(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0167654
(43) 공개일자 2024년11월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/517 (2006.01) *A61K 31/553* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/517 (2013.01)
A61K 31/553 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7032867
(22) 출원일자(국제) 2023년04월04일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년10월02일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/017455
(87) 국제공개번호 WO 2023/196329
국제공개일자 2023년10월12일
(30) 우선권주장
63/328,149 2022년04월06일 미국(US)

(71) 출원인
제넨테크, 인크.
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
(72) 발명자
머챈트, 마크 앤드류
미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내
슈츠만, 제니퍼 리
미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장덕순, 이귀동

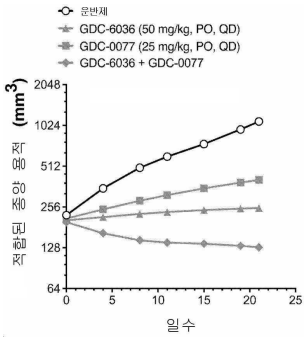
전체 청구항 수 : 총 50 항

(54) 발명의 명칭 **암의 치료를 위한 GDC-6036 및 GDC-0077을 포함하는 병용 요법**

(57) 요 약

$KRas^{G12C}$ 억제제(예: GDC-6036) 및 PI3K-억제제(예: 이나볼리십)를 포함하는 병용 요법 및 이러한 병용 요법을 이용하는 방법이 본원에 제공된다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 9/0053 (2013.01)
A61K 9/20 (2013.01)
A61K 9/48 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61K 2300/00 (2023.05)

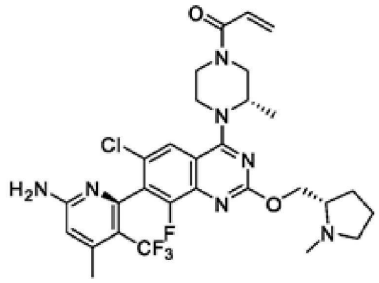
(72) 발명자
시, 젠
미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내
송, 춘얀
미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내
다리아, 니케쉬 비제이
미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내
주, 스테파니 로이어
미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

명 세 서

청구범위

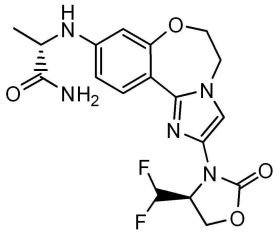
청구항 1

(a) GDC-6036



또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및

(b) 이나볼리십



또는 이의 약학적으로 허용되는 염

을 포함하는 병용 요법.

청구항 2

제1항에 있어서, GDC-6036은 이의 아디페이트 염인 병용 요법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 1회 이상의 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 것인 병용 요법.

청구항 4

제3항에 있어서,

GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법의 1-21일 차에 QD로 투여되고,

GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 정제 또는 캡슐로 경구 투여되는 것인 병용 요법.

청구항 5

제3항에 있어서,

GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 1회 이상의 28일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되고,

GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 정제 또는 캡슐로 경구 투여되는 것인 병용 요법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 50 mg 내지 500 mg의 양으로 투여되는 것인 병용 요법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg 또는 800 mg의 양으로 투여되는 것인 병용 요법.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 100 mg, 200 mg 또는 400 mg의 양으로 투여되는 것인 병용 요법.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 200 mg의 양으로 투여되는 것인 병용 요법.

청구항 10

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 400 mg의 양으로 투여되는 것인 병용 요법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 이나볼리십 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 1회 이상의 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 것인 병용 요법.

청구항 12

제11항에 있어서, 이나볼리십 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법의 1-21일 차에 QD로 투여되는 것인 병용 요법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 이나볼리십 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 1회 이상의 28일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 것인 병용 요법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 투약 요법은 GDC-6036 및 이나볼리십 중 하나 또는 둘 모두가 투여되지 않는 휴지기를 포함하는 것인 병용 요법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 이나볼리십은 약 3, 6, 또는 9 mg의 양으로 투여되는 것인 병용 요법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 이나볼리십은 6 mg의 양으로 투여되는 것인 병용 요법.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 이나볼리십은 9 mg의 양으로 투여되는 것인 병용 요법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, $KRas^{G12C}$ 돌연변이를 포함하는 폐암의 치료에 이용하기 위한 병용

요법.

청구항 19

제18항에 있어서, 폐암은 비소세포 폐 암종(NSCLC)인 병용 요법.

청구항 20

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, $KRas^{G12C}$ 돌연변이를 포함하는 결장직장암(CRC)의 치료에 이용하기 위한 병용 요법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 투여 전에 KRasG12C 돌연변이의 존재에 대한 평가를 받는 것인 병용 요법.

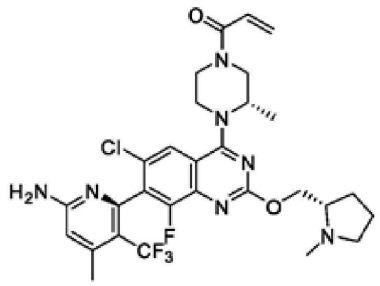
청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 전에 돌연변이 PIK3CA의 존재에 대한 평가가 수행되지 않는 것인 병용 요법.

청구항 23

$KRas^{G12C}$ 돌연변이에 의해 매개되는 폐암을 앓고 있는 환자에서 이러한 폐암을 치료하는 방법으로서,

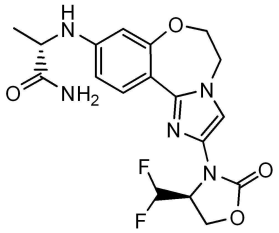
(a) 1회 이상의 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 GDC-6036



,

또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및

(b) 1회 이상의 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 이나볼리십



또는 이의 약학적으로 허용되는 염

을 포함하는 효과량의 병용 요법을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 폐암은 NSCLC인 방법.

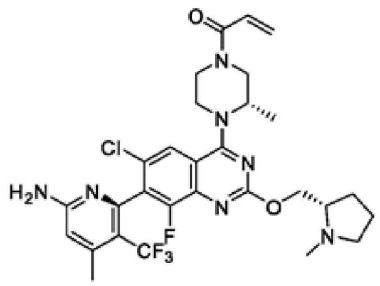
청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 폐암은 선암종, 편평세포 폐 암종 또는 대세포 폐 암종인 방법.

청구항 26

KRasG12C 돌연변이를 포함하는 고형 종양을 앓고 있는 환자에서 이러한 암을 치료하는 방법으로서,

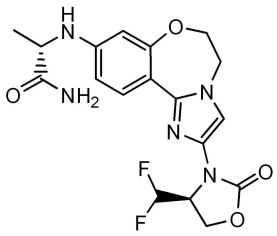
(a) 1회 이상의 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 GDC-6036



,

또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및

(b) 1회 이상의 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 이나볼리십



또는 이의 약학적으로 허용되는 염

을 포함하는 효과량의 병용 요법을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 고형 종양은 결장직장암(CRC)인 방법.

청구항 28

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) 암으로 진단될 것이 의심되는 환자로부터 채취한 샘플에서 KRasG12C 돌연변이의 부재 또는 존재를 결정하는 단계, 및

(b) 효과량의 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 이나볼리십을 포함하는 본원에 기술된 바와 같은 병용 요법을 환자에게 투여하는 단계

를 추가로 포함하는 방법.

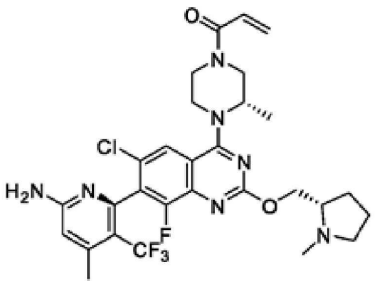
청구항 29

KRasG12C 돌연변이를 포함하는 조직 무관(tissue agnostic) 암을 앓는 환자에서 이러한 암을 치료하는 방법으로서,

(i) 암으로 진단될 것이 의심되는 환자로부터 채취한 샘플에서 KRasG12C 돌연변이의 부재 또는 존재를 결정하는 단계, 및

(ii) 환자 샘플이 KRasG12C 돌연변이를 포함하는 경우,

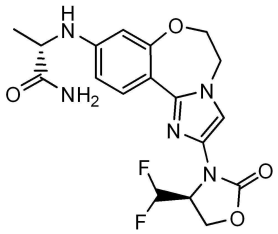
(a) 1회 이상의 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 GDC-6036



,

또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및

(b) 1회 이상의 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 이나볼리십



또는 이의 약학적으로 허용되는 염

을 포함하는 효과량의 병용 요법을 투여하는 단계

를 포함하는, 효과량의 병용 요법을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 30

제23항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 투약 요법은 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 것인 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 투약 요법은 GDC-6036 및 이나볼리십 중 하나 또는 둘 모두가 투여되지 않는 휴지기를 포함하는 것인 방법.

청구항 32

제23항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 투약 요법은 1회 이상의 28일 주기를 포함하는 것인 방법.

청구항 33

제23항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, GDC-6036은 이의 아디페이트 염인 병용 요법.

청구항 34

제23항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 정제 또는 캡슐로 경구 투여되는 것인 방법.

청구항 35

제23항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 50 mg 내지 500 mg의 양으로 투여되는 것인 방법.

청구항 36

제23항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg 또는 800 mg의 양으로 투여되는 것인 방법.

청구항 37

제23항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 100 mg, 200 mg 또는 400 mg의 양으로 투여되는 것인 방법.

청구항 38

제23항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 200 mg의 양으로 투여되는 것인 방법.

청구항 39

제23항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 400 mg의 양으로 투여되는 것인 방법.

청구항 40

제23항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 이나볼리십은 약 3 mg, 6 mg, 또는 9 mg의 양으로 투여되는 것인 방법.

청구항 41

제23항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 이나볼리십은 6 mg의 양으로 투여되는 것인 방법.

청구항 42

제23항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 이나볼리십은 9 mg의 양으로 투여되는 것인 방법.

청구항 43

제23항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 투여 전에 돌연변이 PIK3CA의 존재에 대한 평가를 받지 않는 것인 방법.

청구항 44

본원에 기술된 바와 같은 폐암, CRC 또는 췌장암의 치료를 위한 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 이나볼리십 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 병용 요법의 용도.

청구항 45

제44항에 있어서,

암은 폐암 또는 CRC이고,

(i) 1회 이상의 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 QD로 투여하는 것, 및

(ii) 1회 이상의 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 이나볼리십을 QD로 투여하는 것

을 포함하는 투약 요법을 추가로 포함하는 것인 용도.

청구항 46

폐암, CRC 또는 췌장암 치료용 약제의 제조를 위한 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 이나볼리십 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 병용 요법의 용도.

청구항 47

제46항에 있어서,

암은 폐암 또는 CRC이고,

(i) 1회 이상의 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 QD로 투여하는 것, 및

(ii) 1회 이상의 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 이나볼리십을 QD로 투여하는 것

을 포함하는 투약 요법을 추가로 포함하는 것인 용도.

청구항 48

제46항에 있어서,

암은 CRC이고,

(i) 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 QD로 투여하는 것, 및

(ii) 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 이나볼리십을 투여하는 것

을 포함하는 투약 요법을 추가로 포함하는 것인 용도.

청구항 49

제44항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 투약 요법은 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 것인 용도.

청구항 50

제44항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 투약 요법은 1회 이상의 28일 주기를 포함하는 것인 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2022년 4월 6일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 63/328149의 우선권을 주장하며, 이 출원은 그 전체 내용이 모든 목적을 위해 본원에 포함된다.

[0003] **발명의 분야**

[0004] $KRas^{G12C}$ 억제제(예: GDC-6036) 및 PI3K 억제제(GDC-0077, 이나볼리십)를 포함하는 병용 요법 및 이러한 병용 요법을 이용하는 방법이 본원에 제공된다.

배 경 기 술

[0005] **배경**

[0006] Kirsten 쥐 육종 바이러스성 종양유전자 상동체(KRAS)는 세포 증식, 분화 및 생존을 조절하기 위해 세포외 성장 인자 신호를 전달하는 단백질의 세포내 네트워크인 RAS/MAPK 신호전달 경로의 핵심 구성요소이다. KRAS의 돌연변이는 고형 종양에서 흔히 발견되고 종양형성 및 공격적인 종양 성장과 관련된 글리신 12(G12), 글리신 13 및 글루타민 61을 포함한 여러 아미노산에 변화를 가져올 수 있다. G12에서 시스테인(G12C)으로의 변화를 초래하는 발암성 KRAS 돌연변이는 비소세포 폐암(NSCLC)(~12%), 결장직장암(CRC)(~4%) 및 기타 종양 유형(≤ 4%)에서 흔히 발생한다.

[0007] 예를 들어 폐암(예: NSCLC), CRC 및 췌장암을 포함하여 $KRas^{G12C}$ 돌연변이를 보유하는 진행 단계 종양(이하 $KRas^{G12C}$ 양성 종양으로 지칭함)은 난치성이고 예후가 좋지 않다. 진행 단계 $KRas^{G12C}$ 양성 암 환자는 특정 화학요법 및 표적 요법으로부터 제한된 혜택을 얻을 수 있으므로 효과적인 치료 옵션이 제한될 수 있다.

[0008] 포스파티딜이노시톨 3-키나아제(PI3K)는 성장 인자 수용체 및 인테그린에 의한 활성화 시 세포 증식, 생존 및 이동을 조절하는 지질 키나아제이다. PI3K는 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트(PIP_2)의 인산화를 촉매하여, AKT 및 AKT/mTOR 경로의 기타 구성요소의 인산화에 관여하는 두 번째 전령인 포스파티딜이노시톨-3,4,5-트리포스페이트(PIP_3)를 생성한다. 유방암 중 최대 70%는 PI3K/AKT/mTOR 경로의 분자 이상 형태를 나타낸다. PI3K의 p110α 아단위를 인코딩하는 *PIK3CA* 의 활성화 돌연변이는 유방암 및 악성 고형 종양에서 매우 널리 퍼져 있다.

[0009] PI3Kα 억제제는 호르몬 수용체(HR) 양성, HER2 음성, PIK3CA 돌연변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 유방암 환자의 치료를 위해 승인되었거나 임상 개발 중에 있지만, $KRas^{G12C}$ 돌연변이가 있는 폐암, 결장직장암, 췌장암 등과 같은 암을 치료하는 데 효과적인 요법과 병용 요법에 대한 필요성은 여전히 남아 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] **요약**

[0011] 당해 분야의 이런 저런 문제에 대한 해결책이 본원에 제공된다.

[0012] 한 양상에서 본원에는 본원에 기술된 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 이나볼리십 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 병용 요법이 제공된다.

[0013] 다른 양상에서 $KRas^{G12C}$ 돌연변이에 의해 매개되는 폐암을 앓는 환자에서 이러한 폐암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 이 방법은 1회 이상의 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 효과량의 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 QD로 투여하고 1회 이상의 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 효과량의 이나볼리십 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 QD로 투여하는 것을 포함하는 효과량의 병용 요법을 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 투약 요법은 21일 또는 28일을 포함한다.

[0014] 또 다른 양상에서 $KRas^{G12C}$ 돌연변이에 의해 매개되는 폐암을 앓는 환자에서 이러한 폐암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 이 방법은 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 본원에 기술된 바와 같은 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 본원에 기술된 바와 같은 이나볼리십 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 효과량의 병용 요법을 투여하는 단계를 포함한다.

[0015] 또 다른 양상에서 $KRas^{G12C}$ 돌연변이에 의해 매개되는 고형 종양을 앓는 환자에서 이러한 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 이 방법은 본원에 기술된 바와 같은 1회 이상의 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 본원에 기술된 바와 같은 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 본원에 기술된 바와 같은 1회 이상의 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 본원에 기술된 바와 같은 이나볼리십 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 효과량의 병용 요법을 투여하는 단계를 포함한다.

[0016] 또 다른 양상에서 $KRas^{G12C}$ 돌연변이를 포함하는 조직 무관(tissue agnostic) 암을 앓는 환자에서 이러한 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 이 방법은 다음 단계를 포함한다: (i) 암으로 진단될 것이 의심되는 환자로부터 채취한 샘플에서 KRasG12C 돌연변이의 부재 또는 존재를 결정하는 단계; 및 (ii) 환자 샘플이 KRasG12C 돌연변이를 포함하는 경우, (a) 본원에 기술된 바와 같은 1회 이상의 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및 (b) 본원에 기술된 바와 같은 1회 이상의 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 이나볼리십 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 효과량의 병용 요법을 투여하는 단계.

[0017] 또 다른 양상에서 본원에 기술된 바와 같은 폐암, CRC 또는 췌장암의 치료를 위한 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 이나볼리십 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 병용 요법의 용도가 본원에 제공된다.

[0018] 또 다른 양상에서 폐암, CRC 또는 췌장암 치료용 약제의 제조를 위한 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 이나볼리십 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 병용 요법의 용도가 본원에 제공된다.

[0019] 본원에 기술된 방법 및 용도의 실시형태에서, 이나볼리십(GDC-0077)의 투여는 하나 이상의 PI3KCA 돌연변이의 존재에 대한 사전검사 또는 평가를 요구하지 않는다.

도면의 간단한 설명

[0020] **도면의 간단한 설명**

도 1은 GDC-6036 단독, GDC-0077 단독, 또는 GDC-6036과 이나볼리십의 조합을 이용한 치료의 적합된 종양 용적

을 도시한다. NCI-H2122는 KRAS-G12C 억제에 대한 민감도가 낮다; 최대 효과는 정체이다. GDC-6036 단독: TGI=93%; GDC-0077 단독: TGI=74%; 조합: TGI=113%.

도 2는 GDC-6036 단독, GDC-0077 단독, 또는 GDC-6036과 이나볼리십의 조합 투여에 대한 체중 변화를 도시한다. 모든 치료는 내약성이 양호하였다.

도 3a - 도 3h는 다양한 NSCLC KRas G12C 돌연변이 세포주에 대한 GDC-6036+GDC-0077의 조합의 상승작용 플롯을 도시한다. (도 3a = H23 P; 도 3b = YSE410; 도 3c = H1792; 도 3d = H2122; 도 3e = HOP62; 도 3f = H2030; 도 3g = HCC4017; 도 3h = HCC4019).

도 4는 CR5048 CRC 이종이식 모델에서 GDC-6036 단독, GDC-0077 단독, 또는 GDC-6036과 이나볼리십의 조합을 이용한 치료의 적합된 종양 용적을 도시한다.

도 5a - 도 5c는 다양한 CRC KRas G12C 돌연변이 세포주에 대한 GDC-6036+GDC-0077 조합의 상승작용 플롯을 도시한다. (도 5a = SW1463; 도 5b = SW837; 도 5c = HCC1263).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] **상세한 설명**

[0022] **정의**

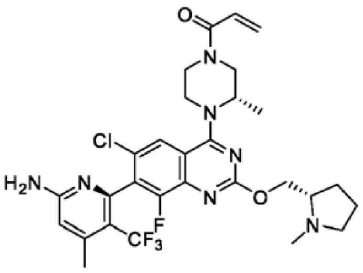
[0023] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 이용된 모든 기술 용어와 과학 용어는 본원 발명이 속하는 분야의 통상의 기술자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 예를 들어, Singleton et al., DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY 2nd ed., J. Wiley & Sons (New York, NY 1994); Sambrook et al., MOLECULAR CLONING, A LABORATORY MANUAL, Cold Springs Harbor Press (Cold Springs Harbor, NY 1989)를 참조한다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 등가인 임의의 방법, 장치 및 재료가 본원 발명의 실시에 이용될 수 있다.

[0024] 다음 정의는 본 명세서에서 빈번하게 이용되는 특정 용어의 이해를 돕기 위해 제공되며, 본원 발명의 범위를 제한하려는 의도는 아니다. 본원에 언급된 모든 참고문헌은 그 전체가 참고로 포함된다.

[0025] 본원에 이용된 바와 같이, 달리 명시하지 않는 한, 조성물 또는 약형의 성분의 용량, 양 또는 중량 백분율을 언급할 때 용어 "약" 및 "대략"은 특정 용량, 양 또는 중량 백분율로부터 얻은 것과 동등한 약리학적 효과를 제공하는 것으로 당업자에 의해 인정된 용량, 양 또는 중량 백분율을 의미한다. 등가 용량, 양 또는 중량 백분율은 지정된 용량, 양 또는 중량 퍼센트의 30%, 20%, 15%, 10%, 5%, 1% 또는 그 미만일 수 있다.

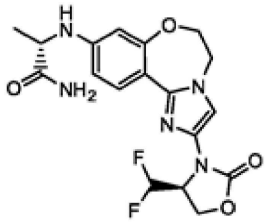
[0026] "$KRas^{G12C}$ 억제제"는 잔기 12에 상응하는 위치에 Gly에서 Cys로의 돌연변이를 포함하는 돌연변이 KRas 단백질에 특이적으로 결합하는 공유 억제제를 의미한다.

[0027] "GDC-6036"은 다음 구조를 갖는 화합물을 의미하고:

[0028] 

[0029] 화학명이 1-((*S*)-4-((*R*)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온이다. 한 실시형태에서, GDC-6036은 아디페이트 염이다.

[0030] 이나볼리십(CAS 등록 번호 2060571-02-8, Genentech, Inc., US 9650393; (*S*)-2-((2-((*S*)-4-(디플루오로메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-5,6-디히드로벤조[*f*]이미다조[1,2-*d*][1,4]옥사제핀-9-일)아미노)프로판아미드로 명명됨)는 다음 구조를 갖는 화합물을 의미하고:

[0031] 
.

[0032] 화학명이 (2S)-2-[[2-[(4S)-4-(디플루오로메틸)-2-옥소-3-옥사졸리디닐]-5,6-디히드로이미다조[1,2-d][1,4]벤족사제핀-9-일]아미노]프로판아미드이다. 이나볼리십은 GDC-0077, RG6114 또는 RO7113755로도 알려져 있다.

[0033] 이나볼리십은 경구적으로 생물학적으로 이용 가능한 강력한 임상 단계의 클래스 I PI3K 알파 동종형(PI3Kα)의 선택적 억제제로, 다른 클래스 I PI3K 베타, 델타 및 감마 동종형에 대한 생화학적 억제 효과가 > 300배 낮고 야생형(WT) PI3K 세포에 비해 돌연변이 PI3K를 보유한 종양 세포에서 효능이 증가한다(Braun, M. et al "Discovery of GDC-0077: A highly selective inhibitor of PI3K-alpha that induces degradation of mutant-p110 alpha protein" *Abstracts of Papers, 254th ACS National Meeting & Exposition, Washington, DC, USA, August 20-24, 2017,* MEDI-22; Garland, K. et al "Discovery of novel class of alpha selective PI3K inhibitors" *Abstracts of Papers, 254th ACS National Meeting & Exposition, Washington, DC, USA, August 20-24, 2017,* MEDI-103; Hong, R. et al "GDC-0077 is a selective PI3K alpha inhibitor that demonstrates robust efficacy in PIK3CA mutant breast cancer models as a single agent and in combination with standard of care therapies" *2017 San Antonio Breast Cancer Symposium*, Dec. 5-9 2017, San Antonio, TX, Abstract Publication Number: PD4-14; Edgar, K. et al "Preclinical characterization of GDC-0077, a specific PI3K alpha inhibitor in early clinical development" *Cancer Research* 77(13 Supplement): Abstract 156 - July 2017).

[0034] GDC-0077은 PI3K의 ATP 결합 부위에 결합하여, 막-결합된 4,5-포스파티딜이노시톨 비스인산염(PIP_2)의 3,4,5-포스파티딜이노시톨 삼인산염(PIP_3)으로의 인산화를 억제함으로써 활성을 나타낸다. PIP_2에서 PIP_3으로의 인산화를 억제하면 AKT 및 pS6의 하류 활성화가 감소하여 세포 증식, 대사 및 혈관형성이 감소된다. 비임상 연구에서는 GDC-0077이 돌연변이 p110 알파를 특이적으로 분해하고, *PIK3CA* 돌연변이 유방암 세포주의 증식을 억제하고 아폽토시스를 유도하며, *PIK3CA* 돌연변이가 있는 인간 유방 이종이식 모델에서 종양 성장을 억제하고, 단백질 키나아제 B의 인산화된 형태(pAKT), 트레오닌 246에서 인산화된 PRAS40(pPRAS40) 및 세린 235/236에서 인산화된 S6RP(pS6RP)를 포함한 하류 PI3K 경로 마커를 감소시키는 것으로 나타났다.

