



공개특허 10-2021-0131387



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0131387
(43) 공개일자 2021년11월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/519 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/519 (2013.01)
A61K 39/395 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-7030410

(22) 출원일자(국제) 2020년02월28일

심사청구일자 2021년09월23일

(85) 번역문제출일자 2021년09월23일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2020/008509

(87) 국제공개번호 WO 2020/175697

국제공개일자 2020년09월03일

(30) 우선권주장

JP-P-2019-035603 2019년02월28일 일본(JP)
JP-P-2019-112619 2019년06월18일 일본(JP)

(71) 출원인

다이호야쿠힌고교 가부시키가이샤

일본국 도쿄도 치요다구 간다니시키초 1초메 27번
지

(72) 발명자

요네쿠라, 가즈히코

일본 1018444 도쿄도 치요다구 간다니시키초 1-27
다이호야쿠힌고교 가부시키가이샤 내

히라이, 히로시

일본 1018444 도쿄도 치요다구 간다니시키초 1-27
다이호야쿠힌고교 가부시키가이샤 내

마츠오카, 가즈아키

일본 7710194 도쿄시마덴 도쿄시마시 가와우치초
히라이시 에비스노 224-2 다이호야쿠힌고교 가부
시키가이샤 내

(74) 대리인

장수길, 이석재

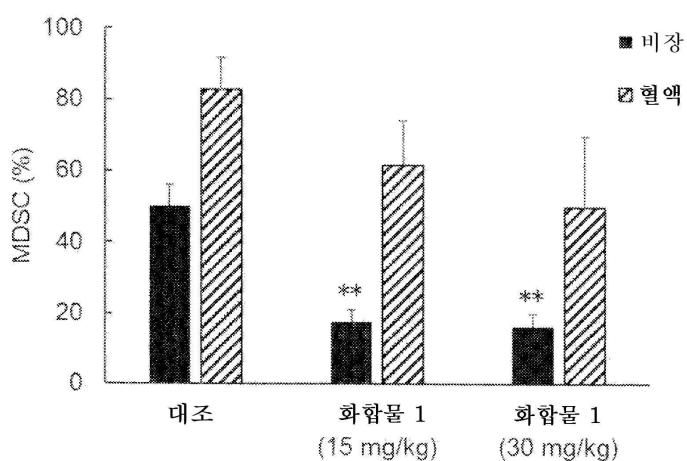
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 3,5-2치환 벤젠알키닐 화합물과 펌브롤리주맙을 사용한 암 치료법

(57) 요약

본 개시가 해결해야 할 과제는, (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)페롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염을 사용하여, 면역 체크포인트 저해약에 대한 내성을 갖는 암 환자에 대하여 우수한 항종양 효과를 나타내는 새로운 병용 요법을 제공하는 것이다. 본 개시는, (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)페롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염을 유효 성분으로서 포함하는, 면역 체크포인트 저해약에 대한 내성을 갖는 암 환자에 대하여 펌브롤리주맙과 병용 투여되는 항종양제를 제공한다.

대 표 도 - 도1



**: P<0.01

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

(S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염을 유효 성분으로서 포함하는, 면역 체크포인트 저해약에 대한 내성을 갖는 암 환자에 대하여 펜브롤리주맙과 병용 투여되는 항종양제.

청구항 2

제1항에 있어서, 종양이, FGFR 경로에 있어서의 이상을 갖는 항종양제.

청구항 3

제2항에 있어서, FGFR 경로에 있어서의 이상이, FGFR의 과잉 발현, FGFR의 유전자의 이상 및 FGFR 시그널의 이상 상태로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1종인 항종양제.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 당해 항종양제에 의한 치료가, 치료 종지 후, 개체에 있어서 지속성 응답을 초래하는 항종양제.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염이, 펜브롤리주맙 전에 사용, 펜브롤리주맙과 동시에 사용, 또는 펜브롤리주맙 후에 사용되는 항종양제.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염이, 연속적으로 사용 또는 간헐적으로 사용되는 항종양제.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염 및 펜브롤리주맙이, 동일 치료 레지멘으로의 처치에 있어서 투여되는 항종양제.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 체크포인트 저해약에 대한 내성을 갖는 종양을 대상으로,

(S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염을, 4mg, 8mg, 12mg, 16mg 및 20mg으로 이루어지는 군에서 선택되는 용량으로 1일 1회 투여하고, 및 펜브롤리주맙을 1mg/kg 3주 간격, 2mg/kg 3주 간격 및 200mg 3주 간격으로 이루어지는 군에서 선택되는 용량으로 투여하는

항종양제.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 체크포인트 저해약에 대한 내성을 갖는 종양을 대상으로,

(S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염을, 8mg, 12mg, 16mg 및 20mg으로 이루어지는 군에서 선택되는 용량으로 1일 1회 투여하

고, 및 펩브롤리주맙을 200mg 3주 간격을 포함하는 용량으로 투여하는 항종양제.

청구항 10

제9항에 있어서, 면역 체크포인트 저해약에 대한 내성을 갖는 종양이 식도암, 비소세포 폐암 또는 요로상피암인 항종양제.

발명의 설명

기술 분야

[관련 출원의 상호 참조]

본 출원은, 2019년 2월 28일에 출원된 일본 특허 출원 제2019-035603호 명세서 및 2019년 6월 18일에 출원된 일본 특허 출원 제2019-112619호 명세서(이들 개시 전체가 참조에 의해 본 명세서 중에 원용됨)에 기초하는 우선권을 주장한다.

본 개시는 항종양제, 항종양 효과 증강제 및 키트 제제에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 섬유아세포 증식 인자(FGF; fibroblast growth factor)는 폭넓은 조직에서 발현이 보이고, 세포의 증식 분화를 담당하는 증식 인자의 하나이다. FGF의 생리학적 활성은, 특이적인 세포 표면 수용체인 섬유아세포 증식 인자 수용체(FGFR; fibroblast growth factor receptor)에 의해 매개된다. FGFR은 수용체형의 단백질 티로신 키나아제 패밀리에 속하고, 세포외 리간드 결합 도메인, 1회 막 관통 도메인 및 세포내 티로신 키나아제 도메인으로 구성되어 있고, 지금까지 4종류의 FGFR이 동정되어 있다(FGFR1, FGFR2, FGFR3 및 FGFR4). FGFR은 FGF의 결합에 의해 2량체를 형성하고, 인산화에 의해 활성화된다. 수용체의 활성화는 하류의 특정한 시그널 전달 분자의 동원 및 활성화를 유도하고, 생리 기능을 발현한다. FGF/FGFR 시그널 전달의 이상은, 인간의 각종 종양과의 관련성에 대하여 보고가 있다. 인간의 종양에 있어서의 FGF/FGFR 시그널의 이상한 활성화는 FGFR의 과잉 발현 및 /또는 유전자 증폭, 유전자 변이, 염색체 전좌·삽입·역위, 유전자 융합 또는 리간드인 FGF의 과잉 산생에 의한 차가 분비 또는 주변 분비 기구에서 기인한다고 되어 있다(비특허문헌 1, 2, 3 및 4).

[0005] 한편, 새로운 암 치료법의 하나로서, 암 면역 요법의 개발이 진행되고 있다.

[0006] 적응적 면역 반응의 활성화는 항원 펩티드-MHC 복합체와 T 세포 수용체(TCR)의 결합에 의해 시작된다. 이 결합은 또한 공동 자극 분자인 B7 패밀리와 그의 리셉터인 CD28 패밀리간의 결합에 의한 공동 자극 혹은 공동 억제에 의해 규정된다. 즉, T 세포가 항원 특이적으로 활성화하기 위해서는 2개의 특징적인 시그널 전달 이벤트를 필요로 하고, B7 패밀리로부터의 공동 자극을 받지 않고 항원 자극만을 받은 T 세포는 불응답 상태(anergy)가 되고, 면역 관용이 유도된다.

[0007] 암 세포는 이러한 구조를 이용하여, 항원 특이적인 T 세포의 활성화를 억제함으로써 면역 감시 기구로부터 도피하고, 계속 증식한다. 그 때문에, 공동 자극의 강화나 공동 억제의 블록에 의해 암 환자의 생체내에 있어서의 항종양 면역 응답을 유도시키고, 종양의 면역 도피를 제어하는 것은 암 치료에 유효하다고 생각되며, 공동 자극 분자(자극성의 공동 자극 분자) 혹은 공동 억제 분자(억제성의 공동 자극 분자)를 표적으로 한 암 면역 요법이 각종 제안되어 있다(비특허문헌 5). 예를 들어, PD-1과 그의 리간드(PD-L1 및 PD-L2)의 결합을 저해함으로써 T 세포를 활성화하는 면역 체크포인트 저해약으로서 니볼루맙(인간 PD-1에 대한 인간형 IgG4 모노클로날 항체)이 악성 흑색종 등의 치료에 사용되고 있다(특허문헌 1, 비특허문헌 6). 또한, 니볼루맙과는 항체의 종류가 다른 면역 체크포인트 저해약으로서 펩브롤리주맙이 있고, 악성 흑색종이나 비소세포 폐암 등의 치료에 사용되고 있다(비특허문헌 6).

[0008] 3,5-2치환 벤젠알카닐 화합물인 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-페라졸로[3,4-d]페리미딘-1-일)페롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염은 FGFR 저해제로서 알려져 있고, 지금까지 FGFR 저해제와 다른 항종양제의 조합이 보고되어 있다(특허문헌 2, 3). FGFR 저해제와 면역 체크포인트 저해약을 병용 투여하는 것에 대하여는, 예를 들어 특허문헌 4에서 FGFR 저해제와 항PD-1 항체 또는 항PD-L1 항체를 병용하는 방법에 관한 기재가 있다.

