



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0168418
(43) 공개일자 2024년11월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/506 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/506 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7035963
(22) 출원일자(국제) 2023년03월30일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년10월28일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/058261
(87) 국제공개번호 WO 2023/187037
국제공개일자 2023년10월05일
(30) 우선권주장
63/325,861 2022년03월31일 미국(US)

(71) 출원인
아스트라제네카 아베
스웨덴 에스이-151 85 쇠터탈제
(72) 발명자
플로치, 니콜라스
영국 씨비2 0에이에이 케임브리지셔 케임브리지
케임브리지 바이오메디컬 캠퍼스 프랜시스 크릭
애비뉴 1 아스트라제네카 유케이 리미티드
마틴, 매튜 조셉
영국 씨비2 0에이에이 케임브리지셔 케임브리지
케임브리지 바이오메디컬 캠퍼스 프랜시스 크릭
애비뉴 1 아스트라제네카 유케이 리미티드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장덕순, 류현경

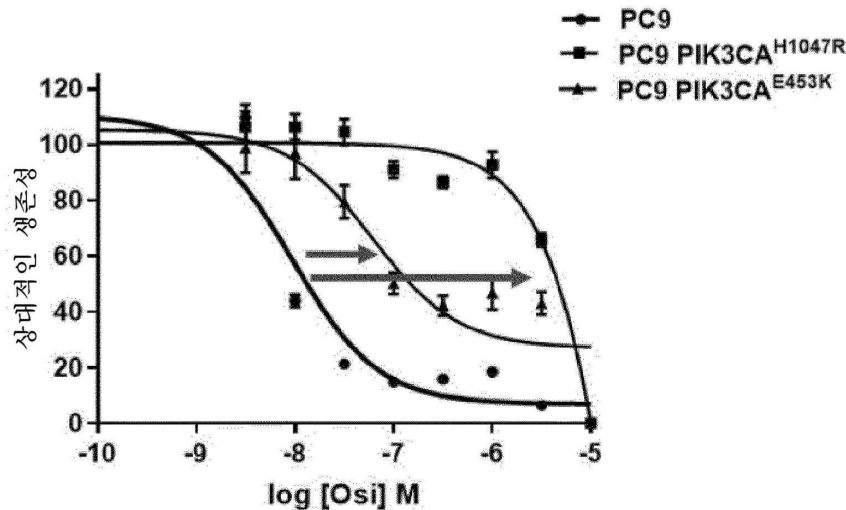
전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 암 치료를 위한 AKT 억제제와 조합된 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 티로신 키나아제 억제제

(57) 요약

본 명세서는 암의 치료에 사용하기 위한 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 티로신 키나아제 억제제(TKI)에 관한 것이며, 여기서, EGFR TKI는 AKT 억제제와 조합되어 투여된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자

스미스, 폴 데이비드

영국 씨비2 0에이에이 케임브리지셔 케임브리지 케
임브리지 바이오메디컬 캠퍼스 프랜시스 크릭 애비
뉴 1 아스트라제네카 유케이 리미티드

그라치니, 우르술라

영국 씨비2 0에이에이 케임브리지셔 케임브리지 케
임브리지 바이오메디컬 캠퍼스 프랜시스 크릭 애비
뉴 1 아스트라제네카 유케이 리미티드

명세서

청구범위

청구항 1

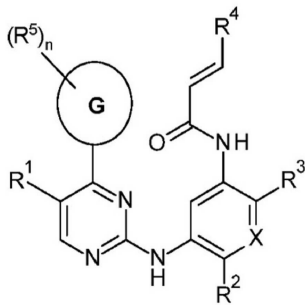
인간 환자에서 암을 치료하는 데 사용하기 위한 EGFR TKI로서, EGFR TKI는 AKT 억제제와 조합되어 투여되는, EGFR TKI.

청구항 2

제1항에 있어서, EGFR TKI 및 AKT 억제제의 투여는 개별적, 순차적, 또는 동시적인, EGFR TKI.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, EGFR TKI는 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염인, EGFR TKI:
[화학식 I]



(상기 식에서,

G는 4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일, 인돌-3-일, 인다졸-1-일, 3,4-디히드로-1H-[1,4]옥사지노[4,3-a]인돌-10-일, 6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-10-일, 5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일, 피롤로[3,2-b]피리딘-3-일 및 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일로부터 선택되고;

R¹은 수소, 플루오로, 클로로, 메틸 및 시아노로부터 선택되고;

R²는 메톡시, 트리플루오로메톡시, 에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시 및 메틸로부터 선택되고;

R³은 (3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일, (3S)-3-(디메틸-아미노)피롤리딘-1-일, 3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일, [2-(디메틸아미노)에틸]-(메틸)아미노, [2-(메틸아미노)에틸]-(메틸)아미노, 2-(디메틸아미노)에톡시, 2-(메틸아미노)에톡시, 5-메틸-2,5-디아자스피로[3.4]옥트-2-일, (3aR,6aR)-5-메틸헥사-히드로-피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-일, 1-메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일, 4-메틸피페리진-1-일, 4-[2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸]피페라진-1-일, 메틸[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]아미노, 메틸[2-(모르폴린-4-일)에틸]아미노, 1-아미노-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일 및 4-[(2S)-2-아미노프로파노일]피페라진-1-일로부터 선택되고;

R⁴는 수소, 1-피페리디노메틸 및 N,N-디메틸아미노메틸로부터 선택되고;

R⁵는 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 플루오로, 클로로 및 시클로프로필로부터 선택되고;

X는 CH 또는 N이고;

n은 0, 1, 또는 2임).

청구항 4

제3항에 있어서, G 는 인돌-3-일 및 인다졸-1-일로부터 선택되고; R^1 은 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 및 시아노로부터 선택되고; R^2 는 메톡시 및 2,2,2-트리플루오로에톡시로부터 선택되고; R^3 은 [2-(디메틸아미노)에틸]-(메틸)아미노, [2-(메틸아미노)에틸](메틸)아미노, 2-(디메틸아미노)에톡시 및 2-(메틸아미노)에톡시로부터 선택되고; R^4 는 수소이고; R^5 는 메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸 및 시클로프로필로부터 선택되고; X 는 CH 또는 N이고; n 은 0 또는 1이거나; 이의 제약상 허용가능한 염인, EGFR TKI.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, EGFR TKI는 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염, AZD3759 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 레이저티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 아비버티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 알플루티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 아파티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염, CX-101 또는 이의 제약상 허용가능한 염, HS-10296 또는 이의 제약상 허용가능한 염, BPI-7711 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 다코미티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 이코티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 제피티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염 및 엘로티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, EGFR TKI.

청구항 6

제5항에 있어서, EGFR TKI는 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염, AZD3759 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 알플루티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염, HS-10296 또는 이의 제약상 허용가능한 염 및 레이저티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, EGFR TKI.

청구항 7

제6항에 있어서, EGFR TKI는 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염인, EGFR TKI.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, AKT 억제제는 미란세르티닙(ARQ-092) 또는 이의 제약상 허용가능한 염, BAY1125976 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 보루세르티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염, AT7867 또는 이의 제약상 허용가능한 염, CCT128930 또는 이의 제약상 허용가능한 염, A-674563 또는 이의 제약상 허용가능한 염, PHT-427 또는 이의 제약상 허용가능한 염, Akti-1/2 또는 이의 제약상 허용가능한 염, AT13148 또는 이의 제약상 허용가능한 염, SC79 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 카피바세르티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 밀테포신 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 페리포신 또는 이의 제약상 허용가능한 염, MK-2206 또는 이의 제약상 허용가능한 염, RX-0201 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 에루실포스포폴린 또는 이의 제약상 허용가능한 염, PBI-05204 또는 이의 제약상 허용가능한 염, GSK690693 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 아푸레세르티닙(GSK2110183) 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 유프로세르티닙(GSK2141795) 또는 이의 제약상 허용가능한 염, XL-418 또는 이의 제약상 허용가능한 염 및 이파타세르티닙(GDC-0068) 또는 이의 제약상 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, EGFR TKI.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 비소세포폐암인, EGFR TKI.

청구항 10

제9항에 있어서, 비소세포폐암은 EGFR 돌연변이 양성 비소세포폐암인, EGFR TKI.

청구항 11

제10항에 있어서, EGFR 돌연변이 양성 비소세포폐암은 엑손 19 결실 및 L858R 치환 돌연변이로부터 선택되는 EGFR에서의 활성화 돌연변이를 포함하는, EGFR TKI.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, EGFR 돌연변이 양성 비소세포폐암은 T790M 돌연변이를 포함하는, EGFR TKI.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 환자는 EGFR TKI 나이브 인간 환자인, EGFR TKI.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 PIK3CA 돌연변이를 포함하는, EGFR TKI.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 PTEN 결핍성인, EGFR TKI.

청구항 16

제1항 내지 제12항, 제14항 또는 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 환자의 질환은 이전의 EGFR TKI 치료 중에 또는 후에 진행된, EGFR TKI.

청구항 17

제16항에 있어서, EGFR TKI는 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염이고 인간 환자의 질환은 상이한 EGFR TKI를 사용한 이전의 치료 중에 또는 후에 진행된, EGFR TKI.

청구항 18

인간 환자에서 암을 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의 EGFR TKI의 용도로서, EGFR TKI는 AKT 억제제와 조합되어 투여되는, 용도.

청구항 19

암 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 인간 환자에게 치료적 유효량의 EGFR TKI를 투여하는 단계를 포함하고, EGFR TKI는 치료적 유효량의 AKT 억제제와 조합되어 투여되는, 방법.

청구항 20

암 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 인간 환자에게 제1 양의 EGFR TKI 및 제2 양의 AKT 억제제를 투여하는 단계를 포함하고, 제1 양과 제2 양은 함께 치료적 유효량에 포함되는, 방법.

청구항 21

EGFR TKI, AKT 억제제 및 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 22

인간 환자에서 암을 치료하는 데 사용하기 위한 AKT 억제제로서, AKT 억제제는 EGFR TKI와 조합되어 투여되는, 암을 치료하는 데 사용하기 위한 AKT 억제제.

청구항 23

제22항에 있어서, EGFR TKI는 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염인, 암을 치료하는 데 사용하기 위한 AKT 억제제.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서, AKT 억제제는 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염인, 비소세포폐암을 치료하는 데 사용하기 위한 AKT 억제제.

발명의 설명

기술 분야

본 명세서는 암(예를 들어 비소세포폐암[NSCLC])의 치료에 사용하기 위한 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 티로신

키나아제 억제제(TKI)에 관한 것이며, 여기서, EGFR TKI는 AKT 억제제와 조합되어 투여된다.

배경 기술

- [0002] 표피 성장 인자 수용체(EGFR)에서의 활성화 돌연변이의 발견은 상기 질환 치료의 혁신을 일으켰다. 2004년에, EGFR의 엑손 18 내지 21에서의 활성화 돌연변이가 NSCLC에서 EGFR-TKI 요법에 대한 반응과 상관관계가 있음이 보고되었다(문헌[*Science* [2004], vol. 304, 1497-1500]; 문헌[*New England Journal of Medicine* [2004], vol. 350, 2129-2139]). 이러한 돌연변이는 미국 및 유럽의 NSCLC 인간 환자의 약 10~16%, 아시아의 NSCLC 인간 환자의 약 30~50%에서 만연해 있는 것으로 추정된다. 가장 유의미한 EGFR 활성화 돌연변이 중 두 가지는 엑손 19 결실과 엑손 21에서의 미스센스 돌연변이이다. 엑손 19 결실은 알려진 EGFR 돌연변이의 약 45%를 차지한다. 3~7개 아미노산의 결실을 초래하는 11가지 상이한 돌연변이가 엑손 19에서 검출되었고, 이들 모두 아미노산 747~749에 대한 균일하게 결실된 코돈에 집중되어 있다. 가장 유의미한 엑손 19 결실은 E746-A750이다. 엑손 21에서의 미스센스 돌연변이는 알려진 EGFR 돌연변이의 약 39~45%를 차지하며, 그중 치환 돌연변이 L858R이 엑손 21에서의 전체 돌연변이 중 약 39%를 차지한다(문헌[*J. Thorac. Oncol.* [2010], 1551-1558]).
- [0003] EGFR 돌연변이 양성 NSCLC의 관리를 위해 2개의 1세대(엘로티닙 및 제피티닙), 2개의 2세대(아파티닙 및 다코티닙), 및 3세대(오시머티닙) 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 티로신 키나아제 억제제(TKI)가 현재 이용가능하다. 이들 TKI는 모두 종양에 엑손 19의 인프레임 결실 및 엑손 21의 L858R 점 돌연변이가 있는 NSCLC 환자에게 효과적이다. 이 2가지 돌연변이는 전체 EGFR 돌연변이의 약 90%에 해당한다. 약 50%의 환자에서, 1세대 및 2세대 EGFR TKI에 대한 내성은 '게이트키퍼' 돌연변이 T790M의 획득에 의해 매개된다. 현재, 오시머티닙은 T790M 돌연변이의 존재 여부와 무관하게 엑손 19 결실 및 L858R 돌연변이에 대해 활성인 유일하게 등록된 EGFR TKI이다. 그러나, 오시머티닙으로 치료받은 환자조차도 주로 다른 내성 기전으로 인한 후천적 내성의 발생으로 인해 궁극적으로 질환이 진행된다. 따라서, 특히 3세대 EGFR TKI 치료 후 질환이 진행된 환자에 대한, NSCLC의 새로운 치료법을 개발할 필요성이 여전히 남아 있다.
- [0004] 아폽토시스를 통한 세포 예정사의 유도는 오시머티닙 및 기타 EGFR TKI의 항암 효과에 대한 중요한 기전이다. 그러나 특정 암은 이러한 아폽토시스에 대한 내성을 발달시켜(또는 본질적으로 보유하여) 치료의 유효성을 감소시킬 수 있다.
- [0005] 오시머티닙에 감수성이 있는 암세포 집단을 대상으로 한 실험실 실험을 통해, 일부 환자에서 AKT 억제제의 병용에 의해 EGFR TKI의 효과가 향상될 수 있음이 밝혀졌다. AKT는 글루코스 대사, 아폽토시스, 세포 증식, 전사 및 세포 이동과 같은 여러 세포 과정에서 핵심적인 역할을 하는 세린/트레오닌 특이적 단백질 키나아제이다. 포유류 세포는 서로 다른 유전자에 의해 코딩되는 3가지의 밀접하게 관련된 AKT 이소형을 발현한다: AKT1(단백질 키나아제 B α), AKT2(단백질 키나아제 B β) 및 AKT3(단백질 키나아제 B γ). 예시적인 AKT 억제제는 카피바세르티프, 또는 이의 제약상 허용가능한 염(AZD5363 및 (S)-4-아미노-N-(1-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필)-1-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-4-카르복사미드의 화학명으로도 알려짐)을 포함하며, 이는 3가지 AKT 이소형 모두의 선택적 억제제이다.
- [0006] 이론에 구애됨이 없이, EGFR 경로에 의존하는 암세포에서 이 단백질의 억제는 세포가 AKT 억제제에 취약한 상태를 유도할 수 있는 것으로 제안된다. EGFR TKI 단독요법을 이용한 만성 치료에서 생존한 세포는 세포 사멸에 결합이 있을 수 있고 임상 내성 발달을 위한 저장소 역할을 할 수 있다. 그러나, 이러한 환자의 하위세트에서, EGFR 억제의 존재 하에 암세포가 사멸을 피하기 위해 필요로 하는 세포 적응은 AKT 억제제에 대한 새로운 취약성을 드러낼 수 있다.
- [0007] 전임상 세포주 모델에서, 오시머티닙에 대한 내약성이 있는 세포의 하위세트는 오시머티닙-감수성 모세포와 비교하여 AKT 억제제에 대한 향상된 감수성을 나타냈다. 이것은 AKT와 오시머티닙의 조합이 내성 발생을 극복할 수 있게 하여 EGFR TKI 단독에 대해 암이 더 이상 반응하지 않는 환자를 치료하는 잠재적인 경로를 제공하게 되었다.
- [0008] 따라서 AKT 억제제를 사용한 치료는 이러한 내성을 극복하여 EGFR TKI의 아폽토시스 효과에 대해 암을 재감작시킬 수 있음을 알아냈다. 또한, EGFR 억제제와 AKT 억제제의 조합은 요법에서 내성을 예방하거나 그의 발병을 지연시키도록 함께 작용할 수 있다.

발명의 내용

- [0009] 본 명세서는 AKT 억제제를 EGFR TKI와 조합하여 사용하여 암(예를 들어 NSCLC)에서 EGFR TKI 치료의 항증식 효

과 및 아폽토시스 촉진 효과를 향상시키기 위한 수단을 제공한다.

