



등록특허 10-2783581



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년03월17일
(11) 등록번호 10-2783581
(24) 등록일자 2025년03월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7002706
- (22) 출원일자(국제) 2016년06월29일
심사청구일자 2021년06월04일
- (85) 번역문제출일자 2018년01월29일
- (65) 공개번호 10-2018-0100539
- (43) 공개일자 2018년09월11일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/040080
- (87) 국제공개번호 WO 2017/004192
국제공개일자 2017년01월05일
- (30) 우선권주장
62/186,197 2015년06월29일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현

KR1020090130248 A*

Hyunho Yoon et al., J Histochem Cytochem.
2015 Feb, 63(2): 114-28. doi:
10.1369/0022155414561498. Epub 2014 Nov 7.*

Daniel Sanghoon Shin et al., Curr Opin
Immunol. 2015 Apr, 33:23-35. doi:
10.1016/j.co.2015.01.006. Epub 2015 Jan 23.*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 17 항

심사관 : 윤미란

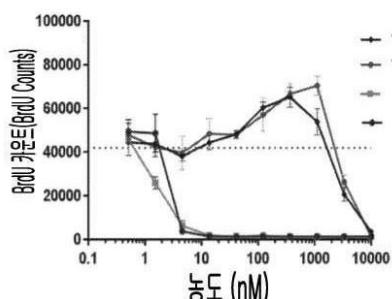
(54) 발명의 명칭 치료용 조성물, 병용 및 적용과 관련된 사용방법

(57) 요약

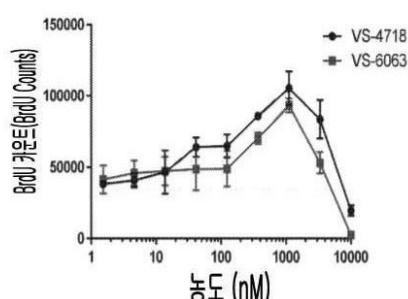
본 발명은 FAK 억제제 및 항-PD-1 또는 항-PD-L1와 같은 면역 치료제를 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것
이고; 상기 방법은 포유동물 특히 인간에서 암과 같은 비정상적 세포 성장의 치료에 유용하다.

대 표 도

총 T-세포 증식



CD8+ T-세포 증식



(52) CPC특허분류

A61K 39/3955 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 9/0053 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자

위버, 레이비드, 티.

미국, 02142 마이애미, 케임브리지, 수트 440, 퍼
스트 스트리트 215

왕, 엔

미국, 02090 마이애미, 웨스트우드, 마노 레인 16

명세서

청구범위

청구항 1

FAK 억제제를 포함하는 암 치료용 약학적 조성물로서, 상기 조성물은 면역치료제와 병용 투여되며, FAK 억제제는 VS-4718, VS-6063, 및 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이고, 면역치료제는 항-PD-1 항체이고, 암은 폐암, 유방암, 난소암, 결장직장암, 선암종, 및 췌장암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 암 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 FAK 억제제는 경구 투여되는, 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 FAK 억제제는 VS-4718, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 FAK 억제제는 VS-6063, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 약학적 조성물.

청구항 5

제2항에 있어서,

상기 FAK 억제제는 하루에 한 번 이상 투여되는, 약학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 FAK 억제제는 하루에 한 번 투여되는, 약학적 조성물.

청구항 7

제5항에 있어서,

상기 FAK 억제제는 하루에 두 번 투여되는, 약학적 조성물.

청구항 8

제2항에 있어서,

상기 FAK 억제제는 100 mg 내지 2000 mg으로 투여되는, 약학적 조성물.

청구항 9

제2항에 있어서,

상기 FAK 억제제는 VS-6063, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고, 상기 FAK 억제제는 하루에 두 번 200 mg 내지 600 mg으로 투여되는, 약학적 조성물.

청구항 10

제2항에 있어서,

상기 FAK 억제제는 상기 VS-6063, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고, 상기 FAK 억제제는 음식 섭취 전 또는 후에 투여되는, 약학적 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 FAK 억제제는 VS-4718, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고, 상기 FAK 억제제는 하루에 한 번 300 mg 내지 500 mg으로 투여되는, 약학적 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서,

상기 FAK 억제제는 VS-4718, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고, 상기 FAK 억제제는 하루에 두 번 200 mg 내지 400 mg으로 투여되는, 약학적 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서,

상기 면역치료제는 비경구 투여되는, 약학적 조성물.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

제1항에 있어서,

상기 FAK 억제제는 상기 면역치료제의 투여 전에 투여되는, 약학적 조성물.

청구항 22

제1항에 있어서,

상기 FAK 억제제는 상기 면역치료제의 투여 후에 투여되는, 약학적 조성물.

청구항 23

제1항에 있어서,

상기 FAK 억제제는 상기 면역치료제와 동시에 투여되는, 약학적 조성물.

청구항 24

삭제

청구항 25

제1항에 있어서,

상기 항-PD-1 항체가 니볼루맙, CT-011, AMP-224, 패브롤리주맙, 피딜리주맙, 또는 MK-3475인, 약학적 조성물.

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e)하에 2015년 6월 29일자로 출원된 미국 가출원 U.S.S.N. 62/186,197에 우선권을 주장하며, 이것의 전체 내용은 참조로서 본원에 포함된다.

[0002] 본 발명은 FAK 억제제 및 면역 치료제를 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에 투여하는 것을 포함하는 본원에 개시된 질환 또는 장애(예를 들어, 비정상적인 세포 성장, 암(예를 들어, 암))의 치료 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0003] 국소 부착 키나아제(focal adhesion kinase, FAK), 즉, PTK2, 세포질, 비 수용체 티로신 키나아제가 세포 - 기질 신호 전달 경로(세포-matrix signal transduction pathways)에서 중요한 역할을 하며(Clark and Brugge 1995, Science 268 : 233-239), 이의 이상(aberrant) 활성화는 종양의 전이 잠재성의 증가와 관련되어 있다는 증거가 제시되었다(Owens et al., 1995, Cancer Research 55 : 2752-2755). FAK는 원래 v-Src에 의해 형질 전환된 세포에서 고도로 티로신-인산화된 125 kDa 단백질로 확인되었다. FAK는 인간에서 PTK2 유전자에 의해 암호화된다. 이어서 FAK는 배양된 세포 및 이의 밑에 있는 기저층 사이의 접촉점과 강력한 티로신 인산화 지점인 국소 부착에 국한되는 티로신 키나아제(tyrosine kinase)인 것으로 밝혀졌다. FAK는 인산화되어 인테그린에 결합하는 세포 외 기질(extra-cellular matrix, ECM)에 반응하여 활성화된다. 최근 연구들은 FAK mRNA 수준의 증가가 종양의 침습적 형질 전환 및 FAK(안티센스 올리고 뉴클레오타이드의 사용을 통한) 발현 경감을 수반하여 종양 세포에서 세포사멸(apoptosis)을 유도한다는 것을 증명했다(Xu et al. 1996, 세포 Growth and Diff. 7: 413-418). 대부분의 조직 유형에서 발현되는 것 외에도, FAK는 대부분의 인간 암에서 증가된 수준, 예를 들어, 매우 침습적인 전이에서 발견된다. 예를 들어, 미국 특허 제 8,247,411 호는 키나아제 억제제, 보다 구체적으로 FAK 억제제인 신규한 피리미딘 유도체의 광범위한 부류에 관한 것이다. 이들과 같은 화합물은 비정상적인 세포 성장의 치료에 유용 할 수 있다.
- [0004] 암은 면역계에 의해 인식되어 종양을 조절하고 제거할 수 있다. 면역 관문은 담관 조직 손상을 최소화하기 위해 자가 내성을 유지하고 말초 조직의 생리 면역 반응의 지속 및 진폭을 조절하는 데 도움이 되는 과다한 억제 경로를 나타낸다. 종양은 특정 면역 관문 경로를 면역 저항의 메커니즘으로, 특히 종양 항원에 특이적인 T 세포에 대해 선택한다. 예를 들어, 세포 독성 T-림프구 항원 4(cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA-4) 및 프로그램된 데스 1 수용체(programmed death 1 receptor, PD-1)를 표적으로 하거나 대상으로 하는 관문 차단 항체, 예를 들어 억제 수용체의 개발은 본원에 개시된 질환 또는 장애(예, 비정상적인 세포 성장, 예를 들어, 암(예를 들어, 본원에 기술 된 암))의 치료를 촉진할 수 있다. CTLA-4와 PD-1은 음성 조절자로 기능할 수 있으며 면역 반응을 조절하는데 있어 중복되지 않는 역할을 한다. 이들은 종양 특이적인 T 세포 상에 발현되고, 타협된 활성화 및 억제된 어펙터(effectector) 기능, 예를 들어 증식, 사이토 카인 분비 및 종양 세포 용해를 초래할 수 있다. CTLA-4는 나이브(naive) 및 기억(memory) T 세포의 조기 활성화를 약화시킬 수 있다. PD-1은 그의 리간드, 즉 PD-L1 및 PD-L2와의 상호 작용을 통해, 예를 들어 말초 조직에서의 T-세포 활성 조절에 관여한다. 면역 관문 경로 차단제(예를 들어, 항 PD-1, 항 PD-L1, 항-MTLA-4)는 항 종양 면역을 강화하고 본원에 개시된 질환 또는 장애(예를 들어, 비정상적인 세포 성장, 예를 들어, 암(예를 들어, 본원에 기술 된 암))를 치료할 기회, 예를 들어, 암을 앓고있는 대상체에 대해 보다 효과적인 치료를 제공한다.
- [0005] 단일 억제 면역 관문 억제제에 대한 내구성 있는 반응이 보고되었지만 이 치료 효과를 암 환자의 더 큰 비율로 확대하기 위해서는 추가적인 접근이 필요하다. 따라서, 종양 세포의 T 세포 매개 살상을 증가시킬 수 있고 관문 억제제의 효과를 강화시킬 수 있는 억제제를 확인하기 위한 실질적인 노력이 진행되고 있다. FAK(Focal Adhesion Kinase)와 밀접한 관련이 있는 패밀리 구성원인 PYK2는 종양 미세환경에서 주요 세포 집단을 조절하는 데 있어 이러한 효소의 역할 때문에 이 점에서 잠재적으로 중요한 타겟이다. FAK 억제제는 종양에서 세포 독성 T 세포(CD8+ 발현 세포 독성 T 세포)를 증가시키고 호스트 항 종양 면역 반응(T-reg, M2 종양 관련 대식 세포, 골수성 유래 억제 세포)을 억제하는 면역 세포 집단을 감소시킬 수 있다. FAK 억제제는 PD-1 / PD-L1 면역 관문 경로를 만들 수 있으며, 다양한 항 종양 면역 요법의 항 종양 효능을 증가시킬 수 있다. 암 치료(예를 들어, FAK 억제제)와 암 면역 요법(예를 들어, 항-PD-1, 항-PDL-1, 항-CTLA-4)의 병용은 종양 특이적인 세포 독성 림프구의 생성 및 효과를 향상시킬 수 있다 본원에 기재된 질환 또는 장애(예를 들어, 비정상적인 세포 성장, 예를 들어, 암(예를 들어, 본원에 기재된 암))를 보다 효과적으로 치료하기 위한 유망한 접근법을 제공한다. 본원에 기재된 화합물, 예를 들어, FAK 억제제는 본원에 기재된 질환 또는 장애, 예를 들어, 비정상 세포 성장(예를 들어, 본원에 기재된 암)을 예방 및 치료하기 위해 본원에 기재된 면역 요법과 병용하여 사용될 수 있다.
- [0006] 정의(Definitions)
- [0007] 본원에 사용된 바와 같이, "하나의(a)" 및 "하나의(an)"이란 용어는 상기 물품의 문법적 목적물 중 하나 또는 하나 이상(예를 들어, 적어도 하나)을 지칭한다.
- [0008] "약(About)" 및 "거의(approximately)"는 일반적으로 측정의 성질 또는 정밀도를 고려하여 측정된 양에 대한 허용 오차를 의미한다. 전형적인 오류의 정도는 20 퍼센트(%) 이내, 일반적으로 10 % 이내, 보다 일반적으로 주어진 값 또는 값 범위의 5 % 이내이다.
- [0009] 본원에 사용된 바와 같이, 본원에 기재된 질환 또는 장애(예를 들어, 비정상적인 세포 성장, 예를 들어, 암

(예를 들어, 본원에 기술 된 암))를 치료하기 위한 효과적인 화합물의 양, "유효량(effective amount)" 또는 "효과적인 경과(effective course)"는 대상체를 단일 또는 다중 투여 투여시, 대상체를 치료할 시, 또는 본원에 기재된 질환 또는 장애(예를 들어, 비정상적인 세포 성장, 예를 들어, 암 (예를 들어, 본원에 기술 된 암))를 갖는 대상체를 치료, 경감, 완화 또는 개선 시키거나, 예상했던 것 이상으로 감소 되는(예를 들어, 위약 치료) 데 유효한 화합물의 양을 지칭한다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0010]

일 측면에서, 본원에 기재된 것은 면역 치료제 또는 절차(예를 들어, 여기서 상기 면역 치료제는 면역관문차단경로(immune checkpoint blockade pathway)를 저해하는 화합물)와 함께 병용하여 FAK 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 본원에 개시된 질환 또는 장애(예를 들어, 비정상적인 세포 성장, 예를 들어, 암(예를 들어, 본원에 개시된 암))를 앓고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법이다.

[0011]

일부 구현예에서, 상기 암은 상기 암은 고형 종양(solid 종양), 연부 조직 종양(soft tissue 종양), 전이(metastasis), 또는 비 고형(non-solid)암이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 고형 종양이다. 일부 구현예에서, 상기 고형 종양은 기관(예를 들어, 폐, 유방, 림프계(lymphoid), 위장(gastrointestinal)(예를 들어, 결장(colon)) 및 비뇨 생식(genitourinary tract) (예를 들어, 신장(renal), 요로상피(urothelial), 또는 고환(testicular) 종양)관, 인두(pharynx), 전립선(prostate), 및 난소(ovary))의 악성 종양(malignancy)(예를 들어, 육종(sarcomas), 선암(adenocarcinomas) 및 암종(carcinomas))이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 중피종(mesothelioma); 신경섬유종증(neurofibromatosis); 예를 들어, 신경섬유종증 타입 2, 신경섬유종증 타입 1; 신장(renal) 암; 폐 암, 비소세포폐암(non-small cell lung cancer, NSCLC),; 간 암; 갑상선 암; 난소(ovarian); 유방 암; 신경계 종양; 신경집종(schwannoma); 수막종(meningioma); 신경초종증(schwannomatosis); 속귀신경집종(neuroma acoustic); 선양낭포암(adenoid cystic carcinoma); 상의세포종(ependymoma); 또는 뇌실막 종양(ependymal tumors)이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 중피종(mesothelioma)(예를 들어, 악성 흉막 중피종(malignant pleural mesothelioma), 예를 들어, 외과적 절제 가능한 악성 흉막 중피종), 유방 암(예를 들어, 삼중 음성 유방 암), 난소(ovarian) 암(예를 들어, 진행 난소 암(advanced ovarian cancer), 폐 암(예를 들어, 비소세포폐암(non-small cell lung cancer, NSCLC), 예를 들어, KRAS 돌연변이(NSCLC)), 또는 비-혈액 악성 종양(non-hematolotic malignancy)이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 흑색종(melanoma) (예를 들어, N-Ras가 국소적으로 돌연변이된 진행 또는 전이 악성 피부 흑색종), 직장결장(colorectal) 암(예를 들어, 전이 직장결장 암), 백혈병(예를 들어, 급성 골수성 백혈병), 선암(adenocarcinoma) (예를 들어, 췌장암, 또는 고형 종양(예를 들어, 국소적으로 진행된 고형 종양, 전이 고형 종양, 간세포 암종(hepatocellular carcinoma)))이다.

[0012]

일부 구현예에서, 상기 FAK 억제제는 경구투여된다.

[0013]

일부 구현예에서, 상기 FAK 억제제는 VS-4718, VS-5095, VS-6062, VS-6063, BI 853520, 또는 GSK2256098이다.

[0014]

일부 구현예에서, 상기 FAK 억제제는 VS-4718이다. 일부 구현예에서, 상기 FAK 억제제는 VS-6063이다.

[0015]

일부 구현예에서, 상기 FAK 억제제는 하루에 한번 이상 투여된다. 일부 구현예에서, 상기 FAK 억제제는 하루에 한번 투여된다. 일부 구현예에서, 상기 FAK 억제제는 하루에 두번 투여된다.

[0016]

일부 구현예에서, 상기 FAK 억제제는 약 100 mg 내지 2000 mg으로 투여된다.

[0017]

일부 구현예에서, 상기 FAK 억제제는 VS-6063이고, 하루에 두번 약 200 mg 내지 600 mg으로 투여된다. 일부 구현예에서, 상기 VS-6063는 음식 섭취 전 또는 후(예를 들어, 직전 또는 직후)에 투여된다.

