



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년07월26일
(11) 등록번호 10-2281961
(24) 등록일자 2021년07월21일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/7072 (2006.01) A61K 31/513 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/7072 (2013.01)
A61K 31/513 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7022785
- (22) 출원일자(국제) 2017년01월06일
심사청구일자 2019년05월02일
- (85) 번역문제출일자 2018년08월07일
- (65) 공개번호 10-2018-0100653
- (43) 공개일자 2018년09월11일
- (86) 국제출원번호 PCT/JP2017/000266
- (87) 국제공개번호 WO 2017/119484
국제공개일자 2017년07월13일
- (30) 우선권주장
JP-P-2016-002463 2016년01월08일 일본(JP)
JP-P-2016-119117 2016년06월15일 일본(JP)
- (56) 선행기술조사문헌
W02013181452 A1
W02013181452 A1

- (73) 특허권자
다이호야쿠힌교교 가부시킴가이사
일본국 도쿄도 지요다쿠 간다니시킴초 1초메 27반
치
- (72) 발명자
스즈키 노리히코
일본 도쿠시마켄 도쿠시마시 가와우치초 히라이시
에비스노 224-2 다이호야쿠힌교교 가부시킴가이사
나이
- (74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 25 항

심사관 : 홍성제

(54) 발명의 명칭 **면역 조절제를 함유하는 항종양제 및 항종양 효과 증강제**

(57) 요약

현저하게 우수한 항종양 효과를 나타내고, 부작용이 적은 신규한 암치료 방법의 제공. DNA 기능 장애제와 면역 조절제를 병용 투여하는 것을 특징으로 하는 항종양제.

(52) CPC특허분류

A61K 39/395 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 37/02 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

DNA 기능 장애제와 면역 조절제를 병용 투여하는 것을 특징으로 하는 항종양제로서,
상기 DNA 기능 장애제가 트리플루리딘 및 티피라실염산염을 몰비 1:0.5 로 함유하는 배합제이고,
상기 면역 조절제가, 항 PD-1 항체, 항 PD-L1 항체, 항 PD-L2 항체 또는 이들의 조합인, 항종양제.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

제 1 항에 있어서,

항 PD-1 항체가 니볼루맙 또는 켄브롤리주맙이고, 항 PD-L1 항체가 아테졸리주맙, 더발루맙 또는 아벨루맙인 항종양제.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

제 1 항 또는 제 8 항에 있어서,

트리플루리딘의 투여일에 있어서의 1 일 투여량이, 단독으로 투여하는 경우에 있어서의 추천 용량의 50 ~ 115 % 인 항종양제.

청구항 12

제 1 항 또는 제 8 항에 있어서,

트리플루리딘의 투여일에 있어서의 1 일 투여량이 35 ~ 80 mg/m²/일 인 항종양제.

청구항 13

제 1 항 또는 제 8 항에 있어서,
대상이 되는 암이, 소화기암, 폐암 또는 유방암인 항종양제.

청구항 14

제 1 항 또는 제 8 항에 있어서,
대상이 되는 암이, 대장암인 항종양제.

청구항 15

면역 조절제의 항종양 효과를 증강시키기 위한, DNA 기능 장애제로 이루어지는 항종양 효과 증강제로서,
상기 DNA 기능 장애제가 트리플루리딘 및 티피라실염산염을 몰비 1:0.5 로 함유하는 배합제이고,
상기 면역 조절제가, 항 PD-1 항체, 항 PD-L1 항체, 항 PD-L2 항체 또는 이들의 조합인, 항종양 효과 증강제.

청구항 16

DNA 기능 장애제의 항종양 효과를 증강시키기 위한, 면역 조절제로 이루어지는 항종양 효과 증강제로서,
상기 DNA 기능 장애제가 트리플루리딘 및 티피라실염산염을 몰비 1:0.5 로 함유하는 배합제이고,
상기 면역 조절제가, 항 PD-1 항체, 항 PD-L1 항체, 항 PD-L2 항체 또는 이들의 조합인, 항종양 효과 증강제.

청구항 17

면역 조절제가 투여된 암환자를 치료하기 위한, DNA 기능 장애제로 이루어지는 항종양제로서,
상기 DNA 기능 장애제가 트리플루리딘 및 티피라실염산염을 몰비 1:0.5 로 함유하는 배합제이고,
상기 면역 조절제가, 항 PD-1 항체, 항 PD-L1 항체, 항 PD-L2 항체 또는 이들의 조합인, 항종양제.

청구항 18

DNA 기능 장애제가 투여된 암환자를 치료하기 위한, 면역 조절제로 이루어지는 항종양제로서,
상기 DNA 기능 장애제가 트리플루리딘 및 티피라실염산염을 몰비 1:0.5 로 함유하는 배합제이고,
상기 면역 조절제가, 항 PD-1 항체, 항 PD-L1 항체, 항 PD-L2 항체 또는 이들의 조합인, 항종양제.

청구항 19

면역 조절제와 병용하는 것을 특징으로 하는, DNA 기능 장애제로 이루어지는 항종양제로서,
상기 DNA 기능 장애제가 트리플루리딘 및 티피라실염산염을 몰비 1:0.5 로 함유하는 배합제이고,
상기 면역 조절제가, 항 PD-1 항체, 항 PD-L1 항체, 항 PD-L2 항체 또는 이들의 조합인, 항종양제.

청구항 20

DNA 기능 장애제와 병용하는 것을 특징으로 하는, 면역 조절제로 이루어지는 항종양제로서,
상기 DNA 기능 장애제가 트리플루리딘 및 티피라실염산염을 몰비 1:0.5 로 함유하는 배합제이고,
상기 면역 조절제가, 항 PD-1 항체, 항 PD-L1 항체, 항 PD-L2 항체 또는 이들의 조합인, 항종양제.

청구항 21

DNA 기능 장애제를 함유하는 항종양제와 사용 설명서를 포함하는 키트 제제로서, 당해 사용 설명서에는, 암환자에 대해, DNA 기능 장애제와 면역 조절제가 병용 투여되는 것이 기재되어 있는 것을 특징으로 하고,
상기 DNA 기능 장애제가 트리플루리딘 및 티피라실염산염을 몰비 1:0.5 로 함유하는 배합제이고,

상기 면역 조절제가, 항 PD-1 항체, 항 PD-L1 항체, 항 PD-L2 항체 또는 이들의 조합인, 키트 제제.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

종양의 치료에 사용하기 위한, DNA 기능 장애제와 면역 조절제의 조합으로서,
상기 DNA 기능 장애제가 트리플루리딘 및 티피라실염산염을 몰비 1:0.5 로 함유하는 배합제이고,
상기 면역 조절제가, 항 PD-1 항체, 항 PD-L1 항체, 항 PD-L2 항체 또는 이들의 조합인, 조합.

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

제 42 항에 있어서,
항 PD-1 항체가 니볼루맙 또는 펌브롤리주맙이고, 항 PD-L1 항체가 아테졸리주맙, 더발루맙 또는 아벨루맙인 조
합.

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

제 42 항 또는 제 49 항에 있어서,

트리플루리딘의 투여일에 있어서의 1 일 투여량이, 단독으로 투여하는 경우에 있어서의 추천 용량의 50 ~ 115 % 인 조합.

청구항 53

제 42 항 또는 제 49 항에 있어서,

트리플루리딘의 투여일에 있어서의 1 일 투여량이 35 ~ 80 mg/m²/일 인 조합.

청구항 54

제 42 항 또는 제 49 항에 있어서,

대상이 되는 암이, 소화기암, 폐암 또는 유방암인 조합.

청구항 55

제 42 항 또는 제 49 항에 있어서,

대상이 되는 암이, 대장암인 조합.

청구항 56

면역 조절제의 항종양 효과의 증강에 사용하기 위한, DNA 기능 장애제로서,

상기 DNA 기능 장애제가 트리플루리딘 및 티피라실염산염을 몰비 1:0.5 로 함유하는 배합제이고,

상기 면역 조절제가, 상기 면역 조절제가, 항 PD-1 항체, 항 PD-L1 항체, 항 PD-L2 항체 또는 이들의 조합인, DNA 기능 장애제.

청구항 57

DNA 기능 장애제의 항종양 효과의 증강에 사용하기 위한, 면역 조절제로서,

상기 DNA 기능 장애제가 트리플루리딘 및 티피라실염산염을 몰비 1:0.5 로 함유하는 배합제이고,

상기 면역 조절제가, 항 PD-1 항체, 항 PD-L1 항체, 항 PD-L2 항체 또는 이들의 조합인, 면역 조절제.

청구항 58

면역 조절제가 투여된 암환자의 치료에 사용하기 위한, DNA 기능 장애제로서,

상기 DNA 기능 장애제가 트리플루리딘 및 티피라실염산염을 몰비 1:0.5 로 함유하는 배합제이고,

상기 면역 조절제가, 항 PD-1 항체, 항 PD-L1 항체, 항 PD-L2 항체 또는 이들의 조합인, DNA 기능 장애제.

청구항 59

DNA 기능 장애제가 투여된 암환자의 치료에 사용하기 위한, 면역 조절제로서,

상기 DNA 기능 장애제가 트리플루리딘 및 티피라실염산염을 몰비 1:0.5 로 함유하는 배합제이고,

상기 면역 조절제가, 항 PD-1 항체, 항 PD-L1 항체, 항 PD-L2 항체 또는 이들의 조합인, 면역 조절제.

청구항 60

면역 조절제와 병용하여 종양의 치료에 사용하기 위한, DNA 기능 장애제로서,

상기 DNA 기능 장애제가 트리플루리딘 및 티피라실염산염을 몰비 1:0.5 로 함유하는 배합제이고,

상기 면역 조절제가, 항 PD-1 항체, 항 PD-L1 항체, 항 PD-L2 항체 또는 이들의 조합인, DNA 기능 장애제.

청구항 61

DNA 기능 장애제와 병용하여 종양의 치료에 사용하기 위한, 면역 조절제로서,
상기 DNA 기능 장애제가 트리플루리딘 및 티피라실염산염을 몰비 1:0.5 로 함유하는 배합제이고,
상기 면역 조절제가, 항 PD-1 항체, 항 PD-L1 항체, 항 PD-L2 항체 또는 이들의 조합인, 면역 조절제.

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 DNA 기능 장애제와 면역 조절제를 함유하는 항종양제, 항종양 효과 증강제 및 키트 제제에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 세포의 DNA 복제 기구에 주목한 새로운 암치료약으로서, 트리플루리딘 (별명 : α, α, α -트리플루오로티미딘. 이하, 「FTD」 라고도 칭한다) 과, 티피라실염산염 (화학명 : 5-클로로-6-[(2-이미노피롤리딘-1-일)메틸]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온염산염. 이하, 「TPI」 라고도 칭한다) 을 함유하는 약제가 알려져 있다. FTD 는, 티미딜레이트 생성 저해 작용에 의한 DNA 합성 저해와 DNA 에의 도입에 의한 DNA 기능 장애에 의해 항종양 효과를 발휘한다. 한편, TPI 는, 티미딘포스포릴라아제 저해 작용을 갖고, 티미딘포스포릴라아제에 의한 FTD 의 생체 내에서의 분해를 억제함으로써, FTD 의 항종양 효과를 증강시킨다 (특허문헌 1). 현재, FTD 와 TPI 를 몰비 1 : 0.5 로 함유하는 항종양제 (이하, 「FTD·TPI 배합제」 라고도 칭한다) 는, 고형암의 치료제로서 개발 중이고, 일본 및 미국에서는 진행·재발의 결장 직장암의 치료제로서 승인되고 있다 (비특허문헌 1 및 2).

[0003] 또, 최근, DNA 복제 기구에 주목한 암치료의 새로운 작용기서로서 디옥시우리딘트리포스파타아제 (이하, 「dUTPase」 라고도 칭한다) 가 주목받고 있다 (특허문헌 2). dUTPase 는, 디옥시우리딘트리포스페이트 (dUTP) 만을 특이적으로 인식하고, 디옥시우리딘노포스페이트 (dUMP) 와 피로인산으로 분해되는 효소의 하나이고, 5-플루오로우라실 (이하, 「5-FU」 라고도 칭한다) 등의 불화피리미딘계 대사 길항약으로부터 대사되는 플루오로디옥시우리딘트리포스페이트 (FdUTP) 도 특이적으로 인식하여 분해한다. 불화피리미딘계 대사 길항약과 dUTPase 저해약을 동시에 세포에 작용시키면, 세포 내의 dUTP 량 및 FdUTP 량이 증가하고, 그에 따라 FdUTP 의 DNA 에의 도입이 비약적으로 증가하여, DNA 에 기능 장애가 생기는 것이 알려져 있다 (특허문헌 3).

[0004] 또한, 종래, 임상에서 널리 사용되고 있는 5-FU 및 그 유도체는, 체내에서 인산화되어 플루오로디옥시우리딘노포스페이트 (FdUMP) 가 되어, 티미딜산 합성을 억제하고, DNA 합성을 저해한다. 또, 5-FU 및 그 유도체는, 세포 내에서 플루오로우리딘트리포스페이트 (FUTP) 에 대사되고, RNA 에 도입되어 RNA 기능 장애를 일으킨다. 체내에서 생긴 FdUMP 는, FdUTP 로서 DNA 에 도입되는 것이 알려져 있지만, 그 양은 매우 적어, DNA 기능 장애를 일으키지 않는다 (비특허문헌 3). 요컨대, 5-FU 및 그 유도체는, DNA 합성 저해나 RNA 기능 장애를 통하여 항종양 효과를 발휘하는 약제이고, 그 자체는 DNA 기능 장애를 통하여 항종양 효과를 발휘하는 약제가 아니며, 상기의 FTD·TPI 배합제나, dUTPase 저해약과 불화피리미딘계 대사 길항약을 함유하는 약제

와는 상이한 것이다.

- [0005] 한편, 현재, 새로운 암치료법의 하나로서, 암면역 요법의 개발이 진행되고 있다.
- [0006] 적응적 면역 반응의 활성화는, 항원 펩티드-MHC 복합체 (complex) 와 T 세포 수용체 (TCR) 의 결합에 의해 시작된다. 이 결합은 또한 공자극 분자인 B7 패밀리 (family) 와 그 리셉터인 CD28 family 간의 결합에 의한 공자극 (costimulation) 혹은 공저해 (coinhibition) 에 의해 규정된다. 즉, T 세포가 항원 특이적으로 활성화되기 위해서는, 2 개의 특징적인 시그널 전달 이벤트를 필요로 하고, B7 패밀리로부터의 공자극을 받지 않고 항원 자극만을 받은 T 세포는 불응답 상태 (anergy) 가 되어, 면역 관용이 유도된다.
- [0007] 암세포는 이 구조를 이용하여, 항원 특이적인 T 세포의 활성화를 억제함으로써, 면역 감시 기구로부터 도피하여, 계속 증식된다. 그 때문에, 공자극 (Costimulation) 의 강화나 공저해 (Coinhibition) 의 블록에 의해 암환자의 생체 내에 있어서의 항종양 면역 응답을 유도시켜, 종양의 면역 도피를 제어하는 것은 암치료에 유효한 것으로 생각되고, Costimulatory 분자 (자극성의 공자극 분자) 혹은 Coinhibitory 분자 (억제성의 공자극 분자) 를 표적으로 한 암면역 요법이 여러 가지 제안되어 있다 (비특허문헌 4). 예를 들어, PD-1 과 그 리간드 (PD-L1 및 PD-L2) 의 결합을 저해시킴으로써 T 세포를 활성화하는 면역 조절제로서 니볼루맙 (인간 PD-1 에 대한 인간형 IgG4 모노클로날 항체) 이 악성 흑색종 등의 치료에 사용되고 있다 (특허문헌 4, 비특허문헌 5).
- [0008] 또한 암면역 요법은, 다른 암치료법과의 병용 요법도 검토되고, 예를 들어, PD-1 계 결합 안타고니스트와 5-FU 를 함유하는 병용 요법이 보고되고 있다 (특허문헌 5).
- [0009] 그러나, 상기한 바와 같이, 5-FU 등의 불화피리미딘계 대사 길항약은, DNA 기능 장애를 통하여 항종양 효과를 발휘하는 약제는 아니다. 따라서, 지금까지, DNA 기능 장애제와 항 PD-1 항체 등과 같은 면역 조절제의 병용 요법은 실시되지 않았다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0010] (특허문헌 0001) 국제 공개 제96/30346호
- (특허문헌 0002) 국제 공개 제2009/147843호
- (특허문헌 0003) 국제 공개 제2011/065541호
- (특허문헌 0004) 국제 공개 제2004/004771호
- (특허문헌 0005) 국제 공개 제2013/181452호

비특허문헌

- [0011] (비특허문헌 0001) Invest New Drugs. 2008 ; 26(5) : 445-54.
- (비특허문헌 0002) Lancet Oncol. 2012 ; 13(10) : 993-1001.
- (비특허문헌 0003) Mol Pharmacol. 2004 ; 66(3) : 620-6.
- (비특허문헌 0004) Nat Rev Cancer. 2012 ; 12(4) : 252-64.
- (비특허문헌 0005) N Engl J Med. 2012 ; 366(26) : 2443-54.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0012] 본 발명은, 현저하게 우수한 항종양 효과를 나타내고, 부작용이 적은 신규한 암치료 방법을 제공하는 것을 과제로 한다.