[0035] "약학적으로 허용되는"이라는 용어는 예를 들면 인간과 같은 동물에게 적절하게 투여될 때 유해한 반응, 알레르기 반응 또는 기타 부적절한 반응을 일으키지 않는 분자 실체 및 조성물을 의미한다.

[0036] 본원 발명의 화합물은 약학적으로 허용되는 염과 같은 염의 형태일 수 있다. "약학적으로 허용되는 염"에는 산과 염기 부가염이 모두 포함된다. "약학적으로 허용되는 산 부가염"은 유리 염기의 생물학적 유효성과 특성을 유지하고 생물학적으로 바람직하지 않거나 달리 바람직하지 않은 경우가 아닌, 무기산 예컨대 염화수소산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 탄산, 인산 등, 그리고 지방족, 지환족, 방향족, 방향지방족, 헤테로고리형, 카르복실산 및 술폰산 부류의 유기산 예컨대 포름산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 글루콘산, 유산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 주석산, 구연산, 아스파르트산, 아스코르브산, 글루타민산, 안트라닐산, 벤조산, 신남산, 만델산, 엠본산, 페닐아세트산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 등에서 선택될 수 있는 유기산으로 형성된 염을 의미한다. 한 실시형태에서, 염은 아디프산으로 형성된다.

[0037] "약학적으로 허용되는 염기 부가염"이라는 용어에는 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등과 같은 무기 염기로부터 유래된 염이 포함된다. 특정 염기 부가염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염이다. 약학적으로 허용되는 유기 비독성 염기로부터 유래된 염에는 일차, 이차 및 삼차 아민의 염, 자연 발생 치환 아민을 포함한 치환 아민, 고리형 아민 및 염기성 이온 교환 수지(예: 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 2-디에틸아미노에탄올, 트로메타민, 디시클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 히드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등이 포함된다. 특정 유기 비독성 염기에는 이소프로필아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 트로메타민,

디시클로헥실아민, 콜린 및 카페인이 포함된다.

[0038] 일부 실시형태에서, 염은 염산염, 브롬화수소산염, 트리플루오로아세트산염, 황산염, 인산염, 아세트산염, 푸마르산염, 말레산염, 주석산염, 유산염, 구연산염, 피루브산염, 숙신산염, 옥살산염, 메탄술폰산염, p-톨루엔술폰산염, 중황산염, 벤젠술폰산염, 에탄술폰산염, 말론산염, 크시나포에이트, 아스코르브산염, 올레산염, 니코틴산염, 사카리네이트, 아디페이트, 포름산염, 글리콜산염, 팔미트산염, L-유산염, D-유산염, 아스파르트산염, 말산염, L-주석산염, D-주석산염, 스테아르산염, 푸로에이트(예: 2-푸로에이트 또는 3-푸로에이트), 나파디실레이트(나프탈렌-1,5-디술폰산염 또는 나프탈렌-1-(술폰산)-5-술폰산염), 에디실레이트(에탄-1,2-디술폰산염 또는 에탄-1-(술폰산)-2-술폰산염), 이소티오네이트(2-히드록시에틸술폰산염), 2-메시틸렌술폰산염, 2-나프탈렌술폰산염, 2,5-디클로로벤젠술폰산염, D-만델레이트, L-만델레이트, 신나메이트, 벤조산염, 아디페이트, 에실레이트, 말론산염, 메시틸레이트(2-메시틸렌술폰산염), 나프실레이트(2-나프탈렌술폰산염), 캄실레이트(캄포르-10-술폰산염, 예를 들면 (1S)-(+)-10-캄포르술폰산염), 글루타민산염, 글루타르산염, 마뇨산염(2-(벤조일아미노)아세테이트), 오로테이트, 자일레이트(p-자일렌-2-술폰산염) 및 팜산(2,2'-디히드록시-1,1'-디나프틸메탄-3,3'-디카르복실레이트)이다.

[0039] "억제" 및 "감소"라는 용어 또는 이러한 용어의 변형에는 원하는 결과를 달성하기 위한 측정 가능한 감소 또는 완전한 억제가 포함된다. 예를 들어, 정상에 비해 활성의 약, 최대 약, 또는 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과, 또는 그 안에서 도출 가능한 모든 범위의 감소가 있을 수 있다.

[0040] "암"이라는 용어는 신체 일부에서 비정상 세포의 조절되지 않는 분열로 인해 발생하는 질병을 의미한다. 한 실시형태에서, 암은 폐암이다. 다른 실시형태에서, 암은 비소세포 폐암(NSCLC)이다. 또 다른 실시형태에서, 암은 고형 종양이다. 또 다른 실시형태에서, 암은 결장직장암(예를 들면 전이성 CRC), 유방암 또는 췌장암이다. 본원에 이용된 "암"은 $KRas^{G12C}$ 돌연변이를 갖는 것을 특징으로 하는 암을 의미한다.

[0041] 본원에 이용된 "치료하는"은 효과량의 치료제(예를 들면, GDC-6036 또는 이나볼리십) 또는 치료제(예를 들면, GDC-6036 또는 이나볼리십)의 조합을 이용한 치료를 포함한다. 한 실시형태에서, 치료는 효과량의 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 이나볼리십을 이용한 치료를 의미한다. 치료는 일선 치료(예를 들면, 환자가 이전에 치료받지 않았거나 이전 전신 요법을 받지 않았을 수 있음)이거나 이선 또는 그 후의 치료일 수 있다. 예를 들어, 암 세포의 증식 감소(또는 파괴), 질병으로 인한 증상 감소, 질병으로 고통받는 사람들의 삶의 질 향상, 질병 치료에 필요한 다른 약물의 용량 감소 및/또는 환자의 생존 연장을 포함하지만 이들에 국한되지 않는, 본원에 기재된 암과 관련된 하나 이상의 증상이 완화되거나 제거되면 환자는 성공적으로 "치료"된 것이다.

[0042] 질병의 "진행 지연"이라는 용어는 본원에 기재된 암의 발달을 지연, 방해, 둔화, 지체, 안정화 및/또는 연기하는 것을 의미한다. 이러한 지연은 본원에 기재된 암의 병력 및/또는 치료받는 환자에 따라 다양한 시간 길이일 수 있다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 충분하거나 상당한 지연은 실제로 환자에서 암이 발병하지 않는다는 점에서 예방을 포함할 수 있다.

[0043] 본원에서, "효과량"은 치료 결과를 달성하는 본원에 기술된 치료제(예를 들면, GDC-6036 및/또는 이나볼리십)의 양을 의미한다. 일부 예에서, 치료제 또는 치료제 조합의 효과량은 본원에 제공된 바와 같은 임상적 종료점을 달성하는 작용제 또는 작용제 조합의 양이다. 한 실시형태에서, 효과량은 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양 및 이나볼리십의 양을 지칭한다. 본원에서 효과량은 환자의 질병 상태, 연령, 성별, 체중, 그리고 환자에서 원하는 반응을 이끌어내는 작용제의 능력과 같은 요인에 따라 달라질 수 있다. 효과량은 또한 치료의 독성 또는 유해한 효과보다 치료적으로 유익한 효과가 더 큰 양이다. 일부 실시형태에서, 약물의 효과량은 암 세포의 수를 감소시키는; 종양 크기를 감소시키는; 주변 장기로의 암 세포 침윤을 억제(즉, 둔화 또는 중지)하는; 종양 전이를 억제(즉, 둔화 또는 중지)하는; 종양 성장을 억제(즉, 둔화 또는 중지)하는; 및/또는 질병과 관련된 증상 중 하나 이상을 완화하는 효과를 가질 수 있다. 효과량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 본원에 기술된 약물, 화합물, 약학 조성물 또는 병용 요법의 효과량은 직접적으로 또는 간접적으로 치료적 처치를 달성하기에 충분한 양일 수 있다.

[0044] "객관적 반응률" 또는 "ORR"은 RECIST v1.1에 따라 조사자가 결정한 대로 ≥ 4주의 간격을 두고 2회 연속으로 완전 반응 또는 부분 반응이 확인된 환자의 비율을 나타낸다.

[0045] "반응 기간" 또는 "DOR"은 문서화된 객관적 반응의 최초 발생부터 RECIST v1.1에 따라 조사자가 결정한 질병 진

행 또는 모든 원인으로 인한 사망(어느 쪽이든 먼저 발생하는 것)까지의 시간을 나타낸다.

[0046] "진행 없는 생존" 또는 "PFS"는 등록부터 RECIST v1.1을 이용하여 조사가 결정한 질병 진행의 처음 기록된 발생 또는 모든 원인으로 인한 사망(어느 쪽이든 먼저 발생하는 것)의 날짜까지의 시간을 의미한다.

[0047] 본원에 이용된 "완전 반응" 및 "CR"은 모든 표적 병변의 소멸 및 (해당되는 경우) 종양 마커 수준의 정상화를 의미한다.

[0048] 본원에 이용된 "부분 반응" 및 "PR"은 하나 이상의 비표적 병변의 지속성 및/또는 (해당되는 경우) 종양 마커 수준이 정상 한계를 초과하여 유지되는 것을 의미한다. PR은 또한 CR이 없고 새로운 병변이 없으며 비표적 병변의 명백한 진행이 없는 상태에서 표적 병변의 직경 합계의 ≥ 30% 감소를 의미할 수 있다.

[0049] "투여 기간" 또는 "주기"는 본원에 기술된 하나 이상의 작용제(예를 들면 GDC-6036 및 이나볼리십)의 투여를 포함하는 기간 및 본원에 기술된 하나 이상의 작용제의 투여를 포함하지 않는 선택적인 기간을 의미한다. 예를 들어, 주기는 총 21일일 수 있으며 주기의 각 날짜에 본원에 기술된 하나 이상의 작용제(예: GDC-6036 및 이나볼리십)의 투여를 포함할 수 있다. 다른 예에서, 주기는 전체 길이가 28일일 수 있으며 21일 동안 본원에 기술된 하나 이상의 작용제(예: GDC-6036 및 이나볼리십)의 투여 및 7일의 휴지기를 포함할 수 있다. "휴지기"는 본원에 기술된 작용제(즉, GDC-6036 및 이나볼리십) 중 적어도 하나가 투여되지 않는 기간을 의미한다. 한 실시형태에서, 휴지기는 본원에 기술된 작용제(즉, GDC-6036 및 이나볼리십) 중 어느 것도 투여되지 않는 기간을 의미한다. 본원에 제공된 휴지기에는 일부 경우 GDC-6036 또는 이나볼리십이 아닌 다른 제제의 투여가 포함될 수 있다. 이러한 경우, 휴지기 동안 다른 작용제의 투여는 본원에 기술된 작용제의 투여를 방해하거나 해롭게 해서는 안 된다. 한 예에서, 본원에 이용된 주기는 휴지기가 없는 21일 주기를 의미한다. 다른 예에서, 주기는 전체 길이가 28일일 수 있으며 주기의 각 날짜에 본원에 기술된 하나 이상의 작용제(예: GDC-6036 및 이나볼리십)의 QD 투여를 포함할 수 있다.

[0050] "투약 요법"은 1회 이상의 주기를 포함하는 본원에 기술된 작용제의 투여 기간을 지칭하며, 여기서 각 주기는 본원에 기술된 작용제를 상이한 시간 또는 상이한 양으로 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0051] "QD"는 본원에 기술된 작용제를 1일 1회 투여하는 것을 의미한다.

[0052] "BID"는 본원에 기술된 작용제를 1일 2회 투여하는 것을 의미한다.

[0053] "PO"는 본원에 기술된 작용제의 경구 투여를 의미한다.

[0054] "IV"는 본원에 기술된 임의의 작용제의 정맥내 투여를 의미한다.

[0055] 등급별 이상사례는 NCI CTCAE에 의해 확립된 중증도 등급 척도를 의미한다. 한 실시형태에서, 이상사례는 아래 표에 따라 등급이 매겨진다.

[0056]

등급	중증도
1	경등도; 무증상 또는 경미한 증상; 임상적 또는 진단적 관찰만; 또는 개입이 필요하지 않음
2	중등도; 최소, 국소 또는 비침습적 개입이 필요함; 또는 연령에 맞는 도구적 일상생활 활동 제한 [a]
3	중증 또는 의학적으로 중요하지만 즉시 생명을 위협하지는 않음; 입원 또는 입원 연장이 필요함; 불능화; 또는 자가 치료 일상생활 활동 제한 [b, c]
4	치명적인 결과 또는 긴급 개입이 필요함 [d]
5	이상사례와 관련된 사망 [d]

[0057] "환자"라는 용어는 인간 환자를 지칭한다. 환자는 성인일 수 있다.

[0058] "포장 삽입물"이라는 용어는 해당 치료 제품의 이용과 관련된 적응증, 용법, 용량, 투여, 병용 요법, 금기 사항 및/또는 경고에 대한 정보를 포함하는, 치료 제품의 상업용 포장에 관례적으로 포함된 지침을 지칭하는 데 이용

된다.

[0059] 본원에 이용된 "병용으로"는 다른 치료 양식, 예를 들면 본원에 기술된 이나볼리십 및 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여를 포함하는 치료 요법에 더하여 한 가지 치료 양식을 투여하는 것을 의미한다. 따라서, "병용으로"는 환자에게 다른 치료 양식의 투여 전, 투여 동안 또는 투여 후, 한 가지 치료 양식을 투여하는 것을 의미한다.

[0060] 한 가지 이상의 다른 약물과 "동시에" 투여되는 약물은 한 가지 이상의 다른 약물과 동일한 치료 주기 동안, 동일한 치료 일자에, 그리고 선택적으로 한 가지 이상의 다른 약물과 동시에 투여된다. 예를 들어, 3주마다 제공되는 암 요법의 경우, 동시 투여되는 약물은 각각 3주 주기의 1일 차에 투여된다.

[0061] **병용 요법**

[0062] 본원에는 본원에 기술된 바와 같은 $KRas^{G12C}$ 억제제(예를 들면 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(예: GDC-6036 아디페이트)) 및 PI3K 억제제(예를 들면 이나볼리십)를 포함하는 병용 요법(조성물)이 제공된다.

[0063] 한 양상에서 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(예를 들면 GDC-6036 아디페이트) 및 이나볼리십을 포함하는 병용 요법이 본원에 제공된다. 한 실시형태에서, 본원에 기술된 병용 요법은 $KRas^{G12C}$ 돌연변이를 포함하는 특정 고형 종양의 치료에 유용하다.

[0064] 한 실시형태에서, 본원에 기술된 병용 요법은 $KRas^{G12C}$ 돌연변이를 포함하는 본원에 기술된 특정 유형의 폐암의 치료에 유용하다. 이러한 한 실시형태에서, 폐암은 $KRas^{G12C}$ 돌연변이를 포함하는 비소세포 폐암(NSCLC)이다.

[0065] 다른 실시형태에서, 본원에 기술된 병용 요법은 $KRas^{G12C}$ 돌연변이를 포함하는 다른 고형 종양의 치료에 유용하다. 한 실시형태에서, 고형 종양은 결장직장암, 췌장암 또는 유방암이다.

[0066] 한 양상에서, 1회 이상의 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 1회 이상의 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 이나볼리십을 포함하는 병용 요법이 본원에 제공된다. 이러한 실시형태에서, KRasG12C 돌연변이의 존재에 대한 평가가 수행되고, 본원에 기술된 병용 요법은 KRasG12C 돌연변이가 존재하는 경우에만 투여된다. 이러한 한 실시형태에서 돌연변이 PIK3CA의 존재에 대한 평가가 수행되지 않는다.

[0067] 한 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되고, 이나볼리십 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여된다. 이러한 한 실시형태에서, 투약 요법이 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 경우, 투약 요법은 GDC-6036 및 이나볼리십 중 하나 또는 둘 모두가 투여되지 않는 휴지기를 포함한다. 이러한 실시형태에서, 병용 요법은 본원에 기술된 바와 같은 $KRas^{G12C}$ 돌연변이를 포함하는 고형 종양(예를 들면 폐암)의 치료에 유용하다. 이러한 한 실시형태에서 돌연변이 PIK3CA의 존재에 대한 평가가 수행되지 않는다.

[0068] 다른 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 1회 이상의 28일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되고, 이나볼리십 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 1회 이상의 28일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여된다. 이러한 실시형태에서, 병용 요법은 본원에 기술된 바와 같은 $KRas^{G12C}$ 돌연변이를 포함하는 고형 종양(예를 들면 폐암)의 치료에 유용하다. 이러한 한 실시형태에서 돌연변이 PIK3CA의 존재에 대한 평가가 수행되지 않는다.

[0069] 본원에 기술된 병용 요법의 한 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 고정 용량 QD 투여로 투여된다. 한 실시형태에서, 투여는 경구(PO)이며, 여기서 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 정제 또는 캡슐로 제제화된다. 이러한 한 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 필름 코팅 정제로 제제화 (및 투여)된다.

[0070] 본원에 기술된 병용 요법의 한 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 5 mg-600 mg, 5 mg-500 mg, 5 mg-400 mg, 5 mg-300 mg, 5 mg-250 mg, 5 mg-200 mg, 5 mg-150 mg, 5 mg-100 mg, 5 mg-50 mg, 5 mg-25 mg, 25 mg-600 mg, 25 mg-500 mg, 25 mg-400 mg, 25 mg-300 mg, 25 mg-250 mg, 25 mg-200 mg, 25 mg-150 mg, 25 mg-100 mg, 25 mg-50 mg, 50 mg-800 mg, 50 mg-700 mg, 50 mg-600 mg, 50 mg-500 mg, 50 mg-400 mg, 50 mg-300 mg, 50 mg-250 mg, 50 mg-200 mg, 50 mg-150 mg, 또는 50 mg-100 mg QD의 양으로 투여된다. 다

른 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg 또는 500 mg의 양으로 투여된다. 다른 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 또는 800 mg의 양으로 투여된다. 이러한 한 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 100 mg, 200 mg, 또는 400 mg의 양으로 투여된다. 이러한 한 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 100-300 mg의 양으로 투여된다. 이러한 한 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 200 mg의 양으로 투여된다. 이러한 한 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 300-600 mg의 양으로 투여된다. 다른 이러한 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 400 mg의 양으로 투여된다. 한 바람직한 실시형태에서, 본원에 기술된 병용 요법의 GDC-6036은 아디페이트 염으로 투여된다. 이러한 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 유리 염기 형태에 대한 양으로 투여된다.

[0071] 병용 요법에 하나 이상의 치료제를 포함시키면 투약 요법에서 각 작용제의 효능과 투여량이 변경될 수 있다. 따라서, 한 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 본원에 기술된 전체 또는 부분 주기 동안 더 낮은 시작 용량으로 본원에 기술된 바와 같이 투여된다. 한 실시형태에서, GDC-6036은 용량을 증가시키기 전 적어도 1, 2, 또는 3일 동안 더 낮은 용량으로 투여될 수 있다. 이러한 한 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 200 mg 시작 용량이다. 다른 이러한 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 300 mg 시작 용량이다. 이러한 실시형태에서, GDC-6036의 양은 50 또는 100 mg 양(예를 들면, 200 mg 시작 용량 내지 250 또는 300 mg 용량: 300 mg 용량 내지 400 mg 용량)만큼 증가될 수 있다. 한 실시형태에서, GDC-6036의 시작 용량은 200 mg이고 용량은 400 mg으로 증가된다.

[0072] 일부 실시형태에서, 이나볼리십은 예를 들면 하나 이상의 경구 정제로 3, 6 또는 9 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이나볼리십은 1일 9 mg 용량으로 경구 투여된다. 이들 실시형태 중 일부에서, 이나볼리십은 예를 들면 경구 정제로 9 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이나볼리십은 예를 들면 하나 이상의 경구 정제로 1일 6 mg 용량으로 경구 투여된다. 이들 실시형태 중 일부에서, 이나볼리십은 예를 들면 경구 정제로 3 mg의 양으로 투여된다.

[0073] 한 실시형태에서, 이나볼리십은 21일 주기로 각 작용제의 QD 투여를 포함하는 투약 요법에서 6 mg QD의 양으로 본원에 기술된 병용 요법의 성분으로 투여된다. 다른 실시형태에서, 이나볼리십은 21일 주기로 각 작용제의 QD 투여를 포함하는 투약 요법에서 9 mg QD의 양으로 본원에 기술된 병용 요법의 성분으로 투여된다. 다른 실시형태에서, 이나볼리십은 21일 주기로 각 작용제의 QD 투여를 포함하는 투약 요법에서 3 mg QD의 양으로 본원에 기술된 병용 요법의 성분으로 투여된다. 이러한 한 실시형태에서, 투여되는 이나볼리십의 양은 본원에 기술된 바와 같이 시작 용량에서 6 mg 또는 3 mg으로 감소된다.

[0074] 한 실시형태에서, 이나볼리십의 양은 시작 용량보다 더 낮다. 이러한 한 실시형태에서, 이나볼리십의 양은 6 mg이다. 이러한 한 실시형태에서, 이나볼리십의 양은 9 mg으로 증가될 수 있다.

[0075] 한 실시형태에서, GDC-6036의 시작 용량은 200 mg이고 이나볼리십의 시작 용량은 6 mg이다. 다른 실시형태에서, GDC-6036의 시작 용량은 400 mg이고 이나볼리십의 시작 용량은 6 mg이다. 또 다른 실시형태에서, GDC-6036의 시작 용량은 200 mg이고 이나볼리십의 시작 용량은 9 mg이다.

[0076] 한 실시형태에서, 본원에 기술된 병용 요법은 $KRas^{G12C}$ 돌연변이를 포함하는 폐암을 치료하는 데 이용된다. 이러한 한 실시형태에서, 병용 요법은 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(예를 들면 GDC-6036 아디페이트) 및 이나볼리십을 포함하며, 여기서 두 작용제 모두 21일 주기로 각 작용제의 QD 투여를 포함하는 투약 요법에 따라 투여된다. 다른 이러한 실시형태에서, 병용 요법은 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(예를 들면 GDC-6036 아디페이트) 및 이나볼리십을 포함하며, 여기서 두 작용제 모두 28일 주기로 각 작용제의 QD 투여를 포함하는 투약 요법에 따라 투여된다. 이러한 실시형태에서, 폐암은 비소세포 폐 암종(NSCLC)이다. 이러한 한 실시형태에서, 폐암은 선암종, 편평세포 폐 암종 또는 대세포 폐 암종이다. 폐암은 I기 또는 II기 폐암일 수 있다. 한 실시형태에서, 폐암은 III기 또는 IV기 폐암이다.

[0077] 다른 실시형태에서 $KRas^{G12C}$ 돌연변이를 포함하는 폐암의 치료에 유용한 병용 요법이 있으며, 여기서 병용 요법은 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(예를 들면 GDC-6036 아디페이트)(여기서 GDC-6036은 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여됨) 및 이나볼리십(여기서 이나볼리십은 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여됨)을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, $KRas^{G12C}$ 돌연변이를 포함하는 폐암의 치료에 유용한 병용 요법이 있으며, 여기서 병용 요법은 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(예

를 들면 GDC-6036 아디페이트)(여기서 GDC-6036은 1회 이상의 28일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여됨) 및 이나볼리십(여기서 이나볼리십은 1회 이상의 28일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여됨)을 포함한다. 한 바람직한 실시형태에서, 폐암은 NSCLC(예를 들면 전이성 NSCLC)이다.

[0078] 또 다른 실시형태에서, $KRas^{G12C}$ 돌연변이를 포함하는 폐암의 치료에 유용한 병용 요법이 있으며, 여기서 병용 요법은 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(예를 들면 GDC-6036 아디페이트)(여기서 GDC-6036은 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 약 50 mg 내지 500 mg의 양으로 QD로 투여됨) 및 이나볼리십(여기서 이나볼리십은 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 약 3 mg, 6 mg, 또는 9 mg의 양으로 QD로 투여됨)을 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 이나볼리십은 6 mg의 양으로 투여된다. 다른 실시형태에서, 이나볼리십은 9 mg의 양으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 이나볼리십은 3 mg의 양으로 투여된다. 한 실시형태에서, 폐암은 NSCLC이다. 한 실시형태에서, GDC-6036은 200 또는 400 mg으로 투여되고, 이나볼리십은 6 또는 9 mg으로 투여된다.