[0018]

일부 구현예에서, 상기 FAK 억제제는 VS-4718이고, 하루에 한번 약 300 mg 내지 500 mg으로 투여된다. 일부 구현예에서, 상기 FAK 억제제는 VS-4718이고, 하루에 두번 약 200 mg 내지 400 mg으로 투여된다.

[0019]

일부 구현예에서, 상기 면역 치료제는 비경구 투여된다.

[0020]

일부 구현예에서, 상기 면역 치료제는 항-CTLA-4 항체(anti-CTLA-4 antibody)(예를 들어, 이필리무맙(ipilimumab), 트레멜리무맙(tremelimumab))이다. 일부 구현예에서, 상기 면역 치료제는 항-PD-1 리간드(anti-PD-1 ligand) (예를 들어, PD-L1 (예를 들어, B7-H1 또는 CD274); 또는 PD-L2 (예를 들어, B7-DC 또는 CD273))이다. 일부 구현예에서, 상기 면역 치료제는 항-PD-1 항체(예를 들어, 항-PD-1 또는 항-PD-L1, 예를 들어, 니볼루맙(nivolumab))이다.

(nivolumab) (즉, MDX-1106, BMS-936558, ONO-4538); CT-011; AMP-224; 펠브롤리주맙(pembrolizumab); 피딜리주맙(pidilizumab); 또는 MK-3475)이다. 일부 구현예에서, 상기 면역 치료제는 항-PD-L1항체 (예를들어, BMS936559 (즉, MDX-1105); MEDI4736; MSB0010718C (아벨루맙(avelumab)); 또는 MPDL-3280A)이다. 일부 구현예에서, 상기 면역 치료제는 관문차단항체(checkpoint blocking antibody)(예를들어, IMP321, MGA271)이다. 일부 구현예에서, 상기 면역 치료제는 항-CTLA-4 항체 (예를들어, 이필리무맙(ipilimumab), 트레멜리무맙(tremelimumab), 항-TIM3, 항-LAG3, 항-TIGIT)이다. 상기 면역 치료제는 세포 기반 요법(cell-based therapy)이다. 일부 구현예에서, 상기 세포 기반 요법은 CAR-T 요법이다. 일부 구현예에서, 상기 면역 치료제는 보조 자극 항체(co-stimulatory antibody)(예를들어, 항-4-1BB, 항-OX40, 항-GITR, 항-CD27, 항-CD40)이다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 화학 요법제(chemotherapeutic agent) 투여 또는 방사선 요법(radiation therapy)을 더 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 세포 독성제(cytotoxic agent) 투여를 더 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 세포 독성제는 켐시타빈(gemcitabine) 또는 파클리탁셀(paclitaxel) (예를들어, 납-파클리탁셀(nab-paclitaxel))이다. 일부 구현예에서, 보조 자극 항체(co-stimulatory antibody)(예를들어, 항-4-1BB, 항-OX40, 항-GITR, 항-CD27, 항-CD40)이다.

[0021] 일부 구현예에서, 상기 방법은 화학 요법제(chemotherapeutic agent) 투여 또는 방사선 요법(radiation therapy)을 더 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 추가 치료제(additional therapeutic agent)는 알킬화제(Alkylating agents), 항대사제(Anti-metabolites), 항생제(Antibiotics), 호르몬 치료제(Hormonal therapy agents), 식물 유래 항종양 물질(Plant derived anti-tumor substances), 세포독성 토포아이소머라제 억제제(Cytotoxic topoisomerase inhibiting agents), 면역 억제제(Immunologicals), 생물학적 반응 조절제(Biological response modifiers), 기타 항암제, 기타 항 혈관 신생 화합물(Other anti-angiogenic compounds), 백금 배위 화합물(Platinum-coordinated compounds), 티로신 키나아제 억제제(Tyrosine kinase inhibitors), 항체 및 인터페론(Interferons)으로부터 선택된다.

[0022] 일부 구현예에서, 상기 FAK 억제제는 면역 치료제의 투여 전에 투여된다. 일부 구현예에서, 상기 FAK 억제제는 면역 치료제의 투여 후에 투여된다. 일부 구현예에서, 상기 FAK 억제제는 면역 치료제와 동시에 투여된다.

[0023] 일부 구현예에서, 상기 대상체는 사전에 화학 요법제 또는 방사선 요법으로 처리된다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 통상적인 또는 표준적인 암 치료(예를 들어, 수술, 암에 대한 일차 치료)에 실패(예를 들어, 재발, 무감각, 이득을 얻지 못하거나 거의 얻지 못함)한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 1선 요법(First-line therapy)(예를들어, 암을 위한 1차 치료)에 실패(예를들어, 재발, 무감각, 이득을 얻지 못하거나 거의 얻지 못함)한 것이다.

[0024] 일부 구현예에서, 상기 대상체는 높은 PD-L1 또는 PD-L2, 예를들어, 종양세포에서 높은 PD-L1 또는 PD-L2를 가지는 것이 확인된다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 낮은 PD-L1 또는 PD-L2, 예를들어, 종양세포에서 낮은 PD-L1 또는 PD-L2를 가지는 것이 확인된다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 인터페론 감마 유도 유전자(interferon gamma-induced (IFN- γ) genes)를 발현한다.

도면의 간단한 설명

[0025] 도 1은 T-세포 증식에 대한 다른 티로신 키나아제 억제제와 비교한 FAK 억제제의 예시적인 효과를 나타낸다.

도 2는 직장결장(colorectal) 암 모델의 생존에 대한 FAK 억제제 VS-4718 단독 및 항 PD-1과 병용의 예시적인 효과를 나타낸다.

도 3은 면역 관문 경로(immune checkpoint pathway)의 차단제의 예시적인 효과 및 면역 반응의 바이오 마커와의 상관관계를 나타낸다.

도 4는 FAK 억제제에 의한 보조 자극(co-stimulatory) 항체의 항종양 효능의 예시적인 향상을 나타낸다.

도 5는 CD8+ T 세포에서의 FAK 억제제의 예시적인 효과를 나타낸다.

도 6은 T 세포 고갈 마커(T cell exhaustion markers)에 대한 FAK 억제제의 예시적인 효과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 본원에 기재된 것은 FAK 억제제 투여 및 암 면역요법(immunotherapy)을 포함하는, 비정상적 세포 성장, 예를 들어, 암, 예를 들어, 본원에 개시된 암을 치료하기 위한 방법이다. 본 출원인은, 암 면역요법과 병용된 FAK 억제제로 비정상적 세포 성장, 예를 들어, 암을 앓고있는 환자를 치료하는 것이, 어느 하나의 약제 단독보다 비정상

적인 세포 성장, 예를 들어, 암을 보다 효과적으로 방지하고 치료함을 발견하였다.

[0027] **치료 및 투여 방법(*Methods of treatment and administration*)**

본원에 기술된 방법은 암 면역요법과 병용된 FAK 억제로 본원에 기재된 질환 또는 장애(예를 들어, 비정상적 세포 성장, 예를 들어, 암 (예를 들어, 본원에 기술 된 암))를 앓고있는 인간 대상체를 치료하는 것에 관한 것이다. 본 명세서에 사용된, "병용되는(in combination)"이란 장애가 있는 대상체의 고통의 과정에서 치료 과정에서 두가지(또는 그이상) 상이한 치료가 대상체에 전달되는 것, 예를들어, 대상체가 장애로 진단된 후, 장애가 치유되거나 제거되거나 다른 이유로 치료가 중단되기 전에 두가지 이상의 치료가 전달되는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 하나의 치료의 전달은 제2의 전달이 시작될 때 여전히 일어나기 때문에 투여 측면에서 중첩된다. 이를 때때로 "동시에 일어나는(simultaneous)"또는 "동시 전달(concurrent delivery)"이라고 한다. 다른 구현 예에서, 하나의 치료의 전달은 다른 치료의 전달이 시작되기 전에 종료된다. 어떠한 경우의 일부 구현예에서, 치료는 병용 투여로 인해 보다 효과적이다. 예를 들어, 제2치료는 제1치료가 없는 상태에서 제2치료가 투여 될 경우보다 예를들어, 동일한 효과가 제2치료보다 적게 나타나거나, 제2치료가 증상을 더 많이 감소시켜 더 효과적이거나, 유사한 상황이 제1치료에서 나타난다. 일부 구현예에서, 증상의 감소 또는 장애와 관련된 다른 파라미터(parameter)가 다른 것의 부재하에 전달되는 하나의 치료로 관찰되는 것보다 크다. 두가지 치료의 효과는 첨가제의 부분적으로 첨가제(additive)가 될 수 있고, 전체적으로 첨가제가 될 수 있고, 또는 첨가제보다 클 수 있다. 전달은 제 2 치료가 전달 될 때 전달된 제 1 치료의 효과가 여전히 검출 가능할 수 있다.

[0029] 일부 구현예에서, 상기 방법은 암 면역요법의 투여 전에 FAK 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 암 면역 요법의 투여 후 FAK 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 암 면역 요법의 투여와 동시에 FAK 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, FAK 억제제는 VS-4718 (PND-1186), VS-6063 (PF-04554878; defactinib), VS-6062 (PF-562271), VS-5095, GSK2256098 또는 BI 853520 이다.

[0030] **비정상적 세포 성장(*Abnormal cell growth*)**

[0031] 본원에 기재된 방법은 대상체(예를들어, 사람 대상체)에서 비정상적인 세포 성장의 치료 또는 예방에 관한 것이다. 본원에서 사용되는 비정상적인 세포 성장은 달리 지시되지 않는 한, 정상적인 조절 메커니즘(normal regulatory mechanisms)(예를 들어, 접촉 억제의 상실(loss of contact inhibition))과 무관한 세포 성장을 지칭한다. 여기에는 다음과 같은 비정상적인 성장이 포함된다: (1) 예를 들어, 돌연변이된 티로신 키나아제를 발현 시키거나, 수용체 티로신 키나아제를 과발현시킴으로써 증식하는 종양 세포(종양); (2) 예를 들어, 이상(aberrant) 티로신 키나아제 활성화가 일어나는 다른 증식성 질환의 양성 및 악성 세포; (3) 예를 들어, 수용체 티로신 키나아제에 의해 증식하는 임의의 종양; (4) 예를 들어, 이상(aberrant) 세린/트레오닌 키나아제 활성화에 의해 증식하는 임의의 종양; 및 (5) 예를 들어, 이상(aberrant) 세린/트레오닌 키나아제 활성화가 일어나는 다른 증식성 질환의 양성 및 악성 세포. 비정상적인 세포 성장은 상피 세포(예를 들어, 암종, 선암); 중간엽(mesenchymal) (예컨대, 육종 (예 : 평활근육종(leiomyosarcoma), 유잉육종(Ewing's sarcoma))); 조혈(hematopoetic)(예를 들어, 림프종(lymphomas), 백혈병, 골수이형성증(myelodysplasias) (예를들어, 전암성(pre-malignant))); 또는 기타(예를 들어, 흑색종(melanoma), 중피종(mesothelioma) 및 기원이 알려지지 않은 다른 종양)세포;에서의 세포 성장을 지칭할 수 있다 일 수 있다.

[0032] 일부 구현예에서, 상기 방법은 비-혈액 악성 종양(non-hematolotic malignancies)을 치료하는데 효과적이다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 췌장(pancreas), 비소세포폐암종 (non-small cell lung carcinoma, NSCLC), 소세포 폐암종 (small cell lung carcinoma, SCLC), 중피종, 흑색종, 유방 및 난소 암을 치료하는데 효과적이다. 일부 구현예에서, 유방암은 삼중 음성 유방암(예를 들어, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체 및 Her2/neu에 대한 유전자를 발현하지 않는 유방암)이다. 일부 구현예에서, 폐암은 비소세포폐암(non-small cell lung cancer, NSCLC), 예를들어, KRAS 돌연변이 NSCLC이다. 일부 구현예에서, 난소 암은 진행성 난소 암 (예를 들어, 진행성 난소 암 또는 전이성 난소 암)이다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 중피종(mesothelioma) (예를들어, 악성 흉막 중피종(malignant pleural mesothelioma), 예를들어, 외과적 절제 가능한 악성 흉막 중피종에 효과적이다.

[0033] **신생물 장애(*Neoplastic Disorders*)**

[0034] 비정상적인 세포 성장은 "신생물 장애(neoplastic disorder)"를 나타낼 수 있다. "신생물 장애(neoplastic disorder)"는 예를 들어, 증식성 세포 성장을 특징으로 하는 비정상적인 상태(state) 또는 조건(condition)과 같은 자율적인 성장 또는 복제를 위한 능력을 가지는 세포를 특징으로 하는 질병 또는 장애이다. 비정상적인 세

포 성장 또는 분열, 또는 "신생물(neoplasm)"의 결과로서 조직의 비정상적인 덩어리는 양성, 전암성(pre-malignant)(상피내암(carcinoma in situ)) 또는 악성(malignant)(암) 일 수 있다.

[0035] 예시적인 신생물 장애는 암종, 육종, 전이성 장애(예를 들어, 전립선, 결장, 폐, 유방 및 간 기원으로부터 유래된 종양), 조혈 신생물 장애, 예를 들어, 백혈병, 전이성 종양을 포함한다. 화합물에 의한 치료는 신생물 장애의 적어도 하나의 증상, 예를 들어, 감소된 세포 증식, 감소된 종양 질량 등을 개선 시키는데 효과적인 양일 수 있다.

[0036] 암

[0037] 본 발명의 방법은 예를 들어 고형 종양, 연부 조직 종양 및 이들의 전이를 포함하는 암의 예방 및 치료에 유용할 수 있다. 개시된 방법은 또한 비-고형 암을 치료하는데 유용하다. 예시적인 고형 종양은 폐, 유방, 림프계, 위장관(예를 들어, 결장) 및 비뇨생식(예를 들어, 신장, 요로 또는 고환 종양)관, 인두, 전립선 및 난소과 같은 다양한 기관계의 악성 종양(예를 들어, 육종, 선암 및 암종)을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 예시적인 선암종은 직장결장암, 신장-세포 암종(renal-cell carcinoma), 간암(예를 들어, 간세포 암종(hepatocellular carcinoma)), 폐의 비소세포암종, 췌장암(예를 들어, 전이성 췌장 선암종) 및 소장 암을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0038] 상기 암은 중피종(mesothelioma); 신경섬유종증(neurofibromatosis); 예를 들어, 신경섬유종증 타입 2, 신경섬유종증 타입 1; 신장 암; 폐 암, 비소세포폐암(non-small cell lung cancer, NSCLC); 간 암; 갑상선 암; 난소(ovarian); 유방 암; 신경계 종양; 신경집종(schwannoma); 수막종(meningioma); 신경초종증(schwannomatosis); 속귀신경집종(neuroma acoustic); 선양낭포암(adenoid cystic carcinoma); 상의세포종(ependymoma); 또는 뇌실막 종양(ependymal tumors)을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 암은 멜라닌 발현 및/또는 돌연변이, 및/또는 NF-2 유전자 결손(deletion) 및/또는 프로모터 과메틸화(promotor hypermethylation)를 감소시킴이 밝혀졌다. 일부 구현예에서, 상기 암은 멜라닌 발현 및/또는 돌연변이, 및/또는 NF-2 유전자 결손(deletion) 및/또는 프로모터 과메틸화(promotor hypermethylation)가 감소됨이 확인된 중피종이다.

[0039] 일부 구현예에서, 상기 암은 신장(renal) 암이다.

[0040] 상기 암은 암 줄기 세포, 암 관련 중간엽 세포 또는 종양 유발 암 세포를 포함하는 것을 특징으로 하는 암을 포함할 수 있다. 상기 암은 암 줄기 세포, 암 관련 중간엽 세포 또는 종양 유발 암세포(예를 들어, 상피 대 중간엽 변이(transition) 또는 전이성(metastatic) 종양이 발생한 세포가 풍부한 종양)가 풍부해진 것을 특징으로 하는 암을 포함할 수 있다.

[0041] 상기 암은 원발성 종양(primary tumor), 즉, 종양 성장 개시의 해부학적 부위에 위치할 수 있다. 상기 암은 또한 전이성, 즉 종양 성장 개시의 해부학적 부위 이외의 적어도 제 2 해부학적 부위를 나타내기도 한다. 암은 재발성 암, 즉, 치료 후 복귀하고 암이 검출될 수 없는 기간 후에 발생할 수 있다. 재발성 암은 해부학적으로 1차 종양(original tumor), 예를 들어, 해부학적으로 1차 종양 근처에 국소적으로; 예를 들어, 1차 종양 근처에 위치한 림프절에서 원발 종양 부근; 또는 예를 들어, 1차 종양으로부터 해부학적으로 멀리 떨어진 곳;에 위치할 수 있다.