과제의 해결 수단

- [0013] 그래서 본 발명자는, DNA 기능 장애제인 FTD 를 함유하는 약제, 또는 dUTPase 저해약 및 불화피리미딘계 대사 길항약을 함유하는 약제와, 면역 조절제인 항 PD-1 항체 또는 항 PD-L1 항체를 병용하여 항종양 효과를 검토한 결과, 단독으로 약제를 사용하는 것보다도, 심한 부작용을 발증시키지 않고, 또한 항종양 효과가 현저하게 증강 되는 것을 알아내었다.
- [0014] 즉, 본 발명은 이하의 발명 [1] ~ [81] 을 제공하는 것이다.
- [0015] [1] DNA 기능 장애제와 면역 조절제를 병용 투여하는 것을 특징으로 하는 항종양제.
- [0016] [2] DNA 기능 장애제가, 트리플루리딘을 함유하는 약제, 또는 디옥시우리딘트리포스파타아제 저해약 및 불화피리미딘계 대사 길항약을 함유하는 약제인 [1] 에 기재된 항종양제.
- [0017] [3] DNA 기능 장애제가, 트리플루리딘 및 티피라실염산염을 몰비 1 : 0.5 로 함유하는 배합제인 [1] 또는 [2] 에 기재된 항종양제.
- [0018] [4] DNA 기능 장애제가, (R)-N-(1-(3-(시클로펜틸옥시)페닐)에틸)-3-((2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)메톡시)프로판-1-술폰아미드 또는 그 약학적으로 허용되는 염, 및 불화피리미딘계 대사 길항약을 함유하는 약제인 [1] 또는 [2] 에 기재된 항종양제.
- [0019] [5] 불화피리미딘계 대사 길항약이, 테가푸르, 기메라실 및 오테라실칼륨을 몰비 1 : 0.4 : 1 로 함유하는 배합제, 또는 카페시타빈인 [4] 에 기재된 항종양제.
- [0020] [6] 면역 조절제가, PD-1 경로 안타고니스트, ICOS 경로 아고니스트, CTLA-4 경로 안타고니스트, CD28 경로 아고니스트 또는 이들의 조합인 [1] ~ [5] 중 어느 하나에 기재된 항종양제.
- [0021] [7] PD-1 경로 안타고니스트가, 항 PD-1 항체, 항 PD-L1 항체, 항 PD-L2 항체 또는 이들의 조합인 [6] 에 기재된 항종양제.
- [0022] [8] 항 PD-1 항체가 니블루맙 또는 팜브롤리주맙이고, 항 PD-L1 항체가 아테졸리주맙, 더발루맙 또는 아벨루맙인 [7] 에 기재된 항종양제.
- [0023] [9] CTLA-4 경로 안타고니스트가, 항 CTLA-4 항체인 [6] 에 기재된 항종양제.
- [0024] [10] 항 CTLA-4 항체가 이필리무맙 또는 트레멜리무맙인 [9] 에 기재된 항종양제.
- [0025] [11] 트리플루리딘의 투여일에 있어서의 1 일 투여량이, 단독으로 투여하는 경우에 있어서의 추천 용량의 50 ~ 115 % 인 [1] ~ [3] 및 [6] ~ [10] 중 어느 하나에 기재된 항종양제.
- [0026] [12] 트리플루리딘의 투여일에 있어서의 1 일 투여량이 35 ~ 80 mg/m²/일 인 [1] ~ [3] 및 [6] ~ [10] 중 어느 하나에 기재된 항종양제.
- [0027] [13] 대상이 되는 암이, 소화기암, 폐암 또는 유방암인 [1] ~ [12] 중 어느 하나에 기재된 항종양제.
- [0028] [14] 대상이 되는 암이, 대장암인 [1] ~ [13] 중 어느 하나에 기재된 항종양제.
- [0029] [15] 면역 조절제의 항종양 효과를 증강시키기 위한, DNA 기능 장애제로 이루어지는 항종양 효과 증강제.
- [0030] [16] DNA 기능 장애제의 항종양 효과를 증강시키기 위한, 면역 조절제로 이루어지는 항종양 효과 증강제.
- [0031] [17] 면역 조절제가 투여된 암환자를 치료하기 위한, DNA 기능 장애제로 이루어지는 항종양제.
- [0032] [18] DNA 기능 장애제가 투여된 암환자를 치료하기 위한, 면역 조절제로 이루어지는 항종양제.
- [0033] [19] 면역 조절제와 병용하는 것을 특징으로 하는, DNA 기능 장애제로 이루어지는 항종양제.
- [0034] [20] DNA 기능 장애제와 병용하는 것을 특징으로 하는, 면역 조절제로 이루어지는 항종양제.
- [0035] [21] DNA 기능 장애제를 함유하는 항종양제와 사용 설명서를 포함하는 키트 제제로서, 당해 사용 설명서에는, 암환자에 대해, DNA 기능 장애제와 면역 조절제가 병용 투여되는 것이 기재되어 있는 것을 특징으로 하는 키트 제제.
- [0036] [22] 항종양제를 제조하기 위한, DNA 기능 장애제와 면역 조절제의 사용.

- [0037] [23] DNA 기능 장애제가, 트리플루리딘을 함유하는 약제, 또는 디옥시우리딘트리포스파타아제 저해약 및 불화피리미딘계 대사 길항약을 함유하는 약제인 [22] 에 기재된 사용.
- [0038] [24] DNA 기능 장애제가, 트리플루리딘 및 티피라실염산염을 몰비 1 : 0.5 로 함유하는 배합제인 [22] 또는 [23] 에 기재된 사용.
- [0039] [25] DNA 기능 장애제가, (R)-N-(1-(3-(시클로헥실옥시)페닐)에틸)-3-((2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)메톡시)프로판-1-술폰아미드 또는 그 약학적으로 허용되는 염, 및 불화피리미딘계 대사 길항약을 함유하는 약제인 [22] 또는 [23] 에 기재된 사용.
- [0040] [26] 불화피리미딘계 대사 길항약이, 테가푸르, 기메라실 및 오테라실칼륨을 몰비 1 : 0.4 : 1 로 함유하는 배합제, 또는 카페시타빈인 [25] 에 기재된 사용.
- [0041] [27] 면역 조절제가, PD-1 경로 안타고니스트, ICOS 경로 아고니스트, CTLA-4 경로 안타고니스트, CD28 경로 아고니스트 또는 이들의 조합인 [22] ~ [26] 중 어느 하나에 기재된 사용.
- [0042] [28] PD-1 경로 안타고니스트가, 항 PD-1 항체, 항 PD-L1 항체, 항 PD-L2 항체 또는 이들의 조합인 [27] 에 기재된 사용.
- [0043] [29] 항 PD-1 항체가 니볼루맙 또는 켈브롤리주맙이고, 항 PD-L1 항체가 아테졸리주맙, 더발루맙 또는 아벨루맙인 [28] 에 기재된 사용.
- [0044] [30] CTLA-4 경로 안타고니스트가 항 CTLA-4 항체인 [27] 에 기재된 사용.
- [0045] [31] 항 CTLA-4 항체가 이필리무맙 또는 트레멜리무맙인 [30] 에 기재된 사용.
- [0046] [32] 트리플루리딘의 투여일에 있어서의 1 일 투여량이, 단독으로 투여하는 경우에 있어서의 추천 용량의 50 ~ 115 % 인 [22] ~ [24] 및 [27] ~ [31] 중 어느 하나에 기재된 사용.
- [0047] [33] 트리플루리딘의 투여일에 있어서의 1 일 투여량이 35 ~ 80 mg/m²/일 인 [22] ~ [24] 및 [27] ~ [31] 중 어느 하나에 기재된 사용.
- [0048] [34] 대상이 되는 암이, 소화기암, 폐암 또는 유방암인 [22] ~ [33] 중 어느 하나에 기재된 사용.
- [0049] [35] 대상이 되는 암이, 대장암인 청구항 [22] ~ [34] 중 어느 하나에 기재된 사용.
- [0050] [36] 면역 조절제의 항종양 효과를 증강시키는 항종양 효과 증강제를 제조하기 위한, DNA 기능 장애제의 사용.
- [0051] [37] DNA 기능 장애제의 항종양 효과를 증강시키는 항종양 효과 증강제를 제조하기 위한, 면역 조절제의 사용.
- [0052] [38] 면역 조절제가 투여된 암환자를 치료하는 항종양제를 제조하기 위한, DNA 기능 장애제의 사용.
- [0053] [39] DNA 기능 장애제가 투여된 암환자를 치료하는 항종양제를 제조하기 위한, 면역 조절제의 사용.
- [0054] [40] 면역 조절제와 병용하는 항종양제를 제조하기 위한, DNA 기능 장애제의 사용.
- [0055] [41] DNA 기능 장애제와 병용하는 항종양제를 제조하기 위한, 면역 조절제의 사용.
- [0056] [42] 종양의 치료에 사용하기 위한, DNA 기능 장애제와 면역 조절제의 조합.
- [0057] [43] DNA 기능 장애제가, 트리플루리딘을 함유하는 약제, 또는 디옥시우리딘트리포스파타아제 저해약 및 불화피리미딘계 대사 길항약을 함유하는 약제인 [42] 에 기재된 조합.
- [0058] [44] DNA 기능 장애제가, 트리플루리딘 및 티피라실염산염을 몰비 1 : 0.5 로 함유하는 배합제인 [42] 또는 [43] 에 기재된 조합.
- [0059] [45] DNA 기능 장애제가, (R)-N-(1-(3-(시클로헥실옥시)페닐)에틸)-3-((2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)메톡시)프로판-1-술폰아미드 또는 그 약학적으로 허용되는 염, 및 불화피리미딘계 대사 길항약을 함유하는 약제인 [42] 또는 [43] 에 기재된 조합.
- [0060] [46] 불화피리미딘계 대사 길항약이, 테가푸르, 기메라실 및 오테라실칼륨을 몰비 1 : 0.4 : 1 로 함유하는 배합제, 또는 카페시타빈인 [45] 에 기재된 조합.
- [0061] [47] 면역 조절제가, PD-1 경로 안타고니스트, ICOS 경로 아고니스트, CTLA-4 경로 안타고니스트, CD28 경로 아

고니스트 또는 이들의 조합인 [42] ~ [46] 중 어느 하나에 기재된 조합.

- [0062] [48] PD-1 경로 안타고니스트가, 항 PD-1 항체, 항 PD-L1 항체, 항 PD-L2 항체 또는 이들의 조합인 [47] 에 기재된 조합.
- [0063] [49] 항 PD-1 항체가 니볼루맙 또는 펌브롤리주맙이고, 항 PD-L1 항체가 아테졸리주맙, 더발루맙 또는 아벨루맙인 [48] 에 기재된 조합.
- [0064] [50] CTLA-4 경로 안타고니스트가, 항 CTLA-4 항체인 [47] 에 기재된 조합.
- [0065] [51] 항 CTLA-4 항체가 이필리무맙 또는 트레멜리무맙인 [50] 에 기재된 조합.
- [0066] [52] 트리플루리딘의 투여일에 있어서의 1 일 투여량이, 단독으로 투여하는 경우에 있어서의 추천 용량의 50 ~ 115 % 인 [42] ~ [44] 및 [47] ~ [51] 중 어느 하나에 기재된 조합.
- [0067] [53] 트리플루리딘의 투여일에 있어서의 1 일 투여량이 35 ~ 80 mg/m²/일 인 [42] ~ [44] 및 [47] ~ [51] 중 어느 하나에 기재된 조합.
- [0068] [54] 대상이 되는 암이, 소화기암, 폐암 또는 유방암인 [42] ~ [53] 중 어느 하나에 기재된 조합.
- [0069] [55] 대상이 되는 암이, 대장암인 [42] ~ [54] 중 어느 하나에 기재된 조합.
- [0070] [56] 면역 조절제의 항종양 효과의 증강에 사용하기 위한, DNA 기능 장애제.
- [0071] [57] DNA 기능 장애제의 항종양 효과의 증강에 사용하기 위한, 면역 조절제.
- [0072] [58] 면역 조절제가 투여된 암환자의 치료에 사용하기 위한, DNA 기능 장애제.
- [0073] [59] DNA 기능 장애제가 투여된 암환자의 치료에 사용하기 위한, 면역 조절제.
- [0074] [60] 면역 조절제와 병용하여 종양의 치료에 사용하기 위한, DNA 기능 장애제.
- [0075] [61] DNA 기능 장애제와 병용하여 종양의 치료에 사용하기 위한, 면역 조절제.
- [0076] [62] 종양의 치료 방법으로서, 그것을 필요로 하는 대상에, DNA 기능 장애제와 면역 조절제의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0077] [63] DNA 기능 장애제가, 트리플루리딘을 함유하는 약제, 또는 디옥시우리딘트리포스파타아제 저해약 및 불화피리미딘계 대사 길항약을 함유하는 약제인 [62] 에 기재된 방법.
- [0078] [64] DNA 기능 장애제가, 트리플루리딘 및 티피라실염산염을 몰비 1 : 0.5 로 함유하는 배합제인 [62] 또는 [63] 에 기재된 방법.
- [0079] [65] DNA 기능 장애제가, (R)-N-(1-(3-(시클로펜틸옥시)페닐)에틸)-3-((2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)메톡시)프로판-1-술폰아미드 또는 그 약학적으로 허용되는 염, 및 불화피리미딘계 대사 길항약을 함유하는 약제인 [62] 또는 [63] 에 기재된 방법.
- [0080] [66] 불화피리미딘계 대사 길항약이, 테가푸르, 기메라실 및 오테라실칼륨을 몰비 1 : 0.4 : 1 로 함유하는 배합제, 또는 카페시타빈인 [65] 에 기재된 방법.
- [0081] [67] 면역 조절제가, PD-1 경로 안타고니스트, ICOS 경로 아고니스트, CTLA-4 경로 안타고니스트, CD28 경로 아고니스트 또는 이들의 조합인 [62] ~ [66] 중 어느 하나에 기재된 방법.
- [0082] [68] PD-1 경로 안타고니스트가, 항 PD-1 항체, 항 PD-L1 항체, 항 PD-L2 항체 또는 이들의 조합인 [67] 에 기재된 방법.
- [0083] [69] 항 PD-1 항체가 니볼루맙 또는 펌브롤리주맙이고, 항 PD-L1 항체가 아테졸리주맙, 더발루맙 또는 아벨루맙인 [68] 에 기재된 방법.
- [0084] [70] CTLA-4 경로 안타고니스트가 항 CTLA-4 항체인 [67] 에 기재된 방법.
- [0085] [71] 항 CTLA-4 항체가 이필리무맙 또는 트레멜리무맙인 [70] 에 기재된 방법.
- [0086] [72] 트리플루리딘의 투여일에 있어서의 1 일 투여량이, 단독으로 투여하는 경우에 있어서의 추천 용량의 50 ~ 115 % 인 [62] ~ [64] 및 [67] ~ [71] 중 어느 하나에 기재된 방법.