[0009] 면역 체크포인트 저해약에 대하여 많은 증례가 보고되어 있으며, 투여를 계속함으로써 약제에 대한 내성이 발생하는 것이 명백해지고, 또한 그 메커니즘이 연구되고 있다(비특허문헌 9, 10, 11). 면역 체크포인트 저해약과 FGFR 저해제의 사용예로서는, 예를 들어 에르다피티닙(Erdafitinib(JNJ-42756493))의 요로상피암을 대상으로 한 제II상 시험(NCT02365597)에서는 PD-1 또는 PD-L1의 전치료가 있는 대상에 FGFR 저해제를 투여한 시험이 보고되어 있다. 또한, 항FGFR3 항체인 보파타맙(Vofatamab)과 펜브롤리주맙의 병용 시험이 진행 중이다 (NCT03123055). 연속된 투여로서는, FGFR 저해 작용을 갖는 멀티키나아제 저해제인 파조파닙과 에베롤리무스의 병용, 보파타맙과 도세탁셀의 병용, 아테졸리주맙을 연속적으로 투여한 보고가 있다(비특허문헌 12).

선행기술문헌

특허문헌

[0010] (특허문헌 0001) 국제 공개 2004/004771호

(특허문헌 0002) 국제 공개 2013/108809호

(특허문헌 0003) 국제 공개 2017/150725호

(특허문헌 0004) 국제 공개 2016/161239호

비특허문헌

[0011] (비)특허문헌 0001) Nat. Rev. Cancer 10:116-129(2010)

(비)특허문헌 0002) J. Clin. Oncol. 24, 3664-3671(2006)

(비)특허문헌 0003) Mol. Cancer Res. 3, 655-667(2005)

(비)특허문헌 0004) Cancer Res. 70, 2085-2094(2010)

(비)특허문헌 0005) Nat. Rev. Cancer, 12:252-264(2012)

(비)특허문헌 0006) N. Engl. J. Med., 366:2443-2454(2012)

(비)특허문헌 0007) The Breast. 37, 126-133(2018)

(비)특허문헌 0008) Oncotarget. 8:16052-16074(2017)

(비)특허문헌 0009) Cell. 168:707-723(2017)

(비)특허문헌 0010) N. Engl. J. Med., 375:819-829(2016)

(비)특허문헌 0011) Sci. Transl. Med. 9, eaal3604(2017)

(비)특허문헌 0012) JCO Precision Oncology(DOI:10. 1200/P0.18. 00117) July 24, 2018

(비)특허문헌 0013) Cellular Physiology and Biochemistry, 33, p.633-645(2014)

(비)특허문헌 0014) frontiers in Immunology, 9, 2018, Article1310. doi:10. 3389/fimmu. 2018. 01310

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 본 개시는, (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염을 사용하여, 면역 체크포인트 저해약에 대한 내성을 갖는 암 환자에 대하여 우수한 항종양 효과를 나타내는 새로운 병용 요법을 제공하는 것을 과제로 한다.

과제의 해결 수단

- [0013] 본 발명자들은 이러한 현상황을 감안하여, FGFR 저해 활성을 갖는 화합물인 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이하, 「화합물 1」이라고도 한다.) 또는 그의 염을 면역 체크포인트 저해약과 병용함으로써 상기 과제를 해결할 수 있는 것을 알아내었다.
- [0014] 따라서, 본 개시는 다음 항 1 내지 55를 제공하는 것이다.
- [0015] 항 1. (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염을 유효 성분으로서 포함하는, 면역 체크포인트 저해약에 대한 내성을 갖는 암 환자에 대하여 펨브롤리주맙과 병용 투여되는 항종양제.
- [0016] 항 2. 종양이, FGFR 경로에 있어서의 이상을 갖는, 항 1에 기재된 항종양제.
- [0017] 항 3. FGFR 경로에 있어서의 이상이, FGFR의 과잉 발현, FGFR의 유전자의 이상 및 FGFR 시그널의 이상 상태로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1종인, 항 2에 기재된 항종양제.
- [0018] 항 4. 당해 항종양제에 의한 치료가, 치료 중지 후, 개체에 있어서 지속성 응답을 초래하는, 항 1 내지 3 중 어느 한 항에 기재된 항종양제.
- [0019] 항 5. (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염이, 펨브롤리주맙 전에 사용, 펨브롤리주맙과 동시에 사용, 또는 면역 펨브롤리주맙 후에 사용되는, 항 1 내지 4 중 어느 한 항에 기재된 항종양제.
- [0020] 항 6. (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염이, 연속적으로 사용 또는 간헐적으로 사용되는, 항 1 내지 5 중 어느 한 항에 기재된 항종양제.
- [0021] 항 7. (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염 및 펨브롤리주맙이, 동일 치료 레지멘으로의 처치에 있어서 투여되는, 항 1 내지 6 중 어느 한 항에 기재된 항종양제.
- [0022] 항 8. 면역 체크포인트 저해약에 대한 내성을 갖는 종양을 대상으로,
- [0023] (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염을, 4mg, 8mg, 12mg, 16mg 및 20mg으로 이루어지는 군에서 선택되는 용량으로 1일 1회 투여하고, 및 니볼루맙을 1mg/kg 3주 간격, 2mg/kg 3주 간격, 3mg/kg 3주 간격, 80mg 3주 간격, 240mg 3주 간격, 1mg/kg 2주 간격, 2mg/kg 2주 간격, 3mg/kg 2주 간격, 80mg 2주 간격 및 240mg 2주 간격으로 이루어지는 군에서 선택되는 용량으로 투여하기 위해 사용되는,
- [0024] 항 1 내지 7 중 어느 한 항에 기재된 항종양제.
- [0025] 항 9. 면역 체크포인트 저해약에 대한 내성을 갖는 종양을 대상으로,
- [0026] (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염을, 8mg, 12mg, 16mg 및 20mg으로 이루어지는 군에서 선택되는 용량으로 1일 1회 투여하고, 및 펨브롤리주맙을 200mg 3주 간격을 포함하는 용량으로 투여하는,
- [0027] 항 1 내지 8 중 어느 한 항에 기재된 항종양제.
- [0028] 항 10. 면역 체크포인트 저해약에 대한 내성을 갖는 종양이 식도암 또는 비소세포 폐암인, 항 1 내지 9에 기재된 항종양제.
- [0029] 항 11. 펨브롤리주맙 및 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염을 유효 성분으로서 포함하는 의약 조성물.
- [0030] 항 12. 면역 체크포인트 저해약에 대한 내성을 갖는 암을 치료하기 위한, 항 11에 기재된 의약 조성물.
- [0031] 항 13. 면역 체크포인트 저해약에 대한 내성을 갖는 암을 치료하기 위한 항종양제를 제조하기 위한, 펨브롤리주맙 및 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염의 사용.
- [0032] 항 14. 면역 체크포인트 저해약에 대한 내성을 갖는 환자에 대하여 펨브롤리주맙과 병용 투여되는 항종양제를 제조하기 위한, (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-

1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염의 사용.

[0033] 항 15. 면역 체크포인트 저해약에 대한 내성을 갖는 환자에 대하여, (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염과 병용 투여되는 항종양제를 제조하기 위한, 펨브롤리주맙의 사용.

[0034] 항 16. 면역 체크포인트 저해약에 대한 내성을 갖는 암의 치료에 있어서의 사용을 위한, 펨브롤리주맙과 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염의 조합.

[0035] 항 17. 면역 체크포인트 저해약에 대한 내성을 갖는 암의 치료에 있어서의 펨브롤리주맙과의 병용 요법에 의한 사용을 위한, (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염.

[0036] 항 18. 면역 체크포인트 저해약에 대한 내성을 갖는 암의 치료에 있어서의, (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염과의 병용 요법에 의한 사용을 위한 펨브롤리주맙.

[0037] 항 19. 면역 체크포인트 저해약에 대한 내성을 갖는 암을 치료하기 위한, 펨브롤리주맙 및 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염의 사용.

[0038] 항 20. 면역 체크포인트 저해약에 대한 내성을 갖는 암을 펨브롤리주맙과의 병용 요법에 의해 치료하기 위한, (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염의 사용.

[0039] 항 21. 면역 체크포인트 저해약에 대한 내성을 갖는 암을 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염과의 병용 요법에 의해 치료하기 위한, 펨브롤리주맙 사용.

[0040] 항 22. 면역 체크포인트 저해약에 대한 내성을 갖는 암을 치료하는 방법으로서, 치료 유효량의 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염과, 치료 유효량의 펨브롤리주맙을, 그것을 필요로 하는 인간에 대하여 투여하는 것을 포함하는 방법.

[0041] 항 23. (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염을 유효 성분으로서 포함하는, 면역 체크포인트 저해제를 투여한 적이 없는 암 환자에 대하여 펨브롤리주맙과 병용 투여되는 항종양제.

[0042] 항 24. 펨브롤리주맙 및 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염을 유효 성분으로서 포함하는, 면역 체크포인트 저해제를 투여한 적이 없는 암 환자에 있어서의 암을 치료하기 위한 의약 조성물.

[0043] 항 25. 면역 체크포인트 저해약에 대한 내성을 갖는 암을 치료하기 위한, 항 24에 기재된 의약 조성물.

[0044] 항 26. 면역 체크포인트 저해제를 투여한 적이 없는 암 환자에 있어서의 암을 치료하기 위한 항종양제를 제조하기 위한, 펨브롤리주맙 및 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염의 사용.

[0045] 항 27. 면역 체크포인트 저해제를 투여한 적이 없는 암 환자에 대하여 펨브롤리주맙과 병용 투여되는 항종양제를 제조하기 위한, (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염의 사용.

[0046] 항 28. 면역 체크포인트 저해제를 투여한 적이 없는 암 환자에 대하여, (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염과 병용 투여되는 항종양제를 제조하기 위한, 펨브롤리주맙의 사용.

[0047] 항 29. 면역 체크포인트 저해제를 투여한 적이 없는 암 환자에 있어서의 암의 치료에 있어서의 사용을 위한, 펨브롤리주맙과 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-

일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염의 조합.

[0048] 항 30. 면역 체크포인트 저해제를 투여한 적이 없는 암 환자에 있어서의 암의 치료에 있어서의 펨브롤리주맙과의 병용 요법에 의한 사용을 위한, (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염.