[0079] 또 다른 실시형태에서, $KRas^{G12C}$ 돌연변이를 포함하는 폐암의 치료에 유용한 병용 요법이 있으며, 여기서 병용 요법은 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(예를 들면 GDC-6036 아디페이트)(여기서 GDC-6036은 1회 이상의 28일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 약 50 mg 내지 500 mg의 양으로 QD로 투여됨) 및 이나볼리십(여기서 이나볼리십은 1회 이상의 28일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 약 3 mg, 6 mg, 또는 9 mg의 양으로 QD로 투여됨)을 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 이나볼리십은 6 mg의 양으로 투여된다. 다른 실시형태에서, 이나볼리십은 9 mg의 양으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 이나볼리십은 3 mg의 양으로 투여된다. 한 실시형태에서, 폐암은 NSCLC이다. 한 실시형태에서, GDC-6036은 200 또는 400 mg으로 투여되고, 이나볼리십은 6 또는 9 mg으로 투여된다.

[0080] 또 다른 실시형태에서 $KRas^{G12C}$ 돌연변이를 포함하는 고형 종양의 치료에 유용한 본원에 기술된 병용 요법이 있다. 한 특정 실시형태에서, 병용 요법은 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(예를 들면 GDC-6036 아디페이트) 및 이나볼리십을 포함하고, 여기서 병용 요법은 본원에 기술된 바와 같은 $KRas^{G12C}$ 돌연변이를 포함하는 고형 종양을 치료하기 위한 것이다. 이러한 한 실시형태에서, 고형 종양은 CRC, 유방암 또는 췌장암이다. 한 실시형태에서, GDC-6036은 200 또는 400 mg으로 투여되고, 이나볼리십은 6 또는 9 mg으로 투여된다.

[0081] 또 다른 실시형태에서, $KRas^{G12C}$ 돌연변이를 포함하는 본원에 기술된 고형 종양의 치료에 유용한 병용 요법이 있으며, 여기서 병용 요법은 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(예를 들면 GDC-6036 아디페이트)(여기서 GDC-6036은 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 본원에 기술된 양으로 QD로 투여됨) 및 이나볼리십(여기서 이나볼리십은 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 약 3 mg, 6 mg, 또는 9 mg의 양으로 QD로 투여됨)을 포함한다. 한 실시형태에서, GDC-6036은 200 또는 400 mg으로 투여되고, 이나볼리십은 6 또는 9 mg으로 투여된다.

[0082] 또 다른 실시형태에서, $KRas^{G12C}$ 돌연변이를 포함하는 본원에 기술된 고형 종양의 치료에 유용한 병용 요법이 있으며, 여기서 병용 요법은 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(예를 들면 GDC-6036 아디페이트)(여기서 GDC-6036은 1회 이상의 28일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 본원에 기술된 양으로 QD로 투여됨) 및 이나볼리십(여기서 이나볼리십은 1회 이상의 28일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 약 3 mg, 6 mg, 또는 9 mg의 양으로 QD로 투여됨)을 포함한다. 한 실시형태에서, GDC-6036은 200 또는 400 mg으로 투여되고, 이나볼리십은 6 또는 9 mg으로 투여된다.

[0083] 또 다른 실시형태에서 $KRas^{G12C}$ 돌연변이를 포함하는 조직 무관 암의 치료에 유용한 본원에 기술된 병용 요법이 있다. 한 특정 실시형태에서, 병용 요법은 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(예를 들면 GDC-6036 아디페이트) 및 이나볼리십을 포함하고, 여기서 병용 요법은 본원에 기술된 바와 같은 $KRas^{G12C}$ 돌연변이를 포함하는 조직 무관 암을 치료하기 위한 것이다.

[0084] 또 다른 실시형태에서, $KRas^{G12C}$ 돌연변이를 포함하는 조직 무관 암의 치료에 유용한 병용 요법이 있으며, 여기서 병용 요법은 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(예를 들면 GDC-6036 아디페이트)(여기서 GDC-6036은 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 본원에 기술된 양으로 QD로 투여됨) 및 이나볼리십(여기서 이나볼리십은 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 약 3 mg, 6 mg, 또는 9 mg의 양으로 QD로 투여됨)을 포함한다. 한 실시형태에서, GDC-6036은 200 또는 400 mg으로 투여되고, 이나볼리십은 6 또는 9 mg으로

투여된다.

[0085] 또 다른 실시형태에서, $KRas^{G12C}$ 돌연변이를 포함하는 조직 무관 암의 치료에 유용한 병용 요법이 있으며, 여기서 병용 요법은 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(예를 들면 GDC-6036 아디페이트)(여기서 GDC-6036은 1회 이상의 28일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 본원에 기술된 양으로 QD로 투여됨) 및 이나볼리십(여기서 이나볼리십은 1회 이상의 28일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 약 3 mg, 6 mg, 또는 9 mg의 양으로 QD로 투여됨)을 포함한다. 한 실시형태에서, GDC-6036은 200 또는 400 mg으로 투여되고, 이나볼리십은 6 또는 9 mg으로 투여된다.

[0086] **치료 방법**

[0087] 한 양상에서 $KRas^{G12C}$ 돌연변이를 포함하는 폐암을 앓고 있는 환자에서 이러한 폐암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 이 방법은 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(예: GDC-6036 아디페이트) 및 이나볼리십을 포함하는 효과량의 병용 요법을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0088] 본원에 제공된 방법의 한 실시형태에서, 폐암은 비소세포 폐 암종(NSCLC)이다. 본원에 제공된 방법의 다른 실시형태에서, 폐암은 선암종, 편평세포 폐 암종 또는 대세포 폐 암종이다. 이러한 한 실시형태에서, 암은 폐 선암종이다. 다른 이러한 실시형태에서, 폐암은 소세포 폐 암종이다. 또 다른 실시형태에서, 폐암은 소세포 폐 암종이다. 또 다른 실시형태에서, 폐암은 선 종양, 카르시노이드 종양 또는 미분화 암종이다. 폐암은 I기 또는 II기 폐암일 수 있다. 한 실시형태에서, 폐암은 III기 또는 IV기 폐암이다.

[0089] $KRas^{G12C}$ 돌연변이를 포함하는 NSCLC를 앓고 있는 환자에서 이러한 암을 치료하는 방법(M1)이 또한 본원에 제공되며, 여기서 이 방법은 (i) 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법에 따른 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 QD; 및 (ii) 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법에 따른 이나볼리십 QD를 포함하는 본원에 기술된 바와 같은 효과량의 병용 요법을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 본원에 제공된 방법의 한 실시형태에서, 방법은 선암종을 치료하기 위한 것이다. 본원에 제공된 방법의 한 실시형태에서, 방법은 2회 이상의 주기를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 방법은 일선 NSCLC를 치료하기 위한 것이다.

[0090] $KRas^{G12C}$ 돌연변이를 포함하는 NSCLC를 앓고 있는 환자에서 이러한 암을 치료하는 방법(M2)이 또한 본원에 제공되며, 여기서 이 방법은 (i) 1회 이상의 28일 주기를 포함하는 투약 요법에 따른 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 QD; 및 (ii) 1회 이상의 28일 주기를 포함하는 투약 요법에 따른 이나볼리십 QD를 포함하는 본원에 기술된 바와 같은 효과량의 병용 요법을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 본원에 제공된 방법의 한 실시형태에서, 방법은 선암종을 치료하기 위한 것이다. 본원에 제공된 방법의 한 실시형태에서, 방법은 2회 이상의 주기를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 방법은 일선 NSCLC를 치료하기 위한 것이다.

[0091] $KRas^{G12C}$ 돌연변이를 포함하는 NSCLC를 앓고 있는 환자에서 이러한 암을 치료하는 방법(M3)이 또한 본원에 제공되며, 여기서 이 방법은 (i) 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 50 mg-500 mg의 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 QD로 투여하는 것; 및 (ii) 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 약 3 mg, 6 mg 또는 9 mg의 이나볼리십을 QD로 투여하는 것을 포함하는 투약 요법을 포함하는 본원에 기술된 바와 같은 효과량의 병용 요법을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 투약 요법은 GDC-6036 및/또는 이나볼리십 중 하나 또는 둘 모두가 투여되지 않는 휴지기를 포함한다. 한 실시형태에서, GDC-6036은 200 또는 400 mg으로 투여되고, 이나볼리십은 6 또는 9 mg으로 투여된다.

[0092] $KRas^{G12C}$ 돌연변이를 포함하는 NSCLC를 앓고 있는 환자에서 이러한 암을 치료하는 방법(M4)이 또한 본원에 제공되며, 여기서 이 방법은 (i) 1회 이상의 28일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 50 mg-500 mg의 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 QD로 투여하는 것; 및 (ii) 1회 이상의 28일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 약 3 mg, 6 mg 또는 9 mg의 이나볼리십을 QD로 투여하는 것을 포함하는 투약 요법을 포함하는 본원에 기술된 바와 같은 효과량의 병용 요법을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 한 실시형태에서, GDC-6036은 200 또는 400 mg으로 투여되고, 이나볼리십은 6 또는 9 mg으로 투여된다.

[0093] 실시형태 M1-M4에서, 방법은 (a) 암으로 진단될 것이 의심되는 환자로부터 채취한 샘플에서 KRasG12C 돌연변이의 부재 또는 존재를 결정하는 단계; 및 (b) 본원에 기술된 효과량의 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 이나볼리십을 포함하는 본원에 기술된 병용 요법을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 방법은 (c) 본원에 기술된 바와 같이 이나볼리십을 투여하기 전에 돌연변이 PIK3CA의 존재에 대한 평

가를 수행하지 않는 단계를 추가로 포함한다.

[0094] 다른 양상에서 $KRas^{G12C}$ 돌연변이를 포함하는 고형 종양을 앓고 있는 환자에서 이러한 고형 종양을 치료하는 방법(M5)이 본원에 제공되며, 이 방법은 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(예: GDC-6036 아디페이트) 및 이나볼리십을 포함하는 효과량의 병용 요법을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 방법은 (i) 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및 (ii) 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 이나볼리십 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 본원에 기술된 바와 같은 효과량의 병용 요법을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 투약 요법은 GDC-6036 및/또는 이나볼리십 중 하나 또는 둘 모두가 투여되지 않는 휴지기를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 휴지기는 7일이다.

[0095] 또 다른 양상에서 $KRas^{G12C}$ 돌연변이를 포함하는 고형 종양을 앓고 있는 환자에서 이러한 고형 종양을 치료하는 방법(M6)이 본원에 제공되며, 이 방법은 (i) 1회 이상의 28일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및 (ii) 1회 이상의 28일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 이나볼리십 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 본원에 기술된 바와 같은 효과량의 병용 요법을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 본원에 제공된 방법 M5 또는 M6의 한 실시형태에서, 방법은 2회 이상의 주기를 포함한다. 방법 M5 또는 M6의 이러한 한 실시형태에서, GDC-6036은 약 50 mg 내지 500 mg의 양으로 투여되고, 이나볼리십은 3 mg, 6 mg, 또는 9 mg의 양으로 투여된다. 한 실시형태에서, GDC-6036은 200 또는 400 mg으로 투여되고, 이나볼리십은 6 또는 9 mg으로 투여된다. 다른 실시형태에서, 환자는 KRasG12C 돌연변이의 존재에 대한 평가를 받지만, 본원에 기술된 병용 요법의 투여 전에 돌연변이 PIK3CA의 존재에 대한 평가는 수행되지 않는다. 본원에 기술된 방법 M5 또는 M6의 한 실시형태에서, 고형 종양은 결장직장암(CRC)이다. 이러한 한 실시형태에서, CRC는 전이성 CRC(mCRC)이다.

[0096] 추가로, KRasG12C 돌연변이를 포함하는 조직 무관(tissue agnostic) 암을 앓는 환자에서 이러한 암을 치료하는 방법(M7)이 본원에 제공되며, 여기서 이 방법은 (i) 암으로 진단될 것이 의심되는 환자로부터 채취한 샘플에서 KRasG12C 돌연변이의 부재 또는 존재를 결정하는 단계; 및 (ii) 환자 샘플이 KRasG12C 돌연변이를 포함하는 경우, (a) 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및 (b) 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 이나볼리십 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 효과량의 병용 요법을 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 환자 샘플은 본원에 기술된 바와 같이 이나볼리십을 투여하기 전에 돌연변이 PIK3CA의 존재에 대해 평가되지 않는다. 방법 M7의 이러한 한 실시형태에서, 투약 요법은 GDC-6036 및/또는 이나볼리십 중 하나 또는 둘 모두가 투여되지 않는 휴지기를 포함한다. 이러한 실시형태 중 하나에서, 휴지기는 7일이다.

[0097] 추가로, KRasG12C 돌연변이를 포함하는 조직 무관(tissue agnostic) 암을 앓는 환자에서 이러한 암을 치료하는 방법(M8)이 본원에 제공되며, 여기서 이 방법은 (i) 암으로 진단될 것이 의심되는 환자로부터 채취한 샘플에서 KRasG12C 돌연변이의 부재 또는 존재를 결정하는 단계; 및 (ii) 환자 샘플이 KRasG12C 돌연변이를 포함하는 경우, (a) 1회 이상의 28일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및 (b) 1회 이상의 28일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 이나볼리십 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 효과량의 병용 요법을 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 환자 샘플은 본원에 기술된 바와 같이 이나볼리십을 투여하기 전에 돌연변이 PIK3CA의 존재에 대해 평가되지 않는다.

[0098] 방법 M7 및 M8의 한 실시형태에서, 환자 샘플은 본원에 기재된 것과 같이 PI3K 돌연변이의 부재 또는 존재에 대해 추가로 분석된다.

[0099] 본원에 기술된 방법의 한 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 5 mg-600 mg, 5 mg-500 mg, 5 mg-400 mg, 5 mg-300 mg, 5 mg-250 mg, 5 mg-200 mg, 5 mg-150 mg, 5 mg-100 mg, 5 mg-50 mg, 5 mg-25 mg, 25 mg-600 mg, 25 mg-500 mg, 25 mg-400 mg, 25 mg-300 mg, 25 mg-250 mg, 25 mg-200 mg, 25 mg-150 mg, 25 mg-100 mg, 25 mg-50 mg, 50 mg-800 mg, 50 mg-700 mg, 50 mg-600 mg, 50 mg-500 mg, 50 mg-400 mg, 50 mg-300 mg, 50 mg-250 mg, 50 mg-200 mg, 50 mg-150 mg, 또는 50 mg-100 mg QD의 양으로 투여된다. 다른 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg 또는 500 mg의 양으로 투여된다. 다른 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 또는 800 mg의 양으로 투여된다. 다른 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 100 mg, 200 mg, 또는 400 mg의 양

으로 투여된다. 한 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 본원에 기술된 바와 같이 100 mg의 양으로 QD 투여된다. 한 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 본원에 기술된 바와 같이 200 mg의 양으로 QD로 투여된다. 한 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 본원에 기술된 바와 같이 400 mg의 양으로 QD 투여된다. 다른 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 100-300 mg의 양으로 투여된다. 다른 이러한 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 300-600 mg의 양으로 투여된다. 한 바람직한 실시형태에서, 본원에 기술된 병용 요법의 GDC-6036은 아디페이트 염으로 투여된다. 이러한 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 유리 염기 형태에 대한 양으로 투여된다.

[0100] 한 실시형태에서, 이나볼리십은 본원에 기술된 바와 같이 6 mg의 양으로 QD로 투여된다. 다른 실시형태에서, 이나볼리십은 본원에 기술된 바와 같이 9 mg의 양으로 QD로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 이나볼리십은 본원에 기술된 바와 같이 3 mg의 양으로 QD로 투여된다.

[0101] 한 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 본원에 기술된 방법에 따라 200 mg의 양으로 투여되고, 이나볼리십은 본원에 기술된 방법에 따라 6 mg의 양으로 투여된다. 한 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 본원에 기술된 방법에 따라 400 mg의 양으로 투여되고, 이나볼리십은 본원에 기술된 방법에 따라 6 mg의 양으로 투여된다.

[0102] 한 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 본원에 기술된 방법에 따라 200 mg의 양으로 투여되고, 이나볼리십은 본원에 기술된 방법에 따라 3 mg의 양으로 투여된다. 한 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 본원에 기술된 방법에 따라 200 mg의 양으로 투여되고, 이나볼리십은 본원에 기술된 방법에 따라 9 mg의 양으로 투여된다. 한 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 본원에 기술된 방법에 따라 400 mg의 양으로 투여되고, 이나볼리십은 본원에 기술된 방법에 따라 3 mg의 양으로 투여된다. 한 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 본원에 기술된 방법에 따라 400 mg의 양으로 투여되고, 이나볼리십은 본원에 기술된 방법에 따라 9 mg의 양으로 투여된다.

[0103] 특정 경우에, 투여되는 이나볼리십의 양은 시작 투여량 6 mg에서 9 mg으로 조정될 수 있다. 본원에 기재된 환자에게 본원에 기술된 바와 같이 6 mg의 이나볼리십을 투여하고 이러한 투여가 내약성이 아닌 경우, 환자에게 투여되는 이나볼리십의 양은 3 mg으로 감소될 수 있다. 마찬가지로, 본원에 기재된 환자에게 본원에 기술된 바와 같이 9 mg의 이나볼리십을 투여하고 이러한 투여가 내약성이 아닌 경우, 환자에게 투여되는 이나볼리십의 양은 6 mg 또는 3 mg으로 감소될 수 있다. 본원에 이용된 "종양 무관"은 본원에 기술된 $KRas^{G12C}$ 돌연변이의 존재에 대해 검사된 임의의 고형 종양을 의미한다.

[0104] 본원에 제공된 방법은 투약 요법의 일부로서 본원에 기술된 병용 요법의 투여를 포함할 수 있다. 이러한 한 실시형태에서, 투약 요법은 1회 이상의 주기를 포함한다. 다른 실시형태에서, 투약 요법은 적어도 2회 주기를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 투약 요법은 2-3회 주기를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 투약 요법은 적어도 4, 6, 8, 10 또는 12회 주기를 포함한다. 또 다른 양상에서, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 18, 20, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66 또는 72회 주기를 포함하는 투약 요법이 본원에 제공된다. 또 다른 실시형태에서, 투약 요법은 약 2-72, 2-66, 2-60, 2-54, 2-48, 2-42, 2-36, 2-30, 2-24, 2-18, 2-12, 또는 2-6회 주기를 포함한다. 한 실시형태에서, 투약 요법은 원하는 반응(예를 들면 PFS, OS, ORR 및/또는 DOR)이 원하는 결과(예를 들면 본원에 기술된 대조와 비교하여 PFS, OS, ORR 및/또는 DOR의 증가)에 도달할 때까지 임의의 수의 주기로 본원에 기술된 병용 요법의 투여를 포함한다. 다른 실시형태에서, 투약 요법은 독성이 발생하거나 환자가 추가 투여를 방해하는 하나 이상의 이상사례(AE)를 경험할 때까지 임의의 수의 주기로 본원에 기술된 병용 요법의 투여를 포함한다. 이러한 실시형태에서, 투여되는 작용제(예를 들면 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이나볼리십)의 양은 AE를 감소 또는 제거하고 투약 요법에서 추가 주기를 허용하도록 조정될 수 있다. 다른 실시형태에서, 투약 요법은 질병이 진행될 때까지 임의의 수의 주기로 본원에 기술된 병용 요법의 투여를 포함한다.

[0105] 일부 예에서, 본원에 기술된 방법은 하나 이상의 추가 요법의 투여를 포함하며, 여기서 추가 요법은 하나 이상의 부작용 제한제(예를 들면, 치료의 부작용의 발생 및/또는 중증도를 감소시키기 위한 작용제, 예를 들면, 구토방지제, 코르티코스테로이드(예: 프레드니손 또는 등가물, 예를 들면 1-2 mg/kg/일 용량으로), 호르몬 대체 약물(들) 등)이다.

[0106] 본원에 제공된 환자는 평가를 받아야 하며 본원에 명시된 $KRas^{G12C}$ 돌연변이에 대한 검사 결과가 확인되어야

한다. 이러한 한 실시형태에서, 환자는 이전에 한 가지 이상의 요법으로 치료를 받은 적이 있다. NSCLC로 진단되고 $KRas^{G12C}$ 돌연변이에 대한 검사 결과가 확인된 환자는 알려진 수반되는 이차 발암성 동인(예: NSCLC의 경우: 민감화 EGFR 돌연변이, ALK 재배열, ROS1 재배열, BRAF V600E 돌연변이, NTRK 융합, RET 융합; 또는 결장 또는 직장의 선암종의 경우: BRAF V600E 돌연변이, ERBB2 증폭)을 가져서는 안 된다. 이러한 한 실시형태에서, 환자는 이전에 한 가지 이상의 요법으로 치료를 받은 적이 있다. 한 실시형태에서, 이러한 이차 발암성 동인은 NGS(예를 들면 Foundation Medicine, Inc.(FMI) NGS 분석에 의한)를 이용하여 결정된다.

[0107] 한 실시형태에서, 본원에 제공된 환자는 평가를 받아야 하고 본원에 명시된 $KRas^{G12C}$ 돌연변이에 대한 시험 결과가 확인되어야 하며, 환자는 위치 88, 106, 111, 118, 345, 420, 453, 542, 545, 546, 1043, 1047 및 1049(예: H1047, E545, E542, Q546, N345, C420, M1043, G1049, E453, K111, G106, 118, 및 R88) 중 하나 이상에 돌연변이가 있는 돌연변이 PIK3CA의 존재에 대한 평가를 받지 않았다.

[0108] 한 실시형태에서, 본원에 기재된 환자는 $KRas^{G12C}$ 특이적 억제제를 이용한 사전 치료를 받았다.

[0109] 다른 실시형태에서, 본원에 기재된 환자는 다음을 제외하고, 본원에 기술된 병용 요법의 투여 전 3주 이내에 항암 요법으로서의 화학요법, 면역요법 또는 생물학적 요법, 또는 본원에 기술된 병용 요법의 투여 전 2주 이내에 내분비 요법을 이용한 치료를 받은 적이 없다:

[0110] (a) 내분비 민감성 암(예: 전립선암, 자궁내막암, 호르몬 수용체 양성 유방암)에 대한 성선 자극 호르몬 방출 호르몬(GnRH) 효현제 또는 길항제를 이용한 호르몬 요법;

[0111] (b) 규제 당국의 승인을 받은 키나아제 억제제는 약물 관련 독성이 완전히 해결된 경우 본원에 기술된 병용 요법을 투여하기 최대 2주 전에 이용할 수 있다; 또는

[0112] (c) 본원에 기술된 병용 요법의 투여 전 3주 또는 5회 반감기(어느 쪽이든 더 짧은 기간) 이내에 치료 시험약으로 치료.

[0113] 또 다른 실시형태에서, 본원에 기재된 환자는 본원에 기술된 병용 요법의 투여 개시 전 4주 이내에 암 요법으로서 방사선요법(상기 기술된 뼈 전이에 대한 완화 방사선 및 CNS 전이에 대한 방사선 제외)을 받지 않았다. 또 다른 실시형태에서, 본원에 기재된 환자는 본원에 기술된 병용 요법의 투여 전 2주 이내에 뼈 전이에 대한 완화 방사선을 받지 않았다.

[0114] 또 다른 실시형태에서, 본원에 기재된 환자는 특발성 폐섬유증, 기질화 폐렴(예를 들면 폐쇄성 세기관지염), 약물 유발성 폐렴 또는 특발성 폐렴의 병력이 없거나 흉부 컴퓨터 단층촬영(CT) 스캔 스크리닝에서 활동성 폐렴의 증거가 없다.

[0115] 본원에 기술된 바와 같은 폐암의 치료를 위한 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 이나볼리십을 포함하는 본원에 기술된 병용 요법의 용도(UL1)가 본원에 추가로 제공된다. 한 실시형태에서 본원에 기술된 바와 같은 NSCLC의 치료를 위한 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 이나볼리십을 포함하는 본원에 기술된 병용 요법의 용도(UL2)이다.

