2 등급 이하(ANC ≥1500 세포/mm ³)로 해결될 때까지 투여를 보류한 다음: ≤7 일 내에 해결되는 경우, 투여량 수준을 유지한다. >7 일 후에 해결되는 경우, 투여량을 1 용량 수준만큼 감소시킨다. 재발하는 경우, 투여량을 1 용량 수준만큼 감소시킨다. 2 등급 이하(ANC ≥1500 세포/mm ³)로 해결될 때까지 투여를 보류한 다음, 투여량을 1 용량 수준만큼 감량한다. 2 등급 이하(ANC ≥1500 세포/mm ³)로 해결되고 발열/감염이 회복될 때까지 투여를 보류한 다음, 1 용량 수준만큼 감량한다.
혈소판감소증(PLT) 3 등급(PLT 25,000~49,999 세포/mm³) 4 등급(PLT <25,000 세포/mm³)	2 등급 이하(PLT ≥75,000 세포/mm ³)로 해결될 때까지 투여를 보류한 다음: ≤7 일 내에 해결되는 경우, 투여량 수준을 유지한다. >7 일 후에 해결되는 경우, 투여량을 1 용량 수준만큼 감소시킨다. 2 등급 미만으로 해결될 때까지 투여를 보류한 다음, 1 용량 수준만큼 감량한다.
빈혈증 3 등급 4 등급	2 등급 이하로 해결될 때까지 투여를 보류한 다음: ≤7 일 내에 해결되는 경우, 투여량 수준을 유지한다. >7 일 후에 해결되는 경우, 투여량을 1 용량 수준만큼 감소시킨다. 2 등급 이하로 해결될 때까지 투여를 보류한 다음, 환자가 중단하지 않는 경우 1 용량 수준만큼 감량한다.

약어: ANC = 절대 호중구 수; PLT = 혈소판.

연구 모집단

포함 기준

R/R CRC 환자는 본 연구에 등록된다. 다음 기준을 모두 충족하는 환자는 연구에 적합하다.

진단

미소부수체 안정/불일치 복귀 결함이 없는(MSS/pMMR) mCRC 환자(면역조직화학, 중합효소 연쇄 반응 또는 차세대 시퀀싱이 사용될 수 있음), 이는 RECIST v1.1에 의해 방사선 측정 가능하다.

질병 상태

첫 번째 시험약 투여 전 28일 이내에 영상 검사(예를 들어, 컴퓨터 단층촬영[CT], 자기 공명 영상[MRI])에 기초한 국소 재발성 또는 전이성 질환의 증거. 종래의 기술에 의해 20 mm 이상 또는 나선형 CT 스캔 또는 MRI에 의해 10 mm 이상인 측정 가능한 병변이 1개 이상 있고, 마지막 영상 촬영은 첫 번째 시험약 투여 전 28일 이내에 수행됨. 측정 가능한 병변이 단 1개이고 이전에 방사선 조사된 부위에 위치하는 경우, 명백한 진행을 보였어야 한다. 환자는 적어도 1차의 표준 치료 요법을 받았어야 하고, 진행성/전이성 환경에서 옥살리플라틴, 이리노테칸, 및 베바시주맙을 투여받는 중에 진행되었거나 이에 불내성이었거나 이를 투여받을 수 없었어야 한다. 환자가 RAS 야생형인 좌측 원발성 종양을 갖는 경우, 환자는 항-EGFR 요법을 받았어야 한다. 환자는 RECIST v1.1 또는 임상 평가에 의해 문서화된 명백한 진행성 질환을 경험했어야 한다.

연령

남성 및 여성 환자는 18세 이상이어야 한다.