[0049] 항 31. 면역 체크포인트 저해제를 투여한 적이 없는 암 환자에 있어서의 암의 치료에 있어서의, (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염과의 병용 요법에 의한 사용을 위한 펨브롤리주맙.

[0050] 항 32. 면역 체크포인트 저해제를 투여한 적이 없는 암 환자에 있어서의 암을 치료하기 위한, 펨브롤리주맙 및 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염의 사용.

[0051] 항 33. 면역 체크포인트 저해제를 투여한 적이 없는 암 환자에 있어서의 암을 펨브롤리주맙과의 병용 요법에 의해 치료하기 위한, (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염의 사용.

[0052] 항 34. 면역 체크포인트 저해제를 투여한 적이 없는 암 환자에 있어서의 암을, (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염과의 병용 요법에 의해 치료하기 위한, 펨브롤리주맙 사용.

[0053] 항 35. 면역 체크포인트 저해제를 투여한 적이 없는 암 환자에 있어서의 암을 치료하는 방법으로서, 치료 유효량의 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염과, 치료 유효량의 펨브롤리주맙을, 그것을 필요로 하는 인간에 대하여 투여하는 것을 포함하는 방법.

[0054] 항 36. 종양이 FGFR 경로에 있어서의 이상을 갖는, 항 11 내지 22 중 어느 한 항에 기재된 조성물, 사용, 조합, (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 혹은 그의 염, 펨브롤리주맙 또는 방법.

[0055] 항 37. FGFR 경로에 있어서의 이상이, FGFR의 과잉 발현, FGFR의 유전자의 이상 및 FGFR 시그널의 이상 상태로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1종인, 항 36에 기재된 조성물, 사용, 조합, (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 혹은 그의 염, 펨브롤리주맙 또는 방법.

[0056] 항 38. (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염을 유효 성분으로서 포함하는, 면역 체크포인트 저해약에 대한 내성을 갖고, FGFR 경로에 이상을 갖지 않는 암 환자에 대하여 펨브롤리주맙과 병용 투여되는 항종양제.

[0057] 항 39. 펨브롤리주맙 및 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염을 유효 성분으로서 포함하는, FGFR 경로에 이상을 갖지 않는 암을 치료하기 위한 의약 조성물.

[0058] 항 40. 면역 체크포인트 저해약에 대한 내성을 갖는 암을 치료하기 위한, 항 24에 기재된 의약 조성물.

[0059] 항 41. FGFR 경로에 이상을 갖지 않는 암을 치료하기 위한 항종양제를 제조하기 위한, 펨브롤리주맙 및 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염의 사용.

[0060] 항 42. FGFR 경로에 이상을 갖지 않는 암 환자에 대하여 펨브롤리주맙과 병용 투여되는 항종양제를 제조하기 위한, (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염의 사용.

[0061] 항 43. FGFR 경로에 이상을 갖지 않는 암 환자에 대하여, (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염과 병용 투여되는 항종양제를 제조하기 위한, 펨브롤리주맙의 사용.

[0062] 항 44. FGFR 경로에 이상을 갖지 않는 암의 치료에 있어서의 사용을 위한 펨브롤리주맙과 (S)-1-(3-(4-아미노-

3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염의 조합.

[0063] 항 45. FGFR 경로에 이상을 갖지 않는 암의 치료에 있어서의 펨브롤리주맙과의 병용 요법에 의한 사용을 위한, (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염.

[0064] 항 46. FGFR 경로에 이상을 갖지 않는 암의 치료에 있어서의 펨브롤리주맙과의 병용 요법에 의한 사용을 위한, (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염과의 병용 요법에 의한 사용을 위한 펨브롤리주맙.

[0065] 항 47. FGFR 경로에 이상을 갖지 않는 암을 치료하기 위한, 펨브롤리주맙 및 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염의 사용.

[0066] 항 48. FGFR 경로에 이상을 갖지 않는 암을 펨브롤리주맙과의 병용 요법에 의해 치료하기 위한, (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염의 사용.

[0067] 항 49. FGFR 경로에 이상을 갖지 않는 암을, (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염과의 병용 요법에 의해 치료하기 위한, 펨브롤리주맙 사용.

[0068] 항 50. FGFR 경로에 이상을 갖지 않는 암을 치료하는 방법으로서, 치료 유효량의 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염과, 치료 유효량의 펨브롤리주맙을, 그것을 필요로 하는 인간에 대하여 투여하는 것을 포함하는 방법.

[0069] 항 51. 화합물 1 또는 그의 염 및 펨브롤리주맙에 의한 치료가, 치료 중지 후, 개체에 있어서 지속성 응답을 초래하는, 항 11 내지 50 중 어느 한 항에 기재된 조성물, 사용, 조합, (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 혹은 그의 염, 펨브롤리주맙 또는 방법.

[0070] 항 52. 화합물 1 또는 그의 염이 펨브롤리주맙 전에 사용, 펨브롤리주맙과 동시에 사용 또는 펨브롤리주맙 후에 사용되는, 항 11 내지 51 중 어느 한 항에 기재된 조성물, 사용, 조합, (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 혹은 그의 염, 펨브롤리주맙 또는 방법.

[0071] 항 53. 화합물 1 또는 그의 염이 연속적으로 사용 또는 간헐적으로 사용되는, 항 11 내지 52 중 어느 한 항에 기재된 조성물, 사용, 조합, (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 혹은 그의 염, 펨브롤리주맙 또는 방법.

[0072] 항 54. (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염 및 펨브롤리주맙이, 동일 치료 레지멘으로의 처치에 있어서 투여되는, 항 11 내지 53 중 어느 한 항에 기재된 조성물, 사용, 조합, (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 혹은 그의 염, 펨브롤리주맙 또는 방법.

[0073] 항 55. (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염 및 펨브롤리주맙이 하기 방법에 의해 사용되는, 항 11 내지 54 중 어느 한 항에 기재된 조성물, 사용, 조합, (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 혹은 그의 염 또는 펨브롤리주맙 또는 방법:

[0074] (a) 면역 체크포인트 저해약에 대한 내성을 갖는 암 환자에게 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염을, 4mg, 8mg, 12mg, 16mg, 20mg으로 이루어지는 군에서 선택되는 용량으로 1일 1회 투여하고, 및 펨브롤리주맙을 1mg/kg 3주 간격, 2mg/kg 3주 간격 및 200mg 3주 간격으로 이루어지는 군에서 선택되는 용량으로 투여한다.

발명의 효과

[0075] 본 개시에 의하면, (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리

딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염을 사용하여, 면역 체크포인트 저해약에 대한 내성을 갖는 암 환자에 대하여 우수한 항종양 효과를 나타내는 새로운 병용 요법을 제공하는 것이 가능하다.

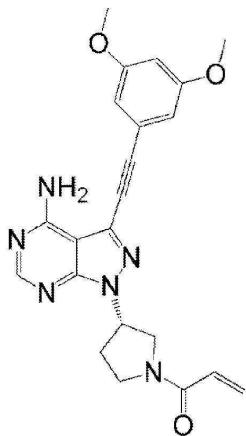
도면의 간단한 설명

[0076] 도 1은 실시예 2의 결과(콜수 유래 면역 억제 세포(MDSC)에 대한 화합물 1의 영향)를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0077] 본 개시는, FGFR 저해 활성을 갖는 화합물과 면역 체크포인트 저해약의 병용, 즉 FGFR 저해 활성을 갖는 화합물을 포함하는, 면역 체크포인트 저해약과 병용 투여되는 항종양제, FGFR 저해 활성을 갖는 화합물을 포함하는 항종양 효과 증강제, FGFR 저해 활성을 갖는 화합물과 면역 체크포인트 저해약의 조합, 면역 체크포인트 저해약과 병용하여 행해지는 종양의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 FGFR 저해 활성을 갖는 화합물의 사용 등의 제공에 관한 것이다.

[0078] 본 개시에 있어서, 면역 체크포인트 저해약과의 병용에 의해 우수한 항종양 효과를 초래하는 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)프로프-2-엔-1-온은 하기 구조를 갖는 2치환 벤젠알킬닐 화합물이다. 본 명세서에 있어서, 상기 화합물을 간편을 위해 「화합물 1」이라고 기재한다. 화합물 1은 상기 특허문헌 2에 있어서 실시예 화합물 2로서 기재되어 있다. 화합물 1 또는 그의 염은 우수한 FGFR 저해 작용을 갖고, FGFR1, FGFR3, FGFR4 각각의 수용체 단백질 티로신 키나아제의 기질 웨티드 서열 중 티로신에 대한 인산화능을 저해하는 것이 보고되어 있다(특허문헌 2).



(I)

[0079]

상기 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 약학적으로 허용되는 염은 특별히 한정되는 것은 아니지만, 예를 들어 특허문헌 2에 기재된 제조 방법에 기초하여 합성할 수 있다.

[0081] 본 개시에 있어서, 화합물 1은 그대로 또는 약학적으로 허용되는 염의 형태로 사용할 수 있다. 화합물 1의 약학적으로 허용되는 염으로서는 특별히 한정되는 것은 아니지만, 예를 들어 염산, 황산 등의 무기산, 아세트산, 시트르산, 타르타르산, 말레산 등의 유기산과의 부가염, 칼륨, 나트륨 등의 알칼리 금속과의 염, 칼슘, 마그네슘 등의 알칼리 토류 금속과의 염, 암모늄염, 에틸아민염, 아르기닌염 등의 유기 염기와의 염 등을 들 수 있다.

[0082] 본 개시에 있어서의 면역 체크포인트 저해약은 면역 체크포인트 분자에 작용하고, 대상의 생체내에 있어서의 항종양 면역 응답을 유도시키고, 종양의 면역 도피를 제어하는 작용을 갖는 것이다.