[0042] 또한, 상기 암은 예를 들어, 상피암, 유방, 폐, 췌장, 직장결장(예를 들어, 전이성 직장결장, 예를 들어, 전이된 돌연변이된 K Ras), 전립선, 두경부, 흑색종(예를 들어, N-Ras가 국소적으로 돌연변이된 진행 또는 전이 악성 피부 흑색종), 급성 골수성 백혈병 및 교모세포종(glioblastoma)을 포함할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 예시적인 유방암은 삼중 음성 유방암(triple negative breast cancer), 기저부 유사 유방암(basal-like breast cancer), 클라우딘 로우 유방암(claudin-low breast cancer), 침습성(invasive), 염증성, 이형성(metaplastic) 및 치료에 저항성이 있는 진행된 Her-2 양성 또는 ER- 양성 암을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0043] 기타 암은 뇌, 복강(abdominal), 식도(esophagus), 위장관, 신경아교종(glioma), 간, 혀, 신경모세포종(neuroblastoma), 골육종(osteosarcoma), 난소, 망막모세포종(retinoblastoma), 윌름스 종양(Wilm's tumor), 다발성 골수종, 피부, 림프종, 혈액 및 골수암(예를 들어, 진행된 혈액암, 백혈병, 예를 들어, 급성 골수성 백혈병(예를 들어, 원발 또는 이차), 급성 림프모구백혈병, 급성 림프구성 백혈병, T 세포 백혈병, 혈액암(hematological malignancies), 진행된 골수증식 장애, 골수이형성 증후군, 재발성 또는 난치성 다발성 골수종, 진행된 골수 증식 장애), 망막, 방광, 자궁 경부, 신장(kidney), 자궁 내막, 수막종, 림프종, 피부, 자궁, 폐, 비소세포폐, 비강인두 암종, 신경모세포종(neuroblastoma), 고형 종양, 혈액 악성 종양, 편평세포암종(squamous

cell carcinoma), 고환, 갑상선, 중피종, 뇌 혈관, 육종, 창자, 구강, 내분비선, 타액선, 정모세포고환종, 산발 수질성 갑상선 암종, 비 증식성 고환 세포, 악성 비만 세포와 관련된 암, 비-호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma) 및 확산성 B 세포 림프종을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0044] 예시적인 암은 하기를 포함한다:

[0045] 급성 림프모구백혈병, 성인; 급성 림프모구백혈병, 소아; 급성 골수성 백혈병, 성인; 부실피질암종; 부실피질암종, 소아; AIDS-관련 림프종; AIDS-관련 악성 종양; 항문 암; 별아교세포종, 소아 소녀; 별아교세포종, 소아 뇌 (Cerebral); 담관(Bile Duct) 암, 간외; 방광 암; 방광 암, 소아; 뼈 암, 골육종/악성섬유조직구종; 뇌줄기 신경아교종, 소아; 뇌 종양, 성인; 뇌 종양, 뇌줄기 신경아교종, 소아; 뇌 종양, 소뇌 별아교세포종, 소아; 뇌 종양, 뇌(Cerebral) 별아교세포종/악성 신경아교종, 소아; 뇌 종양, 상의세포종(ependymoma), 소아; 뇌 종양, 속 질모세포종, 소아; 뇌 종양, 천막상 원시신경외배엽종양, 소아; 뇌 종양, 시각 경로 및 시상하부 신경아교종, 소아; 뇌 종양, 소아 (기타); 유방 암; 유방 암 및 임신; 유방 암, 소아; 유방 암, 남성; 기관지선종/카르시노이드, 소아; 카르시노이드 종양, 소아; 카르시노이드 종양, 위장관; 암종, 부신겉질; 암종, 섬세포; 알려지지 않은 원발 암종; 중추 신경계 림프종, T연발; 소뇌 별아교세포종, 소아; 뇌(Cerebral) 별아교세포종/악성 신경 아교종, 소아; 자궁경부 암; 소아 암; 만성 림프성 백혈병; 만성 골수성 백혈병; 만성 골수증식 장애; 건초의 Clear 세포 육종; 결장(colon) 암; 직장결장(colo직장) 암, 소아; 피부 T-세포 림프종; 자궁내막 암; 상의세포종(ependymoma), 소아; 상피 암, 난소(ovarian); 식도 암; 식도 암, 소아; 종양의 유잉 패밀리; 두개외 배세포 종양, 소아; 고환외 배세포 종양; 간외 담관(Bile Duct) 암; 안구 암, 안구내 흑색종(melanoma); 안구 암, 망막 모세포종; 쓸개 암; 위 (Stomach) 암; 위 (Stomach) 암, 소아; 위장관(gastrointestinal) 카르시노이드 종양; 배세포 종양, 두개외, 소아; 배세포 종양, 고환외; 배세포 종양, 난소(ovarian); 임신 영약막 종양; 신경아교종, 소아 뇌 줄기; 신경아교종, 소아 시각 경로 및 시상하부; 텔세포 백혈병; 두경부 암; 간세포 (간) 암, 성인 (원발); 간세포 (간) 암, 소아 (원발); 호지킨 림프종, 성인; 호지킨 림프종, 소아; 임신 동안 호지킨 림프종; 하인두 암; 시상하부 및 시각 경로 신경아교종, 소아; 안구내 흑색종(melanoma); 섬세포 암종 (내분비 체장); 카포시 육종; 신장(Kidney) 암; 후두 암; 후두 암, 소아; 백혈병, 급성 림프모구, 성인; 백혈병, 급성 림프모구, 소아; 백혈병, 급성 골수성, 성인; 백혈병, 급성 골수성, 소아; 백혈병, 만성 림프성; 백혈병, 만성 골수성; 백혈병, 텔세포; 입술 및 구강 암; 간 암, 성인 (원발); 간 암, 소아 (원발); 폐 암, 비소세포; 폐 암, 소세포; 림프모구백혈병, 성인 급성; 림프모구백혈병, 소아 급성; 림프성 백혈병, 만성; 림프종, AIDS-관련; 림프종, 중추 신경계 (원발); 림프종, 피부 T-세포; 림프종, 호지킨, 성인; 림프종, 호지킨, 소아; 림프종, 임신 동안 호지킨; 림프종, 비-호지킨, 성인; 림프종, 비- 호지킨, 소아; 림프종, 임신 동안 비호지킨; 림프종, 원발 중추 신경계; 고분자글로불린혈증, 발텐스트롬; 남성 유방 암; 악성 중피종(mesothelioma), 성인; 악성 중피종 (mesothelioma), 소아; 악성 흉선종; 속질모세포종, 소아; 흑색종(melanoma); 흑색종(melanoma), 안구내; 메르켈 세포 암종; 중피종(mesothelioma), 악성; 잠재 원발 전이성 편평 경부 암; 다발성 내분비 신생물 증후군, 소아; 다발성 골수종/플라스마 세포 신생물; 균상 식육종; 골수이형성 증후군; 골수성 백혈병, 만성; 골수성 백혈병, 소아 급성; 골수종, 다발성; 골수증식 장애, 만성; 비강 및 부비동 암; 비강인두 암; 비강인두 암, 소아; 신경모세포종; 비호지킨 림프종, 성인; 비호지킨 림프종, 소아; 임신 동안 비 호지킨 림프종; 비소세포 폐 암; 구강 암, 소아; 구강 및 입술 암; 입인두 암; 뼈의 골육종/악성섬유조직구종; 난소(ovarian) 암, 소아; 난소 (ovarian) 상피 암; 난소(ovarian) 배세포 종양; 난소(ovarian) 저 악성도 종양; 체장 암, 소아; 체장 암, 소세포; 부비동 및 비강 암; 파라(Para)갑상선 암; 음경 암; 크롬친화세포종; 송관선 및 천막상 원시신경외배엽종양, 소아; 뇌하수체 종양; 플라스마 세포 신생물/다발성 골수종; 흉막폐장 모세포종; 임신 및 유방 암; 임신 및 호지킨 림프종; 임신 및 비호지킨 림프종; 원발 중추 신경계 림프종; 원발 간 암, 성인; 원발 간 암, 소아; 전립선(prostate) 암; 직장 암; 신장(renal) 세포 (신장) 암; 신장(renal) 세포 암, 소아; 신장 (renal) 골반 및 요관, 이행세포 암; 망막모세포종; 횡문근육종, 소아; 타액선 암; 타액선 암, 소아; 육종, 종양의 유잉 패밀리; 육종, 카포시; 뼈의 육종 (골육종)/악성섬유조직구종; 육종, 횡문근육종, 소아; 육종, 연조직, 성인; 육종, 연조직, 소아; 세자리 증후군; 피부 암; 피부 암, 소아; 피부 암 (흑색종(melanoma)); 피부 암종, 메르켈 세포; 소세포 폐 암; 소장 암; 연조직 육종, 성인; 연조직 육종, 소아; 잠재 원발 편평 경부 암, 전이성; 위 암; 위 암, 소아; 천막상 원시신경외배엽종양, 소아; T- 세포 림프종, 피부; 고환(testicular) 암; 흉선종, 소아; 흉선종, 악성; 갑상선 암, 소아; 신장(renal) 골반 및 요관의 이행세포 암; 영약막 종양, 임신; 암의 알려지지 않은 원발 부위, 소아; 소아의 비정상적 암; 요관 및 신장(renal) 골반, 이행세포 암; 요도 암; 자궁 육종; 질 암; 시각 경로 및 시상하부 신경아교종, 소아; 외음부 암; 발텐스트롬 마르코 글로 불린혈증; 및 빌름 종양. 전술한 암의 전이는 또한 본원에 기재된 방법에 따라 치료 및/또는 예방 될 수 있다.

[0046] 일부 구현예에서, 상기 종양은 혈 및 림프계(lymphoid) 조직의 종양 또는 피, 골수, 림프, 및 림프계에 영향을

미치는 종양이다. 혈액 악성 종양은 급성 림프모구백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 단핵구 백혈병, 기타 백혈병, 호지킨 림프종, 및 비호지킨 림프종을 포함한다.

[0047] 일부 구현예에서, 상기 종양은 고형 종양이다. 일부 구현예에서, 상기 고형 종양은 국소적으로 진행되거나, 전이성이다. 일부 구현예에서, 상기 고형 종양은 표준요법 후 난치성 (예를들어, 내성)이다.

[0048] 본원에 기술된 방법은 장애 및/또는 그의 관련된 증상을 감소, 개선 또는 전부 제거하고, 장애가 악화되는 것을 방지하고, 진행 속도를 늦추거나, 장애가 일단 제거되면 장애의 재발율을 최소화 할 수 있다(즉, 재발을 피하기 위해). 적합한 투여량 및 치료 요법(regimen)은 사용된 특정 화합물, 병용 및/또는 약학적 조성물 및 화합물, 조합물, 병용 및/또는 약학적 조성물의 전달 방식에 따라 달라질 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 통계적으로 유의한 방식으로 본원에 기술된 병용으로 치료된 대상체의 평균 생존 기간을 연장시키고, 무진행 생존기간의 평균 길이를 증가시키고, 및/또는 재발율을 감소시킨다.

[0049] 일부 구현예에서, 상기 암은 폐 암 (예를들어, 비소세포 폐 암 (NSCLC), 예를들어, KRAS 돌연변이 NSCLC; 전이성 암), 뼈 암, 췌장 암, 피부 암, 두경부의 암, 피부 또는 안구내 흑색종(melanoma), 자궁 암, 난소(ovarian) 암 (예를들어, 절제할수 없는 저 등급 난소(ovarian), 진행성 또는 전이성 난소(ovarian) 암), 직장 암, 항문주위의 암, 위 암, 결장(colon) 암, 유방 암 (예를들어, 삼중 음성 유방 암 (예를들어, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체 및 Her2/neu에 대한 유전자를 발현하지 않는 유방암)), 자궁 암, 나팔관의 암종, 자궁내막의 암종, 자궁경부의 암종, 질의 암종, 외음부의 암종, 호지킨 질환, 식도의 암, 소장의 암, 내분비계의 암, 갑상선 샘의 암, 파라 갑상성 샘의 암, 부신의 암, 염조직의 육종, 요도의 암, 남성기의 암, 전립선(prostate) 암, 만성 또는 급성 백혈병, 림프성 림프종, 방광의 암, 신장의 암(예를들어, 빌름 종양, 간상종양; 신장종 (예를들어, 중배엽성신장종)) 또는 요관, 신장(renal) 세포 암종, 신장(renal) 골반의 암종, 종추 신경계(CNS)신생물, 원발 CNS 림프종, 척수축 종양, 뇌줄기 신경아교종, 뇌하수체 선종, 중피종(mesothelioma) (예를들어, 악성 흉막 중피종(malignant pleural mesothelioma), 예를들어, 외과적 절제 가능한 악성 흉막 중피종(malignant pleural mesothelioma)) 또는 전술한 암의 하나이상의 조합이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 난소(ovarian) 암, 췌장 암, 비소세포 폐 암, 두경부 암이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 전이성이다. 일부 구현예에서, 상기 비정상적 세포 성장을 국소적으로 반복된다(예를들어, 대상체가 국소적으로 재발성 질환 예를 들어 암을 가진다).

[0050] 본 발명의 진보적인 방법은 치료학적으로 유효한 양의 FAK 억제제를 면역 요법과 병용하여 단일 및 다중 투여하는 것을 고려한다. 예를 들어, FAK 억제제를 면역 요법과 병용하는 병용된 본원에 기재된 바와 같은 병용은 환자의 상태의 성질, 중증도 및 정도에 따라 규칙적인 간격으로 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 예를 들어, FAK 억제제를 면역 요법과 병용하는 병용된 본원에 기재된 바와 같은 병용은 단일 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 예를 들어, FAK 억제제를 면역 요법과 병용하는 병용된 본원에 기재된 바와 같은 병용은 다중 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 예를 들어, FAK 억제제를 면역 요법과 병용하는 병용된 본원에 기재된 바와 같은 병용은 치료학적으로 유효한 양으로 규칙적 간격 (예를 들어, 매 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6일마다 또는 매 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9 주마다 매 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 개월 또는 그 이상마다 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 그 이상의 횟수로)으로 경구 및 주기적으로 투여될 수 있다.

[0051] 일부 구현예에서, 예를들어, FAK 억제제를 면역 요법과 병용하는 병용된 본원에 기재된 바와 같은 병용은 소정의 간격(예를 들어, 매 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6일마다 또는 매 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9 주마다 매 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 개월 또는 그 이상마다 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 그 이상의 횟수로)으로 투여한다.

화합물

[0053] 본원에 기재된 방법은 비정상적인 세포 성장을 갖는 대상체에게 FAK 억제제 및 면역 요법을 투여하는 것을 포함한다. FAK를 억제하는 예시적인 화합물은 다음을 포함하지만 이에 한정되지 않는다 :

FAK 억제제

[0055] FAK 단백질 티로신 키나아제의 강력한 억제제는 포유류, 특히, 인간에서 항 증식제(예를들어, 항암), 항 종양 (예를들어, 고형 종양에 효과적), 항 혈관형성 (예를들어, 혈관의 증식을 중지 또는 예방)과 같은 치료 사용에 적용될 수 있다. 본원에 기재된 화합물, 예를 들어, FAK 억제제는 본원에 기재된 질환 또는 장애 (예를 들어, 비정상적인 세포 성장, 예를 들어, 암 (예를 들어, 본원에 기재된 암))의 예방 및 치료에 유용 할 수 있다. 본원에 기재된 화합물, 예를 들어, FAK 억제제는 비-혈액 악성 종양, 간, 신장, 방광, 유방, 위, 난소, 직장결장,

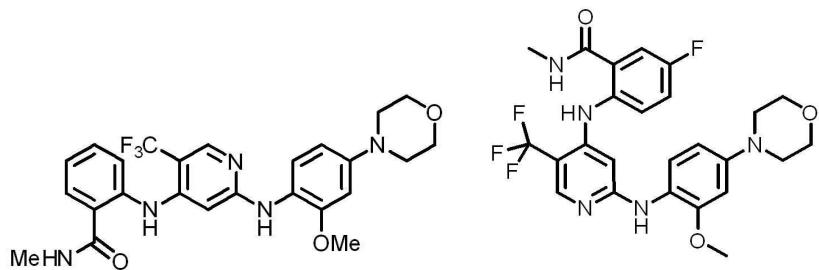
전립선, 췌장, 폐, 외음부, 갑상선, 간 암종, 육종, 교모세포종, 두경부 및 피부의 양성 과다형성(예를들어, 건선), 및 전립선의 양성 과다형성(예를들어, BPH)과 같은 중식성의 조건의 예방 또는 치료 및 중피종과 같은 장애의 예방 또는 치료에 유용할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물, 예를 들어, FAK 억제제는 단백질 티로신 키나아제 2(PYK2)를 억제한다.

[0056] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 조성물에서 5, 10, 11, 12, 12.5, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60% w/w 또는 그 이상의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 조성물에서 약 5% 내지 60%, 5% 내지 50%, 10% 내지 50%, 10% 내지 40% w/w 의 양으로 존재한다.