- [0087] [73] 트리플루리딘의 투여일에 있어서의 1 일 투여량이 35 ~ 80 mg/m²/일 인 [62] ~ [64] 및 [67] ~ [71] 중 어느 하나에 기재된 방법.
- [0088] [74] 대상이 되는 암이, 소화기암, 폐암 또는 유방암인 [62] ~ [73] 중 어느 하나에 기재된 방법.
- [0089] [75] 대상이 되는 암이, 대장암인 [62] ~ [74] 중 어느 하나에 기재된 방법.
- [0090] [76] 면역 조절제의 항종양 효과의 증강 방법으로서, 그것을 필요로 하는 대상에, DNA 기능 장애제의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0091] [77] DNA 기능 장애제의 항종양 효과의 증강 방법으로서, 그것을 필요로 하는 대상에, 면역 조절제의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0092] [78] 면역 조절제가 투여된 암환자의 치료 방법으로서, 그것을 필요로 하는 대상에, DNA 기능 장애제의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0093] [79] DNA 기능 장애제가 투여된 암환자의 치료 방법으로서, 그것을 필요로 하는 대상에, 면역 조절제의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0094] [80] 면역 조절제와 병용하여 종양을 치료하는 방법으로서, 그것을 필요로 하는 대상에, DNA 기능 장애제의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0095] [81] DNA 기능 장애제와 병용하여 종양을 치료하는 방법으로서, 그것을 필요로 하는 대상에, 면역 조절제의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

발명의 효과

- [0096] 본 발명의 항종양제에 따르면, 부작용의 발증을 억제하면서, 높은 항종양 효과 (특히, 종양 축소 효과, 종양 증식 지연 효과 (연명 효과)) 를 발휘하는 암치료를 실시하는 것이 가능하다. 나아가서는, 암환자의 장기간의 생존을 가져온다.

도면의 간단한 설명

- [0097] 도 1 은, 마우스 대장암 (CMT-93) 에 대한 항-마우스 PD-1 항체 단독 투여군의 항종양 효과
- 도 2 는, 마우스 대장암 (CMT-93) 에 대한 항-마우스 PD-1 항체 단독 투여군의 체중 변화
- 도 3 은, 마우스 대장암 (CMT-93) 에 대한 FTD·TPI 배합제와 항-마우스 PD-1 항체의 병용 효과
- 도 4 는, 마우스 대장암 (CMT-93) 에 대한 FTD·TPI 배합제와 항-마우스 PD-1 항체를 병용한 병용 투여군의 체중 변화
- 도 5 는, 마우스 대장암 (CMT-93) 에 대한 FTD·TPI 배합제와 항-마우스 PD-1 항체의 병용 효과 ; 대조군 (Control)
- 도 6 은, 마우스 대장암 (CMT-93) 에 대한 FTD·TPI 배합제와 항-마우스 PD-1 항체의 병용 효과 ; 항-마우스 PD-1 항체 0.1 mg/바디(body)/일(day)
- 도 7 은, 마우스 대장암 (CMT-93) 에 대한 FTD·TPI 배합제와 항-마우스 PD-1 항체의 병용 효과 ; FTD·TPI 75 mg/kg/일
- 도 8 은, 마우스 대장암 (CMT-93) 에 대한 FTD·TPI 배합제와 항-마우스 PD-1 항체의 병용 효과 ; FTD·TPI 100 mg/kg/일
- 도 9 는, 마우스 대장암 (CMT-93) 에 대한 FTD·TPI 배합제와 항-마우스 PD-1 항체의 병용 효과 ; FTD·TPI 150 mg/kg/일
- 도 10 은, 마우스 대장암 (CMT-93) 에 대한 FTD·TPI 배합제와 항-마우스 PD-1 항체의 병용 효과 ; 항-마우스 PD-1 항체 0.1 mg/바디/일 + FTD·TPI 75 mg/kg/일
- 도 11 은, 마우스 대장암 (CMT-93) 에 대한 FTD·TPI 배합제와 항-마우스 PD-1 항체의 병용 효과 ; 항-마우스 PD-1 항체 0.1 mg/바디/일 + FTD·TPI 100 mg/kg/일

도 12 는, 마우스 대장암 (CMT-93) 에 대한 FTD · TPI 배합제와 항-마우스 PD-1 항체의 병용 효과 ; 항-마우스 PD-1 항체 0.1 mg/바디/일 + FTD · TPI 150 mg/kg/일

도 13 은, 마우스 대장암 (CMT-93) 에 대한 FTD · TPI 배합제와 항-마우스 PD-1 항체를 병용한 병용 투여군의 체중 변화

도 14 는, 마우스 대장암 (CMT-93) 에 대한 FTD · TPI 배합제와 항-마우스 PD-L1 항체의 병용 효과

도 15 는, 마우스 대장암 (CMT-93) 에 대한 FTD · TPI 배합제와 항-마우스 PD-L1 항체를 병용한 병용 투여군의 체중 변화

도 16 은, 마우스 대장암 (CMT-93) 에 대한 S-1 + 화합물 1 과 항-마우스 PD-1 항체의 병용 효과

도 17 은, 마우스 대장암 (CMT-93) 에 대한 S-1 + 화합물 1 과 항-마우스 PD-1 항체를 병용한 병용 투여군의 체중 변화

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0098] 본 발명은, DNA 기능 장애제 (특히 FTD · TPI 배합제) 와, 면역 조절제 (특히 항 PD-1 항체) 를 병용 투여하는 것을 특징으로 하는 항종양제, 항종양 효과 증강제, 키트 제제 및 이들 제의 사용, 종양 치료 방법, 그리고 항종양 효과 증강 방법에 관한 것이다.

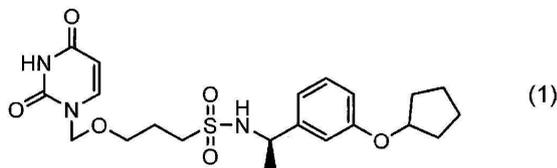
[0099] 본 발명에 있어서의 DNA 기능 장애제란, 종양 세포의 DNA 에의 잘못된 핵산 염기의 도입을 증가시킴으로써, DNA 의 기능 장애를 일으켜, 항종양 효과를 발휘하는 약제를 가리킨다.

[0100] 구체적인 DNA 기능 장애제로는, FTD 를 함유하는 약제, 및 dUTPase 저해약과 불화피리미딘계 대사 길항약을 함유하는 약제를 들 수 있다.

[0101] 본 발명에 있어서의 FTD 를 함유하는 약제로는, FTD 및 TPI 를 함유하는 배합제를 들 수 있고, FTD 및 TPI 를 몰비 1 : 0.5 로 함유하는 배합제가 바람직하다. FTD 및 TPI 는 각각 공지된 화합물이고, 예를 들어, 국제 공개 제96/30346호 팜플렛에 기재된 방법에 따라 합성할 수 있다. 또, FTD 및 TPI 를 몰비 1 : 0.5 로 함유하는 배합제도 공지이다 (비특허문헌 1 및 2). 또, FTD · TPI 배합제는, 일본 및 미국에 있어서 진행 · 재발의 결장 직장암의 치료제로서 승인되어 있고, 그 용법 용량은 FTD 로서 70 mg/m²/일을, 1 일 2 회, 5 일간 연속 경구 투여한 후 2 일간 휴약한다. 이것을 2 회 반복한 후 14 일간 휴약한다. 이것을 1 코스로 하여 투여를 반복한다고 정의되어 있다.

[0102] 본 발명의 「dUTPase 저해약 및 불화피리미딘계 대사 길항약을 함유하는 약제」 에 있어서의 「dUTPase 저해약」 으로는, dUTPase 의 저해 활성을 갖는 화합물이면 특별히 제한되지 않는다. 바람직하게는 하기 식 (1) 로 나타내는 (R)-N-(1-(3-(시클로펜틸옥시)페닐)에틸)-3-((2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)메톡시)프로판-1-술폰아미드 (이하, 「화합물 1」 이라고도 칭한다) 또는 그 약학적으로 허용되는 염을 들 수 있다. 화합물 1 에는, 광학 이성체도 포함되고, 수화물도 포함된다.

[0103] [화합식 1]



[0104]

[0105] 화합물 1 은, 우수한 dUTPase 저해 활성을 갖는 공지 화합물이고, 예를 들어, 국제 공개 제2009/147843호 팜플렛에 기재된 방법에 따라 합성할 수 있다. 또, 화합물 1 은, 5-FU 등의 불화피리미딘계 대사 길항약의 항종양 효과를 증강시키는 것이 알려져 있다 (국제 공개 제2011/065541호 팜플렛).

[0106] 본 발명의 「dUTPase 저해약 및 불화피리미딘계 대사 길항약을 함유하는 약제」 에 있어서의 「불화피리미딘계 대사 길항약」 으로는, 불화피리미딘 구조를 갖고, 세포 내에서 5-FU 로서 항종양 효과를 발휘하는 것이면 특별히 제한은 없고, 5-FU, 그 유도체 및 그 프로드러그가 포함된다. 구체적으로는, 5-FU, 테가푸르, 테가푸르, 기메라실 및 오테라실칼륨을 몰비 1 : 0.4 : 1 로 함유하는 배합제 (이하, 「테가푸르 · 기메라실 · 오테라실칼륨

배합제», 「S-1」이라고도 칭한다), 테가푸르 및 우라실을 몰비 1 : 4 로 함유하는 배합제 (이하, 「테가푸르 · 우라실 배합제», 「UFT」라고도 칭한다), 카페시타빈, 독시플루리딘, 5-플루오로-2'-디옥시우리딘 (FdUrd), 카모폴 등을 들 수 있고, 5-FU, 테가푸르 · 기메라실 · 오테라실칼륨 배합제, 테가푸르 · 우라실 배합제 및 카페시타빈이 바람직하고, 테가푸르 · 기메라실 · 오테라실칼륨 배합제 및 카페시타빈이 보다 바람직하고, 테가푸르 · 기메라실 · 오테라실칼륨 배합제가 특히 바람직하다.

- [0107] 본 발명에 있어서의 면역 조절제는, 암환자의 생체 내에 있어서의 항종양 면역 응답을 유도시켜, 종양의 면역 도피를 제어하는 작용을 갖는 것이다.
- [0108] 이와 같은 것으로는, Costimulatory 분자 (자극성의 공자극 분자) 의 기능을 촉진시키는 물질, 혹은 Coinhibitory 분자 (억제성의 공자극 분자) 의 기능을 억제하는 물질을 들 수 있다. 현재, B7 패밀리와 CD28 패밀리는 많이 동정되고, 본 발명에서는 특별히 한정되지 않고 이들을 타깃으로 한 물질을 사용할 수 있다. 예를 들어, PD-1 경로 안타고니스트, ICOS 경로 아고니스트, CTLA-4 경로 안타고니스트, CD28 경로 아고니스트, BTLA 경로 안타고니스트 등을 들 수 있다.
- [0109] 본 발명에 있어서, 바람직하게는 PD-1 경로 안타고니스트, ICOS 경로 아고니스트, CTLA-4 경로 안타고니스트, CD28 경로 아고니스트 또는 이들의 조합이고, 보다 바람직하게는 PD-1 경로 안타고니스트 또는 CTLA-4 경로 안타고니스트이고, 부작용 억제의 관점에서, 더욱더 바람직하게는 PD-1 경로 안타고니스트이다.
- [0110] PD-1 경로 안타고니스트는, T 세포 상에 발현하는 PD-1 이나, 그 리간드인 PD-L1 또는 PD-L2 에 의한 면역 억제 시그널을 저해하는 것이고, 항 PD-1 항체, 항 PD-L1 항체, 항 PD-L2 항체, PD-1 세포의 도메인, PD-L1 세포의 도메인, PD-L2 세포의 도메인, PD-1-Ig (PD-1 세포의 도메인과 Ig 의 FC 영역의 융합 단백질), PD-L1-Ig, PD-L2-Ig 가 바람직하고, 항 PD-1 항체, 항 PD-L1 항체, 항 PD-L2 항체가 보다 바람직하고, 항 PD-1 항체, 항 PD-L1 항체가 보다 바람직하다. 그 중에서도, 바람직하게는 항 PD-1 항체이다.
- [0111] 또, CTLA-4 경로 안타고니스트는, T 세포 상에 발현하는 CTLA-4 나, 그 리간드인 B7-1 (CD80) 이나 B7-2 (CD86) 에 의한 면역 억제 시그널을 저해하는 것이고, 항 CTLA-4 항체, CTLA-4 세포의 도메인, CTLA-4-Ig, 항 B7-1/CD80 항체, 항 B7-2/CD86 항체가 바람직하고, 항 CTLA-4 항체, CTLA-4-Ig 가 보다 바람직하다. 그 중에서도, 바람직하게는 항 CTLA-4 항체이다.
- [0112] 이들 항체는, 인간 유래 항체, 마우스 유래 항체, 래트 유래 항체, 토끼 유래 항체, 염소 유래 항체, 라마 유래 항체, 닭 유래 항체 중 어느 항체이어도 되고, 또한 그들의 폴리클로날 항체, 모노클로날 항체, 완전형 혹은 단축형 (예를 들어, F(ab')₂, Fab', Fab 또는 Fv 단편) 항체, 키메라화 항체, 인간화 항체 또는 완전 인간형 항체 중 어느 것이어도 된다.
- [0113] 바람직하게는, 인간화 항체 또는 완전 인간형 항체이고, 모노클로날 항체이다.
- [0114] 본 발명에 있어서의 항 PD-1 항체로는, 구체적으로는, 니볼루맙 또는 펌브롤리주맙을 들 수 있고, 니볼루맙이 바람직하다.
- [0115] 본 발명에 있어서의 항 PD-L1 항체로는, 구체적으로는, 아테졸리주맙, 더발루맙 또는 아벨루맙을 들 수 있고, 아테졸리주맙이 바람직하다.
- [0116] 본 발명에 있어서의 항 CTLA-4 항체로는, 구체적으로는, 이필리무맙 또는 트레멜리무맙을 들 수 있고, 이필리무맙이 바람직하다.
- [0117] 본 발명에 있어서의 CTLA-4-Ig 로는, 구체적으로는, 아바타셉트를 들 수 있다.
- [0118] 이들 항체는, 통상 공지된 항체 제조 방법에 의해 제조할 수 있고, 예를 들어, 상기 특허문헌 2 의 방법에 의해 제조할 수 있다.
- [0119] 또, 항 PD-1 항체는, 니볼루맙 또는 펌브롤리주맙으로서, 항 PD-L1 항체는, 아테졸리주맙, 더발루맙 또는 아벨루맙으로서, 항 CTLA-4 항체는, 이필리무맙 또는 트레멜리무맙으로서, CTLA-4-Ig 는, 아바타셉트로서 이미 판매되고, 또 판매 예정이며, 이것을 사용할 수도 있다.
- [0120] 본 발명에 있어서, DNA 기능 장해제의 투여일에 있어서의 1 일당의 투여량으로는, FTD · TPI 배합제 (FTD 와 TPI 의 몰비가 1 : 0.5) 의 경우, FTD · TPI 배합제에 의한 면역 조절제의 항종양 효과의 증강 작용의 관점에서, FTD · TPI 배합제를 단독으로 투여하는 경우에 있어서의 추천 용량의 50 ~ 115 % 가 바람직하고, 50 ~ 100 % 가 보다 바람직하고, 67 ~ 100 % 가 보다 바람직하고, 100 % 가 특히 바람직하다. 구체적으로는, 인간에

어서의 FTD·TPI 배합제를 단독으로 투여하는 경우의 추천 용량은, 상기 서술한 바와 같이 일본에 있어서 승인을 받은 투여량인 FTD로서 70 mg/m²/일(day)이므로, 본 발명에 있어서의 FTD·TPI 배합제의 투여일에 있어서의 1 일당의 투여량은, FTD로서 35 ~ 80 mg/m²/일이 바람직하고, 35 ~ 70 mg/m²/일이 보다 바람직하고, 50 ~ 70 mg/m²/일이 보다 바람직하고, 70 mg/m²/일이 특히 바람직하다.