[0116] 추가로, 본원에 기술된 바와 같은 폐암의 치료를 위한 병용 요법의 용도(UL3)가 본원에 제공되며, 여기서 병용 요법은 (i) 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및 (ii) 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 이나볼리십을 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 50-500 mg의 양으로 투여된다. 다른 이러한 실시형태에서, 이나볼리십은 약 6 mg의 양으로 투여된다. 한 실시형태에서, GDC-6036은 200 또는 400 mg으로 투여되고, 이나볼리십은 6 또는 9 mg으로 투여된다. 다른 실시형태에서, 환자는 KRasG12C 돌연변이의 존재에 대한 평가를 받지만, 본원에 기술된 병용 요법의 투여 전에 돌연변이 PIK3CA의 존재에 대한 평가가 수행되지 않는다.

[0117] 추가로, 본원에 기술된 바와 같은 폐암의 치료를 위한 병용 요법의 용도(UL4)가 본원에 제공되며, 여기서 병용 요법은 (i) 1회 이상의 28일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및 (ii) 1회 이상의 28일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 이나볼리십을 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 50-500 mg의 양으로 투여된다. 다른 이러한 실시형태에서, 이나볼리십은 약 6 mg의 양으로 투여된다. 한 실시형태에서, GDC-6036은 200 또는 400 mg으로 투여되고, 이나볼리십은 6 또는 9 mg으로 투여된다. 다른 실시형태에서, 환자는 KRasG12C 돌연변이

의 존재에 대한 평가를 받지만, 본원에 기술된 병용 요법의 투여 전에 돌연변이 PIK3CA의 존재에 대한 평가가 수행되지 않는다.

[0118] 추가로, 본원에 기술된 바와 같은 폐암의 치료를 위한 병용 요법의 용도(UL5)가 본원에 제공되며, 여기서 병용 요법은 (i) 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 50-500 mg의 양으로 QD로 투여되는 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및 (ii) 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 3 mg, 6 mg 또는 9 mg의 양으로 QD로 투여되는 이나볼리십을 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 투약 요법은 본원에 기술된 바와 같은 2회 이상의 주기를 포함한다. 한 실시형태에서, GDC-6036은 200 또는 400 mg으로 투여되고, 이나볼리십은 6 또는 9 mg으로 투여된다. 다른 실시형태에서, 환자는 KRasG12C 돌연변이의 존재에 대한 평가를 받지만, 본원에 기술된 병용 요법의 투여 전에 돌연변이 PIK3CA의 존재에 대한 평가가 수행되지 않는다.

[0119] 추가로, 본원에 기술된 바와 같은 폐암의 치료를 위한 병용 요법의 용도(UL6)가 본원에 제공되며, 여기서 병용 요법은 (i) 1회 이상의 28일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 50-500 mg의 양으로 QD로 투여되는 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및 (ii) 1회 이상의 28일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 3 mg, 6 mg 또는 9 mg의 양으로 QD로 투여되는 이나볼리십을 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 투약 요법은 본원에 기술된 바와 같은 2회 이상의 주기를 포함한다. 한 실시형태에서, GDC-6036은 200 또는 400 mg으로 투여되고, 이나볼리십은 6 또는 9 mg으로 투여된다. 다른 실시형태에서, 환자는 KRasG12C 돌연변이의 존재에 대한 평가를 받지만, 본원에 기술된 병용 요법의 투여 전에 돌연변이 PIK3CA의 존재에 대한 평가가 수행되지 않는다.

[0120] 본원에 기술된 바와 같은 폐암 치료용 약제의 제조를 위한 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 이나볼리십을 포함하는 본원에 기술된 병용 요법의 용도(UL7)가 본원에 추가로 제공된다.

[0121] 추가로, 본원에 기술된 바와 같은 폐암 치료용 약제의 제조를 위한 본원에 기술된 병용 요법의 용도(UL8)가 본원에 제공되며, 여기서 병용 요법은 (i) 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및 (ii) 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 이나볼리십을 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 50-500 mg의 양으로 투여된다. 다른 이러한 실시형태에서, 이나볼리십은 약 3 mg, 6 mg, 또는 9 mg의 양으로 투여된다. 한 실시형태에서, GDC-6036은 200 또는 400 mg으로 투여되고, 이나볼리십은 6 또는 9 mg으로 투여된다. 다른 실시형태에서, 환자는 KRasG12C 돌연변이의 존재에 대한 평가를 받지만, 본원에 기술된 병용 요법의 투여 전에 돌연변이 PIK3CA의 존재에 대한 평가가 수행되지 않는다.

[0122] 추가로, 본원에 기술된 바와 같은 폐암 치료용 약제의 제조를 위한 본원에 기술된 병용 요법의 용도(UL9)가 본원에 제공되며, 여기서 병용 요법은 (i) 1회 이상의 28일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및 (ii) 1회 이상의 28일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 이나볼리십을 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 50-500 mg의 양으로 투여된다. 다른 이러한 실시형태에서, 이나볼리십은 약 3 mg, 6 mg, 또는 9 mg의 양으로 투여된다. 한 실시형태에서, GDC-6036은 200 또는 400 mg으로 투여되고, 이나볼리십은 6 또는 9 mg으로 투여된다. 다른 실시형태에서, 환자는 KRasG12C 돌연변이의 존재에 대한 평가를 받지만, 본원에 기술된 병용 요법의 투여 전에 돌연변이 PIK3CA의 존재에 대한 평가가 수행되지 않는다.

[0123] 본원에 기술된 용도(UL1-UL8)의 이러한 실시형태에서, 본원에 기재된 환자는 $KRas^{G12C}$ 돌연변이에 의해 매개된 NSCLC로 진단된다.

[0124] 본원에 기술된 바와 같은 고형 종양의 치료를 위한 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 이나볼리십을 포함하는 본원에 기술된 병용 요법의 용도(UC1)가 본원에 추가로 제공된다.

[0125] 추가로, 본원에 기술된 바와 같은 고형 종양의 치료를 위한 본원에 기술된 병용 요법의 용도(UC2)가 본원에 제공되며, 여기서 병용 요법은 (i) 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 약 50-500 mg의 양으로 QD로 투여되는 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및 (ii) 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 3 mg, 6 mg 또는 9 mg의 양으로 QD로 투여되는 이나볼리십을 포함한다. 한 실시형태에서, GDC-6036은 200 또는 400 mg으로 투여되고, 이나볼리십은 6 또는 9 mg으로 투여된다. 다른 실시형태에서, 환자는 KRasG12C 돌연변이의 존재에 대한 평가를 받지만, 본원에 기술된 병용 요법의 투여 전에 돌연변이 PIK3CA의 존재에 대한 평가가 수행되지 않는다.

[0126] 추가로, 본원에 기술된 바와 같은 고형 종양의 치료를 위한 본원에 기술된 병용 요법의 용도(UC3)가 본원에 제공되며, 여기서 병용 요법은 (i) 1회 이상의 28일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 50-500 mg의 양으로 QD로

투여되는 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및 (ii) 1회 이상의 28일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 3 mg, 6 mg 또는 9 mg의 양으로 QD로 투여되는 이나볼리십을 포함한다. 한 실시형태에서, GDC-6036은 200 또는 400 mg으로 투여되고, 이나볼리십은 6 또는 9 mg으로 투여된다. 다른 실시형태에서, 환자는 KRasG12C 돌연변이의 존재에 대한 평가를 받지만, 본원에 기술된 병용 요법의 투여 전에 돌연변이 PIK3CA의 존재에 대한 평가가 수행되지 않는다.

[0127] 본원에 기술된 UC1-UC3 용도의 이러한 실시형태에서, 본원에 기재된 환자는 $KRas^{G12C}$ 돌연변이에 의해 매개된 CRC로 진단된다.

[0128] 추가로, 본원에 기술된 바와 같은 KRasG12C 돌연변이를 포함하는 조직 무관 암의 치료를 위한 본원에 기술된 병용 요법의 용도(UA1)가 본원에 제공되며, 여기서 암으로 진단될 것이 의심되는 환자로부터 채취한 샘플은 KRasG12C 돌연변이의 부재 또는 존재에 대해 검사되고; 환자 샘플이 KRasG12C 돌연변이를 포함하는 경우, 효과량의 병용 요법: (a) 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 약 50-500 mg의 양으로 QD로 투여되는 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및 (b) 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 3 mg, 6 mg 또는 9 mg의 양으로 QD로 투여되는 이나볼리십을 투여하는 것을 포함한다. 이러한 실시형태에서, GDC-6036 및 이나볼리십은 본원에 기술된 바와 같이, 본원에 제공된 용도 및 방법에 따라 투여될 수 있다. 한 실시형태에서, GDC-6036은 200 또는 400 mg으로 투여되고, 이나볼리십은 6 또는 9 mg으로 투여된다. 다른 실시형태에서, 환자는 KRasG12C 돌연변이의 존재에 대한 평가를 받지만, 본원에 기술된 병용 요법의 투여 전에 돌연변이 PIK3CA의 존재에 대한 평가가 수행되지 않는다.

[0129] 추가로, 본원에 기술된 바와 같은 KRasG12C 돌연변이를 포함하는 조직 무관 암의 치료를 위한 본원에 기술된 병용 요법의 용도(UA2)가 본원에 제공되며, 여기서 암으로 진단될 것이 의심되는 환자로부터 채취한 샘플은 KRasG12C 돌연변이의 부재 또는 존재에 대해 검사되고; 환자 샘플이 KRasG12C 돌연변이를 포함하는 경우, 효과량의 병용 요법: (a) 1회 이상의 28일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 약 50-500 mg의 양으로 QD로 투여되는 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및 (b) 1회 이상의 28일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 3 mg, 6 mg 또는 9 mg의 양으로 QD로 투여되는 이나볼리십을 투여하는 것을 포함한다. 이러한 실시형태에서, GDC-6036 및 이나볼리십은 본원에 기술된 바와 같이, 본원에 제공된 용도 및 방법에 따라 투여될 수 있다. 한 실시형태에서, 환자 샘플은 본원에 기술된 병용 요법의 투여 전에 돌연변이 PIK3CA의 존재에 대한 평가가 수행되지 않는다.

[0130] UA1 및 UA2 용도의 한 실시형태에서, 환자 샘플은 본원에 기재된 것과 같은 PI3K 돌연변이의 부재 또는 존재에 대해 추가로 분석된다.

[0131] 병용 치료법의 개발은 예를 들면, 허용 가능한 독성을 유지하면서 효능을 향상시킬 수 있는 병용 요법을 위한 작용제의 선택을 비롯한 과제를 제기한다. 한 가지 특별한 과제는 병용의 증가하는 독성을 식별해야 한다는 것이다. 본원에 기술된 방법의 한 실시형태에서, 본원에 기술된 병용 요법(예를 들면 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 이나볼리십)은 시차를 두는 투약 일정을 포함하는 투약 요법으로 투여된다. 이러한 한 실시형태에서, 환자는 대조(예를 들면 SOC 요법, 본원에 기술된 하나의 작용제(예를 들면 GDC-6036 또는 이나볼리십 단독)를 이용한 치료와 비교하여 감소된 수 또는 등급의 이상사례(AE)을 갖는다.

[0132] 일반적으로 이상사례가 발생하면 네 가지 옵션이 존재하는 것으로 이해된다: (1) 선택적 병용 요법으로 현재 상태로 치료를 계속하거나; (2) 투약 요법에서 하나 이상의 작용제의 용량을 조정하거나; (3) 투약 요법에서 하나 이상의 작용제의 투여를 보류하거나; 또는 (4) 투약 요법에서 하나 이상의 작용제의 투여를 중단한다. 한 실시형태에서, 투여되는 GDC-6036의 양은 변경되지 않는다. 다른 실시형태에서, 투여되는 이나볼리십의 양은 변경되지 않는다. 한 실시형태에서, 본원에 기술된 작용제(예를 들면 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이나볼리십)의 투여가 중단되는 경우, 개별 작용제의 다음 투여는 GDC-6036의 투여가 재개되는 동일한 날에 발생한다. 한 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 음식 없이 투여된다(즉, 환자는 투여 전 적어도 2시간 및 투여 후 1시간 동안 식사를 해서는 안 된다).

[0133] 한 실시형태에서, 본원에 기재된 환자는 2 이하 등급의 AE로서 위장 독성을 경험한다. 이러한 한 실시형태에서, 위장 독성은 설사, 메스꺼움 또는 구토이다. 다른 실시형태에서, 본원에 기재된 환자는 광독성을 경험한다. 이러한 실시형태에서, 환자는 야외에서 자외선 차단제와 보호복을 착용해야 한다.

[0134] 본원에 기재된 환자는 또한 (a) 항발작 약물 또는 와파린; (b) 경구 피임약 또는 기타 허용된 유지 요법; (c) 항구토제 및 항설사제(단, 이러한 약물은 연구 약물로 초기 치료 전에 예방적으로 투여되어서는 안 된다); (d)

표준 임상 관례에 따라 투여되는 진통제; (e) 뼈 전이 또는 골감소증/골다공증에 대한 비스포스포네이트 및 데노수맙 요법; 또는 (f) 종합비타민, 칼슘, 비타민 C, D, E 보충제.

[0135] 본원에 기재된 환자는 (1) 강한/중간 CYP3A4 억제제(예: 아타자나비르, 리토나비르, 인디나비르, 넬피나비르, 사퀴나비르, 클라리트로마이신, 텔리트로마이신, 에리트로마이신, 트롤레안도마이신, 플루코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸, 아프레피탄트, 코니밥탄, 플루복사민, 딜티아젬, 네파조돈, 미베프라딜, 베라파밀 및 자몽 주스 또는 자몽 보충제) 또는 (2) 강한/중간 CYP3A4 유도제(예: 리팜핀, 카르바마제핀, 페니토인, 옥스카르바제핀, 페노바르비탈, 에파비렌즈, 네비라핀, 에트라비린, 모다피닐, 하이퍼포린(St . John's Wort) 및 시프로테론)을 포함한 요법을 동시에 복용할 수 없다.

[0136] 다른 실시형태에서, 본원에 기재된 환자에게는 양성자 펌프 억제제 또는 H2-수용체 길항제와 같은, 위산 생성을 감소시키는 약물이 투여되지 않는다.

[0137] 또 다른 실시형태에서, 본원에 기재된 환자에게는 다음 요법 중 어느 것도 투여되지 않는다:

[0138] (a) 본원에 기술된 병용 요법 투여 전 3주 또는 5회 반감기(어느 쪽이든 더 짧은 기간) 이내 또는 이러한 치료 기간 동안 기타 시험용 요법(GDC-6036 또는 이나볼리십 제외),

[0139] (b) 다음을 제외한 화학요법, 방사선요법, 면역요법, 생물학적 요법, 약초 요법 또는 호르몬 요법을 포함하여, FDA 승인을 받았는지 실험 중인지에 상관없이 암 치료를 위한 병용 요법:

[0140] (i) 내분비 민감성 암(예: 전립선암, 자궁내막암, 호르몬 수용체 양성 유방암)에 대한 성선 자극 호르몬 방출 호르몬(GnRH) 효현제 또는 길항제를 이용한 호르몬 요법;

[0141] (ii) 호르몬 대체 요법 또는 경구 피임약;

[0142] (c) 다음과 같은 전신 반응 설정에서 새로운 뇌 전이를 제외하고 명백한 진행성 질환에 대한 방사선요법: 전신 질환의 조절(임상적 유익성[즉, ≥3 개월 동안 PR, CR 또는 SD]을 얻은 것으로 정의됨)이 입증되었지만, 방사선으로 치료할 수 있는 뇌 전이가 발생한 환자는 질병의 전신 진행 및/또는 뇌에서 추가 진행을 경험할 때까지 연구 기간 동안 GDC-6036으로 치료를 계속 받는 것이 허용된다(조사자의 평가에 근거함).

[0143] (d) 퀴니딘 또는 기타 항부정맥제; 또는

[0144] (e) 1차 주기, 1일 전 7일부터 조혈 집락 자극 인자(CSF; 예를 들면 과립구 CSF; 필그라스팀, 과립구/대식세포 CSF; 사르그라모스팀, 페그필그라스팀, 에리트로포이에틴, 다베포에틴 및 트롬보포이에틴)의 시작 또는 증가된 용량;

[0145] 이러한 방법의 한 실시형태에서, 환자는 본원에 기재된 암으로 진단된다. 이러한 방법의 다른 실시형태에서, 샘플은 개체로부터 채취한 종양 샘플이다. 이러한 한 실시형태에서, 샘플은 본원에 기술된 임의의 요법의 투여 전에 채취된다. 다른 이러한 실시형태에서, 샘플은 본원에 기술된 적어도 하나의 작용제의 투여 전에 채취된다. 일부 실시형태에서, 치료를 평가하기 위해 본원에 기술된 병용 요법으로 치료하는 동안 특정 간격으로 종양 샘플을 채취할 수 있다.

[0146] 종양이나 암에 $KRas^{G12C}$ 돌연변이가 포함되어 있는지 여부를 결정하는 것은 K-Ras 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 평가하거나, K-Ras 단백질의 아미노산 서열을 평가하거나, 추정 K-Ras 돌연변이 단백질의 특성을 평가함으로써 수행될 수 있다. 야생형 인간 K-Ras(예: 수탁 번호 NP203524)의 서열은 해당 분야에 알려져 있다. 이러한 한 실시형태에서, 본원에 기재된 환자로부터의 샘플은 예를 들면 면역조직화학(IHC) 또는 NGS 염기서열 분석을 이용하여 $KRas^{G12C}$ 돌연변이에 대해 평가된다.

[0147] 본원에 제공된 방법의 한 실시형태에서 환자는 본원에 제공된 방법에 따른 병용 요법으로 치료받은 후 CR을 갖는 것으로 진단된다. 본원에 제공된 방법의 한 실시형태에서, 환자는 본원에 제공된 방법에 따른 병용 요법으로 치료받은 후 PR을 갖는 것으로 진단된다. 본원에 제공된 방법의 한 실시형태에서, 환자는 본원에 제공된 방법에 따른 병용 요법으로 치료받은 후 안정 질환(SD)을 갖는 것으로 진단된다.

[0148] 또한, 본원에 기술된 병용 요법을 투여함으로써 본원에 기재된 환자에서 종양 성장을 억제하거나 종양 퇴행을 생성하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시형태에서 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 이나볼리십을 포함하는 병용 요법을 본원에 기술된 바와 같이 1회 이상의 주기(예를 들면 21일 또는 28일 주기)로 투여함으로써 본원에 기재된 암을 앓는 환자에서 종양 성장을 억제하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시형태에서

GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 이나볼리십을 포함하는 병용 요법을 본원에 기술된 바와 같이 1회 이상의 주기(예를 들면 21일 또는 28일 주기)로 투여함으로써 본원에 기술된 바와 같은 NSCLC 또는 CRC를 앓는 환자에서 종양 성장을 억제하는 방법이 본원에 제공된다.

[0149] 한 실시형태에서 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 이나볼리십을 포함하는 병용 요법을 본원에 기술된 바와 같이 1회 이상의 주기(예를 들면 21일 또는 28일 주기)로 투여함으로써 본원에 기재된 암을 앓는 환자에서 종양 퇴행을 생성하거나 개선하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시형태에서 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 이나볼리십을 포함하는 병용 요법을 본원에 기술된 바와 같이 1회 이상의 주기(예를 들면 21일 또는 28일 주기)로 투여함으로써 본원에 기술된 NSCLC 또는 CRC를 앓는 환자에서 종양 퇴행을 생성하거나 개선하는 방법이 본원에 제공된다.

[0150] **키트**

[0151] 본원에 기술된 병용 요법은 투여를 위해 본원에 기술된 작용제 중 하나 이상을 포함하는 키트로 제공될 수 있다. 한 실시형태에서, 키트는 이나볼리십과의 병용 투여를 위한 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(예를 들면 GDC-6036 아디페이트)을 포함한다. 다른 실시형태에서, 키트는 이나볼리십과 함께 포장된 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(예: GDC-6036 아디페이트)을 포함하며, 여기서 키트는 각 작용제의 별도의 제제화된 용량을 포함한다.

[0152] 또한 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(예를 들면 GDC-6036 아디페이트) 및 이나볼리십을 포함하는 제조품 또는 키트가 본원에 제공된다. 일부 경우에, 제조품은 고형 종양(예를 들면 폐암 또는 CRC)을 치료하거나 진행을 지연시키기 위해 본원에 기술된 작용제를 이용하기 위한 지침을 포함하는 하나 이상의 포장 삽입물을 추가로 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 암은 NSCLC이다.

[0153] 일부 경우에 이나볼리십 및 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(예: GDC-6036 아디페이트)은 동일한 용기 또는 별도의 용기에 들어 있다. 적합한 용기에는 예를 들면 병, 바이알, 백 및 주사기가 포함된다. 용기는 유리, 플라스틱(예: 폴리염화비닐 또는 폴리올레핀) 또는 금속 합금(예: 스테인레스강 또는 하스텔로이)과 같은 다양한 재료로 형성될 수 있다. 어떤 경우에는 용기가 제제를 담고 용기에 부착되거나 용기와 관련된 라벨이 사용 지침을 표시할 수 있다. 제조품 또는 키트에는 기타 완충제, 희석제, 필터, 바늘, 주사기 및 사용 지침이 포함된 포장 삽입물을 포함하여 상업적 및 이용자 관점에서 바람직한 기타 재료가 추가로 포함될 수 있다. 일부 경우에, 제조품에는 하나 이상의 다른 작용제(예: 추가 화학요법제 또는 항신생물제)가 추가로 포함된다. 하나 이상의 작용제에 적합한 용기에는 예를 들면 병, 바이알, 백 및 주사기가 포함된다.

[0154] 본원에 기술된 임의의 제조품 또는 키트는 본원에 기술된 임의의 방법에 따라 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(예를 들면 GDC-6036 아디페이트) 및/또는 이나볼리십을 환자에게 투여하기 위한 지침을 포함할 수 있다.

[0155] **바이오마커**

[0156] 한 실시형태에서, 본원에 기재된 환자는 본원에 기술된 병용 요법의 투여 전에 평가를 받아야 하고 KRasG12C 돌연변이가 확인되어야 한다. 이러한 한 실시형태에서, 돌연변이 PIK3CA의 존재에 대한 평가는 본원에 기술된 바와 같은 병용 요법의 투여 전에 수행되지 않는다.

[0157] 한 실시형태에서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 의한 $KRas^{G12C}$의 알킬화가 환자에서 측정된다. 이러한 한 실시형태에서, 측정은 샘플을 이용하여 수행되고 본원에 제공된 바와 같이 $KRas^{G12C}$의 알킬화에 대해 검사된다. 다른 실시형태에서, 말초혈로부터의 ctDNA 바이오마커(예를 들면, $KRas^{G12C}$)의 평가가 수행된다.

[0158] 한 실시형태에서, 짝을 이루는 치료 전 및 치료 중 신선한 종양 생검의 분석을 통한 KRAS/MAPK 표적 유전자(예를 들면, *DUSP6*, *SPRY4*), 경로 구성요소(예를 들면, pERK, pS6) 및 관련 바이오마커(예를 들면, Ki67)의 조절이 수행된다.

[0159] 이나볼리십은 클래스 I PI3Kα 동종형(p110α)의 선택적 억제제이다. 특정 이론에 얽매이지 않고 PIP_2에서 PIP_3으로의 인산화를 억제함으로써 이나볼리십은 GDC-6036 및 이나볼리십을 이용한 치료를 위한 PD 바이오마커 역할을 할 수 있는 AKT, PRAS40 및 S6RP를 포함한 경로 이펙터의 하류 활성화를 감소시킨다.

[0160] **실시형태**

[0161] 본원 발명의 일부 예시적인 실시형태가 아래에 제공된다.

[0162] 실시형태 1. 다음을 포함하는 병용 요법:

[0163] (a) 본원에 기술된 바와 같은 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

[0164] (b) 본원에 기술된 바와 같은 이나볼리십 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[0165] 실시형태 2. 실시형태 1에 있어서, GDC-6036은 이의 아디페이트 염인 병용 요법.

[0166] 실시형태 3. 실시형태 1 또는 2에 있어서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 1회 이상의 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 것인 병용 요법.

[0167] 실시형태 4. 실시형태 3에 있어서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법의 1-21일 차에 QD로 투여되고, 여기서 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 정제 또는 캡슐로 경구 투여되는 것인 병용 요법.