- [0010] 따라서, 본 명세서는 EGFR-돌연변이 NSCLC의 1차 치료제로서(즉, EGFR TKI-나이프 환자에서) 뿐만 아니라 최소 잔류 질환 단계의 치료제로서(즉, 이전에 EGFR TKI 치료를 받은 환자에서(이 경우 병용 치료는 최대 약물 반응 시점에 개시되며, 여기서, 잔류 종양 세포의 수가 너무 작을 수 있어서 상기 종양 세포는 신체적 징후 또는 증상을 일으키지 않음))의 EGFR TKI와 AKT 억제제의 조합을 개시한다.
- [0011] 일 양태에서, 인간 환자의 암 치료에 사용하기 위한 EGFR TKI가 제공되며, 여기서, EGFR TKI는 AKT 억제제와 조합되어 투여된다.
- [0012] 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 폐암과 같은 병태, 장애 또는 질환을 적어도 부분적으로 완화, 억제, 예방 및/또는 개선하는 것을 지칭한다. 용어 "암의 치료"는 인간과 같은 온혈 동물을 비롯한, 시험관 내 및 생체 내 치료 둘 모두를 포함한다. 암 치료의 유효성은 암세포 증식 억제(암 성장의 역전 포함); 암세포 사멸 촉진(예를 들어, 아폽토시스 또는 다른 세포 사멸 기전의 촉진에 의해); 증상의 개선; 치료에 대한 반응의 지속; 질환의 진행의 지연; 및 생존 연장을 포함하지만 이에 한정되지 않는 다양한 방식으로 평가될 수 있다. 치료는 또한 치료와 관련된 부작용의 특성과 정도에 관하여 평가될 수 있다. 또한, 유효성은 구체적인 생물학적 현상과 관련된 것으로 알려진 단백질의 발현 또는 인산화 수준과 같은 바이오마커에 관하여 평가될 수 있다. 유효성의 다른 평가는 당업자에게 알려져 있다.
- [0013] "~와 조합하여"라는 어구와 유사한 용어("동시" 포함)는 2가지 이상의 활성 제약 성분을 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 개별 조성물들로 동시에 투여하는 것, 개별 조성물들로 상이한 시간에 투여하는 것, 또는 2가지 이상의 활성 제약 성분이 존재하는 조성물로 투여하는 것을 포함한다.
- [0014] 추가 양태에서, 인간 환자에서 암을 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의 EGFR TKI의 용도가 제공되며, 여기서, EGFR TKI는 AKT 억제제와 조합되어 투여된다.
- [0015] 추가 양태에서, 암 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 암을 치료하는 방법이 제공되며, 본 방법은 인간 환자에게 치료적 유효량의 EGFR TKI를 투여하는 단계를 포함하고, EGFR TKI는 치료적 유효량의 AKT 억제제와 조합되어 투여된다.
- [0016] 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 질환 치료를 포함하지만 이에 한정되지 않는 의도된 응용을 달성하기에 충분한, 본원에 기술된 바와 같은 화합물 또는 화합물의 조합의 양을 지칭한다. 치료적 유효량은 의도된 응용(시험관 내 또는 생체 내), 또는 대상체 및 치료 대상 질환 상태(예를 들어, 대상체의 체중, 연령 및 성별), 질환 상태의 중증도, 당업자가 용이하게 결정할 수 있는 투여 방식 등에 따라 달라질 수 있다. 이 용어는 또한 표적 세포에서 특정 반응(예를 들어, 아폽토시스의 양)을 유도하는 용량에도 적용된다. 특정 용량은 선택된 특정 화합물, 따라야 하는 투약 요법, 화합물이 다른 화합물과 조합되어 투여되는지 여부, 투여 시기, 이것이 투여되는 조직, 및 화합물을 운반하는 물리적 전달 시스템에 따라 달라질 것이다.
- [0017] 추가 양태에서, 암 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 암을 치료하는 방법이 제공되며, 본 방법은 인간 환자에게 제1 양의 EGFR TKI 및 제2 양의 AKT 억제제를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 제1 양과 제2 양은 함께 치료적 유효량에 포함된다.
- [0018] 추가 양태에서, EGFR TKI, AKT 억제제 및 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다.
- [0019] 용어 "제약상 허용가능한"은 대상(예를 들어, 염, 투여 형태 또는 부형제[예컨대 희석제 또는 담체])이 환자에 사용하기에 적합하다는 것을 명시하는 데 사용된다. 제약상 허용가능한 염의 예시적인 목록은 문헌["Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use", P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Weinheim/Zurich:Wiley-VCH/VFICA, 2002] 또는 후속판에서 찾을 수 있다.
- [0020] 제약상 허용가능한 산 부가염은 무기 산 및 유기 산으로 형성될 수 있다. 염이 유래될 수 있는 무기 산은, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산 및 인산을 포함한다. 염이 유래될 수 있는 유기 산은, 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산 및 살리실산을 포함한다. 제약상 허용가능한 염기 부가염은 무기 및 유기 염기로 형성될 수 있다. 염이 유래될 수 있는 무기 염기는, 예를 들어 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간 및 알루미늄을 포함한다. 염이 유래될 수 있는 유기 염기는, 예를 들어 1차, 2차 및 3차 아민, 자연 발생적 치환 아민을 포함하는 치환된 아민, 시클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지를 포함한다. 예에는 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민

및 에탄올아민이 포함된다.

[0021]

추가 양태에서, 인간 환자에서 암을 치료하는 데 사용하기 위한 AKT 억제제가 제공되며, 여기서, AKT 억제제는 EGFR TKI와 조합되어 투여된다.

도면의 간단한 설명

[0022]

도 1: 모 PC9 세포와 비교한 PC9 PIK3CA^{H1047R} 및 PC9 PIK3CA^{E453K} 세포에 있어서의 생존성 분석(CTG). PC9 PIK3CAm 세포는 오시머티닙에 대해 더 높은 내성을 갖는다(A).

도 2: 모 PC9 세포와 비교한 PC9 PIK3CA^{H1047R} 세포에 있어서의 생존성 분석(CTG). PC9 PIK3CAm 세포는 오시머티닙에 대해 더 큰 내성을 가지며, 500 nM AZD5363을 사용한 공동치료에 의해 부분적으로 재감작될 수 있다.

도 3: 모 PC9 세포와 비교한 PC9 PIK3CA^{E453K} 세포에 있어서의 생존성 분석(CTG). PC9 PIK3CAm 세포는 오시머티닙에 대해 더 큰 내성을 가지며, 500 nM AZD5363을 사용한 공동치료에 의해 부분적으로 재감작될 수 있다.

도 4: 카스파아제 3/7 활성화 분석에 의한 PC9 모세포와 비교한 PC9 PIK3CA^{H1047R} 세포에 있어서의 오시머티닙 매개 아포토시스 반응. AZD5363을 사용한 공동치료에 의해 복원될 수 없는 PC9 PIK3CA^{H1047R}에 있어서의 감소된 아포토시스 반응.

도 5: 모 PC9 세포와 비교한 PC9 PIK3CAm에 있어서의 클론생성 분석. PC9-PIK3CAm 세포는 카피바세르티닙과의 조합에 의해 부분적으로 구제될 수 있는 오시머티닙에 대한 내성을 나타냈다.

도 6: 단독의 또는 카피바세르티닙과 조합된 160 nM 오시머티닙으로 4시간 동안 처리한 PC9 PIK3CAm 세포에 있어서의 WB 분석.

도 7: 모 세포와 비교한 2가지의 상이한 HCC-827 PTEN^{KO} 세포주에 있어서의 세포 생존성(CTG). HCC-827 PTEN^{KO} 세포는 모 세포와 비교하여 오시머티닙에 대한 내성이 더 크다.

도 8: 모 세포와 비교하여 오시머티닙 PC9 PTEN^{KO} 세포주에 3주 동안 노출되거나 나이브 상태에서의 세포 생존성(CTG). PC9 PTEN^{KO}는 3주의 약물 선발 후 내성을 나타낸다.

도 9: 단독의 또는 500 nM AZD5363과 조합된 오시머티닙 160 nM를 사용하여 각각 3주 또는 5주 동안 처리한 PC9 PTEN^{KO} 세포에 있어서의 클론생성 분석. PTEN^{KO} 세포는 내성을 나타내는데, 이는 카피바세르티닙과의 조합에 의해 부분적으로 재감작될 수 있다.

도 10: 단독의 또는 500 nM AZD5363과 조합된 오시머티닙 160 nM를 사용하여 각각 3주 또는 5주 동안 처리한 HCC-827 PTEN^{KO} 세포에 있어서의 클론생성 분석. PTEN^{KO} 세포는 내성을 나타내는데, 이는 카피바세르티닙과의 조합에 의해 부분적으로 재감작될 수 있다.

도 11: 모 세포와 비교하여 HCC-827 PTEN^{KO} 세포주에 있어서의 WB 분석에 의한 세포내 변화.

도 12: 모 세포와 비교한 PC9 PTEN^{KO}(나이브 또는 160 nM 오시머티닙에 3주 동안 노출) 세포주에 있어서의 WB 분석에 의한 세포내 변화.

도 13: 단독요법으로서의 카피바세르티닙으로 처리된 HCC-827 PTEN^{KO} 세포주에 있어서의 WB 분석에 의한 세포내 변화.

도 14: 오시머티닙 요법과의 조합으로서의 카피바세르티닙으로 처리된 HCC-827 PTEN^{KO} 세포주에 있어서의 WB 분석에 의한 세포내 변화.

도 15: 단독의 또는 500 nM 카피바세르티닙과 조합된 오시머티닙(3 nM~10 mM)으로 처리한 HCC-827 세포에 있어서의 세포 생존성 분석(CTG).

도 16: 모 NTC 세포(상단 패널)와 비교한, 단독의 또는 카피바세르티닙 또는 PI3K 억제제와 조합된 오시머티닙

로 처리한 2가지의 상이한 PC9 PTEN^{KO}에 있어서의 클론생성 분석. PC9 PTEN^{KO} 세포는 오시머티닙에 대해 내성을 나타내는데, 이는 카피바세르티닙에 의해 부분적으로 재감작될 수 있다.

도 17: PC9 PIKC3A^{H1047} 이중이식 모델에서의 EGFR TKI 및 AKT 억제제를 사용한 조합 효과.

도 18: PC9 PIKC3A^{E453K} 이중이식 모델에서의 EGFR TKI 및 AKT 억제제를 사용한 조합 효과.

도 19: LC-F-12 PIKC3A^{E545K} 이중이식 모델에서의 EGFR TKI 및 AKT 억제제를 사용한 조합 효과.

도 20: MR131 PTEN^{D326H} 이중이식 모델에서의 EGFR TKI 및 AKT 억제제를 사용한 조합 효과.

도 21: CTG-2939 PTEN^{DeepDel} 이중이식 모델에서의 EGFR TKI 및 AKT 억제제를 사용한 조합 효과.

도 22: CTG-2180 PTEN^{C304fs} 이중이식 모델에서의 EGFR TKI 및 AKT 억제제를 사용한 조합 효과.

도 23: PC9 PTEN^{KO} 이중이식 모델에서의 EGFR TKI 및 AKT 억제제를 사용한 조합 효과.

도 24: HCC-827 PTEN^{KO} 이중이식 모델에서의 EGFR TKI 및 AKT 억제제를 사용한 조합 효과.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] EGFR 돌연변이 양성 NSCLC, 환자 선발 및 진단 방법

[0024] 구현예에서, 암은 PIKC3A 돌연변이(예를 들어 기능 획득 돌연변이, 또는 결실, 치환 또는 삽입 돌연변이, 예컨대 PIKC3A^{H1047R} 돌연변이, PIKC3A^{E453K} 돌연변이, PI3K^{E542K} 돌연변이 또는 PIKC3A^{E545K} 돌연변이)를 포함한다. PI3KCA 돌연변이 상태는 당업계에 공지된 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0025] 구현예에서, 암은 PTEN 결핍성이다(예를 들어, PTEN 종양 억제 단백질의 기능 또는 [예를 들어 동일한 환자의 비-암성 세포와 비교하여] 정상 양이 감소된 암성 세포(예를 들어, 암성 세포의 집단, 예컨대 대부분의 암성 세포)를 포함한다). PTEN 상태는 당업계에 공지된 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0026] 구현예에서, 암은 폐암, 예컨대 비소세포폐암(NSCLC)이다.

[0027] 구현예에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이 양성 NSCLC이다.

[0028] 구현예에서, EGFR 돌연변이 양성 NSCLC는 EGFR에서의 활성화 돌연변이를 포함한다. 추가 구현예에서, EGFR 돌연변이 양성 NSCLC는 비내성 돌연변이를 포함한다. 추가 구현예에서, EGFR에서의 활성화 돌연변이는 엑손 18~21에서의 활성화 돌연변이를 포함한다. 추가 구현예에서, EGFR에서의 활성화 돌연변이는 엑손 19 결실 또는 엑손 21에서의 미스센스 돌연변이를 포함한다. 추가 구현예에서, EGFR에서의 활성화 돌연변이는 엑손 19 결실 또는 L858R 치환 돌연변이를 포함한다. 추가 구현예에서, EGFR에서의 돌연변이는 T790M 돌연변이를 포함한다.

[0029] 구현예에서, EGFR 돌연변이 양성 NSCLC는 국소 진행성 EGFR 돌연변이 양성 NSCLC이다.

[0030] 구현예에서, EGFR 돌연변이 양성 NSCLC는 전이성 EGFR 돌연변이 양성 NSCLC이다.

[0031] 구현예에서, EGFR 돌연변이 양성 NSCLC는 근치적 수술 또는 방사선요법이 불가능하다.

[0032] EGFR 활성화 돌연변이를 검출하는 많은 방법이 있으며, 당업자는 그 방법을 알고 있을 것이다. 이러한 방법에 사용하기에 적합한 여러 테스트는 미국 식품의약국(FDA)의 승인을 받았다. 이러한 방법에는 종양 조직 및 혈장 기반 진단 방법 둘 모두가 포함된다. 일반적으로, EGFR 돌연변이 상태는 먼저 인간 환자로부터 유래된 종양 조직 생검 샘플을 사용하여 평가된다. 종양 샘플을 사용할 수 없거나 종양 샘플이 음성인 경우, 혈장 샘플을 사용하여 EGFR 돌연변이 상태를 평가할 수 있다. EGFR 돌연변이, 특히 엑손 19 결실, L858R 치환 돌연변이, 및 T790M 돌연변이를 검출하기에 적합한 진단 테스트의 특정 예는 CobasTM EGFR 돌연변이 테스트 v2(Roche Molecular Diagnostics)이다.

[0033] 따라서 구현예에서, EGFR 돌연변이 양성 NSCLC는 EGFR에서의 활성화 돌연변이(예: 엑손 18~21에서의 활성화 돌연변이, 예를 들어 엑손 19 결실, 엑손 21에서의 미스센스 돌연변이, 및 L858R 치환 돌연변이; 및 T790M 돌연변이와 같은 내성 돌연변이)를 포함하며, 인간 환자의 EGFR 돌연변이 상태는 적절한 진단 테스트를 사용하여 결정

되었다. 추가 구현예에서, EGFR 돌연변이 상태는 종양 조직 샘플을 사용하여 결정되었다. 추가 구현예에서, EGFR 돌연변이 상태는 혈장 샘플을 사용하여 결정되었다. 추가 구현예에서, 진단 방법은 FDA 승인 테스트를 사용한다. 추가 구현예에서, 진단 방법은 Cobas™ EGFR 돌연변이 테스트(v1 또는 v2)를 이용한다.

[0034] 구현예에서, 인간 환자는 EGFR TKI 나이브 인간 환자이다.

[0035] 구현예에서, 인간 환자는 이전에 EGFR TKI 치료를 받았다. 구현예에서, 인간 환자는 이전에 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염으로 치료를 받았다. 추가 구현예에서, 인간 환자의 질환은 이전의 EGFR TKI 치료 중에 또는 후에 최대 반응(최소 잔류 질환)의 단계에 도달했었다. 추가 구현예에서, 인간 환자의 질환은 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 사용한 이전의 치료 중에 또는 후에 최대 반응에 도달했었다. EGFR TKI 치료는 1세대, 2세대, 또는 3세대 EGFR TKI 또는 이들의 조합을 사용한 치료를 포함한다. 구현예에서, 인간 환자는 EGFR T790M 돌연변이 양성 NSCLC가 발병한 적이 있다.

[0036] **EGFR TKI**

[0037] EGFR TKI는 아래 설명된 바와 같이 1세대, 2세대, 또는 3세대 EGFR TKI로 특징지어질 수 있다.

[0038] 1세대 EGFR TKI는 T790M 돌연변이 보유 EGFR을 유의미하게 억제하지 않는 활성화 돌연변이 보유 EGFR의 가역적 억제제이다. 1세대 TKI의 예로는 제피티닙 및 엘로티닙이 포함된다.