[0083] 이러한 것으로서는, 예를 들어 공동 자극 분자(자극성의 공동 자극 분자)의 기능을 촉진하는 물질, 혹은 공동 억제 분자(억제성의 공동 자극 분자)의 기능을 억제하는 물질을 들 수 있다. 면역 체크포인트 분자로서는, 예를 들어 B7 패밀리(B7-1, B7-2, PD-L1, PD-L2 등), CD28 패밀리(CTLA-4, PD-1 등), TNF 슈퍼패밀리(4-1BBL, OX40L), TNF 수용체 슈퍼패밀리(4-1BB, OX40) 분자를 들 수 있고, 면역 체크포인트 저해약은 면역 체크포인트 분자를 표적으로 한 물질을 사용할 수 있다. 예를 들어, PD-1 경로 안타고니스트, ICOS 경로 아고니스트, CTLA-4 경로 안타고니스트, CD28 경로 아고니스트, BTLA 경로 안타고니스트, 4-1BB 경로 아고니스트 등을 들 수 있다.

- [0084] PD-1 경로 안타고니스트는 T 세포 상에 발현하는 PD-1이나, 그의 리간드인 PD-L1 또는 PD-L2에 의한 면역 억제 시그널을 저해하는 것이며, 예를 들어 항PD-1 항체, 항PD-L1 항체, 항PD-L2 항체, PD-1 세포외 도메인, PD-L1 세포외 도메인, PD-L2 세포외 도메인, PD-1-Ig(PD-1 세포외 도메인과 Ig의 FC 영역의 융합 단백질), PD-L1-Ig, PD-L2-Ig, PD-1 siRNA, PD-L1 siRNA, PD-L2 siRNA 등을 들 수 있다.
- [0085] 이들 항체에는, 면역 글로불린(IgA, IgD, IgE, IgG, IgM, IgY 등), Fab 프래그먼트, F(ab')₂ 프래그먼트, 단일 쇄 항체 프래그먼트(scFv), 싱글 도메인 항체, 디아바디(Diabody) 등(Nat. Rev. Immunol., 6:343-357, 2006)을 들 수 있고, 이들은 인간 항체, 인간화 항체, 키메라 항체, 마우스 항체, 라마 항체, 닭 항체 등의 모노클로날 항체 또는 폴리클로날 항체를 들 수 있다.
- [0086] 바람직하게는, 인간화 IgG 모노클로날 항체 또는 인간 IgG 모노클로날 항체이다.
- [0087] 이들 아고니스트 내지 안타고니스트는 통상 공지된 제작 방법에 의해 제조할 수 있다.
- [0088] 또한, 항PD-1 항체는 펩트롤리주맙으로서 이미 판매되고 있으며, 이것을 사용할 수도 있다.
- [0089] 본 개시에 있어서, 면역 체크포인트 저해약은 1종 단독으로 사용해도 되고, 2종 이상을 조합하여 사용해도 된다.
- [0090] 본 개시에 있어서 2종 이상의 면역 체크포인트 저해약을 사용하는 경우, 예를 들어 항PD-1 항체나 항CTLA-4 항체 등의 면역 체크포인트 저해약을 조합하여 사용할 수도 있고, 다른 면역 체크포인트 분자에 결합 가능한 이중 특이성 항체를 사용할 수도 있다. 이중 특이성 항체로서는, PD-1 및 CTLA-4의 양쪽에 결합 가능한 것으로서, 예를 들어 XmAb20717(PD-1×CTLA-4)을 들 수 있다.
- [0091] 본 개시에 있어서의 치료란, 질환의 치유 혹은 관해를 목적으로 하거나, 또는 병세의 진행 혹은 재연의 억제 혹은 증상의 완화를 목적으로 하여 행하는 처치를 포함한다. 치료에는, 외과적 처치의 전 또는 후에 행하는 약제의 투여, 또는 방사선 치료의 사이 또는 전후에 행하는 약제의 투여가 포함된다.
- [0092] 치료 유효량의 면역 체크포인트 분자와의 사이의 상호 작용을 차단하는 항체 및 화합물 1 또는 그의 염은 한정되지 않고, 암의 스테이지 및 중증도, 마찬가지로 환자의 건강에 관계가 있는 다른 요인을 포함하는 몇 가지의 요인에 의존한다. 당업자라면 치료 유효량을 결정하는 방법을 알고 있다.
- [0093] 본 개시는, 어떤 양태에 있어서는 FGFR 경로에 있어서의 이상을 갖는 종양에 대하여 사용된다. 어떤 양태에서는, FGFR은 FGFR1, FGFR2, FGFR3 및 FGFR4로 이루어지는 군에서 선택된다.
- [0094] 본 개시가 적용되는 종양에 있어서, 어떤 양태에 있어서는 FGFR 경로에 있어서의 이상을 갖는 종양이 바람직하다. FGFR 경로에 있어서의 이상에는, FGFR의 과잉 발현, FGFR 유전자의 이상, FGFR 시그널의 이상 상태가 포함된다.
- [0095] 본 개시는 어떤 양태에 있어서는 FGF/FGFR의 이상의 유무를 불문하지만, 바람직하게는 FGFR 경로에 있어서의 이상을 갖는 대상에 투여되는 것이다. FGFR 유전자 이상이 없는 암종이어도, 화합물 1은 면역 체크포인트 저해제의 항종양 효과를 촉진할 수 있다. 암의 면역 체크포인트 저해제에 대한 감수성은 암의 미소 환경에 의해서도 영향받는 것이 알려져 있다. 미소 환경에는 거기에 제한되지 않지만, 암 관련 섬유아세포(cancer associated fibroblast(CAF)) 등 FGF/FGFR 경로 활성화에 의해 제어되는 세포군이 있고, 이를 세포군이 암의 면역 체크포인트 저해제에 대한 감수성을 감약시키는 것이 알려져 있다. 화합물 1 투여에 의해, CAF에 불활성화를 포함한 미소 환경의 변화를 야기함으로써, 암의 면역 체크포인트 저해제의 효과를 촉진하는 것을 생각할 수 있다.
- [0096] FGFR의 과잉 발현에는, 예를 들어 유전자 발현 및 유전자 산물 단백질의 고발현 등이 포함된다. FGFR의 발현의 유무는 당업자에 있어서 기지의 방법에 의해 검출될 수 있다. 유전자 발현 및 유전자 산물 단백질의 고발현의 검출은 기지의 방법, 예를 들어 항체를 사용한 방법(면역 조직 염색, 효소 면역 측정법(ELISA), 플로우 사이토메트리, 면역블로팅 등), 혁산을 사용한 방법(계내 혼성화, PCR, 노던 블로팅 등), 및 이들의 공통 원리에 기초를 두는 방법에 의해 행할 수 있다. 검출 디바이스는 기지의 디바이스(진칩(Genechip), 마이크로어레이 등)에 의해 행할 수 있다.
- [0097] 본 개시는 어떤 양태에 있어서는, FGFR 유전자의 이상을 갖고 있는 종양에 대하여 사용된다. FGFR 경로에 있어서의 유전자의 이상에는, 유전자 증폭, 유전자 변이, 염색체 전좌·삽입·역위, 유전자 융합, 유전자의 재구성 등이 포함된다. 종양에 있어서의 FGFR 유전자의 이상은, 이미 몇 가지가 당업자에 있어서 이용 가능한 문헌에 보고되어 있다(비특허문현 7, 8). FGFR 유전자의 이상은 당업자에 있어서 기지의 방법, 예를 들어 파이로시퀀

스(pyrosequence), NGS(차세대 시퀀싱)를 포함하는 DNA 시퀀싱, 대립 유전자 특이적 PCR 연쇄 반응을 포함하는 PCR에 기초하는 방법, 마이크로어레이 베이스의 비교 계놈 혼성화(aCGH), 형광 계내 혼성화법(FISH)이나 발색 계내 혼성화법(CISH) 등에 의해 검출할 수 있다.