- [0490] 성과 수준
- [0491] 동부 종양학 협력 그룹(ECOG) 전신수행상태 점수 0~1점.
- [0492] 이전 요법
- [0493] 환자가 방사선 요법을 받고 있는 경우, 환자는 첫 번째 시험약 용량을 투여 받기 전에 치료 완료 후 2주의 휴약 기간을 가졌고, 환자는 상기 기준에 따라 적어도 1개의 측정 가능한 병변을 계속 갖는다. 면역요법을 받은 환자의 경우, 중앙 백신 및 관문 억제제를 포함하는 이전 면역요법 이후 적어도 42일이 경과하였고, 키메라 항원 수용체 요법 또는 다른 변형된 T 세포 요법을 받기 전 적어도 21일이 경과하였다. 생물학적 제제를 사용한 요법 완료 후 적어도 7일 또는 5 반감기 중 더 긴 기간이 경과해야 한다.
- [0494] 적절한 기관 기능 요건
- [0495] 환자는 절대 호중구 수(ANC) $\geq 1,500/\mu\text{L}$, 혈소판 수 $\geq 100,000/\mu\text{L}$, 및 헤모글로빈 $\geq 9\text{ g/dL}$ 로 정의되는 골수 저장량이 있어야 한다. 환자는 총 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ 정상 상한치(ULN); 알라닌 아미노전이효소(ALT) 또는 아스파르테이트 아미노전이효소(AST) $\leq 2.5 \times$ ULN(상승이 간에서 전이성 질환의 존재에 합리적으로 기인할 수 있는 경우 $\leq 5 \times$ ULN)으로 정의된 간 기능을 가져야 한다. 환자는 성인에 대한 쿡크로프트-골트 식에 기초한 추정 사구체 여과율 $\geq 50\text{ mL/분}$ 으로 정의된 신장 기능을 가져야 한다. 환자는 국제 정상화 비율(INR) 또는 프로트롬빈 시간(PT) $\leq 1.5 \times$ ULN으로 정의된 응고 기능 임계값을 충족해야 한다. 단, PT 또는 부분 트롬보플라스틴 시간(PTT)이 항응혈제의 의도된 사용의 치료 범위 내에 있는 한, 환자가 항응혈제 요법을 받고 있는 경우는 예외이다. PT 또는 PTT가 항응혈제의 의도된 사용의 치료 범위 내에 있는 한, 환자가 항응혈 요법을 받고 있는 경우 외에는, 환자는 활성화된 PTT(aPTT) $\leq 1.5 \times$ ULN을 가져야 한다. 환자는 칼륨이 $\geq 4.0\text{ mEq/L}$ 로 유지되고 마그네슘이 $\geq 2.0\text{ mg/dL}$ 로 유지되어야 한다.
- [0496] 피임
- [0497] 가임 여성은 연구 등록 시점부터 등록된 치료군에 의해 정의된 평가변수까지 매우 효과적인 피임법 또는 이중차단법을 사용해야 한다. 각 치료에 대한 평가변수는 화합물 A의 마지막 시험약 투여 후 120일, 스티바가(Stivarga)의 마지막 시험약 투여 후 2개월, 및 론서프(Lonsurf)의 마지막 시험약 투여 후 적어도 6개월로 정의된다. 생식력 있는 남성은 등록 시점부터 마지막 시험약 투여 후 120일까지 차단 피임법을 사용하는 데 동의한다.
- [0498] 제외 기준
- [0499] HIV 1/2 항체의 알려진 병력이 있는 환자는 연구 등록 전에 바이러스 부하 검사를 받아야 한다. 다음 기준 중 어느 하나에 해당하는 환자는 연구 참여에 적합하지 않았다. 1) 알려진 고 미소부수체 불안정성(MSI-H) CRC가 있음; 2) 등록 전 6개월 이내에 입원을 요하는 악성 장폐색의 병력이 있음; 3) 조절되지 않은 복수의 이력이 있음, 지난 3개월 동안 증상 조절을 위한 증상성 복수 및/또는 반복 기생충으로 정의됨; 4) 이전 6개월 이내에 검출 가능한 HIV 바이러스 부하가 있음; 5) 환자는 B형 간염이 있음(B형 간염 바이러스[HBV] 표면 항원 양성 및 HBV 핵 항체 양성으로 정의됨, 양성 HBV DNA, 또는 양성 핵 항체 단독 및 양성 HBV DNA가 있음); 또는 6) 환자는 C형 간염이 있음(양성 HCV RNA에 대한 반응을 갖는 양성 C형 간염[HCV] 항체로 정의됨).
- [0500] 환자는 임상시험 참여 전 6개월 이내에 심근경색, 조절되지 않는/불안정한 협심증, 울혈성 심부전(뉴욕심장학회 분류 II등급 이상), 생명을 위협하거나 조절되지 않는 부정맥, 뇌혈관 사고, 또는 일과성 허혈 발작 중 어느 하나를 가질 수 없다.
- [0501] 환자가 경구 약물 흡수 또는 섭취(예를 들어, 위우회술, 위마비)에 영향을 미칠 가능성이 높은 상부 GI관의 임의의 GI 문제가 있거나, 차일드-푸(Child-Pugh) 점수가 B 또는 C인 간경변증인 경우, 환자는 제외되었다.
- [0502] 환자가 뇌 전이를 앓고 있고, 확정적 요법을 완료했으며, 스테로이드를 투여받고 있지 않고, 확정적 요법 및 스테로이드 완료 후 적어도 4주 동안 안정적인 신경학적 상태를 가지고 있고, 신경학적 및 다른 AE의 평가를 교란시킬 신경학적 기능장애가 없는 환자를 제외하고, 환자는 제외되었다. 환자는 연구의 결과를 혼란스럽게 하거나, 전체 연구 기간 동안 환자의 참여 능력을 방해하거나, 환자에게 최선의 이익이 아닐 수 있는 부형제에 대한 병력 또는 임의의 동반 병태, 요법, 실험실 이상, 또는 알레르기(연구원 브로셔의 제형 세부정보 참조)가 있는 경우 제외되었다.
- [0503] 시험 베이스라인 전 2주 이내에 이전 화학 요법, 표적화 소분자 요법, 또는 방사선 요법을 받았거나 이전에 투

여된 제제와 관련된 AE로부터 회복되지 않은(즉, 1등급 이하 또는 베이스라인 시점에) 환자는 시험에서 제외되었다.

[0504] 2등급 이하의 신경병증 또는 2등급 이하의 탈모증 환자는 이 기준에 대한 예외이며 시험에 적합할 수 있다. 환자가 대수술을 받은 경우, 치료를 시작하기 전에 중재로 인한 독성 및/또는 합병증으로부터 적절히 회복되었어야 한다.

[0505] 시험약 첫 투여 전 4주 이내에 혈액 제제(혈소판 또는 적혈구 포함)의 수혈을 받았거나 콜로니 자극 인자(과립구-집락 자극 인자[G-CSF], 과립구 대식세포-집락 자극 인자[GM-CSF], 또는 재조합 에리트로포이에틴 포함)를 투여한 환자는 제외되었다.

[0506] 진행 중이거나 활성 치료가 필요한 다른 알려진 추가 악성 종양(적절하게 치료된 기저 세포 암종, 피부의 편평 세포, 자궁경부 상피내 신생물[CIN]/경부 상피내 암종 또는 상피내 흑색종 또는 유방의 관상피내 암종 제외)이 있는 환자는 제외되었다. 다른 암의 이전 병력은 이전 5년 이내에 활성 질환이 없는 한 허용된다.

[0507] 중등도 및 강력한 CYP3A4 억제제 또는 유도제의 동시 사용은 환자 제외를 방지하기 위해 등록 최소 7일 전에 중단해야 한다.

[0508] 화합물 A를 시작하기 전 30일 이내에 임상시험용 제제를 투여한 또 다른 치료적 중재 임상시험에 참여한 환자는 제외되었다. 환자는 이전 임상시험에서 비중재적 추적관찰을 계속할 수 있다.

[0509] 통계적 고려사항

[0510] 제1상에서 공식 통계 가설 시험은 없다. 제2상 부분은 다음의 일차 및 이차 가설을 시험할 것이다: 1) PFS에 대한 H_0 : 위험 비율(화합물 A 대 대조군)은 1 이상 대 H_a : 위험 비율은 1 미만임; 및 2) OS에 대한 H_0 : 위험 비율(화합물 A 대 대조군)은 1 이상 대 H_a : OS에 대한 위험 비율은 1 미만임.

[0511] 샘플 크기 결정

[0512] 제1상에 등록된 실제 환자 수는 독성이 관찰되는 투여량 수준(들)의 수 및 투여량 증량에서 평가된 투여량 수준의 수에 따라 달라진다. 최대 32명의 환자가 제1상에 등록되며, 제1a상에서 최대 3개의 투여량 수준 코호트에 6명의 환자가 등록되고, 제1a상에서 안전하고 내약성이 있는 것으로 간주되는 투여량으로 제1b상 신호 탐색 부분에 14명의 환자가 추가로 등록된다.

[0513] 플랫폼 사전 베타(0.5, 0.5)로, 신호 탐색에 대해 평가 가능한 환자 20명의 표본 크기(1a상에서 6명 및 1b상에서 14명)는 우수성 및 무용성 경계에 기초하여 다음의 운영 특성을 제공할 것이다.

[0514] · 실제 ORR이 각각 20% 및 5%인 경우, ORR에 대한 우수성으로 인해 제2상 부분으로 진행할 확률은 79% 및 8%이다.

