



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0024821
(43) 공개일자 2022년03월03일

- | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/5365 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
A61K 31/5365 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2022-7002122</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2022년06월19일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2022년01월20일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/JP2020/024113</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2020/256096
국제공개일자 2020년12월24일</p> <p>(30) 우선권주장
JP-P-2019-115496 2019년06월21일 일본(JP)</p> | <p>(71) 출원인
다이호야쿠힌교교 가부시키키가이샤
일본국 도쿄도 지요다쿠 간다니시키키초 1초메 27반
치</p> <p>(72) 발명자
고바, 가즈오
일본 1018444 도쿄도 치요다쿠 간다니시키키초 1-27
다이호야쿠힌교교 가부시키키가이샤 내</p> <p>시모무라, 도시야스
일본 3002611 이바라키켄 츠쿠바시 오쿠보 3 다이
호야쿠힌교교 가부시키키가이샤 내</p> <p>(74) 대리인
장수길, 이석재</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

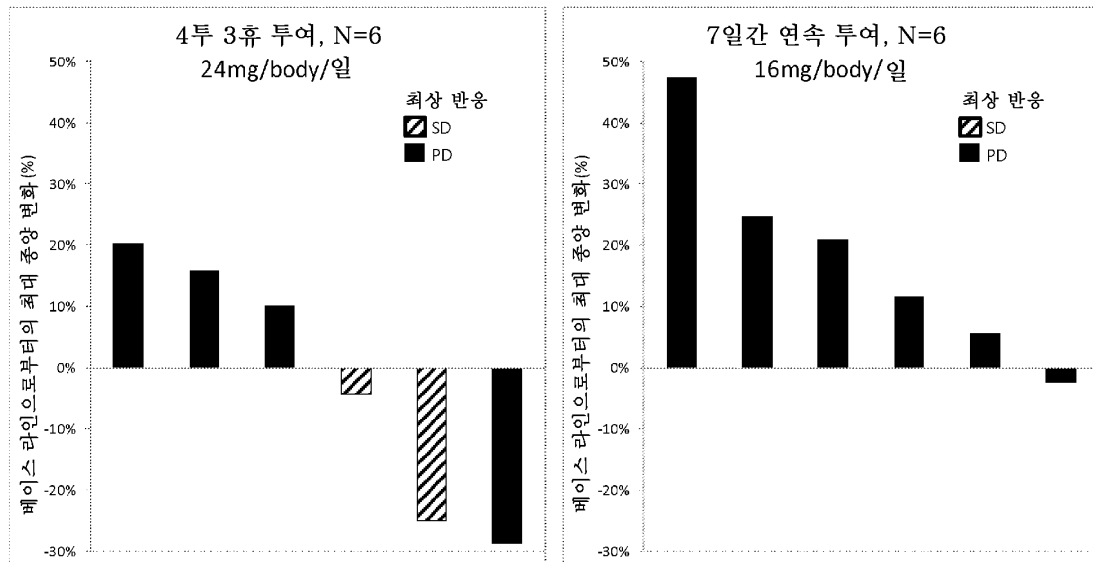
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **악성 종양의 치료 방법**

(57) 요약

인간 환자의 악성 종양을 치료하기 위한 방법으로서, 그 치료를 필요로 하는 환자에 대하여 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올(화합물 1) 또는 그의 염을 투여 스케줄에 따라서 투여하는 것을 포함하고, 투여 스케줄은 상기 화합물 1 또는 그의 염을, 화합물 1의 양으로서 4mg/body/일 내지 160mg/body/일의 용량으로 4일간 연속 투여한 후에 3일간의 규정 휴약 기간을 설정하는 것을 포함하는, 방법

대표도 - 도4



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올 또는 그의 염을 포함하는, 인간 환자의 악성 종양의 치료제로서, 그 치료를 필요로 하는 환자에 대하여 투여 스케줄에 따라서 투여되도록 사용되고, 해당 투여 스케줄은 상기 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올 또는 그의 염을, 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올의 양으로서 4mg/body/일 내지 160mg/body/일의 용량으로, 1코스당 7일간으로 하여 4일간 연속 투여한 후에 3일간의 규정 휴약 기간을 설정하는 것을 포함하는, 치료제.

청구항 2

제1항에 있어서, 투여일에 있어서, 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올 또는 그의 염이 1일 1회로 투여되는, 치료제.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 투여 스케줄에 있어서 1코스당 7일간으로 하여, 3코스 21일간에, 제1일째로부터 제4일째까지, 제8일째로부터 제11일째까지, 및 제15일째로부터 제18일째까지의 각 4일간 각각을 연속하여 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올 또는 그의 염을 투여하고, 또한, 제5일째로부터 제7일째까지, 제12일째로부터 제14일째까지, 및 제19일째로부터 제21일째까지 규정 휴약하는, 치료제.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올 또는 그의 염의 용량이 4mg/body/일 내지 44mg/body/일인, 치료제.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올 또는 그의 염의 용량이 16mg/body/일 내지 32mg/body/일인, 치료제.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올 또는 그의 염의 용량이 24mg/body/일인, 치료제.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 악성 종양이 폐암, 유방암, 신장암, 육종, 조혈기 종양, 중추신경계 종양, 간암, 난소암, 위암, 횡문근육종, 자궁내막암, 요로암, 전립선암, 결장직장암, 췌장암, 외음부암, 갑상선암, 피부암, 또는 담도암인, 치료제.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 악성 종양이 폐암, 자궁내막암, 요로암, 유방암, 전립선암, 결장직장암, 담도암, 난소암, 또는 다발성 골수종인, 치료제.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 악성 종양이 폐암, 유방암, 방광암, 결장암, 직장암, 담낭암, 또는 항문암인, 치료제.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올 또는 그의 염의 부작용이 경감되는, 치료제.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올 또는 그의 염의 부작용인 반상 구진상 피진이 경감되는, 치료제.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올 또는 그의 염의 부작용인 고혈당이 경감되는, 치료제.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올 또는 그의 염과, (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 병용하기 위한 치료제로서,

(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 염이 투여 스케줄에 따라서 투여되고,

투여 스케줄이 (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 (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-온을 7일간 연속 투여에 의해 병용 투여하는 것을 포함하는, 치료제.

청구항 14

제13항에 있어서, (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 (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-온의 양으로서 12mg/body/일 내지 20mg/body/일을 7일간 연속 투여에 의해 병용 투여하는 것을 포함하는, 치료제.

청구항 15

인간 환자의 악성 종양을 치료하기 위한 방법으로서, 그 치료를 필요로 하는 환자에 대하여 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올 또는 그의 염을 투여 스케줄에 따라서 투여하는 것을 포함하고, 투여 스케줄은 상기 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올 또는 그의 염을, 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올의 양으로서 4mg/body/일 내지 160mg/body/일의 용량으로, 1코스당 7일간으로 하여 4일간 연속 투여한 후에 3일간의 규정 휴약 기간을 설정하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 16

트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올 또는 그의 염을 포함하는, 인간 환자의 악성 종양을 치료하기 위한 의약 조성물로서, 상기 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올 또는 그의 염이, 그 치료를 필요로 하는 환자에 대하여 투여 스케줄에 따라서 투여되도록 사용되고,

해당 투여 스케줄은 상기 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올 또는 그의 염을, 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-

e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올의 양으로서 4mg/body/일 내지 160mg/body/일의 용량으로, 1코스당 7일간으로 하여 4일간 연속 투여한 후에 3일간의 규정 휴약 기간을 설정하는 것을 포함하는, 의약 조성물.

청구항 17

인간 환자의 악성 종양의 치료제를 제조하기 위한, 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올 또는 그의 염의 사용으로서, 상기 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올 또는 그의 염이, 그 치료를 필요로 하는 환자에 대하여 투여 스케줄에 따라서 투여되도록 사용되고,

해당 투여 스케줄은 상기 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올 또는 그의 염을, 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올의 양으로서 4mg/body/일 내지 160mg/body/일의 용량으로, 1코스당 7일간으로 하여 4일간 연속 투여한 후에 3일간의 규정 휴약 기간을 설정하는 것을 포함하는, 사용.

청구항 18

인간 환자의 악성 종양을 치료하기 위한 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올 또는 그의 염의 사용으로서, 상기 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올 또는 그의 염이, 그 치료를 필요로 하는 환자에 대하여 투여 스케줄에 따라서 투여되도록 사용되고,

해당 투여 스케줄은 상기 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올 또는 그의 염을, 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올의 양으로서 4mg/body/일 내지 160mg/body/일의 용량으로, 1코스당 7일간으로 하여 4일간 연속 투여한 후에 3일간의 규정 휴약 기간을 설정하는 것을 포함하는, 사용.

청구항 19

인간 환자의 악성 종양의 치료에 있어서의 사용을 위한 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올 또는 그의 염으로서, 상기 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올 또는 그의 염이, 그 치료를 필요로 하는 환자에 대하여 투여 스케줄에 따라서 투여되도록 사용되고,

해당 투여 스케줄은 상기 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올 또는 그의 염을, 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올의 양으로서 4mg/body/일 내지 160mg/body/일의 용량으로, 1코스당 7일간으로 하여 4일간 연속 투여한 후에 3일간의 규정 휴약 기간을 설정하는 것을 포함하는, 화합물 또는 그의 염.

청구항 20

트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올 또는 그의 염을 포함하는, 인간 환자의 악성 종양을 치료하기 위한 키트로서, 상기 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올 또는 그의 염이, 그 치료를 필요로 하는 환자에 대하여 투여 스케줄에 따라서 투여되도록 사용되고,

해당 투여 스케줄은 상기 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올 또는 그의 염을, 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올의 양으로서 4mg/body/일 내지 160mg/body/일의 용량으로 1코스당 7일간으로 하여 4일간 연속 투여한 후에 3일간의 규정 휴약 기간을 설정하는 것을 포함하는, 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] [관련 출원의 상호 참조]

[0002] 본 출원은, 2019년 6월 21일에 출원된, 일본 특허 출원 제2019-115496호 명세서(그 개시 전체가 참조로 본 명세

서 중에 원용된다)에 기초하는 우선권을 주장한다.

[0003] 본 발명은 AKT 저해 활성을 갖고, 항종양 활성을 나타내는 이미다조옥사진 화합물에 의한 악성 종양의 치료법에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] AKT는 수용체형 티로신 키나아제 시그널을 받아서 활성화되는 포스파티딜이노시톨3인산 키나아제(PI3 키나아제)의 하류에서 작용하는 세린-트레오닌 키나아제이다. AKT의 기능은, AKT는 세포 증식, 아포토시스 저항성, 혈관 신생, 전이 및 침윤, 나아가 당 대사, 지질 대사 등, 종양 형성에 있어서 중요한 역할을 담당하고 있는 것이 보고되어 있다(비특허문헌 1). AKT는 많은 암(신장 세포암, 위암, 유방암, 폐암, 대장암, 췌장암, 난소암, 간세포암, 다발성 골수종, 림프종, 백혈병, 두경부암, 멜라노마 등)에 있어서 고빈도로 활성화하거나, 혹은 고 발현하고 있고, 일부의 암에 있어서는 유전자의 증폭 또는 활성화형 변이도 보고되어 있다(비특허문헌 2).

[0005] 이미다조옥사진 화합물인, 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올(이하, 「화합물 1」이라고도 한다.) 또는 그의 염은 매우 강력하고 또한 선택성이 높은 경구 알로스테릭형 AKT 저해제로서 알려져 있다(특허문헌 1).

[0006] 수많은 AKT 저해제의 의약품 개발이 행하여져 왔지만, 의약품으로서 승인에 이른 화합물은 현실적으로는 없다. 그 이유로서, 지금까지의 임상 시험에 있어서 피진, 소양, 고혈당 및 구내염의 그레이드 3 이상의 부작용이 보이고, 기타의 주된 부작용은, 설사, 오심, 구토, 피로, 식욕 감퇴 및 피부 건조가 발생했기 때문이다. 또한, 잠재적 리스크로서 위장 장애, 대사 장애 및 피부 장애가 있다(비특허문헌 3, 4).

[0007] AKT 저해제의 부작용 경감을 목적으로 한 투여 스케줄의 검토로서는, AZD5363에 관한 규정 휴약 기간을 포함하는 투여 방법이 보고되어 있다. 이 보고에서는, AZD5363은, 1코스당 7일간으로 하여 1일 2회, 7일간 연속, 따라서, 합계 14회 투여되는 스케줄, 1코스당 7일간으로 하여 1일 2회, 2일간 연속, 따라서, 합계 4회 투여한 후에 5일간의 규정 휴약 기간을 설정하는 스케줄, 1코스당 7일간으로 하여 1일 2회, 4일간 연속, 따라서, 합계 8회 투여한 후에 3일간의 규정 휴약 기간을 설정하는 스케줄 각각에 대해서, 권장 용량(Recommend dose(RD))을 결정하고 있다(비특허문헌 5).

[0008] 경합 저해형으로 작용하는 AZD5363의 인간에게 있어서의 반감기는 약 6시간이다. 한편, 다른 저해 양식인 알로스테릭형의 화합물 1의 마우스에 있어서의 반감기는 약 2.3시간인데, 인간에게 있어서의 약물 동태는 밝혀져 있지 않다(비특허문헌 6). 화합물 1의 인간에게 있어서의 최적 투여 스케줄을 검토함에 있어서, 비임상의 특성을 인간에게 있어서 반드시 적용할 수 있다고는 할 수 없고, 표적 효소가 동일했다고 하더라도, 그 약물 동태적 특성은 크게 상이할 가능성이 있다. 그 때문에, 예를 들어, AZD5363과 같은 동일한 AKT 저해제이더라도, 그대로 참고로 할 수 있다고는 할 수 없다.