[0057] 하기 FAK 억제제의 실시예는 하기를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다:

[0058] VS-4718 및 VS-5095 화합물

[0059] 예시적인 FAK 억제제는 VS-4718, VS-5095 및 관련 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함 하나 이에 한정되지 않는다. 화합물 VS-4718, VS-5095 및 관련 화합물은 PCT/US2010/045359 및 US20110046121에 기재되어 있으며, 이들 각각의 내용은 전체가 본 명세서에 포함된다. 화학식 (I-a)의 화합물은 VS-4718로도 지칭된다. 화학식 (I-b)의 화합물은 VS-5095로 지칭된다. 일부 구현예에서, FAK 억제제는 화학식 (I-a) 또는 (I-b)의 화합물이다 :

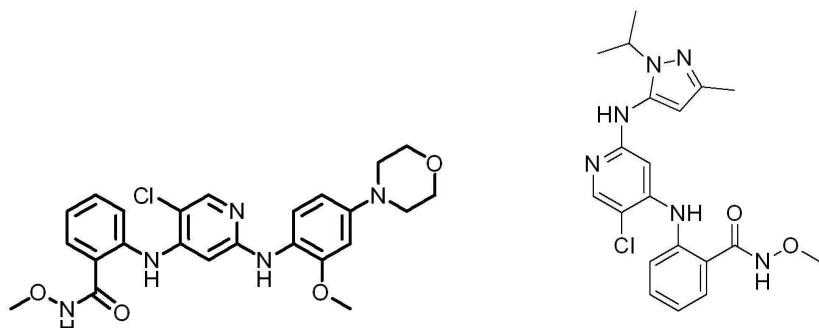


[0060] Formula (I-a)

Formula (I-b)

[0061] GSK2256098

[0062] 예시적인 FAK 억제제는 또한 GSK2256098 및 관련 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 되는 염을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. GSK2256098 및 관련 화합물은 그 내용이 전체가 본원에 인용 된 US20100113475, US20100317663, US20110269774, US20110207743, US20140155410, 및 US20140107131에 기재되어 있으며, 이들 각각의 내용은 전체가 본 명세서에 포함된다. 일부 구현예에서, FAK 억제제는 화학식 (I-c1), (I-c2), (I-c3), (I-c4) 또는 (I-c5)의 화합물이다:

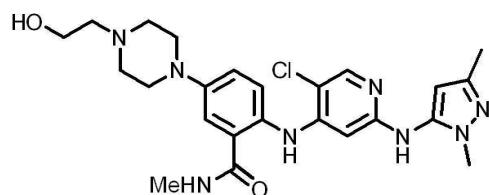


[0063] Formula (I-c1)

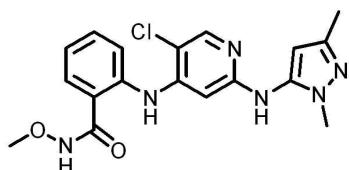
Formula (I-c2)



Formula (I-c3)



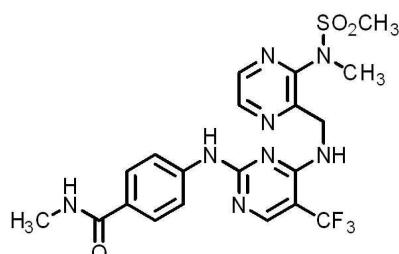
Formula (I-c4)



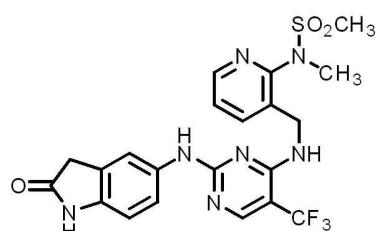
Formula (I-c5)

[0064] VS-6063 및 VS-6062 화합물

또한, 예시적인 FAK 억제제는 VS-6063, VS-6062 및 관련 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(예를 들어, VS-6063 하이드로클로라이드, VS-6062 하이드로클로라이드)을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 또한, VS-6063, VS-6062 및 관련 화합물은 예를 들어, US Pat. No. 7,928,109, EP1578732, PCT/IB2004/202744, PCT/IB2003/005883, PCT/IB2005/001201, 및 PCT/IB2006/0033499에 개시되어 있으며, 이를 각각의 내용은 본원에 참고로 인용된다. 또한, VS-6063은 화학식 (I-d)의 화합물, 데팩티닙(defactinib) 및 PF-04554878로도 알려져 있다. 또한, VS-6062는 화학식 (I-d) 및 PF-00562271로도 알려져 있다. 일부 구현예에서, FAK 억제제는 화학식 (I-d) 또는 (I-e)의 화합물이다:



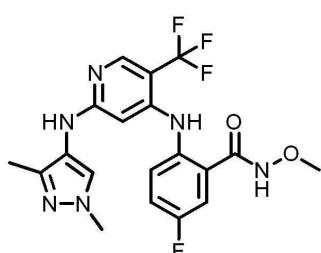
Formula (I-d)



Formula (I-e)

[0066] 기타 FAK 억제제

또한, 예시적인 FAK 억제제는 화학식 (I-f)의 화합물, 화학식 (I-g)의 화합물 및 관련 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 화학식 (I-f)의 화합물 및 관련 화합물은 US Pat. No. 8,569,298에 개시되어 있으며, 그 전체 내용이 본 명세서에 포함된다. 일부 구현예에서, FAK 억제제는 2-[(2-[(1,3-디메틸피라졸-4-일)아미노]-5-(트리플루오로메틸)-4-파리딜]아미노]-5-플루오로-N-메톡시-벤즈아미드, 또는 화학식 (I-f)의 화합물이다:



Formula (I-f)

[0069] 일부 구현예에서, FAK 억제제는 BI 853520이다.

[0070] 면역요법(*Immunotherapy*)

- [0072] 본원에 기재된 방법은 비정상적인 세포 성장을 갖는 대상체에게 FAK 억제제 및 면역요법을 투여하는 것을 포함한다. 예시적인 면역요법은 하기를 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0073] 일부 구현예에서, 면역 치료제는 면역 관문 차단 경로(immune checkpoint blockade pathway)를 억제하는 화합물(예를들어, 리간드, 항체)이다. 암 면역요법은 암을 치료하기 위해 면역계를 사용하는 것을 지칭한다. 암을 치료하는데 사용되는 면역 요법의 세가지 주요그룹에는 세포 기반, 항체 기반 및 사이토카인요법이 포함된다. 모든 그룹은 면역계에 의해 검출될 수 있는 암세포의 표면상에 미묘하게 상이한 구조(예를 들어, 분자 구조, 항원, 단백질, 분자, 탄수화물)의 암세포 디스플레이를 이용한다. 암 면역요법(즉, 항 종양 면역요법(immunotherapy) 또는 항 종양 면역치료(immunotherapeutics))에는 면역 관문 항체(, immune checkpoint antibodies) (예를들어, PD-1 항체, PD-L1 항체, PD-L2 항체, CTLA-4 항체, TIM3 항체, LAG3 항체, TIGIT 항체); 및 암 백신(즉, 항 - 종양 백신)이 포함되나 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0074] 세포-기반 요법(Cell-based therapies)(예를 들어, 암 백신)은 대개 혈액 또는 종양으로부터 암을 앓는 대상체에서 면역 세포를 제거하는 것을 포함한다. 종양에 특이적인 면역세포는 암을 앓는 대상체에서 면역 세포가 암에 대하여 면역 반응을 제공하는 곳에 활성화되어 성장하고 돌아갈 수 있다. 이러한 방식으로 사용될 수 있는 세포 유형은 예를 들어, 내추럴 캠러 세포(natural killer cells), 림포카인 활성화 캠러 세포(lymphokine-activated killer cells), 세포 독성 T 세포(cytotoxic T-cells), 수지상 세포(dendritic cells), CAR-T 요법(즉, 특정 항원을 표적으로 하도록 조작된 T-세포인 키메라 항원 수용체 T-세포), TIL 요법(즉, 종양 살균 림프구의 투여), TCR 유전자 요법, 단백질 백신 및 핵산 백신이다. 예시적인 세포 기반 요법은 프로벤지(Provence)이다. 일부 구현예에서, 세포-기반 요법은 CAR-T 요법이다.
- [0075] 인터루킨-2와 인터페론 알파는 면역계의 행동을 조절하고 조정하는 단백질인 사이토카인의 예이다.
- [0076] 항체 요법(Antibody therapies)은 면역계에 의해 생성되고 세포 표면의 표적 항원에 결합하는 항체 단백질이다. 항체는 전형적으로 면역글로불린 유전자 또는 유전자들 또는 그의 단편에 의해 코딩된다. 정상적인 생리학에서 항체는 병원체와 싸우기 위해 면역계에 의해 사용된다. 각각의 항체는 하나 또는 소수의 단백질에 특이적이며, 암 항원에 결합하는 항체는 예를 들어 암의 치료에 사용된다. 항체는 항원 또는 에피토프(epitope)에 특이적으로 결합할 수 있다(Fundamental Immunology, 3rd Edition, W.e., Paul, ed., Raven Press, N.Y. (1993). 특정 결합은 단백질과 다른 생물학적 물질의 이종 집단의 존재 하에서도 해당 항원 또는 에피토프에서 일어난다. 항체의 특이적 결합은 관련이 없는 항원에 대한 결합보다 실질적으로 더 큰 친화성으로 표적 항원 또는 에피토프에 결합한다는 것을 나타낸다. 친화성의 상대적인 차이는 종종 적어도 25 % 이상, 보다 흔하게는 적어도 50 % 이상, 가장 빈번하게는 적어도 100 %이다. 상대적인 차이는 예를 들면, 2 배 이상, 5 배 이상, 10 배 이상, 25 배 이상, 50 배 이상, 100 배 이상 또는 1000 배 이상일 수 있다.
- [0077] 예시적인 항체의 유형은 인간, 인간화, 키메라, 모노클로날, 폴리클로날, 단일 체인, 항체 결합 단편 및 디아바디(diabodies)를 제한없이 포함한다. 일단, 암 항원에 결합되면 항체는 항체 의존성 세포 매개 세포 독성(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity)을 유도하고 보체 시스템(complement system)을 활성화 시키며 리간드와 상호 작용하는 수용체를 막거나 화학요법 또는 방사선의 유효량을 전달할 수 있으며 이는 모두 세포 사멸을 초래할 수 있다. 암 치료를 위한 예시적인 항체에는 알렘투주맙(Alemtuzumab), 베바시주맙(Bevacizumab), 브레 톡시맙 베도틴(Bretuximab vedotin), 세톡시맙(Cetuximab), 젠투주맙 오조가마이신(Gemtuzumab ozogamicin), 이브리투맙 티옥세탄(Ibrutumomab tiuxetan), 이필리무맙(ipilimumab), 오파투무맙(Ofatumumab), 파니투무맙(Panitumumab), 리툭시맙(Rituximab), 토시투모맙(Tositumomab), 트라스투주맙(Trastuzumab), 니볼루맙(nivolumab), 펜브롤리주맙(pembrolizumab), 아벨루맙(avelumab), 두바루무맙(durvalumab) 및 피딜리주맙(pidilizumab)을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0078] 관문 차단 항체(Checkpoint blocking antibodies)
- [0079] 본원에 기재된 방법은, 일부 구현예에서, 암 면역요법(예를 들어, 면역 치료제)을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하여, 본원에 기재된 질환 또는 장애를 앓고 있는 인간 대상체를 치료하는 것을 포함한다. 일부 구현 예에서, 면역 치료제는 면역 관문 차단 경로를 억제하는 화합물(예를들어, 억제제 또는 항체)이다. 면역 관문 단백질은 정상적인 생리적 조건 하에서 면역계가 예를 들어, 병원성 감염에 반응 할 때 자체 내성(self-tolerance)을 유지하고 (예를 들어, 자가 면역을 방지) 손상으로부터 조직을 보호한다. 면역 관문 단백질은 중요한 면역 저항 메커니즘으로 종양에 의해 조절되지 않을 수 있다.(Pardoll, Nature Rev. Cancer, 2012, 12, 252-264). 보조 자극 수용체(co-stimulatory receptors)의 작용제(Agonists) 또는 억제 신호의 길항제

(antagonists)(예를 들어, 면역 관문 단백질)는 항원 특이적 T 세포 반응의 증폭을 제공한다. 면역 관문을 차단하는 항체는 종양 세포를 직접 표적으로 삼지는 않지만 전형적으로 내인성 항종양 활성을 높이기 위해 림프구 수용체 또는 이들의 리간드를 표적으로 한다.

[0080] 예시적인 관문 차단 항체는 항-CTLA-4, 항-PD-1, 항-LAG3 (즉, 림프구 활성화 유전자 3에 대한 항체), 및 항-TIM3 (즉, T-세포 막 단백질 3에 대한 항체)를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 예시적인 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙(ipilimumab) 및 트레멜리무맙(tremelimumab)를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 예시적인 항-PD-1 리간드는 PD-L1 (즉, B7-H1 및 CD274) 및 PD-L2 (즉, B7-DC 및 CD273)를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 예시적인 항-PD-1 항체는 니볼루맙(nivolumab)(즉, MDX-1106, BMS-936558, 또는 ONO-4538), CT-011, AMP-224, 펨브롤리주맙(pembrolizumab) (상표명 Keytruda), 및 MK-3475를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 예시적인 PD-L1-특이적 항체는 BMS936559 (즉, MDX-1105), MEDI4736 및 MPDL-3280A를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 또한, 예시적인 관문 차단 항체는 IMP321 및 MGA271를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0081] T-조절 세포(예를 들어, CD4+, CD25+, 또는 T-reg)는 또한 자체 및 비 - 자체(non-self)(예를 들어, 외래)항원 사이의 구별을 치안하는데 관여하며, 많은 암에서 면역 반응 억제에 중요한 메커니즘을 나타낼 수 있다. T-reg 세포는 말초 내성 유도(peripheral tolerance induction)(즉, “유도된 T-reg(induced T-reg)”)의 환경하에서 흥선으로부터 출현하거나(즉, “내추럴 T-reg(natural T-reg)”), 성숙 T 세포로부터 분화할 수 있다. 따라서 T-reg 세포의 활성을 최소화하는 전략은 종양에 대한 면역 반응을 촉진시킬 것으로 기대된다. (Sutmuller, van Duivenvoorde et al., 2001).

[0082] 일부 구현예에서, 화합물 (본원에 기술된 화합물, 예를 들어, FAK 억제제) 및 조성물 (예를 들어, FAK 억제제와 같은 본원에 기재된 화합물을 포함하는 조성물)은 본원에 기술 된 질환 또는 장애 (예를 들어, 비정상적인 세포 성장, 예를 들어, 암 (예를 들어, 본원에 기재된 암))을 앓고 있는 대상체(예를 들어, 인간 대상)를 치료하기 위하여 암 면역요법(예를 들어, 관문 차단 항체)으로 사용된다.

[0083] 본 발명의 방법은 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 치료적으로 유효한 양을 단일 및 다중 투여하는 것을 고려한다. 화합물, 예를 들어, 본원에 기재된 화합물은 환자의 상태의 성질, 중증도 및 정도에 따라 규칙적인 간격으로 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 단일 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 다중 투여량으로 투여된다.

보조-자극 항체(*Co-stimulatory antibodies*)

[0085] 본원에 기재된 방법은, 일부 구현예에서, 암 면역요법(예를 들어, 면역 치료제)을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하여, 본원에 기재된 질환 또는 장애를 앓고 있는 인간 대상체를 치료하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 면역 치료제는 보조 자극 억제제 또는 항체이다. 일부 구현예에서, 본원에 기술 된 방법은 항-4-1BB, 항-OX40, 항-GITR, 항-CD27 and 항-CD40, 및 이의 변이체를 고갈 시키거나 활성화시키는 것을 포함한다.

추가 치료제/병용 요법(*Additional Therapeutic Agents / Combination Therapy*)

[0087] 본 발명의 방법은 추가제(additional agent)(예를 들어, 치료제)와 병용하여 투여될 수 있다. 추가제는 항 종양 또는 항암제를 포함할 수 있고, 예를 들어, 항 종양제는 유사분열 억제제(mitotic inhibitors), 알킬화제, 항대사제, 인터칼레이팅(intercalating) 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 주기 억제제, 효소, 토포아이소머라제 (topoisomerase) 억제제, 생물학적 반응 조절제, 항체, 세포독성제, 항 호르몬 및 항안드로겐을 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0088] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 방법 및 조성물(예를 들어, 면역 요법과 병용된 FAK 억제제)은 추가적인 요법(예를 들어, 암 치료)와 함께 투여된다. 일 구현예에서, 하나 이상의 화합물 또는 약학적 조성물의 혼합물은 본원에 기재된 병용, 예를 들어, 면역 요법과 병용된 FAK 억제제를 필요로 하는 대상에게 투여될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 예를 들어, 면역 요법과 병용된 FAK 억제제와 같은 하나 이상의 화합물 또는 조성물(예를 들어, 약학적 조성물)은 예를 들어, 암, 당뇨병, 신경 퇴행성 질환, 심혈관 질환, 혈액 응고, 염증, 홍조, 비만, 노화, 스트레스 등 다양한 질환의 치료 또는 예방을 위해 투여될 수 있다. 다양한 구현예에서, 본원에 기재된 화합물 또는 약학적 조성물을 포함하는 병용 요법은 다음을 지칭할 수 있다. (1) 본원에 기재된 병용과 병용된 하나 이상의 화합물, 예를 들어, 면역 요법과 병용된 FAK 억제제를 포함하는 약학적 조성물; 및 (2) 본원에 기재된 병용과 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 약학적 조성물, 예를 들어, 면역 요법과 병용된 FAK 억제제의 보조 투여. 본원에 기재된 화합물 또는 약학적 조성물은 동일한 조성물로 제형화되지 않았다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 병용(예를 들어, 면역요법과 병용된 FAK 억제제)은 추가적인 치료 (예를 들어, 추가의 암 치

료)와 함께 투여된다. 일부 구현예에서, 추가의 치료(예를 들어, 추가의 암 치료)는 동시에(simultaneously)(예를 들어, 동일한 시점에(at the same time)), 동일하거나 개별적으로 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 순차 투여는 투여 전(예를 들어, 직전, 5, 10, 15, 30, 45, 60 분 미만; 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 48, 72, 96 또는 그이상의 시간; 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 그이상의 일; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 그 이상의 주 전에)에 추가 치료(예를 들어, 화합물 또는 요법)를 투여하는 것을 지칭한다. 제 1 및 제 2 화합물 또는 요법의 투여 순서는 역전될 수 있다.