[0515] · 진정한 DCR6이 각각 20% 및 40%인 경우, DCR6 상의 추론으로 인해 2상 부분으로 진행하지 않을 확률은 63% 및 5%이다. 증상 악화, TEAE, 또는 사망 이외의 이유로 베이스라인 후 첫 질병 평가 전에 치료를 중단한 환자는 대체된다.

[0516] 제2상의 경우, 화합물 A가 2:1의 무작위 배정 비율로 3개월에서 5개월로 PFS의 치료 효과를 개선할 것으로 가정하면(위험비 = 0.6), 80%의 0.1의 양측 알파로 80%의 전력을 제공하기 위해 78개의 PFS 사건이 필요하다. 총 12개월 동안 102명의 환자를 등록하고, PFS 분석을 위해 4개월 동안 추적관찰한다.

[0517] 효능 분석

[0518] 제1상의 경우, 유효성 분석은 평가 가능한 모집단에서 수행되며, 본질적으로 기술적이고 그래프이다. 공식 통계 가설 시험은 수행하지 않는다. ORR 및 DCR6에 대한 점 추정치 및 95% 정확 이항 신뢰 구간이 제공된다. DOR은 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 방법을 사용하여 요약된다.

[0519] 제2상의 경우, 유효성 분석은 모집단을 기준으로 한다. PFS 및 OS는 순차적인 방식으로 시험된다. PFS에서의 치료 효과가 통계적으로 유의한 경우, OS에서의 치료 효과를 시험한다. 로그 순위 시험을 사용하여 PFS 및 OS 효과를 시험한다. 카이 제곱 시험을 사용하여 ORR 및 DCR6을 시험한다. 분석을 위한 모집단은 표 6c에 요약된다.

표 6c. 분석 모집단

모집단	설명
치료 의도(ITT)	1상의 경우: 시험대상자 동의를 제공하는 등록된 모든 환자. 1 상의 경우: 모든 무작위 배정된 환자.
DLT 평가 가능	투여량 증량 일정(1a 상)을 구현하는 데 사용된 모든 환자. 이들 환자는 제 1 주기(C1)(즉, DLT 평가 기간)에서 모든 시험약 용량의 75%를 투여받았거나, DLT 평가 기간에서 DLT로 인해 투여를 중단했을 것이다.
평가 가능	진행, TEAE, 또는 사망 이외의 이유로 첫 번째 베이스라인 후 질병 평가 전에 치료를 중단한 환자를 제외한 모든 치료 환자.
안전	연구 기간 동안 화합물 A의 적어도 1회 투여량을 투여받은 모든 등록된 환자로 이루어짐
PK	화합물 A의 적어도 1회 투여량을 투여받고 화합물 A의 적어도 1개의 유효한 혈장 농도를 갖는 모든 환자를 결정함.
약리학	화합물 A에 노출되고 약리학 분석을 허용하기에 충분한 샘플을 채취한 환자.

[0520]

[0521]

통계 분석

[0522]

안전성 및 유효성 분석은 연구 단계별로 제시된다. 적절한 경우, 연속 변수에 대한 관찰 수, 평균, 표준 편차, 중앙값, 최소값 및 최대값, 및 범주형 데이터에 대한 범주당 수 및 백분율을 나타내는 요약 표가 제시된다. 사건까지의 시간 평가변수는 카플란-마이어 방법을 사용하여 분석한다.

[0523]

처분

[0524]

각 분석 세트에 포함된 환자의 수를 임의의 제외 사유와 함께 요약하였다. 연구 치료 중단 및/또는 연구 참여 중단 사유가 요약된다.

[0525]

인구통계 및 베이스라인 특성

[0526]

인구통계 및 베이스라인 특성에 대한 기술적 요약은 표로 나타낸다.

[0527]

노출

[0528]

시험 치료제 투여의 전체 지속기간 및 개시된 주기의 수가 요약된다. 각 환자에 대해, 시험약의 상대 투여량 강도를 계산한다. 이들 데이터는 이들 값의 평균, 표준 편차, 중앙값, 및 범위를 계산함으로써 1b상에 대해 선택된 투여량의 모든 환자에 대해 추가로 요약된다. 1회 이상의 투여량 조절(즉, 투여량 감소)을 갖는 환자의 수 및 비율은 조절 이유와 함께 표로 나타낸다.

[0529]

효능 분석

[0530]

제1상의 경우, 유효성 분석은 평가 가능한 모집단에서 수행되며, 본질적으로 기술적이고 그래프이다. ORR 및 DCR6에 대한 점 추정치 및 95% 정확 이항 신뢰 구간이 제공된다. DOR은 카플란-마이어 방법을 사용하여 요약된다. 제2상의 경우, 유효성 분석은 모집단을 기준으로 한다. PFS 및 OS는 순차적인 방식으로 시험된다. PFS에서의 치료 효과가 통계적으로 유의한 경우, OS에서의 치료 효과를 시험한다. 로그 순위 시험을 사용하여 PFS 및 OS 효과를 시험한다. 카이 제곱 시험을 사용하여 ORR 및 DCR6을 시험한다.

[0531]

안전성 분석

[0532]

모든 안전성 분석은 안전성 모집단에 대해 수행된다. 안전성 평가는 안전성 모집단에서 AE의 빈도, 실험실 값의 임상적으로 유의한 이상 관찰, 병용 약물 사용, 활력 징후, ECG, ECOG 전신수행 상태, 및 신체검사 데이터에 기초한다.

[0533]

AE는 표준 규제 활동을 위한 의학용어집, 버전 19.0 이상을 사용하여 코드화하고 등급을 매긴다. AE 분석은 치료 출현의 원리에 기초한다. 치료 후 발생 AE는 시험약 투여 후 발생했거나 시험약 투여 후 악화되는 징후, 증

상, 또는 진단을 갖는 것으로 정의된다. AE의 분석 또는 요약이 언급될 때마다, 달리 언급되지 않는 한, 이는 TEAE와 관련된 것으로 의도된다.

[0534] TEAE는 전신 기관 분류 및 선호 용어별로 사례를 경험하는 환자의 수 및 백분율에 기초하여 요약된다. AE의 발생과 시험약 간의 인과 관계가 결정된다(즉, 관련 있음, 관련 가능성 중간, 관련 가능성 높음, 관련 가능성 적음, 및 관련 없음). 환자가 동일한 AE의 반복 에피소드를 경험하는 경우, 가장 높은 중증도 등급 및 연구 약물과의 가장 강력한 인과 관계를 갖는 사례를 발생률 표의 목적으로 사용한다.