[0009] 이상으로부터, 악성 종양의 치료를 위해서, 우수한 항종양 효과를 나타내면서도 부작용 발현을 억제할 수 있는 AKT 저해제를 사용한 치료법이 강하게 요망되고 있다.

[0010] 화합물 1 또는 그의 염의 7일간 연속 투여와 화합물 2 또는 그의 염을 병용 투여하는 것에 대해서는 알려져 있다(특허문헌 3). 그러나, 화합물 1 또는 그의 염의 4일간 투여한 후에 3일간의 규정 휴약에 의한 투여와 화합물 2 또는 그의 염의 21일간 연속 투여를 병용하는 것에 대해서는 개시되어 있지 않다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0011] (특허문헌 0001) 국제 공개 제2012/137870호
- (특허문헌 0002) 국제 공개 제2013/108809호
- (특허문헌 0003) 미국 공개 20190350932호

비특허문헌

- [0012] (비특허문헌 0001) Cell 2007; 129, p1261-1274

(비특허문헌 0002) Ann Oncol 2010; 21: p683-691

(비특허문헌 0003) J Clin Oncol. 2011; 29: 4688-4695.

(비특허문헌 0004) Cancer Res.2013; 73(Suppl 8): Abstract LB-197.

(비특허문헌 0005) Clin Cancer Res 2018, May1, 24(9): 2050-2059, (doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2260)

(비특허문헌 0006) 학회 「EORTC-NCI-AACR 2017」의 포스터 발표 자료 "Characterization of TAS-117, a novel, highly potent and selective inhibitor of AKT"

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 본 발명은 부작용을 저감시킨, AKT 저해 작용을 갖는 이미다조옥사진 화합물에 의한 악성 종양의 치료법을 제공하는 것을 과제로 한다.

과제의 해결 수단

[0014] 본 발명자들은, 극히 강력하고 또한 선택성이 높은 AKT 저해 작용을 갖는 화합물 1 또는 그의 염을, 특정한 투여 방법으로 투여한 경우에, 부작용을 경감하면서, 유효성이 높은 악성 종양의 치료를 행할 수 있음을 발견했다.

[0015] 즉, 본 발명은 이하의 발명 [1] 내지 [58] 을 제공하는 것이다:

[0016] [1] 인간 환자의 악성 종양을 치료하기 위한 방법으로서, 그 치료를 필요로 하는 환자에 대하여 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올(화합물 1) 또는 그의 염을 투여 스케줄에 따라서 투여하는 것을 포함하고,

[0017] 투여 스케줄은 상기 화합물 1 또는 그의 염을, 화합물 1의 양으로서 4mg/body/일 내지 160mg/body/일의 용량으로, 1코스당 7일간으로 하여 4일간 연속 투여한 후에 3일간의 규정 휴약 기간을 설정하는 것을 포함하는, 방법.

[0018] [2] 화합물 1 또는 그의 염을 포함하는, 인간 환자의 악성 종양의 치료제로서,

[0019] 상기 화합물 1 또는 그의 염이, 그 치료를 필요로 하는 환자에 대하여 투여 스케줄에 따라서 투여되도록 사용되고,

[0020] 해당 투여 스케줄은 상기 화합물 1 또는 그의 염을, 화합물 1의 양으로서 4mg/body/일 내지 160mg/body/일의 용량으로, 1코스당 7일간으로 하여 4일간 연속 투여한 후에 3일간의 규정 휴약 기간을 설정하는 것을 포함하는, 치료제.

[0021] [3] 화합물 1 또는 그의 염을 포함하는, 인간 환자의 악성 종양을 치료하기 위한 의약 조성물로서,

[0022] 상기 화합물 1 또는 그의 염이, 그 치료를 필요로 하는 환자에 대하여 투여 스케줄에 따라서 투여되도록 사용되고,

[0023] 해당 투여 스케줄은 상기 화합물 1 또는 그의 염을, 화합물 1의 양으로서 4mg/body/일 내지 160mg/body/일의 용량으로, 1코스당 7일간으로 하여 4일간 연속 투여한 후에 3일간의 규정 휴약 기간을 설정하는 것을 포함하는, 의약 조성물.

[0024] [4] 인간 환자의 악성 종양의 치료제를 제조하기 위한, 화합물 1 또는 그의 염의 사용으로서, 상기 화합물 1 또는 그의 염이, 그 치료를 필요로 하는 환자에 대하여 투여 스케줄에 따라서 투여되도록 사용되고,

[0025] 해당 투여 스케줄은 상기 화합물 1 또는 그의 염을, 화합물 1의 양으로서 4mg/body/일 내지 160mg/body/일의 용량으로, 1코스당 7일간으로 하여 4일간 연속 투여한 후에 3일간의 규정 휴약 기간을 설정하는 것을 포함하는, 사용.

[0026] [5] 인간 환자의 악성 종양의 치료에 있어서의 사용을 위한 화합물 1 또는 그의 염이며, 상기 화합물 1 또는 그의 염이, 그 치료를 필요로 하는 환자에 대하여 투여 스케줄에 따라서 투여되도록 사용되고,

- [0027] 해당 투여 스케줄은 상기 화합물 1 또는 그의 염을, 화합물 1의 양으로서 4mg/body/일 내지 160mg/body/일의 용량으로, 1코스당 7일간으로 하여 4일간 연속 투여한 후에 3일간의 규정 휴약 기간을 설정하는 것을 포함하는, 화합물 또는 그의 염.
- [0028] [6] 인간 환자의 악성 종양을 치료하기 위한 화합물 1 또는 그의 염의 사용으로서, 상기 화합물 1 또는 그의 염이, 그 치료를 필요로 하는 환자에 대하여 투여 스케줄에 따라서 투여되도록 사용되고,
- [0029] 해당 투여 스케줄은 상기 화합물 1 또는 그의 염을, 화합물 1의 양으로서 4mg/body/일 내지 160mg/body/일의 용량으로, 1코스당 7일간으로 하여 4일간 연속 투여한 후에 3일간의 규정 휴약 기간을 설정하는 것을 포함하는, 사용.
- [0030] [7] 화합물 1 또는 그의 염을 포함하는, 인간 환자의 악성 종양을 치료하기 위한 키트로서,
- [0031] 상기 화합물 1 또는 그의 염이, 그 치료를 필요로 하는 환자에 대하여 투여 스케줄에 따라서 투여되도록 사용되고,
- [0032] 해당 투여 스케줄은 상기 화합물 1 또는 그의 염을, 화합물 1의 양으로서 4mg/body/일 내지 160mg/body/일의 용량으로 1코스당 7일간으로 하여 4일간 연속 투여한 후에 3일간의 규정 휴약 기간을 설정하는 것을 포함하는, 키트.
- [0033] [8] 화합물 1 또는 그의 염이 단독 투여되는, [1] 내지 [7] 중 어느 한 항에 기재된 방법, 치료제, 의약 조성물, 사용, 화합물 혹은 그의 염 또는 키트.
- [0034] [9] 투여일에 있어서, 화합물 1 또는 그의 염이 1일 1회로 투여되는, [1] 내지 [8] 중 어느 한 항에 기재된 방법, 치료제, 의약 조성물, 사용, 화합물 혹은 그의 염 또는 키트.
- [0035] [10] 상기 투여 스케줄에 있어서 1코스당 7일간으로 하여, 3코스 21일간에, 제1일째로부터 제4일째까지, 제8일째로부터 제11일째까지, 및 제15일째로부터 제18일째까지의 각 4일간 각각을 연속하여 화합물 1 또는 그의 염을 투여하고, 또한, 제5일째로부터 제7일째까지, 제12일째로부터 제14일째까지, 및 제19일째로부터 제21일째까지 규정 휴약하는, [1] 내지 [9] 중 어느 한 항에 기재된 방법, 치료제, 의약 조성물, 사용, 화합물 혹은 그의 염 또는 키트.
- [0036] [11] 상기 화합물 1 또는 그의 염의 용량이 4mg/body/일 내지 44mg/body/일인, [1] 내지 [10] 중 어느 한 항에 기재된 방법, 치료제, 의약 조성물, 사용, 화합물 혹은 그의 염 또는 키트.
- [0037] [12] 상기 화합물 1 또는 그의 염의 용량이 16mg/body/일 내지 32mg/body/일인, [1] 내지 [11] 중 어느 한 항에 기재된 방법, 치료제, 의약 조성물, 사용, 화합물 혹은 그의 염 또는 키트.
- [0038] [13] 상기 화합물 1 또는 그의 염의 용량이 24mg/body/일인, [1] 내지 [12] 중 어느 한 항에 기재된 방법, 치료제, 의약 조성물, 사용, 화합물 혹은 그의 염 또는 키트.
- [0039] [14] 상기 악성 종양이 폐암, 유방암, 신장암, 육종, 조혈기 종양, 중추 신경계 종양, 간암, 난소암, 위암, 횡문근육종, 자궁내막암, 요로암, 전립선암, 결장직장암, 췌장암, 외음부암, 갑상선암, 피부암, 또는 담도암인, [1] 내지 [13] 중 어느 한 항에 기재된 방법, 치료제, 의약 조성물, 사용, 화합물 혹은 그의 염 또는 키트.
- [0040] [15] 상기 악성 종양이 폐암, 자궁내막암, 요로암, 유방암, 전립선암, 결장직장암, 담도암, 난소암, 또는 다발성 골수종인, [1] 내지 [14] 중 어느 한 항에 기재된 방법, 치료제, 의약 조성물, 사용, 화합물 혹은 그의 염 또는 키트.
- [0041] [16] 상기 악성 종양이 폐암, 유방암, 방광암, 결장암, 직장암, 담낭암, 또는 항문암인, [1] 내지 [15] 중 어느 한 항에 기재된 방법, 치료제, 의약 조성물, 사용, 화합물 혹은 그의 염 또는 키트.
- [0042] [17] 화합물 1 또는 그의 염의 부작용이 경감되는, [1] 내지 [16] 중 어느 한 항에 기재된 방법, 치료제, 의약 조성물, 사용, 화합물 혹은 그의 염 또는 키트.
- [0043] [18] 경감되는 부작용이 반상 구진상 피진인, [17] 에 기재된 방법, 치료제, 의약 조성물, 사용, 화합물 혹은 그의 염 또는 키트.
- [0044] [19] 경감되는 부작용이 고혈당인, [17] 에 기재된 방법, 치료제, 의약 조성물, 사용, 화합물 혹은 그의 염 또는 키트.

- [0045] [20] [1] 에 기재된 방법이며,
- [0046] (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(화합물 2) 또는 그의 염을 투여 스케줄에 따라서 투여하는 것을 더 포함하고, 투여 스케줄이 화합물 2 또는 그의 염을 7일간 연속 투여에 의해 병용 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0047] [21] 화합물 2 또는 그의 염을 화합물 2의 양으로서 12mg/body/일 내지 20mg/body/일을 7일간 연속 투여에 의해 병용 투여하는 것을 포함하는, [20] 에 기재된 방법.
- [0048] [22] 화합물 1 또는 그의 염과, 화합물 2 또는 그의 염을 병용하기 위한 [2] 에 기재된 치료제이며, 화합물 2 또는 그의 염이 투여 스케줄에 따라서 투여되고,
- [0049] 투여 스케줄이 화합물 2 또는 그의 염을 7일간 연속 투여에 의해 병용 투여하는 것을 포함하는, 치료제.
- [0050] [23] 화합물 2 또는 그의 염을 화합물 2의 양으로서 12mg/body/일 내지 20mg/body/일을 7일간 연속 투여에 의해 병용 투여하는 것을 포함하는, [22] 에 기재된 치료제.
- [0051] [24] 화합물 2 또는 그의 염을 포함하는, [22] 또는 [23] 에 기재된 치료제.
- [0052] [25] 화합물 1 또는 그의 염과, 화합물 2 또는 그의 염을 병용하기 위한 [3] 에 기재된 의약 조성물로서, 화합물 2 또는 그의 염이 투여 스케줄에 따라서 투여되고,
- [0053] 투여 스케줄이 화합물 2 또는 그의 염을 7일간 연속 투여에 의해 병용 투여하는 것을 포함하는, 의약 조성물.
- [0054] [26] 화합물 2 또는 그의 염을 화합물 2의 양으로서 12mg/body/일 내지 20mg/body/일을 7일간 연속 투여에 의해 병용 투여하는 것을 포함하는, [25] 에 기재된 의약 조성물.
- [0055] [27] 화합물 2 또는 그의 염을 포함하는, [25] 또는 [26] 에 기재된 의약 조성물.
- [0056] [28] [4] 에 기재된 사용으로서, 상기 치료제가 화합물 1 또는 그의 염과, 화합물 2 또는 그의 염을 병용하기 위하여 사용되고, 화합물 2 또는 그의 염이 투여 스케줄에 따라서 투여되고,
- [0057] 투여 스케줄이 화합물 2 또는 그의 염을 7일간 연속 투여에 의해 병용 투여하는 것을 포함하는, 사용.
- [0058] [29] 화합물 2 또는 그의 염을 화합물 2의 양으로서 12mg/body/일 내지 20mg/body/일을 7일간 연속 투여에 의해 병용 투여하는 것을 포함하는, [28] 에 기재된 사용.
- [0059] [30] [5] 에 기재된 화합물 또는 그의 염이며, 상기 화합물 1 또는 그의 염은, 화합물 2 또는 그의 염과 병용되어, 화합물 2 또는 그의 염이 투여 스케줄에 따라서 투여되고,
- [0060] 투여 스케줄이 화합물 2 또는 그의 염을 7일간 연속 투여에 의해 병용 투여하는 것을 포함하는, 화합물 또는 그의 염.
- [0061] [31] 화합물 2 또는 그의 염을 화합물 2의 양으로서 12mg/body/일 내지 20mg/body/일을 7일간 연속 투여에 의해 병용 투여하는 것을 포함하는, [30] 에 기재된 화합물 또는 그의 염.
- [0062] [32] [6] 에 기재된 사용으로서, 상기 화합물 1 또는 그의 염은, 화합물 2 또는 그의 염과 병용되어, 화합물 2 또는 그의 염이 투여 스케줄에 따라서 투여되고,
- [0063] 투여 스케줄이 화합물 2 또는 그의 염을 7일간 연속 투여에 의해 병용 투여하는 것을 포함하는, 사용.
- [0064] [33] 투여 스케줄이 화합물 2 또는 그의 염을 화합물 2의 양으로서 12mg/body/일 내지 20mg/body/일을 7일간 연속 투여에 의해 병용 투여하는 것을 포함하는, [32] 에 기재된 사용.
- [0065] [34] 화합물 1 또는 그의 염과, 화합물 2 또는 그의 염을 병용하기 위한 [7] 에 기재된 키트이며,
- [0066] 화합물 2 또는 그의 염이 투여 스케줄에 따라서 투여되고,
- [0067] 투여 스케줄이 화합물 2 또는 그의 염을 7일간 연속 투여에 의해 병용 투여하는 것을 포함하는, 키트.
- [0068] [35] 화합물 2 또는 그의 염을 화합물 2의 양으로서 12mg/body/일 내지 20mg/body/일을 7일간 연속 투여에 의해 병용 투여하는 것을 포함하는, [34] 에 기재된 키트.
- [0069] [36] 화합물 2 또는 그의 염을 포함하는, [34] 또는 [35] 에 기재된 키트.

