



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2023-0146593  
(43) 공개일자 2023년10월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
**A61K 31/506** (2006.01) **A61K 39/00** (2006.01)  
**A61K 39/395** (2006.01) **A61K 45/06** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01) **C07K 16/28** (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
**A61K 31/506** (2013.01)  
**A61K 39/3955** (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7031337
- (22) 출원일자(국제) 2022년02월15일  
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년09월13일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2022/016403
- (87) 국제공개번호 WO 2022/177877  
 국제공개일자 2022년08월25일
- (30) 우선권주장  
 63/149,901 2021년02월16일 미국(US)  
 63/275,163 2021년11월03일 미국(US)

- (71) 출원인  
**리본 테라퓨틱스 인코포레이티드**  
 미국 매사추세츠주 02140 캠브리지 스위트 300 캠  
 브리지파크 드라이브 35
- (72) 발명자  
**마스바인더, 멜리사 마리**  
 미국 02140 매사추세츠 캠브리지 캠브리지파크 드  
 라이브 35 스위트 300  
**우틀리, 루카스 제이.**  
 미국 02140 매사추세츠 캠브리지 캠브리지파크 드  
 라이브 35 스위트 300  
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
**양영준, 이상남**

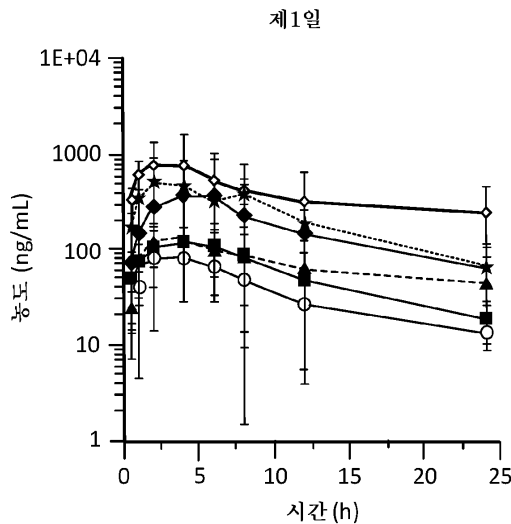
전체 청구항 수 : 총 109 항

(54) 발명의 명칭 **PARP7 억제제에 대한 투여량 레지멘**

**(57) 요약**

본 발명은 암 치료를 위한 PARP7 억제제의 투약, 투여량 레지멘, 제형, 단위 투여량 형태, 및 관련 사항에 관한 것이다. 본 발명은 또한 PD-1에 결합하는 항체와 조합하여 PARP7 억제제를 투여함으로써 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

**대표도** - 도1a



(52) CPC특허분류

*A61K 45/06* (2013.01)

*A61P 35/00* (2018.01)

*C07K 16/2818* (2013.01)

*A61K 2039/505* (2013.01)

*A61K 2039/545* (2013.01)

*A61K 2300/00* (2023.05)

(72) 발명자

**보존, 비비안나**

미국 02140 매사추세츠 캠프리지 캠프리지파크 드  
라이브 35 스위트 300

**쿤츠, 케빈 웨인**

미국 02140 매사추세츠 캠프리지 캠프리지파크 드  
라이브 35 스위트 300

**파라수라만, 수다**

미국 02140 매사추세츠 캠프리지 캠프리지파크 드  
라이브 35 스위트 300

**맥클로츠, 윌리엄**

미국 02140 매사추세츠 캠프리지 캠프리지파크 드  
라이브 35 스위트 300

**우드, 놀란**

미국 02140 매사추세츠 캠프리지 캠프리지파크 드  
라이브 35 스위트 300

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

화합물 5-[[[(2S)-1-(3-옥소-3-[4-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]피페라진-1-일]프로폭시)프로판-2-일]아미노]-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로피리다진-3-온, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 유리 염기로서 측정된 약 50 mg 내지 약 1000 mg의 총 1일 투여량으로 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 유리 염기로서 측정된 약 50 mg의 총 1일 투여량으로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 유리 염기로서 측정된 약 100 mg의 총 1일 투여량으로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 유리 염기로서 측정된 약 200 mg의 총 1일 투여량으로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 유리 염기로서 측정된 약 400 mg의 총 1일 투여량으로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 유리 염기로서 측정된 약 600 mg의 총 1일 투여량으로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 유리 염기로서 측정된 약 800 mg의 총 1일 투여량으로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일 1회 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일 2회 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 연속 투약 스케줄에 따라 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 연속 투약 스케줄이 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 대상체에게 연속 2일 이상 동안

투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

**청구항 12**

제10항에 있어서, 연속 투약 스케줄이 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 대상체에게 연속 5일 이상 동안 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

**청구항 13**

제10항에 있어서, 연속 투약 스케줄이 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 대상체에게 연속 10일 이상 동안 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

**청구항 14**

제10항에 있어서, 연속 투약 스케줄이 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 대상체에게 연속 15일 이상 동안 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

**청구항 15**

제10항에 있어서, 연속 투약 스케줄이 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 대상체에게 연속 20일 이상 동안 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

**청구항 16**

제10항에 있어서, 연속 투약 스케줄이 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 대상체에게 연속 21일 이상 동안 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

**청구항 17**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 간헐적 투약 스케줄에 따라 투여되는 것인 방법.

**청구항 18**

제17항에 있어서, 간헐적 투약 스케줄이 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 대상체에게 연속 2일 이상의 치료 기간 동안 투여하는 것에 이어서 적어도 1일의 기간 동안 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 치료하지 않는 것을 포함하는 것인 방법.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 치료 기간이 적어도 연속 7일인 방법.

**청구항 20**

제18항에 있어서, 치료 기간이 연속 7일 내지 21일인 방법.

**청구항 21**

제18항에 있어서, 치료 기간이 연속 14일인 방법.

**청구항 22**

제18항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 치료하지 않는 기간이 적어도 연속 2일인 방법.

**청구항 23**

제18항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 치료하지 않는 기간이 적어도 연속 4일인 방법.

**청구항 24**

제18항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 치료하지 않는 기간이 연속 4일 내지 10일인 방법.

**청구항 25**

제18항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 치료하지 않는 기간이 연속 7일인 방법.

**청구항 26**

제18항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 간헐적 투약 스케줄이 적어도 2개의 치료 기간을 포함하며, 여기서 모든 치료 기간은 치료하지 않는 기간에 의해 분리되는 것인 방법.

**청구항 27**

제9항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 유리 염기로서 측정된 50 mg의 투여량의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일 2회 투여되는 것인 방법.

**청구항 28**

제9항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 유리 염기로서 측정된 100 mg의 투여량의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일 2회 투여되는 것인 방법.

**청구항 29**

제9항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 유리 염기로서 측정된 200 mg의 투여량의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일 2회 투여되는 것인 방법.

**청구항 30**

제9항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 유리 염기로서 측정된 300 mg의 투여량의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일 2회 투여되는 것인 방법.

**청구항 31**

제9항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 유리 염기로서 측정된 400 mg의 투여량의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일 2회 투여되는 것인 방법.

**청구항 32**

제9항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 유리 염기로서 측정된 500 mg의 투여량의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일 2회 투여되는 것인 방법.

**청구항 33**

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 유방암, 중추 신경계의 암, 자궁내막암, 신장암, 대장암, 폐암, 식도암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 위암, 두경부암, 요로암, 결장암, 또는 PARP7 발현이 증폭되는 암인 방법.

**청구항 34**

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 경구 투여되는 것인 방법.

**청구항 35**

제34항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 경구 단위 투여량 형태로서 투여되는 것인 방법.

**청구항 36**

제35항에 있어서, 경구 단위 투여량 형태가 캡슐 또는 정제의 형태인 방법.

**청구항 37**

제36항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 약 30  $\mu\text{m}$  미만의 입자 직경 [d90]을 갖는 것인 방

법.

**청구항 38**

제36항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 약 1 내지 약 20  $\mu\text{m}$ 의 입자 직경 [d90]을 갖는 것인 방법.

**청구항 39**

제36항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 약 5 내지 약 15  $\mu\text{m}$ 의 입자 직경 [d90]을 갖는 것인 방법.

**청구항 40**

제36항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 약 7 내지 약 12  $\mu\text{m}$ 의 입자 직경 [d90]을 갖는 것인 방법.

**청구항 41**

제36항에 있어서, 마이크로화된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 약 8, 9, 10, 또는 11  $\mu\text{m}$ 의 입자 직경 [d90]을 갖는 것인 방법.

**청구항 42**

화합물 5-[[[(2S)-1-(3-옥소-3-[4-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]피페라진-1-일]프로폭시)프로판-2-일]아미노]-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로피리다진-3-온, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 유리 염기로서 측정된 약 25 mg 내지 약 500 mg의 양으로 포함하는 단위 투여량 형태.

**청구항 43**

제42항에 있어서, 경구 투여에 적합한 단위 투여량 형태.

**청구항 44**

제42항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 유리 염기로서 측정된 약 25 mg의 양으로 포함하는 단위 투여량 형태.

**청구항 45**

제42항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 유리 염기로서 측정된 약 50 mg의 양으로 포함하는 단위 투여량 형태.

**청구항 46**

제42항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 유리 염기로서 측정된 약 75 mg의 양으로 포함하는 단위 투여량 형태.

**청구항 47**

제42항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 유리 염기로서 측정된 약 100 mg의 양으로 포함하는 단위 투여량 형태.

**청구항 48**

제42항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 유리 염기로서 측정된 약 150 mg의 양으로 포함하는 단위 투여량 형태.

**청구항 49**

제42항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 유리 염기로서 측정된 약 200 mg의 양으로 포함하는 단위 투여량 형태.

**청구항 50**

제42항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 유리 염기로서 측정된 약 250 mg의 양으로 포함하는 단위 투여량 형태.

**청구항 51**

제42항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 유리 염기로서 측정된 약 300 mg의 양으로 포함하는 단위 투여량 형태.

**청구항 52**

제42항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 경구 단위 투여량 형태가 캡슐 또는 정제의 형태인 단위 투여량 형태.

**청구항 53**

제52항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 입자 크기 직경 [d90]이 약 30  $\mu\text{m}$  미만인 단위 투여량 형태.

**청구항 54**

제52항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 입자 크기 직경 [d90]이 약 1 내지 약 20  $\mu\text{m}$ 인 단위 투여량 형태.

**청구항 55**

제52항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 입자 크기 직경 [d90]이 약 5 내지 약 15  $\mu\text{m}$ 인 단위 투여량 형태.

**청구항 56**

제52항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 입자 크기 직경 [d90]이 약 7 내지 약 12  $\mu\text{m}$ 인 단위 투여량 형태.

**청구항 57**

제52항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 입자 크기 직경 [d90]이 약 8, 9, 10, 또는 11  $\mu\text{m}$ 인 단위 투여량 형태.

**청구항 58**

화합물 5-[[[(2S)-1-(3-옥소-3-[4-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]피페라진-1-일]프로폭시)프로판-2-일]아미노]-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로피리다진-3-온, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 항정 상태에서 하기를 제공하기에 충분한 양으로 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법:

- (a) 약 140 ng/mL 내지 약 1600 ng/mL의 평균  $C_{\text{max}}$ ;
- (b) 적어도 약 50 ng/mL 내지 700 ng/mL의 평균  $C_{\text{min}}$ ;
- (c) 약 1시간 내지 5시간의 평균  $T_{\text{max}}$ ; 또는
- (d) 약 800 hr\*ng/mL 내지 10500 hr\*ng/mL의 평균  $AUC_{0-12}$ .

**청구항 59**

제58항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 항정 상태에서 약 200 ng/mL 내지 약 800 ng/mL의 평균  $C_{\text{max}}$ 를 제공하기에 충분한 양으로 투여되는 것인 방법.

**청구항 60**

제58항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 항정 상태에서 약 300 ng/mL 내지 약 800 ng/mL의 평균  $C_{max}$ 를 제공하기에 충분한 양으로 투여되는 것인 방법.

**청구항 61**

제58항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 항정 상태에서 약 400 ng/mL 내지 약 700 ng/mL의 평균  $C_{max}$ 를 제공하기에 충분한 양으로 투여되는 것인 방법.

**청구항 62**

제58항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 항정 상태에서 약 500 ng/mL 내지 약 700 ng/mL의 평균  $C_{max}$ 를 제공하기에 충분한 양으로 투여되는 것인 방법.

**청구항 63**

제58항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 항정 상태에서 약 200 ng/mL 내지 약 500 ng/mL의 평균  $C_{min}$ 를 제공하기에 충분한 양으로 투여되는 것인 방법.

**청구항 64**

제58항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 항정 상태에서 약 300 ng/mL 내지 약 500 ng/mL의 평균  $C_{min}$ 를 제공하기에 충분한 양으로 투여되는 것인 방법.

**청구항 65**

제58항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 항정 상태에서 약 300 ng/mL 내지 약 400 ng/mL의 평균  $C_{min}$ 를 제공하기에 충분한 양으로 투여되는 것인 방법.

**청구항 66**

제58항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 항정 상태에서 약 2시간 내지 4시간의 평균  $T_{max}$ 를 제공하기에 충분한 양으로 투여되는 것인 방법.

**청구항 67**

제58항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 항정 상태에서 약 2시간 내지 3시간의 평균  $T_{max}$ 를 제공하기에 충분한 양으로 투여되는 것인 방법.

**청구항 68**

제58항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 항정 상태에서 약 1000 hr\*ng/mL 내지 5000 hr\*ng/mL의 평균  $AUC_{0-12h}$ 를 제공하기에 충분한 양으로 투여되는 것인 방법.

**청구항 69**

제58항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 항정 상태에서 약 1400 hr\*ng/mL 내지 4500 hr\*ng/mL의 평균  $AUC_{0-12h}$ 를 제공하기에 충분한 양으로 투여되는 것인 방법.

**청구항 70**

제58항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 항정 상태에서 약 1200 hr\*ng/mL 내지 4000 hr\*ng/mL의 평균  $AUC_{0-12h}$ 를 제공하기에 충분한 양으로 투여되는 것인 방법.

**청구항 71**

화합물 5-[[[(2S)-1-(3-옥소-3-[4-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]피페라진-1-일]프로폭시)프로판-2-일]아

미노]-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로피리다진-3-온, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 고형 제제로서, 여기서 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 입자 크기 직경 [d90]이 약 30 μm 미만인 고형 제제.

**청구항 72**

제71항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 입자 크기 직경 [d90]이 약 1 내지 약 20 μm인 고형 제제.

**청구항 73**

제71항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 입자 크기 직경 [d90]이 약 5 내지 약 15 μm인 고형 제제.

**청구항 74**

제71항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 입자 크기 직경 [d90]이 약 7 내지 약 12 μm인 고형 제제.

**청구항 75**

제71항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 입자 크기 직경 [d90]이 약 8, 9, 10, 또는 11 μm인 고형 제제.

**청구항 76**

약 30% 내지 약 50% w/w의 양의 화합물 5-[[[(2S)-1-(3-옥소-3-[4-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]피페라진-1-일]프로폭시)프로판-2-일]아미노]-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로피리다진-3-온, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 적어도 하나의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 고형 제약 제형.

**청구항 77**

제76항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 약 40% w/w의 양으로 존재하는 것인 제약 제형.

**청구항 78**

제77항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 입자 크기 직경 [d90]이 약 30 μm 미만인 제약 제형.

**청구항 79**

제77항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 입자 크기 직경 [d90]이 약 1 내지 약 20 μm인 제약 제형.

**청구항 80**

제77항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 입자 크기 직경 [d90]이 약 5 내지 약 15 μm인 제약 제형.

**청구항 81**

제77항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 입자 크기 직경 [d90]이 약 7 내지 약 12 μm인 제약 제형.

**청구항 82**

제77항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 입자 크기 직경 [d90]이 약 8, 9, 10, 또는 11 μm인 제약 제형.

**청구항 83**

하기를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법:

(i) 화합물  
5-[[[(2S)-1-(3-옥소-3-[4-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]피페라진-1-일]프로폭시)프로판-2-일]아미노]-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로피리다진-3-온, 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및

(ii) 인간 PD-1에 결합하는 항체.

**청구항 84**

제83항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 항체가 동시에 투여되는 것인 방법.

**청구항 85**

제83항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 항체가 순차적으로 투여되는 것인 방법.

**청구항 86**

제83항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 경구로 투여되는 것인 방법.

**청구항 87**

제83항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 정맥내 투여를 통해 투여되는 것인 방법.

**청구항 88**

제83항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일 2회 투여되는 것인 방법.

**청구항 89**

제83항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일 1회 투여되는 것인 방법.

**청구항 90**

제83항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 유리 염기로서 측정된 약 200 mg의 용량으로 1일 2회 투여되는 것인 방법.

**청구항 91**

제83항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 유리 염기로서 측정된 약 100 mg의 용량으로 1일 2회 투여되는 것인 방법.

**청구항 92**

제83항 내지 제87항 또는 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 유리 염기로서 측정된 약 100 mg의 용량으로 1일 1회 투여되는 것인 방법.

**청구항 93**

제83항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 3주마다 1회 투여되는 것인 방법.

**청구항 94**

제83항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 약 200 mg의 용량으로 3주마다 1회 투여되는 것인 방법.

**청구항 95**

제83항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 인간화 항체인 방법.

**청구항 96**

제83항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 펩브롤리주맙인 방법.

**청구항 97**

제83항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 연속 투약 스케줄에 따라 투여되는 것인 방법.

**청구항 98**

제97항에 있어서, 연속 투약 스케줄이 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 대상체에게 연속 2일 이상 동안 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

**청구항 99**

제97항에 있어서, 연속 투약 스케줄이 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 대상체에게 연속 5일 이상 동안 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

**청구항 100**

제97항에 있어서, 연속 투약 스케줄이 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 대상체에게 연속 10일 이상 동안 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

**청구항 101**

제97항에 있어서, 연속 투약 스케줄이 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 대상체에게 연속 15일 이상 동안 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

**청구항 102**

제97항에 있어서, 연속 투약 스케줄이 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 대상체에게 연속 20일 이상 동안 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

**청구항 103**

제97항에 있어서, 연속 투약 스케줄이 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 대상체에게 연속 21일 이상 동안 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

**청구항 104**

제83항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 유방암, 중추 신경계의 암, 자궁내막암, 신장암, 대장암, 폐암, 식도암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 위암, 두경부암, 요로암, 결장암, 또는 PARP7 발현이 증폭되는 암인 방법.

**청구항 105**

제104항에 있어서, 폐암이 폐의 편평 세포 암종인 방법.

**청구항 106**

제83항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 암에 대한 선행 치료를 받은 적이 있는 것인 방법.

**청구항 107**

제106항에 있어서, 선행 치료가 백금 이종 화학요법 또는 면역 체크포인트 차단 억제제인 방법.

**청구항 108**

제107항에 있어서, 면역 체크포인트 차단 억제제가 항-PD-1/항-PD-L1 또는 항-세포독성 T-림프구-연관 항원 4 (CTLA-4) 억제제를 포함하는 것인 방법.

**청구항 109**

제83항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 적어도 하나의 이전의 치료에 실패한 적이 있는 것인 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 암 치료를 위한 PARP7 억제제의 투약, 투여량 레지멘, 제형, 단위 투여량 형태, 및 관련 사항에 관한 것이다. 본 발명은 또한 PD-1에 결합하는 항체와 조합하여 PARP7 억제제를 투여함으로써 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 폴리(ADP-리보스) 폴리머라제 (PARP)는 유전자 발현, 단백질 분해, 및 다중 세포성 스트레스 반응을 포함한 기본적인 세포성 프로세스를 조절하는 17가지 효소 계열의 구성원이다 (M. S. Cohen, P. Chang, Insights into the biogenesis, function, and regulation of ADP-ribosylation. *Nat Chem Biol* 14, 236-243 (2018)). PARP7은 스트레스 반응의 주요 조절인자인 모노PARP 계열의 단백질의 구성원이다. 암 세포에서는, 유전적 불안정성이 세포질 내의 핵산의 누출을 유발한다. 많은 암 유형의 특징인 PARP7 과다발현은 핵산 감지를 억제한다. 이것은 암 세포가 계속 증식하고 면역 체계를 피할 수 있게 한다.