[0168] 실시형태 5. 실시형태 3에 있어서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 1회 이상의 28일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되고, 여기서 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 정제 또는 캡슐로 경구 투여되는 것인 병용 요법.

[0169] 실시형태 6. 실시형태 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 50 mg 내지 500 mg의 양으로 투여되는 것인 병용 요법.

[0170] 실시형태 7. 실시형태 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg 또는 800 mg의 양으로 투여되는 것인 병용 요법.

[0171] 실시형태 8. 실시형태 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 100 mg, 200 mg 또는 400 mg의 양으로 투여되는 것인 병용 요법.

[0172] 실시형태 9. 실시형태 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 200 mg의 양으로 투여되는 것인 병용 요법.

[0173] 실시형태 10. 실시형태 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 400 mg의 양으로 투여되는 것인 병용 요법.

[0174] 실시형태 11. 실시형태 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 이나볼리십 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 1회 이상의 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 것인 병용 요법.

[0175] 실시형태 12. 실시형태 11에 있어서, 이나볼리십 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법의 1-21일 차에 QD로 투여되는 것인 병용 요법.

[0176] 실시형태 13. 실시형태 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 이나볼리십 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 1회 이상의 28일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 것인 병용 요법.

[0177] 실시형태 14. 실시형태 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 투약 요법은 GDC-6036 및 이나볼리십 중 하나 또는 둘 모두가 투여되지 않는 휴지기를 포함하는 것인 병용 요법.

[0178] 실시형태 15. 실시형태 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 이나볼리십은 약 3, 6, 또는 9 mg의 양으로 투여되는 것인 병용 요법.

[0179] 실시형태 16. 실시형태 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 이나볼리십은 6 mg의 양으로 투여되는 것인 병용 요법.

[0180] 실시형태 17. 실시형태 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 이나볼리십은 9 mg의 양으로 투여되는 것인 병용 요법.

[0181] 실시형태 18. 실시형태 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, $KRas^{G12C}$ 돌연변이를 포함하는 폐암의 치료에 이용하기 위한 병용 요법.

[0182] 실시형태 19. 실시형태 18에 있어서, 폐암은 비소세포 폐 암종(NSCLC)인 병용 요법.

[0183] 실시형태 20. 실시형태 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, $KRas^{G12C}$ 돌연변이를 포함하는 결장직장암(CRC)의 치

료에 이용하기 위한 병용 요법.

[0184] 실시형태 21. 실시형태 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 환자는 투여 전에 KRasG12C 돌연변이의 존재에 대한 평가를 받는 것인 병용 요법.

[0185] 실시형태 22. 실시형태 1 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 투여 전에 돌연변이 PIK3CA의 존재에 대한 평가가 수행되지 않는 것인 병용 요법.

[0186] 실시형태 23. $KRas^{G12C}$ 돌연변이에 의해 매개되는 폐암을 앓고 있는 환자에서 이러한 폐암을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 다음을 포함하는 효과량의 병용 요법을 투여하는 단계를 포함하는 방법:

[0187] (a) 1회 이상의 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 본원에 기술된 바와 같은 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

[0188] (b) 1회 이상의 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 본원에 기술된 바와 같은 이나볼리십 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[0189] 실시형태 24. 실시형태 23에 있어서, 폐암은 NSCLC인 방법.

[0190] 실시형태 25. 실시형태 23 또는 24에 있어서, 폐암은 선암종, 편평세포 폐 암종 또는 대세포 폐 암종인 방법.

[0191] 실시형태 26. KRasG12C 돌연변이를 포함하는 고형 종양을 앓고 있는 환자에서 이러한 암을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 다음을 포함하는 효과량의 병용 요법을 투여하는 단계를 포함하는 방법:

[0192] (a) 1회 이상의 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 본원에 기술된 바와 같은 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

[0193] (b) 1회 이상의 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 본원에 기술된 바와 같은 이나볼리십 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[0194] 실시형태 27. 실시형태 26에 있어서, 고형 종양은 결장직장암(CRC)인 방법.

[0195] 실시형태 28. 실시형태 23 내지 27 중 어느 하나에 있어서,

[0196] (a) 암으로 진단될 것이 의심되는 환자로부터 채취한 샘플에서 KRasG12C 돌연변이의 부재 또는 존재를 결정하는 단계; 및

[0197] (b) 효과량의 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 이나볼리십을 포함하는 본원에 기술된 바와 같은 병용 요법을 환자에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

[0198] 실시형태 29. KRasG12C 돌연변이를 포함하는 조직 무관(tissue agnostic) 암을 앓는 환자에서 이러한 암을 치료하는 방법으로서, 효과량의 병용 요법을 투여하는 단계를 포함하는 상기 방법은 다음 단계를 포함하는 방법:

[0199] (i) 암으로 진단될 것이 의심되는 환자로부터 채취한 샘플에서 KRasG12C 돌연변이의 부재 또는 존재를 결정하는 단계; 및

[0200] (ii) 환자 샘플이 KRasG12C 돌연변이를 포함하는 경우, 다음을 포함하는 효과량의 병용 요법을 투여하는 단계:

[0201] (a) 1회 이상의 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 본원에 기술된 바와 같은 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

[0202] (b) 1회 이상의 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 QD로 투여되는 본원에 기술된 바와 같은 이나볼리십 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[0203] 실시형태 30. 실시형태 23 내지 29 중 어느 하나에 있어서, 투약 요법은 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 것인 방법.

[0204] 실시형태 31. 실시형태 30에 있어서, 투약 요법은 GDC-6036 및 이나볼리십 중 하나 또는 둘 모두가 투여되지 않는 휴지기를 포함하는 것인 방법.

[0205] 실시형태 32. 실시형태 23 내지 29 중 어느 하나에 있어서, 투약 요법은 1회 이상의 28일 주기를 포함하는 것인 방법.

[0206] 실시형태 33. 실시형태 23 내지 32 중 어느 하나에 있어서, GDC-6036은 이의 아디페이트 염인 병용 요법.

[0207] 실시형태 34. 실시형태 23 내지 33 중 어느 하나에 있어서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 정제 또는 캡슐로 경구 투여되는 것인 방법.

[0208] 실시형태 35. 실시형태 23 내지 34 중 어느 하나에 있어서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 50 mg 내지 500 mg의 양으로 투여되는 것인 방법.

[0209] 실시형태 36. 실시형태 23 내지 35 중 어느 하나에 있어서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg 또는 800 mg의 양으로 투여되는 것인 방법.

[0210] 실시형태 37. 실시형태 23 내지 36 중 어느 하나에 있어서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 100 mg, 200 mg 또는 400 mg의 양으로 투여되는 것인 방법.

[0211] 실시형태 38. 실시형태 23 내지 37 중 어느 하나에 있어서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 200 mg의 양으로 투여되는 것인 방법.

[0212] 실시형태 39. 실시형태 23 내지 37 중 어느 하나에 있어서, GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 400 mg의 양으로 투여되는 것인 방법.

[0213] 실시형태 40. 실시형태 23 내지 39 중 어느 하나에 있어서, 이나볼리십은 약 3 mg, 6 mg, 또는 9 mg의 양으로 투여되는 것인 방법.

[0214] 실시형태 41. 실시형태 23 내지 40 중 어느 하나에 있어서, 이나볼리십은 6 mg의 양으로 투여되는 것인 방법.

[0215] 실시형태 42. 실시형태 23 내지 40 중 어느 하나에 있어서, 이나볼리십은 9 mg의 양으로 투여되는 것인 방법.

[0216] 실시형태 43. 실시형태 23 내지 42 중 어느 하나에 있어서, 환자는 투여 전에 돌연변이 PIK3CA의 존재에 대한 평가를 받지 않는 것인 방법.

[0217] 실시형태 44. 본원에 기술된 바와 같은 폐암, CRC 또는 췌장암의 치료를 위한 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 이나볼리십 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 병용 요법의 용도.

[0218] 실시형태 45. 실시형태 44에 있어서, 암은 폐암 또는 CRC이고, (i) 1회 이상의 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 QD로 투여하는 것; 및 (ii) 1회 이상의 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 이나볼리십을 QD로 투여하는 것을 포함하는 투약 요법을 추가로 포함하는 것인 용도.

[0219] 실시형태 46. 폐암, CRC 또는 췌장암 치료용 약제의 제조를 위한 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 이나볼리십 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 병용 요법의 용도.

[0220] 실시형태 47. 실시형태 46에 있어서, 암은 폐암 또는 CRC이고, (i) 1회 이상의 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 QD로 투여하는 것; 및 (ii) 1회 이상의 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 이나볼리십을 QD로 투여하는 것을 포함하는 투약 요법을 추가로 포함하는 것인 용도.

[0221] 실시형태 48. 실시형태 46에 있어서, 암은 CRC이고, (i) 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 GDC-6036 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 QD로 투여하는 것; 및 (ii) 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 투약 요법에 따라 이나볼리십을 투여하는 것을 포함하는 투약 요법을 추가로 포함하는 것인 용도.

[0222] 실시형태 49. 실시형태 44 내지 48 중 어느 하나에 있어서, 투약 요법은 1회 이상의 21일 주기를 포함하는 것인 용도.

[0223] 실시형태 50. 실시형태 44 내지 48 중 어느 하나에 있어서, 투약 요법은 1회 이상의 28일 주기를 포함하는 것인 용도.

[0224] 다음 실시예는 제한이 아닌 예시의 방식으로 제시된다.

[0225] **실시예**

[0226] 실시예 1: GDC-6036과 이나볼리십의 조합

[0227] Kirsten 쥐 육종 바이러스성 종양유전자 상동체(KRAS) 유전자는 세포 성장과 생존 신호전달을 매개하는 데 중심적인 역할을 하는 GTPase를 인코딩한다. 글리신 12(G12), 글리신 13(G13) 및 글루타민 61(Q61)에서 아미노산 치환을 초래하는 KRAS의 돌연변이는 종양에서 흔히 발생하며 종양발생 및 공격적인 종양 성장의 유지와 관련이 있

다(Der et al. Nature 1983;304(5926):507-13; Parada et al. Nature 1982;297(5866):474-8; Santos et al. Nature 1982;298(5872):343-7; Taparowsky et al. Nature 1982;300(5894):762-5; Capon et al. Nature 1983;304(5926): 507-13). $KRAS^{G12C}$ 돌연변이는 비소세포 폐암(NSCLC), 결장직장암 및 기타 종양 유형에서 흔히 만연한다(Prior et al. Cancer Res 2012;72(10):2457-67; Vogelestein et al. Science 2013;339(6127):1546-58).

[0228] GDC-6036은 $KRAS^{G12C}$를 선택적으로 표적으로 하여 $KRAS^{G12C}$를 공유적이고 비가역적으로 억제하는 경구용 항암 치료제이다. GDC-6036은 KRAS, 야생형 KRAS 또는 RAS 계열의 다른 구성원의 다른 돌연변이를 표적으로 하지 않는다. $KRAS^{G12C}$ 양성 세포 또는 종양을 GDC-6036으로 치료하면 KRAS 경로 신호전달이 감소하고 세포/종양 세포 성장이 억제되며 아폽토시스가 유도된다.

[0229] KRas G12C 돌연변이가 있는 비소세포 폐암(NSCLC) 및 결장직장암(CRC) 이종이식 종양 모델에서 GDC-6036(50 mg/kg, PO, QD) 단독 또는 GDC-0077(25 mg/kg, PO, QD)과의 조합의 생체내 항종양 효능을 평가했다: 단일 작용제 GDC-6036 치료는 거의 종양 정체(93% 종양 성장 억제[TGI])를 유발한 반면, GDC-0077을 이용한 치료는 종양 성장 억제(74% TGI)를 유발하였다. GDC-6036과 이나볼리십의 조합(113% TGI)으로 향상된 항종양 효능이 관찰되었다.

[0230] 생쥐. 9-10주령의 암컷 누드 생쥐를 Charles River Laboratory(Hollister, CA)로부터 얻었으며 평균 체중이 24.5g이었다. 생쥐를 Genentech의 표준 설치류 마이크로 격리 케이지에 수용하고 종양 세포 이식 전 적어도 3일 동안 연구 조건에 적응시켰다. 건강해 보이고 명백한 이상이 없는 동물만이 연구에 이용되었다.

[0231] 연구. 인간 비소형 폐 암종 NCI-H2122 세포는 American Type Culture Collection(Rockville, MD)으로부터 얻었으며 *K-RAS*에 G12C 발암성 돌연변이가 있다. 세포를 시험관내에서 배양하고, 대수기 성장으로 수확하고, Matrigel(BD Biosciences, San Jose, CA)을 함유하는 Hank의 균형 염 용액에 1:1 비율로 재현탁시켰다. 그런 다음 세포를 160마리 누드 생쥐의 오른쪽 측면 흉부에 피하로 이식했다. 각 생쥐에 100 μL의 용적으로 $10x10^6$개 세포를 주입했다. 종양의 평균 종양 용적이 150-290 mm3에 도달할 때까지 종양을 모니터링했다. 생쥐를 종양 용적에 기초하여 10개의 군(군당 n=10마리의 생쥐)으로 분배하였다. 모든 군에 걸친 평균 종양 용적은 투여 개시 시 213 mm^3이었다.

[0232] 생쥐에게 운반제(150 μL 0.5% MC 및 100 μL 0.5% MCT), 50 mg/kg GDC-6036(유리 염기 등가물로 표시) 또는 25 mg/kg GDC-0077(유리 염기 등가물로 표시) 또는 GDC-6036과 이나볼리십의 조합이 투여되었다. 모든 치료는 21일 동안 위관 영양법을 통해 1일 1회(QD) 경구(PO)로 투여되었다. 연구 설계는 표 1에 요약되어 있다.

[0233] 표 1:

표 1

[0234]

숫자 / 성별	치료	용량 수준(mg/kg)	루트	투약 일수	용량 농도(mg/mL)
10/F	운반제	0	PO	21QD	0
10/F	GDC-6036	50	PO	21QD	8.33
10/F	GDC-0077	25	PO	21QD	6.25
10/F	GDC6036 + GDC-0077	50 + 25	PO	21QD	8.33, 6.25
Conc. = 농도; PO = 경구; QD = 1일 1회 운반제 대조는 0.5%(w/v) 메틸셀룰로오스(100 μL) + 0.5%(w/v) 메틸셀룰로오스; 0.2% Tween80 TM(150 μL)이었다. 용량 수준 및 농도는 유리 염기 등가물로 표시되며 21일 동안 1일 1회(QD) 투여되었다.					

[0235] 종양 및 체중 측정. 종양 용적은 Ultra Cal-IV 캘리퍼스(모델 54 - 10 - 111; Fred V. Fowler Co., Newton, MA)를 이용하여 2차원(길이 및 너비)으로 측정하고 Excel, 버전 14.2.5(Microsoft Corporation; Redmond WA)를 이용하여 분석하였다. 종양 용적은 다음 공식으로 계산되었다:

[0236] 종양 크기(mm^3) = (긴 치수 x 짧은 치수^2) x 0.5

[0237] 초기 종양 용적으로부터 >50% 감소로 정의되는 부분 반응(PR) 및 종양 용적의 100% 감소로 정의되는 완전 반응(CR)으로 항종양 반응이 나타났다. 동물 체중은 Adventura Pro AV812 저울(Ohaus Corporation, Pine Brook, NJ)을 이용하여 측정되었다. 체중 변화율은 다음 공식을 이용하여 계산되었다:

[0238] 체중 변화(%) = [(현재 체중/초기 체중) - 1) x 100]

[0239] 종양 성장 분석. 일반화 부가 혼합 모델(GAMM)을 이용하여 시간 경과에 따른 변환된 종양 용적을 분석했는데, 그 이유는 이 접근법이 동일한 개체로부터의 반복 측정과 종료 전 적당한 중도 탈락을 모두 다루기 때문이다. 종양은 일반적으로 기하급수적인 성장을 나타내기 때문에 종양 용적은 분석 전에 자연 로그 변환을 거쳤다. 각 군에서 시간에 따른 종양 용적의 변화는 lme4, mgcv, gamm4, multcomp, settings, plyr, 그리고 magrittr, dplyr, tidyr 및 ggplot2와 같은 tidyverse로부터의 여러 패키지를 포함한 오픈 소스 패키지로부터의 소프트웨어를 통합하는 R 버전 3.4.2(2017-09-28)(R Development Core Team 2008; R Foundation for Statistical Computing; Vienna, Austria)의 사용자 정의 기능을 이용하여 생성된 적합(즉, 자동 생성된 3스플라인 베이스가 있는 회귀 스플라인)으로 설명된다.

[0240] 체중 분석. 시간 경과에 따른 원시 체중(즉, 그램)을 분석하는 데에도 일반화 부가 혼합 모델(GAMM)이 이용되었다. 데이터 적합 후, 모든 개별 동물 및 모든 군 적합의 각 시점에서 원시 체중 데이터를 정규화하고 두 가지 별개의 방식으로 별도로 다시 플로팅했다: 1) 시작 체중으로 정규화하고 체중 변화 %를 산출하기 위한 백분율로 보고 및 2) 현재까지의 최대 체중으로 정규화하고 체중 감소 %를 나타내는 백분율로 보고.

[0241] 결과. 효능 및 체중 NCI-H2122 이종이식편. GDC-6036(50 mg/kg, PO, QD) 단독, 단일 작용제 GDC-0077(25 mg/kg, PO, QD 또는 GDC-6036과 GDC-0077의 이중 조합을 이용한 치료 후 인간 NCI-H2122 NSCLC 이종이식편을 보유하는 누드 생쥐에서 항종양 효능을 평가하였다. 단일 작용제 치료는 종양 성장 억제(TGI)를 유발하였고, GDC-6036은 운반제 대조에 비해 93% TGI를 유발하였고 GDC-0077은 74% TGI를 유발하였다(도 1 및 표 2 및 3). GDC-6036과 이나볼리십의 조합으로 향상된 항종양이 관찰되었으며, 그 결과 TGI는 113%, PR은 2/10이었다(도 1). 모든 치료는 체중 변화율을 통해 확인된 대로 내약성이 양호하였다(도 2 및 표 2).

[0242] 표 2: 인간 NCI-H2122 NSCLC 이종이식 종양에서 GDC-6036 단독 및 GDC-0077과의 조합의 항종양 활성

표 2

[0243]

치료	용량 수준(mg/kg)	TI	PR	CR	%TGI(추정)	%TGI(하위 CI)	%TGI(상위 CI)
운반제	0	10/10	0	0	0	0	0
GDC-6036	50	10/10	0	0	93	80	100
GDC-0077	25	10/10	0	0	74	60	85
GDC-6036+ GDC-0077	50 + 25	10/10	0	0	113	107	121
TI = 종양 발생률; %TGI = 종양 성장 억제율; PR = 부분 반응; CR = 완전 반응; CI = 신뢰 구간. 운반제 대조는 0.5%(w/v) 메틸셀룰로오스 + 0.5%(w/v) 메틸셀룰로오스; 0.2% Tween80 TM이었다.							

[0244] GDC-6036과 이나볼리십의 조합은 H23 P, KYSE410, H1792, H2030, HCC4017, HCC4019 및 HOP62를 포함하여 KRasG12C 돌연변이가 있는 다양한 다른 NSCLC 세포주에서 추가로 검사되었다. 특정 세포주에서는 40 nM만큼 낮은 농도에서 상승작용이 관찰되었다(도 3a-3h).

[0245] GDC-6036과 이나볼리십의 조합은 KRasG12C 돌연변이가 있는 다양한 CRC 세포주에서 추가로 검사되었다. GDC-6036에 GDC-0077을 추가하면 가장 내성이 강한 계통(SW1436)에서도 세포 증식이 더욱 억제되었다. 참조: 도 5a - 5c. GDC-6036과 GDC-0077의 조합의 상승효과는 CR5048 환자 유래 이종이식 모델에서 관찰되었다(도 4 및 표 3).

[0246] 표 3

표 3

[0247]

모델	치료	용량 수준(mg/kg), 일정	TI	PR	CR	% TGI(추정)	% TGI (하위 CI)	% TGI (상위 CI)
	운반제	0(운반제)	10/10	0	0	0	0	0

CR5048	GDC-6036	30, PO, QD	10/10	0	0	90	78	100
CR5048	GDC-0077	25, PO, QD	10/10	0	0	52	16	73
CR5048	GDC-6036 + GDC-0077	30 + 25	10/10	4	0	97	88	106
CI = 신뢰 구간; CR = 완전 반응; PR = 부분 반응; QD = 1일 1회; TI = 종양 발생률. 참고: % TGI = AUC를 기준으로 한 종양 성장 억제의 백분율(공식은 데이터 분석 섹션 참조). 운반제 = 0.5%(w/v) 메틸셀룰로오스								

[0248] 다양한 인간 NSCLC 및 CRC 이종이식 종양 모델과 KRas G12C 돌연변이가 있는 세포주에서 수행된 조합 항종양 효능 연구에서는 KRAS-G12C 억제제인 GDC-6036이 단일 작용제로서 종양 성장을 억제한다는 것이 입증되었다. 이들 데이터는 GDC-6036과 GDC-0077의 조합이 인간 NSCLC 및 CRC 이종이식 종양 모델에서 부분적인 종양 퇴행을 유발하는 단일 작용제 관찰 결과에 비해 개선된 항종양 활성을 유발했다는 것을 입증한다.

[0249] 실시예 2: *KRAS* 는 최대 25%의 암에서 가장 빈번하게 돌연변이가 발생하는 종양유전자이며, 선택된 치료 표준 요법에 대한 내성 및 전반적으로 나쁜 예후와 관련이 있다. 선택적 억제제가 RAS/MAPK 경로의 다른 결절을 표적으로 하는 항암 요법으로 개발되었지만, KRAS 종양단백질은 스위치 II 포켓이 최근 발견될 때까지 약물의 표적이 되지 않는 것으로 간주되었다(Ostrem, et al. Nature 2013;503:548-51). 이 발견을 통해 KRAS, 특히 $KRAS^{G12C}$ 돌연변이를 표적으로 하는 공유 소분자 억제제가 초기 임상 개발에서 평가되고 있다.

[0250] 기타 $KRAS^{G12C}$ 억제제. AMG 510(소토라십)은 $KRAS^{G12C}$를 비활성 GDP 결합 상태로 가두어 이를 비가역적으로 억제하는 소분자이다. AMG 510은 현재 진행 중인 임상 연구에서 조사되고 있다. 해당 연구에 참여한 환자들은 연구에 참여하기 전에 전이성 질환에 대해 중앙값 3(범위, 0 내지 11)의 이전 항암 요법을 받았다. 전체적으로, 치료 관련 이상사례가 환자의 56.6%에서 보고되었다; 환자의 11.6%가 치료 관련 3 등급 또는 4 등급 사건을 경험했고, 환자의 1.6%가 치료 관련 심각한 이상사례를 경험했다. 1명 초과의 환자에서 발생한 3 등급 사건에는 ALT 증가, 설사, 빈혈, AST 증가 및 알칼리성 포스파타아제 증가가 포함되었다. 1명의 환자는 4 등급 치료 관련 ALT 증가를 경험했고, 1명의 환자는 3 등급 치료 관련 ALT 및 AST 증가로 인해 AMG 510을 중단했다. 항종양 활성이 보고되었지만 AMG 510과 관련된 이상사례가 존재한다. NSCLC 환자 중 32.2%에서 객관적 반응이 확인되었으며 환자의 반응 지속 기간 중앙값은 10.9개월(범위, 1.1+ 내지 13.6)이었다. NSCLC 환자의 경우 평균 PFS는 6.3개월(범위, 0.0+ 내지 14.9+)인 것으로 보고되었다(Hong et al. New Eng J Med 2020;383:1207-17).