[0535] 1) 모든 TEAE, 2) 연구 약물과의 관계 및 최대 중증도 등급에 따른 TEAE, 3) 연구 약물의 조치를 일시 중단하거나 용량을 감량한 TEAE, 4) 연구 약물의 조치를 중단한 TEAE, 5) 특별 관심 이상 반응(AESI), 및 6) SAE에 대한 표 요약 또는 목록이 제공된다.

[0536] 혈액학 및 혈청 화학은 평균, 표준 편차, 중앙값, 및 범위를 계산함으로써 기술적인 방식으로 요약된다. 실험실 독성 등급(베이스라인 등급과 최악의 베이스라인 후 등급 비교)의 방향성 이동은 표준 이동표를 사용하여 분석하여, 환자의 수 및 비율과 최대 등급 이동을 제시한다. 독성 등급 척도가 없는 분석물의 경우, 이동표는 전체 연구 기간 동안 관찰된 최대 증가 및/또는 감소를 사용하여 베이스라인에서 실험실 표준 정상 범위 초과 또는 미만으로의 방향 이동을 제시할 것이다. 활력 징후는 실험실 값에 대해 기술된 것과 동일한 방식으로 평균, 표준 편차, 중앙값, 및 범위를 계산함으로써 기술적인 방식으로 요약된다. ECOG 수행 상태에 대한 빈도 통계를 제시한다.

[0537] ECG의 실제 값 및 베이스라인 대비 변화에 대한 기술 통계는 시점별로 표로 나타낸다.

[0538] QT는 프리데리시아 보정(QTcF)을 사용하여 계산한다. 식은 다음과 같다: $QTcF = QT / (RR^{0.33})$, 여기서 $RR = 60 / \text{심박수(분당 심박수)}$. 각 QTcF 범주(450 ms 미만, 450~480 ms, 481~500 ms, 및 500 ms 이상) 및 베이스라인 대비 변화의 범주(30 ms 이상 및 60 ms 이상)에서 환자의 수 및 백분율을 요약하여 최대 QTcF 및 베이스라인 대비 최대 변화에 대한 범주 분석을 수행한다.

[0539] **약동학 분석**

[0540] 화합물 A의 혈장 농도는 검증된 생물분석 검정으로 결정된다. 다음의 PK 파라미터(해당되는 경우)는 표준 비구획 방법을 사용하여 계산된다.

[0541] 가능한 경우, 화합물 A(및 임의의 관련 대사산물)의 혈장 농도를 기준으로 각 환자에 대해 다음 파라미터를 계산한다: 1) $AUC_{0-\infty}$ ((0시간 내지 무한대까지 외삽된 혈장 농도 대 시간 곡선 아래 면적, 다음과 같이 계산된다: $AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + (C_{last} \times \lambda_z)$, 식 중 C_{last} 는 마지막 정량화 가능한 농도이고, λ_z 는 결보기 말단 제거 속도 상수임)), 2) AUC_{0-t} : (0시간 내지 마지막 측정 가능한 농도까지의 혈장 농도 대 시간 곡선 아래 면적, 농도를 증가 및 감소시키기 위해 선형 사다리꼴 규칙을 사용하여 계산됨), 3) AUC_{0-24} (0시간 내지 24시간의 혈장 농도 대 시간 곡선 아래 면적, TID 투여 시 AUC_{0-t} 의 3배로 추정됨), 4) C_{max} (최대 관찰 농도), 5) T_{max} (최대 관찰 농도까지의 시간), 6) $t_{1/2}$ ((결보기 말단 제거 반감기(가능한 경우), 식 중 $t_{1/2} = \ln(2) / \lambda_z$), 7) CL/F (결보기 경구 제거율), 및 8) V_z/F : 최종 단계 동안 결보기 분포 용적. 혈장 농도 및 PK 파라미터에 대한 요약 통계가 적절하게 생성된다. PK 파라미터는 투여량별로 요약된다.

[0542] **이상 반응**

[0543] AE는 연구 약물과 관련이 있는 것으로 간주되는지 여부와 관계없이, 연구 약물의 사용과 일시적으로 연관된 환자 또는 임상시험 참여자에서 발생하는 모든 의도하지 않은 의학적 사건이다. AE 정의에 부합하는 사건은 다음을 포함할 수 있다. 1) 실험실 검사 결과 이상(혈액학, 임상 화학, 또는 소변검사) 또는 기타 안전성 평가(예를 들어, ECG, 방사선 스캔, 활력 징후 측정), 베이스라인으로부터 악화된 것들을 포함함, 의학적 및 과학적 판단으로 간주됨(즉, 기저 질환의 진행과 관련이 없음), 2) 병태의 빈도 및/또는 강도의 증가를 포함하는 만성 또는 간헐적 선제성 병태의 악화, 3) 임상시험 시작 전에 존재했을 수 있더라도 시험약 투여 후 검출되거나 진단된 새로운 병태, 4) 징후, 증상, 또는 의심되는 약물-약물 상호작용의 임상적 후유증, 5) 징후, 증상, 또는 시험약 또는 병용 약물의 의심되는 과다복용의 임상적 후유증. 과량 투여 자체는 자살/자해 의도가 있을 수 있는 의도적인 과량 투여가 아닌 한 AE/SAE로 보고하지 않는다. 이러한 과량 투여는 후유증과 관계없이 보고해야 하거나, 6) "유효성 부족" 또는 "예상되는 약리학적 작용의 실패"는 AE 또는 SAE로 보고하지 않는다. 이러한 경우는 효능 평가에서 포착된다. 그러나, 유효성 부족으로 인한 징후, 증상, 및/또는 임상적 후유증은 AE 또는 SAE의 정

의를 충족하는 경우 AE 또는 SAE로 보고된다. AE 정의를 충족하지 않는 사례에는 다음이 포함될 수 있다: 1) 기저 질환과 연관된 임상적으로 유의한 실험실 이상 소견 또는 기타 비정상적인 안전성 평가(기저 질환과 연관됨, 연구원이 판단하기에 참여자의 병태에 대해 예상되는 것보다 더 중증인 경우 제외), 2) 연구 중인 질환/장애 또는 이의 진행, 징후, 또는 증상, 참여자의 병태에 대해 예상되는 것보다 더 중증인 경우를 제외, 3) 의료 또는 수술 절차(예를 들어, 내시경, 중수절제술): 절차를 초래하는 병태가 AE인 경우, 4) 의도하지 않은 의학적 사건이 발생하지 않은 상황(병원에 대한 사회적 및/또는 편의적 입원), 또는 5) 선제성 질환(들)의 예상되는 일상의 변동.