[0003] PARP7 억제제는 암 치료에 유용한 것으로 기재되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 10,550,105를 참조한다. PARP7 과다발현이 암 발생 및 진행에서 갖는 역할을 고려할 때, 암 치료를 위해 환자에게 PARP7 억제제를 투여하는데 적합하고 유효한 투여량 레지멘이 필요하다는 것은 명백하다. 본원에 기재된 투약 레지멘, 단위 투여량 형태 및 관련 실시양태는 이러한 필요성을 해소하는데 도움을 준다.

**발명의 내용**

[0004] 본 발명은 화합물 5-[[[(2S)-1-(3-옥소-3-[4-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]피페라진-1-일]프로폭시)프로판-2-일]아미노]-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로피리다진-3-온 (화학식 I의 화합물), 또는 그의 제약상 허용되는 염을 명시된 총 1일 투여량으로 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0005] 본 발명은 추가로 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 명시된 양으로 포함하는 단위 투여량 형태를 제공한다.

[0006] 본 발명은 추가로 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 항정 상태에서 명시된 값에서의 평균 C<sub>max</sub>, 평균 C<sub>min</sub>, 평균 T<sub>max</sub> 또는 평균 AUC<sub>0-12h</sub>를 제공하기에 충분한 양으로 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0007] 본 발명은 추가로 마이크로화된 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 고형 제제를 제공한다.

[0008] 본 발명은 추가로 명시된 양의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 적어도 하나의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 고형 제약 제형을 제공한다.

[0009] 본 발명은 추가로 대상체에게 하기를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다:

[0010] (i) 화합물  
5-[[[(2S)-1-(3-옥소-3-[4-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]피페라진-1-일]프로폭시)프로판-2-일]아미노]-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로피리다진-3-온, 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및

[0011] (ii) 인간 PD-1에 결합하는 항체.

**도면의 간단한 설명**

[0012] **도 1a**는 화학식 I의 화합물의 투여 제1일에 인간에서 25 mg - 500 mg BID 용량에 대한 평균 혈장 프로파일을 제시하는 그래프이다.

**도 1b**는 화학식 I의 화합물의 투여 제15일에 인간에서 25 mg - 500 mg BID 용량에 대한 평균 혈장 프로파일을

제시하는 그래프이다.

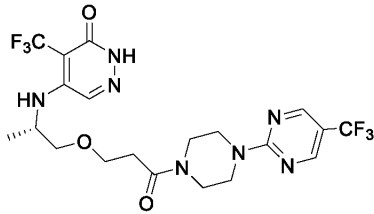
도 2는 도 1a-1b로부터의 데이터를 제시하는 표이다.

도 3은 100 mg의 마이크로화된 형태 및 마이크로화되지 않은 형태의 화학식 I의 화합물로 치료된 개에 대한 평균 혈장 프로파일을 제시하는 그래프이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

**[0013] 투여량 레지멘**

[0014] 본 발명은 특히, 하기 화학식 I의 PARP7 억제제, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여에 의한 암 치료를 위한 투여량 레지멘에 관한 것이다:



I

[0015] 화학식 I의 화합물에 대한 화학명은 5-[[[(2S)-1-(3-옥소-3-[4-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]피페라진-1-일]프로폭시)프로판-2-일]아미노]-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로피리다진-3-온이다. 이러한 화합물, 및 그의 제약상 염은 미국 특허 번호 10,550,105 (그의 개시 내용은 그 전문이 참조로 포함됨)에 기재되어 있다.

[0017] 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 대상체에서 PARP7-연관된 장애, 예를 들어 암을 치료하기 위해 본원에 기재된 투여량 레지멘에 따라 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 대상체에게 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 유리 염기로서 측정된 약 50 mg 내지 약 1000 mg의 총 1일 투여량으로 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 유리 염기로서 측정된 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 약 400 mg, 약 600 mg, 약 800 mg 또는 약 1000 mg의 총 1일 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 약 400 mg, 약 600 mg, 약 800 mg 또는 약 1000 mg의 총 1일 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 유리 염기로서 측정된 약 50 mg의 총 1일 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 유리 염기로서 측정된 약 100 mg의 총 1일 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 유리 염기로서 측정된 약 200 mg의 총 1일 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 유리 염기로서 측정된 약 300 mg의 총 1일 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 유리 염기로서 측정된 약 400 mg의 총 1일 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 유리 염기로서 측정된 약 500 mg의 총 1일 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 유리 염기로서 측정된 약 600 mg의 총 1일 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 유리 염기로서 측정된 약 700 mg의 총 1일 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 유리 염기로서 측정된 약 800 mg의 총 1일 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 유리 염기로서 측정된 약 900 mg의 총 1일 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 유리 염기로서 측정된 약 1000 mg의 총 1일 투여량으로 투여된다.

[0018] 일부 경우에, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1일 1회 투여된다. 다른 경우에, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1일 2회 투여된다.

[0019] 일부 예에서, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 연속 투약 스케줄에 따라 투여된다. 예를 들어, 연속 투약 스케줄은 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 대상체에게 연속 2일 이상 동안 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 연속 투약 스케줄은 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 대상체에게 연속 5일 이상 동안 투여하는 것을 포함한다. 다른 실시양태에서, 연속 투약 스케줄은 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 대상체에게 연속 10일 이상 동안 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 연속 투약 스

케줄은 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 대상체에게 연속 15일 이상 동안 투여하는 것을 포함한다. 일부 예에서, 연속 투약 스케줄은 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 대상체에게 연속 20일 이상 동안 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 연속 투약 스케줄은 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 대상체에게 연속 21일 이상 동안 투여하는 것을 포함한다.

[0020] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 간헐적 투약 스케줄에 따라 투여된다. 일부 예에서, 간헐적 투약 스케줄은 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 대상체에게 연속 2일 이상의 치료 기간 동안 투여하는 것에 이어서 적어도 1일의 기간 동안 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 치료하지 않는 것을 포함한다. 일부 경우에, 치료 기간은 적어도 연속 7일이다. 일부 예에서, 치료 기간은 연속 7일 내지 21일이다. 일부 경우에, 치료 기간은 연속 14일이다. 일부 실시양태에서, 치료하지 않는 기간은 적어도 연속 2일이다. 일부 경우에, 치료하지 않는 기간이 적어도 연속 4일이다. 다른 경우에, 치료하지 않는 기간은 연속 4일 내지 10일이다. 일부 실시양태에서, 치료하지 않는 기간은 연속 7일이다. 일부 실시양태에서, 간헐적 투약 스케줄은 적어도 2개의 치료 기간을 포함하며, 여기서 모든 치료 기간은 치료하지 않는 기간에 의해 분리된다.

[0021] 일부 실시양태에서, 환자에게 유리 염기로서 측정된 약 25 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 또는 약 500 mg의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자에게 유리 염기로서 측정된 약 200 mg 또는 약 300 mg의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자에게 유리 염기로서 측정된 약 200 mg의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자에게 유리 염기로서 측정된 약 300 mg의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자에게 유리 염기로서 측정된 약 100 mg의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일 2회 투여된다.

[0022] 일부 실시양태에서, 환자에게 유리 염기로서 측정된 약 25 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 또는 약 500 mg의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자에게 유리 염기로서 측정된 약 200 mg 또는 약 300 mg의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자에게 유리 염기로서 측정된 약 100 mg의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자에게 유리 염기로서 측정된 약 200 mg의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일 1회 투여된다.

[0023] **제약 단위 투여량 형태, 제형 및 키트**

[0024] 또한 본원에는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 유리 염기로서 측정된 약 25 mg 내지 약 500 mg, 약 100 mg 내지 약 400 mg, 또는 약 200 mg 내지 약 300 mg의 양으로 함유하는 단위 투여량 형태가 제공된다. 일부 경우에, 단위 투여량 형태는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 유리 염기로서 측정된 약 25 mg, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 또는 약 500 mg의 양으로 포함한다. 일부 경우에, 단위 투여량 형태는 정제 또는 캡슐 형태와 같이 경구 투여에 적합하다.

[0025] 단위 투여량 형태의 제조 및 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제약 투여를 위한 제형은 약 30-50%, 약 35 내지 45%, 또는 약 40% w/w의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함할 수 있다.

[0026] 용어 "단위 투여량 형태"는 인간 환자 및 다른 포유동물에 대한 단일 투여량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며, 각각의 단위는 적합한 제약상 허용되는 담체와 연합하여 원하는 치료 효과를 초래하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 물질을 함유한다.

[0027] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "제약상 허용되는 염"은 이전에 공지되었거나 미래에 발견될 것인지에 관계없이 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 사용되는 무독성 유기 또는 무기 부가염인 염의 염에 적용되는 것으로 의도되며, 이는 의약품으로 사용하기에 적합하다. "제약상 허용되는 염"은 개시된 화합물의 유도체를 지칭하며, 여기서 모 화합물은 존재하는 산 또는 염기 모이더티를 그의 염 형태로 전환시킴으로써 변형된다. 제약상 허용되는 염의 예는 염기성 잔기, 예컨대 아민의 광물 또는 유기산 염; 산성 잔기, 예컨대 카르복실산의 알칼리 또는 유기 염 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 제약상 허용되는 염은 예를 들어, 무독성 무기산 또는 유기산으로부터 형성된 모 화합물의 무독성 염을 포함한다. 본 발명의 제약상 허용되는 염은

염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 통상의 화학적 방법에 의해 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 물 또는 유기 용매, 또는 이들의 혼합물에서 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 적합한 염의 목록은 문헌 [*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 and *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977)]에서 볼 수 있으며, 이들 문헌 각각은 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0028] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 제약상 허용되는 담체와 함께 제형화된다. 본원에 사용된 바와 같은, "제약상 허용되는 담체"는 생리학상 적합한 입의 및 모든 용매, 분산 매질, 등장제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 담체는 경구, 정맥내, 근육내, 피하, 비경구, 직장, 척수 또는 표피 투여 (예를 들어, 주사 또는 주입에 의함)에 적합할 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 담체/부형제의 정확한 비율은 활성 화합물의 용해도 및 화학적 특성, 선택된 투여 경로 뿐만 아니라 표준 제약 관행에 의해 결정된다.

[0029] 정제와 같은 고형 조성물을 제조하기 위해, 주요 활성 성분을 제약상 허용되는 부형제 또는 담체와 혼합하여 본 개시내용의 화합물의 균질한 혼합물을 함유하는 고형 예비-제형 조성물을 형성한다. 본원에 사용된 바와 같은, 어구 "제약상 허용되는 부형제"는 제약상 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액상 또는 고형 충전제, 희석제, 용매 또는 캡슐화 물질을 지칭한다. 부형제는 일반적으로 안전하고, 무독성이며 생물학적으로나 다른 방식으로도 바람직하며, 수의학 용도 뿐만 아니라 인간의 제약 용도로 허용되는 부형제를 포함한다. 이들 예비 제형 조성물을 균질한 것으로서 언급할 때, 활성 성분은 전형적으로 조성물 전체에 균일하게 분산되어, 그러한 조성물이 동등하게 유효한 단위 투여량 형태, 예컨대 정제, 알약 및 캡슐로 쉽게 세분될 수 있도록 한다. 그런 다음, 이러한 고형 예비제형은 상기 기재된 유형의 단위 투여량 형태로 세분된다.

[0030] 또한 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 조성물, 또는 단위 투여량 형태를 포함하는 키트가 본 개시내용의 범위 내에 있다. 키트는 하기를 포함하는 하나 이상의 다른 요소를 포함할 수 있다: 사용 설명서 (예를 들어, 본원에 기재된 투여량 레지멘에 따름); 다른 시약, 예를 들어 표지, 치료제, 또는 표지 또는 치료제에 대한 항체를 키레이트화하거나 그렇지 않으면 커플링하는데 유용한 작용제, 또는 방사선 보호 조성물; 투여용 항체를 제조하기 위한 장치 또는 기타 재료; 제약상 허용되는 담체; 및 대상체에게 투여하기 위한 장치 또는 기타 재료.

[0031] **입자 크기 및 마이크로화**

[0032] 화학식 I의 화합물은 마이크로화된 형태 및 마이크로화되지 않은 형태로 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 투여량 형태에 사용되는 화학식 I의 화합물은 마이크로화된다. 마이크로화된 약물 물질은, 예를 들어 제트 밀링에 의해 제조될 수 있다. 입자 크기는 레이저 회절 방법 (예를 들어, USP 42 <429> 입자 크기의 광 회절 측정)에 의해 측정될 수 있다. 마이크로화되지 않은 화합물은 약 30 μm 이상의 입자 직경 크기 [d90]를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 마이크로화되지 않은 화합물은 약 30 내지 약 500 μm, 약 50 내지 약 400 μm, 약 100 내지 약 350 μm, 또는 약 150 내지 약 300 μm의 입자 직경 크기 [d90]를 갖는다. 마이크로화된 화합물은 약 30 μm 미만의 입자 직경 크기 [d90]를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 마이크로화된 화합물은 약 1 내지 약 20 μm, 약 2 내지 약 18 μm, 약 5 내지 약 15 μm, 또는 약 7 내지 약 12 μm의 입자 직경 크기 [d90]를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 마이크로화된 화합물은 약 8, 9, 10, 또는 11 μm의 입자 직경 크기 [d90]를 가질 수 있다.

[0033] 일부 실시양태에서, 본 발명의 투여량 형태 및 제형에 사용되는 화학식 I의 화합물은 마이크로화되지 않지만, 작은 입자 크기, 예컨대 약 30 μm 미만의 입자 직경 크기 [d90]를 갖는 작은 입자 크기를 초래하는 방식으로 제조된다. 일부 실시양태에서, 마이크로화되지 않은 화합물은 약 1 내지 약 20 μm, 약 2 내지 약 18 μm, 약 5 내지 약 15 μm, 또는 약 7 내지 약 12 μm의 입자 직경 크기 [d90]를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 마이크로화되지 않은 화합물은 약 8, 9, 10, 또는 11 μm의 입자 직경 크기 [d90]를 가질 수 있다.

[0034] 일부 실시양태에서, 작은 입자 크기 (마이크로화를 통하거나 마이크로화를 통하지 않음)를 갖는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 사용하여 본원에 기재된 제약 제형 및 고형 투여량 형태를 제조한다. 일부 실시양태에서, 환자에게 작은 입자 크기를 갖는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자에게 유리 염기로서 측정된, 약 30 μm 미만의 입자 직경 [d90]을 갖는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 약 100 mg 내지 약 300 mg, 약 150 내지 약 250 mg, 또는 약 200 mg이 1일 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 투여된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 약 1 내지 약 20 μm, 약 2 내지 약 18 μm, 약 5 내지 약 15 μm, 또는 약 7 내지 약 12 μm의 입자 직경 크기 [d90]를 가질

수 있다. 일부 실시양태에서, 투여된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 약 8, 9, 10, 또는 11  $\mu\text{m}$ 의 입자 직경 크기 [d90]를 가질 수 있다. 투여된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 작은 입자 크기를 달성하기 위해 마이크로화된 것일 수 있다.

[0035] 본 발명은 추가로 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 마이크로화되지 않은 제제를 마이크로화하는 것을 포함하는, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제제의 입자 크기를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 마이크로화되지 않은 제제는 약 30  $\mu\text{m}$  이상의 입자 직경 [d90]을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 마이크로화되지 않은 제제는 약 30  $\mu\text{m}$  내지 약 500  $\mu\text{m}$ , 약 50  $\mu\text{m}$  내지 약 400  $\mu\text{m}$ , 약 100  $\mu\text{m}$  내지 약 350  $\mu\text{m}$ , 또는 약 150  $\mu\text{m}$  내지 약 300  $\mu\text{m}$ 의 입자 직경 [d90]을 갖는다. 일부 실시양태에서, 그 결과로 생성된 마이크로화된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 약 30  $\mu\text{m}$  미만, 예를 들어 약 1 내지 약 20  $\mu\text{m}$ , 약 2 내지 약 18  $\mu\text{m}$ , 약 5 내지 약 15  $\mu\text{m}$ , 또는 약 7 내지 약 12  $\mu\text{m}$ 의 입자 직경 크기 [d90]을 갖는다. 일부 실시양태에서, 그 결과로 생성된 마이크로화된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 약 8, 9, 10, 또는 11  $\mu\text{m}$ 의 입자 직경 크기 [d90]를 가질 수 있다. 본 발명은 추가로, 상기 기재된 방법 중 임의의 것에 의해 제조된 마이크로화된 산물을 제공한다.

[0036] 본 발명은 추가로 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 대상체에게 투여하기 전에 마이크로화하는 것을 포함하는, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 생체이용률을 증가시키는 방법으로서, 여기서 증가하는 생체이용률은 마이크로화되지 않은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 동일한 양의 생체이용률과 비교한 것인 방법을 제공한다. 증가된 생체이용률은 평균  $C_{\text{max}}$  또는 평균 AUC의 증가에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, 평균  $C_{\text{max}}$ 는 약 1.5배 내지 약 3배, 약 2배 내지 약 3배, 또는 약 2.4배만큼 증가될 수 있다. 부가적으로, 평균 AUC는 약 1.2배 내지 약 2배, 약 1.3배 내지 약 1.8배, 또는 약 1.5배만큼 증가될 수 있다.

[0037] **약동학**

[0038] 또한 본원에는 마이크로화된 형태 또는 마이크로화되지 않은 형태의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 항정 상태에서 하기를 제공하기에 충분한 양으로 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공된다:

[0039] (a) 약 140 ng/mL 내지 약 1600 ng/mL의 평균  $C_{\text{max}}$ ;

[0040] (b) 적어도 약 50 ng/mL 내지 700 ng/mL의 평균  $C_{\text{min}}$ ;

[0041] (c) 약 1시간 내지 5시간의 평균  $T_{\text{max}}$ ; 또는

[0042] (d) 약 800 hr\*ng/mL 내지 10500 hr\*ng/mL의 평균  $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ .

[0043] 일부 실시양태에서, 방법은 마이크로화된 형태 또는 마이크로화되지 않은 형태의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 항정 상태에서 하기를 제공하기에 충분한 양으로 대상체에게 투여하는 것을 포함한다:

[0044] (a) 약 200 ng/mL 내지 약 800 ng/mL의 평균  $C_{\text{max}}$ ;

[0045] (b) 적어도 약 200 ng/mL 내지 500 ng/mL의 평균  $C_{\text{min}}$ ;

[0046] (c) 약 2시간 내지 4시간의 평균  $T_{\text{max}}$ ; 또는

[0047] (d) 약 1000 hr\*ng/mL 내지 5000 hr\*ng/mL의 평균  $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ .

