



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0107934  
(43) 공개일자 2020년09월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/444 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)  
A61K 39/395 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61K 31/444 (2013.01)  
A61K 39/3955 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2020-7016475  
(22) 출원일자(국제) 2018년11월09일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2020년06월09일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/060179  
(87) 국제공개번호 WO 2019/094832  
국제공개일자 2019년05월16일  
(30) 우선권주장  
62/584,547 2017년11월10일 미국(US)

(71) 출원인  
엘리바 테라퓨틱스, 인크.  
미국 유타주 84121 솔트 레이크 시티 스위트 180  
이스트 코튼우드 파크웨이 2825  
(72) 발명자  
맥진 알로 엔  
미국 유타주 84121 솔트 레이크 시티 스위트 180  
이스트 코튼우드 파크웨이 2825  
김 범진  
미국 유타주 84121 솔트 레이크 시티 스위트 180  
이스트 코튼우드 파크웨이 2825  
(74) 대리인  
(뒷면에 계속)  
김진희, 김태홍

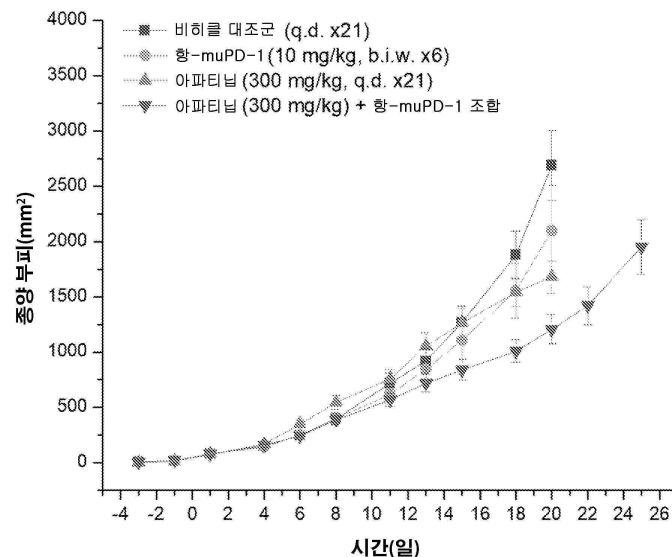
전체 청구항 수 : 총 123 항

(54) 발명의 명칭 암의 치료를 위한 아파티닙과의 병용 요법

(57) 요약

티로신 키나제 억제제 및 면역치료제의 조합을 투여하는 것을 포함하는 질환의 치료 방법이 본원에 제공된다. 암의 치료 방법은 치료가 필요한 환자에게 면역치료제의 치료적 유효량과 조합하여 아파티닙의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61K 9/2027* (2013.01)

*A61K 9/2054* (2013.01)

*A61K 9/2059* (2013.01)

*A61P 35/00* (2018.01)

*C07K 16/2818* (2013.01)

*A61K 2039/505* (2013.01)

*A61K 2300/00* (2013.01)

*C07K 2317/76* (2013.01)

(72) 발명자

**김 성철**

미국 유타주 84121 솔트레이크 시티 스위트 180

이스트 코튼우드 파크웨이 2825

**박 철희**

미국 유타주 84121 솔트레이크 시티 스위트 180

이스트 코튼우드 파크웨이 2825

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

암의 치료 방법으로서,

- a) 리보세라닙, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및
  - b) 펌브롤리주맵
- 을 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법.

#### 청구항 2

암의 치료 방법으로서,

- a) 리보세라닙, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및
  - b) 니볼루맵
- 을 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 리보세라닙의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, 리보세라닙의 약제학적으로 허용되는 염이 메실레이트 염인 암의 치료 방법.

#### 청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 리보세라닙이 100 mg 내지 1000 mg의 양으로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 리보세라닙이 150 mg 내지 800 mg의 양으로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 리보세라닙이 200 mg 내지 700 mg의 양으로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 리보세라닙이 700 mg 미만의 양으로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 리보세라닙이 약 200 mg의 양으로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 10

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 리보세라닙이 약 300 mg의 양으로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 11

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 리보세라닙이 약 400 mg의 양으로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 12

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 리보세라닙이 약 500 mg의 양으로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 13

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 리보세라닙이 약 600 mg의 양으로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 14

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 리보세라닙이 약 685 mg의 양으로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 15

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 리보세라닙의 총 일일 용량이 700 mg 미만인 암의 치료 방법.

#### 청구항 16

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 리보세라닙의 총 일일 용량이 685 mg 미만인 암의 치료 방법.

#### 청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 리보세라닙이 경구로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 18

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 리보세라닙이 건조된 분말, 액체, 캡슐, 펠렛 또는 정제로서 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 19

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 리보세라닙이 정제로서 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 20

제19항에 있어서, 정제가 필름코팅된 암의 치료 방법.

#### 청구항 21

제19항에 있어서, 정제가 리보세라닙을 약 100 mg의 양으로 포함하는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 22

제19항에 있어서, 정제가 리보세라닙을 약 200 mg의 양으로 포함하는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 23

제19항에 있어서, 정제가 전호화 전분, 미세결정질 셀룰로스, 나트륨 전분 글리콜레이트, 포비돈(K-30), 콜로이드성 이산화규소, 스테아르산마그네슘 및 오파드라이 화이트(Opadry white) 중 하나 이상을 추가로 포함하는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 리보세라닙이 1일 1회로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 25

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 리보세라닙이 1일 2회로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 26

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 펌브롤리주마를 투여하는 것을 포함하는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 27

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 펙브롤리주마를 약 200 mg의 투여량으로 투여하는 것을 포함하는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 28

제1항에 있어서, 펙브롤리주마가 150 mg 내지 250 mg의 투여량으로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 29

제1항에 있어서, 펙브롤리주마가 경구로 또는 비경구로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 30

제1항에 있어서, 펙브롤리주마가 비경구로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 31

제30항에 있어서, 비경구 투여가 정맥내, 피내, 근육내 또는 피하 투여로부터 선택되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 32

제1항에 있어서, 펙브롤리주마가 정맥내로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 33

제1항에 있어서, 펙브롤리주마가 리보세라닙의 투여 후에 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 34

제1항에 있어서, 펙브롤리주마가 리보세라닙의 투여 후 약 1시간 시점에 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 35

제1항에 있어서, 펙브롤리주마가 1시간 미만의 기간 동안 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 36

제1항에 있어서, 펙브롤리주마가 약 1시간의 기간 동안 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 37

제1항에 있어서, 펙브롤리주마가 30-60분의 기간 동안 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 38

제1항에 있어서, 펙브롤리주마가 1주에 1회 이하로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 39

제1항에 있어서, 펙브롤리주마가 1주에 1회 이상으로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 40

제1항에 있어서, 펙브롤리주마가 1주에 1회 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 41

제1항에 있어서, 펙브롤리주마가 3주마다 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 42

제1항에 있어서, 펙브롤리주마가 1개월에 1회 투여되는 것인 암의 치료 방법.

**청구항 43**

제1항에 있어서, 펙브롤리주마이 1개월에 2회 투여되는 것인 암의 치료 방법.

**청구항 44**

제1항에 있어서, 펙브롤리주마이 1개월에 3회 투여되는 것인 암의 치료 방법.

**청구항 45**

제2항에 있어서, 니볼루마을 투여하는 것을 포함하는 것인 암의 치료 방법.

**청구항 46**

제2항에 있어서, 니볼루마을 약 240 mg의 투여량으로 투여하는 것을 포함하는 것인 암의 치료 방법.

**청구항 47**

제2항에 있어서, 니볼루마이 200 mg 내지 300 mg의 투여량으로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

**청구항 48**

제2항에 있어서, 니볼루마이 경구로 또는 비경구로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

**청구항 49**

제2항에 있어서, 니볼루마이 비경구로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

**청구항 50**

제49항에 있어서, 비경구 투여가 정맥내, 피내, 근육내 또는 피하 투여로부터 선택되는 것인 암의 치료 방법.

**청구항 51**

제2항에 있어서, 니볼루마이 정맥내로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

**청구항 52**

제2항에 있어서, 니볼루마이 리보세라닙의 투여 후에 투여되는 것인 암의 치료 방법.

**청구항 53**

제2항에 있어서, 니볼루마이 리보세라닙의 투여 후 약 1시간 시점에 투여되는 것인 암의 치료 방법.

**청구항 54**

제2항에 있어서, 니볼루마이 1시간 미만의 기간 동안 투여되는 것인 암의 치료 방법.

**청구항 55**

제2항에 있어서, 니볼루마이 약 1시간의 기간 동안 투여되는 것인 암의 치료 방법.

**청구항 56**

제2항에 있어서, 니볼루마이 30-60분의 기간 동안 투여되는 것인 암의 치료 방법.

**청구항 57**

제2항에 있어서, 니볼루마이 1주에 1회 이하로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

**청구항 58**

제2항에 있어서, 니볼루마이 1주에 1회 이상으로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 59

제2항에 있어서, 니볼루맙이 2주마다 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 60

제2항에 있어서, 니볼루맙이 1주에 1회 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 61

제2항에 있어서, 니볼루맙이 1개월에 1회 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 62

제2항에 있어서, 니볼루맙이 1개월에 2회 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 63

제2항에 있어서, 니볼루맙이 1개월에 3회 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 64

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 폐암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 백혈병, 유방암, 전립선암, 결장암, 편평세포암, 위장암, 췌장암, 자궁경부암, 난소암, 복막암, 간암, 예를 들면, 간 암종, 방광암, 결장직장암, 자궁내막 암종, 신장암, 및 갑상선암으로부터 선택되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 65

제1항에 있어서, 암이 흑색종 또는 비소세포 폐암인 암의 치료 방법.

#### 청구항 66

제2항에 있어서, 암이 비소세포 폐암, 진행성 소세포 폐암, 전이성 흑색종, 신장암(신세포 암종), 진행성 신세포 암종, 편평세포 암종, 간암(간세포 암종), 방광암(요로상피세포 암종), 결장암, 또는 호지킨 림프종인 암의 치료 방법.

#### 청구항 67

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 방사선 요법을 투여하는 것을 추가로 포함하는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 68

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 병변을 포함하는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 69

제68항에 있어서, 병변이 치료 전 및 치료 동안 또는 치료 후 또는 둘 다에 측정되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 70

제69항에 있어서, 병변이 컴퓨터 단층촬영 스캔 또는 자기 공명 영상을 사용하는 방사선학적 평가에 의해 측정되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 71

제68항에 있어서, 병변이 치료 후 크기가 감소한 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 72

제68항에 있어서, 병변이 크기가 10% 이상 감소한 것인 암의 치료 방법.

### 청구항 73

제68항에 있어서, 병변이 크기가 20% 이상 감소한 것인 암의 치료 방법.

### 청구항 74

제68항에 있어서, 병변이 크기가 50% 이상 감소한 것인 암의 치료 방법.

### 청구항 75

제68항에 있어서, 병변이 크기가 75% 이상 감소한 것인 암의 치료 방법.

### 청구항 76

암의 치료 방법으로서,

- a) 티로신 키나제 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및
  - b) 면역치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염
- 의 조합을 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법.

### 청구항 77

제76항에 있어서, 티로신 키나제 억제제가 혈관 내피 성장 인자 수용체(VEGF) 억제제인 암의 치료 방법.

### 청구항 78

제77항에 있어서, 티로신 키나제 억제제가 선택적 혈관 내피 성장 인자 수용체-2(VEGF2) 억제제인 암의 치료 방법.

### 청구항 79

제76항에 있어서, 티로신 키나제 억제제가 에파티닙(afatinib), 알렉티닙, 아파티닙(apatinib), 악시티닙, 보수티닙, 브리가티닙, 카네르티닙, 크리조티닙, 세리티닙, 다사티닙, 다누세르티닙, 다브라페닙, 에를로티닙, 게피티닙, 이브루티닙, 이마티닙, 라파티닙, 렌바티닙, 네라티닙, 닐로티닙, 닌테다닙, 오시메르티닙, 팔보시클립, 파조파닙, 페가프타닙, 포나티닙, 레바스티닙, 레고라페닙, 리보시클립, 리보세라닙, 록솔리티닙, 세막시닙, 소라페닙, 수니티닙, 티보자닙, 트라메티닙, 토파시티닙, 반데타닙, 바탈라닙, 베무라페닙 또는 비스모테집인 암의 치료 방법.

### 청구항 80

제79항에 있어서, 티로신 키나제 억제제가 리보세라닙인 암의 치료 방법.

### 청구항 81

제80항에 있어서, 티로신 키나제 억제제가 리보세라닙 메실레이트인 암의 치료 방법.

### 청구항 82

제76항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 티로신 키나제 억제제가 150 mg 내지 800 mg의 양으로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

### 청구항 83

제76항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 티로신 키나제 억제제가 200 mg 내지 700 mg의 양으로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

### 청구항 84

제76항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 티로신 키나제 억제제가 700 mg 미만의 양으로 투여되는 것인 암의 치료 방법.



#### 청구항 85

제76항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 티로신 키나제 억제제가 약 200 mg의 양으로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 86

제76항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 티로신 키나제 억제제가 약 300 mg의 양으로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 87

제76항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 티로신 키나제 억제제가 약 400 mg의 양으로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 88

제76항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 티로신 키나제 억제제가 약 500 mg의 양으로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 89

제76항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 티로신 키나제 억제제가 약 600 mg의 양으로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 90

제76항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 티로신 키나제 억제제의 총 일일 용량이 700 mg 미만인 암의 치료 방법.

#### 청구항 91

제76항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 티로신 키나제 억제제의 총 일일 용량이 685 mg 미만인 암의 치료 방법.

#### 청구항 92

제76항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 티로신 키나제 억제제가 경구로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 93

제76항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 티로신 키나제 억제제가 정제로서 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 94

제76항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 티로신 키나제 억제제가 1일 1회 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 95

제76항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 티로신 키나제 억제제가 1일 2회 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 96

제76항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 면역치료제가 PD-1 억제제인 암의 치료 방법.

#### 청구항 97

제96항에 있어서, PD-1 억제제가 니볼루맵(Opdivo®), 펌브롤리주맵(Keytruda®), MEDI0680(AMP-514), AMP-224, AMP-514(Amplimmune), BGB-A317, PDR001, REGN2810, JS001, AGEN2034, 및 이의 변이체 및 동등생물의약품 으로부터 선택되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 98

제97항에 있어서, PD-1 억제제가 니볼루맵(Opdivo®), 펌브롤리주맵(Keytruda®), 및 이의 변이체 및 동등생물의약품으로부터 선택되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 99

제76항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 면역치료제가 200 mg 내지 300 mg의 투여량으로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 100

제76항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 면역치료제가 경구로 또는 비경구로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 101

제76항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 면역치료제가 비경구로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 102

제76항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 비경구 투여가 정맥내, 피내, 근육내 또는 피하 투여로부터 선택되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 103

제76항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 면역치료제가 정맥내로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 104

제76항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 면역치료제가 티로신 키나제 억제제의 투여 후에 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 105

제76항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 면역치료제가 티로신 키나제 억제제의 투여 후 약 1시간 시점에 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 106

제76항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 면역치료제가 1시간 미만의 기간 동안 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 107

제76항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 면역치료제가 약 1시간의 기간 동안 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 108

제76항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 면역치료제가 30-60분의 기간 동안 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 109

제76항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 면역치료제가 1주 1회 이하로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 110

제76항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 면역치료제가 1주에 1회 이상으로 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 111

제76항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 면역치료제가 2주마다 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 112

제76항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 면역치료제가 1주에 1회 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 113

제76항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 면역치료제가 1개월에 1회 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 114

제76항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 면역치료제가 1개월에 2회 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 115

제76항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 면역치료제가 1개월에 3회 투여되는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 116

암의 치료 방법으로서,

a) 리보세라닙, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및

b)  $80 \text{ mg/m}^2$  이하의 팜브롤리주맙

의 조합을 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법.

#### 청구항 117

암의 치료 방법으로서,

a)  $685 \text{ mg}$  이하의 리보세라닙, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및

b) 팜브롤리주맙

의 조합을 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법.

#### 청구항 118

암의 치료 방법으로서,

a)  $685 \text{ mg}$  이하의 리보세라닙, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및

b)  $80 \text{ mg/m}^2$  이하의 팜브롤리주맙

의 조합을 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법.

#### 청구항 119

암의 치료 방법으로서,

a) 리보세라닙, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및

b) 팜브롤리주맙

의 조합을 투여하는 것을 포함하고, 리보세라닙 및 팜브롤리주맙이 상승작용적으로 작용하는 것인 암의 치료 방법.

#### 청구항 120

암의 치료 방법으로서,

- a) 리보세라닙, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및
  - b)  $80 \text{ mg/m}^2$  이하의 니볼루맵
- 의 조합을 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법.

#### 청구항 121

암의 치료 방법으로서,

- a) 685 mg 이하의 리보세라닙, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및
  - b) 니볼루맵
- 의 조합을 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법.

#### 청구항 122

암의 치료 방법으로서,

- a) 685 mg 이하의 리보세라닙, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및
  - b)  $80 \text{ mg/m}^2$  이하의 니볼루맵
- 의 조합을 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법.

#### 청구항 123

암의 치료 방법으로서,

- a) 리보세라닙, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및
  - b) 니볼루맵
- 의 조합을 투여하는 것을 포함하고, 리보세라닙 및 니볼루맵이 상승작용적으로 작용하는 것인 암의 치료 방법.

### 발명의 설명

### 기술 분야

#### [0001] 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 11월 10일에 제출된 미국 가특허 출원 제62/584,547호의 이익을 주장하며, 이는 본원에 참조로서 포함된다.

### 배경 기술

[0003] 종양 혈관형성은 악성 종양 성장 및 전이에서 중요한 역할을 한다. 종양이  $1 \text{ mm}^3$  너머로 성장할 때, 혈관형성, 또는 기존의 혈관으로부터의 발아에 의한 혈관 수지상의 생성은 종양 세포의 생존을 위하여 충분한 혈액을 공급하는 것이 필요하다. 종양의 성장 속도 및 전이 경향은 혈관신생 인자의 수준 및 발생기 미세혈관의 양과 연관이 있다. 1970년대 초 포크먼(Folkman)이 "항혈관형성 요법" 가설을 제안한 이후로, 사람들은 이 분야에서 상당한 진척을 이루었고, 종양의 혈관형성의 억제는 유망한 항암 전략으로서 일반적으로 받아들여졌다.

[0004] 최근에, 면역요법은 비소세포 폐암, 요로상피세포 암종, 흑색종, 및 두경부 암종을 포함하는 다양한 암 유형의 환자의 전체 생존율에서 전례가 없는 개선을 야기하였다. 특히, 예정된 사멸-1(PD-1), 예정된 사멸-리간드 1(PD-L1), 및 세포독성 T 림프구-관련 항원 4(CTLA-4)와 같은 면역 관문 분자의 상호작용의 차단을 통한 역전 면역억제성 종양 미세환경은 면역요법에서 유망한 전략으로서 인식되었다. 이는 고형 종양이 국지적으로 발현된 면역 관문 분자의 "납치(hijacking)"을 통해 호스트 면역계의 감시를 벗어날 수 있기 때문이다. 그러나, 면역 관문 분자의 단독 표적화의 효과는 특히 진행성 또는 난치성 악성 종양에는 충분하지 않을 수 있다. 임상 시험으로부터, 환자의 부분집합(대부분의 암에서 약 80% 이하)은 단일요법에 반응하지 않는 것으로 알려져 있다. 따라서, 면역 관문 억제제의 효능을 증대시키기 위하여 조합 치료를 연구하는 것이 중요하다.