[0544] 상기 정의에 따라 AE가 아닌 경우, 중대한 기준이 충족되더라도 SAE가 될 수 없다(예를 들어, 연구 대상 질환의 징후/증상으로 인한 입원, 질환 진행으로 인한 사망). SAE는 임의의 투여량에서, 임의의 의도하지 않은 의학적 사건으로 정의된다: 1) 사망을 초래함, 2) 생명을 위협함(중대성의 정의에서 용어 "생존을 위협하는"은 참여자가 사건 시점에 사망 위험에 처했던 사건을 지칭함. 이는 가정상 보다 심각했더라면 사망을 초래했을 수 있는 사건을 지칭하지 않음), 3) 입원 또는 기존 입원의 연장을 필요로 함(일반적으로, 입원은 참여자가 의사의 진료실 또는 외래 환경에서 적절하지 않았을 관찰 및/또는 치료를 위해 병원 또는 응급 병동에 수용됨(일반적으로 적어도 밤새 체류하는 것을 포함함). 입원 중에 발생하는 합병증은 AE임. 합병증이 입원을 연장시키거나 다른 심각한 기준을 충족하는 경우, 해당 반응은 심각함. "입원"이 발생했는지 또는 필요한지에 대해 의심이 드는 경우, AE는 중대한 것으로 간주해야 함. PD로 인한 입원, PD에 의해 야기된 사건, 및 베이스라인 대비 악화되지 않은 기존 병태의 선택적 치료는 AE로 간주되지 않음) 4) 지속적인 장애/불능을 초래함(장애라는 용어는 정상적인 생활 기능을 수행하는 개인의 능력에 상당한 지장을 의미함. 이러한 정의는 합병증이 없는 두통, 메스꺼움, 구토, 설사, 인플루엔자, 또는 우발적 외상(예를 들어, 발목 염좌)과 같이, 일상 생활 기능을 방해하거나 예방할 수 있지만 상당한 붕괴를 구성하지 않는 비교적 경미한 의학적 유의성의 경험을 포함하도록 의도되지 않음), 또는 5) 선천성 이상/출생 결함임. 다른 상황에는 다음이 포함될 수 있다: 즉시 생명을 위협하거나 사망 또는 입원을 초래하지 않을 수 있지만, 참여자를 위태롭게 할 수 있거나 상기 정의에 열거된 다른 결과 중 하나를 방지하기 위해 내과적 또는 외과적 개입이 필요할 수 있는 중요한 의학적 사건과 같은 다른 상황에서 SAE 보고가 적절한지 여부를 결정할 때 의학적 또는 과학적 판단을 내려야 한다. 이러한 사건은 일반적으로 중대한 것으로 간주해야 한다. 이러한 사건의 예는 침습성 또는 악성 암, 알레르기성 기관지연축에 대한 입원 또는 약물 의존성, 또는 약물 남용의 발생을 초래하지 않는 혈액질환, 또는 경련에 대한 응급실 또는 가정에서의 집중 치료를 포함한다.

[0545] 연장된 QTc

[0546] CTCAE 2등급 이상의 QTcF(3회 반복 ECG의 평균)의 연장은 AESI로 분류된다. 화합물 A로 치료한 개에서 연장된 QTc가 관찰되었다. 종양학 환자에게 사용되는 일반적인 지지 요법 약물, 예컨대 플루오로퀴놀론, 아졸 항진균제, 및 5-HT3 길항제도 QT 간격 연장을 야기할 수 있다(금지되는 병용 약물은 섹션 6.6.1 참조). 환자는 이러한 치료를 병용할 때 QT 간격 연장의 위험이 있을 수 있다. 일체의 새로운 약물을 시작하기 전과 후에, 그리고 이를 연장시키는 것으로 알려진 동시 약물의 투여량 증량 후, 그리고 구토 및/또는 설사를 나타내는 환자에서 ECG를 획득하는 것이 권장된다.

[0547] 481 ms 이상의 임의의 QTcF 연장에 대해 치료를 보류한다. QW는 프리데리시아 보정을 사용하여 계산되며, 보고된 QTcF는 환자의 연속 ECG로부터의 3개의 값의 평균이다. 추가 관리는 연장 정도에 따라 이루어진다. 다른 침전성 약물의 식별 및 중단, 전해질 이상의 공격적인 보정을 포함하여, QT 연장의 다른 근본 원인을 해결한다. 화합물 A와의 인과 관계는 병용 약물 및 전해질 불균형의 맥락에서 평가되어야 한다.

[0548] 강도 평가

[0549] TEAE의 강도는 NCI CTCAE, 버전 5.0에 따라 결정된다. NCI CTCAE에 열거되지 않은 TEAE는 임상시험 기간 동안 보고된 각 AE 및 SAE의 강도에 따라 평가되고 다음 범주 중 하나에 배정된다: 1) 1등급(경증): 무증상 또는 경미한 증상; 임상 또는 진단 관찰만 해당; 개입이 필요하지 않음, 2) 2등급(중등도): 최소, 국소, 또는 비침습적 개입이 필요함; 연령에 적합한 도구적 일상 활동 제한, 3) 3등급(중증 또는 의학적으로 유의하지만 즉각적으로 생명을 위협하지는 않음): 입원 또는 입원 기간의 연장이 필요한 경우; 불능화하는 단계; 일상 생활의 자기 관리 활동 제한, 4) 4등급(생명을 위협하는 결과): 긴급 개입 필요, 5) 5등급: AE와 관련된 사망. 사건은 SAE의 정의에 기술된 바와 같이 미리 정의된 결과 중 적어도 하나를 충족할 때 중대한 것으로 정의되며, 중증으로 평가될 때는 중대한 것으로 정의되지 않는다.