[0048] 일부 실시양태에서, 방법은 마이크로화된 형태 또는 마이크로화되지 않은 형태의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 항정 상태에서 하기를 제공하기에 충분한 양으로 대상체에게 투여하는 것을 포함한다:

[0049] (a) 약 400 ng/mL 내지 약 700 ng/mL의 평균  $C_{\text{max}}$ ;

[0050] (b) 적어도 약 300 ng/mL 내지 500 ng/mL의 평균  $C_{\text{min}}$ ;

- [0051] (c) 약 2시간 내지 3시간의 평균  $T_{max}$ ; 또는
- [0052] (d) 약 2000 hr\*ng/mL 내지 5000 hr\*ng/mL의 평균  $AUC_{0-12h}$ .
- [0053] 일부 실시양태에서, 방법은 마이크로화된 형태 또는 마이크로화되지 않은 형태의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 항정 상태에서 하기를 제공하기에 충분한 양으로 대상체에게 투여하는 것을 포함한다:
- [0054] (a) 약 500 ng/mL 내지 약 700 ng/mL의 평균  $C_{max}$ ;
- [0055] (b) 적어도 약 300 ng/mL 내지 500 ng/mL의 평균  $C_{min}$ ;
- [0056] (c) 약 2시간 내지 3시간의 평균  $T_{max}$ ; 또는
- [0057] (d) 약 3000 hr\*ng/mL 내지 4200 hr\*ng/mL의 평균  $AUC_{0-12h}$ .
- [0058] 일부 실시양태에서, 방법은 마이크로화된 형태 또는 마이크로화되지 않은 형태의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 항정 상태에서 하기를 제공하기에 충분한 양으로 대상체에게 투여하는 것을 포함한다:
- [0059] (a) 약 500 ng/mL 내지 약 700 ng/mL의 평균  $C_{max}$ ; 또는
- [0060] (d) 약 3000 hr\*ng/mL 내지 4200 hr\*ng/mL의 평균  $AUC_{0-12h}$ .
- [0061] 일부 실시양태에서, 마이크로화된 형태 또는 마이크로화되지 않은 형태의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 항정 상태에서 약 200 ng/mL 내지 약 800 ng/mL의 평균  $C_{max}$ 를 제공하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 마이크로화된 형태 또는 마이크로화되지 않은 형태의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 항정 상태에서 약 300 ng/mL 내지 약 800 ng/mL의 평균  $C_{max}$ 를 제공하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 마이크로화된 형태 또는 마이크로화되지 않은 형태의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 항정 상태에서 약 400 ng/mL 내지 약 700 ng/mL의 평균  $C_{max}$ 를 제공하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 마이크로화된 형태 또는 마이크로화되지 않은 형태의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 항정 상태에서 약 500 ng/mL 내지 약 700 ng/mL의 평균  $C_{max}$ 를 제공하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 마이크로화된 형태 또는 마이크로화되지 않은 형태의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 항정 상태에서 약 600 ng/mL 내지 약 700 ng/mL의 평균  $C_{max}$ 를 제공하기에 충분한 양으로 투여된다.
- [0062] 일부 실시양태에서, 마이크로화된 형태 또는 마이크로화되지 않은 형태의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 항정 상태에서 약 200 ng/mL 내지 약 500 ng/mL의 평균  $C_{min}$ 를 제공하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 마이크로화된 형태 또는 마이크로화되지 않은 형태의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 항정 상태에서 약 300 ng/mL 내지 약 500 ng/mL의 평균  $C_{min}$ 를 제공하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 마이크로화된 형태 또는 마이크로화되지 않은 형태의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 항정 상태에서 약 300 ng/mL 내지 약 400 ng/mL의 평균  $C_{min}$ 를 제공하기에 충분한 양으로 투여된다.
- [0063] 일부 실시양태에서, 마이크로화된 형태 또는 마이크로화되지 않은 형태의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 항정 상태에서 약 2시간 내지 4시간의 평균  $T_{max}$ 를 제공하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 마이크로화된 형태 또는 마이크로화되지 않은 형태의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 항정 상태에서 약 2시간 내지 3시간의 평균  $T_{max}$ 를 제공하기에 충분한 양으로 투여된다.
- [0064] 일부 실시양태에서, 마이크로화된 형태 또는 마이크로화되지 않은 형태의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 항정 상태에서 약 1000 hr\*ng/mL 내지 5000 hr\*ng/mL의 평균  $AUC_{0-12h}$ 를 제공하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 마이크로화된 형태 또는 마이크로화되지 않은 형태의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 항정 상태에서 약 2000 hr\*ng/mL 내지 5000 hr\*ng/mL의 평균  $AUC_{0-12h}$ 를 제공하기

에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 마이크로화된 형태 또는 마이크로화되지 않은 형태의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 항정 상태에서 약 2500 hr\*ng/mL 내지 4500 hr\*ng/mL의 평균 AUC<sub>0-12h</sub>를 제공하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 마이크로화된 형태 또는 마이크로화되지 않은 형태의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 항정 상태에서 약 3000 hr\*ng/mL 내지 4200 hr\*ng/mL의 평균 AUC<sub>0-12h</sub>를 제공하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 마이크로화된 형태 또는 마이크로화되지 않은 형태의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 항정 상태에서 약 1400 hr\*ng/mL 내지 4500 hr\*ng/mL의 평균 AUC<sub>0-12h</sub>를 제공하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 마이크로화된 형태 또는 마이크로화되지 않은 형태의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 항정 상태에서 약 1200 hr\*ng/mL 내지 4000 hr\*ng/mL의 평균 AUC<sub>0-12h</sub>를 제공하기에 충분한 양으로 투여된다.

[0065] **치료 방법**

[0066] 본원에는 암 치료를 필요로 하는 대상체에게 마이크로화된 형태 또는 마이크로화되지 않은 형태의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 본원에 개시된 바와 같은 단위 투여량 형태로, 및/또는 본원에 개시된 투여량 레지멘, 예컨대 연속 투약 스케줄 또는 간헐적 투약 스케줄에 의해 투여함으로써 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공된다. 본원에 기재된 바와 같은, 연속 투약 스케줄은 대상체에게 전체 치료 동안, 예를 들어, 연속 2일 이상 동안, 또는 연속 5일 이상 동안, 또는 연속 10일 이상 동안, 또는 연속 15일 이상 동안, 또는 연속 20일 이상 동안, 또는 연속 21일 이상 동안 연속적으로, 예를 들어, 실질적으로 중단되지 않고 투여량을 투여하는 것을 지칭한다. 연속 투약 스케줄에 따른 치료 기간은 며칠, 몇 주 또는 몇 달이 될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은, 간헐적 투약 스케줄은 대상체에게 화합물로 치료하지 않는 하나 이상의 기간에 의해 중단되는 일정 기간 동안 투여량을 투여하는 경우를 지칭한다. 다르게 설명하면, 간헐적 투약 스케줄은 대상체에게 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 연속 2일 이상의 치료 기간 동안 투여하는 것에 이어서 적어도 1일의 기간 동안 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 치료하지 않는 것을 지칭한다. 치료 기간은 연속 7일 내지 연속 21일, 예를 들어, 적어도 연속 2일, 적어도 연속 7일, 또는 적어도 연속 14일 일 수 있다. 치료하지 않는 기간은 연속 4일 내지 10일, 예를 들어, 적어도 연속 2일, 적어도 연속 4일, 적어도 연속 7일 등일 수 있다.

[0067] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 장애, 예를 들어, 증식성 장애의 진행, 중증도 및/또는 지속기간의 감소 또는 개선, 또는 하나 이상의 요법의 투여로부터 기인하는 장애의 하나 이상의 증상 (바람직하게는, 하나 이상의 식별가능한 증상)의 개선을 지칭한다. 구체적 실시양태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 증식성 장애의 적어도 하나의 측정가능한 물리적 파라미터, 예컨대 종양의 성장의 개선을 지칭하며, 환자가 반드시 식별할 수 있는 것은 아니다. 다른 실시양태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 신체적으로, 예를 들어, 식별가능한 증상의 안정화에 의해, 생리학적으로, 예를 들어, 신체적 파라미터의 안정화에 의해, 또는 둘 다에 의해 증식성 장애의 진행을 억제하는 것을 지칭한다. 다른 실시양태에서 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 종양 크기 또는 암성 세포 계수의 감소 또는 안정화를 지칭한다.

[0068] 본원에 기재된 바와 같은, 용어 '대상체' 또는 '환자'는 특정한 질환, 장애 또는 병태를 앓고 있는 온혈 동물, 예컨대 포유동물을 지칭한다. 기니피그, 개, 고양이, 래트, 마우스, 말, 소, 양 및 인간이 상기 용어의 의미 범위 내에 있는 동물의 예인 것으로 명시적으로 이해된다.

[0069] 용어 "암"은 비정상적인 세포의 빠르고 비제어된 성장을 특징으로 하는 질환을 지칭한다. 암 세포는 국소적으로 또는 혈류와 림프계를 통해 신체의 다른 부위로 확산될 수 있다. 용어 "종양" 및 "암"은 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 예를 들어 두 용어 모두 고형 및 액상, 예를 들어 미만성 또는 순환성 종양을 포괄한다. 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "암" 또는 "종양"은 전악성 뿐만 아니라 악성 암 및 종양을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "암"은 조직병리학적 유형 또는 침습성 단계에 관계없이 모든 유형의 암성 성장 또는 발암성 프로세스, 전이성 조직 또는 악성 형질전환된 세포, 조직 또는 기관을 포함하는 것을 의미한다. 암성 장애의 예는 유방암, 중추 신경계 암, 자궁내막암, 신장암, 대장암, 폐암, 식도암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 위암, 두경부 (상부 호흡소화기) 암, 요로암, 결장암, PARP7 발현이 증폭되는 암 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 본 발명에 따라 치료가능한 암은 조혈 악성종양, 예컨대 백혈병 및 림프종을 포함한다. 예시적인 림프종은 호지킨 또는 비호지킨 림프종, 다발성 골수종, B-세포 림프종 (예를 들어, 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)), 만성 림프구성 림프종 (CLL), T-세포 림프종, 유모 세포 림프종, 및 버켓 림프종을 포함한다. 예시적인 백혈병은 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병

(CLL) 및 만성 골수성 백혈병 (CML)을 포함한다.

[0070] 본 발명의 화합물의 투여에 의해 치료가능한 다른 암은 간암 (예를 들어, 간세포 암종), 방광암, 골암, 신경교종, 유방암, 자궁경부암, 결장암, 자궁내막암, 상피암, 식도암, 유잉 육종, 췌장암, 담낭암, 위암, 위장관 종양, 두경부암 (상부 호흡소화기 암), 장암, 카포시 육종, 신장암, 후두암, 간암 (예를 들어, 간세포 암종), 폐암, 전립선암, 직장암, 피부암, 위암, 고환암, 갑상선암, 및 자궁암을 포함한다.

[0071] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물의 투여에 의해 치료가능한 암은 다발성 골수종, DLBCL, 간세포 암종, 방광암, 식도암, 두경부암 (상부 호흡소화기 암), 신장암, 전립선암, 직장암, 위암, 갑상선암, 자궁암, 및 유방암이다.

[0072] 본원에 개시된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 단위 투여량 형태를 사용하여 성장을 억제할 수 있는 예시적인 암은 고형 종양을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 암은 폐암, 예를 들어 폐의 편평 세포 암종 (SCCL 또는 NSCLC)이다. 일부 실시양태에서, 암은 진행성 편평 비소세포 폐 암종이다. 일부 실시양태에서, 암은 두경부 편평 세포 암종 (HNSCC)이다. 일부 실시양태에서, 암은 식도암이다. 다른 실시양태에서, 암은 유방암, 예를 들어 HR+ 유방암이다. 일부 실시양태에서, 암은 난소암이다. 다른 실시양태에서, 암은 췌장암이다. 특정 실시양태에서, 암은 PARP7 발현이 증폭되는 암이다.

[0073] 일부 실시양태에서, 암이 진행될 때까지 대상체에게 본원에 개시된 투여량 레지멘을 투여한다. 일부 실시양태에서, 부작용이 더 이상 용인되지 않을 때까지 대상체에게 본원에 개시된 투여량 레지멘을 투여한다. 일부 실시양태에서, 대상체가 지속적인 치료에 대한 동의를 철회할 때까지 대상체에게 본원에 개시된 투여량 레지멘을 투여한다. 일부 실시양태에서, 암이 완화된 것으로 결정될 때까지 대상체에게 본원에 개시된 투여량 레지멘을 투여한다. "완화"는 암의 징후 및 증상의 감소 또는 소멸로서 정의된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 약 21일의 1회 이상의 치료 사이클 동안 본원에 개시된 투여량 레지멘을 투여한다.

[0074] **조합 요법**

[0075] 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 이를 함유하는 투여량 형태는 암성 종양의 성장을 억제하기 위해 단독으로 사용될 수 있거나 또는 하기: 표준 치료 (예를 들어, 치료 중인 암 유형에 대해 전형적임), 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 면역조절제 (예를 들어, 공동 자극 분자의 활성화제 또는 억제성 분자의 억제제); 백신, 예를 들어, 치료용 암 백신; 또는 다른 형태의 세포 면역요법 중 하나 이상과 조합하여 사용될 수 있다.

[0076] "조합" 또는 "와 조합하여"라는 말은 요법 또는 치료제가 동시에 투여되어야만 하고/하거나 함께 전달을 위해 제형화되어야만 한다는 것을 암시하는 것은 아니지만, 이들 전달 방법은 본원에 기재된 범위 내에 있다. 조합되는 치료제는 하나 이상의 다른 부가의 요법 또는 치료제와 공동으로, 이전에 또는 이후에 투여될 수 있다. 치료제 또는 치료 프로토콜은 임의의 순서로 투여될 수 있다. 일반적으로, 각각의 작용제는 그러한 작용제에 대해 결정된 용량 및/또는 시간 스케줄로 투여될 것이다. 이러한 조합에 활용되는 부가의 치료제는 단일 조성물로 함께 투여되거나 또는 상이한 조성물로 별도로 투여될 수 있음이 추가로 인지될 것이다. 일반적으로, 조합으로 활용되는 부가의 치료제는 개별적으로 활용되는 수준을 초과하지 않는 수준으로 활용되는 것으로 예상된다. 일부 실시양태에서, 조합으로 활용되는 수준은 개별적으로 활용되는 수준보다 낮을 것이다.

[0077] 추가로 본원에는 암 치료를 필요로 하는 대상체에게 (i) 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 (ii) 인간 PD-1에 결합하는 항체를 투여함으로써 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0078] 일부 실시양태에서, 항체는 인간화 항체이다. 일부 실시양태에서, 항체는 펌브롤리주맙이다. 펌브롤리주맙은 흑색종, 비소세포 폐암 (NSCLC), 두경부 편평 세포 암 (HNSCC), 고전적 호지킨 림프종 (cHL), 원발성 종격동 B-세포 림프종 (PMBCL), 요로 상피 암종, 미세 위성 불안정성 높음 (MSI-H) 또는 미스매치 복구 결핍 (dMMR) 고형 종양인 암, 결장암 또는 직장암, 위암 또는 위식도 접합부 (GEJ) 선암종, 식도암 또는 특정 위식도 접합부 (GEJ) 암종, 자궁경부암, 간세포 암종, 메르켈 세포 암종 (MCC), 신세포 암종 (RCC), 피부 편평 세포 암종 (cSCC) 및 삼중 음성 유방암 (TNBC)의 치료를 위해 미국 식품 의약국의 승인을 받은 인간화 항체이다.

[0079] 항체는 다양한 방법에 의해 대상체, 예를 들어 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어 인간 대상체에게 투여될 수 있다. 많은 적용을 위해, 투여 경로는 정맥내 주사 또는 주입 (IV), 피하 주사 (SC), 복강내 (IP) 또는 근육내 주사 중 하나이다. 관절내 전달을 사용하는 것이 또한 가능하다. 다른 비경구 투여 방식이 또한 사용될 수 있다. 이러한 방식의 예는 동맥내, 척수강내, 관절낭내, 안와내, 심장내, 피내, 경기관, 피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 및 경막외 및 흉골내 주사를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 주입에 의해 투여된다.

일부 실시양태에서, 항체는 1시간 미만의 기간에 걸쳐 주입에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 항체는 약 10분 내지 약 1시간의 기간에 걸쳐 주입에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 항체는 약 15분 내지 약 45분의 기간에 걸쳐 주입에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 항체는 약 30분의 기간에 걸쳐 주입에 의해 투여된다.

- [0080] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 항체는 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 항체는 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 항체는 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 항체는 순차적으로 투여된다.
- [0081] 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 다양한 방법에 의해 대상체, 예를 들어 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어 인간 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 투여 경로는 경구이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 제약 조성물로서 투여된다.
- [0082] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1일 2회 투여된다.
- [0083] 일부 실시양태에서, 환자에게 유리 염기로서 측정된 약 25 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 또는 약 500 mg의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1일 2회 투여한다. 일부 실시양태에서, 환자에게 유리 염기로서 측정된 약 100 mg 또는 약 200 mg의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1일 2회 투여한다. 일부 실시양태에서, 환자에게 유리 염기로서 측정된 약 200 mg의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1일 2회 투여한다. 일부 실시양태에서, 환자에게 유리 염기로서 측정된 약 100 mg의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1일 2회 투여한다.
- [0084] 일부 실시양태에서, 환자에게 유리 염기로서 측정된 약 25 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 또는 약 500 mg의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1일 1회 투여한다. 일부 실시양태에서, 환자에게 유리 염기로서 측정된 약 100 mg 또는 약 200 mg의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1일 1회 투여한다. 일부 실시양태에서, 환자에게 유리 염기로서 측정된 약 100 mg의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1일 1회 투여한다. 일부 실시양태에서, 환자에게 유리 염기로서 측정된 약 200 mg의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1일 1회 투여한다.
- [0085] 일부 예에서, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 연속 투약 스케줄에 따라 투여된다. 예를 들어, 연속 투약 스케줄은 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 대상체에게 연속 2일 이상 동안 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 연속 투약 스케줄은 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 대상체에게 연속 5일 이상 동안 투여하는 것을 포함한다. 다른 실시양태에서, 연속 투약 스케줄은 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 대상체에게 연속 10일 이상 동안 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 연속 투약 스케줄은 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 대상체에게 연속 15일 이상 동안 투여하는 것을 포함한다. 일부 예에서, 연속 투약 스케줄은 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 대상체에게 연속 20일 이상 동안 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 연속 투약 스케줄은 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 대상체에게 연속 21일 이상 동안 투여하는 것을 포함한다.
- [0086] 항-PD-1 항체는 다양한 방법에 의해 대상체, 예를 들어 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어 인간 대상체에게 투여될 수 있다. 많은 적용을 위해, 투여 경로는 정맥내 주사 또는 주입 (IV), 피하 주사 (SC), 복강내 (IP) 또는 근육내 주사 중 하나이다. 관절내 전달을 사용하는 것이 또한 가능하다. 다른 비경구 투여 방식이 또한 사용할 수 있다. 이러한 방식의 예는 동맥내, 척수강내, 관절낭내, 안와내, 심장내, 피내, 경기관, 피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 및 경막외 및 흉골내 주사를 포함한다.
- [0087] 항체의 투여 경로 및/또는 방식은 또한, 예를 들어 종양을 시각화하기 위해, 예를 들어 단층 촬영 영상화를 사용하여, 예를 들어 대상체를 모니터링함으로써 개별 사례에 맞게 조정될 수 있다.
- [0088] 항체는 고정 용량 또는 mg/kg 용량으로서 투여될 수 있다. 용량은 또한 항-PD-1 항체에 대한 항체 생산을 감소시키거나 피하도록 선택될 수 있다. 투여량 레지멘은 원하는 반응, 예를 들어 치료 반응 또는 조합 치료 효과를 제공하도록 조정된다. 일반적으로, 항-PD-1 항체 (및 임의로 제2 작용제)의 용량은 대상체에게 생체 이용 가능한 양으로 작용제를 제공하기 위해 사용될 수 있다.
- [0089] 본원에 사용된 바와 같은 투여 단위 형태 또는 "고정 용량" 또는 "균일 용량"은 치료될 대상체에 대한 단위 투여량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하고; 각각의 단위는 필요한 제약 담체와 연합하여, 그리고 임의로 다른 작용제와 연합하여 원하는 치료 효과를 초래하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 화합물을 함유한

다. 단일 또는 다중 투여량이 제공될 수 있다. 대안적으로 또는 또한, 항체는 연속 주입을 통해 투여될 수 있다. 예시적인 고정 용량은 200 mg을 포함한다.