- [0005] 항혈관형성 요법의 종양 성장 제한 효과 이외에, 이는 종양 면역요법과 조합되는 경우, 상승작용적 효과를 허용하는 2개 이상의 추가의 메커니즘을 갖는다: 1) 종양 혈관구조의 정상화, 및 2) 면역억제성 종양 미세환경의 개선.
- [0006] 종양 혈관구조는 혈관형성촉진 인자의 초생리적(supra-physiological) 수준 및 이의 항혈관형성 대응물과의 균형조정의 부족으로 인하여 매우 무질서하고 비정상적이다. 종양에 의해 형성된 혈관은 미숙하고 누수가 있고, 내피 세포는 케모카인 및 부착 인자의 낮은 수준을 발현하고, 이는 활성화된 면역 세포의 동원의 원인이 된다. 그 결과, 이러한 특징들은 종양으로 효과적으로 침투하고 혈관외유출을 달성하는 면역 세포의 능력을 제한한다.
- [0007] 항혈관형성 요법은 면역 세포가 종양으로 침투하는 것을 도울 뿐만 아니라, 면역요법을 위하여 더 바람직한 종양 미세환경을 생성하는 것을 돕는다. 혈관형성촉진 인자의 높은 수준은 면역 세포에 극도로 적대적인 국소 환경을 생성하는 것으로 알려져 있고, 이는 종양이 호스트 면역 감시를 피하도록 한다. 실제로, 혈관형성 인자, 예를 들면, 종양 조직에서 과발현되는 혈관 내피 성장 인자(VEGF)는 면역억제성 사이토킨의 분비를 유도하고, 조절 T 세포( $T_{reg}$ ), 종양 관련 대식세포, sTie2 발현 단핵구, 및 골수 유래 억제 세포(MDSC)를 동원하는 것으로 알려져 있고, 이들 모두는 면역 억제의 원인이 된다. 그러나, 항혈관형성 요법은 이들 효과를 역전시키고, 이는 증가된 항종양 면역력을 야기한다.
- [0008] 따라서, 면역치료 화합물과의 신규한 조합 치료에 대한 요구가 있다.
- [0009] 리보세라닙(또한 중국에서 아파티닙(apatinib)으로 개발된 YN968D1로도 알려져 있고, 아이탄(Aitan)®으로 시판됨)은 VEGFR-2/키나제 삼입 도메인 수용체에 대한 선택성을 갖는 경구 투여된 소분자 티로신 키나제 억제제이다. 리보세라닙은 중국에서 진행성 위암의 치료에 대하여 승인을 받았고, 유럽, FDA, 및 대한민국의 MFDS로부터 위암의 치료를 위한 희귀 의약품 지정(orphan medicinal product designation)을 받았다. 최근 검토에 따르면(문헌[L. J. Scott, "Apatinib: A Review in Advanced Gastric Cancer and Other Advanced Cancers," *Drugs*, **2018**, 78(7), 747-758] 참조), "다른 화학요법제와 조합으로 이의 사용을 포함하여 아파티닙의 효능 및 안전성 프로파일을 더 명확하게 확립하기 위하여 추가의 임상 경험 및 장기간 약물감시 데이터가 필요하다".
- [0010] 니볼루맵은 비소세포 폐암, 진행성 소세포 폐암, 전이성 흑색종, 신장암(신세포 암종), 진행성 신세포 암종, 편평세포 암종, 간암(간세포 암종), 방광암(요로상피세포 암종), 결장암, 및 호지킨 림프종의 치료에 대하여 승인된 면역치료제이다. 이는 정맥내 주사로 투여된다.
- [0011] 펌브롤리주맵은 흑색종, 비소세포 폐암의 치료에 대하여 승인된 면역치료제이다. 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵은 특정한 상황에서 전이성 흑색종, 전이성 비소세포 폐암(NSCLC)의 치료를 위하여, 백금계 화학요법 후, 두경부 편평세포 암종(HNSCC)의 2차 치료로서, 난치성 전형적 호지킨 림프종을 갖는 성인 및 소아 환자의 치료를 위하여 사용된다. 이는 정맥내 주사로 투여된다.
- [0012] 암 및 신생물성 질환의 효과적인 치료에 대한 요구가 존재한다.
- [0013] 더 적은 부작용을 갖는 암의 효과적인 치료에 대한 요구가 존재한다.
- [0014] 덜 심각한 부작용을 갖는 암의 효과적인 치료에 대한 요구가 존재한다.
- [0015] 더 낮은 용량의 투여를 허용하는 암의 효과적인 치료에 대한 요구가 존재한다.
- [0016] 더 긴 생존율을 갖는 암의 효과적인 치료에 대한 요구가 존재한다.
- [0017] 더 편리한 투여 방법을 갖는 암의 효과적인 치료에 대한 요구가 존재한다.
- [0018] 암 및 다른 질환을 치료하는 병용 요법 양식에 대한 요구가 존재한다.

### 발명의 내용

- [0019] 하나의 측면에서, 개시내용은 아파티닙, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 면역치료제를 포함하는 병용요법을 제공한다.
- [0020] 개시내용은 또한 치료가 필요한 환자에게 면역치료제의 치료적 유효량과 조합으로 아파티닙의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법을 제공한다.
- [0021] 하나의 측면에서, 약제학적으로 허용되는 염은 아파티닙 메실레이트이다.

- [0022] 하나의 측면에서, 면역치료제는 항체, 펩타이드, 펌브롤리주맵, 니볼루맵, 피딜리주맵, BMS-936559, MPDL3280A, MEDI4736, MSB0010718C, 아테졸리주맵, 아벨루맵, 두르발루맵, 이필리무맵, 종양 백신(예를 들면, 시푸류셀-T), CAR T 세포 요법(예를 들면, 티사젠렉류셀, 악시캅타진 실로류셀), 및 네이키드 단일클론 항체(예를 들면, 알렘 투주맵)로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0023] 개시내용의 병용 요법에 의해 치료 가능한 암은 폐암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 백혈병, 유방암, 전립선암, 결장암, 편평세포암, 위장암, 췌장암, 자궁경부암, 난소암, 복막암, 간암, 예를 들면, 간 암종, 방광암, 결장직장암, 자궁내막 암종, 신장암, 및 갑상선암을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0024] 하나의 측면에서, 면역치료제는 항체이다.
- [0025] 하나의 측면에서, 항체는 단일클론 또는 다클론 항체일 수 있다.
- [0026] 하나의 측면에서, 항체는 인간 또는 인간화 항체일 수 있다.
- [0027] 하나의 측면에서, 항체는 항-예정된 사멸 1(PD-1) 항체일 수 있다.
- [0028] 하나의 측면에서, 항체는 항- $\mu$ PD-1 항체일 수 있다.
- [0029] 하나의 측면에서, 항체는 항-PD-L1 항체일 수 있다.
- [0030] 하나의 측면에서, 항체는 항-CTLA-4 항체일 수 있다.
- [0031] 일부 실시양태에서, a) 리보세라닙, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및 b) 펌브롤리주맵을 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, a) 리보세라닙, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및 b) 니볼루맵을 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙의 약제학적으로 허용되는 염이 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙의 약제학적으로 허용되는 염은 메실레이트 염이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 100 mg 내지 1000 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 150 mg 내지 800 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 200 mg 내지 700 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 700 mg 미만의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 약 200 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 약 300 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 약 400 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 약 500 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 약 600 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 약 685 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙의 총 일일 용량은 700 mg 미만이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙의 총 일일 용량은 685 mg 미만이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 건조 분말, 액체, 캡슐, 펠렛 또는 정제로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 정제로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 정제는 필름코팅정이다. 일부 실시양태에서, 정제는 리보세라닙을 약 100 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 리보세라닙을 약 200 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 전호화 전분, 미세결정질 셀룰로스, 나트륨 전분 글리콜레이트, 포비돈(K-30), 콜로이드성 이산화규소, 스테아르산마그네슘 및 오파드라이 화이트(Opadry white) 중 하나 이상을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 1일 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, a) 리보세라닙, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및 b) 펌브롤리주맵을 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵은 약 200 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵은 150 mg 내지 250 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵은 경구로 또는 비경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵은 비경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 비경구 투여는 정맥내, 피내, 근육내 또는 피하 투여로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵은 리보세라닙의 투여 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵은 리보세라닙의 투여 후 약 1시간 시점에 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵은 1시간 미만의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵은 약 1시간의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵은 30-60분의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵은 1주에 1회 이하로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵은 1주에 1회 이상으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵은 1주에 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵은 3주마다 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵은 1개월에 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵은 1개월에 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵은 1개월에 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, a) 리보세라닙, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및 b) 니볼루맵을 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법이 본원에 개시된다. 일부 실

시양태에서, 니볼루맵은 약 240 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 200 mg 내지 300 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 경구로 또는 비경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 비경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 비경구 투여는 정맥내, 피내, 근육내 또는 피하 투여로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 리보세라닙의 투여 후 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 리보세라닙의 투여 후 약 1시간 시점에 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 1시간 미만의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 약 1시간의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 30-60분의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 1주에 1회 이하로 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 1주에 1회 이상으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 2주마다 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 1주에 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 1개월에 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 1개월에 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 1개월에 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, 암은 폐암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 백혈병, 유방암, 전립선암, 결장암, 편평세포암, 위장암, 췌장암, 자궁경부암, 난소암, 복막암, 간암, 예를 들면, 간 암종, 방광암, 결장직장암, 자궁내막 암종, 신장암, 및 갑상선암로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 암은 흑색종 또는 비소세포 폐암이다. 일부 실시양태에서, 암은 비소세포 폐암, 진행성 소세포 폐암, 전이성 흑색종, 신장암(신세포 암종), 진행성 신세포 암종, 편평세포 암종, 간암, (간세포 암종), 방광암(요상피세포 암종), 결장암, 또는 호지킨 림프종이다. 일부 실시양태에서, 방법은 방사선 요법의 투여를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 암은 병변을 포함한다. 일부 실시양태에서, 병변은 치료 전 및 치료 동안 또는 치료 후 또는 둘 다에 측정된다. 일부 실시양태에서, 병변은 컴퓨터 단층촬영 스캔 또는 자기 공명 영상을 사용하는 방사선학적 평가에 의해 측정된다. 일부 실시양태에서, 병변은 치료 후 크기가 감소하였다. 일부 실시양태에서, 병변은 크기가 10% 이상 감소하였다. 일부 실시양태에서, 병변은 크기가 20% 이상 감소하였다. 일부 실시양태에서, 병변은 크기가 50% 이상 감소하였다. 일부 실시양태에서, 병변은 크기가 75% 이상 감소하였다.

[0032]

일부 실시양태에서, a) 티로신 키나제 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및 b) 면역치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 조합을 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 혈관 내피 성장 인자 수용체(VEGF) 억제제이다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 선택적 혈관 내피 성장 인자 수용체-2(VEGF2) 억제제이다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 에파티닙(afatinib), 알렉티닙, 아파티닙, 악시티닙, 보수티닙, 브리가티닙, 카네르티닙, 크리조티닙, 세리티닙, 다사티닙, 다누세르티닙, 다브라페닙, 에를로티닙, 게피티닙, 이브루티닙, 이마티닙, 라파티닙, 렌바티닙, 네라티닙, 닐로티닙, 닌테다닙, 오시메르티닙, 팔보시클립, 파조파닙, 페가프타닙, 포나티닙, 레바스티닙, 레고라페닙, 리보시클립, 리보세라닙, 록솔리티닙, 세막시닙, 소라페닙, 수니티닙, 티보자닙, 트라메티닙, 토파시티닙, 반테다닙, 바탈라닙, 베무라페닙 또는 비스모데깁이다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 리보세라닙이다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 리보세라닙 메실레이트이다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 150 mg 내지 800 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 200 mg 내지 700 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 700 mg 미만의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 약 200 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 약 300 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 약 400 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 약 500 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 약 600 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제의 총 일일 용량은 700 mg 미만이다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제의 총 일일 용량은 685 mg 미만이다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 정제로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 1일 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 PD-1 억제제이다. 일부 실시양태에서, PD-1 억제제는 니볼루맵(Opdivo®), 캄브롤리주맵(Keytruda®), MEDI0680(AMP-514), AMP-224, AMP-514(Amplimmune), BGB-A317, PDR001, REGN2810, JS001, AGEN2034, 및 이의 변이체 및 동등생물의약품(biosimilar)으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, PD-1 억제제는 니볼루맵(Opdivo®), 캄브롤리주맵(Keytruda®), 및 이의 변이체 및 동등생물의약품으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 200 mg 내지 300 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 경구로 또는 비경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 비경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 비경구 투여는 정맥내, 피내, 근육내 또는 피하 투여로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 티로신 키나제 억제제의 투여 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 티로신 키나제 억제제의 투여 약 1시간 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 1시간 미만의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약 1시간



의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 30-60분의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 1주에 1회 이하로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 1주에 1회 이상으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 2주마다 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 1주에 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 1개월에 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 1개월에 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 1개월에 3회 투여된다.

[0033]

일부 실시양태에서, a) 리보세라닙, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및 b) 80 mg/m<sup>2</sup> 이하의 펌브롤리주맙의 조합을 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, a) 685 mg 이하의 리보세라닙, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및 b) 펌브롤리주맙의 조합을 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, a) 685 mg 이하의 리보세라닙, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및 b) 80 mg/m<sup>2</sup> 이하의 펌브롤리주맙의 조합을 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, a) 리보세라닙, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및 b) 펌브롤리주맙의 조합을 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법이 본원에 개시되고; 여기서 리보세라닙 및 펌브롤리주맙은 상승작용적으로 작용한다. 일부 실시양태에서, a) 리보세라닙, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및 b) 80 mg/m<sup>2</sup> 이하의 니볼루맙의 조합을 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, a) 685 mg 이하의 리보세라닙, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및 b) 니볼루맙의 조합을 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, a) 리보세라닙, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및 b) 니볼루맙의 조합을 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법이 본원에 개시되고; 여기서 리보세라닙 및 니볼루맙은 상승작용적으로 작용한다.

### 도면의 간단한 설명

[0034]

개시내용의 신규한 특징은 첨부된 청구항에서 특정하게 기재된다. 본 개시내용의 특징 및 이점의 더 우수한 이해는 개시내용의 원리가 이용되는 예시적인 실시양태를 기재하는 하기 상세한 설명, 및 첨부된 하기와 같은 도면을 참조하여 획득될 것이다:

도 1은 공통유전자 마우스에 이식된 마우스 LL/2 폐 암종에 대한 아파티닙 메실레이트 및 항-muPD-1 항체의 조합의 상승작용적 항-종양 효능을 증명하는 종양 성장의 그래프이다.

도 2는 공통유전자 마우스에 이식된 마우스 LL/2 폐 암종에 대한 아파티닙 메실레이트 및 항 muPD-1 항체의 조합의 무시할 수 있는 독성을 증명하는 체중 곡선의 그래프이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0035]

증식성 질환의 치료 방법, 특히 암의 치료 방법이 본원에 기재된다. 방법은 티로신 키나제 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 면역치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 조합을 투여하는 것을 포함한다. 또한, 면역치료제와의 조합으로 티로신 키나제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 티로신 키나제 억제제의 효능을 개선시키는 방법이 기재된다. 또한, 티로신 키나제 억제제와의 조합으로 면역치료제를 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 면역치료제의 효능을 개선시키는 방법이 기재된다. 티로신 키나제 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 면역치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 조합은 이 중 어느 단독 제제의 암을 치료하는 효능을 개선시킨다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 면역치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 조합은 암을 치료하는데 상승작용적으로 작용한다. 또한, 티로신 키나제 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 면역치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 조합을 투여하는 것을 포함하는, 암 관련 종양 성장을 억제하는 방법이 기재된다.

[0036]

일부 실시양태에서, 아파티닙 메실레이트 및 면역치료제의 조합은 종양 성장을 상승작용적으로 억제한다.

[0037]

하나의 측면에서, 본 개시내용은 종양을 치료하기 위한, 현재 면역치료제와의 조합으로 아파티닙 메실레이트의 용도에 관한 것이다.

[0038]

### 특정한 용어

[0039]

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "병용 요법"은 단일 또는 다중 조성물 중에 포함된 치료적 활성제(아파티닙



및 면역치료제)의 조합을 나타낸다. 치료적 활성제는 치료가 필요한 환자에게 동시에 함께 또는 의료 관리인에 의해 처방된 임의의 순차적인 방식으로 개별적으로(각각 또는 이의 임의의 조합으로) 투여될 수 있다.

[0040] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체"는 척추동물, 예를 들면, 포유동물, 어류, 조류, 파충류, 또는 양서류일 수 있다. 따라서, 본원에 개시된 방법의 대상체는 인간, 비인간 영장류, 말, 돼지, 토끼, 개, 양, 염소, 소, 고양이, 기니피그 또는 설치류일 수 있다. 용어는 특정한 연령 또는 성별을 나타내지 않는다. 따라서, 남성이든 여성이든, 성인 및 신생아 대상체뿐만 아니라 태아가 포함되는 것이 의도된다. 하나의 측면에서, 대상체는 포유동물이다. 환자는 질환 또는 질병에 걸린 대상체를 나타낸다. 용어 "환자"는 인간 및 수의과 대상체를 포함한다. 개시된 방법의 일부 측면에서, 대상체는 제어되지 않는 세포 증식성 질병, 예를 들면, 암의 치료가 필요하다 고 진단되었다.

[0041] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료"는 질환, 병리학적 상태, 또는 질병의 치유, 개선, 안정화 또는 예방을 의도하는 환자의 의료 관리를 나타낸다. 이 용어는 질환, 병리학적 상태, 또는 질병의 개선을 명확하게 지향하는 적극 치료를 포함하고, 또한 원인 요법, 즉, 관련 질환, 병리학적 상태, 또는 질병의 원인의 제거를 지향하는 치료를 포함한다. 추가로, 이 용어는 완화 치료, 즉, 질환, 병리학적 상태, 또는 질병의 치유보다는 증상의 경감을 목적으로 설계된 치료; 예방 치료, 즉, 관련 질환, 병리학적 상태, 또는 질병의 발달을 최소화하거나 부분적으로 또는 완전하게 억제하는 것을 지향하는 치료; 및 지지 요법, 즉, 관련 질환, 병리학적 상태, 또는 질병의 개선을 지향하는 또 다른 특정한 요법을 보완하기 위하여 사용되는 치료를 포함한다. 다양한 측면에서, 용어는 포유동물(예를 들면, 인간)을 포함하는 대상체의 임의의 치료를 포함하고, (i) 질환에 취약할 수 있지만 아직 질환을 가진 것으로 진단되지 않은 대상체에서 질환이 발생하는 것을 예방하는 것; (ii) 질환을 억제하는 것, 즉, 이의 발달의 정지; 또는 (iii) 질환을 완화시키는 것, 즉, 질환의 퇴행을 유발하는 것을 포함한다. 하나의 측면에서, 대상체는 포유동물, 예를 들면, 영장류이고, 추가의 측면에서, 대상체는 인간이다. 용어 "대상체"는 또한 길들여진 동물(예를 들면, 고양이, 개 등), 가축(예를 들면, 소, 말, 돼지, 양, 염소 등), 및 실험실 동물(예를 들면, 마우스, 토끼, 래트, 기니피그, 초파리, 제프라피시 등)을 포함한다.

[0042] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "예방하다" 또는 "예방하는"은 특히 사전 작용에 의해 어떤 것이 발생하는 것을 배제하거나 회피하거나 제거하거나 미연에 방지하거나 정지하거나 방해하는 것을 나타낸다. 달리 특정하게 기재되지 않는 한, 감소, 억제 또는 예방이 본원에서 사용되는 경우, 다른 두 단어의 사용이 또한 명확하게 개시된다는 것이 이해된다.

[0043] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "진단된"은 숙련가, 예를 들면, 의사에 의해 신체 검사를 받고, 본원에 개시된 화합물, 조성물, 또는 방법에 의해 진단되거나 치료될 수 있는 상태를 갖는 것으로 확인되었다는 것을 의미한다. 예를 들면, "제어되지 않는 세포 증식성 질병으로 진단된"은 숙련가, 예를 들면, 의사에 의해 신체 검사를 받고, 제어되지 않는 세포 증식을 억제할 수 있는 화합물 또는 조성물에 의해 진단되거나 치료될 수 있는 상태를 갖는 것으로 확인되었다는 것을 의미한다. 이러한 진단은 본원에서 논의되는 바와 같이 질병, 예를 들면, 제어되지 않는 세포 증식성 질병, 암 등에 관한 것일 수 있다.