[0121] 또, DNA 기능 장애제가 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용되는 염, 및 테가푸르·기메라실·오테라실칼륨 배합제를 함유하는 약제인 경우, 화합물 1의 투여일에 있어서의 1 일당의 투여량은, 12 ~ 1200 mg/m²/일이 바람직하고, 120 ~ 600 mg/m²/일이 보다 바람직하고, 240 ~ 480 mg/m²/일이 특히 바람직하다. 또, 화합물 1의 투여일에 있어서의 1 일당의 투여량을 환자 개체당에서 규정하는 경우, 20 ~ 2000 mg/바디/일이 바람직하고, 200 ~ 1000 mg/바디/일이 보다 바람직하고, 400 ~ 800 mg/바디/일이 특히 바람직하다.

[0122] 또, 테가푸르·기메라실·오테라실칼륨 배합제의 투여일에 있어서의 1 일당의 투여량은, 테가푸르량으로서 10 ~ 200 mg/m²/일이 바람직하고, 20 ~ 80 mg/m²/일이 보다 바람직하고, 40 ~ 72 mg/m²/일이 특히 바람직하다.

[0123] 또, DNA 기능 장애제가 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용되는 염, 및 카페시타빈을 함유하는 약제인 경우, 화합물 1의 투여일에 있어서의 1 일당의 투여량은, 12 ~ 3000 mg/m²/일이 바람직하고, 240 ~ 1200 mg/m²/일이 보다 바람직하고, 480 ~ 720 mg/m²/일이 특히 바람직하다. 또, 화합물 1의 투여일에 있어서의 1 일당의 투여량을 환자 개체당에서 규정하는 경우, 20 ~ 5000 mg/바디/일이 바람직하고, 400 ~ 2000 mg/바디/일이 보다 바람직하고, 800 ~ 1200 mg/바디/일이 특히 바람직하다.

[0124] 또, 카페시타빈의 투여일에 있어서의 1 일당의 투여량은, 200 ~ 3000 mg/m²/일이 바람직하고, 480 ~ 1400 mg/m²/일이 보다 바람직하고, 600 ~ 900 mg/m²/일이 특히 바람직하다.

[0125] 또한, 여기서 환자에 대한 투여량은, 환자의 신장 및 체중으로부터 산출된 체표면적(BSA)에 의해 결정할 수 있다. 체표면적의 계산 방법으로는, 환자의 인종, 성별, 건강 상태, 증상 등에 따라 적절히 관용의 방법이 사용되지만, 예를 들어, 하기 1 ~ 6 과 같은 계산식을 들 수 있고, 바람직하게는 하기 1 또는 2(a) 이다.

[0126] 1. The Mosteller formula (N Engl J Med 1987 Oct 22 ; 317(17) : 1098 (letter) 참조)

[0127] $BSA (m^2) = ([신장 (cm) \times 체중 (kg)]/3600)^{1/2}$

[0128] 2. The DuBois and DuBois formula (Arch Int Med 1916 17 : 863-71 ; J Clin Anesth. 1992 ; 4(1) : 4 - 10 참조)

[0129] (a) $BSA (m^2) = 0.20247 \times 신장 (m)^{0.725} \times 체중 (kg)^{0.425}$

[0130] (b) $BSA (m^2) = 0.007184 \times 신장 (cm)^{0.725} \times 체중 (kg)^{0.425}$

[0131] 3. The Haycock formula (The Journal of Pediatrics 1978 93 : 1 : 62 - 66 참조)

[0132] $BSA (m^2) = 0.024265 \times 신장 (cm)^{0.3964} \times 체중 (kg)^{0.5378}$

[0133] 4. The Gehan and George formula (Cancer Chemother Rep 1970 54 : 225 - 35 참조)

[0134] $BSA (m^2) = 0.0235 \times 신장 (cm)^{0.42246} \times 체중 (kg)^{0.51456}$

[0135] 5. The Boyd formula (Minneapolis : university of Minnesota Press, 1935 참조)

[0136] $BSA (m^2) = 0.0003207 \times 신장 (cm)^{0.3} \times 체중 (grams)^{(0.7285-(0.0188 \times \text{LOG} (grams))}$

[0137] 6. The Fujimoto formula (Nihon Eiseigaku Zasshi, 1968 23(5) : 443 - 450 참조)

[0138] $BSA (m^2) = 0.008883 \times 신장 (cm)^{0.663} \times 체중 (kg)^{0.444}$

[0139] 예를 들어, 신장 175 cm, 체중 70 kg 의 암환자의 체표면적을 상기 1 의 계산식을 사용하여 계산했을 경우, 체표면적은 $([175 (cm) \times 70 (kg)]/3600)^{1/2} = 1.84 (m^2)$ 로 산출된다. 당해 환자에 있어서 투여량을 60 mg/m²/일로 하는 경우에는, $1.84 \times 60 = 111 mg$ 이 되고, 1 일 합계 투여량은 약 110 mg 으로 설정된다.

[0140] 본 발명에 있어서, 면역 조절제의 투여일에 있어서의 1 일당의 투여량으로는, DNA 기능 장애제에 의한 면역 조절제의 항종양 효과의 증강 작용의 관점에서, 면역 조절제를 단독으로 투여하는 경우에 있어서의 추천 용량의

50 ~ 100 % 가 바람직하고, 100 % 가 보다 바람직하다.

- [0141] 구체적으로는, 니볼루맵을 단독으로 투여하는 경우의 추천 용량은, 일본에 있어서 승인을 받은 투여량인 1 회 2 mg/kg (체중) 이므로, 본 발명에 있어서의 니볼루맵의 투여일에 있어서의 1 일당의 투여량은, 1 회 1 ~ 2 mg/kg (체중) 이 바람직하고, 보다 바람직하게는 1 회 2 mg/kg (체중) 이다.
- [0142] 아테졸리주맵을 단독으로 투여하는 경우의 추천 용량은, 미국에 있어서 승인을 받은 투여량인 1 회 1200 mg 이므로, 본 발명에 있어서의 아테졸리주맵의 투여일에 있어서의 1 일당의 투여량은, 1 회 600 ~ 1200 mg 이 바람직하고, 보다 바람직하게는 1 회 1200 mg 이다.
- [0143] 또한, 본 발명에 있어서 「추천 용량」 이란, 임상 시험 등에 의해 결정된, 심한 부작용을 발증하지 않고 안전하게 사용할 수 있는 범위에서, 최대의 치료 효과를 가져오는 투여량이고, 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 기관이나 단체에 의해 승인·추천·권고되고, 첨부 문서·인터뷰 폼·치료 가이드 라인 등에 기재된 투여량을 들 수 있고, PMDA, FDA 또는 EMA 중 어느 공적 기관에 의해 승인된 투여량이 바람직하다.
- [0144] 본 발명의 항종양제의 투여 스케줄은, 암종이나 병기 등에 따라 적절히 선택할 수 있다.
- [0145] FTD·TPI 배합제의 경우에는, 5 일간 연일 투여와 2 일간 휴약을 2 회 반복한 후, 2 주간 휴약하는 투여 스케줄, 또는 5 일간 연일 투여와 9 일간 휴약을 2 회 반복하는 투여 스케줄이 바람직하다.
- [0146] 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용되는 염, 테가푸르·기메라실·오테라실칼륨 배합제 및 카페시타빈의 경우에는, 1 ~ 4 주간 투여와 1 ~ 2 주간 휴약을 반복하는 투여 스케줄이 바람직하고, 2 ~ 3 주간 투여와 1 주간 휴약을 반복하는 투여 스케줄이 보다 바람직하고, 2 주간 투여와 1 주간 휴약을 반복하는 투여 스케줄이 특히 바람직하다.
- [0147] 니볼루맵 또는 아테졸리주맵의 경우에는, 3 주간 간격으로 투여하는 투여 스케줄이 바람직하다.
- [0148] 본 발명의 항종양제의 1 일의 투여 횟수는, 암종이나 병기 등에 따라 적절히 선택할 수 있다.
- [0149] FTD·TPI 배합제의 경우에는 1 일 2 회, 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용되는 염, 테가푸르·기메라실·오테라실칼륨 배합제 및 카페시타빈의 경우에는 1 일 2 회, 니볼루맵 또는 아테졸리주맵의 경우에는 1 일 1 회가 바람직하다.
- [0150] 본 발명의 DNA 기능 장애제 및 면역 조절제의 투여 순서는, 암종이나 병기 등에 따라 적절히 선택할 수 있지만, 어느 쪽을 먼저 투여해도 되고, 동시에 투여해도 상관없다.
- [0151] 본 발명의 항종양제의 대상이 되는 암으로는, 구체적으로는, 두경부암, 소화기암 (식도암, 위암, 십이지장암, 간장암, 담도암 (담낭·담관암 등), 췌장암, 소장암, 대장암 (결장 직장암, 결장암, 직장암 등) 등), 폐암 (비소세포 폐암, 소세포 폐암), 유방암, 난소암, 자궁암 (자궁경암, 자궁체암 등), 신암, 방광암, 전립선암, 피부암 등을 들 수 있다. 또한, 여기서 암에는, 원발소뿐만 아니라, 다른 장기 (간장 등) 로 전이된 암도 포함한다. 이 중, 항종양 효과와 부작용의 관점에서, 두경부암, 소화기암, 폐암, 유방암, 신암, 피부암이 바람직하고, 소화기암, 폐암 또는 유방암이 보다 바람직하고, 대장암, 위암 또는 폐암이 보다 바람직하고, 대장암이 특히 바람직하다. 또, 본 발명의 항종양제는, 종양을 외과적으로 적출한 후에 재발 방지를 위해서 실시되는 술후 보조 화학 요법에 사용하는 것이어도 되고, 종양을 외과적으로 적출하기 위해 사전 실시되는 술전 보조 화학 요법이어도 된다.
- [0152] 각 유효 성분에서 투여 방법이나 투여 스케줄이 상이하고, DNA 기능 장애제와 면역 조절제의 모든 유효 성분을 하나의 제형으로 모아서 제제화할 수 없는 경우, 본 발명의 항종양제는 각 유효 성분을 복수의 제형으로 나누어 제제화하는 것이 바람직하다. 즉, FTD·TPI 배합제, 테가푸르·기메라실·오테라실칼륨 배합제의 경우에는 배합제로서, 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용되는 염, 카페시타빈, 항 PD-1 항체, 항 PD-L1 항체 또는 항 CTLA-4 항체는 단계로서 제제화하는 것이 바람직하다.
- [0153] 또, 본 발명의 투여량에 의해 각 유효 성분이 투여되는 한, 각 제제를 병용 투여에 적합한 1 개의 패키지로 모아서 제조 판매해도 되고, 또 각 제제를 별개의 패키지로 나누어 제조 판매해도 된다.
- [0154] 본 발명의 항종양제의 투여 형태로는 특별히 제한은 없고, 치료 목적에 따라 적절히 선택할 수 있고, 구체적으로는 경구제 (정제, 피복 정제, 산제, 과립제, 캡슐제, 액제 등), 주사제, 좌제, 첩부제, 연고제 등을 예시할

수 있다. FTD·TPI 배합제, 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용되는 염, 테가푸르·기메라실·오테라실칼륨 배합제, 카페시타빈의 경우에는 경구제가 바람직하다. 항 PD-1 항체, 항 PD-L1 항체 또는 항 CTLA-4 항체의 경우에는, 상기의 투여 형태를 들 수 있고, 주사제가 바람직하다.

- [0155] 본 발명에 있어서의 항종양제는, DNA 기능 장애제에 대해서도 면역 조절제에 대해서도 그 투여 형태에 따라, 약학적으로 허용되는 담체를 사용하여, 통상 공지된 방법에 의해 조제할 수 있다. 이러한 담체로는, 통상적인 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.
- [0156] 본 발명은 또, 암환자에 대한 면역 조절제의 항종양 효과를 증강시키기 위한 DNA 기능 장애제를 함유하는 항종양 효과 증강제에 관한 것이다. 당해 항종양 효과 증강제는, 상기 항종양제의 제제 형태를 갖는다.
- [0157] 본 발명은 또, 암환자에 대한 DNA 기능 장애제의 항종양 효과를 증강시키기 위한 면역 조절제를 함유하는 항종양 효과 증강제에 관한 것이다. 당해 항종양 효과 증강제는, 상기 항종양제의 제제 형태를 갖는다.
- [0158] 본 발명은 또, 면역 조절제가 투여된 암환자를 치료하기 위한 DNA 기능 장애제를 함유하는 항종양제에 관한 것이다. 당해 항종양제는, 상기의 제제 형태를 갖는다.
- [0159] 본 발명은 또, DNA 기능 장애제가 투여된 암환자를 치료하기 위한 면역 조절제를 함유하는 항종양제에 관한 것이다. 당해 항종양제는, 상기의 제제 형태를 갖는다.
- [0160] 「치료」에는, 종양을 외과적으로 적출한 후에 재발 방지를 위해서 실시되는 술후 보조 화학 요법, 종양을 외과적으로 적출하기 위해 사전 실시되는 술전 보조 화학 요법이 포함된다.
- [0161] 본 발명은 또, 암환자에 대한 면역 조절제와 병용하는 것을 특징으로 하는, DNA 기능 장애제를 함유하는 항종양제에 관한 것이다. 당해 항종양제는, 상기의 제제 형태를 갖는다.
- [0162] 본 발명은 또, 암환자에 대한 DNA 기능 장애제와 병용하는 것을 특징으로 하는, 면역 조절제를 함유하는 항종양제에 관한 것이다. 당해 항종양제는, 상기의 제제 형태를 갖는다.
- [0163] 본 발명은 또, DNA 기능 장애제를 함유하는 항종양제와, 암환자에 대해 DNA 기능 장애제와 면역 조절제가 병용 투여되는 것을 기재한 사용 설명서를 포함하는 키트 제제에 관한 것이다. 여기서 「사용 설명서」란, 상기 투여량이 기재된 것이면 되고, 법적 구속력의 유무를 묻지 않지만, 상기 투여량이 추천되어 있는 것이 바람직하다. 구체적으로는, 첨부 문서, 팜플렛 등이 예시된다. 또, 사용 설명서를 포함하는 키트 제제란, 키트 제제의 패키지에 사용 설명서가 인쇄·첨부되어 있는 것이어도 되고, 키트 제제의 패키지에 항종양제와 함께 사용 설명서가 동봉되어 있는 것이어도 된다.
- [0164] 실시예
- [0165] 다음으로 실시예 및 참고예를 들어 본 발명을 더욱 상세하게 설명하지만, 본 발명은 이들 실시예에 의해 전혀 한정되는 것은 아니며, 많은 변형이 본 발명의 기술적 사상 내에서 당분야에 있어서 통상적인 지식을 갖는 인간에 의해 가능하다.
- [0166] 참고예 1
- [0167] 인간 대장암주 (KM20C) 의 배양 세포 (1×10^7 세포/마우스) 를 5 ~ 6 주령의 BALB/cA Jcl-nu 마우스의 복강 내에 이식하였다. 각 군의 평균 체중이 균등해지도록 마우스를 할당하고, 군 나누기 (n = 10) 를 실시한 날을 제 0 일로 하였다.
- [0168] FTD·TPI 배합제 (FTD 와 TPI 의 몰비 1 : 0.5 의 혼합물, 이하 동일) 는, FTD 로서, 75, 100, 150, 300 및 450 mg/kg/일이 되도록 조제하였다. 약제의 투여는 제 3 일로부터 개시하고, FTD·TPI 배합제는 5 일간 연일 경구 투여·2 일간 휴약을 6 주간 실시하였다.
- [0169] 항종양 효과의 지표로서, 각 군의 마우스의 생존수를 확인하고, 각 군의 생존 기간, 연명률을 비교하였다. 연명률 (ILS ; Increased Life Span) 은 이하와 같이 계산하였다.