[0090] 항-PD-1 항체 용량은 예를 들어, 적어도 2회 용량, 3회 용량, 5회 용량, 10회 용량, 또는 그 초과를 포괄하기에 충분한 기간 (치료 과정)에 걸쳐 주기적 간격으로 투여될 수 있으며, 예를 들어 1일 1회 또는 2회, 또는 1주에 약 1회 내지 4회, 또는 바람직하게 매주, 격주 (2주마다), 3주마다, 매월 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체는 3주마다 1회 투여된다. 대상체를 효과적으로 치료하는데 필요한 투여량 및 시기에 영향을 미칠 수 있는 요인은, 예를 들어, 질환 또는 장애의 중증도, 제형, 전달 경로, 이전의 치료, 대상체의 일반적인 건강 및/또는 연령, 및 존재하는 다른 질환을 포함한다. 더욱이, 치료상 유효량의 화합물로 대상체를 치료하는 것은 단일 치료를 포함할 수 있거나, 또는 바람직하게 일련의 치료를 포함할 수 있다.

[0091] 예시적인 투약 레지멘은 항-PD-1 항체를 3주마다 1회 200 mg의 고정 용량으로 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 투약 레지멘은 항-PD-1 항체를 3주마다 1회 약 200 mg의 고정 용량으로 투여하는 것을 포함한다.

[0092] 일부 실시양태에서, 용어 "약"은 그 값의  $\pm 10\%$ 를 지칭한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본원에 제시된 값이 데이터 수집 또는 기기의 가변성과 같은 실험 조건으로 인해 달라질 수 있음을 알 것이다.

[0093] 일부 실시양태에서, 암은 유방암, 중추 신경계의 암, 자궁내막암, 신장암, 대장암, 폐암, 식도암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 위암, 두경부암, 요로암, 결장암, 또는 PARP7 발현이 증폭되는 암이다. 일부 실시양태에서, 폐암은 폐의 편평 세포 암종이다.

[0094] 일부 실시양태에서, 대상체는 암에 대한 선행 치료를 받은 적이 있다. 일부 실시양태에서, 선행 치료는 백금 이중 화학요법 또는 면역 체크포인트 차단 억제제이다. 일부 실시양태에서, 선행 치료는 백금 이중 화학요법이다. 일부 실시양태에서, 선행 치료는 면역 체크포인트 차단 억제제이다.

[0095] 일부 실시양태에서, 선행 치료는 백금 이중 화학요법 및 면역 체크포인트 차단 억제제이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 백금 이중 화학요법 및 면역 체크포인트 차단 억제제로 순차적으로 치료받았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 백금 이중 화학요법과 면역 체크포인트 차단 억제제를 조합하여 치료받았다.

[0096] 예시적인 면역 체크포인트 차단 억제제는 항-PD-1/항-PD-L1 및 항-세포독성 T-림프구-연관 항원 4 (CTLA-4) 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 차단 억제제는 항-PD-1/항-PD-L1 또는 항-세포독성 T-림프구-연관 항원 4 (CTLA-4) 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 차단 억제제는 항-PD-1/항-PD-L1 및 항-세포독성 T-림프구-연관 항원 4 (CTLA-4) 억제제를 포함한다.

[0097] 일부 실시양태에서, 대상체는 적어도 하나의 이전의 치료에 실패한 적이 있다. 일부 실시양태에서, 암은 불응성이다.

[0098] 일부 실시양태에서, 대상체는 중추 신경계 전이를 갖고 있으며, 여기서 대상체는 진행의 증거를 보이지 않는 CNS-지향 요법 후 기준선 MRI를 가지며, 대상체는 신경학적으로 안정하고, 대상체는 코르티코스테로이드 요법을 받고 있지 않다. 일부 실시양태에서, 대상체는 치료 28일 이내에 기준선 MRI를 갖는다.

[0099] 본 발명은 구체적 실시예에 의해 보다 상세하게 설명될 것이다. 하기 실시예는 예시 목적으로 제공되며, 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하려는 의도가 아니다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본질적으로 동일한 결과를 산출하도록 변화 또는 변형될 수 있는 다양한 중요하지 않은 파라미터를 쉽게 인식할 것이다. 명료함을 위해 별도의 실시양태의 맥락에서 기재되는 본 발명의 특정 특색은 또한 단일 실시양태에서 조합되어 제공될 수 있는 것으로 인지된다. 역으로, 간결함을 위해 단일 실시양태의 맥락에서 기재되는 본 발명의 다양한 특색은 또한 개별적으로 또는 임의의 적합한 하위 조합으로 제공될 수 있다.

[0100] **실시예**

[0101] **실시예 A: 화학식 I의 화합물의 용량 증량 연구**

[0102] **방법론**

[0103] 본 프로토콜은 단일 작용제로서 PO 투여된 화학식 I의 화합물의 임의의 용량 제한 독성 (DLT) 및 (최대 허용 용량) MTD를 포함한 안전성 프로파일을 평가하고 화학식 I의 화합물의 권장된 2 상 용량 (RP2D)을 설정하기 위해 설계된 최초의 인간 대상, 1 상, 다기관, 오픈 라벨 임상 연구이다. 이러한 연구는 상대적인 생체이용률 평가를 포함하는 용량 증량 단계에 이어, 선택된 증량 유형을 가진 환자의 용량 확장 단계를 갖는다.

- [0104] 본 연구의 용량 증량 단계에서는, 표준 요법에 불응성인 임의의 조직학적으로 확인되거나 또는 세포학적으로 확인된 고형 종양 유형 ("고형" 림프종 [예를 들어, 맨틀 세포]을 포함할 수 있음)을 갖고 있으며, 치료 효과가 있거나 임상적 혜택을 제공할 수 있는 요법이 존재하지 않아 실험적 요법이 합리적인 옵션인 환자가 그 대상이다. 본 연구의 용량 확장 단계에서는, RP2D가 하기 암 유형에서 조사될 것이다: 폐의 편평 세포 암종 (SCCL), 두경부 편평 세포 암종 (HNSCC), 호르몬 수용체 양성 (HR+) 유방암, 및 PARP7 증폭된 암.
- [0105] 2차 목표는 화학식 I의 화합물의 안전성 및 PK 프로파일의 특징규명, 화학식 I의 화합물의 마이크로화되지 않은 형태 (표준 정제)와 비교하여 화학식 I의 화합물의 마이크로화된 형태로 제조된 정제의 생체이용률 평가, 및 예비 항종양 활성의 확인을 포함한다. 바이오마커 및 그와 화학식 I의 화합물에 대한 반응과의 상관관계 및 다른 결과가 조사될 것이다.
- [0106] 화학식 I의 화합물의 표준 정제는 화학식 I의 화합물의 마이크로화되지 않은 형태로 제조되며, 표준 정제와 비교한 마이크로화된 정제의 상대적 생체이용률을 평가하기 전에 모든 용량 증량 코호트에 사용될 것이다. 마이크로화된 정제는 상대적 생체이용률 평가가 완료된 후 본 연구의 용량 확장 단계에 사용될 것이다.
- [0107] 용량 증량 단계
- [0108] 이것은 마이크로화된 정제 및 마이크로화되지 않은 정제의 상대적 생체이용률을 평가하기 위해 3 내지 6명의 환자 코호트 및 별도의 코호트(들)에서 화학식 I의 화합물의 증량 용량 수준을 평가하는 것을 포함한다.
- [0109] 용량 증량 단계에서는 2가지 스케줄이 이용된다:
- [0110] • 스케줄 1은 화학식 I의 화합물을 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg 및 500 mg BID의 용량으로 14일 투여하는 것에 이어서 휴식 기간을 갖는 21-일 사이클을 검사할 것이다.
  - [0111] • 스케줄 2는 100 mg, 200 mg, 300 mg, 및 400 mg BID의 용량에서 21-일 연속 투약 사이클을 검사할 것이다.
- [0112] 코호트는 전통적인 3 + 3 설계를 따를 것이다.
- [0113] 초기 환자 코호트는 스케줄 1에 배정되고 14일 동안 1일 2회 (BID) 25 mg의 용량으로 화학식 I의 화합물을 투여받는다.
- [0114] 스케줄 2는 안전성 검토 위원회 (SRC)의 결정에 따라 스케줄 1에서 적어도 1회 용량 증량 후에 시작될 것이다. 스케줄 2 환자는 활성 스케줄 1 코호트에서 조사 중인 용량 수준보다 적어도 하나 낮은 용량으로 화학식 I의 화합물을 BID로 21일 동안 투여받을 것이다. 용량은 스케줄 1 및 2 조사 결과에 따라 증량될 것이다.
- [0115] 정확한 PK 추정치를 수득하기 위해, 스케줄 1에서는 화학식 I의 화합물을 사이클 1의 제1일 (C1D1)에 1일 1회 (QD) 투여한 다음, C1D14까지 BID 스케줄로 투여하며, 8시간 PK 평가를 위해 C1D15에 클리닉에서 1회 투여한다 (이는 건너뛴 C1D1 저녁 투여를 대체한다). 스케줄 2의 경우에는, 화학식 I의 화합물을 C1D1에 QD 투여한 다음, C1D21까지 BID 스케줄로 투여하며, 8시간 PK 평가를 위해 C1D15에 투여한다. 본 연구의 목적상, 치료 사이클은 21일이다. (C1D21은 C1의 마지막 날이고, C2의 첫 번째 날은 C2D1이며, 이는 연구 제22일과 동일하다). 본 연구에서 BID 용량 코호트로부터의 PK 데이터를 기반으로 하여, QD, 1일 3회 (TID) 투약 (간헐적 또는 연속적), 또는 기타 스케줄이 또한 탐색될 수 있다.
- [0116] 첫 번째 연구 약물 용량은 C1D1에 투여될 것이며, 단 하기에 기재된 상대적 생체이용률 코호트(들)는 예외이며, 여기서 첫 번째 연구 약물 용량은 C1D1 이전 7일 ( $\pm 3$ 일)에 제공될 것이다. 용량 코호트 내의 각각의 환자는 DLT 평가를 받을 수 있는 자격을 갖추기 위해서는 C1 기간에서 C2D1까지의 후속 안전성 평가 기간 동안, 치료 관련 독성 (기본적으로 DLT)으로 인한 경우를 제외하고, 처방된 화학식 I의 화합물 용량의 적어도 85%를 투여받아야만 한다. DLT 평가를 받을 수 있는 자격을 갖추지 못한 환자는 교체될 것이다.
- [0117] 상대적 생체이용률
- [0118] 대략 6 내지 8명의 환자로 구성된 상대적 생체이용률 코호트(들)는 화학식 I의 화합물의 마이크로화되지 않은 형태 (표준 정제)와 비교하여 화학식 I의 화합물의 마이크로화된 형태로 제조된 정제 (마이크로화된 정제)의 상대적 생체이용률을 평가하기 위해 등록될 것이다. 환자는 C1D1 이전 7일 ( $\pm 3$ 일)에, 마이크로화된 정제 100 mg으로 투여되는 연구 약물의 첫 번째 용량을 받게 된다. 4일의 최소 휴약 기간 후, 환자는 C1D1에서 표준 (마이크로화되지 않은) 정제 100 mg으로 투여되는 연구 약물의 두 번째 용량을 받게 된다. C1D1 이후에 시행된 평가는 스케줄 2에 따른 용량 증량 코호트의 환자에 대해 설명된 것과 동일할 것이다. 최근에 생겨난 PK 데이터를

기반으로, 부가의 용량 수준에서 부가의 상대적 생체이용률 코호트를 탐색할 수 있다. 상대적 생체이용률 코호트(들)로부터의 PK 및 안전성 결과를 검토한 후, 마이크로화된 정제를 후속 용량 증량 및/또는 용량 확증 코호트에 사용할 수 있다. 마이크로화된 정제는 상대적 생체이용률 평가가 완료된 후 본 연구의 용량 확장 단계에서 사용될 것이다.

[0119] 상대적 생체이용률 코호트(들)에 등록된 환자는 CID1 이전 7일 ( $\pm 3$ 일)에 부가의 방문을 할 것이다. 환자는 CID-7에 마이크로화된 정제로서 투여되는 첫 번째 연구 약물 투여 전에 연구 센터에 출석해야 하며 첫 번째 연구 약물 투여 후 적어도 12시간 동안 연구 센터에 남아 있어야 한다. CID-7에 환자에게 ~24시간 동안 (즉, CID-6에 24시간 PK 샘플 수집을 위해 그 다음 날 환자가 돌아올 때까지) 지속적으로 실행되는 홀터(Holter) 모니터가 부착될 것이다. 환자는 CID1에 표준 정제로서 투여되는 두 번째 연구 약물 투여를 위해 연구 센터로 돌아가고 두 번째 연구 약물 투여 후 적어도 12시간 동안 연구 센터에 남아 있어야 한다. CID1에 환자에게 ~24시간 동안 (즉, CID2에 연구 약물 투여 직전까지) 지속적으로 실행되는 홀터 모니터가 부착될 것이다. 환자는 CID1에 연구 약물 투여 후 24시간 ( $\pm 1$ 시간), 및 24시간 PK 샘플 수집 직후에 연구 약물 (표준 정제로서 투여)을 투여받기 위해 그 다음 날 (CID2)에 돌아와야 한다. 상대적 생체이용률의 평가는 CID-7 및 CID1에 투약 후 24시간 기간에 수집된 PK 데이터의 비교를 기반으로 이루어질 것이다. CID2 이후 수집된 샘플은 상대적 생체이용률 데이터 세트의 일부로 간주되지 않는다. 환자는 모든 후속 투약에 대해 표준 정제를 계속 받게 되며, CID1 이후에 시행된 평가는 스케줄 2에 따른 용량 증량 코호트 내 환자에 대해 설명된 것과 동일하다.

[0120] 용량 확장 단계

[0121] RP2D에서 화학식 I의 화합물의 안전성, PK, 약력학 및 항종양 활성을 추가로 조사하기 위해, 각각 대략 20명의 환자로 구성된 4개의 코호트가 등록될 것이다. 비임상 데이터 뿐만 아니라 본 연구의 용량 증량 단계로부터 수득된 임상 데이터를 기반으로, 용량 확장 단계 내의 환자 등록은 하기 특이적 종양 유형(들)으로 제한될 것이다: SCCL, HNSCC, HR+ 유방암, 및 PARP7 증폭된 암. 각각의 코호트에는 대략 20명의 환자가 등록될 것이며, 치료받은 20명의 환자 중 적어도 3명의 환자가 그러한 그룹에서 RECIST 1.1에 따라 객관적인 반응 (PR 또는 CR)을 보이는 경우, 샘플 크기는 대략 40명의 환자로 확장될 수 있다. 이들 코호트 중 어느 하나에 20명의 환자를 등록하는 것이 논리적으로 실현가능하지 않는 경우, 그러한 코호트는 언제든지 등록이 종료될 수 있다.

[0122] 연구 약물 공급

[0123] 화학식 I의 화합물은 경구 투여를 위한 25 mg, 100 mg 및 200 mg 표준 정제로서 공급될 것이다. 화학식 I의 화합물의 마이크로화된 형태로 제조된 정제는 경구 투여를 위한 100 mg 정제로서 공급될 것이다. 입자 직경 크기 [d90]는 마이크로화된 화합물의 경우 5-15  $\mu\text{m}$ 이다.

[0124] 데이터

[0125] 초기 인간 PK 데이터는 마이크로화되지 않은 화학식 I의 화합물 (d[90] 228.474  $\mu\text{m}$ )의 투약에 대하여 수득되었으며, 이는 도 1-2에 제시되어 있다.

[0126] 마이크로화된 화학식 I의 화합물 (d[90] 10.851  $\mu\text{m}$ )과 마이크로화되지 않은 화학식 I의 화합물 (d[90] 228.474  $\mu\text{m}$ )을 비교하여 부가의 PK 데이터를 수득하였다. 환자에게 마이크로화된 정제로서 화학식 I의 화합물 100 mg을 투여하였다. 혈장 샘플은 투여 후 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 및 24시간에 수집되었다. 7일의 휴약 기간 후, 환자에게 마이크로화되지 않은 정제로서 화학식 I의 화합물 100 mg을 투여하였다. 혈장 샘플은 투약 후 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 및 24시간에 수집되었다. 곡선 아래 면적 및 최대 혈장 농도 데이터는 마이크로화된 투약 아암과 마이크로화되지 않은 투약 아암에 대한 비-구획 분석을 통해 도출되었다. 하기 표를 참조한다. 평균 AUC는 약 1.5배만큼 증가했으며 평균  $C_{\text{max}}$ 는 약 2.4배만큼 증가하였다.

			AUC <sub>last</sub>		C <sub>max</sub>	
			h*ng/mL		ng/mL	
처리	용량	N	기하 평균	기하 SD	기하 평균	기하 SD
마이크로화된	100 mg	7	4471	1.92	803	1.91
마이크로화되지 않음	100 mg	7	3007	1.83	337	1.62

[0127]

[0128] 실시예 B: 수컷 비글 개에서 정제 및 캡슐의 경구 투여 후 화학식 I의 화합물의 약동학

[0129] **목적**

[0130] 본 연구의 목적은 경구 투여 후 수컷 비글 개에서 화학식 I의 화합물의 혈장 약동학적 프로파일을 결정하고 정제 및 캡슐 제형의 노출을 평가하는 것이었다.

[0131] **동물**

[0132] 수컷 비글 개는 지양수 존슨 바이오리소스 캄파니, 리미티드(Jiangsu Johnsen Bioresource CO., Ltd.)로부터 구입하였다. 동물은 투약일에 1 내지 2.5연령이었다. 모든 동물은 12시간 명/12시간 암 주기 환경에 수용되었다. 경구 (PO) 그룹의 동물은 투약 전 밤새 절식시켰고 투약 후 대략 2시간에 급식하였다. 이러한 연구는 파마론 기관내 동물 관리 및 사용 위원회(Pharmaron Institutional Animal Care and Use Committee)의 승인을 받았다.

[0133] **연구 설계**

[0134] 총 5마리의 수컷 비글 개에게 하기 표 1에 제시된 바와 같은 설계를 통해 투약하였다. 화학식 I의 화합물이 투약 제형 및 표준 스톱 용액 제조에 사용되었다. 화학식 I의 화합물은 정제 및 캡슐 용량으로서 투여되었다. PO 그룹의 동물에 대해, 펜타가스트린 (6.0 µg/kg, i.m.)을 PO 제형 투약 전 20분에 투여하고 첫 번째 펜타가스트린 투약 후 1.5시간에 투여하였다. 투약 용적은 0.024 mL/kg이었고, 농도는 DMSO/1 N NaOH/PBS에서 250 µg/mL였다. 펜타가스트린의 투약 용적, 상세한 투약 시간을 기록하였다. 0.001 N HCl 10 mL를 사용하여 각각의 동물에 대한 위관 카테터를 세척하였다.

[0135] **표 1: 투약 정보**

그룹	치료	용량 수준 (mg/개)	투약 경로	동물의 수
A	정제	25	PO	5마리 수컷
B	정제	50		
C	정제	100		
D	캡슐: 마이크로화되지 않음	100		
E	캡슐: 마이크로화됨	100		

[0136]

[0137] **제형 제조**

[0138] 펜타가스트린 근육내 제형 (6.0 µg/kg)의 제조. 펜타가스트린을 DMSO/1 N NaOH/생리학상 완충 식염수 (1/2/300, v/v/v)에 250 µg/mL의 농도로 용해시켰다. 화학식 I의 화합물을 함유하는 각각의 캡슐 용량의 중량을 기록하고, 펜타가스트린 및 1-ABT의 중량을 기록하였다. 각각 25 mg의 화학식 I의 화합물을 함유하는 정제를 후원자를 대신하여 공급하였다.

[0139] 캡슐을 적절한 양 및 종류 (마이크로화되지 않음 및 마이크로화됨)의 화학식 I의 화합물로 충전시켰다.

[0140] **샘플 수집**

[0141] PO (25, 50, 100, 100, 100 mg/개) 투여를 위해, 투약 전, 투약 후 15분, 30분, 1, 2, 4, 8, 24시간에 각각의 동물로부터 혈액 샘플을 수집하였다. 혈액 샘플 (0.5 mL)은 각각의 동물로부터 경정맥을 통해 수집되었다. 이러한 혈액 샘플을 에틸렌디아민테트라아세트산 이칼륨을 함유하는 튜브에 넣은 다음 4°C에서 10분 동안 2000 g에서 원심분리하여 혈장을 생산하였다. 모든 샘플은 분석 전까지 -75±15°C에서 저장하였다.