[0044] 본원에서 사용되는 바와 같이, 어구 "질병에 대한 치료가 필요하다고 확인된" 등은 질병의 치료에 대한 필요를 기반으로 한 대상체의 선택을 나타낸다. 예를 들면, 예를 들면, 대상체는 숙련가에 의해 초기 진단을 기반으로 질병의 치료가 필요한 것으로 확인될 수 있고, 그 후, 질병에 대한 치료를 받을 수 있다. 하나의 측면에서, 확인은 진단하는 사람과 다른 사람에 의해 수행될 수 있는 것으로 생각된다. 또한, 추가의 측면에서, 투여는 후속적으로 투여를 수행하는 사람에 의해 수행될 수 있는 것으로 생각된다.

[0045] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "투여하는" 및 "투여"는 약제학적 제제를 대상체에게 제공하는 임의의 방법을 나타낸다. 이러한 방법은 당해 분야의 숙련가에게 잘 공지되어 있고, 경구 투여, 경피 투여, 흡입에 의한 투여, 비강 투여, 국소 투여, 질내 투여, 안구 투여, 귀내 투여, 대뇌내 투여, 직장 투여, 설하 투여, 구강 투여, 요도내 투여, 및 정맥내 투여, 동맥내 투여, 근육내 투여, 및 피하 투여와 같은 주사 가능한 것을 포함하는 비경구 투여를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 투여는 연속적이거나 간헐적일 수 있다. 다양한 측면에서, 제제는 치료적으로 투여될 수 있고; 즉, 기존의 질환 또는 병태를 치료하기 위하여 투여될 수 있다. 추가의 다양한 측면에서, 제제는 예방적으로 투여될 수 있고; 즉, 질환 또는 병태의 예방을 위하여 투여될 수 있다.

[0046] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "접촉하는"은 개시된 화합물과 세포, 표적 수용체, 또는 다른 생물학적 개체를 화합물이 표적(예를 들면, 수용체, 세포 등)의 활성화에 영향을 미칠 수 있는 방식으로, 간접적으로; 즉, 표적 그 자체와 상호작용함으로써, 또는 간접적으로; 즉, 또 다른 분자, 보조인자, 인자, 또는 표적의 활성이 의존하는 단백질과 상호작용함으로써, 합치는 것을 나타낸다.

- [0047] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료적 유효량" 및 "유효량"은 원하는 결과를 달성하거나 원하지 않는 상태에 영향을 미치는데 충분한 양을 나타낸다. 예를 들면, "치료적 유효량"은 원하는 치료적 결과를 달성하거나 원하지 않는 증상에 영향을 미치는데 충분하지만, 일반적으로 유해한 부작용을 유발하는 데는 불충분한 양을 나타낸다. 임의의 특정한 환자에 대한 특정한 치료적 유효 용량 수준은 치료되는 질병 및 질병의 중증도; 사용되는 특정한 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반 건강, 성별, 및 식습관; 투여 시간; 투여 경로; 사용되는 특정한 화합물의 배설률; 치료 기간; 사용되는 특정한 화합물과 조합으로 사용되거나 일치하는 약물 및 의료 분야에서 잘 알려져 있는 유사 인자를 포함하는 다양한 인자에 따라 좌우된다. 예를 들면, 원하는 치료적 효과를 달성하는데 필요한 것보다 낮은 수준에서 화합물의 용량을 시작하고, 원하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 점진적으로 증가시키는 것이 당해 분야의 숙련가 사이에서 잘 알려져 있다. 원하는 경우, 유효 일일 용량은 투여의 목적을 위하여 다중 용량으로 분리될 수 있다. 그 결과, 단일 용량 조성물은 일일 용량을 구성하는 이러한 양 또는 이의 약수를 함유할 수 있다. 임의의 금기가 발생하는 경우, 투여량은 개별적인 의사에 의해 조절될 수 있다. 투여량은 다양할 수 있고, 1일 또는 수일 동안 하나 이상의 용량 투여로 매일 투여될 수 있다. 지침은 주어진 약제학적 제품 부류에 대한 적절한 투여량에 대하여 문헌에서 찾을 수 있다. 추가의 다양한 측면에서, 제제는 "예방적 유효량"; 즉, 질환 또는 병태의 예방에 대한 유효량으로 투여될 수 있다.
- [0048] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"는 약제학적으로 허용되는 비독성 담체 또는 희석제에 관한 것이고, 이는 동물 또는 인간 투여를 위한 약제학적 조성물을 제제화하는데 흔히 사용되는 비히클로서 정의된다. 이러한 담체는 완충제, 가용화제, 안정화제 또는 맛 첨가제를 포함할 수 있지만 이에 한정되지 않는다.
- [0049] 용어 "면역요법"은 면역 반응의 유도, 강화, 또는 억제에 의한 질환의 임의의 치료를 나타낸다. 면역 반응을 유도하거나 증폭시키도록 설계된 면역요법은 활성화 면역요법으로 분류되고, 면역 반응을 감소시키거나 억제하는 면역요법은 억제 면역요법으로 분류된다.
- [0050] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 청구된 주제가 속하는 분야의 숙련가에게 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 상세한 설명은 오직 예시적이고 설명을 위한 것이며, 청구된 어떠한 주제도 제한하지 않는다는 것이 이해된다. 본 출원에서, 달리 특정하게 기재되지 않는 한, 단수형의 사용은 복수형을 포함한다. 명세서에서 사용되는 바와 같이, 문맥이 달리 명확하게 나타내지 않는 한, 단수 형태("a," "an" 및 "the")는 복수의 지시대상을 포함한다. 본 출원에서, 달리 기재되지 않는 한, "또는"의 사용은 "및/또는"을 의미한다. 추가로, 용어 "포함하는"뿐만 아니라 다른 형태, 예를 들면, "포함하다", "포함하고", 및 "포함된"의 사용은 제한적이지 않다.
- [0051] 개시내용의 다양한 특징이 단일 실시양태의 문맥에서 기재될 수 있음에도 불구하고, 특징은 또한 개별적으로 또는 임의의 적합한 조합으로 제공될 수 있다. 반대로, 개시내용은 명확성을 위하여 별개의 실시양태의 문맥으로 본원에 기재될 수 있음에도 불구하고, 개시내용은 또한 단일 실시양태로 실시될 수 있다.
- [0052] 명세서에서 "일부 실시양태", "한 실시양태", "하나의 실시양태" 또는 "다른 실시양태"에 대한 언급은 실시양태와 연결되어 기재된 특정한 특징, 구조, 또는 특성이 개시내용의 모든 실시양태에 필수적으로 포함되는 것이 아닌 적어도 일부 실시양태에 포함된다는 것을 의미한다.
- [0053] 본원에서 사용되는 바와 같이, 범위 및 양은 "약" 특정 값 또는 범위로 표현될 수 있다. 약은 또한 정확한 양을 포함한다. 그러므로, "약 5  $\mu$ L"는 "약 5  $\mu$ L" 및 또한 "5  $\mu$ L"를 의미한다. 일반적으로, 용어 "약"은 실험 오차 내에 예상되는 양을 포함한다. 특정하게 기재되거나 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 본원에서 사용되는 바와 같이, 숫자 또는 숫자의 범위에 관하여 용어 "약"은 기재된 숫자 및 이의  $\pm 10\%$  숫자, 또는 범위에 있어서 열거된 값에서 열거된 하한의  $10\%$  아래 내지 열거된 상한의  $10\%$  위를 의미하는 것으로 이해된다.
- [0054] 본원에서 사용된 섹션 제목은 오직 조직적 목적을 위한 것이고 기재된 주제를 제한하는 것으로 해석되지 않는다.
- [0055] 본 개시내용은 본원에서 추가로 기재되는 바와 같이 일반적으로 이의 필요가 있는 대상체에서 하나 이상의 질환 또는 병태를 완화하거나 약화시키거나 제거하는데 유용한 요법에 관한 것이다. 특히, 2개 이상의 요법의 조합, 특히 티로신 키나제 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 면역치료제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조합을 투여하는 것을 포함하는 질환의 치료 방법이 본원에 기재된다.
- [0056] 문맥이 달리 명확하게 나타내지 않는 한, 단수 형태("a," "an," 및, "the")는 복수의 지시대상을 포함한다. 따라서, 예를 들면, "계면활성제"에 대한 언급은 하나 이상의 특정한 계면활성제들에 대한 언급을 포함하고, "항

산화제"에 대한 언급은 하나 이상의 이러한 첨가제들에 대한 언급을 포함한다.

[0057] **티로신 키나제 억제제**

[0058] 본원에 기재된 다양한 실시양태는 티로신 키나제 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 이의 염을 투여하는 것을 포함하는 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

[0059] 티로신 키나제(또는 단백질 티로신 키나제, PTK)는 세포 증식 신호전달 경로를 활성화하고 조절하는 효소이다. PTK 유전자의 과발현은 PTK 활성을 강화시키고, 이는 이의 다운스트림 신호전달 경로를 변경하고, 세포 증식 질환을 유발하며, 결국 종양 형성을 야기한다. 단백질 티로신 키나제는 두 가지 형태, 즉, 수용체 PTK(RTK) 및 비수용체 PTK(NRTK)로 발생한다. 수용체 RTK는 표피 성장 인자 수용체(EGFR), 혈소관 유래 성장 인자 수용체(PDGFR), 혈관 내피 성장 인자 수용체(VEGFR) 및 인슐린 수용체(InsR) 패밀리를 포함한다. 이들은 세포외 결합 도메인, 막투과 영역, 및 기질에 선택적으로 결합하고 이를 포스포릴화시키는 세포내 키나제 도메인을 포함한다. RTK는 리간드에 결합할 수 있고, 표적 단백질의 티로신 잔기를 포스포릴화시키고 정보를 전달하여 일련의 생화학적 반응을 활성화시키거나; 상이한 정보를 조합하여 포괄적인 세포 반응(예를 들면, 세포 증식)을 유발할 수 있다. 암에서 임상 연구는 이의 수용체 및 이의 리간드가 종양 형성 및/또는 성장에서 유의미한 역할을 한다는 것을 보여주었다. 다수의 암은 과도한 티로신 포스포릴화 신호를 세포에 유발하는 과발현된 성장 인자를 갖는다.

[0060] VEGFR 패밀리 멤버는 VEGFR1, VEGFR2 및 VEGFR3을 포함한다. 수용체의 패밀리는 세포내 티로신 키나제 영역에서 7개의 면역글로불린 유사 도메인 및 친수성 삼입 서열을 갖는다. VEGF는 가장 강력한 혈관 침투제 및 내피 특이적 유사분열 공급원으로서 내피 세포의 증식, 이동, 및 혈관화에서 중요한 역할을 한다. VEGFR 발현 수준과 혈관화 및 종양 조직의 악성의 정도 사이의 유의미한 양의 상관관계가 존재한다. 그 중에서도, VEGFR2는 세포 주화성 및 세포 분열과 밀접하게 관련이 있는 VEGF의 생물학적 효과를 매개하는데 가장 중요하다.

[0061] 티로신 키나제 억제제는 티로신 키나제 효소의 작용을 차단한다. 암의 치료를 위한 키나제 억제제의 개발은 현재 약물 표적의 두번째로 많은 표적 군인 단백질 키나제와 함께 성공적인 것으로 입증되었다. 30종이 넘는 키나제 억제제가 FDA 승인을 받았고; 150종 이상이 임상 시험 중이며, 더욱 많은 수가 임상전 개발 중이다. 키나제 표적화된 암 요법의 최근 검토(문헌["Kinase-targeted cancer therapies: progress, challenges and future directions", Bhullar, et al, *Mol Cancer*, 2018, 17, 48] 참조)는 표 1에 요약된 FDA 승인된 키나제 억제제 및 이의 약물 표적을 제공하였다.

[0062] **[표 1]**

약물 표적	단백질 기질	약물
VEGFR 패밀리	티로신	악시티닙, 렌바티닙, 닌테다닙, 레고라페닙, 파조파닙, 소라페닙, 수니티닙
ALK	티로신	크리조티닙, 세리티닙, 알렉티닙, 브리가티닙
BCR-Abl	티로신	보수티닙, 다사티닙, 이마티닙, 닐로티닙, 포나티닙
BTk	티로신	이브루티닙
c-Met	티로신	크리조티닙, 카보잔티닙
EGFR 패밀리	티로신	게피티닙, 에틀로티닙, 라파티닙, 반데타닙, 애파티닙, 오시메르티닙
JAK 패밀리	티로신	록솔리티닙, 토파시티닙
PDGFR $\alpha/\beta$	티로신	악시티닙, 게피티닙, 이마티닙, 렌바티닙, 닌테다닙, 파조파닙, 레고라페닙, 소라페닙, 수니티닙
RET	티로신	반데타닙
Src 패밀리	티로신	보수티닙, 다사티닙, 포나티닙, 반데타닙
MEK1/2	이중	트라메티닙
B-Raf	Ser/thre	베무라페닙, 다브라페닙
CDK	Ser/thre	팔보시클립, 소라페닙, 리보시클립

[0063]

[0064] 그러나, 많은 인자들이 이러한 약물의 임상 효능을 복잡하게 만들고 방해한다. 특정한 종양 유전학, 종양 미세환경, 약물 내성, 및 약리유전학은 화합물이 주어진 암의 치료에 얼마나 유용한지를 결정하고, 불가능하지는 않

지만 이들 인자는 예측하기가 어렵다. 예를 들면, 승인된 약물에 대한 일부 관찰된 안전 문제를 표 2에 나타낸다.

[표 2]

안전성 프로파일	보수티닙	다사티닙	에를로티닙	게피티닙	이마티닙	라파티닙	닐로티닙	파조파닙	포나티닙	소라페닙	수니티닙
GI	C	C	C	C	C	C	R	C	C	R	C
신장	C	R	C	C	R	C	R	C	C	R	C
근골격/뼈	C	R			C	C	R	C	C	R	C
혈액/림프계	C	C	R		C	C	C	C	C	C	C
혈관		C		C	R	C	R	C	C	C	C
피부	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
CMR		C	C	C	C	C	C	C		C	C
중추신경계		R	R		R	R	R			R	R
신경	C	C	C		C	C	C	C	C	C	C
눈		C	C	C	C	C	C	C	C		C
심장	C	C			R	R	C	R	C	R	R
폐 기도	C	C	C	C	C	C	C	C	C	R	C
감상선					R			C			C
간/담즙	C	R	R	C	C	C	C	C	C	R	R

C = 흔함 또는 매우 흔함; R = 희귀함

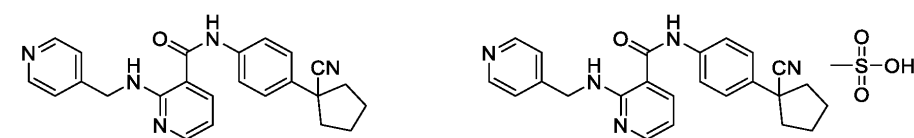
CMR = 생식계에 대한 발암성, 돌연변이 유발 및 독성

에파티닙, 알렉티닙, 아파티닙, 악시티닙, 보수티닙, 브리가티닙, 카보자니티닙, 카네르티닙, 세리티닙, 크리조티닙, 다브라페닙, 다누세르티닙, 다사티닙, 에를로티닙, 게피티닙, 이브루티닙, 이마티닙, 라파티닙, 렌바티닙, 리니파닙, 마시티닙, 네라티닙, 닐로티닙, 닌테다닙, 오란티닙, 오시메르티닙, 팔보시클림, 파조파닙, 포나티닙, 퀴자르티닙, 레바스티닙, 레고라페닙, 리보시클림, 리보세라닙, 룩솔리티닙, 사피티닙, 세막시닙, 소라페닙, 수니티닙, 탄두티닙, 토파시티닙, 트라메티닙, 반데타닙, 바탈라닙, 베무라페닙 및 비스모테깁을 포함하지만 이에 한정되지 않는 더욱 많은 티로신 키나제 억제제가 존재한다.

VEGF/VEGFR 억제제는 애플리버셉트, 알란토인, 베바시주맵, 렌바티닙, 파조파닙, 페가프타닙, 라무시루맵, 라니비주맵, 수니티닙, 티보자닙, 및 반데타닙을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

### 리보세라닙(아파티닙)

리보세라닙(중국에서 아파티닙으로 개발되었고 아이탄®으로 시판되는, YN968D1로도 알려진 화학명 *N*-[4-(1-시아노사이클로헥실)페닐]-2-[[[(피리딘-4-일)메틸]아미노}피리딘-3-카복사미드]은 경구로 투여되는 소분자 티로신 키나제 억제제이다. 이는 혈관 내피 성장 인자 수용체(VEGFR)-2를 선택적으로 억제하여 종양 혈관 혈관형성의 차단을 야기하고, 기존의 혈관의 생존을 약화시키고, 종양의 성장을 지연시킨다. 내피 세포의 증식은 직접적으로 표적화되고, 암 또는 간질 세포에 의한 혈관형성촉진 성장 인자의 방출의 억제는 간접적으로 표적화된다.



리보세라닙(아파티닙) 리보세라닙(아파티닙) 메실레이트

화학식:  $C_{24}H_{23}N_5O$  화학식:  $C_{25}H_{27}N_5O_4S$

정확한 질량: 397.19 정확한 질량: 493.18

분자량: 397.48 분자량: 493.58

리보세라닙에 의해 완료된 비임상 연구는 하기를 증명하였다:

- 리보세라닙은 VEGFR-2에 선택적으로 결합하고, 다양한 종양 보유 동물 모델에서 효과적이다.