수학식 1

$$I L S (\%) = [\{ (\text{투여군의 평균 생존 기간}) / (\text{무처치군의 평균 생존 기간}) \} - 1] \times 100$$

결과를 표 1 에 나타낸다.

표 1

군	용량 (F T D 환산 · m g / k g / 일)	평균 생존 기간(일) 평균 ± S D	I L S (%)
무처리	—	40.0±4.3	—
FTD · TPI 배합제	75	50.0±9.1	25.0
FTD · TPI 배합제	100	75.8±42.6	89.5
FTD · TPI 배합제	150	125.7±64.8	214.3
FTD · TPI 배합제	300	75.6±17.5	89.0
FTD · TPI 배합제	450	54.1±18.3	35.3

표 1 에 기재된 바와 같이, FTD · TPI 배합제는, FTD 량으로 75 ~ 450 mg/kg/일의 모든 군에서 생존 기간의 연장 효과가 관찰되고, 그 중 150 mg/kg/일의 군에서 가장 생존 기간이 길었으므로, 마우스에 있어서의 FTD · TPI 배합제의 추천 투여량 (RD ; ecommended Dose) 은, FTD 로서 150 mg/kg/일이다. 요컨대, FTD · TPI 배합제는, 적어도 RD 의 50 % ~ 300 % 의 투여량에 있어서 생존 기간의 연장 효과를 발휘하는 것이 나타났다.

한편, 인간에 있어서의 FTD · TPI 배합제의 단독으로 투여하는 경우의 RD 는, FTD 로서 70 mg/m²/일 인 것이 알려져 있다. 따라서, FTD · TPI 배합제의 FTD 로서의 투여량은, 마우스에 있어서의 150 mg/kg/일과, 인간에 있어서의 70 mg/m²/일이 상당한다.

참고예 2

마우스 대장암주 (CMT-93) 를 생후 5 ~ 6 주령의 C57BL/6 마우스의 우측 흉부에 이식하였다. 종양 이식 후에 종양의 장경 (mm) 및 단경 (mm) 을 측정하고, 종양 체적 (TV ; tumor volume) 을 산출 후, 각 군의 평균 TV 가 균등해지도록 각 군에 마우스를 할당하고, 군 나누기 (n = 6) 를 실시한 날을 제 0 일로 하였다.

항-마우스 PD-1 항체 (clone RMP1-14, BioXCell 사, 이하 동일) 는, 마우스에 있어서 항종양 효과가 보고되어 있는 용량인 0.1 mg/바디/일이 되도록 조제하였다 (Clin Cancer Res. 2013 Oct 15 ; 19(20) : 5626 - 35.). 항-마우스 PD-1 항체는 제 1 일, 제 5 일 및 제 9 일에 복강 내 투여하였다.

항종양 효과의 지표로서, 각 군에서 제 0, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25, 28 일에 있어서의 TV 를 산출하고, 하기 식에 의해 제 0 일에 대한 상대 종양 체적 (RTV ; relative tumor volume) 을 구하고, 무처치군 (control) 의 RTV 와 비교하였다.

수학식 2

$$T V (\text{mm}^3) = (\text{장경} \times \text{단경}^2) / 2$$

$$R T V = (\text{제 28 일에 있어서의 TV}) / (\text{제 0 일에 있어서의 TV})$$

상기 RTV 를 각 측정일에 대해 플롯하고, 무처치군 및 항-마우스 PD-1 항체 단독 투여군의 RTV 의 경일적 (經日

的) 추이를 비교한 결과를 도 1 에 나타낸다.

[0181] 또, 제 28 일에 있어서의 RTV 값에 기초하는 종양 증식 억제 비율 (TGI ; Tumor growth inhibition rate) 은, 하기 식에 의해 산출하였다.

수학식 3

[0182]
$$TGI (\%) = [1 - (\text{처치군의 평균 RTV 값}) / (\text{무처치군의 평균 RTV 값})] \times 100$$

[0183] 단제에서의 효과의 평가 관정은, 단독 투여군의 평균 RTV 값이 무처치군 (control) 군의 평균 RTV 값보다 통계학적으로 유의 (Closed testing procedure ; Intersection-Union Test $p < 0.01$) 하게 작은 경우에 증강 효과 있으므로 하여 관정하였다.

[0184] 결과를 표 2 에 나타냈다.

표 2

약제	복용량	처리	TV ^{a)} (mm ³ , 평균 ± SD)	RTV ^{b)} (평균 ± SD)	TGI ^{c)} (%)
대조군	-	제 1~14일, p.o.	574.76 ± 102.51	7.85 ± 1.68	-
항-마우스 PD-1 항체	0.1 mg/바디/일	제 1, 5, 9일, i.p.	78.16 ± 12.55	1.07 ± 0.21 **	86.4

** : 대조군과 비교한 Aspin-Welch's t-테스트에 의해 p < 0.01.

a) : 제28일에 있어서의 종양 체적 (TV) 은 하기 식에 의해 산출되었다: $TV = (길이) \times (너비) \times (너비) / 2$

b) : 제28일에 있어서의 상대 종양 체적 (RTV) 은 제0일에서의 TV에 대한 제28일에서의 TV의 비로서 하기 식에 의해 산출되었다:
 $RTV = (제28일에 있어서의 TV) / (제0일에 있어서의 TV)$

c) : 제28일에 있어서의 RTV에 기초하는 종양 증식 억제 비율 (TGI)은 하기 식에 의해 산출되었다:

$$TGI (\%) = [(대조군의 평균 RTV) - (처리된 군의 평균 RTV)] / (대조군의 평균 RTV) \times 100$$

SD: 표준편차

대조군은 FTD·TPI 에 대한 비히클이 주어졌다.

[0185]

[0186]

한편, 약제 투여에 의한 전신 독성을 나타내는 지표로서, 체중 변화율 (BWC ; Body Weight Change) 을 사용하였다. BWC 는, 이하의 식에 따라 산출하고, 평균 BWC 값은 도 2 및 표 3 에 나타났다.

수학식 4

$$BWC (\%) = ([(제28일에 있어서의 마우스 체중) - (제0일에 있어서의 마우스 체중)] / (제0일에 있어서의 마우스 체중)) \times 100$$

[0187]

표 3

약제	복용량	처리	동물의 No.	사망 No.	BWC ^{a)}
					(%, 평균±SD)
대조군	-	제 1~14일, p.o.	6	0	16.87 ± 3.73
항-마우스 PD-1 항체	0.1 mg/바디/일	제 1, 5, 9일, i.p.	6	0	11.88 ± 2.07

** : 대조군과 비교한 Aspin-Welch's t-테스트에 의해 p<0.01.

a) : 제28일에 있어서의 체중변화 (BWC, %) ; 평균±SD) 는 하기 식에 의해 산출되었다 :

$$BWC (\%) = [(\text{제28일에 있어서의 BW}) - (\text{제0일에 있어서의 BW})] / (\text{제0일에 있어서의 BW}) \times 100$$

SD : 표준편차

대조군은 FTD·TPI 에 대한 비히클이 주어졌다.

[0188]

[0189]

도 1, 도 2, 표 2 및 표 3 과 같이, 항-마우스 PD-1 항체가 0.1 mg/바디/일 일 때, 통계상 유의한 항종양 효과를 나타냈다. 또, 항-마우스 PD-1 항체 단독 투여군에 있어서, -20 % 초과하는 심한 체중 감소는 보이지 않고, 허용할 수 있는 부작용이었다.

[0190]

실시에 1 FTD·TPI 배합제와 항-마우스 PD-1 항체의 병용

[0191]

마우스 대장암주 (CMT-93) 를 생후 5 ~ 6 주령의 C57BL/6 마우스의 우측 흉부에 이식하였다. 종양 이식 후에 종양의 장경 (mm) 및 단경 (mm) 을 측정하고, 종양 체적 (TV) 을 산출 후, 각 군의 평균 TV 가 균등해지도록 각 군에 마우스를 할당하고, 군 나누기 (n = 6) 를 실시한 날을 제 0 일로 하였다.

[0192]

FTD·TPI 배합제는, FTD 의 투여량으로서 150 mg/kg/일이 되도록 조제하였다. 항-마우스 PD-1 항체는 0.1 mg/바디(body)/일이 되도록 조제하였다. FTD·TPI 배합제는 제 1 - 14 일에 연일 경구 투여하고, 항-마우스

PD-1 항체는 제 1 일, 제 5 일 및 제 9 일에 복강 내 투여하였다.

- [0193] 항종양 효과의 지표로서, 각 군에서 제 0, 4, 7, 11, 15, 18, 22, 26, 28 일에 있어서의 TV 를 산출하고, 상기 식에 의해 제 0 일에 대한 상대 종양 체적 (RTV) 을 구하고, 무처치군 (control) 의 RTV 와 비교하였다.
- [0194] 상기 RTV 를 각 측정일에 대해 플롯하고, 무처치군, FTD·TPI 배합제 투여군, 항-마우스 PD-1 항체 단독 투여군 및 FTD·TPI 배합제와 항-마우스 PD-1 항체의 병용 투여군의 경일적 추이를 비교한 결과를 도 3 에 나타낸다.
- [0195] 또, 제 28 일에 있어서의 RTV 값에 기초하는 종양 증식 억제 비율 (TGI) 을 산출하였다.
- [0196] 병용 투여군의 평균 RTV 값이, 개개의 단독 투여군의 평균 RTV 값보다 통계학적으로 유의 (Closed testing procedure ; Intersection-Union Test $p < 0.01$) 하게 작은 경우에 증강 효과 있음으로 하여 판정하였다.
- [0197] 결과를 표 4 에 나타냈다.

표 4

약제	복용량	처리	동물의 수 No.	시망 No.	TV ^{a)} (mm ³ , 평균±SD)	RTV ^{b)} (평균±SD)	TGI ^{c)} (%)
대조군	-	제1~14일, p.o.	6	0	598.94 ± 84.67	5.05 ± 0.49	-
항-마우스 PD-1항체	0.1 mg/바디/일	제1, 5, 9일, ip.	6	0	77.85 ± 12.73	0.68 ± 0.11	**
FTD·TPI	150 mg/kg/일	제1~14일, p.o.	6	0	283.48 ± 72.79	2.45 ± 0.60	**
항-마우스 PD-1항체 +FTD·TPI	0.1 mg/바디/일 +150 mg/kg/일	제1, 5, 9일, ip. +제 1~14일, p.o.	6	0	9.87 ± 2.98	0.09 ± 0.03	***\$\$

** : 대조군과 비교한 Aspin-Weich's t-테스트에 의해 $p < 0.01$.

: 항-마우스 PD-1군과 비교한 Aspin-Weich's t-테스트에 의해 $p < 0.01$.

\$\$: FTD·TPI 군과 비교한 Aspin-Weich's t-테스트에 의해 $p < 0.01$.

a) : 제28일에 있어서의 종양 체적 (TV) 은 하기 식에 의해 산출되었다: $TV = (\text{길이}) \times (\text{너비}) \times (\text{너비}) / 2$
 b) : 제28일에 있어서의 상대 종양 체적 (RTV) 은 제0일에서의 TV에 대한 제28일에서의 TV의 비로서 하기 식에 의해 산출되었다:

$$RTV = (\text{제28일에 있어서의 TV}) / (\text{제0일에 있어서의 TV})$$

c) : 제28일에 있어서의 RTV에 기초하는 종양 증식 억제 비율 (TGI) 은 하기 식에 의해 산출되었다:

$$TGI (\%) = [(\text{대조군의 평균 RTV}) - (\text{처리된 군의 평균 RTV})] / (\text{대조군의 평균 RTV}) \times 100$$

SD : 표준편차

대조군은 FTD·TPI 에 대한 비히클이 주어졌다.

[0198]

[0199] 한편, 약제 투여에 의한 전신 독성을 나타내는 지표로서, 체중 변화율 (BWC) 을 산출하고, 평균 BWC 값을 표 5 에, 그 경일 변화를 도 4 에 나타냈다.

표 5

약제	복용량	처리	동물의 No.	사망 No.	BWC ^{a)} (%, 평균±SD)
대조군	-	제 1~14일, p.o.	6	0	10.79 ± 2.73
항-마우스 PD-1항체	0.1 mg/바디/일	제 1, 5, 9일, ip.	6	0	11.46 ± 3.12
FTD·TPI	150 mg/kg/일	제 1~14일, p.o.	6	0	12.70 ± 4.84
항-마우스 PD-1항체 +FTD·TPI	0.1 mg/바디/일 +150 mg/kg/일	제 1, 5, 9일, ip. +제 1~14일, p.o.	6	0	10.48 ± 4.64

** : 대조군과 비교한 Aspin-Welch's t-테스트에 의해 p<0.01.

a) : 제28일에 있어서의 체중변화 (BWC, %) ; 평균±SD) 는 하기 식에 의해 산출되었다 :

$$BWC (\%) = \frac{[(\text{제28일에 있어서의 BW}) - (\text{제0일에 있어서의 BW})]}{(\text{제0일에 있어서의 BW})} \times 100$$

SD : 표준편차

대조군은 FTD·TPI 에 대한 비히클이 주어졌다.

[0200]

[0201] 도 3, 도 4, 표 4 및 표 5 와 같이, FTD·TPI 배합제와 항-마우스 PD-1 항체의 병용에 의해, 통계상 유의한 현저하게 증강된 항종양 효과를 확인하였다.

[0202] 또, 양 약제의 병용 효과가 상가적이라고 가정했을 경우에 예측되는 병용시의 TGI 는 93.4 % 인 데에 대해, 실제로는 98.2 % 로 보다 우수한 항종양 효과가 확인되었으므로, FTD·TPI 배합제와 항-마우스 PD-1 항체의 병용 효과는 상승적이라는 것이 나타났다.

[0203] 또, FTD·TPI 배합제와 항-마우스 PD-1 항체 병용 투여군에 있어서, -20 % 초과하는 심한 체중 감소는 보이지 않고, 허용할 수 있는 부작용이었다.

[0204] 실시예 2 FTD·TPI 배합제와 항-마우스 PD-1 항체의 병용

[0205] 실시예 1 에 준하여, 마우스 대장암주 (CMT-93) 를 이식한 마우스에 대해, FTD·TPI 배합제를 75, 100, 150 mg/kg/일 (FTD 로서), 항-마우스 PD-1 항체를 0.1 mg/바디/일 투여하고, 항종양 효과와 체중 감소를 측정하였다. 결과를 도 5 ~ 13, 표 6 및 표 7 에 나타낸다.

표 6

약제	복용량	처리	동물의 No.	사망 No.	TV ^{a)} (mm ³ , 평균±SD)	RTV ^{b)} (평균±SD)	TGI ^{c)} (%)
대조군	-	제 1~14일, p.o.	5	0	705.23 ± 63.01	6.35 ± 0.61	-
항-마우스 PD-1 항체	0.1 mg/바디/일	제 1, 5, 9일, ip.	5	0	129.19 ± 51.89	1.16 ± 0.38	81.7
FTD·TPI	75 mg/kg/일	제 1~14일, p.o.	5	0	469.25 ± 92.63	4.23 ± 0.61	33.4
FTD·TPI	100 mg/kg/일	제 1~14일, p.o.	5	0	374.77 ± 43.77	3.42 ± 0.24	46.1
FTD·TPI	150 mg/kg/일	제 1~14일, p.o.	5	0	282.79 ± 53.79	2.57 ± 0.35	59.5
항-마우스 PD-1 항체 + FTD·TPI	0.1 mg/바디/일 + 75 mg/kg/일	제 1, 5, 9일, ip. +제 1~14일, p.o.	5	0	56.04 ± 12.67	0.52 ± 0.14	91.8
항-마우스 PD-1 항체 + FTD·TPI	0.1 mg/바디/일 + 100 mg/kg/일	제 1, 5, 9일, ip. +제 1~14일, p.o.	5	0	29.18 ± 10.77	0.27 ± 0.09	95.7
항-마우스 PD-1 항체 + FTD·TPI	0.1 mg/바디/일 + 150 mg/kg/일	제 1, 5, 9일, ip. +제 1~14일, p.o.	5	0	11.08 ± 2.39	0.10 ± 0.02	98.4

** : 대조군과 비교한 Aspin-Weich's t-테스트에 의해 p<0.01.

: 항-마우스 PD-1 mAb 군과 비교한 Aspin-Weich's t-테스트에 의해 p<0.01.