[0089] 본 발명의 방법은 언급된 장애/질환의 치료를 위한 하나 이상의 추가 요법(예를 들어, 암 치료, 예를 들어, 수술, 추가 약물 또는 치료제)과 병용하여 사용되거나 투여될 수 있다. 추가적인 요법(예를 들어, 암 치료, 예를 들어, 본원에 기재된 약물 또는 치료제)은 동일한 제형 또는 별도의 제형으로 투여될 수 있다. 별도의 제형으로 투여되는 경우, 본 발명의 화합물은 다른 약물(들)과 순차적으로 또는 동시에 투여 될 수 있다.

[0090] 하나 이상의 추가적인 요법(예를 들어, 암 치료, 예를 들어, 수술, 추가 약물 또는 치료제)과 병용 투여 될 수 있는 것 이외에, 목적하는 효과를 달성하기 위하여, 본 발명의 방법은 동시에((병용된 제제) 또는 순차적으로 투여할 수 있다. 이것은 두 화합물의 병용 효과가 개선된 치료 결과를 제공하도록 각 화합물의 치료적 프로파일이 다른 경우에 특히 바람직하다.

[0091] 예시적인 암 치료법은 예를 들어 화학 요법, 항체 요법과 같은 표적 요법, 면역 요법 및 호르몬 요법을 포함한다. 이러한 각 치료법의 예시는 하기에 제공된다.

화학요법(Chemotherapy)

[0093] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 화학 요법과 함께 투여된다. 화학 요법은 암 세포를 파괴할 수 있는 약물로 암을 치료하는 것이다. "화학 요법(Chemotherapy)"은 일반적으로 표적 치료와 달리 일반적으로 빠르게 분열하는 세포에 영향을 미치는 세포 독성 약물을 지칭한다. 화학 요법 약물은 예를 들어 DNA의 복제 또는 새로 형성된 염색체의 분리와 같은 다양한 가능한 방법으로 세포 분열을 방해한다. 화학 요법의 대부분의 형태는 모든 빠르게 분열하는 세포를 표적으로 하고, 암세포에 특이적이지 않지만, 정상 암세포가 일반적으로 할 수 있는 반면, 많은 암세포가 DNA 손상을 복구할 수 없기 때문에 어느 정도의 특이성은 발생할 수 있다.

[0094] 본 발명의 방법은 항종양제, 알킬화제, 항대사제, 항생제, 식물 유래 항종양제, 캄프토테신(camptothecin) 유도체, 키나아제 억제제, 항체, 인터페론, 및/또는 생물학적 반응 조절제와 함께 사용할 수 있다. 이와 관련하여, 하기는 본 발명의 방법과 함께 사용될 수 있는 추가제(additional agents), 예를 들어, 추가 치료제의 예시에 대한 비 제한적 목록이다.

[0095] * 알킬화제는 나이트로젠 머스타드 N-옥사이드(nitrogen mustard N-oxide), 사이클로포스파미드(cyclophosphamide), 아이포스파미드(ifosfamide), 멜파란(melphalan), 부설판(busulfan), 미토브로니톨(mitobronitol), 카보퀴온(carboquone), 티오테파(thiotepa), 라니mustine(ranimustine), 니mustine(nimustine), 테모졸로미드(temozolomide), AMD-473, 알트레타민(altratamine), AP-5280, 아파지퀴온(apaziquone), 브로스탈리신(brostallicin), 벤다mustine(bendamustine), 카mustine(carmustine), 에스트라mustine(estramustine), 포테무스틴(fotemustine), 글루포스파미드(glufosfamide), 아이포스파미드(ifosfamide), KW-2170, 마포스파미드(mafosfamide), 및 미톨락톨(mitolactol)을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다; 백금 배위 알킬화 화합물(platinum-coordinated alkylating compounds)은 아이스플라틴(isplatin), 카보플라틴(carboplatin), 에프타플라틴(epataplatin), 로바플라틴(lobaplatin), 네다플라틴(nedaplatin), 옥사플라틴(oxaliplatin) 또는 사트라플라틴(satraplatin)을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. ;

[0096] * 항대사제는 메토트렉세이트(methotrexate), 6-멀캡토퓨린 리보사이드(6-mercaptopurine riboside), 멀캡토퓨린(mercaptopurine), 5-플루오로아실(5-fluorouracil (5-FU)) 단독 또는 루코보린(leucovorin), 테카퍼(tegafur), UFT, 독시플루리딘(doxifluridine), 카모퍼(carmofur), 사이타라빈(cytarabine), 사이타라빈 옥포페이트(cytarabine ocfosfate), 에노시타빈(enocitabine), S-1, 쟈시타빈(gemcitabine), 플루다라빈(fludarabin), 5-아자시티딘(5-azacitidine), 카페시타빈(capecitabine), 클라드리빈(cladribine), 클로파라빈(clofarabine), 테시타빈(decitabine), 에플로니틴(eflornithine), 에티닐사이티딘(ethynylcytidine), 사이토신 아라비노시드(cytosine arabinoside), 하이드록시우레아(hydroxyurea), TS-1, 멜팔란(melphalan), 멜라라빈(nelarabine), 놀라트렉세드(nolatrexed), 옥포스페이트(ocfosfate), 디소듐 프레메트렉세드(disodium premetrexed), 펜토스타틴(pentostatin), 펠리트렉솔(pelitrexol), 랄티트렉세드(raltitrexed), 트리아핀(triapine), 트리메트렉세이트(trimetrexate), 비다라빈(vidarabine), 빙크리스틴(vincristine), 비노렐빈

(vinorelbine)과 병용; 또는 예를들어, 보다 바람직한 항대사제는 N-(5-[N-(3,4-디하이드로-2-메틸-4-옥소퀴나졸린-6-일메틸)-N-메틸아미노]-2-테노일)-L-글루타믹 애시드 와 같은 유럽특허출원 No. 239362에 개시된 것을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다.;

[0097]

* 항생제는 다음을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다: 아클라루비신(aclarubicin), 아크티노마이신 D(actinomycin D), 암루비신(amrubicin), 안나마이신(annamycin), 블레오마이신(bleomycin), 다우노루비신(daunorubicin), 독소루비신(doxorubicin), 엘사미트루신(elsamitruclin), 에피루비신(epirubicin), 갈라루비신(galarubicin), 이다루비신(idarubicin), 미토마시이신 C(mitomycin C), 네모루비신(nemorubicin), 네오카르지노스타틴(neocarzinostatin), 페플로마이신(peplomycin), 피라루비신(pirarubicin), 레베카마이신(rebeccamycin), 스티말라머(stimalamer), 스트렙토조신(streptozocin), 발루비신(valrubicin) 또는 지노스타틴(zinostatin);

[0098]

* 호르몬 치료제, 예를들어, 엑세메스탄(exemestane (Aromasin)), 루프론(Lupron), 아나스트로졸(anastrozole (Arimidex)), 독세르칼시페롤(doxercalciferol), 패드로졸(fadrozole), 포르메스탄(formestane), 타목시펜 시트레이트(tamoxifen citrate (Nolvadex)) 및 풀베스트란트(fulvestrant)와 같은 항-에스트로겐, 스텔스타(Trelstar), 토레미펜(toremifene), 라록시펜(raloxifene), 라소폭시펜(lasoxifene), 렉트로졸(letrozole (Femara)) 또는 비칼루타미드(bicalutamide)와 같은 항-안드로겐, 플루타미드(flutamide), 미페리스톤(mifepristone), 닐루타미드(nilutamide), 카소덱스(Casodex®(4'-시아노-3-(4-플로오로페닐설포닐)-2-하이드록시-2-메틸-3'-(트리플루오로메틸)프로피오나닐리드) 및 이들의 조합;

[0099]

* 식물 유래 항종양 물질은 예를들어 유사분열 억제제, 예를들어, 빈블라스틴(vinblastine), 도세탁셀(docetaxel (Taxotere)) 및 파클리탁셀(paclitaxel)로부터 선택되는 것들을 포함한다.;

[0100]

* 세포독성 토포아이소미라제 억제제 아클라루비신(aclarubicin), 아모나피드(amonafide), 벨로테칸(belotecan), 캠프토테신(camptothecin), 10-하이드록시캠프토테신(10-hydroxycamptothecin), 9-아미노캠프토테신(9-aminocamptothecin), 디플로모테칸(diflomotecan), 이리노테칸 HCl(irinotecan HCl (Camptosar)), 에도테카린(edotecarin), 에피루비신(epirubicin (Ellence)), 에토포시드(etoposide), 엑사테칸(exatecan), 지마테칸(gimatecan), 루르토테칸(lurtotecan), 미톡산트론(mitoxantrone), 피라루비신(pirarubicin), 픽사트론(pixantrone), 루비테칸(rubitecan), 소부족산(sobuzoxane), SN-38, 타플루포시드(tafluposide), 및 토포테칸(topotecan), 및 이들의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택되는 제제를 하나이상 포함한다;

[0101]

* 면역 억제제(Immunologicals)는 인터페론 및 다양한 다른 면역 강화제를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 인터페론은 인터페론 알파, 엔터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 인터페론 베타, 인터페론 감마-1a 또는 인터페론 감마-n1을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 다른 제제는 필그라스팀(filgrastim), 렌티난(lentinan), 시조필란(sizofilan), 테라시스(TheraCys), 유베니멕스(ubenimex), WF-10, 알데스루킨(aldesleukin), 알렘투주맙(alemtuzumab), BAM-002, 다카르바진(dacarbazine), 다클리주맙(daclizumab), 데니루킨(denileukin), 젠투주맙(gemtuzumab) 오조가미신(ozogamicin), 이브리투모맙(ibritumomab), 이미퀴모드(imiquimod), 레노그라스팀(lenograstim), 렌티난(lentinan), 흑색종 백신 (Corixa), 몰그라모스팀(molgramostim), OncoVAX-CL, 사르그라모스팀(sargramostim), 타소네르민(tasonermin), 테크루킨(tecleukin), 티마라신(thymalasin), 토시투모맙(tositumomab), 비루리진(Virulizin), Z-100, 에프라투주맙(epratuzumab), 미투모맙(mitumomab), 오레고보맙(oregovomab), 펌투모맙(pemtumomab), 및 프로벤지(Provenge)를 포함하나 이에 한정되지 않는다;

[0102]

* 생물학적 반응 조절제는 살아있는 유기체의 방어 기작이나 조직 세포의 생존, 성장 또는 분화와 같은 생물학적 반응을 변형시켜 항 종양 활성을 갖도록 유도하는 제제이다. 상기 제제는 크레스틴(krestin), 렌티난(lentinan), 시조피란(sizofiran), 피시바닐(picibanil), 또는 유베니멕스(ubenimex)를 포함하나 이에 한정되지 않는다.;

[0103]

* 기타 항암제는 아리트레티노인(alitretinoin), 암플리겐(ampigen), 아트라센탄(atrasentan), 벤사로텐(bexarotene), 보르테조맙(bortezomib), 보센탄(Bosentan), 칼시티리올(calcitriol), 텍시설린드(exisulind), 피나스테리드(finasteride), 포테무스틴(fotemustine), 이반드로닉산(ibandronic acid), 밀테포신(miltefosine), 미톡산트론(mitoxantrone), I-아스파라지나제(I-asparaginase), 프로카바진(procarbazine), 다카르바진(dacarbazine), 하이드록시카바마이드(hydroxycarbamide), 페가스파르가제(pegaspargase), 펜토스타틴(pentostatin), 타자로텐(tazarotene), TLK-286, 벨카데(Velcade), 타르세바(Tarceva), 또는 트레티노인(tretinoin)을 포함하나 이에 한정되지 않는다.;

- [0104] * 기타 항 혈관 신생 화합물은 아시트레틴(acitretin), 펜레티니드(fenretinide), 탈리도미드(thalidomide), 콜레드로닌산(zoledronic acid), 안지오스타틴(angiotatin), 아플리딘(aplidine), 시렌그티드(cilengtide), 콤브레타스타틴 A-4 (combretastatin A-4), 엔도스타틴(endostatin), 할로퓨지논(halofuginone), 레비마스탈트(rebimastat), 리모밥(removab), 레블리미드(Revlimid), 스콸라민(squalamine), 유크라인(ukrain) 및 비탁신(Vitaxin)을 포함하나 이에 한정되지 않는다.;
- [0105] * 백금 배위 화합물은 시스플라틴(cisplatin), 카보플라틴(carboplatin), 네다플라틴(nedaplatin), 또는 옥살리플라틴(oxaliplatin)을 포함하나 이에 한정되지 않는다.;
- [0106] * 캠프토테신 유도체(Camptothecin derivatives)는 캠프토테신(camptothecin), 10-하이드록시캠프토테신(10-hydroxycamptothecin), 9-아미노캠프토테신(9-aminocamptothecin), 이리노테칸(irinotecan), SN-38, 에도테카린(edotecarin), 및 토포테칸(topotecan)을 포함하나 이에 한정되지 않는다;
- [0107] * 티로신 키나아제 억제제는 이레사(Iressa) 또는 SU5416 을 포함하나 이에 한정되지 않는다.;
- [0108] * 항체는 헤르셉틴(Herceptin), 에르비톡스(Erbxitux), 아바스틴(Avastin), 또는 리툭시맙(Rituximab)을 포함하나 이에 한정되지 않는다.;
- [0109] * 인터페론은 인터페론 알파, 엔터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 인터페론 베타, 인터페론 감마-1a 또는 인터페론 감마-n1 을 포함하나 이에 한정되지 않는다.;
- [0110] 일부 약물은 단독보다 함께 더 잘 작동하므로 두 가지 이상의 약물을 동시에 또는 순차적으로 투여하는 경우가 많다. 종종, 두 가지 이상의 화학 요법제가 병용 요법으로 사용된다. 화학 요법제 (병용 요법)는 본원에 기술된 방법과 병용하여 사용할 수 있다.
- [0111] 타겟 요법(*Targeted therapy*)
- [0112] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 표적 요법과 함께 투여된다. 표적 요법은 암세포의 탈규제된 단백질에 특이적인 약제의 사용을 구성한다. 저분자 표적 치료제는 일반적으로 암세포 내의 돌연변이, 과발현 또는 기타 중요한 단백질에 대한 효소 도메인의 억제제이다. 저명한 예로는 아시티닙(Axitinib), 보수티닙(Bosutinib), 세디란(Cediranib), 데사티닙(desatinib), 에롤로티닙(erolotinib), 이마티닙(imatinib), 제피티닙(gefitinib), 라파티닙(lapatinib), 레스타우르티닙(Lestaurtinib), 닐로티닙(Nilotinib), 세막산닙(Semaxanib), 소라페닙(Sorafenib), 수니티닙(Sunitinib), 반데타닙(Vandetanib) 등의 티로신 키나아제 억제제와 알보시닙(Alvocidib) 및 셀리시클립(Seliciclib)과 같은 사이클린-억제성 키나아제 억제제(cyclin-dependent kinase inhibitors)가 있다. 모노클로날 항체 치료는 치료제가 암세포 표면의 단백질에 특이적으로 결합하는 항체인 또 다른 전략이다. 예로는 유방암에서 전형적으로 사용되는 항 HER2 / neu 항체 트라스트 주맙(trastuzumab (HERCEPTIN ®)), 다양한 B 세포 약성 종양에서 전형적으로 사용되는 항 -CD20 항체 리툭시맙(rituximab) 및 토시투모맙(Tositumomab)이 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다. 다른 예시적인 항체에는 크룩시맙(Ctuximab), 파니투무맙(Panitumumab), 트라스투주맙(Trastuzumab), 알렘투주맙(Alemtuzumab), 베바시주맙(Bevacizumab), 에드레콜로맙(Edrecolomab), 및 쟈투주맙(Gemtuzumab)이 포함되나 이에 한정되지 않는다. 예시적인 융합 단백질(fusion proteins)은 아필리베르셉트(Aflibercept) 및 데니루킨 디프티톡스(Denileukin diftitox)를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 표적 치료는 또한 세포 표면 수용체 또는 종양을 둘러싼 영향을 받는 세포 외 기질에 결합할 수 있는 "귀환 장치(homing devices)"로서 작은 웹타이드를 포함 할 수 있다. 이러한 웹타이드 (예를 들어, RGDs)에 부착된 방사성 핵종은 핵종이 세포 부근에서 붕괴되면 결국 암세포를 죽인다. 그러한 치료법의 예로 BEXXAR ®가 있다. 일부 구현예에서, 표적 치료는 본 발명의 방법과 병용하여 사용될 수 있다.
- [0113] 항염증제(*anti-Inflammatory Agents*)
- [0114] 본 발명의 방법은 항염증제와 함께 투여될 수 있다. 항염증제에는 비스테로이드 계 항염증제 (예를 들어, 살리실레이트(Salicylates (Aspirin (acetylsalicylic acid), Diflunisal, Salsalate))), 프로피온산 유도체 (Ibuprofen, Naproxen, Fenoprofen, Ketoprofen, Flurbiprofen, Oxaprozin, Loxoprofen), 아세트산 유도체 (Indometacin, Sulindac, Etodolac, Ketonolac, Diclofenac, Nabumetone), 에놀릭산(Oxicam) 유도체 (Piroxicam, Meloxicam, Tenoxicam, Droxicam, Lornoxicam, Isoxicam), 페나민산 유도체 (Fenamates)(Mefenamic acid, Meclofenamic acid, Flufenamic acid, Tolfenamic acid), 선택적 COX-2 저해제(Coxibs) (Celecoxib), 설폰아닐리드(Sulphonanilides (Nimesulide)), 스테로이드 (예를 들어, Hydrocortisone (Cortisol), Cortisone acetate, Prednisone, Prednisolone, Methylprednisolone, Dexamethasone,