- [0070] [37] 인간 환자의 악성 종양의 치료에 있어서의 사용을 위한 화합물 1 또는 그의 염과 화합물 2 또는 그의 염의 조합이며, 상기 화합물 1 또는 그의 염 및 상기 화합물 1 또는 그의 염이, 그 치료를 필요로 하는 환자에 대하여 투여 스케줄에 따라서 투여되도록 사용되고, 해당 투여 스케줄은 상기 화합물 1 또는 그의 염을, 화합물 1의 양으로서 4mg/body/일 내지 160mg/body/일의 용량으로, 1코스당 7일간으로 하여 4일간 연속 투여한 후에 3일간의 규정 휴약 기간을 설정하는 것, 및
- [0071] 화합물 2 또는 그의 염을 7일간 연속 투여에 의해 병용 투여하는 것을 포함하는, 조합.
- [0072] [38] 화합물 2 또는 그의 염을 화합물 2의 양으로서 12mg/body/일 내지 20mg/body/일을 7일간 연속 투여에 의해 병용 투여하는 것을 포함하는, [37] 에 기재된 조합.
- [0073] [39] 인간 환자의 악성 종양의 치료제를 제조하기 위한, 화합물 1 또는 그의 염 및 화합물 2 또는 그의 염의 사용으로서, 상기 화합물 1 또는 그의 염 및 상기 화합물 1 또는 그의 염이, 그 치료를 필요로 하는 환자에 대하여 투여 스케줄에 따라서 투여되도록 사용되고, 해당 투여 스케줄은 상기 화합물 1 또는 그의 염을, 화합물 1의 양으로서 4mg/body/일 내지 160mg/body/일의 용량으로, 1코스당 7일간으로 하여 4일간 연속 투여한 후에 3일간의 규정 휴약 기간을 설정하는 것, 및
- [0074] 화합물 2 또는 그의 염을 7일간 연속 투여에 의해 병용 투여하는 것을 포함하는, 사용.
- [0075] [40] 화합물 2 또는 그의 염을 화합물 2의 양으로서 12mg/body/일 내지 20mg/body/일을 7일간 연속 투여에 의해 병용 투여하는 것을 포함하는, [39] 에 기재된 사용.
- [0076] [41] 인간 환자의 악성 종양을 치료하기 위한 화합물 1 또는 그의 염 및 화합물 2 또는 그의 염의 사용으로서, 상기 화합물 1 또는 그의 염 및 상기 화합물 1 또는 그의 염이, 그 치료를 필요로 하는 환자에 대하여 투여 스케줄에 따라서 투여되도록 사용되고, 해당 투여 스케줄은 상기 화합물 1 또는 그의 염을, 화합물 1의 양으로서 4mg/body/일 내지 160mg/body/일의 용량으로, 1코스당 7일간으로 하여 4일간 연속 투여한 후에 3일간의 규정 휴약 기간을 설정하는 것, 및
- [0077] 화합물 2 또는 그의 염을 7일간 연속 투여에 의해 병용 투여하는 것을 포함하는, 사용.
- [0078] [42] 화합물 2 또는 그의 염을 화합물 2의 양으로서 12mg/body/일 내지 20mg/body/일을 7일간 연속 투여에 의해 병용 투여하는 것을 포함하는, [41] 에 기재된 사용.
- [0079] [43] 투여일에 있어서, 화합물 1 또는 그의 염이 1일 1회로 투여되는, [20] 내지 [42] 중 어느 한 항에 기재된 방법, 치료제, 의약 조성물, 사용, 화합물 혹은 그의 염, 조합 또는 키트.
- [0080] [44] 상기 투여 스케줄에 있어서 1코스당 7일간으로 하여, 3코스 21일간에, 제1일째로부터 제4일째까지, 제8일째로부터 제11일째까지, 및 제15일째로부터 제18일째까지의 각 4일간 각각을 연속하여 화합물 1 또는 그의 염을 투여하고, 또한, 제5일째로부터 제7일째까지, 제12일째로부터 제14일째까지, 및 제19일째로부터 제21일째까지 규정 휴약하는, [20] 내지 [43] 중 어느 한 항에 기재된 방법, 치료제, 의약 조성물, 사용, 화합물 혹은 그의 염, 조합 또는 키트.
- [0081] [45] 상기 화합물 1 또는 그의 염의 용량이 4mg/body/일 내지 44mg/body/일인, [20] 내지 [44] 중 어느 한 항에 기재된 방법, 치료제, 의약 조성물, 사용, 화합물 혹은 그의 염, 조합 또는 키트.
- [0082] [46] 상기 화합물 1 또는 그의 염의 용량이 16mg/body/일 내지 32mg/body/일인, [20] 내지 [45] 중 어느 한 항에 기재된 방법, 치료제, 의약 조성물, 사용, 화합물 혹은 그의 염, 조합 또는 키트.
- [0083] [47] 상기 화합물 1 또는 그의 염의 용량이 24mg/body/일인, [20] 내지 [46] 중 어느 한 항에 기재된 방법, 치료제, 의약 조성물, 사용, 화합물 혹은 그의 염, 조합 또는 키트.
- [0084] [48] 상기 악성 종양이 고형암인, [20] 내지 [47] 중 어느 한 항에 기재된 방법, 치료제, 의약 조성물, 사용, 화합물 혹은 그의 염, 조합 또는 키트.
- [0085] [49] 상기 악성 종양이 폐암, 유방암, 신장암, 육종, 중추 신경계 종양, 간암, 난소암, 위암, 횡문근육종, 자궁내막암, 요로암, 전립선암, 결장직장암, 췌장암, 외음부암, 갑상선암, 피부암, 또는 담도암인, [20] 내지 [48] 중 어느 한 항에 기재된 방법, 치료제, 의약 조성물, 사용, 화합물 혹은 그의 염, 조합 또는 키트.
- [0086] [50] 상기 악성 종양이 폐암, 자궁내막암, 요로암, 유방암, 전립선암, 결장직장암, 담도암, 또는 난소암인, [20] 내지 [49] 중 어느 한 항에 기재된 방법, 치료제, 의약 조성물, 사용, 화합물 혹은 그의 염, 조합 또는

는 키트.

- [0087] [51] 상기 악성 종양이 폐암, 유방암, 방광암, 결장암, 직장암, 담낭암, 또는 항문암인, [20] 내지 [50] 중 어느 한 항에 기재된 방법, 치료제, 의약 조성물, 사용, 화합물 혹은 그의 염, 조합 또는 키트.
- [0088] [52] 화합물 1 또는 그의 염의 부작용이 경감되는, [20] 내지 [51] 중 어느 한 항에 기재된 방법, 치료제, 의약 조성물, 사용, 화합물 혹은 그의 염, 조합 또는 키트.
- [0089] [53] 경감되는 부작용이 반상 구진상 피진인, [52] 에 기재된 방법, 치료제, 의약 조성물, 사용, 화합물 혹은 그의 염, 조합 또는 키트.
- [0090] [54] 경감되는 부작용이 고혈당인, [52] 에 기재된 방법, 치료제, 의약 조성물, 사용, 화합물 혹은 그의 염, 조합 또는 키트.
- [0091] [55] 악성 종양이, 표준 치료의 선택지가 없는 섬유아세포 증식 인자(FGF), 섬유아세포 증식 인자 수용체 (FGFR), PTEN, PIK3CA 또는 AKT 유전자 이상 양성이 확인되어 있는 고형암인, [20] 내지 [54] 중 어느 한 항에 기재된 방법, 치료제, 의약 조성물, 사용, 화합물 혹은 그의 염, 조합 또는 키트.
- [0092] [56] 악성 종양이, FGFR 유전자 이상 양성이 확인되어 있는 고형암인, 청구항 [55] 에 기재된 방법, 치료제, 의약 조성물, 사용, 화합물 혹은 그의 염, 조합 또는 키트.
- [0093] [57] 악성 종양이, FGFR1 유전자 증폭 양성이 확인되어 있는 비소세포 폐암인, 청구항 [55] 또는 [56] 에 기재된 방법, 치료제, 의약 조성물, 사용, 화합물 혹은 그의 염, 조합 또는 키트.
- [0094] [58] 악성 종양이, FGFR1 유전자 증폭 양성이 확인되어 있는 폐 편평 상피암인, 청구항 [55] 내지 [57] 중 어느 한 항에 기재된 방법, 치료제, 의약 조성물, 사용, 화합물 혹은 그의 염, 조합 또는 키트.

발명의 효과

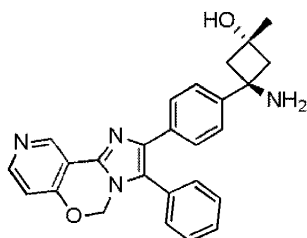
- [0095] 본 발명의 방법에 의하면, 부작용을 저감시키면서, 우수한 항종양 효과를 발휘하는 악성 종양의 치료를 행하는 것이 가능하다.

도면의 간단한 설명

- [0096] 도 1은 실시예 1의 시험 결과를 나타낸다.
- 도 2는 실시예 2의 시험 결과를 나타낸다.
- 도 3은 실시예 4에 있어서의, 화합물 1의 약물 동태를 나타낸다.
- 도 4는 실시예 5에 있어서의, 각 환자에 대한 항종양 효과를 베이스 라인으로부터의 변화율로 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0097] 본 발명에 있어서, 유효 성분으로서 사용하는, 이미다조옥사진 화합물(화학명: 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올(화합물 1))은 하기 구조식 (I)로 표시된다.



- [0098]
- [0099] 화합물 1 또는 그의 염은 공지된 화합물이며, 예를 들어, 특허문헌 1(국제 공개 제2012/137870호)에 기재된 방법에 준하여 합성할 수 있다.
- [0100] 본 발명에 있어서, 화합물 1의 염이란, 약학적으로 허용되는 염을 의미한다.