\$. \$\$: FTD·TPI 군과 비교한 Aspin-Weich's t-테스트에 의해 p<0.05, p<0.01.

a) : 제28일에 있어서의 종양 체적 (TV) 은 하기식에 의해 산출되었다 : TV=(길이)X(너비)X(너비)/2

b) : 제28일에 있어서의 상대 종양 체적 (RTV) 은 제0일에서의 TV에 대한 제28일에서의 TV의 비로서 하기식에 의해 산출되었다 :

$$RTV = (\text{제28일에서의 TV}) / (\text{제0일에서의 TV})$$

c) : 제28일에 있어서의 RTV에 기초하는 종양 증식 억제 비율 (TGI) 은 하기식에 의해 산출되었다 :

$$TGI (\%) = \{ (\text{대조군의 평균 RTV}) - (\text{처리된 군의 평균 RTV}) \} / (\text{대조군의 평균 RTV}) \times 100$$

SD: 표준편차

대조군은 FTD·TPI에 대한 비히클이 주어졌다.

[0206]

표 7

약제	복용량	처리	동물의 No.	사망 No.	BWC ^{a)} (%, 평균±SD)
대조군	-	제1~14일, p.o.	5	0	13.89 ± 2.25
항-마우스 PD-1 항체	0.1 mg/바디/일	제1, 5, 9일, ip.	5	0	15.23 ± 3.16
FTD·TPI	75 mg/kg/일	제1~14일, p.o.	5	0	13.51 ± 2.52
FTD·TPI	100 mg/kg/일	제1~14일, p.o.	5	0	13.40 ± 1.94
FTD·TPI	150 mg/kg/일	제1~14일, p.o.	5	0	11.51 ± 1.55
항-마우스 PD-1 항체 + FTD·TPI	0.1 mg/바디/일 + 75 mg/kg/일	제1, 5, 9일, ip. +제1~14일, p.o.	5	0	12.00 ± 1.83
항-마우스 PD-1 항체 + FTD·TPI	0.1 mg/바디/일 + 100 mg/kg/일	제1, 5, 9일, ip. +제1~14일, p.o.	5	0	10.71 ± 1.73
항-마우스 PD-1 항체 + FTD·TPI	0.1 mg/바디/일 + 150 mg/kg/일	제1, 5, 9일, ip. +제1~14일, p.o.	5	0	10.40 ± 2.34

** : 대조군과 비교한 Aspin-Weich's t-테스트에 의해 p<0.01.

a) : 제28일에 있어서의 체중변화 (BWC, %; 평균±SD) 는 하기 식에 의해 산출되었다 :

$$BWC (\%) = [(\text{제28일에 있어서의 BW}) - (\text{제0일에 있어서의 BW})] / (\text{제0일에 있어서의 BW}) \times 100$$

SD: 표준편차

대조군은 FTD·TPI 에 대한 비히클이 주어졌다.

[0207]

[0208]

도 5 ~ 13, 표 6 및 표 7 과 같이, 모든 FTD·TPI 배합제와 항-마우스 PD-1 항체의 병용군에 있어서 통계상 유의한 현저하게 증강된 항종양 효과를 확인하였다.

[0209]

또, 양 약제의 병용 효과가 상가적이라고 가정했을 경우에 예측되는 병용 투여시의 TGI 는, FTD 로서 75, 100, 150 mg/kg/일의 군에서 각각 87.8 %, 90.1 %, 92.6 % 인 데에 대해, 실제로는 91.8 %, 95.7 %, 98.4 % 로 보다 우수한 항종양 효과가 확인되었으므로, FTD·TPI 배합제와 항-마우스 PD-1 항체의 병용 효과는 상승적이라는 것이 나타났다.

[0210]

또, 모든 병용 투여군에 있어서, -20 % 초과하는 심한 체중 감소는 보이지 않고, 허용할 수 있는 부작용이었다.

- [0211] 또, FTD 량을 반량으로 해도, PD-1 항체의 항종양 효과를 유의하게 증강시킬 수 있었던 것은 예상 밖의 결과였다.
- [0212] 또, FTD 가 150 mg/kg/일 인 병용군에 있어서는, 5 마리 중 4 마리에서 종양의 소실을 확인할 수 있었다. 이것은 병용시의 항종양 효과가 매우 높은 것을 증명하는 것이다.
- [0213] 실시예 3 FTD·TPI 배합제와 항-마우스 PD-L1 항체의 병용
- [0214] 실시예 1 에 준하여, 마우스 대장암주 (CMT-93) 를 이식한 마우스에 대해, FTD·TPI 배합제를 150 mg/kg/일 (FTD 로서), 항-마우스 PD-L1 항체 (클론 10F. 9G2, BioXCell 사, 이하 동일) 를 0.1, 0.2 mg/바디/일 투여하고, 항종양 효과와 체중 감소를 측정하였다. 결과를 도 14 ~ 15, 표 8 및 표 9 에 나타낸다.

표 8

약제	복용량	처리	동물의 사망 No.	TV ^{a)} (mm ³ , 평균±SD)	RTV ^{b)} (평균±SD)	TGI ^{c)} (%)
대조군	-	제1~14일, p.o.	6	759.19 ± 134.59	7.58 ± 1.51	-
항-마우스 PD-L1항체	0.1mg/바디/일	제1, 5, 9일, ip.	6	409.24 ± 113.84	4.05 ± 0.95	** 46.6
항-마우스 PD-L1항체	0.2mg/바디/일	제1, 5, 9일, ip.	6	322.73 ± 83.63	3.24 ± 0.98	** 57.3
FTD·TPI 150 mg/kg/일	150 mg/kg/일	제1~14일, p.o.	6	357.40 ± 66.72	3.59 ± 0.84	** 52.6
항-마우스 PD-L1항체 + FTD·TPI	0.1 mg/바디/일 +150 mg/kg/일	제1, 5, 9일, ip. +제1~14일, p.o.	6	54.37 ± 36.25	0.53 ± 0.32	***### 93.0
항-마우스 PD-L1항체 + FTD·TPI	0.2 mg/바디/일 +150 mg/kg/일	제1, 5, 9일, ip. +제1~14일, p.o.	6	51.90 ± 49.81	0.49 ± 0.46	***### 93.5

** : 대조군과 비교한 Aspin-Welch's t-테스트에 의해 p<0.01.

: 항 마우스 PD-1 mAb 군과 비교한 Aspin-Welch's t-테스트에 의해 p<0.01.

: FTD·TPI 군과 비교한 Aspin-Welch's t-테스트에 의해 p<0.01.

a) : 제28일에 있어서의 종양 체적 (TV) 은 하기 식에 의해 산출되었다: TV=(길이)X(너비)X(너비)/2

b) : 제28일에 있어서의 상대 종양 체적(RTV)은 제0일에서의 TV에 대한 제28일에서의 TV의 비로서 하기 식에 의해 산출되었다:

$$RTV = (\text{제28일에서의 TV}) / (\text{제0일에서의 TV})$$

c) : 제28일에 있어서의 RTV에 기초하는 종양 증식 억제 비율 (TGI)은 하기식에 의해 산출되었다:

$$TGI (\%) = [(\text{대조군의 평균 RTV}) - (\text{처리된 군의 평균 RTV})] / (\text{대조군의 평균 RTV}) \times 100$$

SD: 표준편차

대조군은 FTD·TPI에 대한 비히클이 주어졌다.

표 9

약제	복용량	처리	동물의 No.	사망 No.	BWC ^{a)} (%, 평균±SD)
대조군	-	제1~14일, p.o.	6	0	15.85 ± 5.72
항-마우스 PD-L1 항체	0.1mg/바디/일	제1, 5, 9일, ip.	6	0	16.31 ± 2.47
항-마우스 PD-L1 항체	0.2mg/바디/일	제1, 5, 9일, ip.	6	0	12.16 ± 3.94
FTD·TPI 150 mg/kg/일	150 mg/kg/일	제1~14일, p.o.	6	0	8.56 ± 1.88
항-마우스 PD-L1 항체 + FTD·TPI	0.1 mg/바디/일 +150 mg/kg/일	제1, 5, 9일, ip. +제1~14일, p.o.	6	0	5.52 ± 6.42
항-마우스 PD-L1 항체 + FTD·TPI	0.2 mg/바디/일 +150 mg/kg/일	제1, 5, 9일, ip. +제1~14일, p.o.	6	0	7.82 ± 1.55

** : 대조군과 비교한 Aspin-Welch's t-테스트에 의해 p<0.01.

a) : 제28일에 있어서의 체중변화 (BWC, %; 평균±SD) 는 하기 식에 의해 산출되었다 :

$$BWC (\%) = [(제28일에 있어서의 BW) - (제0일에 있어서의 BW)] / (제0일에 있어서의 BW) \times 100$$

SD: 표준편차

대조군은 FTD·TPI 에 대한 비히클이 주어졌다.

[0216]

[0217]

도 14 ~ 15, 표 8 및 표 9 와 같이, 모든 FTD·TPI 배합제와 항-마우스 PD-L1 항체의 병용군에 있어서 통계상 유의한 현저하게 증강된 항종양 효과를 확인하였다.

[0218]

또, 양 약제의 병용 효과가 상가적이라고 가정했을 경우에 예측되는 병용 투여시의 TGI 는, 항-마우스 PD-L1 항체가 0.1, 0.2 mg/바디/일의 군에서 각각 74.7 %, 79.8 % 인 데에 대해, 실제로는 93.0 %, 93.5 % 로 보다 우수한 항종양 효과가 확인되었으므로, FTD·TPI 배합제와 항-마우스 PD-L1 항체의 병용 효과는 상승적이라는 것이 나타났다.

[0219]

또, 모든 병용 투여군에 있어서, -20 % 초과하는 심한 체중 감소는 보이지 않고, 허용할 수 있는 부작용이었다.

- [0220] 실시예 4 S-1 + 화합물 1 과 항-마우스 PD-1 항체의 병용
- [0221] 마우스 대장암주 (CMT-93) 를 생후 5 ~ 6 주령의 C57BL/6NJc1 마우스의 우측 흉부에 이식하였다. 종양 이식 후에 종양의 장경 (mm) 및 단경 (mm) 을 측정하고, 종양 체적 (TV) 을 산출 후, 각 군의 평균 TV 가 균등해 지도록 각 군에 마우스를 할당하고, 군 나누기 (n = 8) 를 실시한 날을 제 0 일로 하였다.
- [0222] 0.5 % 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 수용액에 테가푸르 · 기메라실 · 오테라실칼륨 배합제 (「S-1」, 테가푸르 : 기메라실 : 오테라실 = 1 : 0.4 : 1 (몰비), 이하 동일) 및 화합물 1 ((R)-N-(1-(3-(시클로펜틸옥시)페닐)에틸)-3-((2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)메톡시)프로판-1-술폰아미드) 를 현탁하였다. S-1 투여량은 6.9 mg/kg/일 (테가푸르량) 로 설정하고 (Anticancer Res.32 : 2807 - 2812 (2012)), 화합물 1 은, 마우스에 있어서 투여 가능한 최고 용량이라고 추측되는 2400 mg/kg/일로 하였다. 항-마우스 PD-1 항체는 0.1 mg/바디/일이 되도록 조제하였다.
- [0223] 군 나누기의 다음날로부터 1 일 1 회 28 일간, 피검동물에 대해 S-1 및 S-1 과 화합물 1 의 혼합 투여액을 연일 경구 투여하고, 항-마우스 PD-1 항체는 제 1 일, 8, 15 및 22 일에 복강 내 투여하였다. 또, 대조군은 0.5 % 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 수용액을 1 일 1 회 28 일간 연일 경구 투여하였다.
- [0224] 항종양 효과의 지표로서, 각 군에서 TV 를 산출하고, 하기 식에 의해 제 0 일에 대한 상대 종양 체적 (RTV ; relative tumor volume) 을 구하고, 약제 투여군과 무처치군 (control) 의 RTV 의 평균값으로부터, 하기 식으로부터 처리된 (Treated)/대조군 (control) (T/C, %) 을 산출하여 항종양 효과를 평가하였다.

수학식 5

- TV (mm³) = (장경×단경²) / 2
- RTV = (제29일에 있어서의 TV) / (제0일에 있어서의 TV)
- T/C (%) = (약제 투여군의 제29일에 있어서의 평균 RTV) / (무처치군의 제29일에 있어서의 평균 RTV) × 100
- [0225]
- [0226] 상기 RTV 를 각 측정일에 대해 플롯하고, 각 투여군의 경일적 추이를 비교한 결과를 도 16 및 표 10 에 나타냈다.

표 10

약제	복용량 (mg/kg/일)	처리	TV ^{a)} (mm ³ , 평균±SD)	RTV ^{b)} (평균±SD)	T/C ^{c)} (%)
대조군(0.5 w/w% IPMC)	—	제1-28일, p.o., q.d.	396.60 ± 49.08	3.51 ± 0.54	100.0
S-1	6.9 mg/kg/일	제1-28일, p.o., q.d.	181.26 ± 63.27	1.60 ± 0.56 ***	45.6
항-마우스 PD-1 항체	0.1 mg/바디/일	제1,8,15,22일, ip.	106.03 ± 61.93	0.93 ± 0.54 ***	26.5
S-1/조합물1	6.9 mg/kg/일/2400 mg/kg/일	제1-28일, p.o., q.d./제1-28일, p.o., q.d.	171.99 ± 102.15	1.50 ± 0.86 ***	42.7
S-1/항-마우스 PD-1 항체	6.9 mg/kg/일/0.1 mg/바디/일	제1-28일, p.o., q.d./제1,8,15,22일, ip.	107.95 ± 94.43	0.93 ± 0.78 ***	26.5
S-1/조합물1 /항-마우스 PD-1 항체	6.9 mg/kg/일/2400 mg/kg/일 /0.1 mg/바디/일	제1-28일, p.o., q.d./제1-28일, p.o., q.d. /제1,8,15,22일, ip.	38.53 ± 30.71	0.34 ± 0.27 ****#\$\$	9.7

***: 대조군과 비교한 Aspin-Welch's t-테스트에 의해 p<0.001.

#: 항-마우스 PD-1 항체군과 비교한 Aspin-Welch's t-테스트에 의해 p<0.05.

\$\$: S-1/조합물1 군과 비교한 Aspin-Welch's t-테스트에 의해 p<0.01.

a) : 제29일에 있어서의 종양 체적 (TV) 은 하기식에 의해 산출되었다: TV=(길이)X(너비)X(너비)/2
 b) : 제29일에 있어서의 상대 종양 체적 (RTV)은 제0일에서의 TV에 대한 제29일에서의 TV의 비로서 하기식에 의해 산출되었다:

$$RTV = (\text{제29일에 있어서의 TV}) / (\text{제0일에 있어서의 TV})$$

c) : 제29일에 있어서의 RTV에 기초하는 처리된/대조군(T/C)은 하기식에 의해 산출되었다:

$$T/C(\%) = (\text{투여군의 평균 RTV}) / (\text{대조군의 평균 RTV}) \times 100$$

SD: 표준편차

[0227]

[0228]

약제 투여에 의한 전신 독성을 나타내는 지표로서, 체중 변화율 (BWC ; Body Weight Change) 을 사용하였다. BWC 는, 이하의 식에 따라 산출하고, 평균 BWC 값은 도 17 및 표 11 에 나타났다.