[0142] **LC-MS/MS 분석을 위한 표준 용액의 제조**

[0143] 화학식 I의 화합물은 표준 스톱 용액으로서 1 mg/mL (유리 형태)로 와동시키면서 디메틸 술폭사이드에서 제조하였다. 교정 표준 작업 용액은 표준 스톱 용액을 수증 50% 아세트니트릴로 연속 희석함으로써 5, 10, 20, 50, 100, 500, 1000, 5000, 10000 및 20000 ng/mL의 농도로 제조하였다. 10, 20, 50, 1000, 8000 및 16000 ng/mL 농도의 품질 관리 작업 용액은 표준 스톱 용액을 수증 50% 아세트니트릴로 연속 희석함으로써 제조하였다. 이러한 QC 샘플은 교정 표준과 동일한 방식으로 분석 당일에 제조되었다.

[0144] **샘플 처리**

[0145] 각각의 교정 표준 작업 용액 (5, 10, 20, 50, 100, 500, 1000, 5000, 10000 및 20000 ng/mL) 5 µL를 블랭크

비글 개 혈장 50  $\mu\text{L}$ 에 부가하여 총 55  $\mu\text{L}$ 의 용적에서 0.5-2000 ng/mL (0.5, 1, 2, 5, 10, 50, 100, 500, 1000, 2000 ng/mL)의 교정 표준을 달성하였다. 블랭크 혈장 중의 1 ng/mL (low-1), 2 ng/mL (low-2), 5 ng/mL (low-3), 100 ng/mL (mid), 800 ng/mL (high-1), 1600 ng/mL (high-2) 하의 품질 관리 (QC) 샘플은 교정 곡선에 사용된 샘플과 독립적으로 제조되었다. 이러한 QC 샘플은 교정 표준과 동일한 방식으로 분석 당일에 제조되었다. 55  $\mu\text{L}$ 의 표준 물질, 55  $\mu\text{L}$ 의 QC 샘플 또는 55  $\mu\text{L}$ 의 미공지된 샘플 (5  $\mu\text{L}$ 의 수중 50% 아세트오니트릴이 포함된 혈장 샘플 50  $\mu\text{L}$ )을 IS (내부 표준, 텍사메타손)를 함유하는 200  $\mu\text{L}$ 의 아세트오니트릴과 혼합하여 단백질을 침전시켰다. 그런 다음 샘플을 30초 동안 와동시켰다. 4°C, 3900 rpm에서 15분 동안 원심분리한 후, 상등액을 물로 7배 희석시키고, 1  $\mu\text{L}$  상등액을 LC-MS/MS 시스템에 주입하여 정량적 분석하였다.

[0146] **데이터 및 통계 분석**

[0147] 데이터 획득은 사이엑스 애널리스트(Sciex Analyst) 1.6.3 소프트웨어 [에이비 사이엑스 (AB Sciex; 미국 캘리포니아주 포스터 시티)]에 의해 수행되었다. 약동학적 파라미터는 비-구획 분석 (Phoenix TM WinNonlin® 6.1)에 의해 계산되었다. AUC 계산을 위해 선형 사다리꼴 알고리즘이 사용되었다.

[0148] **약동학적 분석 / 요약**

[0149] 화학식 I의 화합물의 약동학을 경구 (PO) 투여 후 수컷 비글 개에서 평가하였다. PO 투여는 정제로서 제형화된 화학식 I의 화합물 및 젤라틴 캡슐로서 제형화된 마이크로화된/마이크로화되지 않은 화학식 I의 화합물로 시행되었다.

[0150] 그룹 A, B 및 C의 개의 경구 노출은 선형은 아니지만 용량 수준에 따라 증가하였다. E 그룹의 개의 노출은 마이크로화된 및 마이크로화되지 않은 화학식 I의 화합물 캡슐을 각각 투여한 그룹 D의 개보다 훨씬 더 높았다. PK 결과의 요약이 하기 표 2에 제시되어 있다.

[0151] **표 2: 정제 및 캡슐의 PO (25, 50, 100, 100, 100 mg/개) 투여 후 화학식 I의 화합물의 평균 혈장 약동학적 파라미터**

그룹	치료	용량 수준 (mg/개)	t <sub>1/2</sub> (h)	T <sub>max</sub> <sup>#</sup> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>(0-24h)</sub> (h*ng/mL)	AUC <sub>(0-∞)</sub> (h*ng/mL)	MRT <sub>inf</sub> (h)	AUC <sub>(0-24h)/D</sub> (h*mg/mL)
A	정제	25	3.9	1.0	371	1983	2015	5.0	836
B	정제	50	4.8	1.0	489	3120	2968	5.5	664
C	정제	100	4.0	2.0	691	4214	4371	5.1	444
D	캡슐: 표준화된	100	4.2	2.0	356	3398	3415	6.1	360
E	캡슐: 마이크로화된	100	4.3	2.0	1671	9565	9772	5.5	1001

[0152]

[0153] NA - 해당 없음

[0154] <sup>#</sup>T<sub>max</sub> 중앙값 집계.

[0155] NV = 중앙값 결과가 규정된 샘플 시점이 아니므로 값이 없다.

[0156] 화학식 I의 화합물의 마이크로화는 개에서의 노출을 개선시켰다. 화학식 I의 화합물의 마이크로화는 AUC의 2.8배 증가 및 C<sub>max</sub>의 4.7배 증가를 초래하였다. 데이터는 하기 표 3 및 도 3에 제시되어 있다.

[0157] **표 3: 개에서의 마이크로화된 화학식 I의 화합물의 특징규명**

입자 크기 (d90:d50 $\mu\text{m}$ )	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC (ng*h/mL)
228:108	356	3398
18:5	1671	9565

[0158]

[0159] **실시예 C: 화학식 I의 화합물을 포함하는 정제**

[0160] 화학식 I의 화합물을 함유하는 실시예 A에 기재된 임상 연구에서의 경구 투여용 정제는 습식 과립화에 의해 제조되었다. 하기 표 4는 그에 따라 제조된 예시적인 정제 조성을 제공한다. 100 mg 정제는 마이크로화되거나 또는 마이크로화되지 않은 화학식 I의 화합물로 제조되었다.

[0161] 표 4:

구성요소	25 mg (mg / 정제)	100 mg (mg / 정제)	200 mg (mg / 정제)	기능
화학식 I의 화합물	25.0	100.0	200.0	활성 성분
미세결정질 셀룰로스	12.5	50.0	100.0	충전제/회석제
만니톨	20.0	80.0	160.0	충전제/회석제
크로스포비돈 XL	2.6	10.0	20.0	붕해제
히드록시프로필 셀룰로스	1.3	5.0	10.0	결합제
나트륨 스테아릴 푸마레이트	1.3	5.0	10.0	윤활제
총계	62.5	250	500	

[0162]

[0163]

**실시예 D: 마이크로화된 화학식 I의 화합물**

[0164]

화학식 I의 화합물의 마이크로화된 배치는 질소 가스 공급물을 사용하는 제트 밀링에 의해 제조되었다. 마이크로화되지 않은 출발 물질은 미국 특허 번호 10,550,105에 기재된 결정질 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법과 유사한 방식으로 제조되었다. 히드로 MV 습식 분산 샘플 유닛이 장착된 맬번 마스터사이저(Malvern Mastersizer) 3000을 사용하여 USP 42 <429>에 따라 레이저 회절로 입자 크기를 측정하였다. 2개의 상이한 로트에 대한 입자 크기 직경 [d90]은 각각 10.851 및 8.715  $\mu\text{m}$ 로 측정되었다.

[0165]

**실시예 E: 폐의 편평 세포 암종 (SCCL) 환자에서 펌브롤리주맵과 조합한 화학식 I의 화합물의 1b/2 상, 다기관, 단일 아암 연구를 위한 임상 연구 프로토콜**

[0166]

**목적**

[0167]

1b 상 안전성 실험에서의 본 연구의 목적은 펌브롤리주맵과 조합한 화학식 I의 화합물의 권장된 2 상 용량 (RP2D)을 결정하는 것이다.

[0168]

2 상에서의 본 연구의 목적은 선행 면역 체크포인트 차단 억제제 (ICI) 치료에 대한 2차 내성이 있는 SCCL 환자에서 펌브롤리주맵과 조합한 화학식 I의 화합물의 항종양 활성을 평가하는 것이다.

[0169]

2차 목적은 항종양 활성의 부가의 측정기준을 평가하고, 펌브롤리주맵과 조합한 화학식 I의 화합물의 안전성 프로파일 및 내약성을 평가하고, 화학식 I의 화합물의 약동학적 (PK) 특성을 명확히 규명하는 것을 포함한다.

[0170]

탐색 목적은 반응과 상관관계가 있을 수 있는 예측 바이오마커를 평가하고 펌브롤리주맵과 조합한 화학식 I의 화합물의 약력학적 (Pd) 효과를 명확히 규명하는 것을 포함한다.

[0171]

**연구 집단**

[0172]

본 연구에서는 백금 이중 및 승인된 ICI를 순차적으로 또는 조합하여 투여하는 것을 포함한 선행 요법을 받은 적이 있는, 편평 세포 조직학의 진행성 비소세포 폐 암종 (NSCLC) 진단이 확진된  $\geq 18$ 세 남성 및 여성 환자가 등록될 것이다.

[0173]

**환자 수 (계획됨)**

[0174]

대략 50명의 환자가 본 연구에 등록될 계획이다: 1b 상 안전성 실험: 최대 10명의 환자; 2 상: 대략 40명의 환자.

[0175]

**연구 설계**

[0176]

이는 선행 요법을 받은 적이 있는 편평 세포 조직학의 진행성 NSCLC 진단이 확진된 환자를 대상으로 펌브롤리주맵과 조합한 화학식 I의 화합물의 안전성 및 항종양 활성을 평가하는 오픈 라벨, 다기관 1b/2 상 단일 아암 연구이다. 본 연구는 1b 상 안전성 실험 및 2 상으로 이루어진다. 1/b 상 안전성 실험 및 2 상은 스크리닝 기간, 치료 중 기간, 연구 종료 기간 (30-일 안전성 추적), 및 추적 기간 (면역 관련 유해 사건 [irAE] 및 질환 진행 평가를 위한 90-일 추적)의 4가지 연구 시행 기간을 수반할 것이다.

[0177]

1b 상 안전성 실험 동안, 스크리닝 동안 치료에 적격한 것으로 결정된 최대 10명의 환자가 3+3 방식으로 등록될 것이고, 승인된 고정 용량의 정맥내 (IV) 펌브롤리주맵 (3주마다 [Q3W] 200 mg)과 조합한 화학식 I의 화합물 200 mg을 1일 2회 (BID) 연속 경구 투약하는 치료를 시작할 것이다. 주임 조사자, 의료 모니터 및 후원자로 구

성된 안전성 검토 위원회는 치료된 모든 환자로부터의 모든 안전성 데이터 및 사용가능한 임의의 PK 데이터를 평가하여 조합 치료의 사이클 1 동안 발생한 임의의 용량 제한 독성 (DLT)을 확인한다. 펌브롤리주맵과 조합한 화학식 I의 화합물의 연속 용량 수준의 내약성을 확인하고 RP2D를 확인하기 위해 최근에 생겨난 안전성 프로파일에 기초하여 용량 감량 코호트를 오픈할 수 있다.

- [0178] 2 상 동안, 스크리닝 동안 치료에 적절한 것으로 결정된 대략 40명의 환자는 승인된 고정 용량의 IV 펌브롤리주맵과 조합한 화학식 I의 화합물의 RP2D BID로 연속 경구 투약하는 치료를 시작할 것이다. RP2D에서 치료를 받은 1b 상 안전성 실험 환자도 2 상 샘플 크기에 기여할 것이다.
- [0179] 1b 상 안전성 실험과 2 상 둘 다에서, 치료 사이클은 21일로서 규정된다. 각각의 치료 사이클의 제1일에, 화학식 I의 화합물을 경구 투여하는 것에 이어서 승인된 현지 제품 라벨에 따라 승인된 고정 용량으로 펌브롤리주맵을 IV 주입한다. 21-일 치료 사이클의 나머지 날 동안, 화학식 I의 화합물만이 BID로 투여될 것이다. 치료 사이클은 질환 진행, 허용될 수 없는 치료 관련 독성, 또는 동의 철회까지 계속될 것이다.
- [0180] 환자가 화학식 I의 화합물로의 치료를 중단하는 경우, 환자는 연구에서 중단되고 안전성 및 질환 진행이 없는 생존 (PFS)에 대한 추적 관찰을 받게 된다.
- [0181] 환자는 펌브롤리주맵의 투여로 인해 irAE가 있는 경우 화학식 I의 화합물 단일 작용제로 치료를 유지할 것이다. 진행성 질환 (PD)이 발생하기 전에 조합 치료를 중단한 환자는 PD가 문서화될 때까지, 환자가 추가 추적에 대한 동의를 철회할 때까지, 또는 새로운 항신생물 요법이 시작될 때까지 치료를 중단한다.
- [0182] 조사자와 후원자 간의 논의 후, 환자가 지속적인 요법으로부터 혜택을 얻을 것이라고 결정되는 경우, 조합물을 사용한 치료 또는 화학식 I의 화합물 단일 작용제를 사용한 치료는 방사선학적 진행의 존재하에 계속될 수 있다.
- [0183] 주기적인 안전성 평가는 일상적인 안전성 실험실 평가, 신체 검사, 12-리드 심전도 (ECG) 및 활력 징후를 포함한다. 응급 치료가 필요한 유해 사건 (TEAE), irAE 및 동반 의약에 대한 지속적인 안전성 평가가 시행된다. 컴퓨터 단층촬영 (CT) 및/또는 자기 공명 영상화 (MRI)는 치료에 대한 질환의 반응을 평가하는데 사용된다. 주기적인 혈액 샘플링이 Pd 및 PK 파라미터를 명확히 규정하는데 사용된다. 탐색적 바이오마커는 혈액 및 생검 샘플을 통해 평가된다.
- [0184] **자격 기준**
- [0185] 환자는 본 연구에 참가할 자격을 얻기 위해 하기 기준을 모두 충족해야 한다:
- [0186] 1. (i) 18세 이상 및 (ii) 99세 이하의 남성 또는 여성 환자.
- [0187] 2. 현지 검사 관행에 의해 결정된 바와 같은 편평 세포 조직학의 진행성/전이성 NSCLC의 진단 확증:
  - [0188] a. 환자는 백금 이중 및 항 PD-1/항 PD-L1, 항세포독성 T-림프구-연관 항원 4 (CTLA-4) 억제제를 포함한 ICI를 포함한 선행 요법을 순차적으로 또는 화학요법 + 체크포인트 억제제의 조합 요법으로서 받은 적이 있어야 하고; 또한
  - [0189] b. 연구에 등록하기 전 마지막 레지멘은, 최상의 반응이 안정적 질환, 부분 반응 또는 완전 반응인 승인된 체크포인트 억제제 함유 레지멘이어야만 한다.
- [0190] 참고: 항-PD-1/항-PD-L1과 항-CTLA-4의 조합은 한 가지 요법 라인으로 간주된다.
- [0191] 3. 가장 최근의 치료 레지멘 동안 또는 이후에 조사자에 의해 결정된 바와 같은 PD를 경험한 환자. PD에 관한 지원 정보를 문서화해야 한다.
- [0192] 4. 환자는 임의의 연구 절차를 시작하기 전에 서명하고 날짜가 기재된 정보에 입각한 동의서를 제공해야 한다.
- [0193] 5. 생검을 수득하기 위한 절차가 중대하지 않은 위험 절차로 간주되고 그렇게 하는 것이 안전한 경우, 신선한 조직 샘플 수집을 위해 생검을 받는데 동의하는 환자. 종양 생검 수집 (스크리닝 동안)에 대한 환자 동의는 필수이다.
  - [0194] a. 스크리닝 전 12주 이내에 수집된 보관 생검 샘플이 기준선 생검으로서 허용된다.
  - [0195] b. 신선한 생검의 수집이 의학적으로 실현가능하지 않거나 신선한 생검이 평가될 수 없는 것으로 간주되는 경우 (예를 들어, 종양이 존재하지 않는 경우), 스크리닝 >12주 전에 수집된 보관 샘플의 제출을 요청할 수 있다.

- [0196] 6. 동부 협력 종양학 그룹 (ECOG) 수행 상태 0 내지 1.
- [0197] 7. 연구 치료 전 28일 이내에 CT 또는 MRI 영상을 촬영하고 고형 종양 반응 평가 기준 (RECIST) 버전 1.1에 따라 측정가능한 표적 병변이 적어도 하나 있어야 한다.
- [0198] 8. 하기 실험실 값에 의해 명시된 바와 같은 적절한 기관 기능을 가지고 있는 환자.
- [0199] a. 환자는 적절한 신장 기능 (크레아티닌  $\leq 1.5 \times$  정상의 상한치 [ULN]) 또는  $\geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 의 사구체 여과율 (GFR)을 가지고 있다.
- [0200] b. 환자는 종양에 의한 간 침범으로 인한 경우, 총 빌리루빈  $\leq 1.5 \times$  ULN (총 빌리루빈  $> 3.0 \times$  ULN 및 직접 빌리루빈  $> 1.5 \times$  ULN인 경우 제외되는 Gilbert 증후군으로 인한 경우 제외), 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST), 및/또는 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT)  $\leq 2.5 \times$  ULN 또는  $\leq 5 \times$  ULN으로 입증된 바와 같은 적절한 간 기능을 가지고 있다.
- [0201] c. 환자는 이전의 72시간 이내에 수혈이 없을 때 헤모글로빈  $\geq 9.0 \text{ g/dL}$ , 혈소판 계수  $\geq 100 \times 10^9$ 개 세포/L, 및 절대 호중구 계수 (ANC)  $\geq 1.5 \times 10^9$ 개 세포/L로써 입증된 바와 같은 적절한 골수 기능을 가지고 있다. ANC  $\geq 1.5 \times 10^9$ /L에 대한 요구 사항은 최근 성장 인자 지원과 무관해야 한다 (예를 들어, 지난 7일 이내).
- [0202] 9. 마지막 연구 약물 투여 후 4개월 동안 서면 동의서를 제공한 후 하기와 같이 적절한 피임법을 사용하는데 동의한 환자와 그의 파트너.
- [0203] a. 여성의 경우: 스크리닝 동안 임신 시험 결과 음성이고 치료 기간 동안 및 치료 기간 후 4개월 동안 의학적으로 승인된 피임 레지멘을 준수하거나 외과적으로 불임 또는 폐경 후로 문서화된 경우. 화학식 I의 화합물이 호르몬 기반 피임법의 효능을 방해할 수 있기 때문에, 호르몬 피임법 (경구 또는 이식)의 사용은 의학적으로 승인된 레지멘으로 간주되지 않는다.
- [0204] b. 남성의 경우: 치료 기간 동안 및 치료 기간 후 4개월 동안 의학적으로 승인된 피임 레지멘을 준수하거나 외과적으로 불임 상태인 것으로 문서화되었다.
- [0205] 10. 연구에 참여할 의지와 능력이 있으며 모든 연구 요구 사항을 준수하는 환자.
- [0206] **제외 기준**
- [0207] 하기 기준 중 임의의 것을 충족하는 환자는 본 연구에서 제외된다:
- [0208] 1. 비-평형 조직학 NSCLC 있음. 종양의 조직학이 혼합된 환자는 부적격하다.
- [0209] 2. 환자는 SCCL에 대해 임의의 다른 연구용 전신 요법을 받은 적이 없어야 한다.
- [0210] 3. 환자는 항-PD-1/항-PD-L1, 항-CTLA-4 억제제를 포함한 ICI를 사용한 선행 2가지 초과 라인의 요법 및 선행한 가지 라인의 화학요법 이중 치료를 받은 적이 없어야 한다.
- [0211] 4. 환자가 경구 약물을 삼킬 수 없거나, 위장관 (GI) 기능장애 또는 약물 흡수를 현저하게 변경시킬 수 있는 GI 질환 (예를 들어, 활동성 염증성 장 질환, 비제어된 메스꺼움, 구토, 설사 또는 흡수장애 증후군)이 있는 경우.
- [0212] 5. 제한된 분야에 대한 완화 방사선요법을 제외하고, 사이클 1 제1일 (C1D1)의 2주 이내의 선행 방사선. 환자는 모든 방사선 관련 독성으로부터 회복되어야 하고, 코르티코스테로이드가 필요하지 않으며 방사선 폐렴이 없어야 한다. 비-CNS 질환에 대한 완화 방사선 ( $\leq 2$ 주의 방사선요법)의 경우 1-주 휴약이 허용된다.
- [0213] 6. CNS 전이가 있는 환자는 하기와 같은 경우 제외된다.
- [0214] • 연구 치료 및/또는 진행 중인 코르티코스테로이드 요법 전 28일 이내에 치료가 필요한 활동성 CNS 전이 (새로운 병변 또는 선행 영상화 연구로부터의 진행)가 있음.
  - [0215] • 증상이 있거나 치료되지 않은 연수막 질환이 있음.
- [0216] 7. irAE로 인해 ICI를 사용한 선행 치료를 중단한 환자.
- [0217] 8. 선행 악성 종양의 공지된 병력이 있다. 예외: 근치적으로 치료를 받았고 연구 치료 전 2년 이내에 재발하지 않은 악성 종양; 완전히 절제된 기저 세포 및 편평 세포 피부암; 무통성인 것으로 간주되고 요법이 필요하지 않

은 임의의 악성 종양; 및 임의의 유형의 완전히 절제된 계내 암종.