- [0101] 본 발명에 있어서, 화합물 1 또는 그의 염은, 악성 종양의 치료를 필요로 하는 환자에 대하여 그 투여 스케줄에 따라서 투여된다.
- [0102] 본 발명에 있어서 「투여 스케줄」이란, 약물 치료에 있어서의 약제의 종류, 양, 기간, 수순 등을 시계열로 나타낸 계획이며, 각 약제의 투여량, 투여 방법, 투여순, 투여일 등을 나타내는 것이다. 투여할 것이 규정된 날, 투여하지 않을 것이 규정된 날이 약제 투여 개시 전에 결정된다. 또한, 투여 스케줄의 1세트를 「코스」로 하고, 코스를 반복함으로써 투여를 계속한다. 약제 투여와 규정 휴약을 1코스로 하여 반복하는 투여 스케줄을 2코스(1코스를 2회 반복하는 투여 스케줄), 3코스(1코스를 3회 반복하는 투여 스케줄) 등으로 나타낸다.
- [0103] 본 발명에 있어서 「투여」란 그 약제를 투약하는 것을 나타내는 것이며, 「휴약」이란, 약제를 투여하지 않는 것을 나타내는 것이다. 「투여일」이란 투여하는 날이며, 「휴약일」이란 투여하지 않는 날이다.
- [0104] 본 발명에서 사용되는 「규정 휴약」 또는 「규정 휴약 기간」이란, 미리 규정된 투여 스케줄에 있어서 약제를 투여하지 않는 것 또는 그 기간을 나타내는 것이다.
- [0105] 본 발명에 있어서 「규정 외 휴약」 또는 「규정 외 휴약 기간」이란, 미리 규정된 약제를 투여하는 날이지만, 그때까지의 약제 투여의 부작용 등에 따라, 약제를 투여하지 않거나 혹은 이것을 할 수 없었던 것 또는 이들 기간을 나타내는 것이다.
- [0106] 본 발명의 투여 스케줄에 대해서, 「연속」이란, 전후하는 연일에 투여하는 것을 말한다. 「A일간 연속 투여」란, 화합물을 연속하여 A일간 투여하는 것을 말한다.
- [0107] 본 발명에 있어서, 「N일간 투여한 후에 X일간의 규정 휴약 기간」을 마련한다란, Day1로부터 Day(N)까지 투여까지 약제를 투여하고, Day(N+1) 내지 Day(N+X)까지 규정 휴약하는 것을 의미한다. 이러한 투여 방법을 「N투 X휴 투여」라고 칭하는 경우도 있다. 예를 들어, 1코스당 7일간으로 한 경우의 「4일간 연속 투여한 후에 3일간의 규정 휴약」할 때란, 제1일째로부터 제4일째에 연속 투여하고, 제5일째로부터 제7일째의 동안, 규정 휴약하고, 다음 코스로서 제8일째로부터 투여를 재개하는 것이다. 이때는, 「4투 3휴 투여」가 된다. 예를 들어, 「4일간 연속 투여한 후에 3일간의 규정 휴약」하는 것을 3코스 행한 경우, 21일간에 제1일째로부터 제4일째까지, 제8일째로부터 제11일째까지, 및 제15일째로부터 제18일째까지의 각 4일간 각각에 있어서 연속하여 화합물 1 또는 그의 염을 투여하고, 또한, 제5일째로부터 제7일째까지, 제12일째로부터 제14일째까지, 및 제19일째로부터 제21일째까지 규정 휴약하는 것을 의미한다.
- [0108] 본 발명에서 사용되는 「유해 사상」이란, 약제가 투여된 환자에게 발생한 모든 바람직하지 않거나 또는 의도하지 않은 질병 또는 그 징후를 말한다. 약제와의 인과 관계의 유무는 묻지 않는다. 본 발명에서 사용되는 「부작용」이란, 투여량에 관계 없이, 투여된 약제에 대한 모든 유해한 반응(임상 검사값의 이상을 포함한다). 즉, 당해 약제와 유해 사상 간의 인과 관계에 대해서, 약제와 유해 사상 간에 합리적인 가능성이 있고, 인과 관계를 부정할 수 없는 반응을 가리킨다.
- [0109] 본 발명에서 사용되는 「부작용의 컨트롤」이란, 발현한 부작용이 그레이드 1 이하 또는 베이스 라인으로 회복되는 것, 혹은, 적절한 처치에 의해, 약제를 계속 투여하더라도 그 이상의 증약을 보이지 않는 것이다. 또한, 고혈당의 경우에는 그레이드 1 또는 그레이드 0으로 회복되는 것을 나타낸다.
- [0110] 본 발명에 있어서 「권장 용량」(Recommend Dose(RD)라고도 함)이란, 인간의 임상 시험에 있어서 결정되는, 허용할 수 없는 부작용을 일으킬 일 없이 투여할 수 있고, 안전성, 유효성, 약물 동태, 약력학적 검토를 근거로 하여, 가장 바람직하다고 생각되는 투여량이다. 구체적으로는, 일본 독립 행정 법인 의약품 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 기관 또는 단체에 의해 승인·권장·권고되고, 첨부 문서·인터뷰 폼·치료 가이드 라인 등에 기재된 투여량을 들 수 있고, PMDA, FDA 및 EMA의 어느 공적 기관에 의해 승인된 투여량이 바람직하다.
- [0111] 본 발명을 검토함에 있어서, 화합물 1 또는 그의 염은, 마우스에 투여했을 때의 혈중 반감기는 약 2.3시간이었지만, 후술하는 실시예에 있어서, 인간에게 투여했을 때의 그것은 약 49시간으로, 극히 오래 체내에 잔류하는 것이 새롭게 판명되었다. 이것은, 의약품의 특성이 화합물마다, 인간과 마우스에서 차이가 있고, 또한 다른 약물 동태의 특징이 있는 것을 나타내고 있다. 또한, 본 발명에서는, 화합물 1 또는 그의 염은, 4일간 내지 7일간 연속으로 투여했을 때, 혈중으로부터 화합물 또는 그의 염은 충분히 대사, 배설 등이 이루어지지 않고, 축적성을 가짐이 판명되었다. 따라서, 이와 같이 반감기가 길고 축적성을 갖는 의약품의 경우, 연속하여 투여함으

로써, 어떤 약물 동태를 나타낼지, 어떤 부작용이 어떻게 발현할지를 예기하는 것이 어렵기 때문에, 연일로 투여하는 것을 주저해야 할 것이다.

[0112] 그럼에도 불구하고, 본 발명에 있어서, 발명자들은, 연일의 투여를 기본으로 하는 투여법으로, 7일간 연속으로 또는 4일간 투여한 후에 3일간의 규정 휴약으로 투여를 행한 바, 특정한 투여량에 의한 4투 3휴 투여는, 항종양 효과가 우수함을 나타내면서, 동시에, 부작용을 경감시킬 수 있음을 알아냈다. 본 발명에 있어서, 부작용의 경감이란, 그렇지 않다는 것이 명시되지 않는 한, 7일간 연속 투여와 비교하여 부작용이 경감되는 것을 의미한다.

[0113] 즉, 본 발명에 있어서, 화합물 1 또는 그의 염은, 2 내지 4코스를 반복하여 투여할 수 있다. 2코스의 경우에는, 1코스당 7일간으로 하여 2코스 14일간, 제1일째로부터 제4일째까지, 및 제8일째로부터 제11일째까지의 각 4일간 연속하여 화합물 1 또는 그의 염을 투여하고, 또한, 제5일째로부터 제7일째까지, 및 제12일째로부터 제14일째까지 규정 휴약하는, 투여 스케줄에 따라서 투여된다. 3코스의 경우에는, 투여 스케줄을 1코스당 7일간으로 하여 3코스 21일간, 제1일째로부터 제4일째까지, 제8일째로부터 제11일째까지, 및 제15일째로부터 제18일째까지의 각 4일간 연속하여 화합물 1 또는 그의 염을 투여하고, 또한, 제5일째로부터 제7일째까지, 제12일째로부터 제14일째까지, 및 제19일째로부터 제21일째까지 규정 휴약하는, 투여 스케줄에 따라서 투여된다. 투여 스케줄이 4코스인 경우에는, 1코스당 7일간으로 하여 4코스 28일간, 제1일째로부터 제4일째까지, 제8일째로부터 제11일째까지, 제15일째로부터 제18일째, 및 제22일째로부터 제25일째의 각 4일간 연속하여 화합물 1 또는 그의 염을 투여하고, 또한, 제5일째로부터 제7일째까지, 제12일째로부터 제14일째까지, 제19일째로부터 제21일째, 및 제26일째로부터 제28일째까지 규정 휴약하는, 투여 스케줄에 따라서 투여된다. 바람직하게는 3코스를 반복하여 투여되는 것이 보다 바람직하다.

[0114] 본 발명에 있어서, 화합물 1 또는 그의 염의 투여일에 있어서의 1일당의 인간에게 있어서의 용량은, 화합물 1의 첫회 투여량으로서 4mg/body/일 내지 160mg/body/일인데, 이러한 용량은, 4mg/body/일 내지 44mg/body/일이 보다 바람직하고, 16mg/body/일 내지 32mg/body/일이 더욱 바람직하고, 16mg/body/일 또는 24mg/body/일이 더욱 바람직하고, 24mg/body/일이 가장 바람직하다. 1일의 용량을 분할하여 투여해도 되지만, 바람직하게는, 1일 1회의 투여(예를 들어, 7일간 중 4일간 연속 투여하는 경우, 7일간에 연일 4회의 투여)로, 상기 용량의 투여를 하는 것이 바람직하다.

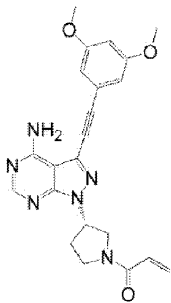
[0115] 본 발명에 있어서, 화합물 1 또는 그의 염은, 4mg 내지 160mg을 1코스당 7일간으로 하여 4일간 연속 투여한 후에 3일간의 규정 휴약 기간을 설정하는 투여 스케줄에 따라서 투여되는 것이 바람직하고, 4mg 내지 44mg을 1코스당 7일간으로 하여 4일간 연속 투여한 후에 3일간의 규정 휴약 기간을 설정하는 투여 스케줄에 따라서 투여되는 것이 보다 바람직하고, 16mg 내지 32mg을 1코스당 7일간으로 하여 4일간 연속 투여한 후에 3일간의 규정 휴약 기간을 설정하는 투여 스케줄에 따라서 투여되는 것이 더욱 바람직하고, 16mg 또는 24mg을 1코스당 7일간으로 하여 4일간 연속 투여한 후에 3일간의 규정 휴약 기간을 설정하는 투여 스케줄에 따라서 투여되는 것이 더욱 바람직하다. 화합물 1 또는 그의 염의 투여일에 있어서의 1일당의 인간 1인에게 있어서의 용량을 24mg/body/일을 1코스당 7일간으로 하여 4일간 연속 투여한 후에 3일간의 규정 휴약 기간을 설정하는 것을 포함하는 투여 스케줄에 따라서 투여되는 것이 특히 바람직하다. 화합물 1 또는 그의 염의 투여일에 있어서의 1일당의 인간 1인에게 있어서의 용량을 24mg/body/일을, 3코스 21일간으로 하여, 1코스당 4일간 연속 투여한 후에 3일간의 규정 휴약 기간을 3회 반복 투여하는 것이 가장 바람직하다.

[0116] 화합물 1 또는 그의 염을 4투 3휴 투여할 때, 다른 항종양제와 병용하지 않고, 화합물 1 또는 그의 염 단독으로 투여할 수도 있다. 본 명세서에 있어서, 화합물 1 또는 그의 염을, 다른 항종양제 등의 유효 성분과 병용하지 않고, 투여하는 것을 단독 투여로 나타낸다. 다른 유효 성분과 병용하지 않는 한에 있어서, 화합물 1 또는 그의 염을 부형제 등의 기타 성분과 조합한 제제로서 투여하는 실시 형태 등도, 「단독 투여」에 포함된다. 본 발명의 다른 실시 형태에 있어서, 화합물 1 또는 그의 염을 4투 3휴 투여할 때, 다른 약제와 병용할 수도 있다. 다른 병용약제로서, 예를 들어, (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에틸닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 들 수 있다. 본 발명에 있어서, 상기 화합물을 간편을 위하여 「화합물 2」라고 기재한다. 화합물 2는, 하기의 구조를 갖는 2 치환 벤젠알키닐 화합물이다. 화합물 2는, 특허문헌 2(국제 공개2013/108809호)에 있어서 실시예 화합물 2로서 기재되어 있다. 화합물 2 또는 그의 염은, 우수한 FGFR 저해 작용을 갖고, FGFR1, FGFR3, FGFR4의 각각의 수용체 단백질 티로신 키나아제의 기질 펩티드 서열 중 티로신의 인산화능을 저해하는 것이 보고되어 있다(특허문헌 2).

[0117] 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. FGFR는, 수용체형의 단백질 티로신 키나아제 패밀리에 속하고, 세포의 리간드 결합 도메인, 1회 막 관통 도메인 및 세포내 티로신 키나아제 도메인으로 구성되어 있고, 지금까지 4종류의 FGFR가 동정되어 있다(FGFR1, FGFR2, FGFR3 및 FGFR4). FGFR는, 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 이상이 있는 활성화는, FGFR의 과잉 발현 및/또는 유전자 증폭, 유전자 변이, 염색체 전좌·삽입·역위, 유전자 융합 또는 리간드인 FGF의 과잉 산생에 의한 오토크린 또는 파라크린 기구에 기인한다고 되어 있다.

[0118] 바람직한 실시 형태에 있어서, 본 발명은 FGFR, PTEN, PIK3CA 또는 AKT 유전자의 이상을 갖고 있는 종양에 대하여 사용할 수 있다. 유전자의 이상에는, 유전자 증폭, 유전자 변이, 염색체 전좌·삽입·역위, 유전자 융합, 유전자의 재구성 등이 포함된다. 종양에 있어서의 유전자의 이상은, 이미 몇 가지가 당업자에게 있어서 이용 가능한 문헌에 보고되어 있다. 유전자의 이상은, 당업자에게 있어서 기지의 방법, 예를 들어 파이로 시퀀싱, NGS(차세대 시퀀싱)를 포함하는 DNA 시퀀싱, 알레르 특이적 PCR 연쇄 반응을 포함하는 PCR에 기초하는 방법, 마이크로어레이 베이스의 비교 게놈 하이브리다이제이션(aCGH), 형광 in situ hybridization법(FISH), 발색 in situ hybridization법(CISH) 등에 의해 검출할 수 있다.