수학적 6

[0229]

$$BWC (\%) = \left(\left[(\text{제29일에 있어서의 마우스 체중}) - (\text{제0일에 있어서의 마우스 체중}) \right] / (\text{제0일에 있어서의 마우스 체중}) \right) \times 100$$

표 11

약제	복용량 (mg/kg/일)	처리	동물의 수 No.	사망 No.	BWC ^{a)} (%, 평균 ± SD)
대조군(0.5 w/v% HPMC)	—	제1-28일, p.o., q.d.	8	0	8.74 ± 12.45
S-1	6.9 mg/kg/일	제1-28일, p.o., q.d.	8	0	8.43 ± 3.71
항-마우스 PD-1 항체	0.1 mg/바디/일	제1,8,15,22일, ip.	8	0	16.34 ± 3.37
S-1/화합물1	6.9 mg/kg/일/2400 mg/kg/일	제1-28일, p.o., q.d./제1-28일, p.o., q.d.	8	0	10.28 ± 4.99
S-1/항-마우스 PD-1 항체	6.9 mg/kg/일/0.1 mg/바디/일	제1-28일, p.o., q.d./제1,8,15,22일, ip.	8	0	11.26 ± 1.77
S-1/화합물1	6.9 mg/kg/일/2400 mg/kg/일	제1-28일, p.o., q.d./제1-28일, p.o., q.d.	8	0	9.07 ± 4.27
/항-마우스 PD-1 항체	/0.1 mg/바디/일	/제1,8,15,22일, ip.			

a): 각각의 일에 있어서의 체중변화 (BWC, %; 평균±SD)는 하기 식에 의해 산출되었다:

$$BWC (\%) = \frac{[(제29일에 있어서의 BW) - (제0일에 있어서의 BW)]}{(제0일에 있어서의 BW)} \times 100$$

SD: 표준편차

[0230]

[0231]

도 17, 표 11 과 같이, 모든 약제 투여군에서 대조군과 비교하여 통계상 유의한 항종양 효과가 관찰되고, -20 % 초과하는 심한 체중 감소는 보이지 않고, 허용할 수 있는 부작용이었다.

[0232]

S-1 + 항-마우스 PD-1 항체 투여군과 항-마우스 PD-1 항체 투여군에서 동일한 T/C (%) 이므로, 분명한 증강 효과는 확인할 수 없었다.

[0233]

한편, S-1 + 화합물 1 + 항-마우스 PD-1 항체 투여군과 S-1 + 화합물 1 투여군 및 항-마우스 PD-1 항체 투여군의 비교에서는, 3 계 (劑) 병용 투여군은 어느 군에 대해서도 통계상 유의한 병용 효과가 관찰되었다.

[0234]

이상으로부터, 불화피리미딘계 대사 길항약인 S-1 은 단체에서는 항 PD-1 항체의 항종양 효과를 크게 증강시키지 않지만, S-1 에 dUTPase 저해약인 화합물 1 을 병용함으로써 항 PD-1 항체의 항종양 효과를 크게 증강시키

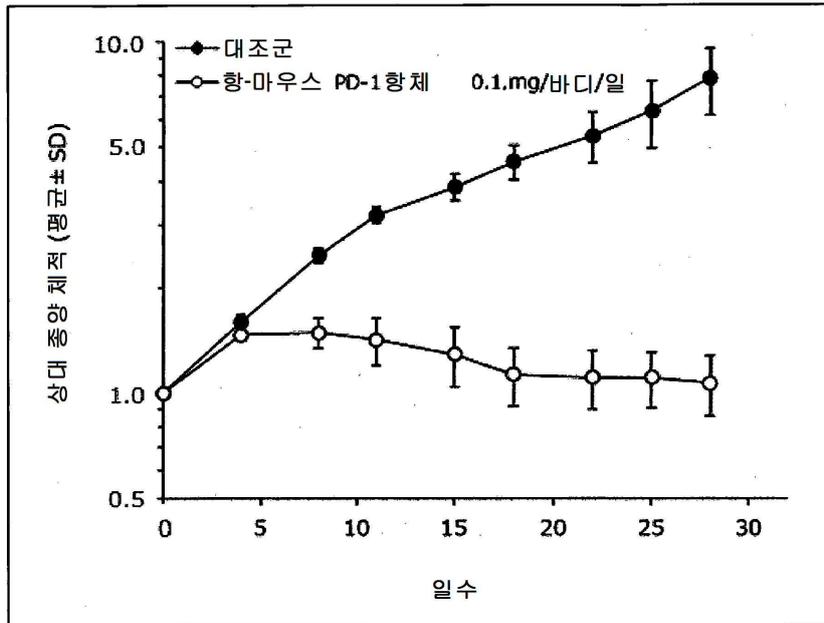
는 것을 알 수 있었다. 요컨대, 본 시험 결과는 DNA 기능 장애제가 항 PD-1 항체의 항종양 효과를 증강시킬 수 있는 것을 나타내는 것이다.

[0235]

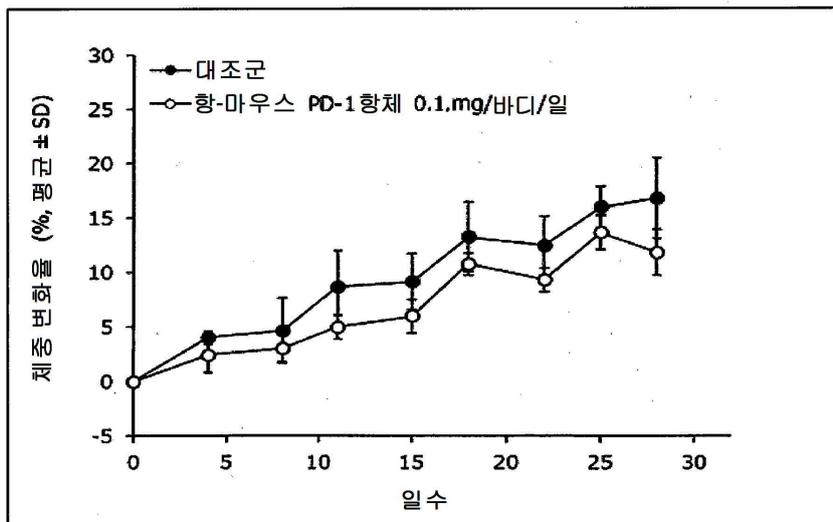
또한, 본 발명은 상기 서술한 각 실시형태 및 실시예에 한정되는 것은 아니며, 청구항에 나타난 범위에서 여러 가지 변경이 가능하고, 상이한 실시형태에 각각 개시된 기술적 수단을 적절히 조합하여 얻어지는 실시형태에 대해서도 본 발명의 기술적 범위에 포함된다. 또, 본 명세서 중에 기재된 학술 문헌 및 특허문헌 모두가, 본 명세서 중에 있어서 참고로서 인용된다.