[0550] 인과 관계 평가

- [0551] 연구 약물과 각 AE/SAE의 각 발생 간의 관계를 평가한다. 관계는 임상적 판단을 사용하여 결정된다. 관계의 "합리적인 가능성"은 인과 관계를 제안하는 사실, 증거, 및/또는 주장이 있으며 관계를 배제할 수 없다는 것을 전달한다. 기저 질환(들), 병용 요법, 및 기타 위험 인자와 같은 대안적인 원인뿐만 아니라, 사건과 시험약 투여의 시간적 관계가 고려되고 조사된다. 각 AE/SAE에 대해, AE/SAE 검토 및 인과관계 평가를 문서화한다. 인과관계 평가는 규제 보고 요건을 결정할 때 사용되는 기준 중 하나이다.
- [0552] 유전학
- [0553] 유전적 변이는 시험약에 대한 시험대상자의 반응, 질병에 대한 감수성, 및 질환의 중증도 및 진행에 영향을 미칠 수 있다. 시험약에 대한 가변 반응은 약물 흡수, 분포, 대사, 및 배설에 영향을 미치는 유전적 결정인자; 약물의 작용 메커니즘; 질환 병인; 및/또는 치료 중인 질환의 분자 아형에 기인할 수 있다. 돌연변이 상태를 위해 조직 샘플을 수집한다. 유전자 연구는 하나 이상의 후보 유전자의 분석 또는 게놈 전체에 걸친 유전자 마커의 분석(적절한 경우)으로 구성될 수 있다. 종양 조직을 돌연변이 상태에 대해 분석한다. 임상 데이터를 더 이해하는 데 도움이 될 수 있다고 가정되는 경우, 추가 분석을 실시할 수 있다. 샘플은 연구 질환 또는 관련 병태를 이해하기 위해 화합물 A 또는 이 계열의 시험약에 대한 반응에 관여하는 유전적 인자에 대한 다중 연구 평가의 일부로서 분석될 수 있다.
- [0554] 이익-위험 평가
- [0555] 표적 외 스크리닝 검정은 125개 초과 분자 표적에 대한 화합물 A의 교차 반응성을 나타내지 않았으며; 따라서, 치료 관련 이상 반응(TRAЕ)은 메커니즘 기반 표적 효과로 인한 것으로 예상된다. 중추 비임상시험 관리 기준 준수, 28일 래트 및 개 독성학 연구에서 식별된 독성의 잠재적 주요 표적 기관은 심장(개에서의 심전도 [ECG] 변화), 눈(래트 한정에서의 축매), 간, 골수, 림프 조직, 수컷 생식계, 및 암컷 생식계였다.
- [0556] 이러한 영향으로부터 환자를 모니터링하고 보호하기 위한 안전 조치가 구현된다. 환자는 전체 연구 기간 동안 정기적인 ECG 평가를 받는다. 간 및 내분비 기능은 일상적으로 그리고 빈번하게 평가된다. QT 연장 또는 간 효소 상승의 사례에 대해 보존제 약물 보유 및 변형 파라미터가 명확하게 개략된다.
- [0557] 임상시험 평가 및 절차
- [0558] 효능 평가
- [0559] 종양 측정을 위해, 모든 질병 부위, 표적 및 비표적 병변을 베이스라인에서 평가한다. 객관적인 질병 상태는 각 평가에서 기록된다. 각 병변을 특성화하기 위해 연구 스크리닝(CT 스캔 또는 MRI)에 사용된 것과 동일한 평가 방법 및 동일한 기술이 각각의 후속 스크리닝 후 평가에서 사용된다. 표 7은 표적 및 비표적 병변에 대한 질환 반응 기준을 보여준다.
- [0560] 연구의 모든 환자는 연구 약물 치료를 개시하기 전 28일 이내에 방사선적으로 기록된 측정 가능한 질환을 가지고 있으며, 이는 다음 특성을 갖는 적어도 하나의 측정 가능한 병변으로 정의된다: 1) 5 mm 이하의 재구성 간격을 갖는 CT 스캔 또는 MRI에 의한 측정 영상 상에서 가장 긴 직경이 10 mm 이상임. 슬라이스 두께가 5 mm 이하인 경우, 가장 긴 직경은 두께의 적어도 2배여야 함, 2) 흉부 X-선에 의한 가장 긴 직경이 20 mm 이하(명확하게 정의되고 통기된 폐에 의해 둘러싸인 경우); 조영제 없이도, CT가 바람직함. 또는 3) CT 스캔에서 단축이 15 mm 이상인 림프절(CT 슬라이스 두께 ≤ 5 mm). 측정 가능한 병변이 단 1개이고 이전에 방사선 조사된 부위에 위치하는 경우, RECIST v1.1에 따라 진행이 나타났어야 한다.
- [0561] 다음은 측정 불가능한 병변으로 간주되고 포획된다: 1) 질량 <10 mm, 2) 단축이 10~14 mm인 림프절, 3) 연수막 질환, 4) 복수, 흉막, 또는 심낭 삼출, 5) 피부 또는 폐의 림프관성 침범, 6) 재현 가능한 영상 기법으로 측정할 수 없는 신체검사에 의해 식별된 복부 종괴 또는 기관비대, 7) 모세포성 골 병변, 및 8) 양성 및 모호한("배제할 수 없음") 소견은 포함해서는 안 됨.
- [0562] 표적 병변 대 비표적 병변
- [0563] 병변은 "표적" 또는 "표적이 아님"을 특징으로 한다. 모든 관련 기관을 대표하는 기관 당 최대 2개의 병변 및 총 5개의 병변까지 모든 측정 가능한 병변은 "표적" 병변으로 식별되고 스크리닝 시 측정되고 기록된다. 표적 병변은 이들의 크기(즉, 가장 긴 직경을 갖는 병변) 및 정확한 반복 측정에 대한 적합성에 기초하여 선택된다. 모든 표적 병변에 대한 직경의 합을 계산하고 베이스라인 직경의 합으로서 기록한다. 표적 병변(또는 질병 부위)으로 분류되지 않은 다른 모든 병변은 "비표적" 병변으로 식별되어야 한다.