- [0119]
- [0120] 상기 본 발명에 있어서의 화합물 2 또는 그의 염의 제법은, 특별히 한정하는 것은 아니지만, 예를 들어 특허문헌 2에 기재된 제조 방법에 기초하여 합성할 수 있다.
- [0121] 본 발명에 있어서, 화합물 2의 염이란, 약학적으로 허용되는 염을 의미한다.
- [0122] 본 발명의 바람직한 실시 형태에 있어서는, 화합물 1 또는 그의 염과, 화합물 2 또는 그의 염을 병용해도 된다.
- [0123] 본 발명에서 사용되는 경우, 「병용」이라고 하는 용어는, 2개 이상의 화합물/약제의 조합 사용을 포함하는 요법을 정의하는 것을 의도하고 있다. 따라서, 본 발명에 있어서의 「병용」, 「조합」 및 「조합하여」의 화합물/약제의 사용은, 동일한 전체적인 투여 스케줄의 일부로서 투여되는 화합물/약제를 의미할 수 있다. 2개 이상의 화합물/약제의 각각의 약량은 다를 수 있다: 각각은, 동시에, 또는 상이한 시간에 투여될 수 있다. 따라서, 조합의 화합물/약제는, 동일한 의약 제제(즉 함께) 또는 다른 의약 제제(즉 제각각)의 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.
- [0124] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염의 투여일에 있어서의 1일당의 투여량, 그리고 화합물 2의 1일당의 투여량의 조합으로서는, 이하의 것을 들 수 있다:
- [0125] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 4mg/body/일 내지 160mg/body/일 및 화합물 2를 12mg/body/일 내지 20mg/body/일.
- [0126] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 4mg 내지 44mg/body/일 및 화합물 2를 12mg/body/일 내지 20mg/body/일.
- [0127] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 16mg 내지 32mg/body/일 및 화합물 2를 12mg/body/일 내지 20mg/body/일.
- [0128] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 16mg 또는 24mg/body/일 및 화합물 2를 12mg/body/일 내지 20mg/body/일.

- [0165] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 100mg/body/일 및 화합물 2를 16mg/body/일.
- [0166] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 120mg/body/일 및 화합물 2를 16mg/body/일.
- [0167] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 160mg/body/일 및 화합물 2를 16mg/body/일.
- [0168] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 4mg/body/일 및 화합물 2를 20mg/body/일.
- [0169] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 8mg/body/일 및 화합물 2를 20mg/body/일.
- [0170] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 12mg/body/일 및 화합물 2를 20mg/body/일.
- [0171] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 16mg/body/일 및 화합물 2를 20mg/body/일.
- [0172] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 20mg/body/일 및 화합물 2를 20mg/body/일.
- [0173] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 24mg/body/일 및 화합물 2를 20mg/body/일.
- [0174] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 32mg/body/일 및 화합물 2를 20mg/body/일.
- [0175] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 44mg/body/일 및 화합물 2를 20mg/body/일.
- [0176] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 60mg/body/일 및 화합물 2를 20mg/body/일.
- [0177] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 80mg/body/일 및 화합물 2를 20mg/body/일.
- [0178] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 100mg/body/일 및 화합물 2를 20mg/body/일.
- [0179] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 120mg/body/일 및 화합물 2를 20mg/body/일.
- [0180] 본 개시에 있어서의 화합물 1 또는 그의 염을 160mg/body/일 및 화합물 2를 20mg/body/일.
- [0181] 당해 실시 형태에 있어서는, 화합물 1 또는 그의 염을 전술한 투여 스케줄로 투여하면서, 병행하여, 화합물 2 또는 그의 염을 하기 투여 스케줄에 따라서 투여할 수 있다. 투여 스케줄로서는, 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어, 화합물 2 또는 그의 염을 화합물 2의 양으로서 12mg/body/일 내지 20mg/body/일, 바람직하게는 20mg/body/일로 7일간 연속 투여에 의해 병용 투여할 수 있다.
- [0182] 전형적인 실시 형태에 있어서는, 화합물 1 또는 그의 염의 대해서, 투여 스케줄을 1코스당 7일간으로 하여 3코스 21일간, 제1일째로부터 제4일째까지, 제8일째로부터 제11일째까지, 제15일째로부터 제18일째까지의 각 4일간 연속하여 화합물 1 또는 그의 염을, 1일 1회의 투여로, 화합물 1의 양으로서 4mg/body/일 내지 160mg/body/일 (바람직하게는, 4mg/body/일 내지 44mg/body/일, 보다 바람직하게는 16mg/body/일 내지 32mg/body/일, 보다 바람직하게는 16mg/body/일 또는 24mg/body/일, 더욱 바람직하게는 24mg/body/일)의 용량이 되도록 투여하고, 제5일째로부터 제7일째까지, 제12일째로부터 제14일째까지, 제19일째로부터 제21일째까지 규정 휴약하고, 그것과 병행하여, 예를 들어, 화합물 2 또는 그의 염을, 화합물 2의 양으로서 12mg/body/일 내지 20mg/body/일, 바람직하게는 20mg/body/일로 21일간 연속 투여에 의해 병용 투여하는 것이다.
- [0183] 본 개시의 항종양제의 투여 스케줄은, 암종, 병기 등에 따라서 적절히 선택할 수 있다.
- [0184] 다른 실시 형태에서는, 동시에, 축차적으로, 또는 간격을 두어서 사용하기 위한 조합 제제로서의, 화합물 1 또는 그의 염과 화합물 2 또는 그의 염을 포함하는 제품(치료제, 의약 조성물, 키트 등)이 제공된다.
- [0185] 본 발명의 화합물 1 또는 그의 염 및 화합물 2 또는 그의 염은, 각 유효 성분의 투여 형태 및/또는 투여 스케줄에 기초하여, 각 유효 성분을 복수의 제형으로 나누어서 제제화해도 되고, 하나의 제형으로 통합하여 제제화해도 된다. 또한, 각 제제를 병용 투여에 적합한 1개의 패키지에 통합하여 제조 판매해도 되고, 또한 각 제제를 별개의 패키지로 나누어서 제조 판매해도 된다. 따라서, 본 발명의 치료제, 의약 조성물, 키트 등에 있어서, 「화합물 1 또는 그의 염 및 화합물 2 또는 그의 염을 포함한다」에는, 이들 화합물 또는 그의 염을 하나의 제형으로 통합하여 제제화한 것뿐만 아니라, 복수의 제형으로 나누어서 포함하는 것도 포함된다.
- [0186] 본 발명에 있어서, 「암」 내지 「종양」이란, 세포의 유전자 변이에 의해 정상적인 컨트롤을 받지 않게 되어, 무질서하게 세포 증식하는 것을 특징으로 하는 포유 동물의 생리 상태를 나타낸다. 「암」 및 「종양」은 본 발명에 있어서 동 의미이며, 호환적으로 사용된다.
- [0187] 본 발명의 대상으로 되는 종양은 특별히 제한은 되지 않지만, 예를 들어, 상피성 암(호흡기암, 소화기암, 비뇨

생식기암, 분비계 암, 피부암, 편평 상피암 등), 중피종, 유방암, 육종, 조혈기 종양, 중추 신경계 종양, 말초 신경계 종양 등을 들 수 있다. 고형암이란 조혈기 종양을 제외한 모든 장기·조직으로부터 발생하는 악성 종양이다. 구체적으로는 상피성 암, 중피종, 유방암, 육종, 중추 신경계 종양, 말초신경계 종양 등을 들 수 있다.

[0188] 구체적인 호흡기암으로서는 폐암(비소세포 폐암(선암, 대세포암, 폐 편평 상피암), 소세포 폐암 등) 등을 들 수 있다. 구체적인 소화기암으로서는 식도암, 위암, 십이지장암, 간암, 담도암(담낭암, 담관암 등), 췌장암, 결장직장암(결장암, 직장암, 항문암 등) 등을 들 수 있다. 구체적인 비뇨생식기암으로서는 난소암, 자궁암(자궁경암, 자궁체암, 자궁내막암 등), 요로암(신우암, 방광암, 요도암 등), 전립선암, 신장암(신장 세포암), 정소 종양, 외음부암 등을 들 수 있다. 구체적인 분비계 암으로서는 신경내분비 종양, 갑상선암 등을 들 수 있다. 구체적인 중피종으로서는, 흉막 중피종, 복막 중피종, 심막 중피종, 정소 중피종 등을 들 수 있다. 구체적인 육종으로서는 골·연부 종양, 횡문근육종 등을 들 수 있다. 구체적인 조혈기 종양으로서는 백혈병, 악성 림프종, 다발성 골수종 등을 들 수 있다. 구체적인 중추 신경계 종양으로서는 뇌종양 등을 들 수 있다. 구체적인 말초 신경계 종양으로서는 악성 신경초종 등을 들 수 있다.

[0189] 이들 중 바람직하게는 상피성 암, 유방암, 육종, 조혈기 종양, 중추 신경계 종양이며, 보다 바람직하게는 호흡기암, 소화기암, 비뇨생식기암, 분비계 암, 피부암, 유방암, 육종, 조혈기 종양, 중추 신경계 종양이며, 보다 바람직하게는 폐암, 유방암, 신장암, 육종, 조혈기 종양, 중추 신경계 종양, 간암, 난소암, 위암, 횡문근육종, 자궁내막암, 요로암, 전립선암, 결장직장암, 췌장암, 외음부암, 갑상선암, 피부암, 담도암 등이며, 보다 바람직하게는 폐암, 자궁내막암, 요로암, 유방암, 전립선암, 결장직장암, 담도암, 난소암, 다발성 골수종 등이며, 더욱 바람직하게는 폐암, 유방암, 방광암, 결장암, 직장암, 담낭암, 항문암 등이다. 더욱 바람직하게는 폐암이다. 특히 더욱 바람직하게는 비소세포 폐암이다. 가장 바람직하게는, 폐 편평 상피암이다.

[0190] 본 발명에 있어서, 화합물 1 또는 염과 화합물 2 또는 그의 염을 병용하는 경우에 있어서 적용되는 종양은 고형암이며, 바람직하게는 유전자의 변이를 갖는 고형암이며, 더욱 바람직하게는 섬유아세포 증식 인자(FGF), 섬유아세포 증식 인자 수용체(FGFR), PTEN, PIK3CA 또는 AKT 유전자 이상 양성이 확인되어 있는 고형암이다.

[0191] 구체적인 고형암으로서는, 전술한 것 등을 들 수 있고, 예를 들어, 상피성 암(호흡기암, 소화기암, 비뇨생식기암, 분비계 암, 피부암, 편평 상피암 등), 유방암, 육종, 중추 신경계 종양 등을 들 수 있다. 구체적인 호흡기암으로서는 폐암 등을 들 수 있다. 구체적인 소화기암으로서는 식도암, 위암, 십이지장암, 간암, 담도암, 췌장암, 결장직장암 등을 들 수 있다. 구체적인 비뇨생식기암으로서는 난소암, 자궁암, 요로암, 전립선암, 신장암, 외음부암 등을 들 수 있다. 구체적인 분비계 암으로서는 신경내분비 종양, 갑상선암 등을 들 수 있다. 구체적인 육종으로서는 골·연부 종양, 횡문근육종 등을 들 수 있다. 구체적인 중추 신경계 종양으로서는 뇌종양 등을 들 수 있다.

[0192] 이들 중 바람직하게는 상피성 암, 유방암, 육종, 중추 신경계 종양이며, 보다 바람직하게는 호흡기암, 소화기암, 비뇨생식기암, 분비계 암, 피부암, 유방암, 육종, 중추 신경계 종양이며, 보다 바람직하게는, 폐암, 유방암, 신장암, 육종, 중추 신경계 종양, 간암, 난소암, 위암, 횡문근육종, 자궁내막암, 요로암, 전립선암, 결장직장암, 췌장암, 외음부암, 갑상선암, 피부암, 담도암 등이며, 보다 바람직하게는 폐암, 자궁내막암, 요로암, 유방암, 전립선암, 결장직장암, 담도암, 난소암 등이며, 더욱 바람직하게는 폐암, 유방암, 방광암, 결장암, 직장암, 담낭암, 항문암 등이다. 더욱 바람직하게는 폐암이다. 특히 더욱 바람직하게는 비소세포 폐암이다. 가장 바람직하게는, 폐 편평 상피암이다.

[0193] 본 발명의 악성 종양 「치료」에는, 종양을 외과적으로 적출한 후에 재발 방지를 위하여 행하여지는 수술 후 보조 화학 요법, 종양을 외과적으로 적출하기 위하여 사전 행하여지는 시술 전 보조 화학 요법이 포함된다.

[0194] 본 발명에 있어서의 치료란, 질환의 치유 혹은 관해를 목적으로 하거나, 또는 병세의 진행 혹은 재연의 억제 혹은 증상의 완화를 목적으로 하여 행하는 처치를 포함한다. 치료에는, 외과적 처치 전 또는 후에 행하는 약제의 투여, 또는 방사선 치료의 사이 또는 전후에 행하는 약제의 투여가 포함된다.

[0195] 화합물 1 또는 그의 염을 의약으로서 사용함에 있어서는, 치료 목적에 따라 각종 투여 형태를 채용 가능하다. 당해 형태로서는, 경구제(정제, 피복 정제, 산제, 과립제, 캡슐제, 액제 등), 주사제, 좌제, 첩부제, 연고제 등을 예시할 수 있다. 화합물 1 또는 그의 염의 경우에는 경구제가 바람직하다. 이들 제제는, 약학적으로 허용되는 담체 등을 사용하여, 이 분야에서 통상 알려진 관용적인 제제화 방법에 의해 제제화할 수 있다.

[0196] 약학적으로 허용되는 담체로서는, 통상의 약제에 범용되는 각종의 것, 예를 들어, 부형제, 결합제, 붕괴제, 활택제, 희석제, 용해 보조제, 현탁화제, 등장화제, pH 조정제, 완충제, 안정화제, 착색제, 교미제, 교취제 등을

예시할 수 있다.