[0039] 2세대 EGFR TKI는 T790M 돌연변이 보유 EGFR을 유의미하게 억제하지 않는 활성화 돌연변이 보유 EGFR의 비가역적 억제제이다. 2세대 TKI의 예로는 아파티닙 및 다코미티닙이 포함된다.

[0040] 3세대 EGFR TKI는 T790M 돌연변이 보유 EGFR을 또한 유의미하게 억제하고 야생형 EGFR을 유의미하게 억제하지 않는 활성화 돌연변이 보유 EGFR의 억제제이다. 3세대 TKI의 예에는 화학식 I의 화합물, 오시머티닙, AZD3759 (조리페르티닙), 레이저티닙, 나자르티닙(EGF816), CO1686(로실레티닙), HM61713(올무티닙), ASP8273(나쿠오티닙), PF-06747775(마벨레티닙), 아비티닙(아비버티닙), 알플루티닙(AST2818), CX-101(올라페르티닙; RX-518), 아우몰레르티닙(hs-10296; 알모너티닙) 및 BPI-7711(레지베르티닙)이 포함된다.

[0041] 일 양태에서, EGFR TKI는 1세대 EGFR TKI이다. 추가 구현예에서, 1세대 EGFR TKI는 제피티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 이코티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염 및 엘로티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

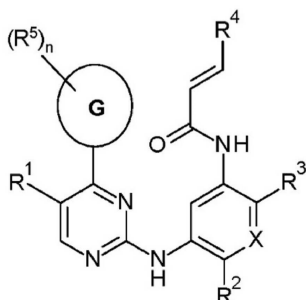
[0042] 일 양태에서, EGFR TKI는 2세대 EGFR TKI이다. 추가 양태에서, 2세대 EGFR TKI는 다코미티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염 및 아파티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염으로부터 선택된다.

[0043] 일 양태에서, EGFR TKI는 3세대 EGFR TKI이다. 추가 양태에서, 3세대 EGFR TKI는 하기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물이다. 추가 양태에서, 3세대 EGFR TKI는 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염, AZD3759 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 레이저티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 아비버티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 알플루티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염, CX-101 또는 이의 제약상 허용가능한 염, HS-10296 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 BPI-7711 또는 이의 제약상 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 추가 양태에서, 3세대 EGFR TKI는 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다.

[0044] 화학식 I의 화합물

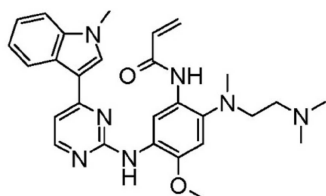
[0045] 일 양태에서, EGFR TKI는 하기 화학식 I의 화합물:

[0046] [화학식 I]



[0047]

- [0048] (상기 식에서,
- [0049] G 는 4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5- a]피리딘-3-일, 인돌-3-일, 인다졸-1-일, 3,4-디히드로-1H-[1,4]옥사지노[4,3- a]인돌-10-일, 6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2- a]인돌-10-일, 5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1- ij]퀴놀린-1-일, 피롤로[3,2- b]피리딘-3-일 및 피라졸로[1,5- a]피리딘-3-일로부터 선택되고;
- [0050] R^1 은 수소, 플루오로, 클로로, 메틸 및 시아노로부터 선택되고;
- [0051] R^2 는 메톡시, 트리플루오로메톡시, 에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시 및 메틸로부터 선택되고;
- [0052] R^3 은 (3*R*)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일, (3*S*)-3-(디메틸-아미노)피롤리딘-1-일, 3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일, [2-(디메틸아미노)에틸]-(메틸)아미노, [2-(메틸아미노)에틸](메틸)아미노, 2-(디메틸아미노)에톡시, 2-(메틸아미노)에톡시, 5-메틸-2,5-디아자스피로[3.4]옥트-2-일, (3*aR*,6*aR*)-5-메틸헥사-히드로-피롤로[3,4- b]피롤-1(2*H*)-일, 1-메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일, 4-메틸피페리진-1-일, 4-[2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸]피페라진-1-일, 메틸[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]아미노, 메틸[2-(모르폴린-4-일)에틸]아미노, 1-아미노-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일 및 4-[(2*S*)-2-아미노프로파노일]피페라진-1-일로부터 선택되고;
- [0053] R^4 는 수소, 1-피페리디노메틸 및 *N,N*-디메틸아미노메틸로부터 선택되고;
- [0054] R^5 는 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 플루오로, 클로로 및 시클로프로필로부터 선택되고;
- [0055] X 는 CH 또는 N이고;
- [0056] n 은 0, 1, 또는 2임),
- [0057] 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다.
- [0058] 추가 양태에서, G 는 인돌-3-일 및 인다졸-1-일로부터 선택되고; R^1 은 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 및 시아노로부터 선택되고; R^2 는 메톡시 및 2,2,2-트리플루오로에톡시로부터 선택되고; R^3 은 [2-(디메틸아미노)에틸]-(메틸)아미노, [2-(메틸아미노)에틸](메틸)아미노, 2-(디메틸아미노)에톡시 및 2-(메틸아미노)에톡시로부터 선택되고; R^4 는 수소이고; R^5 는 메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸 및 시클로프로필로부터 선택되고; X 는 CH 또는 N이고; n 은 0 또는 1인, 상기 정의된 바와 같은 화학식 I 의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염이 제공된다.
- [0059] 화학식 I 의 화합물의 예로는 WO 2013/014448, WO 2015/175632, WO 2016/054987, WO 2016/015453, WO 2016/094821, WO 2016/070816, 및 WO 2016/173438에 기술된 것들이 포함된다.
- [0060] 오시머티닙 및 이의 제약 조성물
- [0061] 오시머티닙은 하기 화학 구조를 갖는다:



- [0062]
- [0063] 오시머티닙의 유리 염기는 다음과 같은 화학명으로 알려져 있다: *N*-(2-{2-디메틸아미노 에틸-메틸아미노}-4-메톡시-5-{[4-(1-메틸인돌-3-일)피리미딘-2-일]아미노}페닐)프로프-2-엔아미드. 오시머티닙은 WO 2013/014448에 기술되어 있다. 오시머티닙은 AZD9291로도 알려져 있다.
- [0064] 오시머티닙은 다음과 같은 메실레이트 염의 형태로 발견될 수 있다: *N*-(2-{2-디메틸아미노 에틸-메틸아미노}-4-메톡시-5-{[4-(1-메틸인돌-3-일)피리미딘-2-일]아미노}페닐)프로프-2-엔아미드 메실레이트 염. 오시머티닙 메실레이트는 TAGRISSOTM로도 알려져 있다.
- [0065] 현재 오시머티닙 메실레이트는 전이성 EGFR T790M 돌연변이 양성 NSCLC 환자의 치료용, 80 mg 용량(유리 염기로

표현된 것으로, 95.4 mg의 오시머티닙 메실레이트와 등가임)의 경구 1일 1회 정제 제형으로서 승인되어 있다. 용량 조절이 필요한 경우, 40 mg 경구 1일 1회 정제 제형(유리 염기로 표현된 것으로, 47.7 mg의 오시머티닙 메실레이트와 등가임)을 사용할 수 있다. 정제 코어는 제약적 희석제(예컨대, 만니톨 및 미정질 셀룰로오스), 봉해제(예컨대, 저치환도 히드록시프로필 셀룰로오스), 및 활택제(예컨대, 소듐 스테아릴 푸마레이트)를 포함한다. 정제 제형은 WO 2015/101791에 기술되어 있다.

[0066] 따라서 일 양태에서, 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 메실레이트 염, 즉 N-(2-{2-디메틸아미노에틸-메틸아미노}-4-메톡시-5-{[4-(1-메틸인돌-3-일)피리미딘-2-일]아미노}페닐)프로프-2-엔아미드 메실레이트 염의 형태이다.

[0067] 일 양태에서, 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 1일 1회 투여된다. 추가 양태에서, 오시머티닙 메실레이트는 1일 1회 투여된다.

[0068] 일 양태에서, 오시머티닙의 총 1일 용량은 약 80 mg이다. 추가 양태에서, 오시머티닙 메실레이트의 총 1일 용량은 약 95.4 mg이다.

[0069] 일 양태에서, 오시머티닙의 총 1일 용량은 약 40 mg이다. 추가 양태에서, 오시머티닙 메실레이트의 총 1일 용량은 약 47.7 mg이다.

[0070] 일 양태에서, 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 정제 형태이다.

[0071] 일 양태에서, 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 하나 이상의 제약상 허용가능한 부형제(예를 들어 희석제 또는 담체)를 포함하는 제약 조성물의 형태로 투여된다. 추가 양태에서, 조성물은 하나 이상의 제약적 희석제(예컨대 만니톨 및 미정질 셀룰로오스), 하나 이상의 제약적 봉해제(예컨대 저치환도 히드록시프로필 셀룰로오스), 또는 하나 이상의 제약적 활택제(예컨대 소듐 스테아릴 푸마레이트)를 포함한다.

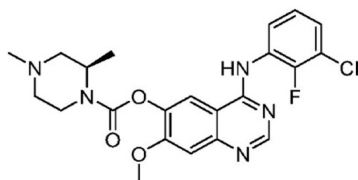
[0072] 일 양태에서, 조성물은 정제 형태이고, 정제 코어는 (a) 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염 2~70부; (b) 둘 이상의 제약적 희석제 5~96부; (c) 하나 이상의 제약적 봉해제 2~15부; 및 (d) 하나 이상의 제약적 활택제 0.5~3부를 포함하며, 모든 부는 중량 기준이고, 부의 합인 (a)+(b)+(c)+(d)는 100이다.

[0073] 일 양태에서, 조성물은 정제 형태이고, 정제 코어는 (a) 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염 7~25부; (b) 둘 이상의 제약적 희석제 55~85부(제약적 희석제는 미정질 셀룰로오스 및 만니톨을 포함함); (c) 제약적 봉해제 2~8부(제약적 봉해제는 저치환도 히드록시프로필 셀룰로오스를 포함함); (d) 제약적 활택제 1.5~2.5부(제약적 활택제는 소듐 스테아릴 푸마레이트를 포함함)를 포함하며, 모든 부는 중량 기준이고, 부의 합인 (a)+(b)+(c)+(d)는 100이다.

[0074] 일 양태에서, 조성물은 정제 형태이고, 정제 코어는 (a) 오시머티닙 메실레이트 약 19부; (b) 만니톨 약 59부; (c) 미정질 셀룰로오스 약 15부; (d) 저치환도 히드록시프로필 셀룰로오스 약 5부; 및 (e) 소듐 스테아릴 푸마레이트 약 2부를 포함하며, 모든 부는 중량 기준이고, 부의 합인 (a)+(b)+(c)+(d)+(e)는 100이다.

[0075] AZD3759(조리페르티닙)

[0076] AZD3759는 하기 화학 구조를 갖는다:



[0077]

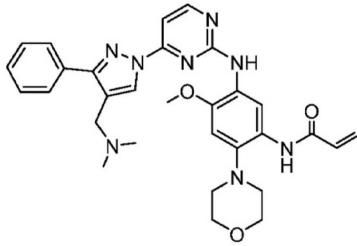
[0078] AZD3759의 유리 염기는 다음과 같은 화학명으로 알려져 있다: 4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시-6-퀴나졸리닐(2R)-2,4-디메틸-1-피페라진카복실레이트. AZD3759는 WO 2014/135876에 기술되어 있다.

[0079] 일 양태에서, AZD3759 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 1일 2회 투여된다. 추가 양태에서, AZD3759는 1일 2회 투여된다.

[0080] 일 양태에서, AZD3759의 총 1일 용량은 약 400 mg이다. 추가 양태에서, 약 200 mg의 AZD3759가 1일 2회 투여된다.

[0081] 레이저티닙

[0082] 레이저티닙은 하기 화학 구조를 갖는다:



[0083]

[0084] 레이저티닙의 유리 염기는 다음과 같은 화학명으로 알려져 있다: *N*-(5-[(4-{4-[(디메틸아미노)메틸]-3-페닐-1H-피라졸-1-일}-2-피리미딜)아미노]-4-메톡시-2-(4-모르폴리닐)페닐)아크릴아미드. 레이저티닙은 WO 2016/060443에 기술되어 있다. 레이저티닙은 YH25448 및 GNS-1480이라는 명칭으로도 알려져 있다.

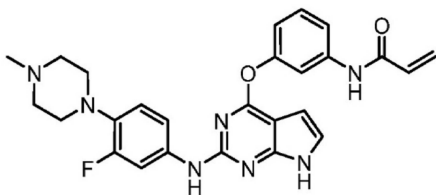
[0085] 일 양태에서, 레이저티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 1일 1회 투여된다. 추가 양태에서, 레이저티닙은 1일 1회 투여된다.

[0086] 일 양태에서, 레이저티닙의 총 1일 용량은 약 20~320 mg이다.

[0087] 일 양태에서, 레이저티닙의 총 1일 용량은 약 240 mg이다.

[0088] 아비티닙

[0089] 아비티닙은 하기 화학 구조를 갖는다:



[0090]

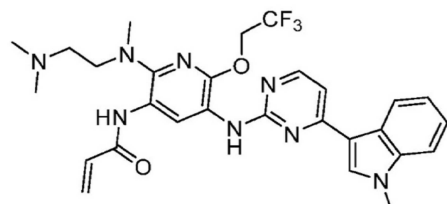
[0091] 아비티닙의 유리 염기는 다음과 같은 화학명으로 알려져 있다: *N*-(3-((2-((3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7H-피콜로(2,3-d)피리미딘-4-일)옥시)페닐)프로프-2-엔아미드. 아비티닙은 US2014038940에 개시되어 있다. 아비티닙은 아비버티닙으로도 알려져 있다.

[0092] 일 양태에서, 아비티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 1일 2회 투여된다. 추가 양태에서, 아비티닙 말레에이트는 1일 2회 투여된다.

[0093] 일 양태에서, 아비티닙 말레에이트의 총 1일 용량은 약 600 mg이다.

[0094] 알플루티닙

[0095] 알플루티닙은 하기 화학 구조를 갖는다:



[0096]

[0097] 알플루티닙의 유리 염기는 다음과 같은 화학명으로 알려져 있다: *N*-(2-([2-(디메틸아미노)에틸](메틸)아미노)-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-5-([4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일]아미노)피리딘-3-일)아크릴아미드. 알플루티닙은 WO 2016/15453에 개시되어 있다. 알플루티닙은 AST2818로도 알려져 있다.

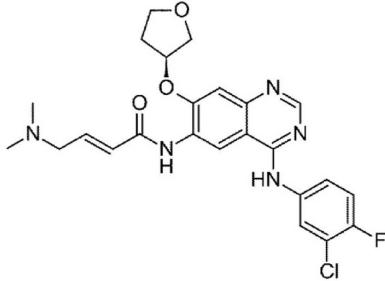
[0098] 일 양태에서, 알플루티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 1일 1회 투여된다. 추가 양태에서, 알플루티닙 메실레이트는 1일 1회 투여된다.

[0099] 일 양태에서, 알플루티닙 메실레이트의 총 1일 용량은 약 80 mg이다.

[0100] 일 양태에서, 알플루티닙 메실레이트의 총 1일 용량은 약 40 mg이다.

[0101] 아파티닙

[0102] 아파티닙은 하기 화학 구조를 갖는다:



[0103]

[0104] 아파티닙의 유리 염기는 다음과 같은 화학명으로 알려져 있다: *N*-[4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-7-[(3*S*)-옥솔란-3-일]옥시퀴나졸린-6-일]-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미드. 아파티닙은 WO 02/50043에 개시되어 있다. 아파티닙은 길로트리프로도 알려져 있다.

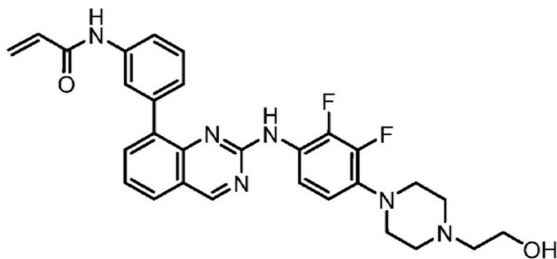
[0105] 일 양태에서, 아파티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 1일 1회 투여된다. 추가 양태에서, 아파티닙 디말레이트는 1일 1회 투여된다.

[0106] 일 양태에서, 아파티닙 디말레이트의 총 1일 용량은 약 40 mg이다.

[0107] 일 양태에서, 아파티닙 디말레이트의 총 1일 용량은 약 30 mg이다.