- [0218] 9. 계획된 치료 시작일로부터 30일 이내에 생-바이러스 백신 접종을 받음. 생 바이러스를 함유하지 않는 백신은 허용된다.
- [0219] 10. 이전의 6개월 동안 하기 중 임의의 것: 심근 경색 또는 뉴욕 심장 협회 (NYHA) 클래스 III 또는 IV 심부전의 현재 병력, 비제어된 협심증, 비제어된 중증 심실성 빈혈, 또는 급성 허혈의 심전도 증거.
- [0220] 11. QT 연장 증후군 또는 다형성 심실빈맥의 병력이 있고/있거나 QT 연장 증후군의 가족력이 있는 환자.
- [0221] 12. 시토크롬 P450 [CYP]-매개 대사의 강력한 억제제 또는 유도제이거나 또는 CYP 2B6, 3A4 또는 2C19, 2C9 또는 CYP 유전자의 IIC 서브패밀리의 다른 구성원에 의해 대사되고, 과소투약되는 경우 환자에게 상당한 위험을 초래할 수 있는 동반 의약을 복용하고 있는 환자. 개별 사례는 의료용 모니터와 논의할 수 있다.
- [0222] 13. 스크리닝 전 3주 이내에 한약제를 섭취하고, 스크리닝 전 1주 이내에 자몽, 자몽 주스, 석류 주스, 스타 프루트 또는 오렌지 마멀레이드 (세비아 오렌지로 만든 것)를 섭취한 환자 (이러한 식품과 CYP3A 약물-약물 상호작용에 대해 널리 보고된 사례가 있음에 유의해야 함).
- [0223] 14. 지난 12개월 동안 전신 치료가 필요한 활동성 자가면역 질환이 있는 경우 (즉, 질환 조절제, 코르티코스테로이드 또는 면역억제제 사용). 대체 요법 (예를 들어, 1일  $\leq$  10 mg 프레드니솔론 또는 스테로이드 등가물, 티록신, 인슐린, 또는 부신 또는 뇌하수체 기능 부전을 위한 코르티코스테로이드 대체 요법 등)은 전신 치료의 한 형태로 간주되지 않는다. 백반증, 해소된 소아 천식/아토피, 유형 I 진성 당뇨병, 및 자가면역 병태로 인한 잔류 갑상선 기능저하증이 있고 호르몬 대체만 필요한 환자는 제외되지 않는다.
- [0224] 15. 만성 전신 스테로이드 (예를 들어, > 6개월 동안 1일 > 10 mg 프레드니솔론 또는 스테로이드 등가물)를 투여중임. 기관지확장제, 흡입 스테로이드 또는 국소 스테로이드 주사의 간헐적 사용이 필요한 천식 대상체는 본 연구로부터 제외되지 않는다.
- [0225] 16. 요법이 필요한 활동성 전신 감염 (예를 들어, 박테리아, 진균, 바이러스)이 있음.
- [0226] 17. 공지된 활동성 B형 또는 C형 간염이 있다. 활동성 B형 간염은 공지된 양성 HBsAg 결과로서 정의된다. 활동성 C형 간염은 공지된 양성 C형 간염 항체 결과와 공지된 정량적 C형 간염 바이러스 리보핵산 (RNA) 결과가 검정의 검출 하한보다 큰 것으로 정의된다.
- [0227] 18. 임상 시험 요건에 협조하는데 방해가 되는 것으로 공지된 정신과적 또는 약물 남용 장애가 있음.
- [0228] 19. 관리를 돕기 위해 경구 또는 정맥내 스테로이드가 필요한 간질성 폐 질환 또는 폐장염의 병력이 있음. NSCLC의 림프관 전이는 배제되지 않는다.
- [0229] 20. 연구 의약을 복용하는 동안 및 연구 의약의 마지막 투약 후 필요한 피임 지속기간 동안 임신 또는 모유 수유 중이거나 아이를 임신 또는 출산할 예정인 경우.
- [0230] 21. 선행 암 요법으로 인한 국립 암 연구소 (NCI) 유해 사건에 대한 공통 용어 기준 (CTCAE) 등급  $\geq$  2의 진행 중인 급성 임상 AE가 있다 ( $\geq$  등급 3인 경우 제외되는, 탈모증, 말초 신경병증 및 이독성은 제외됨).
- [0231] 22. 지난 6개월 이내에 하기 사건 중 하나 이상이 발생한 경우: 뇌혈관 사고, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 출혈 (CTCAE 등급 3 또는 4), 만성 간 질환 [차일드-푸그(Child-Pugh) 클래스 B 또는 C 기준 충족], 장기 이식.
- [0232] 23. 제1일 전 2주 이내에, 전신 치료 용량의 코르티코스테로이드 (예를 들어, 1일 > 10 mg 프레드니솔론 또는 스테로이드 등가물)를 투여받았음. 국소, 흡입, 비강 및 안과용 스테로이드는 급성 병태 (예를 들어, 천식, 옷나무 접촉 피부염)의 단기 치료에 허용되고; 다른 면역억제제의 경우, 제외 용량 및 지속기간은 의료용 모니터와 협의하여 결정될 것이다.
- [0233] 24. 조사자의 의견에 따라 잠재적으로 환자의 안전성 또는 순응도를 손상시킬 수 있거나 또는 환자의 성공적인 임상 연구 완료를 방해할 수 있는 임의의 다른 의학적 또는 개인적 병태가 있는 경우.
- [0234] **치료 및 연구 참여 지속기간**
- [0235] 1b 상 안전성 실행 평가 기간의 예상 지속기간은 1 사이클 (3주)이며 환자는 사건 스케줄에 따라 연구를 계속한다. 1b 상 안전성 실행 및 2 상의 모든 환자는 조사자의 임상적 판단에 따라 질환 진행, 견딜 수 없는 독성, 동의 철회, 또는 임의의 다른 사유가 있을 때까지 치료를 계속한다. 질환의 진행을 경험하기 전에 치료를 중단

한 환자는 PD가 발생할 때까지, 환자가 추가 추적에 대한 동의를 철회할 때까지, 또는 새로운 항신생물 요법을 시작할 때까지 치료를 중단한다. 의료용 모니터와 협의한 후, 단일 작용제로서 또는 펌브롤리주맵과 조합한 화학식 I의 화합물은 PD에 대한 기준을 충족하지만 조사자의 의견으로는 혜택을 받고 있는 환자에 대해 계속될 수 있다.

- [0236] 모든 환자가 어떤 이유로든 연구 중 치료를 중단하거나, 30-일 또는 90-일의 안전성 추적 기간을 완료하였거나, 질환 진행 기간에 대한 추적을 완료하였거나, 또는 연구가 조기 종료된 경우에, 연구 종료 발생할 것이다.
- [0237] **용량 발견: 1b 상 안전성 실행**
- [0238] 1b 상 안전성 실행 동안, 3명의 환자 그룹이 3주마다 200 mg IV의 고정 용량으로 펌브롤리주맵과 조합한 화학식 I의 화합물의 내약성을 확인하기 위해 3+3 용량 발견 설계에 등록된다. 처음 3명의 환자는 하기 기재된 바와 같이 연구 약물을 받게 된다 (각각의 환자에 대한 용량 선택). 사이클 1의 완료 시, 안전성 검토 위원회는 DLT 기준 (표 5), 안전성 데이터, 및 PK 데이터에 따라 조합의 내약성을 평가한다. 조합의 내약성에 따라, 사이클 1 이후 내약성의 추가 평가 및 RP2D의 결정을 위해 3명의 환자로 구성된 부가의 그룹이 화학식 I의 화합물과 동일하거나 감량된 용량으로 등록된다. 1b 상 안전성 실행 동안, DLT (표 2)의 발생은 하기와 같이 펌브롤리주맵과 조합한 화학식 I의 화합물의 RP2D를 결정한다:
- [0239] 사이클 1 이후, 처음 3명의 환자로부터의 ≤1개의 DLT가 SRC 평가 및 결과에 기초하여 결정되는 경우, 추가로 3명의 환자가 펌브롤리주맵과 조합하여 화학식 I의 화합물 BID 용량 200 mg으로 치료된다. 사이클 1 이후, 그러한 용량으로 치료받은 6명의 환자로부터의 ≤1개의 DLT가 SRC 평가 및 결과에 기초하여 결정되는 경우, 화학식 I의 화합물 BID 용량 200 mg 조합 레지멘이 RP2D로 선언되고, 1b 상 안전성 실행이 완료된 것으로 간주되고 2상이 등록된다.
- [0240] 사이클 1 이후, 3명의 환자로부터의 ≥2개의 DLT가 SRC 평가 및 결과에 기초하여 결정되는 경우, 추가로 3명의 환자가 펌브롤리주맵과 조합하여 화학식 I의 화합물 BID 100 mg의 감량 용량으로 등록된다.
- [0241] 사이클 1 이후, 새로 등록된 3명의 환자로부터의 ≤1개의 DLT가 SRC 평가 및 결과에 기초하여 결정되는 경우, 추가로 3명의 환자는 펌브롤리주맵과 조합하여 화학식 I의 화합물 100 mg BID 용량으로 치료될 것이다. 사이클 1 이후, 그러한 용량으로 치료받은 6명의 환자로부터의 ≤1개의 DLT가 SRC 평가 및 결과에 기초하여 결정되는 경우, 펌브롤리주맵과 조합한 화학식 I의 화합물 100 mg BID 용량이 RP2D로 선언되고 1b 상 안전성 실행이 완료된 것으로 간주되고 2상이 등록된다. 그러한 용량으로 치료받은 6명의 환자로부터의 ≥2개의 DLT가 SRC 평가 및 결과에 기초하여 결정되는 경우, 펌브롤리주맵과 조합한 화학식 I의 화합물 100 mg BID 용량은 내약성이 없다고 선언되고 연구는 진행되지 않을 것이다.
- [0242] 사이클 1 이후, 새로 등록된 3명의 환자로부터의 ≥2개의 DLT가 SRC 평가 및 결과에 기초하여 결정되는 경우, 펌브롤리주맵과 조합한 화학식 I의 화합물 100 mg BID 용량은 내약성이 없다고 선언되고 연구는 진행되지 않을 것이다.
- [0243] **용량 제한 독성**
- [0244] 화학식 I의 화합물의 용량 증량은 본 연구 동안 허용되지 않을 것이다. 화학식 I의 화합물의 출발 용량은 DLT의 발생률에 기초하여 1b 상 안전성 실행 동안 100 mg PO BID로 감량될 수 있다 (표 5).
- [0245] 진행 중인 1 상 증량 연구에서 가장 흔한 화학식 I의 화합물 치료 관련 AE는 각각 이상미각 또는 미각 장애 (36%), 식욕 감소 (15%), 피로 (14%), 메스꺼움 (12%), 및 빈혈, 변비, 설사 및 체중 감소 (10%)이다.
- [0246] 단일 작용제로서 펌브롤리주맵을 사용한 경우에 관찰되는 가장 흔한 치료 관련 AE (>20%에서 보고됨)는 피로, 근골격계 통증, 식욕 감소, 가려움증, 설사, 메스꺼움, 발진, 발열, 기침, 호흡곤란, 변비, 통증 및 복통을 포함한다 (Merck 2021). 키노트-010 연구 (n=682)에서 펌브롤리주맵을 2차 또는 3차 요법으로서 투여받은 NSCLC 환자의 안전성 프로파일은 설사, 피로, 식욕 감소, 간 효소 상승, 폐렴 및 폐장염을 포함하였다. 복용 중단으로 이어진 유해 반응은 환자의 8%에서 발생했으며 폐장염이 가장 흔한 것이었다 (1.8%).
- [0247] 펌브롤리주맵 및 화학식 I의 화합물이 상이한 제거 메커니즘을 가지며 약물-약물 상호작용 (DDI)이 예상되지 않더라도, 이용가능한 데이터에 기초하여, 잠재적 중복 독성은 피로, 식욕 감소 및 GI 증상, 예컨대 메스꺼움, 변비 및 설사를 포함한다.
- [0248] DLT는 표 5에 제시되어 있으며 조사자가 적어도 화학식 I의 화합물 및/또는 펌브롤리주맵과 관련이 있을 가능성

이 있는 것으로 간주하는 사이클 1의 하기 사건 중 임의의 것으로서 정의된다. 국립 암 연구소 유해 사건에 대한 공통 용어 기준 버전 5.0이 사용된다 (NCI CTCAE v5.0).

[0249] 표 5: 용량 제한 독성 (화학식 I의 화합물)

독성	하기 기준 중 임의의 것
혈액학	≥38.5°C (101.3°F)의 열이 있는 등급 3 호중구감소증.
	>5일 동안 지속되는 등급 4 호중구감소증
	임상적으로 유의미한 출혈을 동반하거나 ≥5일 동안 투여 중단이 필요한 등급 4 혈소판감소증 또는 등급 3 혈소판감소증
간담도	≥CTCAE 등급 3 총 빌리루빈
	CTCAE 등급 2 총 빌리루빈 및 CTCAE 등급 2 ALT 또는 AST
	≥CTCAE 등급 3 ALT 또는 AST
ECG QT 간격	수정된 QT 간격 (QTcF 간격) ≥501 msec 또는 동일한 방문에서 수행된 ≥2 ECG에서 당일 >60 msec의 투약 전 기준선으로부터의 QTcF 변동.
위장	최적의 항구토제 또는 지지 요법에도 불구하고 ≥72시간 지속되는 ≥CTCAE 등급 3 메스꺼움 또는 구토
	최적의 지사제 또는 지지 요법에도 불구하고 ≥72시간 지속되는 ≥CTCAE 등급 3 설사
면역-관련 독성	지속기간 또는 최적의 항구토제/지지 치료 요법에 관계없는 ≥CTCAE 등급 3 메스꺼움, 구토 또는 설사
	최적의 치료에도 불구하고 >7일 지속되는 등급 2 폐장염
	등급 3 폐장염
다른 AE	코르티코스테로이드 치료에도 불구하고 >7일 동안 지속되는 등급 3 면역-관련 독성
	임의의 지속기간의 등급 4 면역-관련 독성
	≥CTCAE 등급 3 독성 (하기에 언급된 제외 사항 제외)
DLT 기준에 대한 예외	임상적으로 허용할 수 없는 위험으로 조사자의 의견과 의료 모니터에 동의한 임의의 다른 ≥등급 2 독성
	사이클 2를 시작하는 데 장기 지연 (>14일)을 초래하거나 사이클 2를 시작하기 전에 영구적인 중단을 초래하는 임의의 AE
	임의의 등급 5 독성
DLT 기준에 대한 예외	5일 이내에 ≤등급 1로 개선되는 등급 3 피로
	약물 중단 후 7일 이내에 <등급 1 또는 기준선으로 해소되는 등급 3 전해질 장애 (보충 허용)

약어: ALT = 알라닌 트랜스아미나제; AST = 아스파르테이트 트랜스아미나제; CTCAE = 유해 사건에 대한 통상 용어 기준; DLT = 용량 제한 독성; ECG = 심전도; QTcF = 프리테리시아 공식으로 보정된 QT 간격

[0250]

[0251]

특정 그룹에 이전의 DLT가 있고 동일한 코호트 또는 이전의 코호트에서 등급 3 irAE가 있는 경우, 그 코호트 내의 환자의 추가 등록 및 치료는 등급 3 irAE의 결과를 기다리는 동안 최대 21일 동안 유지되어야 한다. 등급 3 irAE가 21일 이내에 ≤등급 1로 해소되지 않는 경우, 이는 DLT로 간주되며 이러한 코호트 등록을 중단해야 한다.

[0252]

**치료 조합: 화학식 I의 화합물과 펩브롤리주맙**

[0253]

비임상 연구는 PD-1 억제제와 조합한 화학식 I의 화합물의 임상 평가를 뒷받침한다. 비임상 결과에 기초하여, 화학식 I의 화합물에 펩브롤리주맙을 부가하는 것은 유형 I 인터페론 신호전달 억제제의 중단에서 방출을 촉발함으로써 PD-1 억제제를 사용한 치료에 대한 2차 내성이 발생한 환자에서 재감작을 향상시킬 수 있다. 이러한 조합으로 생성된 비임상 데이터는 새로운 치료 레지멘의 기초를 형성하고 2차 내성이 발생한 진행성 전이성 SCCL 환자가 새로운 치료 옵션에 접근할 수 있는 기회를 제공한다.

[0254]

안전성의 관점에서, 화학식 I의 화합물은 진행 중인 최초의 인간 1 상 임상 시험에서 50명의 환자에게 투여되었으며 유리한 안전성 프로파일을 갖는 것으로 입증되었다. 전반적으로, 화학식 I의 화합물의 안전성 프로파일은 펩브롤리주맙과의 조합에 대해 RP2D에서 관리가능한 것으로 간주된다.

[0255]

irAE를 포함한, 모노클로날 항체로서의 펩브롤리주맙의 독성 프로파일은 널리 공지되어 있으며 관찰된 화학식 I의 화합물의 최근에 생겨난 프로파일과 상이하다. 그러나, 화학식 I의 화합물이 또한 면역 조정제로서 작용한다는 사실을 감안할 때, 상기 조합과 중복되는 독성에 대한 임의의 가능성은, 만약 발생한다면, 일상적인 임상

관찰, 실험실 시험, 및 필요한 경우 임상 병리학적 평가를 통해 클리닉에서 모니터링될 수 있을 것으로 예상된다.

[0256] 웹브롤리주맵에 대한 이용가능한 데이터와, 이것이 이화작용에 의해 제거된다는 지식을 고려해 볼 때, 상기 조합을 사용한 경우에 DDI가 발생하지 않을 것으로 예상된다. 그러나, PK 및 화학식 I의 화합물의 노출 반응에 대한 조합 치료의 효과를 배제할 수 없으므로, 간헐적 샘플링이 수행될 것이다.

[0257] **연구 약물 패키징 및 라벨링**

[0258] 화학식 I의 화합물의 각각의 병은 경구 투여용 100 mg 정제 30개를 함유한다.