- [0564] 스캔 절차
- [0565] 흉부, 복부, 및 임상적으로 필요한 경우, 골반의 조영증강 CT 스캔이 질환 상태의 평가에 선호되지만, 환자가 요오드화 조영제에 대한 알레르기를 앓고 있거나 이를 경험하는 경우 조영증강 MRI를 수행할 수 있다. 양전자 방출 단층촬영(PET) 단독은 본 연구를 위해 수행될 영상화의 일부로서 허용되지 않는다. PET가 수행되는 경우, PET만으로는 위양성이 있을 수 있으므로 환자의 연구 참여 중단이 근거가 되지 않을 것이다. PET 진행은 CT/MRI로 확인해야 한다. 조합된 18F-데옥시글루코오스(FDG) PET-CT 스캔을 수행하는 경우, 해당 검사의 CT 부분은, FDG PET-CT의 일부로서 수행된 CT가 정맥내(IV) 및 경구 조영을 사용하는 진단 CT와 동일한 진단 품질인 것으로 문서화되지 않는 한, 종양 측정을 위한 전용 CT 검사로 대체되어서는 안 된다.
- [0566] CT 스캔 절차
- [0567] CT 스캔은 대체 영상화 또는 파라미터 변화가 기록된 모든 평가에 대해 일관된 스캔 파라미터(스페이싱, 두께, 시야 등)를 사용하여 획득되고 제출된다. 환자가 연구에 참여하는 동안 요오드화 조영제에 대한 과민증을 경험하는 경우, 조영 없이 흉부 CT 스캔을 수행하는 것이 허용 가능하며, 본원에서 언급된 바와 같은 조영 증강 MRI 스캔은 나머지 필요한 해부학적 구조에 대해 수행되어야 한다. 환자에게는 충분한 장 혼탁을 허용하기 위해 검사 전에 경구 조영제(부위 표준 치료에 따라 양성[예를 들어, 바륨 또는 가스트로그라핀] 또는 음성[예를 들어, 물 또는 식염수] 조영제)를 투여해야 한다. 최소 320 mg의 아이오딘/mL의 비이온성 아이오드화 IV 조영제를 사용해야 하며, 조영제 부피는 제품설명서에 따라야 한다. 동일한 농도의 동일한 조영제가 사용된다.
- [0568] MRI 스캔 절차
- [0569] 연구 기간 동안 IV 조영이 의학적으로 금기인 경우, 동적 조영증강 MRI가 복부 및 골반의 CT 스캔에 대한 허용 가능한 대안이다. MRI는 1.5T 또는 3.0T 스캐너를 사용하여 실시해야 한다. 스캐너 자장 강도의 변화는 연구에 참여하는 동안 개별 환자에게 허용되지 않는다(예를 들어, 환자가 3.0T에서 C2 MRI 스캔을 받는 경우, 모든 후속 스캔은 3.0T에서 수행되어야 함). MRI 스캔은 모션 아티팩트를 감소시키고 신호 대 노이즈 비율 및 해상도를 최대화하기 위해 최적화된 파라미터를 사용해야 한다. 병변 식별을 최대화하기 위해 호흡 정지 영상화, 고속 스캔 기술 및 가돌리늄을 사용해야 한다. 복부 및 해당하는 경우 골반 MRI에 추가하여 흉부의 비조영 CT 스캔 또는 디지털 흉부 X-선을 획득해야 한다. 환자는 승인된 세포외 조영제(예를 들어, Magnevist, Dataram, Omniscan)로만 스캐닝을 받아야 한다. 연구 과정 동안 주어진 환자에 대해 조영 전 및 조영 후 획득된 모든 검사에 대해 동일한 장비, 자장 강도, 시퀀스, 스캐닝 파라미터, 위치 결정, 각도, 타이밍, 시야, 및 슬라이스 두께를 이용해야 한다.
- [0570] 질병 반응 평가
- [0571] 질환 평가는 8주마다 수행되고 질환 반응은 8주마다 평가된다. 1상 및 2상에서는 반응을 평가하고, 2상에서는 맹검 방사선 검토를 통해 평가를 확인한다. 부분 또는 완전 반응은 반응이 처음 기록된 날짜로부터 4주 이상 지난 후 반복 종양 영상화 평가에 의해 확인된다. 반응 확인을 위한 종양 영상화는 반응의 첫 번째 징후 후 가장 이른 시점, 4주, 또는 다음 예정된 스캔(즉, 8주 후) 중 임상적으로 필요한 시점에 수행될 수 있다. 임상적으로 안정적인 경우, 진행이 확인될 때까지 참여자를 중단시켜서는 안 된다.

표 7. 표적 및 비표적 병변에 대한 질병 반응 기준

표적 병변의 평가	
완전 반응(CR):	모든 표적 병변의 소멸
부분 반응(PR):	베이스라인 LD 합계를 기준으로, 표적 병변의 LD 합계의 적어도 30% 감소
진행성 질환(PD):	치료 시작 후 기록된 최소 LD 합계 또는 하나 이상의 새로운 병변의 출현을 기준으로, 표적 병변의 LD 합계가 적어도 20% 증가
안정병변(SD):	치료를 시작한 이후 최소 합계 LD를 기준으로, PR에 적합할 만큼 충분히 수축하지도 PD에 적합할 만큼 충분히 증가하지도 않음
비표적 병변의 평가	
CR:	모든 표적 병변의 소멸
비-CR/비-PD:	하나 이상의 비표적 병변(들)의 지속성
PD:	하나 이상의 신규 병변의 출현 및/또는 기존 비표적 병변의 명백한 진행

약어: LD = 가장 긴 직경.

[0572]

[0573]

종양 조직

[0574]

생검을 위해 접근 가능한 병변만이 고립성 표적 병변인 환자는 종양 측정의 평가를 손상시키지 않는 중심부 생검에 순응해야 한다. 환자에게 측정 가능한 병변이 하나만 있는 경우, 생검 표본은 비표적 병변으로부터 획득해야 하며, 병변의 진행이 확인되지 않는 한 병변은 이전 방사선 조사 영역에 있지 않았어야 한다.

[0575]

ctDNA

[0576]

스크리닝 시 및 치료 중에 채취한 샘플을 돌연변이 환경에 대해 분석하고, 순환 종양 DNA(ctDNA) 수준의 변화를 항종양 효과와의 연관성에 대해 평가한다.

[0577]

암 병력 및 유전자형을 포함한 병력

[0578]

완전한 병력은 스크리닝 동안 문서화되고, 제1 화합물 A 투여량의 투여 전에 베이스라인에서 업데이트된다. 병력은 환자의 일차 진단, 진단일, 진단 방법, 및 방사선 요법을 포함한 모든 이전 치료, 및 이러한 치료에 대한 반응을 포함하는 CRC 병력을 포함한다. 환자의 암 병력의 일부로, 임상시험 실시기관은 가능한 경우 등록 전에 획득한 현지 조직학 또는 세포학 보고서를 제출한다. HIV 병력을 문서화해야 한다. 보관 검사로부터의 돌연변이 상태를 문서화해야 한다. 보관 유세포 계측 보고서는 환자의 현지 기관에 요청하고 가능한 경우 수집해야 한다.

[0579]

신체검사

[0580]

전체 신체검사는 스크리닝 동안 및 안전성 추적관찰 방문 시 모든 환자에 대해 수행된다. 종합 신체검사는 전반적인 외관, 머리/귀/눈/코/목구멍, 폐/흉부, 심장, 복부, 림프절, 근골격, 사지, 및 신경학적 검사를 포함한다.

[0581]

심전도

[0582]

모든 ECG는 각각 2분 간격으로 3회 반복 수행된다. 필요한 경우, 프리테리시아 보정(QTcF)을 사용하여 QTc를 계산한다. 3회의 ECG의 평균을 사용하여 QTcF를 계산한다. 환자가 2등급 이상의 QTcF 연장을 경험하는 경우, 임상 화학 샘플(마그네슘, 칼륨, 및 칼슘)을 수득하고, 3등급 이상의 QTcF 연장(3회 반복 ECG의 평균을 기준으로)을 위해, 가능한 한 빨리 하나의 동시 PK 샘플을 수득하고, 시험약 마지막 투여 시간을 기록한다.