[0251] MRTX849는 $KRAS^{G12C}$ 돌연변이가 있는 진행성 고형 종양 환자를 대상으로 한 임상 연구에서 평가 중인 돌연변이 선택성 소분자 $KRAS^{G12C}$ 억제제이다. 총 17명의 환자(NSCLC 환자 10명, CRC 환자 4명 포함)의 데이터가 최근 보고되었으며, 이 중 12명의 환자는 적어도 1회 치료 중 종양 평가를 받았다(NSCLC 환자 6명, CRC 환자 4명 포함). 대부분의 환자는 연구 참여 전에 3가지 이상의 이전 항암 요법을 받았다(17명의 환자 중 12명, 71%). 환자의 > 10%에서 다음과 같은 치료 관련 이상사례가 보고되었다: 설사, 메스꺼움, AST 증가, 구토, 피로, ALT 증가, 크레아티닌 증가, 복부 팽만, 복통, ALP 증가, 빈혈, 식욕 감소, 탈수, 구내 건조, 미각이상, 호흡곤란, QT 연장, 저마그네슘혈증 및 발진. 3 등급 사건에는 피로, 식욕 감소 및 호흡 곤란이 포함되었다(각각 환자 1명). PR을 통한 항종양 활성은 평가된 모든 용량 수준에서 NSCLC 환자 6명 중 3명, CRC 환자 4명 중 1명에서 달성되었다(Jänne et al. AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics October 2019).

[0252] GDC-6036. $KRAS^{G12C}$에 대한 GDC-6036의 특이성은 작용 기전과 함께 $KRAS^{G12C}$의 강력하고 비가역적인 억제를 유도하며 치료 관련 독성을 최소화하면서 항종양 활성을 극대화하는 광범위한 치료 지수를 가능하게 할 것으로 기대된다. $KRAS^{G12C}$ 양성 암을 겨냥한 특정 요법은 $KRAS^{G12C}$가 있는 진행성 암 환자에게 더 내약성이고 효과적인 치료 옵션을 제공할 수 있다.

[0253] 시험관내 및 생체내 약리학 연구는 GDC-6036이 $KRAS^{G12C}$ 음성 암 세포주에 비해 $KRAS^{G12C}$ 양성 암 세포주에 대한 성장 억제에서 20,000배 이상의 선택성을 나타내는 매우 강력하고 선택적인 $KRAS^{G12C}$ 공유 억제제임을 입증한다. GDC-6036에 대한 작용 기전 연구는 DUSP6 및 SPRY4와 같은 KRAS 표적 유전자 이외에 인산화된 (p)ERK 및 pS6과 같은 하류 MAPK 경로 구성요소가 억제되고 $KRAS^{G12C}$ 양성 암 세포주에서 아폽토시스 유도가 관찰된다는 것을 입증

한다. 또한, GDC-6036은 강력한 단일 작용제 활성을 가지며 $KRAS^{G12C}$ 양성 폐 종양의 여러 비임상 이종이식 모델에서 종양 성장을 억제한다. 이러한 시험관내 및 생체내 약리학 연구는 국소 진행성 또는 전이성 $KRAS^{G12C}$ 양성 고형 종양 환자의 치료를 위한 GDC-6036의 이용을 뒷받침한다.

[0254] 현재까지 완료된 비임상 독성학 연구 결과는 GDC-6036의 독성 프로필에 대한 견실한 특성화를 제공하고 암 환자에 대한 GDC-6036의 투여를 뒷받침한다. GDC-6036의 잠재적인 단일 및 반복 투여 경구 독성, 유전 독성, 광독성 및 안전성 약리학을 평가하기 위해 포괄적인 비임상 독성 연구가 완료되었다. $KRAS^{G12C}$ 돌연변이는 건강한 동물에는 존재하지 않기 때문에 $KRAS^{G12C}$ 억제와 관련된 약리학적으로 관련된 비임상 종은 없다.

[0255] 단일 작용제로서 AMG 510 및 MRTX849에 대해 진행 중인 연구의 초기 1상 임상 데이터는 $KRAS^{G12C}$ 억제제가 전이성 NSCLC 및 CRC 환자에서 내약성이 있고 유망한 항종양 활성을 갖는다는 것을 입증한다(Janne et al. 2019; Hong et al. New Eng J Med 2020;383:1207-17). 그러나 이러한 종류의 억제제를 단일 작용제로 이용하여 NSCLC 및 CRC에서 보고된 항종양 활성 및 내구성을 개선하는 동시에 중요하게는 허용 가능한 안전성 프로필을 유지해야 하는 충족되지 않은 요구가 여전히 남아 있다.

[0256] 병용 요법의 이론적 근거. 특정 이론에 얽매이지 않고 RTK-RAS-MAPK 경로에 관한 기계적 이해를 바탕으로 RAS/MAPK 및 PI3K/AKT가 복잡하게 상호 연결된 신호전달 경로이며 인간 암에서 빈번하게 조절이 상실된다는 가설이 세워졌다. 이 두 경로는 공통 상류 신호전달 입력을 공유할 뿐만 아니라 둘 중 하나가 표적 요법에 의해 억제될 때 보상 역할을 할 수 있다. 최근 연구에서는 또한 임상에서 종양이 KRAS G12C 억제제에 대한 내성을 나타낼 때 주요 PI3K 경로 구성요소(PIK3CA 및 PTEN 포함)에서 유전적 변형이 나타나는 것을 확인했는데(Awad et al. 2021; Zhao et al. 2021), 이는 PI3K 신호전달 경로의 활성화가 KRAS G12C 억제제에 대한 내성 기전으로 작용할 수 있음을 시사한다. 결과적으로 임상적 유익성을 극대화하려면 RAS/MAPK와 PI3K/AKT 경로 둘 모두의 동시 차단이 필요할 수 있다. 고도의 돌연변이 선택적 KRAS G12C 억제제인 GDC 6036과 PI3Kα 동종형 선택적 억제제인 이나볼리십의 조합은 단일 작용제 안전성 프로필 및 발암성 표적에 대한 선택성을 기반으로 더 나은 치료 범위를 제공할 수 있다.

[0257] 여러 비임상 연구에 따르면 KRAS G12C 억제제와 PI3K 억제제를 조합하면 여러 시험관내 및 생체내 모델에서 광범위한 상승효과를 나타내는 것으로 나타났으며, 이들 중 대부분은 PI3K 경로 구성요소의 조절 상실 변경을 보유하지 않는다(Misale et al. 2015; Canon et al. 2019; Lou et al. 2019). 기계적으로 KRAS G12C와 PI3K 억제제의 조합은 포스포-AKT와 포스포-S6RP를 동시에 하향조절할 수 있어 KRAS G12C 억제제 단독에 비해 세포 사멸과 증식 억제가 더 견실하게 유도된다(Misale et al. 2018). 이러한 관찰과 일관되게, GDC-6036과 이나볼리십을 조합한 비임상 데이터(실시예 1)도 두 치료제 중 하나를 단독으로 이용할 때와 비교하여 KRAS G12C 양성 세포주 및 다중 이종이식 생쥐 모델에서 더 큰 종양 감소와 함께 상승효과를 보여주었다.

[0258] GDC-6036과 조합된 이나볼리십의 시작 용량은 각 21일 주기의 6 mg PO QD이다. GDC-6036과 이나볼리십의 조합은 허용 가능한 내약성을 가질 것으로 예상된다. 잠재적으로 중복되는 독성에는 GI 독성 및 구강 점막 자극이 포함되며, 지지 요법 및 잠재적인 용량 변경을 통해 모니터링 및 관리가 가능할 것으로 예상된다.

[0259] 환자는 KRAS G12C 돌연변이가 있고 적어도 한 가지 이용 가능한 표준 요법 후 진행되거나; 또는 표준 요법이 효과가 없거나 견딜 수 없는 것으로 입증되었거나 부적절하다고 간주되거나; 또는 치료 시험약의 임상 시험이 치료 표준으로 인정되는 국소 진행성, 재발성 또는 전이성 난치성 고형 종양을 앓는다. 또한, 환자는 이전에 KRAS G12C 억제제 치료를 받았을 수도 있다.

[0260] 바이오마커. 본 연구는 단일 작용제로서 또는 PI3K 억제제와 병용으로 GDC-6036에 대한 반응을 예측하는 바이오마커(즉, 예측 바이오마커), 더 심각한 질병 상태로의 진행과 관련된 활성의 초기 대체물(즉, 예후 바이오마커), $KRAS^{G12C}$ 억제제(예: GDC-6036)에 대한 내성 획득과 관련되거나, 이상사례 발생에 대한 민감성과 관련되거나, 개선된 이상사례 모니터링 또는 조사로 이어질 수 있는 바이오마커(즉, 안전성 바이오마커), 이나볼리십과 병용으로 GDC-6036 활성의 증거를 제공할 수 있는 바이오마커(즉, 약력학적[PD] 바이오마커), 또는 질병 생물학 및 약물 안전성에 대한 지식과 이해를 높일 수 있는 바이오마커를 식별 및/또는 평가할 것이다. 해당 바이오마커 종료점에는 혈액, 혈장 및 종양 조직의 탐색적 바이오마커와 안전성, PK, 활성 또는 기타 바이오마커 종료점 간의 관계가 포함된다.

[0261] 환자는 최대 28일의 기간 동안 스크리닝을 받고 치료 기간과 안전성 추적 기간을 거쳐 연구 약물의 최종 투약

후 또는 다른 항암 요법을 받을 때까지(어느 쪽이든 먼저 발생하는 것) 치료 특정 기간 동안 안전성 결과가 추적된다.

[0262] 수용할 수 없는 독성이 없고 조사자가 결정한 명백한 질병 진행이 없는 경우, 환자는 GDC-6036으로 치료를 계속할 수 있다.

[0263] 모든 환자는 연구 기간 동안, 그리고 연구 치료제의 최종 투약 후 또는 다른 항암 요법이 시작될 때까지(어느 쪽이든 먼저 발생하는 것) 치료 특정 기간 동안 이상사례에 대해 면밀히 모니터링된다. 이상사례는 NCI CTCAE v5.0에 따라 등급이 매겨진다.

[0264] 이나볼리십은 클래스 I PI3Kα 동종형(p110α)의 선택적 억제제이다. PIP_2에서 PIP_3으로의 인산화를 억제함으로써 이나볼리십은 GDC-6036 및 이나볼리십을 이용한 치료를 위한 PD 바이오마커 역할을 할 수 있는 AKT, PRAS40 및 S6RP를 포함한 경로 이펙터의 하류 활성화를 감소시킨다.

[0265] 조직 및 순환 종양 DNA 평가로부터의 $KRas^{G12C}$ 돌연변이 상태. NSCLC의 약 12%, CRC의 4%, 췌장암의 2% 및 기타 많은 고형 종양(각각 ≤ 4% 유병률)에 $KRas^{G12C}$ 돌연변이가 있다. GDC-6036은 $KRas^{G12C}$를 표적으로 하는 강력하고 고도로 선택적인 억제제이지만 KRAS, 야생형 KRAS 또는 RAS 계열의 다른 구성원의 다른 돌연변이는 표적으로 하지 않는다. 따라서, $KRas^{G12C}$ 돌연변이를 보유하는 종양을 갖는 환자만이 본원에 기술된 병용 요법의 투여에 적격이다. KRAS 돌연변이 상태는 FoundationOne® CDx(F1CDx) 분석법, 미국 식품의약국(FDA)이 승인한 광범위한 동반 진단(CDx) 분석법, FoundationOne® Liquid CDx(F1L CDx) 분석법뿐만 아니라 임상 실험실 개선 수정안(CLIA) 검증된 또는 동등하게 인증된 실험실에서 수행되는 기타 FDA 승인된(FDA 2020) 또는 잘 검증된 실험실 개발된 검사법을 이용하여 확인할 수 있다. 이전 연구에서는 $KRas^{G12C}$ 돌연변이의 발생이 초기 사건임을 나타내는데(Jamal-Hanjani et al. N Engl J Med 2017;376:2109-21), 이는 보관 조직 분석이 GDC-6036 치료를 위한 $KRas^{G12C}$ 양성 종양 환자 선택을 위한 충분한 대용물임을 시사한다.

[0266] 약력학적 경로 조절. GDC-6036은 $KRas^{G12C}$의 알킬화를 통해 하류 MAPK 신호전달을 억제하여 이를 비활성 GDP 결합 상태로 가두는 $KRas^{G12C}$ 억제제이다. 비임상 모델에서 GDC-6036에 의한 $KRas^{G12C}$ 알킬화 수준과 MAPK 경로 억제 정도는 GDC-6036에 대한 반응과 상관관계가 있다. 치료 전 및 치료 중 종양 조직 수집을 통해 GDC-6036 치료와 MAPK 경로 억제 및 항종양 활성의 상관관계를 평가할 수 있다. MAPK 경로 억제 정도는 MAPK 표적 유전자(예: DUSP6, SPRY4)의 RNA 분석 또는 인산화된 하류 마커(예: pERK, pS6)의 면역조직화학(IHC) 분석을 이용하여 평가할 수 있다. 또한, 치료 중 종양 조직 생검을 통해 GDC-6036에 의한 $KRas^{G12C}$ 알킬화 수준을 직접 평가할 수 있다. 이러한 PD 바이오마커의 평가는 향후 용량 선택에 관한 정보를 제공할 수 있다.

[0267] GDC-6036에 대한 내성과 관련된 유전자의 염기서열분석. 표적화된 차세대 염기서열분석(NGS) 및 전체 엑솜 염기서열분석과 같은 DNA 염기서열분석 기술은 GDC-6036에 대한 반응 및/또는 내성의 바이오마커를 식별할 수 있는 독특한 기회를 제공할 수 있다. 암 관련 유전자의 염기서열 분석을 통해 GDC-6036에 대한 새로운 내성 기전과 획득된 내성 기전을 확인할 수 있다.

[0268] 단백질, RNA 및 DNA 분석. 단백질의 돌연변이 활성화 외에도 RNA의 발현 수준이나 DNA의 변화도 신호전달 경로의 활성을 조절할 수 있다. 종양의 RNA 프로파일링은 연구에 등록된 환자의 내재적 하위 유형화를 허용할 것이다. 하위 유형과 환자 결과 사이의 잠재적 연관성을 분석하면 GDC-6036에 반응할 가능성이 가장 높은 환자의 하위 집단을 식별할 수 있다.

[0269] 체세포 종양 돌연변이 분석 및 기타 바이오마커를 위한 혈장 샘플. 암 환자의 혈액 검체로부터 얻은 무세포 DNA에는 종양 내 세포의 DNA와 돌연변이 상태를 대표하는 ctDNA가 포함되어 있다는 증거가 늘어나고 있다(Diehl et al. 2008; Maheswaran et al. 2008). 혈장으로부터 암 관련 돌연변이(예: KRAS)를 검출하는 분석법이 검증되었다. 이들 분석의 결과는 종양 검체의 분석으로부터 결정된 돌연변이 상태와 상관관계가 있을 수 있다. 치료에 대한 반응을 모니터링하기 위해 ctDNA를 이용하는 것은 큰 관심 분야이며, 특정 치료법에 대한 후보를 식별하고 시간 경과에 따른 암의 돌연변이 상태를 모니터링하기 위해 임상 환경에서 이용할 수 있는 조기, 비침습적, 정량화 가능한 방법을 허용할 수 있다(Wan et al. Nat Rev Cancer 2017;17:223-38). 연구 치료 중 및 GDC-6036에 대한 환자의 진행 후 다양한 시점에 수집된 ctDNA 분석은 연구 치료에 대한 반응 기전 및 획득된 내성을 식별하

는 데 도움이 될 수 있다.

[0270] 차세대 염기서열 분석을 위한 혈액 샘플. 차세대 염기서열 분석(NGS) 기술은 대량의 염기서열분석 데이터를 생성할 수 있다. 종양 DNA에는 종양발생 과정으로 인해 보고된 염색체 변형과 보고되지 않은 염색체 변형이 모두 포함될 수 있다. 이전에 보고되지 않은 유전체 변형에 대한 염기서열분석 호출을 제어하는 데 도움을 주기 위해, 투약 전 혈액 샘플을 채취하여 변형이 체성인지 여부를 결정한다.

[0271] 포함 기준. 환자는 연구 참여를 위해 다음 기준을 충족해야 한다:

[0272] ● 연령 ≥ 18세

[0273] ● RECIST v1.1에 따라 평가 가능하거나 측정 가능한 질병

[0274] ● 0 또는 1의 동부 종양학 협력 그룹(ECOG) 성과 상태;

[0275] ● 기대 수명 ≥12주;

[0276] ● 아래에 정의된, 연구 치료 시작 전 14일 이내에 적절한 혈액학적 및 장기 기능:

[0277] ○ 절대 호중구 수 ≥1200/μL;

[0278] ○ 헤모글로빈 ≥9 g/dL;

[0279] ○ 혈소판 수 ≥100,000/μL;

[0280] ○ 총 빌리루빈 ≤1.5 x ULN;

[0281] ○ 혈청 알부민 ≥2.5 g/dL;

[0282] ○ AST 및 ALT ≤2.5 x ULN(다음 제외):

[0283] ■ 문서화된 간 전이가 있는 환자는 AST 및/또는 ALT ≤5.0 x ULN을 가질 수 있다.

[0284] ○ Cockcroft-Gault 사구체 여과율 추정에 근거하여 혈청 크레아티닌 ≤1.5 x ULN 또는 크레아티닌 청소율 ≥50 mL/분:

[0285] (140 - 연령) x (체중(kg)) x (여성의 경우 0.85)

[0286] 72 x(혈청 크레아티닌(mg/dL))

[0287] ● 가임기 여성의 경우: 금욕(이성 교제 자제) 또는 피임법 이용에 동의하고 난자 기증을 삼가는 데 동의한다.

[0288] ● 외과적 불임이 아닌 남성의 경우: 금욕(이성 교제 자제) 또는 피임법 이용에 동의하고 정자 기증을 삼가는 데 동의한다.

[0289] ● 바이오마커 적격성의 확인: $KRas^{G12C}$ 돌연변이의 존재를 문서화하는 혈액의 중앙 검사, 또는 혈액 또는 종양 조직의 국소 검사(예: 검증된 중합효소 연쇄 반응(PCR) 기반, 또는 CLIA 또는 동등하게 인증된 실험실에서 수행된 NGS 분석)로부터 얻은 유효한 결과.

[0290] 추가 포함 기준

[0291] ● 조직학적으로 문서화된 국소 진행성, 재발성 또는 전이성 난치성 악성종양.

[0292] ○ 적어도 한 가지 이용 가능한 표준 요법 후 진행되거나; 또는 표준 요법이 효과가 없거나 견딜 수 없는 것으로 입증되었거나; 또는 치료 시험약의 임상 시험이 치료 표준으로 인정되는 질병

[0293] ● 공복 혈당 ≤ 140 mg/dL 및 글리코실화 헤모글로빈(HbA1c) <7%

[0294] ● 환자는 이전에 $KRas^{G12C}$ 특이적 억제제로 치료를 받았을 수 있다.

[0295] ● 조직학적으로 문서화된 국소 진행성, 재발성 또는 전이성 난치성 NSCLC(단일 작용제 또는 연구용 또는 승인된 PD-L1/PD-1 억제제와의 병용 요법이 포함될 수 있음)

[0296] 일반 제외 기준. 다음 기준 중 하나라도 충족하는 환자는 제외된다:

[0297] ● 알약을 삼킬 수 없거나 삼키는 것을 꺼리는 경우;

[0298] ● 연구 및 추적 관찰 절차를 준수할 수 없음;

[0299] ● 흡수장애 증후군 또는 장내 흡수를 방해하는 기타 상태;

[0300] ● 알려져 있거나 치료되지 않았거나 활동성인 중추신경계(CNS) 전이;

[0301] ● 다음 기준을 모두 충족하는 경우, 치료된 CNS 전이 병력이 있는 환자:

[0302] ○ CNS 외부에 측정 가능하거나 평가 가능한 질병;

[0303] ○ 두개내 출혈이나 척수 출혈의 병력이 없음;

[0304] ○ CNS 전이에 대한 치료법으로 코르티코스테로이드에 대한 지속적인 요구 사항이 없고, 본원에 기술된 작용제의 투여 전 ≥ 2주 동안 코르티코스테로이드가 중단되며, CNS 전이로 인한 지속적인 증상이 없음.

[0305] ○ 1차 주기의 1일 전 7일 이내에 정위 방사선 또는 14일 이내에 전뇌 방사선이 없음;

[0306] ○ CNS 지향 요법의 완료와 스크리닝 방사선촬영 연구 사이에 중간 진행의 증거가 없음;

[0307] ● 연수막 질환 또는 암종성 수막염;

[0308] ● 격주로 또는 더 빈번하게 반복적인 배액 절차가 필요한 조절되지 않는 흉막 삼출, 심낭 삼출, 또는 복수;

[0309] ○ 환자가 시술로부터 적절하게 회복되고 혈역학적으로 안정되고 증상이 호전된 경우 유치 흉막 또는 복부 카테터가 허용될 수 있다;

[0310] ● 환자 안전에 영향을 미칠 수 있는 활동성 감염 또는 1차 주기의 1일 전 7일 이내에 IV 항생제가 필요한 심각한 감염,

[0311] ● 바이러스성 또는 기타 간염, 현재 알코올 남용 또는 간경변증을 포함한 간 질환의 임상적으로 중요한 병력

[0312] ● 알려진 HIV 감염;

[0313] ● 조절되지 않는 고칼슘혈증(> 1.5 mmol/L 이온화 칼슘 또는 칼슘 > 12 mg/dL 또는 교정된 혈청 칼슘 ≥ ULN) 또는 지속적인 비스포스포네이트 요법 또는 데노수맙 이용이 필요한 증상성 고칼슘혈증;

[0314] ● 1차 주기의 1일 전 4주 이내에 심각한 외상성 손상 또는 대수술 절차;

[0315] ● 만성 설사, 단장 증후군 또는 위 절제를 포함한 중대한 상부 위장관 수술, 염증성 장 질환(예: 크론병 또는 궤양성 대장염)의 병력, 또는 활동성 장 염증(게실염 포함)이 있는 환자;

[0316] ● 다음을 제외하고, 본원에 기술된 작용제의 투여 전 3주 이내에 항암 요법으로서 화학요법, 면역요법 또는 생물학적 요법으로 치료, 또는 본원에 기술된 작용제의 투여 전 2주 이내에 내분비 요법으로 치료:

[0317] ○ 내분비 민감성 암(예: 전립선암, 자궁내막암, 호르몬 수용체 양성 유방암)에 대한 성선 자극 호르몬 방출 호르몬(GnRH) 효현제 또는 길항제를 이용한 호르몬 요법;

[0318] ○ 규제 당국이 승인한 키나아제 억제제는 연구 치료 시작 최대 2주 전에 이용될 수 있다;

[0319] ○ 본원에 기술된 작용제의 투여 전 3주 또는 5회 반감기(어느 쪽이든 더 짧은 기간) 이내에 치료 시험약으로 치료.

[0320] ● 본원에 기술된 작용제의 투여 전 4주 이내에 암 요법으로서의 방사선요법(뼈 전이에 대한 완화 방사선 및 CNS 전이에 대한 방사선 제외);

[0321] ● GDC-6036의 투여 전 2주 이내에 뼈 전이에 대한 완화 방사선;

[0322] ● 해결되지 않은 이전 항암 요법으로 인한 이상사례;

[0323] ● 스크리닝 전 5년 이내에 다른 악성 종양의 병력;

[0324] ● 다음을 포함하는 임상적으로 중요한 심혈관 기능장애의 병력 또는 활동성;

[0325] ○ 본원에 기술된 작용제의 투여 전 6개월 이내에 뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작의 병력;

[0326] ○ 본원에 기술된 작용제의 투여 전 6개월 이내에 심근경색의 병력;

[0327] ○ 뉴욕 심장 협회 클래스 III 또는 IV 심장 질환 또는 약물 치료가 필요한 울혈성 심부전

[0328] ○ 조절되지 않는 부정맥, 약물 치료가 필요한 심실 부정맥의 병력 또는 활동성;

[0329] ○ 증상이 있거나 불안정한 협심증인 관상동맥성 심장 질환;

[0330] ○ 선천성 긴 QT 증후군 또는 Fridericia 공식(QTcF) > 470 ms를 이용하여 교정된 QT 간격;

[0331] ○ QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물을 이용한 현재 치료;

[0332] ● 임신 또는 모유 수유 중이거나, 또는 연구 기간 동안 또는 GDC-6036의 최종 투약 후 6개월 이내에 임신할 의향이 있는 경우; 또는

[0333] ● 특발성 폐섬유증, 기질화 폐렴(예: 폐쇄성 세기관지염), 약물 유발성 폐렴 또는 특발성 폐렴의 병력, 또는 스크리닝 흉부 컴퓨터 단층촬영(CT) 스캔에서 활동성 폐렴의 증거.