- [0197] 화합물 1 또는 그의 염을 포함하는 본 발명의 제제는, 화합물 1 또는 그의 염이, 4mg/body/일 내지 160mg/body/일의 용량으로 4일간 연속 투여된 후에 3일간의 규정 휴약 기간을 설정하는 것을 포함하는 투여 스케줄에 따라서 투여되는 것을 나타내는 사용설명서를 포함하는 키트 제제여도 된다. 「사용설명서」는, 구체적으로는, 첨부 문서, 팸플릿 등이 예시된다. 또한, 사용설명서를 포함하는 키트 제제는, 키트 제제의 패키지에 사용설명서가 인쇄·첨부되어 있는 것이어도 되고, 키트 제제의 패키지에 화합물 1 또는 그의 염과 함께 사용설명서가 동봉되어 있는 것이어도 된다.
- [0198] 본 발명에 있어서의 유해 사상의 중증도의 분류, NCI(National Cancer Institute) 유해 사상 공통 용어 기준(CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverce Events)) Version 4.03 또는 5.0의 기준을 사용하여 평가할 수 있다.
- [0199] 본 발명에 있어서의 종양에 대한 항종양 효과의 판정은, RECIST 가이드 라인Version 1.1(European Journal of Cancer 45(2009)228-247)에 따라서, 표적 병변(등록 시에 측정한 진단 방법(MRI, CT, X선 등)으로 슬라이스 폭에 따른 측정 가능한 사이즈 이상의 병변)과 비표적 병변(표적 병변 이외의 모든 병변)의 종합적인 평가로 종양의 축소 평가를 판정할 수 있다.
- [0200] 본 개시의 항종양제는, 암의 치료에 사용할 수 있다. 본 명세서에 기재되는 병용 요법 등의 치료 레지멘에 의한 치료를 받는 암 환자에 언급하는 경우의 「항종양 효과」는, 예를 들어, PFS(무증약 생존 기간), DCR(병세 컨트롤율), DOR(주효 기간), OS(전체 생존 기간), ORR(객관적 주효율), DCR(병세 컨트롤율), TTR(초회 주효에 이르기까지의 기간), PROs(Patient-Reported Outcomes) 등의, 적어도 하나의 평가를 의미한다. 일 실시 형태에 있어서, 고형암을 대상으로 한 경우에는 본 명세서에 기재되는 병용 요법에 대한 종양 평가가, RECIST1.1 기준(고형암 효과 판정 기준)으로 평가되고, 항종양 효과는 SD(안정), PR(부분 주효), CR(완전 주효), PD(진행)로 나타내어진다.
- [0201] 실시예
- [0202] 이하에 실시예를 들어서 본 발명을 더욱 상세하게 설명하지만, 본 발명은 이들 실시예에 의해 전혀 한정되지 않고, 많은 변형이 본 발명의 기술적 사상 내에서 당분야에 있어서 통상의 지식을 가진 자에 의해 가능하다.
- [0203] (실시예 1) OVCAR-3 피하 이식 누드마우스 모델을 사용한 화합물 1의 투여 스케줄의 검토
- [0204] 마우스 피하에서 계대된 인간 난소암주 OVCAR-3(American Type Culture Collection(ATCC))을 한 변이 약 2mm인 정사각형으로 세절하고, 5주령의 수형 마우스 BALB/cAJcl-nu/nu(니혼 클레아 가부시키키가이샤)의 피하에 이식 바늘로 이식하였다.
- [0205] 종양이 증식하고, 종양 체적이 대충 100 내지 200mm³ 정도가 되었을 때, 각 군의 종양 체적이 균일해지도록, 그 동물의 군 분류를 행하였다. 군 분류일을 Day1로 하였다.
- [0206] 종양 체적(TV)은 이하의 식에 의해 산출하였다.
- [0207] $TV=(\text{긴 직경} \times \text{짧은 직경} \times \text{짧은 직경}) \times 1/2$
- [0208] 투여군은, 다음의 표와 같이 설정하였다. 필요량의 화합물 1을 칭량하고, 0.5%(w/v) Hydroxypropyl methylcellulose(HPMC) 수용액에 현탁하여, 적당한 농도의 투여액을 조제하였다. 대조군은 0.5%(w/v) HPMC 수용액을 투여액으로 하였다.
- [0209] 투여량은 10mL/kg 체중으로 하고, 경구 준데 바늘로 마우스 위 내에 투여액을 주입하였다.

표 1

군명/화합물명	투여량 (mg/kg/일)	투여 스케줄	투여 루트	n수
대조(0.5% HPMC)*	-	7일간 연속 투여, Day1-21	경구	5
화합물 1	16	7일간 연속 투여, Day1-21	경구	5
화합물 1	24	7일간 연속 투여, Day1-21	경구	5
화합물 1	24	4투 3휴 투여, Day1-4, 8-11, 15-18	경구	5

*: 0.5%(w/v) HPMC 수용액

[0210]

[0211]

<항종양 효과>

[0212]

주에 2회, 전자 노기스로 피부의 위로부터 종양의 긴 직경 및 짧은 직경을 측정하고, 또한 이하의 항목을 산출하고, 항종양 효과의 유무를 확인하는 지표로 하였다.

[0213]

종양 체적(TVn)=(긴 직경×짧은 직경×짧은 직경)×1/2

[0214]

상대 종양 체적(RTVn) =TVn/TV1

[0215]

T/C(%)=(투여군의 평균 RTVn)/(대조군의 평균 RTVn)×100

[0216]

(n은 각 측정일을 나타낸다.)

[0217]

<체중 변화>

[0218]

종양 체적 측정과 동일 일자에, 전자 천칭으로 측정한 마우스의 체중(BW)을 측정하고, 또한 체중 변화율(BWC)을 산출하였다.

[0219]

BWCn(%)=(BWn-BW1)/BW1×100

[0220]

(n은 각 측정일을 나타낸다.)

[0221]

결과를 도 1에 도시한다. 도 1로부터 명백한 바와 같이, in vivo의 시험에 있어서는, 각각에 위중한 체중 감소가 없고, 우수한 항종양 효과가 있고, 화합물 1의 7일간 연속 투여와 4투 3휴 투여로 항종양 효과 및 부작용에 유의한 차는 보이지 않았다.

[0222]

(실시에 2) 인간 AN3CA 종양 피하 이식 누드마우스 모델을 사용한, 화합물 2와 병용한 화합물 1의 투여 스케줄의 검토

[0223]

마우스 피하에서 계대된 인간 자궁내막암 유래 세포주 AN3CA(American Type Culture Collection(ATCC))를 한 변이 약 2mm인 정사각형으로 세절하고, 6주령의 암형 마우스 BALB/cAJcl-nu/nu(니혼 클레아 가부시키키가이샤)의 우측 최후위 늑골 부근에 이식 바늘로 이식하였다.

[0224]

종양이 증식하고, 종양 체적이 대충 50 내지 200mm³ 정도가 되었을 때, 각 군의 종양 체적이 균일해지도록, 그 동물의 군 분류를 행하였다. 군 분류일을 Day0로 하였다.

[0225]

종양 체적(TV)은 이하의 식에 의해 산출하였다.

[0226]

TV=(긴 직경×짧은 직경×짧은 직경)×1/2

[0227]

투여군은, 다음의 표와 같이 설정하였다. 필요량의 화합물 1 및 화합물 2를 칭량하고, 0.5%(w/v) Hydroxypropyl methylcellulose(HPMC) 수용액에 현탁하여, 적당한 농도의 투여액을 조제하였다. 대조군은 0.5%(w/v) HPMC 수용액을 투여액으로 하였다.

표 2

군명/화합물명	투여량 (mg/kg/일)	투여 스케줄	투여 루트	n수
대조(0.5% HPMC)*	-	7일간 연속 투여, Day1-14	경구	6
화합물 2	15	7일간 연속 투여, Day1-14	경구	6
화합물 1+ 화합물 2	4+15	7일간 연속 투여, Day1-14 + 7일간 연속 투여, Day1-14	경구	6
화합물 1+ 화합물 2	8+15	7일간 연속 투여, Day1-14 + 7일간 연속 투여, Day1-14	경구	6
화합물 1+ 화합물 2	8+15	4투 3휴 투여, Day1-4, 8-11 + 7일간 연속 투여, Day1-14	경구	6

[0228]

[0229] 주에 2회, 전자 노기스로 피부 위로부터 종양의 긴 직경 및 짧은 직경을 측정하고, 또한 이하의 항목을 산출하고, 항종양 효과의 유무를 확인하는 지표로 하였다.

[0230] 종양 체적(TVn)=(긴 직경×짧은 직경×짧은 직경)×1/2

[0231] 상대 종양 체적(RTVn) =TVn/TV0

[0232] T/C(%)=(투여군의 평균 RTVn)/(대조군의 평균 RTVn)×100

[0233] (n은 각 측정일을 나타낸다.)

[0234] <체중 변화>

[0235] 종양 체적 측정과 동일 일자에, 전자 천칭으로 측정된 마우스의 체중(BW)을 측정하고, 또한 체중 변화율(BWC)을 산출하였다.

[0236] BWCn(%)=(BWn-BW1)/BW1×100

[0237] (n은 각 측정일을 나타낸다.)

[0238] 결과를 도 2에 도시한다. 도 2로부터 명백한 바와 같이, in vivo 시험에 있어서는, 각각에 위중한 체중 감소가 없고, 우수한 항종양 효과가 있고, 화합물 1의 7일간 연속 투여와 4투 3휴 투여로 항종양 효과 및 부작용에 유의한 차는 보이지 않았다.

[0239] (실시예 3) 인간에게 있어서의 화합물 1의 투여 스케줄의 검토

[0240] 표준 치료의 선택지가 없는 진행 고형암 환자를 대상으로, 화합물 1의 권장 용량·투여 스케줄을 결정하고, 화합물 1의 안전성 프로파일을 검토하는 것을 목적으로 하여 실시하였다.

[0241] 본 실시예에 있어서, 먼저, 7일간 연속 투여의 스케줄과, 4투 3휴 투여의 스케줄, 권장 용량을 구하였다. 7일간 연속 투여에서는, 화합물 1의 투여 스케줄은, 1코스를 7일간으로 하여 3코스 21일간, 경구적인 1일 1회 연속 투여한다. 4투 3휴 투여는, 1코스를 7일간으로 하여 3코스 21일간, 경구로 1일 1회 1일째로부터 4일째까지, 8일째로부터 11일째까지, 15일째로부터 18일째까지 투여하였다.

[0242] 7일간 연속 투여의 스케줄에서는, 투여량은 1회 4mg/body/일로부터 개시하였다. 4투 3휴 투여의 투여 스케줄에서는, 투여량은 1회 32mg/body/일로부터 개시하였다. 시험은 3+3 디자인을 사용하였다. 각각 투여 레벨은, 레벨 1은 4mg/body/일, 레벨 2는 8mg/body/일, 레벨 3은 16mg/body/일, 레벨 4는 24mg/body/일, 레벨 5는 32mg/body/일, 레벨 6은 44mg/body/일, 레벨 7은 60mg/body/일, 레벨 8은 80mg/body/일, 레벨 9는 100mg/body/일, 레벨 10은 120mg/body/일, 레벨 11은 160mg/body/일로 실시하였다.

[0243] 본 발명에 있어서 「3+3 디자인」이란, 이하와 같이 실시하였다.

[0244] 투여 레벨마다 3 증례 이상의 환자에게 투여하고, 각 투여 레벨의 최초의 3 증례에 3코스 21일간에 DLT가 보이지 않은 경우, 다음의 높은 1 레벨 상의 용량의 투여 레벨로 이행한다. 최초의 3 증례 중 1 증례에 DLT가 보인다

경우, 당해 투여 레벨에 3 증례를 추가한다. 추가한 3 증례 전원이 3코스 21일간을 완료한 시점에서 어느 환자에게서든 DLT가 보이지 않은 경우에는 1 레벨 상의 용량의 투여 레벨로 이행한다. 추가한 3 증례 중 1 증례 이상에 DLT가 보인 경우에는, 1 레벨 하의 용량의 투여 레벨에 DLT 평가 대상예로서 적어도 6 증례를 등록하여 권장 용량을 결정한다. 최초의 3 증례 중 2 증례 이상에 DLT가 보인 경우, 레벨 이행하지 않고, DLT 평가 대상예로서 적어도 6 증례를 1 레벨 하의 투여 레벨에 등록하여 권장 용량을 결정한다. 레벨 이행의 가부는, DLT에 관한 정보뿐만 아니라, DLT인지 여부를 막론하고 관련하는 모든 독성 및 병용약·병용 요법을, 담당 의사 및 치험 의뢰자가 임상적 관점에서 종합적으로 판단하여 결정한다.