[0259] 웹브롤리주맵 주사제의 각각의 바이알은 4 mL의 용액 중 100 mg의 웹브롤리주맵을 함유한다 (25 mg/mL). 각각의 1 mL 용액은 25 mg의 웹브롤리주맵을 함유하며 하기 성분으로 제형화된다: L-히스티딘 (1.55 mg), 폴리소르베이트 80 (0.2 mg), 수크로스 (70 mg), 및 주사용 정제수, USP.

[0260] **연구 약물 공급, 수령 및 저장**

[0261] 자격을 갖춘 직원이 수령하면, 화학식 I의 화합물은 실온 (15-30°C, 59-86°F)에서 저장해야 한다.

[0262] 자격을 갖춘 현장 직원이 수령하면, 웹브롤리주맵은 빛으로부터 보호하기 위해 원래 상자에 넣어 2°C 내지 8°C (36°F 내지 46°F)로 냉장 저장해야 한다. 웹브롤리주맵은 동결시키거나 진탕시키면 안 된다.

[0263] **연구 약물 제조 및 투여**

[0264] 화학식 I의 화합물과 웹브롤리주맵 치료가 일치하는 날에는 웹브롤리주맵 주입 전에 화학식 I의 화합물을 투여한다.

[0265] 화학식 I의 화합물은 경구 투여를 위한 100 mg 정제로서 공급되며 제조가 필요하지 않다. 화학식 I의 화합물은 경구로 BID 투여될 것이다. 화학식 I의 화합물의 각각의 용량은 공복 상태에서 매일 동일한 시간 (즉, 마지막 음식 섭취 후 적어도 2시간 및 다음 음식 섭취 전 적어도 1시간)에 복용해야 하며, 각각의 용량은 12시간 (±4시간) 간격을 두어야 한다. 환자가 이러한 ±4시간 기간을 놓친 경우, 투여를 생략하고 누락된 투여로서 문서화해야 한다. 화학식 I의 화합물은 통제로 삼켜야 하며 커팅하거나, 부수거나 씹어서는 안 된다. 치료 과정 중에 구토가 발생하면, 그 다음 예정된 투약 전에 환자에게 재투약하는 것이 허용되지 않는다.

[0266] 웹브롤리주맵은 제조업체의 제품 라벨에 기재된 구체적 방식으로 제조 및 투여된다. 환자는 Q3W IV 주입으로 200 mg 웹브롤리주맵을 받게 된다. 웹브롤리주맵은 30분의 기간에 걸쳐 IV로 투여해야 한다. 조사자는 주입 시간이 가능한 한 30분에 가깝게 되도록 모든 노력을 기울여야 한다. 그러나, 주입 펌프가 현장마다 가변적이라는 점을 감안할 때, -5분 및 + 10분의 기간이 허용된다 (즉, 주입 시간은 30분이다: -5분/+10분). 따라서, 프로토콜-명시된 주입 지속기간을 준수하려면 주입 시작 및 정지 시간을 기록해야 한다. 웹브롤리주맵은 단지 관리상의 이유로 인해 각각의 치료 사이클의 제1일 이후 3일까지 투여할 수 있다.

[0267] **각각의 환자에 대한 용량 선택**

[0268] 화학식 I의 화합물은 화학식 I의 화합물에 대한 최초의 인간 대상 1 상 증량 시험에서 내약성이 우수했으며, 이러한 시험으로부터의 데이터는 1b 상 안전성 실험에서 초기 200 mg BID 용량을 뒷받침해준다. 용량은 표 6에 제시된 바와 같이 연구 동안 관찰된 독성으로 인해 감량될 수 있다.

[0269] **표 6: 용량 감소 스케줄**

화학식 I의 화합물 용량 수준	용량	경로 및 빈도
0 (출발 용량)	200 mg	PO BID
-1	100 mg	PO BID
-2	100 mg	PO QD

약어: BID = 1일 2회; PO = 구강으로 (경구로); QD = 매일

[0270]

[0271] 일반적으로, 등급 1 사건이 발생하는 경우, 화학식 I의 화합물을 계속 사용하되 환자를 더 면밀히

모니터링한다. 등급 2 이상의 경우, 화학식 I의 화합물을 보류하거나 중단할 수 있다. 환자는 켈브롤리주맵의 투여로 인해 irAE가 있는 경우 단일 작용제 화학식 I의 화합물로 치료 중 상태를 유지할 것이다.

[0272] 상이한 종양 유형에서 켈브롤리주맵에 대한 200 mg IV Q3W 레지멘의 승인을 뒷받침하는 통합된 증거가 있다. 효과와 안전성에 대한 노출-반응 관계가 유지되었고 레지멘이 승인되었으며 제조업체의 라벨링에 따라 널리 사용되도록 채택되었다.

[0273] 고정 용량의 켈브롤리주맵을 사용하면 투약 레지멘이 간소화되고 화학식 I의 화합물과 조합하여 사용될 때 투약 오류 가능성이 감소한다.

[0274] 표 7은 화학식 I의 화합물 또는 켈브롤리주맵으로 인한 irAE에 대한 모니터링 및 용량 변형 가이드라인을 표시한다.

[0275] 표 7: 화학식 I의 화합물 및 켈브롤리주맵으로 인한 면역-관련 유해 사건에 대한 모니터링 및 용량 변형 가이드라인

유해 반응	중증도	치료 변형
결장염	등급 2 또는 3 설사 또는 결장염	보류*
	등급 4 설사 또는 결장염	영구 중단
폐장염	등급 1 폐장염	계속 진행하되 면밀히 모니터링
	등급 2 폐장염	보류*
	등급 3 또는 4 폐장염	영구 중단
간염	등급 1: AST, ALT, 총 빌리루빈 >ULN - 1.5× ULN	계속 진행함; 매주 1-2회 모니터링
	등급 2: AST 또는 ALT >3.0 내지 ≤5× ULN 및/또는 총 빌리루빈 >1.5 내지 ≤3× ULN	보류* 모니터링 빈도를 3일마다로 증가시킴. 증가되거나 증상이 나타나면 스테로이드를 시작함. 또는 중단
	등급 3 또는 4: AST 또는 ALT >5× ULN 및/또는 총 빌리루빈 >3× ULN	영구 중단
뇌하수체염	등급 2 또는 3 뇌하수체염	보류*
	등급 4 뇌하수체염	영구 중단
부신 기능부진	등급 2 부신 기능부진	보류*
	등급 3 또는 4 부신 기능부진	영구 중단
유형 I 진성 당뇨병	등급 3 고혈당증	보류*
	등급 4 고혈당증	영구 중단
신염 / 신장 기능장애	혈청 크레아티닌 >1.5× 최대 6× ULN	보류*
	혈청 크레아티닌 >6× ULN	영구 중단
피부	등급 3 발진 또는 의심되는 스티븐스-존슨 증후군 (SJS) 또는 독성 표피 괴사용해 (TEN)	보류*
	등급 4 발진 또는 확진된 SJS 또는 TEN	영구 중단
뇌염	새로운 발병 중증도 또는 중증 신경학적 징후 또는 증상	보류*
	면역-매개 뇌염	영구 중단

\* 코르티코스테로이드 테이퍼링 후 완전 또는 부분 해소 (등급 0 내지 1)를 보이는 환자의 경우, 감소된 용량으로 화학식 I의 화합물을 재개함. 스테로이드를 시작한지 21일 이내에 완전히 또는 부분적으로 해소되지 않거나 스테로이드를 시작한지 21일 이내에 프레드니손을 1일 10 mg 이하 (또는 등가물)로 감소시킬 수 없는 경우 화학식 I의 화합물을 영구적으로 중단함.

약어: ALT = 알라닌 트랜스아미나제; AST = 아스파르테이트 트랜스아미나제; SJS = 스티븐스-존슨 증후군; TEN = 독성 표피 괴사용해; ULN = 정상의 상한치

[0276]

[0277] 켈브롤리주맵 용량 감소는 허용되지 않는다. 켈브롤리주맵 치료는 독성으로 인해 방해받거나 또는 중단될 수 있거나, 내과적/외과적 사건 또는 연구 요법과 관련되지 않은 물류상의 이유 (예를 들어, 선택적 수술, 관련 없는 의학적 사건, 환자 휴가 및/또는 휴일)의 경우 중단될 수 있다. 후원자와 달리 논의하지 않는 한, 환자는 예정된 중단 후 3주 이내에 연구 요법을 다시 시작해야 한다. 중단 이유는 환자의 연구 기록에 문서화해야 한다.

[0278] 조합 치료-관련 독성으로 인해 켈브롤리주맵 투약이 보류되는 경우, 환자는 하기 예정된 투약 약속 시 또는 표

8에 기재된 바와 같이 독성이 개선되었을 때 투약을 재개할 수 있다.

[0279] 펌브롤리주맵은 조합 치료-관련 등급 4 혈액학적 독성, 실험실 이상을 포함한  $\geq$  등급 3의 비혈액학적 독성, 및 중증 또는 생명을 위협하는 AE의 경우에 보유된다 (표 8).

[0280] 표 8: 조합 치료-관련 유해 사건에 대한 펌브롤리주맵 용량 변형 가이드라인

독성	등급	치료 보유	치료 재개 시기	치료 재개 스케줄	환자 중단 (후원자와 협의 후)
혈액학적 독성	1,2,3	없음	N/A	N/A	N/A
	4	있음	독성이 등급 0 또는 1로 해소됨		마지막 주입 후 12주 이내에 독성이 해소되지 않음
비-혈액학적 독성	1	없음	N/A	N/A	N/A
	2	지속적인 증상의 경우 보류를 고려함	독성이 등급 0 또는 1로 해소됨	임상적 AE가 4주 이내에 해소될: 스케줄에 따라 다시 시작함  임상적 AE가 4주 이내에 해소되지 않음: 그 다음 사이클의 시작을 연기하는 것을 고려함	마지막 주입 후 12주 이내에 독성이 해소되지 않음
	3, 4	있음	독성이 등급 0 또는 1로 해소됨	그 다음 사이클의 시작을 3주만큼 지연함 (즉, 1 치료 사이클 지연)	마지막 주입 후 12주 이내에 독성이 해소되지 않음

입의의 중증이거나 생명을 위협하는 사건의 경우 영구 중단을 고려해야 함  
약어: N/A = 해당 없음

[0281]

[0282] 펌브롤리주맵의 투여량은 키트루다(Keytruda) (펌브롤리주맵)에 대한 FDA 처방 정보, 참조 ID: 4308423에 명시된 바와 같이 추가로 변형할 수 있다. ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/125514s0461b1.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125514s0461b1.pdf)).

[0283] 마지막 주입 후 12주 이내에 독성이 등급 0-1로 해소되지 않으면, 후원자와 협의한 후 펌브롤리주맵을 중단해야 한다. 약물-관련 유해 사건을 관리하기 위해 코르티코스테로이드가 필요한 환자는 펌브롤리주맵 투약을 재개하기 위해 프레드니손 1일  $\leq$  10 mg에 상응하는 용량을 투여받아야 한다. 더욱이, 약물-관련 유해 사건을 관리하기 위해 코르티코스테로이드 용량을 마지막 펌브롤리주맵 투약 후 12주 이내에 1일  $\leq$  10 mg의 프레드니손과 등가의 수준으로 감소시킬 수 없는 경우에는, 본 시험에서 치료를 계속할 수 있는 환자의 능력에 관하여 조사자와 후원자 간의 논의가 촉발되어야 한다. 조사자와 후원자의 동의 하에, 실험실 AE가 12주 후에도 여전히 등급 2인 환자는, 무증상이며 제어된 경우에만 본 시험에서 치료를 계속할 수 있다. 환자가 등급 2 갑상선 기능저하증 또는 등급 2 갑상선 기능항진증을 관리하기 위해 글루코코르티코이드가 아닌 지지 의약을 처방받는 경우, 환자가 무증상이고 지지 의약에 대해 임상적으로 안정적인 한, 환자는 연구 의약을 계속 받을 수 있다.

[0284] 등급 3, 등급 4, 또는 지속적인 (> 4주) 등급 2 약물-관련 AE를 경험한 펌브롤리주맵을 계속 투여받는 환자에서는, 일단 환자가 AE에서 등급 0-1로 회복되면, 그 다음 사이클의 시작이 3주만큼 지연될 수 있다 (즉, 1 치료 사이클 지연). 그러나, 등급 3 또는 4 폐장염, 또는 지속적인 (> 4주) 등급 2 약물-관련 폐장염의 선행 에피소드로 인한 재투여 시험 후 재발성의 지속적인 (> 4주) 등급 2 약물-관련 폐장염을 경험한 환자에서는, 펌브롤리주맵을 영구적으로 중단해야 한다.

[0285] 펌브롤리주맵의 재투여 시험 시 동일한 등급 또는 그 초과와 동일한 AE(들)의 재발을 경험한 환자의 경우에는, 환자가 본 시험을 계속해야 하는지 여부를 결정하기 위해 후원자와 조사자 간의 협의가 이루어져야 한다. 그러나 펌브롤리주맵의 재투여 시험 시 동일한 등급 또는 그 초과와 동일한 SAE가 재발하는 환자의 경우, 환자는 연구 약물을 중단해야 한다.

[0286] 펌브롤리주맵 노출과 연관된 유해 사건 (심각하지 않은 것과 심각한 것 둘 다)은 면역학적 병인을 나타낼 수 있

다. 이러한 유해 사건은 첫 번째 투약 직후 또는 마지막 치료 투약 후 몇 달 후에 발생할 수 있다.

- [0287] **약동학 및 질환 평가를 위한 실험실 평가**
- [0288] 혈장 내 화학식 I의 화합물 농도를 평가하기 위해 일련의 혈액 샘플이 채취될 것이다. 명시된 기간 동안 언제 든지 샘플을 수집할 수 있다. 수집 당일의 시간이 기록된다.
- [0289] PK 분석을 위한 혈액 샘플은 하기 시점 (사이클 (C); 일 (D))에서 수득될 것이다:
- [0290] ● 1b 상 안전성 실험:
- [0291] ○ C1D1
- [0292] ■ 화학식 I의 화합물을 투약한 후
- [0293] ■ 투약 후 1-2시간 (±5분)
- [0294] ■ 투약 후 4시간 (- 30분 / + 2시간)
- [0295] ○ C1D8
- [0296] ○ 화학식 I의 화합물을 투약하기 전
- [0297] ○ 화학식 I의 화합물을 투약한 후
- [0298] ■ 투약 후 1-2시간 (±5분)
- [0299] ○ C1D15
- [0300] ○ 화학식 I의 화합물을 투약하기 전
- [0301] ■ 화학식 I의 화합물을 투약한 후
- [0302] ■ 투약 후 1-2시간 (±5분)
- [0303] ○ C2D1
- [0304] ○ 화학식 I의 화합물을 투약하기 전
- [0305] ● 2 상:
- [0306] ○ C1D1
- [0307] ○ 화학식 I의 화합물을 투약한 후
- [0308] ■ 투약 후 1-2시간 (±5분)
- [0309] ■ 투약 후 4시간 (- 30분 / + 2시간)
- [0310] ○ C1D15
- [0311] ○ 화학식 I의 화합물을 투약하기 전
- [0312] ■ 화학식 I의 화합물을 투약한 후
- [0313] ■ 투약 후 1-2시간 (±5분)
- [0314] ○ C2D1
- [0315] ○ 화학식 I의 화합물을 투약하기 전
- [0316] 탐색적 바이오마커 분석을 위해 혈액 샘플과 신선한 종양 샘플을 수집해야 한다. 투약 전 수집된 이러한 혈액 샘플과 종양 조직은 화학식 I의 화합물에 대한 반응과 상관관계일 수 있는 유전적 또는 생화학적 파라미터를 평가하기 위해 분석될 것이다 (예를 들어, 순환 종양 데옥시리보핵산 [DNA], PARP7 mRNA 또는 단백질 수준, 및 잠재적인 리보핵산 [RNA] 발현 프로파일링 또는 충분한 조직 샘플이 이용가능한 경우 기타 분석).
- [0317] 관련 암 유전자에 대한 종양-특이적 유전자형 및/또는 발현 수준 검사는 그러한 데이터가 아직 이용가능하지 않은 환자에 대해서도 수행될 수 있다.

- [0318] 스크리닝 동안 종양 생검 수집에 대한 환자의 동의는 필수이다. 환자의 임상 설정 및 절차를 완료하는 기관에서 사망률 또는 주요 이환율의 위험이 2% 이상인 생검을 수집하는 절차를 활용해서는 안 된다. 스크리닝 전 12주 이내에 수집된 보관 생검 샘플이 기준선 생검으로서 허용된다. 신선한 생검의 수집이 의학적으로 실현가능하지 않거나 신선한 생검이 평가할 수 없는 것으로 간주되는 경우 (예를 들어, 종양이 존재하지 않음), 스크리닝 전 >12주에 수집된 보관 샘플의 제출이 요청될 수 있다.
- [0319] C2D1 (±1주)에 유형 I IFN 반응 (예를 들어, ISG 발현) 및 적응 면역 반응 (예를 들어, CD8+ T 세포, 그랜자임 B 발현)에 대한 영향과 관련된 종양 미세환경의 약력학적 (Pd) 변화를 탐색하기 위해 치료 중 생검의 임의적 수집이 매우 권장된다.
- [0320] 모든 샘플은 적절한 분석이 개발/확인될 때까지 저장된다 (최대 15년까지).
- [0321] 탐색적 Pd 분석을 위한 말초 혈액 샘플이 하기 시점에서 수집된다:
- [0322] 1b 상 안전성 실행
- [0323] C1D1
- [0324] ○ 화학식 I의 화합물을 투약하기 전
- [0325] ○ 화학식 I의 화합물을 투약한 후
- [0326] ■ 투약 후 1-2시간 (±5분)
- [0327] ■ 투약 후 4시간 (±30분)
- [0328] C1D8
- [0329] ○ 화학식 I의 화합물을 투약하기 전
- [0330] C1D15
- [0331] ○ 화학식 I의 화합물을 투약하기 전
- [0332] C2D1
- [0333] ○ 화학식 I의 화합물을 투약하기 전
- [0334] 2 상:
- [0335] C1D1
- [0336] ○ 화학식 I의 화합물을 투약하기 전
- [0337] C1D15
- [0338] ○ 화학식 I의 화합물을 투약하기 전
- [0339] C2D1
- [0340] ○ 화학식 I의 화합물을 투약하기 전
- [0341] **임상 활성 측정**
- [0342] 예정된 시점에서 종양 측정 및 질환 반응을 결정하기 위해 방사선학적 평가에 의해 임상 활성을 측정할 것이다.
- [0343] 방사선학적 평가는 후원자가 지정한 CRO가 종양에서 수집하고 저장한다. 후원자는 차터에 의해 정의된 바와 같이 종양 관독으로 스캔을 독립적으로 검토하도록 선택할 수 있다.
- [0344] 스크리닝 동안, 종양 병변은 하기와 같이 측정가능 대 비-측정가능 및 표적 대 비-표적으로서 분류되어야 한다.
- [0345] 측정가능 대 비-측정가능
- [0346] 측정가능: CT 스캔 또는 임상 검사에 의한 캘리퍼스 측정으로  $\geq 10$  mm 또는 흉부 X-레이로  $\geq 20$  mm로서 적어도 1차원으로 정확하게 측정할 수 있는 병변; 가장 긴 직경을 기록해야 한다.
- [0347] 비-측정가능: 작은 병변 (가장 긴 직경  $< 10$  mm 또는 단축이  $\geq 10$  내지  $< 15$  mm인 병리학적 림프절) 및 진정으

로 비-측정가능한 병변을 포함한 다른 모든 병변.

[0348] 표적 대 비-표적

[0349] 표적: 장기당 최대 2개의 병변, 및 침범된 모든 장기를 대표하는 총 5개 병변까지 측정가능한 모든 병변을 표적 병변으로서 확인하고 스크리닝 시 측정 및 기록한다. 표적 병변은 그의 크기 (즉, 직경이 가장 긴 병변)와 정확한 반복 측정에 대한 적합성을 기준으로 선택해야 한다. 모든 표적 병변에 대한 가장 긴 직경의 총합을 계산하고 eCRF에 기준선 총합 가장 긴 직경으로서 기록한다.