[0334] 기타 제외 기준

[0335] ● 항고혈당 약물이 필요한 1형 및 2형 당뇨병

[0336] ● 조사자 및/또는 연구 안과의의 의견에 따라 해당 질환으로 인해 발생할 수 있는 시력 상실을 예방하거나 치료하기 위해 연구 기간 동안 의학적 또는 외과적 개입이 필요한 모든 동시 안구 또는 안구내 질환(예: 백내장 또는 당뇨병성 망막증)

[0337] ● 양쪽 눈에 활동성 염증성(예: 포도막염 또는 유리체염) 또는 감염성(예: 결막염, 각막염, 공막염 또는 안내염) 질환, 또는 양쪽 눈에 특발성 또는 자가면역 관련 포도막염의 병력

[0338] ● 매일 보충 산소가 필요한 환자

[0339] ● 현재 면역억제제(예: 술파살라진)를 투여받고 있는 환자를 포함하여 염증성 질환(예: 크론병 또는 궤양성 대장염)의 병력 또는 활동성, 또는 활동성 장 염증(게실염 포함)은 활동성 질환이 있는 것으로 간주되므로 부적격이다.

[0340] ● 치료 중단이 필요한 다른 PI3K 또는 mTOR 억제제와 관련된 이전의 심각한 독성 병력

[0341] 연구 치료제 제제화, 포장 및 취급.

[0342] GDC-6036은 5 mg, 25 mg, 100 mg(유리 염기 등가물)의 3가지 함량으로 활성 약학 성분(API) 분말-인-캡슐(PIC) 제제로 공급된다. GDC-6036 의약품은 86°F(30℃) 이하에서 보관하고 습기로부터 보호해야 한다.

[0343] 집에서 GDC-6036 용량을 투여하는 경우 다음 방문 때까지 또는 1회 주기 동안 지속되도록 충분한 수의 캡슐 또는 정제를 환자에게 분배해야 한다. 환자가 진료소를 방문하는 경우를 제외하고, 환자는 본원에 제공된 바와 같은 GDC-6036을 자가투여하게 된다. 환자는 달리 지시되지 않는 한 매일 거의 같은 시간에 GDC-6036을 복용해야 한다. 환자는 할당된 용량 수준과 일정에 따라 복용할 캡슐이나 정제의 수와 함량에 대해 지시를 받는다.

[0344] 달리 지시되지 않는 한, GDC-6036은 공복에 복용해야 한다, 즉, 투약 전 적어도 2시간 및 투약 후 1시간 동안 음식을 피해야 한다. 물 섭취에는 제한이 없다. 중요한 점은 GDC-6036 캡슐 또는 정제를 최소한 240 mL(8액량 온스)의 물과 함께 통째로(씹지 않고) 삼켜야 한다는 것이다. 환자가 GDC-6036 투약을 놓치거나 캡슐이나 정제를 토하는 경우, 환자에게 해당 용량을 건너뛰고 다음 예정된 용량으로 투약을 재개하도록 지시해야 한다. 누락된 용량은 보충되지 않는다.

[0345] 이나볼리십은 의뢰자에 의해 3 mg과 9 mg의 두 가지 함량의 정제로 공급된다. 이나볼리십은 21일 주기로 6 mg부터 시작하여 PO QD로 투여되며, 단일 작용제 MTD의 9 mg QD를 초과하지 않는다. 이나볼리십은 중간에 물 한 모금과 함께, GDC-6036과 동시에 투여될 수 있다. 클리닉에서 이나볼리십을 투여하는 연구 방문일을 제외하고 환자는 이나볼리십을 자가투여하게 된다.

[0346] 환자는 달리 지시되지 않는 한 음식 투여 시기에 관계없이 매일 거의 같은 시간에 이나볼리십을 복용해야 한다. 환자가 이나볼리십 투약을 놓치거나(예정된 투약 시간 후 6시간 이내에 복용하지 않음) 정제를 토하는 경우, 환자는 해당 용량을 건너뛰고 이를 기록하고 다음 예정된 용량으로 투약을 재개해야 한다.

[0347] 병용 요법. 병용 요법은 본원에 기술된 적어도 하나의 작용제의 첫 투여 7일 전부터 본원에 기술된 적어도 하나의 작용제의 마지막 투여까지 본원에 기술된 작용제 이외에 환자가 이용하는 모든 약물(예: 처방약,

일반의약품, 백신, 약초 또는 동종요법 약물, 영양 보충제)로 구성된다.

[0348] 허용된 요법. 환자는 (a) 항발작 약물 또는 와파린; (b) 자격 기준에 명시된 대로 경구 피임약 또는 기타 허용된 유지 요법; (c) 항구토제 및 항설사제는 연구 약물로 초기 치료 전에 예방적으로 투여되어서는 안 된다; (d) 진통제; (e) 뼈 전이, 골감소증 또는 골다공증에 대한 비스포스포네이트 및 데노수맙 요법; 또는 종합비타민, 칼슘, 비타민 C, D, E 보충제를 복용하는 것이 허용된다.

[0349] 예방 요법. CYP 효소 및 GDC-6036과 관련된 효과로 인해 예방 조치를 취하는 약물에는 예를 들면, (1) 아타자나비르, 리토나비르, 인디나비르, 넬피나비르, 사퀴나비르, 클라리트로마이신, 텔리트로마이신, 에리트로마이신, 트롤레안도마이신, 플루코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸, 아프레피탄트, 코니밥탄, 플루복사민, 딜티아젬, 네파조돈, 미베프라딜, 베라파밀, 및 자몽 주스 또는 자몽 보충제가 포함하지만 이들에 국한되지 않는 강한/중간 CYP3A4 억제제; (2) 리팜핀, 카르바마제핀, 페니토인, 옥스카르바제핀, 페노바르비탈, 에파비렌즈, 네비라핀, 에트라비린, 모다피닐, 하이퍼포린(St. John's Wort) 및 시프로테론을 포함하지만 이들에 국한되지 않는 강한/중간 CYP3A4 유도제가 포함된다. INR 및/또는 aPTT가 본원에 기술된 작용제의 투여 전 14일 이내에 치료 한계(기관 표준에 따름) 내에 있고 환자가 연구 치료 시작 전 ≥ 1주 동안 안정적인 용량의 항응고제를 복용하고 있는 한 치료 목적으로 전량 경구 또는 비경구 항응고제를 이용하는 것. 약물 목록은 포괄적인 것이 아니다.

[0350] 쿠마린(Coumadin®, 와파린)은 치료 중에 이용을 강력히 권장하지 않는다. 환자에게 항응고 요법이 필요하면, 임상적으로 가능한 경우 쿠마린 대신 저분자량 헤파린을 이용하는 것이 권장된다. 임상적으로 쿠마린을 대체할 수 있는 대안이 없다면 INR과 프로트롬빈 시간을 자주 모니터링해야 한다.

[0351] 금지된 요법. 본원에 기술된 작용제의 첫 투여 동안 및 첫 투여 전 적어도 7일 동안 다음 병용 요법의 이용이 금지된다:

[0352] ● 본원에 기술된 작용제의 첫 투여 전 3주 또는 5회 반감기(어느 쪽이든 더 짧은 기간) 이내의 시험용 요법;

[0353] ● 다음을 제외한 화학요법, 방사선요법, 면역요법, 생물학적 요법, 약초 요법 또는 호르몬 요법을 포함하여, FDA 승인을 받았는지 실험 중인지에 상관없이 암 치료를 위한 병용 요법:

[0354] ○ 내분비 민감성 암(예: 전립선암, 자궁내막암, 호르몬 수용체 양성 유방암)에 대한 성선 자극 호르몬 방출 호르몬(GnRH) 효현제 또는 길항제를 이용한 호르몬 요법;

[0355] ○ 호르몬 대체 요법 또는 경구 피임약;

[0356] ● 다음과 같은 전신 반응 설정에서 새로운 뇌 전이를 제외하고 명백한 진행성 질환에 대한 방사선요법: 전신 질환의 조절(임상적 유익성[즉, ≥3 개월 동안 PR, CR 또는 SD]을 얻은 것으로 정의됨)이 입증되었지만, 방사선으로 치료할 수 있는 뇌 전이가 발생한 환자는 질병의 전신 진행 및/또는 뇌에서 추가 진행을 경험할 때까지 연구 기간 동안 GDC-6036으로 치료를 계속 받는 것이 허용된다(조사자의 평가에 근거함);

[0357] ● 퀴니딘 또는 기타 항부정맥제;

[0358] ● 1차 주기, 1일 전 7일부터 조혈 집락 자극 인자(CSF; 예를 들면 과립구 CSF; 필그라스팀, 과립구/대식세포 CSF; 사르그라모스팀, 페그필그라스팀, 에리트로포이에틴, 다베포에틴 및 트롬보포이에틴)의 시작 또는 증가된 용량

[0359] 주의 위험

[0360] ● 다음을 포함하지만 이들에 국한되지 않는 강한 CYP3A4 억제제: 아타자나비르, 리토나비르, 인디나비르, 넬피나비르, 사퀴나비르, 클라리트로마이신, 트롤레안도마이신, 이트라코나졸, 케토코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸, 코니밥탄, 딜티아젬, 네파조돈 및 미베프라딜

[0361] ● 다음을 포함하지만 이들에 국한되지 않는 강한 CYP3A4 유도제: 리팜핀, 카르바마제핀, 페니토인, 옥스카르바제핀, 페노바르비탈, 네비라핀, 하이퍼포린(St. John's Wort) 및 시프로테론

[0362] ● 리토나비르, 시클로스포린, 베라파밀, 에리트로마이신, 케토코나졸, 이트라코나졸, 퀴니딘, 엘라크리다르, 발스포다르를 포함하지만 이들에 국한되지 않는 P-gp 억제제

[0363] ● 쿠르쿠민, 시클로스포린 A, 엘트롬보팍을 포함하지만 이들에 국한되지 않는 BCRP 억제제

[0364] GDC-6036과 관련된 위험. GDC-6036의 투여는 설사, 메스꺼움, 구토 및 최소 내지 경미한 트랜스아미나아제 상승과 관련되어 있다. 다른 잠재적 위험에는 구강 점막 자극이 포함된다.

[0365] 이나볼리십과 관련된 위험. 암 환자에 대한 PI3K 및 mTOR 억제제의 확립된 계열 효과와 이나볼리십에 대한 비임상 데이터 및 임상 경험을 바탕으로 고혈당증, 구내염/구강 점막염, 발진, 설사/대장염 및 폐렴은 이나볼리십에 대한 안전성 문제이다. 이러한 이상사례가 용량 중단 및/또는 용량 감량이 필요할 수 있거나 생명을 위협하는 상태를 유발할 가능성이 있다는 점을 고려하여 면밀한 모니터링과 견실한 위험 완화 전략이 필요하다.

[0366] *고혈당증* - 글루코오스 및/또는 인슐린 대사에 대한 효과는 PI3K 억제제의 알려진 효과이다. 쥐와 개 독성학 연구에서 검사된 모든 용량에서 글루코오스 증가가 관찰되었으며 용량 의존적인 것으로 나타났다. 이나볼리십을 투여받은 환자에서 고혈당증이 보고되었으며 이는 이나볼리십의 위험으로 확인되었다. 따라서 약물 치료가 필요한 제1형 당뇨병 또는 제2형 당뇨병 환자 및 기준선에서 공복 혈당이 상승한 환자(공복 혈장 글루코오스 > 140 mg/dL 또는 HbA_{1c} ≥ 7%)는 제외된다. 공복 혈당 수준은 기준선에서 평가되고, 공복 혈당 수준은 모니터링된다.

환자에게 조갈증, 다뇨증, 다식증, 흐린 시야 등과 같은 고혈당증과 관련된 증상, 또는 빠르거나 얕은 호흡, 혼돈, 피로, 두통, 졸음 등과 같은 산증과 관련된 증상을 보고하도록 권고해야 한다. 환자에게는 고혈당증 관리를 위한 일선 작용제인 메트포르민을 투여해야 한다.

[0367] *구내염 및 구강 점막염*. 이나볼리십 이용 시 치료 관련 구내염/구강 점막염이 보고되었다. 환자에게 증상을 즉시 보고하도록 권고해야 한다. 개입은 구강 점막 염증의 초기 징후부터 시작되어야 한다. 국소적으로 이용 가능한 경우, 구내염/점막염의 예방 또는 치료를 위해 덱사메타손의 복합 무알코올 구강세척제(5mL 중 0.5 mg)가 권장된다. SWISH 연구(Rugo et al. 2017)에 따르면, 환자는 연구 치료와 동시에 시작하여 8주 동안 하루 4회(10 mL를 2분간 가글하고 침을 뱉음) 이용할 수 있고/있으며 증상이 처음 나타날 때 반응적으로 이용할 수 있다. 추가 구강세척제 제제(예: 국소 마취제, 항히스타민제, 코르티코스테로이드, 제산제, 항진균제 및/또는 항생제의 조합) 또는 국소 코르티코스테로이드(예: 트리암시놀론 아세토니드 0.05%-0.5%, 플루오시놀론 아세토니드 0.025%-0.05%, 클로베타솔 프로피온산염 0.025%)을 시행할 수 있다. 환자는 상태를 악화시킬 수 있는 알코올, 과산화수소, 요오드 또는 백리향 함유 제품을 피해야 한다. 또한 독한 구강세척제(예: Listerine®)도 피해야 한다. 식단을 수정해야 한다(예: 매운 음식 피하기).

[0368] *위장 독성*. 개를 대상으로 한 4주간의 이나볼리십 독성 연구에서 GI 염증이 관찰되었다. 크론병이나 궤양성 대장염 등의 염증성 장 질환 환자와 활동성 장 염증(예: 게실염) 환자는 제외된다. GI 효과는 간격 기록 및 신체검사를 통해 면밀히 모니터링된다. 복통, 메스꺼움, 구토, 임상적으로 중요한 대변 변화(예: 설사, 혈변)가 발생하는 경우 더 자주 모니터링해야 할 수 있으며, 증상이 정상적인 기능을 방해하는 경우 연구 약물을 보류할 수 있다. 설사에 대한 감염성(예: 클로스트리듐 디피실레(Clostridium difficile), 장내 세균, 거대세포바이러스) 또는 염증성(예: 염증성 대장염) 병인에 대한 임상 평가를 수행해야 한다.

[0369] *피부 질환*. 임상 연구에서 다른 PI3K 억제제에 대해 치료 관련 발진이 보고되었으며 일반적으로 가려움증을 동반하거나 동반하지 않는 반점구진성 발진으로 나타난다. 발진 및 기타 피부과적 사건은 치료 표준에 따라 면밀히 모니터링되고 관리되어야 한다.

[0370] 이나볼리십의 기타 잠재적 위험:

[0371] *폐 염증/폐렴*. 개를 대상으로 한 이나볼리십 4주간의 독성학 연구에서 검사된 최고 용량에서 폐 염증이 관찰되었다. 이 발견은 이 종에서 내약성이 아닌 것으로 간주되는 용량 수준에서만 관찰되었다. 다른 PI3K 억제제를 이용한 임상 연구에서 간질성 폐 염증/폐렴이 관찰되었다.

[0372] *면역억제 효과*. 면역억제 및 감염 위험 증가는 시판되는 PI3K/mTOR 경로 억제제와 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 독성학 연구에서는 이나볼리십으로 치료한 동물에서 망상적혈구, 백혈구 및 절대 림프구 수가 감소하는 것으로 나타났다. HIV로 인해 면역력이 저하되었거나 면역억제 요법을 받고 있는 환자는 제외된다. 환자는 백혈구 감별을 포함하여 순환 혈구 수치의 변화를 정기적으로 모니터링해야 하며 발열 및 감염 징후에 대해 모니터링해야 한다.

[0373] *생식 효과*. 4주 반복 투여 독성 연구에서 한 마리 이상의 개에서 고환의 정세뇨관 내용물과 다핵 정자의 국소 농화 및 부고환의 상피 변성/괴사를 포함하여 남성 생식 기능에 대한 잠재적인 부정적인 효과가 관찰되었다. 4주간의 회복 기간이 끝날 때까지 한 마리의 동물에서 정세뇨관 내용물의 국소 농화가 지속되었다.

[0374] *안구 독성*. 쥐를 대상으로 한 4주간의 독성 연구에서, 가장 높은 이나볼리십 용량군(10 mg/kg; 쥐 30마리 중 4

마리)에서 수정체 변성이 관찰되었다. 이 발견은 최소 내지 경미한 정도의 수정체 섬유 팽창, 수정체 섬유의 분리 및/또는 피막하 단백질성 물질의 축적을 특징으로 하였다. 수정체 소견이 이나볼리십의 직접적인 효과인지, 아니면 이 용량군에서 현저한 고혈당증에 따른 간접적인 효과인지는 확실하지 않다. 더 낮은 용량을 투여한 쥐에서는 이나볼리십과 관련된 눈 소견이 관찰되지 않았다. 개에서는 안구 관련 소견에 염증과 수정체 섬유 팽창이 포함되었다. 이나볼리십을 3개월 동안 투여한 개(1.5 mg/kg으로 치료하고 1.0 mg/kg으로 감량)에서 안구 염증은 눈의 각막-윤부 접합부의 간질에서 국소적인 최소 호중구 침윤으로 제한되었다. 개를 대상으로 한 4주간의 연구에서, 내약성이 아닌 것으로 간주되었던 용량인 가장 높은 용량군(5 mg/kg으로 치료하고 3 mg/kg으로 감량)에서 윤부와 공막의 호중구 침윤, 경미한 안내염, 저 등급 포도막염이 관찰되었다. 이러한 발견은 가역적이며 전신성 일반 염증 상태의 일부일 가능성이 높았다. 3개월간의 독성 연구에서 ≥ 0.3 mg/kg 이나볼리십을 투여한 개의 경우, 0.3 mg/kg을 투여한 수컷 한 마리와 암컷 한 마리에서, 그리고 1.5 mg/kg으로 치료하고 1.0 mg/kg으로 감량한 수컷 한 마리와 암컷 한 마리에서 수정체의 적도 부위 섬유의 양측성, 가역성, 매우 약간의 팽창이 관찰되었다. 백내장이나 당뇨병성 망막증과 같이 의학적 또는 외과적 개입이 필요한 안구 또는 안구내 질환이 동시에 발생한 환자는 제외된다. 또한 활동성 포도막염이나 유리체염, 포도막염의 병력, 또는 눈에 활동성 감염 과정이 있는 환자도 제외된다.

[0375] 치료 중단. GDC-6036이 독성으로 인해 이전 연구 치료로부터 > 21일 동안 보류되는 경우, 연구 치료를 재개해서는 안 된다. GDC-6036은 연구 치료 독성 또는 질병 진행과 관련되지 않는 예상치 못한 병발성 의료 사건의 경우 최대 21일 동안 중단될 수 있다.

[0376] 이상사례. 본원에 정의된 이상사례는 인과 귀인에 관계없이 본원에 기술된 병용 요법에서 본원에 기술된 작용제를 투여한 임상 조사 대상에서 임의의 예상치 못한 의학적 발생을 의미한다. "중증" 및 "심각한"이라는 용어는 동의어가 아니다. 중증도는 이상사례의 강도(예: 경등도, 중등도 또는 중증으로 평가되거나 NCI CTCAE에 따라 평가됨)를 의미한다; 사건 자체는 의학적 중요성이 비교적 사소할 수 있다(예: 추가 소견이 없는 심한 두통).

[0377] 모니터링해야 할 이상사례에는 메스꺼움, 구토, 설사, 구내염, 점막염, 간염 또는 ALT 또는 AST 상승, 빌리루빈 상승 또는 임상 황달, 전신 홍반성 루푸스, 신염, 과민증을 암시하는 사건, 주입 매개 반응, CRS, 인플루엔자 유사 질환 및 전신 염증 반응 증후군, 심방세동, 심근염, 심낭염, 혈관염, 근염, 포도막염, 망막염, 시신경염, 자가면역 용혈성 빈혈, 스티븐스-존슨 증후군, 수포성 피부염 및 독성 표피 괴사용해가 포함된다.

[0378] 이나볼리십과 관련된 특히 관심 있는 이상사례는 다음과 같다:

[0379] ≥ 3 등급 고혈당증

[0380] ≥ 3 등급 발진

[0381] ≥ 3 등급 설사

[0382] ≥ 2 등급 폐렴

[0383] ≥ 2 등급 대장염 또는 소장결장염

[0384] ≥ 3 등급 구내염 또는 점막 염증

[0385] ≥ 3 등급 ALT 또는 AST 상승

[0386] 본 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐, "포함하다", "포함하다" 및 "포함하는"이라는 단어는 문맥상 달리 요구되는 경우를 제외하고, 비배타적인 의미로 이용된다. 본원에 기술된 실시형태는 "구성되는" 및/또는 "본질적으로 구성되는" 실시형태를 포함하는 것으로 이해된다. 본원에 이용된 "GDC-6036"의 언급은 유리 염기 화합물뿐만 아니라 GDC-6036-아디페이트 염 또는 이의 다른 약학적으로 허용되는 염을 의미하는 것으로 추가로 이해된다.

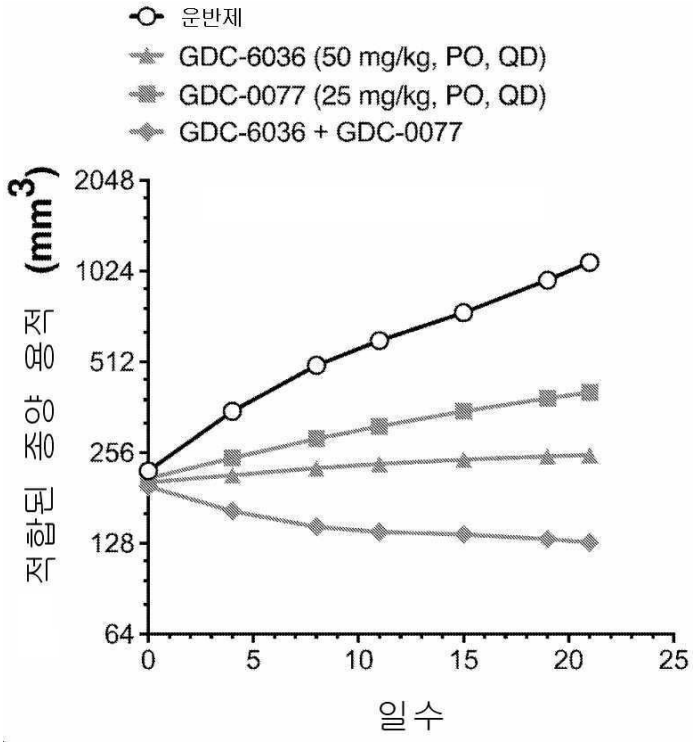
[0387] 값의 범위가 제공되는 경우, 문맥상 달리 명시되지 않는 한 해당 범위의 상한 및 하한과 언급된 범위 내에 다른 명시된 또는 개재성 값 사이에서 하한 단위의 10분의 1까지 각 개재성 값이 본원에 포함되는 것으로 이해된다. 이들 작은 범위의 상한 및 하한은 독립적으로 더 작은 범위에 포함될 수 있고, 또한 언급된 범위에서 특정적으로 배제된 임의의 한계에 따라 본원에 포함된다. 언급된 범위에 한계 중 하나 또는 둘 모두가 포함되는 경우, 포함된 한계 중 하나 또는 둘 모두를 제외하는 범위도 본원에 포함된다.

[0388] 본원에 설명된 발명의 많은 변형 및 다른 실시형태는 전술한 설명 및 관련 도면에 제시된 교시 내용의 이점을 가지면서 본원 발명이 속하는 기술 분야의 숙련자에게 떠오를 것이다. 이러한 이유로, 본원 발명은 개시된 특정 실시형태로 제한되어서는 안 되며, 변형 및 다른 실시형태가 첨부된 청구범위의 범위 내에 포함되도록 의도되는

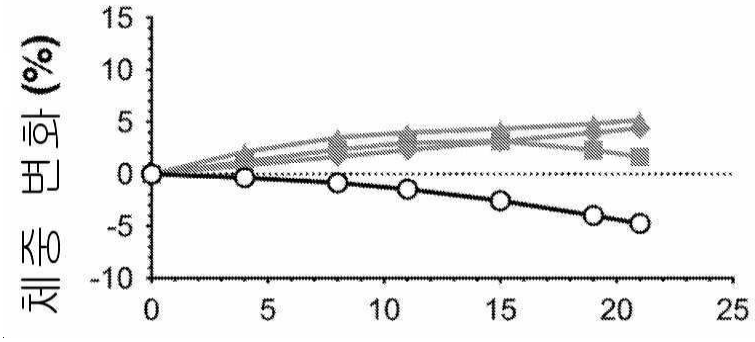
것으로 이해되어야 한다. 본 명세서에 특정 용어가 이용되긴 했지만, 이들은 일반적이고 설명적인 의미로만 이용되었으며 제한의 목적으로 이용된 것은 아니다.