도면

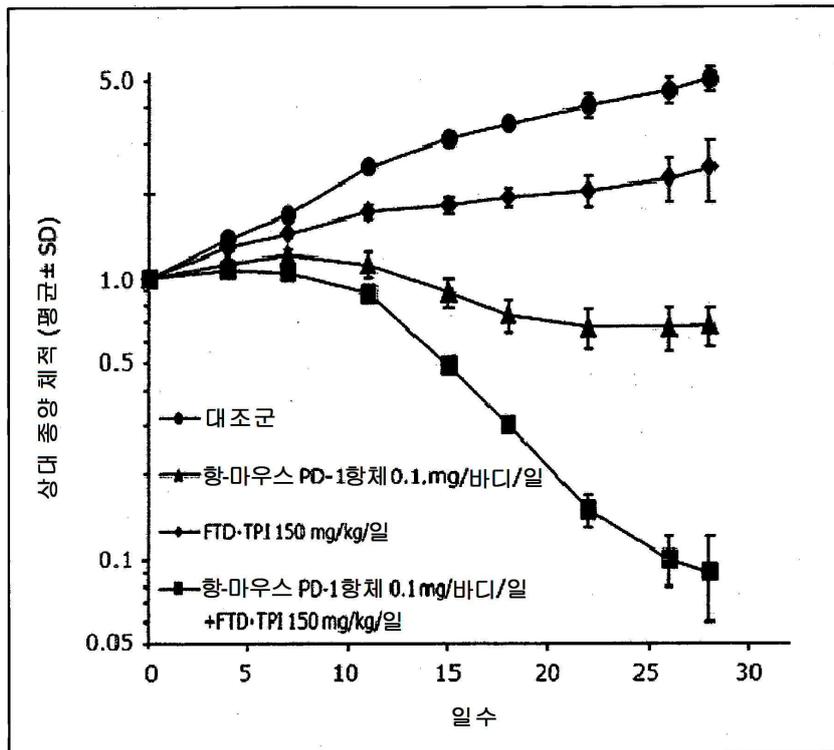
도면1



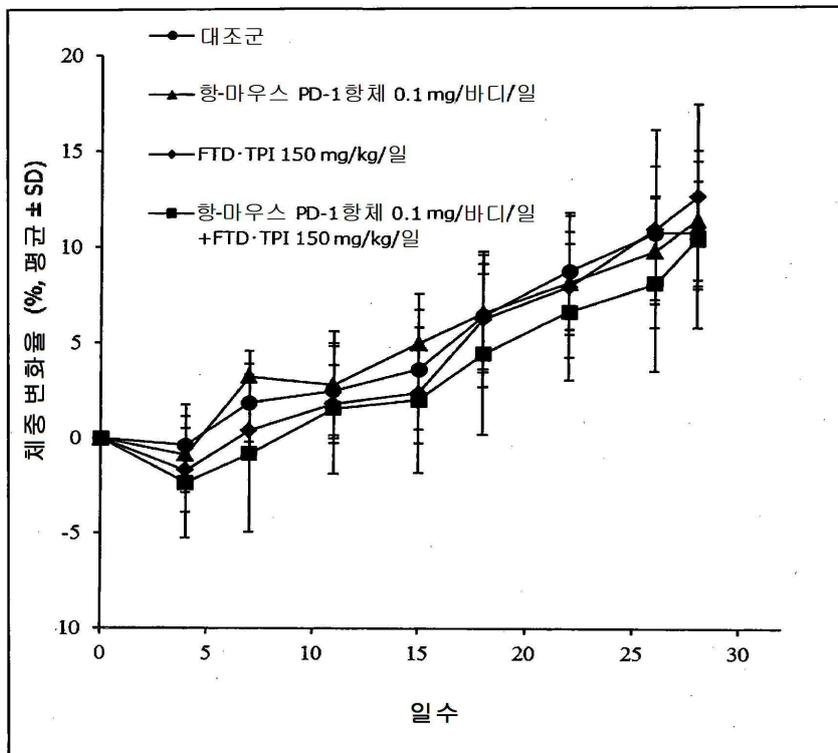
도면2



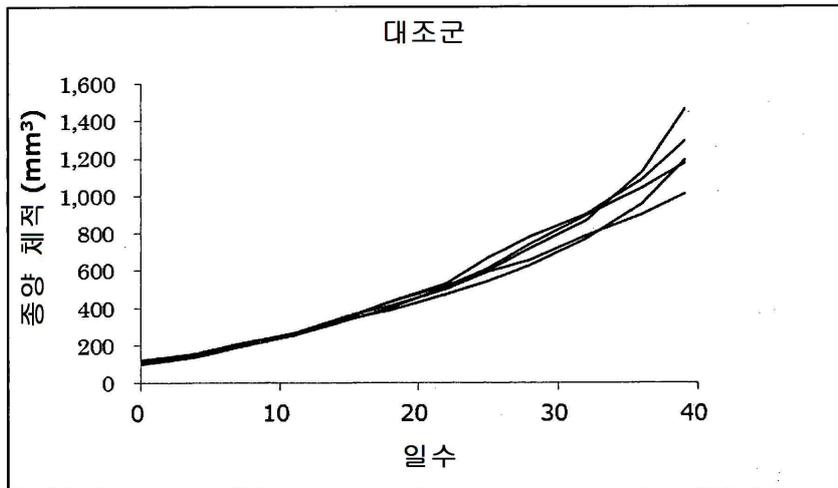
도면3



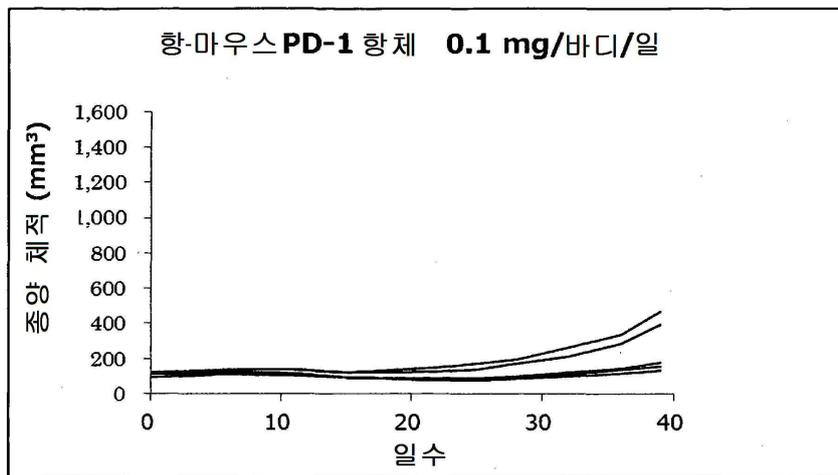
도면4



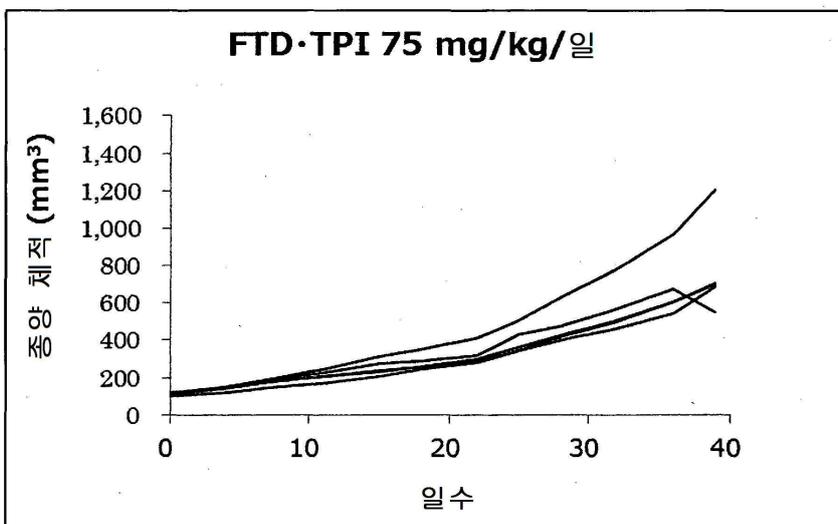
도면5



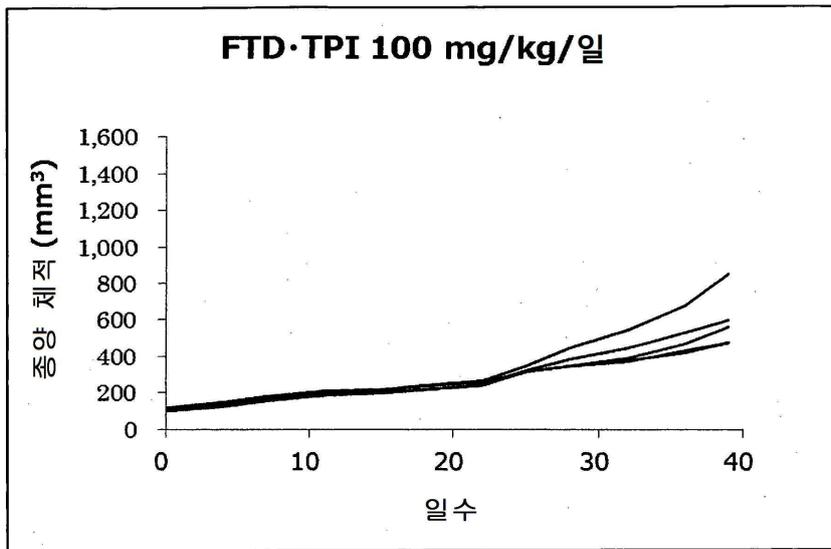
도면6



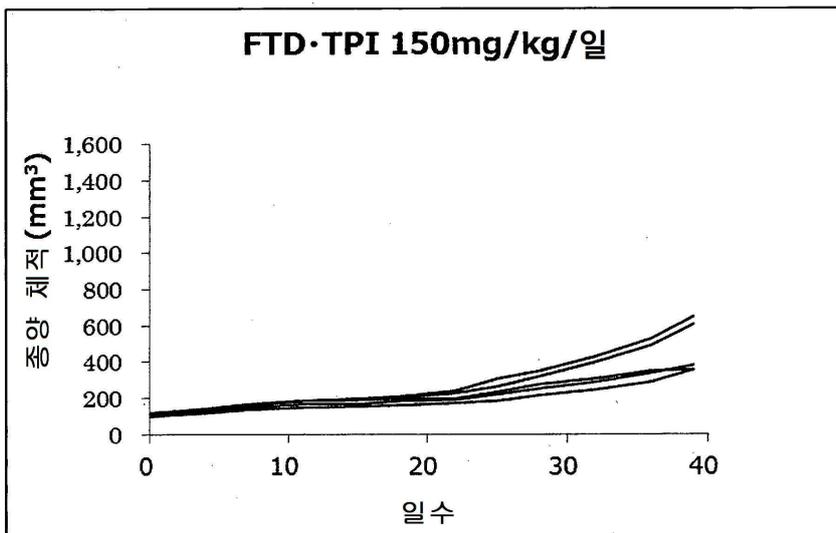
도면7



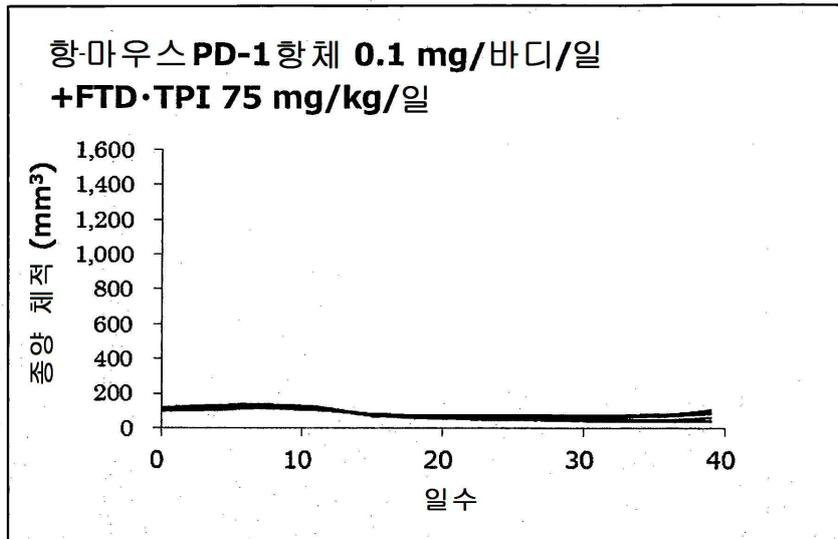
도면8



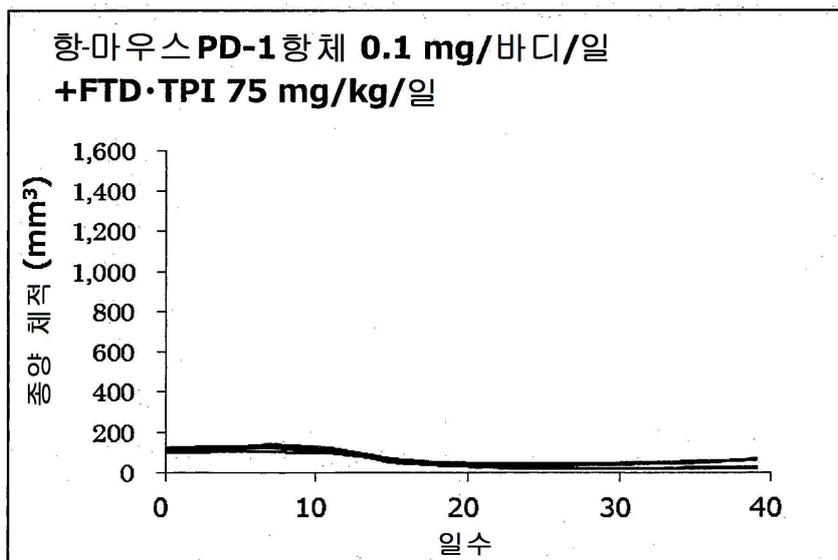
도면9



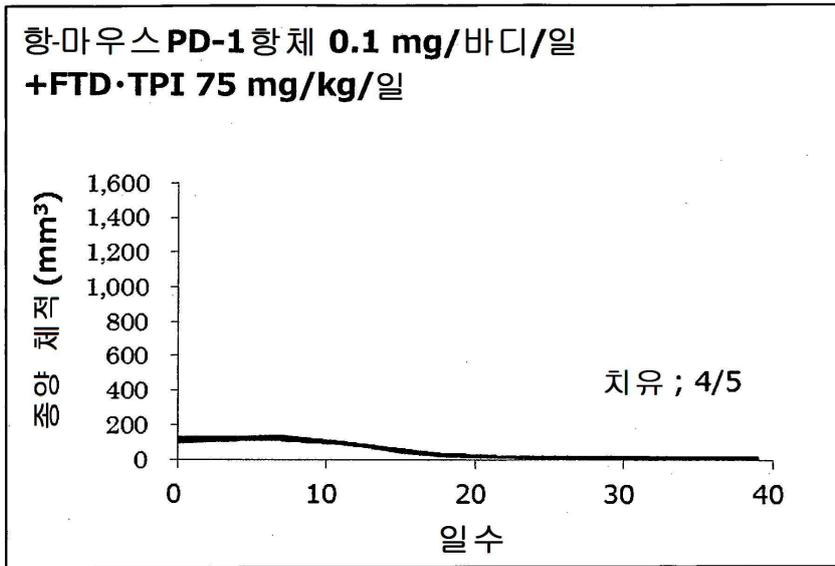
도면10



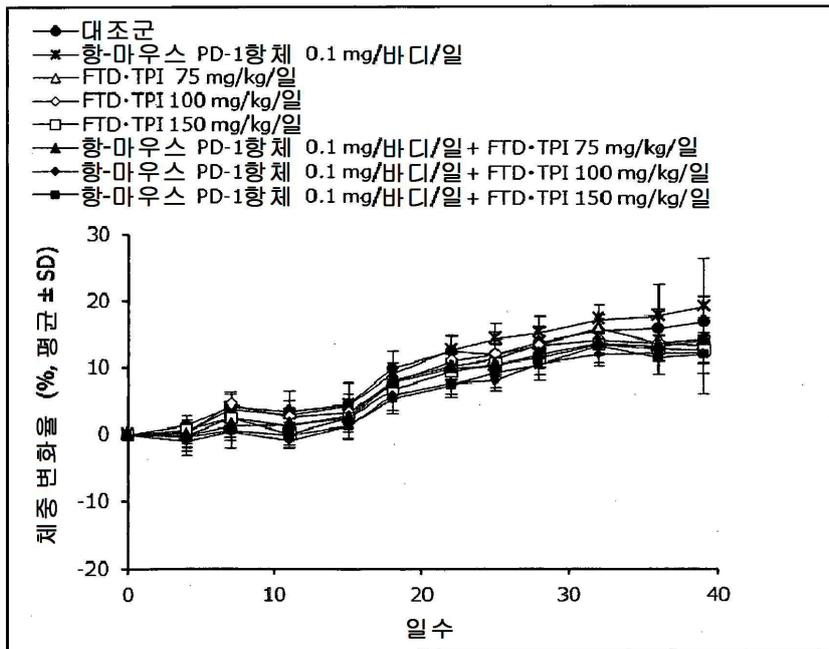
도면11



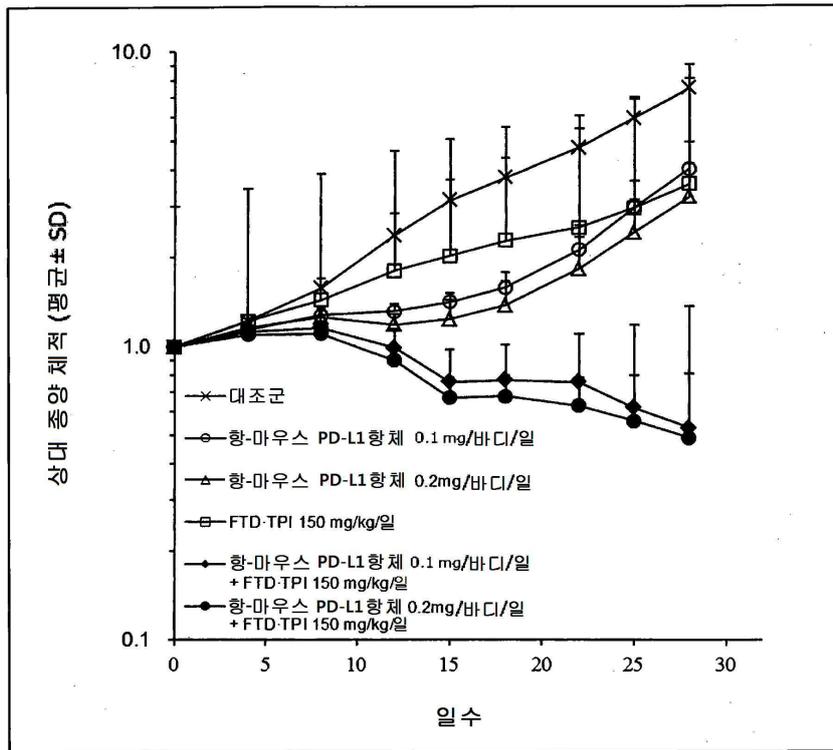
도면12



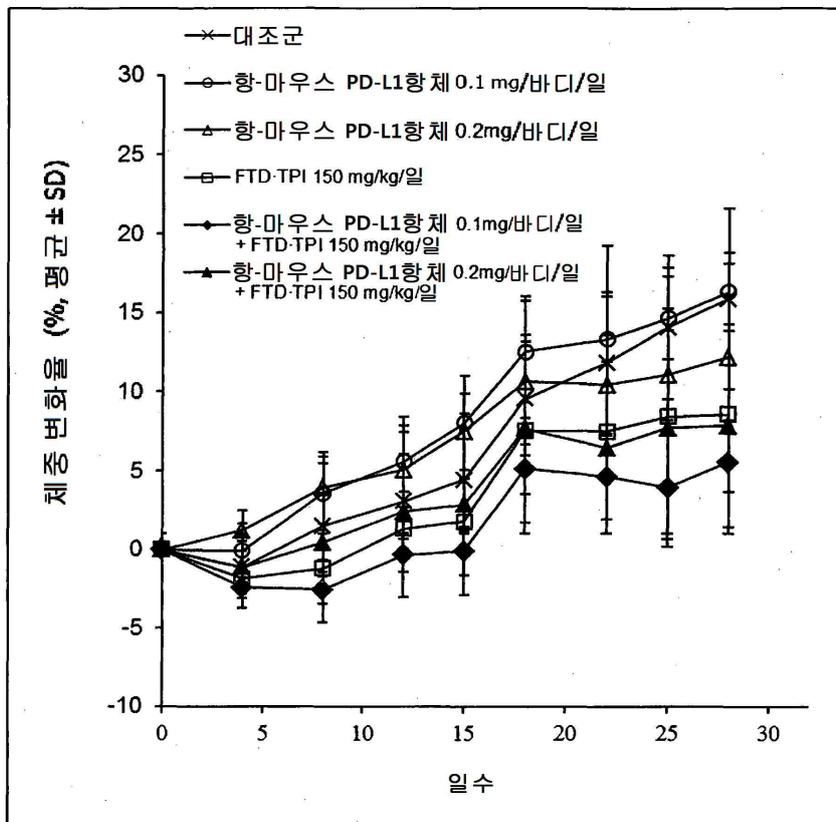
도면13



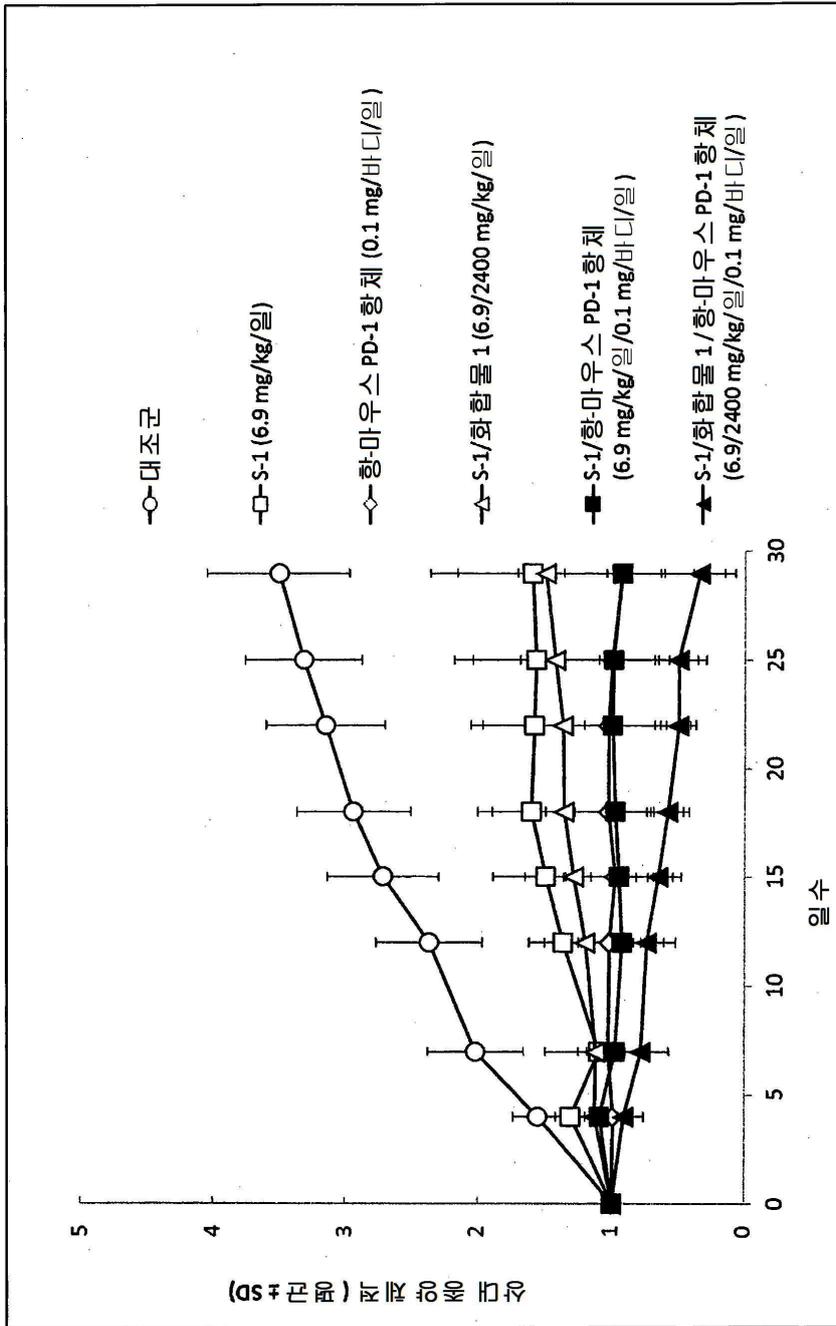
도면14



도면15



도면16



도면17