- [0080] · 동물에서 리보세라닙의 유효량에서 최소의 부작용이 있다.
- [0081] · 리보세라닙은 혈장 알부민에 대하여 97% 결합이 넘는 고결합 화합물이다.
- [0082] · 리보세라닙은 일반적으로 불량하게 흡수된다.
- [0083] · 리보세라닙의 정상 상태 수준은 대략 7일에 달성되었고; 추가의 축적은 연구에서 28일까지 분명하지 않았다.
- [0084] 리보세라닙은 1,000명이 넘는 환자에서 임상적으로 시험되었고, 위암, 결장직장암(CRC), 간세포 암종(HCC), 비소세포 폐암(NSCLC), 식도암, 갑상선암, 중피종, 및 신경내분비 종양을 포함하는 다양한 암에서 효능이 증명되었다. 리보세라닙의 몇몇 임상 연구는 완료되었고, 하기 간략하게 기재된다.
- [0085] 단계 1 연구(46명의 환자)는 805 mg의 리보세라닙(1000 mg의 리보세라닙 메실레이트)의 1일 1회 용량 제한 독성 및 685 mg(850 mg의 메실레이트 염)의 최대 허용 용량을 밝혀냈다. 부분적인 반응은 7명의 환자(19%)에서 기록되었고, 24명의 환자(65%)에서 안정한 질환이 기록되었고, 8주에 84%의 질환 제어율이 기록되었다.
- [0086] 단계 1/2a의 단계적 용량 증가(dose escalation) 및 PK 연구는 685 mg(850 mg의 메실레이트 염)의 권고된 단계 2a 용량을 제공하였고, 그 다음, 여기서 30명의 환자는 28일 주기(2 주기)에서 685 mg 리보세라닙(850 mg의 메실레이트 염) 이하를 제공받았다. 임상 질환 제어율이 환자(n = 28명의 평가 가능한 환자)의 93%에 대하여 달성하였음에도 불구하고, 연구 동안 5명의 사망이 보고되었다.
- [0087] 단계 1 연구는 건강한 자원자에게 투여된 두 용량의 리보세라닙 메실레이트(100 mg 및 250 mg의 리보세라닙 메실레이트, 각각 81 mg 및 201 mg의 유리 염기에 상응함)에 대하여, 음식이 있는 경우 및 없는 경우, 리보세라닙의 PK를 평가하는 것이다. 81 mg의 리보세라닙 용량의 생체이용률에 대한 음식 효과는 최소였고, 201 mg의 용량에 있어서 더 확연하였다(생체이용률에서 20-30% 증가).
- [0088] 단계 1 연구는 백인, 일본인 및 중국인 출신의 건강한 남성 환자에서 리보세라닙 메실레이트의 단일 용량을 평가하기 위하여 수행되었다. 결과는 중국인 및 일본인 대상체에서 C<sub>max</sub> 및 AUC<sub>0-∞</sub>는 백인 대상체에 비해 약간 더 높았고, t<sub>1/2</sub> 값은 세 군이 유사하였다(7.5 - 8시간)는 것을 보여주었다.
- [0089] 화학요법의 2차 치료의 실패 후, 진행성 또는 전이성 위암을 가진 환자의 단계 2 연구가 완료되었고, 여기서 리보세라닙은 685 mg(850 mg의 리보세라닙 메실레이트)으로 매일 투여되었다. 이 연구는 관리 가능한 안전 프로파일을 갖는 위암에 대하여 유의미한 활성을 갖는다는 플라시보 조절된 증거를 제공하였다. 이 연구에 대한 후속 조치에서, 단계 3 다기관, 무작위, 이중 맹검, 및 플라시보 조절된 연구가 수행되었다. 이 연구에서, 효능, 중앙 전체 생존율(OS) 및 중앙 무진행 생존율(PFS)은 플라시보와 비교하여 리보세라닙 군에서 연장되었다. 임상 용도로 권고된 용량은 1일 1회 685 mg의 리보세라닙(850 mg의 메실레이트 염)이었다. 리보세라닙에 의한 치료는 일반적으로 용량 중단 또는 감소에 의해 관리 가능한 역반응 대부분과 함께 내성이 좋았다. 환자의 2% 초과에서 발생하는 등급 3/4 역반응은 고혈압, HFS, 단백뇨, 피로, 거식증, 및 상승된 아미노기 전이 효소였다.
- [0090] 2014년 12월에, 리보세라닙은 진행성 위암의 치료에 대하여 중국에서 승인을 받았고, 유럽, FDA, 및 대한민국의 MFDS로부터 위암의 치료를 위한 회귀 의약품 지정을 받았다. 그러나, 최근 검토에 따르면(문헌[L. J. Scott, "Apatinib: A Review in Advanced Gastric Cancer and Other Advanced Cancers," *Drugs*, **2018**, 78(7), 747-758] 참조), "다른 화학요법제와 조합으로 이의 사용을 포함하여 아파티닙의 효능 및 안전성 프로파일, 및 다른 유형의 진행성 또는 전이성 고형 종양의 관리에서 이의 역할을 더 명확하게 확립하기 위하여 추가의 임상 경험 및 장기간 약물감시 데이터가 필요하다".
- [0091] 일부 실시양태에서, 질환의 치료 방법은 2개 이상의 요법의 조합을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 요법 중 하나는 티로신 키나제 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0092] 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 유리 염기의 형태로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 투여된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 약제학적으로 허용되는 염은 금속 염, 예를 들면, 나트륨 염, 칼륨 염, 및 리튬 염; 알칼리 토금속, 예를 들면, 칼슘 염, 마그네슘 염 등; 유기 아민 염, 예를 들면, 트리에틸아민 염, 피리딘 염, 피롤린 염, 에탄올아민 염, 트리에탄올아민 염, 디사이클로헥실아민 염, N,N'-디벤질에틸렌디아민 염 등; 무기 산 염, 예를 들면, 하이드로클로라이드 염, 하이드로브로마이드 염, 설페이트 염, 포스페이트 염 등; 유기 산 염, 예를 들면, 포르메이트 염, 아세테이트 염, 트리플루오로아세테이트 염, 말레에이트 염, 타르트레이트 염 등; 설포네이트 염, 예를 들면, 메탄설포네이트 염, 벤젠설포네이트 염, p-톨루엔설포네이트 염 등; 및 아미노산 염, 예를 들면, 아르기네이트 염, 아스파르기네이트

트 염, 글루타메이트 염 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 약제학적으로 허용되는 염은 또한 비타르트레이트, 비타르트레이트 수화물, 하이드로클로라이드, p-톨루엔설포네이트, 포스페이트, 설페이트, 트리플루오로아세테이트, 비타르트레이트 헤미펜타하이드레이트, 펜타플루오로프로피오네이트, 하이드로브로마이드, 뮤케이트, 올레에이트, 이염기성 포스페이트, 일염기성 포스페이트, 아세테이트 트리하이드레이트, 비스(헵타플루오로부티레이트), 비스(헵타플루오로프로피오네이트), 비스(피리딘 카복실레이트), 비스(트리플루오로아세테이트), 클로르하이드레이트, 및 설페이트 펜타하이드레이트를 포함한다. 다른 대표적인 약제학적으로 허용되는 염은, 예를 들면, 수용성 및 수불용성 염, 예를 들면, 아세테이트, 암소네이트(4,4-디아미노스티벤-2,2-디설포네이트), 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비카보네이트, 비설페이트, 비타르트레이트, 보레이트, 부티레이트, 칼슘 에데에이트, 캄포르설포네이트, 캄실레이트, 카보네이트, 시트레이트, 클라불라리에이트, 디하이드로클로라이드, 에데에이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 피우나레이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아르사날레이트, 핵사플루오로포스페이트, 핵실레소르시네이트, 하이드라바민, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드록시나프토에이트, 요오다이드, 이소티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸설페이트, 뮤케이트, 나프실레이트, 니트레이트, N-메틸글루카민 암모늄 염, 3-하이드록시-2-나프토에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트(1,1-메텐-비스-2-하이드록시-3-나프토에이트, 에인보네이트), 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 피크레이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, p-톨루엔설포네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서바세테이트, 석시네이트, 설페이트, 설포살리실레이트, 수라메이트, 탄네이트, 타르트레이트, 테오클레이트, 토실레이트, 트리에티오다이드, 및 발레레이트 염을 포함한다. 수화물은 약제학적으로 허용되는 염의 또 다른 예이다.

[0093] 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 선택적 혈관 내피 성장 인자 수용체-2(VEGFR-2) 억제제이다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 에파티닙, 알렉티닙, 아파티닙, 악시티닙, 보수티닙, 브리가티닙, 카네르티닙, 크리조티닙, 세리티닙, 다사티닙, 다누세르티닙, 다브라페닙, 에를로티닙, 게피티닙, 이브루티닙, 이마티닙, 라파티닙, 렌바티닙, 네라티닙, 닐로티닙, 닌테다닙, 오시메르티닙, 팔보시클립, 파조파닙, 페가프타닙, 폰나티닙, 레바스티닙, 레고라페닙, 리보시클립, 리보세라닙, 록솔리티닙, 세막시닙, 소라페닙, 수니티닙, 티보자닙, 트라메티닙, 토파시티닙, 반데타닙, 바탈라닙, 베무라페닙 또는 비스모데깁이다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 리보세라닙이다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 리보세라닙의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 리보세라닙 메실레이트이다.

[0094] 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 10 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 50 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 100 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 150 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 200 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 225 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 250 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 275 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 300 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 310 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 320 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 325 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 330 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 340 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 350 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 360 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 370 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 375 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 380 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 400 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 410 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 420 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 425 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 430 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 440 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 450 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 460 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 470 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 475 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 480 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 490 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 500 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 525 mg

이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 550 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 575 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 600 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 625 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 650 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 675 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 700 mg 이상의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 리보세라닙이다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 리보세라닙의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 리보세라닙 메실레이트이다.

[0095]

[illegible]

[0096]

일부 실시양태에서, 리보세라닙은 약 10 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 약 50 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 약 100mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 약 105 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 약 110 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 약 115 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 약 120 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 약 125 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 약 130 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 약 135 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 약 140 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 약 145 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 약 150 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 약 200 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 약 225 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 약 250 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 약 275 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 약 300 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 약 310 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 약 320 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양

[illegible][illegible]

**[0098]** 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 10 mg 이하의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 50 mg 이하의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 100 mg 이하의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 150 mg 이하의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 200 mg 이하의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 225 mg 이하



[illegible]

[0099] 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 100 mg 내지 900 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 150 mg 내지 850 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 175 mg 내지 825 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 200 mg 내지 800 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 225 mg 내지 775 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 250 mg 내지 750 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 250 mg 내지 725 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 250 mg 내지 700 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 250 mg 내지 675 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 250 mg 내지 650 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 250 mg 내지 600 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 250 mg 내지 550 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 250 mg 내지 500 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 250 mg 내지 450 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 275 mg 내지 425 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 300 mg 내지 600 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 300 mg 내지 550 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 300 mg 내지 500 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 300 mg 내지 450 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 300 mg 내지 400 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 350 mg 내지 450 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 리보세라닙이다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 리보세라닙 메실레이트이다.

[0100] 일부 실시양태에서, 리보세라넵은 685 mg 미만의 양으로 투여된다.

[0101] 일부 실시양태에서, 리보세라넵 메실레이트는 685 mg 미만의 양으로 투여된다.

[0102] 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제의 총 일일 용량은 약 10 mg이다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제

[illegible]

[0103]

[illegible]

부 실시양태에서, 리보세라닙의 총 일일 용량은 약 600 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙의 총 일일 용량은 약 625 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙의 총 일일 용량은 약 650 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙의 총 일일 용량은 약 675 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙의 총 일일 용량은 약 700 mg이다.

[0104]

일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 10 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 150 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 200 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 225 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 250 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 275 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 300 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 310 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 320 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 325 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 330 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 340 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 350 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 360 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 370 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 375 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 380 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 400 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 410 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 420 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 425 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 430 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 440 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 450 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 460 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 470 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 475 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 480 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 490 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 500 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 525 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 550 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 575 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 600 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 625 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 650 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 675 mg이다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트의 총 일일 용량은 약 700 mg이다.

[0105]

일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 경구 액체, 고체 또는 반고체 제형으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 고체 경구 제형으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 환제, 정제, 저작정, 스페셜티정(specialty tablet), 바깥정, 설하정, 경구 봉해정, 캡슐, 겔 캡슐, 연질 겔 캡슐, 경질 겔 캡슐, 사세체(sachet), 분말, 과립, 결정 또는 경구 분산성 필름으로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 건조된 분말, 액체, 캡슐, 펠렛 또는 정제로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 정제로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 필름코팅정으로서 투여된다.

[0106]

티로신 키나제 억제제가 고체 경구 제형으로 투여되는 이러한 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 하나 이상의 불활성 통상적인 부형제(또는 담체), 예를 들면, 시트르산나트륨 또는 이인산칼슘 또는 (a) 충전제 또는 증량제, 예를 들면, 전분, 락토스, 슈크로스, 글루코스, 만니톨, 및 규산, (b) 결합제, 예를 들면, 셀룰로스 유도체, 전분, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 슈크로스, 및 아카시아 검, (c) 보습제, 예를 들면, 글리세롤, (d) 봉해제, 예를 들면, 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 크로스카멜로스 나트륨, 실리카이트 복합체, 및 탄산나트륨, (e) 용액 지연제, 예를 들면, 과라판, (f) 흡수 촉진제, 예를 들면, 사차 암모늄 화합물, (g) 습윤제, 예를 들면, 세틸 알코올, 및 글리세롤 모노스테아레이트, 스테아르산마그네슘 등, (h) 흡착제, 예를 들면, 카올린 및 벤토나이트, 및 (i) 활택제, 예를 들면, 탈크, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 또는 이의 혼합물과 혼합될 수 있다. 캡슐, 정제, 및 환제의 경우, 제형은 또한 완충제를 포함할 수 있다.

- [0107] 일부 실시양태에서, 고체 제형은 코팅 및 셸, 예를 들면, 장용 코팅 및 당해 분야에 공지된 다른 것들과 함께 제조될 수 있다. 이들은 진정제를 함유할 수 있고, 또한 이들이 지연된 방식으로 장관의 특정한 부분에서 티로신 키나제 억제제를 방출하도록 하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 삽입된 조성물의 예는 중합체 성분 및 왁스이다. 티로신 키나제 억제제는 또한, 적절한 경우, 상기 언급된 부형제 중 하나 이상을 갖는 미세캡슐화 형태일 수 있다.
- [0108] 일부 실시양태에서, 정제는 티로신 키나제 억제제를 약 100 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 티로신 키나제 억제제를 약 150 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 티로신 키나제 억제제를 약 200 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 티로신 키나제 억제제를 약 250 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 티로신 키나제 억제제를 약 300 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 티로신 키나제 억제제를 약 350 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 티로신 키나제 억제제를 약 400 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 티로신 키나제 억제제를 약 450 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 티로신 키나제 억제제를 약 500 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 티로신 키나제 억제제를 약 550 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 티로신 키나제 억제제를 약 600 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 티로신 키나제 억제제를 약 650 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 전호화 전분, 미세결정질 셀룰로스, 나트륨 전분 글리콜레이트, 포비돈(K-30), 콜로이드성 이산화규소, 스테아르산마그네슘 및 오파드라이 화이트 중 하나 이상을 추가로 포함한다.
- [0109] 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 액체 경구 제형으로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 용액, 현탁액, 음료, 시럽, 엘릭서제, 앰플, 분산액, 반고체 또는 연질 겔로서 투여된다.
- [0110] 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 비경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 피내로, 피하로, 근육내로, 골내로, 복강내로 또는 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 복강내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 정맥내로 투여된다.
- [0111] 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 경구 액체, 고체 또는 반고체 제형으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 고체 경구 제형으로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 환제, 정제, 저작정, 스페셜티정, 바깥정, 설하정, 경구 봉해정, 캡슐, 겔 캡슐, 연질 겔 캡슐, 경질 겔 캡슐, 사세제, 분말, 과립, 결정 또는 경구 분산성 필름으로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 건조된 분말, 액체, 캡슐, 펠렛 또는 정제로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 정제로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 필름코팅정으로서 투여된다.
- [0112] 일부 실시양태에서, 정제는 리보세라닙을 약 100 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 리보세라닙을 약 150 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 리보세라닙을 약 200 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 리보세라닙을 약 250 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 리보세라닙을 약 300 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 리보세라닙을 약 350 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 리보세라닙을 약 400 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 리보세라닙을 약 450 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 리보세라닙을 약 500 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 리보세라닙을 약 550 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 리보세라닙을 약 600 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 리보세라닙을 약 650 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 전호화 전분, 미세결정질 셀룰로스, 나트륨 전분 글리콜레이트, 포비돈(K-30), 콜로이드성 이산화규소, 스테아르산마그네슘 및 오파드라이 화이트 중 하나 이상을 추가로 포함한다.
- [0113] 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 액체 경구 제형으로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 용액, 현탁액, 음료, 시럽, 엘릭서제, 앰플, 분산액, 반고체 또는 연질 겔로서 투여된다.
- [0114] 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 비경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 피내로, 피하로, 근육내로, 골내로, 복강내로 또는 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 복강내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 정맥내로 투여된다.
- [0115] 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트는 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트는 경구 액체, 고체 또는 반고체 제형으로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트는 고체 경구 제형으로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트는 환제, 정제, 저작정, 스페셜티정, 바깥정, 설하정, 경구 봉해정, 캡슐, 겔 캡슐, 연질 겔 캡슐, 경질 겔 캡슐, 사세제, 분말, 과립, 결정 또는 경구 분산성 필름으로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트는 건조된 분말, 액체, 캡슐, 펠렛 또는 정제



로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트는 정제로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트는 필름코팅정으로서 투여된다.

- [0116] 일부 실시양태에서, 정제는 리보세라닙 메실레이트를 약 100 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 리보세라닙 메실레이트를 약 150 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 리보세라닙 메실레이트를 약 200 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 리보세라닙 메실레이트를 약 250 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 리보세라닙 메실레이트를 약 300 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 리보세라닙 메실레이트를 약 350 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 리보세라닙 메실레이트를 약 400 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 리보세라닙 메실레이트를 약 450 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 리보세라닙 메실레이트를 약 500 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 리보세라닙 메실레이트를 약 550 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 리보세라닙 메실레이트를 약 600 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 리보세라닙 메실레이트를 약 650 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 전호화 전분, 미세결정질 셀룰로스, 나트륨 전분 글리콜레이트, 포비돈(K-30), 콜로이드성 이산화규소, 스테아르산마그네슘 및 오파드라이 화이트 중 하나 이상을 추가로 포함한다.
- [0117] 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트는 액체 경구 제형으로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트는 용액, 현탁액, 음료, 시럽, 엘릭서제, 앰플, 분산액, 반고체 또는 연질 겔로서 투여된다.
- [0118] 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트는 비경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트는 피내로, 피하로, 근육내로, 골내로, 복강내로 또는 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트는 복강내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트는 정맥내로 투여된다.
- [0119] 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 1일 2회 투여된다.
- [0120] 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙은 1일 2회 투여된다.
- [0121] 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트는 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 리보세라닙 메실레이트는 1일 2회 투여된다.
- [0122] 하나의 측면에서, 개시내용은 아파티닙, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 면역치료제를 포함하는 병용 요법을 제공한다. 개시내용은 또한 치료가 필요한 환자에게 면역치료제의 치료적 유효량과의 조합으로 아파티닙의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법을 제공한다. 하나의 측면에서, 약제학적으로 허용되는 염은 아파티닙 메실레이트이다.
- [0123] 하나의 측면에서, 면역치료제는 항체, 펩타이드, 펌브롤리주맵, 니볼루맵, 피딜리주맵, BMS-936559, MPDL3280A, MEDI4736, MSB0010718C, 아테졸리주맵, 아벨루맵, 두르발루맵, 이필리무맵, 종양 백신(예를 들면, 시푸류셀-T), CAR T 세포 요법(예를 들면, 티사젠렉류셀, 악시캅타진 실로류셀), 및 네이키드 단일클론 항체(예를 들면, 알렘투주맵)로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0124] 개시내용의 병용 요법에 의해 치료 가능한 암은 폐암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 백혈병, 유방암, 전립선암, 결장암, 편평세포암, 위장암, 췌장암, 자궁경부암, 난소암, 복막암, 간암, 예를 들면, 간 암종, 방광암, 결장직장암, 자궁내막 암종, 신장암, 및 갑상선암을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0125] 하나의 측면에서, 면역치료제는 항체이다. 하나의 측면에서, 항체는 단일클론 또는 다클론 항체일 수 있다. 하나의 측면에서, 항체는 인간 또는 인간화 항체일 수 있다. 하나의 측면에서, 항체는 항-예정된 사멸 1(PD-1) 항체일 수 있다. 하나의 측면에서, 항체는 항- $\mu$ PD-1 항체일 수 있다. 하나의 측면에서, 항체는 항-PD-L1 항체일 수 있다. 하나의 측면에서, 항체는 항-CTLA-4 항체일 수 있다.
- [0126] YN968D1로도 알려진 아파티닙은 혈관 내피 성장 인자 수용체-2(KDR로도 알려진 VEGFR2)를 선택적으로 억제하는 티로신 키나제 억제제이다. 이는 암 세포에서 혈관형성을 억제하는 것으로 생각되는 경구 생체 이용 가능한 소분자 제제이다. 특히, 아파티닙은 VEGF 매개된 내피 세포 이동 및 증식을 억제하고, 따라서 종양 조직에서 새로운 혈관 형성을 차단한다. 이 제제는 또한 c-Kit 및 c-SRC 티로신 키나제를 약하게 억제한다. 아파티닙 메실레이트는 미국 특허 제8,362,256호에 더 상세하게 기재되어 있고, 이의 내용은 그 전문이 본원에 참조로서 포함된다. 개시내용의 목적을 위하여, 용어 "아파티닙"은 모든 약제학적으로 허용되는 아파티닙 염, 특히 아파티닙 메

실레이트를 포함한다.