도면

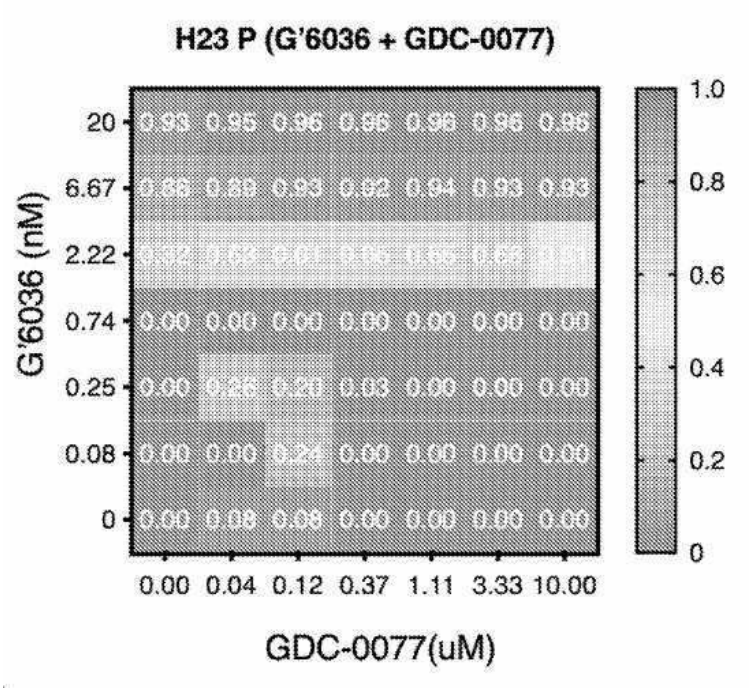
도면1



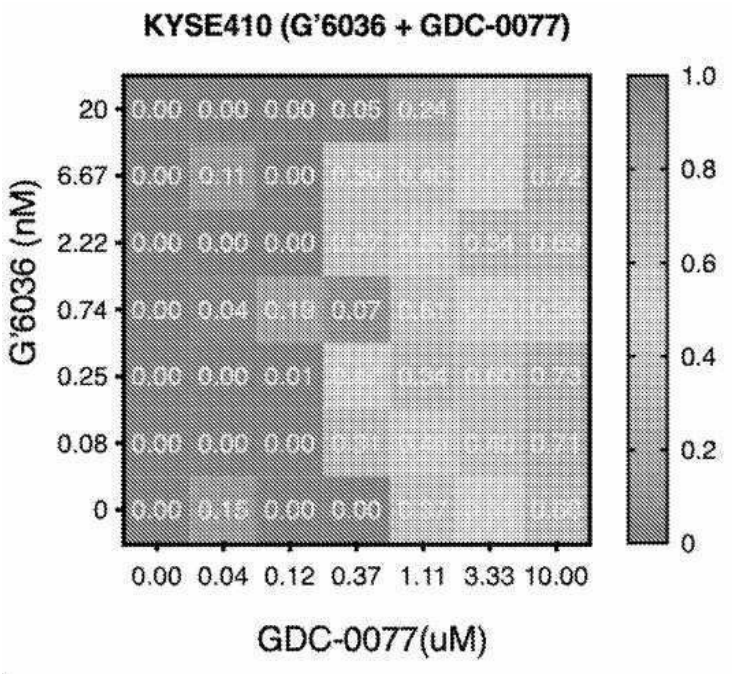
도면2



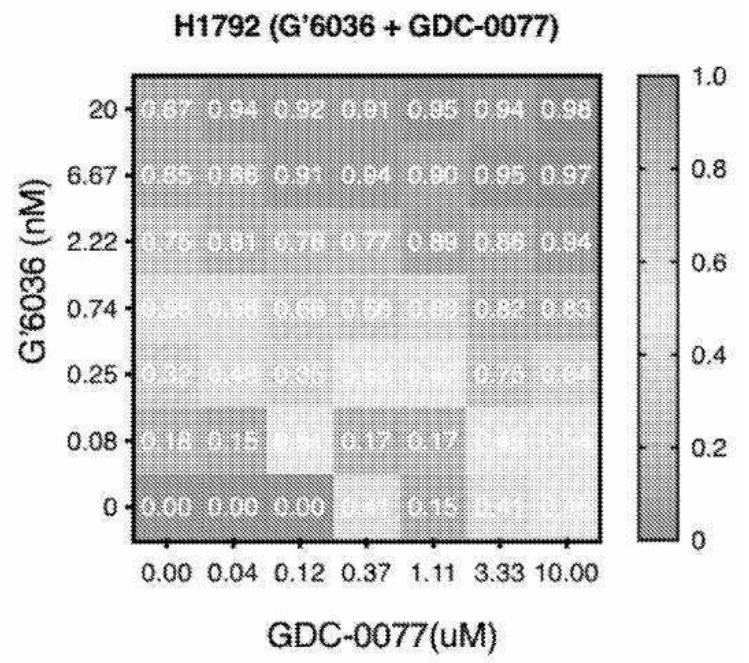
도면3a


H23 P (G'6036 + GDC-0077)
G'6036 (nM)
20
6.67
2.22
0.74
0.25
0.08
0
0.00 0.04 0.12 0.37 1.11 3.33 10.00
GDC-0077(uM)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0

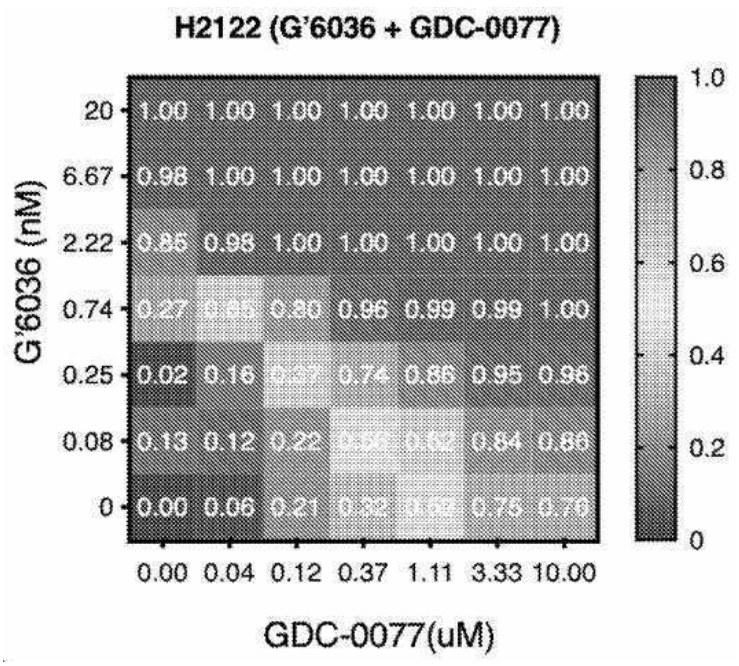
도면3b


KYSE410 (G'6036 + GDC-0077)
G'6036 (nM)
20
6.67
2.22
0.74
0.25
0.08
0
0.00 0.04 0.12 0.37 1.11 3.33 10.00
GDC-0077(uM)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0

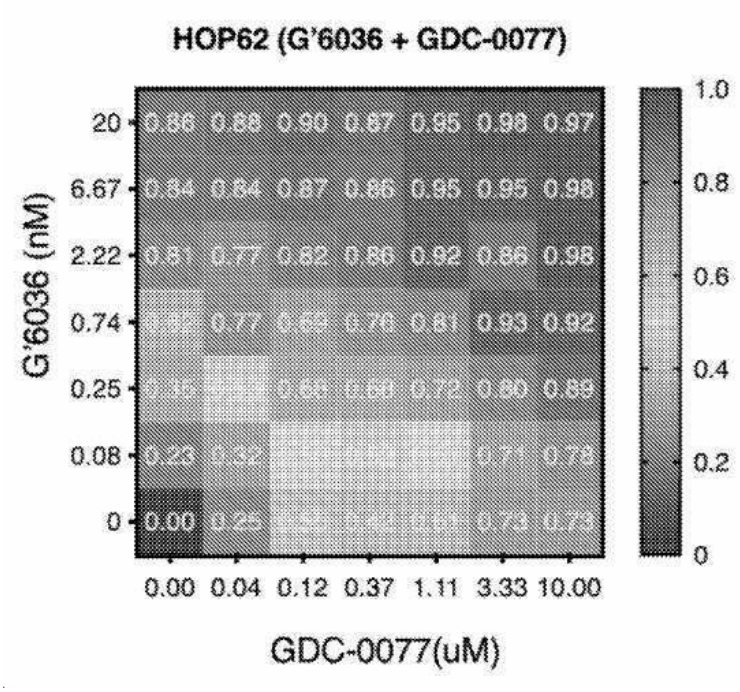
도면3c


H1792 (G'6036 + GDC-0077)
G'6036 (nM)
20
6.67
2.22
0.74
0.25
0.08
0
0.00 0.04 0.12 0.37 1.11 3.33 10.00
GDC-0077(uM)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0

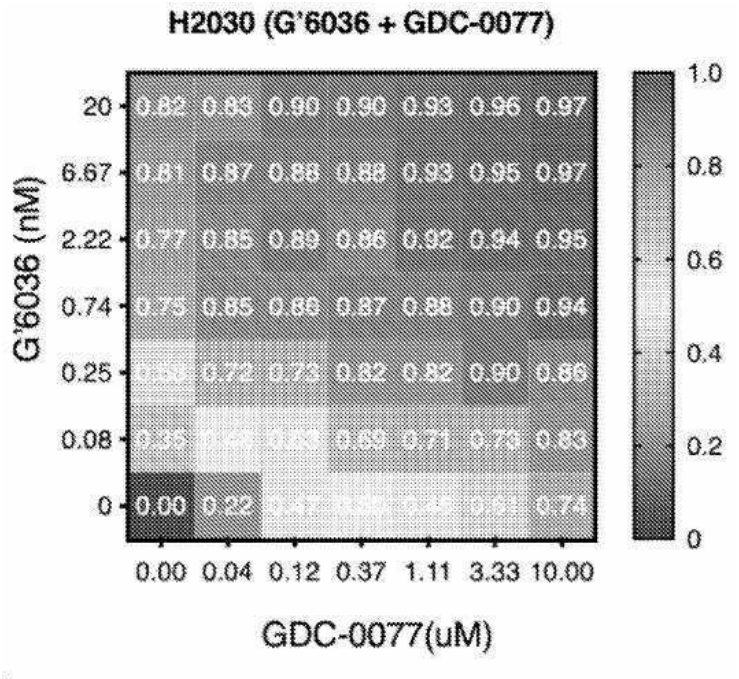
도면3d


H2122 (G'6036 + GDC-0077)
G'6036 (nM)
20 1.00 1.00 1.00 1.00 1.00 1.00 1.00
6.67 0.98 1.00 1.00 1.00 1.00 1.00 1.00
2.22 0.86 0.98 1.00 1.00 1.00 1.00 1.00
0.74 0.27 0.85 0.80 0.96 0.99 0.99 1.00
0.25 0.02 0.16 0.57 0.74 0.86 0.95 0.96
0.08 0.13 0.12 0.22 0.56 0.82 0.84 0.86
0 0.00 0.06 0.21 0.32 0.69 0.75 0.79
0.00 0.04 0.12 0.37 1.11 3.33 10.00
GDC-0077(uM)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0

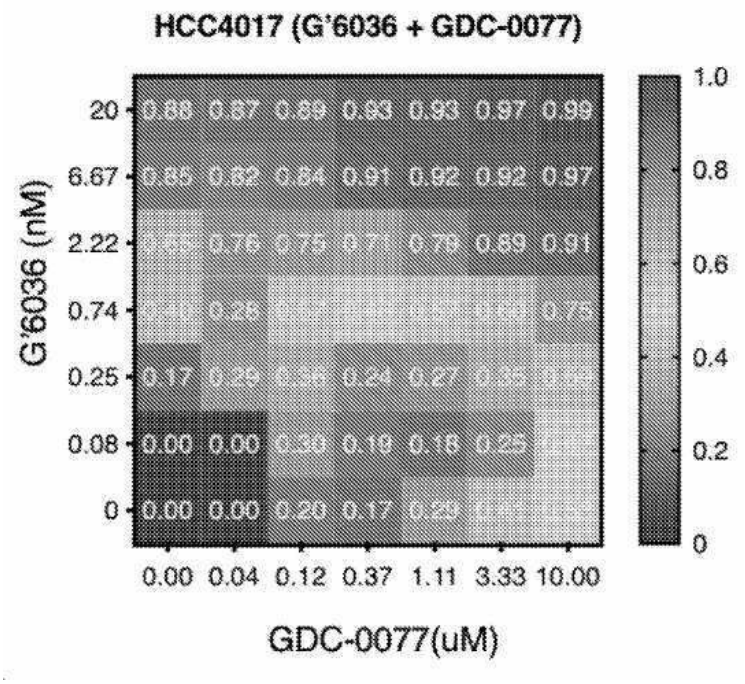
도면3e


HOP62 (G'6036 + GDC-0077)
G'6036 (nM)
20
6.67
2.22
0.74
0.25
0.08
0
0.00 0.04 0.12 0.37 1.11 3.33 10.00
GDC-0077(uM)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0

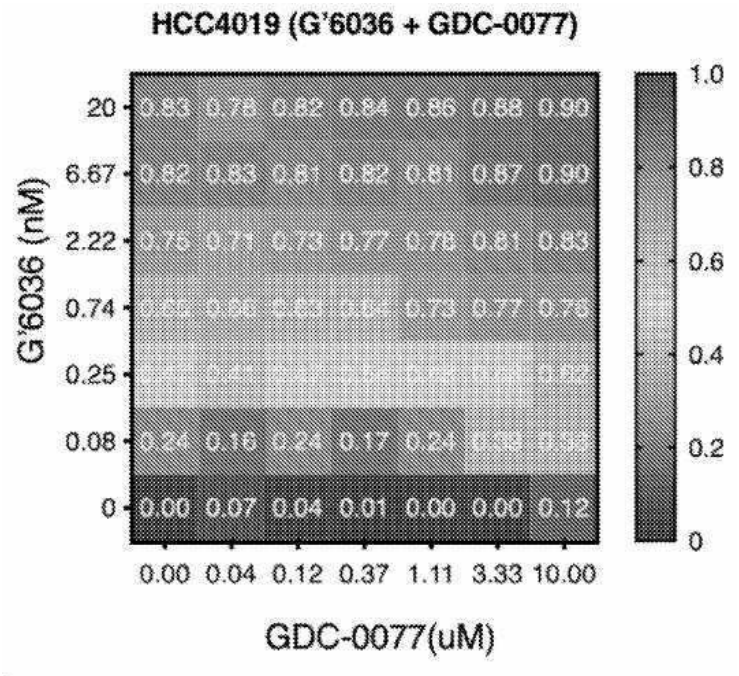
도면3f


H2030 (G'6036 + GDC-0077)
G'6036 (nM)
20
6.67
2.22
0.74
0.25
0.08
0
0.00 0.04 0.12 0.37 1.11 3.33 10.00
GDC-0077(uM)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0

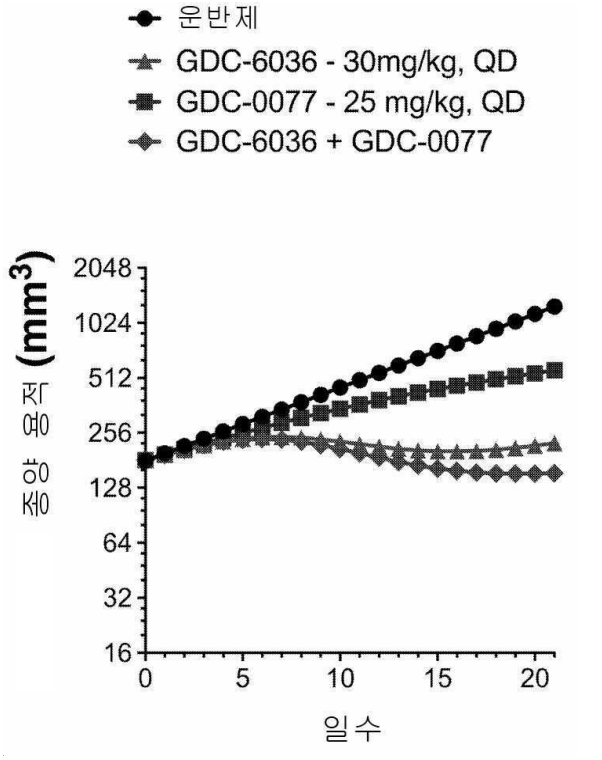
도면3g


HCC4017 (G'6036 + GDC-0077)
G'6036 (nM)
20
6.67
2.22
0.74
0.25
0.08
0
0.88 0.87 0.89 0.93 0.93 0.97 0.99
0.85 0.82 0.84 0.91 0.92 0.92 0.97
0.76 0.75 0.71 0.79 0.69 0.91
0.17 0.24 0.27
0.00 0.00 0.16 0.25
0.00 0.00 0.17
0.00 0.04 0.12 0.37 1.11 3.33 10.00
GDC-0077(uM)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0

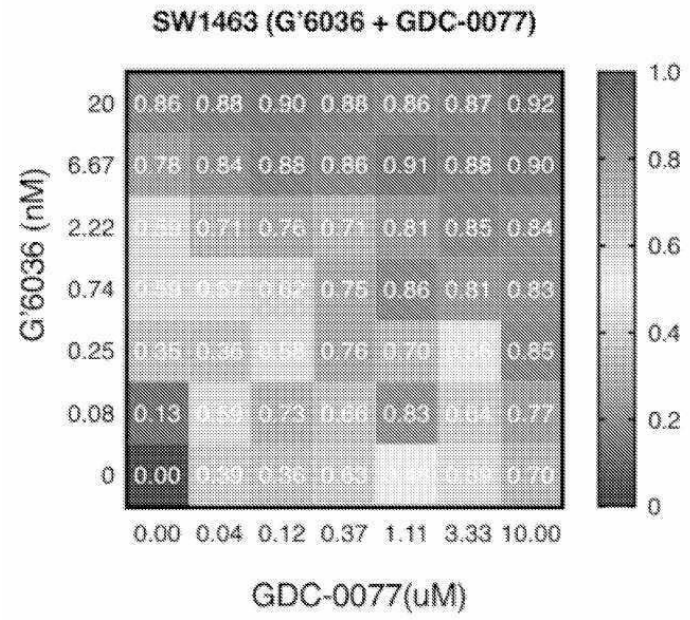
도면3h


HCC4019 (G'6036 + GDC-0077)
G'6036 (nM)
20
6.67
2.22
0.74
0.25
0.08
0
0.83 0.78 0.82 0.84 0.86 0.88 0.90
0.82 0.83 0.81 0.82 0.81 0.87 0.90
0.76 0.71 0.73 0.77 0.78 0.81 0.83
0.73 0.77
0.24 0.16 0.24 0.17 0.24
0.00 0.07 0.04 0.01 0.00 0.00 0.12
0.00 0.04 0.12 0.37 1.11 3.33 10.00
GDC-0077(uM)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0

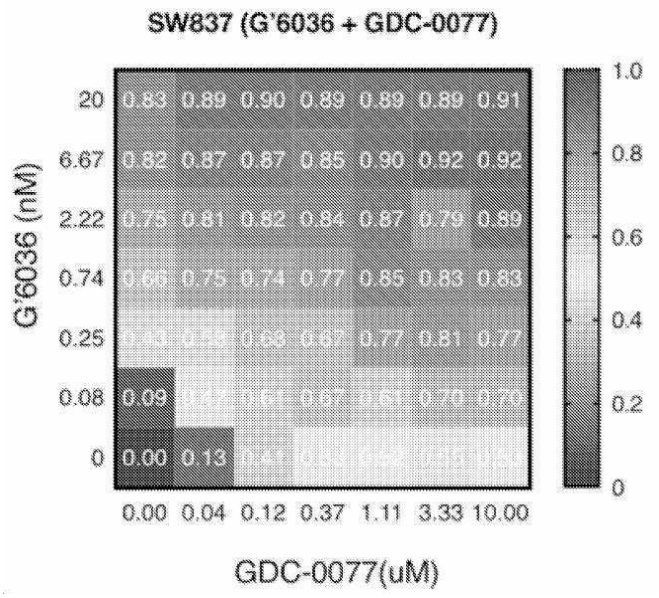
도면4


운반제
GDC-6036 - 30mg/kg, QD
GDC-0077 - 25 mg/kg, QD
GDC-6036 + GDC-0077
종양 용적 (mm3)
2048
1024
512
256
128
64
32
16
0
5
10
15
20
일수

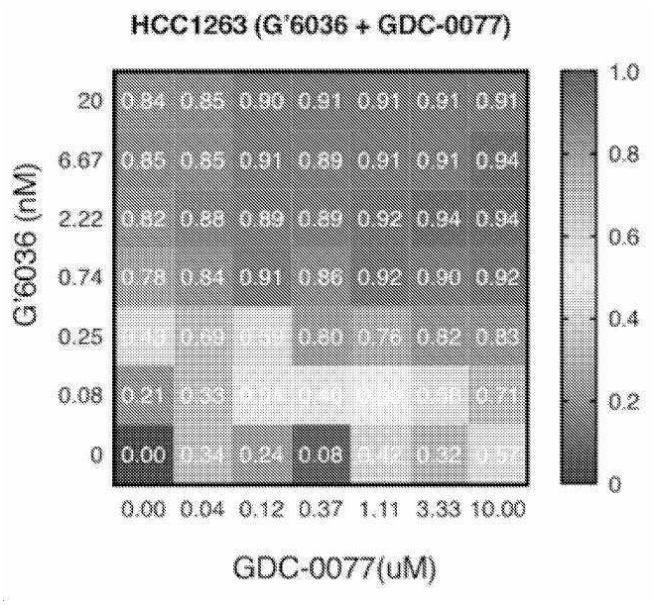
도면5a


SW1463 (G'6036 + GDC-0077)
G'6036 (nM)
20
6.67
2.22
0.74
0.25
0.08
0
0.86 0.88 0.90 0.88 0.86 0.87 0.92
0.78 0.84 0.88 0.86 0.91 0.88 0.90
0.71 0.76 0.81 0.85 0.84
0.75 0.86 0.81 0.83
0.76 0.70 0.85
0.13 0.73 0.83 0.77
0.00 0.70
0.00 0.04 0.12 0.37 1.11 3.33 10.00
GDC-0077(uM)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0

도면5b


SW837 (G'6036 + GDC-0077)
G'6036 (nM)
20
6.67
2.22
0.74
0.25
0.08
0
0.83 0.89 0.90 0.89 0.89 0.89 0.91
0.82 0.87 0.87 0.85 0.90 0.92 0.92
0.75 0.81 0.82 0.84 0.87 0.79 0.89
0.66 0.75 0.74 0.77 0.85 0.83 0.83
0.09
0.00 0.13
0.00 0.04 0.12 0.37 1.11 3.33 10.00
GDC-0077(uM)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0

도면5c


HCC1263 (G'6036 + GDC-0077)
G'6036 (nM)
20
6.67
2.22
0.74
0.25
0.08
0
0.84 0.85 0.90 0.91 0.91 0.91 0.91
0.85 0.85 0.91 0.89 0.91 0.91 0.94
0.82 0.88 0.89 0.89 0.92 0.94 0.94
0.78 0.84 0.91 0.86 0.92 0.90 0.92
0.80 0.76 0.82 0.83
0.21
0.00 0.24 0.08 0.32
0.00 0.04 0.12 0.37 1.11 3.33 10.00
GDC-0077(uM)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0