[0108] CX-101

[0109] CX-101은 하기 화학 구조를 갖는다:

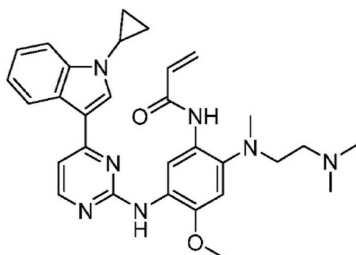


[0110]

[0111] CX-101의 유리 염기는 다음과 같은 화학명으로 알려져 있다: *N*-(3-(2-((2,3-디플루오로-4-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)퀴나졸린-8-일)페닐)아크릴아미드. CX-101은 WO 2015/027222에 개시되어 있다. CX-101은 RX-518 및 올라페르티닙으로도 알려져 있다.

[0112] HS-10296(알모너티닙; 아우몰레르티닙)

[0113] HS-10296(알모너티닙; 아우몰레르티닙)은 하기 화학 구조를 갖는다:



[0114]

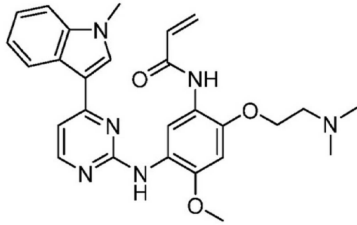
[0115] HS-10296의 유리 염기는 다음과 같은 화학명으로 알려져 있다: *N*-[5-[[4-(1-시클로프로필인돌-3-일)피리미딘-2-일]아미노]-2-[2-(디메틸아미노)에틸-메틸-아미노]-4-메톡시-페닐]프로프-2-엔아미드. HS-10296은 WO

2016/054987에 개시되어 있다.

[0116] 일 양태에서, HS-10296의 총 1일 용량은 약 110 mg이다.

[0117] BPI-7711(레지베르티닙)

[0118] BPI-7711은 하기 화학 구조를 갖는다:



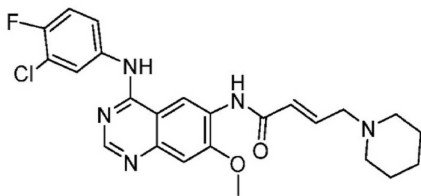
[0119]

[0120] BPI-7711의 유리 염기는 다음과 같은 화학명으로 알려져 있다: N-[2-[2-(디메틸아미노)에톡시]-4-메톡시-5-[[4-(1-메틸인돌-3-일)피리미딘-2-일]아미노]페닐]프로프-2-엔아미드. BPI-7711은 WO 2016/94821에 개시되어 있다.

[0121] 일 양태에서, BPI-7711의 총 1일 용량은 약 180 mg이다.

[0122] 다코미티닙

[0123] 다코미티닙은 하기 화학 구조를 갖는다:



[0124]

[0125] 다코미티닙의 유리 형태는 다음과 같은 화학명으로 알려져 있다: (2E)-N-{4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}-4-(피페리딘-1-일)부트-2-엔아미드. 다코미티닙은 WO 2005/107758에 기술되어 있다. 다코미티닙은 PF-00299804라는 명칭으로도 알려져 있다.

[0126] 다코미티닙은 다코미티닙 일수화물, 즉 (2E)-N-{4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}-4-(피페리딘-1-일)부트-2-엔아미드 일수화물의 형태로 발견될 수 있다.

[0127] 일 양태에서, 다코미티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 1일 1회 투여된다. 추가 양태에서, 다코미티닙 일수화물은 1일 1회 투여된다.

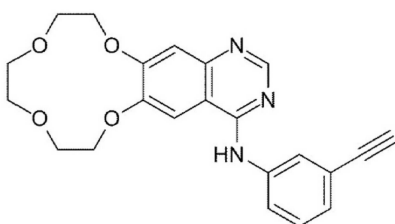
[0128] 일 양태에서, 다코미티닙 일수화물의 총 1일 용량은 약 45 mg이다.

[0129] 일 양태에서, 다코미티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 정제 형태이다.

[0130] 일 양태에서, 다코미티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 하나 이상의 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는 제약 조성물의 형태로 투여된다. 추가 양태에서, 하나 이상의 제약상 허용가능한 부형제는 락토스 일수화물, 미정질 셀룰로오스, 소듐 전분 글리콜레이트, 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.

[0131] 이코티닙

[0132] 이코티닙은 하기 화학 구조를 갖는다:



[0133]

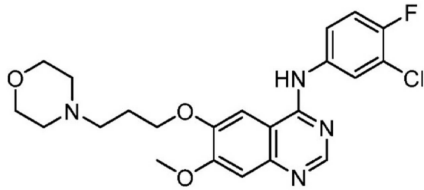
[0134] 이코티닙의 유리 염기는 다음과 같은 화학명으로 알려져 있다: *N*-(3-에티닐페닐)-2,5,8,11-테트라옥사-15,17-디아자트리시클로[10.8.0.0^{14,19}]이코사-1(12),13,15,17,19-펜타엔-18-아민. 이코티닙은 WO 2013064128에 개시되어 있다. 이코티닙은 콘마나로도 알려져 있다.

[0135] 구현예에서, 이코티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 1일 3회 투여된다. 추가 구현예에서, 이코티닙 염산염은 1일 3회 투여된다.

[0136] 구현예에서, 이코티닙 염산염의 총 1일 용량은 약 375 mg이다.

[0137] 제피티닙

[0138] 제피티닙은 하기 화학 구조를 갖는다:



[0139]

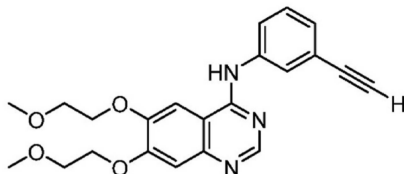
[0140] 제피티닙의 유리 염기는 다음과 같은 화학명으로 알려져 있다: *N*-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(3-모르폴린-4-일프로폭시)퀴나졸린-4-아민. 제피티닙은 WO 1996/033980에 개시되어 있다. 제피티닙은 IRESSATM로도 알려져 있다.

[0141] 구현예에서, 제피티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 1일 1회 투여된다. 추가 구현예에서, 제피티닙은 1일 1회 투여된다.

[0142] 구현예에서, 제피티닙의 총 1일 용량은 약 250 mg이다.

[0143] 엘로티닙

[0144] 엘로티닙은 하기 화학 구조를 갖는다:



[0145]

[0146] 엘로티닙의 유리 염기는 다음과 같은 화학명으로 알려져 있다: *N*-(3-에티닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-아민. 엘로티닙은 WO 1996/030347에 개시되어 있다. 엘로티닙은 TARCEVATM로도 알려져 있다.

[0147] 구현예에서, 엘로티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 1일 1회 투여된다. 추가 구현예에서, 엘로티닙은 1일 1회 투여된다.

[0148] 구현예에서, 엘로티닙의 총 1일 용량은 약 150 mg이다.

[0149] 구현예에서, 엘로티닙의 총 1일 용량은 약 100 mg이다.

[0150] **AKT 억제제**

[0151] 구현예에서, AKT 억제제는 하나 이상의 AKT 이소형에 결합하여 이의 활성을 억제하는 임의의 분자이다.

[0152] 구현예에서, AKT 억제제는 미란세르티프 (ARQ-092) 또는 이의 제약상 허용가능한 염, BAY1125976 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 보루세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염, AT7867 또는 이의 제약상 허용가능한 염, CCT128930 또는 이의 제약상 허용가능한 염, A-674563 또는 이의 제약상 허용가능한 염, PHT-427 또는 이의 제약상 허용가능한 염, Akt i-1/2 또는 이의 제약상 허용가능한 염, AT13148 또는 이의 제약상 허용가능한 염, SC79 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 밀테포신 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 페리포신 또는 이의 제약상 허용가능한 염, MK-2206 또는 이의 제약상 허용가능한 염, RX-

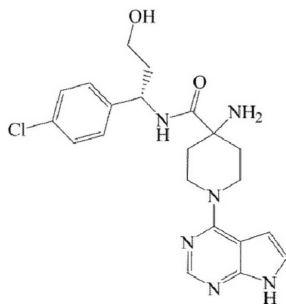
0201 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 에루실포스포콜린 또는 이의 제약상 허용가능한 염, PBI-05204 또는 이의 제약상 허용가능한 염, GSK690693 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 아푸레세르티프(GSK2110183) 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 유프로세르티프(GSK2141795) 또는 이의 제약상 허용가능한 염, XL-418 또는 이의 제약상 허용가능한 염 및 이파타세르티프(GDC-0068) 또는 이의 제약상 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0153] 구현예에서, AKT 억제제는 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 페리포신 또는 이의 제약상 허용가능한 염, MK-2206 또는 이의 제약상 허용가능한 염, RX-0201 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 에루실포스포콜린 또는 이의 제약상 허용가능한 염, PBI-05204 또는 이의 제약상 허용가능한 염, GSK690693 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 유프로세르티프(GSK2141795) 또는 이의 제약상 허용가능한 염, XL-418 또는 이의 제약상 허용가능한 염 및 이파타세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0154] 구현예에서, AKT 억제제는 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 페리포신 또는 이의 제약상 허용가능한 염, MK-2206 또는 이의 제약상 허용가능한 염, GSK690693 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 아푸레세르티프(GSK2110183) 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 유프로세르티프(GSK2141795) 또는 이의 제약상 허용가능한 염 및 이파타세르티프(GDC-0068) 또는 이의 제약상 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0155] 카피바세르티프

[0156] 카피바세르티프는 하기 화학 구조를 갖는다:



[0157]

[0158] 카피바세르티프의 유리 염기는 화학명 (S)-4-아미노-N-(1-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필)-1-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-4-카르복사미드)으로 알려져 있다. 카피바세르티프는 카피바세르티프(실시예 9)을 개시하고 이의 합성을 설명하는 WO2009/047563에 개시되어 있다.

[0159] 일 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 하나 이상의 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는 제약 조성물의 형태로 투여된다. 추가 양태에서, 조성물은 하나 이상의 제약적 희석제(예컨대 만니톨 및 미정질 셀룰로오스), 하나 이상의 제약적 봉해제(예컨대 저치환도 히드록시프로필 셀룰로오스), 또는 하나 이상의 제약적 활택제(예컨대 소듐 스테아릴 푸마레이트)를 포함한다.

[0160] 일 양태에서, 조성물은 정제 형태이다.

[0161] 일반적으로 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은, 오시머티닙과 조합되어, 약 100 mg 내지 약 1600 mg의 1일 투여량으로 대상체에게 투여된다.

[0162] 일부 구체예에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 약 150 mg 내지 약 1500 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 일 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 약 200 mg 내지 약 1400 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 약 300 mg 내지 약 1300 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 약 400 mg 내지 약 1200 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 약 500 mg 내지 약 1100 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 약 600 mg 내지 약 1000 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 대상체에게 1일 1회(QD) 투여된다.

[0163] 일 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 1일 1회 약 100 mg 내지 약 1000 mg의 투여량으로 투여된다.

[0164] 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 1일 1회 약 150 mg 내지 약 900 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 1일 1회 약 200 mg 내지

약 850 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 1일 1회 약 250 mg 내지 약 800 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 1일 1회 약 300 mg 내지 약 750 mg의 투여량으로 투여된다.

[0165] 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 1일 1회 약 350 mg 내지 약 700 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 1일 1회 약 400 mg 내지 약 650 mg의 투여량으로 투여된다.

[illegible]

[0167] 일부 구현예에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 연속 투약 일정 하에 투여된다. 일양태에서, 예를 들어, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 또는 56일 초과 일수 동안 투여된다. 또 다른 양태에서, 투약 주기는 28일이다. 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 투여, 및 투약 주기의 반복은 대상체에 대해 내약성 있고 유익한 한 계속될 수 있다.

[0168] 일부 구현예에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 연속 투약 일정 하에 1일 1회(QD) 투여된다. 일 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 연속 투약 일정 하에 1일 1회 약 100 mg 내지 약 900 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 연속 투약 일정 하에 1일 1회 약 150 mg 내지 약 875 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 연속 투약 일정 하에 1일 1회 약 175 mg 내지 약 850 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 연속 투약 일정 하에 1일 1회 약 200 mg 내지 약 825 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 연속 투

[illegible]

뒤따른다). 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 4일 투약/3일 휴약의 일정으로 간헐적으로 투약된다(즉, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 4일 동안 투여되고, 이어서 3일의 휴일이 뒤따른다). 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 5일 투약/2일 휴약의 일정으로 간헐적으로 투약된다(즉, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 5일 동안 투여되고, 이어서 2일의 휴일이 뒤따른다). 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 6일 투약/1일 휴약의 일정으로 간헐적으로 투약된다(즉, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 6일 동안 투여되고, 이어서 1일의 휴일이 뒤따른다). 그 후, 이러한 구체예의 투약 주기는 대상체에 대해 내약성 있고 유의한 한 반복될 것이다. 일부 구체예에서, 투약 주기는 7일이다. 일 양태에서, 투약 주기는 14일이다. 또 다른 양태에서, 투약 주기는 21일이다. 또 다른 양태에서, 투약 주기는 28일이다. 또 다른 양태에서, 투약 주기는 2개월이다. 또 다른 양태에서, 투약 주기는 6개월이다. 또 다른 양태에서, 투약 주기는 1년이다.

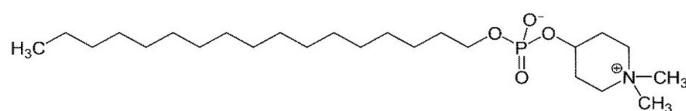
[0169] 일부 구체예에서, 투약 주기는 28일이지만, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 투약 주기의 넷째 주 동안 대상체에게 공동 투여되지 않는다(즉, 투약 주기의 마지막 주 동안 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 휴약일이 있다).

[0170] 일부 구체예에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 1회(QD) 투여된다. 일 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 1회 약 100 mg 내지 약 900 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 1회 약 150 mg 내지 약 850 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 1회 약 175 mg 내지 약 800 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 1회 약 200 mg 내지 약 750 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 1회 약 225 mg 내지 약 725 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 1회 약 250 mg 내지 약 700 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 1회 약 275 mg 내지 약 675 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 1회 약 300 mg 내지 약 650 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 2회(BID) 투여된다. 일 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 2회 약 100 mg 내지 약 800 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 2회 약 150 mg 내지 약 750 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 2회 약 200 mg 내지 약 700 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 2회 약 225 mg 내지 약 675 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 2회 약 250 mg 내지 약 650 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 2회 약 300 mg 내지 약 625 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 2회 약 200 mg 내지 약 300 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 2회 약 300 mg 내지 약 400 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 2회 약 400 mg 내지 약 500 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 2회 약 500 mg 내지 약 600 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 2회 약 600 mg 내지 약 700 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 2회 약 700 mg 내지 약 800 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 2회 약 160 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 2회 약 200 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 2회 약 240 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 2회 약 280 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 2회 약 320 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 2회 약 360 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피

바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 2회 약 400 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 2회 약 440 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 2회 약 480 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 2회 약 520 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 2회 약 580 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 2회 약 600 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 2회 약 640 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 2회 약 680 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 2회 약 720 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 2회 약 760 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 카피바세르티프 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 간헐적 투약 일정 하에 1일 2회 약 800 mg의 투여량으로 투여된다.

[0171] 페리포신

[0172] 페리포신은 하기 화학 구조를 갖는다:

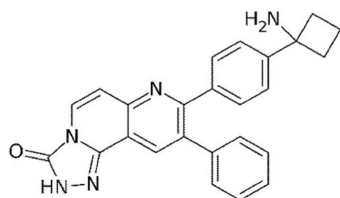


[0173]

[0174] 페리포신은 화학명 1,1-디메틸피페리디늄-4-일 옥타데실 인산염으로 알려져 있다. 페리포신은 US8383607에 개시되어 있다.

[0175] MK-2206

[0176] MK-2206은 하기 화학 구조를 갖는다:

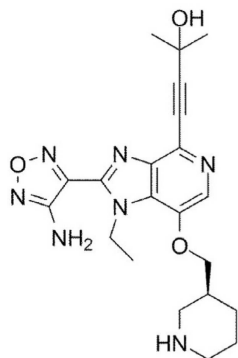


[0177]

[0178] MK-2206의 유리 염기는 화학명 8-[4-(1-아미노시클로부틸)페닐]-9-페닐[1,2,4]트리아졸로[3,4-f][1,6]나프티리딘-3(2H)-온으로 알려져 있다. MK-2206은 WO 2008070016에 개시되어 있다.

[0179] GSK690693

[0180] GSK690693은 하기 화학 구조를 갖는다:



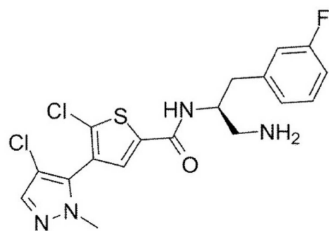
[0181]

[0182] GSK690693의 유리 염기는 화학명 4-(2-(4-아미노-1,2,5-옥사디아졸-3-일)-1-에틸-7-[[(3S)-3-피페리디닐메틸]

옥시}-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-일)-2-메틸-3-부틴-2-올로 알려져 있다. GSK690693은 WO 2007058850에 개시되어 있다.