[0127] **면역치료제**

[0128] 일부 실시양태에서, 면역치료제와 조합인 티로신 키나제 억제제가 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 PD-1 또는 PD-L1 억제제이다.

[0129] PD-1(예정된 세포 사멸-1) 수용체(또한 CD279로도 알려짐)는 활성화된 T 세포의 표면에서 발현된다. 이의 리간드, PD-L1은 흔히 수지상 세포 또는 대식세포의 표면에서 발현된다. 일부 예에서, PD1 및 PD-L1 상호작용은 T 세포 반응의 발달을 중단시키거나 제한한다. PD-L1이 PD-1에 결합하는 경우, 억제 신호가 T 세포로 전달되고, 이는 사이토킨 생성을 감소시키고 T 세포 증식을 억제한다. 일부 예에서, 암 또는 종양 세포는 검출을 피하고 면역 반응을 억제하기 위한 메커니즘으로서 이 신호전달 경로를 이용한다. 일부 예에서, PD-L1은 암 또는 종양 세포 또는 종양 미세환경의 비형질전환 세포에서 과발현된다. 일부 예에서, 종양 세포에서 발현된 PD-L1은 활성화된 T 세포 상의 PD-1 수용체에 결합하고, 이는 세포독성 T 세포의 억제를 야기한다. 이러한 활성화된 T 세포는 종양 미세환경에서 억제된 채로 남아 있다. PD1/PD-L1 경로는 내인성 항종양 활성화에 반응하여 암 또는 종양 세포에 의해 실시되는 후천성 면역 저항성 메커니즘을 나타낸다.

[0130] PD-1 억제제(또는 항-PD-1 제제) 및 PD-L1 억제제(또는 항-PD-L1 제제)는 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하고, 암 세포에 대항하는 면역 반응을 증진시킨다. 일부 예에서, 수용체 체결의 차단은 암 세포에 대항하는 항원 특이적 T 세포 반응의 증폭을 야기한다. 일부 예에서, PD-1/PD-L1 상호작용을 차단하는 항체는 내인성 항종양 활성을 강화하기 위하여 림프구 수용체 또는 이의 리간드를 표적으로 한다. 일부 예에서, PD-1 억제제 및 PD-L1 억제제는 종양 미세환경 내의 별개의 면역 억제 경로를 극복한다. 일부 예에서, PD-1 억제제 및/또는 PD-L1 억제제는 암의 치료에 유용하다.

[0131] 임의의 적합한 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제는 본원에 기재된 티로신 키나제 억제제와 조합으로 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, PD-1 억제제는 PD-1의 길항제이다. 일부 실시양태에서, PD-L1 억제제는 PD-L1의 길항제이다. 일부 실시양태에서, PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제는 항체, 변이체, 또는 이의 동등생물의약품이다. 일부 실시양태에서, PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제는 단일클론 항체이다. 일부 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제와의 조합으로 본원에 기재된 티로신 키나제 억제제에 의하여 암을 치료하는 방법은 전신적 면역억제의 수준으로 일시적인 감소를 야기한다.

[0132] 본원에 제공된 일부 실시양태는 PD-1 억제제와 조합으로 본원에 기재된 티로신 키나제 억제제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 이의 사용 방법이 기재된다. 약제학적 조성물 및 본원에 제공된 방법에서 사용하기 위한 PD-1 억제제는 니볼루맵(Opdivo®), 캄브롤리주맵(Keytruda®), MEDI0680(AMP-514), AMP-224, AMP-514(Amplimmune), BGB-A317, PDR001, REGN2810, JS001, AGEN2034, 및 이의 변이체 및 동등생물의약품을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, PD-1 억제제는 니볼루맵(Opdivo®), 캄브롤리주맵(Keytruda®), MEDI0680(AMP-514), AMP-224, AMP-514(Amplimmune), 또는 이의 변이체 또는 동등생물의약품이다. 일부 실시양태에서, PD-1 억제제는 피딜주맵(CT-011), 또는 이의 변이체 또는 동등생물의약품이다. 일부 실시양태에서, PD-1 억제제는 니볼루맵(Opdivo®), 또는 캄브롤리주맵(Keytruda®), 또는 이의 변이체 또는 동등생물의약품이다. 일부 실시양태에서, PD-1 억제제는 니볼루맵(Opdivo®), 니볼루맵 변이체, 또는 니볼루맵 동등생물의약품이다. 일부 실시양태에서, PD-1 억제제는 캄브롤리주맵(Keytruda®), 캄브롤리주맵 변이체, 또는 캄브롤리주맵 동등생물의약품이다. 일부 실시양태에서, PD-1 억제제는 BGB-A317, BGB-A317 변이체, 또는 BGB-A317 동등생물의약품이다. 일부 실시양태에서, PD-1 억제제는 PDR001, PDR001 변이체, 또는 PDR001 동등생물의약품이다. 일부 실시양태에서, PD-1 억제제는 REGN2810, REGN2810 변이체, 또는 REGN2810 동등생물의약품이다.

[0133] 본원에 제공된 일부 실시양태는 PD-L1 억제제와 조합으로 본원에 기재된 티로신 키나제 억제제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 이의 사용 방법을 기재한다. 본원에 제공된 약제학적 조성물 및 방법에서 사용하기 위한 PD-L1 억제제는 아테졸리주맵(Tecentriq® 또는 MPDL3280A), 아벨루맵(Bavencio®), 두르발루맵(MEDI4736), MPDL3280A(RG7446), BMS-936559(MDX-1105), MSB0010718C, YW243.55.S70, 및 이의 변이체 및 동등생물의약품을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, PD-L1 억제제는 아테졸리주맵(Tecentriq® 또는 MPDL3280A), 아벨루맵(Bavencio®), 또는 두르발루맵(MEDI4736), 또는 이의 변이체 또는 동등생물의약품이다. 일부 실시양태에서, PD-L1 억제제는 아테졸리주맵(Tecentriq® 또는 MPDL3280A) 또는 아벨루맵(Bavencio®), 또는 이의 변이체 또는 동등생물의약품이다. 일부 실시양태에서, PD-L1 억제제는 아테졸리주맵(Tecentriq® 또는 MPDL3280A), 아테졸리주맵 변이체, 또는 아테졸리주맵 동등생물의약품이다. 일부 실시양태에서, PD-L1 억제제는 아벨루맵(Bavencio®), 아벨루맵 변이체, 또는 아벨루맵 동등생물의약품이다. 일부 실시양태에서, PD-L1

억제제는 BMS-936559(MDX-1105), BMS-936559 변이체, 또는 BMS-936559 동등생물의약품이다. 일부 실시양태에서, PD-L1 억제제는 두르발루맵(MEDI4736), 두르발루맵 변이체, 또는 두르발루맵 동등생물의약품이다.

- [0134] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 티로신 키나제 억제제 및/또는 PD-1 또는 PD-L1 억제제의 사용과 관련된 불리하거나 원하지 않거나 심하거나 치명적인 부작용을 피하거나 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 병용 요법을 받는 환자에서 감염, 호중구감소증, (심한) 설사, 결장 염증, 대장염, 폐 조직 염증(폐렴), 장 천공, 폐렴, 빈혈, 저혈소판증, 메스꺼움, 열, 피로, 기침, 복통, 오한, 발진, 구토, 고중성지질혈증, 고혈당증, 간 효소(예를 들면, ALT 및 ALST)의 상승된 수준, 간 독성, 사지의 부기, 또는 이의 조합을 피하거나 감소시키거나 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 심한 감염을 포함하는 감염의 발생을 피하거나 감소시키거나 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 호중구감소증의 발생을 피하거나 감소시키거나 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 심한 설사를 포함하는 설사의 발생을 피하거나 감소시키거나 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 결장 염증의 발생을 피하거나 감소시키거나 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 대장염의 발생을 피하거나 감소시키거나 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 폐 조직 염증(폐렴)의 발생을 피하거나 감소시키거나 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 장 천공의 발생을 피하거나 감소시키거나 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 폐렴의 발생을 피하거나 감소시키거나 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 빈혈의 발생을 피하거나 감소시키거나 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 저혈소판증의 발생을 피하거나 감소시키거나 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 메스꺼움의 발생을 피하거나 감소시키거나 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 열의 발생을 피하거나 감소시키거나 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 피로의 발생을 피하거나 감소시키거나 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 기침의 발생을 피하거나 감소시키거나 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 복통의 발생을 피하거나 감소시키거나 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 오한의 발생을 피하거나 감소시키거나 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 발진의 발생을 피하거나 감소시키거나 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 구토의 발생을 피하거나 감소시키거나 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 고중성지질혈증의 발생을 피하거나 감소시키거나 최소화시킨다.
- [0135] 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 고혈당증의 발생을 피하거나 감소시키거나 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 간 효소(예를 들면, ALT 및 ALST)의 상승된 수준의 발생을 피하거나 감소시키거나 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 간 독성의 발생을 피하거나 감소시키거나 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 사지의 부기의 발생을 피하거나 감소시키거나 최소화시킨다.
- [0136] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 화학요법, 방사선요법, 또는 암 요법과 관련된 불리하거나 원하지 않는 부작용을 피하거나 감소시킨다. 일부 예에서, 본원에 기재된 병용 요법 및/또는 조성물은 비암세포에 대하여 화학 방호 및/또는 방사선 방호 성질을 제공한다. 추가적 또는 부가적 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제의 낮은 양/용량은 화학요법과 관련된 임의의 원하지 않는 부작용을 감소시키거나 최소화시킨다. 화학요법, 방사선요법, 또는 암 요법과 관련된 부작용의 비제한적인 예는 피로, 빈혈, 식욕 변화, 출혈 문제, 설사, 변비, 탈모, 메스꺼움, 구토, 통증, 말초 신경증, 부기, 피부 및 손발톱 변화, 비뇨 및 방광 변화, 및 삼키기 어려움을 포함한다.
- [0137] 본 개시내용은 암에 대한 면역 반응을 유도하거나 강화시킬 수 있는 임의의 면역치료제와의 아파티닙(특히, 아파티닙 메실레이트)의 조합 사용을 고려한다.
- [0138] 특히, 개시내용의 병용 요법은 하기 면역치료제와 함께 사용될 수 있다(그러나 이에 한정되지 않음): 펩타이드, 항체, 펌프롤리주맵, 니볼루맵, 피딜리주맵, BMS-936559, MPDL3280A, MEDI4736, MSB0010718C 아테졸리주맵, 아벨루맵, 두르발루맵, 이필리무맵, 종양 백신(시푸류셀-T), CAR T 세포 요법(티사젠렉류셀, 악시캅타진 실로류셀), 및 네이키드 단일클론 항체(예를 들면, 알렘투주맵).
- [0139] 본 개시내용의 조성물 및 방법에서 사용될 수 있는 일부 바람직한 항체는 항- $\mu$ PD-1, 항-PD-L1 및 항-CTLA-4 항체를 포함한다.

- [0140] **투여**
- [0141] 일부 예에서 약물 투여량은 환자 체표면적(BSA)의 인자로서 결정된다. 일부 예에서 BSA는 비정상적인 지방질 질량에 의해 덜 영향을 받기 때문에 체중보다 대사 질량의 더 우수한 지표이고, 예를 들면, 더 큰 BSA를 갖는 환자는 아마도 약물이 통과하는 더 큰 기관을 가질 것이다. 실제로, 개체 사이의 약물 제거율에서 4-10배 변화가 있을 수 있다.
- [0142] 직접적인 측정없이 BSA를 계산하기 위하여 신장 및 체중을 사용하는 다양한 공식이 존재한다. 가장 널리 사용되는 것은 듀보이(Du Bois) 공식이고, 이는 비만형 및 비비만형 환자에서 BSA를 측정하는데 동일하게 효과적인 것으로 나타났다.
- [0143] 
$$BSA = 0.007184 \times W^{0.425} \times H^{0.725}$$
- [0144] 상기 식에서, W는 체중(kg)이고, H는 신장(cm)이다.
- [0145] 평균 성인 남성 BSA는  $2.060 \text{ m}^2$ 이다. 평균 성인 여성 BSA는  $1.830 \text{ m}^2$ 이다. 일부 예에서, 펌프롤리주맙 용량은  $\text{mg/m}^2$  단위로 제공된다. 일부 예에서, 니볼루맙은  $\text{mg/m}^2$  단위로 제공된다.
- [0146] 일부 실시양태에서, 질환의 치료 방법은 2개 이상의 요법의 조합을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 요법 중 하나는 면역치료제이다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 펌프타이드, 항체, 펌프롤리주맙, 니볼루맙, 피딜리주맙, BMS-936559, MPDL3280A, MEDI4736, MSB0010718C 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙, 이필리루맙, 종양 백신(시푸류셀-T), CAR T 세포 요법(티사젠렉루셀, 악시캅타진 실로루셀), 및 네이키드 단일클론 항체(예를 들면, 알렘투주맙)로부터 선택된다.
- [0147] 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약  $25 \text{ mg/m}^2$ 의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약  $30 \text{ mg/m}^2$ 의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약  $35 \text{ mg/m}^2$ 의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약  $40 \text{ mg/m}^2$ 의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약  $45 \text{ mg/m}^2$ 의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약  $50 \text{ mg/m}^2$ 의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약  $55 \text{ mg/m}^2$ 의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약  $60 \text{ mg/m}^2$ 의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약  $65 \text{ mg/m}^2$ 의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약  $70 \text{ mg/m}^2$ 의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약  $75 \text{ mg/m}^2$ 의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약  $80 \text{ mg/m}^2$ 의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약  $85 \text{ mg/m}^2$ 의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약  $90 \text{ mg/m}^2$ 의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약  $95 \text{ mg/m}^2$ 의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약  $100 \text{ mg/m}^2$ 의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약  $105 \text{ mg/m}^2$ 의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약  $110 \text{ mg/m}^2$ 의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약  $115 \text{ mg/m}^2$ 의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약  $120 \text{ mg/m}^2$ 의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약  $125 \text{ mg/m}^2$ 의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약  $130 \text{ mg/m}^2$ 의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약  $135 \text{ mg/m}^2$ 의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약  $140 \text{ mg/m}^2$ 의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약  $145 \text{ mg/m}^2$ 의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약  $150 \text{ mg/m}^2$ 의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약  $160 \text{ mg/m}^2$ 의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약  $170 \text{ mg/m}^2$ 의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약  $175 \text{ mg/m}^2$ 의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약  $180 \text{ mg/m}^2$ 의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약  $190 \text{ mg/m}^2$ 의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약  $200 \text{ mg/m}^2$ 의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 PD-1 또는 PD-1L 억제제이다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 펌프롤리주맙이다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 니볼루맙이다.



[0148] 일부 실시양태에서, 면역치료제는  $70 \text{ mg/m}^2$  이하의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는  $80 \text{ mg/m}^2$  이하의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는  $90 \text{ mg/m}^2$  이하의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는  $100 \text{ mg/m}^2$  이하의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는  $125 \text{ mg/m}^2$  이하의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는  $150 \text{ mg/m}^2$  이하의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는  $175 \text{ mg/m}^2$  이하의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는  $200 \text{ mg/m}^2$  이하의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는  $250 \text{ mg/m}^2$  이하의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 PD-1 또는 PD-1L 억제제이다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 펙트롤리주맙이다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 니볼루맙이다.

[illegible]

에서, 펄브롤리주맙은 약 350 mg/m<sup>2</sup>의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펄브롤리주맙은 약 375 mg/m<sup>2</sup>의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펄브롤리주맙은 약 400 mg/m<sup>2</sup>의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펄브롤리주맙은 약 425 mg/m<sup>2</sup>의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펄브롤리주맙은 약 450 mg/m<sup>2</sup>의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펄브롤리주맙은 약 475 mg/m<sup>2</sup>의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펄브롤리주맙은 약 500 mg/m<sup>2</sup>의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펄브롤리주맙은 약 525 mg/m<sup>2</sup>의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펄브롤리주맙은 약 550 mg/m<sup>2</sup>의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펄브롤리주맙은 약 575 mg/m<sup>2</sup>의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펄브롤리주맙은 약 600 mg/m<sup>2</sup>의 양으로 투여된다. .

[0150] 일부 실시양태에서, 펙트롤리주맙은  $70 \text{ mg/m}^2$  이하의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펙트롤리주맙은  $80 \text{ mg/m}^2$  이하의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펙트롤리주맙은  $90 \text{ mg/m}^2$  이하의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펙트롤리주맙은  $100 \text{ mg/m}^2$  이하의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펙트롤리주맙은  $125 \text{ mg/m}^2$  이하의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펙트롤리주맙은  $150 \text{ mg/m}^2$  이하의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펙트롤리주맙은  $175 \text{ mg/m}^2$  이하의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펙트롤리주맙은  $200 \text{ mg/m}^2$  이하의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펙트롤리주맙은  $250 \text{ mg/m}^2$  이하의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펙트롤리주맙은  $300 \text{ mg/m}^2$  이하의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펙트롤리주맙은  $350 \text{ mg/m}^2$  이하의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펙트롤리주맙은  $400 \text{ mg/m}^2$  이하의 양으로 투여된다.

[illegible]



[0154] 일부 실시양태에서, 면역치료제는 70 mg 이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 80 mg 이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 90 mg 이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 100 mg 이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 125 mg 이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 150 mg 이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 175 mg 이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 200 mg 이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 250 mg 이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 PD-1 또는 PD-1L 억제제이다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 팜브롤리주맙이다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 니볼루맙이다.

[illegible]

[0156] 일부 실시양태에서, 펌프롤리주맵은 70 mg 이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌프롤리주맵은 80 mg 이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌프롤리주맵은 90 mg 이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌프롤리주맵은 100 mg 이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌프롤리주맵은 125 mg 이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌프롤리주맵은 150 mg 이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌프롤리주맵은 175 mg 이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌프롤리주맵은 200 mg



이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펙트롤리주맙은 250 mg 이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펙트롤리주맙은 300 mg 이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펙트롤리주맙은 350 mg 이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펙트롤리주맙은 400 mg 이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펙트롤리주맙은 425 mg 이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펙트롤리주맙은 450 mg 이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펙트롤리주맙은 475 mg 이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펙트롤리주맙은 500 mg 이하의 투여량으로 투여된다.

[illegible]

[0158] 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 70 mg 이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 80 mg 이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 90 mg 이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 100 mg 이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 125 mg 이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 150 mg 이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 175 mg 이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 200 mg 이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 250 mg 이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 300 mg 이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 350 mg 이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 400 mg 이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 425 mg 이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 450 mg 이하의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은



다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 275 mg 내지 375 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 300 mg 내지 400 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 100 mg 내지 300 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 200 mg 내지 400 mg의 투여량으로 투여된다.

[0164] 일부 실시양태에서, 면역치료제는 경구로 또는 비경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 비경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 PD-1 또는 PD-1L 억제제이다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 펌브롤리주맵이다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 니볼루맵이다.

[0165] 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵은 경구로 또는 비경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵은 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵은 비경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵은 정맥내로 투여된다.

[0166] 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 경구로 또는 비경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 비경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 정맥내로 투여된다.

[0167] 일부 실시양태에서, 면역치료제는 1시간 미만의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약 1시간의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약 1.5시간의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약 2시간의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약 수시간의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 2시간 미만의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 30-60분의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 약 45분의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 PD-1 또는 PD-1L 억제제이다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 펌브롤리주맵이다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 니볼루맵이다.

[0168] 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵은 1시간 미만의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵은 약 1시간의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵은 약 1.5시간의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵은 약 2시간의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵은 약 수시간의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵은 2시간 미만의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵은 30-60분의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵은 약 45분의 기간 동안 투여된다.