- [0245] 본 실시예에 있어서, 유해 사상의 중증도의 그레이트 관정은, CTCAE Ver. 4.03의 기준을 사용하여 평가하였다.
- [0246] 용량 제한 독성(DLT(Dose Limited Toxicity))의 정의
- [0247] DLT란, 신규 항암제를 환자에게 투여할 때에 더 이상의 증량을 할 수 없는 이유가 되는 독성이다.
- [0248] DLT의 평가에서는, 각 투여 방법의 최초의 3코스 21일간에 발현한 부작용만을 대상으로 하였다.
- [0249] DLT의 구체적인 정의는 이와 같이 하였다.
- [0250] 혈액 독성
- [0251] a) 7일간을 초과하여 지속하는 그레이트 4의 호중구 감소증
- [0252] b) 그레이트 4의 혈소판 감소증 또는 출혈을 따른 수혈을 요하는 그레이트 3의 혈소판 감소증
- [0253] c) 발열성 호중구 감소증[호중구 절대수(ANC) 1000/mm³ 미만이고, 또한 1회라도 38.3℃(101° F)를 초과하거나, 또는 1시간을 초과하여 지속하는 38℃(100.4° F) 이상의 발열]
- [0254] 비혈액 독성
- [0255] a) 증후성의 그레이트 4의 고혈당(공복 시 혈당 500mg/dL 초과)
- [0256] b) 7일간을 초과하여 지속하고, 인슐린, 경구 당뇨병약 등에 의한 집중적인 당뇨병 치료로 대처할 수 없는 그레이트 3의 고혈당(공복 시 혈당 250mg/dL 초과) 또는 무증후성의 그레이트 4의 고혈당
- [0257] c) 국소 스테로이드, 경구 부신피질 스테로이드 등에 의한 적극적인 피부 치료로 대처할 수 없는 그레이트 3 이상의 피부 독성
- [0258] d) 48시간을 초과하여 지속하고, 세로토닌5-히드록시트립타민-3(5-HT₃) 수용체 길항약(예: 온단세트론) 등에 의한 적극적인 제토 요법으로 대처할 수 없는 그레이트 3 이상의 오심/구토
- [0259] e) 48시간을 초과하여 지속하고, 지사약으로 효과를 얻지 못하는 그레이트 3 이상의 설사
- [0260] f) 기타의 그레이트 3 이상의 비혈액 독성
- [0261] 기타
- [0262] a) 3코스 21일간 중, 투여 예정 기간 중 20% 이상의 규정 휴약 기간을 요하는 그레이트 2 이상의 부작용
- [0263] b) 그레이트 2를 초과하는 부작용에 의해 4코스제의 투여 개시 예정일부터 2주일 이내에 투여를 개시할 수 없는 경우
- [0264] c) 임상 검사값 이상(상술한 혈액 독성 및 비혈액 독성을 제외한다) 및 일과성의 징후·증상에 대해서는, 담당 의사 및 치험 의뢰자가 DLT에 해당하는지의 여부를 판단한다.
- [0265] 권장 용량의 결정은, 각각의 스케줄의 DLT의 발현 비율, 안전성 프로파일, 유효성 프로파일, 치험 의뢰자 및 담당 의사로부터 독립한 전문가인 의사를 포함하는 위원회의 의견에 기초하여, 권장 용량을 결정하였다.
- [0266] 본 시험에는 유방암, 방광암, 결장직장암, 췌장신경내분비 종양, 담낭암, 항문암 등의 환자가 등록되었다.
- [0267] 그 결과, 7일간 연속 투여 및 4투 3휴 투여에 있어서의 인용 가능한 최대 투여량은 각각 16mg/body/일 및 24mg/body/일이며, 이것을 권장 용량으로 결정하였다.
- [0268] (실시예 4) 인간에게 있어서의 화합물 1의 약물 동태의 검토
- [0269] 표준 치료의 선택지가 없는 진행 고혈압 환자에 있어서의, 7일간 연속 투여와 4투 3휴 투여 각각에서 화합물 1

을 권장 용량 투여했을 때의 약물 동태를 측정하였다.

- [0270] 7일간 연속 투여에 있어서는 1코스당 7일간으로 하여 3코스 21일간, 화합물 1의 16mg/body/일의 경구적인 1일 1회를 행하였다. 약물 동태 측정을 위한 채혈로서, 1일째와 3코스의 최종 투여일인 21일째에 경시적으로 채혈을 행하였다.
- [0271] 4투 3휴 투여에 있어서는 1코스당 7일간으로 하여 3코스 21일간, 화합물 1의 24mg/body/일의 경구적인 1일 1회를 행하였다. 약물 동태 측정을 위한 채혈로서, 1일째와 3코스의 최종 투여일인 18일째에 경시적으로 채혈을 행하였다. 또한, 3일째, 4일째, 8일째의 투여 직전에 채혈을 행하였다.
- [0272] 도 3에, 각각의 1일째(도 3상)와 3코스의 최종 투여일인 21일째 또는 18일째(도 3 아래)에 있어서의 화합물 1의 혈중 농도를 나타냈다.
- [0273] 화합물 1의 혈중 반감기는 약 49시간이었다. 또한, 7일간 연속 투여 또는 4투 3휴 투여 스케줄로 투여하는 것의 어느 것이든, 7일간 연속 투여의 1일째와 21일째, 4투 3휴 투여의 1일째와 18일째의 혈중 약물 농도의 추이를 각각 비교하면, 각각의 21일째, 18일째는 1일째보다 명백하게 그 혈중 약물 농도가 높은 것이 판명되었다. 화합물 1을 4투 3휴 투여했을 때에 3일째의 투여 전, 4일째의 투여 전의 잔존하는 혈중 약물 농도는 각각 25.7ng/mL, 35.7ng/mL였다. 또한, 7일간 연속 투여의 21일째와 4투 3휴 투여의 18일째의 혈중 약물 농도의 추이를 보면, 화합물 1에 축적성이 있는 것이 판명되었다.
- [0274] (실시예 5) 인간에게 있어서의 화합물 1의 최적 용법의 검토
- [0275] 실시예 3에 대해서, 화합물 1의 최적 용법을 검토하였다. 표준 치료의 선택지가 없는 진행 고형암 환자에 있어서의, 7일간 연속 투여의 투여 스케줄과, 4투 3휴 투여의 투여 스케줄에 있어서, 권장 용량을 투여했을 때의 안전성 프로파일과 유효성 프로파일을 비교하였다.
- [0276] 안전성 프로파일에 대해서는, 규정 외 휴약 기간의 비교를 행하였다. 규정 외 휴약 기간은 안전성 프로파일의 종합적인 지표가 된다.
- [0277] 본 실시예에 있어서, 약제와의 인과 관계를 부정할 수 없는 독성이 발현한 경우의 투여 변경 기준을 나타냈다. 비혈액 독성에 관한 투여 변경 기준, 혈액 독성에 관한 투여 변경 기준, 기타의 독성에 관한 투여 변경 기준을 설정하고, 어느 것에 합치할 때는, 미리 규정된 약제를 투여하는 날을, 약제를 투여하지 않는 날, 즉 규정 외 휴약 기간으로 변경하였다.
- [0278] 비혈액 독성에 관한 투여 변경 기준
- [0279] 약제와의 인과 관계를 부정할 수 없는 비혈액 독성에 관한 투여 변경 기준으로서의 이하와 같이 설정하였다.
- [0280] 공복 시 혈당에 대해서, 증후성의 그레이트 4의 고혈당, 7일간을 초과하는 그레이트 3 이상의 고혈당이 발현한 경우, 투여를 중지한다(규정 외 휴약). 그레이트 1 또는 그레이트 0으로 회복한 경우에는 투여를 재개할 수 있다. 재개하는 경우의 투여량은 원래의 투여량으로부터 1 레벨 감량한다. 단, 위중화 또는 생명을 협박하는 사상으로 악화될 가능성이 낮다고 판단되는 유해 사상(피로, 피부 건조 등)에 대해서는, 당해 사상의 그레이트를 막론하고, 감량 또는 투여 중단하지 않고 동일 투여량으로 약제의 투여를 계속할 수 있다.
- [0281] 기타의 독성으로서 DLT 또는 그레이트 3 이상의 비혈액 독성에 대해서는 투여를 중지하고(규정 외 휴약), 그레이트 1 이하 또는 베이스 라인으로 회복한 경우에는 투여를 재개할 수 있다. 그레이트 3 이상의 비혈액 독성으로서, 집중적인 제토 요법으로 대처할 수 있었던 그레이트 3의 오심 및/또는 구토, 지사약으로 효과가 얻어진 그레이트 3의 설사, 혹은 국소 스테로이드 및/또는 경구부신피질 스테로이드 등에 의한 집중적인 피부 치료로 대처할 수 있었던 그레이트 3의 피부 독성은 제외한다. 재개하는 경우의 투여량은 원래의 투여량으로부터 1 레벨 감량한다. 단, 위중화 또는 생명을 협박하는 사상으로 악화될 가능성이 낮다고 판단되는 유해 사상(피로, 피부 건조 등)에 대해서는, 당해 사상의 그레이트를 막론하고, 감량 또는 투여 중단하지 않고 동일 투여량으로 약제의 투여를 계속할 수 있다.
- [0282] 혈액 독성에 관한 투여 변경 기준
- [0283] 약제와의 인과 관계를 부정할 수 없는 혈액 독성에 관한 투여 변경 기준으로서의 이하와 같이 설정하였다.
- [0284] 호중구수 500/mm³ 미만에 대해서는 투여를 중지하고(규정 외 휴약), 1500/mm³ 이상으로 회복한 경우, 투여를 재개할 수 있다. 재개하는 경우의 투여량은, 증상이 없는 호중구 감소증이 7일간 이하인 경우에는, 변경을 요하지

않는다. 7일을 초과하여 계속하는 증상이 없는 증상이 없는 호중구 감소증 혹은 증상이 있는 호중구 감소증(감염증 또는 발열을 수반하는 호중구 감소증)의 경우에는, 원래의 투여량으로부터 1 레벨 감량한다.

[0285] 혈소판수 25000/mm³ 미만에 대해서는 투여를 중지하고(규정 외 휴약), 75000/mm³ 이상으로 회복한 경우, 투여를 재개할 수 있다. 재개하는 경우의 투여량은 원래의 투여량으로부터 1 레벨 감량한다.

[0286] 기타의 독성에 관한 투여 변경 기준

[0287] 약제와의 인과 관계를 부정할 수 없는, 상기에 해당하지 않는 기타의 독성에 관한 투여 변경 기준으로서는 이하와 같이 설정하였다.

[0288] 담당 의사에 의해 투여 중단이 필요하다고 판단된 기타의 독성에 대해서는 투여를 중지하고(규정 외 휴약), 그 레이드 1 이하 또는 베이스 라인으로 회복한 경우에는 투여를 재개할 수 있다. 재개하는 경우의 투여량은 변경을 요하지 않는다.

[0289] 안전성 프로파일에 관한 결과를 표 3에 나타낸다. 권장 용량인 2 투여군을 비교하면, 7일간 연속 투여에서는, 부작용에 의해 규정 외 휴약을 필요하게 된 환자는 6예 중 3예이며, 그 평균 규정 외 휴약 기간은 3.7일간이었지만, 4투 3휴 투여는 6예 중 1예이며, 그 규정 외 휴약 기간은 2일간이었다. 따라서, 화합물 1은, 4투 3휴 투여가, 7일간 연속 투여와 비교하여 부작용의 컨트롤의 점에서 우수함이 명확해졌다.

표 3

투여 스케줄	7일간 연속 투여(N=6)	4투 3휴 투여(N=6)
용량	16mg/body/일	24mg/body/일
총투여량/코스	336mg/3 코스	288mg/3 코스
규정 외 휴약	3/6 증례	1/6 증례
규정 외 휴약 기간	3.7일	2.0일

[0290]

[0291] 각각의 스케줄의 권장 용량에 있어서의 유효성 프로파일은, 환자 마다의 항종양 효과를 waterfall plot에 그려 비교했다(도 4). 또한 RECIST 평가에 의해 항종양 효과의 판정 결과를 비교하였다.

[0292] 그 결과, 도 4의 waterfall plot에서 도시하는 바와 같이, 4투 3휴 투여의 쪽이, 7일간 연속 투여보다 종양 축소 효과가 우수함이 인정되었다. 또한, RECIST의 판정 결과에서는, 4투 3휴 투여에서는 6예 중 2예에 「안정」(SD)이 인정되었지만 7일간 연속 투여에서는 모두 「진행」(PD)이었다. 이들로부터, 화합물 1은, 4투 3휴 투여가, 7일간 연속 투여와 비교하여, 항종양 효과가 우수함이 명확해졌다.

[0293] 이상으로부터, 인간의 종양 환자의 우수한 항종양 효과를 얻음과 함께 부작용을 컨트롤하기 위해서는, 화합물 1을 4투 3휴 투여로 투여하는 것이 우수함이 명확해졌다. 이 결과는, 마우스에 있어서의 동물 실험 및 다른 화합물의 지견으로부터는 예상할 수 없는 놀랄만한 결과이다.

[0294] (실시예 6) 화합물 1의 4투 3휴 투여와 화합물 2의 7일간 연속 투여의 병용 임상 제I/II 상 시험

[0295] 인간 고형암 환자를 대상으로, 화합물 1의 4투 3휴 투여와 화합물 2의 7일간 연속 투여의 병용 투여 시의 안전성과 인용성을 검토하고, 권장 용량을 결정하는 것을 목적으로 하여 실시한다. 표준 치료의 선택지가 없는, 진행 또는 전이성의 고형암 환자를 대상으로 화합물 1과 화합물 2 병용 시의 안전성, 인용성, 유효성, PK, 약력학, 효과 예측 바이오마커를 평가하는 것을 목적으로 한 제I/II 상, 비맹검, 비랜덤화, 용량 점증, 다시설 공동 시험이다. 화합물 2의 용법용량을 고정하고, 화합물 1의 용량을 3+3 디자인을 사용하여 점증하고, 권장 용법·용량을 결정한다. 그 후, 결정한 용법용량을 사용하여, 유효성 및 안전성을 검토한다.