Betamethasone, Triamcinolone, Beclometasone, Fludrocortisone acetate, Deoxycorticosterone acetate, Aldosterone)를 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0115] 진통제(*Analgesic Agents*)

본 발명의 방법은 진통제로 투여 될 수 있다. 진통제에는 아편제(opiates) (예를 들어, morphine, codeine, oxycodone, hydrocodone, dihydromorphine, pethidine, buprenorphine, tramadol, venlafaxine), 파라세토말 (paracetomol) 및 비스테로이드성 항염증제(예를 들어, Salicylates (Aspirin (acetylsalicylic acid), Diflunisal, Salsalate), 프로파온산 유도체(Ibuprofen, Naproxen, Fenoprofen, Ketoprofen, Flurbiprofen, Oxaprozin, Loxoprofen), 아세트산 유도체 (Indomethacin, Sulindac, Etodolac, Ketonolac, Diclofenac, Nabumetone), 에놀릭산(Oxicam) 유도체(Piroxicam, Meloxicam, Tenoxicam, Droxicam, Lornoxicam, Isoxicam), 페나민산 유도체(Fenamates)(Mefenamic acid, Meclofenamic acid, Flufenamic acid, Tolafenamic acid), 선택적 COX-2 저해제 (Coxibs) (Celecoxib), 셀폰아닐리드(Sulphonanilides (Nimesulide))를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0117] 항구토제(*Antiemetic agents*)

본 발명의 방법은 항구토제와 함께 투여될 수 있다. 항구토제는 5-HT3 수용체 길항제(Dolasetron (Anzemet), Granisetron (Kytril, Sancuso), Ondansetron (Zofran), Tropisetron (Navoban), Palonosetron (Aloxi), Mirtazapine (Remeron)), 도파민 길항제 (Domperidone, Olanzapine, Droperidol, Haloperidol, Chlorpromazine, Promethazine, Prochlorperazine, Metoclopramide (Reglan), Alizapride, Prochlorperazine (Compazine, stemazine, Buccastem, stemetil, Phenotil)), NK1 수용체 길항제(Aprepitant (Emend), 항히스타민 (Cyclizine, Diphenhydramine (Benadryl), Dimenhydrinate (Gravol, Dramamine), Meclozine (Bonine, antivert), Promethazine (Pentazine, Phenergan, Promacot), Hydroxyzine), benzodiazepines (Lorazepam, Midazolam), 항콜린제(anticholinergics) (hyoscine), 스테로이드 (Dexamethasone)를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0119] 방사선 요법(*radiation therapy*)

본 발명의 방법은 예를 들어 암, 예를 들어, 암 줄기세포와 관련된 암과 같은 증식성 질환의 치료를 위한 지시된 에너지 또는 입자 또는 방사성 동위 원소 치료, 예를 들어, 방사선 요법, 예를 들어, 방사선 종양학과 병용하여 사용될 수 있다. 본 발명의 방법은 지시된 에너지 또는 입자, 또는 방사성 동위 원소 치료와 동시에 대상에게 동시에 또는 순차적으로 투여 될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 방법은 지시된 에너지 또는 입자, 또는 방사성 동위 원소 치료, 또는 이들의 조합의 전, 도중 또는 후에 투여할 수 있다. 지시된 에너지 또는 입자 요법은 전신 방사선, 국소 방사선 조사 또는 점 방사선 조사를 포함할 수 있다. 지시된 에너지 또는 입자는 가속기, 싱크로트론(synchrotron), 핵 반응, 진공관, 레이저 또는 방사성 동위 원소로부터 유래할 수 있다. 상기 요법은 외부 광선 방사선 요법, 텔레테라피(teletherapy), 근접 치료(brachytherapy), 밀봉원 방사선 요법(sealed source radiation therapy), 시스템ic 방사성 동위 원소 요법(systemic radioisotope therapy) 또는 비밀봉 원 방사선 요법(unsealed source radiotherapy)을 포함할 수 있다. 요법은 방사성 동위 원소, 예를 들어 방사성 요오드, 코발트, 세슘, 포타슘, 브로민, 플루오린, 탄소의 섭취 또는 근접성 배치를 포함 할 수 있다. 외부 광선 조사는 방향성 알파 입자, 전자(예를 들어, 베타 입자), 양성자, 중성자, 양전자 또는 광자 (예를 들어, 전파, 밀리미터 파, 마이크로파, 적외선, 가시 광선, 자외선, X 선 또는 감마선 광자)를 포함할 수 있다. 방사선은 치료가 필요한 환자의 어느 부분으로도 지시될 수 있다.

[0121] 수술(*Surgery*)

본 발명의 방법은 증식성 질환, 예를 들어, 암, 예를 들어, 암 줄기 세포와 관련된 암의 치료를 위한 수술, 예를 들어 외과 탐사(surgical exploration), 시술(intervention), 생검(biopsy)과 조합하여 사용될 수 있다. 본 발명의 방법은 수술과 동시에 또는 순차적으로 대상에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 방법은 전(수술 전), 수술 도중, 또는 후 (수술 후) 또는 이들의 조합으로 투여 될 수 있다. 수술은 추가 분석을 위해 하나 이상의 세포를 채취하는 생검 일 수 있다. 생검은 예를 들어 메스, 바늘, 카테터, 내시경, 주걱(spatula) 또는 가위로 수행 할 수 있다. 생검은 절제 생검, 절개 생검, 핵심 생검, 또는 바늘 생검, 예를 들어 바늘 흡인 생검 일 수 있다. 수술은 암이 의심되는 것으로 의심되거나 의심되는 국소화 된 조직의 제거를 포함 할 수 있다. 예를 들어, 이 과정은 암 병변, 덩어리, 용종 또는 점(mole)의 제거를 포함 할 수 있다. 이 과정에는 유방, 뼈, 피부, 지방 또는 근육과 같은 많은 양의 조직을 제거해야 할 수 있다. 이 과정은 폐, 인후, 혀, 방광, 자궁 경

부, 난소, 고환, 림프절, 간, 췌장, 뇌, 눈, 신장, 쓸개, 위, 결장, 직장 또는 소장 등 장기의 전부 또는 일부의 제거를 포함 할 수 있다. 일부 구현예에서, 암은 유방암, 예를 들어, 삼중 음성 유방암이며, 수술은 유방 절제술(mastectomy) 또는 부분 유방 절제술(lumpectomy)이다.

[0123] 1선 치료(*First-line therapy*)

본 발명은 1선 요법(예를 들어, 암에 대한 일차 치료)가 실패한(예를 들어, 재발, 무감각, 이득을 얻지 못하거나 거의 얻지 못함) 암 환자를 치료하는 방법을 기술한다. 본 발명은 또한 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법을 기술하며, 본 발명의 방법은 추가의 약물과 함께 투여된다. 일부 구현예에서, 추가의 약제는 암에 대한 1 선 요법이다.

[0125] 1 선 요법은 전형적으로 질병(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 암)에 대해 주어진 최초의 치료법이다. 그것은 종종 화학 요법과 방사선에 뒤이어 수술과 같은 표준 치료 세트의 일부이다. 자체적으로 사용될 때, 1선 요법은 일반적으로 최선의 치료로 받아 들여진다. 그것이 질병을 치료하지 않거나 심각한 부작용을 일으키는 경우, 다른 치료가 추가되거나 사용될 수 있다. 1선 요법은 유도 요법, 1 차 요법 (primary therapy) 및 1 차 치료 (primary treatment)라고도 한다.

[0126] 예를 들어, 1선 요법, 예를 들어 호지킨 림프종을 위한 1선 요법은 하기를 포함할 수 있다: 아드세트리스 (Adcetris (Brentuximab Vedotin)), 아드리아마이신 (Adriamycin PFS (Doxorubicin Hydrochloride)), 아드리아마이신 RDF (Adriamycin RDF (Doxorubicin Hydrochloride)), 암보클로린 (Ambochlorin (Chlorambucil)), 암보클로린 (Amboclorin (Chlorambucil)), 블레녹산 (Blenoxane (Bleomycin)), 블레오마이신 (Bleomycin), 브렌툭시맙 베도틴 (Brentuximab Vedotin), 클로람부실 (Chlorambucil), 클라펜 (Clafen (Cyclophosphamide)), 사이클로포스파미드 (Cyclophosphamide), 사이톡산 (Cytoxan (Cyclophosphamide)), 다카르바진 (Dacarbazine), 독소루비신 하이드로클로라이드 (Doxorubicin Hydrochloride), DTIC-Dome (Dacarbazine), 루케란 (Leukeran (Chlorambucil)), 린폴리진 (Linfolizin (Chlorambucil)), 로무스틴 (Lomustine), 마툴란 (Matulane (Procarbazine Hydrochloride)), 네오사르 (Neosar (Cyclophosphamide)), 프로카르바진 하이드로클로라이드 (Procarbazine Hydrochloride), 벨반 (Velban (Vinblastine Sulfate)), 벨사르 (Velsar (Vinblastine Sulfate)), 빈블라스틴 설페이트 (Vinblastine Sulfate), 빙카사르 PFS (Vincasar PFS (Vincristine Sulfate)), alc 빙크리스틴 설페이트 (Vincristine Sulfate).

[0127] 일부 구현예에서, 예를 들어, 호지킨 림프종에 대한 1 선 요법은 치료제, 예를 들어 본원에 개시된 치료제의 병용의 투여를 포함한다. 예를 들어, 병용은 독소루비신 하이드로클로라이드 (Adriamycin), 블레오마이신, 빈블라스틴 설페이트 및 다카르바진 (즉, ABVD)을 포함 할 수 있다. 또 다른 예로서, 병용은 독소루비신 하이드로클로라이드 (Adriamycin), 블레오마이신, 빈블라스틴 설페이트 및 에토포시드 (즉, ABVE)를 포함 할 수 있다. 일부 구현예에서, 병용은 독소루비신 하이드로클로라이드 (Adriamycin), 블레오마이신, 빈블라스틴 설페이트 및 에토포시드, 프레드니손 및 사이클로 포스파마이드 (즉, ABVE-PC)를 포함한다. 일부 구현예에서, 병용은 빙크리스틴 설페이트, 독소루비신 하이드로클로라이드 (Adriamycin), 메토트렉세이트 및 프레드니손 (즉, VAMP)를 포함한다.

[0128] 여러 유형의 암에 대한 승인 된 치료제 및 병용은 미국 국립 암 연구소 (National Institutes of Health Cancer) 웹 사이트 <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/drug-page-index>에서 찾을 수 있다.

[0129] 2선 요법 (*Second-line therapy*)

[0130] 본 발명은 2선 치료(예를 들어, 암에 대한 2선 요법)가 실패한(예를 들어, 재발, 무감각, 이득을 얻지 못하거나 거의 얻지 못함) 암 환자를 치료하는 방법을 기술한다. 본 발명은 또한 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법을 기술하며, 본 발명의 방법은 추가의 약물과 함께 투여된다. 일부 구현예에서, 추가의 약제는 암에 대한 1 또는 2선 요법이다. 2 선 요법은 일반적으로 초기 치료 (예를 들어, 1 선 요법)가 원하는 결과를 얻지 못하는 경우, 예를 들어 작동을 하지 않거나, 효과가 없거나, 작동을 멈출 때 주어지는 치료를 지정한다. 2 선 요법은 일반적으로 환자가 반응을 보이지 않거나 초기 치료 (예를 들어, 1선 요법)에 대한 저항성을 보이지 않을 때 고려되거나 주어집니다. 예를 들어, 2 선 요법은 전형적으로 재발성 또는 불응성 질환이 있는 환자에게 고려되거나 주어진다.

[0131] 투여 및 투여량 (*Administration and dosage*)

[0132] 본 발명의 방법은 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 본원에 기재된 화합물을 포함하는 조성물)의 투여를 포함한다. 본원에 기재된 화합물은 경구 투여, 비경구 투여, 국소 투여, 직장 투여 또는 이식된 저장조를 통해, 바람직하게는 경구 투여 또는 주사 투여에 의해 투여 될 수 있다. 일부 경우, 화합물은 본원에 기재된 화합물을

포함하는 조성물로서 투여된다. 일부 구현예에서, 조성물(예를들어, 약학적 조성물)의 pH는 약학 적으로 허용되는 산, 염기 또는 완충액으로 조정되어 조성물의 안정성 또는 효능을 향상시킬 수 있다.

[0133] 일부 구현예에서, 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 예를 들어, FAK 억제제 (예를 들어, 본원에 기재된 FAK 억제제)를 포함하는 조성물을 경구로 투여한다.

[0134] 일부 구현예에서, 대상체는 면역 요법 (본원에 기재된 면역 요법)을 포함하는 조성물을 비경구(예를들어, 정맥 투여)로 투여한다.

경구 투여(*Oral administration*)

[0136] 본원에 기술된 방법은 FAK 억제제 및 면역 치료제를 포함하는 조성물을 포함하는 조성물(예를 들어, 약학 조성물)을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체는 FAK 억제제를 경구로 포함하는 조성물로 투여된다. 일부 구현예에서, 조성물 (예를 들어, 약학적 조성물)은 제한되는 것은 아니지만 리퀴드겔(Liqui-Gel) 정제 또는 캡슐, 시럽, 에멀젼 및 수성 혼탁액을 비롯한 임의의 경구적으로 허용 가능한 투여 형태로 경구 투여 될 수 있다. Liqui-Gel은 적절한 농도를 얻기 위해 필요에 따라 젤라틴, 가소제 및 / 또는 불투명화제를 포함할 수 있으며, 예를 들어 셀락과 같이 사용이 승인된 장용 코팅제로 코팅 될 수 있다. 추가의 증점제, 예를 들어 크산텐검, 전분, 예를 들어, 옥수수 전분 또는 글루텐은 경구 투여량으로 사용될 때 조성물 (예를들어, 약학적 조성물)의 원하는 농도를 얻기 위해 첨가 될 수 있다. 원하는 경우, 특정 감미료 및 / 또는 향료 및 / 또는 착색제를 첨가 할 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 FAK 억제제를 경구로 포함하는 조성물로 투여된다.

[0137] 일부 구현예에서, 대상은 정제, 캡슐, 환제, 분말, 서방형 제제, 용액 및 혼탁액과 같은 경구 투여에 적합한 형태로 조성물 (예를들어, 약학적 조성물)을 투여한다. 조성물 (예를 들어, 약학적 조성물)은 정확한 투여량의 단일 투여에 적합한 단위 투여 형태 일 수 있다. 약학적 조성물은 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, FAK 억제제 (예를들어, VS-6063 또는 약학 적으로 허용되는 그의 염)), 약학적으로 허용 가능한 담체 및 임의로 추가로 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제, 예를 들어, 안정제, 희석제, 결합제 및 윤활제와 같은 제약상 허용되는 담체를 포함 할 수 있다. 또한, 정제는 다른 약제 또는 약제, 담체 및 / 또는 보조제를 포함 할 수 있다. 예시적인 약학 조성물은 압축된 정제 (예를 들어, 직접 압축된 정제) FAK 억제제 (예를들어, VS-6063 또는 이의 약학 적으로 허용되는 염)를 포함한다.

[0138] 활성 성분 또는 치료 성분(예를들어, 본원에 기재된 화합물 (예를들어, FAK 억제제 (예를들어, VS-6063 또는 이의 약학 적으로 허용되는 염))을 포함하는 정제도 제공된다. 활성 성분 또는 치료 성분 이외에, 정제는 담체와 같은 다수의 비활성 물질을 함유 할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 담체는 석유, 동물, 식물성 또는 합성 원산지의 것, 예컨대 땅콩 기름, 참기름 등과 같은 물 및 오일과 같은 무균 액체 일 수 있다. 염수 용액 및 수성 포도당 따라서, 본 발명에 따른 사용을위 한 경구 투여형은 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제제화 될 수 있으며, 활성 성분의 가공을 용이하게하는 제제 약제로 사용하십시오. 할 수 있다.