- [0098] 또한 본 개시는 어떤 양태에 있어서는, FGFR 시그널이 활성화되어 있는 종양에 대하여 사용된다. FGFR은 FGF의 결합에 의해 2량체를 형성하고, 인산화에 의해 활성화되며, 이에 의해 하류의 특정한 시그널 전달 분자의 동원 및 활성화를 유도하고, 생리 기능을 발현한다.
- [0099] FGFR 시그널의 활성화는 당업자에 있어서 기지의 방법에 의해 검출될 수 있다. 시그널 활성화의 검출은, 예를 들어 FGFR의 기질인 FGF의 검출, 인산화 효소인 FGFR의 직접적인 인산화 상태 또는 효소 활성을 포함하는 생물학적 활성, FGFR 시그널 캐스케이드 하류에 존재하는 세포내 기질 및 세포내 단백질의 인산화 상태, 효소 활성을 포함하는 생물학적 활성의 검출, 혹은 유전자 산물 또는 유전자 전사 산물의 검출에 의해 행할 수 있다.
- [0100] 본 개시가 적용되는 종양으로서는, 다른 양태에 있어서는 FGFR 경로에 이상을 갖지 않는 종양도 들 수 있다.
- [0101] 본 개시에 있어서, 화합물 1 또는 그의 염의 투여일에 있어서의 1일당의 바람직한 투여량으로서는, 예를 들어 4mg 내지 160mg, 4mg 내지 24mg, 12 내지 24mg, 16 내지 24mg, 20mg 등을 들 수 있다. 보다 구체적으로는, 투여일에 있어서의 1일당의 투여 횟수, 투여량으로서는, 1일 1회, 4mg, 8mg, 12mg, 16mg, 20mg 등을 들 수 있다. 다른 양태에 있어서 투여일에 있어서의 1일당의 바람직한 투여 횟수, 투여량으로서는, 8mg, 12mg, 16mg, 20mg 등을 들 수 있다. 다른 양태에 있어서 투여일에 있어서의 1일당의 바람직한 투여 횟수, 투여량으로서는, 12mg, 16mg, 20mg 등을 들 수 있다. 다른 양태에 있어서 투여일에 있어서의 1일당의 바람직한 투여 횟수, 투여량으로서는 20mg 등을 들 수 있다.
- [0102] 본 개시는 어떤 양태에 있어서는, 보다 강한 효과가 요망되는 암종(예를 들어 뇌종양)의 경우에는 화합물 1 또는 그의 염의 투여량은 1일 1회 20mg보다 많은 투여량이 되는 것을 포함한다.
- [0103] 화합물 1 또는 그의 염의 1일당의 투여량을 간헐 투여하는 경우, 그 투여량은 예를 들어 1일당 화합물 1 또는 그의 염으로서 약 2 내지 1000mg이며, 바람직하게는 1일당 10 내지 500mg이며, 보다 바람직하게는 1일당 20 내지 200mg이며, 더욱 바람직하게는 1일당 50 내지 160mg이다.
- [0104] 또한, 화합물 1 또는 그의 염의 투여 스케줄은 연일 투여 또는 간헐 투여를 들 수 있다.
- [0105] 본 개시에 있어서 「연일 투여」란, 예를 들어 21일간 연속해서 투여하는 스케줄을 1 사이클로 한 투여 스케줄을 들 수 있고, 1 사이클이 종료될 때마다 체약 기간을 마련해도 된다.
- [0106] 본 개시에 있어서 「간헐 투여」란, 1주간에 2회 이상 그리고 투여 간격(어떤 투여일과 다음 투여일의 간격의 일수)을 1일 이상 두는 조건을 충족시키는 한, 특별히 한정되지 않는다.
- [0107] 예를 들어 1주간에 1 사이클의 투여 스케줄이며, 화합물 1 또는 그의 염이 1 사이클당 1 내지 3일 간격(어떤 투여일과 다음 투여일의 간격이 1 내지 3일)으로 2회 이상 투여되고, 당해 사이클이 1회 또는 2회 이상 반복해서 실시되는 투여 스케줄;
- [0108] 14일간에 1 사이클의 투여 스케줄이며, 화합물 1 또는 그의 염이 1 사이클당 1 내지 3일 간격(어떤 투여일과 다음 투여일의 간격이 1 내지 3일)으로 4 내지 7회 투여되고, 당해 사이클이 1회 또는 2회 이상 반복해서 실시되는 투여 스케줄;
- [0109] 14일간에 1 사이클의 투여 스케줄이며, 1 사이클에 포함되는 14일간 중, 화합물 1 또는 그의 염이 제1일째, 제4 일째, 제8일째 및 제11일째에 투여되는 투여 스케줄;
- [0110] 14일간에 1 사이클의 투여 스케줄이며, 1 사이클에 포함되는 14일간 중, 화합물 1 또는 그의 염이 제1일째, 제3 일째, 제5일째, 제7일째, 제9일째, 제11일째 및 제13일째에 투여되는 투여 스케줄;
- [0111] 14일간에 1 사이클의 투여 스케줄이며, 1 사이클에 포함되는 14일간 중, 화합물 1 또는 그의 염이 제1일째, 제3 일째, 제5일째, 제8일째, 제10일째 및 제12일째에 투여되는 투여 스케줄 등을 들 수 있다.
- [0112] 본 개시의 일 실시 형태에 있어서, 화합물 1 또는 그의 염의 1일 1회 160mg을 제1일째, 제3일째, 제5일째, 제8 일째, 제10일째 및 제12일째에 투여되는 투여 스케줄을 들 수 있다. 화합물 1 또는 그의 염은 120mg, 80mg, 56mg, 36mg, 24mg, 16mg, 8mg까지 감량할 수 있다.
- [0113] 본 개시에 있어서, 펨브롤리주맙의 투여일에 있어서의 1일당의 투여량으로서는, 화합물 1 또는 그의 염에 의한

펩브롤리주맙의 항종양 효과의 증강 작용의 관점에서, 펩브롤리주맙을 단독으로 투여하는 경우에 있어서의 권장 용량의 30 내지 100%가 바람직하고, 보다 바람직하게는 50 내지 100%이며, 보다 바람직하게는 70 내지 100%이며, 보다 바람직하게는 80 내지 100%이며, 보다 바람직하게는 90 내지 100%이며, 더욱 바람직하게는 100%이다.

[0114] 펩브롤리주맙을 단독으로 투여하는 경우의 바람직한 용량으로서는, 1회 100 내지 200mg, 1회 200 또는 400mg 등을 들 수 있다. 또한, 다른 실시 형태에 있어서, 펩브롤리주맙을 단독으로 투여하는 경우의 바람직한 용량으로서는, 1회 1.0 내지 2.0mg/kg(체중), 1회 2.0mg/kg(체중) 등을 들 수 있다.

[0115] 본 개시에 있어서의 펩브롤리주맙의 투여일에 있어서의 1일당의 바람직한 투여량으로서는, 1회 100 내지 400mg, 1회 200 또는 400mg 등을 들 수 있다. 또한, 다른 실시 형태에 있어서, 본 개시에 있어서의 펩브롤리주맙의 투여일에 있어서의 1일당의 바람직한 투여량으로서는, 1회 1.0 내지 2.0mg/kg(체중), 1회 2.0mg/kg(체중) 등을 들 수 있다. 또한, 펩브롤리주맙의 투여 간격은 3 내지 4주 간격이 바람직하고, 더욱 바람직하게는 3주 간격이다.

[0116] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염의 투여일에 있어서의 1일당의 투여량, 그리고 펩브롤리주맙의 1일당의 용량, 또는 용법 및 용량의 바람직한 조합으로서는 이하의 것을 들 수 있다:

[0117] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 4mg 내지 160mg 및 펩브롤리주맙을 1회 100 내지 400mg.

[0118] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 4mg 내지 160mg 및 펩브롤리주맙을 1회 100 내지 200mg.

[0119] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 4mg 내지 160mg 및 펩브롤리주맙을 1회 200mg.

[0120] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 4mg 내지 160mg 및 펩브롤리주맙을 1회 400mg.

[0121] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 4mg 내지 160mg 및 펩브롤리주맙을 1회 1.0 내지 2.0mg/kg(체중).

[0122] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 4mg 내지 160mg 및 펩브롤리주맙을 1회 2.0mg/kg(체중).

[0123] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 4mg 내지 160mg 및 펩브롤리주맙을 200mg 3주 간격.

[0124] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 4mg 내지 160mg 및 펩브롤리주맙을 400mg 3주 간격.

[0125] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 4mg 내지 24mg 및 펩브롤리주맙을 1회 100 내지 400mg.

[0126] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 4mg 내지 24mg 및 펩브롤리주맙을 1회 100 내지 200mg.

[0127] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 4mg 내지 24mg 및 펩브롤리주맙을 1회 200mg.

[0128] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 4mg 내지 24mg 및 펩브롤리주맙을 1회 400mg.

[0129] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 4mg 내지 24mg 및 펩브롤리주맙을 1회 1.0 내지 2.0mg/kg(체중).

[0130] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 4mg 내지 24mg 및 펩브롤리주맙을 1회 2.0mg/kg(체중).

[0131] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 4mg 내지 24mg 및 펩브롤리주맙을 200mg 3주 간격.

[0132] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 4mg 내지 24mg 및 펩브롤리주맙을 400mg 3주 간격.

[0133] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 12 내지 24mg 및 펩브롤리주맙을 1회 100 내지 400mg.

[0134] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 12 내지 24mg 및 펩브롤리주맙을 1회 100 내지 200mg.

[0135] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 12 내지 24mg 및 펩브롤리주맙을 1회 200mg.

[0136] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 12 내지 24mg 및 펩브롤리주맙을 1회 400mg.

[0137] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 12 내지 24mg 및 펩브롤리주맙을 1회 1.0 내지 2.0mg/kg(체중).

[0138] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 12 내지 24mg 및 펩브롤리주맙을 1회 2.0mg/kg(체중).

[0139] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 12 내지 24mg 및 펩브롤리주맙을 200mg 3주 간격.

[0140] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 12 내지 24mg 및 펩브롤리주맙을 400mg 3주 간격.

[0141] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 16 내지 24mg 및 펩브롤리주맙을 1회 100 내지 400mg.

- [0142] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 16 내지 24mg 및 펜브롤리주맙을 1회 100 내지 200mg.
- [0143] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 16 내지 24mg 및 펜브롤리주맙을 1회 200mg.
- [0144] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 16 내지 24mg 및 펜브롤리주맙을 1회 400mg.
- [0145] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 16 내지 24mg 및 펜브롤리주맙을 1회 1.0 내지 2.0mg/kg(체중).
- [0146] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 16 내지 24mg 및 펜브롤리주맙을 1회 2.0mg/kg(체중).
- [0147] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 16 내지 24mg 및 펜브롤리주맙을 200mg 3주 간격.
- [0148] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 16 내지 24mg 및 펜브롤리주맙을 400mg 3주 간격.
- [0149] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염의 투여일에 있어서의 1일당의 투여 횟수, 투여량 및 펜브롤리주맙의 1일당의 용량, 또는 용법 및 용량의 조합으로서는 이하의 것을 들 수 있다:
- [0150] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 4mg 및 펜브롤리주맙을 1회 100 내지 400mg.
- [0151] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 4mg 및 펜브롤리주맙을 1회 100 내지 200mg.
- [0152] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 4mg 및 펜브롤리주맙을 1회 200mg.
- [0153] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 4mg 및 펜브롤리주맙을 1회 400mg.
- [0154] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 4mg 및 펜브롤리주맙을 1회 1.0 내지 2.0mg/kg(체중).
- [0155] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 4mg 및 펜브롤리주맙을 1회 2.0mg/kg(체중).
- [0156] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 4mg 및 펜브롤리주맙을 200mg 3주 간격.
- [0157] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 4mg 및 펜브롤리주맙을 400mg 3주 간격.
- [0158] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 8mg 및 펜브롤리주맙을 1회 100 내지 400mg.
- [0159] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 8mg 및 펜브롤리주맙을 1회 100 내지 200mg.
- [0160] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 8mg 및 펜브롤리주맙을 1회 200mg.
- [0161] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 8mg 및 펜브롤리주맙을 1회 400mg.
- [0162] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 8mg 및 펜브롤리주맙을 1회 1.0 내지 2.0mg/kg(체중).
- [0163] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 8mg 및 펜브롤리주맙을 1회 2.0mg/kg(체중).
- [0164] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 8mg 및 펜브롤리주맙을 200mg 3주 간격.
- [0165] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 8mg 및 펜브롤리주맙을 400mg 3주 간격.
- [0166] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 12mg 및 펜브롤리주맙을 1회 100 내지 400mg.
- [0167] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 12mg 및 펜브롤리주맙을 1회 100 내지 200mg.
- [0168] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 12mg 및 펜브롤리주맙을 1회 200mg.
- [0169] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 12mg 및 펜브롤리주맙을 1회 400mg.
- [0170] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 12mg 및 펜브롤리주맙을 1회 1.0 내지 2.0mg/kg(체중).
- [0171] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 12mg 및 펜브롤리주맙을 1회 2.0mg/kg(체중).
- [0172] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 12mg 및 펜브롤리주맙을 200mg 3주 간격.
- [0173] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 12mg 및 펜브롤리주맙을 400mg 3주 간격.
- [0174] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 16mg 및 펜브롤리주맙을 1회 100 내지 400mg.
- [0175] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 16mg 및 펜브롤리주맙을 1회 100 내지 200mg.
- [0176] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 16mg 및 펜브롤리주맙을 1회 200mg.