[0183] 아푸레세르팁

[0184] 아푸레세르팁(GSK2110183)은 하기 화학 구조를 갖는다:

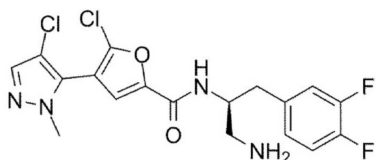


[0185]

[0186] 아푸레세르팁의 유리 염기는 화학명 N-[(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드로 알려져 있다. 아푸레세르팁은 WO 2008098104에 개시되어 있다.

[0187] 유프로세르팁

[0188] 유프로세르팁(GSK2141795)은 하기 화학 구조를 갖는다:

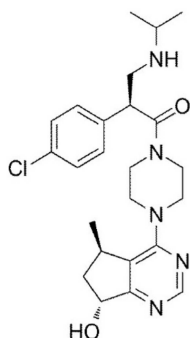


[0189]

[0190] 유프로세르팁의 유리 염기는 화학명 N-[(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드로 알려져 있다. 유프로세르팁은 WO 2008098104에 개시되어 있다.

[0191] 이파타세르팁

[0192] 이파타세르팁은 하기 화학 구조를 갖는다:



[0193]

[0194] 이파타세르팁의 유리 염기는 화학명 2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헨타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-1-온으로 알려져 있다. 이파타세르팁은 WO 2008006040에 개시되어 있다.

[0195] 추가 구현예

[0196] 일 양태에서, 인간 환자의 암 치료에 사용하기 위한 EGFR TKI가 제공되며, 여기서, EGFR TKI는 AKT 억제제와 조합되어 투여된다. 구현예에서, 암은 NSCLC와 같은 폐암이다. 또 다른 구현예에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이 양성 NSCLC이다.

[0197] 일 양태에서, 암 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 암을 치료하는 방법이 제공되며, 본 방법은 인간 환자에게 치료적 유효량의 EGFR TKI를 투여하는 단계를 포함하고, EGFR TKI는 치료적 유효량의 AKT 억제제와 조합되어 투

여된다. 구현예에서, 암은 NSCLC와 같은 폐암이다. 또 다른 구현예에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이 양성 NSCLC이다.

- [0198] 일 양태에서, 암 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 암을 치료하는 방법이 제공되며, 본 방법은 인간 환자에게 제1 양의 EGFR TKI 및 제2 양의 AKT 억제제를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 제1 양과 제2 양은 함께 치료적 유효량에 포함된다. 구현예에서, 암은 NSCLC와 같은 폐암이다. 또 다른 구현예에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이 양성 NSCLC이다.
- [0199] 일 양태에서, 인간 환자에서 암을 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의 EGFR TKI의 용도가 제공되며, 여기서, EGFR TKI는 AKT 억제제와 조합되어 투여된다. 구현예에서, 암은 NSCLC와 같은 폐암이다. 또 다른 구현예에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이 양성 NSCLC이다.
- [0200] 일 양태에서, 인간 환자의 암 치료에 사용하기 위한 EGFR TKI와 AKT 억제제의 조합이 제공된다. 구현예에서, EGFR TKI는 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다. 추가 구현예에서, 인간 환자는 EGFR TKI 나이브 인간 환자이다. 추가 구현예에서, 인간 환자는 이전에 EGFR TKI 치료를 받았다. 추가 구현예에서, 인간 환자는 이전에 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 받았다. 또 다른 구현예에서, 암은 NSCLC와 같은 폐암이다. 또 다른 구현예에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이 양성 NSCLC이다.
- [0201] 일 양태에서, 암 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 암을 치료하는 방법이 제공되며, 이는 인간 환자에게 치료적 유효량의 EGFR TKI와 치료적 유효량의 AKT 억제제의 조합을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, EGFR TKI는 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다. 추가 구현예에서, 인간 환자는 EGFR TKI 나이브 인간 환자이다. 추가 구현예에서, 인간 환자는 이전에 EGFR TKI 치료를 받았다. 추가 구현예에서, 인간 환자는 이전에 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 받았다. 또 다른 구현예에서, 암은 NSCLC와 같은 폐암이다. 또 다른 구현예에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이 양성 NSCLC이다.
- [0202] 일 양태에서, 암 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 암을 치료하는 방법이 제공되며, 본 방법은 인간 환자에게 제1 양의 EGFR TKI 및 제2 양의 AKT 억제제를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 제1 양과 제2 양은 함께 치료적 유효량에 포함된다. 구현예에서, EGFR TKI는 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다. 추가 구현예에서, 인간 환자는 EGFR TKI 나이브 인간 환자이다. 추가 구현예에서, 인간 환자는 이전에 EGFR TKI 치료를 받았다. 추가 구현예에서, 인간 환자는 이전에 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 받았다. 또 다른 구현예에서, 암은 NSCLC와 같은 폐암이다. 또 다른 구현예에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이 양성 NSCLC이다.
- [0203] 일 양태에서, 인간 환자에서 암을 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의 EGFR TKI와 AKT 억제제의 조합의 용도가 제공된다. 구현예에서, EGFR TKI는 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다. 추가 구현예에서, 인간 환자는 EGFR TKI 나이브 인간 환자이다. 추가 구현예에서, 인간 환자는 이전에 EGFR TKI 치료를 받았다. 추가 구현예에서, 인간 환자는 이전에 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 받았다. 또 다른 구현예에서, 암은 NSCLC와 같은 폐암이다. 또 다른 구현예에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이 양성 NSCLC이다.
- [0204] 일 양태에서, 인간 환자에서 암을 치료하는 데 사용하기 위한 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염과 AKT 억제제의 조합이 제공되며, 여기서, 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 AKT 억제제가 인간 환자에게 투여되기 전에 인간 환자에게 투여된다. 구현예에서, 암은 NSCLC와 같은 폐암이다. 또 다른 구현예에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이 양성 NSCLC이다.
- [0205] 일 양태에서, 일 양태에서, 암 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 암을 치료하는 방법이 제공되며, 본 방법은 인간 환자에게 치료적 유효량의 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염과 치료적 유효량의 AKT 억제제의 조합을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 AKT 억제제가 인간 환자에게 투여되기 전에 인간 환자에게 투여된다. 구현예에서, 암은 NSCLC와 같은 폐암이다. 또 다른 구현예에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이 양성 NSCLC이다.
- [0206] 일 양태에서, 암 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 암을 치료하는 방법이 제공되며, 본 방법은 인간 환자에게 제1 양의 EGFR TKI 및 제2 양의 AKT 억제제를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 제1 양과 제2 양은 함께 치료적 유효량에 포함되며, 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 AKT 억제제가 인간 환자에게 투여되기 전에 인간 환자에게 투여된다. 구현예에서, 암은 NSCLC와 같은 폐암이다. 또 다른 구현예에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이 양성 NSCLC이다.
- [0207] 일 양태에서, 인간 환자에서 암을 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염과 AKT 억제제의 조합의 용도가 제공되며, 여기서, 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 AKT

억제제가 인간 환자에게 투여되기 전에 인간 환자에게 투여된다. 구현예에서, 암은 NSCLC와 같은 폐암이다. 또 다른 구현예에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이 양성 NSCLC이다.

- [0208] 일 양태에서, 인간 환자에서 암을 치료하는 데 사용하기 위한 EGFR TKI가 제공되며, 여기서, 치료는 인간 환자에 대한 i) EGFR TKI와 ii) AKT 억제제의 개별적, 순차적, 또는 동시적 투여를 포함한다. 치료가 개별적 또는 순차적인 경우, EGFR TKI의 용량과 AKT 억제제의 용량 사이의 간격은 조합된 치료 효과의 생성을 보장하도록 선택될 수 있다.
- [0209] "치료 효과"는 치료적 이익 및/또는 예방적 이익을 포함한다. 예방 효과는 질환 또는 병태의 출현을 지연시키거나 제거하는 것, 질환 또는 병태의 증상 개시를 지연시키거나 제거하는 것, 질환 또는 병태의 진행을 늦추거나, 정지시키거나 역전시키는 것, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.
- [0210] 구현예에서, EGFR TKI와 AKT 억제제의 투여는 순차적이고 EGFR TKI는 AKT 억제제 이전에 투여된다.
- [0211] 구현예에서, EGFR TKI는 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다. 추가 구현예에서, 인간 환자는 EGFR TKI 나이브 인간 환자이다. 추가 구현예에서, 인간 환자는 이전에 EGFR TKI 치료를 받았다. 추가 구현예에서, 인간 환자는 이전에 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 받았다. 또 다른 구현예에서, 암은 NSCLC와 같은 폐암이다. 또 다른 구현예에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이 양성 NSCLC이다.
- [0212] 일 양태에서, 암 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 암을 치료하는 방법이 제공되며, 이는 인간 환자에게 i) 치료적 유효량의 EGFR TKI와 ii) 치료적 유효량의 AKT 억제제를 개별적으로, 순차적으로, 또는 동시에 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, EGFR TKI는 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다. 추가 구현예에서, 인간 환자는 EGFR TKI 나이브 인간 환자이다. 추가 구현예에서, 인간 환자는 이전에 EGFR TKI 치료를 받았다. 추가 구현예에서, 인간 환자는 이전에 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 받았다. 또 다른 구현예에서, 암은 NSCLC와 같은 폐암이다. 또 다른 구현예에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이 양성 NSCLC이다.
- [0213] 일 양태에서, 암 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 암을 치료하는 방법이 제공되며, 본 방법은 인간 환자에게 i) 제1 양의 EGFR TKI 및 ii) 제2 양의 AKT 억제제를 개별적으로, 순차적으로, 또는 동시에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 제1 양과 제2 양은 함께 치료적 유효량에 포함된다. 구현예에서, EGFR TKI는 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다. 추가 구현예에서, 인간 환자는 EGFR TKI 나이브 인간 환자이다. 추가 구현예에서, 인간 환자는 이전에 EGFR TKI 치료를 받았다. 추가 구현예에서, 인간 환자는 이전에 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 받았다. 또 다른 구현예에서, 암은 NSCLC와 같은 폐암이다. 또 다른 구현예에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이 양성 NSCLC이다.
- [0214] 일 양태에서, 인간 환자에서 암을 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의 EGFR TKI의 용도가 제공되며, 여기서, 치료는 인간 환자에 대한 i) EGFR TKI와 ii) AKT 억제제의 개별적, 순차적, 또는 동시적 투여를 포함한다. 구현예에서, EGFR TKI는 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다. 추가 구현예에서, 인간 환자는 EGFR TKI 나이브 인간 환자이다. 추가 구현예에서, 인간 환자는 이전에 EGFR TKI 치료를 받았다. 추가 구현예에서, 인간 환자는 이전에 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 받았다. 또 다른 구현예에서, 암은 NSCLC와 같은 폐암이다. 또 다른 구현예에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이 양성 NSCLC이다.
- [0215] 일 양태에서, 인간 환자에서 암을 치료하는 데 사용하기 위한 AKT 억제제가 제공되며, 여기서, AKT 억제제는 EGFR TKI와 조합되어 투여된다.
- [0216] 일 양태에서, 인간 환자에서 암을 치료하는 데 사용하기 위한 AKT 억제제가 제공되며, 여기서, 치료는 인간 환자에 대한 i) AKT 억제제와 ii) EGFR TKI의 개별적, 순차적, 또는 동시적 투여를 포함한다. 구현예에서, EGFR TKI는 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다. 추가 구현예에서, 인간 환자는 EGFR TKI 나이브 인간 환자이다. 추가 구현예에서, 인간 환자는 이전에 EGFR TKI 치료를 받았다. 추가 구현예에서, 인간 환자는 이전에 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 받았다. 또 다른 구현예에서, 암은 NSCLC와 같은 폐암이다. 또 다른 구현예에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이 양성 NSCLC이다.
- [0217] 일 양태에서, 인간 환자에서 암을 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의 AKT 억제제의 용도가 제공되며, 여기서, 치료는 인간 환자에 대한 i) EGFR TKI와 ii) AKT 억제제의 개별적, 순차적, 또는 동시적 투여를 포함한다. 구현예에서, EGFR TKI는 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다. 추가 구현예에서, 인간 환자는 EGFR TKI 나이브 인간 환자이다. 추가 구현예에서, 인간 환자는 이전에 EGFR TKI 치료를 받았다. 추가 구현예에서, 인간 환자는 이전에 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 받았다. 또 다른 구현예에서, 암은 NSCLC와

같은 폐암이다. 또 다른 구현예에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이 양성 NSCLC이다.

[0218] 일 양태에서, 다음을 포함하는 키트가 제공된다:

[0219] - EGFR TKI 및 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는 제1 제약 조성물; 및

[0220] - AKT 억제제 및 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는 제2 제약 조성물.

[0221] 일 양태에서, 인간 환자에서 비소세포폐암을 치료하는 데 사용하기 위한 AKT 억제제가 제공되며, 여기서, 환자의 질환은 이전의 EGFR TKI 치료 중에 또는 후에 최대 반응에 도달하였다. 구현예에서, 인간 환자의 질환은 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 사용한 이전의 치료 중에 또는 후에 진행되었다.

[0222] 일 양태에서, 인간 환자에서의 비소세포폐암 치료에서의 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염이 제공되며, 여기서, 인간 환자의 질환은 상이한 EGFR TKI를 사용한 이전의 치료 중에 또는 후에 진행되었다.

[0223] 일 양태에서, 비소세포폐암의 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 비소세포폐암을 치료하는 방법이 제공되며, 본 방법은 인간 환자에게 치료적 유효량의 AKT 억제제를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 환자의 질환은 이전의 EGFR TKI 치료 중에 또는 후에 진행되었다. 구현예에서, 인간 환자의 질환은 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 사용한 이전의 치료 중에 또는 후에 진행되었다.

[0224] 일 양태에서, 인간 환자에서 비소세포폐암을 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의 AKT 억제제의 용도가 제공되며, 여기서, 환자의 질환은 이전의 EGFR TKI 치료 중에 또는 후에 진행되었다. 구현예에서, 인간 환자의 질환은 오시머티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 사용한 이전의 치료 중에 또는 후에 진행되었다.

[0225] **실시예**

[0226] 첨부 도면을 참조하여 하기 특정 실시예는 단지 예시 목적으로 제공되며, 본 명세서의 교시를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0227] PC9는 EGFR del E746_A750에 활성화 돌연변이(Ex19-del)가 있는 인간 폐 선암종으로부터 유래된 세포주이다. HCC-827은 EGFR E746 - A750에 활성화 돌연변이(Ex19del)가 있는 인간 폐 선암종으로부터 유래된 세포주이다. 두 세포주 모두 ATCC로부터 입수하였다. LC-F-12는 EGFR L858R에 그리고 PIK3CA E545K에 활성화 점 돌연변이가 있는 인간 폐 선암종으로부터 유래된 세포주로서, Xentech로부터 입수하였다. MR131은 EGFR L858R 및 PTEN D326H에 활성화 점 돌연변이가 있는 인간 폐 선암종으로부터 유래된 사내 PDX이다. CTG-2939는 PTEN Deep 결실 및 EGFR E746 - A750에 활성화 돌연변이(Ex19del)가 있는 인간 폐 선암종으로부터 유래된 PDX이고, CTG-2180은 C304에서의 PTEN 프레임시프트 및 EGFR L747_T751del에 활성화 돌연변이(Ex19del)가 있는 인간 폐 선암종으로부터 유래된 PDX이고, 두 모델 모두 Champions Oncology에서 입수가능하다.

[0228] 달리 명시되지 않는 한, 모든 시약은 상업적으로 입수가능하며, 제공된 대로 사용되었다.

[0229] 실시예 1: PIK3CA 활성화 돌연변이는 시험관 내에서 오시머티닙에 대한 내성을 유발하며, 이는 카피바세르티프와 의 병용 치료에 의해 극복될 수 있다.

[0230] PIK3CA 활성화 돌연변이가 오시머티닙에 대한 내성을 유발한다는 가설을 전임상적으로 검증하기 위해 본 발명자는 CRISPR/Cas9 기술을 사용하여 폐암 세포주 모델에 PIK3CA^{H1047R} 및 PIK3CA^{E453K} 변이체를 도입하였다. 이 기술을 사용하는 녹인(knock-in)의 효율은 일반적으로 낮기 때문에 단지 작은 비율의 세포가 유전적으로 변형됨으로써 종양에서의 동시 발생 내성 돌연변이의 출현을 모방할 것으로 예상되었다. 그 후 이러한 이중 세포 풀을 오시머티닙(100 nM)의 선발 압력 하에 3주 동안 배양하여 하류 분석을 위한 오시머티닙 내성 세포 풀을 생성하였다. 오시머티닙 선발의 종료 시에 CRISPR 세포 풀의 DNA 서열결정(NGS 및 SANGER)에 의해 PIK3CA H1047R 및 PIK3CA E453K 양성 세포의 선택적 증식이 확인되었으며, 이는 삽입된 PIK3CA 돌연변이가 오시머티닙에 대한 내성을 부여했음을 나타낸다.