[0139] 부형제는 압축되는 물질에 양호한 분말 유동 및 압축 특성을 부여 할 수 있다. 부형제의 예는 예를 들어 다음에 개시되어 있다: *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (5th edition), Raymond C Rowe, Paul J. Sheskey, 및 Sian C. Owen에 의해 편집; 출판사 : Pharmaceutical Press.

[0140] 경구 투여를 위해, 활성 성분, 예를 들어 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, FAK 억제제 (예를들어, VS-6063 또는 이의 약학 적으로 허용되는 염))은 활성 성분을 잘 알려진 약학적으로 허용되는 담체 이러한 담체는 본 발명의 활성 성분이 정제, 환제, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 분말 또는 과립, 물 또는 비 수성 매질 중의 혼탁액 또는 용액 등으로 제형화 될 수 있게하며, 경구용 약학적 제제는 고형 부형제를 사용하여 임의로 분쇄하고 수득된 혼합물을 분쇄하고 원하는 경우 적절한 보조제를 첨가한 후 과립 혼합물을 처리하여 예를 들어 정제를 수득할 수 있다. 적합한 부형제 예를 들어 희석제, 결합제 또는 붕해제가 바람직 할 수 있다.

[0141] 투여량은 사용된 투여 형태 및 투여 경로에 따라 달라질 수 있다. 정확한 제형, 투여 경로 및 투여량은 환자의 상태를 고려하여 개개인의 의사에 의해 선택 될 수 있다(예를 들어, Fingl, et al., 1975, "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 참조). 상기 열거 된 것보다 낮거나 높은 용량이 필요할 수 있습니다. 임의의 특정 대상에 대한 특정 투여량 및 치료 요법은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별, 식이, 투여 시간, 배설 속도, 약물 조합 질병, 상태 또는 증상의 중증도 및 진행 정도, 질병, 상태 또는 증상에 대한 환자의 성향, 치료 의사의 판단에 따라 달라질 수 있다. 치료 과정은 본원에 기재된 화합물(예를 들어, FAK 억제제, 면역 요법)의 하나 이상의 개별적인 투여를 포함 할 수 있다. 치료 과정은

본원에 기재된 화합물 (예를 들어, FAK 억제제, 면역 요법)의 1 회 이상의 사이클을 포함 할 수 있다.

[0142] 일부 구현예에서, 약물의 투여 주기의 문맥에서, 본원에서 사용되는 주기는 약물이 환자에게 투여되는 시간을 나타낸다. 예를 들어, 약물이 21 일주기 동안 투여되는 경우, 주기적 투여, 예를 들어 매일 또는 1 일 2회를 21 일 동안 투여한다. 약물은 1 회 이상 투여 될 수 있다. 휴지 기간은 주기 사이에 삽입 될 수 있다. 휴식주기는 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 시간, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 일 또는 1,2,3,4 또는 더 많은 주의 기간일 수 있다.

[0143] 경구 투여 형태는 원한다면 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 투여 형을 함유 할 수 있는 FDA 승인 키트와 같은 팩 또는 디스펜서 장치에 제공 될 수 있다. 팩은 예를 들어 블리스터 팩과 같은 금속 또는 플라스틱 호일을 포함 할 수 있다. 상술한 형태의 팩 또는 디스펜서는 또한 의약품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관이 정한 양식으로 컨테이너와 관련된 식품 의약청의 구성 또는 인간 또는 수의학 관청의 승인을 반영한 고지를 수반 할 수 있고, 팩 또는 디스펜서 장치에는 관리 지침이 첨부 될 수 있다. 예를 들어, 이러한 주의 사항은 미국 식품의약국 (FDA)의 승인을 받은 처방약이나 승인된 제품 삽입물의 라벨일 수 있다.

비경구 제제(*PARENTERAL FORMULATIONS*)

[0145] 본원에 기술된 방법은 FAK 억제제 및 면역 치료제를 포함하는 조성물을 포함하는 조성물 (예를 들어, 약학적 조성물)을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 면역 치료제는 비경 구로(예를 들어, 정맥내로) 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 면역 요법은 비경구 투여에 적합한 약학적 부형제와 함께 제제화된다. 비경 구 투여의 예시적인 형태는 정맥 내, 동맥 내, 피하, 근육 내, 혈관 내, 복강 내 또는 주입을 포함한다.

[0146] 면역 요법 (예를 들어, 본원에 기재된 면역 요법)이 주사에 의한 투여를 위해 혼입 될 수 있는 형태는 수성 또는 유성 혼탁액 또는 참기름, 옥수수 기름, 면실유 또는 땅콩 기름 뿐만 아니라 엘릭서, 만니톨, 포도당 또는 멸균 수용액 및 유사한 약학적 운반체를 포함한다.

[0147] 식염수 중 수용액을 주사에도 사용할 수 있다. 예시적인 부형제는 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 사이클로 텍스트린 유도체 및 식물성 오일을 포함한다.

[0148] 멸균 주사용 용액은 면역 요법(예를 들어, 본원에 기술 된 면역 요법)를 하나 이상의 부형제와 함께 적절한 용매 중에 필요한 양으로 혼입시킨 후 여과 멸균함으로써 제조할 수 있다. 분산액은 살균된 할로푸지논(halofuginone) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 무균 운반체에 혼입시킴으로써 제조 될 수 있다. 주사 가능한 제형은 예를 들어 세균 보유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 전에 무균수 또는 다른 무균 주사 가능한 매체에 용해되거나 분산될 수 있는 무균 고체 조성물의 형태로 살균제를 혼입시킴으로써 멸균 될 수 있다. 주사용 조성물은 본원에 기재된 화합물을 약 0.1 내지 약 5 % w / w로 함유할 수 있다.

[0149] 이 개시는 화합물의 용도, 예를 들어, 화합물의 병용, 또는 화합물의 제조 또는 투여의 특정 순서에 제한되지 않는다. 본원에 기재된 화합물, 예를 들어, 화합물의 병용은 다른 기술을 사용하여 적합하게 제조 및 / 또는 다양한 방식으로 투여 될 수 있다. 또한, 본 명세서에서 사용된 어구 및 용어는 설명의 목적을 위한 것이며 제한적인 것으로 간주되어서는 안된다.

정의(*DEFINITIONS*)

[0151] 본원에 사용된 바와 같이, "하나의(a)" 및 "하나의(an)"이란 용어는 상기 물품의 문법적 목적물 중 하나 또는 하나 이상(예를 들어, 적어도 하나)을 지칭한다.

[0152] "약(About)" 및 "거의(approximately)"는 일반적으로 측정의 성질 또는 정밀도를 고려하여 측정된 양에 대한 허용 오차를 의미한다. 전형적인 오류의 정도는 20 퍼센트 (%) 이내, 일반적으로 10 % 이내, 보다 일반적으로 주어진 값 또는 값 범위의 5 % 이내이다.

[0153] 본원에 사용된 바와 같이, 본원에 기재된 질환 또는 장애 (예를 들어, 비정상적인 세포 성장, 예를 들어, 암(예를 들어, 본원에 기술 된 암))를 치료하기 위한 효과적인 화합물의 양, "유효량(effective amount)" 또는 "효과적인 경과(effective course)"는 대상체를 단일 또는 다중 투여 투여시, 대상체를 치료할 시, 또는 본원에 기재된 질환 또는 장애(예를 들어, 비정상적인 세포 성장, 예를 들어, 암(예를 들어, 본원에 기술 된 암))를 갖는 대상체를 치료, 경감, 완화 또는 개선 시키거나, 예상했던 것 이상으로 감소 되는(예를 들어, 위약 치료) 데 유효한 화합물의 양을 지칭한다.

- [0154] 본원에서 사용된 "약학적으로 허용가능한(pharmaceutically acceptable),"이란 용어는 본원에 기재된 화합물과 함께 대상체에게 투여될 수 있고, 그의 약리학 적 활성을 파괴시키지 않고, 치료적 양의 화합물을 전달하기에 충분한 투여량으로 약학적으로 허용되는 비 독성 화합물 또는 담체(예, 부형제)와 함께 투여될 수 있다.
- [0155] 본원에서 사용된 "약학적으로 허용되는 염(pharmaceutically acceptable salts),"이란 용어는 화합물이 존재하는 산 또는 염기 부분을 그의 염 형태로 전환시킴으로써 개질된, 본원에 기재된 화합물의 유도체를 의미한다. 약학적으로 허용되는 염의 예는 아민과 같은 염기성 잔기의 무기 또는 유기 산 염; 카르복실산과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기 염; 등이 포함되나, 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 약학적으로 허용되는 염은 예를 들어, 비 독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 본원에 기재된 화합물의 통상적인 비 독성 염을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 약학적으로 허용되는 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 잔기를 함유하는 본원에 기재된 화합물로부터 합성 될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 상기 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 물 또는 유기 용매 중 또는 둘의 혼합물 중에서 화학량적인 양(stoichiometric amount)의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조 될 수 있다; 일반적으로, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판을 또는 아세토니트릴과 같은 비 수성 매질이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 및 Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)에 기술되어 있으며, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참고로 인용되어 있다.
- [0156] 본원에 사용된 용어 "경구 투여 형(oral dosage form),"은 예를들어, 치료제, 예를들어, 본원에 개시된 화합물을 대상체에 제제를 투여하는데 사용되는 조성물 또는 매개체를 지칭한다. 전형적으로, 경구 투여 형은 구강을 통해 투여되지만, "경구 투여 형"은 대상체에게 투여되고 위장관 예를들어, 입, 식도, 위, 소장, 대장 및 결장의 막, 예를 들어, 점막 막을 통해 흡수되는 임의의 물질을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "경구 투여 형"은 공급 튜브를 통해 위 내로 투여되는 용액을 포함한다.
- [0157] 본원에서 사용된 "치료하다(treat)" 또는 "치료(treatment)"라는 용어는 본원에 기재된 질환 또는 장애(예를들어, 비정상적 세포 성장, 예를들어, 암(예를들어, 본원에 개시된 암))의 영향을 치료(cure), 치유(heal), 완화(alleviate), 경감(relieve), 변화(alter), 해결(remedy), 개선(ameliorate), 개선(improve)을 목적으로 대상체, 예를 들어, 본원에 기재된 질환 또는 장애(예를들어, 비정상적 세포 성장, 예를들어, 암(예를들어, 본원에 개시된 암))를 가지는, 본원에 기재된 질환 또는 장애(예를들어, 비정상적 세포 성장, 예를들어, 암(예를들어, 본원에 개시된 암))을 앓고 있는, 본원에 기재된 질환 또는 장애(예를들어, 비정상적 세포 성장, 예를들어, 암(예를들어, 본원에 개시된 암))의 증상을 가지는 또는 본원에 기재된 질환 또는 장애(예를들어, 비정상적 세포 성장, 예를들어, 암(예를들어, 본원에 개시된 암))에 대한 소인을 가지는 대상체에 단독 또는 추가제와 병용하는 화합물의 적용 또는 투여를 지칭한다.
- [0158] 본원에 사용된, "병용 투여된(administered in combination)", "보조-투여(co-administration) ", "보조 투여하는(co-administering)"은 2 종 이상의 제제가 동시에 또는 간격 내에 대상체에게 투여되며, 대상체에 대한 각 약제의 효과가 겹쳐 지도록하는 것을 의미한다. 바람직하게는, 제제의 투여는 병용 효과가 달성되도록 함께 충분히 근접한 간격으로 배치된다. 간격은 분, 시간, 일 또는 주 간격 일 수 있다. 일반적으로, 상기 제제는 대상체에서 동시에 생물학적으로 이용 가능하고, 예를 들어 검출 가능하다. 제 1, 제 2 및 제 3 제제는 임의의 순서로 투여 될 수 있고, 또는 두 개 이상의 제제를 포함하는 하나 이상의 제제로서 투여 될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 제제 중 하나, 예를 들어 제 1 약제의 1 회 이상 투여는 다른 약제, 예를들어, 제 2 약제 또는 제 3 약제의 분, 1, 2, 3 또는 4 시간 이내 또는 심지어 1 내지 2 일 이내에 수행된다. 일부 경우에, 병용은 시너지 효과 결과, 즉 첨가제 결과보다 크며, 예를 들어 첨가제보다 적어도 20, 50, 70 또는 100 % 더 크다.
- [0159] 본원에서 언급된 치료 과정은 치료제의 하나 이상의 개별적인 투여를 포함한다. 치료 과정은 치료제의 하나 이상의 주기를 포함 할 수 있다.
- [0160]
- [0161] 약물의 투여주기의 문맥에서, 본원에서 사용되는 주기는 약물이 환자에게 투여되는 기간을 지칭한다. 예를 들어, 약물이 21 일주기 동안 투여되는 경우, 주기적 투여, 예를 들어 매일 또는 1 일 2회를 21 일 동안 투여한다. 약물은 한 주기 이상 투여 될 수 있다. 일부 구현예에서, 제 1 및 제 2 또는 후속 주기는 지속 기간 및 주기적 투여 중 하나 또는 둘 모두에 있어서 동일하다. 구현예에서, 제 1 및 제 2 또는 후속 주기는 지속 기간 및 주기적 투여 중 하나 또는 둘 모두로 상이하다. 휴지 기간은 주기 사이에 삽입 될 수 있다. 휴식주기는 1, 2,

4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 시간, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 일 또는 1,2,3,4 또는 더 많은 주의 기간일 수 있다.

[0162] 다수의 범위, 예를 들어 1 일당 투여되는 약물의 양에 대한 범위가 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 범위는 양 종단점을 포함한다. 다른 구현예에서, 범위는 하나 또는 양쪽 종단점을 배제한다. 예를 들어, 범위는 하위 끝점을 제외 할 수 있다. 따라서, 이러한 구현예에서, 낮은 종단점을 제외한 250 내지 400 mg / day 의 범위는 400 mg / day 이하, 250 초과의 양을 포함 할 것이다.

[0163] 본원에 사용된, "대상체(subject)"란 용어는 인간 및 비인간 동물을 포함하는 것으로 의도된다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다. 예시적인 인간 대상체는 본원에 기술된 질환 또는 장애(예를 들어, 비정상적인 세포 성장, 예를 들어, 암 (예를 들어, 본원에 기술 된 암))를 가지거나 본원에 기재된 질환 또는 장애 (예를 들어, 비정상적 세포 성장, 예를 들어 암 (예를 들어, 본원에 기재된 암))을 앓고 있다. 본 발명의 "비인간 동물"이란 용어는 모든 포유류, 예를 들어 비 포유 동물(예를 들어, 닭, 양서류, 파충류) 및 비인간 영장류, 길들여진 및 / 또는 농업적으로 유용한 동물, 예를 들어 양, 개, 고양이, 소, 돼지 등과 같은 포유 동물을 포함한다.

[0164] 실시예

[0165] 본 원은 청구 범위를 제한하지 않는 다음의 실시예에서 추가로 기술된다.

[0166] 실시예 1. FAK/PYK2 억제는 면역 관문 억제의 효능을 향상시킨다

[0167] 저분자 FAK/PYK2 억제제 VS-6063은 단핵세포 유래 대식세포를 억제하고 *in vitro*에서 대식세포로부터 IL-6 및 IL-8 생산을 감소시키며 이종이식 모델에서 종양 관련 대식세포를 감소시키는 것으로 나타났다. 또한, CD8+ 세포독성 T 세포의 증식을 강력하게 손상시키는 SRC 억제제 다사티닙 및 MEK 억제제 트라마티닙과 같은 다른 단백질 키나아제 억제제와 달리, VS-4718 및 VS-6063은 CD8+ 세포 독성 T 세포의 증식을 자극한다(도 1). 건강한 공여체 PBMC로부터 분리된 1 차 인간 CD8+ T 세포를 72 시간 동안 VS-4718 또는 VS-6063의 농도를 증가시킨 항-CD3 / 항-CD28 코팅된 비드의 존재하에 배양하고, 새로운 DNA 합성을 측정하기 위해 BrdU 이입을 검정하였다. 두 FAK 억제제 모두 용량 의존적으로 CD8+ T 세포 증식을 증가시켰다.

[0168] 종양 관련 대식세포의 억제 및 CD8+ T 세포의 증강에 기초하여, 동종 쥐 종양 모델에서 항-PD-1 모노클로날 항체의 항종양 효능에 대한 FAK/PYK2 억제제의 강화가 조사되었다. 동종의 MC38 대장암 종양이 있는 쥐를 VS-4718 투여와 연속된 항-PD1 항체 병용 처리 전에 VS-4718로 5일간 처리하였다. VS-4718 및 항-PD1의 병용은 운반체 (vehicle) 대조군, 단일 제제 항-PD-1 및 단일 제제 VS-4718의 평균 생존 기간의 중앙값을 21일, 25일 및 28일에 비해 42 일로 연장시켰다(도 2). 또한, 56일째에, 운반체에서 살아남은 마우스, 단일 제제 VS-4718 및 단일 제제 항-PD-1 그룹에서 마우스가 살아남지 못한 것과 대조적으로 VS-4718/항-PD-1 병용으로 처리한 마우스의 30%가 여전히 생존하였다.