[0350] 비-표적: 표적 병변 (또는 질환 부위)으로서 분류되지 않은 다른 모든 병변을 비-표적 병변으로서 확인하고 eCRF에 기록해야 한다. 비-표적 병변의 측정은 필요하지 않다.

[0351] 측정가능한 질환이 있는 환자의 경우, 질환 반응 평가는 C1D1 이전 28일 이내에 수행하고 C3D1에서 시작하여 매 번 다른 사이클에서 첫 번째 연구 약물 투여 전 5일 내지 투여 후 7일 이내에 반복해야 한다. 1년 후, 질환 반응 평가가 9주마다 시행된다.

[0352] 표적 및 비-표적 병변에서의 질환 반응은 표 9에 기재된 범주 및 기준에 따라 RECIST 가이드라인 버전 1.1을 사용하여 평가될 것이다. 각각의 환자에 대한 최상의 전체 반응은 표 10에서의 범주 및 기준을 사용하여 기록된 일련의 객관적 상태에 대해 문서화된 최상의 반응으로서 보고된다. 비정형 영상화 반응, 예를 들어, 반응 지연, 일시적인 종양 확대에 이어서 수축, 안정적인 크기, 또는 새로운 병변의 초기 출현에 이어서 안정성 또는 반응이 관찰되는 경우, 후원자는 계획되지 않은 부가의 irRECIST 평가를 시행할 수 있다.

[0353] CR 또는 PR이 있는 임의의 환자는 반응을 확인하기 위해 초기 평가 후 4주 동안 반복 평가를 수행해야 한다.

[0354] 표 9: 종양 반응에 대한 고형 종양의 반응 평가 기준 (RECIST) 가이드라인

표적 및 비표적 병변에 대한 질환 반응 기준	
표적 병변의 평가	
완전 반응 (CR):	모든 표적 병변의 소멸.
부분 반응 (PR):	기준선 총합 LD를 기준으로 삼아, 표적 병변의 LD 총합이 적어도 30% 감소함.
안정적 질환 (SD):	치료 시작 이후 가장 작은 LD 총합을 기준으로 삼아, PR에 해당할 만큼 충분히 감소하지도, PD에 해당할 만큼 충분히 증가하지도 않았음.
진행성 질환 (PD):	치료 시작 이후 기록된 가장 작은 LD 총합 또는 하나 이상의 새로운 병변의 출현을 기준으로 삼아, 표적 병변의 LD 총합이 적어도 20% 증가함.
비표적 병변의 평가	
완전 반응 (CR):	모든 비표적 병변의 소멸 및 종양 마커 수준의 정규화.
불완전 반응/ 안정적 질환 (SD):	하나 이상의 비표적 병변(들)의 지속 또는/및 정상 한계 초과 종양 마커 수준의 유지.
진행성 질환 (PD):	하나 이상의 새로운 병변의 출현 및/또는 기존 비표적 병변의 명백한 진행.

문헌 [Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45(2):228-47].

<http://www.eortc.be/recist/documents/RECISTGuidelines.pdf>에서 이용가능함.

약어: CR = 완전 반응; PD = 진행성 질환; PR = 부분 반응; SD = 안정적 질환; LD = 가장 긴 직경.

[0355]

[0356] 표 10: 전체 반응 기준

표적 및 비표적 병변이 있는 환자			
표적 병변	비표적 병변	새로운 병변	전체 반응
CR	CR	없음	CR
CR	비-CR / 비-PD	없음	PR
CR	평가되지 않음	없음	PR
PR	비-PD 또는 모두 평가되지 않음	없음	PR
SD	비-PD 또는 모두 평가되지 않음	없음	SD
평가되지 않음	비-PD	없음	NE
PD	임의의 것	있음 또는 없음	PD
임의의 것	PD	있음 또는 없음	PD
임의의 것	임의의 것	있음	PD
비표적 병변만 있는 환자			
비-표적 병변	새로운 병변	전체 반응	
CR	없음	CR	
비-CR / 비-PD	없음	비-CR / 비-PD	
모두 평가되지 않음	없음	NE	
명백한 PD	있음 또는 없음	PD	
임의의 것	있음	PD	

문헌 [Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45(2):228-47].  
<http://www.eortc.be/recist/documents/RECISTGuidelines.pdf>에서 이용가능함.  
 약어: CR = 완전 반응; NE = 평가할 수 없음; PD = 진행성 질환; PR = 부분 반응; SD = 안정적 질환

[0357]

[0358] 안전성

[0359] 유해 사건 (AE)은 국제의약품 규제 조화 위원회 (ICH) 우수 임상시험 관리기준 (GCP) 가이드라인에서 "의약품을 투여받은 환자 또는 임상 조사 대상체에게서 발생하며 반드시 이러한 치료와 인과관계가 있는 것은 아닌 임의의 부적절한 의학적 발생"으로서 정의되어 있다 (ICH E6:1.2).

[0360] 첫 번째 투약 후 기존 의학적 병태 (예를 들어, 당뇨병, 편두통, 통풍)의 악화는, 그 병태의 중증도, 빈도 또는 지속기간이 증가하거나 상당히 악화된 결과와 연관이 있는 경우에 AE로 간주되어야 한다.

[0361] 연구 등록 전에 계획된 치료 전 상태에 대한 개입 (예를 들어, 선택적 미용 수술) 또는 의료 절차는 AE로 간주되지 않는다.

[0362] 사망의 경우, 사망을 초래한 사건에 대해서만 "치명적"으로 기록한다. 연구가 종료되거나 사망할 때 진행 중인 AE는 "계속 중"으로 기록되어야 한다.

[0363] 조사자는 실험실 시험 결과를 검토하고 개별 환자에서의 비정상적인 값이 기준선으로부터의 유의미한 변화를 나타내는지 여부를 결정할 책임이 있다. 일반적으로, 임상적 유의미성이 없는 비정상적인 실험실 소견 (조사자의 판단에 기준함)은 AE로서 기록해서는 안 되지만; 요법 또는 선행 요법의 조정이 필요한 실험실 값 변화는 AE로 간주된다.

[0364] 본 연구의 목적을 위해, 사망 및 질환 진행 (즉, PD)은 AE로 간주되지 않으며 그렇게 보고되어서는 안 된다. 사망은 하나 이상의 1차 AE의 결과로 간주되고, 질환 진행은 기저 질환의 악화로 간주되며 연구 약물 중단에 대한 기준이다. PD는 AE로서 기록되지 않아야 한다.

[0365] 의심되는 유해 반응은 약물이 AE를 유발했을 합리적인 가능성이 있는 임의의 AE이다. 임상 시험용 신약 신청

(IND) 안전성 보고의 목적상, "합리적인 가능성" 및/또는 적어도 관련 가능성은 약물과 AE 간의 인과 관계를 시사하는 증거가 있음을 의미한다. "의심되는 유해 반응"은 약물에 의해 유발된 임의의 AE를 의미하는 "유해 반응"보다 인과 관계에 관한 확실성이 더 낮다는 것을 의미한다.

[0366] AE 또는 의심되는 유해 반응은 조사자 또는 후원자의 관점에서 하기 결과 중 임의의 것을 초래하는 경우 "심각한" 것으로 간주된다:

- [0367] • 치명적인 경우.
- [0368] • 생명을 위협하는 경우 (즉, 환자를 즉각적인 사망 위험에 빠뜨림).
- [0369] • 입원 (1박) 또는 기존 입원의 연장이 필요한 경우.
- [0370] • 지속적이거나 상당한 장애/무능력을 초래하는 경우.
- [0371] • 연구 환자의 자손에서 선천적 기형/선천적 결함을 초래하는 경우.
- [0372] • 중요한 의학적 사건인 경우; 중요한 의학적 사건은 사망을 초래하지 않거나, 생명을 위협하거나, 또는 입원이 필요할 수 있지만 적절한 의학적 판단에 따라 환자를 위험에 빠뜨릴 수 있고 SAE에 대한 정의에 열거된 결과 중 하나를 방지하기 위해 의학적 또는 외과적 개입이 필요할 수 있는 경우 SAE로 간주될 수 있는 사건이다. 그러한 의학적 사건의 예는 응급실이나 가정에서 집중 치료가 필요한 알레르기성 기관지 경련, 환자 입원을 초래하지 않는 혈액 질환 또는 경련, 또는 약물 의존성 또는 약물 남용의 발생을 포함한다.

[0373] "심각한"에 대한 규제 정의를 충족하는 입원은 의료 시설에서 최소 하룻밤 (≥24시간) 체류하는 것을 포함하는 임의의 환자 병원 입원이다. 심각한 정의 중 하나 (예를 들어, 응급실 방문, 외래 환자 수술, 또는 긴급 조사를 필요로 함)를 충족하지 않는 임의의 AE는 조사자가 SAE로서 분류하기 위한 "중요한 의료 사건" 기준을 충족하는 것으로 간주할 수 있다.

[0374] AE 또는 의심되는 유해 반응이 IB에 열거되어 있지 않거나 이전에 관찰된 특이성 또는 강도로 열거되어 있지 않은 경우; 또는 IB가 필요하지 않거나 이용가능하지 않은 경우, 일반 임상 시험 계획서 또는 보정된 바와 같은 현재 신청서의 다른 곳에 기재된 위험 정보와 일치하지 않는 경우 "예상치 못한" 것으로 간주한다.

[0375] AE 또는 의심되는 유해 반응이 IB에 열거되어 있지 않거나 이전에 관찰된 특이성 또는 강도로 열거되어 있지 않은 경우; 또는 IB가 필요하지 않거나 이용가능하지 않은 경우, 일반 임상 시험 계획서 또는 보정된 바와 같은 현재 신청서의 다른 곳에 기재된 위험 정보와 일치하지 않는 경우 "예상치 못한" 것으로 간주한다.

[0376] 심각하고 예상치 못한 의심되는 유해 반응 (SUSAR)은 하기 정의 중 3가지를 모두 충족하는 임의의 사건이다:

- [0377] 1. 의심되는 유해 반응;
- [0378] 2. 심각함; 및
- [0379] 3. 예상치 못함.

[0380] 연구 약물과 AE 간의 관계는 표 11에 제시된 바와 같은 하기 범주 중 하나를 사용하여 설명될 것이다.

[0381] **표 11: 연구 약물 (화학식 I의 화합물 및/또는 펩트롤리주맵 [개별적으로 또는 조합하여])에 대한 유해 사건 관계의 결정을 위한 기준**

관계	정의
관련됨	연구 약물이 다른 요인보다 AE의 원인일 가능성이 더 높음
관련 가능성 있음	연구 약물 및 기타 요인(들)이 AE의 원인과 동일할 가능성이 있음을 포함하여, 연구 약물이 AE의 원인일 합리적인 가능성이 있음
관련 가능성이 낮음	또 다른 요인이 연구 약물보다 AE의 원인일 가능성이 더 높은 것으로 간주됨
관련 없음	또 다른 요인이 AE의 원인으로 간주됨

[0382] 약어: AE = 유해 사건

[0383] 각각의 AE의 강도는 NCI CTCAE 버전 5.0 (National Cancer Institute 2017)을 사용하여 조사자에 의해 평가되어야 한다.

[0384] NCI CTCAE에 열거되지 않은 AE는 표 12의 범주에 따라 조사자에 의해 평가되어야 한다.

[0385] **표 12: 유해 사건 강도의 결정을 위한 기준**

강도	정의
경도 (등급 1):	무증상 또는 경도 증상; 임상적 또는 진단적 관찰만; 개입이 필요하지 않음.
중등도 (등급 2)	최소한의, 국소 또는 비침습 개입이 필요함; 연령에 맞는 일상 생활의 도구적 활동을 제한함.
중증도 (등급 3):	중증이거나 의학적으로 심각하지만 즉각적으로 생명을 위협하지는 않음; 입원 또는 입원 기간 연장이 필요함; 불능화; 일상 생활의 자기 관리 활동 제한; 일을 하거나 정상적인 일상 활동을 수행할 수 없는 무능력.
생명을 위협하는 (등급 4):	결과: 긴급한 개입이 필요함.
치명적 (등급 5)	AE로 인해 사망

[0386] 약어: AE = 유해 사건

[0387] 각각의 AE의 결과는 표 13의 범주를 사용하여 설명된다.

[0388] **표 13: 유해 사건 결과의 결정을 위한 기준**

결과	정의
후유증 없이 해소됨:	유해 사건이 해소되고 환자가 기준선으로 돌아옴
후유증을 동반한 해소:	유해 사건은 해소되었지만 환자에게 잔여 문제 (예를 들어, 기능적 결함, 통증)가 남아 있음
해소됨	마지막 관찰에서, 유해 사건이 개선되고 있었음.
해소되지 않음	마지막 관찰에서, 유해 사건은 변화되지 않았음.
사망 (치명적)	조사자의 판단에 따라 사망의 주요 원인인 한 가지 AE에 사용됨
공거되지 않음	유해 사건의 발생 (초기 관찰 또는 보고) 후 관찰이 없었음

[0389] 약어: AE = 유해 사건

[0390] 각각의 AE에 대해, 조사자는 표 14의 범주에 따라 연구 약물 (화학식 I의 화합물 또는 펩트롤리주맵)의 투여와 관련하여 취해진 조치를 표시할 것이다.

[0391] **표 14: 유해 사건의 결과로서 취해진 연구 약물 조치**

조치	정의
중단 (철회)	연구 약물이 AE로 인해 영구적으로 중단됨
투약 중단	연구 약물 레지멘은 일시적으로 중단됨으로써 변형되었으며, 즉 하나 이상의 용량이 투여되지 않았지만, 약물이 영구적으로 중단되지는 않았음
용량 감소	연구 약물 레지멘은 감산, 즉 빈도, 강도 또는 양을 감소시킴으로써 변형되었음
없음	연구 약물 투여에 변화 없음

[0392] 약어: AE = 유해 사건; 즉 = 다시 말해서

[0393] 화학식 I의 화합물 및/또는 펩트롤리주맵을 투여받은 참가자에서 검출되거나 또는 화학식 I의 화합물 및/또는 펩트롤리주맵을 투여받은 참가자의 기준선에 비해 유의미하게 악화되는 임상적으로 유의미한 비정상적인 실험실 소견 또는 기타 비정상적인 진단 평가 (예를 들어, ECG, 활력 징후 등)는 AE로서 보고된다. 임상적 유의미성은 조사자의 판단에 기초하지만 전형적으로 적극적인 의학적 관리가 필요하거나 임상 징후와 연관되는 소견을 포함한다.

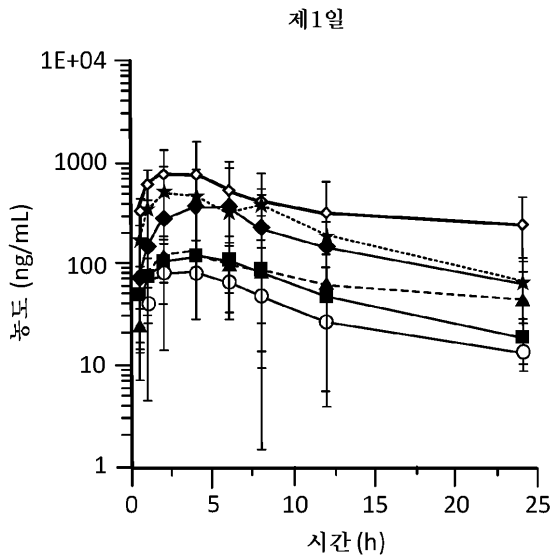
[0394] 환자가 연구 약물을 투여받는 동안 또는 환자의 마지막 연구 약물 투여 후 30일 이내에 발생하는 임신 (여성 연구 환자 또는 남성 연구 환자의 파트너)은 심각한 것으로 간주되지 않지만, 상기 기재된 SAE와 동일한 절차를 사용하여 보고되어야 한다.

[0395] AE는 연구 약물 투여의 첫 번째 투약 시점부터 연구 약물의 마지막 투약 후 30일까지 본 연구에서 수집되고 기록될 것이다. irAE의 수집 및 기록은 연구 약물의 마지막 투약 후 90일 동안 계속될 것이다. 직접적인 접촉을 통해 유해 사건을 수집하고 기록하기 위해 모든 노력을 기울일 것이다.

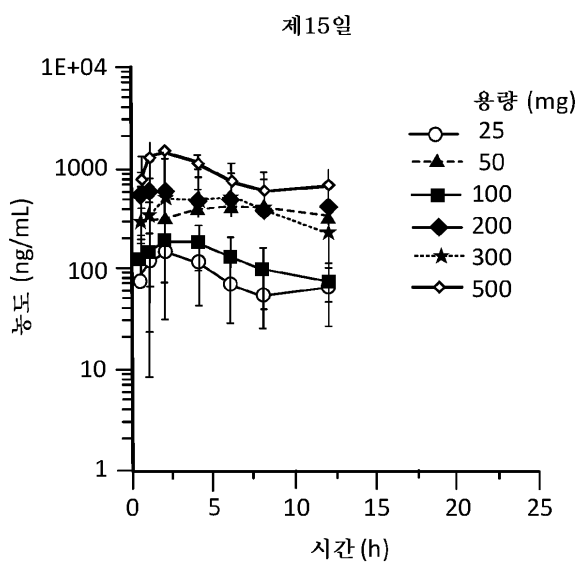
[0396] 본원에 기재된 것에 더하여, 본 발명의 다양한 변형이 전술한 설명으로부터 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 그러한 변형은 또한 첨부된 청구 범위 내에 있는 것으로 의도된다. 모든 특허, 특허 출원 및 간행물을 포함하여 본 개시에 인용된 각각의 참고문헌은 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.

도면

도면1a



도면1b



도면2

용량 (mg)	인_공형	치료_ID	AUC0-12 hr*ng/mL			AUClast hr*ng/mL			C <sub>min</sub> ng/mL		C <sub>max</sub> ng/mL		T <sub>max</sub> h				
			Min	Max	기하_평균	Min	Max	기하_평균	평균	Min	Max	평균	Min	Max			
25	1	사이클 1	259.15	1114.12	548.51	259.15	1471	659.26	12.38	9.74	14.8	96.97	48.7	155	2.67	2	4
50	1	사이클 1	607.35	1873.52	996.09	720.56	3482.02	1510.63	45.34	8.48	105	147.7	84.5	200	3.6	2	8
100	1	사이클 1	449.31	2007.92	909.63	701.19	2890.44	1220.24	19.15	8.15	32.8	156.83	79.4	255	3.57	1	6
200	1	사이클 1	319.73	9476.08	1913.6	508.53	12253.82	2777.58	65.52	13.5	131	443.63	70.8	1380	3	1	6
300	1	사이클 1	2299.47	5112.07	3901.41	3395.35	6984.77	5274.57	65.7	24.8	104	658	478	801	4	2	8
500	1	사이클 1	2900.92	12168.66	4821.82	4531.82	19126.51	7343.32	247.33	117	490	894.67	487	1670	2	1	4
25	15	사이클 1	366.02	1406.51	826.99	300.92	1406.51	774.73	52.57	24	94.9	143.47	69.4	212	1.17	0.5	2
50	15	사이클 1	711.65	10035	2517.85	711.65	10035	2517.85	335.33	49.6	857	432	107	957	433	1	8
100	15	사이클 1	801.78	2308.67	1433.95	801.78	2308.67	1433.95	72.62	28.7	104	239.17	127	338	2.17	1	4
200	15	사이클 1	949.51	16050	3309.36	949.51	16050	3309.36	398.92	50.1	1410	634	142	1800	2.3	0.5	6
300	15	사이클 1	3240.57	7404.43	4278.17	3240.57	7404.43	4278.17	228.33	151	362	736	431	1170	3.33	2	6
500	15	사이클 1	9338.98	11152.96	10205.75	9338.98	11152.96	10205.75	866	458	874	1515	1440	1590	1.5	1	2

도면3