- [0177] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 16mg 및 펩브롤리주맙을 1회 400mg.
- [0178] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 16mg 및 펩브롤리주맙을 1회 1.0 내지 2.0mg/kg(체중).
- [0179] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 16mg 및 펩브롤리주맙을 1회 2.0mg/kg(체중).
- [0180] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 16mg 및 펩브롤리주맙을 200mg 3주 간격.
- [0181] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 16mg 및 펩브롤리주맙을 400mg 3주 간격.
- [0182] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 20mg 및 펩브롤리주맙을 1회 100 내지 400mg.
- [0183] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 20mg 및 펩브롤리주맙을 1회 100 내지 200mg.
- [0184] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 20mg 및 펩브롤리주맙을 1회 200mg.
- [0185] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 20mg 및 펩브롤리주맙을 1회 400mg.
- [0186] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 20mg 및 펩브롤리주맙을 1회 1.0 내지 2.0mg/kg(체중).
- [0187] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 20mg 및 펩브롤리주맙을 1회 2.0mg/kg(체중).
- [0188] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 20mg 및 펩브롤리주맙을 200mg 3주 간격.
- [0189] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 1일 1회로 20mg 및 펩브롤리주맙을 400mg 3주 간격.
- [0190] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염과 펩브롤리주맙의 사용 비율은 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 100질량부의 화합물 1 또는 그의 염에 대하여, 펩브롤리주맙을 10 내지 10000질량부, 보다 바람직하게는 100 내지 1000질량부의 범위에서 설정할 수 있다.
- [0191] 본 개시에 있어서, 화합물 1 또는 그의 염을 포함하는 제형 중의 당해 화합물 1 또는 그의 염의 배합 비율은 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 100 내지 100000질량%, 바람직하게는 1000 내지 10000질량%의 범위에서 적절히 설정할 수 있다. 본 개시에 있어서, 면역 체크포인트 저해약을 포함하는 제형 중의 당해 면역 체크포인트 저해약의 배합 비율은 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 100 내지 100000질량%, 바람직하게는 1000 내지 10000질량%의 범위에서 적절히 설정할 수 있다. 여기서, 항종양제를 복수의 제형으로 나누어서 제제화한 실시 형태에 있어서, 상기 바람직한 배합 비율은, 유효 성분을 포함하는 제형과 유효 성분을 포함하지 않는 제형의 합계량에 대한 유효 성분의 배합 비율이 아니라, 유효 성분을 포함하는 제형의 질량에 대한 유효 성분의 배합 비율을 의미한다. 예를 들어 화합물 1 또는 그의 염의 배합 비율의 경우, 화합물 1 또는 그의 염을 포함하는 제형만의 질량에 대한 화합물 1 또는 그의 염의 질량%를 의미한다.
- [0192] 본 개시의 일 실시 형태에 있어서, 본 발명의 병용 요법은 그 이전에 호르몬 요법, 면역 요법(암 펩티드 백신 요법 등), 외과적 수술, 방사선 치료, 화학 요법제로 치료를 받지 않은 환자, 즉 치료 미경험 환자에게 투여된다. 다른 실시 형태에 있어서, 병용 요법은 화학 요법제를 사용한 그 이전의 치료 후에, 지속성의 응답을 달성하는 데에 실패한 환자에게 투여된다.
- [0193] 본 개시의 일 실시 형태에 있어서, 본 발명의 병용 요법은 그 이전의 면역 체크포인트 저해제의 치료 경험이 없는 환자에게 투여된다. 또한, 다른 실시 형태에 있어서, 병용 요법은 FGFR 저해제에 의한 치료 경험이 있는 환자에게 투여된다.
- [0194] 본 개시의 일 실시 형태에 있어서, 지속성 응답이란 면역 체크포인트 저해약 등의 면역 요법을 대상에 행함으로써, 암에 대한 면역 응답이 확대되어 유지되는 것이다. 지속성 응답에 대하여는, 예를 들어 T 림프구의 면역 체크포인트 저해제의 결합의 측정에 의해 행할 수 있다.
- [0195] 또한, 본 개시에 있어서 「권장 용량」이란, 임상 시험 등에 의해 결정된, 위독한 부작용을 발생하지 않고 안전하게 사용할 수 있는 범위에서 최대의 치료 효과를 초래하는 투여량이며, 구체적으로는 일본 독립 행정 법인의 약품 의료 기기 종합 기구(PMDA; Pharmaceuticals and Medical Devices Agency), 미국 식품 의약품국(FDA; Food and Drug Administration), 유럽 의약품청(EMA; European Medicines Agency) 등의 공적 기관이나 단체에 의해 승인 · 권장 · 권고되고, 첨부 문서 · 인터뷰 폼 · 치료 가이드 라인 등에 기재된 투여량을 들 수 있으며, PMDA, FDA 또는 EMA 중 어느 것의 공적 기관에 의해 승인된 투여량이 바람직하다.
- [0196] 본 개시의 항종양제의 투여 스케줄은 암종이나 병기 등에 따라서 적절히 선택할 수 있다.

- [0197] 화합물 1 또는 그의 염의 경우에는, 1일째 내지 21일간[예를 들어, 3주간(21일간)] 연일 투여 스케줄이 바람직 하지만, 그 후 체약 기간이 있어도 되고, 보다 바람직하게는 3주간(21일간) 연일 투여이다. 면역 체크포인트 저해약의 투여 스케줄은, 예를 들어 2주간 내지 4주간 간격이 바람직하다. 펜브롤리주맙의 경우에는, 2주간, 3주간, 4주간 간격으로 투여하는 투여 스케줄이 바람직하고, 보다 바람직하게는 3주간 간격이다. 본 개시에 있어서 약제 A의 X일 간격으로의 투여란, 약제 A를 투여한 일을 day1로 하고, 그 다음날을 day2, 또 그 다음날을 day3…으로 한 경우에, 다음에 약제 A를 투여하는 것이 dayX+1이 되는 것을 의미한다. 또한, 투여 스케줄을 계산할 때 「1주간」, 「2주간」, 「3주간」, 「4주간」 이란, 각각 「7일」, 「14일」, 「21일」, 「28일」을 의미한다. 따라서, 본 개시에 있어서 약제 A의 3주간 간격으로의 투여란, 약제 A를 투여한 일을 day1로 한 경우에, 다음에 약제 A를 투여하는 것이 day22가 되는 것을 의미한다.
- [0198] 본 개시의 항종양제의 1일의 투여 횟수는 암종이나 병기 등에 따라서 적절히 선택할 수 있다. 펜브롤리주맙과 병용하여 투여되는 경우에는, 1일 1회가 바람직하다.
- [0199] 화합물 1 또는 그의 염 및 펜브롤리주맙의 투여 순서는 암종이나 병기 등에 따라서 적절히 선택할 수 있지만, 1치료 레지멘에 있어서, 어느 것을 먼저 투여해도 되고, 동시에 투여해도 상관없다.
- [0200] 본 개시의 일 실시 형태에 있어서, 화합물 1 또는 그의 염은 펜브롤리주맙의 효과를 증강시킨다. 또한, 다른 실시 형태에 있어서는, 펜브롤리주맙은 화합물 1 또는 그의 염의 작용을 증강시킨다.
- [0201] 본 개시의 일 실시 형태에서는 PD-L1의 발현의 유무를 불문하지만, 바람직하게는 PD-L1을 1% 이상 발현하고 있는 대상에 투여되는 것이며, 더욱 바람직하게는 50% 이상 발현하고 있는 대상에 투여되는 것이다.
- [0202] 본 개시의 일 실시 형태에서는, PD-L1 발현에 대하여 양성의 검사 결과가 나온 종양을 갖는 대상에 실시된다. PD-L1 발현은, 환자로부터 채취된 종양 시료의 FFPE 또는 동결 조직 절편 상에서의 IHC 어세이에 있어서 진단용의 항인간 PD-L1 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 사용하여 검출하는 것이 가능하다. 통상적으로, 의사는 면역 체크포인트 저해약 및 FGFR 저해제의 병용 투여 개시 전에 대상으로부터 채취된 종양 조직 시료를 사용하여 PD-L1 발현을 판정하기 위한 진단 검사를 지시한다고 생각할 수 있는데, 의사는 예를 들어 치료 사이클의 종료 시 등, 치료 개시 후에, 치료 개시 전의 또는 치료 개시 후의 진단 검사를 지시할 수 있다고 상정되고 있다.
- [0203] 본 개시에 있어서 「암」 내지 「종양」 이란, 무질서한 세포 증식을 특징으로 하는 포유 동물의 생리 상태를 나타낸다. 「암」 및 「종양」은 본 명세서에 있어서 동일한 의미이며, 호환적으로 사용된다. 암에는 고형암 및 혈액암이 포함된다. 예로서, 암종, 림프종, 백혈병, 아종, 육종, 경계 악성 종양(카르시노이드)이 포함되지만, 이들에 한정되지 않는다.
- [0204] 본 개시의 병용 방법의 대상이 되는 암에는, 예를 들어 두경부암, 소화기암(식도암, 위암, 십이지장암, 간암, 담도암(담낭·담관암 등), 췌장암, 요로상피암, 소장암, 대장암(결장 직장암, 결장암, 직장암 등)), 폐암(비소세포 폐암, 소세포 폐암), 중피종(악성 흉막 중피종, 복막 중피종, 심막 중피종 등), 유방암, 생식기암(난소암, 자궁암(자궁경암, 자궁체암, 자궁내막암 등) 등), 신장암, 방광암, 전립선암, 정소 종양, 피부암(악성 흑색종, 표피암 등), 혈액암(다발성 골수종, 급성 골수성 백혈병 등), 뼈·연부 종양, 횡문근육종, 뇌종양, 악성 신경초종, 신경내분비 종양, 갑상선암 등을 들 수 있다.
- [0205] 어떤 실시 형태에 있어서는, 방광암, 요로상피암, 소화기암(식도암, 위암, 십이지장암, 간암, 담도암(담낭·담관암 등), 췌장암, 소장암, 대장암(결장 직장암, 결장암, 직장암 등)), 난소암, 두경부암, 자궁암(자궁경암, 자궁체암 등)이 대상이 된다. 바람직하게는 요로상피암, 식도암, 비소세포 폐암이며, 더욱 바람직하게는 식도암, 비소세포 폐암이다. 또한, 여기에서 암에는 원발소 뿐만 아니라, 다른 장기(간장 등)에 전이된 암도 포함한다. 또한, 본 개시의 항종양제는, 종양을 외과적으로 적출한 후에 재발 방지를 위해 행해지는 수술 후 보조 화학 요법에 사용하는 것이어도 되고, 종양을 외과적으로 적출하기 위해 사전에 행해지는 수술 전 보조 화학 요법에 사용하는 것이어도 된다.
- [0206] 본 개시의 일 실시 형태에서는, 병용 방법의 대상이 되는 암에는 악성 흑색종, 비소세포 폐암, 호지킨 림프종, 요로상피암, 고빈도 미소부수체 불안정성(MSI-High)을 갖는 고형암, 신장 세포암, 두경부암, 식도암, 위암이다.
- [0207] 본 명세서에서 사용되는 경우, 「병용(요법)」이라는 용어는, 2개 이상의 화합물/약제(상기에서 정의함)의 조합의 사용을 포함하는 요법을 정의하는 것을 의도하고 있다. 따라서, 본 출원에 있어서의 「병용(요법)」, 「조합」 및 「조합하여」의 화합물/약제의 사용은, 동일한 전체적인 치료 레지멘의 일부로서 투여되는 화합물/약제를 의미할 수 있다. 2개 이상의 화합물/약제 각각의 약의 양은 다를 수 있다: 각각은 동시에 또는 다른 시간에