[0231] PIK3CAm에 의해 유발된 오시머티닙에 대한 내성 및 카피바세르티프와의 조합에 의한 구제는 다음을 포함한 상이한 실험 접근법들에 의해 더 자세히 분석되었다.

[0232] a) **세포 생존성:** 단독의 또는 카피바세르티프와 조합된 오시머티닙으로 치료 시 오시머티닙 내성 PC9-PIK3CAm 세포 풀의 생존성을 모 PC9 세포와 비교하였다. PIK3CAm에 의해 유발된 오시머티닙에 대한 내성은 오시머티닙에 대한 EC₅₀ 증가와 관련이 있었고 카피바세르티프와의 공동치료에 의해 부분적으로 구제될 수 있었다(도 1~3: 단독

의 또는 카피바세르티프 500 nM과 조합된 오시머티닙 3 nM~10 mM로 6일 동안 처리한 PC9-PIK3CA^{H1047R} 및 PC9-PIK3CA^{E453K}에서의 Cell-TiterGlo® 분석).

[0233] b) **카스파아제 3/7 활성화 분석:** PC9-PIK3CAm 세포에서 오시머티닙에 의해 유발된 아포토시스 반응은 세포내 카스파아제-3 및 -7 활성을 측정하는 발광 분석법인 Caspase-Glo® 3/7 Assay에 의해 모 PC9 세포와 비교되었다. PIK3CAm에 의해 유발된 오시머티닙에 대한 내성은 감소된 아포토시스 반응과 관련이 있었으며 카피바세르티프와의 공동치료에 의해 복원될 수 없었다(도 4).

[0234] c) **클론생성 분석:** PC9-PIK3CAm 세포의 증식 특성을 모 PC9와 비교하였다. 세포를 6웰 플레이트에 저밀도(1.5×10^3)로 플레이트팅하고 단독의 또는 카피바세르티프(500 nM)과 조합된 오시머티닙(160 nM)으로 처리하였다. 처리 종료 시에(8일) 세포를 크리스탈 바이올렛으로 염색하고 ImageJ로 세포 밀도(표면 %)를 정량화하였다. 도 5에 예시되어 있는 바와 같이, PC9-PIK3CAm 세포는 카피바세르티프와의 조합에 의해 부분적으로 구제될 수 있는 오시머티닙에 대한 내성을 나타냈다.

[0235] d) **WB 분석에 의한 세포내 변화.** 웨스턴 블롯에 의한 단백질 분석에 의하면 모 PC9 세포와 비교했을 때 PC9-PIK3CAm CRISPR 세포 풀에서 pAKT, pERK 및 pS6의 기본 수준이 증가한 것으로 나타났으며, 이는 오시머티닙 내성 세포에서의 하류 PI3K/AKT 및 MAPK 신호전달 경로의 활성화를 나타낸다. 오시머티닙으로 처리하면 모 세포와 PC9-PIK3CAm 세포 둘 모두에서 P-EGFR 수준 및 MAPK 신호전달이 하향조절되었다. 그러나 PC9-PIK3CAm 세포에서 P-AKT 및 P-S6의 수준은 오시머티닙 처리에 불응성이었으며 용량 의존적 방식으로 오시머티닙 + 카피바세르티프와의 공동치료에 의해 부분적으로 하향조절될 수 있었다(도 6, 단독의 또는 100 nM - 300 nM - 1 mM 카피바세르티프와 조합된 160 nM 오시머티닙으로 4시간 동안 처리된 PC9 및 PC9 PIK3CAm 세포).

[0236] 실시예 2: PTEN-손실은 시험관 내에서 오시머티닙에 대한 내성을 유발하며, 이는 카피바세르티프와의 병용 치료에 의해 극복될 수 있다.

[0237] PTEN 손실이 오시머티닙에 대한 내성을 유발한다는 가설을 전임상적으로 검증하기 위해, 2가지의 NSCLC 세포주(PC9 및 HCC-827)에서 CRISPR KO에 의해 PTEN을 고갈시켰다. DNA 서열결정 및 WB 분석에 의하면 생성된 PC9 및 HCC-827 PTEN^{KO}("PTEN 녹아웃") 세포주에서 PTEN의 고갈이 확인되었으며 오시머티닙에 대한 내성 및 카피바세르티프와의 조합에 의한 구조를 다음에 의해 평가하였다.

[0238] a) 세포 생존성: HCC-827 PTEN KO 및 PC9 PTEN^{KO} 세포주의 오시머티닙에 대한 민감도를 CTG(6일 동안 오시머티닙 3 nM~10 μ M 처리)에 의해 모 세포와 비교하였다. 2가지의 독립적인 HCC-827 PTEN^{KO} 세포주는 오시머티닙에 대한 EC50 증가에 의해 지시되는 바와 같이 HCC-827 모 세포와 비교했을 때 오시머티닙에 대한 내성을 나타냈다(도 7). PC9 세포 PTEN^{KO}는 모 PC9 세포와 비교했을 때 오시머티닙에 대해 유사한 민감성을 나타냈으며 나중에 2~3주 동안 오시머티닙 처리 시에 내성이 나타났고(도 8); 이러한 PC9 모델에서 내성은 동일한 오시머티닙 노출을 겪은 PC9 세포(PC9 NTC 오시머티닙 3주)와 비교했을 때 160 nM 오시머티닙으로 3주 동안 처리한 PC9 PTEN^{KO} 세포에서의 EC50 증가와 관련이 있다.

[0239] b) 클론생성 분석: 160 nM 오시머티닙으로 처리된 HCC-827 PTEN^{KO} 및 PC9 PTEN^{KO} 세포주의 증식 특성을 장기 분석에서 모 세포와 비교하였다. 1.5×10^3 개의 세포를 6웰 플레이트에 저밀도로 플레이트팅하고, 160 nM 오시머티닙으로 처리하고, 처리 종료 시 세포 밀도(표면 %)를 계산하였다. 3주 후, HCC-827 PTEN^{KO} 세포는 모 HCC-827과 비교했을 때 더 높은 세포 밀도(20 X)를 나타냈으며, 이는 PTEN의 고갈이 오시머티닙 내성을 초래했음을 나타낸다. 500 nM의 카피바세르티프를 사용한 공동치료는 오시머티닙 내성의 부분적 구제를 초래하였다(도 9). PC9 모델에서, 모 PC9 세포와 비교했을 때 PC9 PTEN^{KO}에서 세포 밀도가 단지 2배 더 높은 더 경미한 내성 표현형이 관찰되었다(도 10).

[0240] c) WB 분석에 의한 세포내 변화. 웨스턴 블롯에 의한 단백질 분석은 모 세포와 비교했을 때 PC9 PTEN^{KO} 및 HCC-827 PTEN^{KO} 둘 모두에서 P-AKT 및 P-S6의 수준의 상승을 보여 주었다. HCC-827 PTEN^{KO}에서, 예측되지는 않았지만 RAS-MAPK 신호전달의 상승도 관찰되었다(도 11). 오시머티닙 160 nM로 3주 동안 처리한 PC9 PTEN^{KO} 세포에서 지속적인 p-S6 수준이 관찰되었다(도 12). P-S6 수준의 용량 의존적 하향조절이 카피바세르티프와 오시머티닙을 조

합한 경우 관찰되었다(도 13 및 도 14).

[0241] d) 추가 관찰 사항:

[0242] - HCC-827 시험관 내 모델에서 오시머티닙에 대한 내성은 카피바세르티닙과의 조합에 의해 구제될 수 있었으며(도 15, CTG 분석), 이는 PTEN 손실이 내성을 유발한다는 가설과 일치한다.

[0243] - PC9 시험관 내 모델에서 오시머티닙 + 카피바세르티닙의 조합은 세포를 오시머티닙에 대해 경미하게 감작시킬 수 있었다. (도 16, 클론생성 분석).

[0244] 실시예 3: 생체 내 이중이식 모델

[0245] 환자 유래 세포주를 사용한 추가 생체 내 모델을 사용하여 조합 활성을 조사하였다.

[0246] a) PC9 PIKC3A^{H1047} 및 PC9 PIKC3A^{E453K} 세포주를 10% FCS가 보충된 RPMI1640에서 배양하고 37°C에서 5% CO₂가 있는 가슴 인큐베이터에서 배양하였다. PC9 PIKC3A^{H1047} 및 PC9 PIKC3A^{E453K} 이중이식편은 50% 매트릭젤(matrigel)을 포함하는 100 μ L의 세포 현탁액 중, 동물당 5 x 10⁶개의 세포를 암컷 NOD/SCID 마우스의 옆구리에 피하 이식함으로써 확립하였다. 모든 마우스는 세포 이식 당시 6주령 초과였다. 종양 성장은 양측 캘리퍼 측정 및 식 TV(mm³) = [길이(mm) x 폭(mm)2] x 0.5를 사용하여 계산된 종양 부피에 의해 매주 2회 모니터링하였으며, 여기서, 길이 및 폭은 종양의 가장 긴 직경 및 가장 짧은 직경이다.

[0247] PC9 PIKC3A^{H1047} 및 PC9 PIKC3A^{E453K}은 CRISPR 조작 세포주이다. 도 17 및 도 18은 EGFR TKI와 AKT 억제제의 조합이 처리 시 반응을 향상시키고 처리가 중단되는 경우 증생을 지연시킨다는 것을 보여 준다.

[0248] b) 원발성 인간 폐암 조직을 접종한 공여자 마우스로부터의 LC-F-12 종양 단편을 수확하고, 무흉선 암컷 누드 마우스의 옆구리에 피하 접종하였다. 종양 성장은 양측 캘리퍼 측정 및 식 TV(cm³) = [길이(cm) x 폭(cm)2] x 0.5를 사용하여 계산된 종양 부피에 의해 매주 2회 모니터링하였으며, 여기서, 길이 및 폭은 종양의 가장 긴 직경 및 가장 짧은 직경이다.

[0249] LC-F-12는 TKI 나이브 환자로부터 유래된 PDX 모델이다. 도 19는 EGFR TKI와 AKT 억제제의 조합이 처리 시 반응을 향상시키고 처리가 중단되는 경우 증생을 지연시킨다는 것을 보여 준다.

[0250] c) 원발성 인간 폐암 조직을 접종한 공여자 마우스로부터의 MR131 및 CTG-2939 종양 단편을 수확하고, NSG 암컷 마우스의 옆구리에 피하 접종하였다. 종양 성장은 양측 캘리퍼 측정 및 식 TV(cm³) = [길이(cm) x 폭(cm)2] x 0.5를 사용하여 계산된 종양 부피에 의해 매주 2회 모니터링하였으며, 여기서, 길이 및 폭은 종양의 가장 긴 직경 및 가장 짧은 직경이다.

[0251] 도 20은 PTEN 손실을 통한 획득 내성 모델인 MR131에서 EGFR TKI와 AKT 억제제의 조합이 종양 정체를 유도함을 보여 준다. 이와 유사하게, 도 21은 PTEN 손실을 통한 획득 내성 모델인 CTG-2939에서 상기 조합이 EGFR TKI 단독요법보다 우수한 활성을 나타내고 종양 정체를 유도함을 보여 준다.

[0252] d) 원발성 인간 폐암 조직을 접종한 공여자 마우스로부터의 CTG-2180 종양 단편을 수확하고, 무흉선 암컷 누드 마우스의 옆구리에 피하 접종하였다. 종양 성장은 양측 캘리퍼 측정 및 식 TV(cm³) = [길이(cm) x 폭(cm)2] x 0.5를 사용하여 계산된 종양 부피에 의해 매주 2회 모니터링하였으며, 여기서, 길이 및 폭은 종양의 가장 긴 직경 및 가장 짧은 직경이다.

[0253] 도 22는 TKI 나이브 환자로부터 유래된 PDX 모델인 CTG-2180에서 EGFR TKI와 AKT 억제제의 조합이 EGFR TKI 단독요법보다 우수한 종양 퇴행을 유도함을 보여준다.

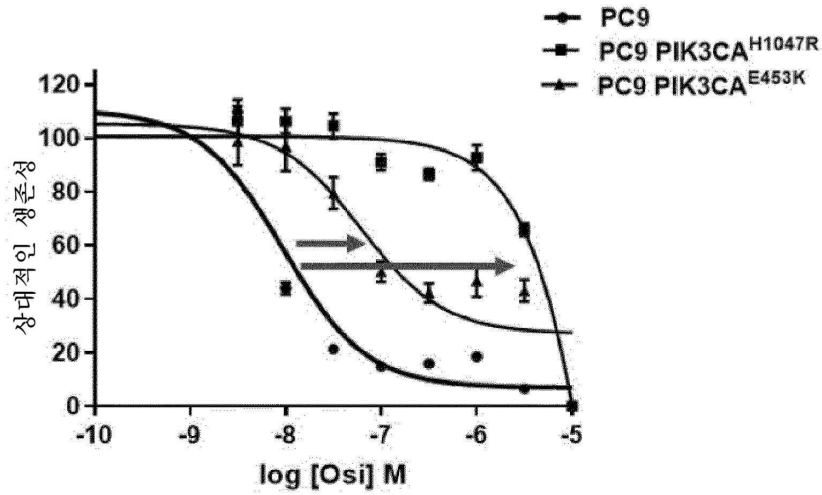
[0254] e) PC9 PTEN-KO 및 HCC827 PTEN-KO 세포주를 10% FCS가 보충된 RPMI1640에서 배양하고 37°C에서 5% CO₂가 있는 가슴 인큐베이터에서 배양하였다. PC9 PTEN-KO 및 HCC827 PTEN-KO 이중이식편은 50% 매트릭젤(matrigel)을 포함하는 100 μ L의 세포 현탁액 중, 동물당 5 x 10⁶개의 세포를 각각 암컷 NOD/SCID 및 누드 마우스의 옆구리에 피하 이식함으로써 확립하였다. 모든 마우스는 세포 이식 당시 6주령 초과였다. 종양 성장은 양측 캘리퍼 측정 및 식 TV(mm³) = [길이(mm) x 폭(mm)2] x 0.5를 사용하여 계산된 종양 부피에 의해 매주 2회 모니터링하였으며, 여기서, 길이 및 폭은 종양의 가장 긴 직경 및 가장 짧은 직경이다.

[0255]

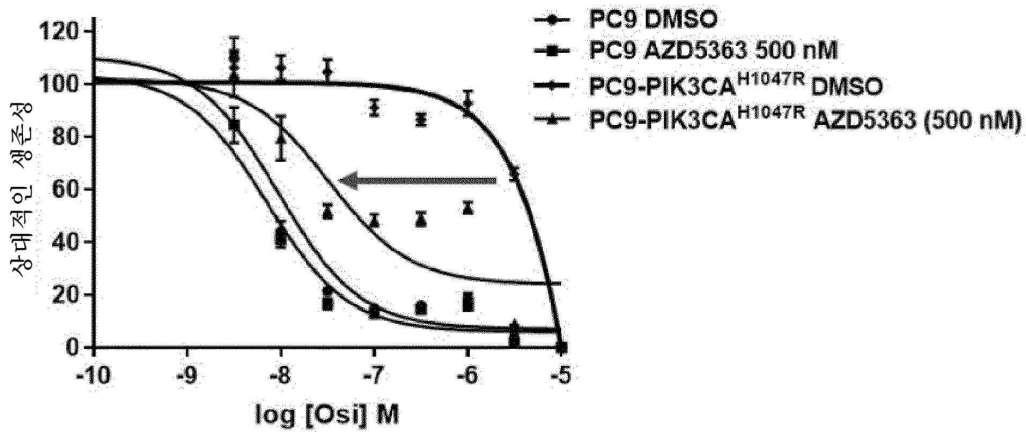
도 23은 생체 내에서 PTEN KO CRISPR 조작 모델에서 오시머티닙과 카피바세르티닙 사이의 조합 이점에 대한 증거가 없음을 보여 준다. 도 24는 생체 내에서 PC9/HCC827 PTEN KO 모델에서 오시머티닙에 대한 내성 정도가 기껏해야 매우 약간이므로 조합 이익을 검출하는 기회가 제한되어 있음을 보여 준다.