[0169] 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵 메실레이트는 1시간 미만의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵 메실레이트는 약 1시간의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵 메실레이트는 약 1.5시간의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵 메실레이트는 약 2시간의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵 메실레이트는 약 수시간의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵 메실레이트는 2시간 미만의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵 메실레이트는 30-60분의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌브롤리주맵 메실레이트는 약 45분의 기간 동안 투여된다.

[0170] 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 1시간 미만의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 약 1시간의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 약 1.5시간의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 약 2시간의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 약 수시간의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 2시간 미만의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 30-60분의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 약 45분의 기간 동안 투여된다.

[0171] 일부 실시양태에서, 니볼루맵 메실레이트는 1시간 미만의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵 메실레이트는 약 1시간의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵 메실레이트는 약 1.5시간의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵 메실레이트는 약 2시간의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵 메실레이트는 약 수시간의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵 메실레이트는 2시간 미만의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵 메실레이트는 30-60분의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵 메실레이트는 약 45분의 기간 동안 투여된다.

[0172] 일부 실시양태에서, 면역치료제는 1주에 1회 이하로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 1주에 1회 이상으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 1주에 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 1개월에 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 1개월에 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 1개월에 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 28일 주기로, 3주 동안 1주에 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 PD-1 또는 PD-1L 억제제이다. 일부 실시양태에서, 면역치료제는 펌브롤리주맵이다.

일부 실시양태에서, 면역치료제는 니볼루맵이다.

[0173] 일부 실시양태에서, 펌프롤리주맵은 1주에 1회 이하로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌프롤리주맵은 1주에 1회 이상으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌프롤리주맵은 1주에 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌프롤리주맵은 1개월에 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌프롤리주맵은 1개월에 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌프롤리주맵은 1개월에 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 펌프롤리주맵은 28일 주기로, 3주 동안 1주에 1회 투여된다.

[0174] 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 1주에 1회 이하로 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 1주에 1회 이상으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 1주에 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 1개월에 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 1개월에 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 1개월에 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 니볼루맵은 28일 주기로, 3주 동안 1주에 1회 투여된다.

[0175] **질환**

[0176] 2개 이상의 요법의 조합, 특히 티로신 키나제 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 면역치료제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조합을 투여하는 것을 포함하는 질환의 치료 방법이 본원에 기재된다.

[0177] 일부 실시양태에서, 질환은 암, 과다형성증, 재발협착증, 염증, 면역 장애, 심장 비대, 아테롬성 동맥경화증, 섬유증, 통증, 편두통, 건선, 혈관형성 관련 병태 또는 질병; 수술, 혈관형성술, 또는 다른 상태를 포함하지만 이에 한정되지 않는 의학적 상태 후 유도된 확산을 포함하지만 이에 한정되지 않는 증식성 또는 과증식성 병태이다.

[0178] 혈관형성 관련 병태 또는 질병은 암, 당뇨병성 망막증, 증식성 망막증, 각막 이식 거부, 신생혈관 녹내장, 실명 및 황반 변성, 홍반, 건선, 혈우병성 관절, 아테롬성 동맥경화관 내의 모세혈관 증식, 켈로이드, 상처 과립화, 혈관 접착, 류마티스 관절염, 골관절염, 자가면역 질환, 크론병, 재발협착증, 아테롬성 동맥경화증, 장관 접착, 고양이 할킵병(cat scratch disease), 궤양, 간경화증, 사구체신염, 당뇨병성 신장병증, 악성 신경화증, 혈전성 미세혈관병증, 기관 이식 거부, 사구체병증, 당뇨병, 염증, 및 신경퇴행성 질환을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0179] 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 암이다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 비암성(non-cancerous)이다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 양성 또는 악성 종양이다. 하기 및 후속적으로 종양, 종양 질환, 암종 또는 암이 언급되는 경우, 종양 및/또는 전이의 위치와 관계 없이, 원래 기관 또는 조직 및/또는 임의의 다른 위치에서 전이가 또한 대안적으로 또는 추가로 암시된다. 일부 실시양태에서, 방법은 종양 성장의 치료, 억제 및 예방을 포함한다.

[0180] 일부 실시양태에서, 질환은 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 극세포종, 세엽 세포 암종, 청신경종, 선단 흑색성 흑색종, 선단한선종, 급성 호산구 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 급성 거핵모구성 백혈병, 급성 단구성 백혈병, 성숙을 수반한 급성 골수아세포 백혈병, 급성 골수 수지상 세포 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 급성 전골수구 백혈병, 범람질종, 선암종, 선양 낭성 암종, 샘종, 샘모양 치원성 종양, 부신피질 암종, 성인 T 세포 백혈병, 공격성 NK 세포 백혈병, AIDS 관련된 암, AIDS 관련된 림프종, 폐포 연질부 육종, 범람아세포성 섬유종, 항문암, 역형성 대세포 림프종, 역형성 갑상선암, 혈관면역모세포 T 세포 림프종, 혈관근육지방종, 맥관육종, 맹장암, 별아교세포종, 비정형 기형 횡문근양 종양, 기저 세포 암종, 기저 유사 암종, B 세포 백혈병, B 세포 림프종, 벨리니 관상 암종, 담관암, 방광암, 모세포종, 골암, 골 종양, 뇌간 신경아교종, 뇌종양, 유방암, 브레너 종양, 기관지 종양, 세기관지폐포 암종, 브라운 종양, 버킷 림프종, 미궁지 원발 부위의 암, 유암종, 암종, 전암상태, 음경의 암종, 미궁지된 원발 부위의 암종, 암육종, 캐슬만병, 중추신경계 배아 종양, 소녀 별아교세포종, 뇌 별아교세포종, 자궁경부암, 담관암종, 척삭종, 연골육종, 척색종, 융모막암종, 맥락막종 유두종, 만성 림프구성 백혈병, 만성 단구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 골수증식성 장애, 만성 중성구 백혈병, 투명 세포 종양, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 피부 T 세포 림프종, 데고스 질환, 돌출성 피부섬유육종, 유피낭종, 결합조직형성 소원형 세포 종양, 미만성 대형 B 세포 림프종, 배엽부전성 신경상피 종양, 배아 암종, 내배엽동 종양, 자궁내막암, 자궁내막 자궁암, 자궁내막모양 종양, 장 병증 관련된 T 세포 림프종, 상피모세포종, 뇌실막세포종, 상피모양 육종, 적백혈병, 식도암, 비강신경모세포종, 종양의 유잉 계열, 유잉 계열 육종, 유잉 육종, 두개의 생식세포 종양, 고환의 생식세포 종양, 간외 담도암, 유선의 파제트병, 나팔관암, 태아내 태아, 섬유종, 섬유육종, 여포성 림프종, 여포성 갑상선암, 담낭암, 신경절교종, 신경절신경종, 위암, 위 림프종, 위



장암, 위장 유암종, 위장 기질 종양, 생식세포 종양, 종자세포종, 임신성 용모막암종, 임신성 용모성 종양, 뼈의 거대세포 종양, 교모세포종 다형성, 신경아교종, 대뇌 교종증, 사구 종양, 글루카곤종, 생식선아세포종, 파립막 세포 종양, 모발 세포 백혈병, 모발 세포 백혈병, 두경부암, 심장암, 혈관모세포종, 혈관주위세포종, 혈관육종, 혈액 악성종양, 간세포 암종, 간비장 T 세포 림프종, 선천성 유방난소암 증후군, 호지킨 림프종, 하인두암, 시상하부 신경아교종, 염증성 유방암, 안구내 흑색종, 소도세포 암종, 소도세포 종양, 유년성 골수단구성 백혈병, 카포시 육종, 신장암, 클라스킨 종양, 크루켄베르크 종양, 후두암, 악성 흑자 흑색종, 백혈병, 구순 및 구강암, 지방육종, 폐암, 황체종, 림프관종, 림프관육종, 림프상피종, 림프모양 백혈병, 림프종, 거대글로불린혈증, 악성 섬유질 조직구종, 뼈의 악성 섬유질 조직구종, 악성 신경아교종, 악성 중피종, 악성 말초 신경 덮개 종양, 악성 횡문근양 종양, 악성 트리톤 종양, 말트(MALT) 림프종, 외투 세포 림프종, 비만 세포 백혈병, 종격 생식세포 종양, 종격 종양, 수질 갑상선암, 수모세포종, 수질상피종, 흑색종, 수막종, 머털 세포 암종, 중피종, 잠복원발을 가진 전이성 편평상피 목암, 전이성 요로상피세포 암종, 혼합된 물레리안 종양, 단구성 백혈병, 입암, 점액성 종양, 다중 내분비 신조직형성 증후군, 다발성 골수종, 균상식육종, 골수이형성 질환, 골수이형성 증후군, 골수 백혈병, 골수 육종, 골수증식성 질환, 점액종, 비강암, 비인두암, 비인두 암종, 신생물, 신경초종, 신경모세포종, 신경섬유종, 신경종, 결절성 흑색종, 비호지킨 림프종, 비흑색종 피부암, 비소세포 폐암, 안구 종양학, 희소돌기별아교세포종, 희소돌기아교세포종, 종양세포종, 시신경 덮개 수막종, 구강암, 구강인두 암, 골육종, 난소암, 난소 상피성 암, 난소 생식세포 종양, 난소 낮은 악성 잠재적 종양, 유방의 파제트병, 판코스트 종양, 췌장암, 유두상 갑상선암, 유두종증, 부신경절종, 부비동 암, 부갑상선암, 음경암, 말초혈관 상피모양 세포 종양, 인두암, 크롬친화세포종, 중간체 분화의 송과체 실질 종양, 송과체아세포종, 파립세포종, 뇌하수체 샘종, 뇌하수체 종양, 형질 세포 신생물, 흉막폐 모세포종, 다배아종, 전구체 T 림프아구성 림프종, 원발성 중추신경계 림프종, 원발성 삼출 림프종, 원발성 간세포암, 원발성 간암, 원발성 복막암, 원시신경외배엽성 종양, 전립선암, 복막 가점액종, 직장암, 신세포 암종, 염색체 15 상의 NUT 유전자와 관련된 기도암종, 망막모세포종, 횡문근종, 횡문근육종, 리히터 형질전환, 천골미골 기형종, 타액샘 암, 육종, 신경초종증, 피지샘 암종, 이차 신생물, 정상피종, 장액 종양, 세르톨리 라이디히 세포 종양, 성기삭 기질 종양, 세자리(sezary) 증후군, 반지 세포 암종, 피부암, 청색 소원형 세포 종양, 소세포 암종, 소세포 폐암, 소세포 림프종, 소장암, 연조직 육종, 소마토스타티노마, 검댕 사마귀, 척수 종양, 척추 종양, 비장 변연부 림프종, 편평세포암종, 위암, 표재 확장성 흑색종, 천막상 원시 신경외배엽성 종양, 표면 상피성 기질 종양, 활막 육종, T 세포 급성 림프아구성 백혈병, T 세포 거대 파립 림프구 백혈병, T 세포 백혈병, T 세포 림프종, T 세포 전림프구 백혈병, 기형종, 말단 림프 암, 고환암, 난포막종, 인후두암, 흉선 암종, 흉선종, 갑상선암, 신장 골반 및 요관의 이행 세포 암, 이행 세포 암종, 요막관암, 요도암, 비뇨생식기 신생물, 자궁 육종, 포도막 흑색종, 질암, 베너모리슨 증후군, 사마귀모양 암종, 시각적 경로 신경아교종, 외음부암, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 와르틴 종양, 윌름스 종양, 및 이의 임의의 조합으로부터 선택된다.

[0181] 일부 실시양태에서, 암은 항문암, 대장암, 결장암, 결장직장암, 식도암, 담낭 및 담도암, 위암, 위장 기질 종양(gist), 위식도 접합부 암, 장암, 간암, 신경내분비 종양, 췌장암, 복막암, 직장암, 소장암, 위암, 또는 이의 조합이다.

[0182] 일부 실시양태에서, 암은 위암이다. 일부 실시양태에서, 암은 위식도 접합부 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 진행성 위암이다. 일부 실시양태에서, 암은 진행성 위식도 접합부 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 재발성 위암이다. 일부 실시양태에서, 암은 재발성 위식도 접합부 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 전이성 위암이다. 일부 실시양태에서, 암은 전이성 위식도 접합부 암이다.

[0183] 일부 실시양태에서, 암은 하나 이상의 병변을 포함한다. 일부 실시양태에서, 병변은 치료 전 및 치료 동안 또는 치료 후 또는 둘 다에 측정된다. 일부 실시양태에서, 병변은 컴퓨터 단층촬영 스캔 또는 자기 공명 영상을 사용하는 방사선학적 평가에 의해 측정된다. 일부 실시양태에서, 병변은 치료 후 크기가 감소하였다. 일부 실시양태에서, 병변은 크기가 10% 이상 감소하였다. 일부 실시양태에서, 병변은 크기가 20% 이상 감소하였다. 일부 실시양태에서, 병변은 크기가 25% 이상 감소하였다. 일부 실시양태에서, 병변은 크기가 30% 이상 감소하였다. 일부 실시양태에서, 병변은 크기가 40% 이상 감소하였다. 일부 실시양태에서, 병변은 크기가 50% 이상 감소하였다. 일부 실시양태에서, 병변은 크기가 60% 이상 감소하였다. 일부 실시양태에서, 병변은 크기가 70% 이상 감소하였다. 일부 실시양태에서, 병변은 크기가 75% 이상 감소하였다. 일부 실시양태에서, 병변은 크기가 80% 이상 감소하였다. 일부 실시양태에서, 병변은 크기가 90% 이상 감소하였다.

[0184] 2개 이상의 요법의 조합, 특히 티로신 키나제 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 면역치료제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조합을 투여하는 것을 포함하는 질환의 치료 방법이 본원에 기재된

다. 일부 실시양태에서, 방법은 질환의 치료를 위한 요법의 1차 치료이다. 일부 실시양태에서, 방법은 질환의 이전 치료가 실패하였거나 실질적으로 실패하였거나 질환이 실질적으로 1차 치료에 난치성인 후, 요법의 2차 또는 3차 치료이다. 일부 실시양태에서, 환자는 티로신 키나제 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 면역치료제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조합을 받기 전에 질환의 치료를 위한 요법의 하나 이상의 치료를 받았다. 일부 실시양태에서, 요법의 이전 치료는 화학요법 또는 면역요법 치료일 수 있다.

[0185] 2개 이상의 요법의 조합, 특히 티로신 키나제 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 면역치료제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조합을 투여하는 것을 포함하는 질환의 치료 방법이 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 방법은 항암제, 항증식제, 화학요법제, 면역조절제, 항혈관형성제, 소염제, 알킬화제, 스테로이드성 및 비스테로이드성 소염제, 통증 완화제, 류코트리엔 길항제, 베타2-효능제, 항콜린제, 호르몬제, 생물학적 제제, 면역치료제, 글루코코르티코이드, 코르티코스테로이드제, 항박테리아제, 항히스타민, 항말라리아제, 항바이러스제, 및 항생제; 및 임의로 방사선 요법으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가 제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0186] 2개 이상의 요법의 조합, 특히 티로신 키나제 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 면역치료제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조합을 투여하는 것을 포함하는 질환의 치료 방법이 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 조합은 2개월 이상 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 조합은 약 2개월 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 조합은 약 3개월 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 조합은 약 4개월 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 조합은 약 5개월 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 조합은 약 6개월 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 조합은 약 7개월 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 조합은 약 8개월 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 조합은 약 9개월 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 조합은 약 10개월 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 조합은 약 11개월 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 조합은 약 12개월 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 조합은 2개월 이상 동안 투여된다.

[0187] 암은 전형적으로 제어되지 않는 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물에서의 생리학적 병태를 나타내거나 설명하는 것으로 이해된다. 암은 다중 약물 내성(MDR) 또는 약물 민감성일 수 있다. 암의 예는 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 및 백혈병을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 이러한 암의 더 특정한 예는 유방암, 전립선암, 결장암, 편평세포암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 위장암, 췌장암, 자궁경부암, 난소암, 복막암, 간암, 예를 들면, 간 암종, 방광암, 결장직장암, 자궁내막 암종, 신장암, 및 갑상선암을 포함한다.

[0188] 다양한 측면에서, 암의 추가의 예는 기저 세포 암종, 담도암; 골암; 뇌 및 CNS 암; 용모막암종; 결합조직암; 식도암; 안암; 두경부암; 위암; 상피내 신생물; 후두암; 호지킨 및 비호지킨 림프종을 포함하는 림프종; 흑색종; 골수종; 신경모세포종; 구강암(예를 들면, 입술, 혀, 입, 및 인두); 망막모세포종; 횡문근육종; 직장암; 호흡기계의 암; 육종; 피부암; 위암; 고환암; 자궁암; 비뇨기계의 암 뿐만 아니라 다른 암종 및 육종이다.

[0189] 추가의 측면에서, 암은 혈액암이다. 추가의 측면에서, 혈액암은 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 림프아구성 백혈병(ALL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 모발 세포 백혈병, 만성 골수단구성 백혈병(CMML), 유년성 골수단구성 백혈병(JMML), 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 다발성 골수종, 고립 골수종, 국한 골수종, 및 골수와 골수종으로부터 선택된다. 추가의 측면에서, 암은 만성 림프구성 백혈병, 소형 림프구성 림프종, B 세포 비호지킨 림프종, 및 대형 B 세포 림프종으로부터 선택된다.

[0190] 추가의 측면에서, 암은 뇌암이다. 추가의 측면에서, 뇌암은 신경교종, 수모세포종, 원시 신경외배엽성 종양(PNET), 청신경종, 신경교종, 수막종, 뇌하수체 샘종, 신경집종, CNS 림프종, 원시 신경외배엽성 종양, 두개인두종, 척색종, 수모세포종, 뇌 신경모세포종, 중추 신경세포종, 송과체종, 송과체모세포종, 비정형 기형 횡문근양 종양, 연골육종, 연골종, 맥락막종 암종, 맥락막종 유두종, 두개인두종, 배엽부전성 신경상피 종양, 신경절 세포종, 종자세포종, 혈관모세포종, 혈관주위세포종, 및 전이성 뇌종양으로부터 선택된다. 추가의 측면에서, 신경교종은 뇌실막세포종, 별아교세포종, 희소돌기아교세포종, 및 희소돌기별아교세포종으로부터 선택된다. 추가의 측면에서, 신경교종은 유년성 모양세포 별아교세포종, 뇌실막질 거대 세포 별아교세포종, 신경절교종, 뇌실막질세포종, 다형성 황색성상세포종, 역형성 별아교세포종, 교모세포종 다형성, 뇌간 신경교종, 희소돌기아교세포종, 뇌실막세포종, 희소돌기별아교세포종, 소뇌 별아교세포종, 섬유조직형성 영아 별아교세포종, 뇌실막질 거대 세포 별아교세포종, 미만성 별아교세포종, 혼합 신경교종, 눈 신경교종, 대뇌 교종증, 다발성 신경교종 종양, 다중심 교모세포종 다형성 종양, 부신경절종, 및 신경절교종으로부터 선택된다.

[0191] 하나의 측면에서, 암은 혈액암, 뇌암, 비뇨생식관암, 위장관암, 결장암, 직장암, 유방암, 신장암, 림프계암, 위암, 폐암, 췌장암, 및 피부암으로부터 선택된 암일 수 있다. 추가의 측면에서, 암은 전립선암, 교모세포종 다형

성, 자궁내막암, 유방암, 및 결장암으로부터 선택된다. 추가의 측면에서, 암은 유방암, 난소암, 전립선암, 두부암, 경부암, 및 신장암으로부터 선택된다. 추가의 측면에서, 암은 혈액암, 뇌암, 비뇨생식관암, 위장관암, 결장암, 직장암, 유방암, 간암, 신장암, 림프계암, 위암, 폐암, 췌장암, 및 피부암으로부터 선택된다. 추가의 측면에서, 암은 폐암 및 간암으로부터 선택된다. 추가의 측면에서, 암은 유방암, 난소암, 고환암 및 전립선암으로부터 선택된다. 추가의 측면에서, 암은 유방암이다. 추가의 측면에서, 암은 난소암이다. 추가의 측면에서, 암은 전립선암이다. 추가의 측면에서, 암은 고환암이다.