투여될 수 있다. 따라서, 조합의 화합물/약제는 동일한 의약 제제(즉, 함께) 또는 다른 의약 제제(즉, 따로따로) 중 어느 것에 있어서, 연속해서(예를 들어, 전 또는 후에) 또는 동시에 투여될 수 있는 것이 이해된다. 동일한 제제에서는 동시에 단일의 제제로서이지만, 동시에 다른 의약 제제에서는 비일체적이다.

[0208] 본 명세서에 있어서 「레지멘」, 「치료 레지멘」이란, 약물 치료에 있어서의 약제의 종류나 양, 기간, 수순 등을 시계열로 나타낸 계획이며, 각 약제의 투여량이나 투여 방법, 투여순, 투여일을 나타내는 것이다. 1 치료 레지멘으로의 처치로서는, 예를 들어 1 사이클의 첫날에 병용하는 약제를 동시에 또는 실질적으로 동시에 투여 개시하는 방법을 들 수 있다. 또한, 예를 들어 3주간을 1 사이클로 하여, 약제 A를 먼저 투여를 개시하고, 일주간 후에 약제 B의 투여를 개시하는데, 1 사이클로서 실질적으로 동시에 투여하는 형태도 1 치료 레지멘으로의 처치에 포함된다.

[0209] 본 개시의 화합물 1 또는 그의 염과 펩브롤리주맙의 치료 레지멘에 있어서는, 화합물 1 또는 그의 염과 펩브롤리주맙뿐만 아니라, 다른 약제를 더 포함하는 것도 가능하다.

[0210] 본 개시의 항종양제의 투여 형태로서는 특별히 제한은 없고, 치료 목적에 따라서 적절히 선택할 수 있으며, 구체적으로는 경구제(정제, 피복 정제, 산제, 과립제, 캡슐제, 액제 등), 주사제, 좌제, 첨부제, 연고제 등을 예시할 수 있다. 화합물 1 또는 그의 염의 경우에는 경구제가 바람직하다. 펩브롤리주맙의 경우에는 상기 투여 형태를 들 수 있고, 주사제가 바람직하다.

[0211] 본 개시의 항종양제는, 유효 성분인 펩브롤리주맙 및 화합물 1 또는 그의 염 그 자체를 항종양제로서 사용해도 되고, 그의 투여 형태에 따라서 약학적으로 허용되는 담체를 사용하여, 통상 공지된 방법에 의해 조제한 의약 조성물로 해도 된다. 이러한 담체로서는, 통상의 약제에 병용되는 각종의 것, 예를 들어 부형제, 결합제, 봉피제, 활택제, 희석제, 용해 보조제, 혼탁화제, 등장화제, pH 조정제, 완충제, 안정화제, 착색제, 교미제, 교취제 등을 예시할 수 있다.

[0212] 본 개시의 항종양제는, 각 유효 성분의 투여 형태나 투여 스케줄에 기초하여, 각 유효 성분을 복수의 제형으로 나누어서 제제화해도 되고, 하나의 제형으로 통합하여 제제화해도 된다. 또한, 각 제제를 병용 투여에 적합한 하나의 패키지로 통합하여 제조 판매해도 되고, 또한 각 제제를 별개의 패키지로 나누어서 제조 판매해도 된다. 의약 조성물의 실시 형태에 있어서도 마찬가지이다. 따라서, 「펩브롤리주맙 및 화합물 1 또는 그의 염을 유효 성분으로서 포함하는 의약 조성물」에는, 각 유효 성분을 복수의 제형으로 나누어서 제제화한 것도, 하나의 제형으로 통합하여 제제화한 것도 포함된다. 각 유효 성분을 복수의 제형으로 나누어서 제제화한 당해 의약 조성물에는, 각 제제를 병용 투여에 적합한 하나의 패키지로 통합한 것도, 각 제제를 별개의 패키지로 나눈 것도 포함된다.

[0213] 본 개시는 화합물 1 또는 그의 염을 포함하는 항종양제와, 암 환자에 대하여 화합물 1 또는 그의 염과 펩브롤리주맙이 병용 투여되는 것을 기재한 사용 설명서를 포함하는 키트 제제에 관한 것이다. 여기서 「사용 설명서」란, 상기 투여량이 기재된 것이면 되고, 법적 구속력의 유무를 불문하지만, 상기 투여량이 권장되어 있는 것이 바람직하다. 구체적으로는 첨부 문서, 팜플릿 등이 예시된다. 또한, 사용 설명서를 포함하는 키트 제제란, 키트 제제의 패키지에 사용 설명서가 인쇄·첨부되어 있는 것이어야 되고, 키트 제제의 패키지에 항종양제와 함께 사용 설명서가 동봉되어 있는 것이어야 된다.

[0214] FGFR 저해제에 의한 작용 메커니즘 및 면역 체크포인트 저해약에 대한 내성의 발현을 검출하는 방법으로서, 종양 면역 미소 환경의 조절을 조사하는 방법(비특허문헌 13)을 들 수 있지만, 방법은 한정되지 않는다.

[0215] 면역 체크포인트 저해약의 약효에는 암 주위의 미소 환경이 중요하고, 그 중의 하나로 CAF(Cancer Associated fibroblast)가 중요한 역할을 하는 것이 알려져 있다. FGF는 섬유아세포의 증식을 제어하는 인자이며, 그의 리셉터인 FGFR는 FGF에 의한 시그널을 세포에서 수취하여 세포 증식을 추진하는 분자이다. 골수 유래 양성 세포(MDSC(Myeloid-derived suppressor cells))는 병적인 조건에서 종양 조직, 림프절, 말초혈에 증가하는 미숙한 골수 세포이며, 강력한 면역 억제 활성을 갖는 것이 알려져 있다.

[0216] MDSC는 면역 체크포인트 저해약의 효과 예측 마커가 될 수 있는 지표로서, 면역 체크포인트 저해약에 대한 환자의 내성에 기여할 수 있는 것이 보고되어 있다(비특허문헌 14).

[0217] 본 명세서에 있어서 면역 체크포인트 저해약에 대한 내성(저항성, 난치성이라고도 함)이란, 면역 체크포인트 저해약을 투여한 후에 치료 효과를 기대할 수 없게 되고, 적어도 하나의 임상 평가에 있어서 병세의 진행이 확인된 대상의 상태, 면역 체크포인트 저해제에 대한 불내응(不耐應), 면역 체크포인트 저해제의 투여 후의 재발, 또는 면역 체크포인트 저해약의 치료 경험은 없지만, 면역 체크포인트 저해약에 의한 치료 효과를 기대할 수 없

는 대상의 상태도 포함한다. 어떤 실시 형태에 있어서는, 약리 시험에 있어서의 면역 체크포인트 저해약에 대하여 유효한 효과를 나타내지 않는 것, 예를 들어 유효성을 나타내지 않는다고 생각되는 세포주의 반응도 포함하는 것이다. 내성에는 치료의 처음부터 항암제가 유효성을 나타내지 않는 자연 내성과, 치료를 계속해가는 동안에 처음에는 유효했던 항암제가 효과가 없어져 암의 증악으로 연결되는 획득 내성이 있다. 본 명세서에 있어서, 내성은 자연 내성과 획득 내성의 양쪽의 의미를 포함한다.