도면

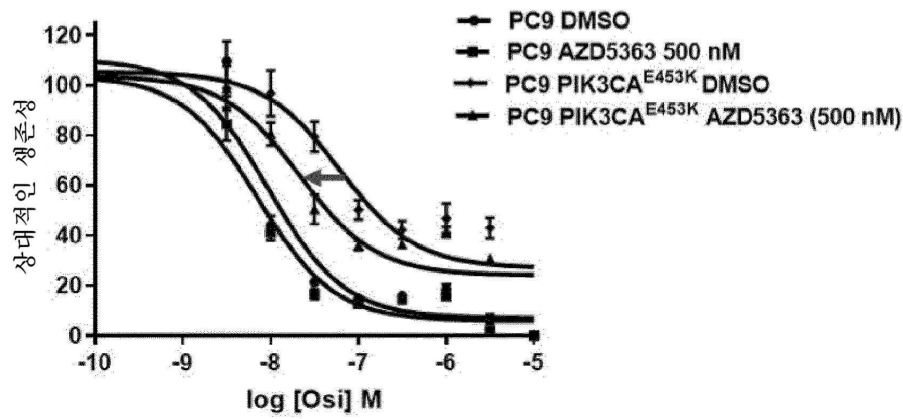
도면1



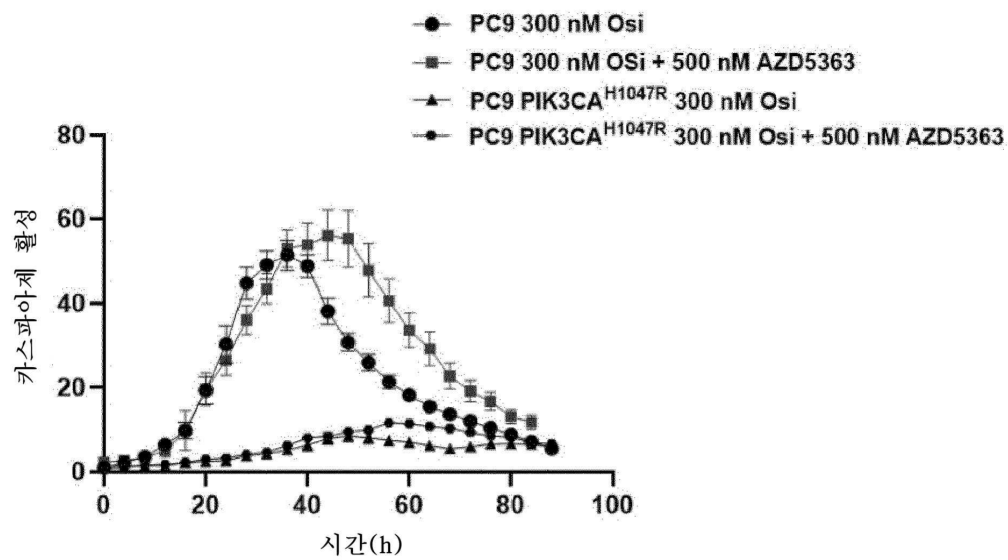
도면2



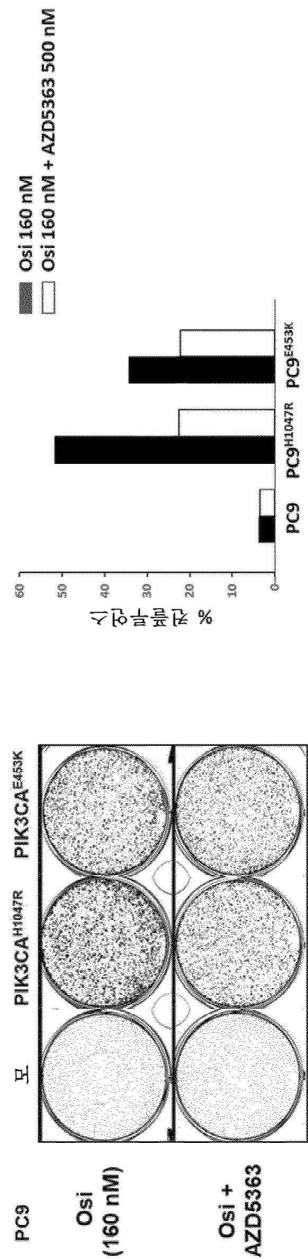
도면3



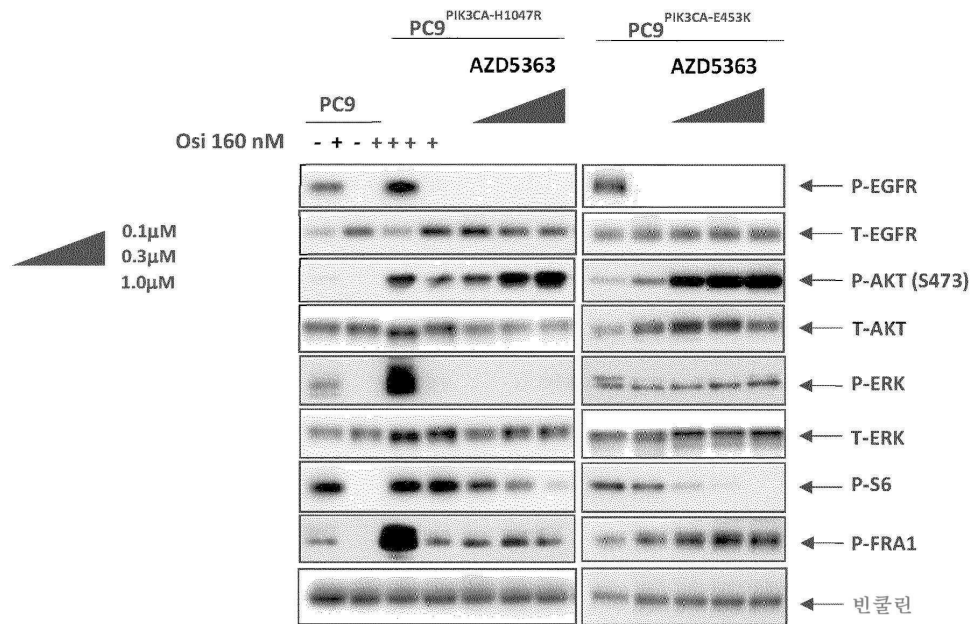
도면4



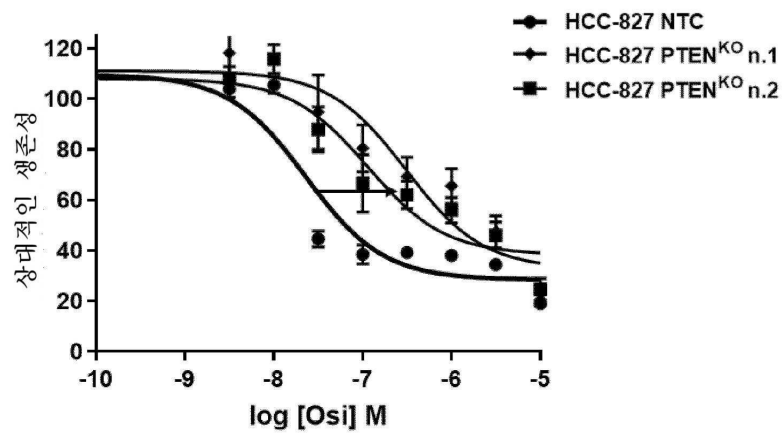
도면5



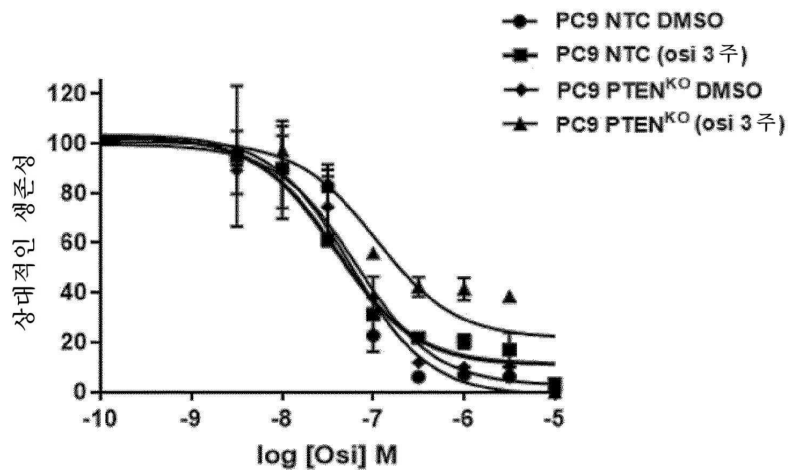
도면6



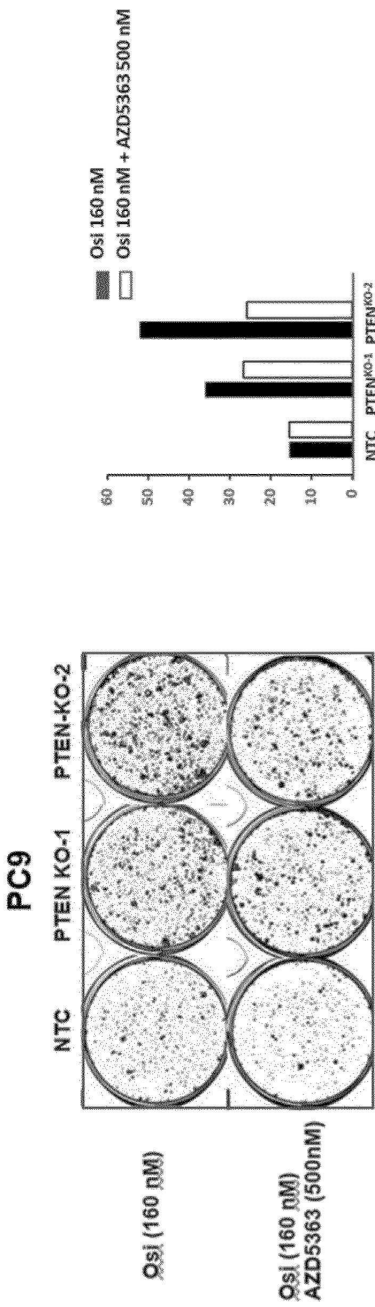
도면7



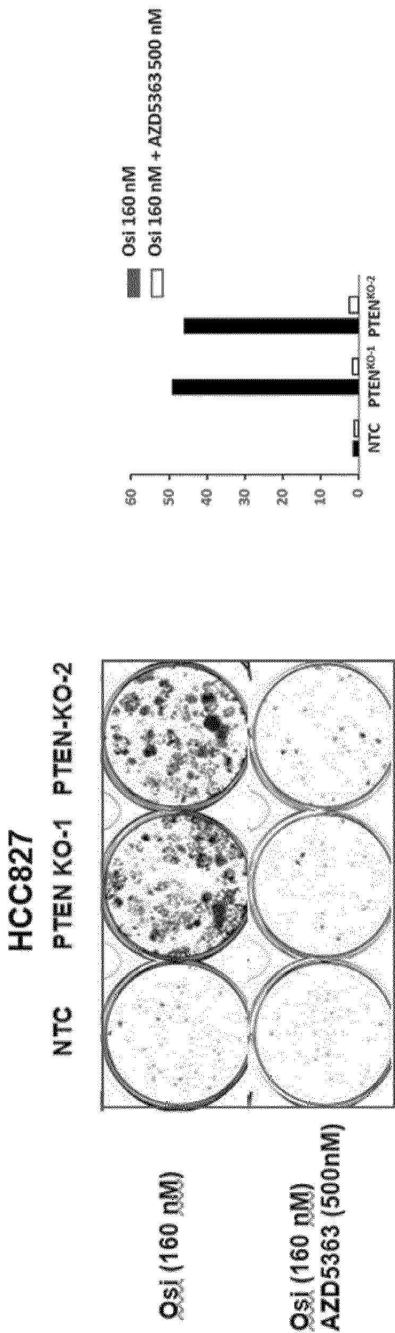
도면8



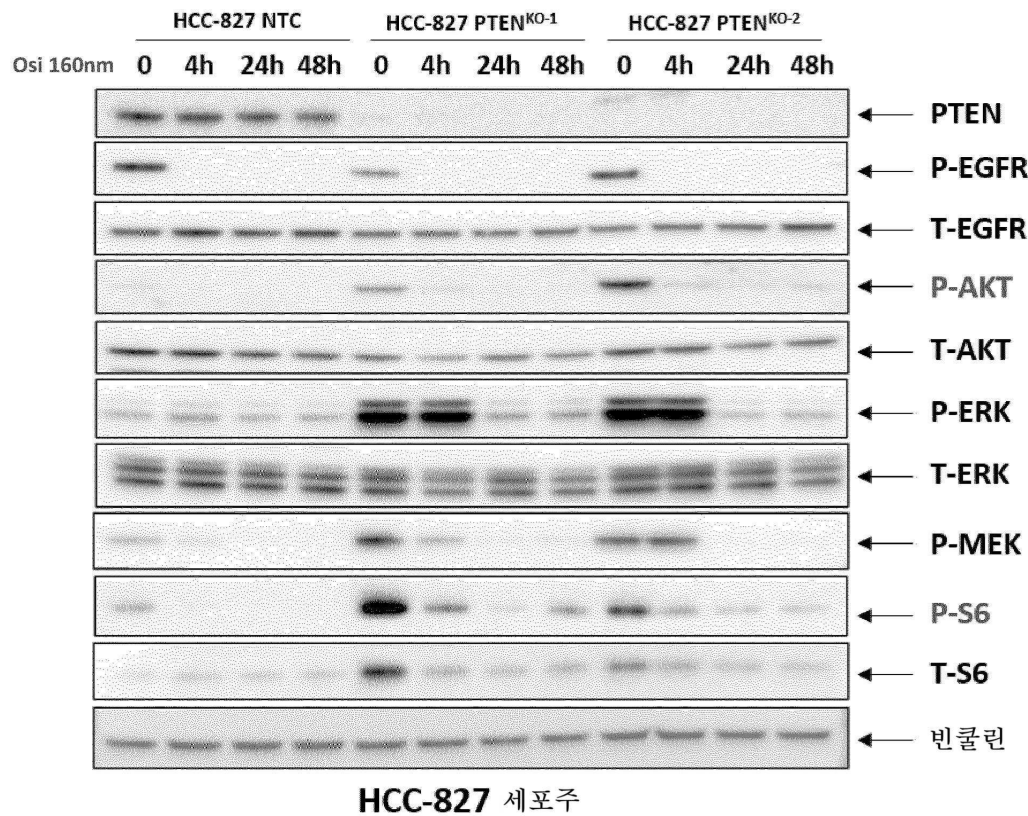
도면9



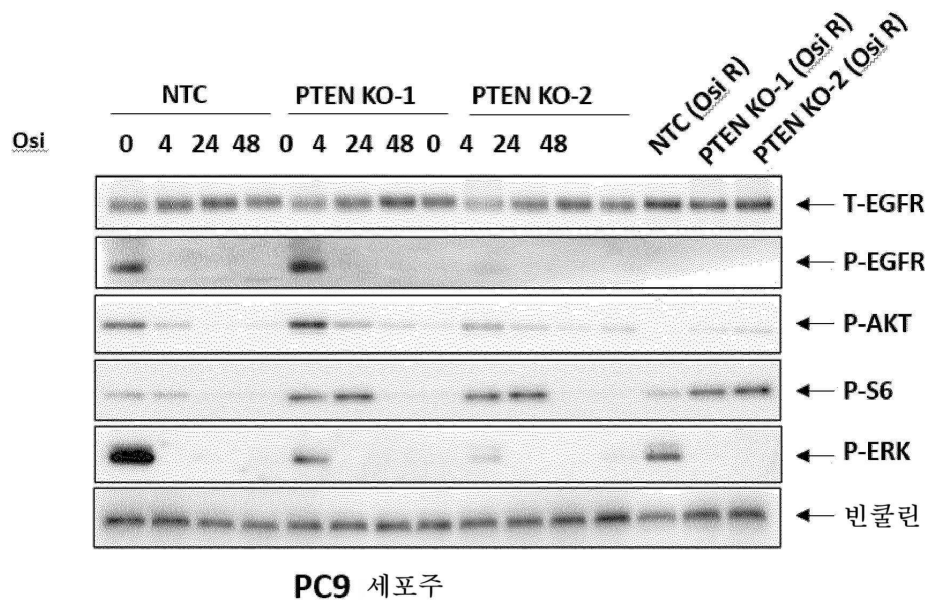
도면10



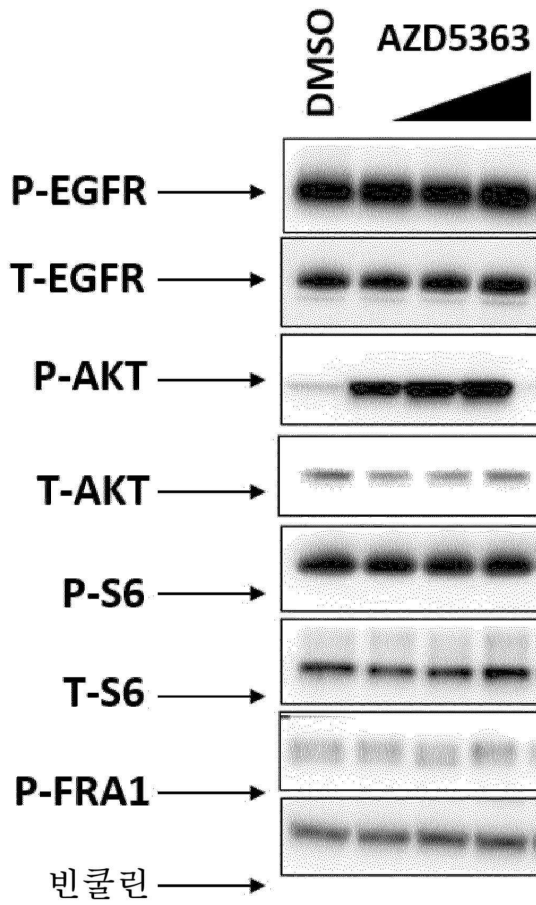