[0192] **상승작용**

[0193] 2개 이상의 요법의 조합, 특히 티로신 키나제 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 면역치료제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조합을 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 기재된다.

[0194] 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 면역치료제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 조합은 상승작용적 치료 결과를 생성하는 작용을 한다.

[0195] 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 면역치료제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 조합은 성분 중 하나가 다른 성분의 작용을 보충하거나 강화시켜 개별적인 성분이 동량으로 사용됨에 따라 수득될 수 있는 것보다 큰 효과를 생성하거나, 다른 성분의 안전한 양에 의해 개별적으로 수득될 수 없는 효과를 생성하는 연합 작용을 야기한다.

[0196] 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 면역치료제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 함께 작용하여 이들의 개별적인 효과의 합보다 큰 치료 효과를 생성한다.

[0197] 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 면역치료제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 상호작용은 하나의 화합물의 첨가가 동일한 치료 효과를 달성하는데 필요한 다른 화합물의 더 적은 양을 야기하도록 하는 것이다.

[0198] 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여는 면역치료제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 더 작은 용량에 대한 필요를 야기한다.

[0199] 일부 실시양태에서, 면역치료제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여는 티로신 키나제 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 더 작은 용량에 대한 필요를 야기한다.

[0200] **약제학적 조성물**

[0201] 하나의 측면에서, 개시내용은 개시내용의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 즉, 아파티닙의 치료적 유효량 및 면역치료제의 치료적 유효량 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 제공될 수 있다.

[0202] 특정한 측면에서, 개시된 약제학적 조성물은 활성 성분으로서 개시된 화합물(예를 들면, 아파티닙 및 면역치료제)(이의 약제학적으로 허용되는 염(들) 포함), 약제학적으로 허용되는 담체, 및, 임의로, 다른 치료 성분 또는 애주번트를 포함한다. 임의의 주어진 경우에 가장 적합한 경로가 특정한 호스트, 활성 성분이 투여되는 병태의 성질 및 중증도에 따라 좌우될 것임에도 불구하고, 본 조성물은 경구, 직장, 국소, 및 비경구(피하, 근육내, 및 정맥내 포함) 투여에 적합한 것들을 포함한다. 약제학적 조성물 편리하게 단위 제형으로 나타낼 수 있고, 약학 분야에 잘 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0203] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 약제학적으로 허용되는 비독성 염기 또는 산으로부터 제조된 염을 나타낸다. 특히 바람직한 염은 메실레이트이다. 이러한 무기 염기로부터 유도된 염은 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리(제2 및 제1), 제2 철, 제1 철, 리튬, 마그네슘, 망간(제2 및 제1), 칼륨, 나트륨, 아연 등의 염을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 유기 비독성 염기로부터 유도된 염은 1차, 2차, 및 3차 아민 뿐만 아니라 환형 아민 및 치환된 아민, 예를 들면, 천연 발생 및 합성된 치환된 아민의 염을 포함한다. 염이 이로부터 형성될 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 유기 비독성 염기는 이온 교환 수지, 예를 들면, 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티민, 하이드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등을 포함한다.

[0204] 실제로, 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 활성 성분으로서 통상적인 약제학적 조

제 기술에 따라 약제학적 담체와 밀접한 혼합물로 조합될 수 있다. 담체는 투여, 예를 들면, 경구 또는 비경구 (정맥내 포함) 투여를 위하여 원하는 제제의 형태에 따라 광범위하게 다양한 형태를 가질 수 있다. 따라서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 경구 투여에 적합한 별개의 단위, 예를 들면, 각각 활성 성분의 미리 결정된 양을 함유하는 캡슐, 카세제(cachet) 또는 정제로 나타날 수 있다. 추가로, 조성물은 분말, 과립, 용액, 수성 액체, 현탁액, 비수성 액체, 수중유 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전으로서 나타날 수 있다. 상기 기재된 혼합 제형 이외에, 개시내용의 화합물 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(들)은 또한 조절된 방출 수단 및/또는 전달 장치에 의해 투여될 수 있다. 조성물은 임의의 약학 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 방법은 활성 성분을 하나 이상의 필요한 성분을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 조성물은 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 다와 균일하고 밀접하게 혼합함으로써 제조된다. 그 다음, 생성물은 편리하게 원하는 형태로 성형될 수 있다.

[0205] 따라서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체, 아파티닙 및 면역치료제, 또는 아파티닙 및/또는 면역치료제의 약제학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다. 개시내용의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 또한 하나 이상의 다른 치료적 활성 화합물과 조합으로 약제학적 조성물에 포함될 수 있다.

[0206] 약제학적 담체는, 예를 들면, 고체, 액체, 또는 기체일 수 있다. 고체 담체의 예는 락토스, 백토, 수크로스, 탈크, 젤라틴, 한천, 펙틴, 아카시아, 스테아르산마그네슘, 및 스테아르산을 포함한다. 액체 담체의 예는 당 시럽, 땅콩 오일, 올리브 오일, 및 물이다. 기체 담체의 예는 이산화탄소 및 질소를 포함한다.

[0207] 경구 제형을 위한 조성물의 제조에서, 임의의 편리한 약제학적 매질이 사용될 수 있다. 예를 들면, 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미제, 보존제, 착색제 등이 경구 액체 제제, 예를 들면, 현탁액, 엘릭서제 및 용액을 형성하는데 사용될 수 있고; 전분, 당, 미세결정질 셀룰로스, 희석제, 과립화제, 활택제, 결합제, 붕해제 등과 같은 담체가 경구 고체 제제, 예를 들면, 분말, 캡슐 및 정제를 형성하는데 사용될 수 있다. 이들의 투여 용이성 때문에, 정제 및 캡슐은 고체 약제학적 담체가 사용되는 바람직한 경구 투여 단위이다. 임의로, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술에 의해 코팅될 수 있다.

[0208] 본 개시내용의 조성물을 함유하는 정제는, 임의로 보조 성분 또는 애주번트와 함께, 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축된 정제는, 임의로 결합제, 활택제, 불활성 희석제, 표면 활성 또는 분산제와 혼합된, 활성 성분을 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태로, 적합한 기계에서 압축함으로써 제조될 수 있다. 성형된 정제는 적합한 기계에서 불활성 액체 희석제로 보습된 분말 화합물의 혼합물을 성형함으로써 제조될 수 있다.

[0209] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 활성 성분으로서 개시내용의 화합물(또는 이의 약제학적으로 허용되는 염), 약제학적으로 허용되는 담체, 및 임의로 하나 이상의 추가의 치료제 또는 애주번트를 포함한다. 임의의 주어진 경우에 가장 적합한 경로가 특정한 호스트, 활성 성분이 투여되는 병태의 성질 및 중증도에 따라 좌우될 것임에도 불구하고, 본 조성물은 경구, 직장, 국소, 및 비경구(피하, 근육내, 및 정맥내 포함) 투여에 적합한 것들을 포함한다. 약제학적 조성물 편리하게 단위 제형으로 존재할 수 있고, 약학 분야에 잘 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 약제학적 조성물 편리하게 단위 제형으로 나타날 수 있고, 약학 분야에 잘 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0210] 비경구 투여에 적합한 본 개시내용의 약제학적 조성물은 활성 화합물의 물 중의 용액 또는 현탁액으로서 제조될 수 있다. 적합한 계면활성제, 예를 들면, 하이드록시프로필셀룰로스가 포함될 수 있다. 분산액은 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 및 오일 중의 이의 혼합물로 제조될 수 있다. 추가로, 보존제는 미생물의 해로운 성장을 방지하기 위하여 포함될 수 있다.

[0211] 주사 가능한 사용에 적합한 본 개시내용의 약제학적 조성물은 무균 수성 용액 또는 분산액을 포함한다. 추가로, 조성물은 이러한 무균 주사 가능한 용액 또는 분산액의 임시 조제를 위한 무균 분말의 형태일 수 있다. 모든 경우에, 최종 주사 가능한 형태는 무균이어야 하며, 용이한 주사가능성(syringability)을 위해 효과적으로 액상이어야 한다. 약제학적 조성물은 제조 및 저장 조건하에 안정하여야 하고; 따라서, 바람직하게는 박테리아 및 진균류와 같은 미생물의 오염 작용에 대항하여 보존되어야 한다. 담체는, 예를 들면, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들면, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 식물성 오일, 및 이의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산매일 수 있다.

[0212] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 국소 사용에 적합한 형태, 예를 들면, 에어로졸, 크림, 연고, 로션, 살포 분말, 구강 세정제, 가글 등일 수 있다. 추가로, 조성물은 경피 장치에서 사용을 위한 적합한 형태일 수 있다. 이들 제제는 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 통상적인 가공 방법으로 사용하여 제



조될 수 있다. 예로서, 크림 또는 연고는 친수성 물질과 물을 약 5 중량% 내지 약 10 중량%의 화합물과 함께 혼합하여 원하는 농도를 갖는 크림 또는 연고를 제조함으로써 제조된다.

- [0213] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 직장 투여에 적합한 형태일 수 있고, 여기서 담체가 고체이다. 혼합물은 단위 용량 좌약을 형성하는 것이 바람직하다. 적합한 담체는 코코아 버터 및 당해 분야에서 흔히 사용되는 다른 물질을 포함한다. 좌약은 조성물을 연화되거나 용융된 담체(들)과 먼저 혼합한 후, 식히고 주형에서 성형함으로써 편리하게 형성될 수 있다.
- [0214] 추가로, 상기 기재된 약제학적 제제는 적절하게 하나 이상의 추가의 담체 성분, 예를 들면, 희석제, 완충제, 향미제, 결합제, 표면활성제, 증점제, 활택제, 보존제(항산화제 포함) 등을 포함할 수 있다. 추가로, 제제에 의도된 수용자의 혈액과 등장성인 제제를 부여하기 위하여 다른 애주버트가 포함될 수 있다. 개시내용의 화합물 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는 조성물은 또한 분말 또는 액체 농축 형태로 제조될 수 있다.
- [0215] 임의의 특정한 환자를 위한 특정한 용량 수준은 다양한 인자에 따라 좌우될 것이라는 것이 이해된다. 이러한 인자는 환자의 연령, 체중, 일반 건강, 성별, 및 식습관을 포함한다. 다른 인자는, 투여의 시간 및 경로, 배출 속도, 약물 조합, 및 치료를 겪는 특정한 질환의 유형 및 중증도를 포함한다.
- [0216] 개시된 약제학적 조성물은 상기 언급된 병리학적 상태의 치료에 일반적으로 적용되는 다른 치료적 활성 화합물을 추가로 포함할 수 있다.
- [0217] 개시된 조성물은 개시된 화합물로부터 제조될 수 있다는 것이 이해된다. 또한 개시된 조성물은 개시된 사용 방법으로 사용될 수 있다는 것이 이해된다.
- [0218] 본 개시내용의 하나의 실시양태에서, 개시내용의 병용 요법의 조성물은 모든 치료적 활성제를 함께 포함하는 단일 제형으로 투여될 수 있다.
- [0219] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 병용 요법은 개별적인 용기에 담긴 2개 이상의 조성물을 포함하고, 이러한 2개 이상의 조성물은 개별적으로, 동시에, 또는 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0220] **키트**
- [0221] 일부 실시양태에서,
- [0222] a) 티로신 키나제 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및
- [0223] b) 면역치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염
- [0224] 을 포함하는 키트가 제공되고; 여기서 키트는 질환을 치료하기 위한 것이다.
- [0225] 일부 실시양태에서,
- [0226] a) 리보세라닙, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및
- [0227] b) 면역치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염
- [0228] 을 포함하는 키트가 제공되고; 여기서 키트는 질환을 치료하기 위한 것이다.
- [0229] 일부 실시양태에서,
- [0230] a) 티로신 키나제 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및
- [0231] b) 펌프롤리주맵
- [0232] 을 포함하는 키트가 제공되고; 여기서 키트는 질환을 치료하기 위한 것이다.
- [0233] 일부 실시양태에서,
- [0234] a) 티로신 키나제 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및
- [0235] b) 니볼루맵
- [0236] 을 포함하는 키트가 제공되고; 여기서 키트는 질환을 치료하기 위한 것이다.
- [0237] 일부 실시양태에서,
- [0238] a) 티로신 키나제 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및



- [0239] b) 면역치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염
- [0240] 을 포함하는 키트가 제공되고; 여기서 키트는 암을 치료하기 위한 것이다.
- [0241] 일부 실시양태에서,
- [0242] a) 리보세라닙, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및
- [0243] b) 면역치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염
- [0244] 을 포함하는 키트가 제공되고; 여기서 키트는 암을 치료하기 위한 것이다.
- [0245] 일부 실시양태에서,
- [0246] a) 티로신 키나제 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및
- [0247] b) 팜브롤리주맙
- [0248] 을 포함하는 키트가 제공되고; 여기서 키트는 암을 치료하기 위한 것이다.
- [0249] 일부 실시양태에서,
- [0250] a) 티로신 키나제 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및
- [0251] b) 니볼루맙
- [0252] 을 포함하는 키트가 제공되고; 여기서 키트는 암을 치료하기 위한 것이다.
- [0253] 일부 실시양태에서,
- [0254] a) 1일 1회 경구 투여를 위한 티로신 키나제 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및
- [0255] b) 1주 1회 iv 투여를 위한 면역치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염
- [0256] 을 포함하는 키트가 제공되고; 여기서 키트는 질환을 치료하기 위한 것이다.
- [0257] 일부 실시양태에서, 질환을 치료하기 위하여 면역치료제의 효능을 강화시키는 유효량으로 존재하는 티로신 키나제 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 키트가 제공된다.
- [0258] 일부 실시양태에서, 질환을 치료하기 위하여 티로신 키나제 억제제의 효능을 강화시키는 유효량으로 존재하는 면역치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 키트가 제공된다.
- [0259] 일부 실시양태에서,
- [0260] a) 티로신 키나제 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;
- [0261] b) 면역치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;
- [0262] c) 코르티코스테로이드;
- [0263] d) 항히스타민; 및
- [0264] e) H<sub>2</sub> 수용체 길항제
- [0265] 를 포함하는 키트가 제공되고; 여기서 키트는 질환을 치료하기 위한 것이다.
- [0266] 일부 실시양태에서, a) 티로신 키나제 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;
- [0267] b) 면역치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;
- [0268] c) 용기; 및
- [0269] d) 포유동물에서 질환 또는 병태를 치료하기 위한 요법의 사용 설명서
- [0270] 를 포함하는 포장된 약제학적 요법이 제공된다.
- [0271] i) 1일 1회 경구 투여를 위한 리보세라닙, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및
- [0272] ii) iv 투여를 위한 팜브롤리주맙

- [0273] 을 포함하는 암 치료용 키트.
- [0274] i) 1일 1회 경구 투여를 위한 리보세라닙, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및
- [0275] ii) iv 투여를 위한 니볼루맙
- [0276] 을 포함하는 암 치료용 키트.
- [0277] 실시예
- [0278] 실시예 1
- [0279] 폐 암종 공통유전자 마우스 모델에서 아파티닙 메실레이트와 항- $\mu$ PD-1 항체의 조합 치료의 상승작용적 종양 성장 억제
- [0280] 실험 동물
- [0281] 잭슨 라보라토리스(Jackson Laboratories)로부터 구입한 40마리의 암컷 C57BL/6 마우스를 연구에 등록시켰다. 동물을 안정화 기간 동안 가두었다. 동물을 개별적인 HEPA 환기된 우리(Innocage® IVC, Innovive USA)에 가두었다. 12시간 주기로 형광등 조명을 제공하였다. 각각, 온도 및 습도를 모니터링하고, 매일 기록하고, 가능한 최대 68-74°F(20-23°C) 및 30-70% 습도로 유지하였다. 2920X.10 18% 콩 조사된 설치류 먹이(Harlan) 및 오토 클레이브 처리되고 산성화된 물(pH 2.5-3)을 임의로 제공하였다.
- [0282] 실험 절차
- [0283] 접종에 있어서, LL/2 세포 생존능은 98%이었다. LL/2 세포를 함유하는 저온 바이알을 해동하고, 마우스에 주사하는 것을 준비하였다. 연구 제-3일에 세포를 PBS로 세척하고, 계수하고, 차가운 PBS 중에 250,000개 생존 세포/100  $\mu$ L의 농도로 재현탁하였다. 세포 현탁액을 PBS와 혼합하고, 비바리움으로 옮기는 동안 얼음 위에서 유지하였다. PBS 세포 혼합물을 26 7/8 G(0.5 mm X 22 mm) 바늘이 장착된 차가운 1 mL 루어록(Lure-lok) 주사기로 빼내, 주사를 위한 세포를 준비하였다. 동물은 주사 전에 면도하였다. 마우스를 한번에 1 마리씩 고정시키고, 주사 부위를 알코올 솜으로 소독하였다. 세포 현탁액 100  $\mu$ L를 옆구리 근처에 피하로 주사하였다.
- [0284] 40 마리의 마우스를 연구에 등록시켰다. 10 마리의 마우스를 각각 4개의 상이한 연구 군으로 무작위로 할당하였다: 비히클 대조군, 항- $\mu$ PD-1 항체, 아파티닙 메실레이트, 및 아파티닙 + 항- $\mu$ PD-1 조합. 평균 종양 부피가 73-80 mm<sup>3</sup>일 때, 제1일에 무작위화를 스터디 로그(Study Log) 소프트웨어로 수행하였다. 0.5% 카복시메틸셀룰로스 용액과 혼합하여 제제화된 아파티닙 메실레이트 300 mg/kg을 매일(q.d.) 경구로(p.o.) 투여하였고, 항- $\mu$ PD-1 항체(RMP1-14) 용액 10 mg/kg을 1주에 2회(b.i.w.) 복강내로(i.p) 투여하였다.
- [0285] 동물을 만져서 감지 가능한 종양, 또는 외양 또는 행동의 임의의 변화에 대하여 매주 모니터링하였다. 종양이 만져서 감지되면, 캘리퍼스를 사용하여 이를 1주에 3회 측정하였다. 다음 식(가장 긴 직경 x 가장 짧은 직경 2)/2을 사용하여 종양 부피를 계산하였다.
- [0286] 체중은 1주에 3회 이상 측정하였다. 모든 측정은 치료 기간 동안 측정일에 시험 물품의 투여 전에 수행하였다. >15%의 체중 손실이 관찰되는 경우, 체중 손실이 <10%이 될 때까지 동물에게 휴약기를 주었다. >20%의 체중 손실이 관찰되는 경우, IACUC 협약 규정에 따라 인도적인 이유로 희생시켰다. 연구 종료시(제25일), 비장 및 종양을 단리시켰다. 연구 종료 전에 또는 3000 mm<sup>3</sup>에 도달하는 종양 부피가 투여되었기 때문에 안락사된 임의의 동물을 샘플링하였다.
- [0287] 결과
- [0288] 도 1 및 표 3에 도시된 바와 같이, 18일 후 비히클 처리된 마우스와 항- $\mu$ PD-1 항체의 1주에 2회 IP 치료와 조합된 아파티닙 메실레이트(300 mg/kg)의 일일 경구 치료를 받은 동물 사이에서, 종양 성장 억제에서 통계적으로 극도로 유의미한 차이(p < 0.0001)가 발견되었다. 다른 한편으로는, 제18일, 제22일, 제25일에 항- $\mu$ PD-1 항체와 비히클 처리군 사이에서는 종양 성장 억제에서 유의미한 차이가 없었다. 이러한 결론은 비히클 군에 대한 던넛 네트 비교 시험에 의한 양방향 ANOVA(주요 컬럼 효과) 분석을 기반으로 한다. 도 2에 도시된 바와 같이, 전체 투여 기간에서 모든 실험군으로부터 유의미한 체중 손실은 없었다.
- [0289] [표 3] 공통유전자 마우스에서 LL/2 폐 암종 이식된 마우스에 대한 항- $\mu$ PD-1 항체와 조합된 아파티닙 메실레이트의 상승작용적 항-종양 효능을 증명하는 제20일의 종양 성장 억제 퍼센트.