[0218] 본 명세서에 있어서 면역 체크포인트 저해약에 대한 불응이란, 면역 체크포인트 저해제를 투여한 후에, 면역 체크포인트 저해제가 효과를 나타내지 않게 되어 효과를 발휘하지 않는 것을 나타낸다. 불응을 나타내는 원인 중 하나로서, 내성이 원인으로 생각된다.

[0219] 본 개시의 항종양제는 암의 치료에 사용할 수 있다. 본 명세서에 기재되는 병용 요법 등의 치료 레지멘에 의한 치료를 받는 암 환자에서 언급하는 경우의 「항종양 효과」는, 예를 들어 PFS(무증약 생존 기간), DCR(병세 컨트롤률), DOR(주효 기간), OS(전체 생존 기간), ORR(객관적 주효율), DCR(병세 컨트롤률), TTR(첫회 주효에 이르기까지의 기간), PROs(Patient-Reported Outcomes; 환자-보고된 결과) 등의 적어도 하나의 평가를 의미한다. 일 실시 형태에 있어서, 고형암을 대상으로 한 경우에는 본 명세서에 기재되는 병용 요법에 대한 종양 평가가, RECIST 1.1 기준(고형암 효과 판정 기준)으로 평가되고, 항종양 효과는 SD(안정), PR(부분 주효), CR(완전 주효), PD(진행)로 나타내진다. 뇌종양의 종양 평가의 경우에는 Gd-MRI(가돌리늄(Gd)) 킬레이트 조영제를 사용한 증강 전 및 증강 후를 포함하는 표준적인 뇌종양 MRI에 의해 실시할 수도 있다.

실시예

[0220] 다음에 실시예 및 참고예를 들어 본 개시를 더욱 상세하게 설명하지만, 본 개시는 이를 실시예에 의해 전혀 한정되지 않고, 많은 변형이 본 개시의 기술적 사상 내에서 당분야에 있어서 통상의 지식을 갖는 사람에 의해 가능하다.

[0221] (실시예 1) (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-파라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)파롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 그의 염과 펜브롤리주맙의 병용에 의한, 암 면역 요법 내성암(예를 들어, 비소세포 폐암, 식도암, 요로상피암) 환자의 임상 시험

[0222] 본 연구는 일본 의약 정보 센터 JapicCTI-195063으로서 등록되어 있는 임상 시험에 기초하여, FGFR 과잉 발현 암 환자(예를 들어, 비소세포 폐암, 식도암, 요로상피암)에 있어서, 화합물 1 또는 그의 염 및 펜브롤리주맙의 병용의 유효성 및 안전성을 평가한다. 구체적으로는 환자를 소정의 기간(예를 들어, 24주간) 화합물 1 또는 그의 염을 경구에 의해 각종 용량(예를 들어, 20mg)을 21일간 투여하고, 펜브롤리주맙(예를 들어, 1회 200mg)을 점적 정맥 주사에 의해 3주마다(21일마다) 투여한다. 1 사이클을 21일간으로 하여, 이것을 반복한다. 경우에 따라서는 플라세보를 대조로 실시해도 되고, 부가적으로 다른 환자에 대하여 화합물 1 혹은 그의 염 및/또는 펜브롤리주맙을 투여해도 된다. 또한, 펜브롤리주맙의 치료 경험이 있는 환자에게 화합물 1 또는 그의 염과 병용 투여해도 된다.

[0223] 화합물 1 또는 그의 염과 펜브롤리주맙의 병용은, 이들의 단독 요법으로부터 예상할 수 없는 치료 효과를 초래 할 수 있다. 예를 들어 본 개시의 어느 실시 형태에 있어서는, 당해 병용은 어느 쪽이든 단독에 의한 치료의 측정 결과 중 적어도 하나와 비교하여 효과가 높은 것을 알아낼 수 있다. 또한, 예를 들어 본 개시의 어느 실시 형태에 있어서는, 화합물 1 또는 그의 염과 펜브롤리주맙을 병용함으로써 상승 효과가 얻어질 수 있다.

[0224] 이하의 측정 결과 중 적어도 하나에 따르면, 화합물 1 또는 그의 염 및 펜브롤리주맙의 병용이 어느 한쪽만보다 효과적일 수 있다: 암 세포수의 감소, 종양 사이즈의 줄어듦, 말초 장기 중에 대한 암 세포 침윤의 속도 저하, 종양 전이 또는 종양 증식의 속도 저하, 전체 주효율 또는 무증약 생존 혹은 생존 전체의 연장.

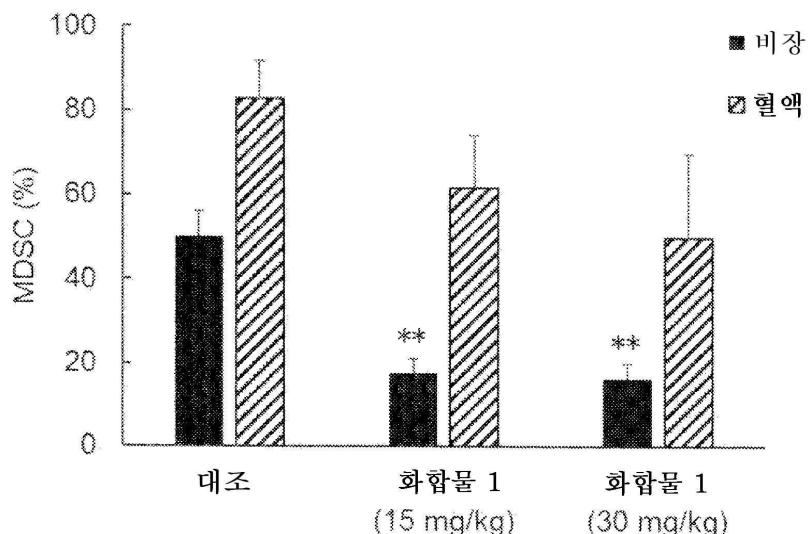
[0225] (실시예 2) 마우스 유방암 세포 4T1 피하 이식종 모델에 있어서의 종양 면역에 대한 영향

[0226] 마우스 유방암주 4T1을 6주령의 웅성 BALB/cAJcl 마우스 피하에 이식하였다. 세포 이식일을 Day0으로 하고, 다음날(Day1)부터 화합물 1을 15mg/kg/일의 용량으로 14일간 연일 경구 투여를 행하였다. 최종 투여 다음날 (Day15)에, 종양, 비장 및 말초혈로부터 램프구 세포 분획을 단리하고, 셀 소터를 사용하여 골수 유래 면역 억제 세포(MDSC)(CD11b⁺/Gr-1⁺ 세포), CD4 양성 T 세포 및 CD8 양성 T 세포를 측정하였다. 또한, 화합물 1의 용량을 30mg/kg/일로 하는 것 이외에는, 상기와 마찬가지로 하여 마우스 유방암 세포 4T1 피하 이식종 모델의 제작, 약물 투여 및 각 세포의 측정을 행하였다. 대조로서 화합물 1을 투여하지 않은 것 이외에는, 상기와 마찬가지의 조작을 행하였다. 결과를 도 1에 나타낸다.

- [0228] 화합물 1의 투여는, 어느 용량에 있어서도 억제 무투여 대조에 비해 유의(스튜던트 t-검정(Student t-test), $P<0.01$)하게 비장 림프구 세포 분획 중의 MDSC를 감소시켰다. 말초혈 림프구 세포 분획 중의 MDSC에 대하여는, 대조에 비해 용량 의존적인 감소 경향을 나타내었다. 말초혈 림프구 세포 분획 중의 CD4 양성 T 세포, 비장 림프구 세포 분획 및 말초혈 림프구 세포 분획 중의 CD8 양성 T 세포에 대하여, 대조에 비해 용량 의존적인 증가 경향을 나타내었다.
- [0229] 이들 결과로부터 생체내(*in vivo*) 모델에 있어서 화합물 1의 MDSC에 대한 억제 효과가 확인된 점에서, 화합물 1이 면역 억제 메커니즘을 통한 항종양 효과를 나타내는 가능성이 나타났다. 또한 화합물 1 투여에 의해 CD4 양성 T 세포, CD8 양성 T 세포의 증가가 인정된 점에서 화합물 1에 의해 담암 마우스에 있어서의 면역 활성화가 확인되었다. 이상으로부터, 화합물 1 또는 그의 염과 면역 체크포인트 저해약을 병용함으로써 항종양 효과를 증강시키는 것이 시사되었다.
- [0230] 실시예 2에서 사용한 마우스 유방암주 4T1은 FGFR 유전자 이상을 갖지 않는 유방암 세포인데, 화합물 1 투여에 의해 MDSC에 대한 억제 효과가 확인되고, CD4 양성 T 세포, CD8 양성 T 세포의 증가가 인정되고, 화합물 1이 면역 억제 메커니즘을 통한 항종양 효과를 나타내는 것이 나타났다. 또한 요로상피암 환자에게 항FGFR3 항체 보파타맙을 투여함으로써, 암이 면역 체크포인트 저해제에 대하여 저감수성의 "콜드"로부터 고감수성의 "핫" 상태로 변함으로써, FGFR 유전자 이상이 없는 환자에게도 펌브롤리주맙 병용에 의한 반응이 보이고 있다(W. Choi 등, Presented at AACR Bladder cancer: Transforming the Field Special Conference, May 18-21, 2019, Denver, USA).

도면

도면1



**: $P<0.01$