[0296] 본 시험은 1코스당 7일간으로 하여 3코스 21일간, 화합물 1은 8mg/body/일로부터 개시하고, 상기 3+3 디자인에 따라서, 4mg부터 160mg/body/일까지의 범위에서 경구로 1일 1회 21일간 연속 투여한다. 화합물 2는 20mg/body/일로부터 개시하고, 12mg부터 20mg의 범위에서 1일 1회 21일간 연속 투여하는 것으로부터 개시한다. 환자가 설

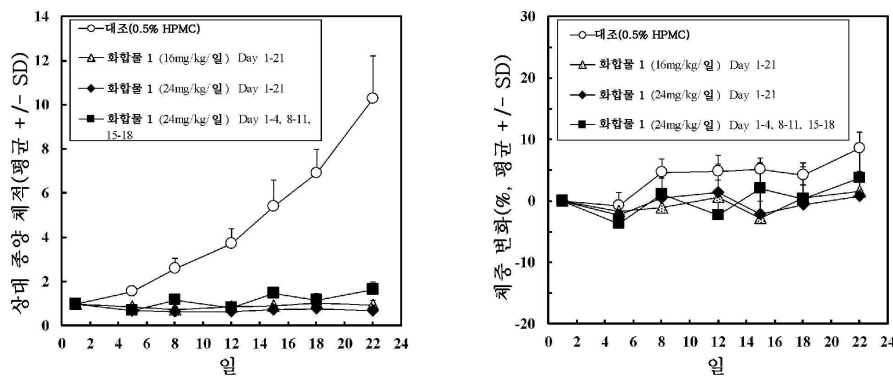
정된 중지의 기준에 저촉될 때까지 코스를 반복한다. 안전성, 인용성, 유효성, 약물 동태, 약력학적 바이오마커 등의 프로파일로부터, 화합물 1의 용법이 4투 3휴 또는 1주일 1회 투여가 바람직하다고 생각되는 경우에는, 화합물 1의 용법을 변경할 수 있다.

- [0297] 화합물 1의 투여 방법을 7일간 연속 투여로부터 4투 3휴 투여로 변경한 경우, 1코스당 7일간으로 하여 3코스 21일간, 화합물 1은, 3+3 디자인에 따라서, 4mg부터 160mg/body/일의 범위에서 경구로 1일 1회 4투 3휴 투여한다. 화합물 2는 12mg부터 20mg/body/일의 범위에서 1일 1회 21일간 연속 투여한다.
- [0298] 7일간 연속 투여의 스케줄에서는, 투여량은 1회 8mg/body/일로부터 개시한다. 4투 3휴 투여의 투여 스케줄에서는, 7일간 투여의 결과에 의해 바람직하다고 판단한 투여량으로부터 개시한다. 시험은 3+3 디자인을 사용한다. 각각 투여 레벨은, 레벨 -1은 4mg/body/일, 레벨 1은 8mg/body/일, 레벨 2는 12mg/body/일, 레벨 3은 16mg/body/일, 레벨 4는 20mg/body/일, 레벨 5는 24mg/body/일, 레벨 6은 32mg/body/일, 레벨 7은 44mg/body/일로 실시한다. 안전성, 인용성, 유효성, 약물 동태, 약력학적 바이오마커 등의 프로파일로부터, 또한 투여량을 증가시킬 수 있다. 그 경우에는 예를 들어, 60mg/body/일, 80mg/body/일, 100mg/body/일, 12mg/body/일, 160mg/body/일로 실시한다.
- [0299] 화합물 2 또는 그의 염은 20mg/body/일을 1일 1회 21일간 연속 투여하고나서 개시한다. 유해 사상의 발현 상황에 의해 화합물 2 또는 그의 염의 투여량을 감량할 수 있다. 화합물 2 또는 그의 염은 16mg/body/일, 12mg/body/일까지 감량할 수 있다.
- [0300] 본 발명에 있어서 「3+3 디자인」이란, 이하와 같이 실시한다.
- [0301] 투여 레벨마다 3 증례 이상의 환자에게 투여하고, 각 투여 레벨의 최초의 3 증례에 3코스 21일간에 DLT가 보이지 않은 경우, 다음의 높은 1 레벨 상의 용량의 투여 레벨로 이행한다. 최초의 3 증례 중 1 증례에 DLT가 보인 경우, 당해 투여 레벨에 3 증례를 추가한다. 추가한 3 증례 전원이 3코스 21일간을 완료한 시점에서 어느 환자에게도 DLT가 보이지 않은 경우에는 1 레벨 상의 용량의 투여 레벨로 이행한다. 추가한 3 증례 중 1 증례 이상에 DLT가 보인 경우에는, 1 레벨 하의 용량의 투여 레벨에 DLT 평가 대상으로서 적어도 6 증례를 등록하여 권장 용량을 결정한다. 최초의 3 증례 중 2 증례 이상에 DLT가 보인 경우, 레벨 이행하지 않고, DLT 평가 대상으로서 적어도 6 증례를 1 레벨 하의 투여 레벨에 등록하여 권장 용량을 결정한다. 레벨 이행의 가부는, DLT에 관한 정보뿐만 아니라, DLT인지 여부를 막론하고 관련하는 모든 독성 및 병용약·병용 요법을, 담당 의사 및 치험 의뢰자가 임상적 관점에서 종합적으로 판단하여 결정한다.
- [0302] 용량 제한 독성(DLT(Dose Limited Toxicity))의 정의
- [0303] DLT란, 신규 항암제를 환자에게 투여할 때에 더 이상의 증량을 할 수 없는 이유가 되는 독성이다.
- [0304] DLT의 평가에서는, 각 투여 방법의 최초의 3코스 21일간에 발현한 부작용만을 대상으로 한다.
- [0305] DLT의 구체적인 정의는 이와 같이 한다.
- [0306] 혈액 독성
- [0307] 1) 7일간을 초과하여 지속하는 그레이드 4의 호중구 감소증
- [0308] 2) 그레이드 4의 혈소판 감소증 또는 출혈을 따른 수혈을 요하는 그레이드 3의 혈소판 감소증
- [0309] 3) 발열성 호중구 감소증[호중구 절대수(ANC) 1000/mm³ 미만이고, 또한 1회라도 38.3℃(101° F)를 초과하거나, 또는 1시간을 초과하여 지속하는 38℃(100.4° F) 이상의 발열]
- [0310] 비혈액 독성
- [0311] 1) 그레이드 4의 고혈당
- [0312] 2) 7일간을 초과하여 지속하고, 인슐린 등에 의한 집중적인 당뇨병 치료로 대처할 수 없는 그레이드 3의 고혈당
- [0313] 3) 국소 스테로이드, 경구부신피질 스테로이드 등에 의한 적극적인 피부 치료로 대처할 수 없는 그레이드 3 이상의 피부 독성
- [0314] 4) 무기 인산(Pi)값>10mg/dL 및/또는 Pi 값을 낮추는 치료법이 7일 시행되었지만 Pi 값이 7일 이상>7mg/dL의 고인산혈증
- [0315] 5) 석회화에 관련하는 그레이드 1 이상의 각막 장애

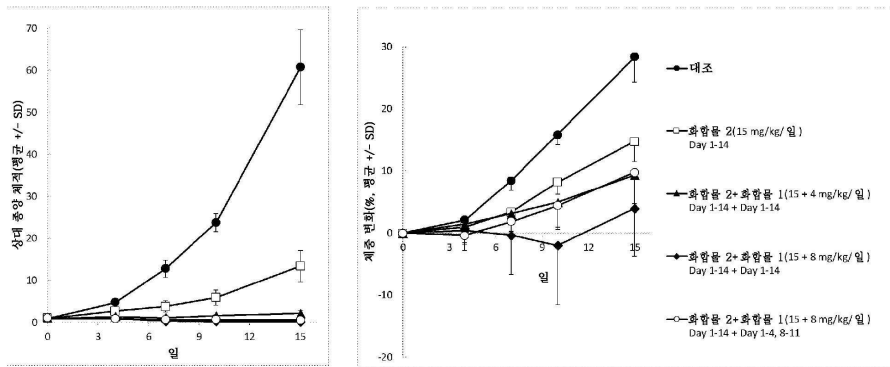
- [0316] 6) 크레아티닌, Pi, 칼슘의 증가
- [0317] 크레아티닌>1.5×기준값 상한(ULN)이 7일간 이상 계속하고, Pi를 낮추는 치료법을 7일간 시행했지만 Pi>5.5mg/dL 및/또는 Pi를 낮추는 치료법을 7일간 시행했지만 보정 칼슘×Pi>55mg/dL
- [0318] 7) 그레이트 2의 고칼슘혈증이 7일간을 초과하여 지속하는 경우 또는 그레이트 3 이상의 고칼슘혈증
- [0319] 8) 담당 의사에 의해 판단된 연부 조직에 있어서의 신규의 이소성 석회화
- [0320] 9) 48시간을 초과하여 지속하고, 세로토닌5-히드록시트립타민-3(5-HT₃) 수용체 길항약(예: 온단세트론) 등에 의한 적극적인 제토 요법으로 대처할 수 없는 그레이트 3 이상의 오심/구토
- [0321] e) 48시간을 초과하여 지속하고, 지사약으로 효과를 얻지 못하는 그레이트 3 이상의 설사
- [0322] f) 기타의 그레이트 3 이상의 비혈액 독성
- [0323] 기타
- [0324] a) 3코스 21일간의 완료를 방해하는 그레이트 2 이상의 부작용
- [0325] b) 그레이트 2를 초과하는 부작용에 의해 4코스째의 투여 개시 예정일로부터 2주일 이내에 투여를 개시할 수 없는 경우
- [0326] 권장 용량의 결정은, 각각의 스케줄의 DLT의 발현 비율, 안전성 프로파일, 유효성 프로파일, 치험 의뢰자 및 담당 의사로부터 독립한 전문가인 의사를 포함하는 위원회의 의견에 기초하여 권장 용량을 결정한다.
- [0327] 본 시험에 있어서, 유해 사상의 중증도의 그레이트 판정은, CTCAE Version 5.0의 기준을 사용하여 평가한다.
- [0328] 화합물 1 또는 그의 염의 4투 3휴 투여와 화합물 2 또는 그의 염의 21일간 연속 투여의 병용은, 이들의 단독 요법으로부터 예상할 수 없는 항종양 효과를 가져올 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 어떤 실시 형태에 있어서는, 당해 병용은, 어느 단독에 의한 치료의 측정 결과 중 적어도 하나와 비교하여, 효과가 높은 것을 알 수 있다. 또한, 예를 들어, 본 발명이 있는 실시 형태에 있어서는, 화합물 1 또는 그의 염의 4투 3휴 투여와 화합물 2 또는 그의 염의 21일간 연속 투여를 병용함으로써, 상승 효과가 얻어질 수 있다.
- [0329] 항종양 효과의 판정은, RECIST 가이드 라인 Version 1.1에 따라서 실시한다. 이하의 측정 결과 중 적어도 하나에 따르면, 화합물 1 또는 그의 염의 4투 3휴 투여와 화합물 2 또는 그의 염의 7일간 연속 투여의 병용이, 어느 한쪽만보다도 효과적일 수 있다: 주효율(ORR), 병세 제어율(DCR), 주효 기간(DOR), 무증약 생존 기간(PFS), 전체 생존 기간(OS), 주효까지의 기간(TTR).

도면

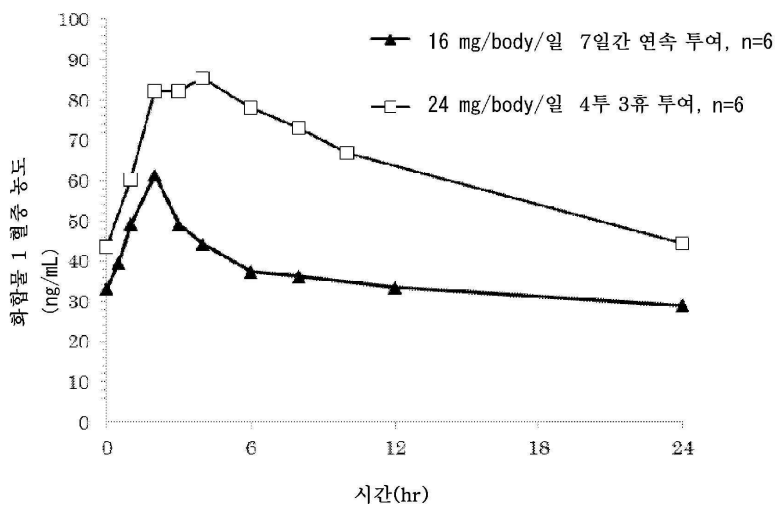
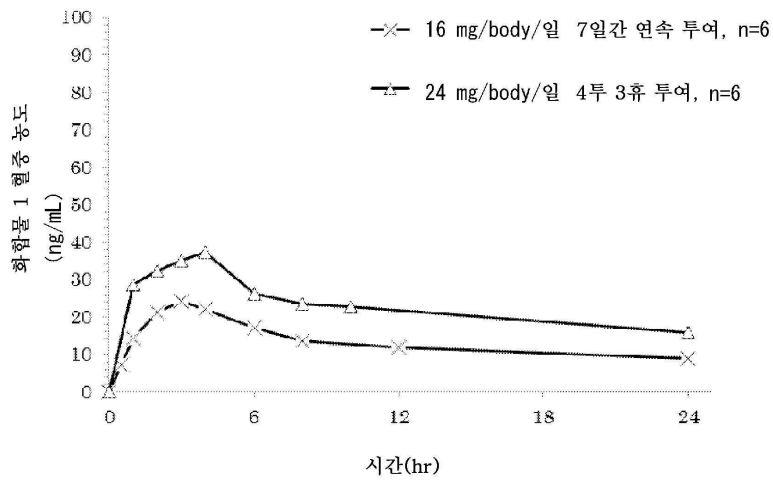
도면1



도면2



도면3



도면4