도면11



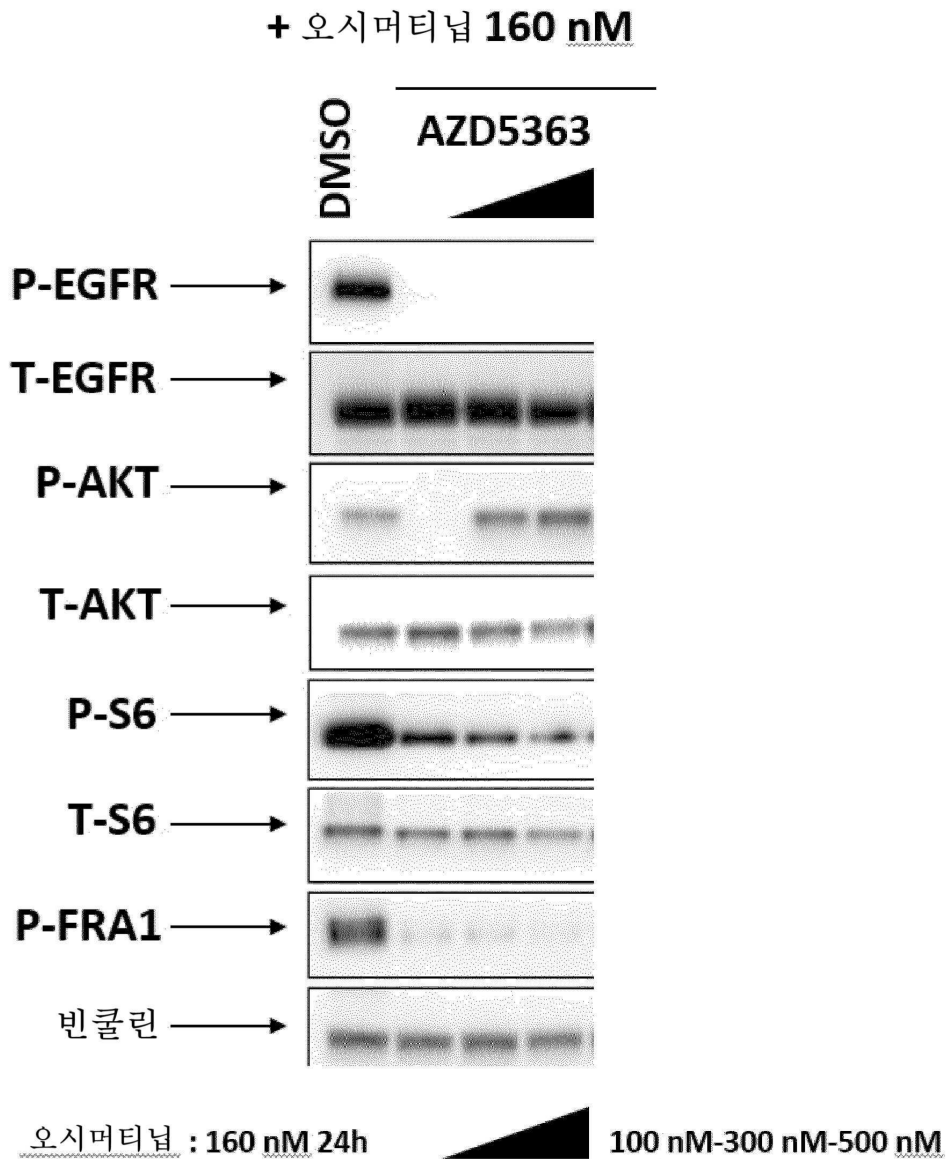
도면12



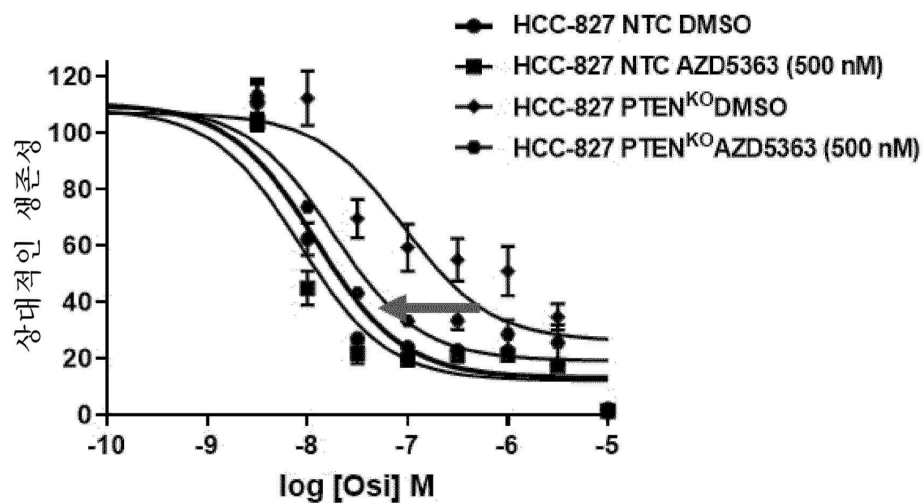
도면13



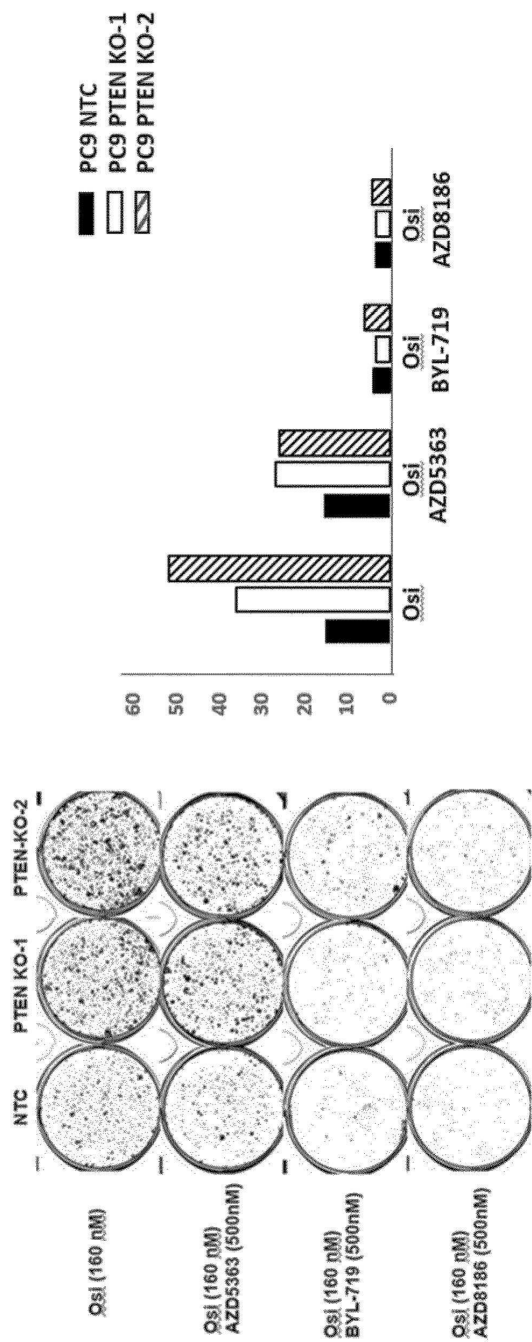
도면14



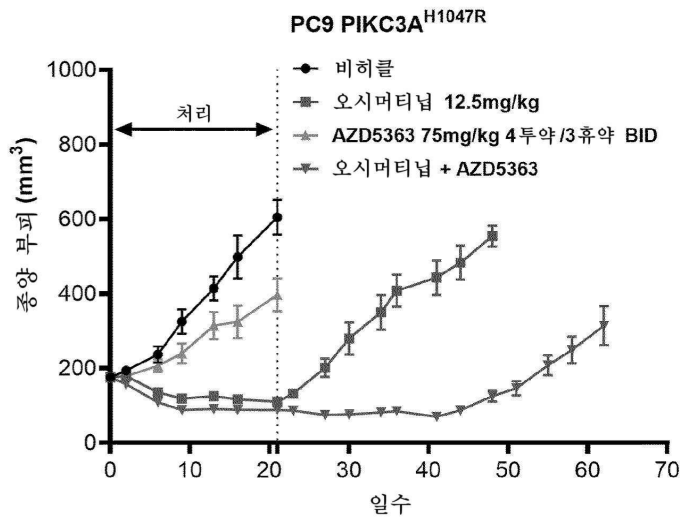
도면15



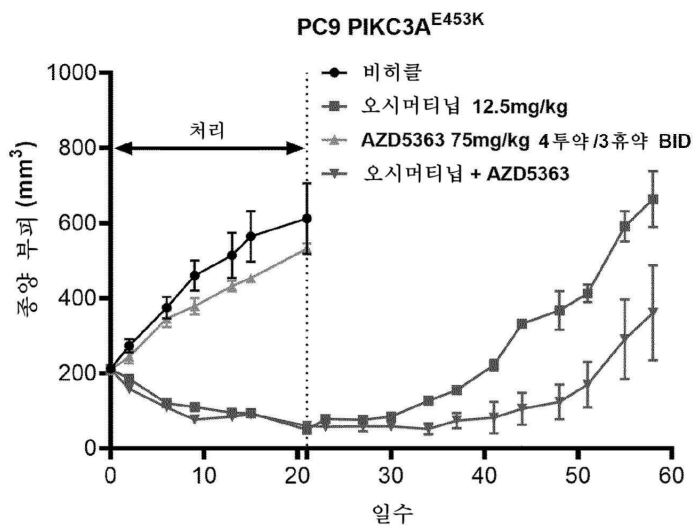
도면16



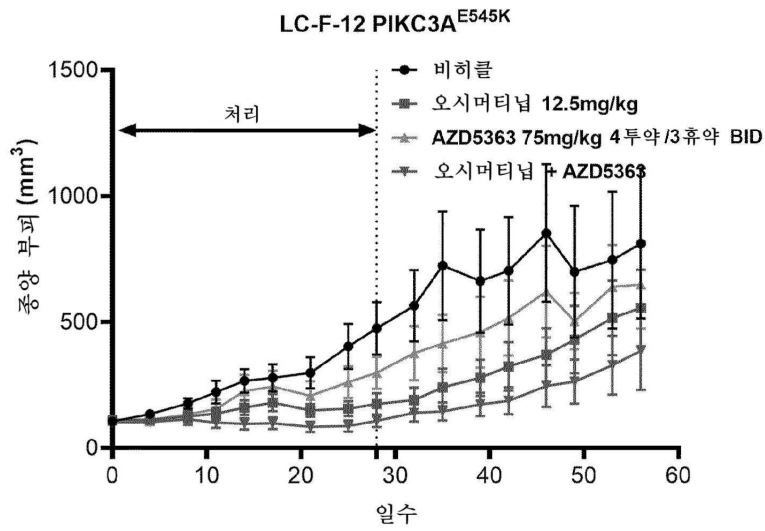
도면17



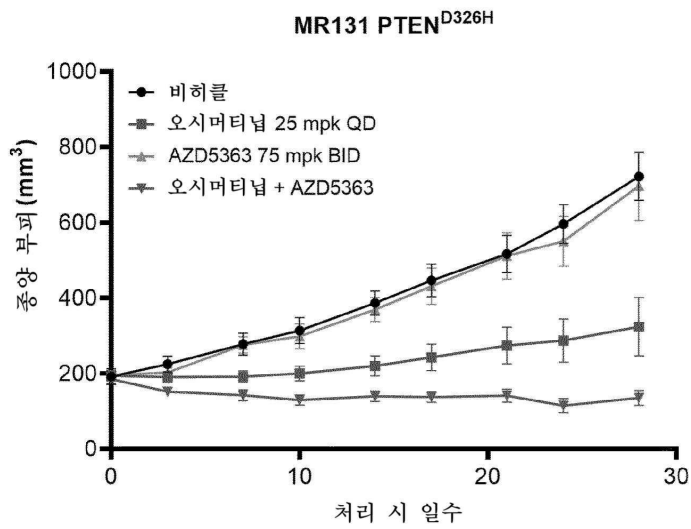
도면18



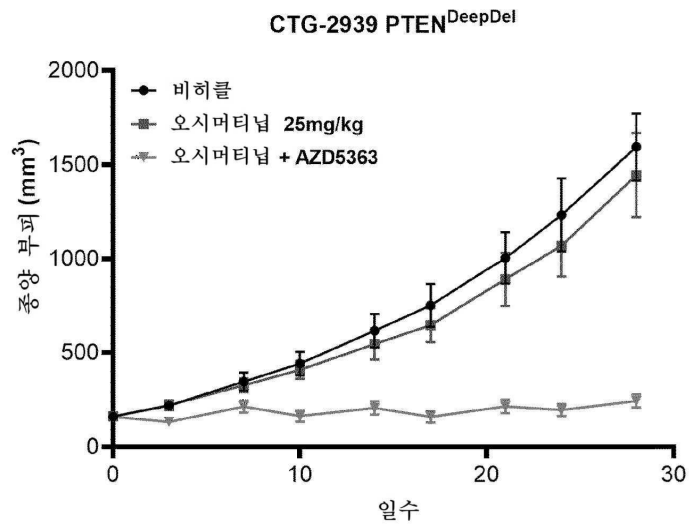
도면19



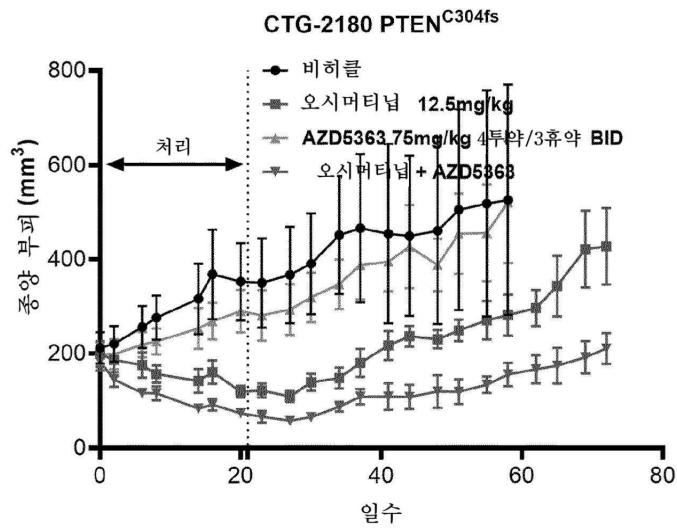
도면20



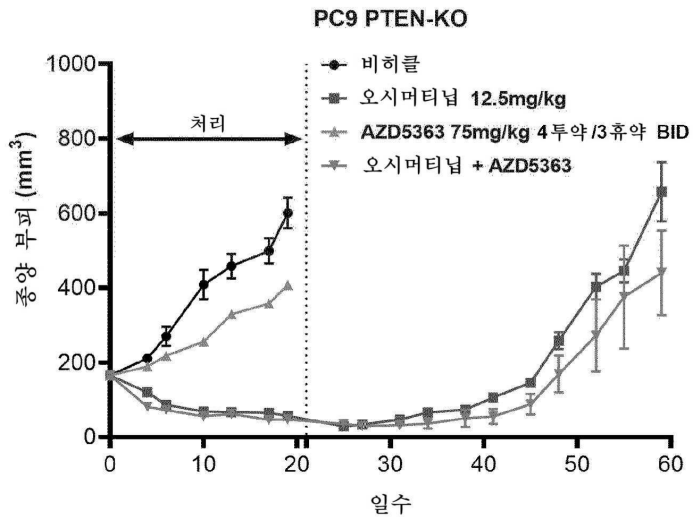
도면21



도면22



도면23



도면24