[0583]

구토 또는 설사를 겪고 있는 환자는 전해질을 확인하고 더 빈번한 ECG를 받는 것이 권장된다. ECG는 새로운 약물을 시작하기 전과 후에, 그리고 SMART를 연장시키는 것으로 알려진 동시 약물의 투여량 증가 후에 획득해야 한다.

[0584]

수집된 모든 ECG는 실시간 치료 결정을 가능하게 하기 위해 초기에 현지에서 관독되어야 한다.

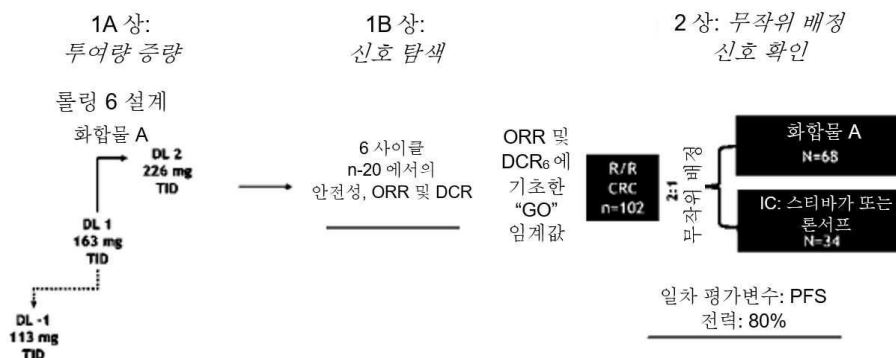
[0585]

AE 및 SAE 정보 수집 기간 및 빈도

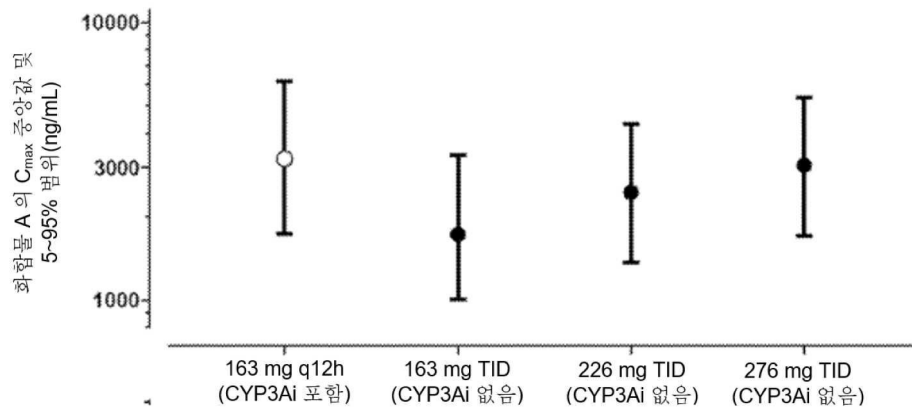
- [0586] SAE를 포함하는 모든 AE는, 시험대상자 동의 시점부터 마지막 화합물 A 투여 후 30일차의 안전성 추적관찰 방문까지 수집된다. 화합물 A의 시작 전에 시작되지만, 시험대상자 동의를 받은 후에 시작되는 의학적 사건을 기록한다.
- [0587] 모든 SAE를 기록하고 보고한다. 시험대상자가 임상시험에서 퇴원한 후 언제든지 시험약 또는 임상시험 참여와 관련된 사망을 포함한 모든 SAE가 보고된다.
- [0588] 화합물 A의 약동학
- [0589] 화합물 A(PK)의 혈장 농도를 측정하기 위해 혈액 샘플을 수집한다. 혈액 샘플을 원심분리하여 혈장을 제조한다. 화합물 A 농도의 분석을 위해 수집된 샘플은 또한 연구 동안 또는 연구 후에 발생하는 우려와 관련된 안전성 또는 효능 측면을 평가하는 데 사용될 수 있다.
- [0590] 생존 추적관찰
- [0591] 모든 환자는 생존 추적관찰 전화를 받는다: 이는 안전성 추적관찰 방문 후 11개월 동안 매월 발생하며, 그 후 빈도는 3개월마다로 변경될 것이다. 추적관찰 날짜를 기록한다. 환자 상태는 환자가 추적관찰에 실패하거나, 동의를 철회하거나, 사망할 때까지 수집된다. 사망일을 기록한다. 또한, 환자가 연구 치료 종료 후에 시작한 임의의 새로운 암 요법을 기록한다.
- [0592] 연구 종료
- [0593] 환자의 연구 참여 종료 시, 연구 종료 날짜와 사유를 기록한다.
- [0594] 평가물
- [0595] 본 개시의 하나 이상의 구현예의 세부 사항은 상기 첨부된 설명에 제시되어 있다. 본원에 기술된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 개시의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 이제 바람직한 방법 및 물질이 기술된다. 본 개시의 다른 특징, 목적 및 장점은 본 명세서 및 청구범위로부터 명백해질 것이다. 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서, 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수의 지시 대상을 포함한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시가 속하는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 인용된 모든 특허 및 간행물은 참조로서 통합된다.
- [0596] 전술한 설명은 단지 예시의 목적을 위해 제시되었으며, 이는 본 개시를 해당 개시된 정확한 형태로 제한하고자 하는 것이 아니고, 본 개시는 본원에 첨부된 청구범위에 의해 제한된다.

도면

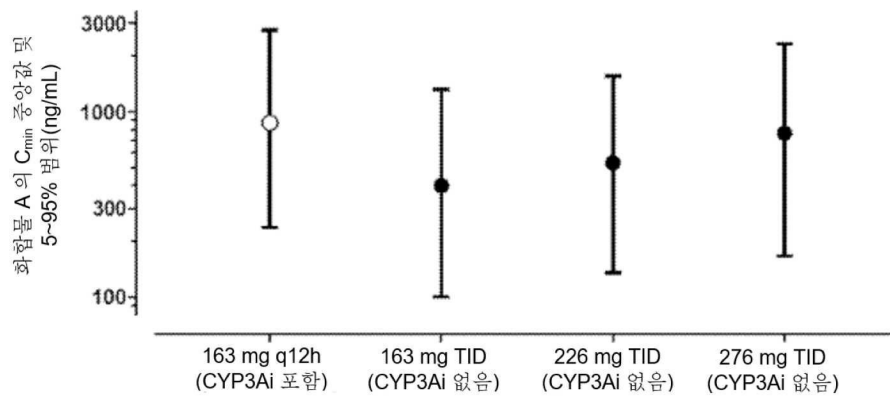
도면1



도면2a



도면2b



도면2c