[0169] FAK 키나아제 억제제 또는 FAK 유전적 절제(genetic ablation)는 각각 CD8+ 및 CD4+ T-세포의 증가 및 T-reg의 감소에 의해 제시된 면역 메커니즘을 통해 편평 세포 암종 모델에서 전체 종양 퇴행을 유도 하였다.

[0170] FAK 억제제에 대한 면역 세포 변화의 일반적인 패턴은 피부, 췌장, 폐 및 유방 암의 등 세대 모델에서 나타났다. 종양 (예를 들어, CD8+ T-세포 집단)에서 증가된 세포 독성 T-세포가 관찰되었다. 또한, 항종양 면역 반응(예를 들어, T-reg, M2 종양 관련 대식세포, MDSCs)을 억제하는 면역 세포 집단의 감소도 관찰되었다. PDL1-High 종양 세포의 증가 및 PD-1 및 세포 독성 T-세포의 증가 패턴 또한 나타났다. 상기 데이터는 여러 종양 모델에서 FAK 억제제와 면역 관문 항체 (항-PD-1 항-CTLA-4)의 시너지 효과를 시사한다.

[0171] 실시예 2. 항-PD-1와 FAK 억제제의 효능 및 바이오 마커와의 상관 관계

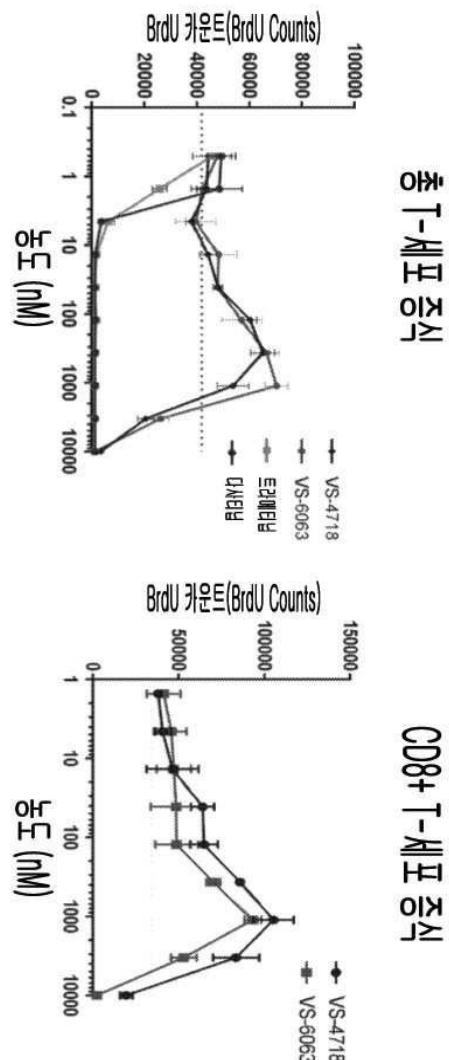
[0172] 동종 MC38 종양을 보유한 마우스는 종양이 50-100mm³에 도달하면 무작위로 추출하고, 운반체, VS-4718 (75mg / kg, BID, 실험 종료시까지 경구투여), 항 PD1 (클론 RMP1-14, 10mg / kg 1, 4, 8, 11 일째에 복강내주사) 또는 VS-4718 + 항 PD1로 처리하였다. 경과 일 동안의 종양 부피의 중앙값을 도 3A에 나타내었다. VS-4718 및 항-PD1의 병용은 동종 MC38 직장결장 종양 보유 마우스에서 항종양 효능을 향상시켰다.

[0173] 동종 MC38 종양은 종양이 50-100mm³에 도달하면 무작위로 추출한 후, 운반체, VS-4718 (50mg / kg, BID), 항-PD-1 (클론 RMP1-14, 1, 4, 8, 11일째에 5mg / kg) 또는 VS-4718 + 항 -PD1을 12일 동안 처리하여, 종양을 유동 세포 계측을 위해 생존 처리하였다(도 3B-D). MC38 종양에서 VS-4718 및 항-PD1 병용은 Tregs를 감소시키고 CD8+ T 세포를 증가시켰다.

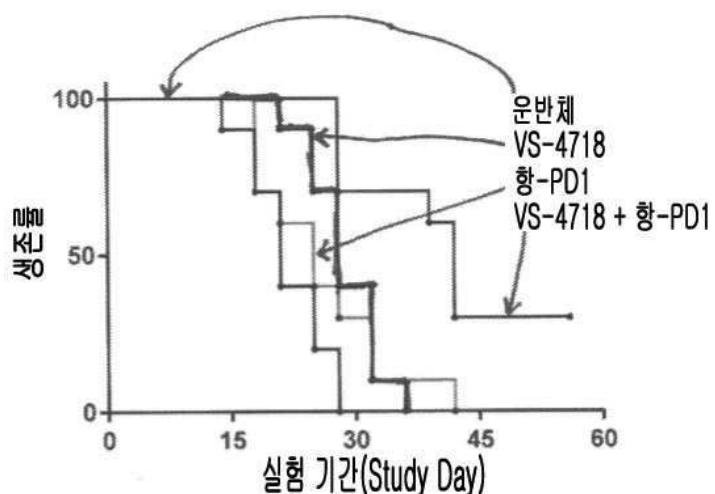
- [0174] 동종 MC38 종양을 보유한 마우스는 종양이 50-100mm³에 도달하면 무작위로 추출하고, 운반체, VS-4718 (75mg / kg, BID, 경구투여), 항-4-1BB (LOB12.3, 10 mg/kg 1, 4, 8, 11 일째에 복강내주사) 또는 VS-4718 + 항-4-1BB로 처리하였다. 평균 종양 부피는 시간 경과에 따라 도 4에서 플롯되었다. VS-4718 및 항-4-1BB의 병용은 동종 MC38 직장결장 종양 보유 마우스에서 항종양 효능을 향상시켰다.
- [0175] CD8+ T 세포는 음성 면역자기 비드 분리(negative immunomagnetic bead separation)에 의해 신선하고 건강한 인간 PBMCs로부터 분리되었다. 정제 된 CD8+ T 세포를 VS-4718, VS-6063 또는 GSK2256098의 존재 또는 부재하에 72 시간 동안 CD3 코팅된 플레이트에 도말하였다. 분석 웨일은 최종 3-4 시간의 배양을 위해 BrdU로 펠스되고, 활발하게 증식하는 세포의 결정을 위해 BrdU-이입 분석(BrdU incorporation assay)을 수행하였다. 도 5에 도시된 데이터는, DMSO 대조 웨일 대비 폴드-변화(fold-change)를 나타낸다.
- [0176] 음성 면역자기 비드 분리(negative immunomagnetic bead separation)에 의해 신선하고 건강한 인간 PBMCs로부터 분리된 CD8+ T 세포를 VS-4718(도 6A) 또는 VS-6063 (도 6B)의 존재하에 항-CD3 코팅된 플레이트 상에 72 시간 동안 도말한 후, 수확하고, 유동 세포 계측법 분석을 위해 항-LAG3 또는 항-PD-1로 염색하였다.
- [0177] FAK 억제제는 종양의 면역 균형을 변화시켜 다양한 면역 종양제(immuno-oncology agents)의 효능을 강화시킨다. FAK 억제제 병용은 각 면역-종양 항체 단독에 대비 항-PD-1 또는 항-4-1BB의 항종양 효능을 실질적으로 강화시킨다. FAK 억제제+ 항-PD-1 병용은 Tregs를 감소시키고 MC38 종양에서 CD8+ T 세포를 증가시킨다. FAK 억제제는 CD8+ T 세포 증식을 증가시키고, CD8+ T 세포 고갈 마커(exhaustion markers)를 감소 시키며, *in vitro*에서 T 세포 매개 종양 세포 살생을 증가시킨다.

도면

도면1

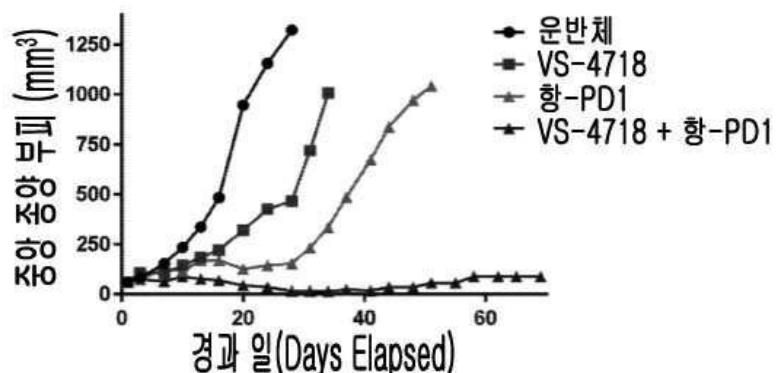


도면2

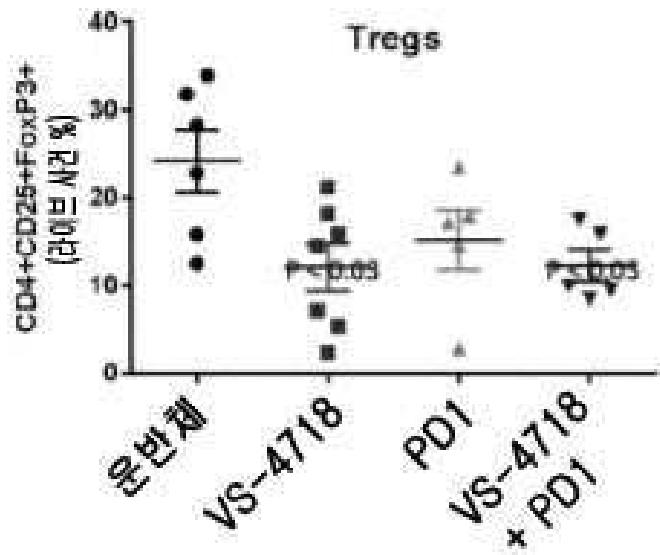


그룹	마우스 수	중앙 생존 (Median Survival)	p-값 운반체 대비(vs. vehicle)
운반체	10	21 일	-
VS-4718	10	28 일	<0.03
PD1	10	25 일	NS (p < 0.26)
VS-4718 + PD1	10	42 일	<0.0001

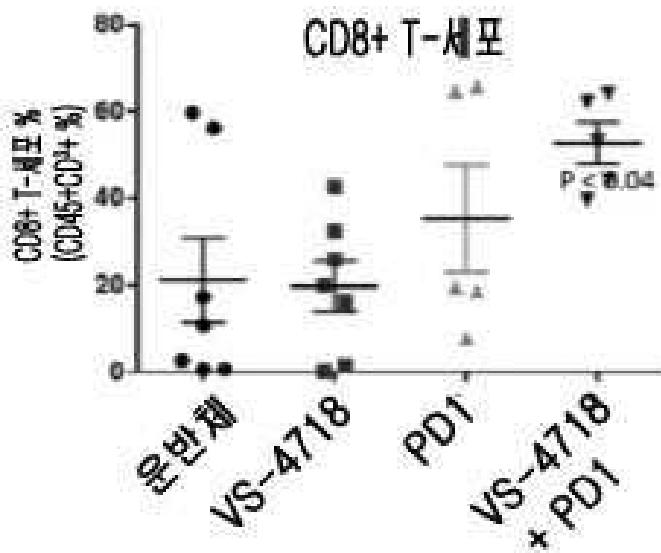
도면3a



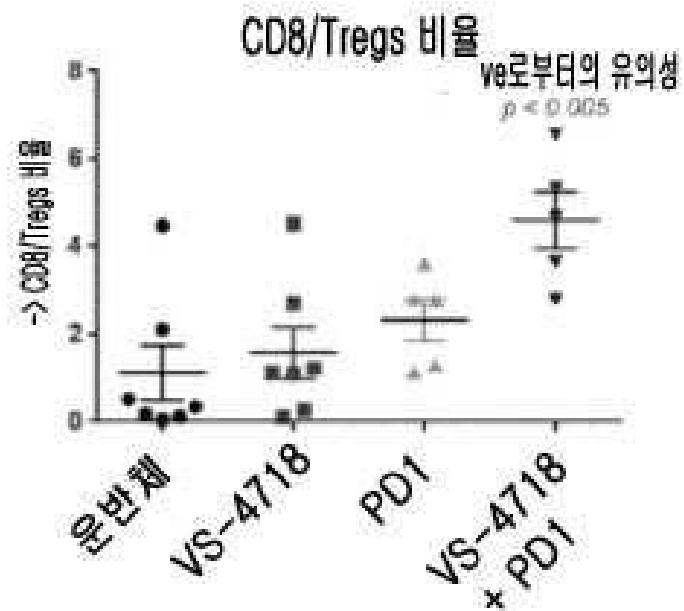
도면3b



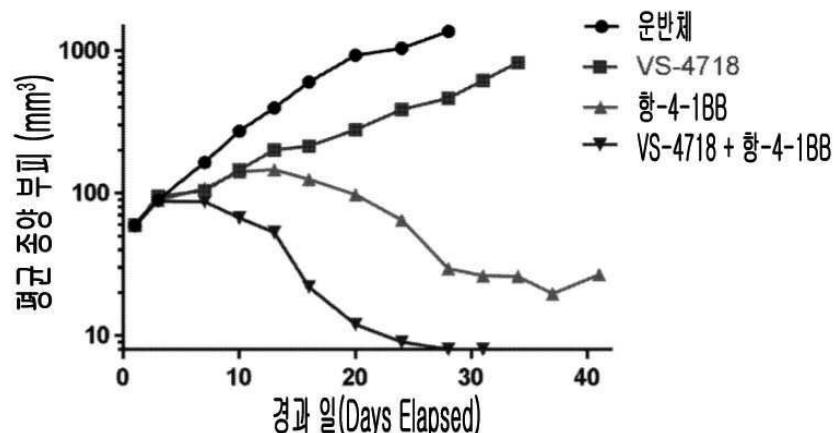
도면3c



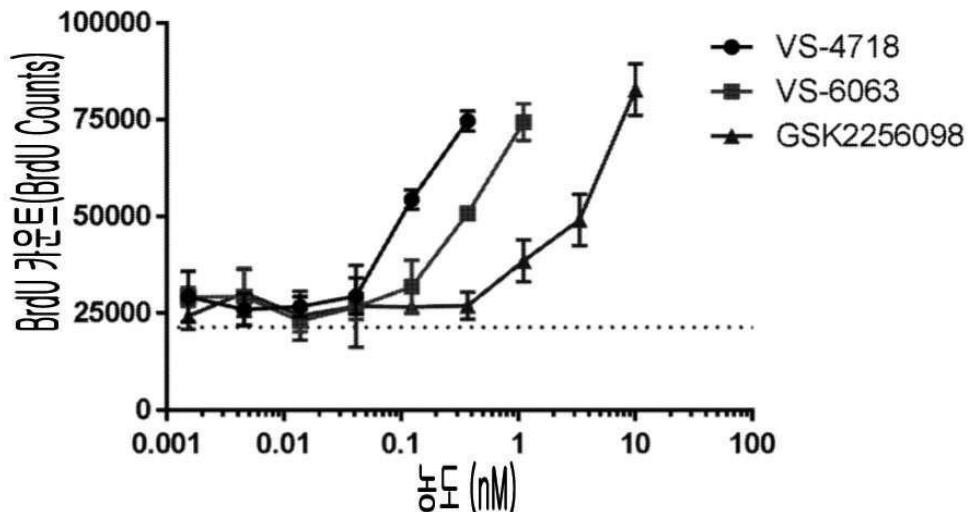
도면3d



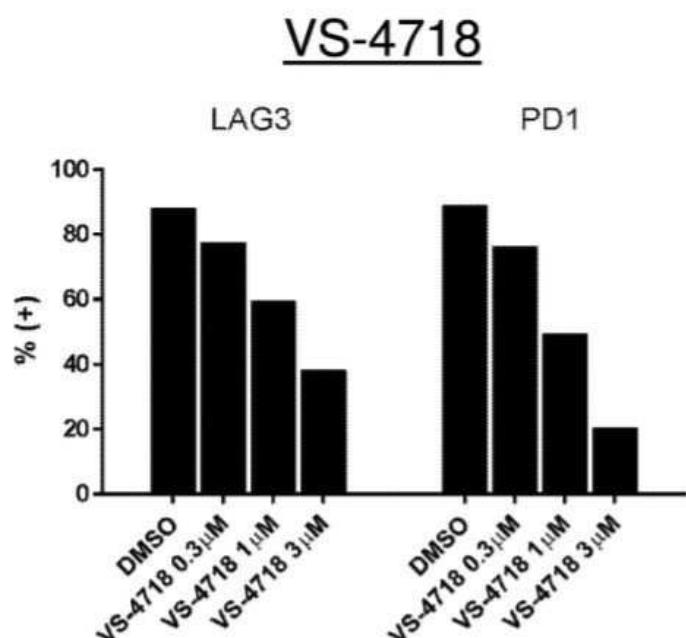
도면4



도면5



도면6a



도면6b

VS-6063