실험군	% 종양 성장 억제율 <sup>1</sup>	p 값 <sup>2</sup>
비히클 대조군	-	-
항-muPD-1 (10 mg/kg)	22 %	< 0.05
아파티닙 (300 mg/kg)	37 %	< 0.0001
아파티닙 + 항-muPD-1 조합	55 %	< 0.0001

[0290]

[0291] <sup>1</sup>% 종양 성장 억제율 = (([평균 제20일 대조군] - [평균 제0일 대조군]) - ([평균 제20일 군] - [평균 제0일 군])) / ([평균 제20일 대조군] - [평균 제0일 대조군]) \* 100%

[0292] <sup>2</sup>비히클 군에 대한 던넛트 비교에 의한 양방향 ANOVA(주요 킬럼 효과) 분석

[0293] 실시예 2

[0294] 리보세라닙/니볼루맙 병용 요법의 진행 중인 단계 I/II 임상 시험

[0295] 전체 설계: 절제 불가능 또는 전이성 암을 가진 환자에서 진행 중인 니볼루맙 치료에 리보세라닙을 추가하는 것의 안전성, 내성, 및 효능을 평가하기 위한 단계 I 연구.

[0296] 목적: 일차 목적은 안전성 및 내성, 객관적 반응율에 의한 효능, 최상 전체 반응, 반응하는데 걸리는 시간, 반응의 기간, 질환 제어율, 및 질환 제어의 기간을 평가하는 것이다. 이차 목적은 전체 생존율, 무진행 생존율 및 무병 생존율에 의해 측정되는 효능을 평가하는 것이다.

[0297] 환자: 단계 I에서 대략 9-18명의 환자. 단계 II에서 12명 이하의 추가 환자. 적격 환자는 위선암, 신세포 암종, 흑색종, 비소세포 폐암, 및 유방암 또는 항-VEGFR-2 표적화된 요법이 적용될 수 있는 다른 고형 종양을 포함하는 고형 종양 암의 일차 진단이 문서화된 진행성 절제 불가능 또는 전이성 질환을 갖는다. 환자는 니볼루맙 치료의 3개 이상의 사전 투여를 받을 것이고, 니볼루맙 요법을 계속한다.

[0298] 용량 결정: 단계 2 및 단계 3 연구에서 진행성 위암을 가진 환자에서 단일 제제로서 리보세라닙 685 mg을 연구하였고, 관리 가능한 독성과 함께 위암에 대한 효능을 증명하였고, 위암에 대하여 권고된 용량으로서 1일 1회 리보세라닙 685 mg을 확립하였다. 단계 3 연구는 리보세라닙 700 mg의 출발 용량을 사용하여 진행 중이다. 400 mg을 출발 용량으로서 선택하였다. 니볼루맙(240 mg, 2주마다 1회 투여됨)은 다양한 양의 리보세라닙으로 보충된 일차 치료를 형성한다. 리보세라닙과 니볼루맙의 조합된 사용은 개선된 무진행 및 전체 생존율을 위하여 두 제제의 항종양 활성을 강화시킨다.

[0299] 연구 기간: 연구의 총 기간은 대략 12개월일 것이다: 모집 6개월 및 치료 6개월.

[0300] 단계적 용량 증가(단계 I): 각각의 용량 수준으로 3명의 대상체의 순차적인 평가를 2주마다 IV 투여되는 니볼루맙 240 mg과 조합으로, 400 mg에서 출발하여 700 mg까지 단계적으로 증가하는 리보세라닙의 단계적 용량 증가와 함께 수행하여, 표 4에 기재된 바와 같이 최대 내성 용량을 결정한다.

[0301] 초기에, 3명의 대상체는 용량 제한 독성(DLT) 평가를 위하여 28일 관찰 기간 동안 출발 용량(400 mg)으로 리보세라닙의 일일 용량을 받는다. DLT가 발생하지 않는 경우, 3명의 대상체를 다음 투여 수준으로 등록시킨다. 하나의 DLT 사례가 발생하는 경우, 추가 3명의 대상체를 동일한 코호트에 등록시킨다. 추가의 DLT가 발생하지 않는 경우, 다음 투여 코호트를 시작하고; 제2 DLT가 발생하는 경우, 그 용량은 내성이 없는 것으로 간주한다.

[0302] [표 4]

	니볼루맙	리보세라닙
코호트 O2		200 mg QD PO
코호트 O1		300 mg QD PO
코호트 A		400 mg QD PO
코호트 B	240 mg Q2 주 IV	500 mg QD PO
코호트 C		600 mg QD PO
코호트 D		700 mg QD PO

[0303]

- [0304] **확대(단계 II):** 20명 이하의 환자(혈관육종, 평활근육종, 및 활막 육종, 및 포상 연부 육종을 가진 대상체를 포함하여, 절제 불가능 및 전이성 암을 가짐)는 2주마다 1회 IV 투여되는 니볼루맙 240 mg과 조합으로 단계 I에서 결정된 최대 내성 용량으로 치료를 시작한다.
- [0305] **연구 치료 세부사항:** 리보세라닙은 PVC 열 밀봉된, 호일 적층된 블리스터 팩에 100 mg 및 200 mg 정제로서 제공된, 이의 유리 염기의 메실레이트 염으로서 투여된다. 사전 연구는 메실레이트 염의 중량으로서 리보세라닙의 용량을 나타낸다. 이 실시예에서 제공되는 리보세라닙 용량은 메실레이트 염보다는 유리 염기의 양으로서 제공된다. 유리 염기 투여량은 메실레이트 투여량의 대략 81%이다. 제제는 동일하다. 유리 염기로서 리보세라닙 용량 강도에 대한 언급은 총 활성 생성물을 참고하여 표준에 의해 조정된다.
- [0306] **예비 결과**
- [0307] 전형적인 3+3 단계적 용량 증가가 완료되었고(부분 1), 연구는 연장된 기간으로 현재 진행 중이다(부분 2). 여기서, 우리는 안전성 및 예비 효능을 나타낸다.
- [0308] **방법:** 지금까지, 10명의 대상체를 부분 1에 등록시키고, 3명의 대상체를 부분 2에 등록시켰다. 요법의 이전 치료의 중앙 수는 두 연구 부분에 대하여 각각 3 및 1이다. 주요 포함 기준으로 특정되는 환자들은 니볼루맙의 3개 이상의 용량을 받아야 하고, 니볼루맙 요법을 계속한다. 1일 1회 400, 600, 및 700 mg으로 리보세라닙의 경구 투여 용량의 단계적 증가는 2주마다 1회로 정맥내 투여되는 니볼루맙 240 mg과 조합으로 제한되어 최대 내성 용량을 결정한다.
- [0309] **결과:** 리보세라닙 300 mg은 부분 2에 대하여 RP2D로서 결정되었다. 5/13의 환자는 G2/3 고혈압을 가졌다. 공동 치료 관련 AE는 고혈압, 손발 증후군, 및 메스꺼움이고, 면역 관련 AE는 갑상선 기능 저하증 및 설사였다. 특히, 10명의 평가 가능한 환자에서, 3명의 환자는 PD를 가졌고 4명의 환자는 종양 수축(5-29%)을 나타냈다. 이전 니볼루맙 치료 동안 PD를 가졌던 악성 방추/유상피 육종 환자는 지금까지 9%의 종양 감소를 나타냈다. 니볼루맙 2개월 후, 안정된 질환(4% 증가)을 가졌던 위암 환자는 리보세라닙의 도입 2개월 후에 29%의 감소를 나타냈다. 2명의 환자는 8개월 이상 동안 안정한 질환을 가졌다. **결론:** 예비 결과는 견딜 수 있는 안전성 프로파일과 함께 절제 불가능/전이성 고형 종양에서 니볼루맙 240 mg과 조합으로 300 mg 출발 용량으로 잠재적인 임상적 이득을 나타낸다. 부분 2에서 진행 중 및 미래 환자의 효능은 추가로 평가될 것이다.
- [0310] **실시예 3**
- [0311] **리보세라닙/펄브롤리주맙 병용 요법의 진행 중인 단계 I/II 임상 시험**
- [0312] **전체 설계:** 2차 또는 후속 치료 설정에서 펄브롤리주맙에 대한 민감성을 개선시키기 위한, 진행성 악성종양을 가진 환자에게 투여된 리보세라닙의 안전성 및 효능의 단계 I/II, 비무작위화, 공개 표지(open label) 연구.
- [0313] **목적:** 일반적인 목적은 선택된 진행성 악성종양을 가진 대상체에서 펄브롤리주맙과 조합으로 리보세라닙의 임상적 활성을 평가하는 것이다. 단계 I 목적은 권고된 단계 II 용량을 결정하고 펄브롤리주맙 - 리보세라닙 조합의 독성 프로파일을 확립하는 것이다. 단계 II 목적은
- [0314] · 객관적 반응을;
  - [0315] · 임상적 이득 비율에 의한 객관적 반응을;
  - [0316] · 무진행 생존율;
  - [0317] · 전체 생존율;
  - [0318] · 부작용 및 심각한 부작용
- [0319] 의 면에서, 조합의 효능을 결정하는 것이다.
- [0320] **환자:** 요로상피세포 암종, MSI-H 또는 dMMR 고형 종양 또는 위 또는 위식도 접합부 선암종에서 진행성 악성종양을 가진 119명 이하의 환자를 연구에 등록시킨다. 단계 1: 4 - 30명의 환자를 포함하는, 5개까지 단계적으로 증가하는 용량 수준(및 1개의 단계적 감소(de-escalation) 수준)을 갖는 3+3 단계적 용량 증가 설계. 단계 2: 89명 이하의 환자는 3개의 코호트로 모집될 것이고, 여기서 25명은 요로상피세포 코호트에, 38명은 MSI-H 코호트에, 26명은 위 및 GEJ 코호트이다. 적격 환자는 하기 진행성 고형 악성종양 중 하나를 가질 것이고, 이는 펄브롤리주맙 치료의 기준의 자격이 된다:

- [0321] · 1차 치료로 백금계 화학요법을 받았던 이들에서, 오직 2차 또는 후속 치료 설정으로, 국소 진행성 또는 전이성 요로상피세포 암종;
- [0322] · 플루오피리미딘, 옥살리플라틴, 및 이리노테칸에 의한 치료 후 진행된 결장직장암을 포함하는, 이전 치료 동안 또는 그 후 진행되었고 만족스러운 대안적인 치료 선택사항이 없는, 절제 불가능 또는 전이성 현미부수체 불안정성 - 고 또는 불일치 복귀 결함성 고형 종양;
- [0323] · 플루오피리미딘 및 백금 함유 화학요법, 및, 적절한 경우, HER2/neu-표적화된 요법을 포함하는, 2개 이상의 전신 요법 동안 또는 후 진행된 재발성 국소 진행성 또는 전이성, 위 또는 위식도 접합부 선암종.
- [0324] **용량 결정:** 단계 2 및 단계 3 연구에서 진행성 위암을 가진 환자에서 단일 제제로서 리보세라닙 685 mg을 연구하였고, 관리 가능한 독성과 함께 위암에 대한 효능을 증명하였고, 위암에 대하여 권고된 용량으로서 1일 1회 리보세라닙 685 mg을 확립하였다. 단계 3 연구는 리보세라닙 700 mg의 출발 용량을 사용하여 진행 중이다. 그러나, 이것이 이 조합의 인간에서 이루어진 첫번째 평가이고, 방광암을 가진 환자가 아직 리보세라닙에 노출되지 않았다는 점을 고려할 때, 리보세라닙 300 mg의 출발 일일 용량은 효능을 유지하면서 환자의 안전을 보장하는데 적절한 것으로 생각된다. 따라서, 캄브롤리주맙(200 mg, 3주마다 1회 투여됨)은 다양한 양의 리보세라닙으로 보충된 일차 치료를 형성한다. 리보세라닙과 캄브롤리주맙의 조합된 사용은 개선된 무진행 및 전체 생존율을 위하여 두 제제의 항종양 활성을 강화시킨다.
- [0325] **연구 기간:** 연구의 총 기간은 6년 이하일 것이다. 증가의 추정 기간은 단계 1이 6개월이고 단계 2가 28개월이다. 연구는 단계 1 및 단계 2의 제1 부분에서 1년의 등록, 단계 2의 제2 부분에서 2년의 등록 및 3년 이하의 적극 치료를 계획한다.
- [0326] **단계적 용량 증가(단계 I):** 단계 I은 경구로 투여된 5개까지 증가하는 용량 수준의 리보세라닙과 3주마다 정맥 내로 투여된 고정된 용량의 캄브롤리주맙(200 mg)의 조합의 안전성을 평가하고(표 5 참조), 권고된 단계 II 용량을 결정할 것이다. 출발 용량은 일일 경구 리보세라닙 300 mg이고, 이는 400 mg, 500 mg, 600 mg 및 700 mg 으로 단계적으로 증가하거나, 200 mg으로 단계적으로 감소한다. 표준 3+3 단계적 용량 증가 설계는 각각의 용량 수준(용량 수준 1에서 출발)에 모집된 평가 가능한 대상체 최소 3명(및 6명 이하)과 함께 사용된다.
- [0327] **[표 5]**
- |                 | 캄브롤리주맙         | 리보세라닙        |
|-----------------|----------------|--------------|
| 용량 수준 -1        |                | 200 mg QD PO |
| 용량 수준 1 (출발 용량) |                | 300 mg QD PO |
| 용량 수준 2         | 200 mg Q3 주 IV | 400 mg QD PO |
| 용량 수준 3         |                | 500 mg QD PO |
| 용량 수준 4         |                | 600 mg QD PO |
| 용량 수준 5         |                | 700 mg QD PO |
- [0328]
- [0329] 연구는 최대 내성 용량이 확립될 때까지 3 + 3 단계적 용량 증가 계획을 따르고; 단계적 용량 증가, 단계적 용량 감소, 또는 용량 수준 확장은 각각의 용량 수준에서 DLT의 발생을 기반으로 진행된다.
- [0330] 그 용량 수준에서 주기 1을 완료한 3명 이하의 환자의 코호트의 평가는 다음 코호트를 위한 다음 용량 수준을 결정하기 전에 필요하다. DLT가 3명의 환자 중 1명에서 관찰되는 경우, 3명의 추가 환자를 동일한 용량으로 등록시킨다. DLT가 6명의 환자 중 1명에서 관찰되는 경우, 추가 환자는 필요하지 않으며, 다음 용량 수준은 공개된다. DLT가 ≥2명의 환자에서 관찰되는 경우, 이전 용량 수준은 MTD이다.
- [0331] 권고된 단계 II 용량은 6명의 환자가 최대 용량으로 치료되고 하나 이하의 용량 제한 독성이 관찰되는 경우에 결정된다. 단계 II는 캄브롤리주맙과 조합으로 리보세라닙의 권고된 단계 II 용량의 효능을 평가하고, 3개의 질환 특이적 코호트에서 추가의 안전성 및 내성 데이터를 제공한다.
- [0332] **연구 치료 세부사항:** 리보세라닙은 이의 유리 염기의 메실레이트 염으로서 투여된다. 이러한 예는 리보세라닙 메실레이트 염의 양보다는 리보세라닙 유리 염기의 양으로서 리보세라닙 용량 강도를 나타낸다. 유리 염기 투여량은 동일한 제제에서 메실레이트 투여량의 대략 81%이다. 유리 염기로서 리보세라닙의 용량 강도에 대한 언급은 총 활성 생성물을 참고하여 표준에 의해 조정된다. 리보세라닙은 200 mg 및 100 mg 강도(리보세라닙 메실레이트 248 mg 및 124 mg)의 경구 필름코팅정으로 제공된다. 제품의 제조에서 사용되는 성분은 하기 표 6에 열거된다. 정제는 PVDC, 열 밀봉된, 호일 적층된 블리스터 팩에 포장된다.



[0333] [표 6]

성분	기능	양/정제 (100 mg 유리 염기)	양/정제 (200 mg 유리 염기)
리보세라닙 메실레이트	약물 성분	124.2	248.4
전호화 전분	회석제	49.7	99.3
미세결정질 셀룰로스	회석제	39.7	79.5
나트륨 전분 글리콜레이트	붕해제	14.9	29.8
포비돈 (K-30)	결합제	3.1	6.3
폴로이드성 이산화규소	유동화제	4.0	8.0
스테아르산마그네슘	활택제	4.0	8.0
오파드라이 화이트	코팅 물질	6.8	13.5
알코올*	과립화액	-	-
정제수*	코팅액	-	-
합계		246.3	492.7

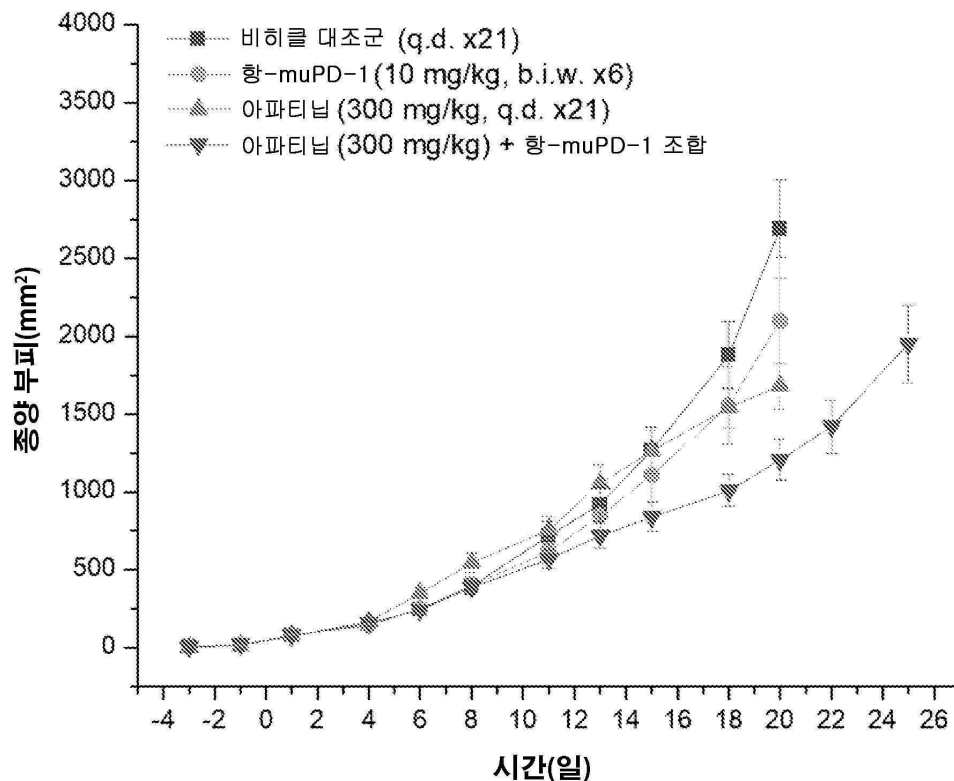
[0334]

[0335] \* 제조 공정 동안 제거됨

[0336] 본 발명의 바람직한 실시양태는 본원에 도시되고 기재되었지만, 이러한 실시양태는 오직 예시의 방식으로 제공된다는 것이 당해 분야의 숙련가에게 자명할 것이다. 본 발명을 벗어나지 않고 다수의 변형, 변화, 및 치환이 이제 당해 분야의 숙련가에게 일어날 것이다. 본원에 기재된 본 발명의 실시양태에 대한 다양한 대안이 본 발명의 실시하는데 사용될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 하기 청구항은 본 발명의 범위를 정의하고, 이러한 청구항의 범위 내의 방법 및 구조 및 이의 등가물은 이에 의해 포함된다는 것이 의도된다.

## 도면

### 도면1



도면2

